



Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Marija Cvetnić

**PRIPRAVA I SUPRAMOLEKULSKA KEMIJA
(TIO)UREIDNIH DERIVATA KALIKS[4]ARENA –
KOMPLEKSIRANJE ANIONA, IONSKIH PAROVA I
REAKCIJE HETERODIMERIZACIJE**

DOKTORSKI RAD

Mentor:
izv. prof. dr. sc. Nikola Bregović

Zagreb, 2025.



University of Zagreb
FACULTY OF SCIENCE

Marija Cvetnić

**PREPARATION AND SUPRAMOLECULAR
CHEMISTRY OF (THIO)UREA DERIVATIVES OF
CALIX[4]ARENES – COMPLEXATION OF ANIONS,
ION PAIRS, AND HETERODIMERISATION
REACTIONS**

DOCTORAL DISSERTATION

Supervisor:
Dr. Nikola Bregović, Associate Professor

Zagreb, 2025.

Ova doktorska disertacija izrađena je pri Zavodu za fizikalnu kemiju Kemijskog odsjeka
Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Nikole Bregovića.

Doktorska disertacija izrađena je u okviru projekata Hrvatske zaklade za znanost:

- 1) Koordinacijske reakcije makrocikličkih liganada u otopini
(IP-2019-04-9560 (MacroSol); voditelj projekta: prof. dr. sc. Vladislav Tomišić),
- 2) Razvoj karijere mladih istraživača: DOK-2020-01-3999,
- 3) Termodinamički, spektroskopski i strukturni aspekti koordinacijskih reakcija kaliksarena
(IP-2024-05-3012 (CalixCORE); voditelj projekta: prof. dr. sc. Vladislav Tomišić).

Zahvale

Najveću hvalu, slavu i čast upućujem Gospodinu, Bogu trojedinomu – za dar života, za milost vjere, za Ljubav raspetu na križu, pokopan u uskrslu, za Put, Istinu i Život, za braću i sestre, za sva predivna stvorenja i prirodne zakonitosti za koje mi je dao razum, mogućnost i volju da ih otkrivam. Hvala Majci Mariji na vječnom – da!

Iznimno veliko hvala mojem mentoru, Nikoli Bregoviću, na pruženoj prilici i iskazanom povjerenju, na vođenju ovog rada, na brojnim savjetima, idejama, pomoći, ohrabrenjima, diskusijama, a posebno mu hvala na uvijek pozitivnom i razumnom pristupu.

Hvala i Vladislavu Tomišiću na vodstvu projekata unutar kojih je ovaj rad izrađen te na savjetima pri pisanju publikacija. Veliko hvala Hrvatskoj zakladi za znanost na financijskoj potpori radu. Puno hvala kolegicama i kolegama koji su zaslužni za poboljšanje i proširenje ovog istraživanja: Nikoli Cindri za savjete u sintezi, Ediju Topiću za SCXRD, Tamari Rinkovec na vrlo kvalitetnim podukama i pomoći pri izvedbi MD simulacija i obradi njihovih rezultata, također na pomoći pri MD-u hvala i Gordanu Horvatu i Matiji Modrušanu. Hvala Almi Ramić za snimanje MS spektara, Ivanu Nemetu za mjerenja na plamenom fotometru, Davoru Mendešu na probnim konduktometrijskim eksperimentima, mojem bratu Ivanu za pomoć u korištenju Pythona, Danijelu Namjesniku za više tehničkih savjeta i rješenja, komisiji za ocjenu rada na komentarima i prijedlozima za upotpunjavanje i ispravak rada.

Hvala mojim odličnim cimerima iz labosa 208 – Gregoru i Mateku – na podršci, savjetima, utjehama, smijehu, razgovoru. Hvala svim djelatnicima ZFK-a, ali i cijelog PMF-KO, na lijepoj radnoj okolini, posebno Đurđici, Danijeli, Valentini, Mirjani, Tinu, Marinu, Katarinama, Ivi i Ireni,...

Hvala Robertu Š. za jako lijepu suradnju na *solid-state* kalorimetriji, koja je tekla paralelno s dobrim dijelom mojeg doktorata. Hvala i veselim ODKO-ekipama na suradnji u popularizaciji znanosti.

Hvala odličnoj ručak-ekipi (Lidiji, Jasmini, Karlama, Juraju, Valentinama, Mariji, Lei, Gabici...) za brojne duboke i plitke teme, za ozbiljnost i za smijeh, za svaku zahvalu Gospodinu, za tjelesnu i duhovnu okrjepu nakon koje je bilo puno lakše nastaviti s radom. Posebno hvala Lidiji kao temeljnoj konstanti ove ekipe na podršci i vedrini kada je to bilo jako potrebno.

Hvala mojim divnim Plivašima s bivšeg posla (TAPI Kemija <3) na mnoštvu poslovnih i životnih lekcija, na promjeni perspektive, odnosno njezinom širenju, na primjeru sloge i vrijednosti timskog rada, na veselim druženjima.

Hvala mojoj zajednici mladih Krstitelj, zboru mladih Santo, župnoj zajednici na čelu s vlč. Vladom, bendu za klanjanja u aSIZ-u, Odboru za planinarske križne putove Bratovštine sv. Bernarda, ekipama s creskih kampova pod vodstvom fra Josipa – za obilje milosnih susreta i projekata kojima smo slavili Gospodina i učili jedni od drugih i od Njega direktno, kroz Riječ, prirodu, pjesmu, šutnju, hod, rad... kroz život za Život. Posebno hvala Nikolini, Klaudiji, Antunu, Mihaelu, Valentini, Moniki, Toniju, M. J.-u, Ivani, Lukama, sestrama Valjak, Renati, Rozi, Marti, mojim anđelicama, ... bogatstvo je imati ih za braću i sestre. Hvala Klačićima, Krhaćima, Crnjakima i Sušecima – obiteljima koje su me, svaka na svoj način, oplemenile.

Veliko hvala mojoj obitelji, posebno mojim roditeljima, Zvonku i Ivanki, na velikoj podršci, pomoći, žrtvi i ljubavi bez koje ova kemijska pustolovina zasigurno ne bi bila moguća.

Tijekom izrade ovog rada u vječnost su se preselile i dvije voljene mi osobe – baka Barica i prijatelj Nikola – za čije bogate i vrijedne živote, koji su na mene ostavili duboki utjecaj, Gospodinu posebno zahvaljujem.

Hvala brojnim divnim učiteljicama i učiteljima tijekom cijelog mojeg školovanja za sav trud, prijenos znanja i dijeljenje mudrosti. Hvala i svim prijateljima i poznanicima koje nisam poimence ovdje navela, a susreti s kojima su me obogatili – hvala Mu što ih ima mnogo.

Sve na veću slavu Božju i za dobrobit braće ljudi! +

Sadržaj

SAŽETAK.....	XIV
ABSTRACT	XVI
§ 1. UVOD.....	1
1.1. Cilj i opseg rada.....	5
§ 2. LITERATURNI PREGLED	8
2.1. Receptori aniona u otopini	8
2.1.1. Klasifikacije i primjena	8
2.1.2. Kompleksiranje aniona temeljeno na vodikovoj vezi – mogućnost prijenosa protona	18
2.1.3. (Tio)ureidni (homooksa)kaliksareni.....	28
2.2. Receptori ionskih parova u otopini	33
2.2.1. Osnovni pojmovi, klasifikacije i izazovi u nevedenim otapalima.....	33
2.2.2. (Tio)ureidni kaliksareni	42
2.3. Supramolekulske kapsule u otopini.....	47
2.3.1. Koncept, motivacija, klasifikacije i kontrola.....	47
2.3.2. (Kaliks)kapsule temeljene na vodikovoj vezi.....	50
§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO	54
3.1. Sintaza spojeva	54
3.1.1. Materijali i metode.....	54
3.1.2. Sintaza intermedijera P1 u pripravi receptora 1	55
3.1.3. Sintaza reagensa P2 potrebnog za pripravu receptora 1	55
3.1.4. Sintaza intermedijera P3 u pripravi receptora 1	56
3.1.5. Sintaza intermedijera P4 u pripravi receptora 1	56
3.1.6. Sintaza receptora 1	57
3.1.7. Sintaza intermedijera Q1 u pripravi receptora 2 i 3	57
3.1.8. Sintaza intermedijera Q2 u pripravi receptora 2 i 3	58
3.1.9. Sintaza intermedijera Q3 u pripravi receptora 2 i 3	58
3.1.10. Sintaza receptora 2	59
3.1.11. Sintaza receptora 3	59
3.1.12. Sintaza intermedijera R u pripravi soli TMA₂4	60
3.1.13. Sintaza kaliksarena 4	60
3.1.14. Sintaza soli TMA₂4	60
3.1.15. Sintaza intermedijera S u pripravi soli TMA₂5	61

3.1.16. Sinteza intermedijera T u pripravi soli TMA_25	61
3.1.17. Sinteza kaliksarena 5	62
3.1.18. Sinteza soli TMA_25	62
3.1.19. Sinteza soli TBA_2fum	62
3.1.20. Sinteza soli TBA_2mal	63
3.2. Fizikalno-kemijska mjerenja	63
3.2.1. Materijali za istraživanje vezanja aniona	63
3.2.2. Materijali za istraživanje vezanja ionskih parova	63
3.2.3. Materijali za istraživanje reakcija heterodimerizacije	64
3.2.4. Metode za istraživanje vezanja aniona	64
Spektrometrija 1H NMR	64
Izotermna titracijska kalorimetrija	64
UV spektrofotometrija	65
Konduktometrija	65
Rentgenska difrakcija na jediničnim kristalima (SCXRD)	65
3.2.5. Metode za istraživanje vezanja ionskih parova	66
Kompleksiranje alkalijских kationa	66
Topljivost i ionsko sparivanje odabranih natrijevih soli u acetonitrilu	66
Kooperativnost pri vezanju natrijevih ionskih parova na kaliksaren 1	70
3.2.6. Metode za istraživanje reakcija heterodimerizacije	72
Spektrometrija 1H NMR	72
Izotermna titracijska kalorimetrija	72
UV spektrofotometrija	72
Konduktometrija	72
Spektrometrija masa	72
DOSY-NMR	73
3.2.7. Materijali i metode za istraživanje vezanje srebra(I) na tioureidni kaliksaren	73
§ 4. REZULTATI I RASPRAVA	74
4.1. Vezanje aniona	74
4.1.1. Sinteza i karakterizacija receptora	74
4.1.2. Kiselost receptora	77
Rješenje problema velikih iznosa protonacijskih konstanti	83
4.1.3. Kompleksiranje aniona kaliksarenskim receptorima	85
Klorid	89
Hidrogensulfat	95
Dihidrogenfosfat	100
Hidrogenpirofosfat	111
Fumarat	118
Acetat	127
Benzoat	136
Maleinat	150
4.2. Vezanje ionskih parova	165

4.2.1. Kompleksiranje kationa alkalijskih metala s kaliksarenom 1	165
4.2.2. Topljivost i ionsko sparivanje odabranih natrijevih soli	167
Natrijev klorid	167
Natrijev hidrogensulfat.....	172
Natrijev dihidrogenfosfat	175
4.2.3. Kooperativnost pri vezanju natrijevih ionskih parova na kaliksaren 1	178
Natrijev klorid	180
Natrijev hidrogensulfat.....	193
Natrijev dihidrogenfosfat	197
4.3. Reakcije heterodimerizacije.....	200
4.3.1. Sinteza karboksilatnih kaliksarena	200
4.3.2. Vezanje ureidnih kaliksarena s karboksilatnim kaliksarenima (heterodimerizacija)	200
4.3.3. Kiselo-bazna reverzibilna kontrola stvaranja kaliksarenskih heterodimera	213
4.4. Vezanje srebra(I) na tioureidni kaliksaren.....	216
§ 5. ZAKLJUČAK	224
§ 6. POPIS OZNAKA, KRATICÂ I SIMBOLA.....	228
§ 7. LITERATURNI IZVORI.....	229
§ 8. DODATAK	XVIII
8.1. Karakterizacija spojeva.....	xviii
8.2. Kislost kaliksarenskih receptora.....	xxxviii
8.3. Kompleksiranje aniona kaliksarenskim receptorima.....	xxxix
8.3.1. Klorid	xxxix
8.3.2. Hidrogensulfat	xl
8.3.3. Dihidrogenfosfat	xli
8.3.4. Hidrogenpirofosfat.....	xliii
8.3.5. Fumarat.....	xlvi
8.3.6. Acetat	xlvi
8.3.7. Benzoat.....	xlix
8.3.8. Maleinat	l
8.3.9. Testiranje vezanja nekoliko kiselina na kaliksaren 3.....	liii
8.4. Vezanje ionskih parova	liv
8.4.1. Kompleksiranje kationa alkalijskih metala s kaliksarenom 1	liv
8.4.2. Topljivost i ionsko sparivanje odabranih natrijevih soli	lvii
Natrijev klorid	lvii
Natrijev dihidrogenfosfat	lvii
8.4.3. Kooperativnost pri vezanju natrijevih ionskih parova na kaliksaren 1	lxii
Natrijev klorid	lxii
Natrijev hidrogensulfat.....	lxvii

Natrijev dihidrogenfosfat	lxviii
8.5. Reakcije heterodimerizacije.....	lxviii
8.6. Vezanje srebra(I) na tioureidni kaliksaren.....	lxxiii
§ 9. ŽIVOTOPIS	LXXV



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Kemijski odsjek

Doktorska disertacija

SAŽETAK

PRIPRAVA I SUPRAMOLEKULSKA KEMIJA (TIO)UREIDNIH DERIVATA KALIKS[4]ARENA – KOMPLEKSIRANJE ANIONA, IONSKIH PAROVA I REAKCIJE HETERODIMERIZACIJE

