



Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Marija Cvetnić, Jerko Meštrović

Sinteza glukoznog derivata kaliks[4]arena i njegovo kompleksiranje alkalijskih kationa

Zagreb, 2018.

Ovaj rad izrađen je u Zavodu za fizikalnu kemiju Kemijskog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom dr. sc. Nikole Cindre i doc. dr. sc. Josipa Požara i predan je na natječaj za dodjelu Rektorove nagrade u akademskoj godini 2017./2018.

Zahvale

Srdačno se zahvaljujemo svojim mentorima, dr. sc. Nikoli Cindri i doc. dr. sc. Josipu Požaru, na danoj prilici za rad i na tome što su nas naučili kako raditi, razmišljati, zaključivati, pisati. Hvala im na uloženom trudu, neiscrpnom strpljenju, neograničenoj susretljivosti, brojnim savjetima, i stalnoj podršci svake vrste: zbog Vas je $\Delta_r G$ ovog procesa bio < 0 !

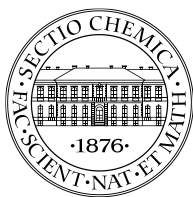
Zahvaljujemo i svim djelatnicima Zavoda za fizikalnu kemiju na vrlo ugodnoj i poticajnoj radnoj atmosferi. Osobito hvala asistentici Katarini Leko na udijeljenim savjetima i pomoći, na velikoj brižnosti i svekolikoj potpori u našem radu, ali i izvan njega. Toplo se nadamo da joj uloga dadilje nije teško pala ☺.

Veliko hvala našim kolegama i prijateljima, posebno: Karli, Pauli, Adriani, Katarini, Klaudiji, Mariji, Ani, Vigoru, kao i Tajani, Vedranu, Luji, Marinu... Hvala uvijek veselom i poletnom „titracijskom društvu“ – Andrei (*Au* u svakom mogućem smislu) i Tamari; njihova je predanost radu inspirativna i zarazna.

I na kraju, hvala našim obiteljima bez čije ljubavi i potpore ne bismo bili tu gdje sada jesmo. Hvala majkama na toplim i uvijek ugodnim, očevima pak na snažnim i ohrabrujućim riječima, a braći što koračaju kroz život s nama.

Sadržaj

| | |
|---|-----------|
| SAŽETAK | V |
| ABSTRACT | VI |
| § 1. UVOD | 7 |
| § 2. LITERATURNI PREGLED | 4 |
| 2.1. Kaliksareni | 4 |
| 2.2. Sinteza i svojstva kaliksarena i njihovih amidnih derivata | 5 |
| 2.3. Glikokonjugacija kaliks[4]arena i priprava u vodi topljivih receptora | 7 |
| 2.4. Konstante stabilnosti kompleksa | 13 |
| 2.4.1. <i>Izotermna mikrokalorimetrija</i> | <i>14</i> |
| 2.4.2. <i>UV-Vis spektrometrija</i> | <i>16</i> |
| § 3. EKSPERIMENTALNI DIO | 17 |
| 3.1. Materijali | 17 |
| 3.2. Instrumentne metode | 18 |
| 3.3. Sinteza spojeva | 19 |
| 3.3.1. <i>Sinteza 5,11,17,23-tetra-tert-butil-25,26,27,28-tetra(etiloksikarbonilmetoksi) kaliks[4]arena (1)¹⁵</i> | <i>19</i> |
| 3.3.2. <i>Sinteza 5,11,17,23-tetra-tert-butil-25,26,27,28-tetra(karboksimetoksi) kaliks[4]arena(2)¹⁵</i> | <i>20</i> |
| 3.3.3. <i>Sinteza N-(2-kloroetil)-N-metilamin hidroklorida (3)⁴⁷</i> | <i>20</i> |
| 3.3.4. <i>Sinteza N-(2-azidoetil)-N-metilamina (4)⁴⁷</i> | <i>21</i> |
| 3.3.5. <i>Sinteza 5,11,17,23-tetra-tert-butil-25,26,27,28-tetra (N-metil-N-(2-azidoetil)aminokarbonilmetoksi)kaliks[4]arena (5)</i> | <i>21</i> |
| 3.3.6. <i>Sinteza 5,11,17,23-tetra-tert-butil-25,26,27,28-tetra(N-metil-N-(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 (6)</i> | <i>22</i> |
| 3.3.7. <i>Sinteza 5,11,17,23-tetra-tert-butil-25,26,27,28-tetra(N-metil-N-(2-(4-(((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroksi-6-(hidroksimetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)aminokarbonilmetoksi)kaliks[4]arena (L)</i> | <i>23</i> |
| § 4. REZULTATI I RASPRAVA | 24 |
| 4.1. Sinteza spoja L | 24 |
| 4.2. Kompleksiranje alkalijskih kationa s ligandom L | 26 |
| 4.2.1. <i>Kompleksiranje alkalijskih kationa u vodi</i> | <i>26</i> |
| 4.2.2. <i>Kompleksiranje alkalijskih kationa u metanolu</i> | <i>29</i> |
| 4.2.3. <i>Kompleksiranje alkalijskih kationa u formamidu</i> | <i>36</i> |
| 4.3. Usporedba kompleksacijskih afiniteta neutralnih glikokaliksarena | 43 |
| § 5. ZAKLJUČAK | 47 |
| § 6. LITERATURNI IZVORI | 50 |
| § 7. DODATAK | XV |
| § 8. ŽIVOTOPIS | XX |



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Kemijski odsjek

SAŽETAK

Sinteza glukoznog derivata kaliks[4]arena i njegovo kompleksiranje alkalijskih kationa

Marija Cvetnić, Jerko Meštrović

Uvođenjem šećernih podjedinica na donji obod kaliks[4]arena s efikasnim veznim mjestom za alkalijske katione pripremljen je kaliksarenski derivat **L** topljiv u vodi. Sinteza spojeva provedena je nizom reakcija polazeći od *p*-tert-butilkaliks[4]arena. Glikozilacija je provedena bakrom kataliziranom cikloadicijom alkina i azida, a amidne skupine uvedene su standardnim sintetskim postupcima. Kalorimetrijskim i spektrofotometrijskim titracijama istražene su odgovarajuće reakcije kompleksiranja u tom otapalu, kao i u metanolu i formamidu. Određene su konstante stabilnosti kompleksa te standardne entalpije i entropije reakcija kompleksiranja. Kompleksacijska svojstva spoja **L** uspoređena su s onima analognog glikokonjugata koji sadrži osam glukoznih podjedinica. Receptor **L** vrlo dobro veže alkalijske katione u svim ispitanim otapalima, a najveći afinitet pokazuje prema Na^+ . 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 spojem padaju u nizu $\text{Na}^+ > \text{K}^+ > \text{Li}^+ > \text{Rb}^+$ u metanolu i formamidu. Kompleks LiL^+ stabilniji je od kompleksa KL^+ u vodi. Kompleksiranje cezijeve iona nije primijećeno niti u jednom od ispitanih otapala. Reakcije alkalijskih kationa s istraženim makrociklom entalpijski su kontrolirane, a standardne reakcijske entropije negativne su u svim slučajevima, osim za kompleksiranja Li^+ u metanolu. Opaženi utjecaj broja glukoznih podjedinica na stabilnost kompleksa posljedica je zanimljivog odnosa reakcijskih entalpija i entropija, posebice u vodi i metanolu.

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

Mentori: dr. sc. Nikola Cindro, doc. dr. sc. Josip Požar



University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Chemistry

ABSTRACT

Synthesis of Calix[4]arene Glucose Derivative and Its Complexation of Alkali Metal Cations

Marija Cvetnić, Jerko Meštrović

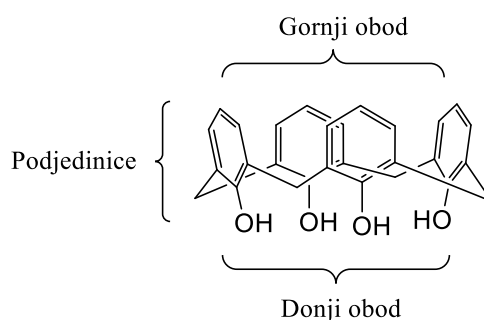
Novel, water-soluble calix[4]arene derivative (**L**) bearing efficient binding sites for alkali-metal cations was prepared. Glucose units were embedded in its structure as neutral hydrophilic fragments which enable solubility in water. Synthesis was carried out through a series of reactions starting from *p*-*tert*-butylcalix[4]arene. Glycosylation was performed using copper catalyzed alkyne azide cycloaddition, whereas amide groups were introduced utilizing standard techniques in calixarene chemistry. The thermodynamics of complexation reactions with alkali-metal cations in water, methanol and formamide was explored. Stability constants of 1:1 complexes, as well as standard complexation enthalpies and entropies were determined. The affinity of compound **L** towards studied cations was compared with that of analogous glycoconjugate possessing eight glucose subunits. Receptor **L** binds alkali-metal cations rather well in all investigated solvents. 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. The stability constants of complexes decreased in the following order: $\text{Na}^+ > \text{K}^+ > \text{Li}^+ > \text{Rb}^+$ in methanol and formamide, whereas the stability of LiL^+ exceeded that of KL^+ in water. The binding of largest Cs^+ was not observed. All complexation reactions were enthalpically controlled. The standard complexation entropies were unfavourable in all cases except for lithium cation complexation in methanol. The considerable solvent effect of triazole-glucose subunits on the complexation equilibria was proven to be an interesting interplay between the transfer enthalpies and entropies of the reactants and the complexes formed, especially in water and methanol.

Keywords: calix[4]arene, glycosylation, ionic receptors, stability constant, water

Mentors: Dr. Nikola Cindro, Research Associate; Dr. Josip Požar, Assistant Professor

§ 1. UVOD

Kaliksareni su ciklički oligomeri koji se sastoje od fenolnih podjedinica povezanih metilenskim mostovima u *ortho* položajima u odnosu na hidroksilnu skupinu (slika 1).¹ Broj podjedinica u navedenim spojevima može biti od četiri do čak deset, međutim najzastupljeniji su kaliks[4]areni i kaliks[6]areni, budući da je njihova priprava nešto jednostavnija od onih s većim brojem monomera.¹ Veći reakcijski prinosi mogu se postići korištenjem *p-tert*-butilfenola kao polaznog spoja, zbog čega derivati kaliksarena na gornjem obodu često imaju vezanu *tert*-butilnu skupinu.^{1,2} Navedeni spojevi istražuju se već dugi niz godina kao potencijalni receptori iona i neutralnih kemijskih spojeva. Naime, na donji je obod makrocikla relativno lako uvesti različite funkcionalne skupine s atomima koji dobro vežu različite ionske i neutralne kemijske vrste.³⁻⁵ S druge strane, voluminozne *tert*-butilne skupine onemogućuju slobodnu rotaciju fenolnih podjedinica oko pseudo-ravnine prstena, održavajući receptor u konformaciji stošca, koja je najpovoljnija za kompleksiranje.^{1,2} Dodatno, neutralne molekule mogu s kaliksarenima tvoriti i inkluzijske komplekse, ostvarujući interakcije s benzenskim prstenovima u hidrofobnoj šupljini makrocikla.⁶⁻⁹ Valja napomenuti da se i gornji kaliksarenski obod također može funkcionalizirati,¹⁰⁻¹⁵ čime se znatno povećava i broj potencijalnih receptora koji se mogu prirediti iz jednostavnih kaliksarena.



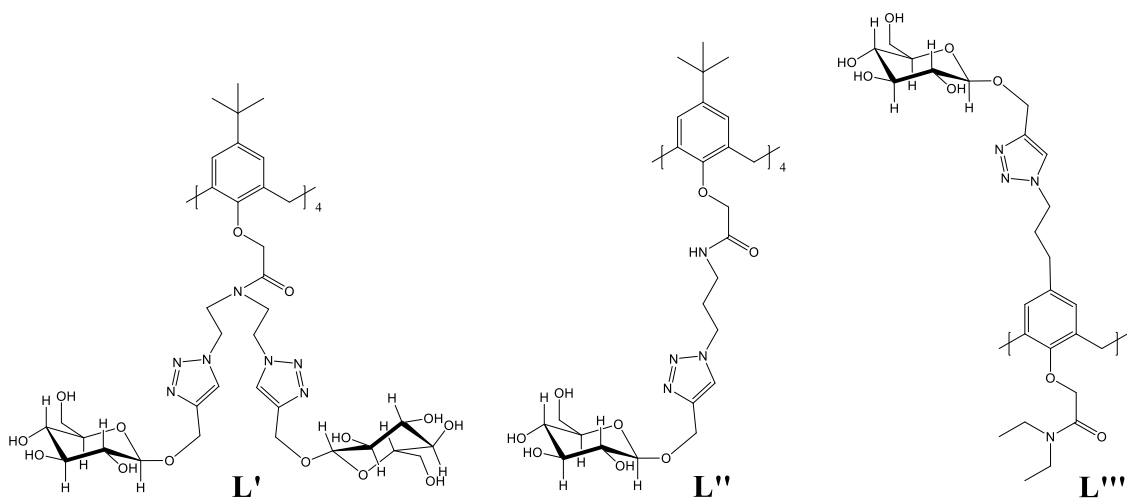
Slika 1. Strukturna formula kaliks[4]arena.

Jedno od najistraživanijih svojstava derivata kaliksarena zasigurno je vezanje iona metala.^{16,17} Interakcije receptora i iona ostvaruju se putem koordinacije metalnih iona donorskim atomima najčešće smještenim na donjem obodu kaliksarena. Vezanje se može pratiti različitim analitičkim metodama (primjerice UV-Vis i NMR spektroskopijom,

potenciometrijom, konduktometrijom, fluorimetrijom, kalorimetrijom), a obradom eksperimentalnih podataka mogu se odrediti konstante stabilnosti nastalih kompleksa, odnosno standardni termodinamički parametri kompleksiranja koji definiraju stabilnost produkata reakcije.¹⁸ Poznavanje tih veličina i razumijevanje njihove povezanosti sa strukturom kaliksarena može poslužiti za daljnji dizajn liganada poboljšanih svojstava.

Istraživanjem različitih derivata kaliksarena ustanovljeno je da su najefikasniji receptori alkalijskih i zemnoalkalijskih kationa tercijarni amidi.^{19–22} U koordiniranju kationa sudjeluju eterski i karbonilni kisikovi atomi, a variranjem supstituenata na amidnom dušikovom atomu te broja fenolnih podjedinica u prstenu može se utjecati na selektivnost i afinitet ove klase makrocikličkih spojeva.^{19–23} Većina je spomenutih istraživanja provedena u organskim otapalima zbog slabe topljivosti kaliksarena u vodi. Naime, ranije poznati, i u vodi topljivi sulfonatni derivati kaliksarena, u tom su otapalu prisutni kao pentaanioni, zbog čega neselektivno vežu katione.^{24,25} Dodatno, stabilnost nastalih kompleksa je pH-ovisna, a za vezna mjesta mogu kompetirati i prisutni protuioni.²⁵

Kako bi se otklonili spomenuti nedostaci kaliksarena kao potencijalnih receptora za alkalijske i zemnoalkalijske katione u vodi, nedavno su priređeni odgovarajući glikokonjugati s tercijarnoamidnim veznim mjestom za katione na donjem obodu prstena (slika 2).

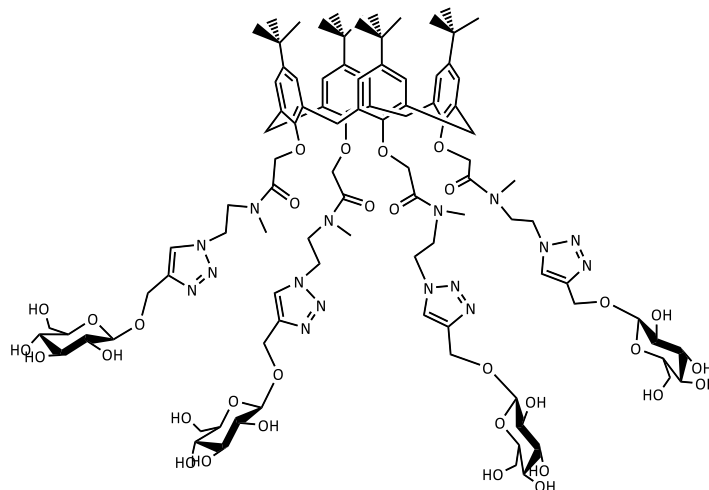


Slika 2. Strukturne formule glikokaliksarenâ s veznim mjestom za kompleksiranje kationa.¹⁵

Uvođenjem hidrofilnih šećernih podjedinica postignuta je zadovoljavajuća topljivost receptora, kako u vodi, tako i u većini polarnih organskih otapala. Kompleksacijska svojstva priređenih spojeva istražena su u vodi, metanolu i formamidu; otapalima koja mogu stvarati intra- i intermolekulske vodikove veze različitih jakosti^{26,27} te koja različito solvativiraju ionske

vrste i polarne funkcionalne skupine.²⁸ Spoj **L'** pritom se pokazao kao iznimno efikasan ligand za prvu i drugu skupinu kationa u sva tri navedena otapala.¹⁵

Kako bi se dodatno istražila uloga triazolno-glukočnih podjedinica u procesu kompleksiranja, u okviru ovog rada pripremljen je glikokonjugat kaliks[4]arena (**L**) sa tercijarnoamidnim veznim mjestom koji sadrži četiri navedene podjedinice (slika 3).



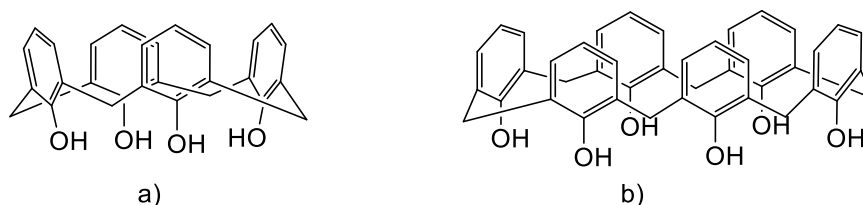
Slika 3. Strukturna formula istraživanog derivata kaliksarena (**L**).

Reakcije kompleksiranja alkalijskih kationa spojem **L** istražene su u vodi, metanolu i formamidu uporabom izotermne mikrokolorimetrije i UV spektrofotometrije. Dobiveni termodinamički parametri kompleksiranja uspoređeni su s onima određenima za analogni amidni derivat kaliksarena koji sadrži osam triazolno-glukočnih podjedinica te s odgovarajućim parametrima dobivenima za strukturni izomer liganda **L** kod kojeg se triazolno-glukočne podjedinice nalaze na gornjem obodu. Detaljno je ispitan utjecaj solvatacije na istraživane reakcije kompleksiranja.

§ 2. LITERATURNI PREGLED

2.1. Kaliksareni

Otkriće kaliksarena može se povezati s razvojem polimerne kemije. Jedan od prvih sintetiziranih polimera bio je bakelit, koji je linearni oblik kaliksarena, a dobiven je reakcijom fenola i formaldehida.¹ Prilikom tih istraživanja dobivene su i male količine bijele tvari s visokim talištem za koje se dosta godina kasnije ispostavilo da su upravo kaliksareni. Osim metilenskih skupina mogu biti povezane i s heteroatomima poput sumpora.²⁹ Kontrolom sintetskih uvjeta moguće je dobiti kaliksarene s određenim brojem podjedinica. Najčešće se susreću kaliks[4]areni, kaliks[6]areni (slika 4) i kaliks[8]areni zbog vrlo jednostavne pripreve iz *p-tert*-butilfenola.^{1,30-32} Taj spoj pokazao se kao najbolji prekursor jer je u usporedbi s ostalim para-supstituiranim fenolima davao najviša iskorištenja kod pripreve kaliksarena. Iz tog razloga dosta derivata u svojoj strukturi ima u para položaju *tert*-butilnu skupinu.



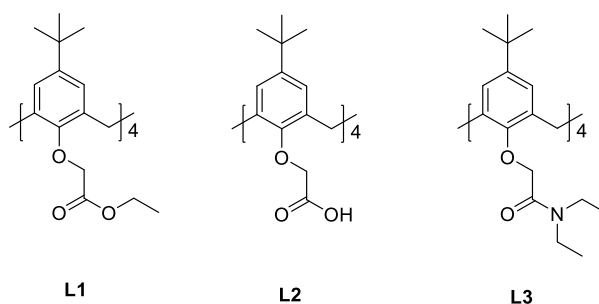
Slika 4. Struktura a) kaliks[4]arena i b) kaliks[6]arena.

Spojevi su vrlo zanimljivi već dugi niz godina zbog šupljine koja se formira ciklizacijom monomernih jedinica u oligomer. Ta šupljina može vezati razne molekule pa čak i molekule otapala. Navedemo je svojstvo kaliksarena opaženo u samim počecima njihova istraživanja kod kaliks[4]arena, a optimizirana metoda sinteze, o kojoj će kasnije biti govora, rezultira upravo nastankom inkluzijskog kompleksa s molekulom toluena koja se kasnije uklanja. Na strukturi razlikujemo gornji i donji obod kaliksarena. Donjim obodom smatraju se fenolne OH skupine, dok gornji obod čine C atomi u para položaju u odnosu na hidroksilne skupine. Oba oboda mogu se kemijskim transformacijama modificirati u druge spojeve. Konkretna transformacija ovisi o željenim strukturnim i kemijskim svojstvima. Tako je, primjerice, vezanjem dodatnih donorskih kisikovih atoma na donji obod moguće dobiti efikasne receptore za katione alkalijskih metala.⁹ S druge strane formilacijom gornjeg oboda dobiva se nova funkcionalna skupina koja se može dalje prevesti u čitav niz spojeva.³³

2.2. Sinteza i svojstva kaliksarena i njihovih amidnih derivata

Kaliks[4]aren dobiva se zagrijavanjem smjese *p*-*tert*-butilfenola, formalina i katalitičke količine natrijeva hidroksida. Na taj način nastaje „prekursor“ koji se zatim refluksira u difenil-eteru pri čemu nastaje kaliks[4]aren. Spoj se pročišćava prekrizacijom iz toluena iz kojeg kristalizira kao kompleks s jednom molekulom toluena. Otopalo se uklanja iz šupljine zagrijavanjem uz visoki vakuum.³⁰

Daljnijim razvojem primjene derivata kaliksarena uočeno je kako oni mogu kompleksirati metalne katione.^{16,17} Konstante stabilnosti takvih kompleksa ovise o mnogo faktora kao što su naboj kationa, komplementarnost ionskog radijusa kationa s veličinom šupljine, otapalo u kojem se izvodi reakcija te funkcionalne skupine vezane na kaliksaren.²³ Sami kaliksareni slabo vežu katione alkalijskih metala jer su jedini donorski atomi prilikom koordinacije kationa fenolne skupine međusobno povezani cirkularnim vodikovim vezama. Ubrzo je uočeno kako funkcionalizacija donjeg oboda s dodatnim donorskim atomima bitno poboljšava kompleksacijska svojstva spoja. Jedan od prvih primjera bilo je vezanje etil-bromoacetata u modificiranoj Williamsonovoj sintezi na kaliks[4]arenu pri čemu nastaje spoj **L1** (slika 5).³⁴

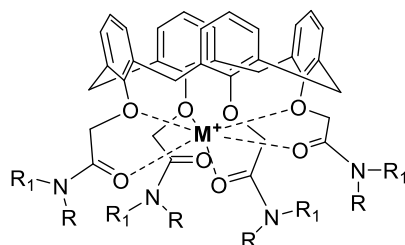


Slika 5. Struktura spojeva **L1–3**.

Na ovaj način uvedeno je osam kisikovih atoma koji mogu koordinirati metalni kation i to 4 eterska i 4 karbonilna. Uz njih se nalaze i dodatna 4 esterska atoma koji ne sudjeluju u koordinaciji kationa. Spoj **L1** može se dalje hidrolizom prevesti u tetrakiselinu **L2**. Kiselina se reakcijom s tionil-kloridom prevodi u kiselinski tetraklorid koji u reakciji s različitim aminima može dati amidne derivate. Upravo tercijarnoamidni derivati poput spoja **L3** pokazali su se kao jedni od najefikasnijih receptora za vezanje kationa alkalijskih metala. Konstanta stabilnosti kompleksa Na^{3+} u metanolu iznosi 9,8 na logaritamskoj skali.⁹

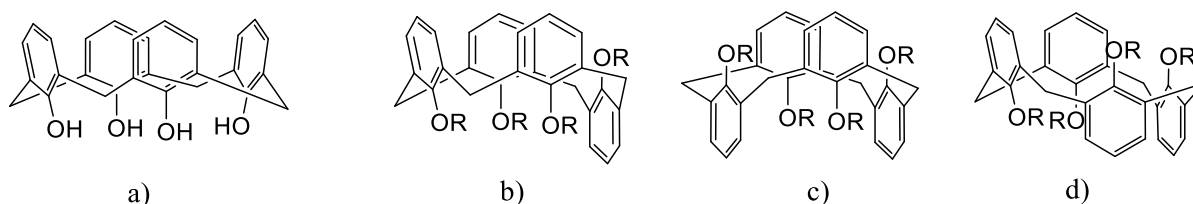
Koordinacija metalnog kationa odvija se pomoću eterskih i karbonilnih kisikovih atoma kako je prikazano na slici 6. U idealnom slučaju koordinacijski broj je osam što znači da su svi kisikovi atomi uključeni u proces kompleksiranja, međutim, znatno češće je taj broj

sedam. Među ionima alkalijskih metala natrijev kation s gotovo svim spojevima kaliks[4]arena stvara najstabilnije komplekse zbog toga što je njegov ionski radijus najprikladniji za vezno mjesto koje tvori većina kaliks[4]arena.^{20,23} Za razliku od tercijarnih amida sekundarni amidi formiraju znatno slabije komplekse zbog prisutnosti intramolekulske cikličke vodikove veze između sekundarnih amidnih podjedinica.³⁵ Kod te vrste spojeva kompleksiranje prvo zahtijeva kidanje vodikovih veza i reorijentaciju karbonilnih kisikovih atoma kako bi sudjelovali u koordinaciji metalnih kationa. Ovaj proces je energijski zahtjevan i zato su kompleksi s metalnim kationima koje ti spojevi tvore karakterizirani znatno nižim konstantama stabilnosti. Konstante stabilnosti oksimetilkarbonilnih derivata padaju u smjeru tercijarni amid > keton > ester > sekundarni amid što se može pripisati razlici u bazičnosti karbonilnog kisika zbog utjecaja supstituenata na njemu.³⁶



Slika 6. Kompleks metalnog kationa i tercijarnog amidnog derivata kaliks[4]arena.

