Sinteza i kompleksacijska svojstva glikokonjugata kaliks[4]arena

Cindro, Nikola

Doctoral thesis / Disertacija

2017

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:984774

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb



Sveučilište u Zagrebu

Prirodoslovno-matematički fakultet

NIKOLA CINDRO

SINTEZA I KOMPLEKSACIJSKA SVOJSTVA GLIKOKONJUGATA KALIKS[4]ARENA

DOKTORSKI RAD

Mentori: prof. dr. sc. Vladislav Tomišić
prof. dr. sc. Leo Frkanec

Zagreb, 2017.



University of Zagreb

Faculty of Science

NIKOLA CINDRO

SYNTHESIS AND COMPLEXATION PROPERTIES OF CALIX[4]ARENE GLYCOCONJUGATES

DOCTORAL THESIS

Supervisor: Prof. Vladislav Tomišić
Prof. Leo Frkanec

Zagreb, 2017

Ova disertacija izrađena je u Zavodu za fizikalnu kemiju Kemijskog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Vladislava Tomišića i prof. dr. sc. Lea Frkanca

ZAHVALE

Srdačno se zahvaljujem svojim mentorima prof. dr. sc. Vladislavu Tomišiću i dr. sc. Leu Frkancu na podršci, strpljenju, savjetima i svemu što me naučili tijekom izrade ovog rada.

Posebno bih zahvalio izv. prof. dr. sc. Vesni Petrović Peroković na pomoći i korisnim savjetima oko pisanja rada.

Zahvalio bih se i Dajani Barišić, Josipu Požaru, Nikoli Bregoviću i Katarini Pičuljan na pomoći tijekom izrade rada, kao i na vrlo ugodnom društvu.

Na ugodnoj atmosferi i pomoći hvala svim djelatnicima Zavoda za fizikalnu kemiju, pogotovo Mirjani, Valentini i Đurđici na svakodnevnoj pomoći oko sinteza.

Hvala svim mojim prijateljima, posebno Marku, Nikolini, Joži, Bregiju, Vesni, Almi, Kati i Dajani, Siniši s kojma vrijeme leti.

Veliko hvala društvu iz Titanika (po novome Happy-ja) za ugodno druženje, pomoć, podršku te korisne savjete.

Također htio bih se zahvaliti društvu iz akademske sobe na vrlo ugodnim pauzama.

Također, zahvaljujem i ljudima koji su mi pomagali od samih početaka: Ivanu Halaszu, Biserki Paić-Karega, Mirjani Nehybi, Petru Vrkljanu.

Na posljetku, najviše hvala mojim roditeljima Mariji i Branku na beskrajnom razumijevanju i bezuvjetnoj podršci u svakom trenutku!

SADRŽAJ

Sažetak i
Abstract ii

1. UVOD 1
2. LITERATURNI PREGLED 4
2.1. Uvod u kemiju kaliksarena 5
2.2. Sinteza osnovnih kaliksarena i derivatizacija 8
2.2.1. Sinteza osnovne „košare“ 8
2.2.2. Derivatizacija kaliksarena na donjem obodu 9
2.2.3. Derivatizacija kaliksarena na gornjem obodu 12
2.3. Glikokonjugati kaliks[4]arena 15
2.3.1. Razvoj glikokaliksa i metode priprave 15
2.3.2. Glikozilacija kaliks[4]arena korištenjem bakrom katalizirane cikloadicije alkina i azida 21
2.4. Kompleksacijska svojstva amidnih derivata kaliks[4]arena 26
2.4.1. Reakcije kompleksiranja 26
2.4.2. Eksperimentalno praćenje reakcija kompleksiranja 27
2.4.3. Reakcije kompleksiranja alkalijskih i zemnoalkalijskih kationa s amidnim derivatima kaliks[4]arena 32
3. EKSPERIMENTALNI DIO 35
3.1. Materijali i metode 36
3.2. Sinteza spojeva 38
3.2.1. Sinteza 5,11,17,23-tetra-*tert*-butil-25,26,27,28-tetra(etiloksikarbonilmetoksi) kaliks[4]arena (**P1**) 36
3.2.2. Sinteza 5,11,17,23-tetra-tert-butil-25,26,27,28-tetra(karboksimetoksi) kaliks[4]arena (**P2**) 39
3.2.3. Sinteza di(2-azidoetil)amina (**P3**) 39
3.2.4. Sinteza propargil-2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-*β*-D-glukopiranozida 40
3.2.5. Sinteza 5,11,17,23-tetra-tert-butil-25,26,27,28-tetra (n,n-di(2-azidoetil aminokarbonilmetoksi)kaliks[4]arena (**P5**) 41

3.2.6. Sinteza 5,11,17,23-tetra-*tert*-butil-25,26,27,28-tetra(*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 (**P6**) 42

3.2.7. sinteza 5,11,17,23-tetra-*tert*-butil-25,26,27,28-tetra(*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 (**1**) 43

3.2.8. Sinteza 5,11,17,23-tetra-*tert*-butil-25,26,27,28-tetra(*N*-3-hidroksipropilamino karbonilmetoksi)kaliks[4]arena (**P7**) 44

3.2.9. Sinteza 5,11,17,23-tetra-*tert*-butil-25,26,27,28-tetra(n-3-azidopropilamino karbonilmetoksi)kaliks[4]arena (**P8**) 45

3.2.10. Sinteza 5,11,17,23-tetra-*tert*-butil-25,26,27,28-tetra(*N*-(3-(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)propil)aminokarbonilmetoksi)kaliks[4]arena (**P9**) 46

3.2.11. Sinteza 5,11,17,23-tetra-*tert*-butil-25,26,27,28-tetra(*N*-(3-(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)propil)aminokarbonilmetoksi)kaliks[4]arena (**2**) 47

3.2.12. Sinteza 25,26,27,28-tetra(aliloksi)kaliks[4]arena (**P10**) 48

3.2.13. Sinteza 5,11,17,23-tetraalil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]arena (**P11**) 48

3.2.14. Sinteza 5,11,17,23-tetraalil-25,26,27,28-tetra(2metoksietoksimetoksi)kaliks[4]arena (**P12**) 49

3.2.15. Sinteza 5,11,17,23-tetra(3-hidroksipropil)-25,26,27,28-tetra(2-metoksietoksimetoksi)kaliks[4]arena (**P13**) 50

3.2.16. Sinteza 5,11,17,23-tetra(3-azidopropil)-25,26,27,28-tetra(2-metoksietoksimetoksi)kaliks[4]arena (**P14**) 51

3.2.17. Sinteza 5,11,17,23-tetra(3-azidopropil)-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]arena (**P15**) 51

3.2.18. Sinteza 5,11,17,23-tetra(3-azidopropil)-25,26,27,28-tetra(*N*,*N*-dietilaminokarbonilmetoksi)kaliks[4]arena (**P16**) 52

3.2.19. Sinteza 5,11,17,23-tetra(3-azidopropil)-25,26,27,28-tetra(3-(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)propil)kaliks[4]arena (**P17**) 53
3.2.20. Sinteza 5,11,17,23-tetra(3-azidopropil)-25,26,27,28-tetra(3-(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)propil)kaliks[4]arena (**3**) 55
4. REZULTATI I RASPRAVA 56
4.1. Sinteza liganada **1**–**3** 56
4.1.1. Sinteza liganda **1** 57
4.1.2. Sinteza liganda **2** 58
4.1.3. Sinteza liganda **3** 59
4.2. Ostale strategije sinteze liganada 61
4.3. Svojstva i strukture pripravljenih liganada 70
4.4. Kompleksi liganada u metanolu 71
4.4.1. Kompleksi liganda **1** u metanolu 72
4.4.2. Kompleksi liganda **2** u metanolu 77
4.4.3. Kompleksi liganda **3** u metanolu 80
4.5. Kompleksi liganada u vodi 85
4.5.1. Kompleksi liganda **1** u vodi 85
4.5.2. Kompleksi liganda **2** u vodi 90
4.5.3. Kompleksi liganda **3** u vodi 93
4.6. Kompleksi liganada u formamidu 97
4.6.1. Kompleksi liganda **1** u formamidu 97
4.6.2. Kompleksi liganda **2** u formamidu 102
4.6.3. Kompleksi liganda **3** u formamidu 105
4.7. Strukturna istraživanja liganada u vodi 110
5. ZAKLJUČAK 117
6. LITERATURA 121
7. ŽIVOTOPIS 128
8. PRILOZI 133
8.1 NMR SPEKTRI 134
8.2. POPIS KRATICA 145

SAŽETAK

SINTEZA I KOMPLEKSACIJSKA SVOJSTVA GLIKOKONJUGATA KALIKS[4]ARENA

Nikola Cindro
Zavod za fizikalnu kemiju, Kemijski odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet,
Sveučilište u Zagrebu

Pripravljena su tri nova, u vodi topljiva derivata kaliks[4]arena **1**–**3** s amidnim veznim mjestima za katione. U strukturu kaliksarena ugrađene su glukozne jedinice kao neutralni hidrofilni fragmenti koji omogućuju topljivost u vodi. Sinteza spojeva provedena je nizom reakcija, iz polaznog *p-tert*-butilkaliks[4]aren. Vezanje glukoznih jedinica je provedeno bakrom kataliziranom cikloadicijom alkina i azida, a amidne skupine uvedene su korištenjem standardnih sintetskih tehnika u kaliksarenskoj kemiji. Spojevi se razlikuju po vrsti amidnog veznog mjesta (sekundarni ili tercijarni) te položaju i broju glukoznih podjedinica. Provedena su istraživanja kompleksiranja alkalijskih kationa u vodi, metanolu i formamidu kako bi se stekao uvid u utjecaj solvatacije te intra- i intermolekulskih vodikovih veza na ravnoteže odgovarajućih reakcija. Konstante stabilnosti kompleksa stehiometrije 1:1 određene su pomoću UV spektrofotometrijskih i mikrokalorimetrijskih titracija, pri čemu su po prvi puta takva istraživanja provedena s neutralnim kaliksarenskim ligandima u vodi. Kalorimetrijskim mjerenjima određene su i pripadne reakcijske entalpije i entropije. Vrijednosti konstanti ravnoteže reakcija kompleksiranja smanjuju se u nizu otapala metanol > formamid > voda, što se može povezati s razlikom u jakosti solvatacije kationa u tim otapalima. Konstante stabilnosti kationskih kompleksa s priređenim spojevima uglavnom padaju u nizu $Na^+ > K^+ > Li^+ > Rb^+$, dok za najveći Cs^+ kompleksiranje nije primijećeno. Najveće konstante stabilnosti imaju kompleksi derivata s tercijanim amidnim veznim mjestom i osam glukoznih jedinica na donjem obodu, pri čemu se taj derivat pokazao vrlo efikasnim ($\log K \approx 5$) i selektivnim receptorom za vezanje Na^+ u vodi. Svi dobiveni rezultati detaljno su obrazloženi i raspravljeni, od sintetskih puteva za dobivanje pojedinih receptora do utjecaja njihove strukture i otapala na termodinamičku stabilnost kompleksa tih spojeva s alkalijskim kationima.

(143 stranice, 105 slike, 7 tablica, 108 literaturna navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj kemijskoj knjižnici, Horvatovac 102A, Zagreb i Nacionalnoj i sveučilišnoj knjižnici, Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb.

Ključne riječi: glikozilacija, ionski receptori, kaliks[4]aren, konstanta stabilnosti, voda

Mentori: prof. dr. sc. Vladislav Tomišić
prof. dr. sc. Leo Frkanec

Ocjenitelji: izv. prof. dr. sc. Vesna Petrović-Peroković
prof. dr. sc. Ivo Piantanida
doc. dr. sc. Gordan Horvat

Rad prihvaćen: 8.11.2017.

ABSTRACT

SYNTHESIS AND COMPLEXATION PROPERTIES OF CALIX[4]ARENE GLYCOCONJUGATE DERIVATIVITES

Nikola Cindro
Division of Physical Chemistry, Department of Chemistry,
Faculty of Science, University of Zagreb

Three novel water-soluble calix[4]arene derivatives bearing amide binding sites for metal cations were prepared. Glucose units were embedded in their structures as neutral hydrophilic fragments which enable solubility in water. Syntheses were performed through a series of reactions starting from *p-tert*-butylcalix[4]arene. Glycosylation was carried out using copper catalyzed alkyne azide cycloaddition, whereas amide groups were introduced using standard techniques in calixarene chemistry. The compounds differed in the type of cation-binding site (secondary or tertiary amide) as well as position and number of glucose units. Complexation of the prepared ligands with alkali metal cations in water, methanol and formamide was studied in order to get insight into the effect of solvation as well as intra- and intermolecular hydrogen bonds on the equilibria of the corresponding reactions. Stability constants of 1:1 complexes were determined by means of UV spectrophotometric and microcalorimetric titrations. Calorimetric measurements provided also reaction enthalpies and entropies. It should be noted that such studies were for the first time undertaken with neutral calixarens in aqueous solutions. The complexation reaction equilibrium constants decreased in the solvent order: methanol > formamide > water, which could be accounted for by considering the differences in solvation of cations in these solvents. In most cases the stability constants of the complexes decreased in the cation order: $Na^+ > K^+ > Li^+ > Rb^+$, whereas no complexation was observed in the case of the largest Cs^+. The highest stability constants corresponded to tertiary-amide derivative bearing eight glucose units at the lower rim, and this derivative was proven to be capable of remarkably efficient (log $K \approx 5$) and pronouncedly selective binding of sodium cation in water. All the obtained results were thoroughly discussed with respect to the developed synthetic routes, as well as the influence of solvation and ligands structural characteristics on the thermodynamic stability of their complexes with alkali metal cations.

(143 pages, 105 figures, 7 tables, 108 references, original in Croatian)

Thesis deposited in Central Chemical Library, Horvatovac 102A, Zagreb, Croatia and National and University Library, Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb, Croatia.

Keywords: calix[4]arene, glicosylation, ionic receptors, stability constant, water
Supervisor: Prof. Vladislav Tomišić Prof. Leo Frkanec

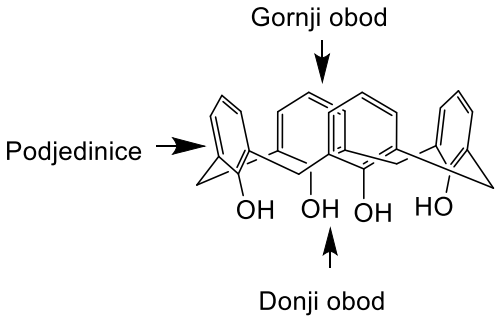
Reviewers: Assoc. Prof. Vesna Petrović-Peroković
Prof. Ivo Piantanida
Asst. Prof. Gordan Horvat

Thesis accepted: 8 September 2017

UVOD

1. UVOD

Kaliksareni su ciklički oligomeri sastavljeni od fenolnih podjedinica povezanih metilenskim mostovima u *ortho* položajima u odnosu na hidroksilnu skupinu (slika 1).[1] Broj podjedinica može biti u rasponu od 4 do čak više od 10, no najčešći su kaliks[4]areni, kaliks[6]areni i kaliks[8]areni, što je usko povezano s jednostavnom sintezom tih spojeva. Prilikom kondenzacije fenolnih podjedinica vrlo često se kreće od *p-tert*-butilfenola što objašnjava zašto velik broj derivata u strukturi na gornjem obodu ima vezanu *tert*-butilnu skupinu. Razlog tome su visoka iskorištenja dobivena korištenjem tog spoja. Kaliksareni imaju mnogobrojne primjene kao što su vezanje neutralnih i ionskih vrsta, kao biomimetici, senzori i katalizatori. Navedena svojstva rezultat su postojanja šupljine u koju se mogu vezati različiti tipovi molekula i iona, kao i mogućnost funkcionalizacije gornjeg i/ili donjeg oboda (slika 1) u svrhu poboljšanja željenih svojstava molekule.



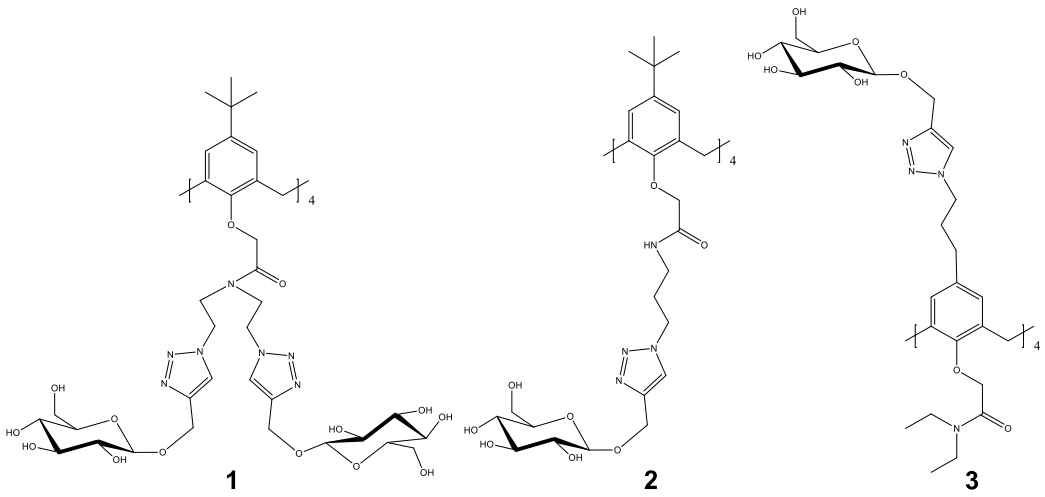
Slika 1. Strukturna formula kaliks[4]arena.

Jedno od najistraživanijih svojstava derivata kaliksarena zasigurno je vezanje metalnih kationa s funkcijskim skupinama na donjem obodu kaliksarenskog prstena, gdje se interakcije ostvaruju putem koordinacije metalnih iona donorskim atomima (najčešće kisikovim). Praćenjem procesa vezanja uporabom raznih analitičkih tehnika, poput UV-Vis i NMR spektroskopije, fluorimetrije, potenciometrije, konduktometrije i kalorimetrije, dobivaju se konstante stabilnosti nastalih kompleksa, kao i druge termodinamičke veličine koje opisuju i određuju stabilnost tih vrsta u otopini. Poznavanje tih veličina služi kao temelj za daljnji dizajn još osjetljivijih i selektivnijih receptora.

Najefikasnijim ligandima za alkalijske i zemnoalkalijske katione pokazali su se amidni derivati, konkretno tercijarni amidi. Interakcije se ostvaruju uglavnom s eterskim i karbonilnim kisikovim atomima koji koordiniraju metalni kation u kompleksu. Variranjem supstituenata na amidnom dušikovom atomu može se utjecati na selektivnost i afinitet prema vezanju određenih

vrsta. To se može postići i variranjem veličine samog kaliksarena, u smislu modifikacije derivata s više od 4 podjedinice. Većina takvih istraživanja dosad provedenih u području kaliksarenske kemije odvijala se u organskim otapalima zbog netopljivosti spojeva u vodi. Istraživanja kompleksiranja u vodi uglavnom su usmjerena na sulfonatni derivat kaliksarena koji se otapa u vodi prelaskom u pentaanion. Nedostatak nabijenih receptora je što nužno prisutni protuion potencijalno kompetira za vezno mjesto te dobiveni rezultati ne odražavaju samo vezanje istraživanog iona. Uz to, stabilnost nastalih kompleksa je pH-ovisna, što često povlači za sobom uporabu puferskih sustava koji sadrže nabijene vrste koje mogu potencijalno kompetirati. Sve to dovodi do zaključka da bi bilo poželjno da hidrofilni fragmeti u molekuli budu neutralni.

U okviru ovog rada pripravljeni su glikokonjugati kaliks[4]arena **1**–**3** sa sekundarnim ili tercijarnim amidnim veznim mjestima za katione smještenim na donjem obodu kaliksarenskog prstena (slika 2). Glukozne jedinice ugrađene su kao neutralni hidrofilni fragmenti koji pospješuju otapanje u vodi i ostalim polarnim otapalima.



Slika 2. Strukturne formule istraživanih kaliksarenskih derivata.

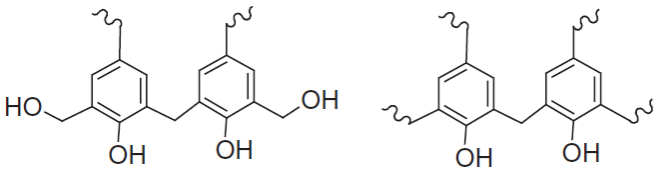
Provedena su istraživanja reakcija kompleksiranja alkalijskih kationa u vodi, metanolu i formamidu uporabom UV spektrofotometrije i izotermne mikrokalorimetrije čime su određene odgovarajuće termodinamičke reakcijske veličine. Pri tome je poseban naglasak stavljen na detaljno ispitivanje utjecaja solvatacije te intra- i intermolekulskih vodikovih veza na istraživane procese.

2. LITERATURNI PREGLED

2. LITERATURNI PREGLED

2.1 Uvod u kemiju kaliksarena

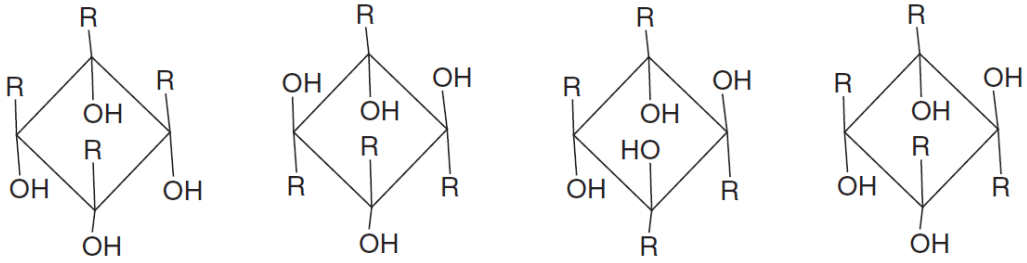
Razvoj kaliksarenske kemije u početku je bio usko povezan s razvojem polimerne kemije. U pokušajima da se nađe bolji sintetski put za dobivanje bakelitnih smola kemičari su isprobavali razne uvjete kondenzacije fenola i formaldehida. Za kemiju kaliksarena vjerojatno je najznačajniji prijedlog strukturnog fragmenta koji iznosi Baekeland (slika 3).[1]



Slika 3. Strukturni fragmenti Bakelita.[1]

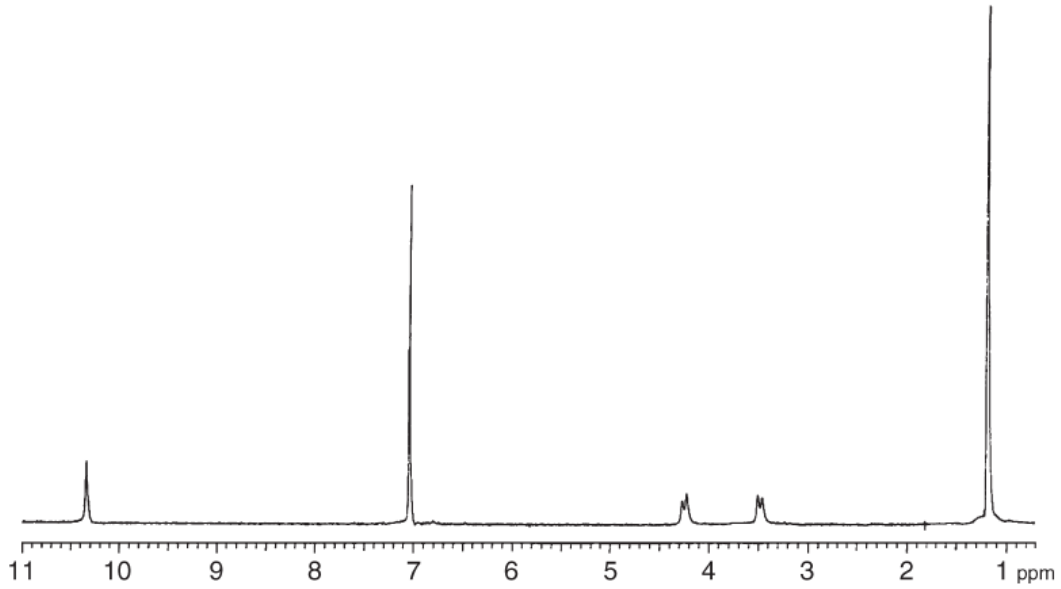
Kemičari Zinke i Ziegler 1942. dolaze na ideju blokirati *para* položaje fenola alkilnim skupinama kako bi smanjili mogućnost grananja što predstavlja prve postupke dobivanja čistih kaliksarena.[2] Postupke dobivanja objavili su bez strukture, jer tada još nisu bili sigurni radi li se o cikličkim ili linearnim oligomerima. Dvije godine kasnije daju prijedlog strukture cikličkog tetramera. U prilog cikličkoj strukturi išla je i linearna sinteza kako bi se potvrdila struktura.[3] Kasnije dolazi mnogo dilema oko točnosti strukture drugih analoga zbog neslaganja između rezultata kristalografskih, spektroskopskih i kemijskih analiza. Dobar dio nedoumica posljedica je toga što se u to vrijeme nije razumjela konformacijska sloboda koju imaju određeni derivati. Tek kasnije dolaskom modernijih difrakcijskih, spektroskopskih i spektrometrijskih tehnika struktura je potvrđena. Nakon toga u istraživanja ulazi i naftna tvrtka Petrolite koja postaje zainteresirana za te derivate kao spojeve za razbijanje emulzija sirove nafte i vode. Istraživači te tvrtke 1974. izdaju patent za novu metodu dobivanja cikličkih tetramera, no deset godina kasnije postaje jasno da njihovom metodom zapravo nastaje oktamer. Sintetske postupke priprave ovih spojeva optimizira D. Gutsche koji ispituje cijeli niz derivata fenola i pretražuje široki raspon reakcijskih uvjeta kako bi se osiguralo što efikasnije dobivanje osnovne kaliksarenske košare. Protokoli navedeni u njegovim radovima i danas se koriste kao referentni postupci za sintezu osnovnih kaliksarena. Nakon Cornforthovog otkrića da ciklički tetrameri mogu imati 4 konformera (slika 4) koji se mogu izolirati u obliku derivata kaliksarena bez mogućnosti daljnje interkonverzije, započinju detaljna istraživanja sinteze pojedinih konformera kao i određivanja njihove stabilnosti i mogućnosti termičke interkonverzije.[4] S brojem podjedinica raste i broj mogućih konformera. Dok kaliks[5]aren ima 4 moguća

konformera kao i tetramer, već heksamer ima 8 dok oktamer ima 16 konformera. Naravno, postoje i granične konformacije koje se ne mogu izolirati, ali mogu biti prisutne u otopini, što se može pratiti NMR spektroskopijom putem pojave zasebnih setova signala. Upravo zbog velikog broja konformera unutar pojedine strukture uveden je i dodatak kod nomenklature kojim se notira orijentacija svake podjedinice unutar kaliksarena.



Slika 4. Konformacijski dijastereomeri cikličkih tetramera.[1]

Najstabilnija konformacija nazvana je stožac. U toj konformaciji sve podjedinice jednako su orijentirane, a donji je obod, ukoliko podjedinice nisu supstituirane, u potpunosti povezan vodikovim vezama. Konformacija stošca prepoznaje se u protonskom NMR spektru po dva dubleta u metilenskoj regiji kao i prema jednom signalu koji se pojavljuje za sve alkilne lance na podjedinicama. Konstanta sprege za metilenske signale obično iznosi oko 12 Hz. NMR spektri kaliksarena u konformaciji stošca izuzetno su jednostavni zbog prisutne *Cn* simetrije, tako da su vidljivi signali samo jedne podjedinice. Protonski spektar *p-tert*-butilkaliks[4]arena u deuteriranom kloroformu (slika 5) ima pri otprilike 1 ppm singlet koji odgovara butilnim skupinama, a u području oko 4 ppm ima dva odvojena dubleta koji odgovaraju rezonancijskim signalima protona metilenskih skupina (aksijalni i ekvatorijalni proton koji se međusobno sprežu).[5,6] Naime, zakočene konformacije pri sobnoj temperaturi, te činjenice da ekvatorijalni i aksijalni proton metilenske skupine nemaju istu kemijsku okolinu dolazi do međusobnog sprezanja tih geminalnih protona uz karakterističnu konstantu sprege. U području oko 8 ppm nalazi se signal protona na benzenskom prstenu dok se na otprilike 10 ppm nalazi signal protona OH skupine fenola. Spektar ^{13}C jezgre također je vrlo jednostavan i ima svega 7 signala. Ukoliko su prisutne druge konformacije ili više njih spektri postaju znatno kompliciraniji.[7] Na izgled spektra mogu utjecati temperatura i otapalo, što je vezano uz konformacije koje molekula može zauzimati.

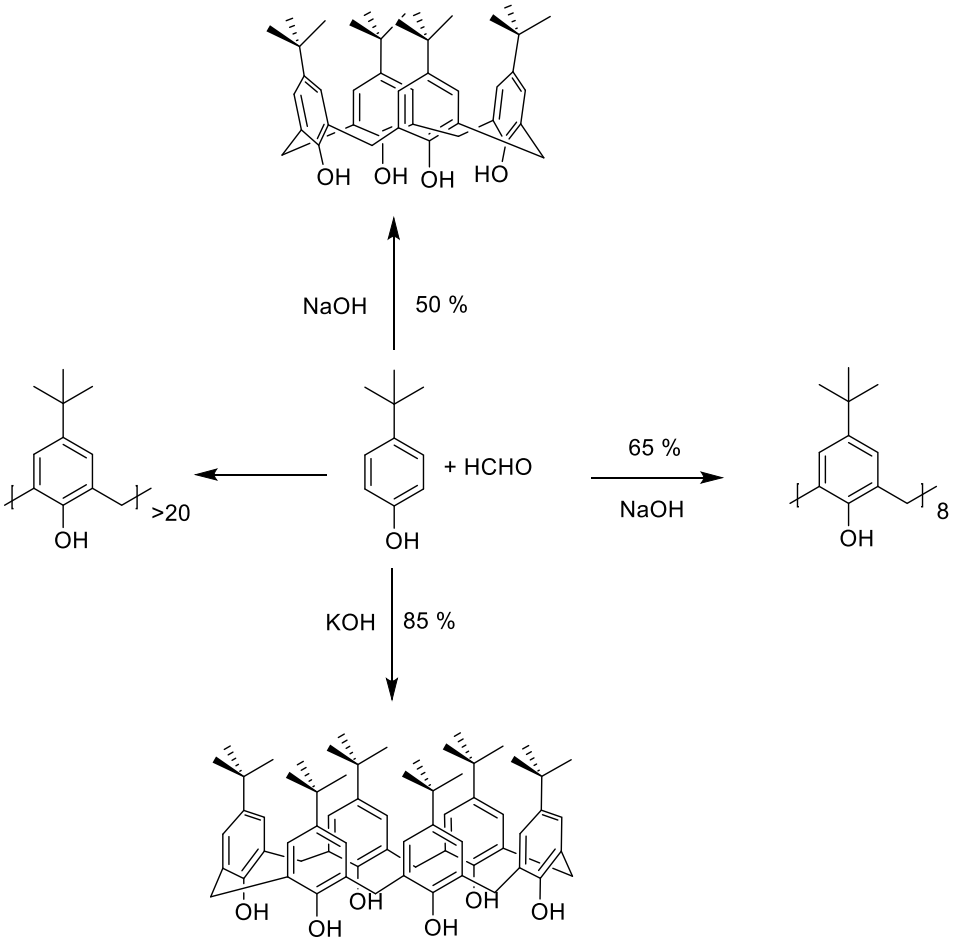


Slika 5. ^{1}H NMR spektar *p-tert*-butilkaliks[4]arena u kloroformu.[1]

2.2 Sinteza osnovnih kaliksarena i derivatizacija

2.2.1. Sinteza osnovne „košare“

Jedan od razloga zašto su kaliksareni toliko istraženi zasigurno je i vrlo jednostavno dobivanje osnovnih cikličkih oligomera. Za razliku od ostalih sličnih spojeva poput kurkubiturila, porfirina i sl., bazični kaliksareni se dobivaju vrlo lako te su danas komercijalno dostupni po pristupačnom cijenama. Sinteza kaliks[4]arena, kaliks[6]arena i kaliks[8]arena zasniva se na bazom kataliziranoj kondenzaciji formaldehida i *p-tert*-butilfenola. Kao što se može primijetiti na shemi 1, reaktanti su u svim sintezama jednaki, a dobivaju se različiti produkti u izvrsnim iskorištenjima. Razlika je naravno u reakcijskim uvjetima i stehiometrijskim odnosima reaktanata što je pokazao Gutsche.[1]



Shema 1. Shematski prikaz sinteze osnovnih kaliksarena.[1]

Kaliks[4]aren dobiva se zagrijavanjem smjese *p-tert*-butilfenola, formalina i katalitičke količine natrijeva hidroksida, te zatim refluksiranjem nastalog prekursora u difenil-eteru i konačno prekristalizacijom produkta iz toluena.[8] Zanimljivo je da iz toluena dobivamo inkluzijski kompleks kaliksarena i navedenog otapala te se produkt mora zagrijavati pod vakuumom kako bi se oslobodio kompleksirani toluen. Sama sinteza već ukazuje na zanimljiva svojstva ovih molekula koje su vremenom temeljito istražene u smislu njihovih inkluzijskih i kompleksacijskih svojstava.

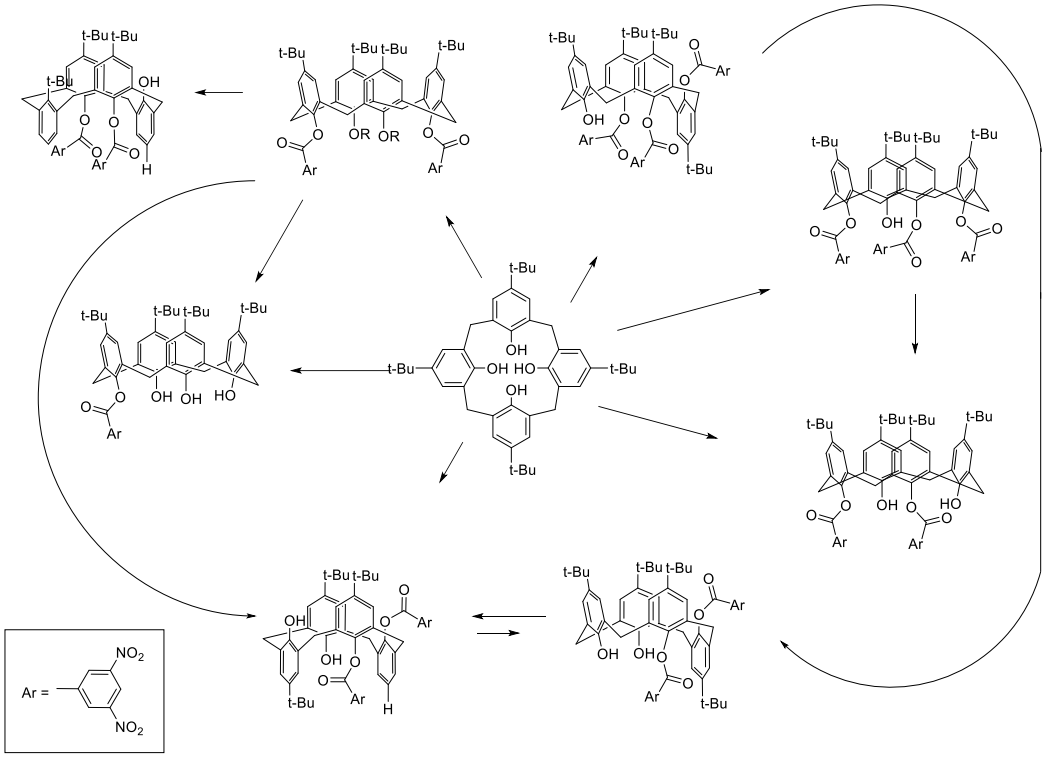
Kaliks[6]aren dobiva se zagrijavanjem smjese *p-tert*-butilfenola i formalina uz nešto veću količinu kalijeva hidroksida u odnosu na natrijev hidroksid korišten u prethodno opisanoj sintezi.[9] Nakon nekoliko sati zagrijavanja doda se ksilen te se smjesa dodatno refluksira. Produkt se zatim filtrira, neutralizira kako bi se uklonila dodana baze te prekristalizira iz smjese kloroforma i metanola.

Kaliks[8]aren dobiva se zagrijavanjem smjese *p-tert*-butilfenola i formalina uz katalitičku količinu natrijeva hidroksida nekoliko sati.[10] Nakon toga smjesa se filtrira, a produkt prekristalizira iz kloroforma. Morfologija produkta opisana je kao kristali koji vremenom prelaze u bijeli prah, što opet upućuje na nastanak inkluzijskog kompleksa, ovaj put s kloroformom, koji se vremenom raspada na receptor i kloroform.

2.2.2. Derivatizacija kaliksarena na donjem obodu

Kaliksareni sa slobodnim hidroksilnim skupinama ne pokazuju značajna receptorska, katalitička i slična svojstva. Za postizanje takvih svojstava potrebno je napraviti strukturne modifikacije na košari odnosno funkcionalizirati kaliksarene. Dva najčešća pristupa su modifikacija hidroksilne skupine ili *para* položaja benzenskog prstena u odnosu na hidroksilnu skupinu.

Na hidroksilnoj skupini najvažnije su reakcije esterifikacije i prevođenja u eter različitim modifikacijama Williamsonove sinteze. Eteri su puno učestaliji, jer se reakcije mogu bolje kontrolirati, a C-O-C veza je puno stabilnija od esterske. Najčešće se primjenjuje reakcija natrijeva hidrida i acil-klorida kao i reakcija anhidrida kiseline katalizirana dodatkom sumporne kiseline.[11] Ishodi tih reakcija dosta su nepredvidivi po pitanju stupnja funkcionalizacije i konformacije produkata, za što je vjerojatno dijelom odgovoran i sterički utjecaj esterskih fragmenata.[12] Zanimljiv je primjer reakcije *p-tert*-butilkaliks[4]arena s 3,5-dinitrobenzoil-kloridom koji daje čitav niz produkata ovisno o manjim izmjenama reakcijskih uvjeta (shema 2).[13]

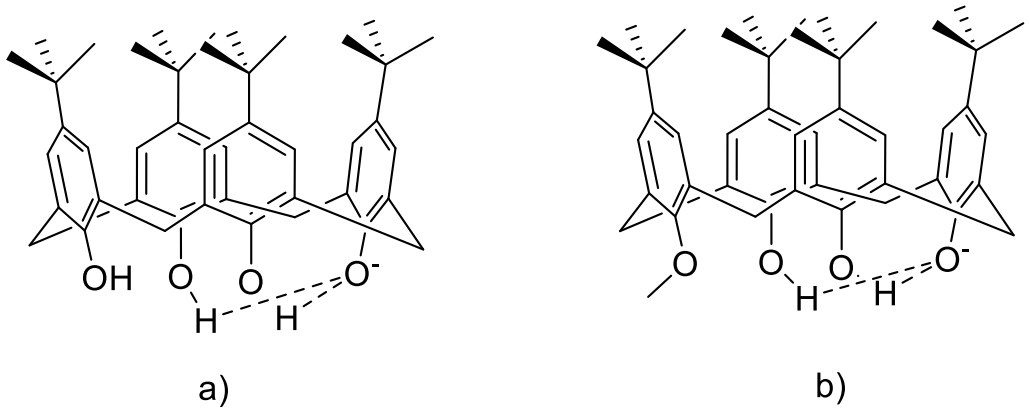


Shema 2. Raspodjela produkata reakcije *p-tert*-butilkaliks[4]arena s 3,5-dinitrobenzoil-kloridom ovisno o reakcijskim uvjetima.[1]

Uporabom imidazola kao baze dobiva se stožasti monoester, dok uporabom 1-metilimidazola mogu nastati *sin* i *anti* 1,2-diesteri ovisno o korištenom otapalu. Ovaj primjer ujedno pokazuje i jedan od problema u sintetskim modifikacijama kaliksarena, a taj je da osim na standardne faktore poput kompatibilnosti reakcijskih uvjeta i prisutnih funkcijskih skupina, sintetičari moraju uzeti u obzir i stereokemijski ishod reakcija, kao i stupanj funkcionalizacije. Prilikom odabira reakcijskih uvjeta najbolje se osloniti na velik broj prijašnjih istraživanja u kojima je detaljno ispitan ishod reakcija u odnosu na korištene reagense/uvjete pri kojima se odvijala reakcija.

Kao što je ranije spomenuto, puno se češće derivatizacija provodi alkiliranjem nego reakcijama aciliranja. Kod uvođenja alkilnih skupina eterskom vezom na donji obod kaliks[4]arena razvijen je čitav niz metoda koje za pojedine supstrate rezultiraju nastankom selektivno funkcionaliziranih produkata. Kod priprave monoalikilnih etera najčešće se koristi natrijev hidrid u toluenu uz alkilirajući reagens.[14] Iako su pK_{a1} i pK_{a2} dosta različite kod fenolnih skupina kaliksarena, višestruka funkcionalizacija vrlo se teško može izbjeći. Razlog tome je što su pK_{a1} polaznog spoja i pK_{a1} monoalkiliranog usporedive s obzirom da je monoanion jednostruko

alkiliranog derivata stabiliziran vodikovim vezama s dvjema susjednim hidroksilnim skupinama (slika 6).[15]



Slika 6. Vodikove veze u monoanionu a) nefunkcionaliziranog i b) monoalkiliranog kaliks[4]arena.[15]

Druga metoda dobivanja monoalkiliranih kaliks[4]arena selektivno je dealkiliranje distalnih odnosno (A,C) dietera uporabom trimetilsilil-jodida.[16] Distalni odnosno (A,C) dieter jedan je od dva moguća regioizomera dialkiliranih kaliks[4]arena s naizmjenično alkiliranim hidroksilnim skupinama. Drugi izomer je (A,B) koji se još naziva i proksimalni jer su dvije susjedne hidroksilne skupine alkilirane. Dobivanje distalnih dietera znatno je jednostavnije upravo zbog ranije diskutirane mogućnosti stvaranja vodikovih veza monoaniona dobivenog deprotoniranjem amonoalkiliranog derivata, što omogućava njihovo nastajanje u vrlo dobrim iskorištenjima.[17] Proksimalni disupstituirani eteri mogu se dobiti na dva načina; jedan je selektivno dealkiliranje tetrametilnog etera s titanijevim tetrabromidom, a drugi je direktno alkiliranje s jakom bazom i limitirajućom količinom alkilirajućeg reagensa.[18,19] Na taj način se tvori trianion nakon prvog alkiliranja, pri čemu je anion uz alkilnu skupinu jači nukleofil od onog nasuprot alkilne skupine.[20] Kod proksimalnih disupstituiranih derivata bitna je reaktivnost formiranog aniona, dok je kod distalnih bitno selektivno nastajanje aniona.

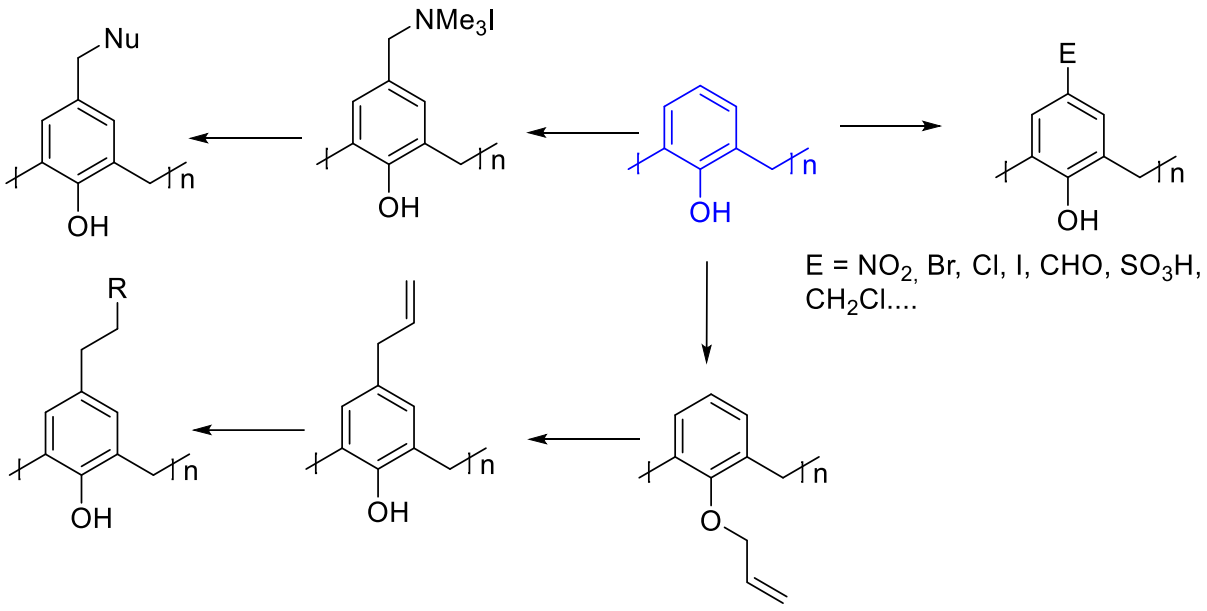
Trisupstituirani metilni derivat može se dobiti reakcijom kaliks[4]arena i dimetil-sulfata u dimetilformamidu uz slabu bazu poput barijeva hidroksida.[21] Drugi način koji je primjenjiv na više supstituenata uključuje selektivno zaštićivanje jedne fenolne skupine nakon čega slijedi trostruko alkiliranje i konačno uklanjanje zaštitne skupine.[22]

Tetrasupstituirani alkilni kaliksareni u konformaciji stošca dobivaju se reakcijom s alkilirajućim reagensom u velikom suvišku (oko 4 ekvivalenta po skupini) uz natrijev hidrid kao bazu i tetrahidrofuran kao otapalo. U tim uvjetima primijećeno je kako nastaje praktički

isključivo tetrasupstituirani produkt u željenoj konformaciji. Osim običnih alkilnih supstituenata moguće je uvesti i ranije pripravljene ogranke poput bromacetatnih estera, supstituiranih bromacetamida, supstituiranih kloracetona i sl.[23] U navedenim slučajevima koriste se blaže baze poput kalijeva karbonata u otapalima kao što su aceton ili acetonitril. Alkilirajući reagensi i tada se koriste u visokom suvišku, a reakcije traju nekoliko dana na temperaturi refluksa.

2.2.3. Derivatizacija kaliksarena na gornjem obodu

Derivatizacija na gornjem obodu omogućuje uvođenje različitih skupina i fragmenata direktno na benzenski prsten u *para* položaj u odnosu na fenolnu skupinu. Prvi korak je najčešće skidanje alkilnog ogranka poput *tert*-butilne skupine retro Friedel-Craftsovom reakcijom uz aluminijev klorid. Na taj način dobiva se slobodna C-H veza koja se može dalje funkcionalizirati. Danas su i dealkilirani kaliksareni dostupni po pristupačnim cijenama pa se često upravo oni koriste kao polazni spojevi za daljnje derivatizacije. Postoji čitav niz metoda koje se koriste za uvođenje različitih fragmenata te variraju od običnih elektrofilnih aromatskih supstitucija do sinteza koje uključuju Claisenovu pregradnju i generiranje kinon-metida kao reaktivnih intermedijera za dobivanje konačnih spojeva (shema 3).

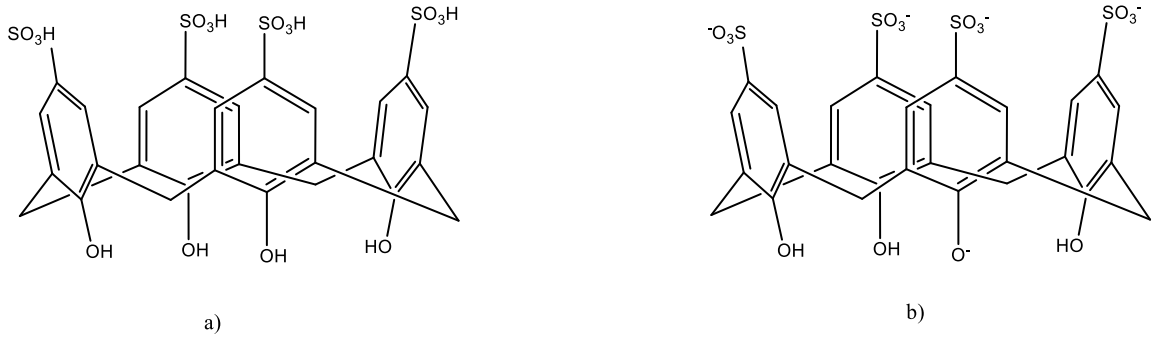


Shema 3. Metode funkcionalizacije gornjeg oboda kaliksarena.

Tetrabromirani kaliks[4]aren može se prirediti u dobrom iskorištenju direktnim bromiranjem polaznog spoja u DMF-u, kao i bromiranjem tetrametilnog etera s *N*-bromsukcinimidom.[24] Tako dobiveni halogenirani kaliksareni korisni su polazni spojevi za niz drugih derivata. Jedna od mogućnosti je litiranje pomoću *tert*-butillitija, što otvara cijeli niz drugih mogućnosti poput borilacije ili karboksilacije.[25,26] Acetilenski ogranci također se mogu dobiti tretiranjem organolitijeva spoja s trimetilsililacetilenom i kasnije uklanjanjem sililne zaštite.

Nitriranje se pokazalo malo težim u početcima zbog težeg pronalaska potrebnih reakcijskih uvjeta. Prvi uspješni pokušaji bili su zapravo zamjena sulfonatnih skupina s nitro-skupinama.[27] Kasnije je otkrivena metoda koja koristi dimeću dušičnu kiselinu u octenoj kiselini i ta metoda se pokazala najuspješnijom u usporedbi s dotad publiciranim metodama.[28] Vrlo je zanimljivo i *ipso* nitriranje kojim se direktno zamjenjuje *tert*-butilna skupina s nitro-skupinom, a očita je prednost da ne treba prvo ukloniti alkilnu skupinu, već se to provodi u istom koraku s nitriranjem.[29]

Jedan od prvih u vodi topljivih derivata kaliks[4]arena dobiven je direktnim sulfoniranjem dealkiliranog kaliksarena (slika 7a).[30] Uvođenje sulfonskih skupina koje imaju izrazito niski pK_a omogućilo je lako prevođenje u pentaanion pri fiziološkom pH koji je dobro topljiv u vodi (slika 7b). Kasnije se taj spoj proučavao kao modelni za eventualnu primjenu kaliksarena u vodenom mediju. Dosta se proučavala i inkluzija aromatskih kationa, ali i metalnih kationa u vodi, međutim značajan problem pritom su predstavljali prisutni protuioni.[31]



a) b)

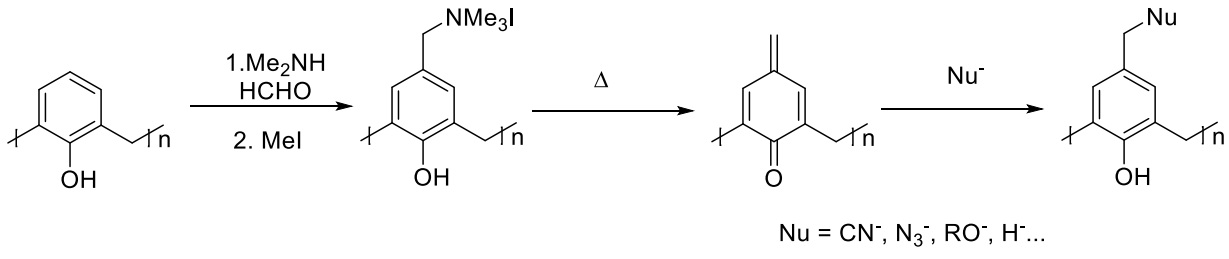
Slika 7. a)Tetrasulfonatni kaliks[4]aren, b)pentaanion prisutan u vodi pri pH = 7.[30]

Klormetiliranje i formiliranje također su vrlo korisni alati za derivatizaciju kaliks[4]arena. Uvođenje klormetilne skupine u *para* položaj u odnosu na fenolnu može se iskoristiti za

dobivanje alkilnih ogranaka redukcijom, uvođenje arilnih ogranaka, daljnje pretvorbe u eter, kao i dobivanje tiola.[32,33] Klormetiliranje obično se provodi reakcijom kaliksa s klormetil-alkil-eterom uz Lewisovu kiselinu ili uporabom paraformaldehida i klorovodika.[34] Formiliranje s druge strane otvara mogućnosti derivatizacije karbonilne skupine u derivate kao što su Schiffove baze i sl. Osim toga, karbonilna skupina može se iskoristiti za redukciju u alkohol ili pak oksidaciju u karboksilnu kiselinu. Tetraformiliranje se može vrlo lako izvesti na kaliks[4]arenu uz pomoć trifluoroctene kiseline i urotropina. Selektivno formiliranje provodi se na parcijalno alkiliranim derivatima gdje se formilna skupina uvodi samo na one prstenove sa slobodnom fenolnom skupinom.[35]

Uvođenje alkilnog lanca u *para* položaj može se provesti i preko Claisenove pregradnje. Prvo se provede Williamsonova sinteza s alil-bromidom na dealkilirani kaliks[4]aren koji se zatim zagrijava na temperaturu vrelišta *N,N*-dietilanilina. Nakon toga otapalo se jednostavno ukloni izlijevanjem smjese u kloridnu kiselinu, pri čemu se produkt izolira filtracijom.[36] Dobiveni produkt s alilnim skupinama može se dalje prevesti u čitav niz derivata različitim reakcijama na dvostrukoj vezi. Samo neki od primjera su ozonoliza, adicija halogenida, hidroborilacija oksidacija i sl. Ta metoda korištena je u pripravi liganda **3**.

Kraći funkcionalizirani alkilni lanac može se u *para* položaj uvesti i preko kinon-metidnih intermedijera (shema 4). Prvi korak je dobivanje prekursora Manichovom reakcijom na kaliks[4]arenu s dimetilaminom. Nakon toga se nastali tercijarni amin kvaternizira s metil-jodidom, pri čemu nastaje polazni spoj za generiranje kinon-metida. Nakon što se kvaterna sol zagrije u otapalu nastaje kinon-metid koji zatim reagira s nekim nukleofilom prisutnim u reakcijskoj smjesi.[37,38]



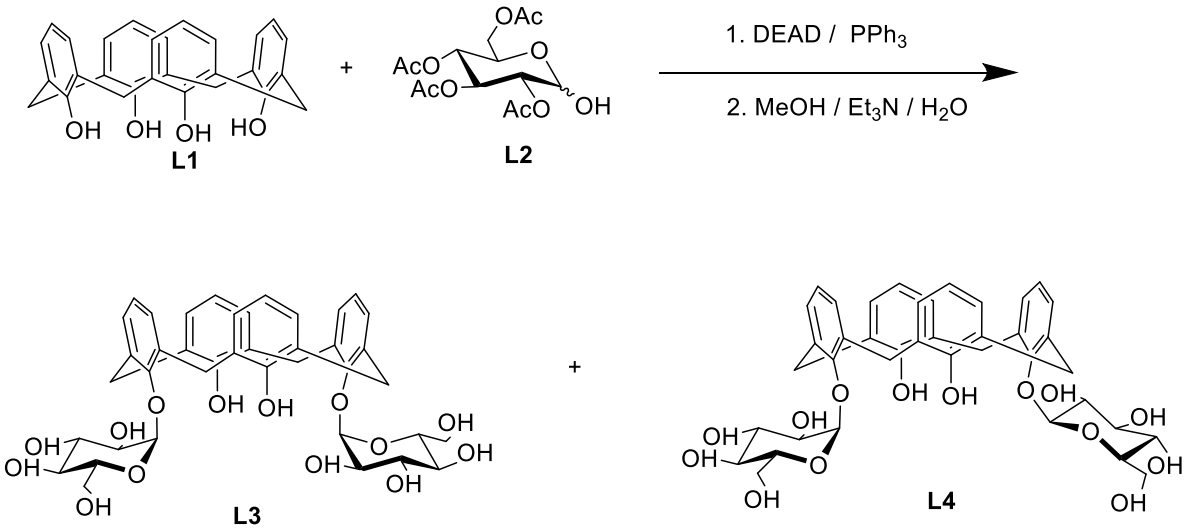
Shema 4. Derivatizacija kaliks[4]arena preko kinon-metida.[37]

2.3. Glikokonjugati kaliks[4]arena

2.3.1. Razvoj glikokaliksa i metode priprave

Za razvoj istraživanja glikokaliksarena uvelike je zaslužno otkriće interakcija proteina i šećera na staničnim površinama, pogotovo između humanih i patogenih stanica. Uočeno je da inače slabe interakcije proteina i glikozida postaju puno jače, a u nekim slučajevima i specifične ukoliko se primijeni multivalentni glikozidi donor. Ubrzo je prepoznato kako se radi o utjecaju povišene lokalne koncentracije šećera pri čemu dolazi do stvaranja klastera, što je nazvano glikozidni klasterski efekt.[39] Kaliks[4]areni pokazali su se kao plodno tlo za ova istraživanja zbog dostupnosti polaznog kaliksarena, rigidne strukture, lakog fiksiranja u željenu konformaciju te relativno velikog broja mjesta na koja se može funkcionalizirati (donji i gornji obod).