Marija Cvetnić

Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet, Kemijski odsjek,
Horvatovac 102a, 10 000 Zagreb, Hrvatska

Sintetizirana su tri nova (tio)ureidna derivata kaliks[4]arena te je sustavno istražen njihov afinitet prema brojnim anionima u acetonitrilu pri 25 °C. Kombinacijom ITC, NMR i UV spektroskopije ostvarena je detaljna termodinamička karakterizacija vezanja aniona, uzimajući pritom u obzir mogućnost deprotonacije ureidnih skupina. Primijećeno je nastajanje kompleksa različitih stehiometrija, pri čemu su derivati s većim brojem veznih skupina pokazali veći afinitet za vezanje aniona. U većini slučajeva trend stabilnosti kompleksa slijedio je bazičnost aniona. U slučaju iona H_2PO_4^- i $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$, utvrđen je neobično visok afinitet njihovog vezanja s tioureidnim receptorom. Provedeno je i detaljno istraživanje vezanja ionskih parova (NaCl , NaHSO_4 i NaH_2PO_4) na ureido-amidni kaliks[4]aren u acetonitrilu korištenjem brojnih eksperimentalnih metoda i računalnih simulacija molekulske dinamike te je uočena pozitivna kooperativnost. Termodinamički parametri povezani s popratnim procesima, poput stvaranja ionskih parova i precipitacije soli, određeni su različitim metodama što je omogućilo pouzdano određivanje konstanti stabilnosti ternarnih kompleksa. Reakcije heterodimerizacije između kaliksarena koji sadrže deprotonirane karboksilne skupine i ureidnih derivata kaliks[4]arena, detaljno su istražene pomoću UV spektroskopije, ^1H NMR, ITC, DOSY, MS i konduktometrije. Pokazalo se da tetraureidni derivat kaliksarena stvara iznimno stabilne heterodimere s diacetatnim kaliks[4]arenom u acetonitrilu. Potvrđeno je da se doseg reakcije stvaranja heterodimera može kontrolirati promjenom stupnja protonacije karboksilnih skupina, odnosno dodatkom kiseline ili baze. Utvrđeno je i da tioureidni kaliksaren posjeduje izraziti afinitet prema srebrovom kationu, pri čemu nastaje kompleks neuobičajene stehiometrije (3:2, kation:receptor).

(320 stranica, 210 slika, 70 tablica, 5 shema, 293 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

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

Ključne riječi: ionsko sparivanje/ kompleksiranje ionskog para/ kooperativnost/ otopinske ravnoteže/ supramolekulski heterodimeri/ termodinamika vezanja aniona/ (tio)ureidni kaliksareni

Mentor: izv. prof. dr. sc. Nikola Bregović

Rad prihvaćen: [dan sjednice Vijeća KO PMF]

Ocjenitelji:

1. izv. prof. dr. sc. Gordan Horvat
2. dr. sc. Leo Frkanec, zn. savj.
3. dr. sc. Marina Šekutor, v. zn. sur.



University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Chemistry

Doctoral Thesis

ABSTRACT

PREPARATION AND SUPRAMOLECULAR CHEMISTRY OF (THIO)UREA DERIVATIVES OF CALIX[4]ARENES – COMPLEXATION OF ANIONS, ION PAIRS, AND HETERODIMERISATION REACTIONS

Marija Cvetnić

University of Zagreb, Faculty of Science, Department of Chemistry,
Horvatovac 102a, 10 000 Zagreb, Croatia

Three novel (thio)ureido calix[4]arene derivatives were synthesized, and their anion-binding properties towards a series of anions were systematically investigated in acetonitrile at 25 °C. A combination of NMR, ITC, and UV spectroscopy was employed synergistically to provide a comprehensive thermodynamic characterization. Thereby, the possibility of proton transfer from receptor to anion was also considered. Complexes of various stoichiometries were identified, and their stabilities were closely related to the number of binding moieties within the receptor and the basicity of the anions. Rather similar binding affinities were determined for urea and thiourea analogues, except in the cases of H_2PO_4^- and $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$ whereby the thiourea receptor formed stronger complexes. Further on, a detailed study of ion-pair binding (NaCl , NaHSO_4 , and NaH_2PO_4) by a ureido-amide calix[4]arene host in acetonitrile was conducted using multiple experimental techniques, complemented by molecular dynamics simulations, which revealed positive cooperativity. Thermodynamic parameters related to side processes, such as ion pairing and salt precipitation, were also determined, enabling the reliable determination of ternary complex stability constants. Complex formation between complementary calixarenes containing urea and carboxylate functionalities were examined in detail using UV spectroscopy, ^1H NMR, ITC, DOSY, MS, and conductometry. The tetraureido calixarene derivative exhibited the highest affinity, forming heterodimers with diacetate-calix[4]arenes almost quantitatively. Furthermore, the extent of heterodimer formation could be controlled by adjusting the protonation degree of carboxylate groups, i.e. by addition of acid or base. Finally, it was found that a thioureido calixarene interacted with silver cation with a remarkably high affinity, forming an unusual complex stoichiometry (3:2, cation:receptor).

(320 pages, 210 figures, 70 tables, 5 schemes, 293 references, original in Croatian)

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

Keywords: anion-binding thermodynamics, cooperativity, ion pairing, ion pair recognition, solution equilibria, supramolecular heterodimers, (thio)ureido-calixarenes

Supervisor: Dr. Nikola Bregović, Associate Professor

Thesis accepted: [dan sjednice Vijeća KO PMF]

Reviewers:

Dr. Gordan Horvat, Associate Professor

Dr. Leo Frkanec, Senior Scientist

Dr. Marina Šekutor, Senior Research Associate

§ 1. UVOD

Jedna od ključnih strategija supramolekulskih kemičara je razvoj sintetskih receptora sposobnih za selektivno i efikasno vezanje različitih kemijskih vrsta, među kojima se anioni ističu kao posebno zahtjevni gosti. Dizajn dobrog receptora za anione uključuje odabir jedne ili više funkcionalnih skupina prikladnih za vezanje (željenih) aniona te osmišljavanje načina njezine/njihove ugradnje na odabranu (makro)molekulsku okosnicu. Inspiracija za dizajn efikasnih receptora aniona često se nalazi u uvijek impresivnim primjerima iz prirode, primjerice promatranjem proteinskih veznih mjesta za anione. Unatoč velikoj raznolikosti pristupa u postizanju molekuskog prepoznavanja aniona, većina receptora za anione i dalje se oslanja na vodikovu vezu, pri čemu se kao donori te veze najčešće koriste NH skupine.¹⁻³ Među njima se (tio)ureidni spojevi ističu kao posebno zanimljivi domaćini za anione zbog jednostavnosti ugradnje ove funkcionalne skupine na odabranu molekulsku okosnicu te potencijala za stvaranje jačih i višestrukih vodikovih veza s anionima u usporedbi s amidnim skupinama prisutnim u peptidima. Navedeni domaćini aniona svoju primjenu pronalaze u širokoj lepezi znanstveno-tehnoloških područja: od fundamentalne znanosti o molekulskom prepoznavanju, preko upotrebe u katalizi, stvaranju molekulskih samoudruženja, do ekstrakcije u industrijskim procesima, simuliranju transmembranskog prijenosa iona i stvaranju novih tehnologija pročišćavanja vode.^{1,4-6} Unatoč mnogim otkrićima, područje istraživanja receptora aniona i dalje je vrlo aktivno, s obzirom na to da je konačni cilj – stvaranje efikasnih i selektivnih receptora topljivih u vodi – ostvaren tek u malom broju slučajeva, posebno ako se uzmu u obzir samo neutralni receptori.⁷ Važan razlog tome su i raznolikost u geometriji aniona od interesa, kao i Gibbsove energije dehidratacije iona koje su često puno veće za anione, nego za katione, zbog čega je područje kationskih receptora u kraćem roku ostvarilo značajniji napredak od područja anionskih receptora. Dodatno, rijetka su istraživanja reakcija kompleksiranja aniona molekulom domaćina koja otkrivaju potpunu termodinamičku sliku tog procesa, čak i u organskim otapalima.

Jedna od najpoznatijih skupina makrocikala su kaliksareni.⁸⁻¹³ Iako su primarno istraživani kao receptori za katione (uglavnom kaliks[4]areni i kaliks[6]areni),¹⁴⁻¹⁷ istraživanje njihovog potencijala za vezanje aniona započelo je uvođenjem (tio)ureidnih jedinica na njihove obode.^{18,19} Unatoč tome što su razvijeni prije tridesetak godina u Reinhoudtovoj grupi, sinteza

novih derivata ove klase molekula i dalje je vrlo aktivno područje istraživanja. Naime, istražuju se za kiralno prepoznavanje,²⁰ kao receptori u ion-selektivnim elektrodama,^{21–23} kao neoglikokonjugati u sustavima za ciljanu dostavu molekula,²⁴ za ekstrakciju toksičnih oksianiona poput Cr(VI) i As(V),²⁵ u pripremi Langmuir-Blodgett tankih filmova za detekciju opasnih hlapljivih organskih spojeva,²⁶ kao veziva i prijenosnici različitih biokemijski relevantnih aniona i ionskih parova,^{27–31} te u konstrukciji pseudorotaksana potencijalno važnih za dizajn linearnih molekulskih motora.³² Nadalje, (tio)uree su nedavno korištene u modifikaciji *p-tert*-butildihomooksakaliks[4]arena.^{33–37} U istraživanjima vezanja aniona na posljednje makrocikle ispitano je nekoliko parametara: broj (tio)ureidnih jedinica, veličina poveznice do (tio)uree (propil i butil), položaj i tip drugih funkcionalnih skupina na donjem rubu kaliksarena, kao i konformacija kaliksarena. Općenito, bolji afinitet prema anionima utvrđen je za dihomooksakaliks[4]arene s kraćim poveznicama i fenilnim (umjesto alkilnih) skupinama na (tio)ureama, što je također primijećeno kod (tio)ureidnih *p-tert*-butilkaliks[4]arena.^{18,19} Također, među tetra(tio)ureidnim derivatima (dihomooksakaliks[4]arena, analozi s ureidnim jedinicama pokazali su se boljim receptorima za anione. Navedena istraživanja provedena su samo u kloroformu i ne postoje mjerenja izotermne titracijske kalorimetrije (ITC) koja bi pružila potpunu termodinamičku sliku procesa kompleksiranja aniona.

Još jedan aspekt koji nije često (ili detaljno) obrađen u istraživanjima vezanja aniona u nevodnim otapalima je karakterizacija kiselosti receptora. Naime, osim samog procesa vezanja iona, kod domaćina za anione koji sadrže (tio)ureidnu skupinu može doći i do procesa deprotonacije NH skupine.^{38–43} Protoniranje aniona na račun (tio)ureidnog receptora često se događa u aprotičnim organskim otapalima niske polarnosti zbog povećane bazičnosti aniona u usporedbi s njihovom bazičnošću u vodi (e.g. $pK_a(\text{AcOH}, \text{MeCN}) = 22,23$, $pK_a(\text{BzOH}, \text{MeCN}) = 21,5$)⁴⁴. Međutim, zbog potrebe za vrlo preciznim i pouzdanim podacima titracije, kao i zbog poteškoća u analizi podataka, postoji vrlo malo primjera u kojima je prijenos protona uključen u modeliranje sklapanja kompleksa domaćin-gost.⁴²

Drugo istraživačko područje važno za ovu disertaciju je molekulsko prepoznavanje ionskih parova. Receptori za ionske parove, slično kao i receptori za anione, imaju ogroman potencijal u širokom rasponu primjena poput ekstrakcije soli, poboljšavanja topljivosti soli, transmembranskog prijenosa itd.^{45–50} Njihova struktura varira od jednostavnih molekula do onih kompleksnijih poput krunastih etera, kalikspirola, kaliksarena te, u novije vrijeme,

mehanički isprepletenih molekula.⁵¹ Istraživanja ionskih parova također se šire i na vezanje *zwitteriona*.⁴⁸

Receptori za ionske parove stupaju u interakciju s ionskim parovima na različite načine, ovisno o prirodi vezanog ionskog para: kontaktni ionski par, spareni ioni razdvojeni molekulom domaćina i spareni ioni razdvojeni otapalom.^{45–51} Ionski parovi odijeljeni otapalom dijele se na one u kojima ioni dijele molekulu otapala te na one u kojima su ioni potpuno odijeljeni otapalom.^{52–54} Receptori za ionske parove također se razlikuju prema broju veznih mjesta – od struktura s dvama ili trima veznim mjestima⁵⁵ do složenijih molekula koje sadrže više veznih mjesta.⁴⁹ Većina ovih receptora dizajnirana je za ciljano vezanje halogenida alkalijskih metala, zbog njihove rasprostranjenosti u biološkim i okolišnim sustavima.⁵¹ U istraživanjima vezanja ionskih parova često se koristi koncept kooperativnosti.^{45–51} Konkretno, prethodno vezanje jednog tipa iona može utjecati na afinitet receptora prema drugom ionu. Taj utjecaj može biti binaran (uključiti/isključiti), pri čemu se jedan ion ne veže osim ako je prisutan drugi (tzv. „switch-on“ mehanizam).^{27,56,57} Alternativno, afinitet receptora prema drugom ionu može se povećati ili smanjiti. Ovisno o tom učinku, kooperativnost može biti pozitivna (češći slučaj) ili negativna.^{45–51,58} Rijetki su primjeri istraživanja vezanja ionskih parova u kojem su sve moguće termodinamičke ravnoteže u otopini uključene u modeliranje,⁵⁹ dok primjera u kojima bi bila termodinamički ispitana i mogućnost precipitacije ionskog para uopće nema.