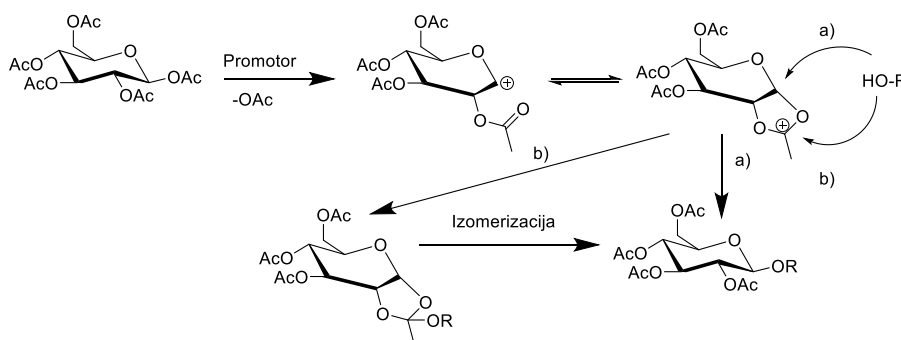
Značajnu ulogu u kemiji kaliksarena ima konformacijska sloboda između podjedinica. Za razliku od nekih drugih makrocikličkih sustava poput kurkubiturila, fenolne podjedinice kaliksarena imaju rotacijsku slobodu oko metilenskih skupina. Rotacija kroz donji obod odvija se kad se prekinu cikličke intramolekulske vodikove veze između podjedinica što se može provesti zagrijavanjem, dodatkom kompeticijskog protičnog otapala ili kovalentnom modifikacijom tj. ugradnjom skupine koja je dovoljno mala da se rotacija može odvijati. Tako primjerice tetrametilni eter kaliks[4]arena postoji u otopinama kao ravnotežna smjesa različitih konformera. Najpoznatije konformacije kaliks[4]arena su konformacija stošca, djelomičnog stošca, 1,3-alternirajuća i 1,2-alternirajuća (slika 7). Konformacija stošca najbolja je za kompleksiranje zbog međusobne orijentacije atoma koji sudjeluju u tom procesu. Nakon što na donji obod kovalentno veže neka skupina koja je dovoljno velika (lanci dulji od etilnog), molekula ostaje u toj konformaciji jer se više ne može dogoditi rotacija kroz unutrašnjost šupljine. Ishod reakcije u stereokemijskom smislu kontrolira se uglavnom reakcijskim uvjetima (otapalo, temperatura, baza...).



Slika 7. Konformacijski izomeri kaliks[4]arena.

2.3. Glikokonjugacija kaliks[4]arena i priprava u vodi topljivih receptora

Reakcije glikozilacije, odnosno uvođenja molekule šećera na neku drugu molekulu, mogu se provesti na različite načine kao što su Koenings-Knorr metoda ili trikloracetimidna sinteza te slične metode koje uključuju aktivaciju anomernog C atoma nakon čega slijedi supstitucija odlazne skupine s nekim nukleofilom. Ove metode pogodne su kod manjih molekula te u slučajevima kad se transformacija događa samo na jednom dijelu molekule. Kod kaliksarena je problem u tome što se reakcija događa na više mjesta unutar molekule što za posljedicu može imati nastanak kompleksnih smjesa ukoliko reakcija nije dovoljno efikasna.³⁷ Drugim riječima, ako postoje četiri mjesta na kojima se treba vezati šećerna podjedinica na kaliksaren, a reakcija glikozilacije ima iskorištenje oko 70 % po pojedinoj skupini onda je ukupno iskorištenje oko 20 % te nastaje čitav niz parcijalno derivatiziranih molekula koje je teško odvojiti od ciljanog produkta. Drugi problem predstavlja stereokemijski ishod reakcija glikozilacije (slika 8).



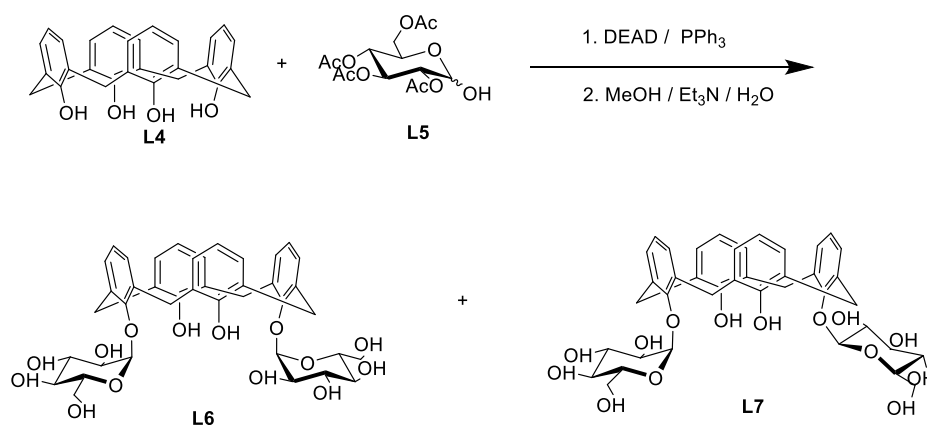
Slika 8. Glikozilacija peracetilirane glukoze uz participaciju susjedne skupine.

Naime supstitucija na anomernom C atomu može rezultirati nastankom α - i β -anomera prilikom formiranja eterske veze odnosno nastankom dva diastereomera. Oni se u slučaju manjih molekula mogu lako odvojiti kromatografijom ili kristalizacijom. Udio pojedinog anomera ovisi o šećeru koji sudjeluje u reakciji i mogućnosti participacije susjedne skupine kao i anomernom efektu. Međutim, većina tih reakcija, iako je stereoselektivna, nije i

stereospecifična. Na slici 8 prikazana je glikozilacija peracetilirane glukoze koja je komercijalno dostupna, a može se dobiti zagrijavanjem glukoze u acetanhidridu uz dodatak natrijeva acetata.³⁸ Dodatkom promotora, koji je najčešće neka Lewisova kiselina poput borovog trifluorida, nastaje na anomernom C atomu karbokation koji bi mogao biti jednako podložan nuklofilnom napadu s obje strane da ne postoji utjecaj susjedne acetatne skupine. Ukoliko te skupine ne bi bilo ili bi bila prisutna neka druga zaštita poput benzilnog etera nastale bi podjednake količine oba anomera. Međutim, susjedna acetatna skupina formira acetalni intermedijer koji s jedne strane usmjerava napad prema nastanku beta anomera, dok s druge strane omogućava nastanak ortoestera koji kasnije izomerizira upravo u beta anomer. Na ovaj način oba nukleofilna napada završavaju nastankom beta anomera. Nažalost, čak i u ovim uvjetima, nastaje mala količina alfa anomera nukleofilnim napadom na suprotnu stranu karbokationa i taj anomer se kasnije mora odvojiti.

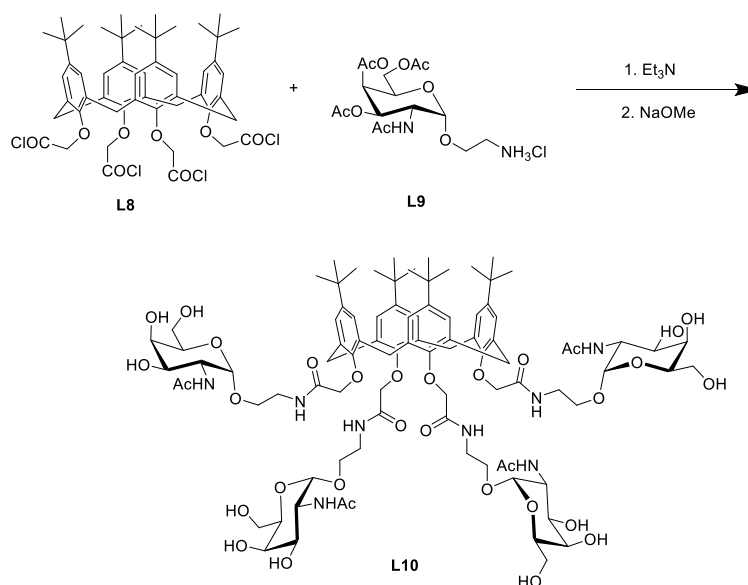
Reakcije glikozilacije prvi su puta provedene na kaliksarenima još prije više od dvadeset godina (slika 9).³⁹ Kao glikozidni donor korištena je tetraacetilirana glukoza **L5** koja je u Mitsunobuovoj reakciji vezana na slobodni kaliksaren. Osim što je bio prvi uspješni primjer pripreve ovih spojeva, sam protokol nije dalje korišten jer su iskorištenja bila jako niska, a nastala je kompleksna smjesa u kojoj su između ostalog morali odvajati i dijastereomere **L6** i **L7**, što je kod kaliksarena dosta teško, imajući na umu maleni broj metoda kojima se separacija može provesti.

Kasnije su acetatne zaštite skinute dodatkom baze te se utvrdilo kako spojevi **L6** i **L7** nisu dovoljno topljivi u vodi. Inicijalni plan bio je provesti biološka ispitivanja s tim spojevima u vodi. Međutim, zbog njihove slabe topljivosti, isprobane su druge metode pripreve viših glikozidnih derivata poput tetraglikozidiranog.



Slika 9. Sinteza derivata **L6** i **L7**.

Kako bi se izbjegao problem nastanka diastereizomera u tim reakcijama, ubrzo su se krenule primjenjivati strategije u kojima su glikozidni donori priređeni glikozilacijom šećera s nekom manjom skupinom koja je služila kao poveznica dvaju molekulskih fragmenata, a koja je imala već ranije definiranu konfiguraciju na anomernom C atomu. Među prvim takvim derivatima bio je i spoj **L10** (slika 10).⁴⁰

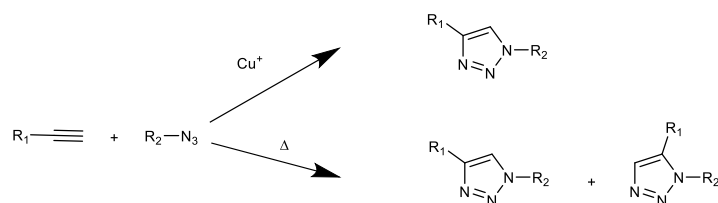


Slika 10. Sinteza spoja **L10**.

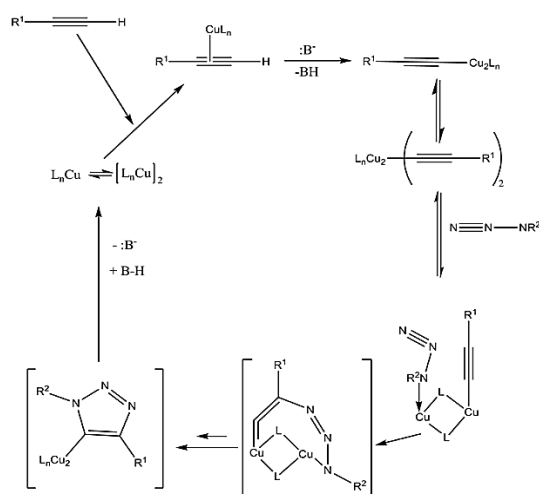
U ovome slučaju ranije spomenuta tetrakiselina **L2** prevedena je u kiselinski klorid **L8** koji je zatim reagirao sa spojem **L9**. Spoj **L9** priređen je kroz par koraka od kojih je jedan bila glikozilacija s kloroetanolom kojemu je kasnije terminalna halogenidna skupina supstituirana azidom i reducirana u amin. Ovaj pristup omogućava da se smjesa anomera koja nastaje u nekom trenutku odvoji, kako bi sama glikozilacija kaliksarena dala što čišći spoj. Kaliksaren i spoj **L9** povezani su amidnom vezom u reakciji amina i kiselinskog klorida. Iako je ta reakcija dosta efikasna, u kemiji kaliksarena pokazalo se kako je ipak potrebno naći efikasniju metodu sinteze s obzirom na ranije spomenuti problem više istih skupina koje moraju reagirati. Jedna takva metoda je i bakrom katalizirana cikloadicija alkina i azida koja se, sad već dulje vremena, koristi za povezivanje raznih molekulskih fragmenata upravo zbog svoje efikasnosti i blagih uvjeta u kojima se provodi (slika 11).⁴¹

U reakciji koja se odvija mehanizmom prikazanim na slici 12 alkin se koordinira na Cu^+ pri čemu se formira kompleks. Na taj kompleks se zatim preko bakra veže i azid te stvara prijelaznu strukturu iz koje nastaje triazolni prsten od kojeg se odcjepljuje bakar. Reakcija rezultira isključivo nastankom 1,4 regioizomera 1,2,3-triazola što je značajan napredak u

odnosu na nekataliziranu verziju te reakcije kojom nastaje smjesa 1,4 i 1,5-izomera i to tek pri povišenim temperaturama (slika 11).



Slika 11. Termička i bakrom katalizirana reakcija alkina i azida.

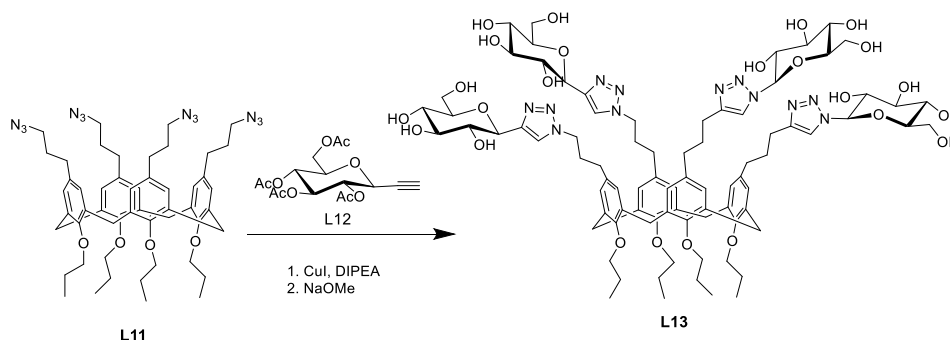


Slika 12. Mehanizam bakrom katalizirane cikloadicije alkina i azida.⁴²

Izvor bakra najčešće su bakrov (I) jodid uz neku bazu koja ga aktivira, ako se reakcija provodi u otapalu poput diklormatana, ili bakrov (II) sulfat uz reducens kao što je natrijev askorbat, ako se reakcija provodi smjesama vode i nekog organskog otapala. Široki spektar primjene koji ova reakcija danas ima posljedica je i samih skupina koje reagiraju u toj reakciji, a koje su u većini drugih reakcija inertne. To znači da se u neku molekulu tijekom višestupanjske sinteze one mogu ugraditi na molekulu tijekom cijelog procesa i mogu biti potpuno inertne sve dok se ne doda neki drugi molekulski fragment u uvjetima koji su prethodno navedeni. Iznimna efikasnost formiranja triazolnog prstena u kataliziranoj verziji omogućila je korištenje ove reakcije u kemiji dendrimera, polimera, povezivanju velikih molekulskih fragmenata kao i u kemiji kaliksarena.

Jedan od prvih kaliksarenskih derivata dobivenih CuAAC reakcijom je spoj **L13** (slika 13).⁴³ U njegovoj sintezi etinilna skupina vezana je na glukozni donor, a tetraazid je uveden na kaliksaren metodom koja će kasnije biti opisana. Propilne skupine koje se nalaze na

donjem obodu azidnog prekursora služe samo za konformacijsku stabilizaciju i česti su motiv u kemiji kaliksarena.



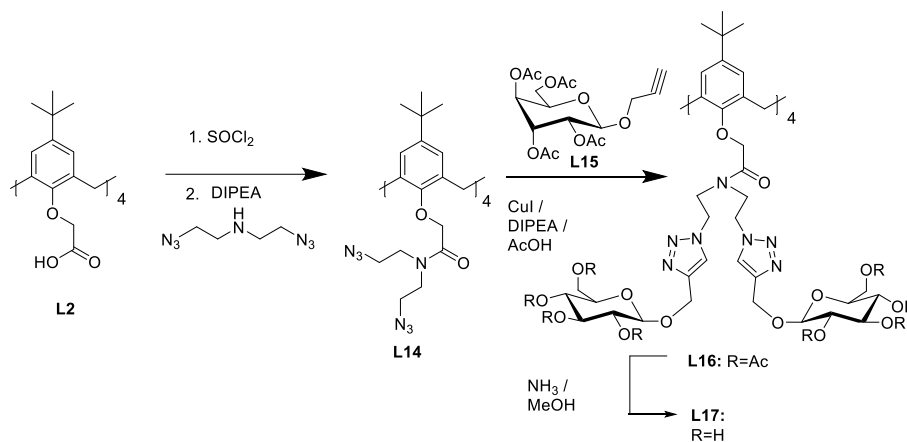
Slika 13. Sinteza spoja L13.

U radu u sklopu kojeg je pripremljen spoj L13 autori su istraživali mogućnost primjene CuAAC reakcije za formiranje velikih molekula iz sterički zahtjevnih supstrata poput kaliksarena i višestruko funkcionaliziranih adamantana. Također su ispitali kakav utjecaj ima zamjena reaktivnih grupa unutar molekule, stoga su uz tetraazidni derivat L11 priredili i derivat koji je umjesto azidopropilnih imao etinilne skupine na gornjem obodu, a reagirao je s azidnim glikozidnim donorom. Uspostavilo se kako je reakcija bitno efikasnija ako molekula sadrži više azidnih nego etinilnih skupina. Kao potencijalni razlog navodi se prejaka korodinacija bakra s više etinilnih skupina, što inhibira reakciju.

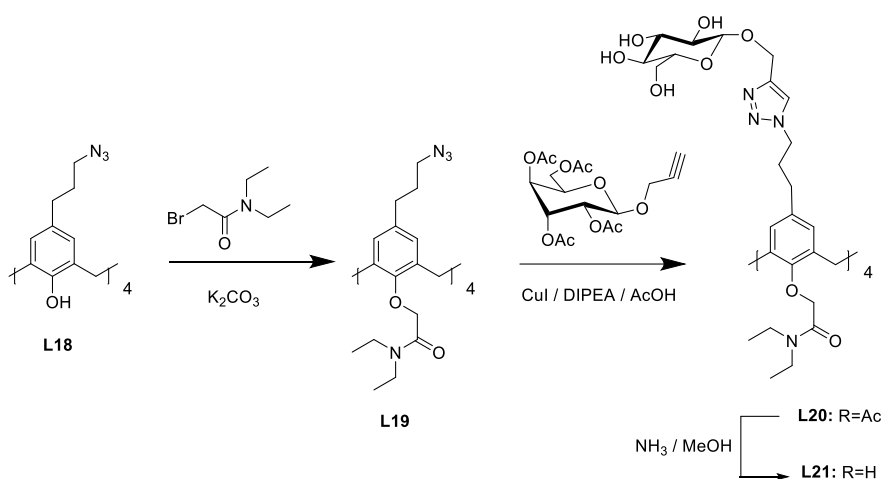
Kako bi se glikokonjugati kaliksarena mogli koristiti kao receptori za ione alkalijskih metala u vodi potrebno je uz uvođenje šećernih jedinica ugraditi i efikasno vezno mjesto. Uvođenje više različitih skupina ili njihovo kombiniranje s ciljem da molekula ima više željenih svojstava, poput u vodi topljivog ionofora, dosta je zahtjevno na molekulama kaliksarena i zato ima malo literaturno poznatih spojeva koji imaju navedena svojstva. Primjer takvih spojeva su nedavno sintetizirane molekule koje su prikazane na slikama 14 i 15.¹⁵ Spoj L17 je tercijarni amid koji ima osam glukoernih jedinica vezanih na donji obod. U sintezi molekule L17 prvo je pripremljen oktaazid L14 reakcijom aktivirane tetrakiseline L2 i bis-azidoetilamina. Na ovaj način formirano je vezno mjesto i ugrađene su skupine koje omogućavaju daljnje vezivanje šećernih jedinica.

U modificiranoj CuAAC reakciji zatim je vezan propargilni glikozid na osam azidnih skupina i formiran je spoj L16 koji je uklanjanjem zaštitnih skupina preveden u konačni, u vodi topljivi, ionofor L17. U sklopu istog istraživanja priređen je i spoj L21 koji ima glukoerne jedinice na gornjem obodu kaliksarena, dok je vezno mjesto na donjem obodu

strukturno identično onome koje posjeduje spoj **L3** koji se pokazao kao jedan od najefikasnijih kaliksarenskih receptora za ione alkalijskih metala (slika 15).



Slika 14. Sinteza spoja **L17**.



Slika 15. Sinteza spoja **L21**.

Sinteza spoja započeta je iz ranije poznatog spoja **L18** koji je priređen nizom reakcija počevši od kaliks[4]arena. Prvo je na donji obod vezan alilni eter koji je u Claisenovoj reakciji prešao na gornji obod. Zatim je na donji obod vezana MOM zaštitna skupina i provedena je hidroborilacija-oksidacija na gornjem obodu. Terminalne hidroksilne skupine propilnog lanca vezanog na gornji obod prevedene su u azid, a uklanjanjem MOM zaštite dobiven je spoj **L18**. U modificiranoj Williamsonovoj sintezi dobiven je spoj **L19**, koji je zatim glikoziliranjem preveden u spoj **L20** i konačno deacetiliranjem u ionofor **L21**. Oba spoja karakteriziraju visoke konstante stabilnosti kompleksa s natrijevim ionom u vodi, s time da je ona sa spojem **L17** za dva reda veličine veća i u vodi iznosi $\lg(K_{\text{Na17}^+} / \text{dm}^3 \text{ mol}^{-1}) = 5,15 \pm 0,02$.¹⁵

2.4. Konstante stabilnosti kompleksa^{18,44}

Reakcija kompleksiranja alkalijskog kationa M^+ i kaliksarena L, pri čemu nastaje kompleks ML^+ , može se opisati sljedećom jednačbom:



Standardna konstanta stabilnosti nastalog kompleksa dana je izrazom:

$$K^\circ = \prod_i a_i^{v_i}, \quad (2)$$

gdje a_i predstavlja relativni aktivitet pojedine vrste prisutne u otopini ($i = M^+, L, ML^+$), koji je s ravnotežnom koncentracijom pojedine vrste povezan izrazom:

$$a_i = \frac{\gamma_i [c_i]}{c^\circ}, \quad (3)$$

pri čemu je γ_i koeficijent aktiviteta pojedine vrste prisutne u otopini, a c° standardna koncentracija. Iz navedenih izraza slijedi da je standardna konstanta nastajanja kompleksa:

$$K^\circ = \frac{\gamma_{ML^+} [ML^+]}{\gamma_{M^+} \gamma_L [M^+][L]} c^\circ, \quad (4)$$

odnosno:

$$K^\circ = \frac{\gamma_{ML^+} c^\circ}{\gamma_{M^+} \gamma_L} K, \quad (5)$$

gdje je K koncentracijska konstanta ravnoteže.

Koncentracijska konstanta stabilnosti bit će iznosom bliska odgovarajućoj standardnoj konstanti ukoliko su otopine reaktanata koje se koriste za njezino određivanje razrijeđene. Dodatno, budući da je ligand L neutralna molekula, naboji kompleksa i slobodnog kationa bit će jednaki zbog čega se, uz pretpostavku da su elektrostatske interakcije otopljene tvari nespecifične, pripadni koeficijenti aktiviteta u jednačbi (5) mogu pokratiti.

Budući da direktno mjerenje ravnotežne koncentracije reaktanata i produkta nije uvijek moguće, one se određuju indirektno mjerenjem neke fizikalne veličine koja ovisi o sastavu reakcijske smjese, odnosno koncentracijama sudionikâ reakcije. U navedenu se svrhu najčešće provode titracijski eksperimenti u kojima se otopine reaktanata miješaju pri različitim omjerima. Tijekom titracije prati se neka koncentracijski ovisna fizikalna veličina

(primjerice apsorbancija, toplina, provodnost, relativni intenzitet fluorescencije) čija se promjena bilježi kao funkcija količine dodanog gosta u otopinu domaćina. Rezultirajuća titracijska krivulja, tzv. *izoterma vezanja*, obrađuje se sukladno matematičkom modelu izvedenom iz stehiometrije vezanja s ciljem dobivanja konstante asocijacije i ostalih željenih fizikalnih veličina koje opisuju reakciju kompleksiranja. U to se svrhu najčešće koriste metode nelinearne regresije pri čemu je koncentracijska konstanta stabilnosti jedan od parametara čija se vrijednost utočnjava.

2.4.1. Izotermna mikrokalorimetrija

Titracijska kalorimetrija je jedina eksperimentalna metoda za određivanje konstanti stabilnosti kompleksa koja omogućuje istovremeno određivanje reakcijske entalpije kompleksiranja. Ukoliko su korištene otopine reaktanata razrijeđene, kalorimetrijski određena $\Delta_r H$ i konstanta ravnoteže istraživane reakcije bit će iznosom bliske odgovarajućim standardnim vrijednostima, stoga se korištenjem temeljnih termodinamičkih relacija:

$$\Delta_r G^\circ = -RT \ln K^\circ \quad (6)$$

$$\Delta_r G^\circ = \Delta_r H^\circ - T \Delta_r S^\circ, \quad (7)$$

mogu odrediti svi standardni termodinamički reakcijski parametri ($\Delta_r X^\circ$, $X = G, H, S$) koji karakteriziraju proces vezanja kationa pri uvjetima konstantnog tlaka i temperature. Naime, određivanje spomenutih reakcijskih veličina drugim eksperimentalnim metodama podrazumijeva poznavanje ovisnosti konstanti stabilnosti o temperaturi.⁴⁴ Kalorimetri koji se koriste za istraživanja toplinskih učinaka kemijskih procesa mogu biti približno adijabatski i približno izotermni (kondukcijski, odnosno kompenzacijski kalorimetri).⁴⁵ U novije se vrijeme za istraživanja reakcija u otopinama, poput onog proveden u okviru ovog rada, češće koriste približno izotermni titracijski kalorimetri.