Prve glikokaliksarene pripravili su Dandoni i Ungaro sredinom 90-tih godina pomoću Mitsunobu reakcije dealkiliranog kaliks[4]arena **L1** i tetraacetililirane glukoze **L2**. Kao produkte dobili su smjesu (α,α) **L3** i (α,β) **L4** dijastereomera diglikozilata kaliks[4]arena (shema 5).[40]

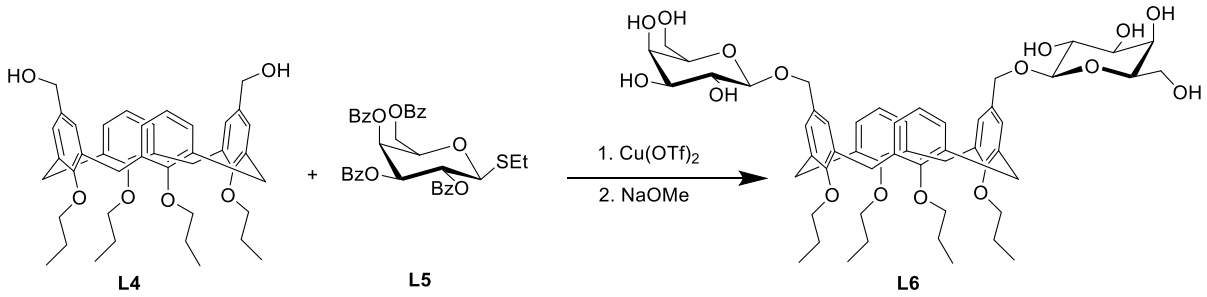


Shema 5. Sinteza spojeva **L3** i **L4**.[40]

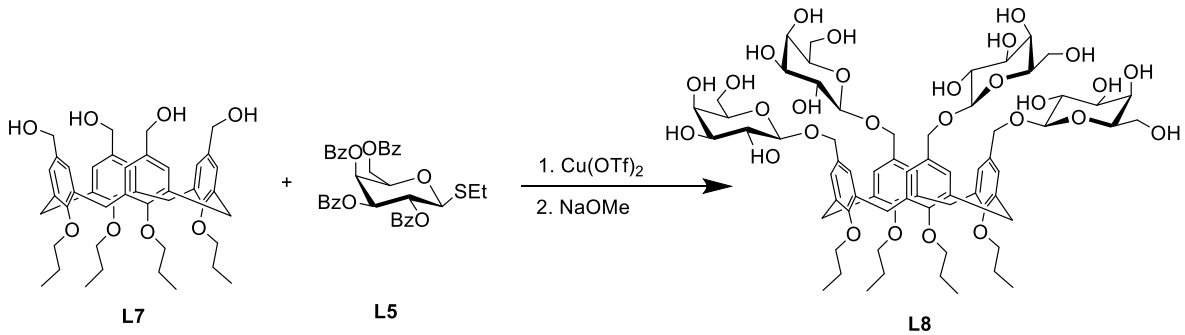
Iako su uspjeli izolirati čiste izomere, što su potvrdili NMR spektroskopijom kojom su odredili i konfiguraciju na anomernim atomima, iskorištenja su bila izrazito niska. Nakon uklanjanja zaštitnih skupina pokazalo se da spojevi imaju slabu topljivost u vodi, što je onemogućilo daljnja istraživanja molekulskog prepoznavanja u tom otapalu. Kada je isprobana slična reakcija s furanoznim glikozidnim donorima, reakcija je išla u znatno boljem iskorištenju, međutim

acetonidne zaštite se nisu mogle ukloniti tako da nisu dobiveni nezaštićeni derivati.[41] Dandoni i Ungaro uz diglikozilate **L3–4** opisuju i sintezu digalkatozida **L6** i tetragalaktozida **L8** sa šećernim podjedinicama na gornjem obodu (shema 6). U sintezi su korišteni kaliksareni s propilnim ograncima na donjem obodu kako bi se osigurala konformacijska stabilnost. Kao glikozidni donor korištena je anomerno čista tetrabenzoilirana galaktoza **L5** s tioeterskom izlaznom skupinom. Tioeterske skupine galaktoze reagirale su s hidroksimetilnim skupinama na gornjem obodu kaliksarena **L4** i **L7** uz bakrov(II) triflat kao promotor reakcije, pri čemu su formirane *O*-glikozidne veze u vrlo dobrim iskorištenjima. Uklanjanjem benzoilnih zaštita u bazičnim uvjetima dobiveni su konačni spojevi. Tetraglikozilirani spoj **L8** topljiv je u vodi do 5 mM i s njim su istražena vezanja raznih organskih molekula poput šećera i aminokiselina u vodi.

a)

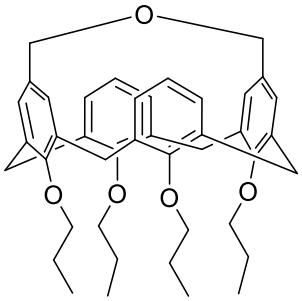


b)



Shema 6. Sinteza spojeva a) **L6** i b) **L8**.[40]

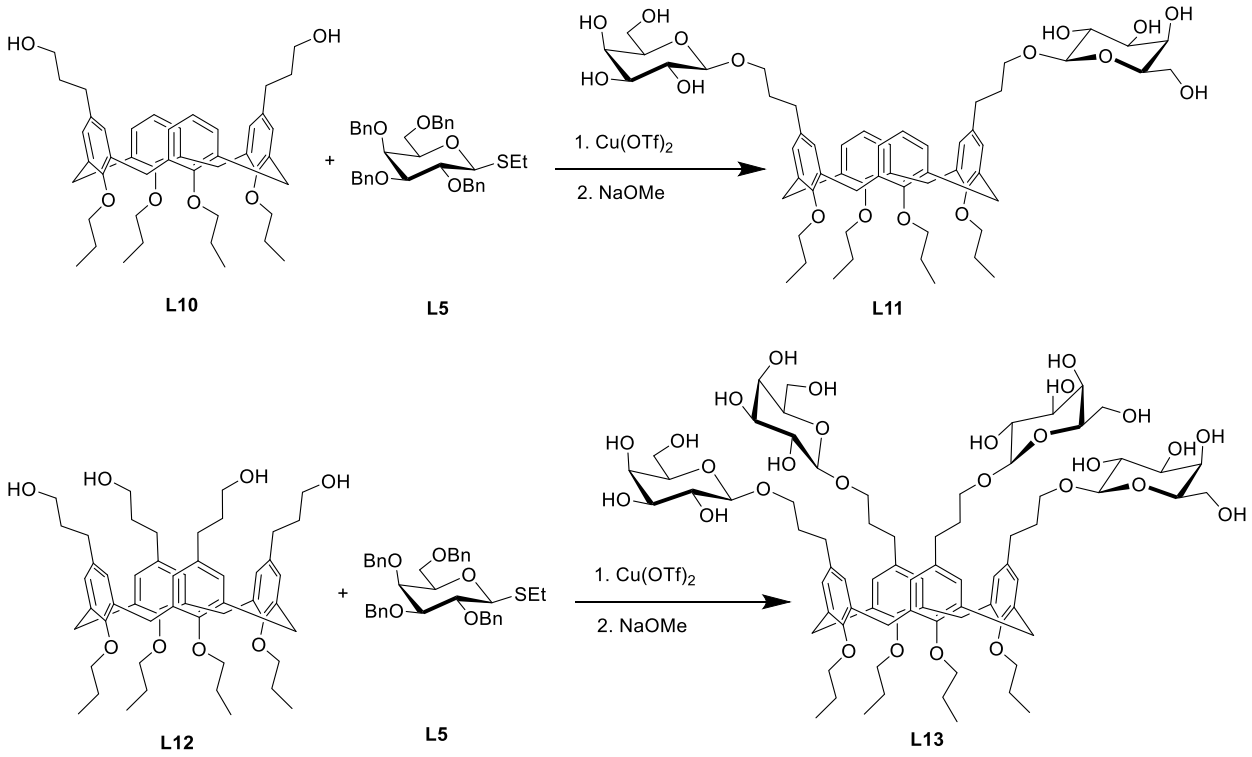
Na prvi pogled, odabir reakcijskih uvjeta za stvaranje glikozidne veze izgleda pomalo neobičan s obzirom na mnoštvo metoda koje koriste puno dostupnije glikozidne donore i katalizatore. Razlog tome su nusprodukti dobiveni uporabom Lewisovih kiselina i općenito kiselih reakcijskih uvjeta pri čemu su nastajali benzilni kationi eliminacijom hidroksilne skupine koji su reagirali intramolekulski i stvarali strukture poput spoja **L9** (slika 8).[42]



L9

Slika 8. Nusprodukt glikozilacije dobiven u kiselim reakcijskim uvjetima.[42]

Slična reakcija provedena je i sa spojevima **L9** i **L10** s propilnim lancem na gorenjem obodu. Takvi spojevi dobiveni su sintetskim putem preko Claiseonve pregradnje i hidroborilacije-oksidacije. Na donji obod ponovno su vezani propilni lanci za održavanje konformacije stošca, a glikozidacija je provedena analogno gore navedenoj uz tiogalaktozni donor i bakrov(II) triflat. Na taj način dobiveni su spojevi **L11** i **L13** (shema 7). Uz njih su pripravljeni i glukozni te manozni derivati na kojima su provedena iscrpna strukturna istraživanja uporabom NMR spektroskopije kako bi se ispitao utjecaj vezanih šećera na konformaciju u otopini. Pokazano je da kaliksaren s galaktozom i manozom ima konformaciju otvorenog spljoštenog stošca, dok onaj s glukozom ima konformaciju stošca.

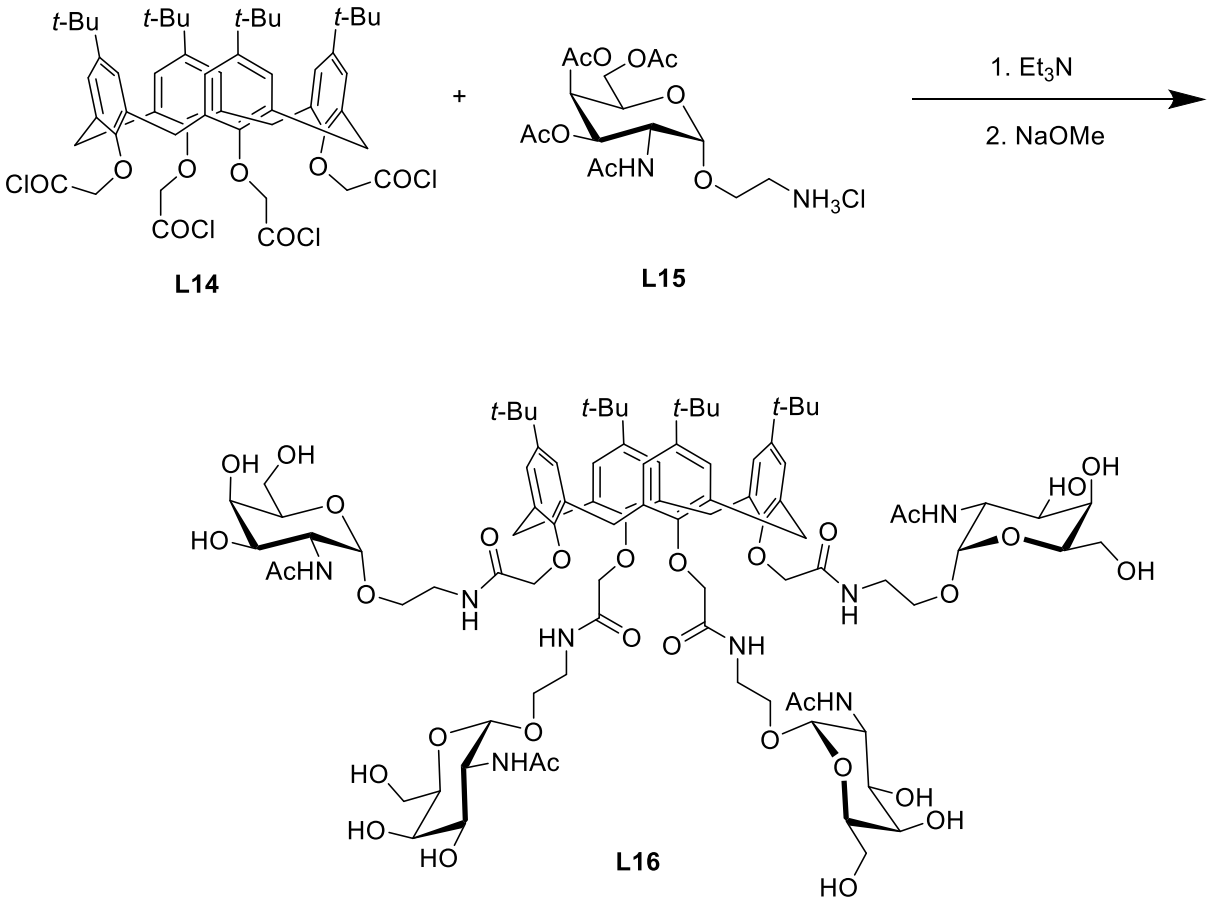


L10 **L5** **L11**

L12 **L5** **L13**

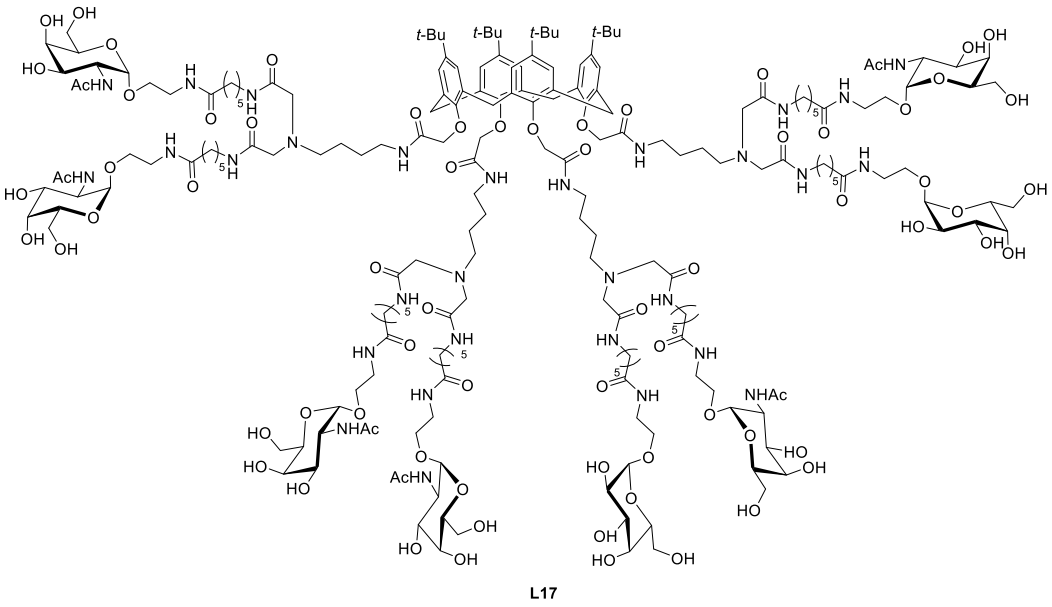
Shema 7. Sinteza spojeva **L11** i **L13**.[42]

Ubrzo su se istraživanja proširila i na glikozide formirane preko amidne veze.[43] Tada je zadržana *tert*-butilna skupina na gornjem obodu, čija je uloga bila stvaranje hidrofobne regije, dok je glikozilirani donji obod poslužio kao hidrofilna regija u seriji amfifilnih glikokonjugata (shema 8). *N*-acetilgalaktozamin **L15** s aminoetilenskom razmaknicom spojenom na anomerni kisikov atom reagirao je s tetrakloridom **L14** dobivenim tetraalkiliranjem *tert*-butlkaliks[4]arena s etil-bromacetatom nakon čega je uslijedila hidroliza i reakcija s tionil-kloridom.



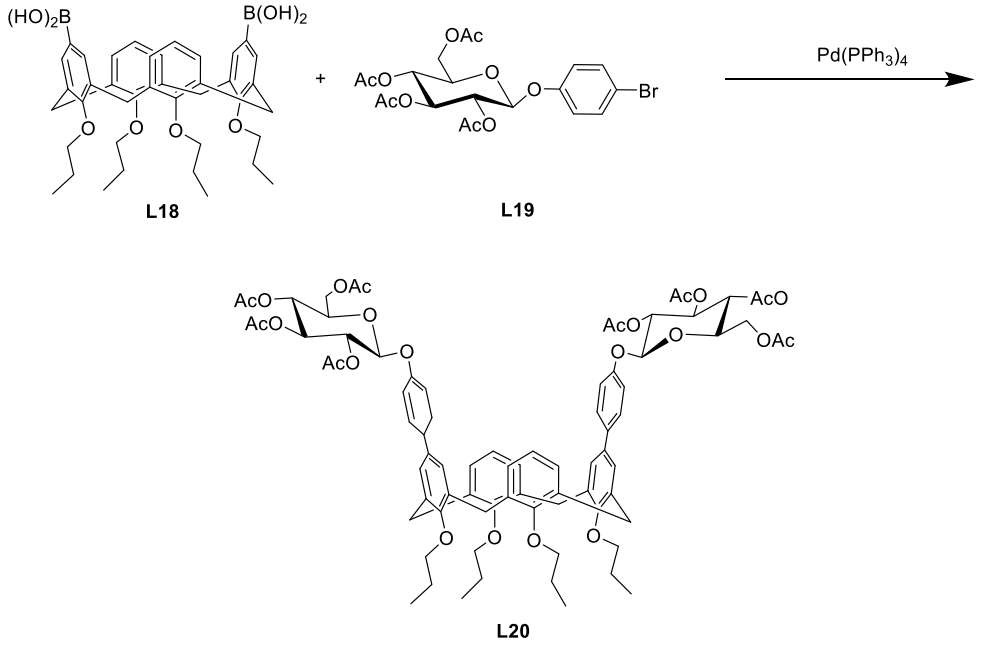
Shema 8. Sinteza spoja **L16**.[43]

Na taj način stvoren je sekundarni amid **L16** s četiri šećerne podjedinice, a na sličan način dobiven je i spoj **L17** s osam podjedinica (slika 9). S dobivenim spojevima ispitana su vezanja na biljni lektin te je pokazano kako spoj **L17** pokazuje najjače vezanje, pri čemu je bilo potrebno 250 ekvivalenata inhibitora kako bi se razorio nastali kompleks.



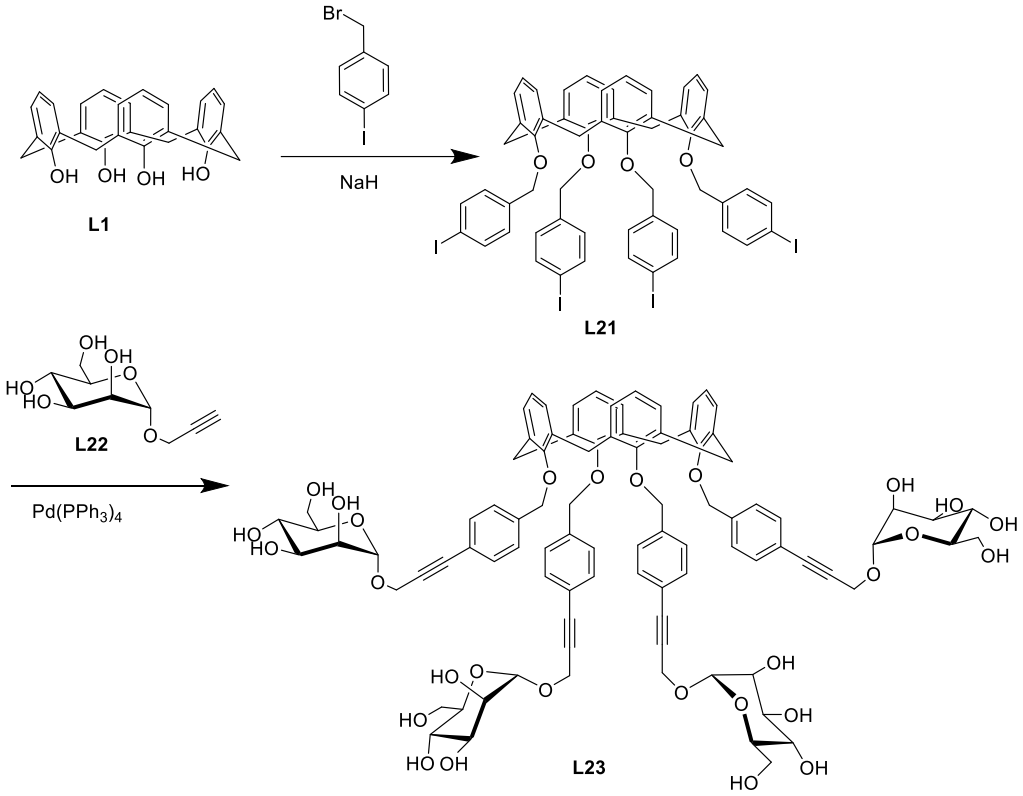
Slika 9. Struktura spoja **L17**.[43]

Zanimljiv primjer bio je i dobivanje glikokonjugata pomoću paladijem kataliziranih reakcija kao što su Suzukijeva i Sonosogashirina reakcija. Suzukijevom reakcijom na prethodno formiranoj bornoj kiselini **L18** vezan je fenilni derivat glukoze **L19** i time je dobiven diglukozidni derivat **L20** (shema 9). Takvi bifenilni derivati mogu poslužiti kao receptori za hidrofobne spojeve zbog toga što posjeduju još dublju hidrofobnu šupljinu.[44] Izolacija navedenog spoja nakon uklanjanja zaštite pokazala se dosta kompleksnom, zbog ampifilnog karaktera deacetiliranog produkta.



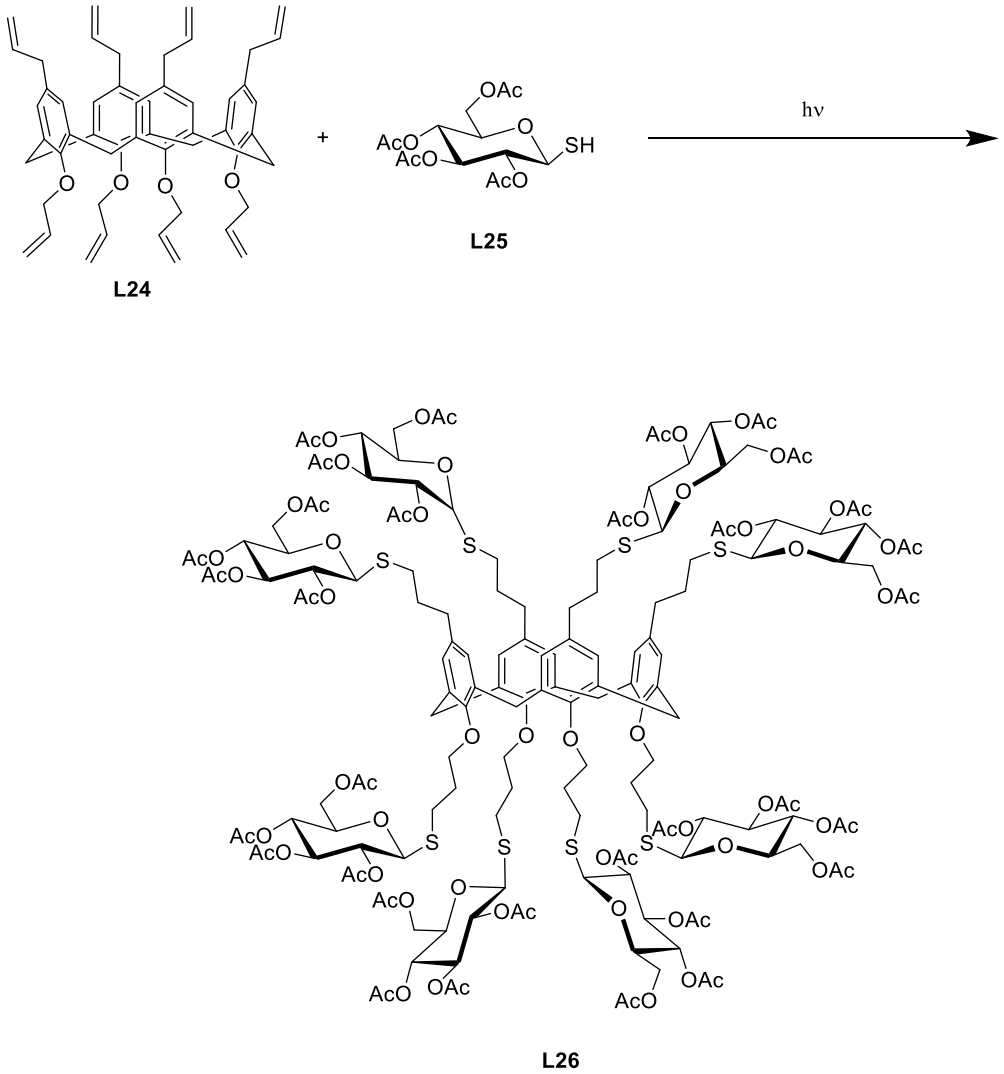
Shema 9. Sinteza spoja **L20**.[44]

Drugim pristupom, koji uključuje Sonogashirinu rekaciju, provedena je reakcija na donjem obodu kaliks[4]arena.[45] Prvo je sintetiziran spoj **L21** Williamsonovom sintezom s *p*-jodbenzil-bromidom nakon čega je anomerno čisti propargilni manopiranozid **L22** reagirao sa spojem **L21** uz paladijev katalizator. Na taj način stvoren je tetraglikozid **L23** (shema 10) sa znatno većom lipofilnom šupljinom. Spoj je pokazao umjerenu topljivost u vodi, za razliku od strukturnog analoga s *tert*-butilnim skupinama koji je bio netopljiv u vodi. Istraživanjem vezanja biljnog lektina pokazano je kako ne postoji utjecaj glikozidnog klastera s obzirom da se monosaharidni standard pokazao boljim receptorom.[46,47]



Shema 10. Sinteza spoja **L23**.[46]

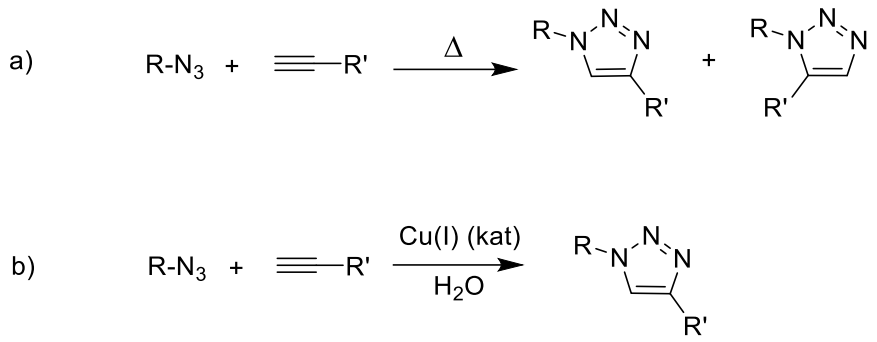
Glikokonjugate kaliksarena može se pripraviti i fotokemijskom kondenzacijom tiola i alkena kako je prikazano na shemi 11.[48] U ovom slučaju vezano je čak osam šećernih podjedinica i to 4 na gonji te 4 na donji obod. Prvo je pripravljen spoj **L24** funkcionalizacijom gornjeg oboda Claisenovom pregradnjom i zatim ponovno alkiliranjem donjeg oboga alil-bromidom. Tako dobiveni olefin ozračen je s tioglukoznim donorom **L25** u prisutnosti 2,2-dimetoksi-2-fenilacetofenona kao senzibilizatora. Oktavalentni glikozid **L26** dobiven je je u visokom iskorištenju.



Shema 11. Sinteza spoja **L26**.[48]

2.3.2. Sinteza glikokonjugata kaliks[4]arena korištenjem bakrom katalizirane cikloadicije alkina i azida

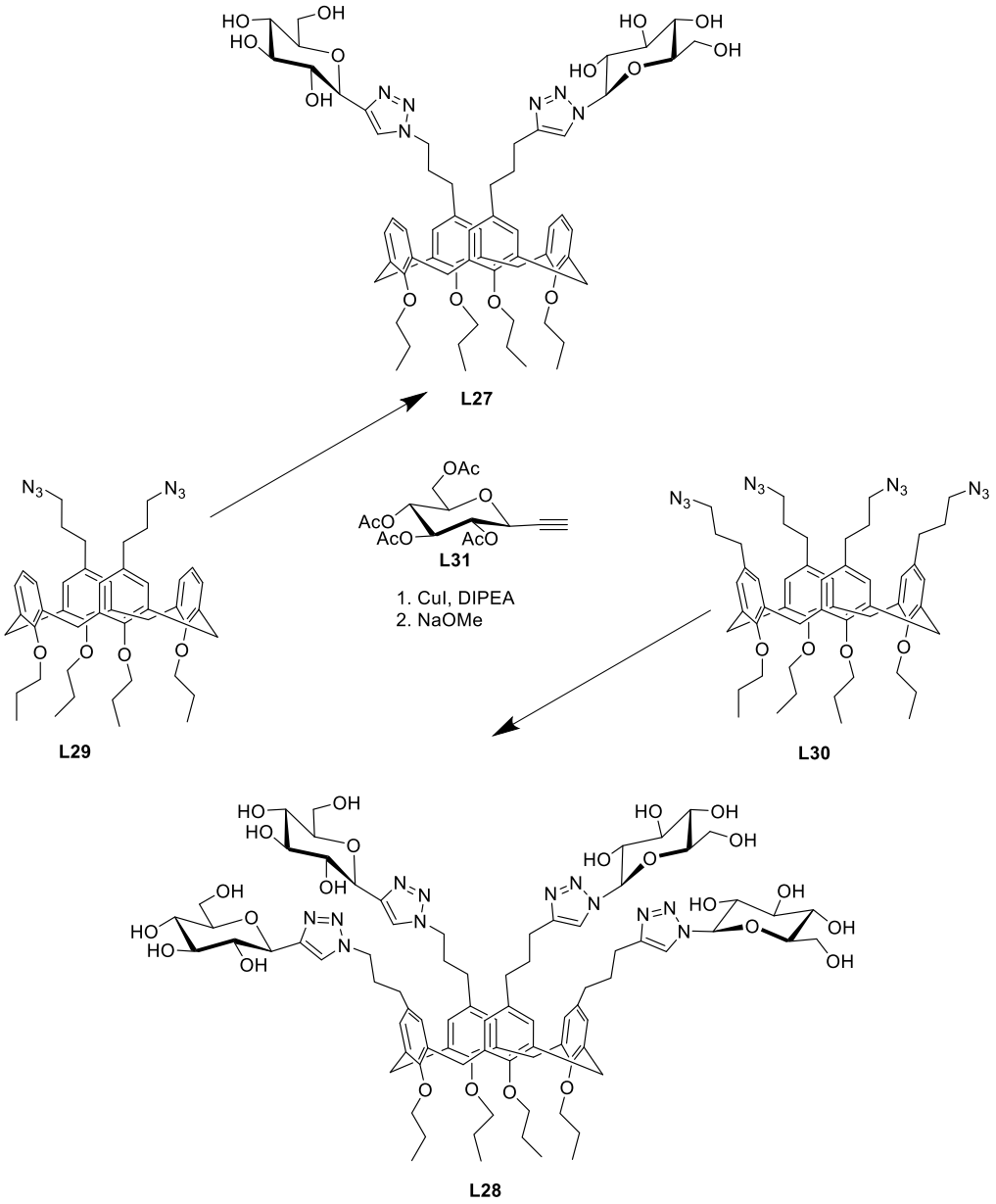
Iako su reakcije dipolarne cikloadicije (pa tako i reakcije alikna i azida) otkrivene prije više od 50 godina, njihova raznolika primjena započinje tek nedavno s pojavom *click* reakcija, poglavito Huisgenove 1,3-dipolarne cikloadicije odnosno bakrom katalizirane reakcije alkina i azida. Glavni problemi koji su povezani s nekataliziranim dipolarnim cikloadicijama su reakcijski uvjeti poput visoke temperature i dugog vremena zagrijavanja. Reakcije često idu u relativno niskom iskorištenju ostavljajući pritom neizreagirane reaktante, a kao produkti javljaju se smjese izomera.[49] Kroz navedeno jasno se vidi zašto je taj tip reakcija bio dugi niz godina zanemaren kao korisni sintetski alat.



Shema 12. Produkti a) nekatalizirane i b) bakrom katalizirane cikloadicije alkina i azida.

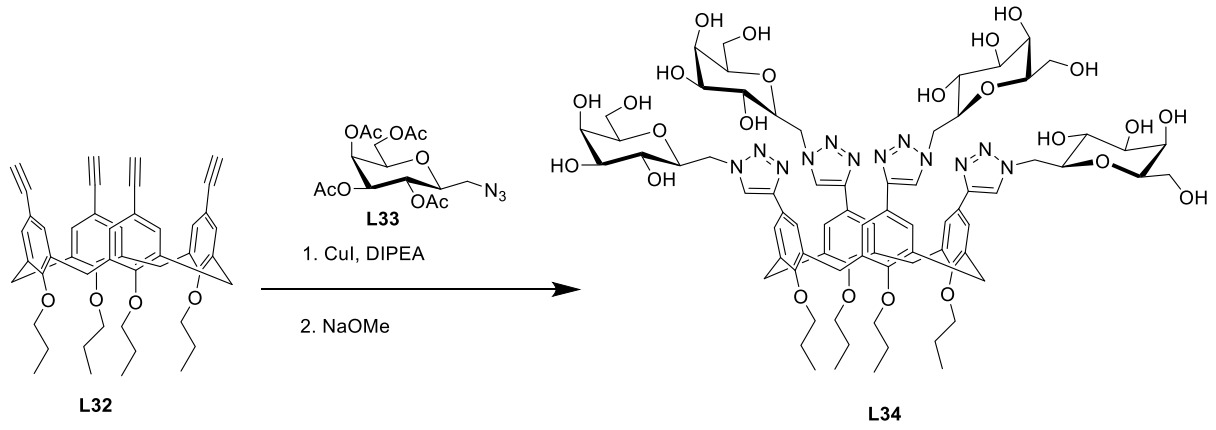
Tek uvođenjem bakra kao katalizatora u reakciji azida i alkina reakcije postaju bitno brže, odvijaju se pri sobnoj temperaturi te daju isključivo jedan izomer kao produkt kako je vidljivo na shemi 12. Bakrom katalizirana cikoadicija alkina i azida koja se učestalo skračuje kao CuAAC zadovoljava sve uvjete koji su navedeni kao koncept *click* kemije. Reakcija se lako izvodi, modularna je te ima široki raspon primjene u sintezi, što pokazuje i znatan rast u broju publikacija vezanih uz ovaj tip reakcija. Izrazito je efikasna te ima gotovo kvantitativna iskorištenja. Nusprodukata gotova da i nema, a katalizator se uklanja nekromatografskim tehnikama.[50] Azid se na molekule najčešće uvodi nukleofilnom supstitucijom, dok se alkinska podjedinica može uvesti pomoću propargilnih derivata poput alkohola, amina ili halogenida koji su komercijalno dostupni. Kako je već navedeno, za razliku od nekatalizirane varijante ove reakcije koja rezultira sa smjesom 1,4- i 1,5-triazolnih regioizomera, bakrom katalizirana modifikacija daje isključivo 1,4-disupstituirani triazol uz vrlo blage reakcijske uvjete.[51] U kemiji ugljikohidrata ta reakcija sve je više zastupljena. Stvaranje triazolnog prstena služi za premošćivanje šećerne jedinice s drugim organskim fragmentima. Na taj način lako se mogu dobiti mnogo složenije strukture, poput glikoproteina, glikoklastera, šećernih oligomera te makrocikala i mnoštva drugih spojeva.[52]

U kaliksarenskoj kemiji prvi glikokonjugati dobiveni preko triazolnog prstena bili su spojevi **L27** i **L28**. Prekursori **L29** i **L30** dobiveni su azidiranjem hidroboriliranih produkata Claisenove pregradnje, dok je propargilni donor **L31** priređen alkiliranjem glukoznog prekursora (shema 13).[53]



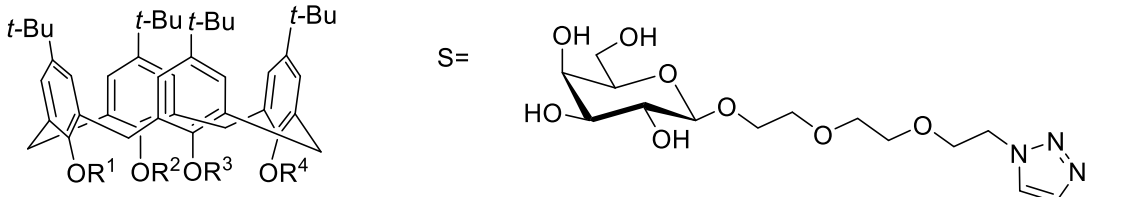
Shema 13. Sinteza spojeva **L27** i **L28**.[53]

Drugi pristup bio je vezanje etinilnih ogranaka Sonogashirinom reakcijom s trimetilsililacetilenom na gornji obod kaliks[4]arena, pri čemu je dobiven spoj **L32**.[54] Azidna skupina u ovom je slučaju bila vezana na šećernu podjedinicu spoja **L33**. Reakcija cikloadicije isprobana je klasičnom i mikrovalnom sintezom, pri čemu je zanimljivo veći prinos spoja **L34** dobiven klasičnom sintezom na sobnoj temperaturi (shema 14). Iskorištenja dobivena tim pristupom bila su slična onima kod priprave spoja **L28,** što je bio neočekivan rezultat jer je u većini slučajeva prinos manji kod multivalentnog alkina. Razlog tome je jaka koordinacija bakra što inhibira reakciju, dok kod multivalentnih azida nastali triazoli dalje djeluju katalitički.



Shema 14. Sinteza spoja **L34**.[54]

Na sličan način priređeni su spojevi **L35-L38** koristeći cikloadiciju potpomognutu mikrovalnim zračenjem (slika 10).[55] U tom slučaju prvo su pripravljeni miješani eteri na kaliks[4]arenu, pri čemu je jedan dio fenolnih skupina bio preveden u propilni eter, a drugi dio u propargilni eter, ovisno o derivatu. Nakon toga miješani eteri reagirali su s 8-azido-3,6-dioksaoktilgalaktopiranozidnim donorom u bakrom kataliziranoj cikloadiciji nakon čega su uklonjene zaštitne skupine. Na ovim derivatima ispitana je konformacijska kompatibilnost kod vezivanja na biljni lektin uz pomoć izotermne mikrokalorimetrijske titracije.[56] Ustanovljeno je da tetravelanetni derivat **L38,** kao i trivalentni derivat **L37,** pokazuju bitno bolje vezanje od modelnog galaktopiranozida nevezanog na kaliksaren. S druge strane, derivati **L35** i **L36**, strukturni izomeri bisglikoziliranog kaliks[4]arena, uopće se ne vežu na lektin.

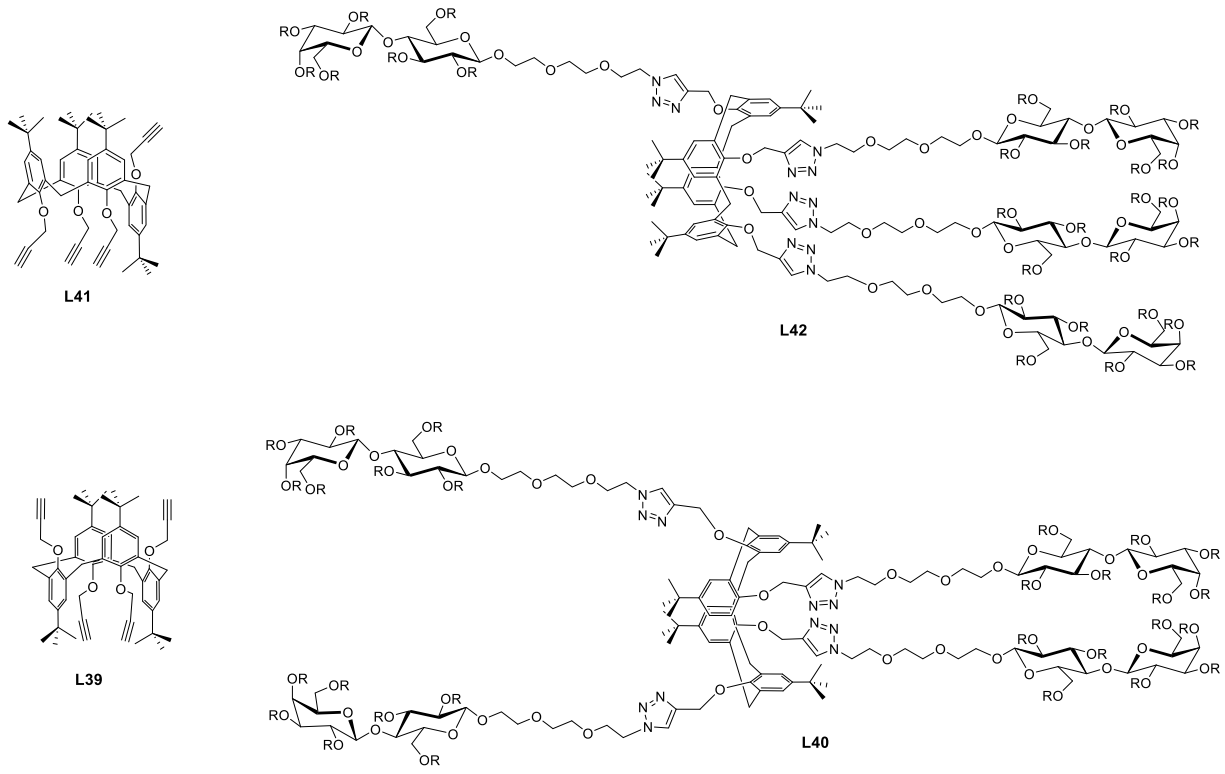


L35 $R_1 = R_4 = S$, $R_2 = R_3$ = propil
L36 $R_1 = R_2$ = propil, $R_4 = R_3 = S$
L37 R_1 = propil, $R_4 = R_3 = R_2 = S$
L38 $R_1 = R_2 = R_4 = R_3 = S$

Slika 10. Strukture liganada **L36**-**L38**.[55]

Nakon toga, provedena su istraživanja s analognim spojevima u drugim konformacijama (slika 11). Tako je, primjerice, iz spoja **L39** priređen tetraglikozid **L40** koji se nalazi u 1,3-alternirajućoj konformaciji. Isto tako je iz spoja **L41** priređen ligand **L42** koji je tetraglikozid u

konformaciji djelomičnog stošca. Pokazano je kako takvi spojevi pokazuju bolje vezanje od tetraglikozida u konfomaciji stošca.[57]

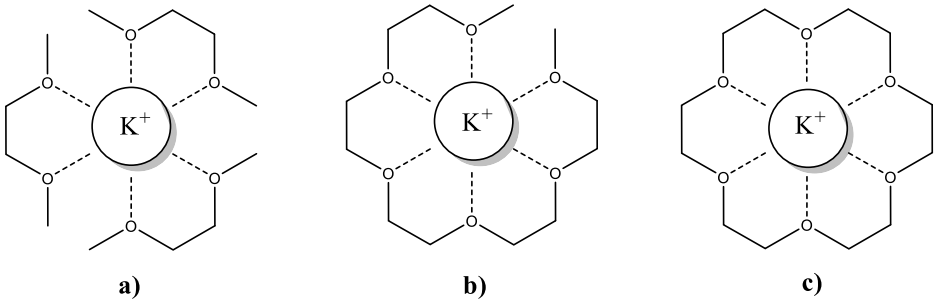


Slika 11. Strukture spojeva **L39**-**L42.**[57]

2.4. Kompleksacijska svojstva amidnih derivata kaliks[4]arena

2.4.1. Reakcije kompleksiranja

Reakcije kompleksiranja podrazumijevaju vezanje gosta (molekule ili iona) na molekulu domaćina i temelj su supramolekulske kemije. Velik broj istraživanja posvećen je raznim skupinama supramolekulskih receptora, poput krunastih etera,[58–60] ciklodekstrina,[61,62] kriptanada,[63,64] kalikspirola,[65,66] kurkubiturila,[67] i sl. Veze s molekulom ili ionom gostom u takvim se sustavima ostvaruju nekovalentnim interakcijama te ovisno o strukturnim svojstvima sudionika mogu biti potpomognute efektima koji proizlaze iz kombinacija nekovalentnih interakcija.[68] Ukoliko usporedimo vezanje iona kalija na 1,2-dimetoksietan, pentaetilen-glikol-dimetil-eter i na 18-kruna-6, kao što je prikazano na slici 12, znatno bolje vezanje bit će zamijećeno u slučaju krunastih etera nego u slučaju lanca iste duljine dok je vezanje na sam 1,2-dimetoksietan praktički zanemarivo. Iako sva tri derivata tvore iste nekovalentne interakcije s metalnim kationom, kod lančastog derivata dodatno postoji prisutan kelatni efekt, dok kod krunastih etera postoji makrociklički efekt.[69]



Slika 12. Vezanje iona kalija na: a) 1,2-dimetoksietan, b) pentaetilen-glikol-dimetil-eter, c) 18-kruna-6.

Kelatni efekt favoriziran je samom „stehiometrijom“ reakcije kompleksiranja ukoliko u otopini promatramo taj proces kroz nekoliko faza, od kojih je prva desolvatacija liganda, nakon čega slijedi ostvarivanje interakcija slobodnog iona i receptora.[70] Na taj način molekule otapala koje su prije bile dio solvatacijske sfere iona sada su slobodne u otopini, a zamijenila ih je jedna molekula receptora, što je svakako entropijski povoljno. Nadalje, konformacijsko-elektronska kompatibilnost iona i liganda može rezultirati i povoljnim entalpijskim doprinosom. U navedenom slučaju razlika u konstanti stabilnosti kompleksa nastalog iz krunastih etera i linearnog analoga izrazito je velika, što također ukazuje i na energijsku zahtjevnost konformacijske reorganizacije koju aciklički glikolni derivat mora proći u odnosu na krunasti eter koji kao i kaliksareni, ima prethodno formirano vezno mjesto. Procesi vezanja, kao i ostale

kemijske reakcije, karakteriziraju se termodinamičkim veličinama, kao što su konstanta stabilnosti, reakcijska Gibbsova energija, entalpija i entropija. Navedene veličine osim o temperaturi uvelike ovise i o otapalu u kojemu se reakcija zbiva.[71] Otapalo igra značajnu ulogu u navedenim procesima prvenstveno zbog drugačije solvatacije reaktanata i nastalih kompleksa, kao i zbog inkluzije molekula otapala u molekulu domaćina, što rezultira kompeticijskim procesima uslijed kompleksiranja gosta.[72,73]

2.4.2. Eksperimentalno praćenje reakcija kompleksiranja

Metodologija praćenja reakcija kompleksiranja ovisi o samom sustavu koji se istražuje. Kod dizajna eksperimenta treba uzeti u obzir koncentracijsko područje koje se planira koristiti, odaziv koji se očekuje te moguće interferencije koje mogu proizaći i od otapala. Primjerice, ukoliko se prati reakcija kompleksiranja metalnog iona s derivatom kaliks[4]arena pomoću UV spektroskopije onda se trebaju izbjegavati otapala i protuioni koji apsorbiraju u istom području kao i ligand ili kompleks. Kod NMR titracija treba imati na umu da je potrebna znatno viša koncentracija liganda nego kod npr. fluorimetrijske titracije te može biti problem nedovoljna topljivost. Kod kalorimetrije više koncentracije soli koje su ponekad potrebne za postizanje adekvatnog dosega mogu rezultirati velikim toplinama razrjeđenja što može onemogućiti dobivanje pouzdanih rezultata.

Reakcije kompleksiranja metalnih iona s derivatima kaliks[4]arena najčešće se može prikazati jednadžbom (1), obzirom da su kompleksi koji nastaju uglavnom stehiometrije 1:1 (kation : ligand).

$$\mathrm{M}^{n+}(\mathrm{sln}) + \mathrm{L}(\mathrm{sln}) \rightleftharpoons \mathrm{ML}^{n+}(\mathrm{sln}) \tag{1}$$

Termodinamička konstanta stabilnosti nastalog kompleksa dana je sljedećim izrazom:

$$K^{\circ} = \frac{a_{\mathrm{ML}^{n+}}}{a_{\mathrm{M}^{n+}} a_{\mathrm{L}}} = \frac{\left[\mathrm{ML}^{n+}\right]\gamma_{\mathrm{ML}^{n+}} c^{\circ}}{\left[\mathrm{M}^{n+}\right]\gamma_{\mathrm{M}^{n+}} \cdot \left[\mathrm{L}\right]\gamma_{\mathrm{L}}} \approx \frac{\left[\mathrm{ML}^{n+}\right] c^{\circ}}{\left[\mathrm{M}^{n+}\right] \cdot \left[\mathrm{L}\right]} \tag{2}$$

Približna jednakost u jednadžbi (2) vrijedi iz toga da su otopine razrijeđene, a ligand je neutralna vrsta. Za procese koji bi uključivali nabijene ligande, pogotovo s višestrukim nabojima, bilo bi potrebno uzeti u obzir koeficijente aktiviteta. Također, ukoliko je ligand neutralan, koeficijenti aktiviteta slobodnog kationa i kompleksa približno su jednaki pa se mogu pokratiti.

Kod spektrofotometrijskog određivanja konstanti stabilnosti promatra se interakcija elektromagnetskog zračenja i molekula, pri čemu se njegov intenzitet smanjuje.[74] Apsorbcija zračenja može se izraziti veličinom koja se zove transmitancija *T*;

$$T = I / I_0 \tag{3}$$

pri čemu je I_0 intenzitet upadnog, a I intenzitet propuštenog zračenja. Ukoliko su ostali doprinosi promjeni transmitancije zanemarivi, promjena u intenzitetu propuštenog zračenja posljedica je isključivo procesa koji promatramo. Negativni logaritam transmitancije, koji se naziva apsorbancija *A*, proporcionalan je množinskoj koncentraciji apsorbirajuće tvari c_i, duljini optičkog puta l i molarnom apsorpcijskom koeficijentu $\varepsilon_\mathrm{i}(\lambda)$;

$$A(\lambda) = -\lg T = \varepsilon_\mathrm{i}(\lambda) c_\mathrm{i} l \tag{4}$$

Gornji izraz naziva se Lambert-Beerov zakon. Ukoliko je u otopini prisutno više apsorbirajućih tvari, apsorbancija je jednaka sumi apsorbancija svih spektralno aktivnih vrsta pri nekoj valnoj duljini;

$$A(\lambda) = \left(c_1\varepsilon_1(\lambda) + c_2\varepsilon_2(\lambda) + \ldots + c_\mathrm{n}\varepsilon_\mathrm{n}(\lambda)\right) l \tag{5}$$

Određivanje konstanti stabilnosti pomoću spektrofotometrije temelji se upravo na Lambert-Beerovom zakonu i provodi se spektrofotometrijskim titracijama pri čemu bar jedna vrsta mora biti spektralno aktivna u području valnih duljina koje promatramo. Ako je više vrsta spektralno aktivno, njihovi se molarni apsorpcijski koeficijenti moraju razlikovati u promatranom području valnih duljina. Za reakcije kaliksarena s alkalijskim kationima može se izvesti dolje prikazana jednadžba, s obzirom na to da su ligand, kao i kompleks, spektralno aktivne vrste;

$$A = \left(\varepsilon_\mathrm{L}[\mathrm{L}] + \varepsilon_{\mathrm{ML}^+}\left[\mathrm{ML}^+\right]\right) l = \left(\varepsilon_\mathrm{L} c_\mathrm{L} - \left(\varepsilon_\mathrm{L} - \varepsilon_{\mathrm{ML}^+}\right)\left[\mathrm{ML}^+\right]\right) l \tag{6}$$

gdje $[\mathrm{L}]$ i $\left[\mathrm{ML}^+\right]$ označuju ravnotežne koncentracije liganda i kompleksa, a c_L predstavlja ukupnu, odnosno analitičku koncentraciju liganda. Stehiometrijska konstanta ravnoteže reakcije kompleksiranja definirana je kao:

$$K = \frac{\left[\mathrm{ML}^+\right]}{\left[\mathrm{M}^+\right][\mathrm{L}]} \tag{7}$$

Iz stehiometrije reakcije kompleksacije proizlazi:

$$\left[\mathrm{L}\right] = c_{\mathrm{L}} - \left[\mathrm{ML}^{+}\right] \tag{8}$$

$$\left[\mathrm{M}^{+}\right] = c_{\mathrm{M}^{+}} - \left[\mathrm{ML}^{+}\right] \tag{9}$$

Uvrštavanjem izraza (8) i (9) u (7) dobiva se:

$$K = \frac{\left[\mathrm{ML}^{+}\right]}{\left(c_{\mathrm{M}^{+}} - \left[\mathrm{ML}^{+}\right]\right)\left(c_{\mathrm{L}} - \left[\mathrm{ML}^{+}\right]\right)} \tag{10}$$

Ravnotežna koncentracija kompleksa izražena pomoću gornje jednadžbe dana je relacijom:

$$\left[\mathrm{ML}^{+}\right] = \frac{(Kc_{\mathrm{M}^{+}} + Kc_{\mathrm{L}} + 1) - \sqrt{(Kc_{\mathrm{M}^{+}} + Kc_{\mathrm{L}} + 1)^{2} - 4K^{2}c_{\mathrm{M}^{+}}c_{\mathrm{L}}}}{2K} \tag{11}$$

što uvrštavanjem u jednadžbu (6) i dijeljenjem s duljinom optičkog puta daje:

$$a = \frac{A}{l} = \varepsilon_{\mathrm{L}}c_{\mathrm{L}} - \left(\varepsilon_{\mathrm{L}} - \varepsilon_{\mathrm{ML}^{+}}\right)\frac{(Kc_{\mathrm{M}^{+}} + Kc_{\mathrm{L}} + 1) - \sqrt{(Kc_{\mathrm{M}^{+}} + Kc_{\mathrm{L}} + 1)^{2} - 4K^{2}c_{\mathrm{M}^{+}}c_{\mathrm{L}}}}{2K} \tag{12}$$

Izraz (12) može poslužiti za određivanje konstanti ravnoteže pomoću spektrofotometrijskih titracija jer direktno povezuje vrijednost konstante s izmjerenim apsorbancijama. Nelinearnom regresijskom analizom ovisnosti a o $c_{\mathrm{M}^{+}}$ i c_{L} moguće je odrediti iznos konstante ravnoteže i molarne apsorpcijske koeficijente ε_{L} i $\varepsilon_{\mathrm{ML}^{+}}$.

Kod kalorimetrijskog određivanja konstantni stabilnosti najčešće se koristi izotermna mikrokalorimetrijska titracija. U slučaju kaliksarenskih spojeva obično se u otopinu liganada dodaje otopina soli i prati se toplina koja se oslobodi ili veže.[75] Doseg reakcije (1) može se izraziti relacijom:

$$\xi = \left[\mathrm{ML}\right] V \tag{13}$$

gdje je V volumen reakcijskog sustava. Izrazi li se iz jednadžbe (10) ravnotežna koncentracija kompleksa te uvrsti u jednadžbu (13) dobiva se:

$$\xi = \left[\frac{\left(Kc_{\mathrm{M}} + Kc_{\mathrm{L}} + 1\right) - \sqrt{\left(Kc_{\mathrm{M}} + Kc_{\mathrm{L}} + 1\right)^2 - 4K^2 c_{\mathrm{M}} c_{\mathrm{L}}}}{2K} \right] V \tag{14}$$

Budući da je reakcijska entalpija:

$$\Delta_{\mathrm{r}} H = \Delta H / \xi \tag{15}$$

ovisnost (kumulativne) promjene entalpije o analitičkim koncentracijama kationa i liganda, M i L, može se izraziti jednadžbom:

$$\Delta H = \Delta_{\mathrm{r}} H \left[\frac{\left(Kc_{\mathrm{M}} + Kc_{\mathrm{L}} + 1\right) - \sqrt{\left(Kc_{\mathrm{M}} + Kc_{\mathrm{L}} + 1\right)^2 - 4K^2 c_{\mathrm{M}} c_{\mathrm{L}}}}{2K} \right] V \tag{16}$$

Zbog mjernih pogrešaka, ponekad je nužno umjesto kumulativne promjene entalpije izraziti sukcesivne promjene:

$$\Delta\left(\Delta H\right) = \left(\Delta H_n - \Delta H_{n-1}\right) = \Delta_{\mathrm{r}} H \left(\xi_n - \xi_{n-1}\right) \tag{17}$$

gdje *n* predstavlja redni broj dodatka titransa. Dosezi ξ_{n-1} i ξ_n dani su jednadžbom (14) uz odgovarajuće $c_{\mathrm{M}(n)}$ i $c_{\mathrm{M}(n\text{-}1)}$, odnosno $c_{\mathrm{L}(n)}$ i $c_{\mathrm{L}(n\text{-}1)}$.

Ako je potrebno, konstante stabilnosti veće od $\approx 10^6$ u načelu je moguće odrediti kompeticijskim titracijama.[76,77] Kompeticijske titracije temelje se na istiskivanju kationa (M) vezanog u kompleksu drugim kationom (M'), ili pak na zamjeni liganda u kompleksu drugim ligandom. Kompeticijska reakcija mora biti popraćena i odgovarajućom, mjerljivom reakcijskom entalpijom. Taj je uvjet zadovoljen ako je vrijednost razlike reakcijskih entalpija kompleksiranja, $\Delta_{\mathrm{r}} H\left(\mathrm{ML}\right) - \Delta_{\mathrm{r}} H\left(\mathrm{M'L}\right)$ unutar odgovarajućih granica osjetljivosti kalorimetra.

Ukoliko se reakcija kompeticije zbiva prema jednadžbi (koncentracija slobodnog liganda u otopini je zanemariva):

$$\mathrm{ML + M'} \rightleftharpoons \mathrm{M'L + M} \tag{18}$$

množenjem konstante ravnoteže gornje reakcije s $\frac{[\mathrm{L}]}{[\mathrm{L}]}$ dobiva se:

$$K^* = \frac{[\mathrm{M'L}][\mathrm{M}]}{[\mathrm{ML}][\mathrm{M'}]} \times \frac{[\mathrm{L}]}{[\mathrm{L}]} = \frac{K'}{K} \tag{19}$$

pri čemu su:

$$K = \frac{[\mathrm{ML}]}{[\mathrm{M}][\mathrm{L}]} \tag{20}$$

$$K' = \frac{[\mathrm{M'L}]}{[\mathrm{M'}][\mathrm{L}]} \tag{21}$$

Iz jednadžbe (19) vidljivo je da se K' može odrediti ako je poznata konstanta ravnoteže kompeticijske reakcije, uz prethodno poznavanje K. Uvrštavanjem tvarne bilance, izraz (19) prelazi u:

$$K^* = \frac{[\mathrm{M'L}]\left(c_{\mathrm{M}} - c_{\mathrm{ML}} + [\mathrm{M'L}]\right)}{\left(c_{\mathrm{ML}} - [\mathrm{M'L}]\right)\left(c_{\mathrm{M'}} - [\mathrm{M'L}]\right)} \tag{22}$$

Vrijednost c_{ML} može se lako izračunati poznavajući konstantu K te c_{M} i c_{L} (10).

U skladu s jednadžbom (15) promjena entalpije za opisanu kompeticijsku reakciju glasi:

$$\Delta H^* = \Delta_{\mathrm{r}} H^* / \xi^* \tag{23}$$

odnosno:

$$\Delta H^* = \Delta_r H^* V \left[\frac{\left(K^* c_{M'} + K^* c_{ML} + c_M - c_{ML}\right) - \sqrt{\left(K^* c_{M'} + K^* c_{ML} + c_M - c_{ML}\right)^2 - 4\left(K^* - 1\right)\left(K^* c_{ML} c_{M'}\right)}}{2\left(K^* - 1\right)} \right] \quad (24)$$

Iz vrijednosti $\Delta_r H$ i K određenih kalorimetrijskim titracijama može se, temeljnim termodinamičkim relacijama, doći do vrijednosti $\Delta_r G°$ i $\Delta_r S°$. Naime standardna je konstanta ravnoteže povezana je sa standardnom promjenom Gibbsove energije jednadžbom:

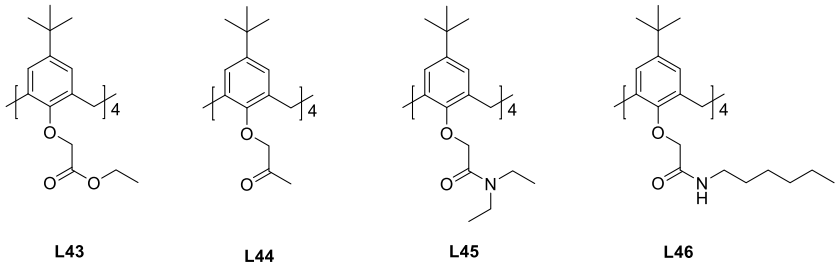
$$\Delta_r G^\circ = -RT \ln K^\circ \quad (25)$$

dok je $\Delta_r G°$ povezana s $\Delta_r H°$ i $\Delta_r S°$ relacijom:

$$\Delta_r G^\circ = \Delta_r H° - T\Delta_r S° \quad (26)$$

2.4.3. Reakcije kompleksiranja alkalijskih i zemnoalkalijskih kationa s amidnim derivatima kaliks[4]arena

Kaliksareni sa slobodnim fenolnim skupinama ne pokazuju značajna kompleksacijska svojstva, što je jedan od glavnih razloga njihove daljnje derivatizacije.[78,79] Uvođenje acetamidnih fragmenata na donji obod kaliksarena preko eterske veze pokazalo se vrlo korisnim s obzirom da su konstante ravnoteže reakcije vezanja na taj način povećane za nekoliko redova veličine.[80-82] Iako su prvi takvi derivati sintetizirani već odavno do danas su to i dalje najefikasniji poznati kaliksarenski derivati za vezanje iona alkalijskih i zemnoalkalijskih metala. Metalni kationi koordinirani su s ligandom preko karbonilnih i eterskih kisikovih atoma te u idealnom slučaju ostvaruju osam koordinacijskih veza s kaliks[4]arenima. Neki od amidnih ketonskih i esterskih derivata prikazani su na slici 13.[83,84]



Slika 13. Karbonilni derivati kaliks[4]arena.[83,84]

Kompleksiranje gore navedenih derivata karakterizirano je uglavnom s ionima alkalijskih i nešto manje s ionima zemnoalkalijskim metala i to sključivo u organskim otapalima.[85,86] Voda nije istražena kao medij za reakcije zbog nedovoljne topljivosti takvih derivata. U tablici 1 prikazani su termodinamički parametri kompleksiranja natrijeva kationa s raznim karbonilnim derivatima kaliks[4]arena u metanolu.[87,89]

Tablica 1. Termodinamički parametri reakcija kompleksiranja kaliksarenskih liganada s natrijevim kationom u metanolu pri ϑ = 25,0 °C.