Afinitet molekule domaćina (**H**) za ionski par često se karakterizira tzv. *metodom pojačanja*, gdje se 1 ekvivalent kationa (C^+) dodaje domaćinu, a zatim se nastala otopina titrira željenim anionom.^{45–51,60} Pritom se obično ne uzima u obzir da je udio domaćina prisutan u obliku CH^+ ovisan o iznosu konstante stabilnosti tog kompleksa. Ovim pojednostavljenjem određuje se *prividna* asocijacijska konstanta CH^+ sa željenim anionom koja može značajno podcijeniti utjecaj kationa na vezanje aniona. Taj se problem rijetko u potpunosti rješava, čak i u najrecentnijim publikacijama.^{57,61}

Glavni izazovi u studijima vezanja ionskih parova su stvaranje vrlo stabilnih ionskih parova i topljivost odgovarajuće soli, tj. precipitacija soli čak i pri vrlo niskim ukupnim koncentracijama iona, budući da se ta istraživanja uglavnom provode u nevodenim otapalima.^{47,48,52,62–65} Posljednji su čimbenici rijetko kvantificirani, već su obično samo imenovani. Na primjer, u radu Tumcharerna i sur., „kašnjenje“ opaženo na početku titracijske krivulje NMR tijekom titracije kompleksa (Na^+ + amido-tioureidni kaliks[4]aren) s TBAOAc u MeCN kvalitativno je pripisano snažnom ionskom sparivanju NaOAc.⁶⁶ Slično tome,

Bregović i sur. proučavali su vezanje Na^+ i F^- na triptofanski derivat kaliksarena u MeCN i izvijestili o snažnom ionskom sparivanju NaF, koje se nije moglo kvantitativno obraditi, kao niti stabilnost ternarnog kompleksa na čije su postojanje podatci NMR ukazivali.⁶⁷ U nedavnim *studijima poboljšanja* vezanja alkalijskih halogenida pomoću [2]katenan receptora, Tay i sur. samo su primijetili precipitaciju nekoliko ispitivanih ionskih parova.⁶⁸ Nadalje, Yang i sur. iskoristili su snažno ionsko sparivanje NaF i/ili njegovu nisku topljivost kao faktor za promjenu selektivnosti kationa u studiju receptora za ionske parove, no procesi vezani uz NaF također nisu kvantificirani.⁶⁹ Kaliksareni su primarno korišteni za prepoznavanje alkalijskih halogenida, gdje je često opažena kationom inducirana pozitivna kooperativnost.^{56,70–74} Međutim, istraživanja u kojima bi ova kooperativnost bila u potpunosti termodinamički razjašnjena vrlo su rijetka.

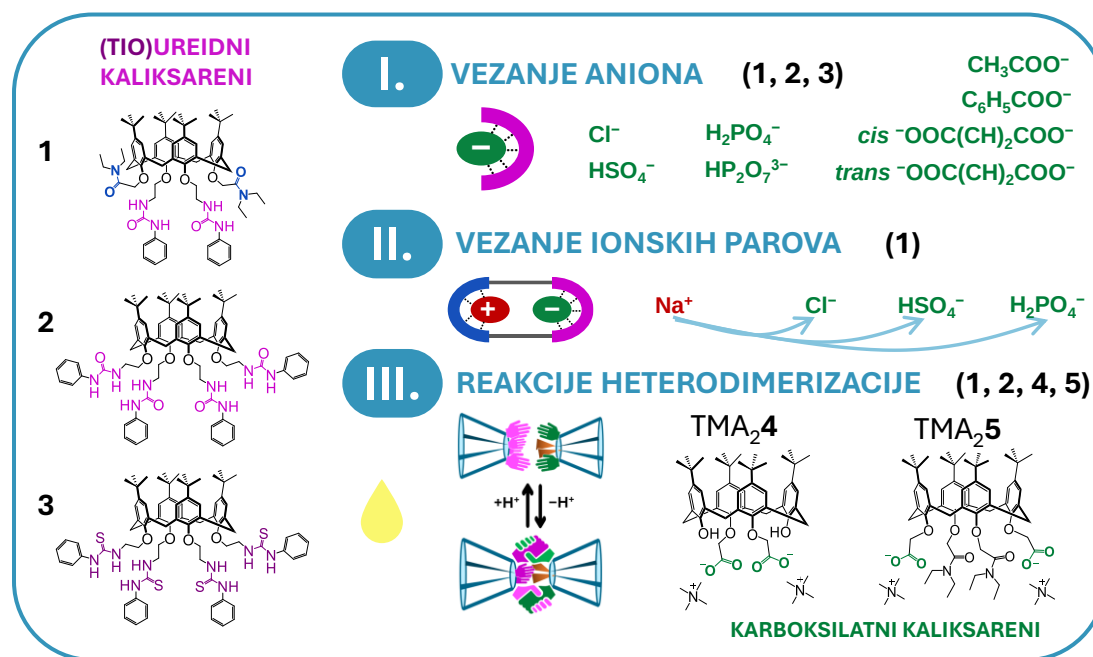
Treće istraživačko područje važno za ovu disertaciju odnosi se na supramolekulske kapsule. Sposobnost molekulskih kapsula da budu domaćini za jednog ili više gostiju otvara put prema važnim primjenama, poput nanoreaktora ili prijenosnika lijekova. Dizajn kapsularnog domaćina pritom mora zadovoljiti dva osnovna kriterija: dovoljno veliku šupljinu te mogućnost reverzibilnog oslobađanja ili zarobljavanja željenog sadržaja.^{75–79} Alat koji omogućuje ispunjenje tih uvjeta pruža nekovalentna sinteza, pri čemu se samoorganizacijom ili heteroorganizacijom molekulskih monomera u kapsulu ostvaruju međumolekulske interakcije poput koordinacijskih veza metal-ligand,^{80–84} vodikovih veza,^{85–87} ionskih interakcija,⁸⁸ halogenih⁸⁹ ili halkogenih⁹⁰ veza. Kontrola nad asocijacijom može se postići prilagodbom fizikalno-kemijskih svojstava otopine (npr. pH vrijednosti,^{91,92} temperature, ionske jakosti). Raspad kapsula može se kontrolirati i promjenom oksidacijskog stanja sastavnica⁹³ ili UV/Vis zračenjem.^{94,95} Osim primjene u razvoju supramolekulskih kapsula, znanje o nekovalentnom sparivanju komplementarnih molekulskih blokova danas se koristi u konceptima supramolekulskih adheziva (koji se primjenjuje kao ljepila,^{96–99} niskomolekulski i polimerni gelovi^{100,101}), u modeliranju biokemijski važnih procesa,^{102–104} te u molekulskim strojevima (primjerice, rotaksanima^{32,105}).

Stabilnost supramolekulskih kapsula često se pripisuje kooperativnom učinku međumolekulskih vodikovih veza,¹⁰⁶ počevši od gotovo 30 godina poznatih i još uvijek vrlo popularnih heksamernih kaliks[4]rezorcinarena.^{75,87,107–111} „Ljepljivi motiv“ mnogih vodikovim vezama povezanih kapsula je urea, dok se kaliks[4]areni često koriste kao gradivni blokovi zbog svojeg zdjelastog oblika.^{112–115} Doista, funkcionalizacija širokog oboda

kaliksarena ureidnim skupinama dovela je do stvaranja vodikovim vezama povezanih dimera u apolarnim otapalima, pri čemu su kontrola njihove formacije i mogućnost inkapsulacije gostiju (veličina šupljine $\approx 200 \text{ \AA}^3$) intenzivno istraživani u istraživačkim skupinama Rebeka i Böhmera.^{116–118} S druge strane, stvaranje homodimernih kaliksarenskih kapsula opaženo je u otopinama i kristalima kaliks[4]arena derivatiziranih karboksilnim skupinama na širem obodu u kloriranim ugljikovodicima.^{119,120} Nadalje, snažna vodikova veza $\text{O}-\text{H}\cdots\text{N}$ između piridilne skupine i karboksilne kiseline vezanih na zasebne molekule kaliks[4]arena omogućila je konstrukciju širokoobodnih heterodimernih nekovalentnih kaliksarenskih kapsula. Postavljanje odgovarajućih funkcionalnih skupina na kaliksarenski kostur potaknulo je istraživanja raznih supramolekulskih sklopova, međutim rijetki su primjeri užebodnih kaliksarenskih heterodimera, posebno ako se uz samu pripravu kapsule u obzir uzme i detaljna termodinamička studija stabilnosti kapsule uz dokaz mogućnosti kontrole reverzibilnosti njezinog sastavljanja.^{121–123}

1.1. Cilj i opseg rada

Hipoteza ovog doktorskog rada je da se ugradnjom (tio)ureidnih skupina na užu obod *p*-*tert*-butilkaliks[4]arena mogu pripremiti učinkoviti receptori aniona u nekompetitivnom otapalu. Pritom se očekuje visok afinitet kaliksarena prema karboksilatnim anionima, uključujući i karboksilatne kaliksarene. Pretpostavlja se i da će uključivanje tercijarne amidne skupine u strukturu ureidnih derivata kaliksarena omogućiti njihovo vezanje ionskih parova. Ciljevi istraživanja bili su: 1) sintetizirati nove (tio)ureidne derivate *p*-*tert*-butilkaliks[4]arena, 2) odrediti njihovu kiselost i 3) termodinamički istražiti njihov afinitet prema odabranim anionima u acetonitrilu, 4) evaluirati kooperativni učinak vezanja Na^+ i odabranih aniona na kaliksaren, 5) istražiti termodinamiku udruživanja kaliksarena u heterodimere temeljem urea-karboksilat interakcije i ispitati mogućnosti kontrole nastajanja odgovarajućih heterodimera. Opseg ovog istraživanja sažet je na shemi 1 uz prikaz struktura pripremljenih derivata kaliks[4]arena.



Shema 1. Strukture spojeva korištenih u ovom radu te gruba podjela opsega rada.

Prvi dio istraživanja odnosio se na pripravu spojeva **1** (bisureidni), **2** (tetraureidni) i **3** (tetratioureidni) u svrhu istraživanja molekuskog prepoznavanja aniona (klorida, hidrogensulfata, dihidrogenfosfata, hidrogenpirofosfata, acetata, benzoata, maleinata i fumarata) u acetonitrilu. Pritom su korištene eksperimentalne metode: ^1H NMR, UV spektrofotometrija te ITC. Dodatno, u slučaju bazičnih aniona (acetata i benzoata) istražen je i doseg prijenosa protona između receptora i aniona. Posebna pažnja usmjerena je na detekciju različitih stehiometrija kompleksa i njihovu potpunu termodinamičku karakterizaciju.

Glavnu ulogu u drugom dijelu istraživanja imao je heteroditopični kaliks[4]aren **1**, koji je dizajniran kao receptor ionskih parova. Primarni cilj ovdje je bio potpuno termodinamički opisati kemijske ravnoteže prisutne u otopini i kvantificirati kationom induciranu kooperativnost pri vezanju ionskog para te usporediti dobivene vrijednosti s onima proizašlima primjenom klasične *metode pojačanja*. Pritom su korišteni ionski parovi s natrijevim kationom s obzirom na veliku stabilnost njegovog kompleksa s kaliks[4]arenom. Posebna pažnja usmjerena je na karakterizaciju sporednih procesa – ionskog sparivanja te taloženja ionskog para. Metodologija za ovaj dio rada uključivala je: potenciometriju, konduktometriju, ITC, plamenu emisijsku spektroskopiju (AES). Za istraživanje vezanja aniona na kompleks $\text{Na}^+\text{1}^+$ upotrijebljene su UV spektrofotometrijske, ^1H NMR i ITC titracije. U slučaju vezanja NaCl na **1**, provedene su i simulacije molekulske dinamike (MD) kako bi se stekao uvid u strukturne razloge opažene pozitivne kooperativnosti.

Motivacija za treći dio istraživanja bio je uočeni potencijal pH-reguliranog formiranja supramolekulskog heterodimera korištenjem dviju komplementarnih molekula kaliksarena i urea-karboksilat interakcije. U svrhu dokazivanja posljednjeg koncepta, uz ureidne derivate kaliksarena, **1** i **2**, sintetizirani su i karboksilatni kaliksareni **4** i **5**. Termodinamička i strukturna karakterizacija sklapanja ureido-karboksilatnih kaliksarenskih heterodimera nastojala se ostvariti nizom metoda: ^1H NMR, UV spektrofotometrija, ITC, konduktometrija, spektrometrija masa (MS) i DOSY-NMR. Mogućnost regulacije stvaranja, odnosno razaranja kaliksarenskog heterodimera dodatkom kiseline ili baze testirana je titracijama ^1H NMR korištenjem HClO_4 , fosfazenske baze i TMAOH.

Četvrti dio rada odnosi se na prikupljene rezultate o vezanju srebrovog(I) kationa na tioureidni derivat **3**, koji su primjenom niza metoda (spomenutih i u prethodnim dijelovima rada) ukazali na postojanje kompleksa vrlo neobičnih stehiometrija.