Kalorimetrijsko određivanje konstanti stabilnosti temelji se na ovisnosti promjene entalpije o dosegu reakcije prema jednadžbi:

$$\Delta_r H = \frac{\Delta H}{\Delta \xi} \quad (8)$$

Doseg reakcije proporcionalan je koncentraciji nastalog kompleksa:

$$\Delta \xi = [\text{ML}^+] V, \quad (9)$$

gdje je V ukupni volumen sustava, a $[\text{ML}^+]$ koncentracija nastalog kompleksa.

Koncentracijska konstanta ravnoteže K može se zapisati pomoću analitičkih koncentracija kationa metala (c_{M^+}) i makrocikla (c_L) te ravnotežne koncentracije nastalog kompleksa $[ML^+]$:

$$K = \frac{[ML^+]}{(c_{M^+} - [ML^+])(c_L - [ML^+])} . \quad (10)$$

Uvrštavanjem jednadžbe (10) u jednadžbu koja opisuje ovisnost reakcijskog doseg o koncentraciji nastalog kompleksa (9) može se izvesti sljedeći izraz:

$$\xi = \left[\frac{(Kc_{M^+} + Kc_L + 1) - \sqrt{(Kc_{M^+} + Kc_L + 1)^2 - 4K^2c_{M^+}c_L}}{2K} \right] V . \quad (11)$$

Slijedi da je ovisnost kumulativne promjene entalpije o analitičkim koncentracijama reaktanata dana jednadžbom:

$$\Delta H = \Delta_r H \left[\frac{(Kc_{M^+} + Kc_L + 1) - \sqrt{(Kc_{M^+} + Kc_L + 1)^2 - 4K^2c_{M^+}c_L}}{2K} \right] V . \quad (12)$$

Često se prilikom eksperimenta umjesto kumulativnih promjena, zbog eksperimentalnih pogrešaka tijekom pojedinih dodataka, koriste sukcesivne promjene entalpije:

$$\Delta(\Delta H) = (\Delta H_n - \Delta H_{n-1}) = \Delta_r H (\xi_n - \xi_{n-1}) , \quad (13)$$

pri čemu n predstavlja redni broj dodatka titransa, a ξ_n i ξ_{n-1} reakcijske doseg pojedinih dodataka titransa.

Titracijska mikrokalorimetrija omogućava određivanje konstanti ravnoteže do $\approx 10^7 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$ (ref. 44) za komplekse stehiometrije 1:1. Veće iznose konstanti ravnoteže moguće je odrediti kompeticijskim titracijama u kojima se otopina kompleksa s alkalijskim metalom čija je konstanta stabilnosti poznata titrira otopinom drugog kationa, u pravilu, većeg afiniteta za receptor. Kompleks čija je konstanta prethodno određena direktnim eksperimentom može se također titrirati i otopinom liganda nepoznate konstante ravnoteže vezivanja kationa. U oba slučaja reakcijske entalpije kompleksiranja moraju biti dovoljno različite budući da izmjerena promjena entalpije direktno ovisi o njihovoj razlici.

2.4.2. UV-Vis spektrometrija

Spektrofotometrijsko određivanje konstanti stabilnosti kompleksa temelji se na interakciji elektromagnetskog zračenja i molekula u reakcijskoj smjesi, pri čemu se njegov intenzitet smanjuje.⁴⁴ Negativni dekadski logaritam transmitancije, koji se naziva apsorbancija A , proporcionalan je množinskoj koncentraciji apsorbirajuće tvari c_i , duljini optičkog puta l i molarnom apsorpcijskom koeficijentu $\varepsilon_i(\lambda)$:

$$A(\lambda) = -\lg T = \varepsilon_i(\lambda)c_i l. \quad (14)$$

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:

$$A(\lambda) = (c_1\varepsilon_1(\lambda) + c_2\varepsilon_2(\lambda) + \dots + c_n\varepsilon_n(\lambda))l. \quad (15)$$

Za određivanje konstanti stabilnosti pomoću spektrofotometrije potrebno je da barem jedna vrsta bude spektralno aktivna. Ukoliko je spektralno aktivno više vrsta, njihovi se molarni apsorpcijski koeficijenti moraju razlikovati u promatranom području valnih duljina. Budući da su, za reakcije kaliksarena s alkalijskim kationima (M^+), ligand (L), kao i kompleks (ML^+), spektralno aktivni, može se izvesti sljedeća jednadžba:

$$A = (\varepsilon_L [L] + \varepsilon_{ML^+} [ML^+])l = (\varepsilon_L c_L - (\varepsilon_L - \varepsilon_{ML^+}) [ML^+])l, \quad (16)$$

što uvrštavanjem u jednadžbu (10) i dijeljenjem s duljinom optičkog puta daje:

$$a = \frac{A}{l} = \varepsilon_L c_L - (\varepsilon_L - \varepsilon_{ML^+}) \frac{(Kc_{M^+} + Kc_L + 1) - \sqrt{(Kc_{M^+} + Kc_L + 1)^2 - 4K^2 c_{M^+} c_L}}{2K}. \quad (17)$$

Nelinearnom regresijskom analizom ovisnosti a o c_{M^+} i c_L moguće je stoga prema izrazu (17) odrediti iznos konstante ravnoteže kao i molarne apsorpcijske koeficijente ε_L i ε_{ML^+} . UV-Vis spektrofotometrijske titracije mogu se koristiti za određivanje konstanti stabilnosti kompleksa do $K \approx 10^5 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$ za 1:1 (stehiometrija). Konstante ravnoteže većih iznosa moguće je odrediti kompeticijskim titracijama ukoliko se molarni apsorpcijski koeficijenti nastalih kompleksa dovoljno razlikuju.

§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Materijali

Kemikalije za pripremu receptora bile su *p.a.* čistoće i korištene su bez dodatnih pročišćavanja. Nabavljene su od proizvođača: Sigma, Merck, Ajelis, Kemika, Acros i Alfa Aesar. 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).

Za fizikalno-kemijska istraživanja kompleksiranja alkalijskih kationa korištena je mQ voda, metanol (J.T. Baker, *HPLC grade*) i formamid (Sigma-Aldrich, *spectroscopic grade*). Otopine kationa pripremljene su korištenjem sljedećih soli: litijev perklorat (Sigma-Aldrich, 99,99%), natrijev perklorat (Sigma-Aldrich, ≥ 98 %), kalijev perklorat (Fluka, $\geq 99,0$ %), kalijev klorid (Merck, $\geq 99,5$ %), rubidijev klorid (Sigma-Aldrich, 99,8 %), rubidijev jodid (Sigma-Aldrich, 99,9 %) i cezijev klorid (Sigma-Aldrich, $\geq 99,5$ %). Zbog inertnosti perkloratnog aniona s obzirom na ionsko sparivanje, perklorati su korišteni u slučajevima kada su bili dovoljno topljivi. Kada taj uvjet nije bio zadovoljen, korištene su soli s drugim protuionima (klorid, jodid). Otopine su pripravljene otapanjem analitičke odvage krutina.

Za spektrofotometrijske titracije liganda **L** s Li^+ , K^+ i Rb^+ u vodi korištene su otopine liganda koncentracije $1,4 \times 10^{-4}$ mol dm^{-3} , dok su koncentracije otopinâ titransa redom iznosile: $6,8 \times 10^{-1}$ mol dm^{-3} (LiClO_4 , aq), $1,5$ mol dm^{-3} (KCl , aq), $9,9 \times 10^{-1}$ mol dm^{-3} (RbCl , aq). Spektrofotometrijska i mikrokalorimetrijska titracija **L** s Na^+ u vodi provedene su uporabom otopine liganda koncentracije $2,8 \times 10^{-4}$ mol dm^{-3} te otopine natrijeva perklorata koncentracije $1,5 \times 10^{-2}$ mol dm^{-3} .

Spektrofotometrijske i kalorimetrijske titracije receptora s alkalijskim kationima u metanolu izvedene su koristeći otopine liganda sličnih koncentracija ($1,6 \times 10^{-4}$ mol dm^{-3}). Koncentracije litijevog perklorata, natrijevog perklorata, kalijevog perklorata i rubidijevog klorida redom su iznosile: $2,1 \times 10^{-2}$ mol dm^{-3} , $2,0 \times 10^{-3}$ mol dm^{-3} , $2,0 \times 10^{-3}$ mol dm^{-3} te $2,2 \times 10^{-2}$ mol dm^{-3} . Prilikom spektrofotometrijskih titracija **L** s Cs^+ u metanolu korištena je otopina cezijevog klorida koncentracije $9,8 \times 10^{-2}$ mol dm^{-3} , dok je za odgovarajuću mikrokalorimetrijsku titraciju pripravljena otopina cezijevog klorida koncentracije $9,7 \times 10^{-2}$ mol dm^{-3} .

Za istraživanje kompleksiranja kationa alkalijskih metala s ligandom **L** u formamidu pripremljene su otopine **L** koncentracije $1,4 \times 10^{-4}$ mol dm⁻³ za mikrokolorimetrijske, odnosno $1,6 \times 10^{-4}$ mol dm⁻³ za spektrofotometrijske titracije. Koncentracije litijevog perklorata, natrijevog perklorata, kalijevog perklorata i rubidijevog jodida redom su iznosile: $2,0 \times 10^{-2}$ mol dm⁻³, $2,0 \times 10^{-3}$ mol dm⁻³, $2,0 \times 10^{-2}$ mol dm⁻³ te $9,3 \times 10^{-2}$ mol dm⁻³.

3.2. Instrumentne metode

NMR spektri spojeva snimljeni su pomoću spektrometra Bruker Ascend 400 MHz u deuteriranom metanolu u obliku kompleksa s natrijevim ionima. Uzorci su pripremljeni otapanjem spoja i natrijeva perklorata u MeOD.

ESI-MS spektri spojeva prikupljeni su pomoću Agilent 1200 spektrometra masa s trostrukim kvadrupolom kao detektorom. HRMS spektri snimljeni su na Bruker Microflex MALDI-TOF instrumentu.

IR spektri snimljeni su pomoću instrumenta Bruker Vector 22 u tehnici KBr pastile. Pozadinski spektri prikupljeni su prije snimanja spektara uzoraka. Spektri uzoraka korigirani su za pozadinu uporabom programskog paketa Opus.

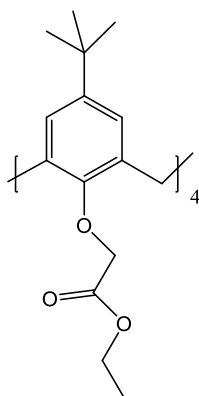
Istraživanje kompleksiranja alkalijskih kationa s ligandom **L** provedeno je pomoću spektrofotometrijskih i mikrokolorimetrijskih titracija pri temperaturi od 25,0 °C. Sve titracije u kojima je bilo moguće odrediti konstantu asocijacije ponovljene su tri puta, a dobiveni rezultati statistički su obrađeni.

Spektrofotometrijske titracije izvedene su na spektrofotometru Agilent Cary 60 opremljenom s termostatom. Za spektrofotometrijske eksperimente korištena je kvarna kiveta (Hellma, Suprasil QX, $l = 1$ cm). Spektri su snimani u intervalima od 1 nm, s integracijskim vremenom 0,2 s, u rasponu valnih duljina 250 – 350 nm. Praćene su spektralne promjene otopina **L** (početnog volumena 2 000 ili 2 200 µL) prilikom postupnog dodavanja otopina soli alkalijskih metala. Ukupni dodani volumen titransa kretao se u rasponu 450 – 1400 µL, ovisno o konstanti stabilnosti kompleksa i topljivosti soli. Dobiveni spektrofotometrijski podatci obrađeni su pomoću programa HypSpec iz programskog paketa HYPERQUAD, dok je za grafičko prikazivanje rezultata navedenih eksperimenata korišten program Origin 7.5. Za određivanje konstante stabilnosti kompleksa ML^+ uzete su apsorbancije iz područja valnih duljina 260 – 290 nm pri eksperimentima u metanolu i vodi, odnosno iz raspona valnih duljina od 270 – 290 nm za eksperimente u formamidu.

Mikrokalorimetrijske titracije provedene su pomoću izotermnih titracijskih kalorimetara VP ITC tvrtke Microcal. Otopine titransa dodavane su automatski pomoću birete ukupnog volumena 300 μl , dok je početni volumen titranda iznosio 1,42 – 1,43 mL. Tijekom titracija praćena je vremenska ovisnost toka topline između reakcijske i referentne ćelije pomoću programa Origin 7.0 Microcal. Dobivene vrijednosti promjene entalpije korigirane su za entalpiju razrjeđenja titransa. Pouzdanost kalorimetra provjerena je provođenjem reakcije kompleksiranja barijevog kationa (Ba^{2+}) s 18-kruna-6 eterom u vodi pri 25,0 °C. Dobiveni rezultati ($\lg K = 3,74$; $-30,9 \text{ kJ mol}^{-1}$) dobro su usklađeni s literaturnim vrijednostima ($\lg K = 3,73$, $\Delta_r H = -31,5 \text{ kJ mol}^{-1}$).⁴⁶

3.3. Sinteza spojeva

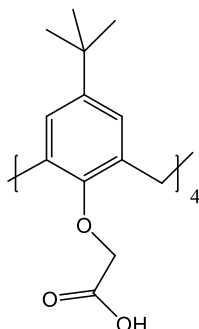
3.3.1. Sinteza 5,11,17,23-tetra-*tert*-butil-25,26,27,28-tetra(etiloksikarbonilmetoksi) kaliks[4]arena (**1**)¹⁵



U tikvici okrugla dna od 250 mL pomiješani su *p-tert*-butilkaliks[4]aren (8,10 g, 12,5 mmol) i kalijev karbonat (10,50 g, 75,97 mmol) u suhom acetonu (100 mL). U smjesu je dodan etilbromacetat (11,00 mL, 99,46 mmol). Smjesa je refluksirana pod argonom tri dana, zatim je ohlađena te je otapalo uklonjeno uparavanjem. Sirovoj smjesi dodani su diklormetan (200 mL) i voda (200 mL). Otopina je zatim prenesena u lijevak za odjeljivanje i ekstrahirana. Vodeni sloj je uklonjen, a organski je ispran s vodom (200 mL). Otapalo je upareno, a uljasti ostatak je otopljen u vrućem etanolu i ostavljen da kristalizira u hladnjaku. Produkt je profiltriran i osušen. Dobiveno je 10,81 g (92 %) čistog spoja.

¹H NMR spektar slaže se s literaturno navedenim.

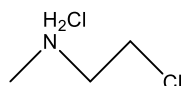
3.3.2. Sinteza 5,11,17,23-tetra-tert-butil-25,26,27,28-tetra(karboksimetoksi) kaliks[4]arena (2)¹⁵



U tikvici okruglog dna od 250 mL suspendiran je spoj **1** (5,00 g, 4,72 mmol) u etanolu (75 mL). Smjesa je zagrijana na 65°C (do potpunog otapanja spoja **1**). U tikvicu je zatim uz miješanje dodana otopina NaOH u vodi (2,5 mol dm⁻³, 50 mL), nakon čega je smjesa refluksirana 24 sata. Smjesa je potom ohlađena na sobnoj temperaturi, a zatim u ledenoj kupelji te zakiseljena s H₂SO₄ (W = 50 %) do pH = 1. Dobiveni talog je profiltriran i temeljito ispran s vodom (5 x 20 mL). Produkt je ostavljen da se osuši u eksikatoru iznad P₂O₅. Dobiveno je 4,17 g (89 %) čistog spoja.

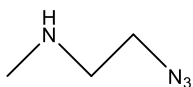
¹H NMR spektar slaže se s literaturno navedenim.

3.3.3. Sinteza N-(2-kloroetil)-N-metilamin hidroklorida (3)⁴⁷



U tikvici okrugla dna od 250 mL otopljen je N-metiletanolamin (14,0 mL, 174 mmol) u kloroformu (100 mL). Smjesa je ohlađena u ledenoj kupelji te je uz jako miješanje dokapan SOCl₂ (20,0 mL, 276 mmol) u kloroformu (30 mL). Smjesa je potom refluksirana s klor-kalcijevom cjevčicom 3 sata. Otapalo je uklonjeno te je sirovi produkt posušen uz vakuum. Sirovi produkt otopljen je uz zagrijavanje u etanolu (30 mL) pa je dodan aceton (200 mL) uz snažno miješanje pri čemu je produkt kristalizirao. Produkt je filtriran uz snižen tlak i ispran s acetonom, a zatim ostavljen da se posuši uz snižen tlak u eksikatoru. Dobiveno je 18,39 g (81%) čistog spoja.

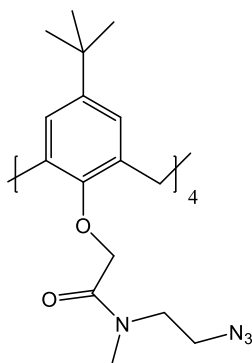
¹H NMR spektar slaže se s literaturno navedenim.

3.3.4. *Sinteza N-(2-azidoetil)-N-metilamina (4)*⁴⁷

U tikvici okrugla dna od 100 mL spoj **3** (3,50 g, 26,9 mmol) otopljen je u vodi (80 mL), nakon čega je u smjesu dodan natrijev azid (3,56 g, 54,7 mmol). Smjesa je zagrijana na 80 °C te je miješana 15 sati. Otopina je zatim ohlađena i potom zalužena otopinom NaOH (W = 30 %) do pH = 13. Otopini je dodan NaCl do zasićenja. Otopina je zatim ekstrahirana s benzenom (3 x 50 mL). Organski sloj je nakon toga ispran sa zasićenom otopinom NaCl, te je posušen s MgSO₄. Nakon filtriranja otapalo je uklonjeno uparavanjem. Dobiveno je 0,85 g (31 %) sirova spoja koji je korišten u sljedećem koraku bez pročišćavanja.

¹H NMR spektar slaže se s literaturno navedenim.

Napomena: Nisko iskorištenje vjerojatno je rezultat previsoke temperature i preniskog tlaka prilikom uparavanja benzenskih ekstrakata. Benzen je korišten kako bi se uklonili tragovi vode, koji bi rezultirali nastankom nusprodukata u sljedećem koraku.

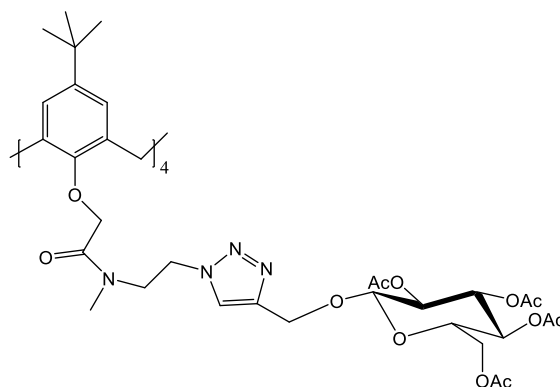
3.3.5. *Sinteza 5,11,17,23-tetra-tert-butil-25,26,27,28-tetra (N-metil-N-(2-azidoetil)aminokarbonilmetoksi)kaliks[4]arena (5)*

U tikvici okrugla dna od 25 mL pomiješan je spoj **2** (1,00 g i 1,13 mmol) sa SOCl₂ (10 mL). Smjesa je zatim zagrijana na 95 °C i refluksirana 1 sat. Nakon toga smjesa je ohlađena, suvišak SOCl₂ je uklonjen uparavanjem i produkt je naparen s benzenom. Postupak naparavanja ponovljen je još dva puta. Sirovi tetraklorid odmah je korišten u niže opisanom postupku. U tikvici okrugla dna od 250 mL spoj **4** (850 mg i 8,5 mmol) je otopljen u suhom DCM (100 mL) te je u otopinu dodan DIPEA (1 mL). Kiselinski tetraklorid je otopljen u

DCM (40 mL) i prebačen u lijevak za dokapavanje. Reakcijska smjesa ohlađena je u ledenoj kupelji, a kiselinski klorid je tijekom 10 minuta dokapavan u smjesu koja je hlađena tijekom dodavanja. Nakon toga smjesa je miješana 16 sati na sobnoj temperaturi. Smjesa je zatim razrijeđena s 50 mL DCM te isprana s 1 M HCl (100 mL), a zatim i vodom (5 x 100 mL). Organski sloj je propušten kroz vatu i uparen. Sirovoj smjesi je dodan acetonitril (30 mL) i smjesa je ostavljena u hladnjaku. Produkt je profiltriran i ispran s hladnim acetonitriplom. Dobiveno je 449 mg (33 %) čistog spoja.

¹H NMR Na⁵⁺ (400 MHz, MeOD,) δ 7,30 (s, 8H), 4,76 – 4,71 (m, 6H), 4,66 – 4,59 (m, 4H), 4,59 – 4,46 (m, 4H), 3,76 – 3,53 (m, 12H), 3,49 – 3,37 (m, 6H), 3,08 (bs, 4H), 2,99 (bs, 8H), 1,20 (s, 36H); **¹³C NMR** Na⁵⁺ (101 MHz, MeOD) δ 171,2 (s), 152,6 (s), 149,2 (s), 136,4 (s), 127,1 (d), 75,0 (t), 50,1 (t), 35,0 (t), 31,8 (q), 31,1 (t); **FTIR** (KBr, cm⁻¹) 3411, 2963, 2090, 1673, 1480, 1361, 1291, 1187, 1127, 1062, 870, 819, 635, 571; **HRMS** (MALDI-TOF) m/z [M + Na]⁺ – izračunato (C₆₄H₈₈N₁₆O₈) – 1231,6869 pronadženo 1231,6833.

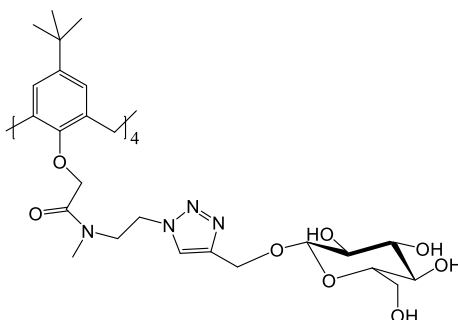
3.3.6. *Sinteza 5,11,17,23-tetra-tert-butil-25,26,27,28-tetra(N-metil-N-(2-(4-(((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-triacetiloksi-6-(acetiloksimetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)aminokarbonilmetoksi)kaliks[4]arena (6)*



U tikvicu okrugla dna 250 mL pomiješan je spoj **5** (449 mg, 0,37 mmol) i propargil-2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-glukopiranozid (572 mg, 1,48 mmol) u DCM (30 mL). Smjesa je miješana te joj je dodan bakar (I) jodid (28 mg, 0,15 mmol), DIPEA (26 μL, 0,15 mmol) i AcOH (9 μL, 0,15 mmol). Reakcija je miješana 24 h na sobnoj temperaturi. Otapalo je upareno, smjesi je dodan EtOAc (150 mL) te je isprana s 5%-tnom vodene otopine NH₃ (100 mL) i zatim još 10 puta s po 100 mL mQ vode. Organski sloj je propušten kroz vatu i uparen. Sirovi produkt je trituiran s eterom. Dobiveno je 930 mg (91%) čistog spoja.

¹H NMR Na⁶⁺ (400 MHz, MeOD) δ 8,10 (s, 4H), 7,31 (bs, 8H), 5,28 – 5,18 (m, 4H), 5,07 – 4,74 (m, 28H), 4,70 – 4,45 (m, 8H), 4,44 – 4,09 (m, 12H), 4,06 – 3,75 (m, 12H), 3,49 – 3,36 (m, 4H), 3,03 (s, 3H), 2,86 (s, 9H), 2,05 (s, 12H), 2,01 (s, 12H), 1,96 (s, 24H), 1,21 (s, 36H); **¹³C NMR** Na⁶⁺ (101 MHz, MeOD) δ 171,5 (s), 152,5 (s), 149,1 (s), 145,1 (s), 136,5 (s), 126,5 (d), 100,9 (d), 75,0 (t), 74,2 (q), 72,8 (q), 72,6 (q), 69,6 (q), 63,1 (t), 31,8 (q), 31,1 (t); **FTIR** (KBr, cm⁻¹) 2955, 1742, 1667, 1481, 1371, 1225, 906, 779, 781, 601; **HRMS** (MALDI-TOF) m/z [M + Na]⁺ – izračunato (C₁₃₂H₁₇₆N₁₆O₄₈) – 2776,1721 pronađeno 2776,1770.

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



U tikvici okrugla dna od 250 mL otopljen je spoj **6** (930 mg, 0,34 mmol) u metanolu (30 mL) i uz miješanje je dodana zasićena otopina amonijaka u metanolu (50 mL). Smjesa je miješana 48 sati, a metanol je uklonjen uparavanjem. Zaostali talog otopljen je u metanolu (20 mL), te mu je uz jako miješanje dodan eter (200 mL). Produkt je profiltriran i ispran s eterom. Dobiveno je 670 mg (94 %) čista spoja.

¹H NMR Na^{L+} (400 MHz, MeOD) δ 8,10 (s, 4H), 7,30 (s, 8H), 4,99 (d, $J = 12$ Hz, 4H), 4,80 (dd, $J = 12,0, 5,0$ Hz, 4H), 4,68 – 4,49 (m, 8H), 4,48 – 4,31 (m, 8H), 3,99 – 3,78 (m, 12H), 3,77 – 3,65 (m, 4H), 3,50 – 3,34 (m, 16H), 3,29 – 3,20 (m, 4H) 3,01 (s, 3H), 2,87 (s, 9H), 1,22 (s, 36H); **¹³C NMR** Na^{L+} (101 MHz, MeOD) δ 171,4 (s), 152,3 (s), 149,3 (s), 145,5 (s), 136,3 (s), 127,0 (q), 125,8 (q), 103,3 (q), 77,6 (q), 75,0 (t), 74,7 (q), 71,4 (q), 62,8 (t), 62,4 (t), 35,3 (t), 31,7 (q), 30,8 (t); **FTIR** (KBr, cm⁻¹) 3396, 2964, 2090, 1663, 1475, 1361, 1301, 1256, 1241, 1162, 889, 789, 635; **HRMS** (MALDI-TOF) m/z [M + Na]⁺ – izračunato (C₁₀₀H₁₄₄N₁₆O₃₂) – 2104,0030 pronađeno 2103,9968.