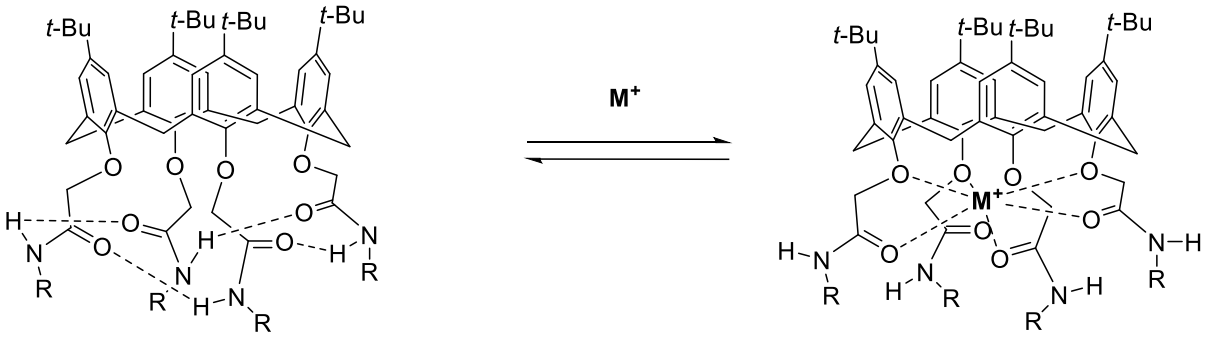
	log K(Na**L**$^+$)	$\frac{\Delta_r G^\circ}{\text{kJ mol}^{-1}}$	$\frac{\Delta_r H^\circ}{\text{kJ mol}^{-1}}$	$\frac{\Delta_r S^\circ}{\text{J K}^{-1}\text{mol}^{-1}}$
L43 [87]	5,0	-28,5	-45,6	-57,2
L44 [88]	5,56	-31,73	-45,82	-47,2
L45 [89]	9,8	-55,9	-67,6	-39
L46 [90]	2,74	-15,62	-13,6	6,8

Konstante stabilnosti kompleksa rastu u smjeru sekundarni amid < ester ≈ keton << tercijarni amid. Razlog tome je povećanje bazičnosti karbonilnog kisika na veznom mjestu zbog elektronskog utjecaja supstituenata na njemu.[91,92] Pored toga, u slučaju sekundarnih amida u obzir treba uzeti prisutnost intramolekulskih N-H···O vodikovih veza (v. kasnije). Razlika u konstanti ravnoteže reakcije vezanja između tercijarnog amida i esterskog odnosno ketonskog derivata je preko četiri reda veličine, što tercijarne amide čini uvjerljivo najboljim motivima za vezno mjesto. Uz to, amidi su bitno stabilniji od estera i ketona što ih čini pogodnima za mjerenja u vodi. Termodinamički parametri poput reakcijske entalpije i entropije ukazuju da je vezanje natrijeva kationa s navedenim derivatima entalpijski kontroliran proces. Negativne

reakcijske entropije mogu se barem djelomično objasniti kroz veliki gubitak translacijske entropije uslijed kompleksiranja.[93]

U acetonitrilu su pripadne konstante stabilnosti kompleksa znatno više. Kao primjer može se navesti konstanta stabilnosti kompleksa natrija s **L43** koja iznosi otprilike 7,8 na logaritamskoj skali.[87] Tako velike konstante mogu se odrediti kompeticijskim titracijama ili direktno potenciometrijskim titracijama s ion-selektivnim elektrodama.[94]

Kod sekundarnih amida poput spoja **L46** može se primijetiti znatno manje konstante ravnoteže reakcija vezanja nego kod sličnog derivata koji je tercijarni amid. Razlog tome je prisutnost atoma vodika na amidnoj skupini koji omogućuje stvaranje intramolekulskih vodikovih veza. Prilikom kompleksiranja mora doći do reorganizacije veznog mjesta (shema 14) kako bi se uopće neki ion mogao vezati. Energija koju sustav mora uložiti kako bi se vezno mjesto preorganiziralo odražava se na jačinu vezanja odnosno krajnje na iznos konstante vezivanja.[95,96,97]



Shema 14. Strukturna reorganizacija sekundarnih amidnih derivata kaliksarena prilikom kompleksiranja kationa.[95]

Proučavanjem reakcija kompleksiranja i ekstrakcije kationa s različitim tipovima primarnih, sekundarnih i tercijarnih amidnih derivata kaliks[4]arena doneseno je nekoliko zaključaka. Konformacija stošca je bitna za istovremenu interakciju kationa i četiri amidne skupine. Značajan utjecaj imaju supstituenti na amidnim atomima dušika što je proučavano kod reakcija kompleksiranja, kao i kod ekstrakcija metalnih kationa. Smanjenje bazičnosti amidnog kisika variranjem supstituenata na dušikovu atomu smanjuje konstante stabilnosti kompleksa. To je dodatno potvrđeno kvantno-mehaničkim računima na manjim amidnim modelima u plinskoj fazi te je pogotovo izraženo kod stvaranja kompleksa s trovalentnim lantanoidnim kationima.[98]

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Materijali i metode

Sve kemikalije za sintezu spojeva bile su p.a. čistoće. 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. TLC analize provedene su na pločicama silika gela 60 na staklenom nosaču s fluorescentnim indikatorom (Merck).

Pri fizikalno-kemijskim mjerenjima korištena su sljedeća otapala: mQ voda, metanol (J.T. Baker, *HPLC grade* i Sigma-Aldrich, *spectroscopic grade*), formamid (Sigma-Aldrich, *spectroscopic grade*). U slučaju ^{1}H NMR spektroskopskih mjerenja, kao otapala korišteni su deuterirani metanol (MeOD-d_4, CIL, >99,8 %), i deuterirana voda (D_2O, Sigma-Aldrich >99,8).

Otopine kationa pripremljene su korištenjem sljedećih soli: natrijev perklorat (Sigma Aldrich, >98%), kalijev perklorat (Fluka, >98%), kalijev klorid (Merck, >99 %), rubidijev jodid (Aldrich, >99,9 %) i cezijev klorid (Aldrich, >99 %). Glavni kriterij pri odabiru soli bila je njihova topljivost u pojedinom otapalu.

Svi UV- spektri snimljeni su pomoću spektrofotometara Cary 5 i Cary 60 tvrtke Varian odnosno Agilent. Temperatura otopina (25,0 ± 0,1) °C održavana je stalnom prilikom snimanja pomoću termostata kojima su opremljeni spektrometri. Spektri su snimljeni s korakom 1 nm uz integracijsko vrijeme 0,2–0,4 s, a pokriveno spektralno područje ovisilo je o korištenom otapalu te je u većini slučajeva bilo u rasponu od 200 do 400 nm. Korištene su kivete debljine 1 cm.

NMR spektri snimljeni su pomoću spektrometra Bruker Ascend 400 MHz. U slučaju kada su kao otapalo korišteni deuterirani metanol ili DMSO, kao standard je korišten signal tetrametilsilana. Broj pulseva prilikom snimanja ^{1}H NMR spektara varirao je ovisno o koncentraciji spoja.

Mikrokalorimetrijska mjerenja provedena su pomoću izotermnog titracijskog kalorimetra VP-ITC tvrtke Microcal pri 25,0 °C. Otopine titransa dodavane su automatski pomoću birete ukupnog volumena 200-300 µl, dok je početni volumen titranda iznosio 1,4182 ml. Topline su dobivene integracijom ovisnosti toplinske snage o vremenu pomoću programa Origin 7.5.

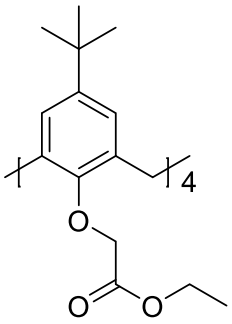
ESI-MS spektri snimani su pomoću Agilent 1200 spektrometra masa s trostrukim kvadrupolom kao detektorom. HRMS spektri snimani su pomoću Bruker Microflex MALDI-TOF instrumenta.

IR spektri snimljeni su na instrumentu Bruker Vector 22 tehnikom KBr pastile. Pozadinski spektri prikupljeni su prije snimanja uzoraka, a dobiveni spektri uzoraka korigirani su za pozadinu uporabom programskog paketa Opus.

Prilikom obrade podataka spektrofotometrijskih titracija korišten je program Hyperquad,[99] dok su podaci simultanih spektrofotomerijsko-potenciometrijskih titracija obrađivani programom pHab,[100] a ^{1}H NMR titracije programom HypNMR.[101] Mikrokalorimetrijski podaci obrađivani su programom Origin 7.5 koji je korišten i pri grafičkom prikazivanju podataka te za druge računske obrade podataka. Distribucijski dijagrami računani su pomoću programa Hyss.[102]

3.2. Sinteza spojeva

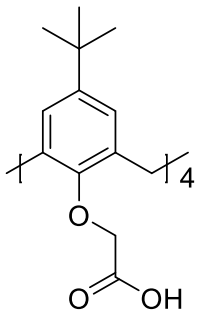
*3.2.1. Sinteza 5,11,17,23-tetra-*tert*-butil-25,26,27,28-tetra(etiloksikarbonilmetoksi) kaliks[4]arena* **(P1)**[87]



U tikvici okrugla dna od 250 mL pomiješani su *p-tert*-butilkaliks[4]aren (4,00 g, 6,16 mmol) i kalijev karbonat (5,11 g, 37,0 mmol) u suhom acetonu (60 mL). Uz miješanje je dodan etil-bromoacetat (5,5 mL, 51 mmol) i smjesa je refluksirana pod argonom tri dana. Nakon hlađenja na sobnu temperaturu aceton je uparen, a kruti ostatak je prenesen u lijevak za odjeljivanje pomoću vode (150 mL) i diklormetana (150 mL). Nakon izmućkivanja vodeni sloj je bačen, a organski sloj je ispran vodom (2 x 100 mL). Diklormetan je uparen bez sušenja, a uljasti ostatak je otopljen u vrelom etanolu (75 mL) te ostavljen nekoliko dana kristalizirati u hladnjaku. Produkt je profiltriran i ispran ledenim etanolom. Dobiveno je 5,02 g (82 %) čistaog produkta **P1**.

^{1}H NMR spektar poklapa se s literaturno navedenim.

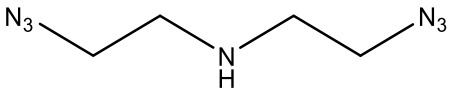
3.2.2. Sinteza 5,11,17,23-tetra-tert-butil-25,26,27,28-tetra(karboksimetoksi) kaliks[4]arena **(P2)**[87]



U tikvici od 250 mL suspenziran je spoj **P1** (5,02 g, 5,05 mmol) u etanolu (75 mL). Smjesa je zagrijana do otapanja spoja i zatim je dodana uz snažno miješanje otopina NaOH (5,00 g, 125 mmol) u vodi (50 mL). Nakon toga smjesa je refluksirana 24 h i ohlađena na sobnu temperaturu. Uz miješanje je dodana 50 % H_2SO_4 do pH = 1. Istaloženi produkt je profiltriran i temeljito ispran destiliranom vodom te osušen u eksikatoru preko P_2O_5. Dobiveno je 4,21 g (95 %) čistog produkta **P2**.

^{1}H NMR spektar poklapa se s literaturno navedenim.

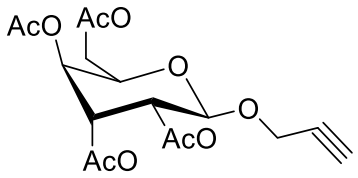
3.2.3. Sinteza di(2-azidoetil)amina **(P3)**[103]



U tikvici okrugla dna od 100 mL pomiješani su di(2-kloretil)amin hidroklorid (3,6 g, 20 mmol) i natrijev azid (6,6 g, 100 mmol) u 50 mL vode. Smjesa je zagrijana na 80 ^{o}C i miješana 24 h pri toj temperaturi. Nakon toga smjesa 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 sa zasićenom otopinom NaCl, osušeni preko magnezijeva sulfata i upareni. Dobiveno je 2,8 g (91 %) sirova produkta **P3** koji je korišten bez daljnjeg pročišćavanja.

^{1}H NMR spektar poklapa se s literaturno navedenim.

*3.2.4. Sinteza propargil-2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-glukopiranozida* (**P4**)[104]



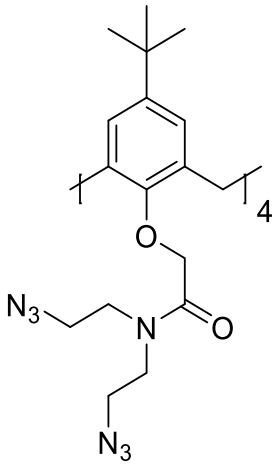
U suhom diklormetanu (100 mL) pomiješani su propargilni alkohol (1,8 mL, 30,7 mmol) i peracetilirana glukoza (10,0 g, 25,6 mmol). Smjesa je ohlađena na 0 °C i polako je dokapan pod argonom BF_3xEt_2O (18,2 mL, 128 mmol) tijekom 30 minuta. Nakon 1 h ledena kupelj je uklonjena, a smjesa je miješana narednih 16 h. Reakcijska smjesa izlivena je na ledenu otopinu NaCl (200 mL) i razrijeđena s diklormetanom (100 mL). Nakon izmućkivanja vodeni sloj je odvojen, a organski ispran s konc. $NaHCO_3$(aq) (100 mL). Organski sloj je odvojen, osušen preko Na_2SO_4, profiltriran i uparen. Sirovi produkt je otopljen u etanolu (100 mL) i ostavljen kristalizirati u hladnjaku. Produkt je odfiltriran i ispran s malo ledenog etanola. Dobiveno je 3,74 g (38 %) čistog spoja **P4**.

1H NMR spektar poklapa se s literaturno navedenim.

Napomena: Ista matičnica korištena je u drugoj sintezi te je tada dobiveno 5,90 g čista spoja.

3.2.5. Sinteza 5,11,17,23-tetra-tert-*butil-25,26,27,28-tetra*

(N,N-di(2-azidoetil)aminokarbonilmetoksi)kaliks[4]arena **(P5)**

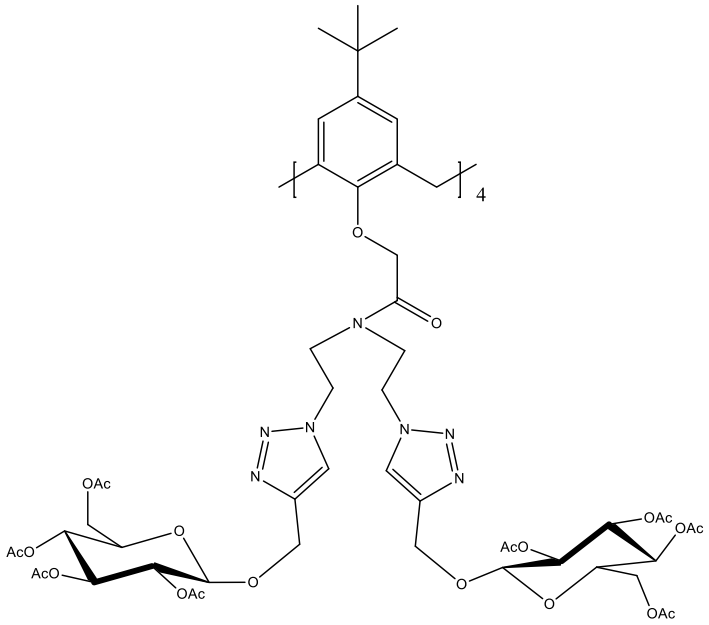


Tetrakiselina **P2** (1,50 g, 1.70 mmol) suspendirana je u tionil-kloridu (10 mL) u tikvici od 50 mL. Smjesa je refluksirana 1 h s klor-kalcijevom cjevčicom i nakon toga je tionil-klorid uparen, a zaostali tetraklorid je naparen s benzenom.

U tikvici od 250 mL otopljeni su diazid **P3** (2,34 g, 15,08 mmol) i DIPEA (1,0 mL, 5,74 mmol) u 100 mL suhog diklormetana. Smjesa je ohlađena u ledenoj kupelji i na nju je dokapan tetraklorid otopljen u suhom diklormetanu (20 mL). Nakon toga smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 16 h i prenesena u lijevak za odjeljivanje. Prvo je isprana s 0,1 M HCl (3 x 100 mL), a zatim s mQ vodom (6 x 100 mL). Organski sloj je profiltriran kroz vatu i uparen. Dobiveno je 1,78 g (73 %) skoro čistog spoja **P5**. Analitički čisti uzorak dobiven je kristalizacijom iz smjese etera i heksana.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$,) δ 6,79 (s, 8H), 5,02 (s, 8H), 4,97 (d, *J* = 12,7 Hz, 4H), 3,58 – 3,44 (m, 32H), 3,19 (d, J = 12,8 Hz, 4H), 1,08 (s, 36H); **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 170,4, 153,2, 145,1, 133,5, 125,4, 71,2, 50,2, 49,4, 47,1, 46,2, 32,0, 31,4; **FTIR** (KBr, cm^{-1}) 3040, 2961, 2517, 2369, 2088, 1655, 1474, 1354, 1306, 1195, 1121, 1058, 1012, 879, 822, 783, 637, 564; **HRMS** (MALDI-TOF) *m/z* $[M + Na]^+$ − izračunato ($C_{68}H_{92}N_{28}O_8$) − 1451,7551 pronađeno 1451,7562.

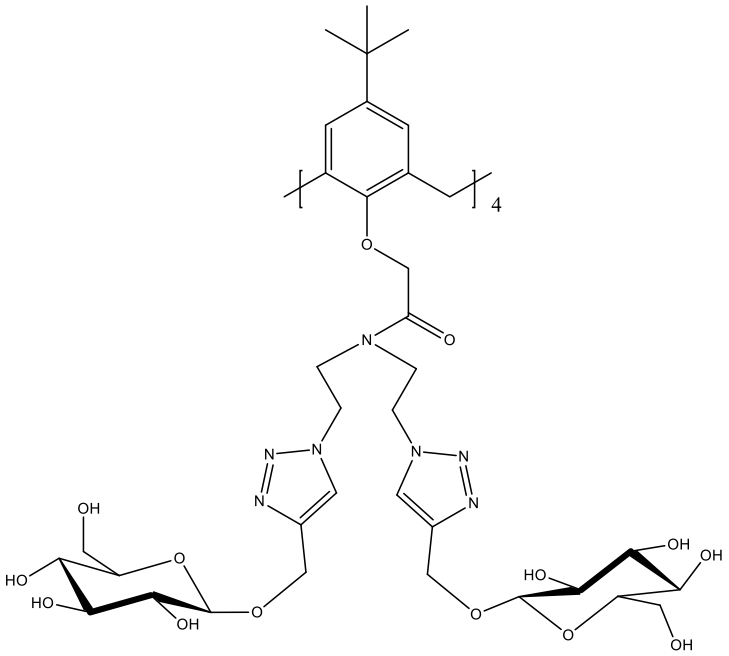
*3.2.6. Sinteza 5,11,17,23-tetra-*tert*-butil-25,26,27,28-tetra(N,N-bis(2-(4-((((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-triacetiloksi-6-(acetiloksimetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)aminokarbonilmetoksi)kaliks[4]arena* **(P6)**



U tikvici od 250 mL pomiješani su oktaazid **P5** (1,042 g, 0,73 mmol), propargil-2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-*D*-glukopiranozid (2,25 g, 5,83 mmol) i CuI (79 mg, 0,417 mmol) u diklormetanu (100 mL). Uz miješanje je dodana DIPEA (72 µL, 0,417 mmol) i AcOH (24 µL, 0,417 mmol). Nakon 24 h miješanja na sobnoj temperaturi DCM je uparen, a smjesa je otopljena u 150 mL etil-acetata i prenesena u lijevak za odjeljivanje. Prvo je isprana s 5 % NH_3 (aq) (2 x 100 mL), a nakon toga s mQ vodom (10 x 100 mL). Organski sloj je profiltriran kroz vatu i uparen. Dobiveno je 3,26 g (98 %) skoro čistog spoja **P6**. Analitički čisti uzorak dobiven je kristalizacijom iz smjese etera i metanola.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,70 (s, 4H), 7,63 (s, 4H), 6,78 (s, 8H), 5,20 (td, J = 9,5, 5,3 Hz, 8H), 5,08 (td, J = 9,7, 5,0 Hz, 2H), 5,00 – 4,64 (m, 44H), 4,56 – 4,48 (m, 8H), 4,47 – 4,38 (m, 8H), 4,32 – 4,22 (m, 8H), 4,22 – 4,12 (m, 8H), 3,81 – 3,71 (m, 8H), 3,71 – 3,61 (m, 8H), 3,60 – 3,50 (m, 8H), 3,14 (d, J = 12,8 Hz, 4H), 2,09 – 2,04 (m, 24H), 2,03 (s, 24H), 1,99 (s, 24H), 1,97 – 1,91 (m, 24H), 1,08 (s, 36H);); **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 170,7, 170,1, 169,4, 152,9, 145,3, 144,3, 144,0, 133,3, 125,5, 124,2, 100,2, 100,1, 72,7, 71,9, 71,2, 70,9, 68,3, 63,0, 62,9, 61,8, 61,7, 48,7, 47,9, 47,6, 47,2, 31,9, 31,4, 20,6; **FTIR** (KBr, cm^{-1}) 3461, 3142, 2960, 2900, 2369, 2103, 1762, 1552, 1474, 1428, 1373, 1236, 1130, 1036, 906, 831, 781, 699, 606, 490; **HRMS** (MALDI-TOF) *m/z* $[M + Na]^{3+}$ − izračunato ($C_{204}H_{268}N_{28}O_{88}$) − 1514,2470, pronađeno 1514,2434.

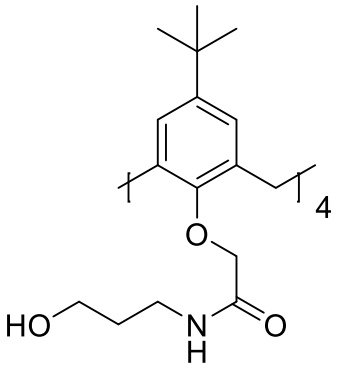
3.2.7. *Sinteza 5,11,17,23-tetra*-tert-*butil-25,26,27,28-tetra(N,N-bis(2-(4-((((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroksi-6-(hidroksimetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)aminokarbonilmetoksi)kaliks[4]arena* **(1)**



U tikvici od 250 mL otopljen je spoj **P6** (3,24 g, 0,717 mmol) u metanolu (30 mL) i uz miješanje je dodana zasićena otopina NH_3 / MeOH (100 mL). Nakon 24 h miješanja metanol je uparen, a kruti ostatak je otopljen u suhom metanolu (100 mL) i ohlađen na 0^oC te mu je uz snažno miješanje dodan acetonitril (300 mL). Produkt je profiltriran i ispran s hladnim acetonitrilom. Dobiveno je 1,76 g (77 %) čistog spoja **1**.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,08 (s, 4H), 8,00 (s, 4H), 6,83 (s, 8H), 4,93 (d, J = 12,6 Hz, 8H), 4,79 – 4,66 (m, 20H), 4,63 – 4,46 (m, 16H), 4,38 (dd, J = 12,5, 7,7 Hz, 8H), 3,88 (t, J = 10,7 Hz, 8H), 3,79 (s, 8H), 3,71 – 3,57 (m, 16H), 3,39 – 3,32 (m, 8H), 3,29 – 3,14 (m, 24H), 1,10 (s, 36H); **^{13}C NMR** (101 MHz, MeOD) δ 172,5, 154,7, 146,3, 146,1, 135,0, 126,8, 126,3, 103,8, 78,2, 75,1, 72,5, 71,8, 63,2, 63,0, 48,5, 47,5, 47,3, 46,7, 33,3, 32,2; **FTIR** (KBr, cm^{-1}) 3390, 2961, 2870, 2369, 2105, 1663, 1474, 1427, 1365, 1306, 1234, 1194, 1077, 1044, 938, 783, 634, 585, 523; **HRMS** (MALDI-TOF) *m/z* $[M + Na]^+$ − izračunato ($C_{140}H_{204}N_{28}O_{56}$) − 3196,3874 pronađeno 3196,3838.

*3.2.8. Sinteza 5,11,17,23-tetra-*tert*-butil-25,26,27,28-tetra(*N*-3-hidroksipropilamino karbonilmetoksi)kaliks[4]arena* **(P7)**

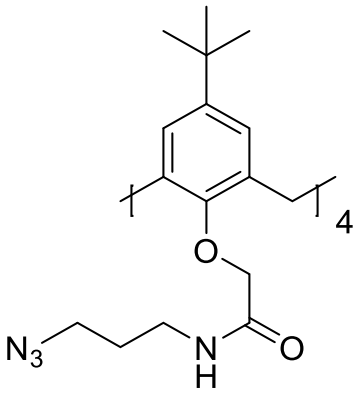


Tetraesteru **P1** (3,00 g, 3,02 mmol) dodan je 3-aminopropan-1-ol (12,0 mL, 157 mmol) u tikvici od 50 mL i smjesa je zagrijana uz miješanje na 120 °C. Nakon 12 h smjesa je ohlađena na sobnu temperaturu i prebačena u smjesu aceton / voda 100 mL (9 : 1). Sirovi produkt otopljen je uz zagrijavanje i zatim je dodano još vode kako bi se pospješilo taloženje produkta koji je odfiltriran, ispran s vodom i osušen na zraku. Dobiveno je 3,30 g (98 %) čistog spoja **P7**.

Napomena: Obrada reakcijske smjese znatno je lakša ukoliko se suvišak 3-aminopropan-1-ola ukloni na kugelrohru nakon reakcije.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 (t, J = 6,1 Hz, 4H), 6,79 (s, 8H), 4,52 (d, J = 24,4 Hz, 12H), 3,90 – 3,85 (m, 4H), 3,64 (t, J = 5,6 Hz, 8H), 3,52 (q, J = 6,2 Hz, 8H), 3,28 (d, J = 13,1 Hz, 4H), 1,82 – 1,72 (m, 8H), 1,08 (s, 36H); **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 170,5, 152,6, 146,1, 132,5, 126,0, 74,3, 59,6, 36,6, 33,9, 32,1, 31,6, 31,3; **FTIR** (KBr, cm^{-1}) 3320, 3092, 2961, 2867, 1667, 1545, 1474, 1444,1361, 1303, 1238, 1195, 1122, 1044, 955, 877, 587; **HRMS** (MALDI-TOF) *m/z* $[M + H]^+$ − izračunato ($C_{64}H_{92}N_4O_{12}$) − 1109,6790, pronađeno 1109,6807.

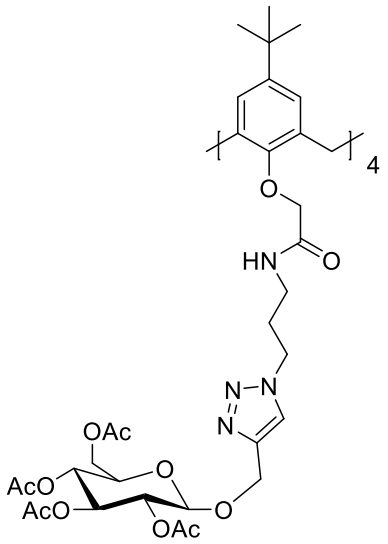
*3.2.9. Sinteza 5,11,17,23-tetra-*tert*-butil-25,26,27,28-tetra(*N*-3-azidopropilamino karbonilmetoksi)kaliks[4]arena* **(P8)**



Amid **P7** (2,00 g, 1,8 mmol), NaN_3 (941 mg, 14,4 mmol) i DPPA (2,30 mL, 10,8 mmol) otopljeni su pod argonom u suhom DMF (20 mL) u tikvici od 50 mL. Uz miješanje je dodan DBU (1,1 mL, 7,4 mmol) i smjesa je zagrijana na 120 °C. Nakon 14 h ohlađena je na sobnu temperaturu i prebačena u etil-acetat (150 mL). Organski sloj ispran je s vodom (3 x 100 mL), osušen preko $MgSO_4$, profiltriran i uparen. Sirovi spoj trituriran je s vrijućim eterom i profiltriran nakon hlađenja te ispran s malo hladnog etera. Dobiveno je 1,33 g (61 %) čistog spoja **P8**.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,62 (t, J = 6,0 Hz, 4H), 6,79 (s, 8H), 4,53 – 4,42 (m, 12H), 3,46 (q, J = 6,6 Hz, 8H), 3,35 (t, J = 6,7 Hz, 8H), 3,26 (d, J = 13,0 Hz, 4H), 1,86 (p, J = 6,8 Hz, 8H), 1,08 (s, 36H); **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 169,7, 152,7, 146,0, 132,6, 125,9, 74,5, 49,3, 37,0, 33,9, 31,5, 31,3, 28,9; **FTIR** (KBr, cm^{-1}) 3428, 2961, 2866, 2369, 2329, 2098, 1655, 1547, 1473, 1446, 1355, 1301, 1247, 1195, 1120, 1042, 879, 561; **HRMS** (MALDI-TOF) *m/z* $[M + H]^+$ − izračunato ($C_{64}H_{88}N_{16}O_8$) − 1209,7049, pronađeno 1209,7042.

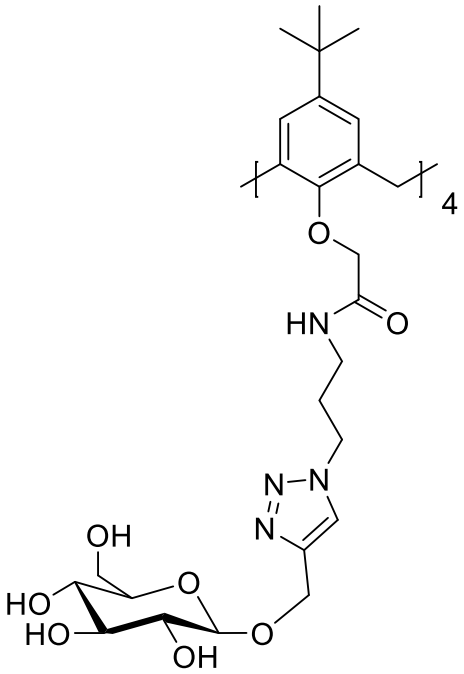
*3.2.10. Sinteza 5,11,17,23-tetra-*tert*-butil-25,26,27,28-tetra(*N*-(3-(4-((((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-triacetiloksi-6-(acetiloksimetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)aminokarbonilmetoksi)kaliks[4]arena* **(P9)**



U tikvici od 250 mL pomiješani su tetraazid **P8** (1,27 g, 1,05 mmol), propargil-2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-glukopiranozid (1,62 g, 4,17 mmol) i CuI (83 mg, 0,42 mmol) u diklormetanu (80 mL). Uz miješanje je dodana DIPEA (73 µL, 0,42 mmol) i AcOH (25 µL, 0,42 mmol). Nakon 24 h miješanja na sobnoj temperaturi DCM je uparen, a smjesa je otopljena u etil-acetatu (150 mL) i prenesena u lijevak za odjeljivanje. Prvo je isprana 5 %-tnim NH_3 (aq) (2 x 100 mL), a nakon toga mQ vodom (10 x 100 mL). Organski sloj je profiltriran kroz vatu i uparen. Dobiveno je 2,87 g (99 %) skoro čistog spoja **P9**. Analitički čisti uzorak dobiven je kristalizacijom iz smjese etera i heksana.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94 (t, J = 6,0 Hz, 4H), 7,69 (s, 4H), 6,79 (s, 8H), 5,21 (t, J = 9,5 Hz, 4H), 5,09 (t, J = 9,7 Hz, 4H), 4,99 (dd, J = 9,6, 8,0 Hz, 4H), 4,92 (d, J = 12,5 Hz, 4H), 4,77 (d, J = 12,4 Hz, 4H), 4,70 (d, J = 8,0 Hz, 4H), 4,57 – 4,43 (m, 12H), 4,42 – 4,30 (m, 8H), 4,28 (dd, J = 12,4, 4,6 Hz, 4H), 4,17 (dd, J = 12,3, 2,4 Hz, 4H), 3,77 (ddd, J = 10,0, 4,6, 2,4 Hz, 4H), 3,38 (q, J = 6,3 Hz, 8H), 3,28 (d, J = 13,1 Hz, 4H), 2,16 (q, J = 6,7, 5,9 Hz, 8H), 2,08 (s, 12H), 2,01 (s, 12H), 1,99 (s, 12H), 1,97 (s, 12H), 1,07 (s, 36H); **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 170,7, 170,2, 170,0, 169,4, 152,6, 146,1, 143,8, 132,5, 126,0, 123,7, 99,8, 74,2, 72,8, 71,9, 71,2, 68,4, 62,8, 61,9, 48,0, 36,5, 33,9, 31,5, 31,3, 30,1, 20,8, 20,7, 20,6; **FTIR** (KBr, cm^{-1}) 3432,2961, 2868, 2368, 2328, 2100, 1752, 1668, 1539, 1473, 1443, 1373, 1225, 1132, 1042, 908, 602; **HRMS** (MALDI-TOF) *m/z* $[M + 2H]^{2+}$ − izračunato ($C_{132}H_{176}N_{16}O_{48}$) − 1377,5990, pronađeno 1377,5973.

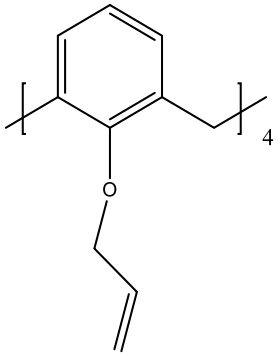
3.2.11. Sinteza 5,11,17,23-tetra-tert-butil-25,26,27,28-tetra(N-(3-(4-((((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroksi-6-(hidroksimetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)aminokarbonilmetoksi)kaliks[4]arena **(2)**



U tikvici od 250 mL otopljen je spoj **P9** (2,87 g, 1,04 mmol) u metanolu (30 mL) i uz miješanje je dodana zasićena otopina NH_3 / MeOH (100 mL). Nakon 16 h miješanja metanol je uparen, a kruti ostatak je otopljen u suhom metanolu (60 mL) i ohlađen na 0°C te mu je uz snažno miješanje dodan eter. Produkt je profiltriran i ispran s hladnim eterom. Dobiveno je 1,84 g (85 %) čistog spoja **2**.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,00 (s, 4H), 6,87 (s, 8H), 4,95 (d, J = 12,4 Hz, 4H), 4,75 (d, J = 12,4 Hz, 4H), 4,62 – 4,53 (m, 12H), 4,40 (d, J = 7,8 Hz, 4H), 4,33 (t, J = 6,9 Hz, 8H), 3,89 (dd, J = 12,0, 1,9 Hz, 4H), 3,67 (dd, J = 11,9, 5,3 Hz, 4H), 3,42 – 3,17 (m, 16H), 2,12 (p, J = 6,9 Hz, 8H), 1,07 (s, 36H); **^{13}C NMR** (101 MHz, MeOD) δ 172,1, 154,2, 147,1, 145,8, 134,7, 127,2, 125,8, 103,9, 78,2, 78,1, 75,4, 75,2, 71,8, 63,3, 63,0, 48,0, 37,7, 35,0, 32,7, 32,1, 31,2; **FTIR** (KBr, cm^{-1}) 3410, 2961, 2919, 2863, 1657, 1549, 1472, 1447, 1194, 1080, 1045, 635; **HRMS** (MALDI-TOF) *m/z* $[M + Na]^+$ − izračunato ($C_{100}H_{144}N_{16}O_{32}$) − 2104,0030, pronađeno 2104,0076.

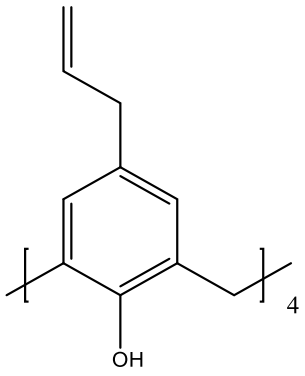
3.2.12. Sinteza 25,26,27,28-tetra(aliloksi)kaliks[4]arena (**P10**)[36]



U tikvici od 250 mL suspenziran je kaliks[4]aren (5,35 g, 12,6 mmol) u suhom THF (200 mL). Uz snažno miješanje dodan je NaH (5,02 g, *w* = 60 %, 125 mmol). Nakon prestanka razvijanja plina dodan je alil-bromid (50 mL, 580 mmol) i smjesa je refluksirana 1 h. Otapalo je upareno i ostatak NaH je uklonjen polaganim dodavanjem metanola. Sirova smjesa je raslojena u DCM (200 mL) i vodu (200 mL). Organski sloj je odvojen, ispran vodom, profiltriran preko vate i uparen. Uljasti produkt prekristaliziran je iz etanola. Dobiveno je 6,15 g (84 %) čistog spoja **P10**.

^{1}H NMR spektar poklapa se s literaturno navedenim.

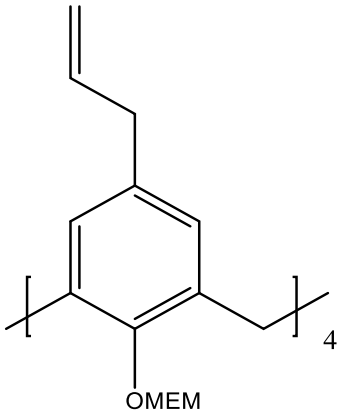
3.2.13. Sinteza 5,11,17,23-tetraalil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]arena (**P11**)[36]



U tikvici od 250 mL pomiješani su alilni eter **P11** (6,15 g, 10,5 mmol) i *N*,*N*-dietilanilin (150 mL) te je smjesa refluksirana pod argonom 2 h. Nakon hlađenja na sobnu temperaturu smjesa je izlivena na 1 kg leda pomiješanog s konc. HCl (500 mL). Produkt je proflitriran i ispran vodom, nakon čega je pročišćen trituracijom iz vrelog 2-propanola (100 mL). Dobiveno je 5,21 g (85 %) čistog spoja **P11**.

^{1}H NMR spektar poklapa se s literaturno navedenim.

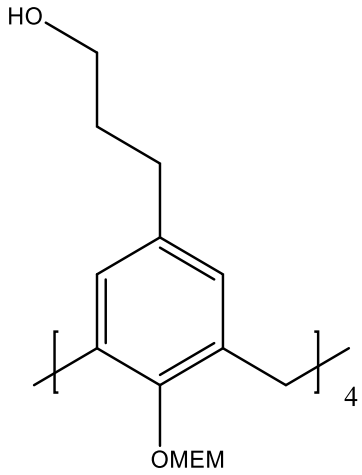
3.2.14. Sinteza 5,11,17,23-tetraalil-25,26,27,28-tetra(2-metoksietoksimetoksi)kaliks[4]arena (**P12**)[105]



U tikvici od 100 mL otopljen je spoj **P11** (3,50 g, 6,02 mmol) u suhom DMF (60 mL) u atmosferi argona. Smjesa je odlađena na 0 °C i dodan je NaH (970 mg, *w* = 60 %, 24,3 mmol). Nakon 10 minuta dodan je MOM-Cl (2,8 mL, 22 mmol). Reakcijska smjesa miješana je 1 h na sobnoj temperaturi, a zatim ponovno ohlađena u ledenoj kupelji. Dodan je NaH (970 mg, w = 60 %, 24,3 mmol), a nakon 10 minuta je ponovno dodan i MOM-Cl (2,8 mL, 22 mmol). Nakon dodatnih 1 h miješanja na sobnoj temperaturi suvišak hidrida je uklonjen polaganim dodatkom metanola, nakon čega je smjesa raslojena između etera (150 mL) i fosfatnog pufera (1 mol dm^{-3}, pH = 7, 200 mL). Organski sloj potom je odvojen, ispran vodom, osušen nad Na_2SO_4, profiltriran i uparen. Sirovi spoj je pročišćen kolonskom kromatografijom na stupcu silike uz smjesu EtOAC / PET / TEA (3:1:0,3). Dobiveno je 5,21 g (92 %) čistog spoja **P12**.

^{1}H NMR spektar poklapa se s literaturno navedenim.

3.2.15. Sinteza 5,11,17,23-tetra(3-hidroksipropil)-25,26,27,28-tetra(2-metoksietoksimetoksi)kaliks[4]arena (**P13**)[105]

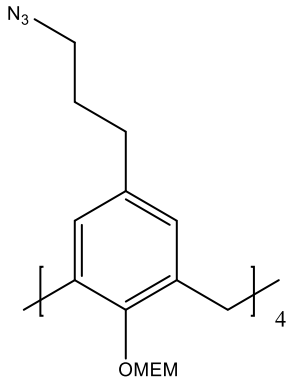


U tikvici od 250 mL otopljen je spoj **P12** (3,50 g, 3,73 mmol) u suhom THF (25 mL) u atmosferi argona. Smjesa je ohlađena u ledenoj kupelji i dokapavan je 9-BBN (0,5 mol dm^{-3} u THF, 118 mL, 60 mmol) tijekom 30 minuta. Nakon 1 h miješanja na sobnoj temperaturi smjesa je ponovno uronjena u ledenu kupelj i dodan je NaOH (6 mL, 30 %), a zatim je pažljivo dodan H_2O_2 (14 mL, 30 %). Nakon prestanka razvijanja plina ledena kupelj je uklonjena i smjesa je miješana 1 h na sobnoj temperaturi, a zatim 2 h na 60 ^oC. Nakon hlađenja na sobnu temperaturu reakcija je izlivena u fosfatni pufer (1 mol dm^{-3}, pH = 7, 200 mL) nakon čega je THF uparen, a ostatak ekstrahiran EtOAc (2 x 150 mL). Organski sloj je odvojen, osušen preko Na_2SO_4, profiltriran i uparen. Sirovi produkt (14,5 g) nanesen je na široku kratku kolonu silika gela i eluiran s EtOAc –> EtOAc/aceton (1 : 1) –> aceton -> aceton/MeOH (9 : 1). Svi eluensi imali su dodan 0,3 % TEA. Kromatografijom je izolirano 2,74 g (73 %) čistog spoja **P13**.

^{1}H NMR spektar poklapa se s literaturno navedenim.

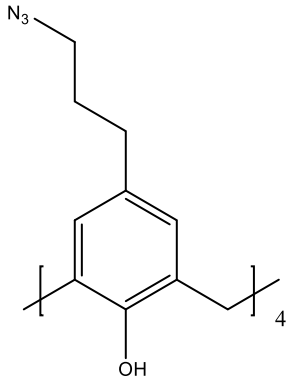
Napomena: Prilikom kromatografije spoj ne kreće izlaziti prije dodatka metanola u aceton, što omogućava uklanjanje velike količine nusprodukta raspada 9-BBN koji silazi s kolone prilikom eluiranja s acetonom. Nakon što nusprodukt prestane silaziti treba dodati metanol. Stupac silika gela ne treba biti viši od 20 cm jer to značajno produljuje trajanje kromatografije.

3.2.16. Sinteza 5,11,17,23-tetra(3-azidopropil)-25,26,27,28-tetra(2-metoksietoksimetoksi) kaliks[4]arena (**P14**)[105]



Spoj **P13** (2,74 g, 2,71 mmol), NaN_3 (1,42 g, 21,8 mmol) i DPPA (3,50 mL, 16,3 mmol) otopljeni su pod argonom u suhom DMF (20 mL) u tikvici od 50 mL. Uz miješanje je dodan DBU (1,6 mL, 10,7 mmol) i smjesa je zagrijana na 120 °C. Nakon 14 h ohlađena je na sobnu temperaturu i prebačena u Et_2O (200 mL). Organski sloj ispran je vodom (3 x 100 mL), osušen preko $MgSO_4$, profiltriran i uparen. Dobiveno je 3,92 g sirove smjese koja je korištena u sljedećem koraku bez pročišćavanja.

3.2.17. Sinteza 5,11,17,23-tetra(3-azidopropil)-25,26,27,28-tetrahidroksi kaliks[4]arena (**P15**)[105]

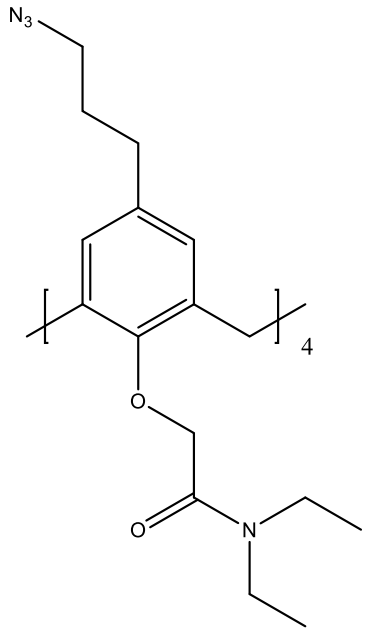


Sirova smjesa **P14** (3,92 g) otopljena je u ledenoj octenoj kiselini (35 mL) i zagrijana na 100 °C. U reakciju je dokapana voda (9 mL) i smjesa je miješana 1 h. Nakon hlađenja produkt je profiltriran i ispran eterom (2 x 10 mL). Dobiveno je 1,28 g (62 %) čistog spoja **P15**.

^{1}H NMR spektar se poklapa s literaturno navedenim.

Napomena: Računato je ukupno iskorištenje za dva koraka.

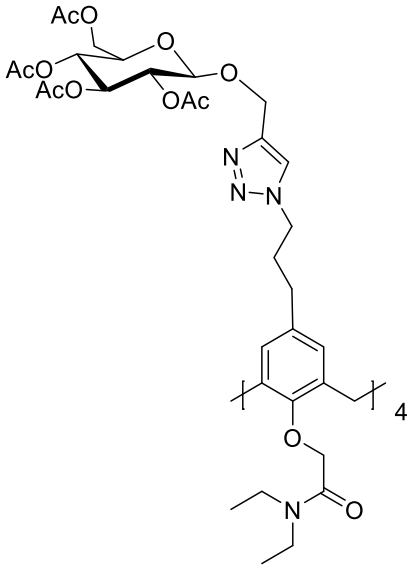
3.2.18. Sinteza 5,11,17,23-tetra(3-azidopropil)-25,26,27,28-tetra (N,N-dietilaminokarbonilmetoksi)kaliks[4]arena (**P16**)



U tikvici od 100 mL pomiješani su spoj **P15** (1,28 g, 1,69 mmol), 2-brom-*N*,*N*-dietilacetamid (2,63 g, 13,5 mmol) i K_2CO_3 (1,4 g, 10,1 mmol) u suhom ACN (30 mL). Smjesa je refluksirana dva dana, a zatim ohlađena na sobnu temperaturu. ACN je uparen, a ostatak je raslojen između DCM (100 mL) i fosfatnog pufera (100 mL). Organski sloj potom je odvojen, ispran vodom te osušen preko Na_2SO_4, filtriran i uparen. Sirovi spoj je prekristaliziran iz EtOAc. Dobiveno je 1,61 g (79 %) čistog spoja **P16**.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,94 (s, 8H), 4,49 (s, 8H), 4,43 (d, J = 12,0 Hz, 4H), 3,42 (q, J = 7,0 Hz, 8H), 3,31 (d, J = 12,0 Hz, 4H), 3,25 (t, J = 6,6 Hz, 8H), 3,17 (q, J = 7,1 Hz, 8H), 2,52 (dd, J = 8,6, 6,6 Hz, 8H), 1,83 (dq, J = 8,7, 6,7 Hz, 8H), 1,19 (q, J = 7,0 Hz, 24H); **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 167,9, 152,2, 138,0, 135,3, 129,0, 74,3, 50,6, 40,7, 40,2, 32,3, 30,2, 30,0, 14,2, 13,1; **FTIR** (KBr, cm^{-1}) 3432, 2979, 2932, 2864, 2368, 2095, 1660, 1483, 1436, 1361, 1311, 1268, 1218, 1152, 1098, 908, 794, 630; **HRMS** (MALDI-TOF) *m/z* $[M + Na]^+$ − izračunato ($C_{64}H_{88}N_{16}O_8$) − 1231,6869, pronađeno 1231,6876.

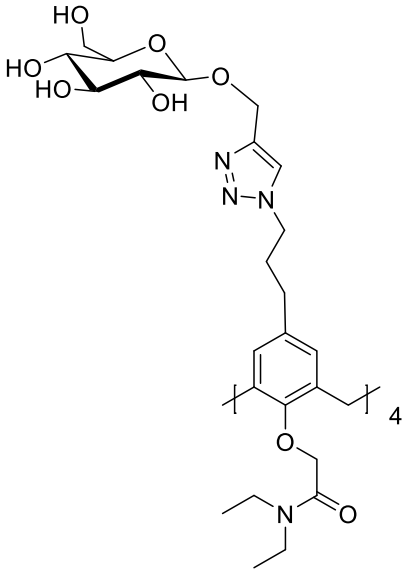
3.2.19. Sinteza 5,11,17,23-tetra(3-azidopropil)-25,26,27,28-tetra(3-(4-((((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-triacetiloksi-6-(acetiloksimetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propil)kaliks[4]arena (**P17**)



U tikvici od 250 mL pomiješani su tetraazid **P16** (1,26 g, 1,04 mmol), propargil-2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-glukopiranozid **P4** (1,62 g, 4,17 mmol) i CuI (83 mg, 0,42 mmol) u DCM (80 mL). Uz miješanje je dodana DIPEA (73 µL, 0,42 mmol) i AcOH (25 µL, 0,42 mmol). Nakon 24 h miješanja na sobnoj temperaturi DCM je uparen, a smjesa je otopljena u EtOAc (150 mL) i prenesena u lijevak za odjeljivanje. Prvo je isprana 5 % NH_3(aq) (2 x 100 mL), a nakon toga mQ vodom (10 x 100 mL). Organski sloj je profiltriran kroz vatu i uparen. Dobiveno je 2,81 g (98 %) skoro čistog spoja **P17**. Analitički čisti uzorak dobiven je kristalizacijom iz smjese MeOH/eter/heksan.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,49 (s, 4H), 6,51 – 6,44 (m, 8H), 5,27 (d, J = 13,3 Hz, 4H), 5,20 (t, J = 9,5 Hz, 4H), 5,10 (t, J = 9,6 Hz, 4H), 5,00 (dd, J = 9,6, 8,0 Hz, 4H), 4,98 – 4,88 (m, 12H), 4,79 (d, J = 12,4 Hz, 4H), 4,71 (d, J = 7,9 Hz, 4H), 4,29 (dd, J = 12,4, 4,6 Hz, 4H), 4,21 – 4,12 (m, 12H), 3,76 (ddd, J = 10,0, 4,6, 2,4 Hz, 4H), 3,32 (p, J = 7,0 Hz, 16H), 3,15 (d, J = 13,3 Hz, 4H), 2,29 (t, J = 7,4 Hz, 8H), 2,08 (s, 12H), 2,05 – 1,94 (m, 44H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 12H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 12H); **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 170,6, 170,2, 169,4, 169,4, 168,8, 155,2, 143,8, 134,7, 133,4, 128,4, 122,9, 99,9, 72,8, 71,9, 71,6, 71,2, 68,3, 62,9, 61,8, 49,5, 40,8, 39,9, 31,9, 31,8, 20,8, 20,7, 20,6, 14,3, 13,1; **FTIR** (KBr, cm^{-1}) 3451, 3141, 2978, 2935, 2869, 2368, 2102, 1751, 1656, 1471, 1432, 1374, 1220, 1042, 906, 798, 607; HRMS (MALDI-TOF) *m/z* $[M + K]^{2+}$ − izračunato ($C_{132}H_{176}N_{16}O_{48}$) − 1396,5769, pronađeno 1396,5764.

3.2.20. Sinteza 5,11,17,23-tetra(3-azidopropil)-25,26,27,28-tetra(3-(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)propil)kaliks[4]arena (**3**)



U tikvici od 250 mL otopljen je spoj **P9** (2,82 g, 1,02 mmol) u metanolu (30 mL) i uz miješanje je dodana zasićena otopina NH_3/MeOH (100 mL). Nakon 16 h miješanja metanol je uparen, a kruti ostatak je otopljen u suhom metanolu (60 mL) i ohlađen na 0 ^oC te mu je uz snažno miješanje dodan acetonitril. Produkt je centrifugiran i ispran hladnim acetonitrilom. Dobiveno je 1,90 g (89 %) čistog spoja.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,95 (s, 4H), 6,56 (s, 8H), 5,01 – 4,94 (m, 8H), 4,92 (s, 8H), 4,76 (d, J = 12,4 Hz, 4H), 4,41 (d, J = 7,8 Hz, 4H), 4,18 (t, J = 7,0 Hz, 8H), 3,90 (dd, J = 11,9, 2,0 Hz, 4H), 3,68 (dd, J = 11,9, 5,4 Hz, 4H), 3,50 – 3,29 (m, 20H), 3,32 – 3,10 (m, 12H), 2,24 (t, J = 7,2 Hz, 8H), 2,03 – 1,91 (m, 12H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 12H), 1,11 (t, J = 7,1 Hz, 12H); **^{13}C NMR** (101 MHz, MeOD) δ 170,8, 156,1, 145,8, 136,0, 135,6, 129,9, 125,5, 103,8, 78,2, 78,1, 75,2, 72,9, 71,8, 63,3, 63,0, 50,6, 42,7, 41,5, 33,1, 33,0, 32,8, 14,9, 13,6; **FTIR** (KBr, cm^{-1}) 3414, 2979, 2930, 2866, 2101, 1653, 1478, 1436, 1372, 1313, 1271, 1219, 1158, 1026, 901, 794, 631, 521; HRMS (MALDI-TOF) *m/z* $[M + Na]^+$ − izračunato ($C_{100}H_{144}N_{16}O_{32}$) − 2104,0030, pronađeno 2103,9934.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4. REZULTATI I RASPRAVA

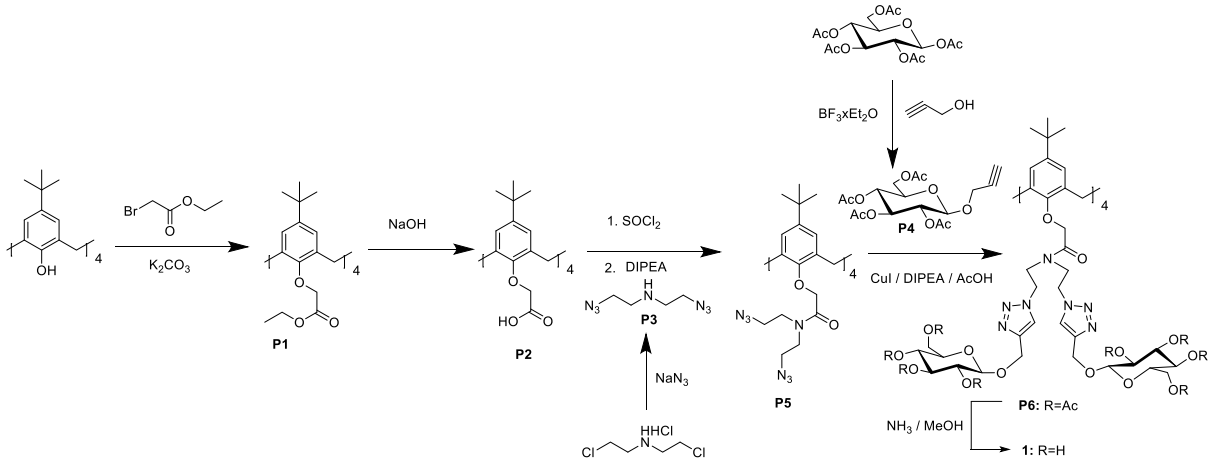
4.1. Sinteza liganada 1-3

Ligandi **1-3** pripravljeni su nizom reakcija počevši od bazičnog kaliks[4]arena. U sva tri slučaja prvo je formirano vezno mjesto za metalne katione na donjem obodu kaliksarena, a zatim je pomoću *click* reakcije vezan šećer. Glukoza je korištena zbog lake funkcionalizacije u anomerno čisti propargilni donor reakcijom propargilnog alkohola i peracetilirane glukoze uz borov trifluorid kao Lewisovu kiselinu. Nastanak gotovo isključivo β-anomera rezultat je participacije acetilnih skupina u ovoj 1,2-*trans* glikozidaciji. Literaturno je poznato[104] kako se nastali anomer odvaja kolonskom kromatografijom, međutim tijekom sinteze ispostavilo se kako je moguće isti pročistiti kristalizacijom. Ponovnom uporabom matičnice u ponovljenim sintezama spoj je dobiven u dosta visokom iskorištenju za taj tip reakcije, što je bilo bitno zbog velikih količina prekursora koje su bile potrebne tijekom optimizacija reakcija i same sinteze konačnih spojeva.

Uvođenje šećera prvobitno je isprobano metodama direktne glikozidacije na hidroksilne derivate kaliksarena. Međutim, taj pristup pokazao se kao nedovoljno efikasna metoda, o čemu će biti govora kasnije. Na kraju su svi glikokonjugati pripravljeni uporabom *click* reakcije, što je osiguralo nastanak čistih spojeva, jer reakcija ide u potpunosti te je dovoljno dodati ekvimolarnu količinu glikozilalkina. Za razliku od navedene metode, ostale funkcionalizacije na kaliksarenima oslanjanju se na višestruki suvišak reagensa potrebnog za određenu transformaciju (često oko 4 ekvivalenta po skupini), kako bi željeni spoj nastao u zadovoljavajućem iskorištenju. Ovaj pristup je prihvatljiv ukoliko je sintetski ekvivalent fragmenta koji se uvodi mala molekula čiji se suvišak kasnije lako odvoji tijekom obrade smjese ili jednostavnim pročišćavanjem poput kristalizacije. U slučaju glikozilacije, suvišak glikozilnih donora teško je odvojiti i zato je potrebno tu reakciju provesti na što efikasniji način kako bi se izbjeglo zaostajanje velike količine neizreagiralog donora ili pak nastanak smjese parcijalno glikoziliranih kaliksa koje je još teže odvojiti. Modifikacija *click* reakcije korištena u pripravi liganada **1-3** oslanja se na dodatak slabe baze, ali i kiseline uz bakrov(I) jodid u organskom otapalu.[106] Baza tipa NR_3 služi za pretvorbu CuI iz polimerne forme u aktivnu formu tako što nastaje kompleks u kojem se dušik iz baze koordinira na bakar. Dodatak kiseline s druge strane služi za protoniranje kompleksa bakra i formiranog triazolnog prstena, pri čemu kompleks brže disocira.

*4.1.1. Sinteza liganda **1***

Spoj **1** pripravljen je nizom reakcija (shema 15) krenuvši od *p-tert*-butilkaliks[4]arena. Reakcijom s etil-bromacetatom uz kalijev karbonat kao bazu u acetonu dobiven je tetraester **P1**. Korišten je višestruki suvišak etil-bromacetata koji je kasnije uklonjen prilikom kristalizacije spoja **P1** iz etanola. Također, smjesa je refluksirana više dana kako bi sve četiri skupine izreagirale. Ova modifikacija klasične Williamsonove sinteze provedena je uz kalijev karbonat, jer bi korištenje natrijeva hidrida dovelo do nastanka nusprodukata reakcijom hidrida i samog alkilirajučeg reagensa. Spoj **P1** nastao je u C_4 konformaciji što je bilo vrlo bitno za daljnja receptorska svojstva konačnog spoja. Naime, kao što je ranije spomenuto u literaturnom pregledu, to nije nužan ishod ovakvih alkiliranja. Moguć je i nastanak spojeva s drugačijim orijentacijama pojedinih fenolnih podjedinica što se nakon stvaranja kovalentne veze s fenolnim kisikom više ne može mijenjati.