Provedbom ovog istraživanja ostvaren je: 1) znanstveni doprinos područjima receptora aniona i ionskih parova te području supramolekulskih kapsula, 2) uvid u utjecaj broja (tio)ureidnih podjedinica na stabilnost anionskih kompleksa te njihovu stehiometriju u acetonitrilu, 3) protokol za sustavni pristup detaljnoj termodinamičkoj karakterizaciji reakcija kompleksiranja, što se posebno odnosi na pristup izučavanja kooperativnosti pri vezanju ionskih parova budući da su pri obradi podataka u obzir uzeti svi relevantni procesi. U konačnici, reverzibilnost sklapanja i razlaganja dimerne kaliksarenske kapsule primjenom baze ili kiseline približava ovo istraživanje potencijalnoj budućoj primjeni. Veći dio rezultata prikupljenih u okviru ove disertacije objavljen je u obliku znanstvenih radova ili je u postupku objavljivanja.^{124–126}

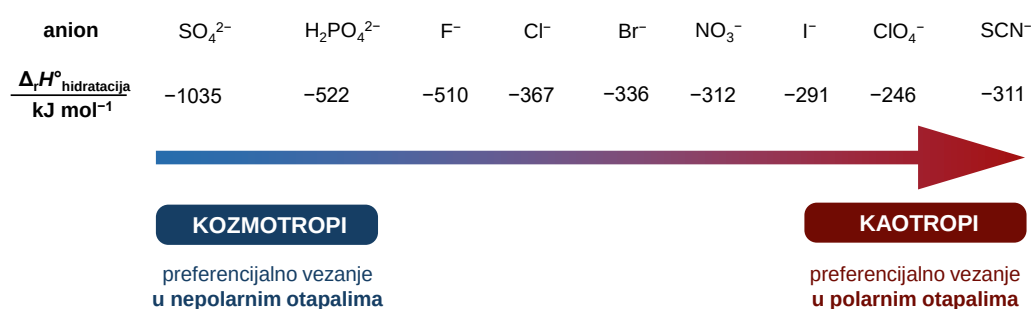
§ 2. LITERATURNI PREGLED

2.1. Receptori aniona u otopini

2.1.1. Klasifikacije i primjena

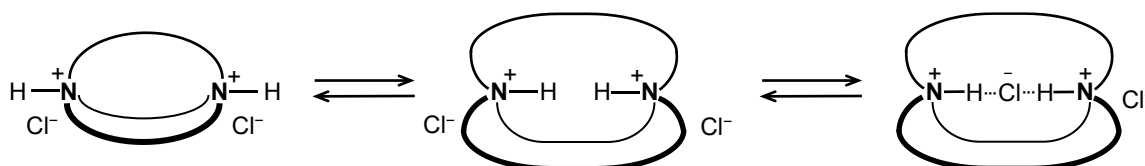
Mnogi su anioni važni u biološkom, industrijskom, kemijskom i ekološkom pogledu.¹²⁷ Primjerice, povećana koncentracija fosfata i nitrata u prirodnim vodama uzrokuje eutrofikaciju, a time i pomor riba. Sulfati su sastavni dio štetnih kiselih kiša. Velika koncentracija fluorida u vodi za piće, u nekim zemljama u razvitku, uzrokuje teške bolesti kostiju i zglobova kod ljudi.¹²⁸ Poremećaj u transmembranskom prijenosu klorida kod ljudi dovodi do bolesti poput cistične fibroze.¹²⁹ Prema tome, očita je potreba za osmišljavanjem načina detekcije (kvalitativne i kvantitativne), prijenosa ili izolacije aniona iz određene okoline. Stoga se područje supramolekulske kemije (kemije nekovalentnih interakcija) koje se odnosi na prepoznavanje aniona konstantno razvija i značajno unaprjeđuje.

Razvoj receptora za anione je sporiji od razvoja receptora za katione zbog inherentnih fizikalno-kemijskih svojstava aniona:¹²⁷ 1) veličina/gustoća naboja – anioni su veći od njihovih izostrukturalnih kationa pa ukoliko je vezna interakcija s receptorom elektrostatska, ona je slabija u odnosu na navedeni kation, 2) osjetljivost na pH – mogućnost više protonacijskih stanja aniona, zbog čega je vezanje aniona ograničeno na određeno područje pH, 3) širok raspon geometrija aniona – moguće zahtjevniji dizajn receptora, 4) solvatacija – Gibbsove energije dehidratacije za anione su uglavnom veće od onih za analogne katione, 5) hidrofobnost/mjesto u Hofmeisterovom poretku – manje solvatirani, hidrofobniji, odnosno kaotropniji anioni jače će se vezati za molekulske receptore u polarnim otapalima, dok će u nepolarnim otapalima receptori za anione obično preferencijalno vezati hidrofilnije, odnosno kozmotropnije anione (slika 1).



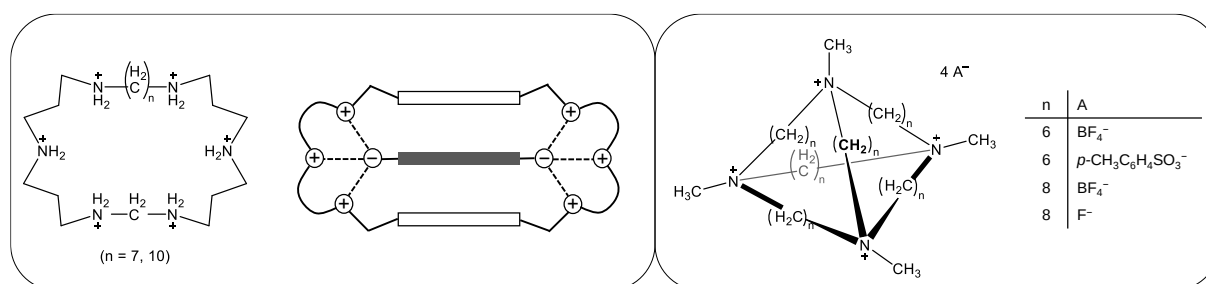
Slika 1. Hofmeisterov poredak aniona s pripadnim reakcijskim entalpijama hidratacije.¹³⁰

Kao začetak istraživanja molekulskog prepoznavanja aniona često se navodi rad iz 1968. g. gdje su Park i Simmons promatrali spektar ^1H NMR $1,(k+2)$ -diazabiciklo $[k,l,m]$ alkanamonijevih kationa otopljenih u 50 %-tnoj deuteriranoj trifluorooctenoj kiselini (DTFA) u ovisnosti o vremenu te dodatku NaCl, a potom i ostalih halogenidnih soli.¹³¹ Za promatrane katione ($k = l = m \in \{9, 10\}$) koji su dovoljno veliki, uočili su inkluziju jednog halogenidnog aniona (slika 2). Autori su definirali pojavu katapinozu (prema grč. *καταπινω* = progutati) kao „difuziju molekule u veću molekulu s osjetljivom šupljinom dajući diskretnu molekulsku vrstu“ kako bi opisali navedeno eksperimentalno opažanje. Klorid je u ovom slučaju vezan na kationski receptor zahvaljujući elektrostatskoj ion-ion interakciji i vodikovim vezama.



Slika 2. Kemijske ravnoteže uočene pomoću ^1H NMR za 1,11-diazabiciklo[9.9.9]nonakosanbis (amonijev) klorid u 50 % DTFA. (Prema skici iz ref. 131)

Put značajnijem razvoju molekulskog prepoznavanja aniona utrli su J. M. Lehn i njegovi suradnici pripravom raznih poliamonijevih receptora od kojih su neki, primjerice, bili optimizirani za vezanje dikarboksilatnih aniona komplementarne duljine u vodi (slika 3).¹³² Istaknuti primjer ranih receptora aniona bio je i Schmidtchenov kavezasti tetraedarski domaćin s kvaternim amonijevim skupinama, sposoban za vezanje halogenida u vodi.¹³³



Slika 3. Lehnovi poliamonijevi ciklički receptori za dikarboksilate (lijevo) i Schmidtchenovi tetraamonijevi kavezi za halogenide (desno). (Prema slikama iz ref. 132 i 133.)

Molekulsko prepoznavanje aniona danas je podosta razvijeno istraživačko područje kemije o čemu svjedoče i brojni revijalni radovi iz kojih je moguće iščitati različite načine sistematizacije dosad napravljenih receptora za anione. U jednom od prvih većih takvih radova, autori Beer i Gale, podijelili su dotad poznate receptore aniona prema prirodi interakcije koja se uspostavlja između receptora i aniona prilikom vezanja, odnosno prema prirodi fenomena koji omogućuje sam proces vezanja.¹²⁷ Skupine u koje su receptori za anione bili stoga klasificirani su: a) elektrostatske interakcije, b) vodikove veze, c) elektrostatske interakcije i vodikove veze, d) koordinacija metala ili Lewisove kiseline, e) hidrofobni efekt. Osim toga, Beer i Gale su u zasebnom poglavlju opisali i senzore za anione – receptore koji u strukturi posjeduju takav dio/dijelove koji omogućuju učinkovitu detekciju vezanja aniona. Senzore za anione podijelili su na elektrokemijske i optičke, a potomje dalje na luminiscentne i kolorimetrijske. Upotreba molekulskog prepoznavanja aniona u katalizi i kao matrice pri udruživanju molekula tek je kao novost spomenuta u par primjera. Zanimljivo, u zaključku rada istaknuto je kako je ITC važna metoda za identificiranje jakosti specifičnih doprinosa vezanju aniona (elektrostatske interakcije, hidrofobni efekt i sl.), ali je rijetko korištena.

Priroda je bila i ostala vječnom inspiracijom mnogih istraživanja u kemiji. Izuzetak nije ni molekulsko prepoznavanje aniona. Nakon što su kristalografski određene strukture proteina PBP¹³⁴ (koji veže HPO_4^-) i SBP¹³⁵ (koji veže SO_4^{2-}), te je uočena iznimno jako vezanje aniona ($\log K = 6$ u vodi!)¹³⁶ u vrlo specifičan trodimenzionalni „džep“ zahvaljujući velikom broju vodikovih veza, dizajnirani su i razni sintetski makrociklički receptori aniona temeljeni na vodikovim vezama. Makrocikličke okosnice su čest izbor pri dizajnu receptora aniona zato što impliciraju smanjenje konformacijske fleksibilnosti te predorganizaciju veznog mjesta za anion u odnosu na acikličke molekule, što entropijski povoljno utječe na vezanje aniona. Od ranijih sistematizacija makrocikličkih receptora aniona valja istaknuti onu temeljenu na vodikovim vezama, koju su priredili Choi i Hamilton 2003. godine.¹³⁶ Nakon što su opisali nekoliko prirodnih receptora za anione, sintetske makrocikličke receptore aniona podijelili su na cikličke amide i cikličke (tio)uree, ukazujući na 3 najviše korištene funkcionalne skupine u području biomimetike vezanja aniona vodikovim vezama. U isto vrijeme, 2003. g., iskazuje se jasna potreba za boljim ekstraktantima aniona.¹³⁷ Naime, dotad postojeći ekstraktanti aniona (iz vode u organsko otapalo) funkcionirali su kao ionski izmjenjivači (npr. kvaterni alkilamonijev klorid; Aliquat® 336), što je značilo da je selektivnost prema anionima bila definirana Hofmeisterovom serijom. Kao strategija razvoja boljih ekstraktanata povoljne selektivnosti

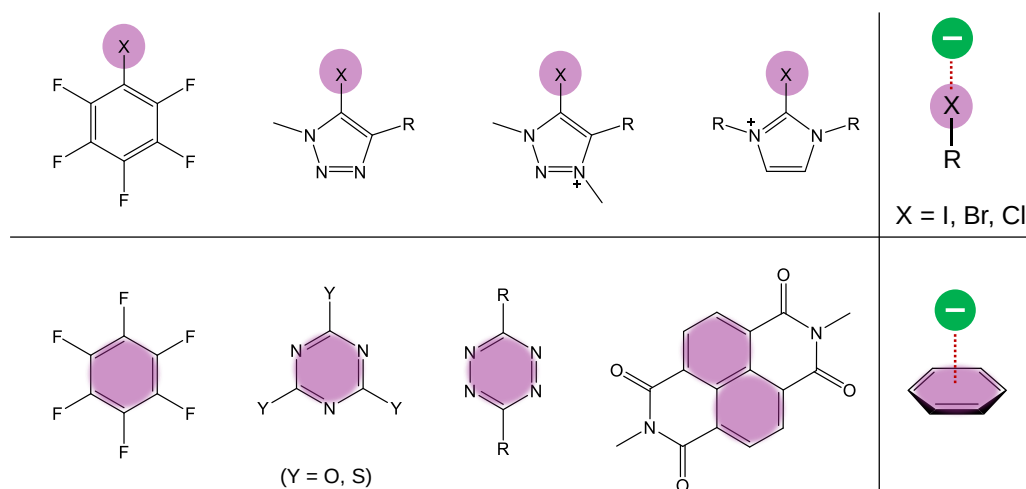
navodi se geometrijska komplementarnost receptora s anionom te entalpijska stabilizacija nastalog kompleksa korištenjem što većeg broja slabih interakcija (nasuprot jakih neselektivnih elektrostatskih korištenih s Aliquat® 336).

Godine 2006. Bowman-James i sur. su sabrali radove s amidnim makrocikličkim (mono-, bi- i tricikličkim) receptorima aniona radi uočavanja utjecaja dimenzionalnosti i naboja receptora na kompleksiranje aniona.¹³⁸ Pritom su s monociklima često opaženi tzv. sendvič-kompleksi (2 receptora na 1 anion), dok su bicikli obično inkapsulirali anione (kompleksi stehiometrije 1:1). U većim bicikličkim receptorima uočeno je vezanje aniona s molekulama vode. Naboj dodan receptoru kvaternizacijom ili protonacijom obično je pojačavao vezanje aniona za 1 do 2 reda veličine, ne utječući na selektivnost.

Ključne točke napretka u supramolekulskoj kemiji aniona u razdoblju od 2001. do 2014. g. zabilježili su Evans i Beer.¹³⁹ U razvoju klasičnih receptora za anione temeljenih na vodikovim vezama, istaknuli su receptore s CH donorskim skupinama za ostvarivanje vodikove veze s anionom. Zanimljivo, u isto vrijeme Cai i Sessler pišu revijalni rad upravo o potonjim receptorima.¹⁴⁰ Premda većina organskih spojeva obiluje alkilnim (i)li arilnim CH vezama, smatralo se da one nisu značajne za vezanje aniona. Ipak, nakon kristalografskih studija u kojima su kontakti CH – anion jasno uočeni, napravljen je niz domaćina za anione baziran upravo na tom tipu interakcija. CH receptori aniona podijeljeni su na neutralne (alkilni, fenilni, triazolni) i kationske (imidazolijski i triazolijski). Potonji osim CH skupinama, s anionima interagiraju i elektrostatski.