§ 4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Sinteza spoja L

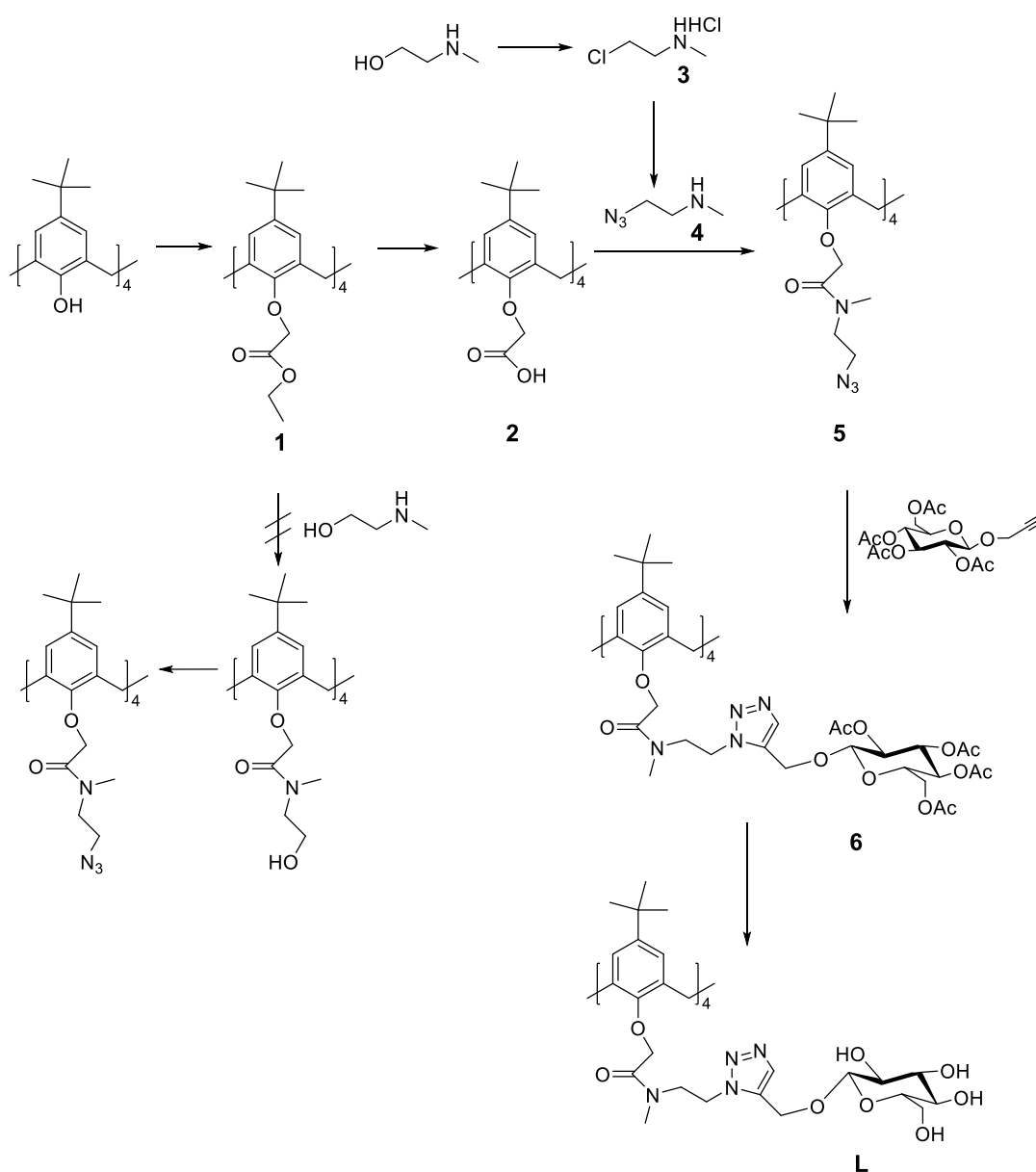
Cilj ovog rada bio je prirediti spoj **L**, koji na donjem obodu posjeduje četiri glukozne jedinice, počevši od jednostavnog, komercijalno dostupnog kaliksarena. Sinteza kreće od *p*-*tert*-butilkaliks[4]arena modificiranom Williamsonovom reakcijom s etil-bromacetatom uz kalijev karbonat kao bazu pri čemu nastaje spoj **1** koji je pročišćen kristalizacijom iz etanola. Dobiveni tetraester baznom hidrolizom uz natrijev hidroksid preveden je u tetrakiselinu **2**. Izolacija spoja provedena je zakiseljavanjem smjese kako bi se karboksilne skupine protonirale i spoj istaložio iz otopine. Paralelno je sintetiziran azid **4** iz komercijalno dostupnog *N*-metilaminoetanola u dva koraka. Spoj je prvo refluksiran u kloroformu uz dodatak tionil klorida pri čemu je nukleofilnom supstitucijom hidroksilna skupina prevedena u klorid, dok je amino skupina protonirana s klorovodikom. Spoj **3** izoliran je kristalizacijom iz acetona. Spoj **3** stabilan je isključivo u protoniranom obliku, s obzirom na prisutnost alkil-halogenске skupine. U slučaju da je amin u obliku slobodne baze, moglo bi doći do intermolekulske alkilacije ili intramolekulske reakcije pri čemu bi mogao nastati aziridin. Idući korak bio je zagrijavanje spoja **3** u vodi uz dodatak natrijeva azida te je klorid supstituiran azidom. Spoj **4** izoliran je dodatkom baze kako bi se amin deprotonirao i prešao u oblik slobodne baze koja se može ekstrahirati u organsko otapalo. Kao otapalo za ekstrakciju korišten je benzen da bi se prilikom uparavanja spoj dodatno posušio.

Sljedeći korak uključuje spajanje kaliksarena i aminoazida, što je provedeno aktivacijom tetrakiseline **2** prevođenjem u tetraklorid i zatim reakcijom tetraklorida s azidoaminom **4** uz dodatak baze pri čemu je dobiven spoj **5**, koji je pročišćen kristalizacijom iz acetonitrila. Zatim je reakcijom dobivenog spoja **5** i propargilnog donora glukoze, uz bakrov(I) jodid kao katalizator, pripremljen tetraglikozidni kaliks[4]aren **6**. Dobiveni spoj ispran je 5%-tnom otopinom NH₃ i nakon toga temeljito mQ vodom, kako bi se zaostali ioni bakra i ostalih metala uklonili. Navedeni korak je vrlo bitan zbog toga što nakon skidanja acetatnih zaštita spoj postaje topiv u vodi te ga je nemoguće očistiti od zaostalih kationa. Skidanje navedenih zaštita provodi se dodatkom metalne otopine amonijaka pri čemu nastaje konačni spoj **L**.

Alternativni sintetski put koji nije bio uspješan uključivao je aminolizu spoja **1** s *N*-metilaminoetanolom uz povišenu temperaturu. Nakon toga trebala je uslijediti azidacija hidroksilne skupine uz pomoć difenilfosforilazida kako bi nastao spoj **5** u nešto manje sintetskih koraka.

Sama aminoliza estera **1** najvjerojatnije nije uspjela zbog premale bazičnosti sekundarnog amina. Umjesto čistog spoja nastala je kompleksna smjesa raspadnih produkata.

Asimetrično supstituirani tercijarni amidi kaliksarena imaju kompleksni protonski spektar zbog velikog broja rotamera koji su prisutni u otopini sa svojim svojstvenim spektrom.⁴⁸ Kako bi se pojednostavila asignacija, spektri su snimljeni za komplekse s natrijevim ionima. Koordinacija na metalni kation omogućuje ligandu da zauzme konformaciju stošca zbog čega njegov spektar postane bitno jednostavniji. Upravo zbog navedenog razloga, kompleksiranje s Na^+ iskorišteno je za lakšu karakterizaciju novosintetiziranih spojeva **5**, **6** i **L**.

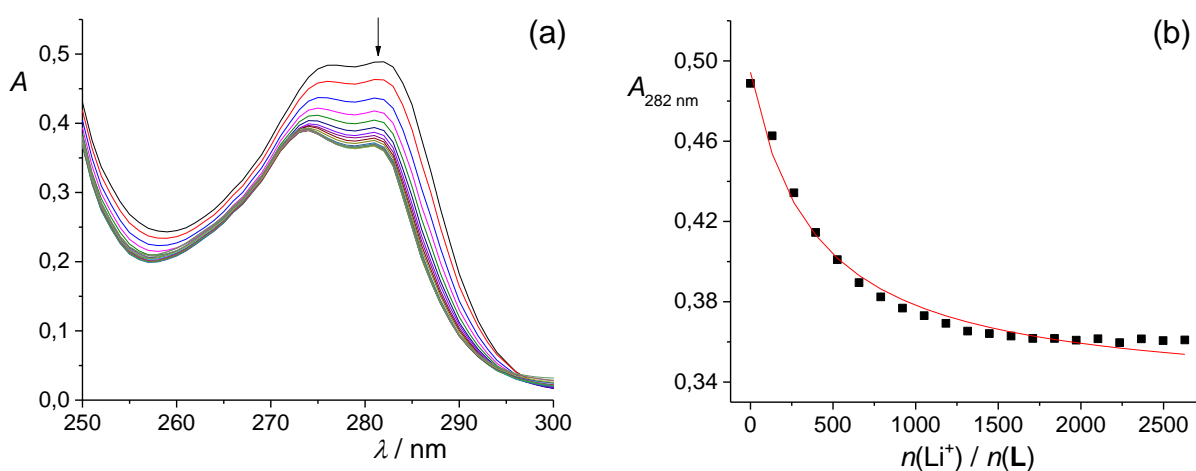


Slika 16. Sinteza spoja **L**.

4.2. Kompleksiranje alkalijskih kationa s ligandom L

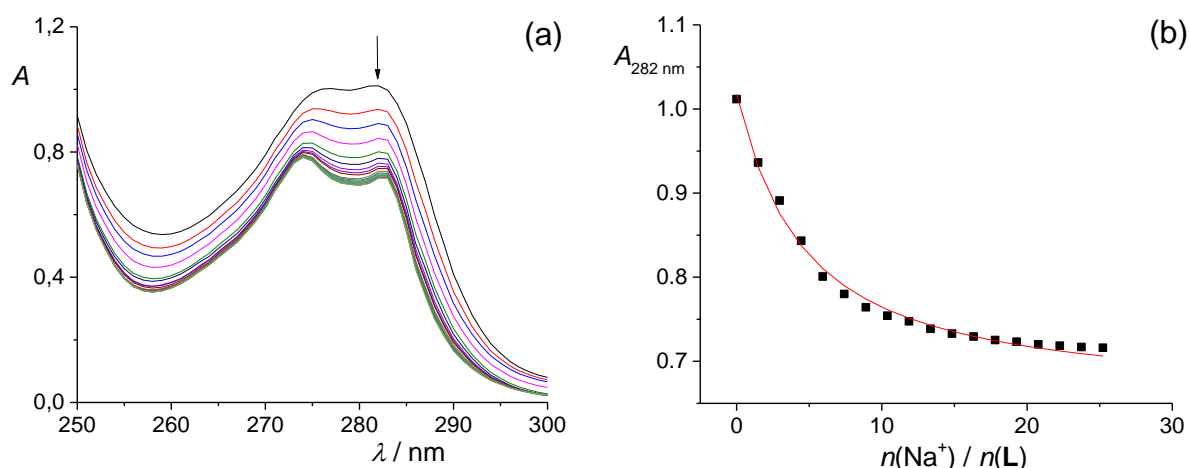
4.2.1. Kompleksiranje alkalijskih kationa u vodi

Kompleksiranje alkalijskih kationa u vodi istraženo je spektrofotometrijski i kalorimetrijski. Rezultati jedne od spektrofotometrijskih titracija liganda s litijevim perkloratom prikazani su na slici 17. Dodatak litijeve soli otopini istraživanog kaliksarena uzrokuje hipokromni pomak odgovarajućih UV spektara. Kako je vidljivo, promjene apsorbancije mogu se zapaziti do vrlo visokih omjera množinâ titransa i titranda, što ukazuje na slab afinitet kaliksarena za litijev kation u vodi. Konstanta stabilnosti kompleksa LiL^+ dobivena obradom spektrofotometrijskih podataka dana je u tablici 1. Receptor uistinu vrlo slabo veže navedeni kation ($\lg(K(\text{LiL}^+) / \text{dm}^3 \text{ mol}^{-1}) = 1,216 \pm 0,007$), što se može pojasniti izrazito povoljnom hidratacijom najmanjeg alkalijskog kationa.²⁸ Termodinamiku kompleksiranja litijevog kationa s ligandom L nije bilo moguće istražiti mikrokalometrijski zbog prevelikih toplina razrjeđenja.

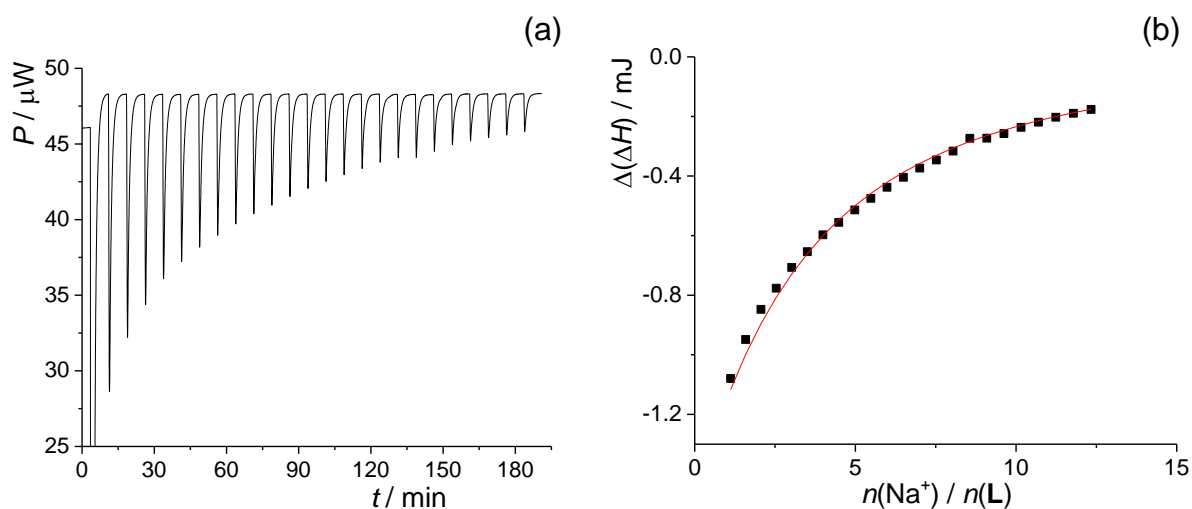


Slika 17. a) Spektrofotometrijska titracija liganda L ($c = 1,41 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,2 \text{ cm}^3$) s litijevim perkloratom ($c = 6,81 \times 10^{-1} \text{ mol dm}^{-3}$) u vodi. $l = 1 \text{ cm}$; $\vartheta = (25 \pm 0,1) \text{ }^\circ\text{C}$. Spektri su korigirani za razrjeđenje. b) Ovisnost apsorbancije pri 282 nm o množinskom omjeru reaktanata. ■ eksperimentalno; — izračunano.

Za razliku od litijevog kationa, ligand L dosta dobro veže natrijev kation. Standardni termodinamički parametri kompleksiranja za navedeni kation stoga su određeni spektrofotometrijski (slika 18, Tablica 1) i kalorimetrijski (slika 19, Tablica 1).



Slika 18. a) Spektrofotometrijska titracija liganda **L** ($c = 2,75 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,2 \text{ cm}^3$) s natrijevim perkloratom ($c = 1,50 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u vodi. $l = 1 \text{ cm}$; $\vartheta = (25 \pm 0,1) \text{ }^\circ\text{C}$. Spektri su korigirani za razrjeđenje. b) Ovisnost apsorbancije pri 282 nm o množinskom omjeru reaktanata. ■ eksperimentalno; — izračunano.

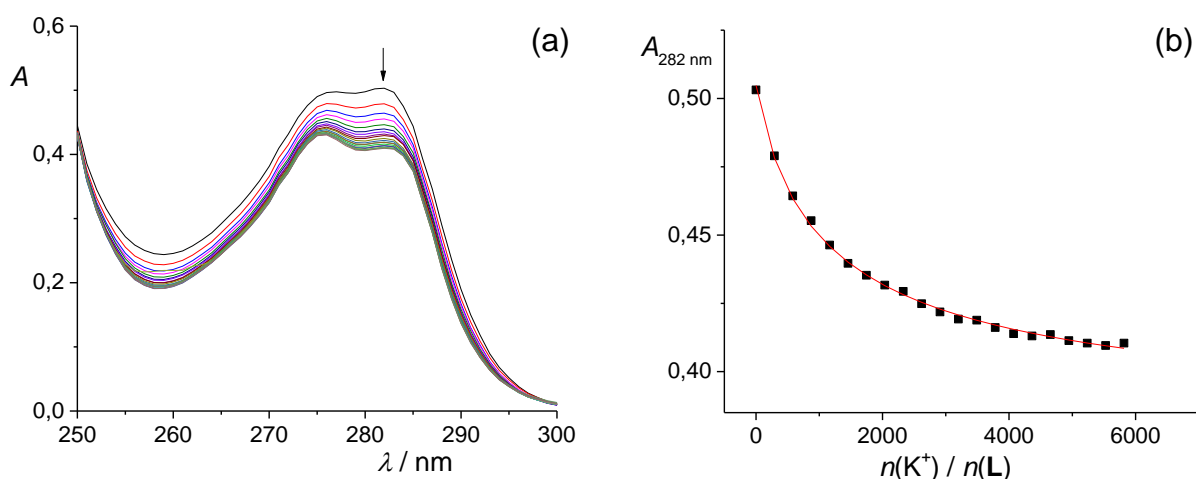


Slika 19. a) Mikrokolorimetrijska titracija liganda **L** ($c = 2,75 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V = 1,425 \text{ cm}^3$) s natrijevim perkloratom ($c = 1,50 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u vodi pri $25 \text{ }^\circ\text{C}$. b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru reaktanata. Vrijednosti su korigirane za entalpije razrjeđenja. ■ eksperimentalno; — izračunano.

Kompleksiranje natrijeva kationa entalpijski je kontrolirano ($\Delta_r H^\circ = (-58,5 \pm 0,5) \text{ kJ mol}^{-1}$), što je tipično za reakcije vezanja alkalijskih kationa s istraživanim derivatima kaliksarena.^{15,19–22} S druge strane, entropijski doprinos kompleksiranju izrazito je nepovoljan ($\Delta_r S^\circ = (-144 \pm 2) \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$). To se može pripisati gubitku translacijske entropije sustava

zbog nastanka jedne kemijske vrste iz dvije, nepovoljnom entropijskom doprinosu uslijed formiranja veznog mjesta, te entropijski povoljnijoj solvataciji natrijeva kationa u vodi u odnosu na druga istraživana otopala. Detaljnije će o utjecaju otopala i strukture receptora (konformacije i vrste donorskih atoma i susjednih skupina) na termodinamiku kompleksiranja liganda **L** s alkalijskim kationima biti riječi u sljedećim poglavljima.

Kompleksiranje kalijevog kationa s ligandom **L** u vodi istraženo je spektrofotometrijski. Zbog slabe topljivosti kalijevog perklorata korišten je kalijev klorid. Budući da je koncentracija otopine KCl bila relativno visoka, prilikom obrada odgovarajućih podataka uzeto je u obzir i ionsko sparivanje. Literaturni podatci za konstantu ionske asocijacije poprilično se razlikuju ($\lg K(\text{KCl})$: $-0,1$ (Fuoss i sur.)⁴⁹; $-1,59$ (Hanna i sur.)⁵⁰; $-0,76$ (Paterson i sur.)⁵¹). Međutim, odabir redom, bilo kojeg od triju iznosa za konstantu ionske asocijacije rezultira gotovo jednakom vrijednošću konstante stabilnosti kompleksa ($\lg K(\text{KL}^+)$: $0,71 \pm 0,03$; $0,74 \pm 0,03$; $0,73 \pm 0,03$.) U tablici 1 naveden je iznos konstante stabilnosti KL^+ kompleksa određen prema Foussovom rezultatu za $K(\text{KCl})$. Afinitet liganda za kalij izrazito je nizak, što se može pripisati veličini K^+ iona. Kako je navedeno u uvodu, vežno mjesto kaliks[4]arena najprikladnije je za vezanje natrijeva iona.^{20,23} Kompleksiranje Rb^+ i Cs^+ sa spojem **L** u vodi stoga nije istraživano.



Slika 20. a) Spektrofotometrijska titracija liganda **L** ($c = 1,40 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,2 \text{ cm}^3$) s kalijevim kloridom ($c = 1,50 \text{ mol dm}^{-3}$) u vodi. $l = 1 \text{ cm}$; $\vartheta = (25 \pm 0,1) \text{ }^\circ\text{C}$. Spektri su korigirani za razrjeđenje. b) Ovisnost apsorbancije pri 282 nm o množinskom omjeru reaktanata. \blacksquare eksperimentalno; $-$ izračunano.

Tablica 1. Termodinamički parametri reakcija kompleksiranja liganda **L** s alkalijskim kationima u vodi pri 25°C.

| kation | $\lg K(\text{ML}^+) \pm \text{SE}^{\text{a}}$ | $\frac{\Delta_{\text{r}}G^{\circ} \pm \text{SE}}{\text{kJ mol}^{-1}}$ | $\frac{\Delta_{\text{r}}H^{\circ} \pm \text{SE}}{\text{kJ mol}^{-1}}$ | $\frac{\Delta_{\text{r}}S^{\circ} \pm \text{SE}}{\text{J mol}^{-1} \text{K}^{-1}}$ |
|-----------------|--|---|---|--|
| Li ⁺ | 1,216 ± 0,007 ^c | -6,94 ± 0,04 ^c | — ^d | — ^d |
| Na ⁺ | 2,72 ± 0,01 ^b 2,923 ± 0,002 ^c | -15,55 ± 0,05 ^b | -58,5 ± 0,5 | -144 ± 2 |
| K ⁺ | 0,71 ± 0,03 ^c | -4,0 ± 0,2 ^c | — ^d | — ^d |

^a SE = Standardna pogreška aritmetičke sredine ($N = 3$).

^b Određeno mikrokalorimetrijski.

^c Određeno spektrofotometrijski.

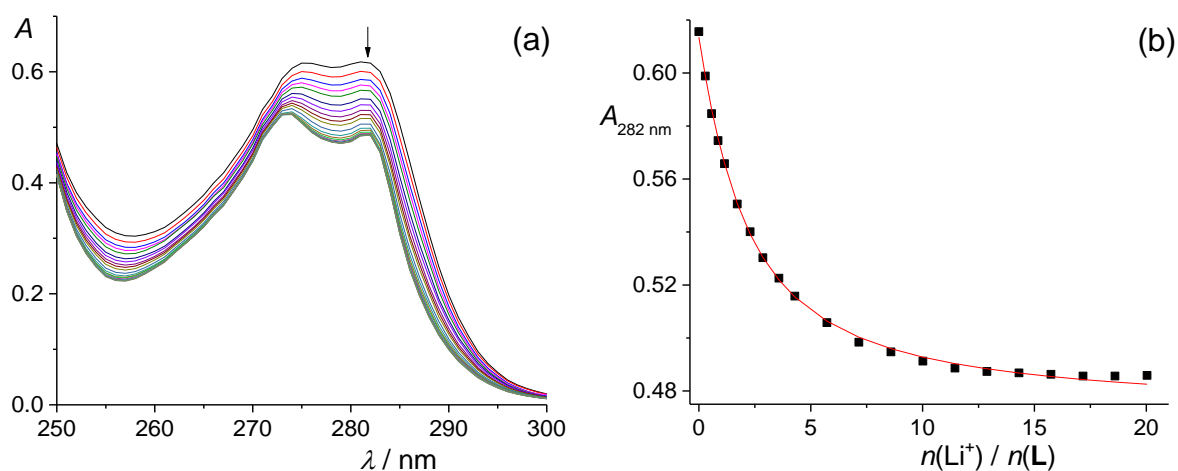
^d Kompleksiranje je preslabo za pouzdano mikrokalorimetrijsko određivanje termodinamičkih parametara.

4.2.2. Kompleksiranje alkalijskih kationa u metanolu

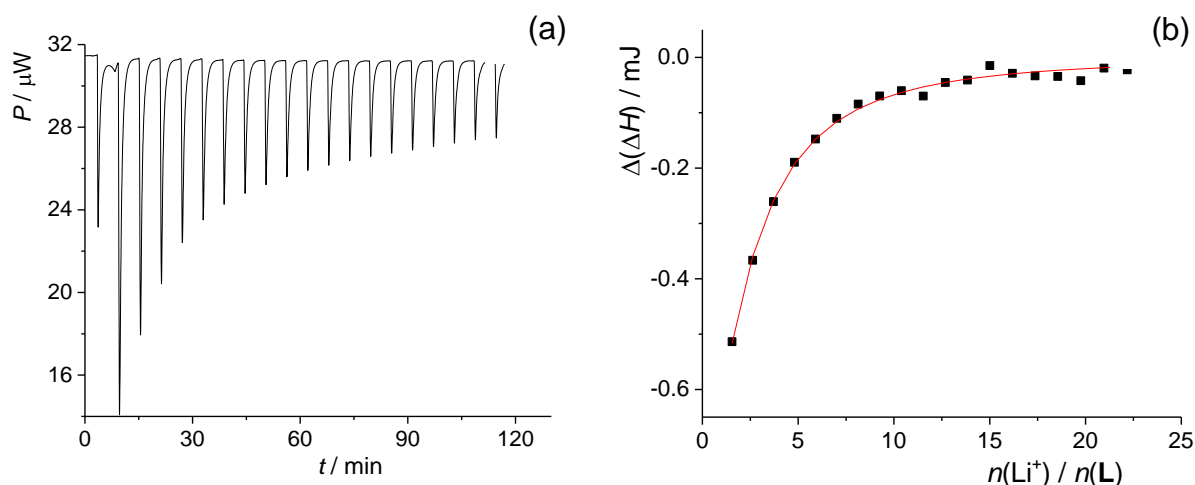
Termodinamika kompleksiranja litijeva kationa i liganda **L** u metanolu istražena je spektrofotometrijski (slika 21) i mikrokalorimetrijski (slika 22). Kao i u slučaju kompleksiranja u vodi, dodatak litijeva kationa uzrokuje hipokromni pomak u UV spektrima. Kako je vidljivo iz tablično prikazanih podataka spoj **L** dobro veže litijev kation u metanolu. Spektrofotometrijski određena konstanta stabilnosti kompleksa iznosi $\lg K(\text{LiL}^+) = 3,56 \pm 0,01$, a slaganje je s kalorimetrijski određenom vrijednosti ($\lg K(\text{LiL}^+) = 3,38 \pm 0,05$) zadovoljavajuće.