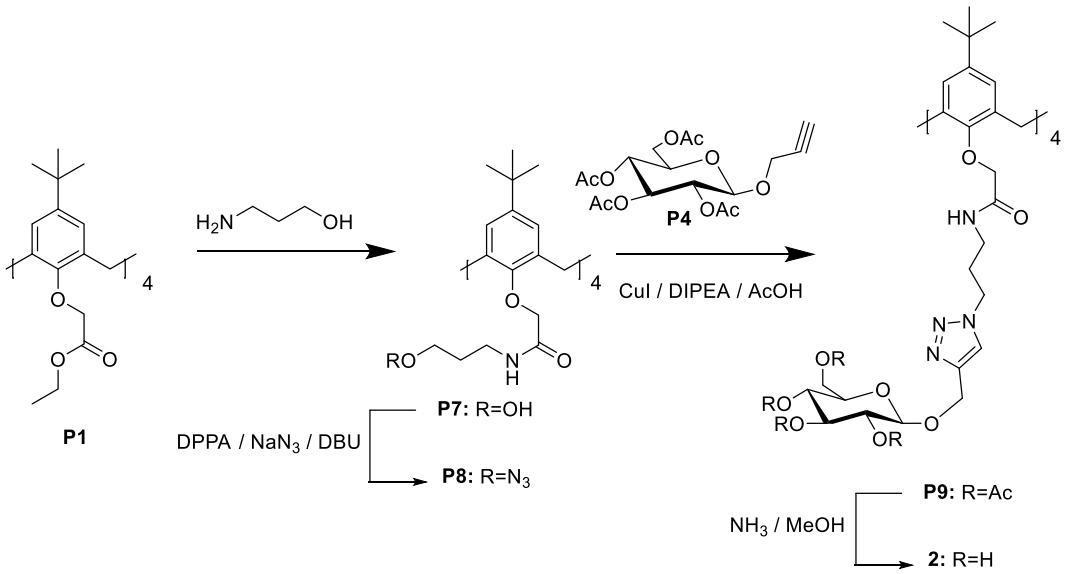
Shema 15. Sinteza spoja **1**.

Nastali tetraester **P1** preveden je u tetrakiselinu **P2** baznom hidrolizom estera s natrijevim hidroksidom. Bazna hidroliza bolji je izbor u ovom slučaju od kisele zbog prisutnosti eterskih veza koje su podložnije cijepanju u kiselom mediju zbog prisutnosti karbonilne skupine u neposrednoj blizini. Nastala kiselina aktivirana je tionil-kloridom te je nastali tetraklorid preveden u amid **P5** u reakciji s azidoaminom **P3**. Spoj **P3** sintetiziran je iz komercijalno dostupnog bis-(kloretil)amin hidroklorida nukleofilnom supstitucijom s natrijevim azidom u vodi. Otopina amida **P5** u diklormetanu više je puta isprana vodom kako bi se uklonili tragovi metalnih kationa zaostalih tijekom prijašnjih koraka. Nakon toga uslijedila je *click* reakcija s propargilnim donorom glukoze **P4** pri čemu je formiran oktaglikozilirani kaliks[4]aren **P6**. Prije skidanja zaštitne skupine otopina spoja **P6** u etil-acetatu isprana je prvo s razrijeđenom vodenom otopinom amonijaka kako bi se uklonio bakar iz prethodnog koraka, a zatim barem

10 puta s mQ vodom. Navedeno ispiranje bilo je izrazito bitno s obzirom da nakon skidanja zaštitnih skupina spoj postaje topljiv u vodi i ne može se pročistiti od zaostalih metalnih kationa. Iz istog razloga su acetatne zaštite uklonjene dodatkom otopine amonijaka u metanolu, umjesto klasično transesterifikacijom uz natrijev metoksid. Umjesto acetatnih zaštita isprobane su i benzilne koje se također jednostavno uklanjaju bez dodatka metalnih iona, međutim uslijed hidrogeniranja došlo je do cijepanja eterske veze na fenolnim jedinicama koja je aktivirana karbonilnim skupinama kako je ranije navedeno. Zaostali acetamid kasnije je uklonjen kristalizacijom spoja. Ista metoda pročišćavanja korištena je i u slučaju preostala dva liganda.

*4.1.2. Sinteza liganda **2***

Spoj **2** (shema 16) pripravljen je iz tetraestera **P1,** čije je dobivanje opisano u prethodnom poglavlju. Prvi korak bila je aminoliza estera uz 3-aminopropan-1-ol. Ovaj korak, kojim nastaje spoj **P7**, proveden je refluksiranjem tetraestera u aminoalkoholu koji je ujedno poslužio i kao otapalo. Nakon nukleofilne supstitucije na karbonilnom esterskom ugljiku dobiven je sekundarni amid s terminalnom hidroksilnom skupinom. Te hidroksilne skupine su u sljedećem koraku prevedene u azidne uz difenilfosforil-azid (DPPA) i DBU kao bazu. Spoj **P8** tako je dobiven u jednom koraku umjesto kroz dva koraka kako se klasično prevode alkoholi u azide. Klasične transformacije uključuju kloriranje pa supstituciju s natrijevim azidom ili tosilaciju hidroksilnih skupina, nakon koje također slijedi supstitucija azidom.

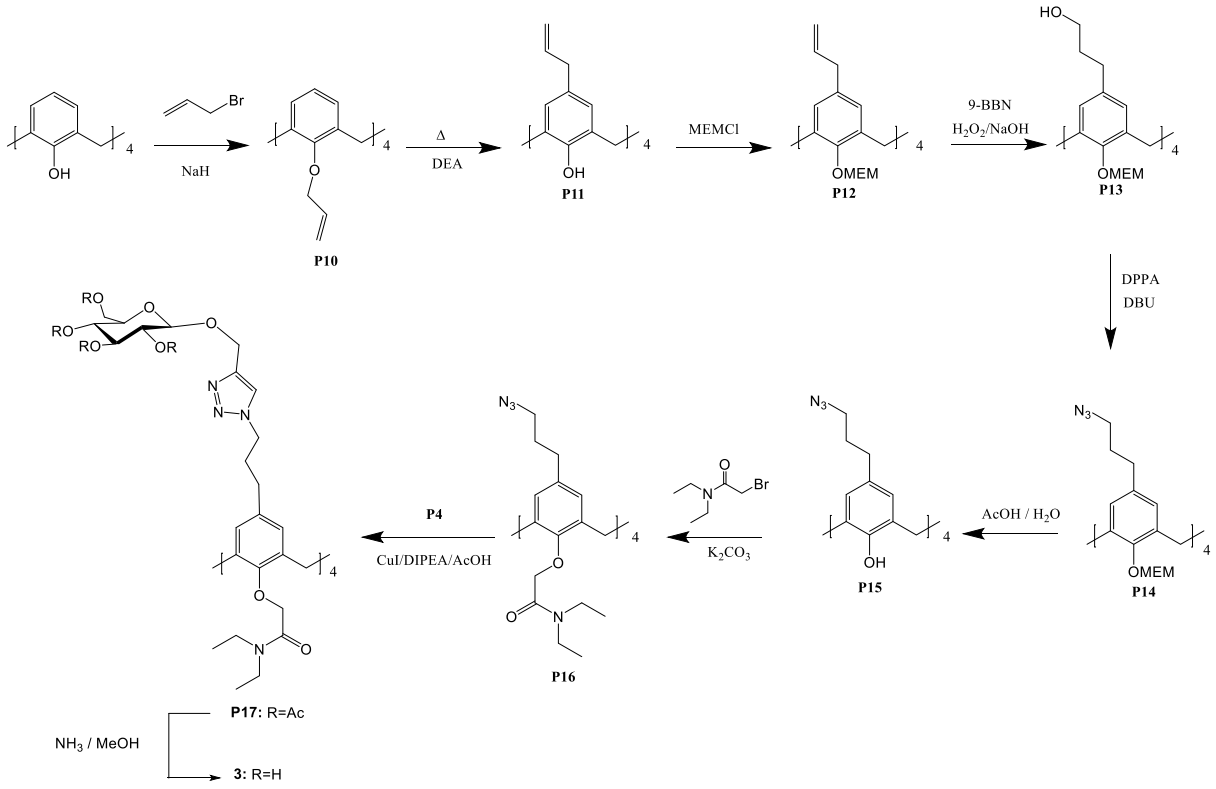


Shema 16. Sinteza spoja **2**

Nakon pročišćavanja dobivenog azida **P8** provedena je *click* reakcija sa spojem **P4** dajući spoj **P9** te je na kraju skidanjem zaštitnih skupina dobiven spoj **2**. Zadnja dva koraka provedena su analogno ranije opisanima u slučaju sinteze spoja **1**.

*4.1.3. Sinteza liganda **3***

Sinteza liganda **3** bila je nešto kompleksnija (shema 17) jer se funkcionalizacija odvijala na oba kaliksarenska oboda.

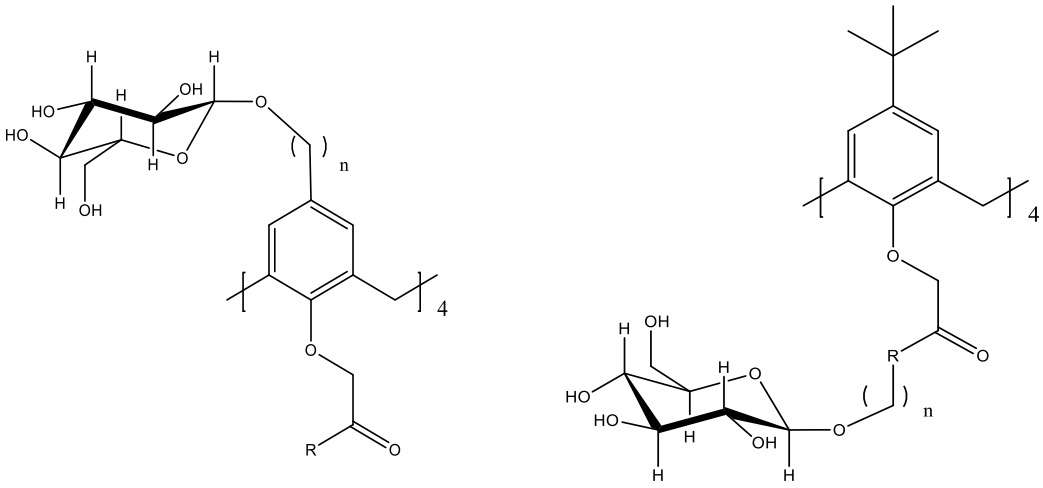


Shema 17. Sinteza spoja **3**.

U prvom koraku je na kaliks[4]aren eterskom vezom vezan alilni ogranak klasičnom Williamsonovom sintezom. Dobiveni alil-fenil-eter **P10** u drugom koraku podvrgnut je Claisenovoj pregradnji u *N*,*N*-dietilanilinu kao otapalu. Ovo otapalo pokazalo se pogodnim za pregradnju na kaliksarenu iz nekoliko razloga. Početni spoj **P10** dobro je topljiv u njemu, a zbog visokog vrelišta može se postići odgovarajuća temperatura za pregradnju. Mogućnost protoniranja *N*,*N*-dietilanilina u vodotopljivu sol omogućava njegovo lako uklanjanje izlijevanjem reakcijske smjese na ledenu kloridnu kiselinu, pri čemu produkt istaloži, a *N*,*N*-dietilanilin u obliku hidroklorida ostaje u vodi. Dobiveni *p*-alilkaliks[4]aren **P11** pročišćen je trituracijom iz propan-2-ola te je preveden u spoj **P12** u reakciji s 2-metoksietoksimetil-kloridom (MEMCl). Spoj **P12** ima MEM zaštitu na fenolnom kisiku koja omogućava daljnju hidroborilaciju-oksidaciju alilnih fragmenata na gornjem obodu. Naime, kako bi se hidroborilacija provela u daljnjem koraku potrebno je prvo zaštiti fenolne skupine koje bi u protivnom reagirale s reagensom za borilaciju. MEM zaštita pogodna je zbog otpornosti na bazične uvjete, lakog uvođenja i izrazito blagih uvjeta uklanjanja. Sama hidroborilacija provedena je s 9-borabiciklo[3.3.1.]nonanom (9-BBN) reagensom koji ima jednu B-H aktivnu skupinu za razliku od BH_3-THF koji se, iako je dostupniji, pokazao nepovoljan u slučaju kaliksarena zbog teže oksidacije nastalog premoštenog borana. Oksidacija se provodi klasično smjesom vodikova peroksida i natrijeve lužine uz zagrijavanje pri čemu nastaje spoj **P13**. Izolacija spoja provodi se kolonskom kromatografijom (jedino kromatografsko odvajanje u pripravi sva tri liganda). Nakon toga prethodno navedenom metodom azidacije nastale hidroksilne skupine prevode se u azid **P14**. Skidanje MEM zaštite provodi se smjesom vode i octene kiseline pri čemu nastali spoj **P15** sa slobodnim fenolnim skupinama taloži iz reakcijske smjese. Slijedeći korak je vezanje dietilacetamidnog ogranka koji formira vezno mjesto primjenom sličnih uvjete koji su bili korišteni za sintezu estera **P1**. Tako nastali spoj **P16** dalje je podvrgnut *click* reakciji sa spojem **P4** pri čemu nastaje spoj **P17**. Skidanjem acetatnih zaštita sa spoja **P17** dobiven je spoj **3** analognim procedurama korištenim kod priprave liganada **1** i **2**.

4.2. Ostale strategije sinteze liganada

Ranije prikazane strukture i sintetski putevi kojima su dobiveni ligandi **1**-**3** rezultat su kompromisa nakon nekoliko neuspjelih pokušaja dobivanja receptora na kojima su glukozne jedinice trebale biti direktno vezane na kaliksarenski obod. Upravo ti pokušaji tema su ovog poglavlja. Spojevi su bili zamišljeni kako je prikazano na slici 14.

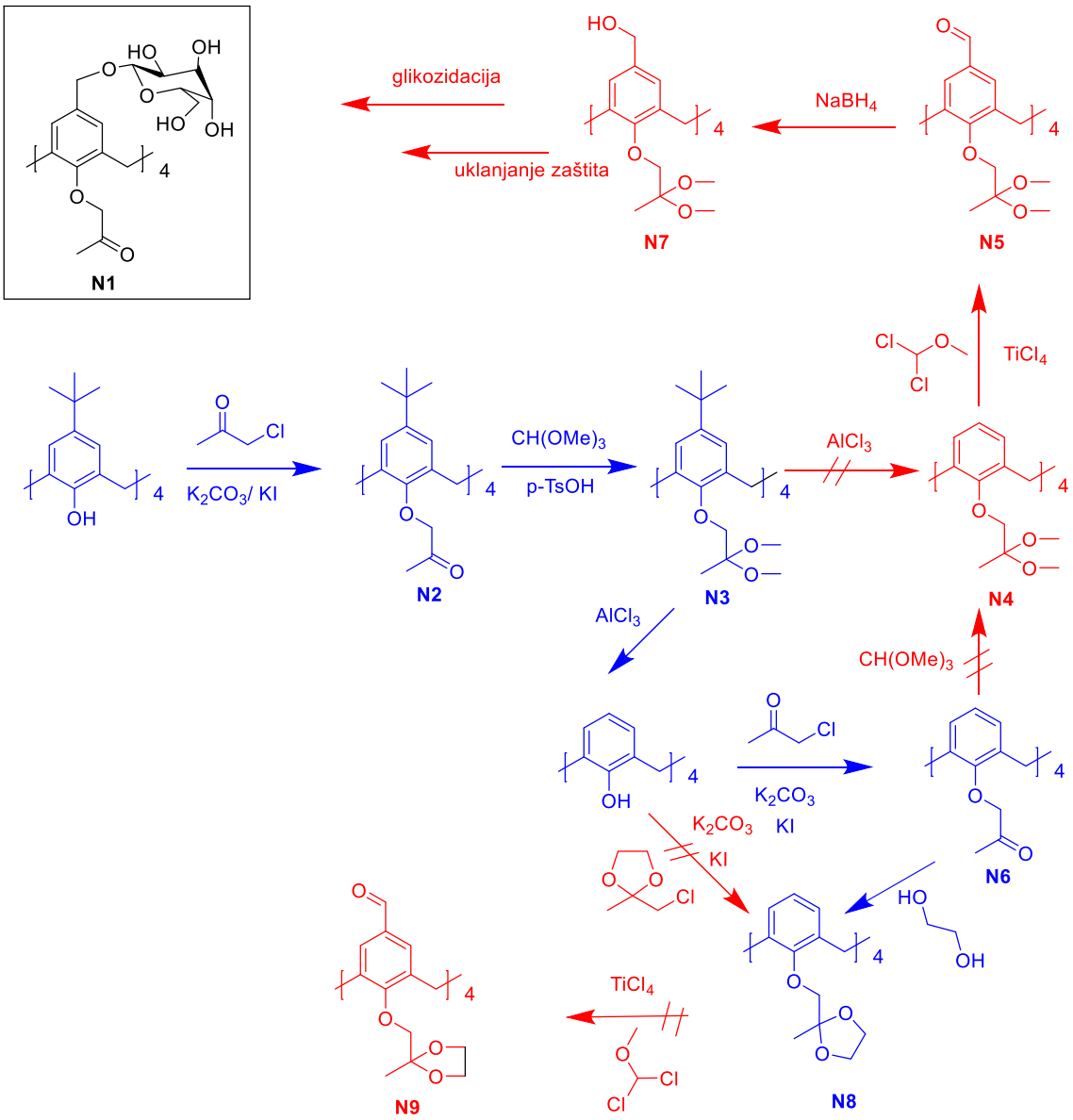


Slika 14. Planirane strukture liganada.

Za razliku od stvarno pripravljenih liganada **1**–**3**, u ovim strukturama šećerne podjedinice direktno su vezane na kaliksaren ili na vezno mjesto. Na ovaj način izbjegla bi se prisutnost dodatnih skupina koje služe samo za premošćivanje fragmenata, a koji bi mogli potencijalno stvarati i zasebna vezna mjesta te dovesti do kompleksnijih ravnoteža u otopini. Iako je na kraju pokazano kako triazolni prstenovi korišteni u sintezi za premošćivanje ne utječu na kompleksacijska svojstva, njihova uporaba na početku bila je upitna.

Prvi pristup bio je pokušaj sinteze spoja **N1** prema shema 18. Spoj **N1** bio je zamišljen kao tetraglikozilirani derivat s ketonskim vezim mjestom na donjem obodu dok su glukozne jedinice trebale biti na gornjem obodu spoja. Prvi korak bilo je vezanje *in situ* pripravljenog jodacetona uz kalijev karbonat kao bazu. Ovom sintezom pripravljen je spoj **N2** koji je otprije poznat kao dobar receptor kationa alkalijskih i zemnoalkalijskih metala. Slijedeći korak bila je zaštita karbonilne skupine kako bi se mogle provesti daljnje reakcije uključujući i redukciju formilne skupine koja bi bila uvedena naknadno. Za uvođenje zaštite korišten je trimetil-ortoformijat kao blagi reagens pri sobnoj temperaturi. Ova reakcija bila je uspješna i dobiven je derivat **N3.** Kako bi se uklonile *tert*-butilne skupine na gornjem obodu provedena je reakcija s aluminijevim kloridom međutim umjesto selektivnog skidanja *tert*-butila i nastanka spoja **N4** nastao je

kaliks[4]aren sa slobodnim fenolnim skupinama zbog cijepanja C-O veze. Time je prekinut put u kojem bi dalje uslijedila formilacija gornjeg oboda u spoj **N5**, redukcija u **N7** i zatim glikozilacija te skidanje zaštitnih skupina kako bi nastao spoj **N1**.

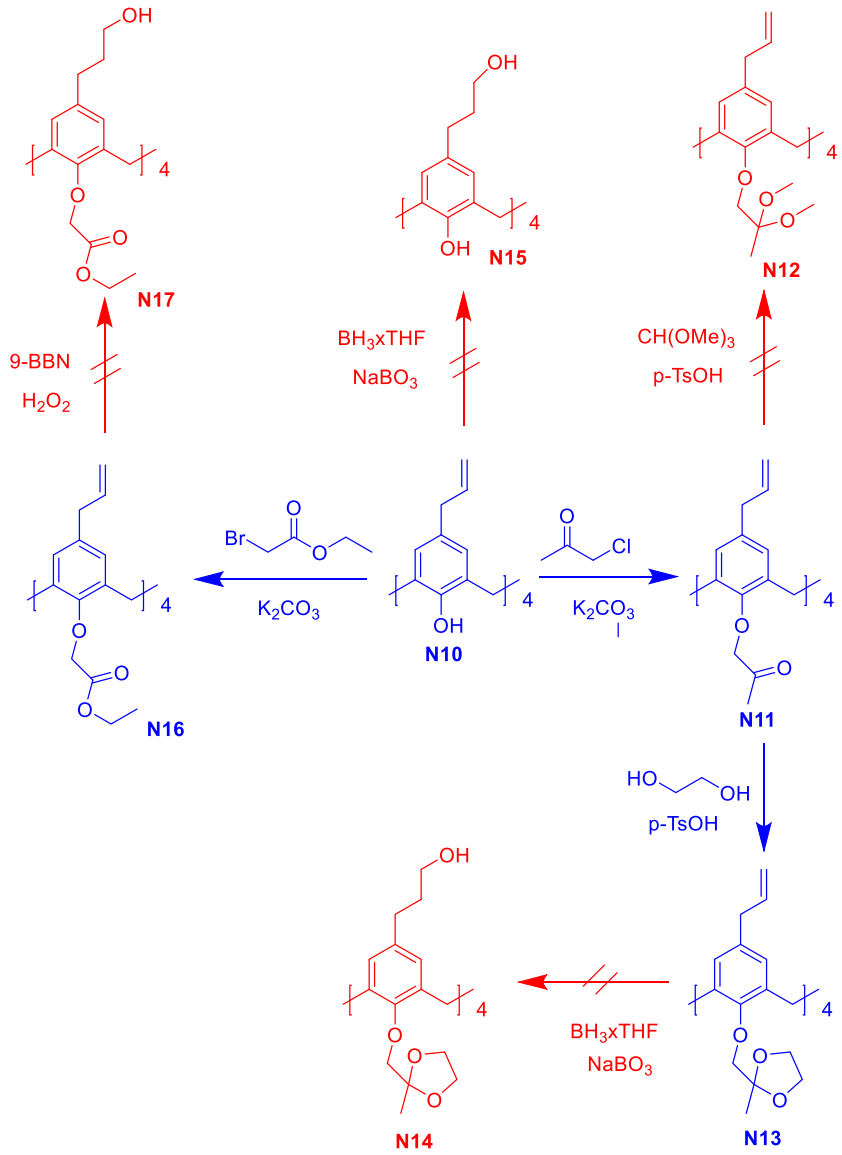


Shema 18. Pokušaj sinteze spoja **N1**.

Umjesto toga krenuvši od dealkiliranog kaliks[4]arena u reakciji s jodoacetonom priređen je derivat **N6**. U slučaju derivata **N6** daljnja reakcija zaštićivanja prevođenjem u dimetilni ketal nije bila uspješna, te je spoj **N6** zaštićen reakcijom s etilen-glikolom uz refluks u Dean-Stark izvedbi pri čemu je dobiven spoj **N8**. Kako bi se priredila veća količina spoja **N8** isprobano je i alkiliranje s prethodno zaštićenim kloracetonom, međutim ova reakcija nije uspjela. U prvom koraku reakcije primijećeno je kako dodatkom kalijeva jodida u zaštićeni kloraceton ne dolazi do taloženja kalijeva klorida u Finkelsteinovoj reakciji, što bi moglo značiti da zaštitna skupina

predstavlja dovoljnu steričku smetnju zbog koje ne dolazi do halogenske izmjene, a kasnije niti nukleofilnog napada deprotoniranog fenola. Na spoju **N8** zatim je isprobana reakcija formiliranja s diklormetil-metil-eterom i titanijevim tetrakloridom, međutim produkt **N9** nije izoliran. Nakon ovog neuspjelog pokušaja isprobane su druge sintetske mogućnosti.

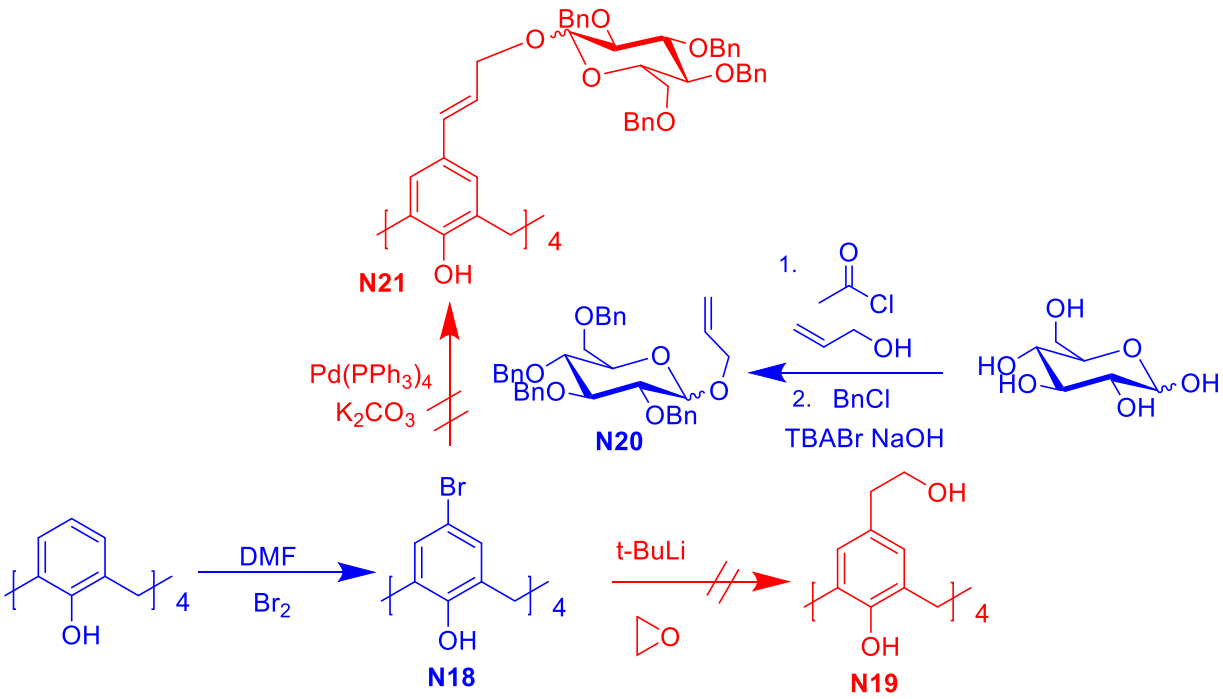
Jedna od njih bila je i transformacija spoja **N10** prikazana na shemi 19. Taj spoj je ranije opisan i korišten je kao prekursor u pripravi liganda **2**. Prije sintetskog puta koji je doveo do spoja **2** prvo su isprobane reakcije ovog spoja koje bi dovele do glikokonjugata koji bi u ovom slučaju imao propilnu razmaknicu na gornjem obodu. U kontekstu priprave ketonskog glikokonjugata na spoj **N10** prvo je uvedeno vezno mjesto kako je ranije opisano kod priprave spoja **N2** (shema 18) pri čemu je dobiven spoj **N11**.



Shema 19. Modifikacije spoja **N10**.

Uvođenje ketalne zaštite na spoj **N11** i u ovom je slučaju uspješno provedeno uporabom etilen-glikola pri čemu je nastao spoj **N13**, za razliku od reakcije s trimetil-ortoformijatom kojom nije dobiven derivat **N12.** Na derivatu **N13** isprobana je zatim hidroborilacija-oksidacija s boranom i natrijevim perboratom, međutim ova reakcija nije dala spoj **N14.** Ista reakcija nije uspjela niti na spoju **N10** tako da spoj **N15** također nije dobiven. Kasnije je detaljnijim pregledom literature ustanovljeno kako je reagens 9-BBN u kombinaciji s vodikovim peroksidom znatno bolji izbor za navedenu klasu spojeva.[42] Upravo s tim reagensom isprobana je i reakcija na derivatu **N16** dobivenim alkiliranjem spoja **N10** s etil-bromacetatom, međutim ni tim postupkom nije dobiven željeni spoj **N17**. U ovom slučaju to nije bilo toliko iznenađujuće zbog mogućih sporednih reakcija na esterskim skupinama prilikom dodatka lužine i peroksida.

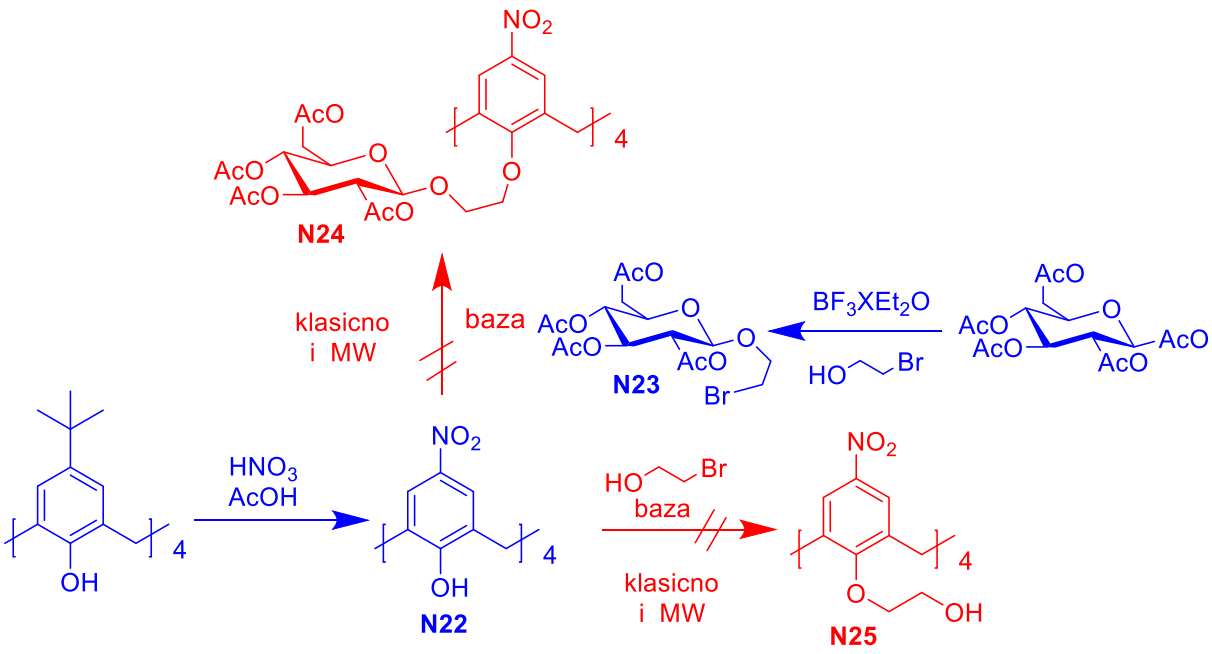
Dalje su istraživani putevi koji su uključivali elektrofilne aromatske supstitucije na kaliksarenima. Prvo je isprobano *ipso* bromiranje uz pomoć broma i elementarnog željeza na *p-tert*-butilkaliks[4]arenu međutim navedenom reakcijom nije dobiven spoj **N18.** Isti je dobiven kasnije reakcijom dealkiliranog kaliksarena i broma u DMF-u (shema 20). Reakcije *ipso* supstitucije dosta su značajne kod kaliksarena obzirom da je *tert*-butilni derivat puno pristupačniji od dealkiliranog.



Shema 20. Reakcije preko bromiranog kaliksarena.

Dalje je isprobano litiranje i reakcija s etilen-oksidom kako bi nastao spoj **N19**. Iako su slične reakcije litiranja na slobodnim kaliksarenima opisane, ova reakcija nije uspjela. Jedan od mogućih uzroka mogla je biti otopina etilen-oksida koja je korištena tijekom sinteze. Reakcija je kasnije isprobana i uvođenjem plinovitog reagensa, nažalost s istim ishodom. U vrlo niskom iskorištenju ova reakcija uspješno je provedena na spoju **N18** s benzilnim zaštitama. Taj put je zanemaren zbog niskog iskorištenja reakcije kao i komplikacija prilikom benziliranja u kojem je nastalo dosta nusprodukta koji nije bio u konformaciji stošca (NMR). S derivatom **N18** također je isprobana Heckova reakcija s alilnim glikozidom **N20** koji je pripravljen u dva koraka (shema 20). Prvo je vezan alilni eter na anomerni C atom u kiselim uvjetima, a zatim su ostale OH skupine benzilirane koristeći PTC uvjete i natrijev hidroksid kao bazu. Heckova reakcija kojom bi nastao spoj **N21** isprobana je na dva načina i oba puta je izoliran početni spoj **N18**.

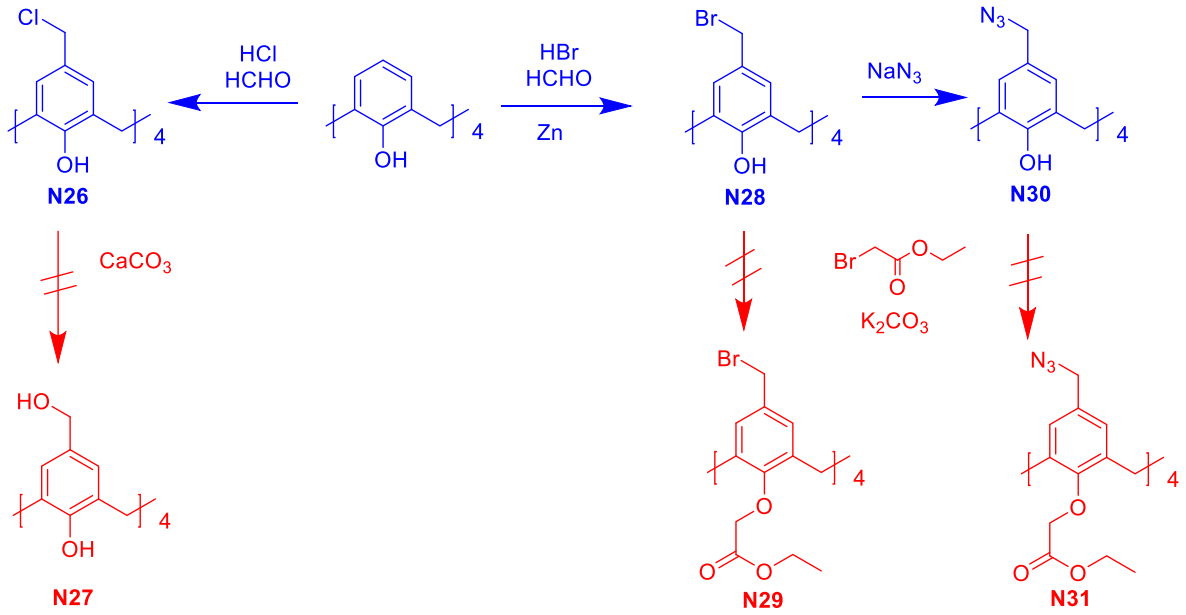
Za razliku od bromiranja, nitriranje na kaliksarenu najbolje je išlo *ipso* supstitucijom (shema 21). Iako su prethodno isprobane druge metode polazeći od dealkiliranog kaliksarena, na kraju se najboljom metodom po pitanju jednostavnosti izvedbe i iskorištenja pokazala reakcija *tert*-butilnog derivata i dušične kiseline kojom je dobiven spoj **N22**.



Shema 21. Reakcije preko nitriranog kaliksarena.

Slijedeći korak bilo je vezanje glikozida **N23** dobivenog reakcijom peracetilirane glukoze i brometana na kaliksaren **N22**. Isproban je široki raspon reakcijskih uvjeta uključujući različita

otapala, baze, vrijeme zagrijavanja kao i mikrovalnu sintezu. Nažalost, produkt **N24** nije dobiven kao ni modalni spoj **N25**. Spoj **N24** razlikuje se strukturno od ranije navedenih jer ima blokiran donji obod što znači da se efikasnije vezno mjesto ne bi moglo naknadno uvesti. Kod ovog derivata ideja je bila dalje modificirati gornji obod zamjenom zaštitnih skupina na šećeru, redukcijom nitro-skupine i uvođenjem veznog mjesta formiranjem Schiffove baze s ranije modificiranim aldehidom. Kako ni ova metoda nije rezultirala željenim spojevima, isprobane su reakcije klormetiliranja i brommetiliranja prikazane na shemi 22.

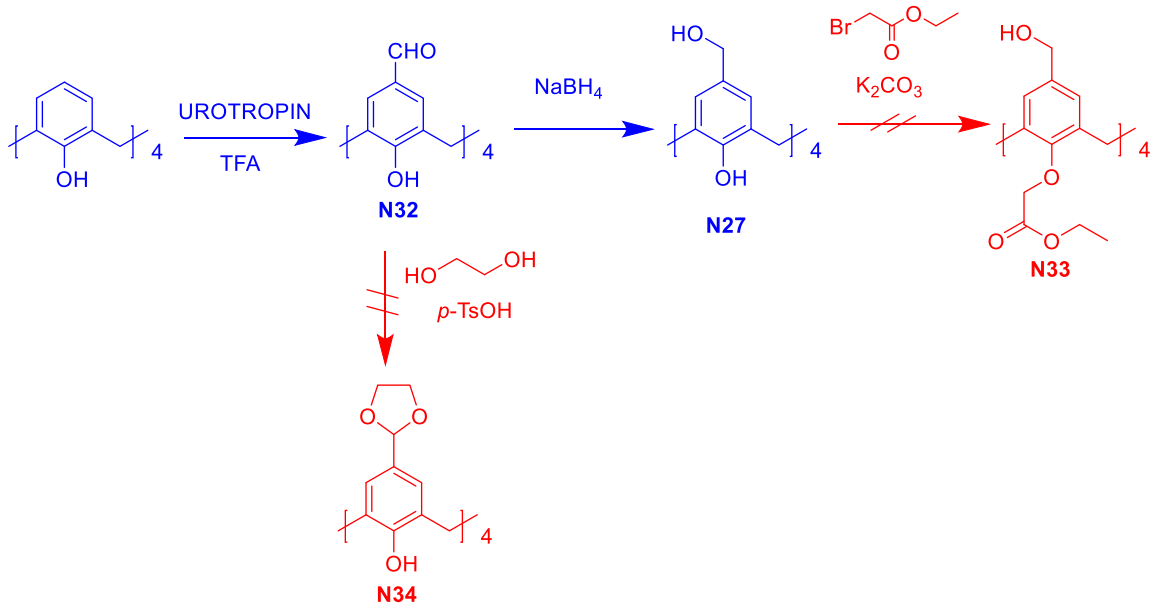


Shema 22. Sinteze preko klormetiliranja i brommetiliranja.

Halogenmetiliranje na gornjem obodu osiguralo bi u teoriji pripremljeno mjesto za vezanje odgovarajućeg glikozida nakon formiranja veznog mjesta na donjem obodu. Prvo je isprobano klormetiliranje kaliksarena te je dobiven spoj **N26**. Izvedba reakcije nije nimalo jednostavna, jer zahtjeva višesatno uvođenje klorovodika, a iskorištenja dosta ovise od reakcije do reakcije. Na dobivenom spoju **N26** isprobana je hidroliza korištenjem blage baze, međutim produkt **N27** nije izoliran. Pritom je moguće da je došlo do intramolekulske ciklizacije nakon parcijalne hidrolize ili intermolekulske kondenzacije. Klormetiliranje je ubrzo zamijenjeno brommetiliranjem koje je bilo puno lakša izvesti. Na derivatu **N28** prvo je isprobano direktno vezanje etil-bromacetata međutim reakcija nije uspjela. Nakon toga isprobana je azidacija kojom je dobiven spoj **N30**. Azidna skupina bila je vrlo dobro rješenje jer bi omogućila direktno vezanje propargilnog glikozida, a sama je loša izlazna skupina što je trebalo omogućiti

nesmetanu alkilaciju donjeg oboda u baznim uvjetima. Nažalost, spoj **N31** nije dobiven kroz više pokušaja, a razlog tome mogao je biti raspad benzil-azida tijekom zagrijavanja.

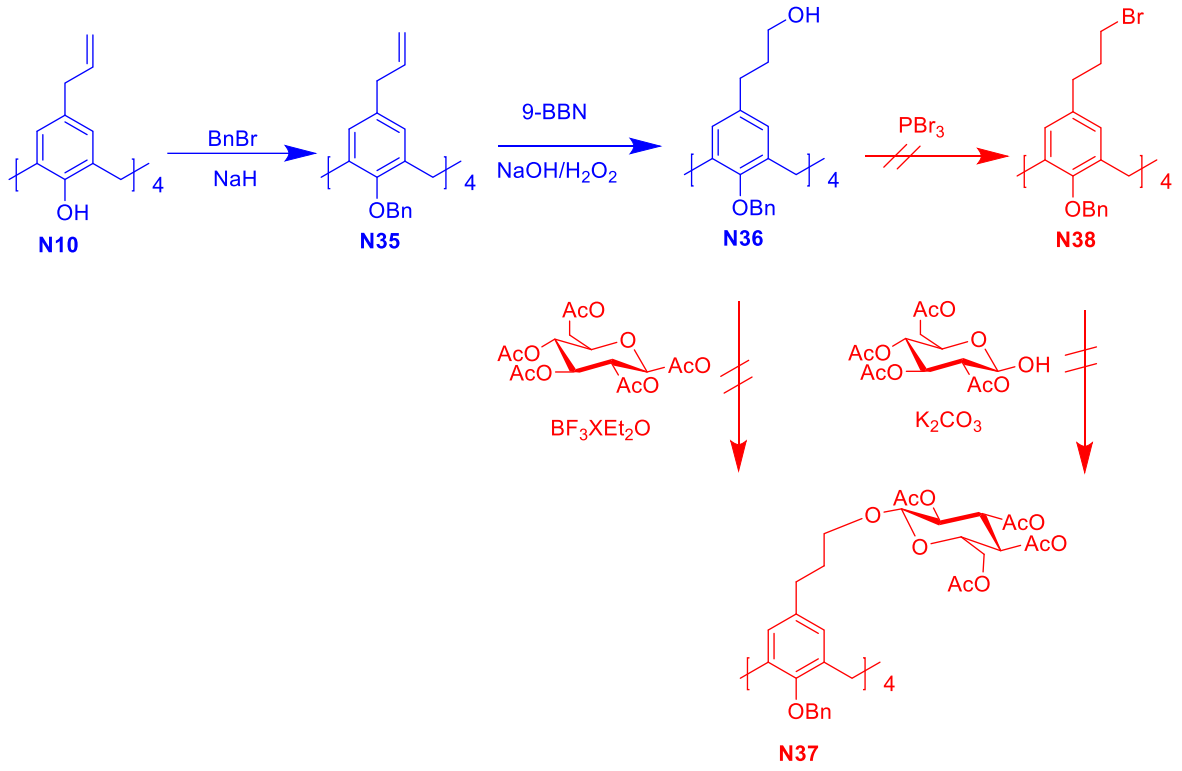
Reakcija formiliranja također je isprobana kao dio sinteze glikokonjugata (shema 23). Samo formiliranje na kaliksarenima zanimljiva je tema koja je obrađena u mnogim radovima.[34,35] Nažalost procedure navedene u većini njih ne daju opisane rezultate. Jedan od izuzetaka bio je Duffovo formiliranje kojim je uspješno priređen spoj **N32** u visokom iskorištenju. Navedeni spoj reduciran je pomoću natrijeva borhidrida u derivat **N27** koji nije dobiven klorometiliranjem i hidrolizom. Daljnja ideja bila je pronaći sintetske uvjete u kojima bi samo na fenolnim jedinicama došlo do alkiliranja, međutim isprobavanjem različitih varijanti na modalnom 4-hidroksibenzilnom alkoholu primijećen je nastanak eterske veze na oba dijela molekule.



Shema 23. Formiliranje kaliksarena i daljnji pokušaji funkcionalizacije.

Iz navedenog razloga odustalo se od reakcije priprave spoja **N33** te se uvođenjem zaštitne skupine na spoj **N32** pokušao dobiti spoj **N34**. Ova reakcija nije uspjela nakon čega se u potpunosti odustalo od puteva koji bi uključivali elektrofilne aromatske supstitucije.

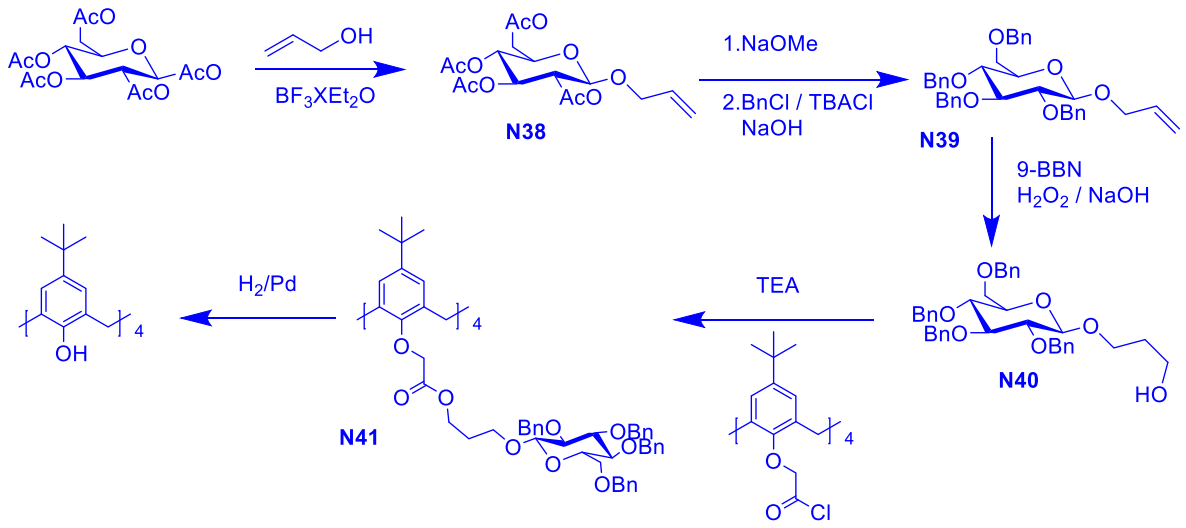
Nakon toga isprobane su daljnje reakcije na spoju **N10** preko uvođenja benzilne zaštite i provođenja hidroborilacije (shema 24). Uvođenje benzilne zaštite s ciljem dobivanja spoja **N35** zahtijevalo je optimizaciju reakcijskih uvjeta kako bi tetrasupstituirani spoj **N35** u konformaciji stošca nastao u zadovoljavajućem iskorištenju. Dobiveni spoj u sljedećem je koraku preveden u alkohol **N36** u izvrsnom iskorištenju. Nakon toga isprobana su dva pristupa glikozidaciji.



Shema 24. Sintetski put preko benziliranog derivata **N10**.

Prvi, za koji je bilo manje vjerojatno da će rezultirati nastankom potrebne količine željena spoja bio je direktna glikozidacija spoja **N36** s peracetiliranom glukozom. Spoj **N37** nije izoliran iz kompleksne smjese nastale reakcijom. Najizglednija objašnjenja za neuspješne reakcije su sporedna reakcija s zaštitnom skupinom, nedovoljno efikasna reakcija glikozidacije (nastanak parcijalno glikoziliranih spojeva) i nastanak smjese dijastereomera. Drugi pristup bio bi vjerojatno bolji po pitanju nastanka glikozida obzirom da je reakcija s anomerno čistim donorom trebala biti provedena u bazičnim uvjetima što bi spriječilo epimerizaciju i ne bi utjecalo na zaštitne skupine, međutim korak koji je prethodio tj. priprava spoja **N38** nije bio uspješan. Iako se moglo dalje pokušati provesti bromiranje u neutralnim uvjetima poput Appelove reakcije kako bi se dobio spoj **N38** obzirom da je vjerojatno PBr_3 doveo do skidanja benzilnih zaštita, sinteza je krenula u drugom smjeru koji se činio izglednijim.

Paralelno s prvim reakcijama koje su uključivale azide i dovele do sinteze liganada **1-3** isproban je još jedan sintetski put koji je prikazan na shemi 25. Radilo se o pristupu kojim bi se priredio esterski derivat sa šećernim podjedinicama na donjem obodu. Svi koraci u transformaciji šećera išli su bez poteškoća počevši od vezanja alilnog fragmenta i izolacije čistog anomera **N38**. Nakon toga uslijedilo je skidanje esterskih zaštita koje nisu bile komptibilne s daljnjim reakcijama.



Shema 25. Sinteza esterskog derivata.

Acetilne zaštite su skinute s natijevim metoksidom i zatim su u PTC uvjetima uvedene benzilne zaštite. Alilna skupina spoja **N39** prevedena je u alkohol **N40** ponovno hidroborilacijom-oksidacijom. Formiranje esterske veze između kaliksarena i spoja **N40** provedeno je preko kiselinskog klorida kaliksarena uz slabu bazu te je dobivena mala količina spoja **N41**. Na kraju je samo trebalo ukloniti zaštitnu skupinu, međutim uz debenziliranje pocijepala se veza i na fenolnoj eterskoj skupini te je izoliran početni kaliksaren. Skidanje zaštite isprobano je i drugim metodama poput amonijeva formijata uz padadij, ali s istim ishodom. Na kraju je ponovljen cijeli sintetski slijed samo je ovaj put umjesto benzilne zaštite na šećer bila uvedena *p*-metoksibenzilna. Uklanjanje je isprobano s cezijevim amonijevim nitratom, međutim niti u tom slučaju konačni spoj nije izoliran. Nakon ovih pokušaja krenule su sinteze *click* reakcijom koje su opisane u prethodnom poglavlju i kojima su uspješno pripravljeni ligandi **1–3**.

4.3. Svojstva i strukture pripravljenih liganada

Spojevi **1**–**3** su glikokonjugati kaliksarena s ugrađenim veznim mjestom za katione alkalijskih metala. Kombinacija veznog mjesta i šećernih jedinica imala je za cilj pripravu neutralnih vodotopljivih receptora. Ligand **1** ima osam glukoznih podjedinica vezanih na krajeve amidnih lanaca veznog mjesta na donjem obodu. Na gornjem obodu taj spoj ima *tert*-butilne skupine. Ovaj tercijarni amid pokazao se kao najefikasniji ligand za kompleksiranje iona alkalijskih metala. Ligand **3** ima četiri glukozne jedinice vezane na gornji obod preko propilne razmaknice. Vezno mjesto liganda čini dietilacetamid koji se pokazao kroz ranija istraživanja kao izrazito efikasan. Ovaj ligand također je tercijarni amid. Ligand **2** ima četiri glukozne jedinice na donjem obodu koje su razmaknute propilnom razmaknicom. Vezno mjesto čini propilacetamid koji je sekundarni amid. Slabije kompleksiranje koje je uočeno kod ovog spoja rezultat je upravo prisutnosti NH skupine na amidu što je ranije detaljnije diskutirano. Sva tri spoja u otapalima u kojima su provedena mjerenja nalaze se u C_4 konformaciji što je dokazano snimanjem protonskih NMR spektara navedenih spojeva u odgovarajućim deuteriranim otapalima.

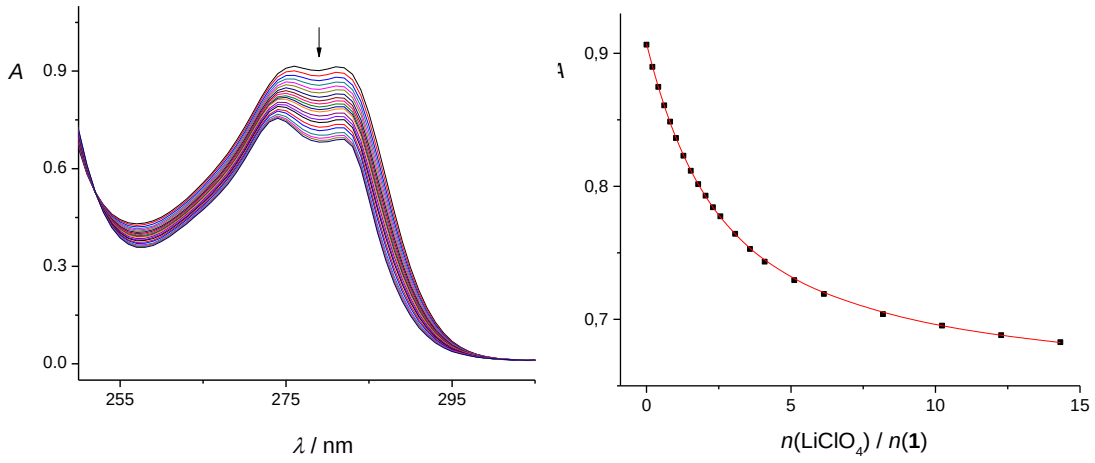
Iako su literaturno poznati kaliksareni koji su topljivi u vodi, većina njih duguje to svojstvo prisutnosti skupina koje se mogu (de)protonirati. Ostali literaturno poznati spojevi poput samih glikokonjugata koji su dosad sintetizirani i opisani u Literaturnom pregledu, nemaju efikasno vezno mjesto. Kao što je ranije spomenuto, prisutnost skupina poput sulfonata koje omogućuju otapanje u vodi sa sobom također povlači i prisutnost interferirajućih protuiona. S obzirom na to da je kaliksaren minimalno tetramer, to znači da su 4 iona prisutna po jednoj molekuli kaliksarena i postaje jasno zašto takav tip spojeva nije baš pogodan za vezanje kationa. Uz to prilikom praćenja reakcija kationa s tom vrstom spojeva često je potrebno puferiranje otopina, čime se dodatno unose ioni koji potencijalno mogu kompetirati za vezno mjesto.

Afinitet prema vezanju kationa alkalijskih metala određen je za ligande **1-3** spektrofotometrijski i mikrokalorimetrijski u slučajevima kada je to bilo moguće.

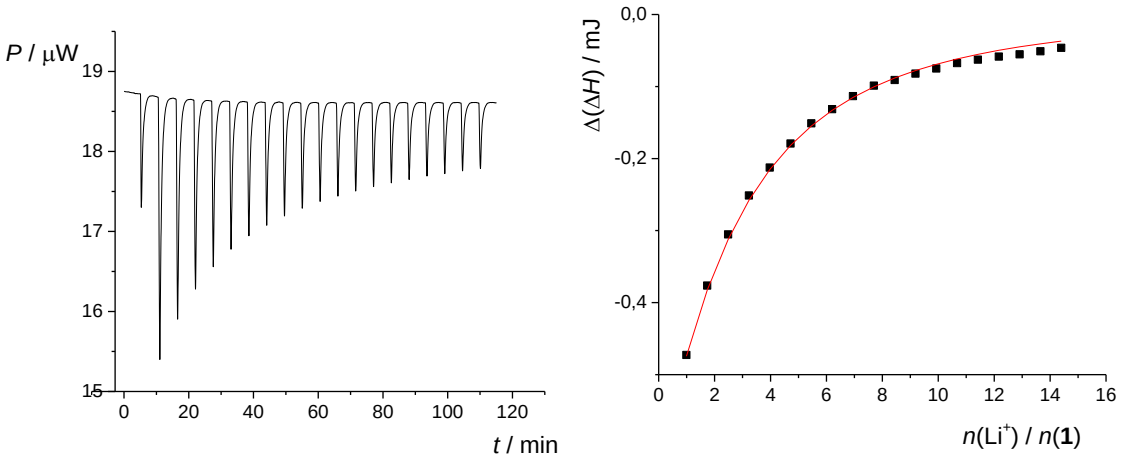
4.4. Kompleksi liganada u metanolu

*4.4.1. Kompleksi liganda **1** u metanolu*

Konstanta stabilnosti kompleksa litijeva kationa i liganda **1** u metanolu određena je spektrofotometrijski i mikrokalorimetrijski te su podatci navedeni u tablici 2.



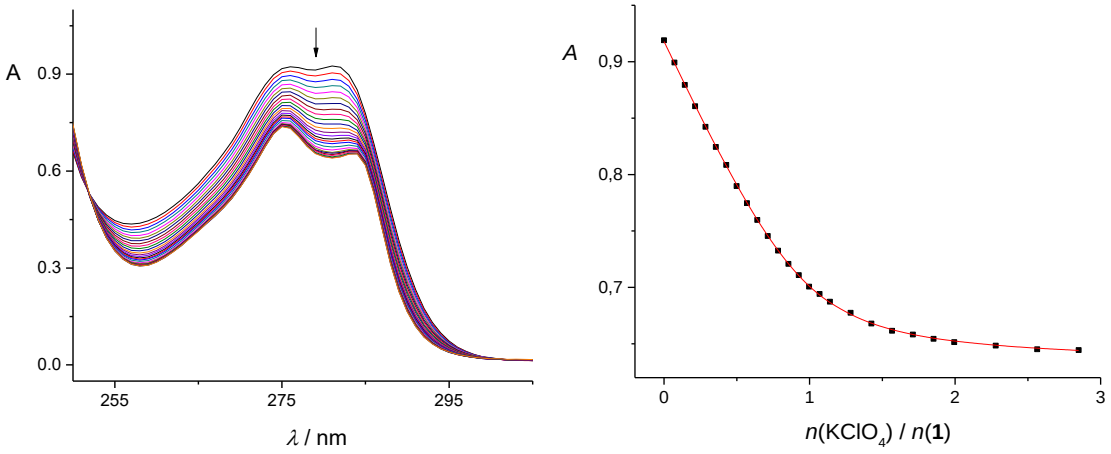
Slika 15. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **1** (c = 2,53 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s $LiClO_4$ (c = 5,18 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u metanolu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, V_0 = 2,0 mL, ϑ = (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije pri 280 nm o množinskom omjeru $n(LiClO_4)$ / n(**1**). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.



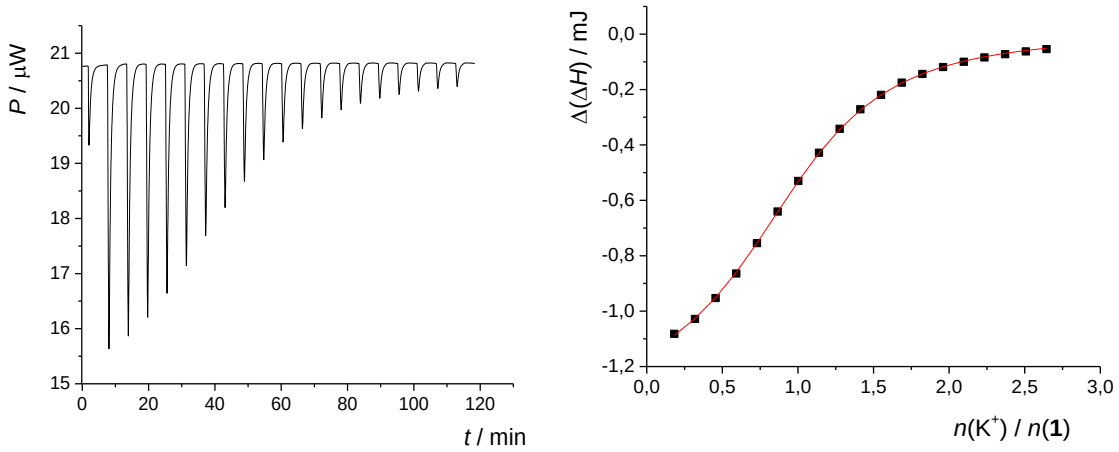
Slika 16. Mikrokalorimetrijska titracija spoja **1** (c = 1,61 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s $LiClO_4$ (c = 1,14 × 10^{-2} mol dm^{-3}) u metanolu pri ϑ = 25,0 °C. a) Termogram; b) Ovisnost sukcesivnih promjena entalpije o omjeru množine reaktanata. ■ eksperimentalne vrijednosti, – izračunane vrijednosti.

Konstanta stabilnosti kompleksa natrijeva kationa i liganda **1** u metanolu određena je kompeticijskim titracijama kalijeva kompleksa. Stoga su najprije prikazani podatci za

kompleksiranje kalijeva kationa (slike 17 i 18). Kao i u slučaju litija, prilikom kompleksiranja kalijeva kationa uočen je hipokromni pomak u UV spektru, prilikom odgovarajuće spektrofotometrijske titracije. Konstanta stabilnosti kompleksa iznosi $\lg(K_{K1}^{+} / \mathrm{dm^3\ mol^{-1}}) = 4{,}74 \pm 0{,}01$ te je u dobrom slaganju s onom dobivenom mikrokalorimetrijski. Reakcija je entalpijski kontrolirana, $\Delta_r H^\circ = (-45{,}3 \pm 0{,}4)$ kJ mol^{-1}, uz izraženu entropijsku kompenzaciju, $\Delta_r S^\circ = (-64 \pm 1)$ J K^{-1} mol^{-1}.