Osim CH-receptora za anione, Evans i Beer 2014. g. kao nove klase domaćina za anione navode i one temeljene na halogenoj vezi te anion- π interakcijama.¹³⁹ Halogena veza je linearno usmjerena supramolekulska interakcija u kojoj je kovalentno vezani halogeni atom (R-X; X = I, Br, Cl) polariziran elektron-odvlačećom skupinom R (koja na halogenom atomu stvara tzv. σ -šupljinu) čime postaje sposoban djelovati kao elektrofil (donor halogene veze) u prisutnosti Lewisove baze (akceptora halogene veze). S druge strane, za ostvarivanje anion- π interakcije potreban je elektrodeficijentni aromatski strukturni motiv u molekuli domaćina. Neki uobičajeni primjeri dijelova strukture receptora za anione temeljeni na navedenim dvama novijim vrstama interakcija su: a) haloperfluoroaren, halotriazol, halotriazolijski te haloimidazolijski kation (slika 4 – gore) i b) aromatski i heteroaromatski fluoroareni, azini, poliaromatski/ π -klizni spojevi, derivati benzokinona, borni i fosforni derivati, aromati s elektron-odvlačećim skupinama (predstavnicu prvih triju skupina prikazani na slici 4 – dolje).

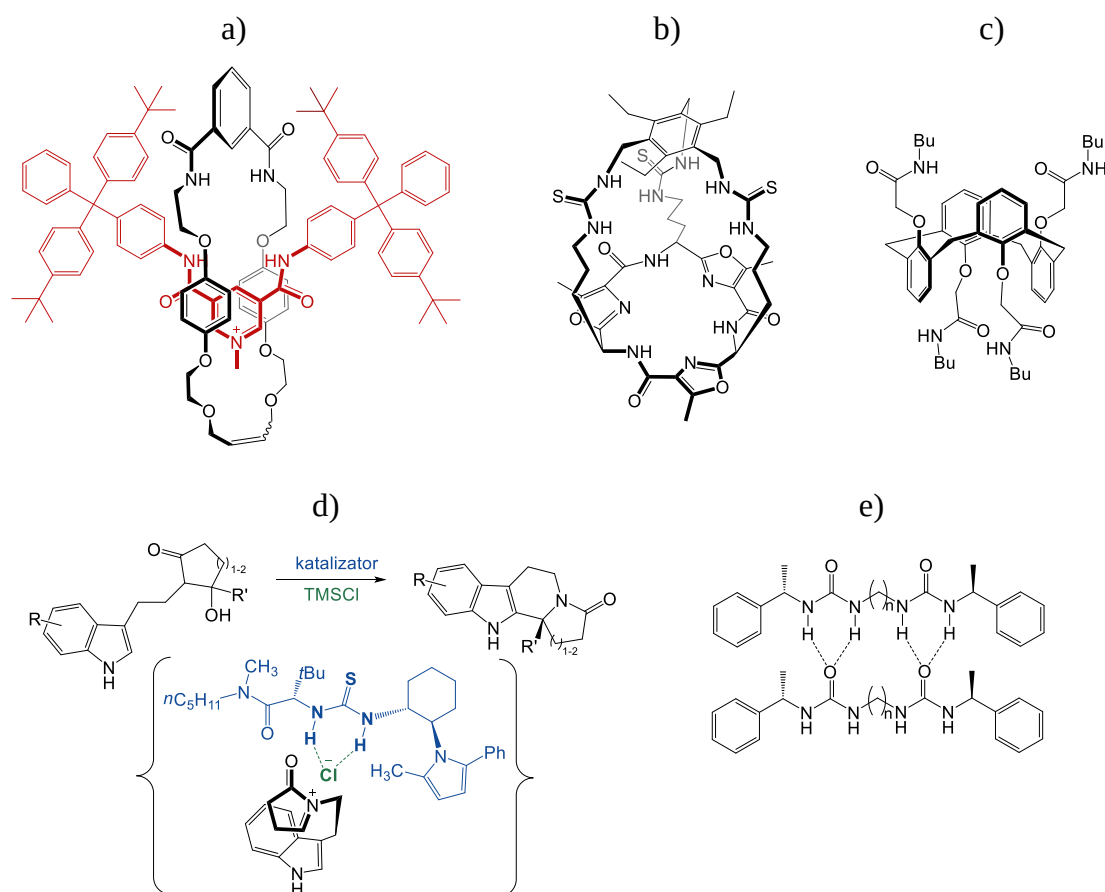
Bogati izvori primjera pripremljenih receptora za anione baziranih na halogenoj vezi dostupni su u kasnijim revijalnim radovima (Brown i Beer, 2016.¹⁴¹ te Tepper i Schubert, 2018.¹⁴²). U novije vrijeme pri molekulskom prepoznavanju aniona koriste se, makar još uvijek vrlo rijetko, i druge interakcije σ -šupljine – s atomima 14., 15., i 16. skupine PSE, pri čemu su najzastupljenija vezna mjesta s halkogenim atomima.^{143–145} Veći probiri značajnijih domaćina za anione koji za vezanje koriste anion- π interakcije načinjeni su tek 2020.¹⁴⁶ i 2023.¹⁴⁷ g., pri čemu je drugi rad fokusiran na kooperativnost potonjih interakcija s vodikovim vezama.



Slika 4. Primjeri strukturnih motiva često korištenih pri dizajnu receptora za anione temeljenih na halogenoj vezi (gore), odnosno anion- π interakcijama (dolje).

Osim molekulskog prepoznavanja aniona temeljenog na inovativnim interakcijama, Evans i Beer 2014. g. navode i niz novih primjena tog supramolekulskog fenomena.¹³⁹ Tako je, primjerice, nekovalentno vezanje aniona na specifični dio molekule iskorišteno kao matrica za sintezu raznih dimernih kompleksa, makrocikla, metaloorganskih kaveza, rotaksana (slika 5a) i katenana, koje je bilo nemoguće sintetizirati bez odgovarajućeg aniona. Posljednja je spoznaja pak otkrila cijeli niz novih receptora aniona, mehanički isprepletenih molekula (MIM; rotaksani i katenani). Naime, nakon što bi se navedeni spojevi sintetizirali, templatni anion bi se zamijenio nekim većim anionom, čime bi MIM postao sposoban za detekciju templatnog aniona. Nadalje, zabilježena je i priprava optičkih receptora aniona baziranih na zamjeni indikatora (npr. kumarina) anionom. Potom su navedena i prva istraživanja anionskih senzora (najčešće elektrokemijskih) kovalentno vezanih na površinu (najčešće zlato) te nizova anionskih senzora za detekciju aniona u smjesi. Važan put istraživanja vezanja aniona u biokemijskom smislu čine i mobilni nosači aniona (tzv. anionofori; anionofor za sulfat prikazan

na slici 5b)¹⁴⁸ te kanali za anione s kojima se istražuje prijenos aniona preko lipidne/stanične membrane (primjer kaliksarena iskorištenog u svrhu transmembranskog kanala za klorid dan je na slici 5c).¹⁴⁹ Pri dizajnu anionofera treba voditi računa i o njihovoj lipofilnosti kako bi se mogli kretati kroz lipofilnu membranu u kojoj se očekuje njihova aktivnost. Iduća važna primjena molekulskog prepoznavanja aniona je u katalizi. Primjerice, Jacobsen i sur. su iskoristili vezanje klorida na tiouredni katalizator, a potom i stvorenog kompleksa na supstrat u svrhu izvedbe enantioselektivne ciklizacijske reakcije prikazane na slici 5d.¹⁵⁰ Privlačne interakcije aniona s prikladnim molekulama mogu omogućiti i kontrolu formiranja gela. Tako je, na primjer, Steed pripravio gel pomoću bisureidnih molekula, prikazanih na slici 5e, što je iskoristio za uspješnu kristalizaciju raznih farmaceutski važnih tvari. Pritom je dobivene kristale jednostavno izolirao filtracijom otopine koju je dobio dodatkom acetata u gel. Naime, vodikove veze $\text{NH}\cdots\text{AcO}^-$ narušile su intermolekulske vodikove veze zaslužne za strukturu gela.¹⁵¹



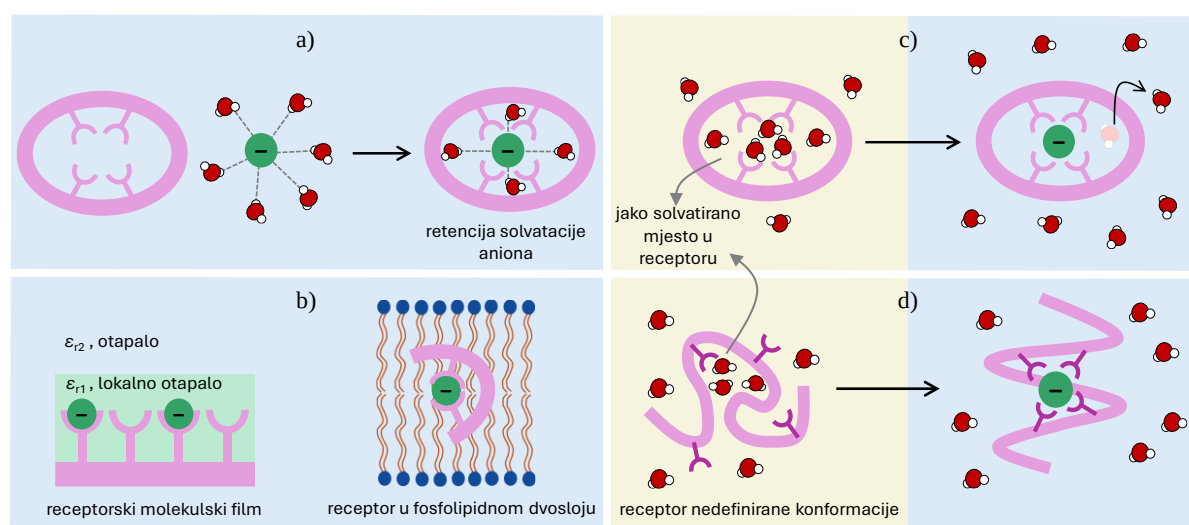
Slika 5. Primjeri primjene molekulskog prepoznavanja aniona: a) templatna sinteza rotaksana pomoću Cl^- ,¹⁵² b) nosač SO_4^{2-} kroz lipidnu membranu,¹⁴⁸ c) membranski kanal za Cl^- ,¹⁴⁹ d) katalizator za enantioselektivnu ciklizaciju,¹⁵⁰ e) kontrola forme gela za kristalizaciju farmaceutika (dodatak AcO^-).¹⁵¹

Zbog vrlo raznolikih smjerova primjene sve većeg broja molekulskih receptora za anione, Gale i sur. su 2015. sastavili vrlo opsežan revijalni rad upravo na tu temu.⁴ Pritom su receptore za anione sistematizirali u 5 velikih skupina: a) detekcija aniona (senzori razvrstani temeljem vrste aniona i načina detekcije), b) ekstrakcija i separacija aniona (*l-l* i *l-s*), c) transmembranski transport, d) anionom vođena supramolekulska arhitektonika i e) anionom vođena organokataliza. Iste godine, Elmes i Jolliffe sabiru primjere cikličkih peptida istraživanih u svrhu selektivnog vezanja aniona.² Radi se o molekulama s velikim potencijalom sintetske raznolikosti (raznovrsnost aminokiselina kao gradivnih blokova takvih molekula te mogućnost modifikacije njihovih bočnih ogranka) te s inherentnom strukturnom predorganizacijom (kontrola veličine i oblika vezanog aniona), osmišljenih po uzoru na prirodne proteine sposobne za selektivno kompleksiranje aniona. Ciklopeptidni receptori aniona podijeljeni su na one koji anion vežu pomoću peptidne okosnice (jednostavni, premošteni S-S mostovima, s modificiranom okosnicom) te na one koji anion vežu pomoću bočnih ogranka.

Molina i sur. su 2017. g. prikupili brojne primjere molekula domaćina koje anione vežu zahvaljujući dvjema ili većem broju različitih vrsta nekovalentnih interakcija, te su ih temeljem toga i kategorizirali (npr. $C(sp^2)-H + H-N$, $N-H$ i anion- π , $C(sp^2)-H$ i XB interakcije).¹⁵³ Godinu dana kasnije Sessler i sur. su opisali postojeće sintetske receptore za dimere, trimere i tetramere i klastere aniona prepoznavši to područje kao odličan model za razumijevanje koegzistencije više aniona vezanih na odgovarajućem proteinu prilikom odvijanja važnih bioloških procesa poput sinteze ATP-a, RNA i DNA ili prijenosa aniona kroz transmembranski kanal.¹⁵⁴ Wu i sur. su 2019. g. sabrali novije primjere anionskih receptora koji posjeduju donore vodikove veze te su ih klasificirali prema koordinacijskom broju na bi-, tri-, tetra-, penta-, heksa-, okta-, deka- i dodekadentatne.⁵ Rigidne simetrične dipodne receptore koji anione vežu pomoću hidroksilne,aminske, (tio/sulfon)amidne ili kvadratne amidne skupine popisali su Manna i Das 2021. g. jasno tablično iskazujući i termodinamičke konstante stabilnosti rezultirajućih kompleksa.¹⁵⁵ Valja istaknuti kako su vrijednosti potonjih konstanti obično određene samo jednom metodom, pri čemu je ITC, kao termodinamički najinformativnija metoda, vrlo rijetko korištena.