Nastanak kompleksa LiL^+ u metanolu entalpijski je kontroliran proces ($\Delta_{\text{r}}H^{\circ} = (-13,3 \pm 0,3) \text{ kJ mol}^{-1}$) popraćen pozitivnom standardnom entropijom kompleksiranja ($\Delta_{\text{r}}S^{\circ} = (20 \pm 2) \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$). Uzrok povoljne reakcijske entropije u slučaju LiL^+ može se pripisati izrazito snažnoj solvataciji litijeva kationa u ovom alkoholu.⁵² Naime, maleni Li^+ ima veliku gustoću naboja, a samim time i veliku polarizacijsku moć koja mu omogućuje vezanje velikog broja molekula otapala (primarna i sekundarna solvatacijska sfera). Prilikom kompleksiranja, dolazi do potpune desolvatacije kationa, što je entropijski vrlo povoljan, a entalpijski nepovoljan proces. To je u potpunosti u skladu s određenim vrijednostima $\Delta_{\text{r}}S^{\circ}$ i $\Delta_{\text{r}}H^{\circ}$. Valja napomenuti, da je kompleksiranje Li^+ u vodi, u kojoj je kation snažnije solvatiran nego u metanolu,

najvjerojatnije također entropijski povoljno i popraćeno malim promjenama entalpije (apsolutna vrijednost). Na žalost, vezanje u vodi nije bilo moguće istražiti mikrokalorimetrijski zbog velikih toplina razrjeđenja soli.

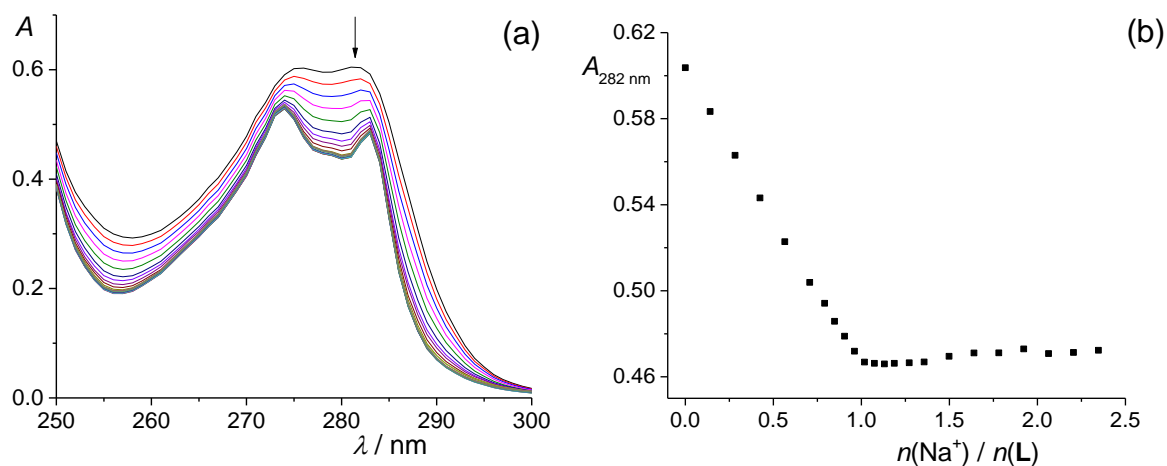


Slika 21. a) Spektrofotometrijska titracija liganda **L** ($c = 1,63 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,2 \text{ cm}^3$) s litijevim perkloratom ($c = 2,06 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u metanolu. $l = 1 \text{ cm}$; $\vartheta = (25 \pm 0,1) \text{ }^\circ\text{C}$. Spektri su korigirani za razrjeđenje. b) Ovisnost apsorbancije pri 282 nm o množinskom omjeru reaktanata. ■ eksperimentalno; — izračunano.

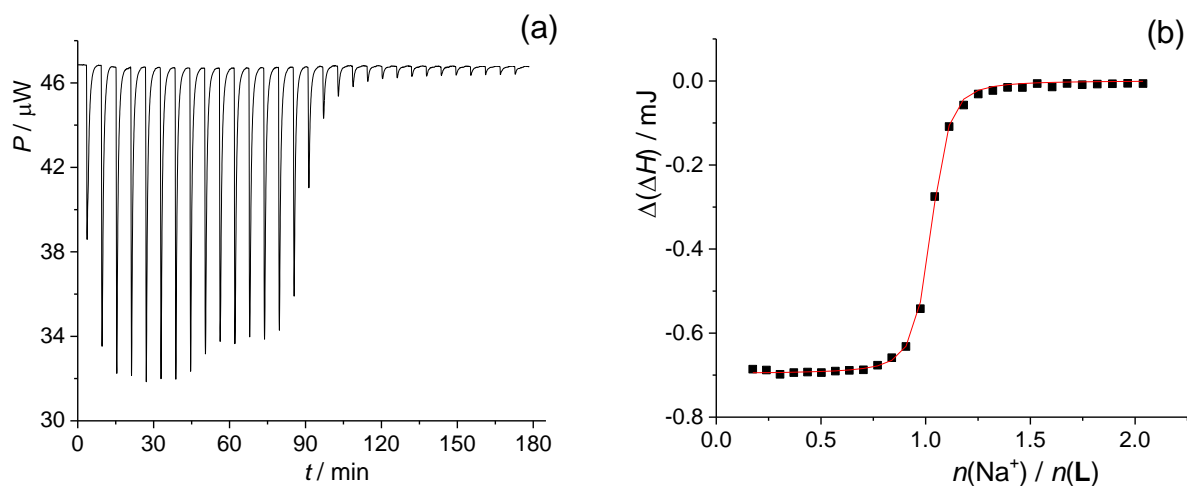


Slika 22. a) Mikrokalorimetrijska titracija liganda **L** ($c = 1,50 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V = 1,425 \text{ cm}^3$) s litijevim perkloratom ($c = 2,06 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u metanolu pri $25 \text{ }^\circ\text{C}$. b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru reaktanata. Vrijednosti su korigirane za entalpije razrjeđenja. ■ eksperimentalno; — izračunano.

Zbog velikog afiniteta **L** prema Na^+ , konstantu stabilnosti kompleksa NaL^+ nije bilo moguće odrediti direktnim spektrofotometrijskim titracijama (slika 23). Njezina je vrijednost ($\lg (K(\text{NaL}^+) / \text{dm}^3 \text{ mol}^{-1}) = 6,57 \pm 0,02$) stoga određena mikrokalorimetrijski (slika 24, Tablica 2) zbog veće osjetljivosti ove eksperimentalne metode.



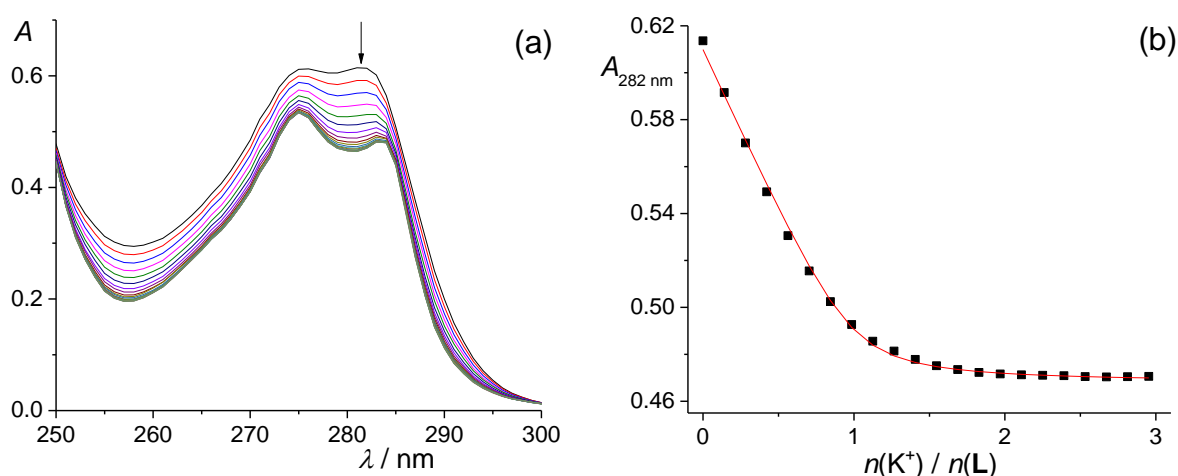
Slika 23. a) Spektrofotometrijska titracija liganda **L** ($c = 1,63 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,2 \text{ cm}^3$) s natrijevim perkloratom ($c = 2,03 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u metanolu. $l = 1 \text{ cm}$; $\vartheta = (25 \pm 0,1) \text{ }^\circ\text{C}$. Spektri su korigirani za razrjeđenje. b) Ovisnost apsorbancije pri 282 nm o množinskom omjeru reaktanata. ■ eksperimentalni podatci.



Slika 24. a) Mikrokalorimetrijska titracija liganda **L** ($c = 1,56 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V = 1,425 \text{ cm}^3$) s natrijevim perkloratom ($c = 2,03 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u metanolu pri $25 \text{ }^\circ\text{C}$. b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru reaktanata. Vrijednosti su korigirane za entalpije razrjeđenja. ■ eksperimentalno; — izračunano.

Kako je vidljivo iz podataka navedenih u tablici 2, vezanje natrijevog kationa je entalpijski izrazito povoljno ($\Delta_r H^\circ = (-49,0 \pm 0,2) \text{ kJ mol}^{-1}$), a entropijski nepovoljno ($\Delta_r S^\circ = (-38 \pm 1) \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$). Zanimljivo, reakcijska entalpija kompleksiranja Na^+ u vodi bitno je povoljnija ($\Delta_r H^\circ = (-58,5 \pm 0,5) \text{ kJ mol}^{-1}$). To se, barem djelomično, može pojasniti entalpijski povoljnim transferom kationa iz vode u metanol ($\Delta_t H^\circ(\text{Na}^+, \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{MeOH}) = -20,7 \text{ kJ mol}^{-1}$).²⁸ S druge strane, transfer Na^+ iz vode u metanol izrazito je entropijski nepovoljan ($\Delta_t S^\circ(\text{Na}^+, \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{MeOH}) = -94 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$)²⁸ što je također u skladu s bitno nižom reakcijskom entropijom u vodi ($\Delta_r S^\circ = -144 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$).

Valja napomenuti da bi za detaljnije pojašnjenje utjecaja otapala na termodinamiku kompleksiranja trebalo odrediti standardne termodinamičke funkcije transfera otopljene tvari iz jednog otapala u drugo.^{9,23} Naime, razlike u stabilnosti kompleksa u istraženim otapalima nisu isključivo posljedica razlika u solvataciji slobodnih kationa. Njihovi transferi između dvaju otapala iznosom ne objašnjavaju odgovarajuće razlike u standardnim termodinamičkim parametrima kompleksiranja. Na žalost, spoj **L** bio je suviše topljiv u sva tri otapala za pouzdano određivanje gore navedenih veličina.

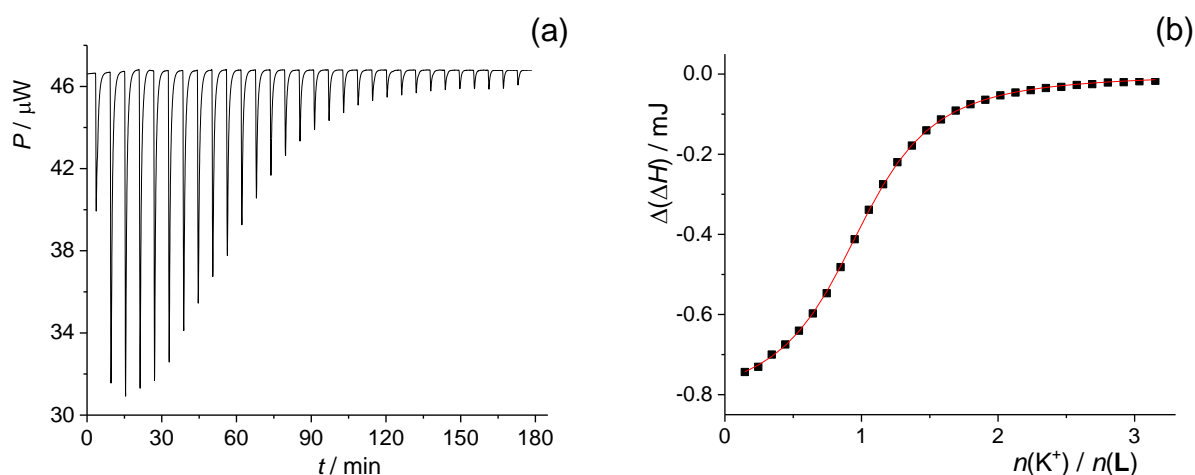


Slika 25. a) Spektrofotometrijska titracija liganda **L** ($c = 1,63 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,2 \text{ cm}^3$) s kalijevim perkloratom ($c = 2,02 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u metanolu. $l = 1 \text{ cm}$; $\vartheta = (25 \pm 0,1) \text{ }^\circ\text{C}$. Spektri su korigirani za razrjeđenje. b) Ovisnost apsorbancije pri 282 nm o množinskom omjeru reaktanata. ■ eksperimentalno; — izračunano.

Kao primjer, na slici 25 prikazani su rezultati jedne od spektrofotometrijskih titracija spoja **L** s kalijevim kationom. Obradom eksperimentalnih podataka određena je konstanta stabilnosti kompleksa $\lg (K(\text{KL}^+) / \text{dm}^3 \text{ mol}^{-1}) = 5,36 \pm 0,05$, što je suviše visoka vrijednost

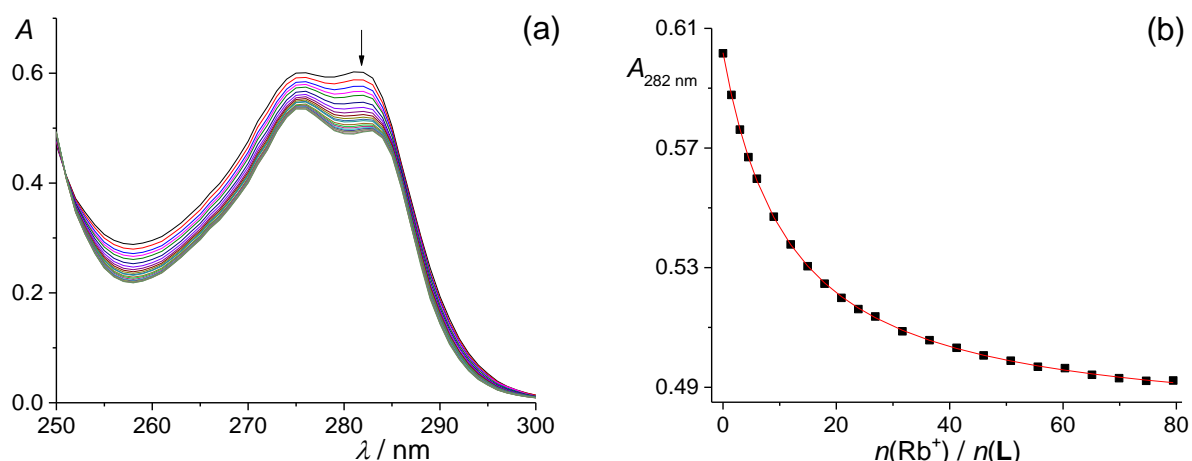
za pouzdano određivanje ovom metodom. Kompleksiranje je istraživano i mikrokalorimetrijski (slika 26). Dobiveni standardni termodinamički parametri kompleksiranja navedeni su u tablici 2. Kako je vidljivo, konstanta stabilnosti odgovarajućeg kompleksa u metanolu iznosi $\lg(K(\text{KL}^+) / \text{dm}^3 \text{mol}^{-1}) = 4,881 \pm 0,009$.

Vezanje kalijeveg kationa i liganda **L** je oko pedeset puta slabije od vezanja **L** s natrijevim kationom, što je rezultat nepovoljnijeg entalpijskog ($\Delta_r H^\circ = (-41,1 \pm 0,2) \text{ kJ mol}^{-1}$), i nešto nepovoljnijeg entropijskog doprinosa, stvaranju kompleksa KL^+ ($\Delta_r S^\circ = (-44 \pm 1) \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$). Navedene razlike u entalpijama kompleksiranja mogu se, barem djelomično, pripisati slabijim interakcijama receptora s većim kalijevim kationom. Naime, entalpija solvatacije Na^+ ($\Delta_{\text{solv}} H^\circ = -437 \text{ kJ mol}^{-1}$)²⁸ u metanolu povoljnija je od one K^+ ($\Delta_{\text{solv}} H^\circ = -353 \text{ kJ mol}^{-1}$)²⁸, što bi favoriziralo kompleksiranje kalija.

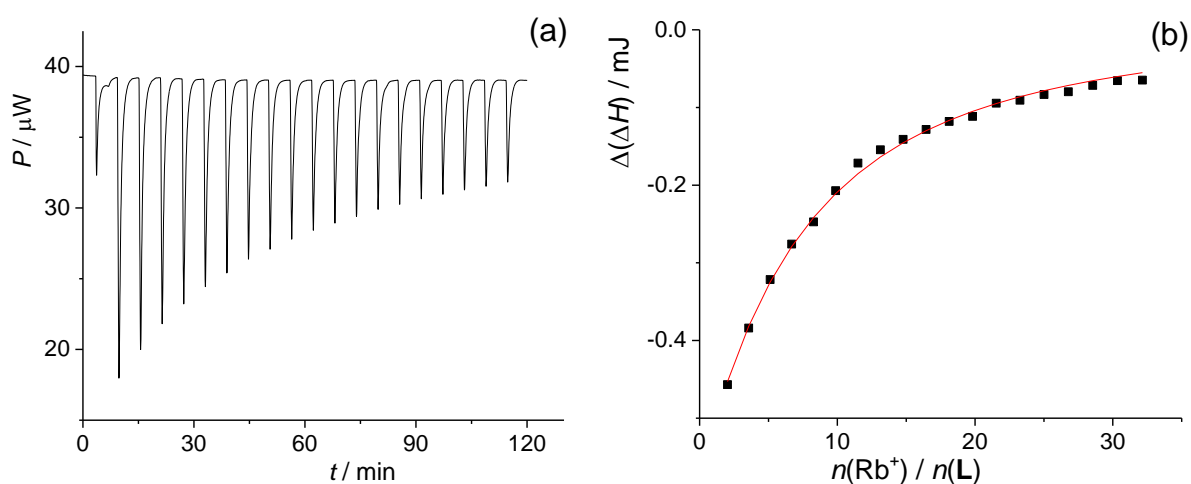


Slika 26. a) Mikrokalorimetrijska titracija liganda **L** ($c = 1,46 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V = 1,425 \text{ cm}^3$) s kalijevim perkloratom ($c = 2,02 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u metanolu pri $25 \text{ }^\circ\text{C}$. b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru reaktanata. Vrijednosti su korigirane za entalpije razrjeđenja. ■ eksperimentalno; — izračunano.

Na slici 27 prikazani su rezultati jedne od spektrofotometrijskih titracija kaliksarena **L** s RbCl . Rezultati odgovarajućeg mikrokalorimetrijskog eksperimenta prikazani su na slici 28. Konstanta stabilnosti kompleksa dobivena obradom spektrofotometrijskih podataka iznosi $\lg(K(\text{RbL}^+) / \text{dm}^3 \text{mol}^{-1}) = 2,71 \pm 0,02$, što je u vrlo dobrom slaganju s kalorimetrijski određenom vrijednošću ($\lg(K(\text{RbL}^+) / \text{dm}^3 \text{mol}^{-1}) = 2,62 \pm 0,02$). Relativno niska konstanta stabilnosti kompleksa posljedica je niske apsolutne vrijednosti reakcijske entalpije kompleksiranja ($\Delta_r H^\circ = (-27,2 \pm 0,5) \text{ kJ mol}^{-1}$). Naime, entropija kompleksiranja slična je kao i slučaju manjih alkalijskih kationa, s izuzetkom Li^+ .



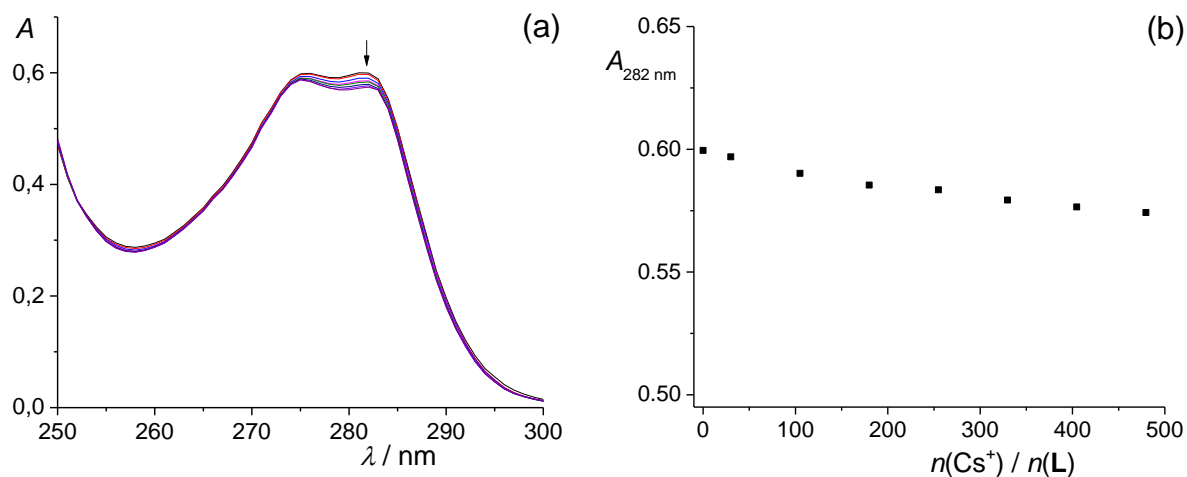
Slika 27. a) Spektrofotometrijska titracija liganda **L** ($c = 1,63 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,2 \text{ cm}^3$) s rubidijevim kloridom ($c = 2,15 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u metanolu. $l = 1 \text{ cm}$; $\vartheta = (25 \pm 0,1) \text{ }^\circ\text{C}$. Spektri su korigirani za razrjeđenje. b) Ovisnost apsorbancije pri 282 nm o množinskom omjeru reaktanata. ■ eksperimentalno; — izračunano.



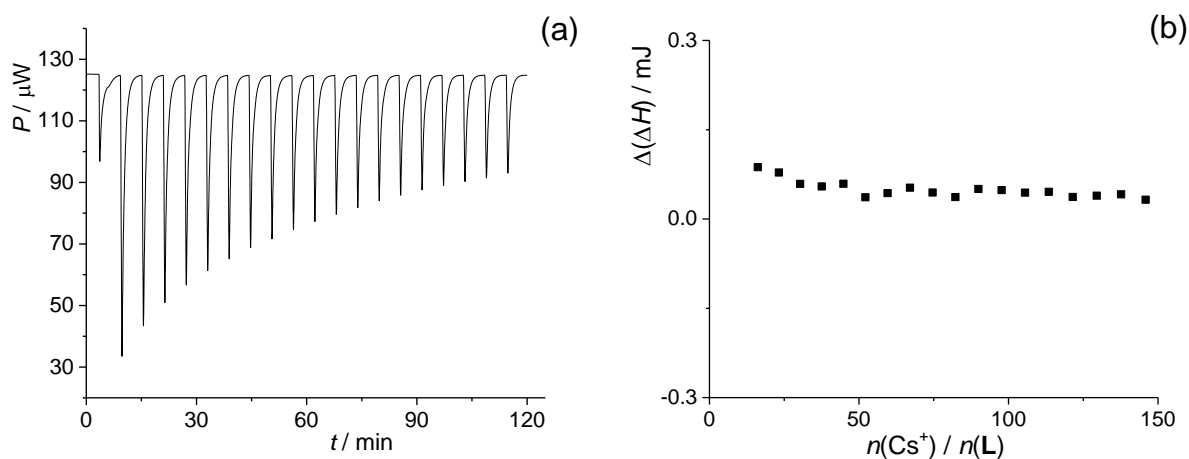
Slika 28. a) Mikrokalorimetrijska titracija liganda **L** ($c = 1,50 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V = 1,425 \text{ cm}^3$) s rubidijevim kloridom ($c = 2,15 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u metanolu pri $25 \text{ }^\circ\text{C}$. b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru reaktanata. Vrijednosti su korigirane za entalpije razrjeđenja. ■ eksperimentalno; — izračunano.

Vežanje cezijeovog kationa na ligand **L** u metanolu nije uočeno spektrofotometrijski (slika 29) niti mikrokalorimetrijski (slika 30). Zbog slabe topljivosti cezijeovih soli u metanolu nije bilo moguće titraciju provoditi do omjera Cs^+ i **L** većeg od 150 (mikrokalorimetrija), odnosno od 500 (spektrofotometrija).

Ispitivani kation svojom veličinom najmanje odgovara veznom mjestu kaliks[4]arena zbog čega je i afinitet spoja **L** za ovaj kation u metanolu najmanji.



Slika 29. a) Spektrofotometrijska titracija liganda **L** ($c = 1,63 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,0 \text{ cm}^3$) s cezijevim kloridom ($c = 9,78 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u metanolu. $l = 1 \text{ cm}$; $\vartheta = (25 \pm 0,1) \text{ }^\circ\text{C}$. Spektri su korigirani za razrjeđenje. b) Ovisnost apsorbancije pri 282 nm o množinskom omjeru reaktanata. ■ eksperimentalni podatci.