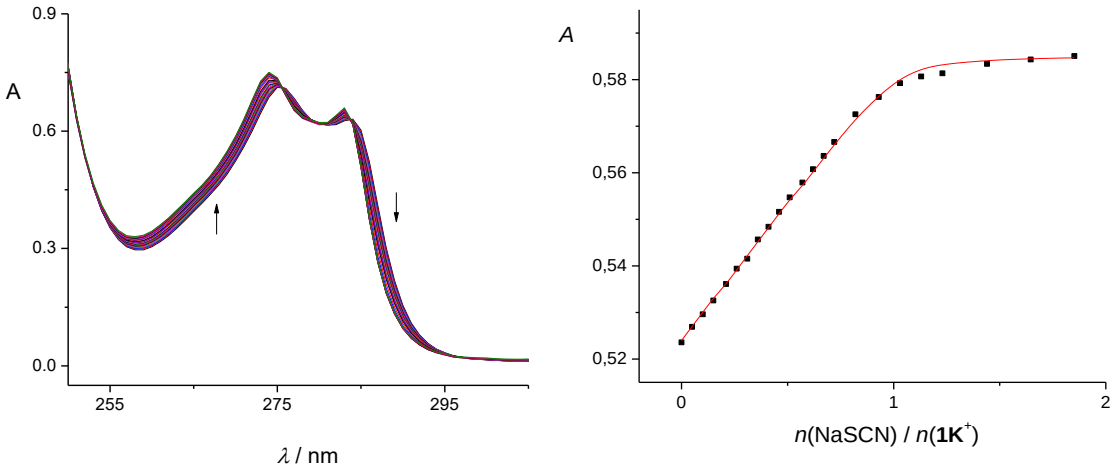


Slika 17. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **1** (c = 2,56 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s $KClO_4$ (c = 1,46 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u metanolu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, V_0 = 2,0 mL, ϑ = (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije pri 280 nm o množinskom omjeru $n(KClO_4) / n$(**1**). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.

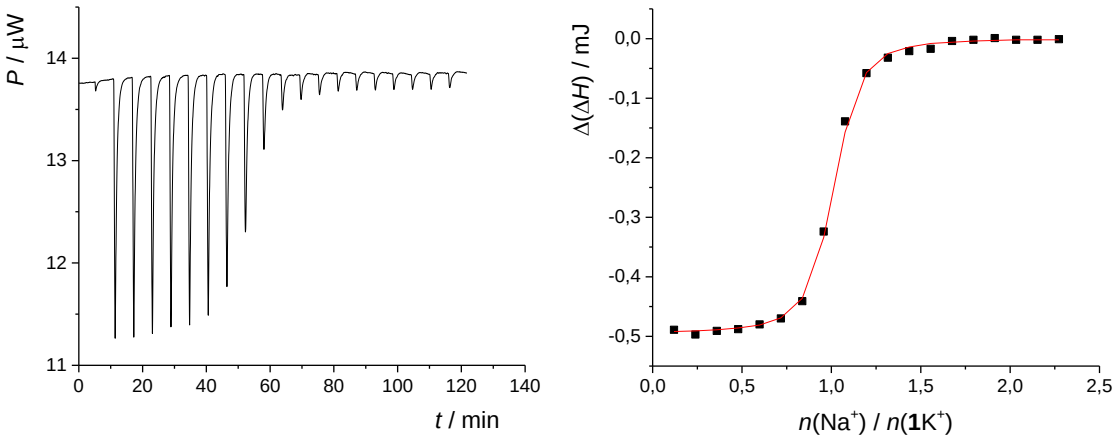


Slika 18. Mikrokalorimetrijska titracija spoja **1** (c = 1,51 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s $KClO_4$ (c = 1,96 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u metanolu pri ϑ = 25,0 °C. a) Termogram; b) Ovisnost sukcesivnih promjena entalpije o omjeru množine reaktanata. ■ eksperimentalne vrijednosti, – izračunane vrijednosti.

Kompeticijske titracije K**1**$^+$ s natrijevim solima provedene su kalorimetrijski i spektrofotometrijski (slike 19 i 20). U oba slučaja uspješno su određene konstante stabilnosti kompleksa. Mjerenja su provedena tako da je prvo priređena otopina kompleksa kalijeva iona i liganda, koja je zatim titrirana s natrijevom soli.



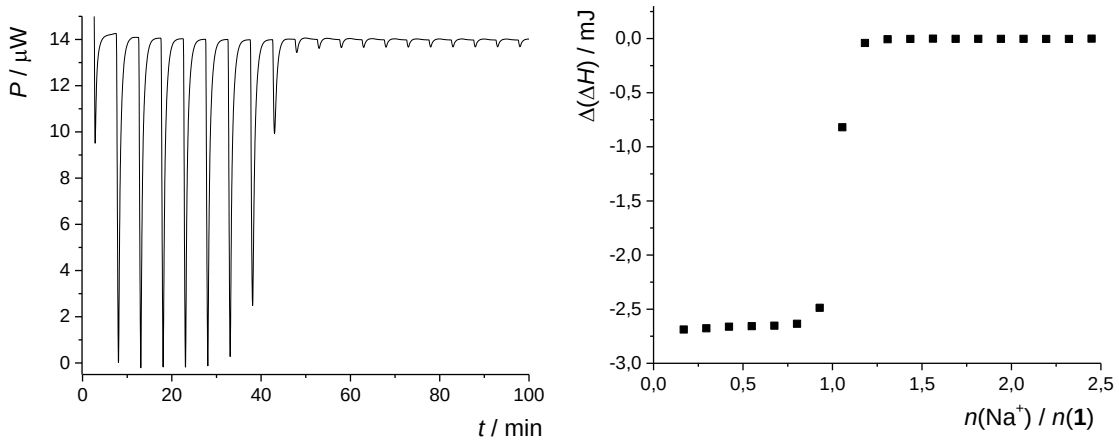
Slika 19. a) Spektrofotometrijska titracija kompleksa K**1**$^+$ (c = 2,48 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s NaSCN (c = 1,02 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u metanolu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, V_0 = 2,0 mL, ϑ = (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije pri 270 nm o množinskom omjeru n(NaSCN) / n(**1**K$^+$). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.



Slika 20. Mikrokalorimetrijska titracija **1**K$^+$ (c(**1**) = 1,84 × 10^{-4} mol dm^{-3}, c(K$^+$) = 5,12 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s NaClO$_4$ (c = 2,10 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u metanolu pri ϑ = 25,0 °C. a) Termogram; b) Ovisnost sukcesivnih promjena entalpije o omjeru množine reaktanata. ■ eksperimentalne vrijednosti, – izračunane vrijednosti.

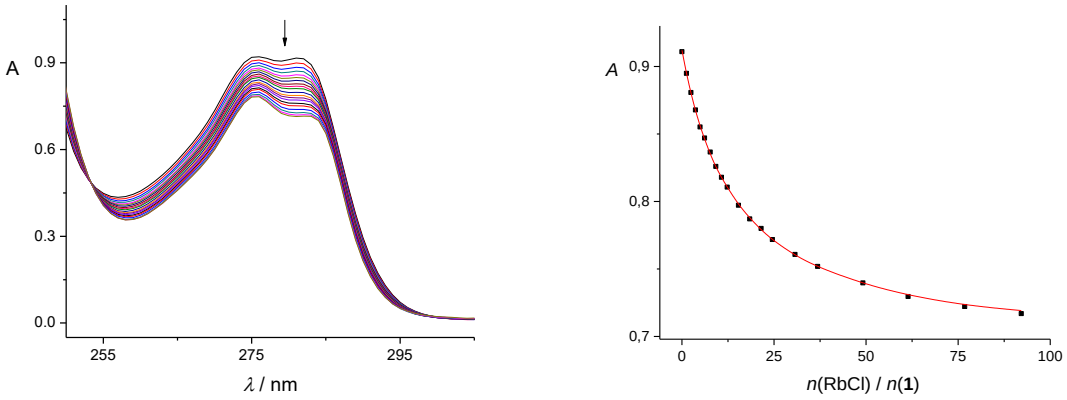
U spektrima prikazanim na slici 19 mogu se uočiti izozbestičke točke. Za razliku od prethodnih titracija, gdje su spektralno aktivne vrste bili ligand i kompleks, a proces je pratio hipokromni pomak, u ovom slučaju obje spektralno aktivne vrste su kompleksi. Njihovi svojstveni spektri su slični, ali dovoljno različiti da omoguće pouzdano određivanje konstante stabilnosti iz podataka dobivenih titracijom. Konstanta stabilnosti dobivena spektrofotometrijskom titracijom iznosi $\lg(K_{\mathrm{Na}\mathbf{1}}{}^{+} / \mathrm{dm}^3\ \mathrm{mol}^{-1}) = 7{,}38 \pm 0{,}03$ te je u dobrom slaganju s onom dobivenom mikrokalorimetrijskom titracijom $\lg(K_{\mathrm{Na}\mathbf{1}}{}^{+} / \mathrm{dm}^3\ \mathrm{mol}^{-1}) = 7{,}24 \pm 0{,}04$. Reakcija je egzotermna i ima izrazito veliku apsolutnu vrijednost entalpije $\Delta_r H^\circ = (-59{,}1 \pm 0{,}5)\ \mathrm{kJ\ mol}^{-1}$.

Na slici 21 prikazana je direktna titracija liganda s natrijevim kationom iz koje nije bilo moguće odrediti konstantu stabilnosti, no određena je reakcijska entalpija čija je vrijednost slična onoj dobivenoj kompeticijskom titracijom.

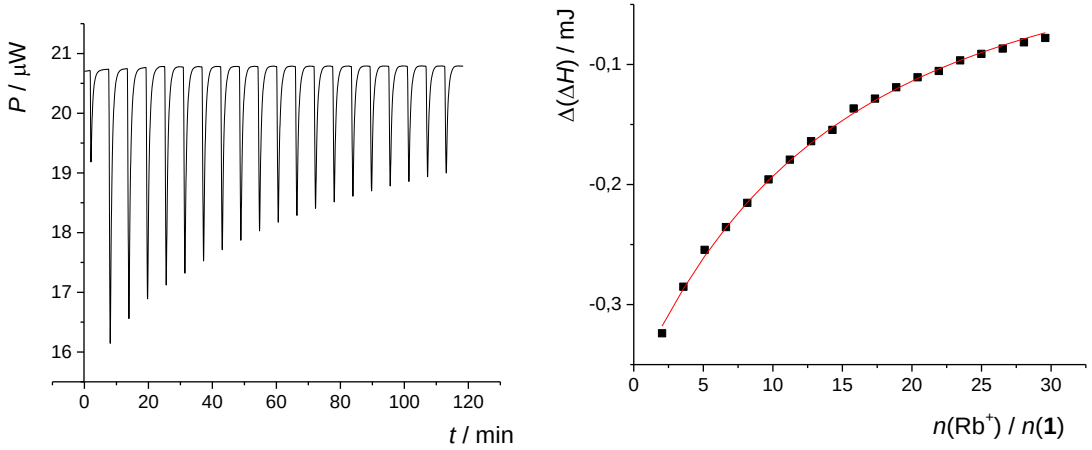


Slika 21. Mikrokalorimetrijska titracija spoja **1** ($c = 2{,}51 \times 10^{-4}$ mol dm^{-3}) s $NaClO_4$ ($c = 3{,}00 \times 10^{-3}$ mol dm^{-3}) u metanolu pri $\vartheta = 25{,}0$ °C. a) Termogram; b) Ovisnost sukcesivnih promjena entalpije o omjeru množine reaktanata. ■ eksperimentalne vrijednosti.

Konstanta stabilnosti također je određena za kompleks spoja **1** i rubidijeva kationa (slike 22 i 23). Prilikom spektrofotometrijske titracije uočene su hipokromne promjene kao i pojava izosbestika, a konstanta određena tom metodom iznosi $\lg(K_{\mathrm{Rb}\mathbf{1}}{}^{+} / \mathrm{dm}^3\ \mathrm{mol}^{-1}) = 2{,}40 \pm 0{,}01$ te je u dobrom slaganju s onom dobivenom mikrokalorimetrijskom titracijom, $\lg(K_{\mathrm{Rb}\mathbf{1}}{}^{+} / \mathrm{dm}^3\ \mathrm{mol}^{-1}) = 2{,}28 \pm 0{,}01$. Reakcija ima izrazito negativnu reakcijsku entropiju u usporedbi s ostalim kationima, $\Delta_r S^\circ = (-89 \pm 16)\ \mathrm{J\ K}^{-1}\ \mathrm{mol}^{-1}$, dok reakcijska entalpija iznosi -39 ± 5 kJ mol^{-1}.



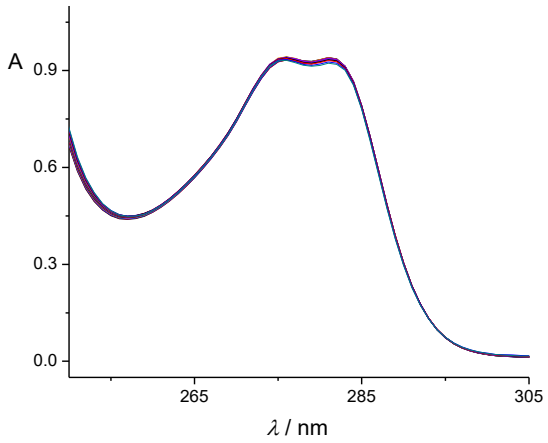
Slika 22. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **1** (c = 2,52 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s RbCl (c = 3,10 × 10^{-2} mol dm^{-3}) u metanolu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, V_0 = 2,0 mL ϑ = (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije pri 280 nm o množinskom omjeru n(RbCl) / n(**L1**). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.



Slika 23. Mikrokalorimetrijska titracija spoja **1** (c = 1,51 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s RbI (c = 2,19 × 10^{-2} mol dm^{-3}) u metanolu pri ϑ = 25,0 °C. a) Termogram; b) Ovisnost sukcesivnih promjena entalpije o omjeru množine reaktanata. ■ eksperimentalne vrijednosti, – izračunane vrijednosti.

Nastanak kompleksa liganda **1** s cezijevim kationom nije primijećen niti nakon dodatka ≈ 200 ekvivalenata. Na slici 24 prikazani su spektri nakon korekcije za razrjeđenje i vidljivo je kako nije došlo do spektralnih promjena koje bi upućivale na kompleksiranje. To nije iznenađujuće s obzirom na strukturu veznog mjesta i veličinu cezijeva kationa.

U tablici 2 sumirani su svi termodinamički parametri reakcija kompleksiranja alkalijskih kationa s ligandom **1** u metanolu.



Slika 24. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **1** (c = 2,52 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s CsCl (c = 7,78 × 10^{-2} mol dm^{-3}) u metanolu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, V_0 = 2,0 mL, ϑ = (25,0 ± 0,1) °C. Množinski omjer n(CsCl) / n(**1**) na kraju titracije iznosi 216.

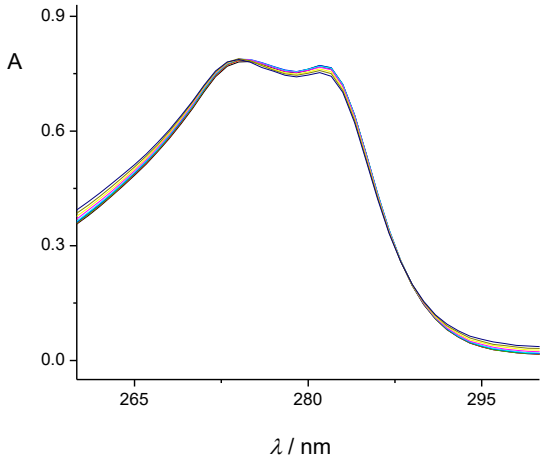
Tablica 2. Termodinamički parametri reakcija kompleksiranja liganda **1** s alkalijskim kationima u metanolu pri ϑ = 25,0 °C.

kation	log K(M**1** $^+$) ± SE[a]	$\frac{\Delta_r G^\circ \pm \mathrm{SE}}{\mathrm{kJ\ mol^{-1}}}$	$\frac{\Delta_r H^\circ \pm \mathrm{SE}}{\mathrm{kJ\ mol^{-1}}}$	$\frac{\Delta_r S^\circ \pm \mathrm{SE}}{\mathrm{J\ K^{-1} mol^{-1}}}$
Li^+	3,12 ± 0,04[b] 3,25 ± 0,01[c]	–17,8 ± 0,2[b]	–19 ± 2	–3 ± 6
Na^+	7,24 ± 0,04[b] 7,38 ± 0,03[c]	– 41,3 ± 0,2[b]	–59,1 ± 0,5	–59,7 ± 0,9
K^+	4,57 ± 0,01[b] 4,74 ± 0,01[c]	–26,07 ± 0,04[b]	– 45,3 ± 0,4	–64 ± 1
Rb^+	2,28 ± 0,01[b] 2,40 ± 0,01[c]	–13,0 ± 0,1[b]	–39 ± 5	–89 ± 16
Cs^+	-[d]			

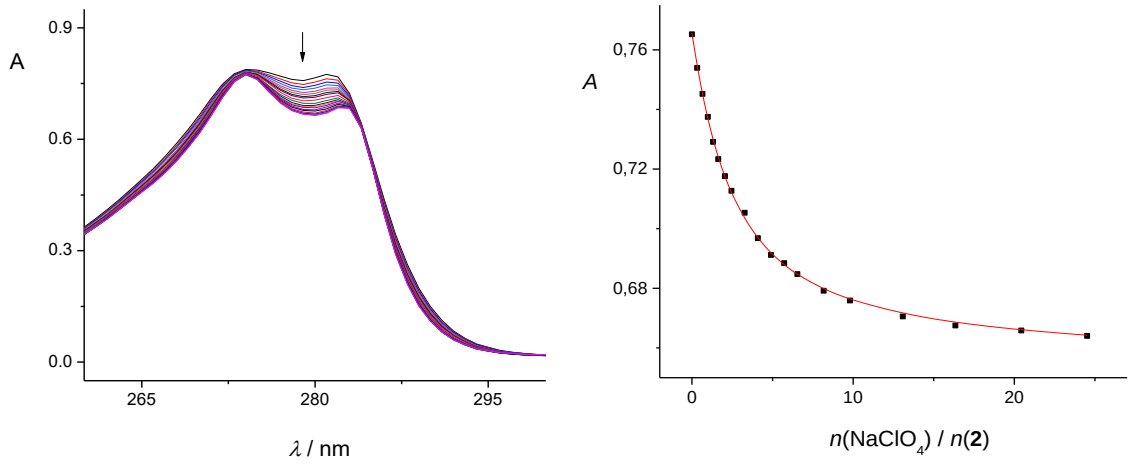
[a] SE = Standardna pogreška aritmetičke sredine (N = 3).
[b] Određeno mikrokalorimetrijski.
[c] Određeno spektrofotometrijski.
[d] Nisu uočene značajne spektralne promjene pri korištenim eksperimentalnim uvjetima.

*4.4.2. Kompleksi liganda **2** u metanolu*

Ligand **2** je po tipu veznog mjesta sekundarni amid, što za sobom povlači da su konstante stabilnosti kompleksa koje tvori s kationima alkalijskih metala dosta manje nego u slučaju liganda **1**. Tako primjerice ligand **2** praktički uopće ne veže litijev kation što se može vidjeti iz spektrofotometrijske titracije (slika 25). S natrijevim kationom spektrofotometrijski je određena konstanta stabilnosti odgovarajućeg kompleksa (slika 26) i iznosi $\lg(K_{Na2}^{+} / \mathrm{dm^3\ mol^{-1}}) = 3{,}17 \pm 0{,}01$.

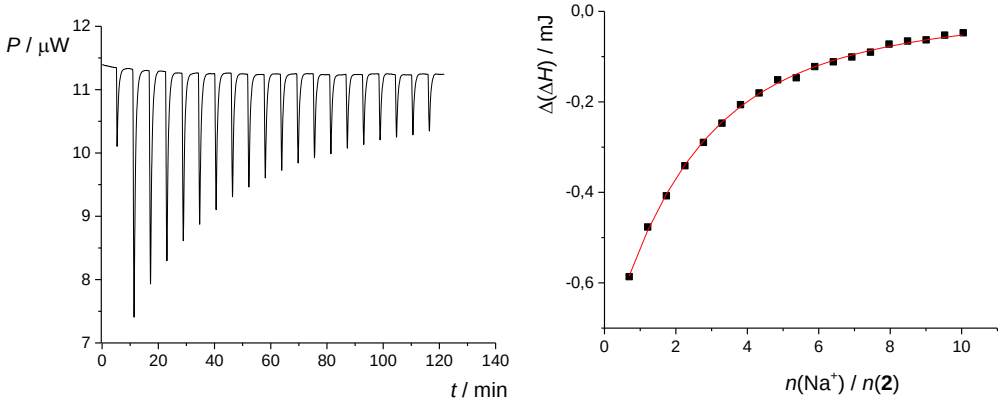


Slika 25. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **2** (c = 3,04 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s $LiClO_4$ (c = 1,00 mol dm^{-3}) u metanolu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, V_0 = 2,0 mL, ϑ = (25,0 ± 0,1) °C. Množinski omjer $n(LiClO_4)$ / n(**2**) na kraju titracije iznosi 2467.



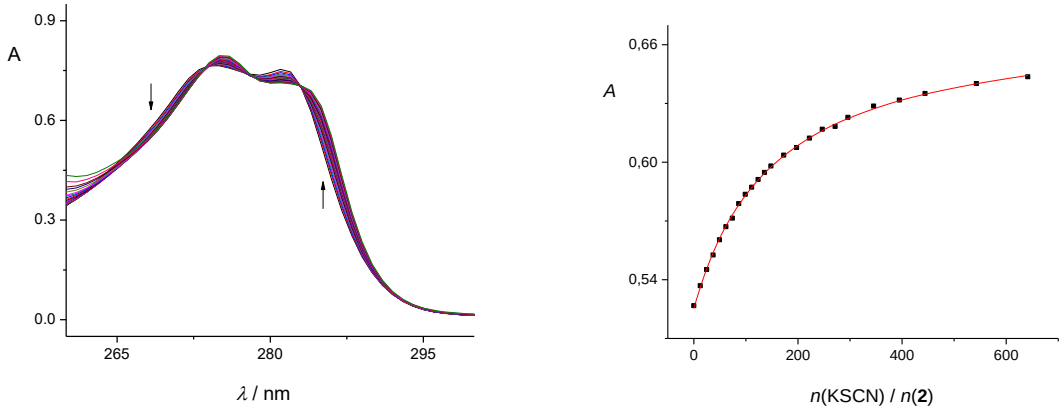
Slika 26. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **2** (c = 3,04 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s $NaClO_4$ (c = 9,94 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u metanolu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, V_0 = 2,0 mL, ϑ = (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije pri 280 nm o množinskom omjeru $n(NaClO_4)$ / n(**L3**). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.

Konstanta stabilnosti kompleksa s natrijevim kationom također je određena mikrokalorimetrijskom titracijom (slika 27) te iznosi lg(K_{Na2}^+ / dm^3 mol^{-1}) = 3,13 ± 0,01, dok pripadna reakcijska entalpija iznosi $\Delta_r H^\circ$ = (–20,4 ± 0,3) kJ mol^{-1}, a reakcijska entropija $\Delta_r S^\circ$ = (–8,6 ± 0,9) J K^{-1} mol^{-1}.



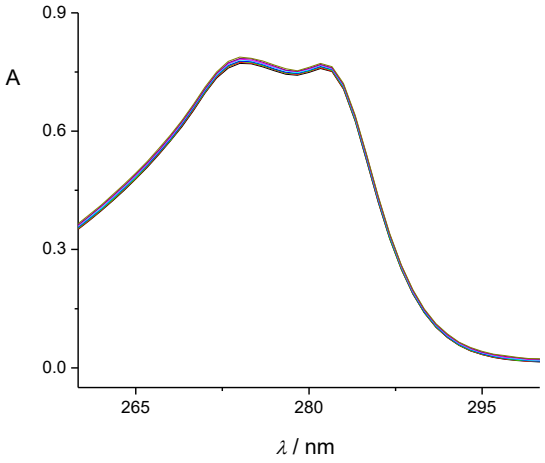
Slika 27. Mikrokalorimetrijska titracija spoja **2** (c = 2,05 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s $NaClO_4$ (c = 1,01 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u metanolu pri ϑ = 25,0 °C. a) Termogram; b) Ovisnost sukcesivnih promjena entalpije o omjeru množine reaktanata. ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.

Vezanje kalijeva kationa također je uspješno kvantificirano spektrofotometrijskom titracijom (slika 28) te pripadna konstanta stabilnosti iznosi lg(K_{K2}^+ / dm^3 mol^{-1}) = 1,25 ± 0,03. Ta konstanta bila je preniska za kalorimetrijsko određivanje.

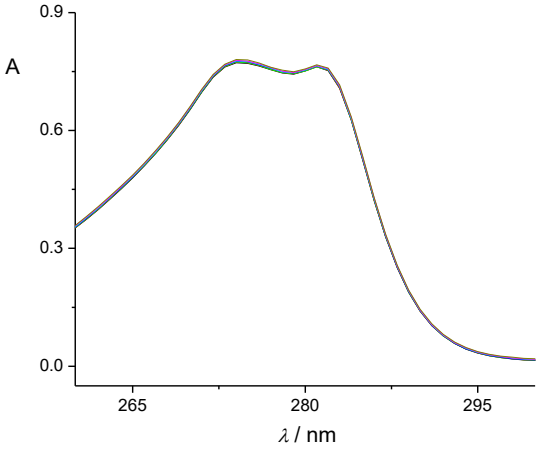


Slika 28. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **2** (c = 3,04 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s KSCN (c = 0,30 mol dm^{-3}) u metanolu. Spektri su korigirani za razrjeđenje i za apsorbanciju otopine KSCN. l = 1 cm, V_0 = 2,0 mL, ϑ = (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije pri 285 nm o množinskom omjeru n(KCl) / n(**2**). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.

Vezanje rubidijeva i cezijeva kationa nije primijećeno za ligand **2** u metanolu pri primijenjenim eksperimentalnim uvjetima. Provedene su spektrofotometrijske titracije u kojima je pokazano da nema spektralnih promjena nakon što su spektri korigirani za razrjeđenje (slike 29 i 30).



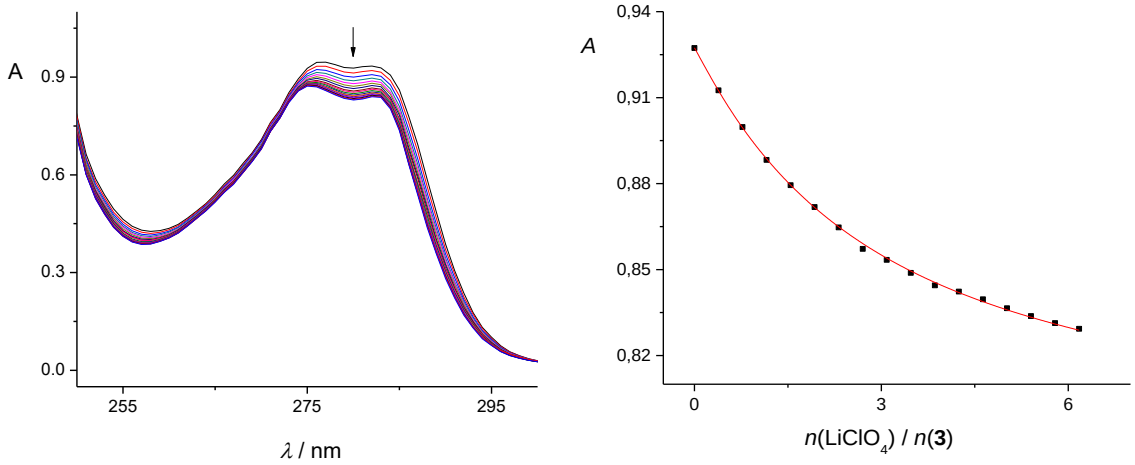
Slika 29. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **2** (c = 3,03 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s RbCl (c = 3,05 × 10^{-2} mol dm^{-3}) u metanolu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, V_0 = 2,0 mL, ϑ = (25,0 ± 0,1) °C. Množinski omjer n(RbCl) / n(**2**) na kraju titracije iznosi 75.



Slika 30. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **2** (c = 3,03 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s CsCl (c = 7,78 × 10^{-2} mol dm^{-3}) u metanolu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, V_0 = 2,0 mL, ϑ = (25,0 ± 0,1) °C. Množinski omjer n(CsCl) / n(**2**) na kraju titracije iznosi 160.

*4.4.3. Kompleksi liganda **3** u metanolu*

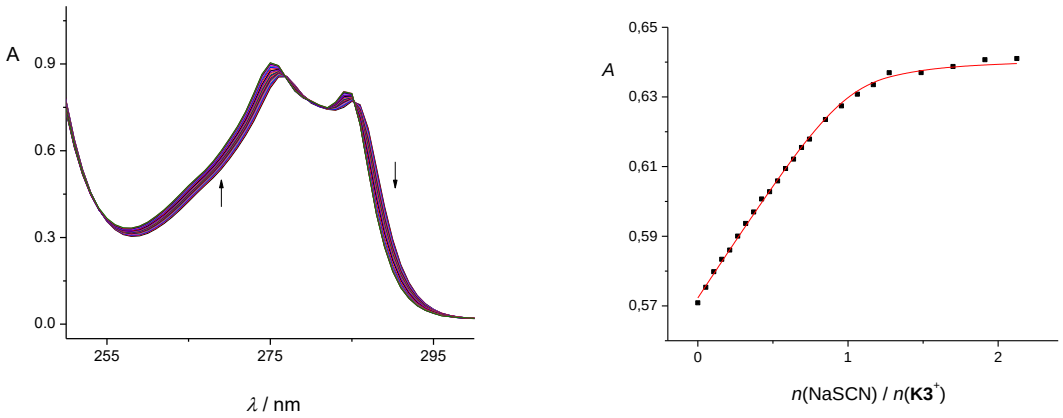
Ligand **3** je tercijarni amidni derivat s glukoznim jedinicama na gornjem obodu. On tvori komplekse s ionima alkalijskih metala sa sličnim konstantama stabilnosti kao i ligand **1**. Vezanje litijeva kationa na kaliksaren **3** karakterizirano je konstantom stabilnosti kompleksa $\lg(K_{Li\mathbf{3}}^{+} / \mathrm{dm^3\ mol^{-1}}) = 3{,}10 \pm 0{,}01$ koja je određena spektrofotometrijski (slika 31). Prilikom provedbe mikrokalorimetrijske titracije, nakon korekcije za razrjeđenje uočeno je kako je proces gotovo izoentalpijski te nije bilo moguće odrediti konstantu stabilnosti tom metodom.



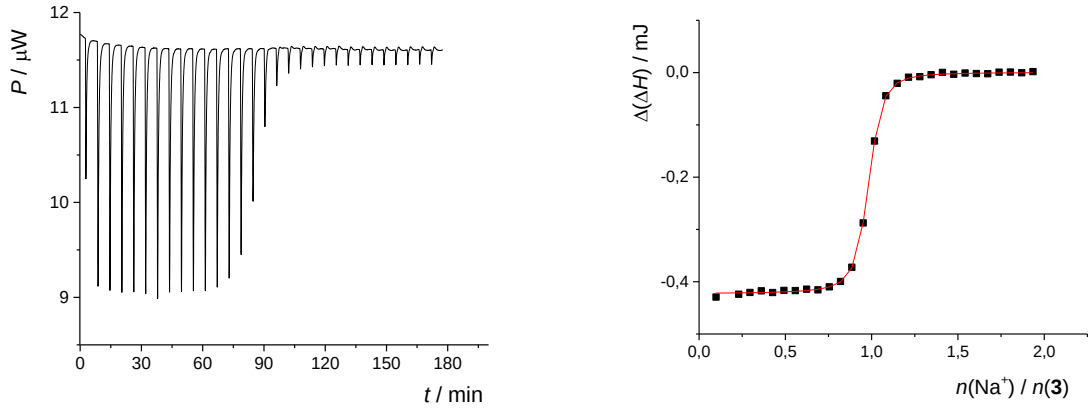
Slika 31. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **3** (c = 2,48 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s $LiClO_4$ (c = 3,01 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u metanolu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, V_0 = 2,2 mL, ϑ = (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije pri 280 nm o množinskom omjeru $n(LiClO_4) / n(\mathbf{3})$. ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.

Kao i u prethodnim slučajevima, spektralne promjene očituju se hipokromnim pomakom UV spektra liganda. Konstanta stabilnosti kompleksa dobivena u slučaju liganda **3** s litijevim kationom gotovo je identična onoj određenoj u slučaju liganda **1**. Naizgled izoentalpijski proces kompleksiranja vrlo je vjerojatno rezultat kompenzacije egzotermnog kompleksiranja s izrazito endotermnom desolvatacijom litijeva kationa. U prilog tom objašnjenju ide i vrlo niska entalpija reakcij litijeva kationa sa spojem **1** u odnosu na druge katione, a i općenito niže entalpije kompleksiranja spoja **3.**

Određivanje konstante stabilnosti kompleksa (slike 32 i 33) liganda **3** i natrijeva kationa također je provedeno spektrofotometrijski te su određene ravnotežne konstante $\lg(K_{\mathrm{Na}\mathbf{3}^+}$ / dm^3 mol^{-1}) = 6,80 ± 0,03 odnosno kalorimetrijski $\lg(K_{\mathrm{Na}\mathbf{3}^+}$ / dm^3 mol^{-1}) = 6,64 ± 0,06. Modifikacijom eksperimentalnih uvjeta kalorimetrijski je konstanta određena direktno, dok je u slučaju spektrofotometrijskog određivanja korištena metoda kompeticijske titracije kalijeva kompleksa s natrijevim ionima. Proces karakterizira reakcijska entalpija $\Delta_r H^\circ$ = (–39 ± 1) kJ mol^{-1} koja je za otprilike 20 kJ mol^{-1} manja od reakcijske entalpije u slučaju kompleksiranja liganda **1** i natrijeva kationa.

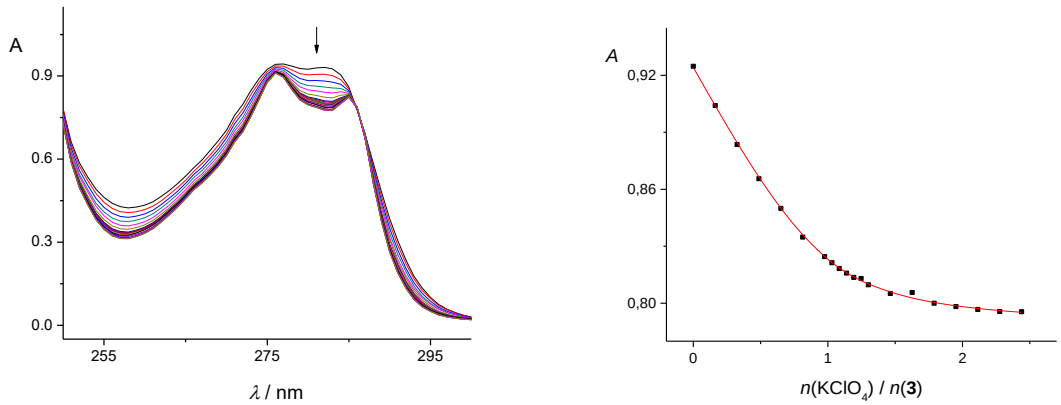


Slika 32. a) Spektrofotometrijska titracija kompleksa $\mathbf{K3}^+$ (c = 2,40 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s NaSCN (c = 1,02 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u metanolu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, V_0 = 2,0 mL, ϑ = (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije pri 270 nm o množinskom omjeru n(NaSCN) / n($\mathbf{K3}^+$). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.

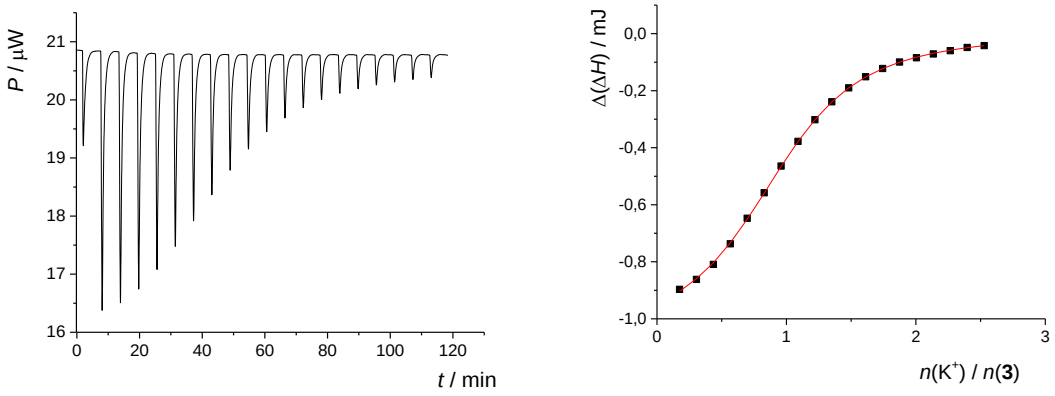


Slika 33. Mikrokalorimetrijska titracija spoja **L2** (c = 1,21 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s $NaClO_4$ (c = 1,12 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u metanolu pri ϑ = 25,0 °C. a) Termogram; b) Ovisnost sukcesivnih promjena entalpije o omjeru množine reaktanata. ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.

Kalijev ion veže se nešto slabije od natrijeva, što je već ranije uočeno na ostalim derivatima, a razlog tome je veći ionski radius.[87] Konstanta stabilnosti i u ovom je slučaju određena pomoću obje metode (slike 34 i 35) te je spektrofotometrijski dobivena vrijednost lg(K_{K3}^{+} / dm^3 mol^{-1}) = 4,65 ± 0,03, dok je mikrokalorimetrijskom titracijom dobiveno lg(K_{K3}^{+} / dm^3 mol^{-1}) = 4,58 ± 0,02. Iako je reakcijska entalpija praktički ista kao i u slučaju nastanka **Na3**$^+$ kompleksa, reakcijska entropija je u ovom slučaju za 20 J K^{-1} mol^{-1} niža i iznosi $\triangle_r S^\circ$ = (–29 ± 6) J K^{-1} mol^{-1}.

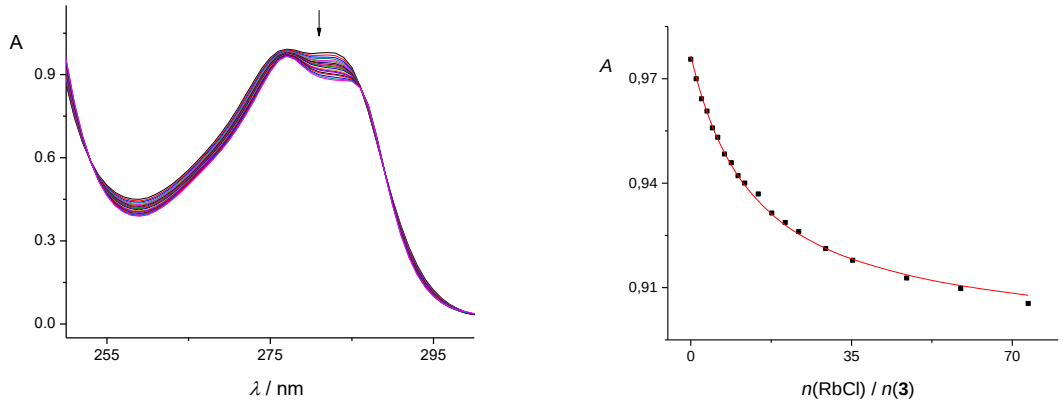


Slika 34. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **3** (c = 2,48 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s KClO$_4$ (c = 2,96 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u metanolu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, V_0 = 2,2 mL, ϑ = (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije pri 280 nm o množinskom omjeru n(KClO$_4$) / n(**3**). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.

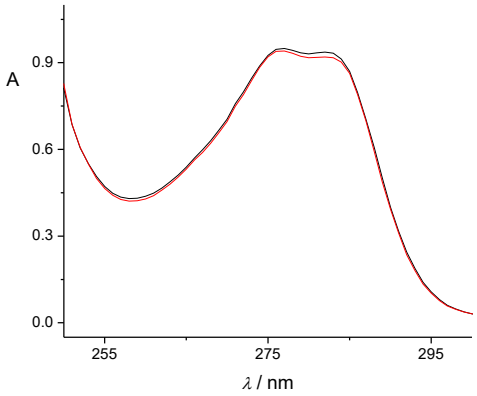


Slika 35. Mikrokalorimetrijska titracija spoja **3** (c = 1,62 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s KClO$_4$ (c = 2,02 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u metanolu pri ϑ = 25,0 °C. a) Termogram; b) Ovisnost sukcesivnih promjena entalpije o omjeru množine reaktanata. ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.

Vezanje rubidijeva kationa na ligand **3** također je primijećeno u metanolu. Konstanta stabilnosti kompleksa određena je spektrofotometrijski (slika 36) i iznosi lg($K_{\mathrm{Rb}\mathbf{3}}^{+}$ / dm^3 mol^{-1}) = 2,34 ± 0,03. Pouzdano određivanje mikrokalorimetrijskom titracijom nije bilo uspješno. Razlog tome bila je prevelika toplina razrjeđenja. Vezanje cezijeva kationa nije primijećeno (slika 37).



Slika 36. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **3** (c = 2,60 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s RbCl (c = 3,05 × 10^{-2} mol dm^{-3}) u metanolu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, V_0 = 2,0 mL, ϑ = (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije pri 280 nm o množinskom omjeru n(RbCl) / n(**3**). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.



Slika 37. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **3** (c = 2,48 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s CsCl (c = 7,10 × 10^{-2} mol dm^{-3}) u metanolu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, V_0 = 2,4 mL, ϑ = (25,0 ± 0,1) °C. Množinski omjer n(CsCl) / n(**3**) na kraju titracije iznosi 119.

Tablica 3. Termodinamički parametri reakcija kompleksiranja liganda **3** s alkalijskim kationima u metanolu pri ϑ = 25,0 °C.

kation	log K(M**3**$^+$) ± SE[a]	$\frac{\Delta_r G^\circ \pm \mathrm{SE}}{\mathrm{kJ\ mol^{-1}}}$	$\frac{\Delta_r H^\circ \pm \mathrm{SE}}{\mathrm{kJ\ mol^{-1}}}$	$\frac{\Delta_r S^\circ \pm \mathrm{SE}}{\mathrm{J\ K^{-1} mol^{-1}}}$
Li^+	3,10 ± 0,01[c]	–17,7 ± 0,2[c]	≈ 0	-
Na^+	6,64 ± 0,06[b] 6,80 ± 0,03[c]	– 37,9 ± 0,4[b]	–39,1 ± 1	–4 ± 2
K^+	4,58 ± 0,02[b] 4,65 ± 0,02[c]	–26,16 ± 0,09[b]	– 35 ± 2	–29 ± 6
Rb^+	2,34 ± 0,03[c]	–13,35 ± 0,05[c]	-	-
Cs^+	-[d]			

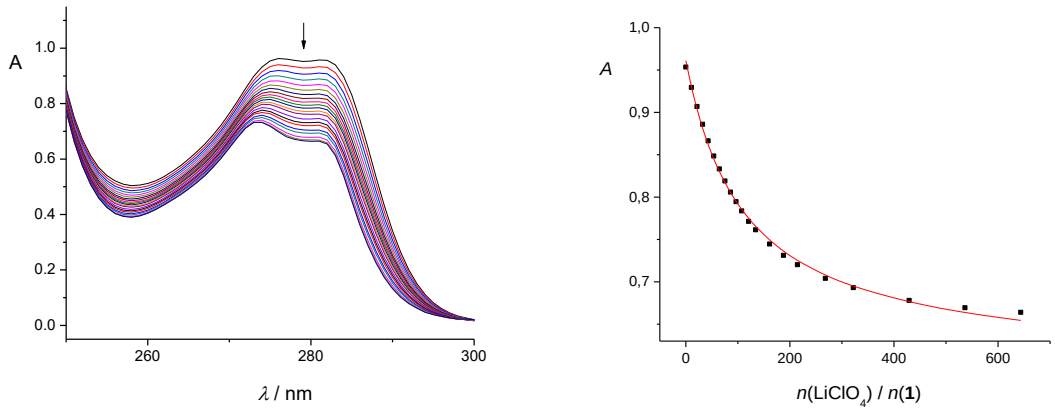
[a] SE = Standardna pogreška aritmetičke sredine (N = 3).
[b] Određeno mikrokalorimetrijski.
[c] Određeno spektrofotometrijski.
[d] Nisu uočene značajne spektralne promjene pri korištenim eksperimentalnim uvjetima.

4.5. Kompleksi liganada u vodi

*4.5.1. Kompleksi liganda **1** u vodi*

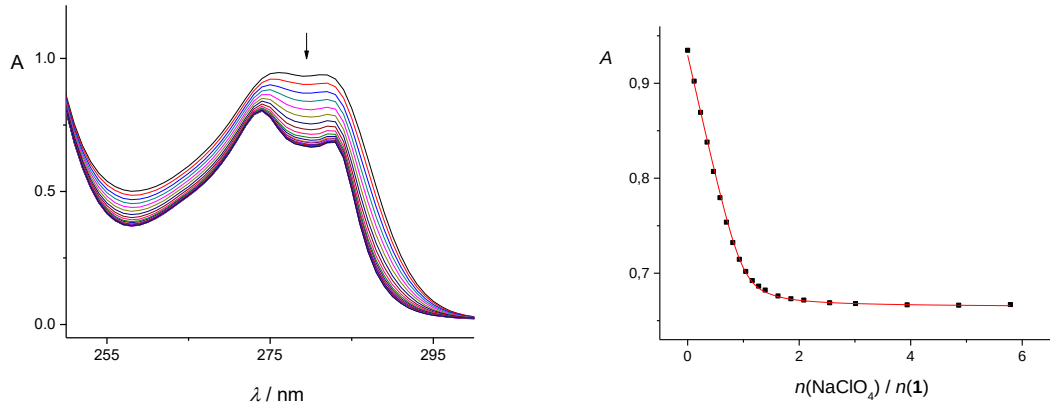
Reakcije kompleksiranja u vodi s ligandima **1-3** prva su takva istraživanja s neutralnim kaliksarenima. Iako je voda neupitno najvažnije otapalo, istraživanja reakcije vezanja metalnih kationa pomoću kaliksarenskih derivata nisu provođena u tom otapalu, jer spojevi s adekvatnim veznim mjestima nisu bili dovoljno topljivi. Iznimka su ranije navedeni spojevi kod kojih je topljivost u vodi postignuta uvođenjem skupina koje se lako (de)protoniraju, no kao što je već spomenuto upravo to svojstvo onemogućilo je korištenje istih kao selektivnih receptora.

Ligand **1** veže litijev kation u vodi, što je pokazano spektrofotometrijski (slika 38). Pritom je dobivena konstanta stabilnosti kompleksa $\lg(K_{\mathrm{Li}\mathbf{1}}{}^{+} / \mathrm{dm}^3\ \mathrm{mol}^{-1}) = 1{,}46 \pm 0{,}01$. Navedena konstanta nije se mogla odrediti mikrokalorimetrijskom titracijom.

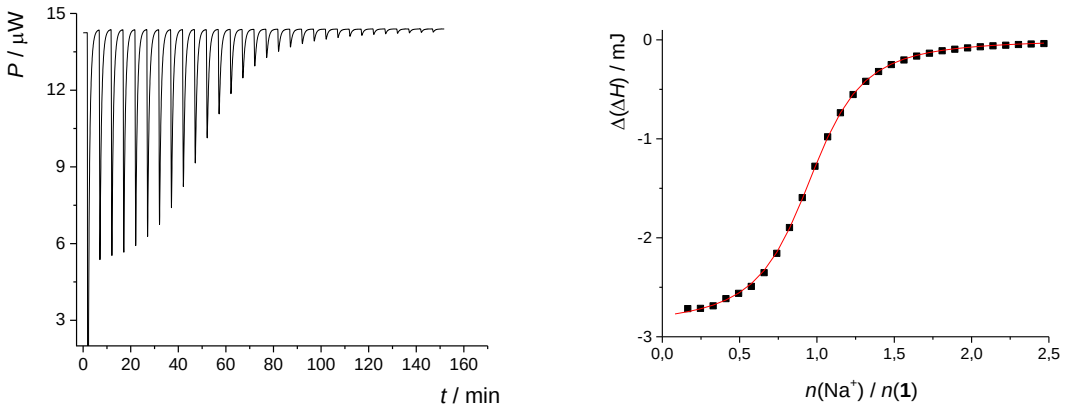


Slika 38. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **1** (c = 2,80 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s $LiClO_4$ (c = 3,00 × 10^{-1} mol dm^{-3}) u vodi. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, V_0 = 2,0 mL, ϑ = (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije pri 280 nm o množinskom omjeru $n(LiClO_4) / n(\mathbf{1})$. ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.

Vezanje natrijeva kationa s ligandom **1** u vodi vjerojatno je najzanimljiviji rezultat dobiven tijekom ovog istraživanja. Naime, konstanta stabilnosti odgovarajućeg kompleksa određena spektrofotometrijski (slika 39) iznosi $\lg(K_{\mathrm{Na}\mathbf{1}}{}^{+} / \mathrm{dm}^3\ \mathrm{mol}^{-1}) = 5{,}15 \pm 0{,}02$, a dodatno je potvrđena i mikrokalorimetrijskom titracijom (slika 40), $\lg(K_{\mathrm{Li}\mathbf{1}}{}^{+} / \mathrm{dm}^3\ \mathrm{mol}^{-1}) = 4{,}95 \pm 0{,}02$. Zanimljivo, reakcijska entalpija s iznosom $\Delta_r H^\circ = (-58{,}6 \pm 0{,}8)$ kJ mol^{-1} gotovo je identična onoj dobivenoj za isti proces u metanolu, a razlika u iznosu konstante ravnoteže rezultat je znatno negativnije reakcijske entropije (tablica 4).

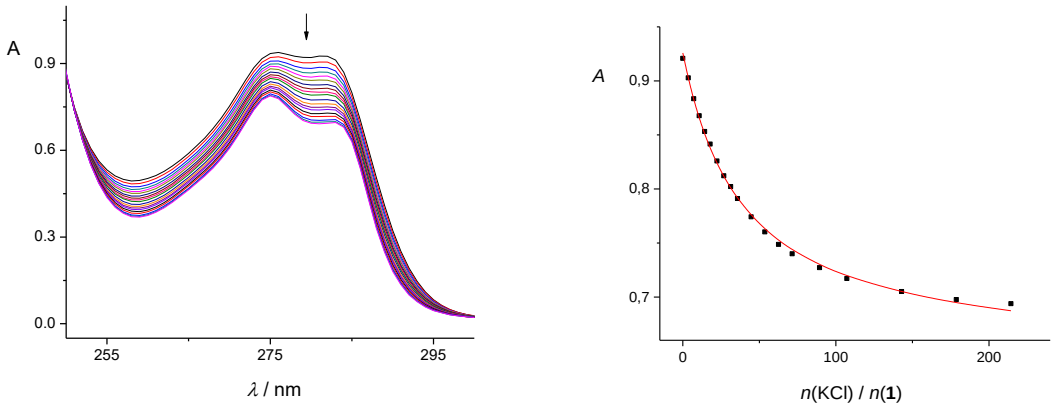


Slika 39. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **1** (c = 2,80 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s $NaClO_4$ (c = 2,59 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u vodi. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, V_0 = 2,0 mL, ϑ = (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije pri 280 nm o množinskom omjeru $n(NaClO_4) / n(\mathbf{1})$. ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.

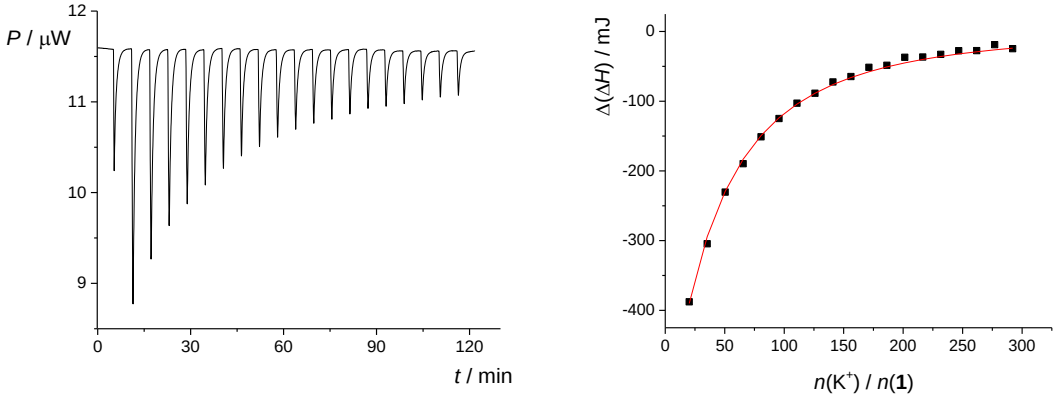


Slika 40. Mikrokalorimetrijska titracija spoja **1** (c = 3,00 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s $NaClO_4$ (c = 3,50 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u vodi pri ϑ = 25,0 ° C. a) Termogram; b) Ovisnost sukcesivnih promjena entalpije o omjeru množine reaktanata. ■ eksperimentalne vrijednosti, – izračunane vrijednosti.

Određivanje konstante ravnoteže reakcije vezanja kalijeva kationa također je provedeno za ligand **1** u vodi spektrofotometrijskom titracijom (slika 41), a dobivena vrijednost, ($\lg(K_{\mathrm{K}\mathbf{1}}^{+}$ / $\mathrm{dm^3\ mol^{-1}}$) = 1,90 ± 0,02) konstante slaže se s onom koja je određena mikrokalorimetrijskom titracijom (slika 42, tablica 4). Apsolutna vrijednost reakcijske entalpije znatno je manja od one za natrijev kation i iznosi $\Delta_r H^\circ$ = (–37 ± 2) kJ $\mathrm{mol^{-1}}$. Entropija je nešto veća i izonsi $\Delta_r S^\circ$ = (–82 ± 8) J $\mathrm{K^{-1}\ mol^{-1}}$.

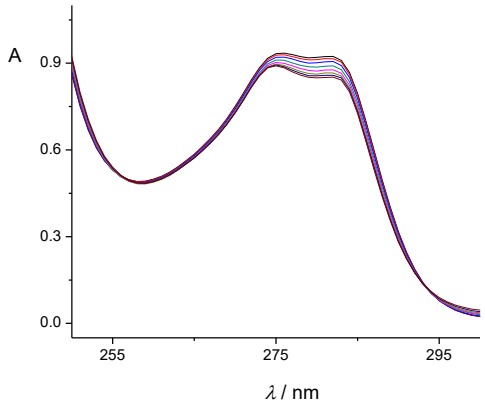


Slika 41. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **1** (c = 2,80 × 10^{-4} mol $\mathrm{dm^{-3}}$) s KCl (c = 1,00 × 10^{-1} mol $\mathrm{dm^{-3}}$) u vodi. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, V_0 = 2,0 mL, ϑ = (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije pri 280 nm o množinskom omjeru n(KCl) / n(**1**). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.

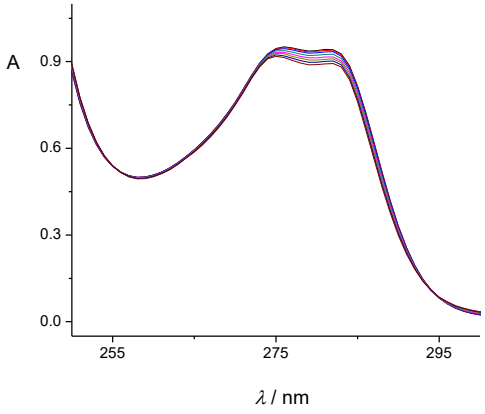


Slika 42. Mikrokalorimetrijska titracija spoja **1** (c = 5,75 × 10^{-5} mol $\mathrm{dm^{-3}}$) s KCl (c = 8,25 × 10^{-2} mol $\mathrm{dm^{-3}}$) u vodi pri ϑ = 25,0 ° C. a) Termogram; b) Ovisnost sukcesivnih promjena entalpije o omjeru množine reaktanata. ■ eksperimentalne vrijednosti, – izračunane vrijednosti.

Vezanje cezijeva i rubidijeva kationa u vodi uzrokovalo je znatno manje promjene UV spektara liganda **1** (slike 43 i 44) u usporedbi s drugim kationima, pri čemu su titracije provedene s 1300 ekvivalenata metalnog iona. Taj nalaz upućuje na izrazito nizak afinitet spoja **1** prema navedenim kationima.



Slika 43. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **1** (c = 2,81 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s RbCl (c = 5,00 × 10^{-1} mol dm^{-3}) u vodi. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, V_0 = 2,0 mL, ϑ = (25,0 ± 0,1) °C. Množinski omjer n(RbCl) / n(**1**) na kraju titracije iznosi 1332.



Slika 44. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **1** (c = 2,81 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s CsCl (c = 5,00 × 10^{-1} mol dm^{-3}) u vodi. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, V_0 = 2,0 mL, ϑ = (25,0 ± 0,1) °C. Množinski omjer n(CsCl) / n(**1**) na kraju titracije iznosi 1330.

Termodinamičke veličine koje karakteriziraju reakcije spoja **1** s alkalijskim kationima u vodi sumarno su dane u tablici 4.

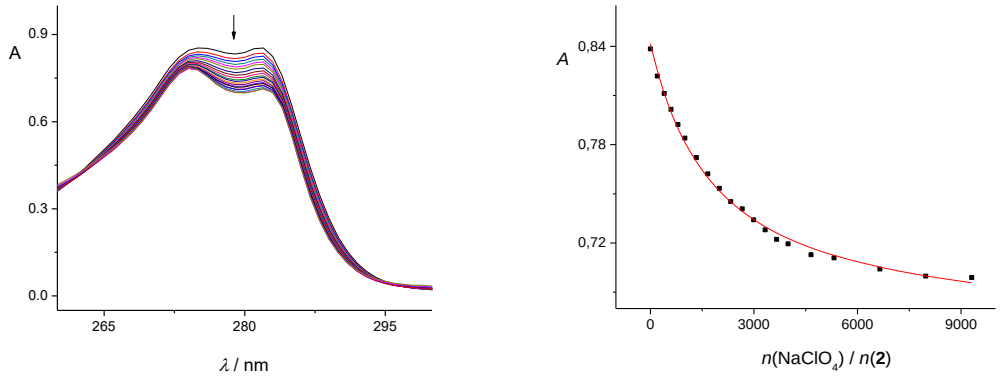
Tablica 4. Termodinamički parametri reakcije kompleksiranja liganda **1** s alkalijskim kationima u vodi pri ϑ = 25,0 °C.

kation	log K(M**1**$^+$) ± SE[a]	$\frac{\Delta_r G^\circ \pm \mathrm{SE}}{\mathrm{kJ\ mol^{-1}}}$	$\frac{\Delta_r H^\circ \pm \mathrm{SE}}{\mathrm{kJ\ mol^{-1}}}$	$\frac{\Delta_r S^\circ \pm \mathrm{SE}}{\mathrm{J\ K^{-1} mol^{-1}}}$
Li^+	1,46 ± 0,01[c]	–8,33 ± 0,09[c]	-	-
Na^+	4,95 ± 0,02[b] 5,15 ± 0,02[c]	– 28,23 ± 0,09[b]	–58,6 ± 0,8	–102 ± 3
K^+	2,25 ± 0,03[b] 1,90 ± 0,02[c]	–12,9 ± 0,2[b]	– 37 ± 2	–82 ± 8
Rb^+	-[d]			
Cs^+	-[d]			

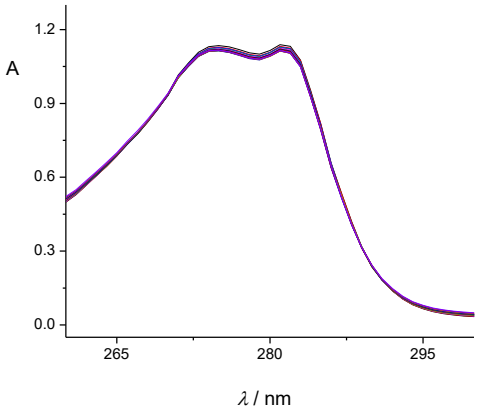
[a] SE = Standardna pogreška aritmetičke sredine (N = 3).
[b] Određeno mikrokalorimetrijski.
[c] Određeno spektrofotometrijski.
[d] Nisu uočene značajne spektralne promjene pri korištenim eksperimentalnim uvjetima.