Recentni razvoj receptora za anione, od 2020. g., pomno prati i u revijalnim radovima bilježi Gale sa sur. kategorizirajući nove sustave za molekulsko prepoznavanje aniona prema načinu prepoznavanja (klasična vodikova veza, CH vodikova veza, halogena i halkogena veza, metalo-organski sustavi) te prema primjeni (polimeri i meki materijali, samoudruženja s anionom kao

matricom, kataliza, detekcija, ekstrakcija, transmembrani prijenos).^{156–158} Osim ovih općenitih sabirnih radova, Wezenberg i sur. su 2023. g. se u probiru receptora (i prijenosnika) aniona fokusirali na one čiju je interakciju s anionom moguće kontrolirati određenim poticajem iz okoline: promjenom pH, osvjetljavanjem (npr. molekulske pincete bazirane na azobenzenu ili stilbenu) ili alosterički (kationom metala).⁵⁸ Potonji primjeri približavaju sintetske receptore aniona konkretnijoj primjeni, primjerice u liječenju raka, gdje rakom napadnute stanice imaju niži pH i veće koncentracije glutationa. Demonstraciju važnosti i načina utjecaja otapala na molekulsko prepoznavanje aniona načinili su 2024. g. Davis i sur.¹³⁰ Iako trend u selektivnosti vezanja aniona na molekulske receptore nerijetko prati ranije spomenutu Hofmeisterovu seriju, postoje i razni drugi solvatacijski efekti koji ga mogu promijeniti (slika 6). Također, trend selektivnosti za anione utvrđen u jednom otapalu ne mora biti jednak u svim otapalima. Često veća polarnost otapala uzrokuje smanjenje afiniteta receptora za anione, no postoje iznimke – npr. ukoliko receptor sadrži intramolekulske vodikove veze, one se mogu raskinuti u polarnijem otapalu, što će pospješiti vezanje aniona.

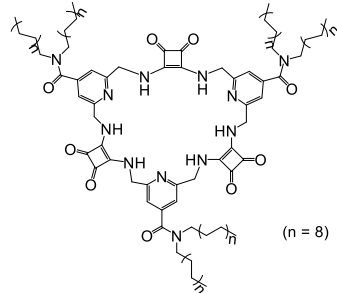
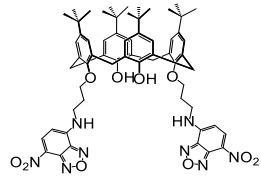
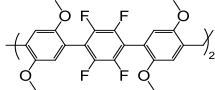
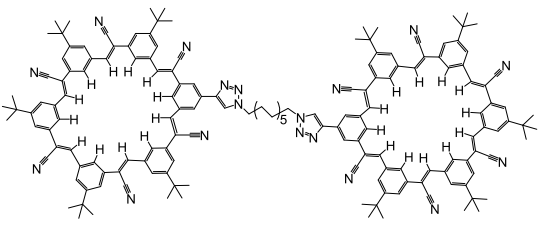
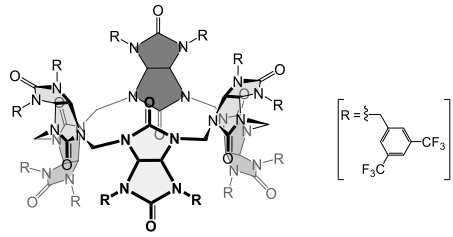


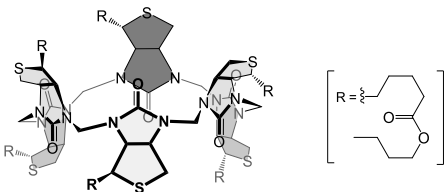
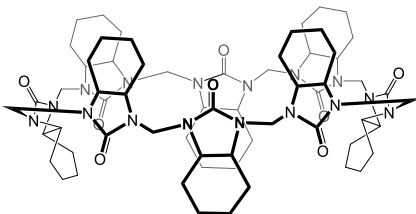
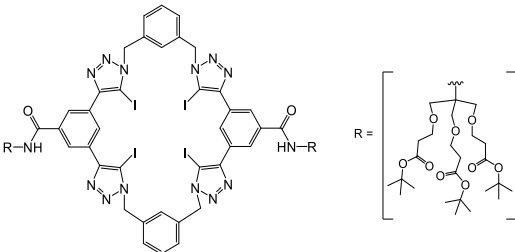
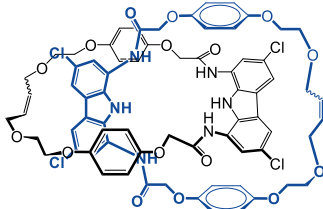
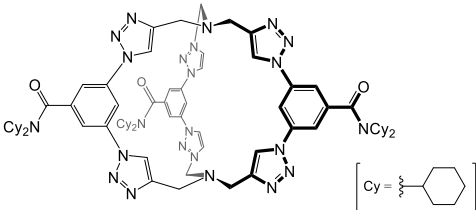
Slika 6. Specifični solvatacijski efekti pri vezanju aniona (zeleno) na molekulski receptor. a) djelomično očuvanje solvatacijske sfere aniona; b) smještenost receptora u zasebnu mikrookolinu bez molekula otapala; c) izbacivanje molekula otapala iz veznog mjesta d) uz očuvanje konformacije receptora ili d) uz definiranje konformacije receptora prikladne za vezanje aniona (solvofofobni efekti). (Prema slikama iz ref. 130.)

Ranije je ovdje spomenuto kako makrociklički receptori imaju razne prednosti pred acikličkima. Nakon 2003. g. i sistematizacije makrocikličkih receptora aniona aktivnih samo putem vodikove veze, pripravljeno je mnoštvo novih makrocikličkih okosnica koje su kombinirane i s drugim tipovima interakcija s anionom. Stoga su Elmes i sur. 2024. g. priredili

kompilaciju značajnih recentnih makrocikličkih domaćina i kategorizirali ih u skupine navedene u tablici 1, gdje su istaknuti noviji primjeri za svaku vrstu makrocikla.¹⁵⁹

Tablica 1. Primjeri novijih (2015. – 2024. g.) makrocikličkih receptora za anione prema kategorizaciji Elmesa i sur. iz 2024. g.¹⁵⁹

vrsta makrocikla	vezno mjesto	primjer	god. ref.
MAKROCIKLI KOJI VEŽU ANION VODIKOVIM VEZAMA	amid i urea		2020 160
	ciklički peptid		
	<u>kvadratni amid</u>		
	kaliks[4]pirol		
za SO ₄ ²⁻ (log K > 4 u CHCl ₃ zasićenom s H ₂ O) ^a			
KALIKSARENI	<u>amin</u>		2018. 161
	tiourea		
	sulfonamid		
	amid i urea		
za F ⁻ (log K = 3,2 u THF) ^b			
PILARARENI	<u>šupljina (π-donor)</u>		2022. 162
	tiourea		
za I ⁻ (log K = 3,5 u CHCl ₃)			
MAKROCIKLI KOJI VEŽU ANION CH VODIKOVIM VEZAMA	<u>cijanostar</u>		2021. 163
	razni CH donori		
za I ⁻ ^c			
BAMBUS[n]URILI	šupljina (CH)		2019. 164
za Cl ⁻ , NO ₃ ⁻ , HCO ₃ ⁻ (log K = 9 do 11 u MeCN) ^c			

BIOTIN[6]URILI I GLIKOURILI	šupljina (CH)		2015. 165
		za Cl ⁻ (log K = 4,5 u MeCN) ^e	
HEMIKUKURBITURILI	šupljina (CH)		2017. 166
		za SbF ₆ ⁻ i PF ₆ ⁻ (log K ≈ 5 u MeOH) ^f	
MAKROCIKLI KOJI VEŽU ANION HALOGENIM VEZAMA	donor halogene veze		2021. 167
		za halogenide (log K > 6 u aceton/voda = 95/5)	
MEHANIČKI ISPREPLETENE MOLEKULE	rotaksani		2024. 168
		<u>katenani</u>	
		za SO ₄ ²⁻ (log K ≈ 6 u DMSO/voda = 9/1) ^f	
KAVEZASTI RECEPTORI	<u>CH donor</u>		2019. 169
		donor za anion-π interakciju	
		donor vodikove veze	
		za Cl ⁻ (log K ≈ 17 u DCM) ^g	

^a Potvrđeno učinkovito i reciklabilno ekstrakcijsko sredstvo (kad je otopljen u CHCl_3) za uklanjanje sulfata iz vode.

^b Potvrđeno dobar fluorescentni senzor za fluorid u HeLa stanicama.

^c Korišten u ion-selektivnoj elektrodi s nanomolarnim limitom detekcije za jodid.

^d Uspješno korišten za transmembranski antiport $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$, ali ne i za $\text{Cl}^-/\text{NO}_3^-$ zbog prevelikog afiniteta prema NO_3^- .

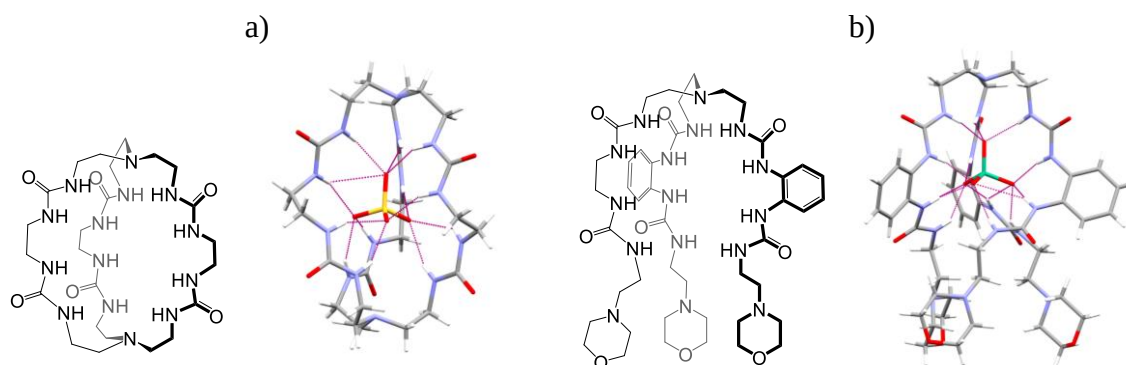
^e Uspješno korišten za transmembranski prijenos $\text{Cl}^-/\text{NO}_3^-$ uz odličnu selektivnost naspram HCO_3^- .

^f Anion korišten i za templatnu sintezu makrocikla.

^g Konstanta vezanja određena temeljem ekstrakcija voda/DCM.

2.1.2. Kompleksiranje aniona temeljeno na vodikovoj vezi – mogućnost prijenosa protona

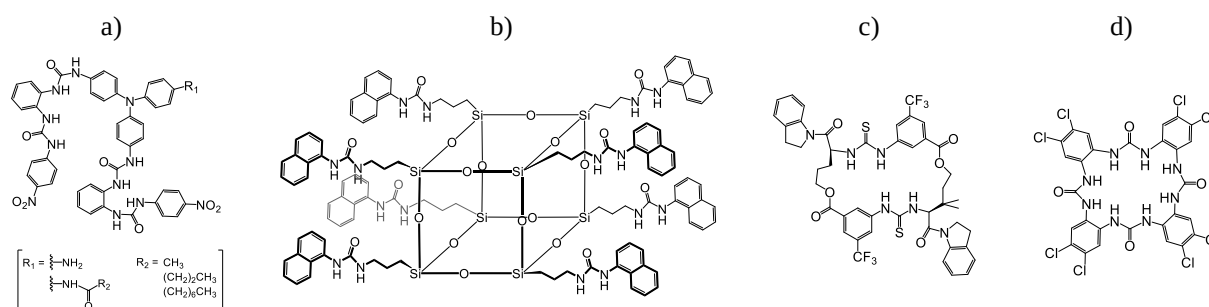
Unatoč raznim „novijim“ interakcijama korištenima za molekulsko prepoznavanje aniona, navedenima u prethodnom poglavlju, razvoj receptora za anione temeljenih na klasičnoj vodikovoj vezi (s OH i NH donorima) i danas je vrlo aktualan. Tome svjedoče i neutralni ureidni receptori sulfata i fosfata u najizazovnijem otapalu za kompleksiranje aniona – u vodi, sintetizirani 2024. g.^{7,170} Heksaureidni kriptand prikazan na slici 7a moguće je pripremiti jednostavnom templatnom sintezom (gdje je sulfat korišten kao matrica, a kasnije uklonjen taloženjem s BaCl_2) u samo 2 koraka, za razliku od kompleksne sinteze analognih ranije pripremljenih receptora (ciklopeptida¹⁷¹ i kvadratnog amida¹⁶⁰) sposobnih za selektivno vezanje vrlo hidratiziranog sulfatnog aniona u vodi.⁷ Afinitet posljednjeg kriptanda prema sulfatu temelji se na čak 12 vodikovih veza s anionom, a moguće ga je i povećati (s $\log K = 1,8$ na $\log K > 4$) dodatkom micela u koje nastali kompleks ima tendenciju ući jer se radi o okolini niske polarnosti. U isto vrijeme pripremljen je i tripodni heksaureidni receptor (slika 7b) selektivan za fosfat u vodenoj otopini gdje mu je topljivost osigurana morfolinskim skupinama.¹⁷⁰ Egzotermno vezanje fosfata na navedeni receptor je jako ($\log K = 3,1$), a opet moguće ga je lako prekinuti dodatkom kiseline zbog niskog afiniteta receptora prema HPO_4^{2-} i H_2PO_4^- .



Slika 7. Novi neutralni ureidni receptori za anione u vodi (publicirani 2024. g.) selektivni za: a) sulfat,⁷ b) fosfat.¹⁷⁰ Uz prikaz strukture receptora nalazi se i kristalna struktura kompleksa s odgovarajućim anionom (CCDC 2223225 i 2345665).