Slika 30. a) Mikrokalorimetrijska titracija liganda **L** ($c = 1,50 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V = 1,425 \text{ cm}^3$) s cezijevim kloridom ($c = 9,73 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u metanolu pri $25 \text{ }^\circ\text{C}$. b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru reaktanata. Vrijednosti su korigirane za entalpije razrjeđenja. ■ eksperimentalni podatci.

Tablica 2. Termodinamički parametri reakcija kompleksiranja liganda **L** s alkalijskim kationima u metanolu pri 25°C.

| kation | $\lg K(\text{ML}^+) \pm \text{SE}^{\text{a}}$ | $\frac{\Delta_r G^\circ \pm \text{SE}}{\text{kJ mol}^{-1}}$ | $\frac{\Delta_r H^\circ \pm \text{SE}}{\text{kJ mol}^{-1}}$ | $\frac{\Delta_r S^\circ \pm \text{SE}}{\text{J mol}^{-1} \text{K}^{-1}}$ |
|-----------------|---|---|---|--|
| Li ⁺ | 3,38 ± 0,05 ^b 3,56 ± 0,01 ^c | -19,3 ± 0,3 ^b | -13,3 ± 0,3 | 20 ± 2 |
| Na ⁺ | 6,57 ± 0,02 ^b > 6 ^c | -37,5 ± 0,1 ^b | -49,0 ± 0,2 | -38 ± 1 |
| K ⁺ | 4,881 ± 0,009 ^b 5,36 ± 0,05 ^{c*} | -27,86 ± 0,05 ^b | -41,1 ± 0,2 | -44 ± 1 |
| Rb ⁺ | 2,62 ± 0,02 ^b 2,71 ± 0,02 ^c | -15,0 ± 0,1 ^b | -27,2 ± 0,5 | -40 ± 2 |
| Cs ⁺ | _d | _d | _d | _d |

^a SE = Standardna pogreška aritmetičke sredine ($N = 3$).

^b Određeno mikrokalorimetrijski.

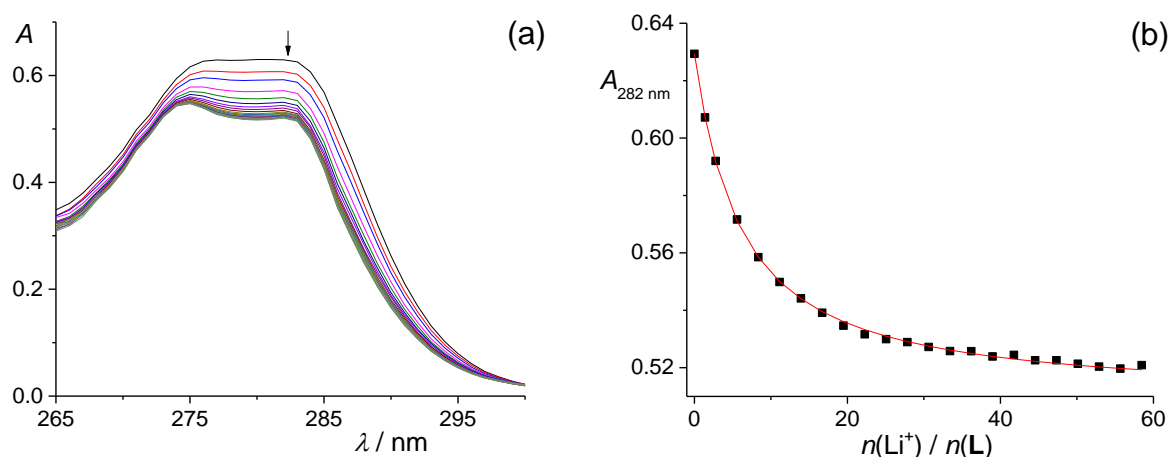
^c Određeno spektrofotometrijski.

^d Kompleksiranje nije uočeno uz primijenjene eksperimentalne uvjete.

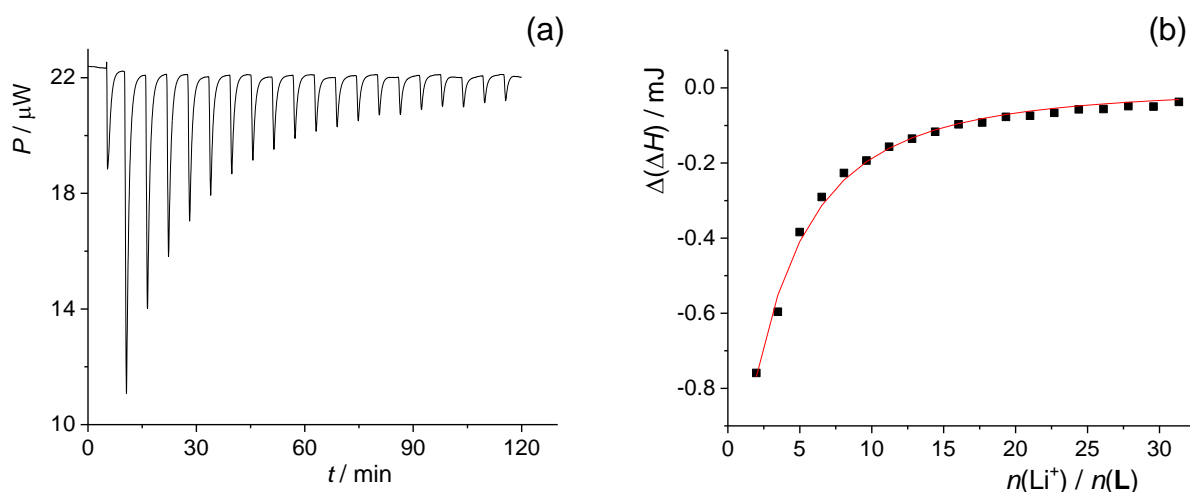
* Na granici odredivosti UV/Vis spektroskopijom.

4.2.3. Kompleksiranje alkalijskih kationa u formamidu

Kao i u slučaju prethodno istraživanih kationa, dodatak LiClO₄ u otopinu spoja **L** u formamidu uzrokuje hipokromni pomak UV spektra receptora (slika 31 a). Obradom spektrometrijskih podataka određena je konstanta stabilnosti koja iznosi $\lg (K(\text{LiL}^+) / \text{dm}^3 \text{mol}^{-1}) = 3,033 \pm 0,008$ (slika 31 b, tablica 3). Kompleksiranje litijeva kationa istraženo je mikrokalorimetrijski (slika 32, tablica 3). Slaganje konstanti stabilnosti LiL⁺ kompleksa određenih dvjema metodama vrlo je dobro. Valja uočiti i slične vrijednosti konstanti ravnoteže reakcija kompleksiranja litija u formamidu i metanolu ($\lg (K(\text{LiL}^+) / \text{dm}^3 \text{mol}^{-1}) = 3,38 \pm 0,05$). Zanimljivo, kompleksiranje Li⁺ sa **L** u formamidu osjetno je entalpijski povoljnije (za 11 kJ mol⁻¹) i entropijski nepovoljnije (za 44 J mol⁻¹ K⁻¹) od onoga u metanolu (entalpijsko-entropijska kompenzacija). To se, barem djelomično, može pojasniti pozitivnom entalpijom i pozitivnom entropijom transfera Li⁺ iz metanola u formamid ($\Delta_r H^\circ (\text{Li}^+, \text{MeOH} \rightarrow \text{FA}) = 14,2 \text{ kJ mol}^{-1}$; $\Delta_r S^\circ (\text{Li}^+, \text{MeOH} \rightarrow \text{FA}) = 97 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$).²⁸

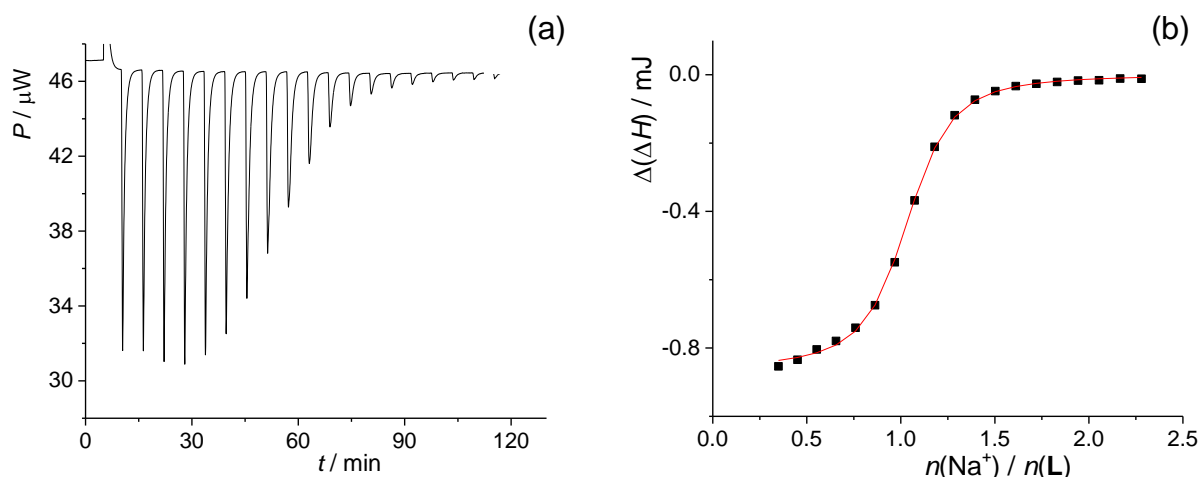


Slika 31. a) Spektrofotometrijska titracija liganda **L** ($c = 1,60 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,2 \text{ cm}^3$) s litijevim perkloratom ($c = 1,96 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u formamidu. $l = 1 \text{ cm}$; $\vartheta = (25 \pm 0,1) \text{ }^\circ\text{C}$. Spektri su korigirani za razrjeđenje. b) Ovisnost apsorbancije pri 282 nm o množinskom omjeru reaktanata. ■ eksperimentalno; — izračunano.

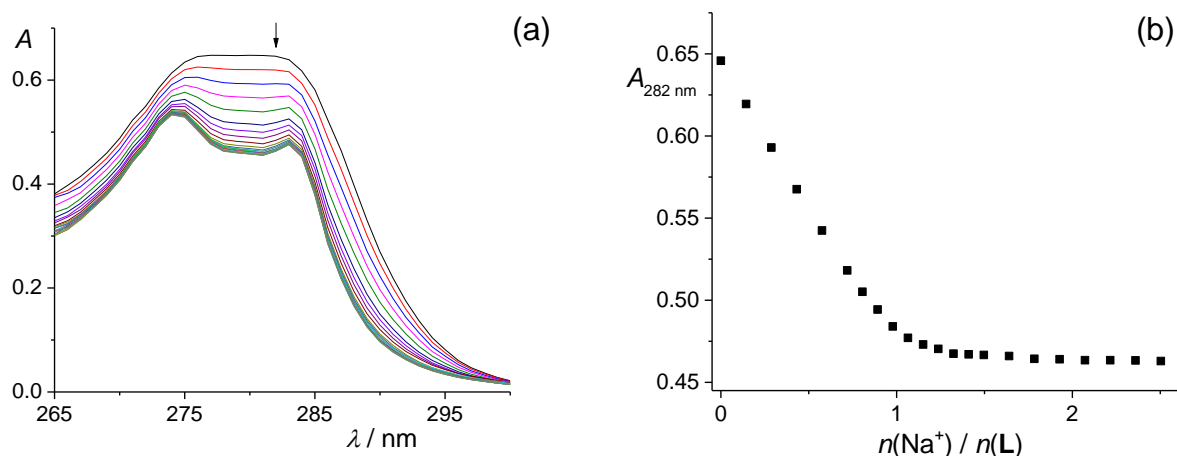


Slika 32. a) Mikrokalorimetrijska titracija liganda **L** ($c = 1,40 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V = 1,4265 \text{ cm}^3$) s litijevim perkloratom ($c = 1,96 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u formamidu pri $25 \text{ }^\circ\text{C}$. b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru reaktanata. Vrijednosti su korigirane za entalpije razrjeđenja. ■ eksperimentalno; — izračunano.

Standardni termodinamički parametri kompleksiranja natrijeva kationa sa spojem **L** u formamidu određeni su isključivo mikrokalorimetrijski (slika 33, tablica 3) jer je stabilnost kompleksa bila suviše visoka za spektrofotometrijsko određivanje pripadne konstante (slika 34). Istraživani receptor vrlo dobro veže Na^+ u ovom otapalu: $\lg (K(\text{NaL}^+) / \text{dm}^3 \text{ mol}^{-1}) = 5,693 \pm 0,001$.



Slika 33. a) Mikrokalorimetrijska titracija liganda **L** ($c = 1,44 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V = 1,4265 \text{ cm}^3$) s natrijevim perkloratom ($c = 2,03 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u formamidu pri $25 \text{ }^\circ\text{C}$. b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru reaktanata. Vrijednosti su korigirane za entalpije razrjeđenja. ■ eksperimentalno; — izračunano.



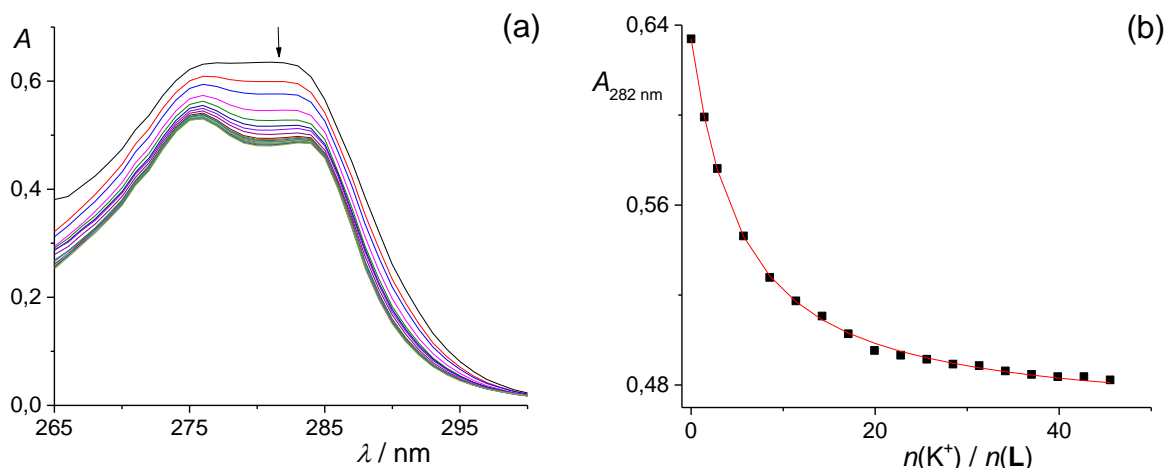
Slika 34. a) Spektrofotometrijska titracija liganda **L** ($c = 1,60 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,2 \text{ cm}^3$) s natrijevim perkloratom ($c = 2,03 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u formamidu. $l = 1 \text{ cm}$; $\vartheta = (25 \pm 0,1) \text{ }^\circ\text{C}$. Spektri su korigirani za razrjeđenje. b) Ovisnost apsorbancije pri 282 nm o množinskom omjeru reaktanata. ■ eksperimentalni podatci.

Budući da je vrijednosti $\Delta_r S^\circ$ nepovoljna ($(-33,4 \pm 0,5) \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$), gotovo kvantitativno kompleksiranje natrija posljedica je izrazito povoljne reakcijske entalpije ($\Delta_r H^\circ = (-42,5 \pm 0,2) \text{ kJ mol}^{-1}$). Usporedbom podataka navedenih u tablicama 2 i 3 može se uočiti da je entalpija kompleksiranja Na^+ u formamidu za približno 7 kJ mol^{-1} nepovoljnija u odnosu na metanol dok su reakcijske entropije u oba otapala usporedive.

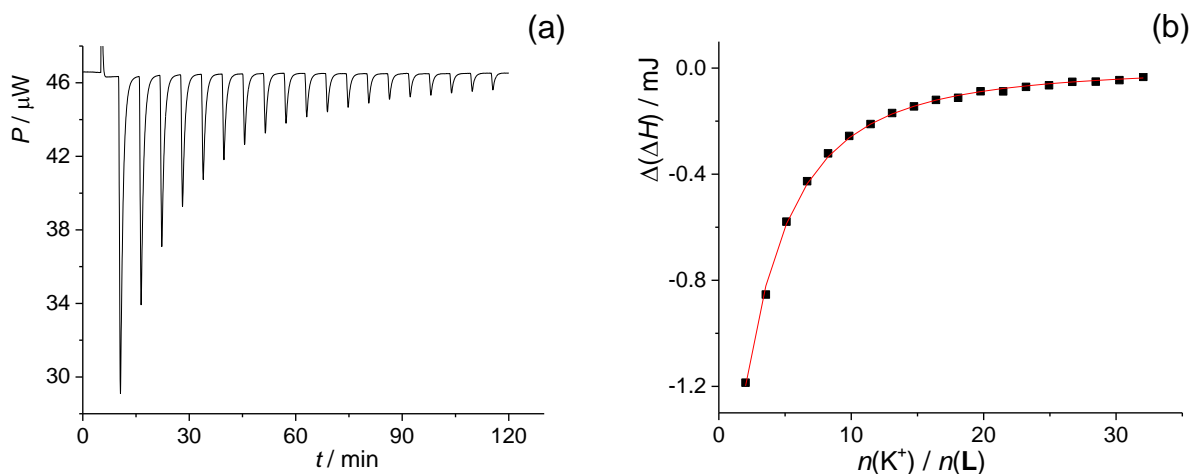
Stabilnost kompleksa s natrijevim kationom u formamidu je zbog opisane razlike u energetici kompleksiranja za približno red veličine niža od one u metanolu. Kompleksiranje natrijevog kationa u formamidu, u usporedbi s vodom (tablica 1), povoljnije je zbog manje negativne entropije kompleksiranja u istraživanom amidu. Naime, vezanje je natrija u vodi izrazito egzotermno ($\Delta_r H^\circ = (-58,5 \pm 0,5) \text{ kJ mol}^{-1}$). To se, slično kao i metanolu, može, barem djelomično, pojasniti entalpijski povoljnim ($\Delta_r H^\circ(\text{Na}^+, \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{FA}) = -20,7 \text{ kJ mol}^{-1}$)²⁸ i entropijski nepovoljnim ($\Delta_r S^\circ(\text{Na}^+, \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{FA}) = -94 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$)²⁸ transferom kationa iz vode u formamid.

Vezanje liganda **L** s kalijevim kationom u formamidu također je istraživano spektrofotometrijski (slika 35) i mikrokolorimetrijski (slika 36). Iznosi konstante stabilnosti kompleksa KL^+ određeni spomenutim metodama u izvrsnom su slaganju (tablica 3). Niži afinitet receptora prema ovom kationu u odnosu na natrijev posljedica je osjetno nepovoljnije entalpije kompleksiranja (približno 10 kJ mol^{-1}) i nešto nepovoljnije standardne reakcijske entropije (približno $20 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$). Budući da K^+ ostvaruje slabije interakcije s molekulama formamida u usporedbi s Na^+ , razlike u energetici kompleksiranja mogu se pojasniti slabijim interakcijama receptora i većeg kationa. Kako je već više puta istaknuto, natrijev kation je veličnom najprikladniji veznom mjestu kaliks[4]arena.^{20,23} S druge strane, desolvatacija natrijevog kationa entropijski je povoljnija od kalijevog ($\Delta_{\text{solv}} S^\circ(\text{Na}^+) = -141 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$; $\Delta_{\text{solv}} S^\circ(\text{K}^+) = -114 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$)²⁸ zbog veće gustoće naboja Na^+ , što pojašnjava opažene razlike u standardnim entropijama kompleksiranja dvaju kationa u formamidu.

Afinitet liganda **L** za kalijev kation vrlo je blizak onome za litijev. To je posljedica izrazite entalpijsko-entropijske kompenzacije. Naime, vezanje K^+ u formamidu entalpijski je povoljnije (za 10 kJ mol^{-1}) i entropijski nepovoljnije (za $30 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$) od vezanja Li^+ . Opisani se odnos termodinamičkih parametara kompleksiranja dvaju kationa može pojasniti izrazitim razlikama u njihovoj solvataciji. Vezanje manjeg Li^+ entalpijski je nepovoljnije ($\Delta_{\text{solv}} H^\circ(\text{Li}^+) = -537 \text{ kJ mol}^{-1}$; $\Delta_{\text{solv}} H^\circ(\text{K}^+) = -352 \text{ kJ mol}^{-1}$)²⁸, a entropijski povoljnije ($\Delta_{\text{solv}} S^\circ(\text{Li}^+) = -129 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$; $\Delta_{\text{solv}} S^\circ(\text{K}^+) = -114 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$)²⁸ zbog njegove izrazite solvatacije u formamidu.²⁸



Slika 35. a) Spektrofotometrijska titracija liganda **L** ($c = 1,60 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,2 \text{ cm}^3$) s kalijevim perkloratom ($c = 2,00 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u formamidu. $l = 1 \text{ cm}$; $\vartheta = (25 \pm 0,1) \text{ }^\circ\text{C}$. Spektri su korigirani za razrjeđenje. b) Ovisnost apsorbancije pri 282 nm o množinskom omjeru reaktanata. ■ eksperimentalno; — izračunano.



Slika 36. a) Mikrokolorimetrijska titracija liganda **L** ($c = 1,40 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V = 1,4265 \text{ cm}^3$) s kalijevim perkloratom ($c = 2,00 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u formamidu pri $25 \text{ }^\circ\text{C}$. b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru reaktanata. Vrijednosti su korigirane za entalpije razrjeđenja. ■ eksperimentalno; — izračunano.

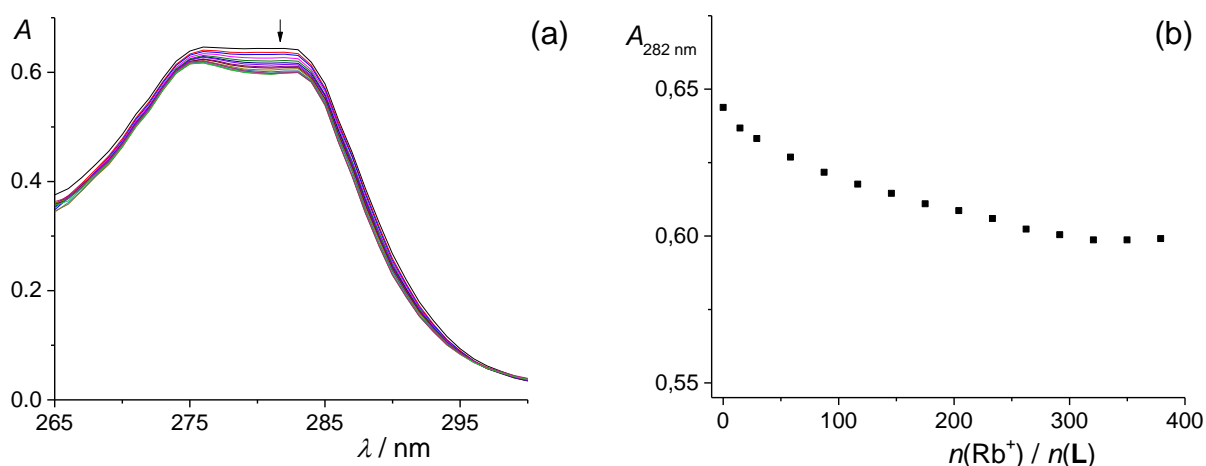
Usporedbom podataka navedenih u tablicama 2 i 3 može se uočiti da je kompleksiranje kalija u formamidu manje povoljno nego u metanolu.

Razlike u afinitetu liganda **L** za kalij u formamidu i vodi (tablica 1) nije moguće detaljnije pojasniti jer standardne termodinamičke parametre kompleksiranja u vodi nije bilo moguće odrediti kalorimetrijski. Međutim, razlike u solvataciji slobodnih kationa u oba navedena

otapala, upravo kao i u slučaju Na^+ , zasigurno imaju značajan utjecaj na vrijednosti konstanti stabilnosti KL^+ u vodi i formamidu.

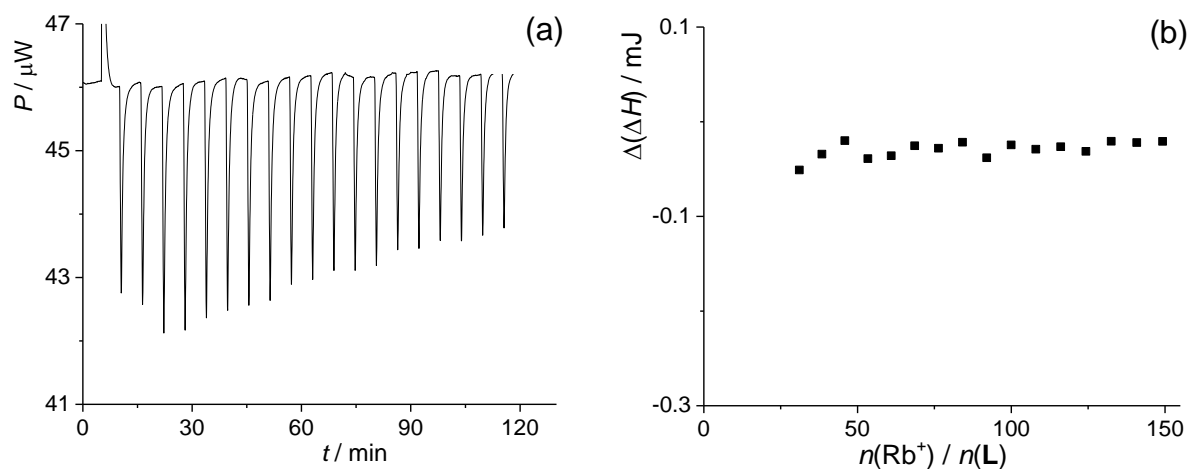
Kompleksiranje rubidijevog kationa s ligandom **L** istraženo je spektrofotometrijski (slika 37) i mikrokalorimetrijski (slika 38). Iako su tijekom spektrofotometrijskih titracija uočene hipokromne spektralne promjene koje ukazuju na nastanak kompleksa RbL^+ , vrijednost konstante ravnoteže bila je suviše niska za pouzdano određivanje. Rezultati odgovorajućih mikrokalorimetrijskih istraživanja upućuju na isti zaključak.