*4.5.2. Kompleksi liganda **2** u vodi*

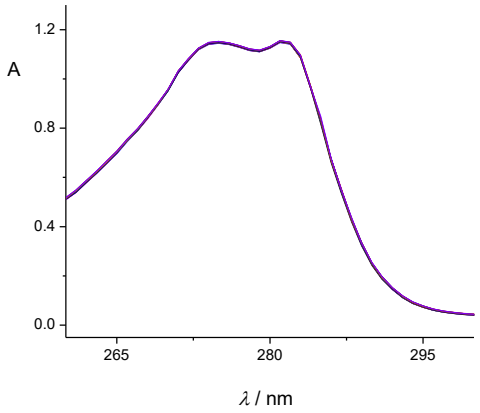
U slučaju liganda **2** jedino je određena konstanta stabilnosti kompleksa s natrijevim kationom u vodi (slika 45). Naime, kako je ranije spomenuto, po tipu veznog mjesta taj spoj je sekundarni amid. Zbog prisutnosti intramolekulskih vodikovih veza i jače solvatacije alkalijskih kationa u vodi nego primjerice u metanolu, manje su konstante stabilnosti kompleksa. Konstanta stabilnosti kompleksa s natrijevim kationom određena je spektrofotometrijski (slika 45) te iznosi $\lg(K_{Na\mathbf{2}}^{+} / \mathrm{dm^3\ mol^{-1}}) = 0{,}16 \pm 0{,}01$. Kompleksiranje ostalih kationa nije uočeno (slike 46–49)



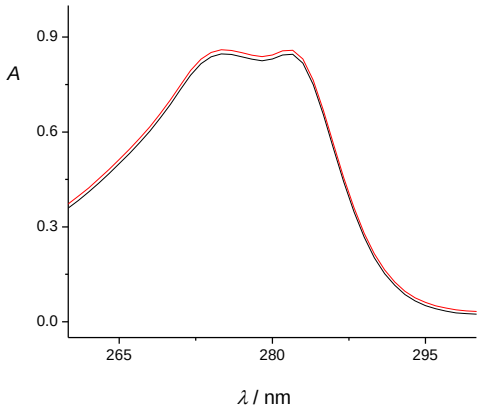
Slika 45. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **2** (c = 3,03 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s $NaClO_4$ (c = 4,03 mol dm^{-3}) u vodi. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, V_0 = 2,0 mL, ϑ = (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije pri 280 nm o množinskom omjeru $n(NaClO_4) / n(\mathbf{2})$. ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.



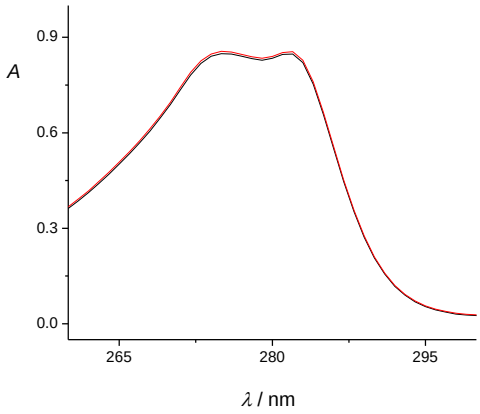
Slika 46. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **2** (c = 3,96 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s $LiClO_4$ (c = 1,00 × 10^{-2} mol dm^{-3}) u vodi. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, V_0 = 2,2 mL, ϑ = (25,0 ± 0,1) °C. Množinski omjer $n(LiClO_4) / n(\mathbf{2})$ na kraju titracije iznosi 1152.



Slika 47. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **2** (c = 3,96 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s KCl (c = 1,00 mol dm^{-3}) u vodi. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, V_0 = 2,2 mL, ϑ = (25,0 ± 0,1) °C. Množinski omjer n(KCl) / n(**2**) na kraju titracije iznosi 1148.



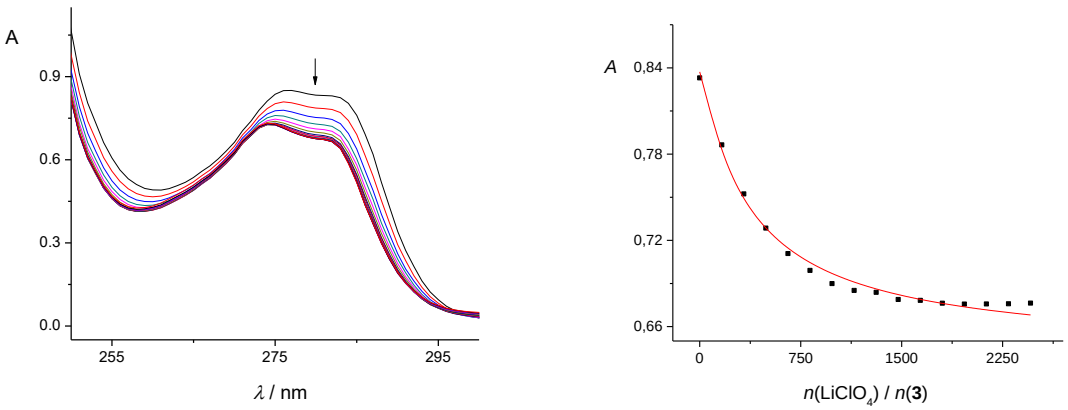
Slika 48. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **2** (c = 2,99 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s RbCl (c = 1,67 × 10^{-1} mol dm^{-3}) u vodi. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, V_0 = 2,0 mL, ϑ = (25,0 ± 0,1) °C. Množinski omjer n(RbCl) / n(**2**) na kraju titracije iznosi 418.



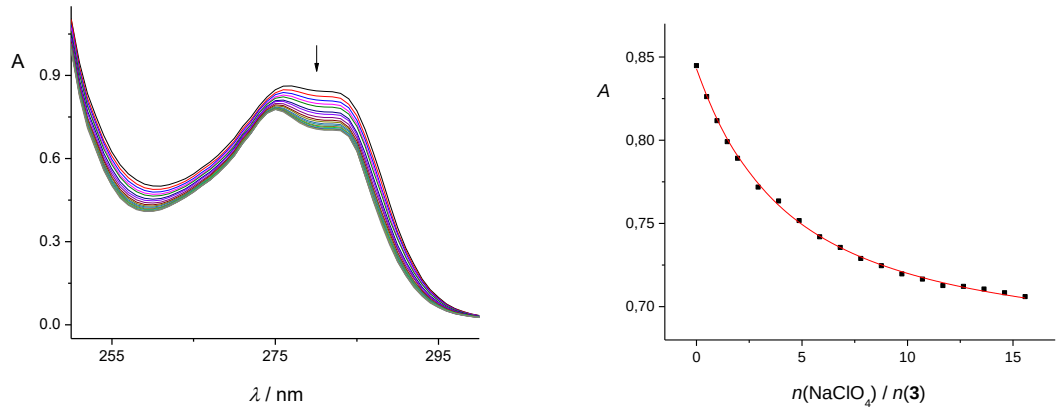
Slika 49. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **2** (c = 2,99 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s CsCl (c = 1,67 × 10^{-1} mol dm^{-3}) u vodi. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, V_0 = 2,0 mL, ϑ = (25,0 ± 0,1) °C. Množinski omjer n(CsCl) / n(**2**) na kraju titracije iznosi 418.

*4.5.3. Kompleksi liganda **3** u vodi*

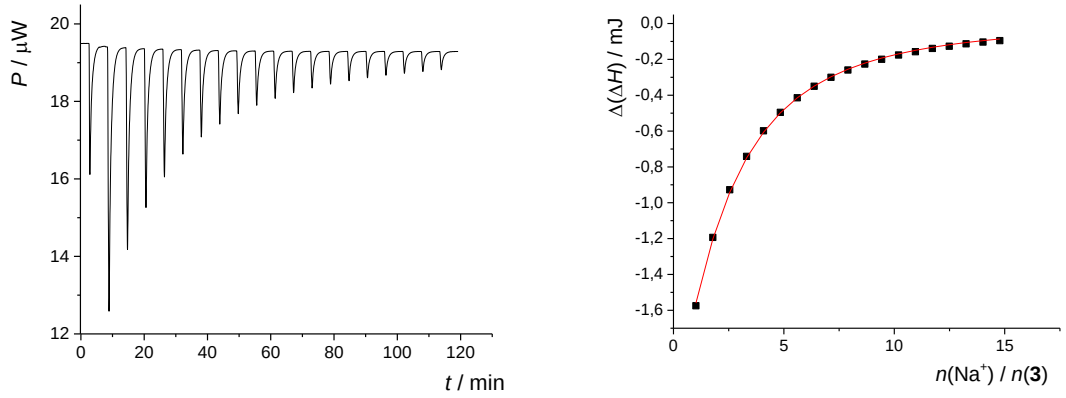
Ligand **3** u vodi tvori slabije komplekse s alkalijskim kationima od spoja **1**. Razlika u iznosima konstanti stabilnosti kompleksa puno je više izražena u vodi nego u metanolu. Vezanje litijeva kationa okarakterizirano je samo spektrofotometrijski (slika 50) te je određena konstanta stabilnosti kompleksa $\lg(K_{\mathrm{Li}\mathbf{3}}^{+} / \mathrm{dm^3\ mol^{-1}}) = 0{,}95 \pm 0{,}01$. Ta je konstanta bila preniska za kalorimetrijsko određivanje uzevši u obzir i toplinu razrjeđenja litijeva perklorata.



Slika 50. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **3** (c = 2,66 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s $LiClO_4$ (c = 1,6 mol dm^{-3}) u vodi. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, V_0 = 2,2 mL, ϑ = (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije pri 280 nm o množinskom omjeru $n(LiClO_4) / n(\mathbf{3})$. ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.



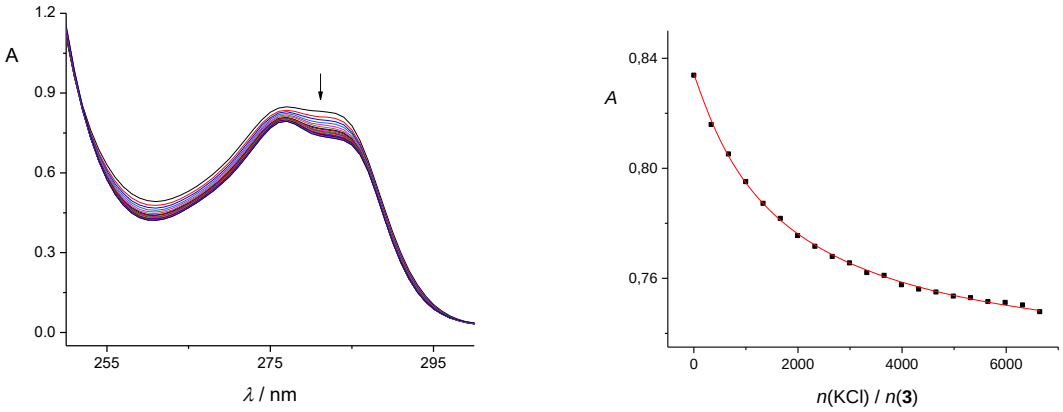
Slika 51. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **3** (c = 2,80 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s $NaClO_4$ (c = 3,00 × 10^{-2} mol dm^{-3}) u vodi. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, V_0 = 2,2 mL, ϑ = (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije pri 280 nm o množinskom omjeru $n(NaClO_4) / n(\mathbf{3})$. ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.



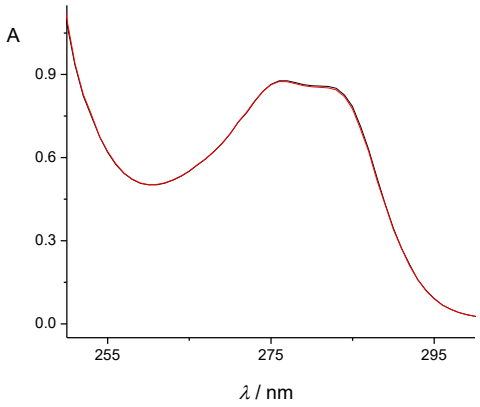
Slika 52. Mikrokalorimetrijska titracija spoja **3** (c = 2,85 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s $NaClO_4$ (c = 2,06 × 10^{-2} mol dm^{-3}) u vodi pri ϑ = 25, 0 °C. a) Termogram; b) Ovisnost sukcesivnih promjena entalpije o omjeru množine reaktanata. ■ eksperimentalne vrijednosti, – izračunane vrijednosti.

Natrijev kation veže se s ligandom **3** u vodi (slike 51 i 52) i tvori kompleks s konstantom stabilnosti lg($K_{Na\mathbf{3}^+}$ / dm^3 mol^{-1}) = 2,95 ± 0,02 koja je, iako manja od one za ligand **1**, i dalje prilično velika u kompetitivnom otapalu kao što je voda. Mikrokalorimetrijskom titracijom s natrijevim perkloratom određena je reakcijska entalpija $\Delta_r H^\circ$ = (–31,9 ± 0,1) kJ mol^{-1}. Reakcijska entropija iznosi $\Delta_r S^\circ$ = (–50,0 ± 0,3) J K^{-1} mol^{-1}. I entalpijski i entropijski doprinos standardnoj Gibbsovoj energiji nepovoljan je u vodi u odnosu na metanol, što rezultira manjom konstantnom stabilnosti kompleksa Na$\mathbf{3}^+$ u vodi.

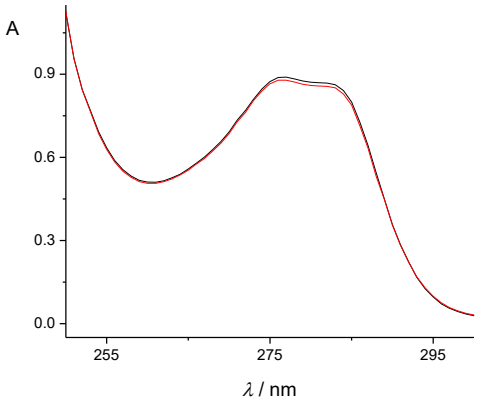
Kalijev kation veže se vrlo slabo s ligandom **3** u vodi (slika 53) te konstanta stabilnosti kompleksa iznosi $\lg(K_{K\mathbf{3}}^{+} / \mathrm{dm^3\ mol^{-1}}) = 0{,}22 \pm 0{,}03$. Vezanje cezijeva i rubidijeva kationa sa spojem **3** u vodi nije primijećeno spektrofotometrijskim titracijama (slike 54 i 55).



Slika 53. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **3** (c = 2,71 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s KCl (c = 3,00 mol dm^{-3}) u vodi. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, V_0 = 2,0 mL, ϑ = (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije pri 280 nm o množinskom omjeru n(KCl) / n(**3**). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.



Slika 54. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **3** (c = 2,80 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s RbCl (c = 3,00 mol dm^{-3}) u vodi. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, V_0 = 2,2 mL, ϑ = (25,0 ± 0,1) °C. Množinski omjer n(RbCl) / n(**3**) na kraju titracije iznosi 5357.



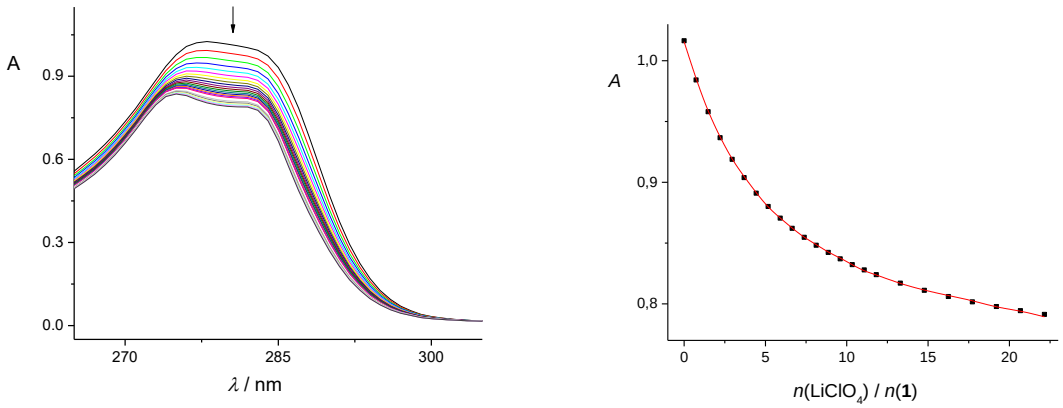
Slika 55. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **3** (c = 2,80 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s CsCl (c = 2,64 × 10^{-1} mol dm^{-3}) u vodi. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, V_0 = 2,5 mL, ϑ = (25,0 ± 0,1) °C. Množinski omjer n(CsCl) / n(**3**) na kraju titracije iznosi 943.

4.6. Kompleksi liganada u formamidu

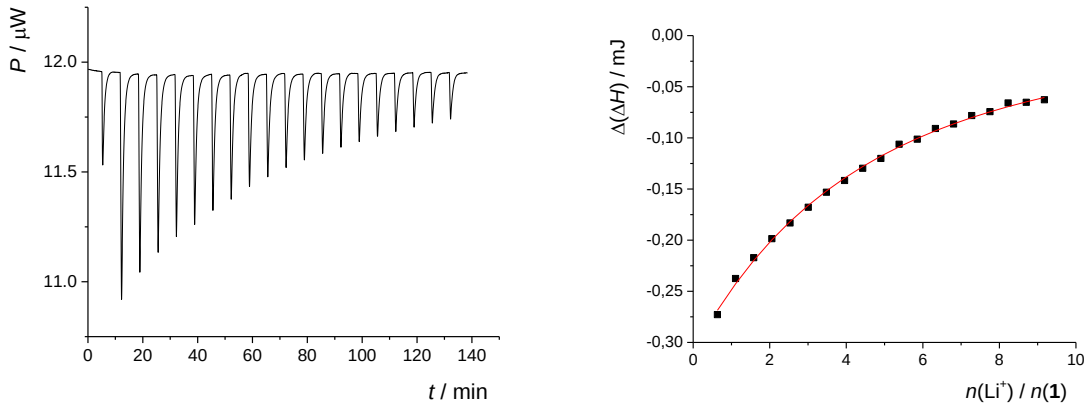
*4.6.1. Kompleksi liganda **1** u formamidu*

Ispitivanjem reakcija kompleksiranja u formamidu dobiva se dodatni uvid u utjecaj solvatacije na istraživane reakcije. Za razliku od vode koja je manja molekula i stvara u prosjeku 3,4 vodikove veze s ostalim molekulama otapala, formamid je veći i stvara u prosjeku 3 vodikove veze koje su jače nego one u vodi.[107,108] Razlika u strukturiranosti otapala nužno se odražava i na solvataciju vrsta koje su u njemu otopljene pa tako i na procese koji se zbivaju između tih vrsta.

Ligand **1** s litijevim kationom tvori kompleks u formamidu koji karakterizira konstanta stabilnosti $\lg(K_{\mathrm{Li}\mathbf{1}}{}^{+} / \mathrm{dm}^3\ \mathrm{mol}^{-1}) = 2{,}84 \pm 0{,}01$ koja je određena spektrofotometrijski (slika 56) te potvrđena mikrokalorimetrijskom titracijom (slika 57). Reakcijska entalpija iznosi $\Delta_r H^\circ$ = (–25 ± 1) kJ mol^{-1}, a reakcijska entropija $\Delta_r S^\circ$ = (–32 ± 4) J K^{-1} mol^{-1}. Usporedbom termodinamičkih parametara kompleksiranja za tu reakciju s istom reakcijom u metanolu vidi se da je iznos konstante gotovo isti, a također i iznos reakcijske entalpije.

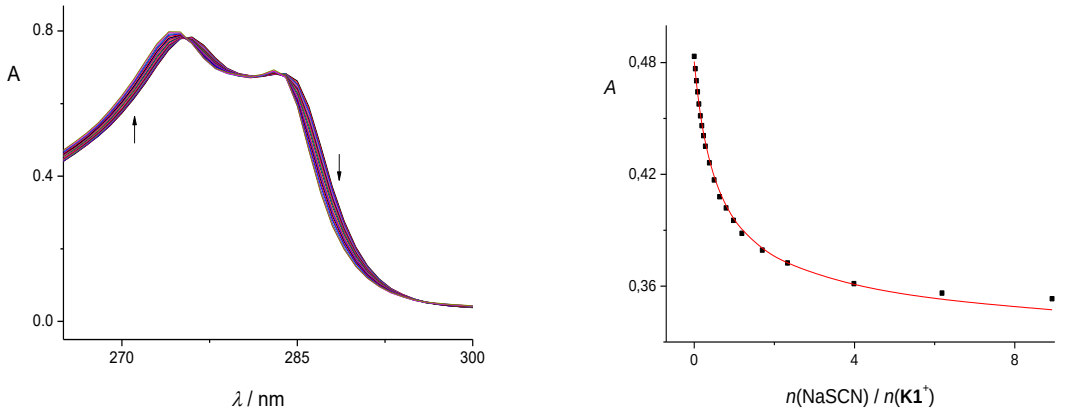


Slika 56. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **1** (c = 2,49 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s $LiClO_4$ (c = 7,34 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u formamidu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, V_0 = 2,0 mL, ϑ = (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije pri 280 nm o množinskom omjeru $n(LiClO_4) / n(\mathbf{1})$. ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.

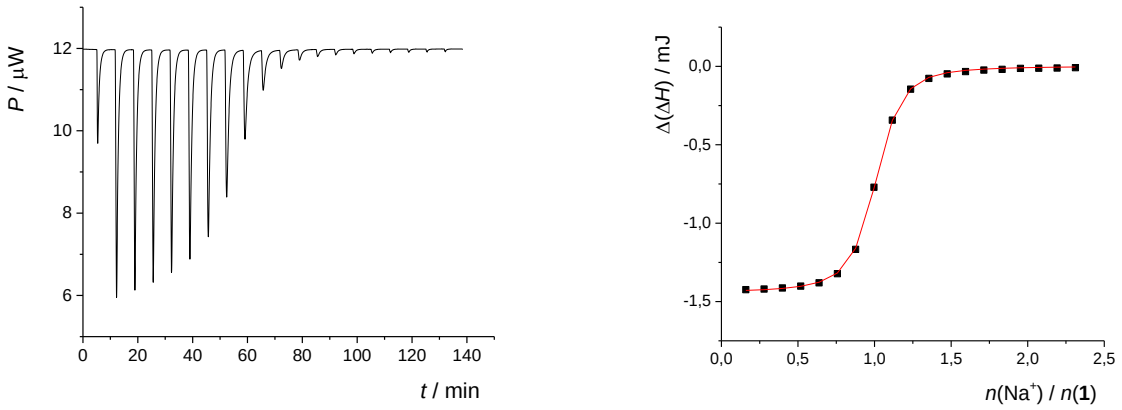


Slika 57. Mikrokalorimetrijska titracija spoja **1** (c = 1,78 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s $LiClO_4$ (c = 7,98 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u formamidu pri ϑ = 25,0 °C. a) Termogram; b) Ovisnost sukcesivnih promjena entalpije o omjeru množine reaktanata. ■ eksperimentalne vrijednosti, – izračunane vrijednosti.

Istraživanje vezanja natrijeva kationa provedeno je također spektrofotometrijski (slika 58) i mikrokalorimetrijski (slika 59), pri čemu je određena konstanta stabilnosti kompleksa $\lg(K_{\mathrm{Na}\mathbf{1}^+}$ / dm^3 mol^{-1}) = 5,94 ± 0,03 što je osjetno niže od one dobivene u metanolu za istu reakciju (tablica 2). Konstanta ravnoteže spektrofotometrijski je određena kompeticijskom titracijom otopine kalijeva kompleksa, dok je mikrokalorimetrijski određena direktnom titracijom. Iznos konstante bliži je onoj dobivenoj za isti proces u vodi nego u metanolu.

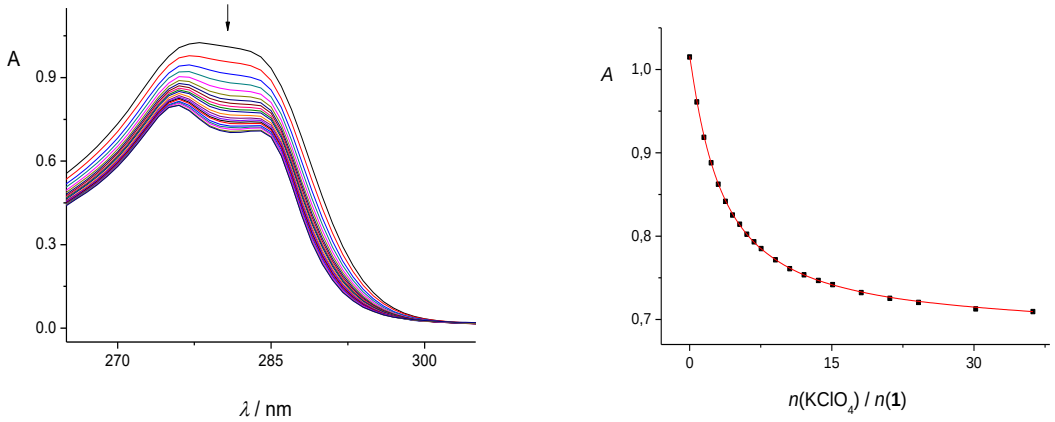


Slika 58. a) Spektrofotometrijska titracija kompleksa $\mathbf{K1}^+$ (c = 2,50 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s NaSCN (c = 9,80 × 10^{-4} mol dm^{-3}) u formamidu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, V_0 = 2,0 mL, ϑ = (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije pri 287 nm o množinskom omjeru n(NaSCN) / n($\mathbf{K1}^+$). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.

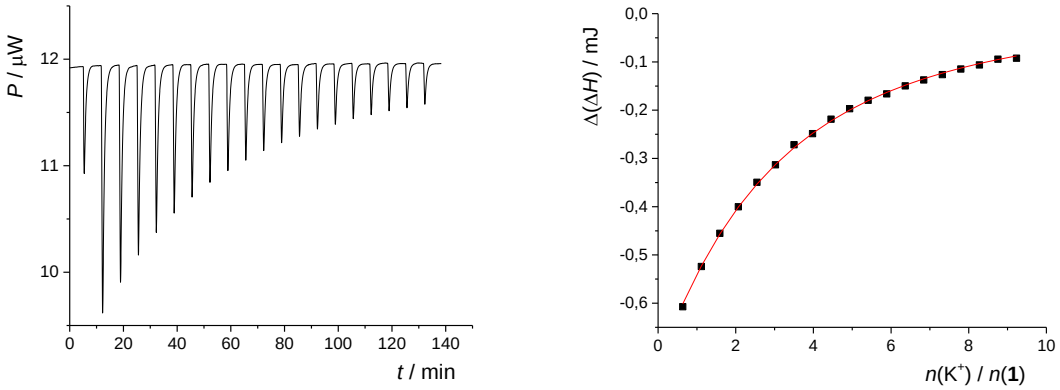


Slika 59. Mikrokalorimetrijska titracija spoja **1** (c = 1,78 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s $NaClO_4$ (c = 2,01× 10^{-3} mol dm^{-3}) u formamidu pri ϑ = 25,0 °C. a) Termogram; b) Ovisnost sukcesivnih promjena entalpije o omjeru množine reaktanata. ■ eksperimentalne vrijednosti, – izračunane vrijednosti.

Konstanta ravnoteže reakcije kompleksiranja s kalijevim ionom također je određena pomoću obje metode (slike 60 i 61). Spektrofotometrijski je dobivena vrijednost konstante stabilnosti kompleksa $\lg(K_{K1}^{+}$ / dm^3 $mol^{-1})$ = 3,10 ± 0,01 koja se slaže s vrijednosti dobivenom mikrokalorimetrijskom titracijom. Iznos reakcijske entalpije nešto je veći nego u metanolu, dok je entropijski doprinos reakcijskoj Gibbsovoj energiji gotovo identičan (tablica 5).

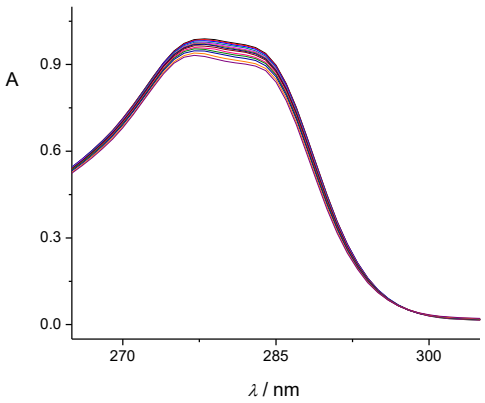


Slika 60. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **1** (c = 2,49 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s $KClO_4$ (c = 1,50 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u formamidu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, V_0 = 2,0 mL, ϑ = (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije pri 280 nm o množinskom omjeru $n(KClO_4)$ / n(**1**). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.

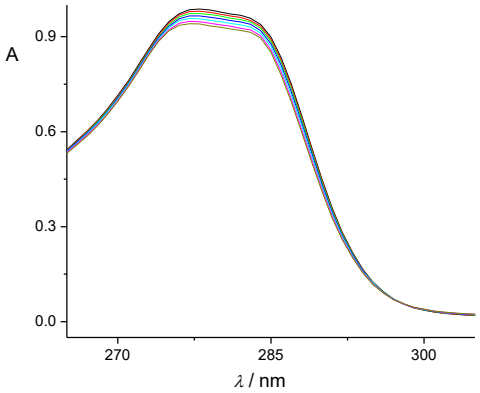


Slika 61. Mikrokalorimetrijska titracija spoja **1** (c = 1,78 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s $KClO_4$ (c = 8,03× 10^{-3} mol dm^{-3}) u formamidu pri ϑ = 25,0 °C. a) Termogram; b) Ovisnost sukcesivnih promjena entalpije o omjeru množine reaktanata. ■ eksperimentalne vrijednosti, – izračunane vrijednosti.

Vezanje rubidijeva i cezijeva kationa s ligandom **1** u formamidu nije primijećeno pri korištenim eksperimentalnim uvjetima (slike 62 i 63).



Slika 62. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **1** (c = 2,47 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s RbCl (c = 9,92 × 10^{-2} mol dm^{-3}) u formamidu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, V_0 = 2,0 mL, ϑ = (25,0 ± 0,1) °C. Množinski omjer n(RbCl) / n(**1**) na kraju titracije iznosi 101.



Slika 63. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **1** (c = 2,47 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s CsCl (c = 5,33 × 10^{-2} mol dm^{-3}) u metanolu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, V_0 = 2,0 mL, ϑ = (25,0 ± 0,1) °C. Množinski omjer n(CsCl) / n(**1**) na kraju titracije iznosi 132.

Termodinamičke veličine koje karakteriziraju reakcije spoja **1** s alkalijskim kationima u formamidu sumarno su dane u tablici 5.

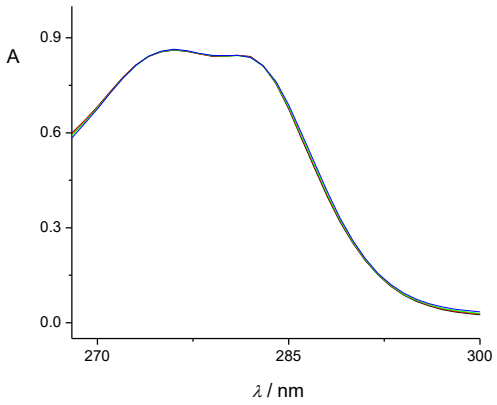
Tablica 5. Termodinamički parametri reakcija kompleksiranja liganda **1** s alkalijskim kationima u formamidu pri ϑ = 25,0 °C.

kation	log K(M**1** $^+$) ± SE[a]	$\frac{\Delta_r G^\circ \pm \mathrm{SE}}{\mathrm{kJ\ mol^{-1}}}$	$\frac{\Delta_r H^\circ \pm \mathrm{SE}}{\mathrm{kJ\ mol^{-1}}}$	$\frac{\Delta_r S^\circ \pm \mathrm{SE}}{\mathrm{J\ K^{-1} mol^{-1}}}$
Li^+	2,78 ± 0,01[b] 2,84 ± 0,01[c]	–15,85 ± 0,08[b]	–25 ± 1	–32 ± 4
Na^+	5,87 ± 0,01[b] 5,94 ± 0,03[c]	– 33,47 ± 0,04[b]	–47,79 ± 0,09	–47,9 ± 0,3
K^+	3,02 ± 0,01[b] 3,10 ± 0,01[c]	–17,24 ± 0,4[b]	– 36,0 ± 0,5	–63 ± 3
Rb^+	-[d]			
Cs^+	-[d]			

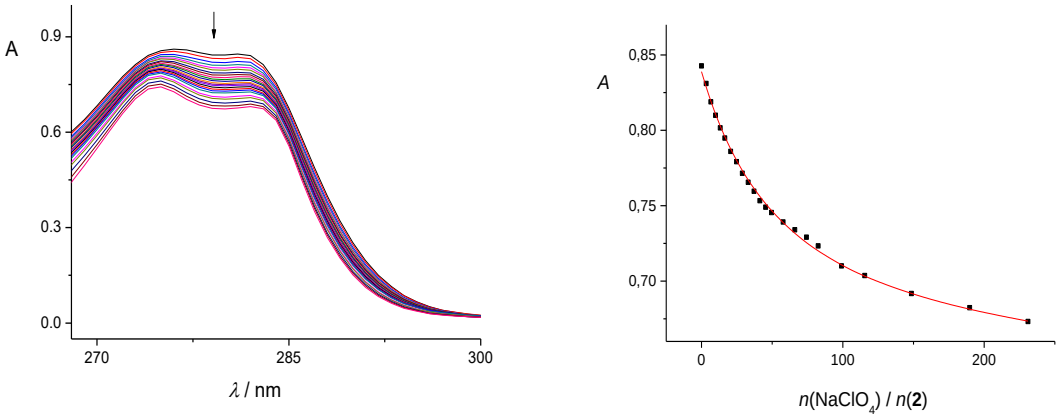
[a] SE = Standardna pogreška aritmetičke sredine (N = 3).
[b] Određeno mikrokalorimetrijski.
[c] Određeno spektrofotometrijski.
[d] Nisu uočene značajne spektralne promjene pri korištenim eksperimentalnim uvjetima.

*4.6.2. Kompleksi liganda **2** u formamidu*

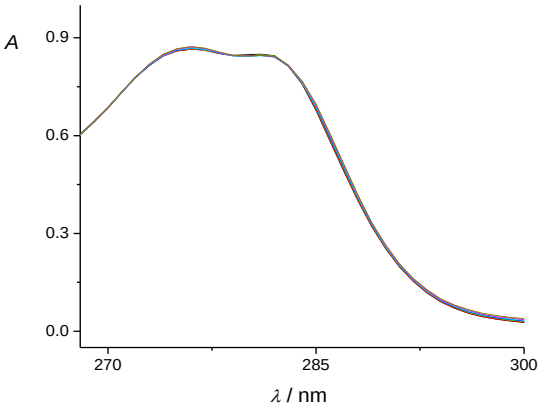
Ligand **2** u formamidu tvori kompleks jedino s natrijevim kationom. Pritom je izmjerena konstanta stabilnosti odgovarajućeg kompleksa spektrofotometrijski (slika 65) i iznosi lg($K_{Na\mathbf{2}}^{+}$ / dm^3 mol^{-1}) = 1,63 ± 0,01. S obzirom na to da je spoj **2** sekundarni amid, a formamid također kompetitivno otapalo, niska konstanta stabilnosti nije iznenađujuća. Međutim, uzevši u obzir da je za isti proces u metanolu konstanta ravnoteže znatno veća, može se zaključiti da gore navedeni razlozi nisu jedini. Moguće je da se radi i o interakciji samog otapala s veznim mjestom u smislu stvaranja vodikovih veza između formamida i sekundarnog amida. Na taj način smanjila bi se bazičnost karbonilnog kisika, što za posljedicu ima slabije vezanje kationa. Također, stvaranje vodikovih veza s molekulama otapala može se promatrati kao kompeticija s kationima za vezno mjesto. Spektrofotometrijske titracije provedene su i s ostalim alkalijskim kationima no nisu primijećene promjene koje bi upućivale na kompleksiranje (slike 64, 66–68).



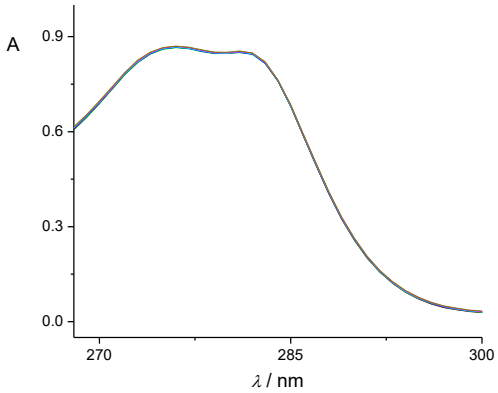
Slika 64. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **2** (c = 3,03 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s $LiClO_4$ (c = 1,00 mol dm^{-3}) u formamidu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, V_0 = 2,0 mL, ϑ = (25,0 ± 0,1) °C. Množinski omjer n($LiClO_4$) / n(**2**) na kraju titracije iznosi 1990.



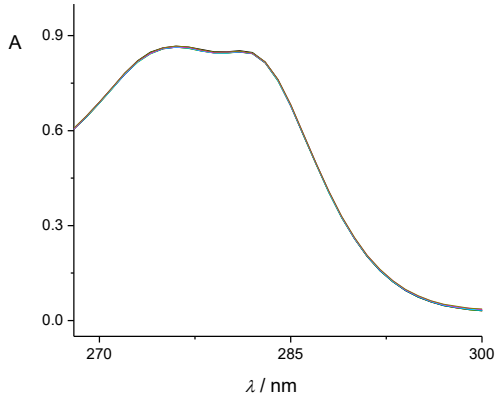
Slika 65. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **2** (c = 3,03 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s $NaClO_4$ (c = 1,00 × 10^{-1} mol dm^{-3}) u formamidu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, V_0 = 2,0 mL, ϑ = (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije pri 280 nm o množinskom omjeru $n(NaClO_4)$ / n(**2**). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.



Slika 66. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **2** (c = 3,02 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s $KClO_4$ (c = 5,08 × 10^{-1} mol dm^{-3}) u formamidu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, V_0 = 2,0 mL, ϑ = (25,0 ± 0,1) °C. Množinski omjer $n(KClO_4)$ / n(**2**) na kraju titracije iznosi 1048.



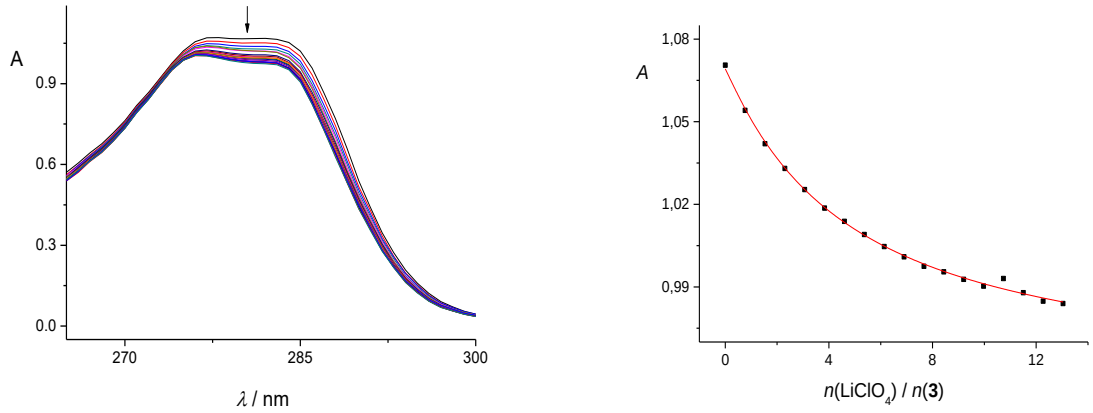
Slika 67. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **2** (c = 3,02 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s RbCl (c = 9,92 × 10^{-2} mol dm^{-3}) u formamidu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, V_0 = 2,0 mL, ϑ = (25,0 ± 0,1) °C. Množinski omjer n(RbCl) / n(**2**) na kraju titracije iznosi 205.



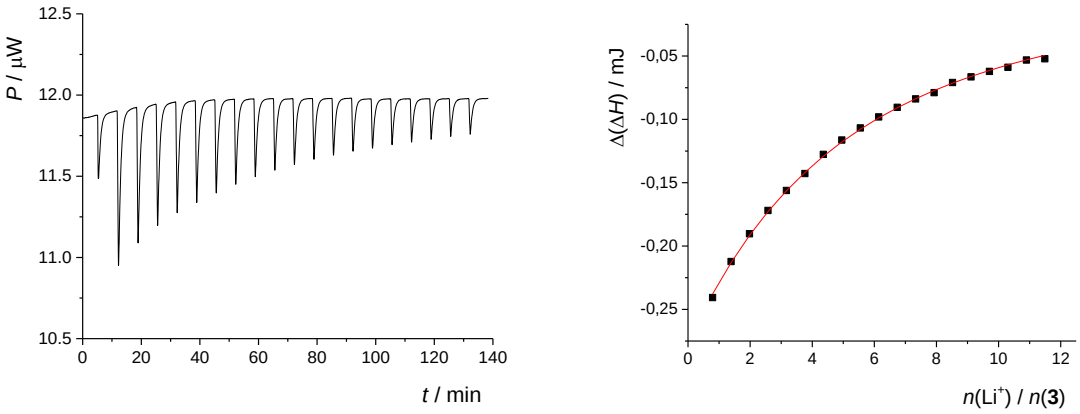
Slika 68. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **2** (c = 3,02 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s CsCl (c = 5,33 × 10^{-2} mol dm^{-3}) u formamidu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, V_0 = 2,0 mL, ϑ = (25,0 ± 0,1) °C. Množinski omjer n(CsCl) / n(**2**) na kraju titracije iznosi 110.

*4.6.3. Kompleksi liganda **3** u formamidu*

Ligand **3** u formamidu tvori stabilne komplekse s litijevim, natrijevim i kalijevim kationom, što je određeno spektrofotometrijskim i mikrokalorimetrijskim titracijama (slike 69–74). S rubidijevim i cezijevim kationima nije primijećeno stvaranje kompleksa (slike 75 i 76). Konstanta stabilnosti kompleksa s litijevim kationom određena je spektrofotometrijski te izosi $\lg(K_{\mathrm{Li}\mathbf{3}}^{+} / \mathrm{dm^3\ mol^{-1}}) = 2{,}87 \pm 0{,}02$, što je dodatno potvrđeno i mikrokalorimetrijski. Reakcijska entalpija iznosi $\Delta_r H^\circ = (-23 \pm 1)$ kJ mol^{-1}, a reakcijska entropija $\Delta_r S^\circ = (-27 \pm 4)$ J K^{-1} mol^{-1}.

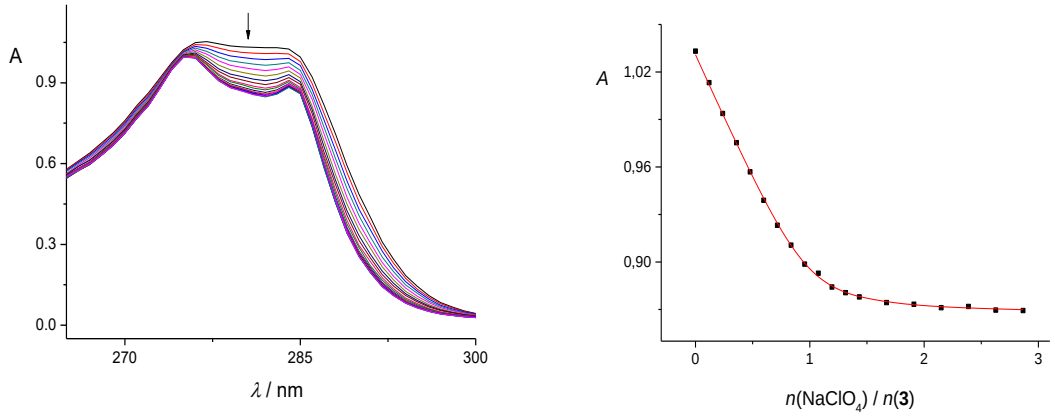


Slika 69. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **3** (c = 2,30 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s $LiClO_4$ (c = 6,04 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u formamidu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, V_0 = 2,2 mL, ϑ = (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije pri 280 nm o množinskom omjeru $n(LiClO_4) / n(\mathbf{3})$. ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.

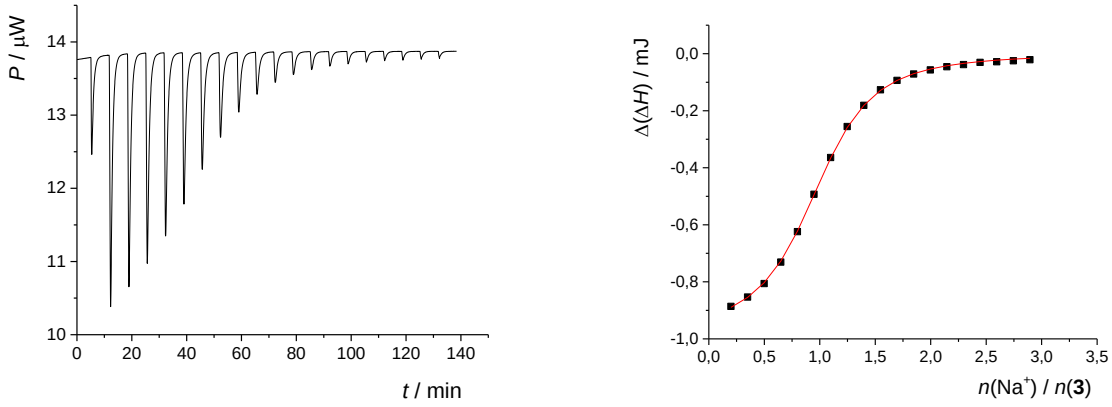


Slika 70. Mikrokalorimetrijska titracija spoja **3** (c = 1,42 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s $LiClO_4$ (c = 7,98 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u formamidu pri ϑ = 25,0 °C. a) Termogram; b) Ovisnost sukcesivnih promjena entalpije o omjeru množine reaktanata. ■ eksperimentalne vrijednosti, – izračunane vrijednosti.

Spektrofotometrijski određena konstanta stabilnosti kompleksa liganda **3** i natrijeva kationa u formamidu iznosi lg($K_{Na\mathbf{3}}^{+}$ / dm^3 mol^{-1}) = 5,08 ± 0,02 te se slaže s onom određenom mikrokalorimetrijski. Reakcijska entalpija je za otprilike 10 kJ mol^{-1} manja nego u slučaju litijeva kationa, dok je entropija za oko 10 J K^{-1} mol^{-1} veća, što na kraju rezultira sa znatno višom konstantom ravnoteže reakcije vezanja u slučaju natrijeva kationa.

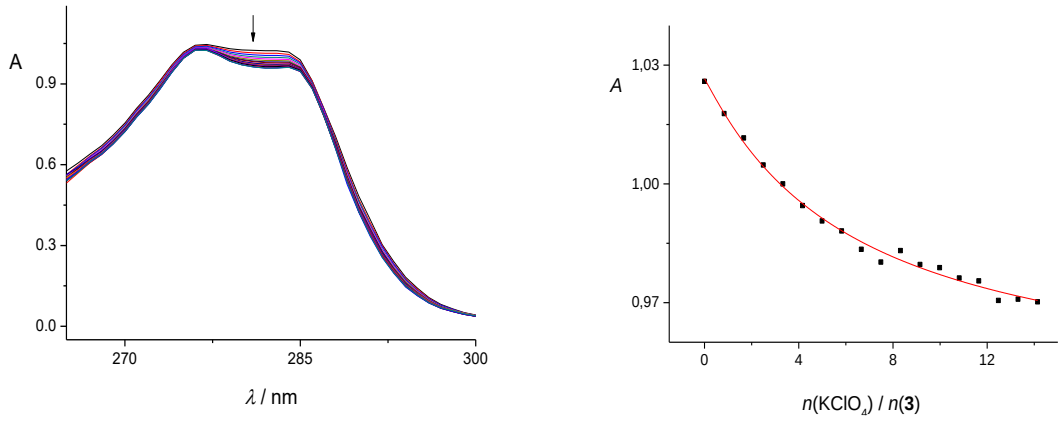


Slika 71. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **3** (c = 2,30 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s $NaClO_4$ (c = 3,02 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u formamidu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, V_0 = 2,2 mL, ϑ = (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije pri 280 nm o množinskom omjeru $n(NaClO_4)$ / n(**3**). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.

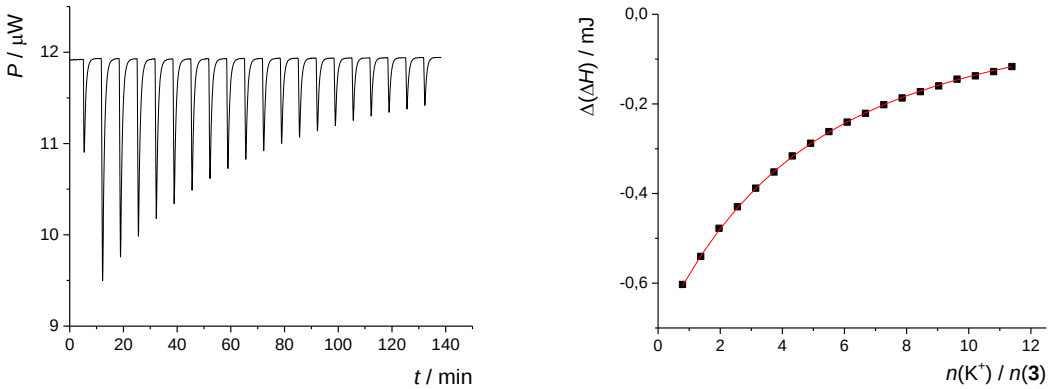


Slika 72. Mikrokalorimetrijska titracija spoja **3** (c = 1,42 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s $NaClO_4$ (c = 2,01× 10^{-3} mol dm^{-3}) u formamidu pri ϑ = 25,0 °C. a) Termogram; b) Ovisnost sukcesivnih promjena entalpije o omjeru množine reaktanata. ■ eksperimentalne vrijednosti, – izračunane vrijednosti.

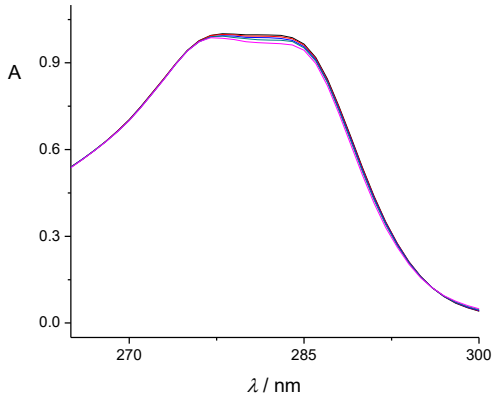
Konstanta stabilnosti kompleksa liganda **3** i kalijeva kationa u formamidu također je određena spektrofotometrijski i iznosi lg(K_{K3}^{+} / dm^3 mol^{-1}) = 2,68 ± 0,04 te je u slaganju s onom određenom mikrokalorimetrijski (tablica 6). Konstante stabilnosti svih kompleksa koje su određene u formamidu niže su od onih u metanolu, što je u skladu sa solvatacijskim svojstvima formamida, kao i s jačim nekovalentnim interakcijama koje ostvaruje to otapalo, intermolekulski i intramolekulski.



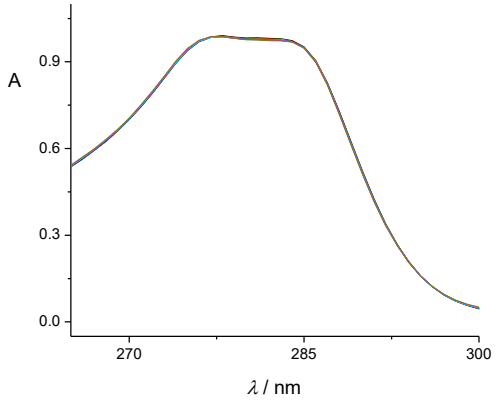
Slika 73. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **3** (c = 2,30 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s $KClO_4$ (c = 6,00 × 10^{-3} mol dm^{-3}) u formamidu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, V_0 = 2,2 mL, ϑ = (25,0 ± 0,1) °C. b) Ovisnost apsorbancije pri 280 nm o množinskom omjeru $n(KClO_4)$ / n(**3**). ■ izmjerene vrijednosti, ─ izračunane vrijednosti.



Slika 74. Mikrokalorimetrijska titracija spoja **3** (c = 3,59 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s $KClO_4$ (c = 2,00 × 10^{-2} mol dm^{-3}) u formamidu pri ϑ = 25,0 °C. a) Termogram. b) Ovisnost sukcesivnih promjena entalpije o omjeru množine reaktanata. ■ eksperimentalne vrijednosti, – izračunane vrijednosti.



Slika 75. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **3** (c = 2,31 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s RbCl (c = 9,92 × 10^{-2} mol dm^{-3}) u formamidu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, V_0 = 2,0 mL, ϑ = (25,0 ± 0,1) °C. Množinski omjer n(RbCl) / n(**3**) na kraju titracije iznosi 215.



Slika 76. a) Spektrofotometrijska titracija spoja **3** (c = 2,31 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s CsCl (c = 5,33 × 10^{-2} mol dm^{-3}) u formamidu. Spektri su korigirani za razrjeđenje. l = 1 cm, V_0 = 2,2 mL, ϑ = (25,0 ± 0,1) °C. Množinski omjer n(CsCl) / n(**3**) na kraju titracije iznosi 131.

Termodinamičke veličine koje karakteriziraju reakcije spoja **3** s alkalijskim kationima u formamidu sumarno su dane u tablici 6.

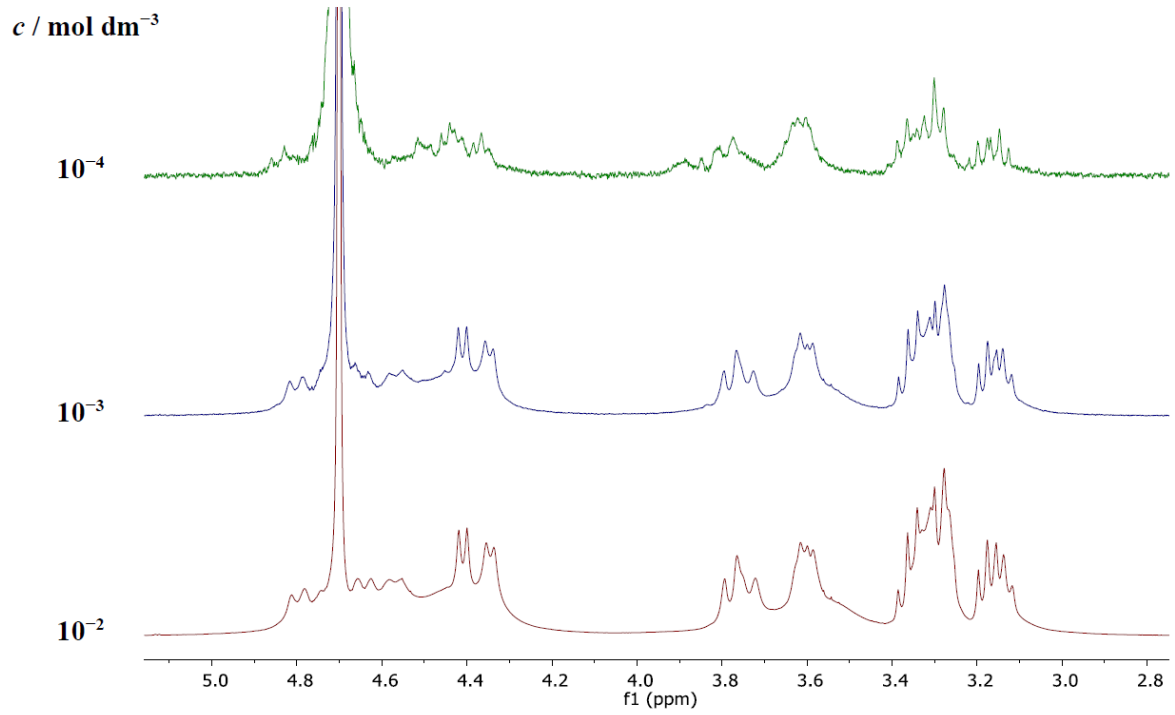
Tablica 6. Termodinamički parametri reakcija kompleksiranja liganda **3** s alkalijskim kationima u formamidu pri ϑ = 25,0 °C.

kation	log K(M**3**$^+$) ± SE[a]	$\frac{\Delta_r G^\circ \pm \mathrm{SE}}{\mathrm{kJ\ mol^{-1}}}$	$\frac{\Delta_r H^\circ \pm \mathrm{SE}}{\mathrm{kJ\ mol^{-1}}}$	$\frac{\Delta_r S^\circ \pm \mathrm{SE}}{\mathrm{J\ K^{-1} mol^{-1}}}$
Li^+	2,86 ± 0,02[b] 2,87 ± 0,02[c]	–16,3 ± 0,1[b]	–23 ± 1	–27 ± 4
Na^+	4,95 ± 0,01[b] 5,08 ± 0,02[c]	– 28,23 ± 0,07[b]	–32,5 ± 0,3	–14 ± 1
K^+	2,475 ± 0,001[b] 2,68 ± 0,04[c]	–14,124 ± 0,007[b]	– 23,6 ± 0,3	–32 ± 1
Rb^+	-[d]			
Cs^+	-[d]			

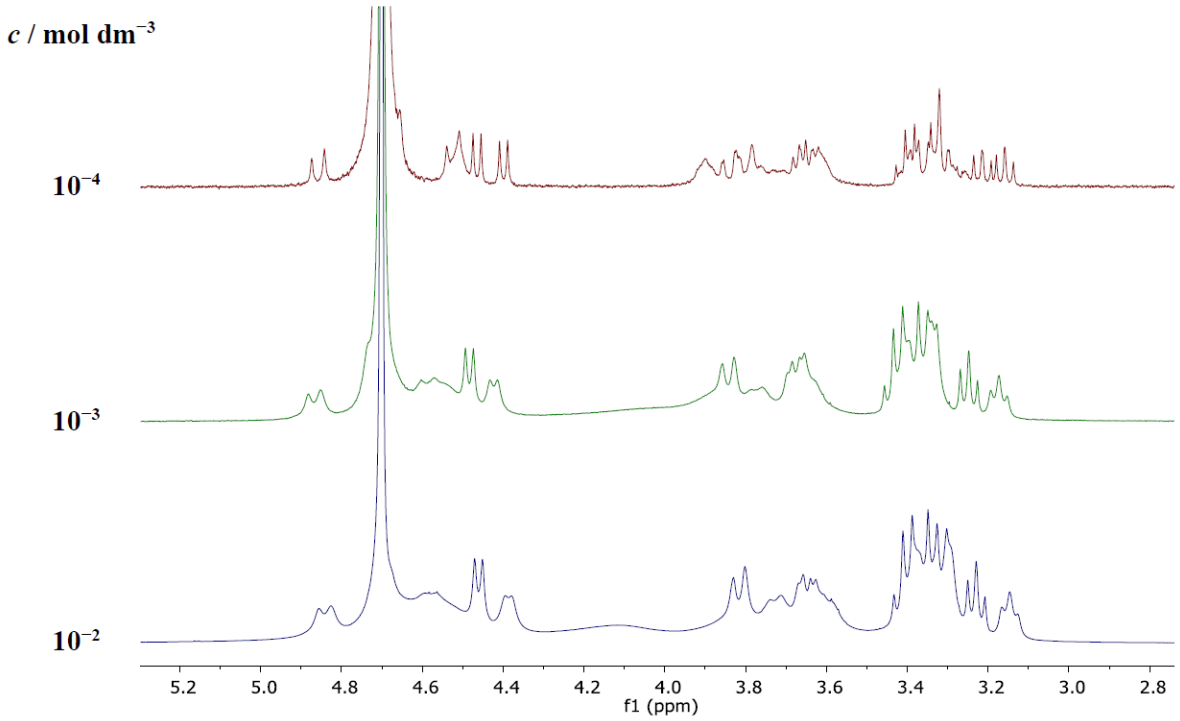
[a] SE = Standardna pogreška aritmetičke sredine (N = 3).
[b] Određeno mikrokalorimetrijski.
[c] Određeno spektrofotometrijski.
[d] Nisu uočene značajne spektralne promjene pri korištenim eksperimentalnim uvjetima.