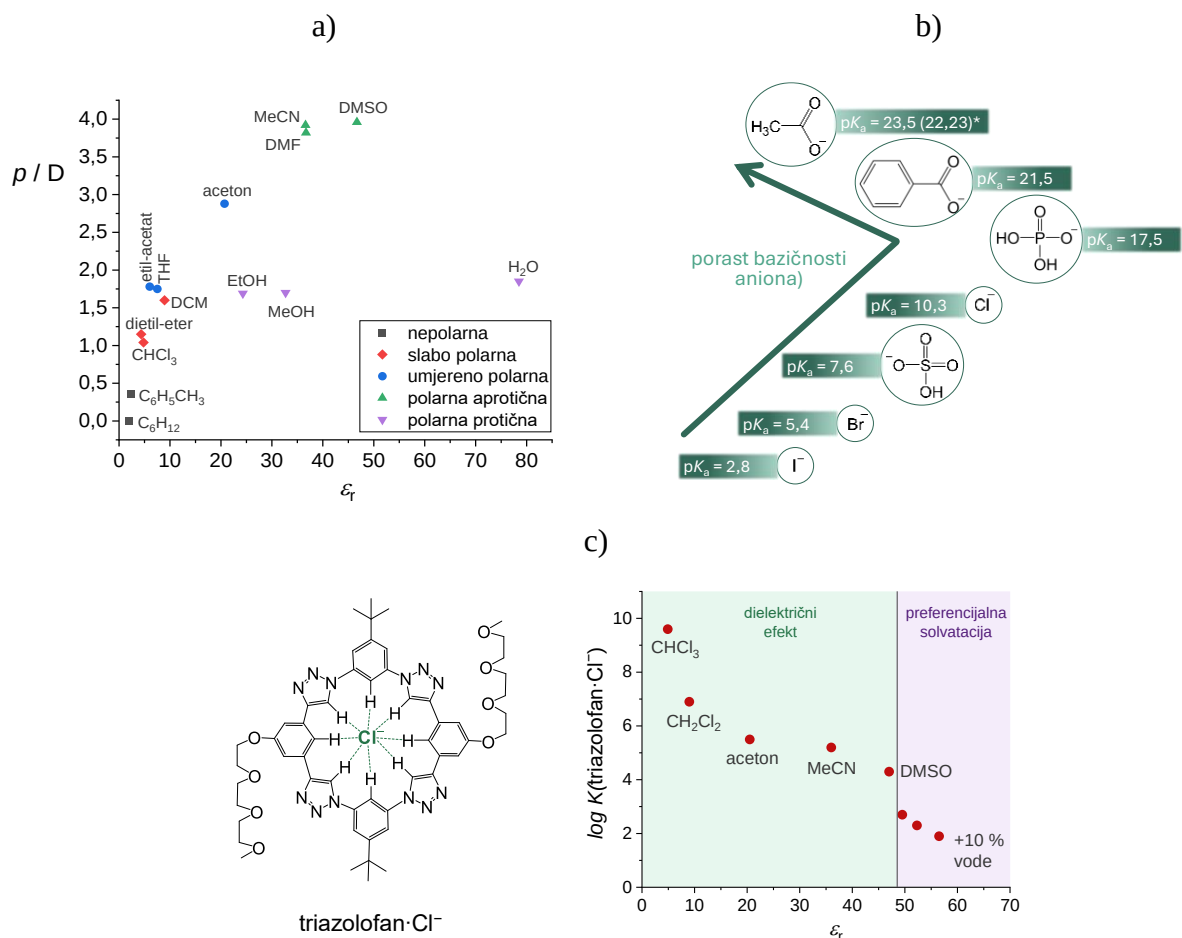
Ureidni receptori uslijed vezanja određenog aniona mogu dovesti do stvaranja novih materijala podesivih svojstava, što su pokazali Wu i sur. koristeći spojeve prikazane na slici 8a.¹⁷² Dodatkom fosfata (A) acetonitrilnoj otopini potonjih receptora (R) pripremili su komplekse tipa R_3A_2 koje su uparavanjem otapala pretvorili u konduktivni adhezivni gel odlične fleksibilnosti i selektivne moćivosti. S druge strane, Tanaka i sur. su naftil-ureama

funkcionalizirali poliedarske oligomerne silseskvioksane (slika 8b) pripravivši tako novi fluorescentni senzor za sulfatne ione (u DMSO).¹⁷³ Jacobsen i sur. su iskoristili vezanje klorida na makrociklički bistioureidni receptor (slika 8c) u svrhu katalize stereospecifične S_N2 supstitucije glikozil klorida čime se dobivaju *cis*- i *trans*-1,2- te 2-deoksi-β-glikozidi.¹⁷⁴ Gale i sur. su tetraureidne makrocikle (slika 8d) nedavno iskoristili za uklanjanje toksičnih kromata iz vode zahvaljujući svojstvu navedenih receptora da s anionom i jednom tetrakationskom fluorescentnom bojom stvaraju velike agregate (koji se lako uklanjaju filtracijom).¹⁷⁵



Slika 8. Recentni ureidni receptori aniona korištenih: a) za stvaranje supramolekulskog gela s adhezivnim svojstvima,¹⁷² b) fluorescentnog senzora za sulfat,¹⁷³ c) u katalizi stereospecifičnih glikozilacija (vezanje klorida),¹⁷⁴ d) za pročišćavanje vode od toksičnih kromata.¹⁷⁵

Navedeni primjeri pokazuju kako među receptorima za anione temeljenima na klasičnoj vodikovoj vezi (tio)ureidni receptori imaju posebno važnu ulogu. Razlog tome je što (tio)ureidna skupina ima 2 donora vodikove veze, za razliku od amida ili hidroksilne skupine. Kompleksiranje karboksilatnog iona (tio)ureom je obično jako i zbog povoljne šesterokutne geometrije nastalog kompleksa. Nadalje, funkcionalizacija nekog spoja (tio)ureidnim skupinama svodi se na jednostavnu reakciju amina s izo(tio)cijanatom. Ipak, postoji nešto neobično važno kod (tio)ureidnih receptora i općenito kod receptora za anione s donorima vodikove veze o čemu treba voditi računa, a to je identitet (svojstva) otapala u kojem se kompleksiranje proučava, a time i mogućnost prijenosa protona s receptora na anion.

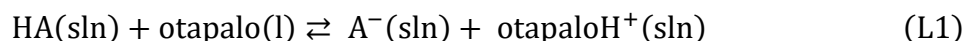


Slika 9. a) Kategorizacija otapala prema polarnosti, dielektričnoj konstanti i protičnosti (prema podacima iz ref. 176 i 177). b) Poredak aniona prema porastu bazičnosti (odnosno njihovih konjugiranih kiselina prema padu kiselosti) u MeCN (prema podacima iz ref. 178 i *179). c) Stabilnost kompleksa triazolofana s kloridom (stehiometrije 1:1) u različitim otapalima (prema podacima iz ref. 180).

Supramolekulsko prepoznavanje aniona moguće je istraživati u različitim otapalima. Izbor otapala ovisi u prvom redu o svrsi istraživanja i topljivosti, ponajprije receptora, ali i soli aniona. Neka od češće korištenih otapala za istraživanje kompleksiranja aniona navedena su na slici 9a. Otapala koja su nepolarnija i manje relativne električke permitivnosti obično poboljšavaju kompleksiranje, a mogu biti i dobra aproksimacija potencijalne okoline u kontekstu primjene (ekstrakcijska membrana, lipofilne micelle). Zbog toga se često odgovarajuća fizikalno-kemijska mjerenja provode u nevodenim, manje kompetitivnim otapalima. Jedno od rijetkih opsežnih istraživanja ovisnosti stabilnosti anionskog kompleksa o vrsti otapala proveli su Flood i sur. s kompleksom triazolofana i klorida.¹⁸⁰ Prikazavši ovisnost $\log K$ kompleksa o rel. električnoj permitivnosti otapala (slika 9c) autori su jasno ilustrirali prijelaz kompleksa iz

područja dominacije elektrostatskih interakcija u područje dominacije preferencijalne solvatacije (DMSO s dodatkom vode).

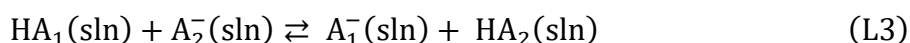
Čest izbor otapala za proučavanje vezanja aniona su MeCN i DMSO. U tim otapalima bazičnost aniona je znatno povećana u odnosu na vodu, što znači da anion u navedenim otapalima može deprotonirati molekulu receptora ukoliko je ona dovoljno kisela. Leito sa suradnicima provodi temeljitu analizu kiselinsko-bazičnih svojstava različitih spojeva u MeCN (i drugim otapalima) prema Brønsted-Lowryjevoj teoriji od 2000. godine do danas, što je rezultiralo opsežnim tablicama konstanti disocijacije koje obuhvaćaju raspon od gotovo 30 redova veličine.^{178,181} Vrijednosti pK_a konjugiranih kiselina (u MeCN) za nekoliko često korištenih aniona dane su na slici 9b, a određene su UV/Vis spektrofotometrijom na sljedeći način. Deprotonaciju kiseline (HA) u bilo kojem otapalu može se zapisati sljedećom jednadžbom kemijske reakcije:



Termodinamička konstanta disocijacije kiseline HA definirana je jednadžbom:

$$pK_a = -\log \frac{a(A^-) \cdot a(otapaloH^+)}{a(A)} \quad (L2)$$

S obzirom na to da je određivanje aktiviteta protoniranih molekula otapala (vrsta analognih oksonijevom ionu u slučaju vodenih otopina) problematično u nevodenim otapalima (posebno onima niske polarnosti), pK_a vrijednost odabrane kiseline (HA_1) određuje se dodatkom konjugirane baze neke druge kiseline (HA_2) čija je pK_a vrijednost poznata:



Razlika u kiselosti HA_1 i HA_2 (ΔpK_a) definirana je sljedećom jednadžbom:

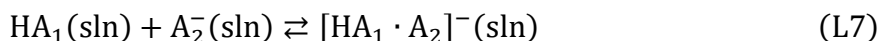
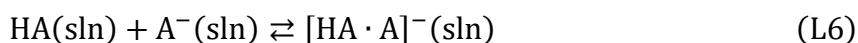
$$\Delta pK_a = pK_{a2} - pK_{a1} = -\log \frac{a(A_1^-) \cdot a(HA_2)}{a(HA_1) \cdot a(A_2^-)} \approx -\log \frac{[A_1^-] \cdot [HA_2]}{[HA_1] \cdot [A_2^-]} \quad (L4)$$

gdje posljednja aproksimacija vrijedi ukoliko je omjer koeficijenata aktiviteta kiseline i konjugirane joj baze jednak za HA_1 i HA_2 , što je razumna pretpostavka u slučaju niskih koncentracija. Prema tome, određivanjem ravnotežnih koncentracija vrsta A_1^- , HA_1 , A_2^- i HA_2 (korištenjem Beer-Lambertovog zakona) moguće je izračunati ΔpK_a . Leito i sur. odredili su tako vrijednosti ΔpK_a za razne spojeve (za svaki spoj s barem 2 para $HA_1 + A_2^-$), a apsolutne vrijednosti pK_a odredili su minimizacijom sume kvadrata eksperimentalno i teorijski određenih razlika ΔpK_a :

$$SSD = \sum_{i=1}^n \{ \Delta pK_{a,i} - [pK_a(HA_2) - pK_a(HA_1)] \}^2 \rightarrow \min \quad (L5)$$

Pritom su optimizaciji bile podvrgnute pK_a vrijednosti svih spojeva, osim pikrinske kiseline, čija je pK_a vrijednost (11,0), određena 1965. g. u grupi prof. Kolthoffa trima metodama, poslužila kao sidro ove tzv. samokonzistentne tablice pK_a vrijednosti.^{181,182} Na sličan način Leito je kreirao i samokonzistentnu tablicu pK_{aH} vrijednosti brojnih organskih baza u MeCN (s piridinom kao spojem koji je poslužio kao okosnica skale, $pK_{aH} = 12,53$),¹⁸³ sabravši i uključivši u svoja istraživanja i relevantne dragocjene eksperimentalne podatke Coetzee, Schwesingera i ostalih.¹⁸⁴ Određivanje pK_a vrijednosti proširio je i na druga otapala, nastavivši tako i Bordwellov rad na određivanju kiselosti spojeva u DMSO.¹⁸⁵ Važno je napomenuti i kako je Bordwell odredio da je tiourea bitno kiselija od uree ($pK_a = 21,1$ vs. 26,9). Leito je sa suradnicima napravio i razne modele, temeljene na strukturnim deskriptorima i eksperimentalnim podacima, pomoću kojih je za neku molekulu moguće procijeniti kiselost/bazičnost u jednom otapalu ako je ista poznata u drugom otapalu.