Manja stabilnost kompleksa RbL^+ u formamidu nego u metanolu (tablica 2) može se, barem dijelom, pojasniti razlikom u solvataciji slobodnih kationa u oba otapala ($\Delta_t G^\circ(\text{Rb}^+, \text{MeOH} \rightarrow \text{FA}) = -15 \text{ kJ mol}^{-1}$).²⁸ Naime, kako je već više puta navedeno, formamid solvatira ionske vrste povoljnije od vode. Jasno, to vrijedi i za komplekse kao i za slobodne katione, međutim, razlike se u solvataciji u dvama otapalima smanjuju s veličinom iona.⁹



Slika 37. a) Spektrofotometrijska titracija liganda **L** ($c = 1,60 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,0 \text{ cm}^3$) s rubidijevim jodidom ($c = 9,33 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u formamidu. $l = 1 \text{ cm}$; $\vartheta = (25 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$. Spektri su korigirani za razrjeđenje. b) Ovisnost apsorbancije pri 282 nm o množinskom omjeru reaktanata. ■ eksperimentalni podatci.

Kompleksiranje **L** s Cs^+ u formamidu nije uočeno. Uzevši u prethodno obzir rezultate istraživanja s rubidijevim kationom rezultat je očekivan.



Slika 38. a) Mikrokalorimetrijska titracija liganda **L** ($c = 1,40 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V = 1,427 \text{ cm}^3$) s rubidijevim jodidom ($c = 9,33 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u formamidu pri $25 \text{ }^\circ\text{C}$. b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o množinskom omjeru reaktanata. Vrijednosti su korigirane za entalpije razrjeđenja. ■ eksperimentalni podatci.

Tablica 3. Termodinamički parametri reakcija kompleksiranja liganda **L** s alkalijskim kationima u formamidu pri 25°C .

| kation | $\lg K(\text{ML}^+) \pm \text{SE}^{\text{a}}$ | $\frac{\Delta_r G^\circ \pm \text{SE}}{\text{kJ mol}^{-1}}$ | $\frac{\Delta_r H^\circ \pm \text{SE}}{\text{kJ mol}^{-1}}$ | $\frac{\Delta_r S^\circ \pm \text{SE}}{\text{J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}}$ |
|---------------|--|---|---|---|
| Li^+ | $3,06 \pm 0,02^{\text{b}}$ $3,033 \pm 0,008^{\text{c}}$ | $-17,5 \pm 0,1^{\text{b}}$ | $-24,2 \pm 0,2$ | $-23,6 \pm 0,1$ |
| Na^+ | $5,693 \pm 0,001^{\text{b}}$ $> 5^*$ | $-32,493 \pm 0,007^{\text{b}}$ | $-42,5 \pm 0,2$ | $-33,4 \pm 0,5$ |
| K^+ | $3,157 \pm 0,008^{\text{b}}$ $3,096 \pm 0,004^{\text{c}}$ | $-18,02 \pm 0,05^{\text{b}}$ | $-33,9 \pm 0,3$ | $-53,2 \pm 0,9$ |
| Rb^+ | — ^d | — ^d | — ^d | — ^d |

^a SE = Standardna pogreška aritmetičke sredine ($N = 3$).

^b Određeno mikrokalorimetrijski.

^c Određeno spektrofotometrijski.

^d Kompleksiranje je preslabo za pouzdano određivanje termodinamičkih parametara.

* Na granici odredivosti UV/Vis spektroskopijom.

4.3. Usporedba kompleksacijskih afiniteta neutralnih glikokaliksarena

Sumirani termodinamički parametri reakcija kompleksiranja liganada koji sadrže četiri (**L**), odnosno osam¹⁵ (**L'**), glukoznih podjedinica s alkalijskim kationima u vodi, metanolu i formamidu, pri 25 °C, navedeni su u tablici 4. Najznačajnije razlike u kompleksiranju alkalijskih kationa sa spomenutim tercijarno-amidnim kaliks[4]arenima opažene su u vodenom mediju. Afinitet liganda **L** prema alkalijskim kationima smanjuju se u nizu $\text{Na}^+ \gg \text{Li}^+ > \text{K}^+$, dok ligand **L'** veže iste katione prema sljedećem poretku: $\text{Na}^+ \gg \gg \text{K}^+ > \text{Li}^+$. U slučaju oba liganda, afinitet prema natrijevom kationu bitno je veći od afinitetâ prema litijevom i kalijevom kationu. Međutim, postoji velika razlika u stabilnosti kompleksa s natrijevim kationom ($K(\text{NaL}^{'+})/K(\text{NaL}^+) \approx 170$). Značajna razlika u afinitetima promatranih liganada prema Na^+ rezultat je znatno nepovoljnijeg entropijskog doprinosa kompleksiranju (za oko $40 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$) u slučaju liganda s četiri glukozne podjedinice, dok su entalpijski doprinosi proučavanom kompleksiranju praktički identični za oba liganda. Uzrok velike razlike u reakcijskoj entropiji kompleksiranja alkalijskih kationa s **L**, odnosno **L'**, nije moguće utvrditi bez dodatnih istraživanja. Ipak, s velikom se vjerojatnošću može reći kako razlog nije isključivo u razlikama u konformacijskoj slobodi liganada **L** i **L'** jer je u ostalim ispitivanim otapalima zamijećen suprotan odnos između $\Delta_r S^\circ(\text{ML}^+)$ i $\Delta_r S^\circ(\text{ML}'^+)$.

Usporede li se sve standardne reakcijske entropije za kompleksiranje natrijevog kationa navedene u tablici 4, može se zamijetiti da je kompleksiranje s oba derivata kaliks[4]arena entropijski bitno nepovoljnije u vodi u usporedbi s ostalim otapalima. To se može pojasniti uređenijom strukturom molekula vode oko kompleksa, nego oko samog liganda.¹⁵ Međutim, u ovom trenutku nije moguće pojasniti zašto je efekt izraženiji u slučaju liganda s manje triazolno-glukoznih podjedinica. Istraživanje strukture spoja **L'** i odgovarajućeg natrijevog kompleksa (NaL'^+) ¹H NMR spektroskopija i termodinamike kompleksiranja Na^+ s peracetiliranim prekursorom spoja **L'**,¹⁵ ukazuju kako se odgovor ne nalazi u intermolekulskim i intramolekulskim vodikovim vezama koje bi uključivale hidroksilne skupine glukoznih podjedinica. U svrhu pojašnjenja opaženih razlika u kompleksacijskim afinitetima **L** i **L'** u vodi, u tijeku su strukturalna istraživanja liganda i kompleksa u vodi pomoću Monte Carlo konformacijske pretrage.

Tablica 4. Termodinamički parametri reakcija kompleksiranja liganada s četiri (**L**) i s osam (**L'**) glukoznih podjedinica s alkalijskim kationima u vodi, metanolu i formamidu pri 25 °C. Parametri koji se odnose na **L** označeni su crnom, a oni koji se odnose na **L'** plavom bojom.

| otapalo | kation | $\lg K(\text{ML}^+) \pm \text{SE}^a$ | $\frac{\Delta_r G^\circ \pm \text{SE}}{\text{kJ mol}^{-1}}$ | $\frac{\Delta_r H^\circ \pm \text{SE}}{\text{kJ mol}^{-1}}$ | $\frac{\Delta_r S^\circ \pm \text{SE}}{\text{J mol}^{-1} \text{K}^{-1}}$ |
|----------|-----------------|--|---|---|--|
| VODA | Li ⁺ | 1,216 ± 0,007 ^c 1,46 ± 0,01 ^c | -6,94 ± 0,04 ^c -8,33 ± 0,06 ^c | — ^d | — ^d |
| | Na ⁺ | 2,72 ± 0,01 ^b 4,95 ± 0,02 ^b | -15,55 ± 0,05 ^b -28,23 ± 0,09 ^b | -58,5 ± 0,5 -58,6 ± 0,8 | -144 ± 2 -102 ± 3 |
| | K ⁺ | 0,71 ± 0,03 ^c 2,25 ± 0,03 ^b | -4,0 ± 0,2 ^c -12,9 ± 0,2 ^b | — ^d -37 ± 2 | — ^d -82 ± 8 |
| METANOL | Li ⁺ | 3,38 ± 0,05 ^b 3,12 ± 0,04 ^b | -19,3 ± 0,3 ^b -17,8 ± 0,2 ^b | -13,3 ± 0,3 -19 ± 2 | 20 ± 2 -3 ± 6 |
| | Na ⁺ | 6,57 ± 0,02 ^b 7,24 ± 0,04 ^b | -37,5 ± 0,1 ^b -41,3 ± 0,2 ^b | -49,0 ± 0,2 -59,1 ± 0,5 | -38 ± 1 -59,7 ± 0,9 |
| | K ⁺ | 4,881 ± 0,009 ^b 4,567 ± 0,007 ^b | -27,86 ± 0,05 ^b -26,07 ± 0,04 ^b | -41,1 ± 0,2 -45,3 ± 0,4 | -44 ± 1 -64 ± 1 |
| | Rb ⁺ | 2,62 ± 0,02 ^b 2,28 ± 0,01 ^b | -15,0 ± 0,1 ^b -13,0 ± 0,1 ^b | -27,2 ± 0,5 -39 ± 5 | -40 ± 2 -89 ± 16 |
| | Cs ⁺ | — ^e | — ^e | — ^e | — ^e |
| FORMAMID | Li ⁺ | 3,06 ± 0,02 ^b 2,78 ± 0,01 ^b | -17,5 ± 0,1 ^b -15,85 ± 0,08 ^b | -24,2 ± 0,2 -25 ± 1 | -23,6 ± 0,1 -32 ± 4 |
| | Na ⁺ | 5,693 ± 0,001 ^b 5,865 ± 0,007 ^b | -32,493 ± 0,007 ^b -33,47 ± 0,04 ^b | -42,5 ± 0,2 -47,79 ± 0,09 | -33,4 ± 0,5 -47,9 ± 0,3 |
| | K ⁺ | 3,157 ± 0,008 ^b 3,021 ± 0,006 ^b | -18,02 ± 0,05 ^b -17,24 ± 0,04 ^b | -33,9 ± 0,3 -36,0 ± 0,5 | -53,2 ± 0,9 -63 ± 2 |
| | Rb ⁺ | — ^e | — ^e | — ^e | — ^e |

^a SE = Standardna pogreška aritmetičke sredine ($N = 3$).

^b Određeno mikrokolorimetrijski.

^c Određeno spektrofotometrijski.

^d Kompleksiranje je preslabo za pouzdano mikrokolorimetrijsko određivanje termodinamičkih parametara.

^e Kompleksiranje nije uočeno ili je preslabo za pouzdano određivanje termodinamičkih parametara.

Afinitet obaju istraživanih liganada (**L** i **L'**) prema alkalijskim kationima u metanolu slijedi trend: $\text{Na}^+ > \text{K}^+ > \text{Li}^+ > \text{Rb}^+$, a sličan je redoslijed primijećen u formamidu: $\text{Na}^+ > \text{K}^+ > \text{Rb}^+$. U oba su otapala razlike u kompleksacijskim svojstvima između liganada **L** i **L'** značajno manje nego u vodi. Iz podataka u tablici 4, može se uočiti kako je kompleks natrijevog kationa s ligandom s osam glukoznih podjedinica za oko red veličine stabilniji u metanolu od analognog kompleksa s ligandom koji posjeduje četiri glukozne podjedinice. To je posljedica povoljnije reakcijske entalpije kompleksiranja (za 10 kJ mol^{-1}) u slučaju **L'**, budući da je entropijski doprinos za formiranje $\text{NaL}^{'+}$ nepovoljniji (za $20 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$) od onog za nastanak NaL^+ . Kako je već istaknuto ranije, isti je trend u odnosu $\Delta_r H^\circ$ i $\Delta_r S^\circ$ u navedenim otapalima opažen za sve alkalijske katione za koje je bilo moguće odrediti standardne termodinamičke parametre kompleksiranja. Međutim, jedino je kompleks $\text{NaL}^{'+}$ stabilniji od NaL^+ i u metanolu i u formamidu. U slučaju svih ostalih kationa stabilniji su kompleksi s receptorom koji sadrži četiri glukozne podjedinice. Valja naglasiti da razlike u određenim konstantama stabilnosti nisu velike.

U svrhu pojašnjenja opisanih razlika u kompleksacijskim svojstvima liganada **L** i **L'** metanolu i formamidu provest će se odgovarajuća računalna istraživanja konformacijskih prostora izučavanih liganada i kompleksa. Dodatno, sintetiziran je spoj koji poput liganda **L'** sadrži osam triazolnih prstena na koje nisu vezane molekule glukoze (**L***). Termodinamika kompleksiranja alkalijskih kationa s ovim spojem već je istražena u metanolu i u nekoliko drugih organskih otapala. Dobiveni rezultati upućuju na slične vrijednosti termodinamičkih parametara kompleksiranja kao i u slučaju spoja **L'**. Aduktu kaliksarenu **L*** i acetonitrila riješena je kristalna struktura, a nastoje se prirediti i kristali kompleksa **L*** s natrijevim kationom. Kristali spojeva **L** i **L'** i njihovih kompleksa s Na^+ , koji bi omogućili određivanje strukture difrakcijom u jediničnom kristalu, nisu dobiveni.

U radu Cindre i suradnika¹⁵, ispitana su i kompleksacijska svojstva tercijarno-amidnog kaliks[4]arena (**L''**) koji sadrži četiri triazolno-glukozne podjedinice na gornjem obodu te vezno mjesto za katione na donjem obodu identično onome spoja **L**. U tablici 5 navedeni su termodinamički parametri za kompleksiranja natrijevog kationa s ligandima **L** i **L''** u vodi, metanolu i formamidu. Stabilnosti ML^+ i $\text{ML}^{''+}$ kompleksâ slične su u svim navedenim otapalima, posebice u vodi i metanolu. S druge strane, unatoč sličnom afinitetu kompariranih liganada prema natrijevom kationu, standardne se reakcijske entalpije i entropije kompleksiranja u sva tri otapala poprilično razlikuju (entalpijsko-entropijska kompenzacija).

Nastanak kompleksa NaL^+ entalpijski je povoljniji i entropijski nepovoljniji proces od nastanka kompleksa NaL''^+ , neovisno o otapalu. Uzrok opažene entalpijsko-entropijske kompenzacije može se, barem djelomično, pojasniti većom fleksibilnosti liganda L'' , budući da su u navedenom spoju glukozne podjedinice vezane mobilnijim propilnim skupinama, a na njegovom se donjem obodu nalaze relativno kratki lanci s relativno velikom konformacijskom slobodom. Suprotno, funkcionalnosti smještene na donjem obodu spoja L znatno ograničavaju njegovu konformacijsku slobodu.

Tablica 5. Mikrokalorimetrijski određeni termodinamički parametri reakcija kompleksiranja liganada L i L'' s natrijevim kationom u vodi, metanolu i formamidu pri 25 °C. Parametri koji se odnose na L označeni su crnom, a oni koji se odnose na L'' zelenom bojom.

| otapalo | $\lg K(\text{NaL}^+) \pm \text{SE}^a$ | $\frac{\Delta_r G^\circ \pm \text{SE}}{\text{kJ mol}^{-1}}$ | $\frac{\Delta_r H^\circ \pm \text{SE}}{\text{kJ mol}^{-1}}$ | $\frac{\Delta_r S^\circ \pm \text{SE}}{\text{J mol}^{-1} \text{K}^{-1}}$ |
|----------|---------------------------------------|---|---|--|
| voda | 2,72 ± 0,01 | -15,55 ± 0,05 | -58,5 ± 0,5 | -144 ± 2 |
| | 2,95 ± 0,02 | -16,84 ± 0,01 | -31,9 ± 0,1 | -50,0 ± 0,3 |
| metanol | 6,57 ± 0,02 | -37,5 ± 0,1 | -49,0 ± 0,2 | -38 ± 1 |
| | 6,64 ± 0,06 | -37,9 ± 0,4 | -39,1 ± 1 | -4 ± 2 |
| formamid | 5,693 ± 0,001 | -32,493 ± 0,007 | -42,5 ± 0,2 | -33,4 ± 0,5 |
| | 4,95 ± 0,01 | -28,23 ± 0,07 | -32,5 ± 0,3 | -14 ± 1 |

^a SE = Standardna pogreška aritmetičke sredine ($N = 3$).

§ 5. ZAKLJUČAK

U okviru ovog rada pripremljen je glikokonjugat kaliks[4]arena **L** s četiri glukozne jedinice na donjem obodu kaliks[4]arena vezane na tercijarne amidne atome dušika. Spoj **L** sintetiziran je kroz 7 koraka. Također, isproban je i postupak pripreme baziran na aminolizi estera s dva koraka manje. Međutim, zbog nedovoljne bazičnosti amina reakcija nastala je kompleksna smjesa spojeva.

Na nastanak kompleksa spoja **L** i alkalijskih kationa utječu veličina i „gustoća naboja“ (omjer naboja i radijusa) alkalijskog kationa, strukturne značajke ketonskog derivata kaliks[4]arena te solvatacijska svojstva otapala.

Utvrđen je sljedeći redosljed afiniteta spoja **L** prema alkalijskim kationima $\text{Na}^+ > \text{K}^+ > \text{Li}^+ > \text{Rb}^+$ u metanolu, $\text{Na}^+ > \text{K}^+ \approx \text{Li}^+$ u formamidu te $\text{Na}^+ > \text{Li}^+ > \text{K}^+$ u vodi. Natrijev kation je veličinom najprikladniji derivatima kaliks[4]arena s veznim mjestom na donjem obodu receptora, stoga s njima ostvaruje najjače interakcije.^{20,23} To vrijedi i u slučaju spoja **L** budući da su standardne reakcijske entalpije kompleksiranja najpovoljnije u slučaju Na^+ u svim istraživanim otapalima. Sve su reakcije kompleksiranja entalpijski kontrolirane. Vezanje kationa entropijski je nepovoljno s iznimkom Li^+ u metanolu, što je posljedica njegove iznimno povoljne solvatacije u tom alkoholu. Valja napomenuti da je kompleksiranje ovog kationa u vodi najvjerojatnije popraćeno pozitivnim promjenama entropije,²⁸ međutim, proces nije bilo moguće istražiti kalorimetrijski zbog vrlo niske konstante stabilnosti LiL^+ .

Najstabilniji su kompleksi spoja **L** s alkalijskim kationima u metanolu, njihova je stabilnost nešto manja u formamidu, a najmanja u vodi. Kako je ranije spomenuto, za detaljnije pojašnjenje utjecaja otapala na termodinamiku kompleksiranja valjalo bi odrediti standardne termodinamičke funkcije transfera otopljene tvari iz jednog otapala u drugo. Na žalost, spoj **L** bio je suviše topljiv u sva tri otapala za pouzdano određivanje gore navedenih veličina. Ipak, razlike u stabilnosti kompleksa ML^+ u istraživanim otapalima mogu se, barem dijelom, pojasniti razlikama u solvataciji slobodnih kationa. Primjerice, reakcijska entalpija kompleksiranja Na^+ u vodi znatno je povoljnija nego u metanolu i formamidu (za Li^+ i K^+ u vodi određene su samo konstante stabilnosti kompleksa). To je u skladu s entalpijski povoljnim i entropijski nepovoljnim transferom Na^+ iz vode u metanol i u formamid. Povoljnija reakcijska entalpija kompleksiranja Li^+ u formamidu u usporedbi s metanolom dobrim je dijelom uzrokovana entalpijski nepovoljnim transferom litijeva kation iz metanola u formamid. Međutim, treba jasno istaknuti da razlike u stabilnosti kompleksa u pojedinim

otapalima nisu isključivo posljedica razlika u solvataciji slobodnih kationa. Njihovi transferi između dva otapala iznosom ne odgovaraju odgovarajućim razlikama u standardnim termodinamičkim parametrima kompleksiranja.

Jedan od glavnih ciljeva ovog istraživanja bio je ispitati utjecaj broja triazolno-glukočnih podjedinica na termodinamiku kompleksiranja alkalijskih kationa s kaliks[4]arenima. Receptor **L'**, koji sadrži osam triazolno-glukočnih podjedinica na donjem obodu, kao i odgovarajući receptor **L** s četiri podjediniče u svim otapalima najjače vežu natrijev kation. Ligand **L'** jače veže kalijev kation od litijevog u vodi, dok suprotno vrijedi za ligand **L**. Općenito, poredak afiniteta vezanja alkalijskih kationa s receptorom **L''** odgovara onome liganda **L** u vodi i metanolu. Međutim, u formamidu litijev kation tvori nešto stabilniji kompleks s **L''** u usporedbi s kalijem. Konstante stabilnosti kompleksa alkalijskih kationa s pripremljenim ligandom **L** u metanolu i formamidu iznosom su bliske vrijednostima odgovarajućih konstanti za analogne komplekse s ligandom **L'**. Ipak, za receptor **L** zapažen je slabiji afinitet prema natrijevom kationu u oba navedena otapala, pri čemu je ta pojava značajnija u metanolu. Stabilnosti kompleksa ML^+ i ML'^+ slične su zbog entalpijsko-entropijske kompenzacije koja se očituje u povoljnijim entropijskim i nepovoljnijim entalpijskim doprinosima kompleksiranju u slučaju spoja **L**. Veće razlike u stabilnostima kompleksa alkalijskih kationa s receptorima **L** i **L'** zamijećene su u vodi (osim u slučaju Li^+). Pritom je uočeno kako tercijarno-amidni kaliksaren s četiri glukočne jedinice veže natrijev kation manje efikasno ($\lg (K(NaL'^+)/dm^3 mol^{-1}) = 4,95 \pm 0,02$) i manje selektivno ($K(NaL'^+)/K(LiL'^+) \approx 3000$; $K(NaL'^+)/K(KL'^+) \approx 500$) od kaliksarenskog derivata koji posjeduje osam glukočnih jedinica.¹⁵ Velika razlika u stabilnosti kompleksa NaL^+ i NaL'^+ u vodi uzrokovana je isključivo nepovoljnijim entropijskim doprinosom u slučaju liganda **L**. Odnos je entropija kompleksiranja sa svim kationima za ova dva liganda u metanolu i formamidu suprotan. Treba istaknuti da opisane razlike u termodinamičkim parametrima kompleksiranja spojeva **L** i **L'** zasigurno nisu samo posljedica razlika u konformacijskoj slobodi dvaju receptora. U protivnom razlike entropijâ kompleksiranja za ligand **L** i **L'** bile bi istog predznaka u sva tri ispitana otapala.

Jasno, za pojašnjenje razlika u kompleksacijskim svojstvima receptora **L'** u dvama otapalima valjalo bi, kao i u slučaju spoja **L** poznavati i odgovarajuće standardne termodinamičke funkcije transfera svih soluta (M , L' i ML'^+). Na žalost, topljivost je receptora **L'** u vodi i formamidu također bila suviše visoka za određivanje pripadne konstante ravnoteže otapanja.

Za stjecanje detaljnijeg uvida u utjecaj broja triazolno-glukoznih podjedinica na kompleksacijska svojstva kaliks[4]arena s veznim mjesom na donjem obodu provode se daljnja istraživanja strukture liganada i pripadnih kompleksa računalnim metodama. Odgovarajući spojevi namjeravaju se karakterizirati i difrakcijom rentgenskih zraka u jediničnim kristalima.

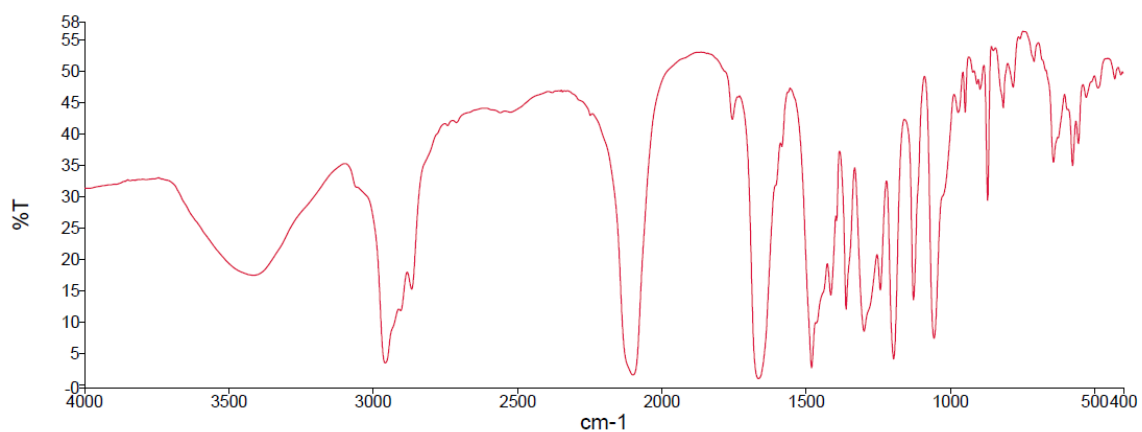
§ 6. LITERATURNI IZVORI

1. C. D. Gutsche, *Calixarenes: An Introduction*, 2nd edn, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2008.
2. Z. Asfari, V. Böhmer, J. Harrowfield, and J. Vicens, *Calixarenes 2001*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 2001.
3. V. Böhmer, Calixarenes, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **34** (1995) 713–745.
4. B. S. Creaven, D.F. Donlon, J. McGinley, *Coord. Chem. Rev.* **253** (2009) 893–962.
5. D. T. Schüle, J. A. Peters, J. Schatz, *Coord. Chem. Rev.* **255** (2011) 2727–2745.
6. S. Smirnov, V. Sidorov, E. Pinkhassik, J. Havlicček, I. Stibor, *Supramol. Chem.* **8** (1997) 187–196.
7. A. Arduini, G. Giorgi, A. Pochini, A. Secchi, F. Ugozzoli, *Tetrahedron* **57** (2001) 2411–2417.
8. G. Arena, A. Contino, E. Longo, G. Spoto, A. Arduini, A. Pochini, A. Secchi, C. Massera i F. Ugozzoli, *New. J. Chem.* **28** (2004) 56–61.
9. 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.
10. S. Shinkai, K. Araki, T. Tsubaki, T. Arimura, O. Manabe, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1** (1987) 2297–2299.
11. A. Arduini, A. Pochini, A. Rizzi, A. R. Sicuri, F. Ugozzoli, R. Ungaro, *Tetrahedron* **48** (1992) 905–912.
12. A. T. Yordanov, O. M. Falana, H. F. Koch, D. M. Roundhill, *Inorg. Chem.* **36** (1997) 6468–6471.
13. F. Sansone, E. Chierici, A. Casnati, R. Ungaro, *Org. Biomol. Chem* **1** (2003) 1802–1809.
14. S. P. Bew, R. A. Brimage, N. L'Hermit, S. V. Sharma, *Org. Lett.* **9** (2007) 3713–3716.
15. N. Cindro, J. Požar, D. Barišić, N. Bregović, K. Pičuljan, R. Tomaš, L. Frkanec, V. Tomišić, *Org. Biomol. Chem.* **16** (2018) 904–912.
16. R. Ludwig, N. T. K. Dzung, *Sensors*, **2** (2002) 397–416.
17. W. Sliwa, T. Girek, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **66** (2010) 15–41.