4.7. Strukturna istraživanja liganada u vodi

Iznos konstanti stabilnosti kompleksa liganda **1** i **3**, kao i njihovu relativnu razliku, teško je objasniti bez uvida u strukturu liganada i kompleksa. Pokušaji kristalizacije receptora, kao i njihovih kompleksa, nisu bili uspješni pa se rentgenskom difrakcijom na monokristalu nije mogla odrediti struktura u čvrstom stanju koja bi se mogla korelirati s onom u otopini. Većina podataka dobivena je NMR spektroskopijom vodenih otopina liganda i kompleksa. S obzirom da se u početku najviše sumnjalo na utjecaj vodikovih veza koje bi se mogle ostvariti bilo intramolekulski između molekula šećera unutar liganda **1**, bilo intermolekulski s molekulama vode, najprije je istražena koncentracijska ovisnost spektara liganda i natrijeva kompleksa Na**1**$^+$ u deuteriranoj vodi. Na slikama 77 i 78 prikazani su dijelovi protonskog spektra na kojima se vide signali šećernog kostura. U oba slučaja nisu uočene promjene spektara, što upućuje na to da ne dolazi do agregacije

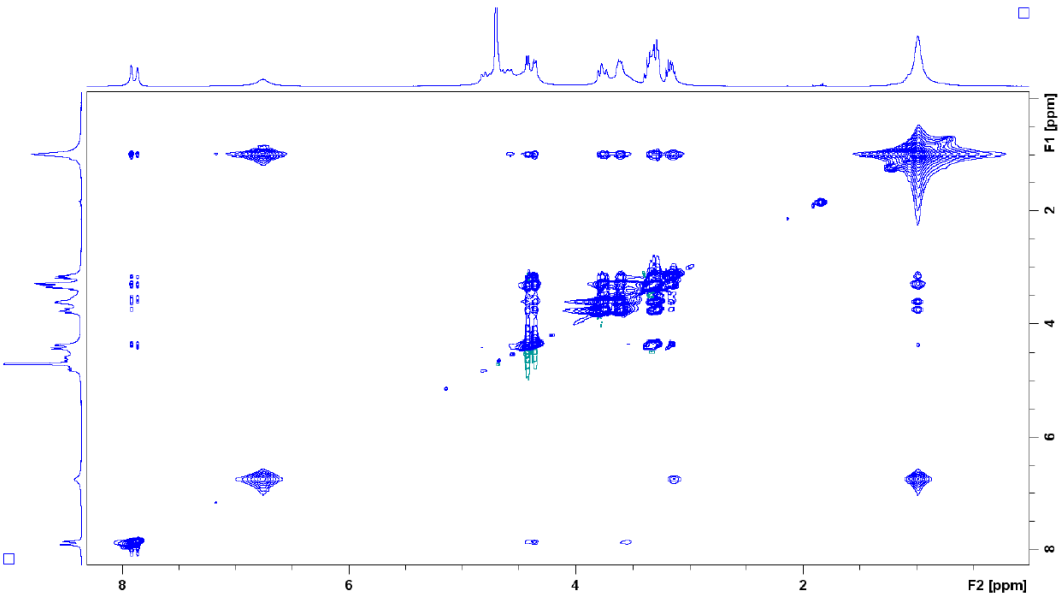


Slika 77. Koncentracijska ovisnost ^{1}H NMR spektra liganda **1** u D_2O.

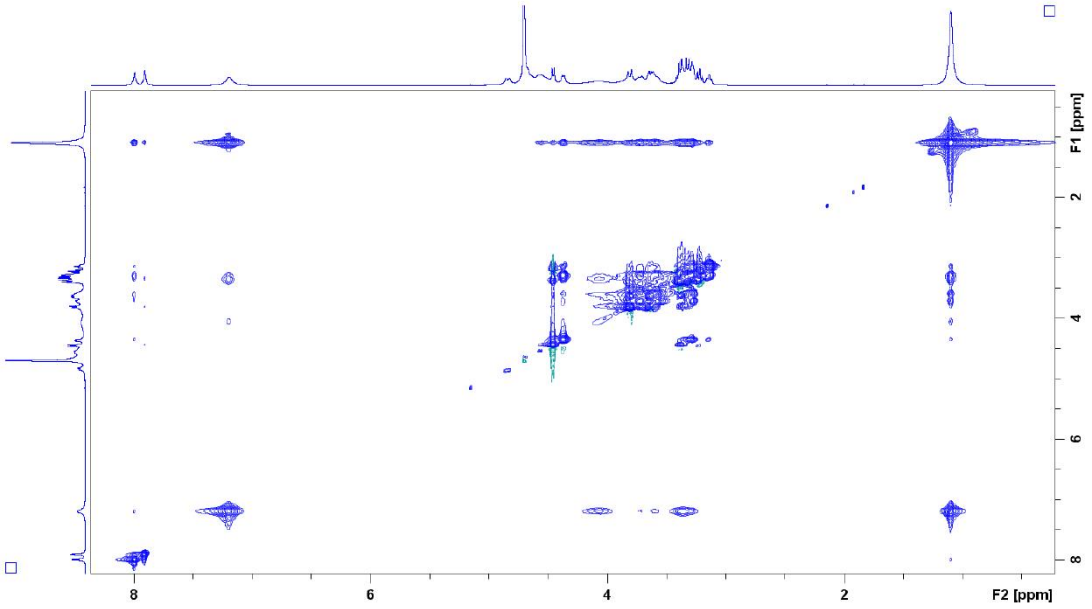


Slika 78. Koncentracijska ovisnost ^{1}H NMR spektra kompleksa Na**1**$^{+}$ u D_2O.

Također su snimljeni NOESY spektri liganda **1** i pripadnog kompleksa s natrijevim kationom kako bi se vidjelo dolazi li do reorganizacije glukoznih jedinica prilikom kompleksiranja. Ukoliko bi do takve reorganizacije došlo bilo je za očekivati da bi došlo i do promjene u NOE interakcijama s obzirom na promjenu konformacije liganda (slike 79 i 80). Analizom spektara utvrđeno je kako do navedene promjene ne dolazi (promjene u spektru isključivo su pomaci uzrokovani kompleksiranjem dok su sve NOE interakcije ostale nepromijenjene). Obzirom na molekulsku masu liganda snimljeni su i ROESY spektri, no rezultati su bili odgovarajući onima dobivenima u NOESY spektrima nakon optimizacije akvizicijskih parametara. S obzirom da ne dolazi do značajnijih konformacijskih promjena tijekom kompleksiranja liganda **1**, zaključeno je da veći doprinos konstanti stabilnosti dolazi od nativne konformacije liganda nego zbog eventualne reorganizacije nekog dijela molekule kao rezultata vezanja. Iz istog razloga je izrazita selektivnost prema natrijevom kationu vjerojatno posljedica činjenice da je on veličinom najkompatibilniji s veznim mjestom liganda.

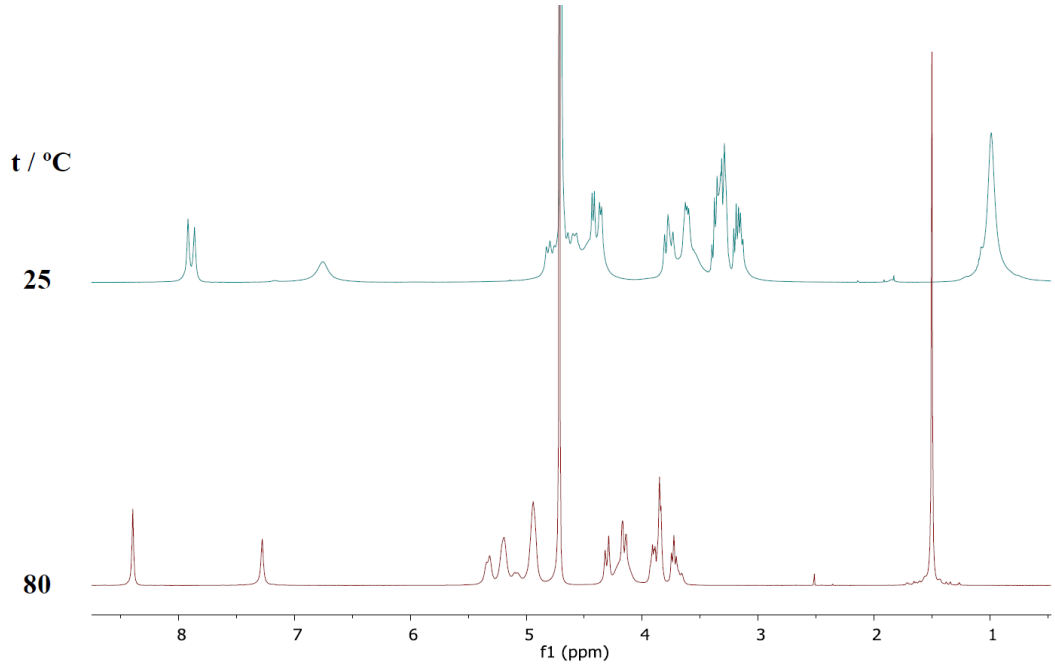


Slika 79. NOESY spektar liganda **1** u D_2O pri 25 ^oC.

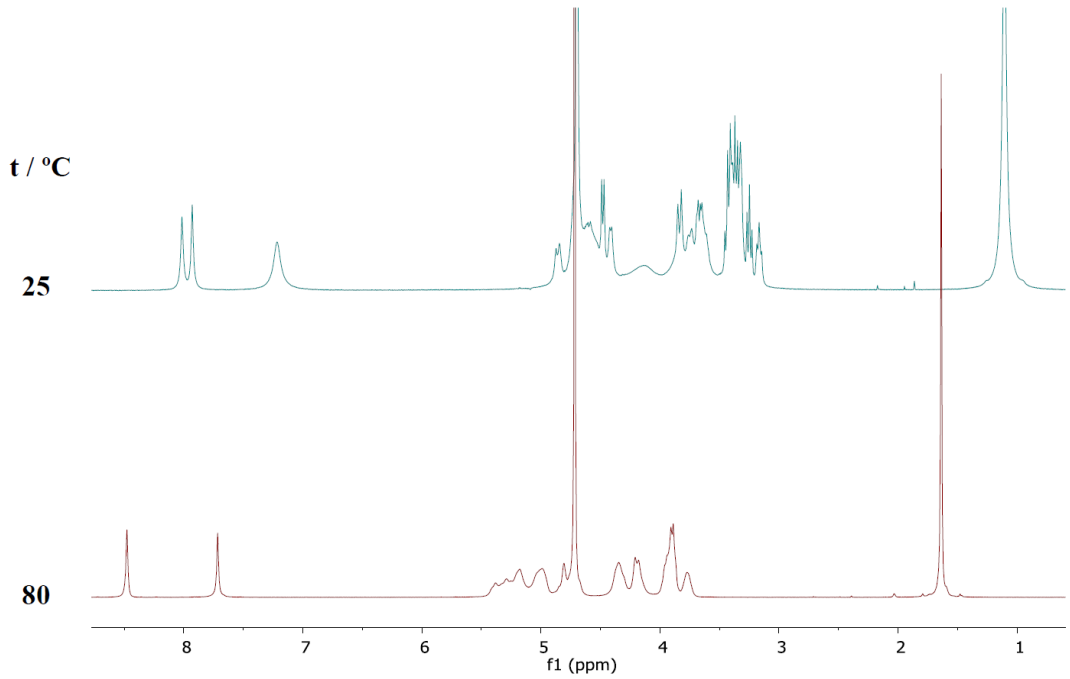


Slika 80. NOESY spektar kompleksa Na**1**$^+$ u D_2O pri 25 ^oC.

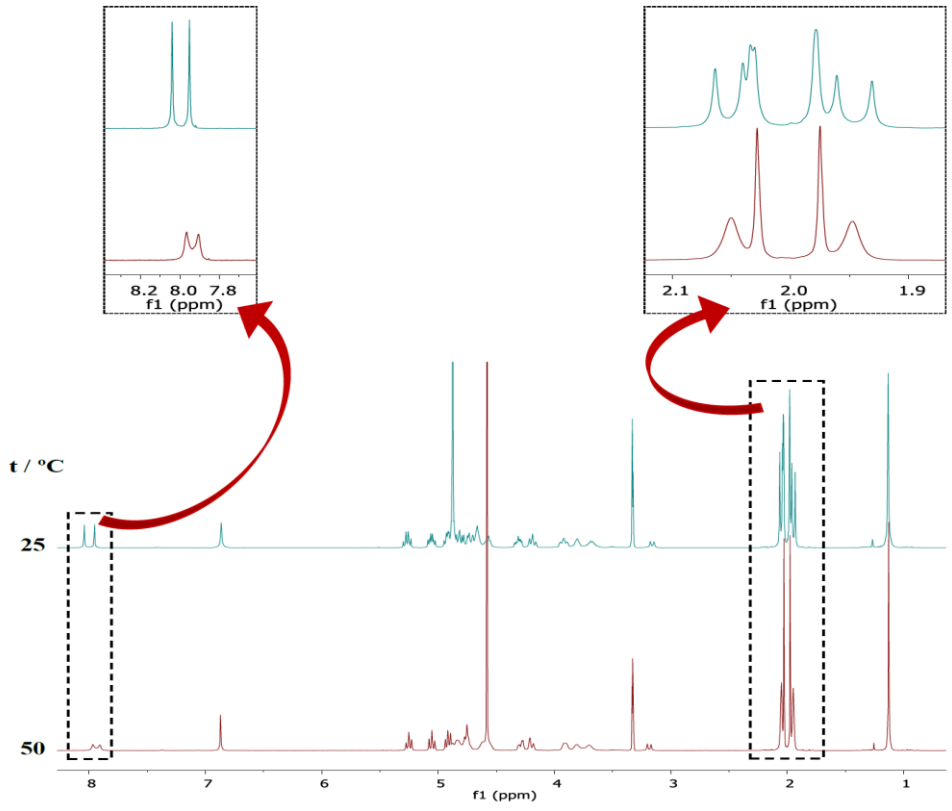
Istražena je i temperaturna ovisnost NMR spektara liganda **1** i njegovog kompleksa s natrijevim kationom. Jedine promjene koje su uočene proizlaze iz prelaska rotacijske barijere na amidnoj skupini. To znači da nakon određene temperature dvostruki signali koji su rezultat rezonancije ogranaka amidne skupine zbog drugačije kemijske okoline prelaze u jedan signal. Ta pojava naročito se vidi na signalu protona iz triazolnog prstena, kao i na etilenskom mostu te kosturu šećera. Kako bi se dodatno dokazalo da se radi o prevladavanju rotacijske barijere, a ne pucanju vodikovih veza, istražena je temperaturna ovisnost spoja **P6** u metanolu. Taj spoj je acetilirani prekursor liganda **1** na kojemu su sve hidroksilne skupine na šećerima blokirane te stoga ne može stvarati vodikove veze koje uključuju te skupine. Zagrijavanjem otopine spoja **P6** dolazi do sličnih promjena koje su uočene u slučaju spoja **1** i njegova kompleksa (slike 81-83).



Slika 81. Temperaturna ovisnost ^{1}H NMR spektara liganda **1** u D_2O.

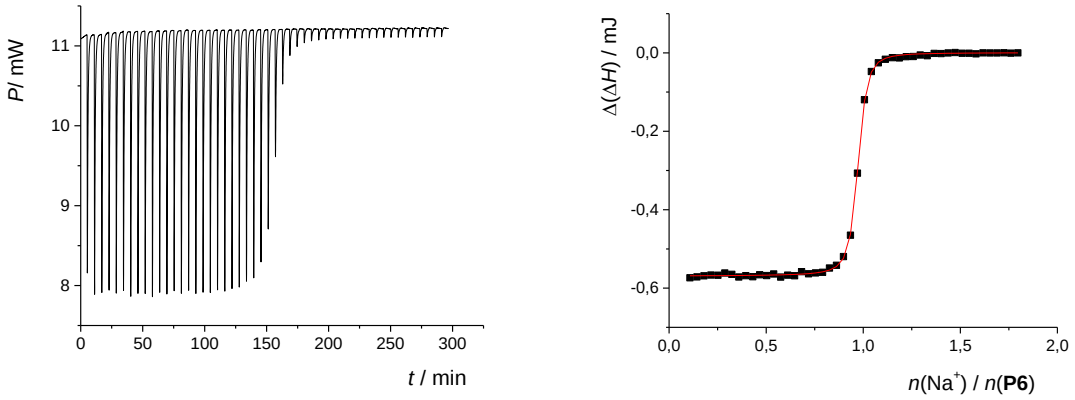


Slika 82. Temperaturna ovisnost ^{1}H NMR spektara kompleksa Na**1**$^{+}$ u D_2O.

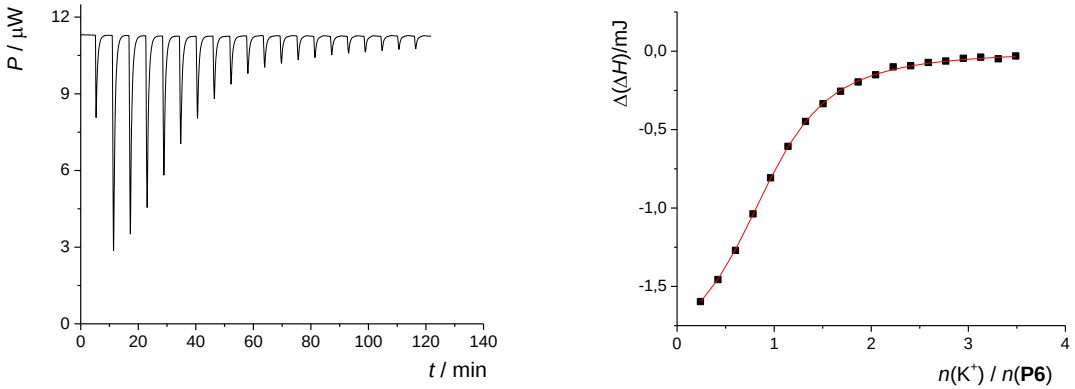


Slika 83. Temperaturna ovisnost ^{1}H NMR spektara spoja **P6** u MeOD-d4.

Također su provedene i mikrokalorimetrijske titracije spoja **P6** i natrijevim te kalijevim ionima u metanolu kako bi se dodatno dobio uvid u termodinamiku reakcija kompleksiranja s acetiliranim derivatom (slike 84 i 85, tablica 7).



Slika 84. Mikrokalorimetrijska titracija spoja **P6** (c = 1,83 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s $NaClO_4$ (c = 1,87× 10^{-3} mol dm^{-3}) u metanolu pri ϑ = 25,0 °C. a) Termogram. b) Ovisnost sukcesivnih promjena entalpije o omjeru množine reaktanata.



Slika 85. Mikrokalorimetrijska titracija spoja **P6** (c = 1,82 × 10^{-4} mol dm^{-3}) s $KClO_4$ (c = 3,12× 10^{-3} mol dm^{-3}) u metanolu pri ϑ = 25,0 °C. a) Termogram. b) Ovisnost sukcesivnih promjena entalpije o omjeru množine reaktanata.

Tablica 7. Termodinamički parametri kompleksiranja liganda **P6** s alkalijskim kationima u metanolu pri ϑ = 25,0 °C.

kation	log K(M**P6**$^+$) ± SE	$\frac{\Delta_r G^\circ \pm \mathrm{SE}}{\mathrm{kJ\ mol^{-1}}}$	$\frac{\Delta_r H^\circ \pm \mathrm{SE}}{\mathrm{kJ\ mol^{-1}}}$	$\frac{\Delta_r S^\circ \pm \mathrm{SE}}{\mathrm{J\ K^{-1}mol^{-1}}}$
Na^+	6,991 ± 0,008	– 39,90 ± 0,05	– 60,8 ± 0,2	–70 ± 0,7
K^+	4,44 ± 0,02	–25,4 ± 0,1	– 43,1 ± 0,4	–59 ± 2

Rezultati mikrokalorimetrijskih titracija pokazuju da je vezanje natrijeva i kalijeva kationa u metanolu s termodinamičkog stajališta vrlo slično u slučaju liganda **1** i spoja **P6**. To upućuje na činjenicu da veće konstante stabilnosti kompleksa u slučaju liganda **1** u odnosu na ligand **3** nisu rezultat postojanja vodikovih veza u čije stvaranje bi bile uključene glukozne jedinice. Uzevši u obzir strukture liganada, vrlo je vjerojatno da su razlike u stabilnostima njihovih kompleksa posljedica njihove različite konformacijske slobode. Ligand **1** ima *tert*-butilne skupine na gornjem obodu te osam glukoznih jedinica na donjem, dok ligand **3** ima na gornjem obodu propilne lance, a na donjem etilne lance na amidnom dušiku. To rezultira većom konformacijskom slobodom liganda **3**, odnosno slabijim vezanjem metalnih kationa. Tome u prilog ide i razlika u odgovarajućim reakcijskim entalpijama.

5. ZAKLJUČAK

5. ZAKLJUČAK

U okviru ovog rada priređena su tri glikokonjugata kaliks[4]arena, spojevi **1**–**3**, s ugrađenim veznim mjestima za katione. Ligand **1** ima osam glukoznih jedinica na donjem obodu kaliks[4]arena vezanih na tercijarne amidne atome dušika, dok na gornjem obodu ima *tert*-butilne skupine. Ligand **2** ima također na gornjem obodu kaliks[4]arena *tert*-butilne skupine, dok na donjem ima sekundarne amidne skupine na čijim su dušikovim atomima vezane glukozne jedinice preko propilne razmaknice. Ligand **3** ima četiri glukozne jedinice na gornjem obodu vezane preko propilnih razmaknica u *para* položajima kaliks[4]arena, dok na donjem obodu ima vezane dietilamidne skupine kao vezno mjesto. Spoj **1** pripravljen je iz *p-tert*-butilkaliks[4]arena nizom reakcija koje su najprije uključivale vezanje etil-bromacetata na donji obod te hidrolizu ugrađenog estera u tetrakiselinu **P2**. Nakon toga, kiselina je aktivirana te je vezan prethodno pripravljeni diazid **P3** kako bi nastao spoj **P5** koji ima tercijarni amid kao vezno mjesto. Na slobodne azidne skupine vezan je glikozilalkin **P4** koji ima propargilnu skupinu vezanu na anomerni kisikov atom glukoze. Skidanjem acetilnih zaštita sa šećernih skupina oktaglikozida **P6** dobiven je spoj **1**. Receptor **2** sintetiziran je nizom reakcija počevši od tetraestera **P1**. Aminolizom esterskih skupina s 3-aminopropanolom dobiven je spoj **P7** u kojemu su terminalne hidroksilne skupine prevedene u azid, a nastali spoj **P8** zatim je *click* reakcijom vezan na glikozidni donor **P4**. Skidanjem acetilnih zaštita dobiven je spoj **2**. Ligand **3** pripravljen je iz kaliks[4]arena nizom od 10 sintetskih koraka. Prvo je dobiven literaturno poznati spoj **P15**, na koji je zatim vezano tercijarno amidno vezno mjesto na slobodne fenolne skupine. Spoj **P16** zatim je *click* reakcijom vezan sa glikozilalkinom **P4** te je nakon skidanja zaštitnih skupina dobiven spoj **3**.

Topljivost spojeva u vodi okvirno je ispitana te je veća od 10^{-2} mol dm^{-3}. U titracijskim krivuljama dobivenim mikrokalorimetrijkim titracijama otopina (otapala: voda, metanol i formamid) liganada (L) sa solima kationa alkalijskih metala, infleksija je u podosta slučajeva uočena pri omjeru $n(M^+)/n(L) \approx 1$, što upućuje na stehiometriju nastalih kompleksa 1:1. Treba istaknuti da su u ovom radu po prvi puta opisana istraživanja reakcija kompleksiranja kationa s efikasnim, neutralnim kaliksarenskim receptorima u vodenom mediju. Konstante stabilnosti kompleksa koje su određene u metanolu, kao i termodinamički parametri dobiveni mikrokalorimetrijskim titracijama, poslužili su i za usporedbu efikasnosti i selektivnosti vezanja novo pripravljenih spojeva u odnosu na analogne spojeve sa sličnim veznim mjestima koji nisu topljivi u vodi. Reakcije kompleksiranja su, pored kalorimetrije, istražene i UV spektrometrijskim titracijama. Iz dobivenih rezultata jasno se vidi trend afiniteta vezanja

alkalijskih kationa: $Na^+ > K^+ > Li^+ > Rb^+ >> Cs^+$, koji je isti u svim otapalima. Jedini izuzetak je ligand **3** u vodi i formamidu u kojima je litijev kation tvorio nešto stabilnije komplekse u odnosu na ion kalija.

Kako najznačajniji rezultat može se izdvojiti vrlo efikasno vezanje natrijeva kationa s ligandom **1** u vodi, pri čemu je spektrofotometrijski određena konstanta stabilnosti odgovarajućeg kompleksa, $\lg(K_{\mathrm{Na}\mathbf{1}^+} / \mathrm{dm^3\ mol^{-1}}) = 5{,}15$, što je dodatno potvrđeno i mikrokalorimetrijskom titracijom. Uz vrlo veliku konstantu stabilnosti, uzevši u obzir da je otapalo voda, primijećena je i visoka selektivnost prema Na^+ ($K(\mathrm{Na}\mathbf{L1}^+)/K(\mathrm{Li}\mathbf{L1}^+) \approx 3000$; $K(\mathrm{Na}\mathbf{L1}^+)/K(\mathrm{K}\mathbf{L1}^+) \approx 1100$). Nešto manji iznos konstante stabilnosti dobiven je za ligand **3** s natrijevim kationom u vodi, $\lg(K_{\mathrm{Na}\mathbf{3}^+} / \mathrm{dm^3\ mol^{-1}}) = 2{,}95$, no i on se pokazao donekle selektivnim ($K(\mathrm{Na}\mathbf{L3}^+)/K(\mathrm{Li}\mathbf{L3}^+) \approx 100$; $K(\mathrm{Na}\mathbf{L3}^+)/K(\mathrm{K}\mathbf{L3}^+) \approx 500$).

Usporedba konstanti stabilnosti kompleksa u metanolu s onima koje su prije određene za derivate sa sličnim veznim mjestima upućuje na zaključak da je afinitet spojeva priređenih u ovom radu sličan onomu koji odgovara derivatima s istim tipom veznog mjesta. Tako primjerice kompleksi liganada **1** i **3** imaju slične konstante stabilnosti onima spoja **L45**, dok ligand **2**, koji je sekundarni amid, ima konstante slične kao spoj **L46**. Konstante stabilnosti kompleksa dobivene u vodi općenito su niže od onih u metanolu, što nije iznenađujuće uzevši u obzir da je voda prilično kompetitivno otapalo u kojemu su alkalijski kationi dobro solvatirani. S druge strane, iznenađujuće je što su iznosi reakcijskih entalpija za pojedine procese, uključujući i vezanje natrijeva kationa sa spojem **1**, gotovo identični u metanolu i vodi, a osjetna razlika u iznosu odgovarajućih konstanti ravnoteže proizlazi iz razlike u entropijskom doprinosu reakcijskoj Gibbsovoj energiji. Iako se na početku sumnjalo da je to posljedica stvaranja / reorganizacije / kidanja vodikovih veza u koje su uključene šećerne jedinice, pokazalo se da u slučaju spoja **1** tome nije tako. Do tog se zaključka došlo na temelju usporedbe rezultata NMR i kalorimetrijskih eksperimenata provedenih sa spojevima **1** i **P6** koji ima acetilirane OH-skupine šećera. Različiti entropijski doprinosi u slučajevima reakcija u vodi i metanolu zasad ostaju nerazjašnjeni, dok je razlika u entalpijskim doprinosima između reakcija liganada **1** i **3** vrlo vjerojatno rezultat različite fleksibilnosti liganada, što je posljedica strukturnih razlika. Naime, u slučaju spoja **1** prisutne su *tert*-butilne skupine na gornjem obodu (što čini strukturu spoja rigidnom) te osam glukoznih jedinica na donjem, dok ligand **3** ima propilne skupine na gornjem obodu i puno manje supstituente na donjem, što omogućava veću konformacijsku slobodu receptora, ali time i slabija kompleksacijska svojstva.

Na kraju treba reći da opažena kompleksacijska svojstva spojeva opisanih u ovom radu, njihova selektivnost, kao i mogućnost daljnje funkcionalizacije, predstavljaju temelj za dizajn i sintezu novih, potencijalno vrlo efikasnih, osjetljivih i selektivnih supramolekulskih receptora topljivih u vodi.

6. LITERATURA

6. LITERATURNA VRELA

[1.] C. D. Gutsche, *Calixarenes: An Introduction*, 2nd edn., The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2008.

[2.] A. Zinke, E. Ziegler, *Chem. Ber.* **77** (1944) 264–272.

[3.] B. T. Hayes, R. F. Hunter, *J. Appl. Chem.* **8** (1958) 743.

[4.] C. W. Cornforth, P. hart, G. A. Nicholls, R. J. Wress, J. A. Stock, *Br. J. Pharmacol*. **10** (1955) 73–86.

[5.] H. Kammerer, G. Happel, F. Caesar, *Makromol. Chem.***162** (1972) 179–197.

[6.] A. Arduini, A. Pochini, S. Reverberi, R.Ungaro, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.***15** (1984) 981–982.

[7.] C. Jaime, J. de Mendoza, P. Prados, P. M. Nieto, C. Sanches, *J. Org. Chem.* **56** (1991) 3372–3374.

[8.] C. D. Gutsche, M. Iqbal, *Org. Synth.***68** (1990) 234–235.

[9.] C. D. Gutsche, B. Dhawan, M. Leonis, *Org. Synth.* **68** (1990) 238–239.

[10.] J. H. Munch,C. D. Gutsche, *Org. Synth.* **68** (1990) 243–244.

[11.] D. R. Stewart, m. Krawiec, R. P. Kashyap, W. H. Watson, C. D. Gutsche, *J. Am. Chem. Soc.* **117** (1995) 586–601.

[12.] C. D. Gutsche, B. Dhawan, K. H. No, R. Muthukrishan, *J. Am. Chem. Soc.***103** (1981) 3782–3792.

[13.] K. A. See, F. R. Fronczek, W. H. Watson, R. P. Kashyap, C. D. Gutshe, *J. Org. Chem.* **56** (1991) 7256–7268.

[14.] K. Iwamoto, K. Araki, S. Shinkai, *Tetrahedron* **47** (1991) 4325–4342.

[15.] L. C. Groenen, B. H. M. Ruel, A. Casnati, W. Verboom, A. Pochini, R. Ungaro, D. N. Rienhoudt, *Tetrahedron* **47** (1991) 8379-8384.

[16.] A. Casnati, A. Arduini, E. Ghidini, A. Pochini, R. Ungaro, *Tetrahedron* **47** (1991) 2221–2228.

[17.] J. D. Van Loon, A. Arduini, L. Coppi, W. Verboom, A. Pochini, R. Ungaro, S. Harkema, D. N. Rienhoudt, *J. Org. Chem.* **55** (1990) 5639–5645.

[18.] A. Arduini, A. Casnati, L. Dodi, A. Pachini, R. Ungaro, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1990) 1597–1598.

[19.] J. A. J. Brunink, W. Verboom, J. F. J. Engbersen, S. Harkema, D. N. Reinhoundt, *Recl. Trav. Chim. Pays Bas* **111** (1992) 511–516.

[20.] K. Araki, K. Iwamoto, S. Shigematsu, S. Shinkai, *Chem. Lett.* **21** (1992) 1095–1098.

[21.] C. D. Gutsche, B. Dhawan, J. A. Levine, K. H. No, L. J. Bauer, *Tetrahedron* **39** (1983) 409–426.

[22.] Z. C. Ho, M. C. Ku, C. M. Shu, L. G. Tin, *Tetrahedron* **52** (1996) 13189–13200.

[23.] F. Arnaud-Neu, E. Collins, M. Deasy, G. Ferguson, S. J. Harris, B. Kaitner, A. J. Lough, M. McKervey, M. Anthony, E. Marques, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 8681–8691.

[24.] K. Paek, H. Ihm, K. No, *Bull. Korean Chem. Soc.* **15** (1994) 422–424.

[25.] H. Ihm, K. Paek, *Bull. Korean Chem. Soc.* **16** (1995) 71–73.

[26.] C. D. Gutsche, P. F. Pagoria, *J. Org. Chem.* **50** (1985) 5795–5802.

[27.] S. Shinkai, T. Usubaki, T. Sone, O. Manable, *Tetrahedron Lett.* **26** (1985) 3343–3344.

[28.] S. Kumar, R. Varadarajan, H. M. Chawla, G. Hundal, M.S. Hundal, *Tetrahedron* **60** (2004) 1001–1005.

[29.] W. Verboom, A. Durie, R. J. M. Egberink, Z. Asfari, D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.* **57** (1992) 1313–1316.

[30.] S. Shinkai, K. Araki, T. Tsubaki, T. Arimura, O. Manabe, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (1987) 2297-2299.

[31.] V. Francisco, A. PiÇeiro, W. M. Nau, L. Garca-Ro, *Chem. Eur. J.* **19** (2013) 17809–17820.

[32.] M. Almi, A. Arduini, A. Casnati, A. Pochini, R. Ungaro, *Tetrahedron* **45** (1989) 2177–2182.

[33.] A. Arduini, A. Pochini, A. Rizzi, A. R. Sicuri, F. Ugozzoli, R. Ungaro, *Tetrahedron* **48** (1992) 905–912.

[34.] A. Ikeda, S. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.* **116** (1994) 3102–3110.

[35.] T. Komori, S. Shinkai, *Chem. Lett.* **21** (1992) 901–904.

[36.] C. D. Gutsche, P. K. Sujeeth, *J. Org. Chem.* **50** (1985) 5802–5806.

[37.] C. D. Gutsche, K. C. Nam, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 6153–6162.

[38.] S. K. Sharma, S. Kanamatharedy, C. D. Gutsche, *Synthesis* **11** (1997) 1268–1273.

[39.] a) Y. C. Lee, R. T. Lee, *Acc. Chem. Res.* **28** (1995) 321–327. b) J.J. Lundquist, E. J. Toone, *Chem. Rev.* **102** (2002) 555–578. c) Y. M.Chabre, R. Roy, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **63** (2010) 165-168. c) A. Dandoni, A. Mara, *Chem. Rev.* **110** (2010) 4949–4977.

[40.] A. Marra, M. C. Scherrmann, A. Dondoni, A. Casnati, P. Minari, R. Ungaro, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **33** (1994) 2479–2481.

[41.] A. Dondoni, A. Marra, M.C. Scherrmann, A. Casnati, F. Sansone, R. Ungaro, *Chem. Eur. J.* **3** (1997) 1774.

[42.] A. Dondoni, M. Kleban, X Hu, A. Marra, H. D. Banks, *J. Org. Chem.* **67** (2002) 4722–4733.

[43.] R. Roy, J. M. Kim, *Angew. Chem., Int. Ed.* **38** (1999) 369–372.

[44.] C. Felix, H. Parrot-Lopez, V. Kalchenko, A.W. Coleman, *Tetrahedron Lett.* **39** (1998) 9171–9174.

[45.] F. Pe´rez-Balderas, F. Santoyo-Gonza´lez, *Synlett* (2001) 1699-1703.

[46.] J. Garcı´a-Lo´pez, F. Herna´ndez-Mateo, J. Isac-Garcı´a, J. M. Kim, R. Roy, F. J. Santoyo-Gonza´lez, *J. Org. Chem.* **64** (1999) 522–531.

[47.] F. G. Calvo-Flores, J. Isac-Garcı´a, F. Herna´ndez-Mateo, F. Pe´rez-Balderas, J. A. Calvo-Ası´n, E. Sanche´z-Vaquero, F. Santoyo-Gonza´lez, *Org. Lett.* **2** (2000) 2499–2502.

[48.] a) K. Griesbaum, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **9** (1970) 273-287. b) A. Dondoni, *Angew. Chem., Int. Ed.* **47** (2008) 8995–8997.

[49.] R. Huisgen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2** (1963) 565−598.

[50.] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed.* **41** (2002) 2596−2599.

[51.] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed.* **40** (2001) 2004−2021.

[52.] a) M. Meldal, C. W. Tornoe, *Chem. Rev.* **108** (2008) 2952−3015. b) V. K. Tiwari, B. B. Mishra, K. B. Mishra, N. Mishra, A. S. Singh, Xi Chen, *Chem Rev.* **116** (2016) 3086–3240.

[53.] A. Dondoni, A. Marra, *J. Org. Chem.* **71** (2006) 7546−7551.

[54.] A. Vecchi, B. Melai, A. Marra, C. Chiappe, A. Dondoni, *J. Org. Chem.* **73** (2008) 6437−6440.

[55.] S. Cecioni, R. Lalor, B. Blanchard, J. P. Praly, A. Imberty, S. E. Matthews, S. Vidal, *Chem. Eur. J.* **15** (2009) 13232−13240.

[56.] E. Galante, C. Geraci, S. Sciuto, V. L. Campo, I. Carvalho, R. Sesti-Costa, P. M. Guedes, J. S. Silva, L. Hill, S. A. Nepogodiev, *Tetrahedron* **67** (2011) 5902−5912.

[57.] C. Bouillon, A. Meyer, S. Vidal, A. Jochum, Y. Chevolot, J. P. Cloarec, J. P. Praly, J. J. Vasseur, F. Morvan, *J. Org. Chem.* **71** (2006) 4700−4702.

[58.] C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **89** (1967) 2495–2496.

[59.] E. P. Kyba, M. G. Siegel, L. R. Sousa, G. D. Y. Sogah, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **95** (1972) 2691–2692.

[60.] G. W. Gokel, W. M. Leevy, M. E. Weber *Chem. Rev.* **104** (2004) 2723–2750.

[61.] G. Crini, *Chem. Rev.* **114** (2014) 10940–10975.

[62.] A. R. Hedges, *Chem. Rev.* **98** (1998) 2035–2044.

[63.] J.-M. Lehn, M. R. Truter, W. Simon, W. W. Morf, P. C. Meier, R. M. Izatt, D. J. Eatough, J. J. Christensen, Alkali Metal Complexes with Organic Ligands, Springer-Verlag, Berlin, 1973.

[64.] J.-M. Lehn, *Pure Appl. Chem.* **52** (1980) 2303–2319.

[65.] G. Cafeo, H. M. Colquhoun, A. Cuzzola, M. Gattuso, F. H. Kohnke, L. Valenti, A. J. P. White, *J. Org. Chem.* **75** (2010) 6263–6266.

[66.] E. Askarizadeh, A. M. J. Devoille, D. M. Boghaei, A. M. Z. Slawin, J. B. Love, *Inorg. Chem.* **48** (2009) 7491–7500.

[67.] S. J. Barrow, S. Kasera, M. J. Rowland, J. Barrio, O. A. Scherman, *Chem. Rev.* **115** (2015) 12320–12406.

[68.] L. F. Lindoy, The Chemistry of Macrocyclic Ligand Complexes, Cambridge University Press, Cambridge, 1989.

[69.] A. D. McNaught, A. Wilkinson, IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd edition., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1997.

[70.] J. W. Steed, P. A. Gale, Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials, WILEY-VCH, 2012.

[71.] A. F. Danil de Namor, R. M. Cleverley, M. L. Zapata-Ormachea, *Chem. Rev.* **98** (1998) 2495–2525.

[72.] B. S. Creaven, B. Donlon, D. F. McGinley, *J. Coord. Chem. Rev.* **253** (2009) 893–962.

[73.] A. F. Danil de Namor, R. G. Hutcherson, F. J. Sueros Velarde, M. L. Zapata-Ormachea, L. E. Pulcha Salazar, I. Al Jammaz, N. Al Rawi, *Pure Appl. Chem.***70** (1998) 769–778.

[74.] G. Gorvat, *Vezanje alkalijskih kationa s amidnim derivatom kaliks[4]arena u acetonitrilu*, diplomski rad, Kemijski odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2006.

[75.] J. Požar, *Mikrokalorimetrijsko istraživanje kompleksiranja alkalijskih kationa s aminokiselinskim derivatom kaliks[4]arena*, diplomski rad, Kemijski odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2005.

[76.] M. Stödman, I. Wadsö, *Pure Appl. Chem.* **67** (1995) 1059.

[77.] J. J. Christiansen, D. P. Wrathall, R. M. Izatt, *Analytical Chemistry* **40** (1968) 175.

[78.] A. F. Danil de Namor, M. C. Cabaleiro, B. M. Vuano, M. Salomon, O. I. Pieroni, D. A. Pacheco Tanaka, C. Y. Ng, M. A. Llosa Tanco, N. M. Rodriguez, J. D. Cardenas Garcia, A. R. Casal, *Pure & Appl. Chem*. **66** (1994) 435−440.

[79.] A. F. Danil de Namor, E. Gil, M. A. Llosa Tanco, D. A. Pacheco Tanaka, L. E.Pulcha Salazar, R. A. Schulz, and J. Wang, *J. Phys. Chem*. **99** (1995) 16776−16780.

[80.] G. Calestani, F. Ugozzoli, A. Arduini, E. Ghidini, R. Ungaro, *Chem. Commun.* **5** (1987) 344–346.

[81.] A. Arduini, E. Ghidini, A. Pochini, R. Ungaro, G. D. Andreetti, G. Calestani, F. Ugozzoli, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **6** (1988), 119–134.

[82.] G. Horvat, V. Stilinovic, B. Kaitner, L. Frkanec, and V. Tomisic, *Inorg. Chem.* **51** (2012) 6264−6278.

[83.] A. F. Danil de Namor, K. Zegarra Fernandez, *J. Phys. Chem B* **111** (2007) 7321−7330.

[84.] A. F. Danil de Namor, S. Chahine, D. Kowalska, E. E. Castellano, O. E. Piro, *J. Am. Chem. Soc*. **124** (2002) 12824−12836.

[85.] M. Hojo, *Pure Appl. Chem*. **80** (2008) 1539–1560.

[86.] A. J. Parker, *Chem. Rev*. **69** (1969) 1−32.

[87.] A. F. Danil de Namor, N. Apaza de Sueros, M. A. McKervey, G. Barrett, F. Arnaud Neu, M. J. J. Schwing Weill, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1991) 1546-1548.

[88.] 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.

[89.] 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.

[90.] G. Horvat, V. Stilinović, B. Kaitner, L. Frkanec, V. Tomišić, *Inorg. Chem.* **21** (2013) 12702–12712.

[91.] G. D. Andreetti, F. Ugozzoli, A. Pochini, R. Ungaro, Inclusion Compounds, Oxford University Press, Oxford, 1991.

[92.] F. Arnaud-Neu, J. Schwing-Weill, K. Ziat, S. Cremin, S. J. Harris, M. McKervey, *New J. Chem.* **15** (1991) 33–37.

[93.] J. Požar, T. Preočanin, L. Frkanec, V. Tomišić, *J. Solution Chem.* **39** (2010) 835–848.

[94.] I. Sviben, N. Galić, V. Tomišić, L. Frkanec, *New J. Chem.* **39** (2015) 6099–6107.

[95.] V. Tomišić, N. Galić, B. Bertoša, L. Frkanec, V. Simeon, M. Žinić, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **53** (2005), 263–268.

[96.] E. Nomura, M. Takagaki, C. Nakaoka, M. Uchida, H. Taniguchi, *J. Org. Chem.* **64** (1999) 3151–3156.

[97.] R. S. Tsai, W. Fan, N. El Tayar, P. A. Carrupt, B. Testa, L. B. Kier, *J. Am. Chem. Soc.* **115** (1993) 9632-9637.

[98.] G. Y. S. Chan, M. G. B. Drew, M. J. Hudson, P. B. Iveson, J. O. Liljenzin, M. Skalberg, L. Spjuth, C. Madic, *J. Chem. Soc.Dalton Trans.* (1997) 649–660.

[99.] P. Gans, A, Sabatini, A. Vacca, *Talanta* **43** (1996) 1739–1753.

[100.] P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca, *Ann. Chim.* **89** (1999) 45–49.

[101.] a) C. Frassineti, L. Alderighi, P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca, S. Ghelli, *Anal. Biochem.* **376** (2003) 1041–1052; b) C. Frassineti, S. Ghelli, P. Gans, A. Sabatini, M. S. Moruzzi, A. Vacca, *Anal. Biochem.* **231** (1995) 374–382.

[102.] L. Alderighi , P. Gans, A. Ienco , D. Peters, A. Sabatini, A. Vacca, *Coord. Chem. Rev.* **184** (1999) 311–318.

[103.] Y. Song, H. Zong, E. R. Trivedi, Vesper, B. J. Waters, E. A. Barrett, A. G. M. Radosevich, J. A. Hoffman, B. M. Meade, T. J. *Bioconjug. Chem.* **21** (2010) 2267–2272.

[104.] T. K. Lindhorst, *Essentials of Carbohydrate Chemistry*, Wienheim, Wiley, 2003.

[105.] L. Moni, S. Rossetti, M. Scoponi, A. Marra, A. Dondoni, *Chem. Commun.* **46** (2010) 475–477.

[106.] C. Shao, X. Wang, Q. Zhang, S. Luo, J. Zhao, Y. Hu, *J. Org. Chem.* **76** (2011) 6832–6836.

[107.] I. Bakó, T. Megyes, S. Bálint, V. Chihaia, M. C. Bellissent-Funel, H. Krienke, Andreas Kopf, S. Suh, *J. Chem. Phys*. **132** (2010) 14506.

[108.] K. N. Marsh, *Recommended Reference Materials for the Realization of Physicochemical Properties*, Blackwell, Oxford, 1987.

7. ŽIVOTOPIS

7. ŽIVOTOPIS

Datum i mjesto rođenja: 24. rujna 1990., Zagreb

Obrazovanje

Srednja škola 2004. - 2008. XV. Gimnazija, Zagreb

Preddiplomski studij kemije: 2009. - 2012. Kemijski odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb

Diplomski studij kemije: 2012. - 2014. Kemijski odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb, istraživački smjer

Diplomski rad: *Sinteza, termička i fotokemijska reaktivnost hidroksialkilfenola* izrađen u Laboratoriju za sintetsku organsku kemiju, Zavoda za organsku kemiju i biokemiju Instituta Ruđer Bošković pod vodstvom dr. sc. Nikole Basarića, zn. savj.

Zaposlenja i zvanja

2014.– asistent u Zavodu za fizikalnu kemiju Kemijskog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Suradnje na projektima

2009.–2014. projekt Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske
Elektroliti i koordinacijske reakcije u otopini
Šifra projekta: 119-1191342-2960 (voditelj: dr. sc. Vladislav Tomišić)

2014. - 2016. projekt Met4Pharm ostvaren u suradnji Kemijskog Odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i PLIVE d.o.o. (voditelj : dr. sc. Predrag Novak)

2015. - projekt Hrvatske zaklade za znanost, *Supramolecular receptors for cations and anions*
Šifra projekta: IP-2014-09-7309 (voditelj: dr. sc. Vladislav Tomišić)

2006. - 2008. projekt Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske
Reakcije organskih spojeva u čvrstom stanju: mehanizmi i supramolekulski inženjering
Šifra projekta: 119-1191342-1334 (voditelj : dr. sc. Hrvoj Vančik)

2008. - 2014. projekt Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske
Kavezasti spojevi: ugradbene jedinice u molekularnim sustavima
Šifra projekta: 098-0982933-2911 (voditelj: dr. sc. Kata Mlinarić-Majerski)

2013. projekt Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske
Samo-udruživanje u gelovima i sinteza funkcionalnih hibridnih materijala
Šifra projekta: 098-0982904-2912 (voditelj: dr. sc. Mladen Žinić)

Opis nastavne djelatnosti

U razdoblju od listopada 2014. do danas u svojstvu asistenta sudjelovao je u provedbi seminara iz kolegija Osnove fizikalne kemije (smjer znanosti o okolišu), te u provedbi praktikumske nastave iz kolegija Praktikum iz fizikalne kemije (smjer znanosti o okolišu, dipl. ing. molekularne biologije), Praktikum iz fizikalne kemije I i II (preddiplomski studij kemije) i Viši praktikum iz fizikalne kemije I i II (diplomski studij kemije). Bio je neposredni voditelj jednog diplomskog rada.

Nagrade

2011. Rektorova nagrada Sveučilišta u Zagrebu (naslov rada: *Sinteza i antiproliferativna ispitivanja novih adamantanskih ftalimida*)

2013. CSC – Case study competition, osvojeno 1. mjesto za rješavanje poslovnog slučaja PLIVE pod nazivom „Nove zelene tehnologije u farmaceutskoj industriji“

2013. Posebna Rektorova nagrada za područje prirodnih znanosti za sudjelovanje na 6. Otvorenom danu Kemijskog odsjeka PMF-a

2014. Medalja Kemijskog odsjeka za izvrstan uspjeh na studiju

2014. Posebno priznanje Rektora Sveučilišta za izniman znanstveni doprinos tijekom studija

Priopćenja na kongresima

Ukupno 23 kongresna priopćenja od kojih su dva predavanja na međunarodnim konferencijama. Cjelokupan popis priopćenja dostupan je na:

https://bib.irb.hr/lista-radova?autor=344932&print=tru

Popis publikacija

1. 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. *Solvation Effect on Complexation of Alkali Metal Cations by a Calix[4]arene Ketone Derivative*

2. G. Horvat, L. Frkanec, N. Cindro, V. Tomišić, Phys. *Chem. Chem. Phys.* **19** (2017) 24316-24329. *A comprehensive study of the complexation of alkali metal cations by lower rim calix[4]arene amide derivatives*

3. K. Leko, N. Bregović, M. Cvetnić, N. Cindro, M. Tranfić Bakić, J. Požar, V. Tomišić, *Croat. Chem. Acta* **90** (2017) 151-158. *Complexation of Alkali Metal Cations by a Tertiary Amide Calix[4]Arene Derivative in Strongly Cation Solvating Solvents*

4. N. Bregović, N. Cindro, B. Bertoša, D. Barišić, L. Frkanec, K. Užarević, V. Tomišić, *Chem. Eur. J.* **23** (2017) 10396–10406. *Dehydroacetic Acid Derivatives Bearing Amide or Urea Moieties as Effective Anion Receptors*

5. N. Vojčić, N. Bregović, N. Cindro, J. Požar, G. Horvat, K. Pičuljan, E. Meštrović, V. Tomišić, *ChemistrySelect* **2** (2017) 4899–4905. *Optimization of Omeprazole Synthesis: Physico-Chemical Steering Towards Greener Processes*

6. T. Govender, U. Govinden, C. Mocktar, H. G. Kruger, J. Veljković, N. Cindro, D. Bobinac, I. Žabčić, K. Mlinarić-Majerski, N. Basarić, *S. Afr. J. Chem.*, **69** (2016) 44-50. *In vitro investigation of the antimicrobial activity of a series of lipophilic phenols and naphthols*

7. N. Basarić, S. S. Thomas, V. Blažek Bregović, N. Cindro, C. Bohne, *J. Org. Chem.*, **80** (2015) 4430-4442. *Phototautomerization in pyrrolylphenylpyridine terphenyl systems*

8. N. Bregović, N. Cindro, L. Frkanec, V. Tomišić, *Supramol. Chem.*, **28** (2015) 608-615. *Complexation of fluoride anion and its ion pairs with alkali-metal cations by tetra-substituted lower-rim calix[4]arene tryptophan derivative*

9. N. Cindro, I. Antol, K. Mlinarić-Majerski, I. Halasz, P. Wan, N. Basarić, *J. Org. Chem.*, **80** (2015) 12420-12430. *Reactivity of cations and zwitterions formed in photochemical and acid-catalyzed reactions from m-hydroxycycloalkyl substituted phenol derivatives*

10. M. Tireli, M. Juribašić Kulcsar, N. Cindro, D. Gracin, N. Biliškov, M. Borovina, M. Ćurić, I. Halasz, K. Užarević, *Chem. Commun.*, **51** (2015) 8058-8061. *Mechanochemical reactions studied by in situ Raman spectroscopy : base catalysis in liquid-assisted grinding*

11. N. Basarić, M. Sohora, N. Cindro, K. Mlinarić-Majerski, E. De Clercq, J. Balzarini, *Arch. Pharm.*, **347** (2014) 334-340. *Antiproliferative and Antiviral Activity of Three Libraries of Adamantane Derivatives*

12. N. Bregović, N. Cindro, L. Frkanec, K. Užarević, V. Tomišić, *Chem. Eur. J.*, **20** (2014) 15863-15871. *Thermodynamic study of dihydrogen phosphate dimerisation and complexation with novel urea- and thiourea-based receptors*

13. N. Cindro, I. Halasz, K. Mlinarić-Majerski, N. Basarić, *Eur. J. Org. Chem.*, (2013) 929-938. *Photoinduced H-abstraction in homo- and protoadamantylphthalimide derivatives in solution and in organized and constrained media*

14. I. Halasz, N. Cindro, R. E. Dinnebier, H. Vančik, *Croat. Chem. Acta.*, **86** (2013) 187-192. *An Old Story in New Light: X-Ray Powder Diffraction Provides Novel Insights into a Long-Known Organic Solid-State Rearrangement Reaction*

15. N. Basarić, N. Cindro, D. Bobinac, L. Uzelac, K. Mlinarić-Majerski, M. Kralj, P. Wan, *Photochem. Photobiol. Sci.*, **11** (2012) 381-396. *Zwitterionic biphenyl quinone methides in photodehydration reactions of 3-hydroxybiphenyl derivatives: laser flash photolysis and antiproliferation study*

16. M. Horvat, L. Uzelac, M. Marjanović, N. Cindro, O. Franković, K. Mlinarić-Majerski, M. Kralj, N. Basarić, *Chem. Biol. Drug. Des.*, **79** (2012) 497-506. *Evaluation of antiproliferative effect of N-(alkyladamantl)phthalimides in vitro*

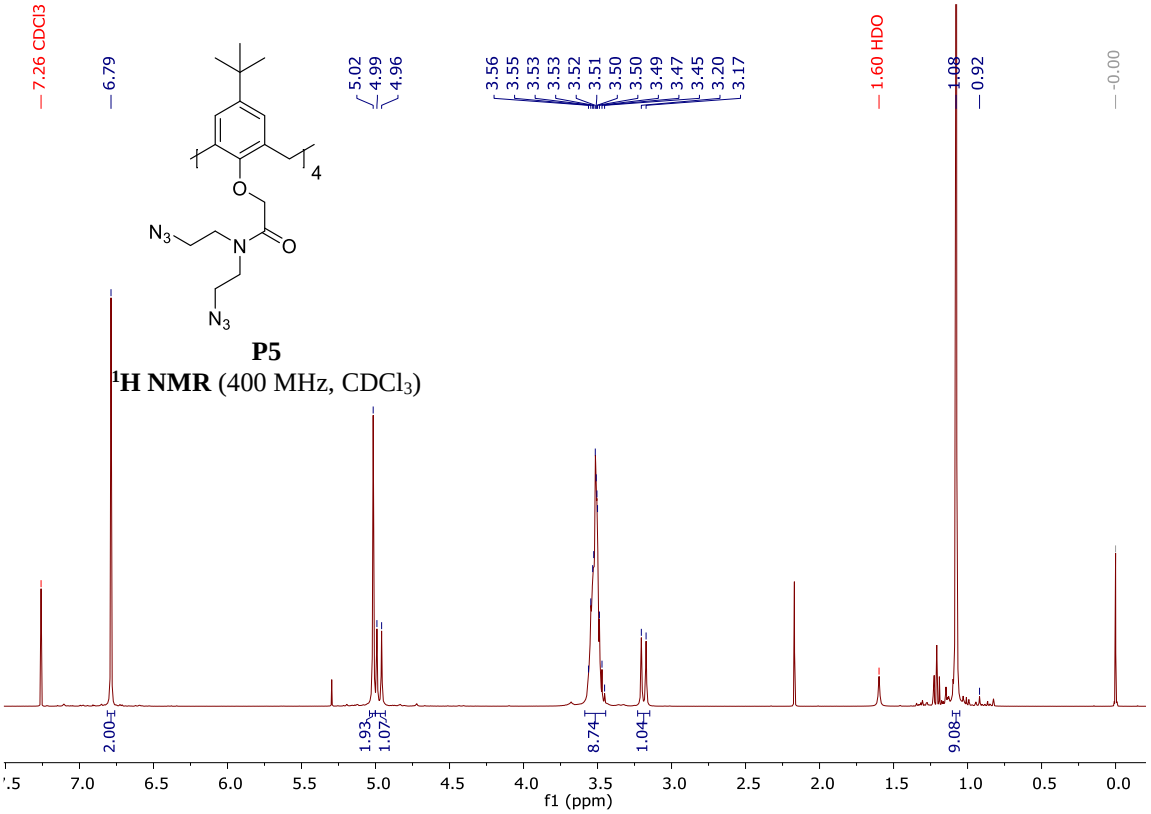
17. N. Basarić, N. Cindro, D. Bobinac, K. Mlinarić-Majerski, L. Uzelac, M. Kralj, P. Wan, *Photochem. Photobiol. Sci.*, **10** (2011) 1910-1925. *Sterically congested quinone methides in photodehydration reactions of 4-hydroxybiphenyl derivatives and investigation of their antiproliferative activity*

18. N. Basarić, N. Cindro, Y. Hou, I. Žabčić, K. Mlinarić-Majerski, P. Wan, *Can. J. Chem.* **89** (2011) 221-234. *Competing photodehydration and ESIPT in adamantyl derivatives of 2-phenylphenols*

19. N. Cindro, M. Horvat, K. Mlinarić-Majerski, A. G. Griesbeck, N. Basarić, *Beilstein J. Org. Chem.* **7** (2011) 270-277. *Photoinduced homolytic C–H activation in N-(4-homoadamantyl)phthalimide*

8. PRILOZI

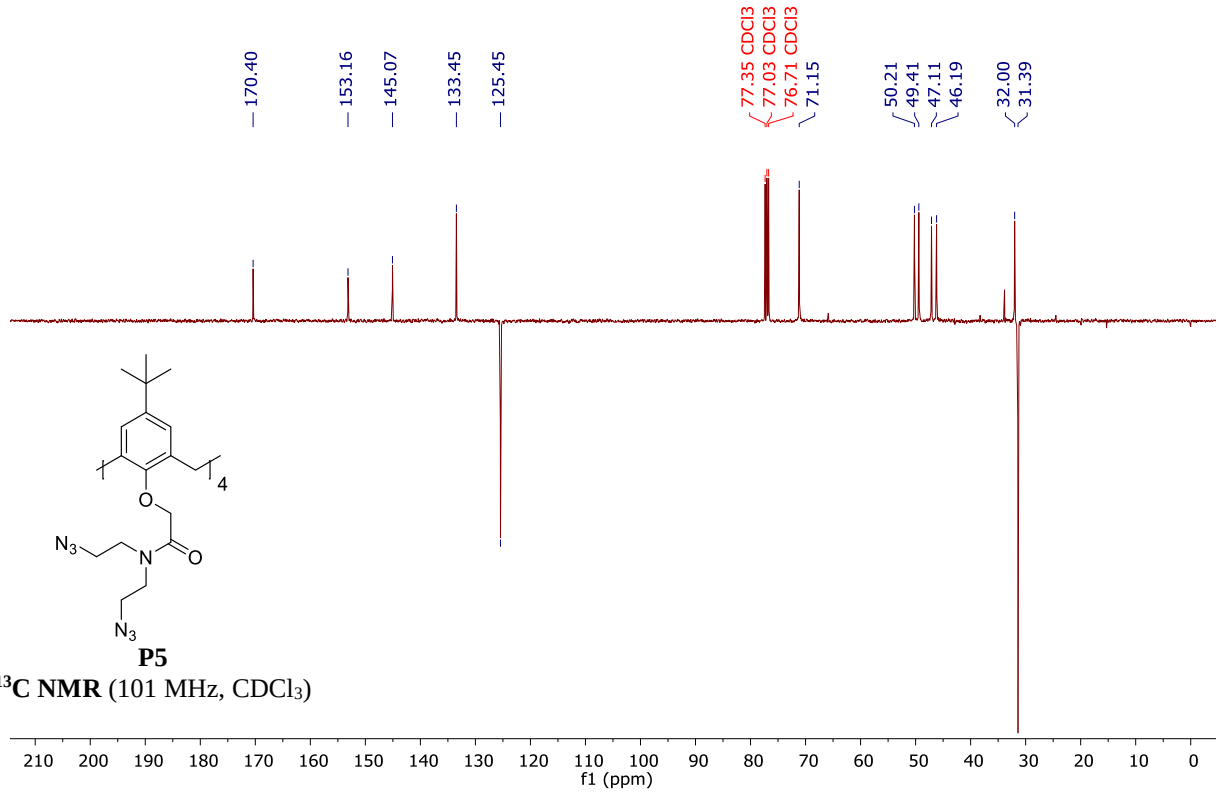
8.1. NMR spektri



P5

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

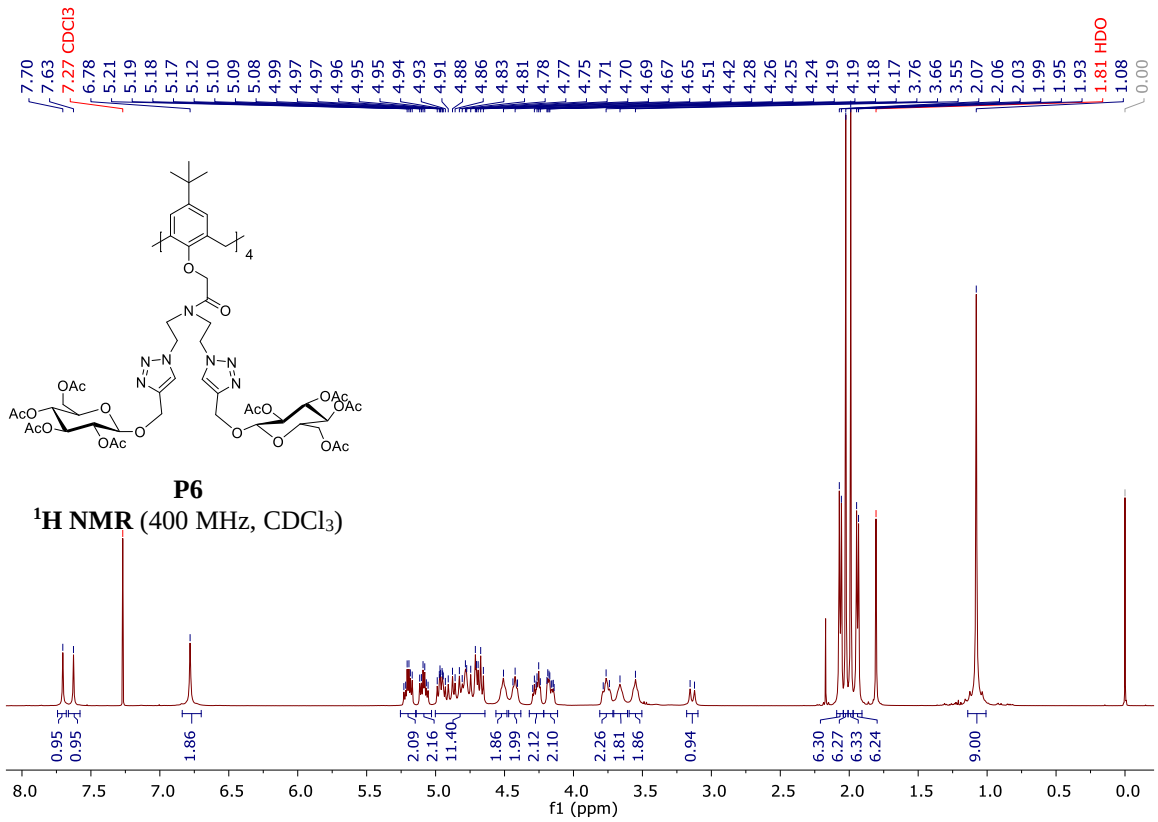
Slika D1. ^{1}H NMR spektar spoja **P5** u $CDCl_3$.



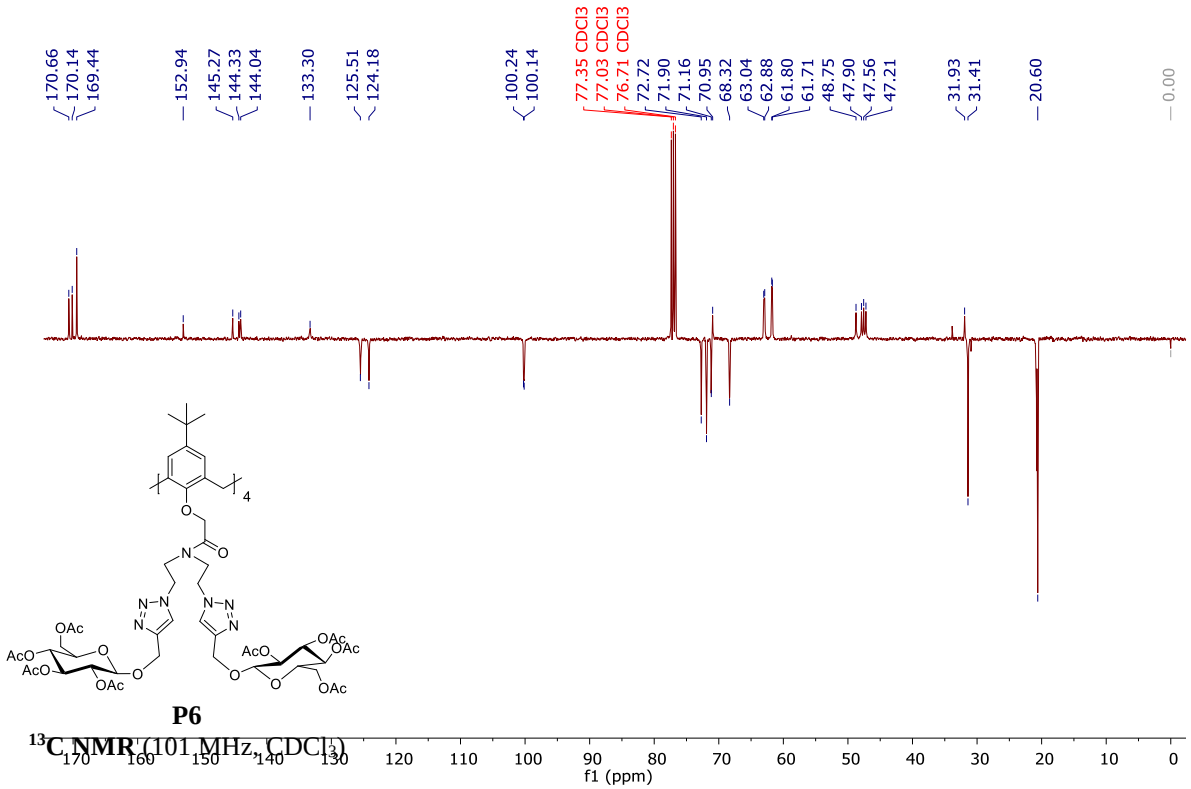
P5

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$)

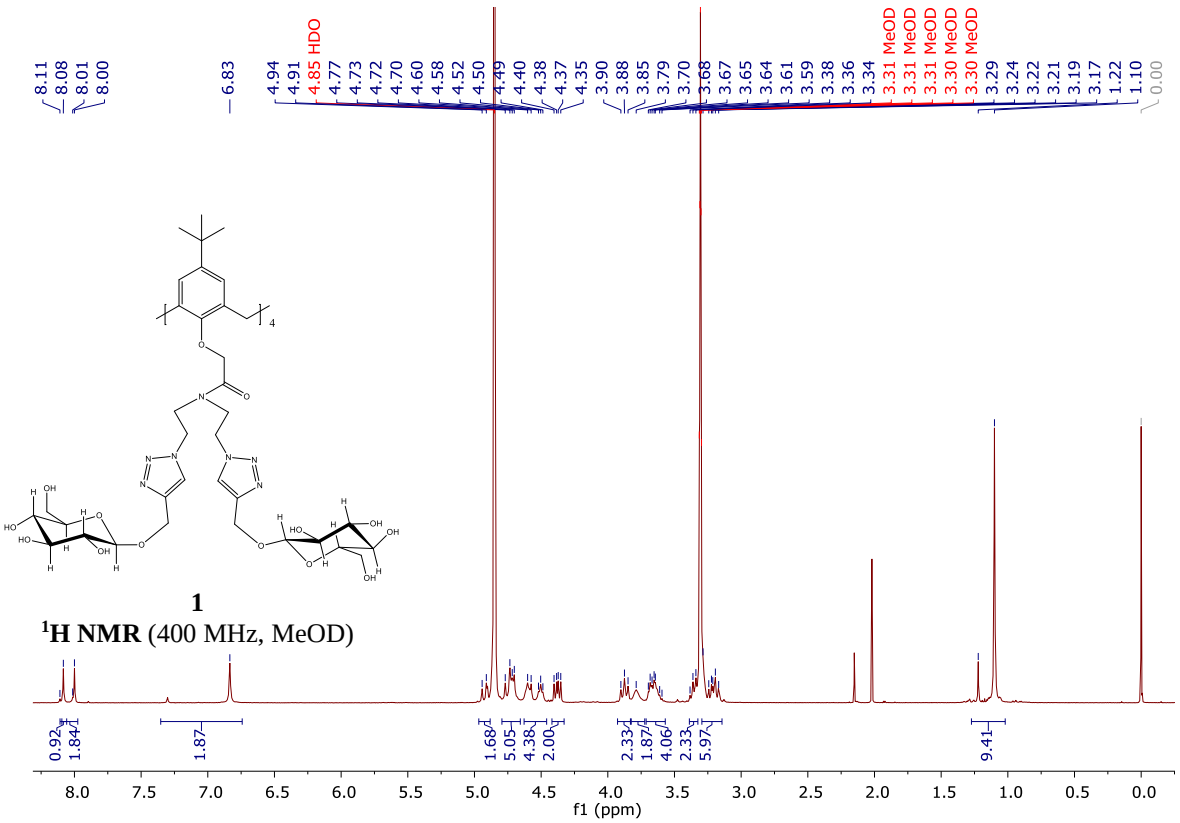
Slika D2. ^{13}C NMR spektar spoja **P5** u $CDCl_3$.



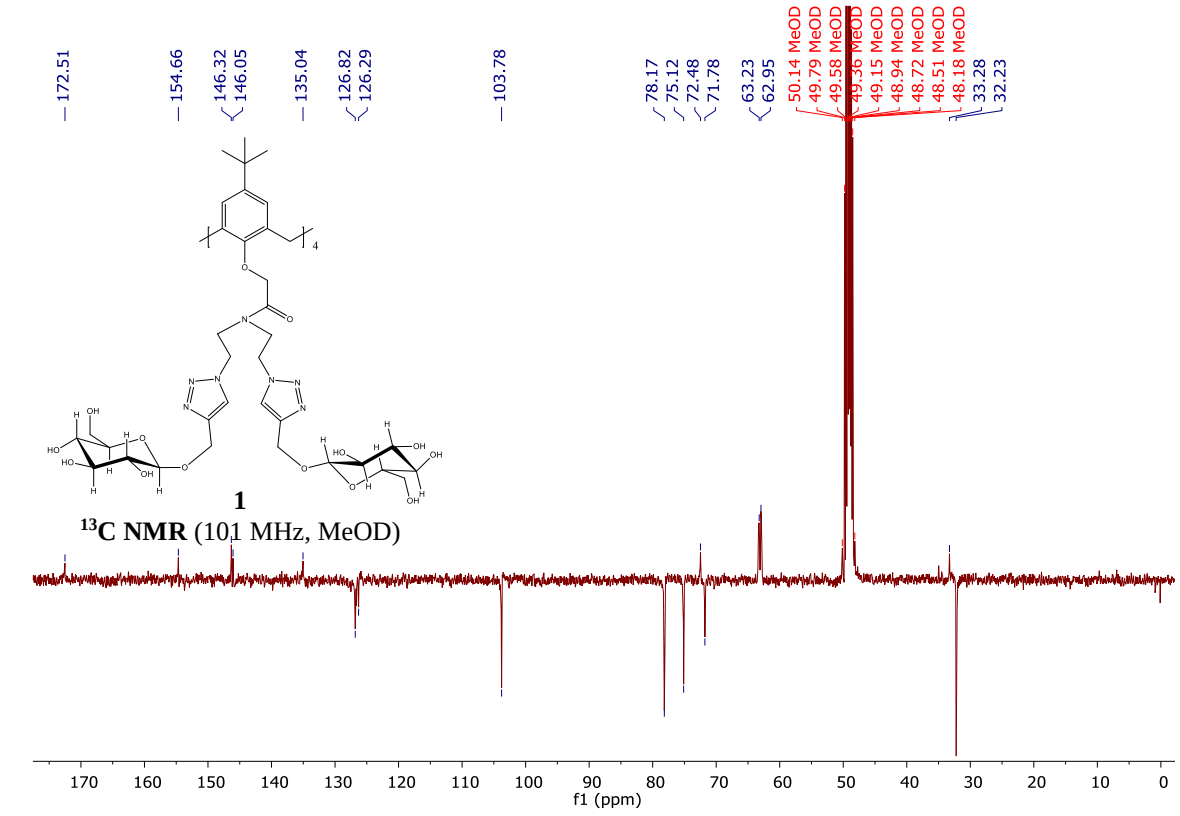
Slika D3. ^{1}H NMR spektar spoja **P6** u $CDCl_3$.



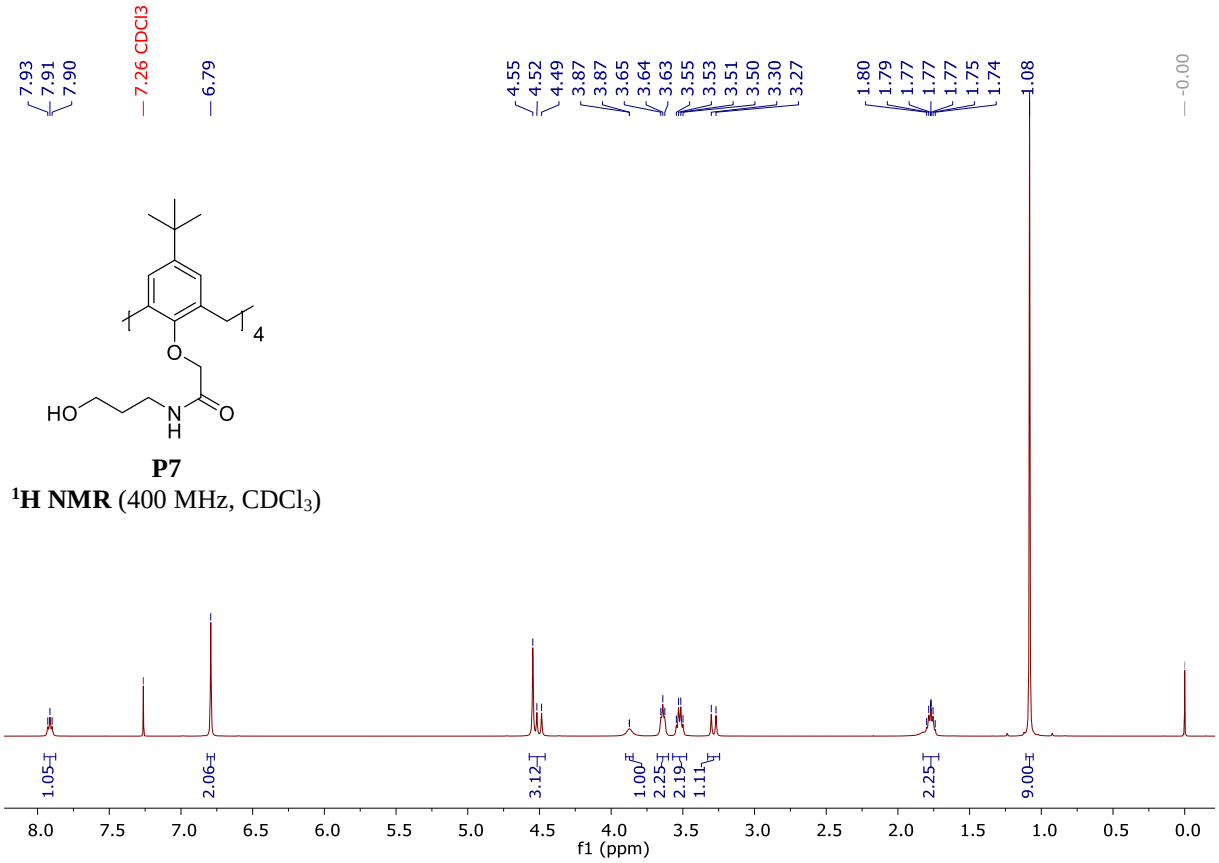
Slika D4. ^{13}C NMR spektar spoja **P6** u $CDCl_3$.



Slika D5. ^{1}H NMR spektar spoja **1** u MeOD.



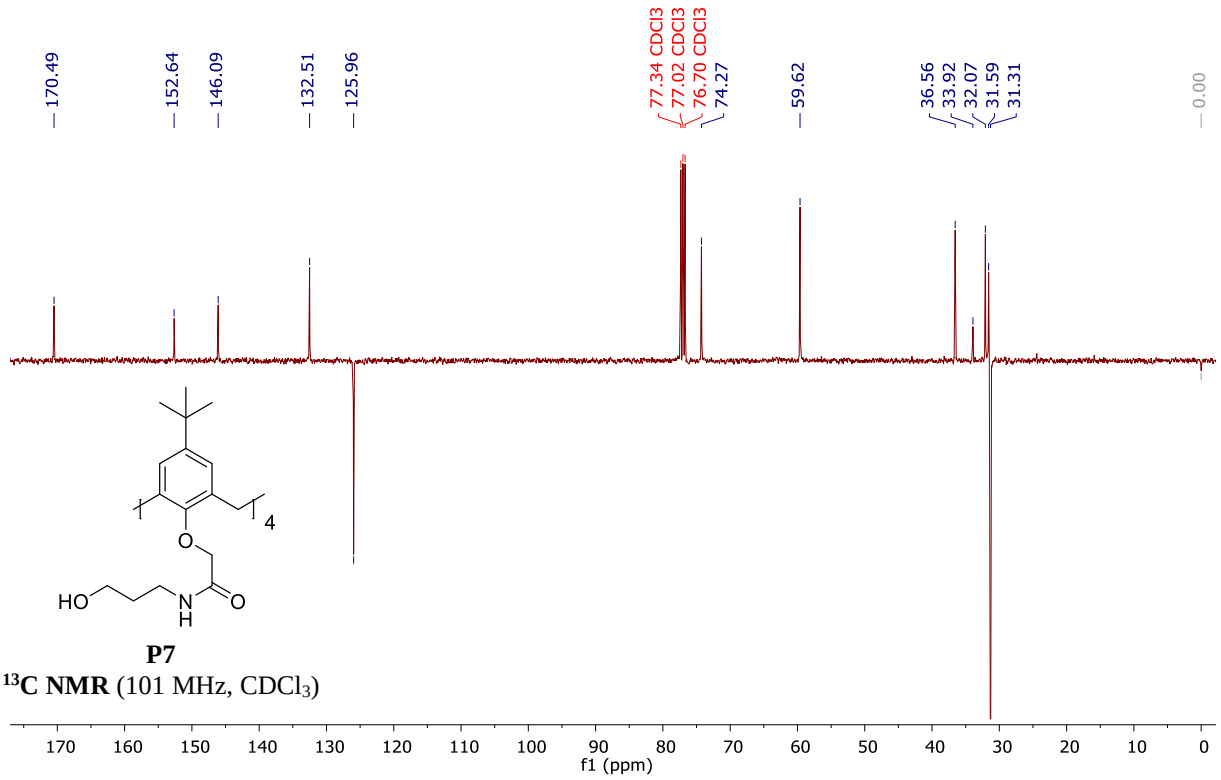
Slika D6. ^{13}C NMR spektar spoja **1** u MeOD.



P7

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

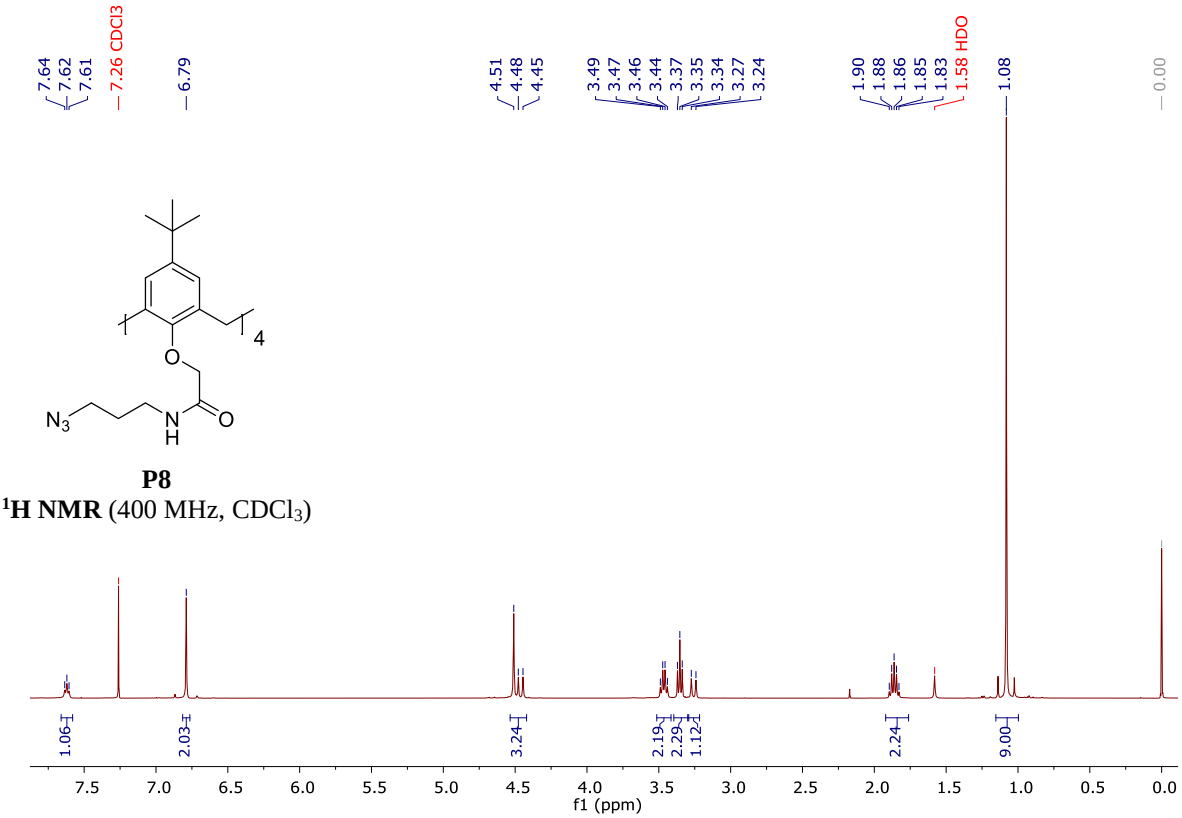
Slika D7. ^{1}H NMR spektar spoja **P7** u $CDCl_3$.



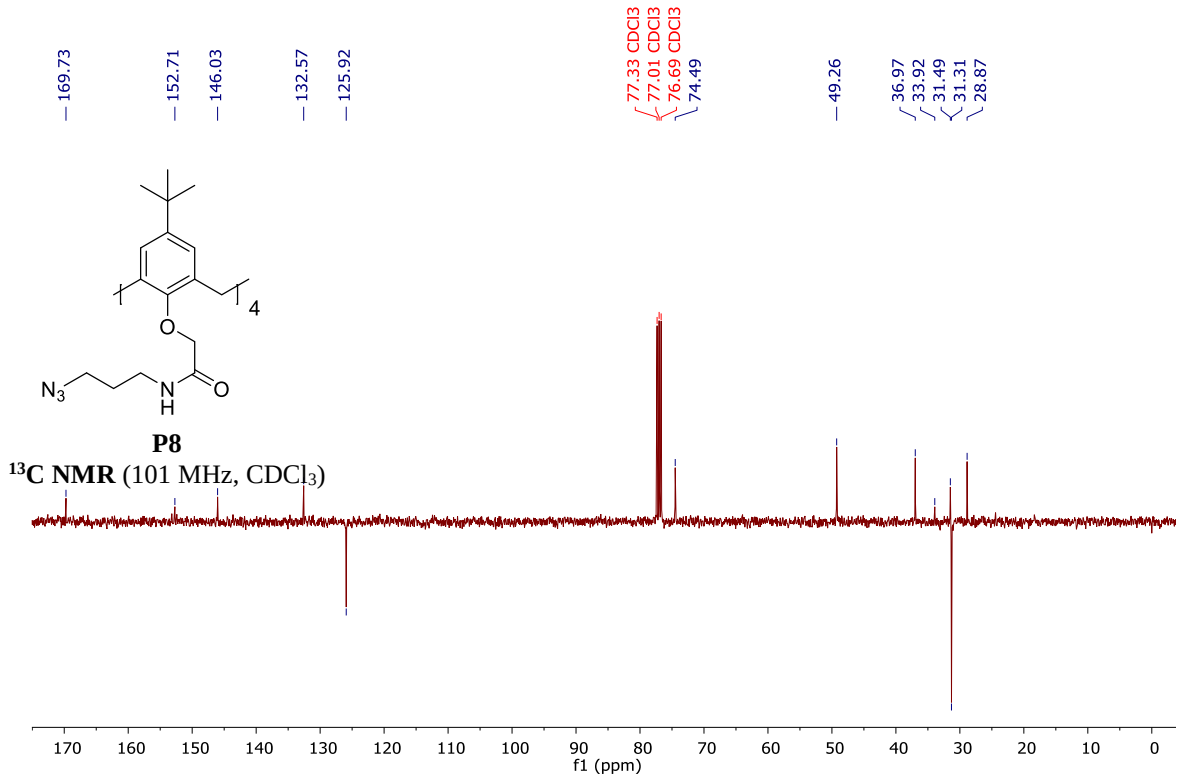
P7

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$)

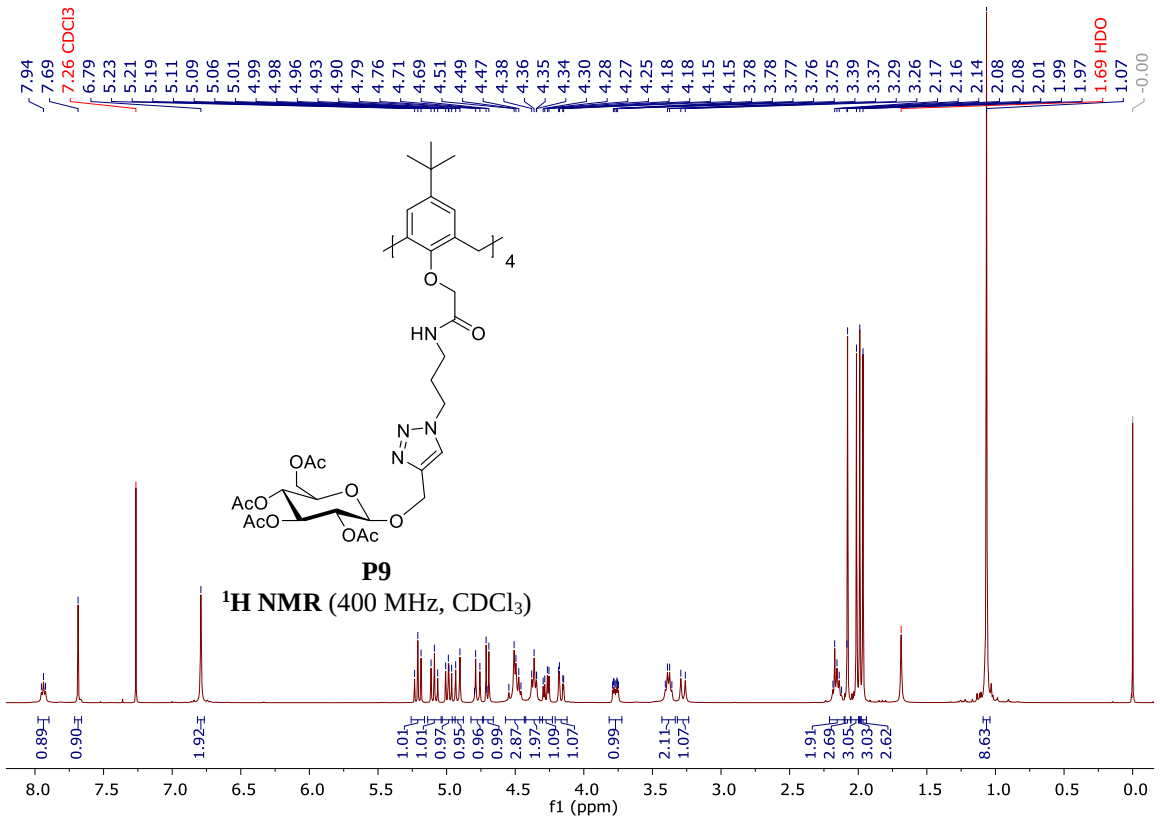
Slika D8. ^{13}C NMR spektar spoja **P7** u $CDCl_3$.



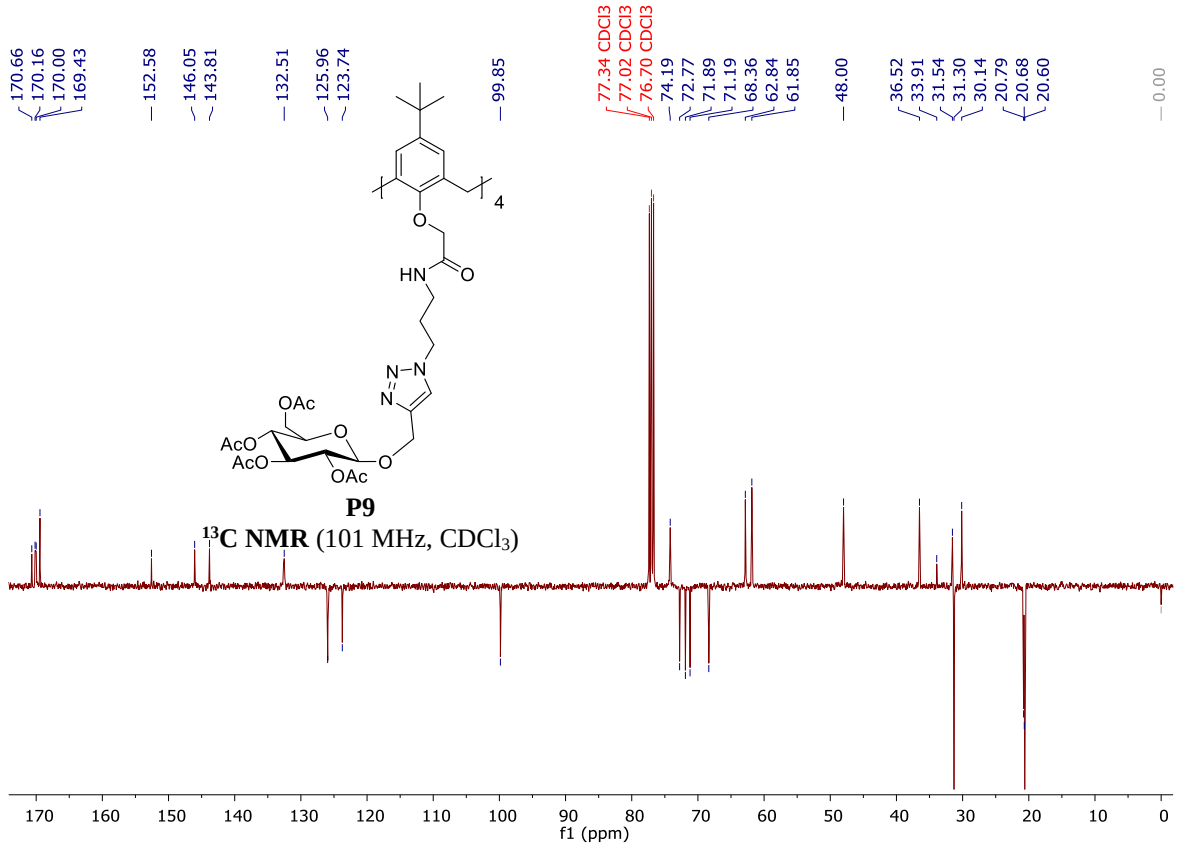
Slika D9. ^{1}H NMR spektar spoja **P8** u $CDCl_3$.



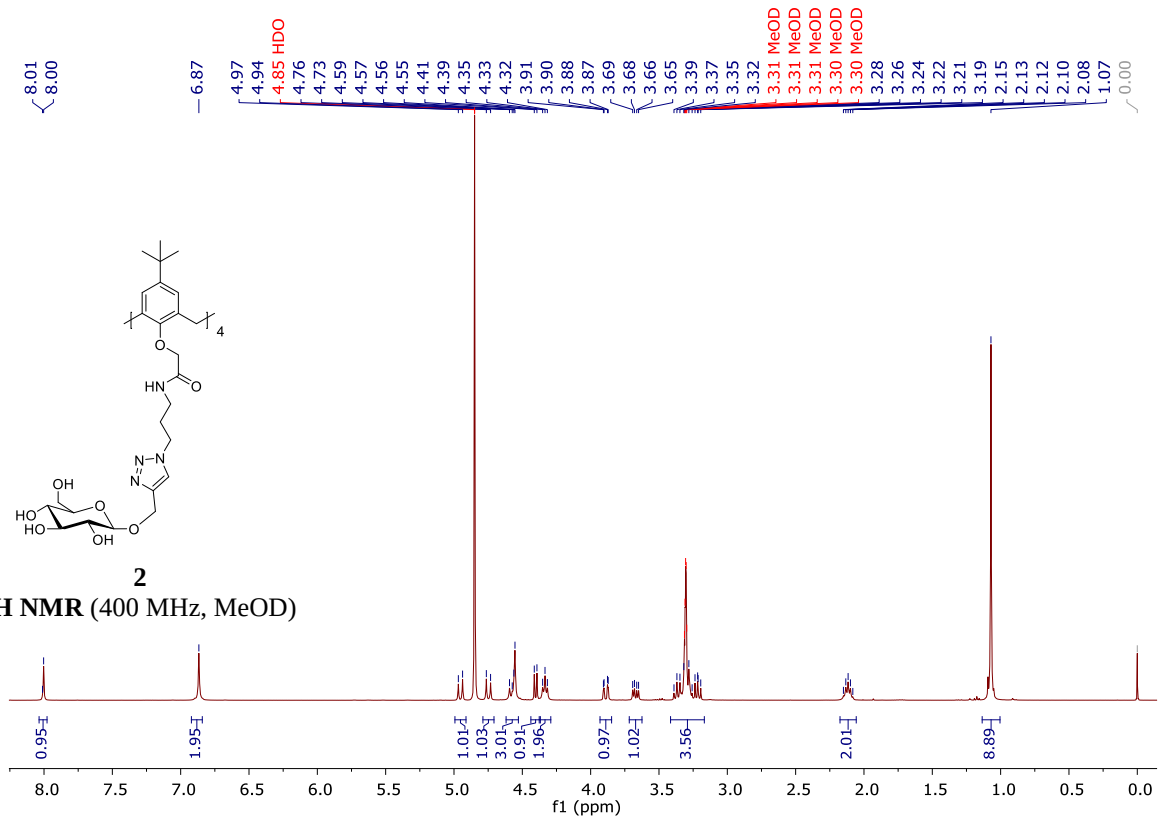
Slika D10. ^{13}C NMR spektar spoja **P8** u $CDCl_3$.



Slika D11. ^{1}H NMR spektar spoja **P9** u $CDCl_3$.



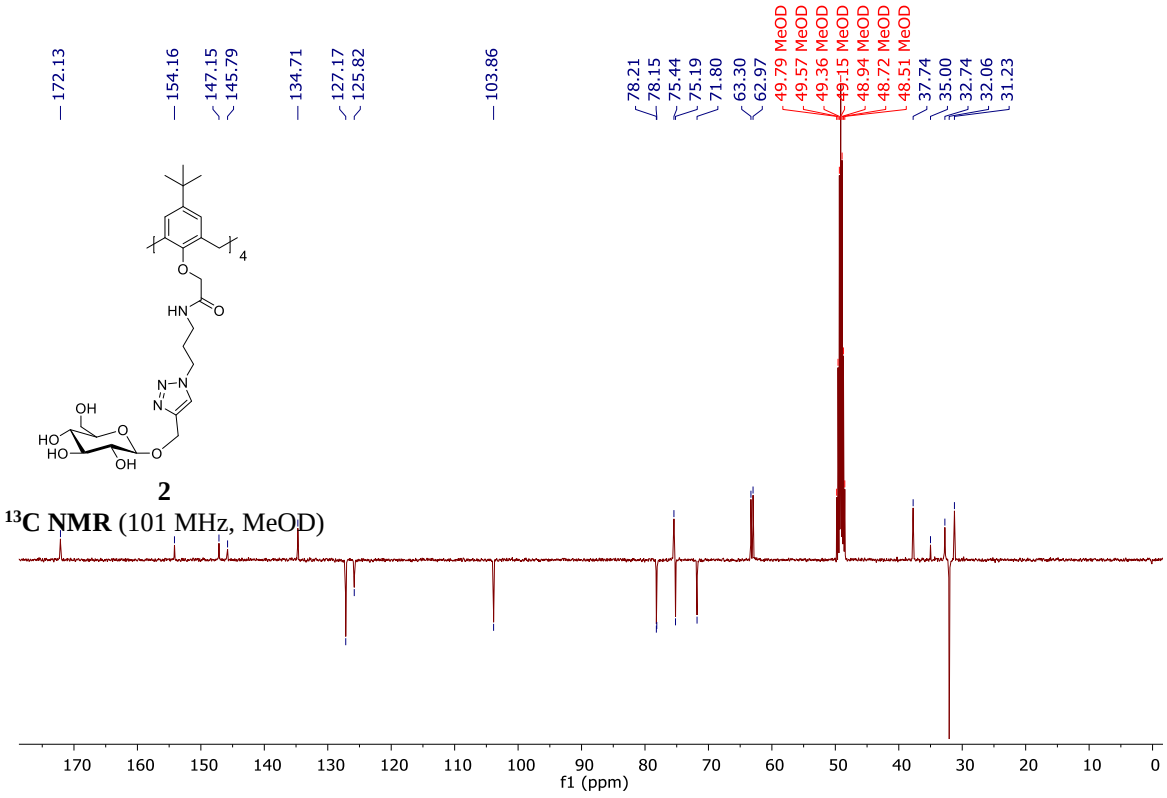
Slika D12. ^{13}C NMR spektar spoja **P9** u $CDCl_3$.



2

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD)

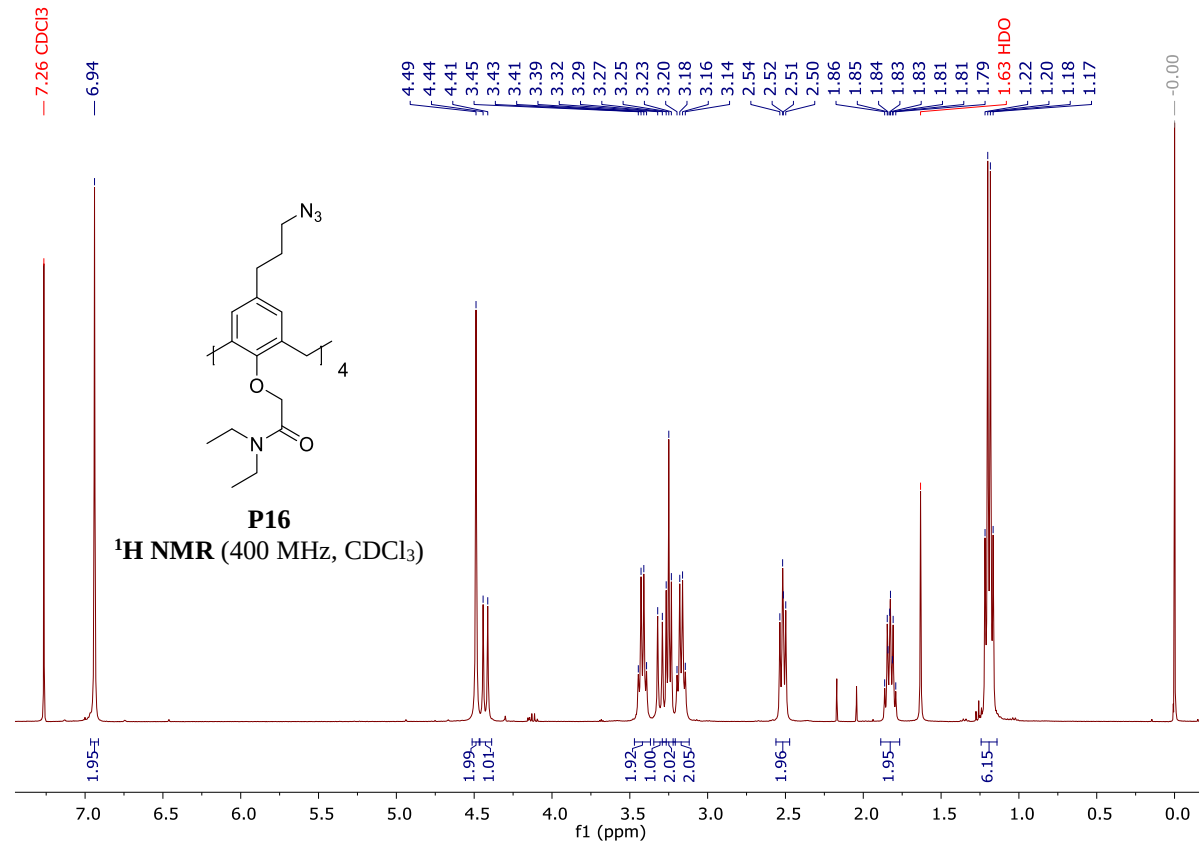
Slika D13. ^{1}H NMR spektar spoja **2** u MeOD.



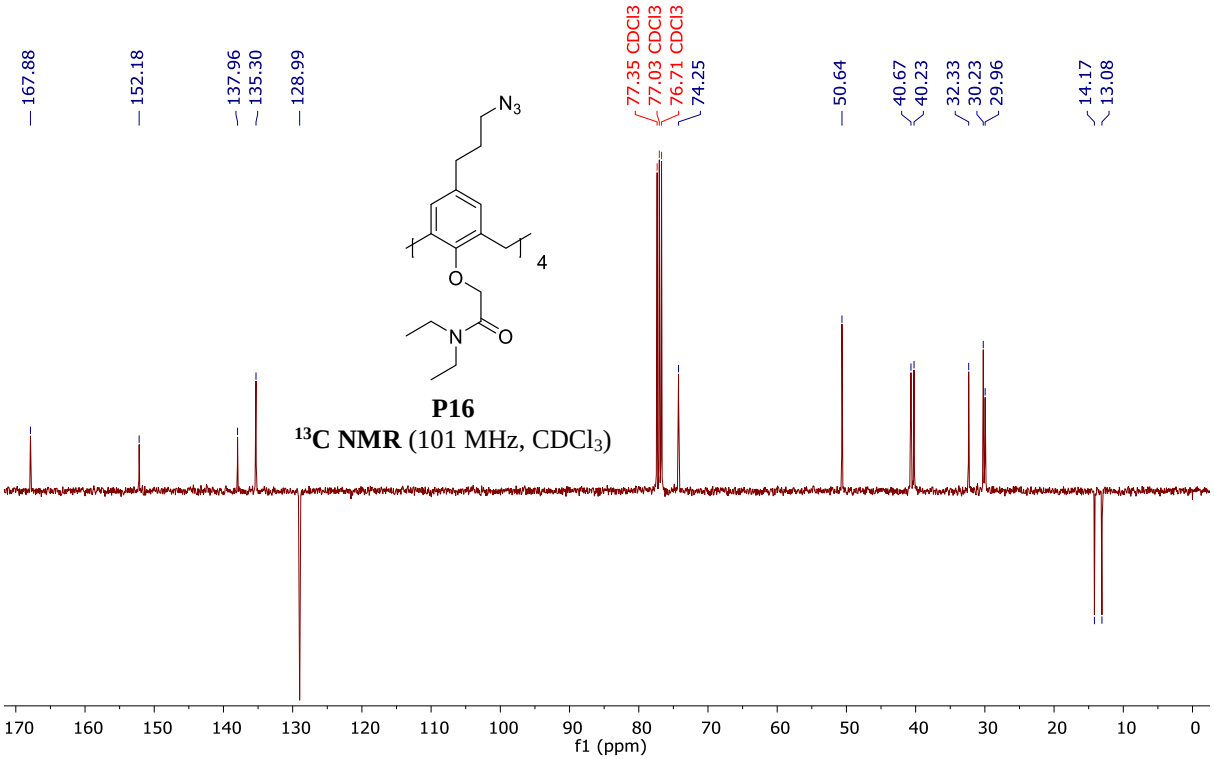
2

^{13}C NMR (101 MHz, MeOD)

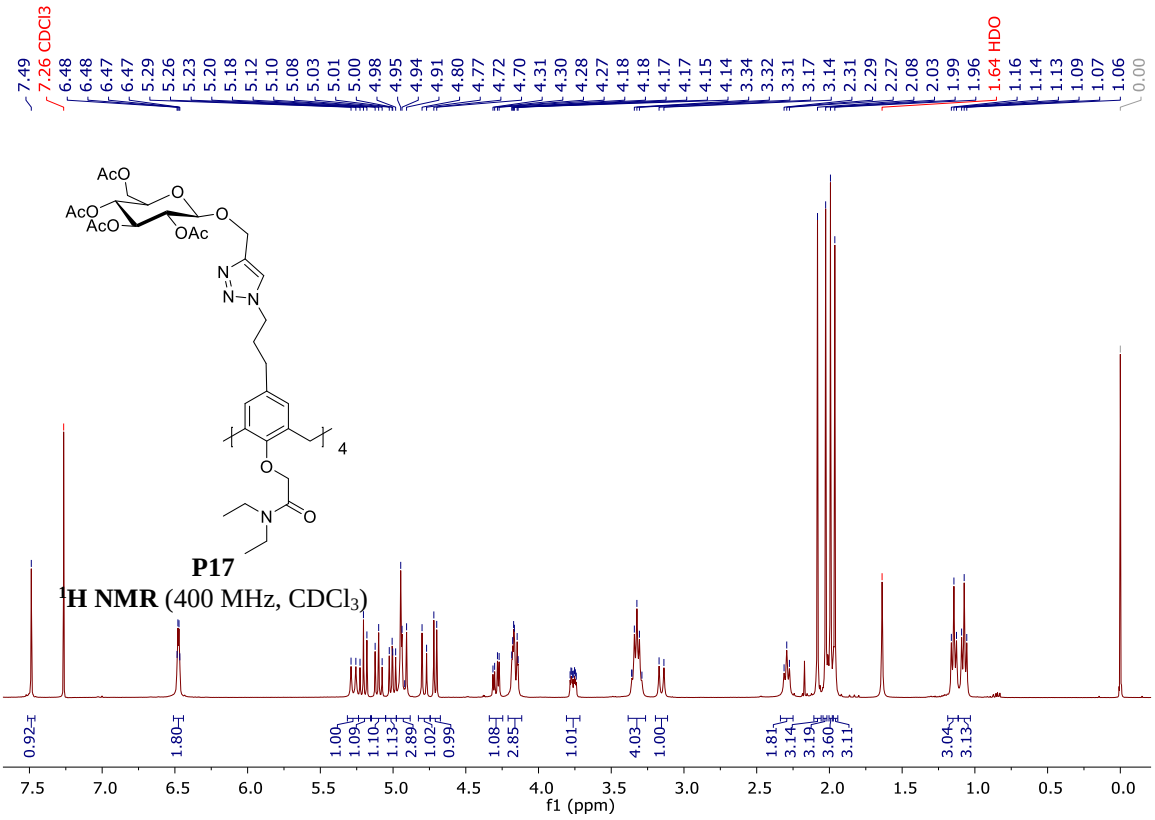
Slika D14. ^{13}C NMR spektar spoja **2** u MeOD.



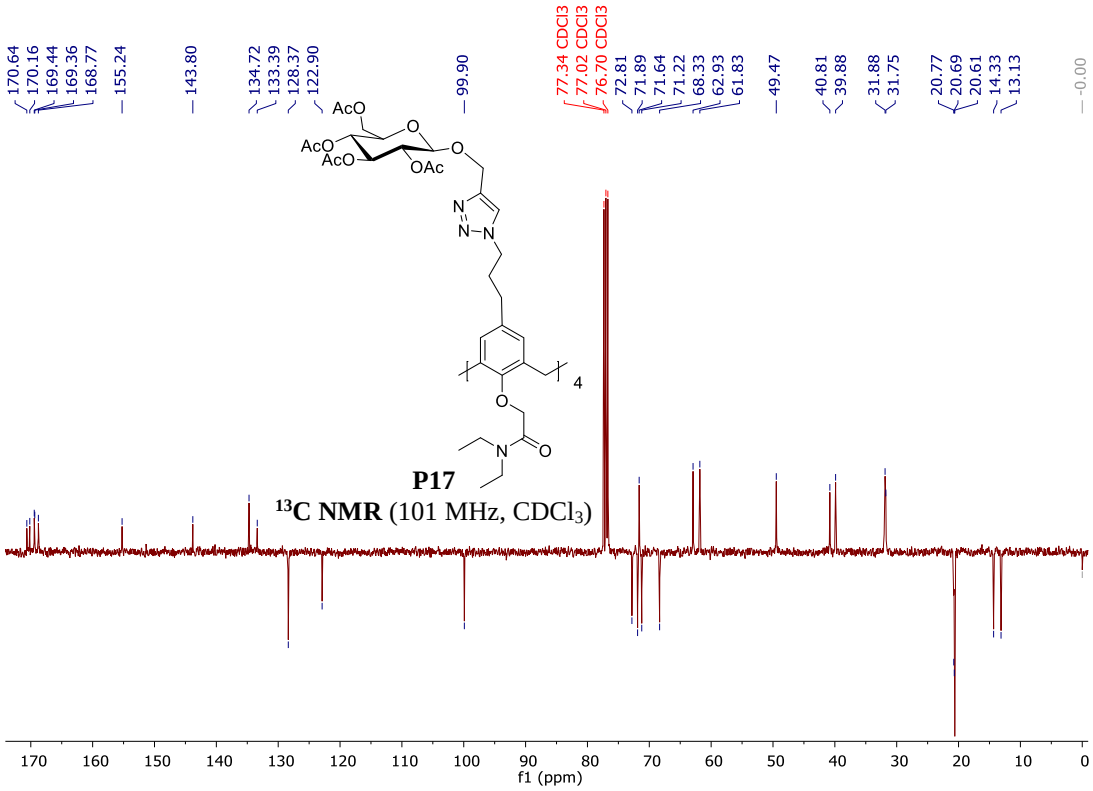
Slika D15. ^{1}H NMR spektar spoja **P16** u $CDCl_3$.



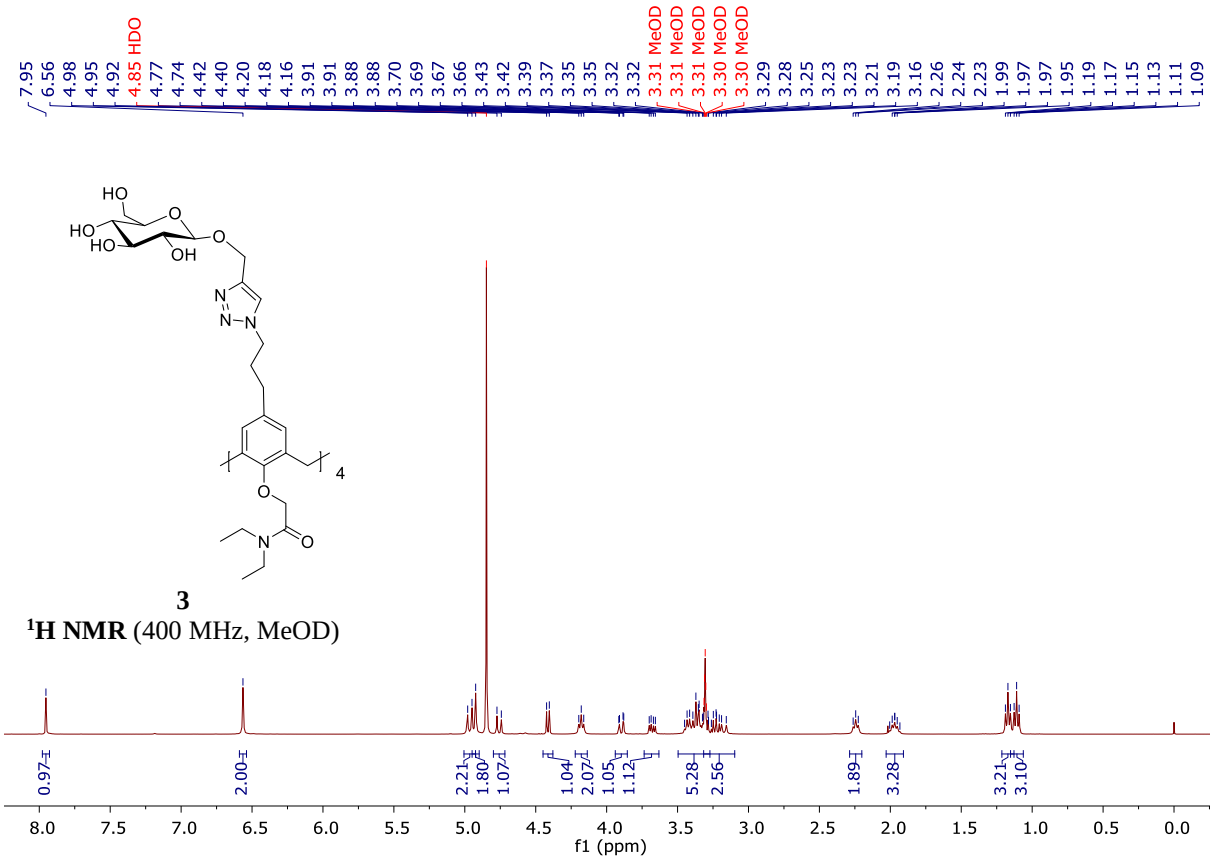
Slika D16. ^{13}C NMR spektar spoja **P16** u $CDCl_3$.



Slika D17. ^{1}H NMR spektar spoja **P17** u $CDCl_3$.



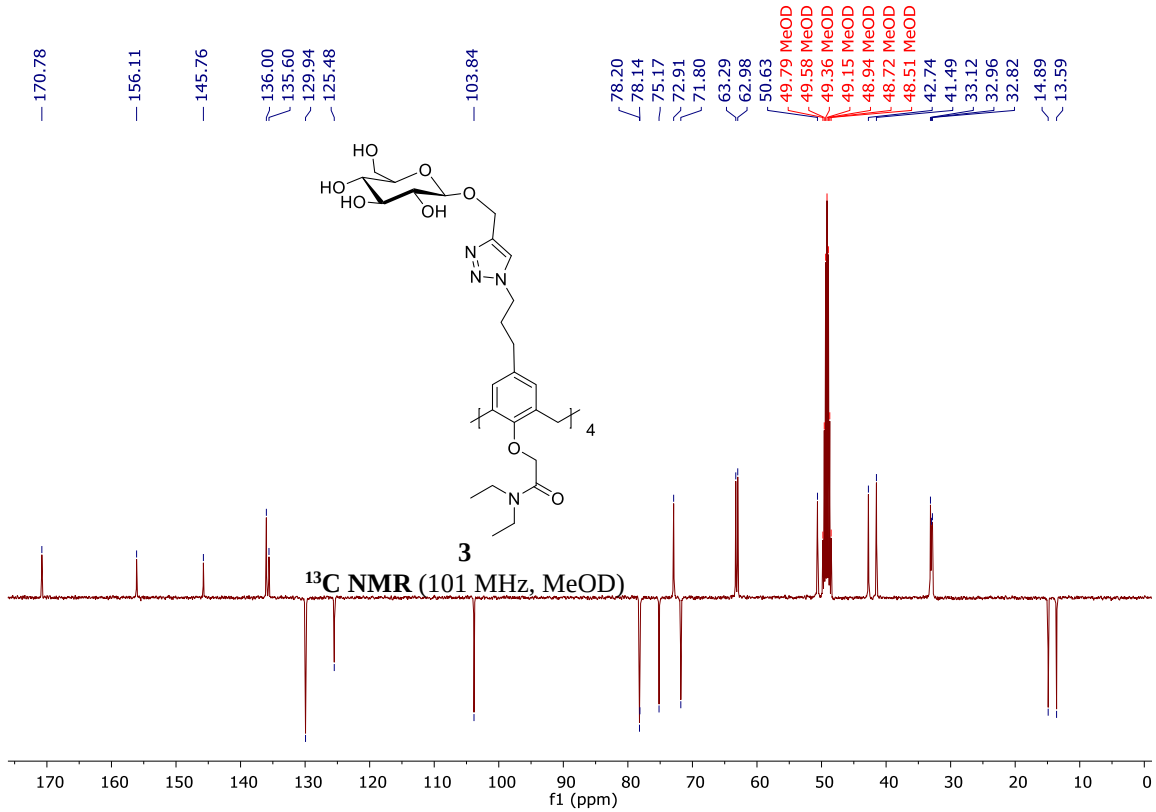
Slika D18. ^{13}C NMR spektar spoja **P17** u $CDCl_3$.



3

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD)

Slika D19. ^{1}H NMR spektar spoja **3** u MeOD.



Slika D20. ^{13}C NMR spektar spoja **3** u MeOD.

8.2. POPIS OZNAKA KRATICA I SIMBOLA

9-BBN	9-borabiciklo[3.3.1]nonan
AcOH	octena kiselina
Bn	benzil
BnCl	benzil-klorid
Da	Dalton, atomska jedinica mase
DBU	1,8-diazabiciklo[5.4.0]undek-7-en
DEAD	dietilazodikarboksilat
DIPEA	*N*,*N*-diizopropiletilamin
DCM	diklormetan
DMF	*N*,*N*-dimetilformamid
DMSO-d_6	deuterirani dimetilsulfoksid
DPPA	difenilfosforil-azid
EtOAc	etil-acetat
Et_2O	dietil-eter
HRMS	spektrometrija masa s visokim razlučivanjem
HCl	klorovodična kiselina
MEM	2-metoksietoksimetil
m/z	omjer mase i naboja
NMR	spektroskopija nuklearne magnetske rezonancije
Pd / C	paladij na ugljiku
PTC	*Phase-transfer catalyst*
ppm	dijelova na milion (eng. *parts per million*)
TBABr	tetrabutilamonijev bromid
p-TsOH	*p*-toluensulfonska kiselina
TMS	tetrametilsilan
δ / ppm	kemijski pomak u ppm