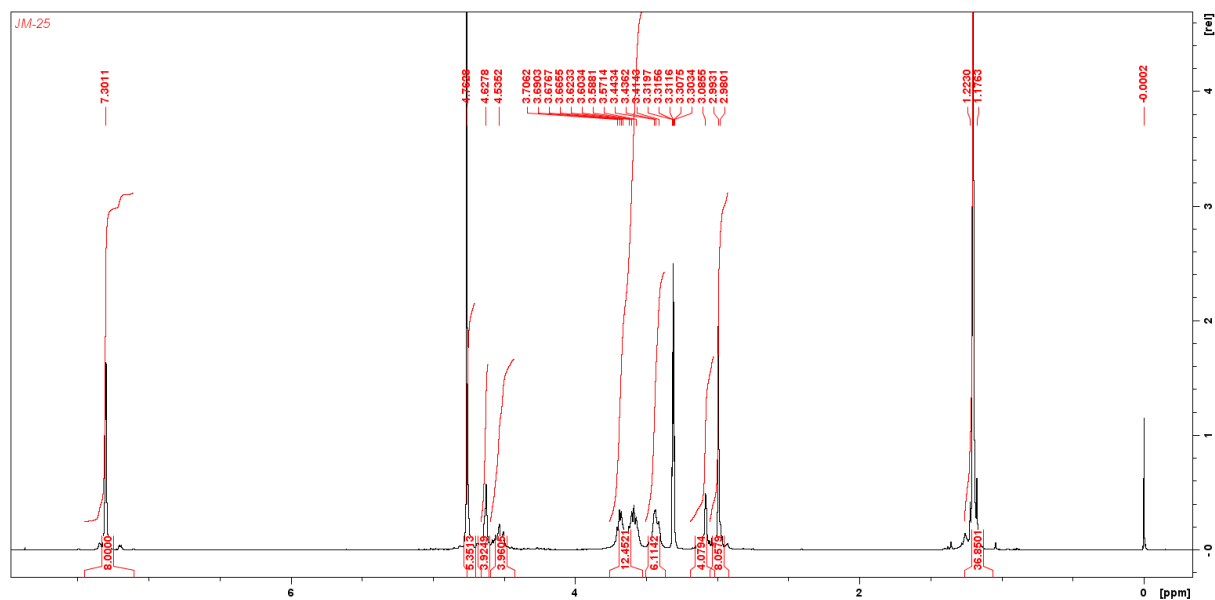
18. P. Thordarson, *Chem. Soc. Rev.* **40** (2011) 1305–1323.
19. F. Arnaud-Neu, S. Barbosa, F. Berny, A. Casnati, N. Muzet, A. Pinalli, R. Ungaro, M. J. Schwing-Weill, G. Wipff, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (1999), 1727–1738.
20. A. F. Danil de Namor, T. T. Matsufuji-Yasuda, K. Zegarra-Fernandez, O. A. Webb, A. El Gamouz, *Croat. Chem. Acta* **86** (2013) 1–19.
21. I. Sviben, N. Galić, V. Tomišić, L. Frkanec, *New J. Chem.* **39** (2015) 6099–6107.
22. K. Leko, N. Bregović, M. Cvetnić, N. Cindro, M. Tranfić Bakić, J. Požar, V. Tomišić, *Croat. Chem. Acta*, **90** (2017) 307–314.
23. A. F. Danil de Namor, R. M. Cleverley, M. L. Zapata-Ormachea, *Chem. Rev.* **98** (1998), 2495–2525.
24. D.-S. Guo, K. Wang, Y. Liu, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **62** (2008) 1–21.
25. V. Francisco, A. Piñeiro, W. M. Nau, L. García-Río, *Chem. Eur. J.* **19** (2013) 17809–17820.
26. I. Bakó, T. Megyes, S. Bálint, V. Chihai, M.-C. Bellissent-Funel, H. Krienke, A. Kopf, S.-H. Suh, *J. Chem. Phys.* **132** (2010) 014506
27. I. Bakó, Á. Bencsura, K. Hermansson, S. Bálint, T. Grósz, V. Chihai, J. Oláh, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **15** (2013) 15163–15171.
28. Y. Marcus, *Ion properties*, Marcel Dekker, New York, 1997, str. 117–135, 209–235.
29. O. Yoshihiro, M. Kazuhiko, S. Tyo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **64** (1991) 576–582.
30. C. D. Gutsche, M. Iqbal, *Org. Synth.* **68** (1990) 234–235.
31. C. D. Gutsche, B. Dhawan, M. Leonis, *Org. Synth.* **68** (1990) 238–239.
32. J. H. Munch, C. D. Gutsche, *Org. Synth.* **68** (1990) 243–244.
33. C. D. Gutsche, B. Dhawan, J. A. Levine, K. H. No, L. J. Bauer, *Tetrahedron* **39** (1983) 409–426.
34. A. J. Parker, *Chem. Rev.* **69** (1969) 1–32.
35. V. Tomišić, N. Galić, B. Bertoša, L. Frkanec, V. Simeon, M. Žinić, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **53** (2005), 263–268.
36. 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.

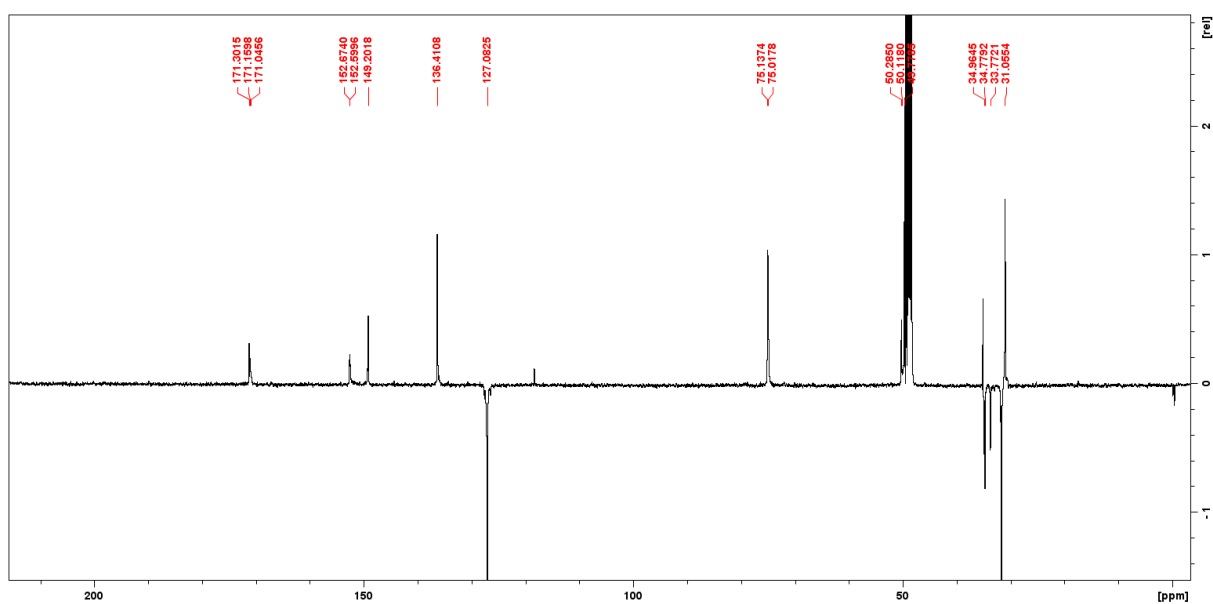
37. T. K. Lindhorst, *Essentials of Carbohydrate Chemistry*, Wienheim, Wiley, 2003.
38. C. Redemann, Carl Niemann, *Org. Synth.* **22** (1942) 1–2.
39. A. Marra, M. C. Scherrmann, A. Dondoni, A. Casnati, P. Minari, R. Ungaro, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **33** (1994) 2479–2481.
40. R. Roy, J. M. Kim, *Angew. Chem., Int. Ed.* **38** (1999) 369–372.
41. V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed.* **41** (2002) 2596–2599.
42. https://en.wikipedia.org/wiki/Azide_alkyne_Huisgen_cycloaddition#/media/File:CuAAC_mechanism.png (datum pristupa: 10. travnja 2018.)
43. A. Dondoni, A. Marra, *J. Org. Chem.* **71** (2006) 7546–7551.
44. G. Gorvat, *Eksperimentalno određivanje konstanti ravnoteže*, rukopis
45. Vl. Simeon, *Termodinamika*, Školska knjiga, Zagreb, 1980, str. 134–148.
46. J. Tellinghuisen, *J. Phys. Chem. B* **111** (2007), 11531–11537.
47. C. Xiao, Y. Cheng, Y. Zhang, J. Ding, C. He, X. Zhuang, X. Chen, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **52** (2013) 671–679.
48. G. Horvat, L. Frkanec, N. Cindro, V. Tomišić, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **19** (2017) 24316–24329.
49. Y.-C. Chiu, R. M. Fuoss, *J. Phys. Chem.* **72** (1968) 4123–4129.
50. E. M. Hanna, A. D. Pethybridge, J. E. Prue, *Electrochim. Acta* **16** (1971) 677–686.
51. R. Paterson, S. K. Jalota, H. S. Dunsmore, *J. Chem. Soc. A* **0** (1971) 2116–2121.
52. R. W. Impey, M. Sprik, M. L. Klein, *J. Am. Chem. Soc.* **109** (1987) 5900–5904.

§ 7. DODATAK

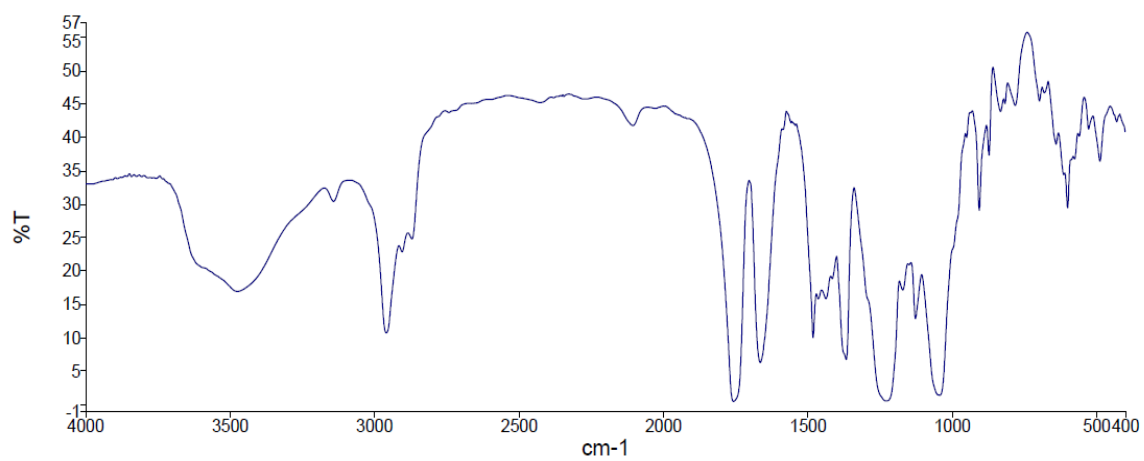


Slika D1. IR spektar spoja 5 (KBr pastila).

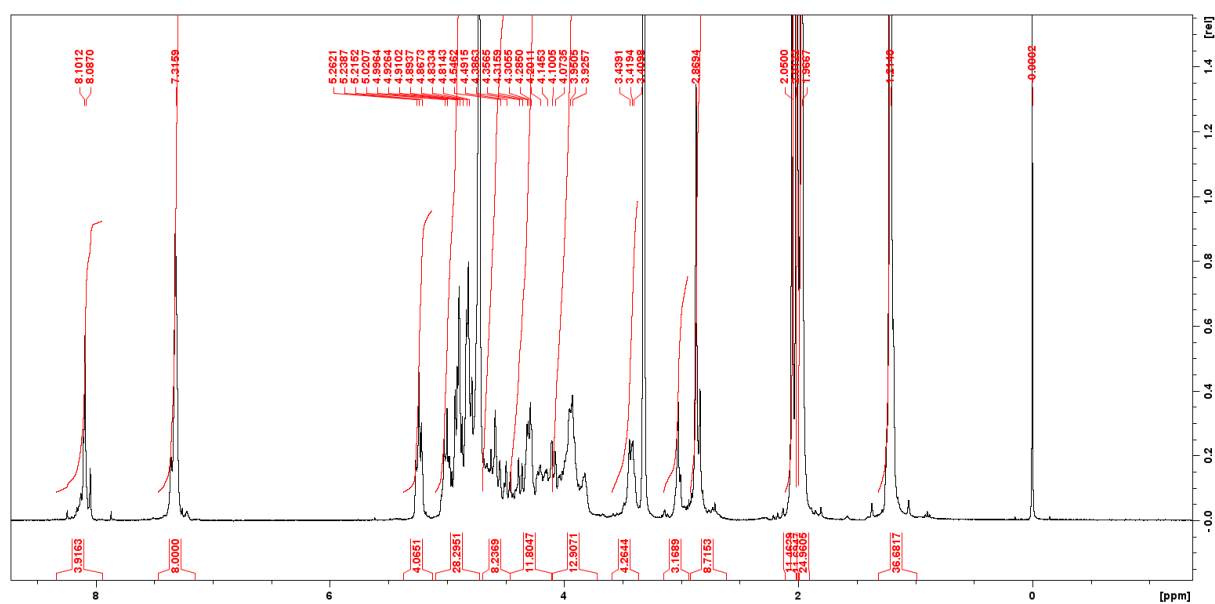
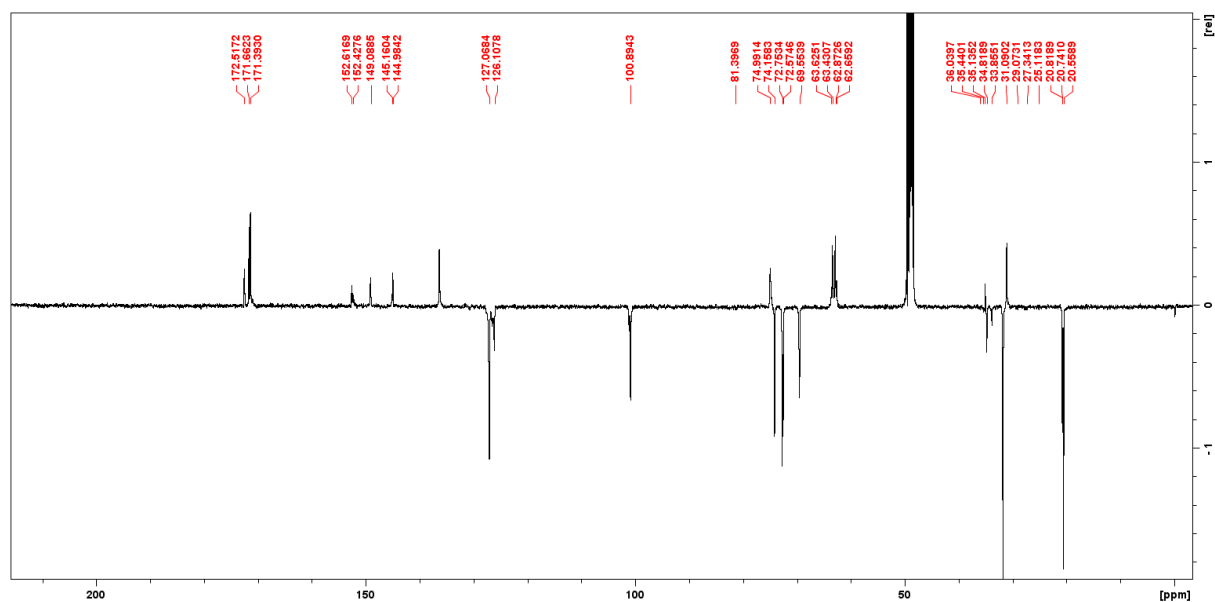
Slika D2. ¹H NMR spektar spoja 5 u MeOH/D₂O.

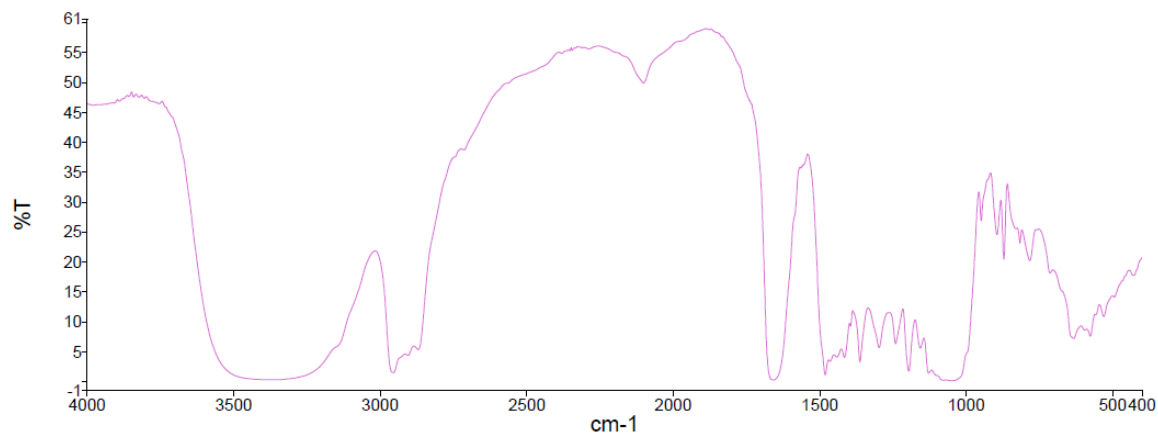


Slika D3. ^{13}C NMR spektar spoja **5** u MeOH/D₂O.

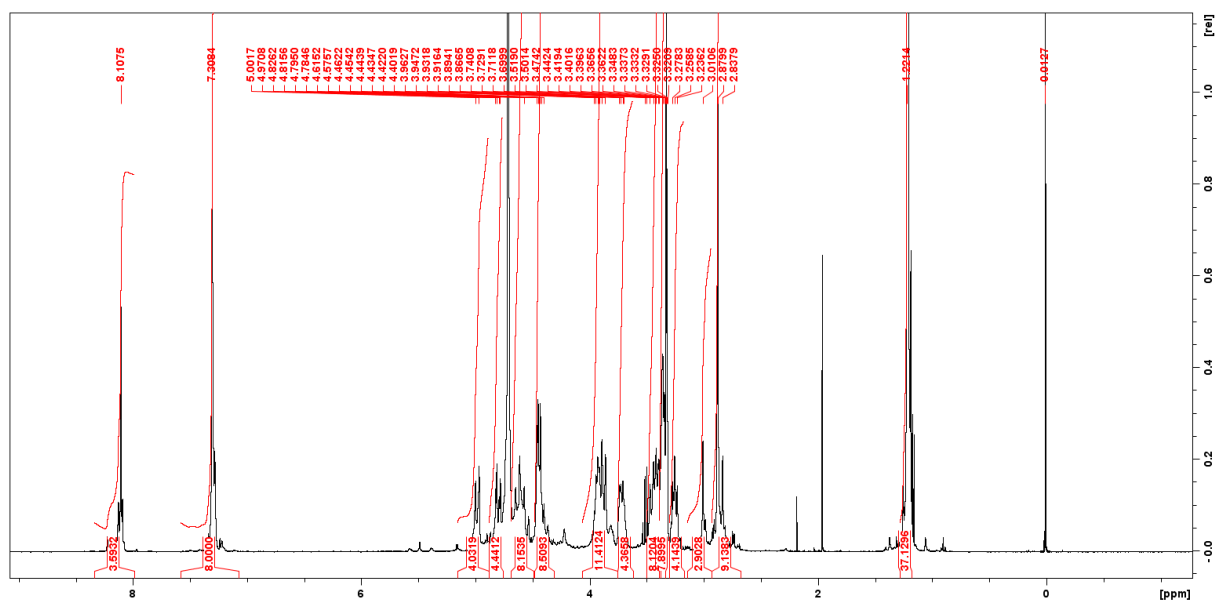


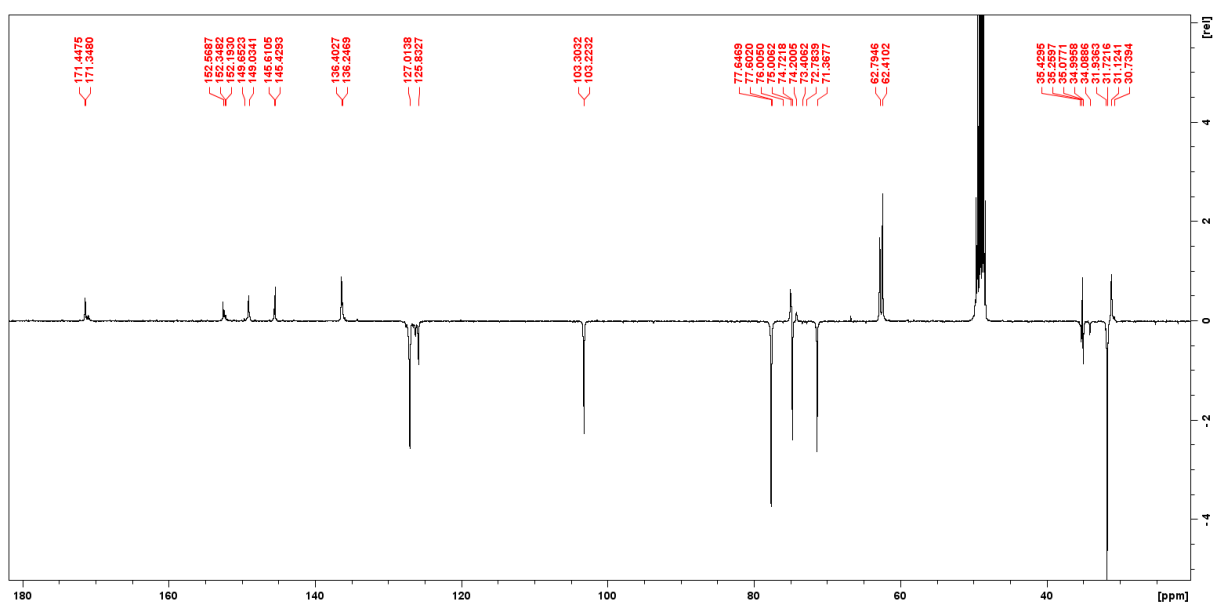
Slika D4. IR spektar spoja **6** (KBr pastila).

Slika D5. ^1H NMR spektar spoja **6** u MeOH/D₂O.Slika D6. ^{13}C NMR spektar spoja **6** u MeOH/D₂O.



Slika D7. IR spektar spoja L (KBr pastila).

Slika D8. ^1H NMR spektar spoja L u MeOH/D $_2$ O.



Slika D9. ^{13}C NMR spektar spoja L u MeOH/D₂O.

§ 8. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci

Ime i prezime: **Marija Cvetnić**

Datum rođenja: 16. 11. 1994.

Mjesto rođenja: Zagreb

Obrazovanje

2005.–2013. Osnovna škola Dragutina Domjanića, Sveti Ivan Zelina

2009.–2013. XV. gimnazija, Zagreb

2013.–2016. Preddiplomski studij kemije, Kemijski odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu

2016.– Diplomski studij kemije, smjer: fizikalna kemija i biokemija, Kemijski odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu

Nagrade i priznanja

2016. Dekanova nagrada

Sudjelovanja u popularizaciji znanosti

2014.–2018. Otvoreni dan Kemijskog odsjeka (Dan i noć na PMF-u)

Sudjelovanja na znanstvenim skupovima

1. M. Cvetnić, I. Nikšić-Franjić, K. Leko, N. Cindro, K. Pičuljan, I. Borilović, L. Frkanec, J. Požar, V. Tomišić, *Utjecaj solvatacije na kompleksiranje kationa alkalijskih metala s ketonskim derivatom kaliks[4]arena*, 4. simpozij studenata kemičara, Zagreb, 2017, Knjiga sažetaka str. 20.
2. M. Cvetnić, J. Meštrović, N. Cindro, J. Požar, K. Leko, V. Tomišić, *Sinteza glukoznog derivata kaliks[4]arena i njegovo kompleksiranje alkalijskih kationa*, XII. susret mladih kemijskih inženjera, Zagreb, 2018, Knjiga sažetaka str. 153.

Publikacije

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.
2. K. Leko, N. Bregović, M. Cvetnić, N. Cindro, M. Tranfić Bakić, J. Požar, V. Tomišić, *Croat. Chem. Acta* **90** (2017) 307–314.

Osobni podatci

Ime i prezime: **Jerko Meštrović**

Datum rođenja: 6. 7. 1996.

Mjesto rođenja: Zagreb

Obrazovanje

2005.–2013. Prva osnovna škola Bjelovar, Bjelovar

2009.–2015. Gimnazija Bjelovar, Bjelovar

2015.– Prediplomski studij kemije, Kemijski odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu

Sudjelovanja u popularizaciji znanosti

2016.–2018. Otvoreni dan Kemijskog odsjeka (Dan i noć na PMF-u)

2015.–2018. Čarolije u kemiji

2017. Znanstveni piknik

2016./2017. Smotra sveučilišta

Sudjelovanja na znanstvenim skupovima

1. M. Cvetnić, J. Meštrović, N. Cindro, J. Požar, K. Leko, V. Tomišić, *Sinteza glukoznog derivata kaliks[4]arena i njegovo kompleksiranje alkalijskih kationa*, XII. susret mladih kemijskih inženjera, Zagreb, 2018, Knjiga sažetaka str. 153.