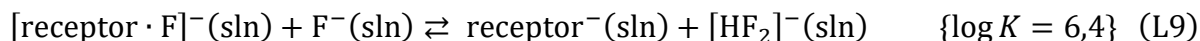
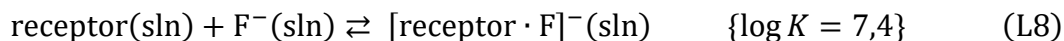
Prilikom istraživanja kiselosti spojeva u organskim otapalima važno je spomenuti mogućnost zbivanja procesa homokonjugacije ili heterokonjugacije, prikazanih redom jednadžbama L6 i L7:¹⁷⁸



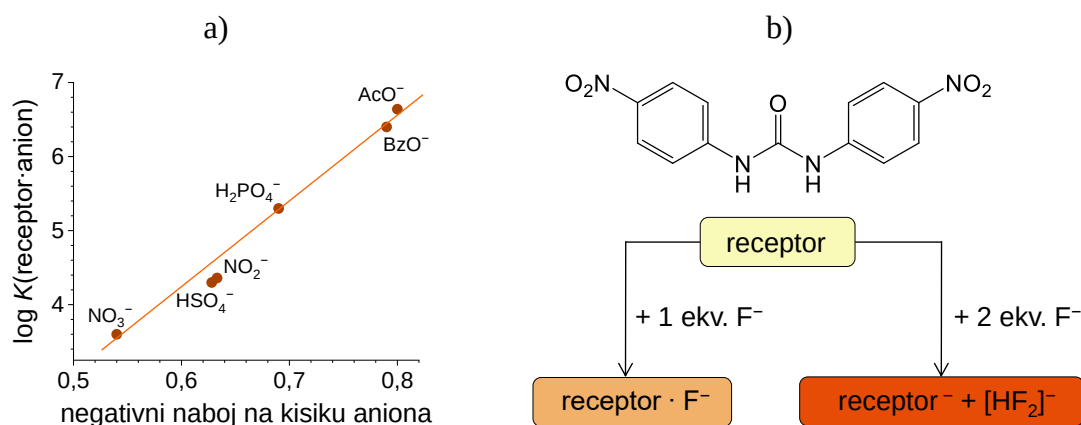
Homokonjugacija (ili homoasocijacija) podrazumijeva, dakle, stvaranje kompleksa kiseline i njene konjugirane baze (aniona) temeljeno na vodikovoj vezi. Pri heterokonjugaciji kiselina se kompleksira konjugiranom bazom neke druge kiseline. Homokonjugacija je prije svega svojstvo OH kiselina (posebno karboksilnima), dok s CH i NH kiselinama ona nije primijećana.

Jedna od prvih sustavnih istraživanja molekulskog prepoznavanja aniona u nevodenoj otopini u kojima je primijećeno da su određeni anioni dovoljno bazični da deprotoniraju NH receptor, napravljena su u grupi prof. Fabrizzija početkom 2000-tih god.^{38,186} Tako je prilikom istraživanja kompleksiranja raznih aniona bis-nitrofenilnom ureom u MeCN, osim porasta stabilnosti 1:1 kompleksa s bazičnošću aniona (slika 10a), uočena i deprotonacija uree s dodatkom 2 ekvivalenta fluorida. Razlika u prirodi produkta pri dodatku jednog u odnosu na dva ekvivalenta fluorida otopini receptora očitovala se i u boji, odnosno UV-Vis spektrima odgovarajućih otopina (slika 10b). Naime, deprotonacija molekule dovodi do značajnije

promjene tog svojstva (svjetložuto → jarko narančasto-crveno) u odnosu na kompleksiranje anionom (svjetložuto → svjetlo-narančasto). Titracijske krivulje receptora s fluoridom uspješno su objašnjene sljedećim modelom:



Pojava deprotonacije receptora, prema tome, posljedica je: 1) velike bazičnosti F^- u MeCN, 2) velike stabilnosti homokonjugata fluorida (HF_2^-) i 3) povećane kiselosti uree (elektron-odvlačućim nitro- skupinama)¹⁸⁷. Vezanje fluorida na ureidni receptor proučeno je i u više otapala različite polarnosti, pri čemu je uočeno da u DCM ne dolazi do prijenosa protona, već se odvija samo kompleksiranje.³⁸ U MeCN je uočena jednostruka deprotonacija, a u DMSO je došlo do disocijacije dva protona s receptora. Polarnije otapalo očito stabilizira deprotonirani oblik receptora zbog čega je u navedenom nizu organskih otapala prijenos protona najviše favoriziran u slučaju najpolarnijeg otapala. Na temelju opisanog i drugih sličnih istraživanja, Fabrizzi i sur. su u revijalnom radu 2006. g. pod naslovom „Što anioni čine NH receptorima?“ upozorili supramolekulske kemičare koji pripremaju (kolorimetrijske) molekulske senzore za anione na pomnije razmatranje i istraživanje uzroka promjene boje (kompleksiranje vs. prijenos protona).³⁸



Slika 10. a) Rezultati istraživanja vezanja aniona na bis-nitrofenilnu ureu kao receptor.¹⁸⁶ b) Boje različitih oblika bis-nitrofenilne uree u otopini prilikom dodavanja fluorida.

Fabrizzi i sur. su 2010. g. sabrali razne ureidne receptore aniona smjestivši ih u sljedeće skupine: a) receptori s više ureidnih jedinica (različite okosnice: lanac, mreža, kavez), b) receptori s metalnim kationom za pojačanje vezanja aniona (receptori ionskih parova), c) receptori aniona uz voltametrijski odziv (s ferocenom kao redoks-skupinom).¹ Osim toga naveli

su i kvadratne amide kao primjere receptora aniona, jednake ili i malo bolje učinkovitosti od (tio)urea. Međutim, istaknuli su činjenicu da se radi o puno kiselijim spojevima od (tio)urea (bolja rezonancijska stabilizacija deprotonirane vrste), zbog čega je pri istraživanju vezanja aniona na njih posebno potrebno paziti na prijenos protona. Direktnu usporedbu jednostavnih bis-fenilurea (fenili obogaćeni elektron-odvlačućim skupinama) i analognih im bis-fenilkvadratnih amida u brzini prijenosa klorida preko liposomske membrane napravili su Gale i sur. zabilježivši puno bolje rezultate za kvadratne amide.¹⁸⁸ Recentnije primjere kvadratnoamidnih receptora za anione opisali su Caltagirone i sur. 2024. g. istaknuvši kako je primjena receptora s više kvadratnoamidnih skupina u realnim matricama problematična zbog njihove nedovoljne topljivosti, zbog čega se sugerira oplemenjivanje tih spojeva polarnijim skupinama.¹⁸⁹ U općenitijim člancima o molekulskom prepoznavanju aniona, mogućnost prijenosa protona s receptora na anion među prvim tek kratko opisuju Gunnlaugsson 2006.¹⁹⁰ i Beer 2014.¹³⁹ i to bez primjera jasnog određivanja pK_a vrijednosti receptora. Također, ni u revijalnom radu Hossaina i sur. iz 2024. g., o (tio)ureidnim receptorima aniona u nevodenim otopinama, nije kvantificirana kiselost nabrojanih receptora.³ U tom radu diskutiran utjecaj strukture receptora (geometrija – dipodni i tripodni, broj (tio)urea – bi, tri i heksafunkcionalni, vrsta poveznice funkcionalne skupine s centrom receptora – rigidna ili fleksibilna) na stehiometriju i stabilnost kompleksa s anionom. Tako je, primjerice, zabilježeno da fleksibilnije alifatske poveznice i *o*-fenileni doprinose stvaranju 1:1 kompleksa, dok rigidnije linearne poveznice između dviju (tio)urea, poput *p*-fenilena, pogoduju formiranju kompleksa s 2 aniona.

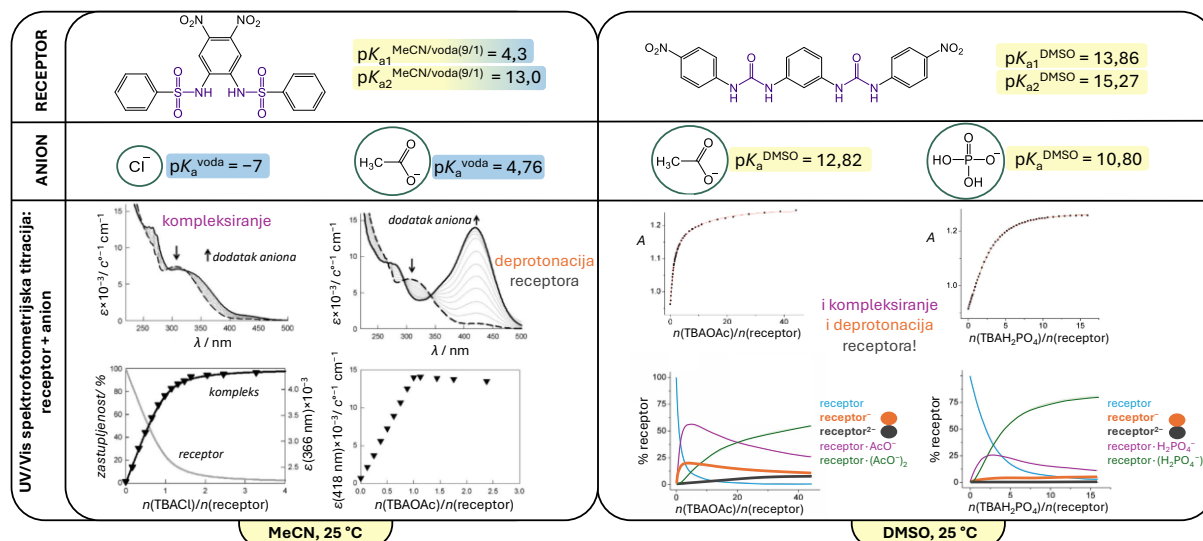
Jedan od boljih primjera istraživanja molekulskog prepoznavanja aniona s NH receptorima, gdje je identificirana deprotonacija receptora je rad Amendole i sur. iz 2011. g. na sulfonamidnom spoju u MeCN (slika 11 – lijevo).⁴⁰ Ključna metoda istraživanja bila je UV/Vis spektrofotometrija kojom su utvrđene relativno male promjene u spektru receptora pri titraciji s kloridom, dok je dodatak acetata (puno bazičnijeg aniona) uzrokovao pojavu jake apsorpcijske vrpce pri oko 420 nm. Autori su potencijometrijsko-spektrofotometrijski odredili prve dvije pK_a vrijednosti receptora u mješavini otapala MeCN/voda (9/1 V/V) i usporedili to s pK_a vrijednosti protoniranih aniona u vodi te zaključili da se radi o deprotonaciji receptora u slučaju acetata, dok je razlika u otapalima onemogućila potpuno kvantitativno objašnjenje posljednje pojave. Osim toga, dodatnim su pokusima kvantificirali i homokonjugaciju acetata u MeCN. S druge strane, Bregović i sur. uspješno su integrirali pK_a vrijednosti receptora i protoniranih aniona u model za potpuni kvantitativni opis titracijskih krivulja acikličkog bisureidnog receptora s

dihidrogenfosfatom i acetatom (slika 11 – desno).⁴² Pritom je ključno bilo odrediti pK_a vrijednosti u istom otapalu u kojem je istraživano i vezanje aniona, što je u ovom slučaju bio dimetilsulfoksid. Autori su prilikom određivanja bazičnosti acetata kvantitativno karakterizirali i homokonjugaciju te dimerizaciju octene kiseline.¹⁷⁹ Važno je uočiti kako ureidni receptor ovdje nije kiseli od protoniranih aniona, ali razlika u pK_a nije prevelika, posebno u slučaju acetata ($\Delta pK_a = 1$). Prema tome, dodatkom veće količine acetata tijekom titracije navedenog receptora, dolazi i do deprotonacije receptora (do oko 18 % mono- i do oko 6 % bis-deprotonacije), uz očekivano kompleksiranje aniona neutralnim oblikom receptora. Cjeloviti termodinamički model kojim su opisani rezultati potonje titracije prikazan je u tablici 2. Bregović i sur. istraživali su kompleksiranje bazičnijih aniona ($H_2PO_4^-$ i AcO^-) s različitim acikličkim NH-receptorima (s amidnim, ureidnim, sulfonilureidnim skupinama ili njihovim kombinacijama) u MeCN i DMSO (tablica 3).^{42,43,179,191,192} Razlike u pK_a vrijednosti receptora i protoniranog aniona te način modeliranja odgovarajuće titracije za reprezentativne receptore koje su pripravili prikazane su u tablici 3. U slučajevima gdje je ($\Delta pK_a = pK_a(\text{receptor}) - pK_a(\text{anion})$) > 2 , rezultat titracije mogao se termodinamički opisati uzimajući u obzir samo proces kompleksiranja. U slučaju $\Delta pK_a < 0$ uglavnom je dolazilo samo do prijenosa protona. Za slučaj $\Delta pK_a = 1$ bilo je potrebno, uz kompleksiranje, uključiti u model i prijenos protona (detaljno opisano na slici 11 – desno i u tablici 2). Međutim, postojali su i slučajevi kada su razlike bile dosta velike i na pozitivnu i na negativnu stranu (**R6** u MeCN), a ni kombinacijom reakcija (očekivanih) kompleksiranja i prijenosa protona dobiveni se rezultati nisu mogli objasniti, što je ukazivalo na postojanje dodatnih procesa primjerice nastajanja kompleksa neočekivanih stehiometrija.

U kontekstu važnosti određivanja kiselosti molekula prilikom supramolekulskog kompleksiranja, zgodno je spomenuti i jedan sasvim drugačiji, ali s aplikativne strane vrijedni primjer istraživanja. Naime, Basílio i sur. su 2024. g. napravili i karakterizirali djelovanje prve supramolekulske kiseline (slika 13). Određivanjem pK_a benzimidazolnog gosta X u slobodnom obliku i u kompleksu s molekulom domaćina (CB7), uočena je značajna razlika ($\Delta pH \approx 3,8$) koja je iskorištena za fotoinducirano, reverzibilno zakiseljavanje vode ($\Delta pH \approx 1,5$) u kojoj je kompleks X-CB7 otopljen.¹⁹³ Pritom je ključna i supstitucijska uloga *E*-izomera diazocenskog gosta Y, prema kojem CB7 ima 4 reda veličine veći afinitet u odnosu na Z-Y.

Iz svega navedenoga u ovom poglavlju može se zaključiti kako je kreiranje novih receptora aniona temeljenih na klasičnoj vodikovoj vezi (posebice s NH donorima) i dalje vrlo dinamično

– kako u vodi, tako i u organskim otapalima. U potonjem slučaju, za ispravnu termodinamičku interpretaciju ravnoteža u otopini, ključno je uzeti u obzir razliku u kiselosti receptora i protoniranog aniona, kao i moguće dodatne procese (homokonjugaciju i dimerizaciju), a što se rijetko sustavno čini, primjer čega su i najnoviji znanstveni radovi na navedenu temu.¹⁹⁴



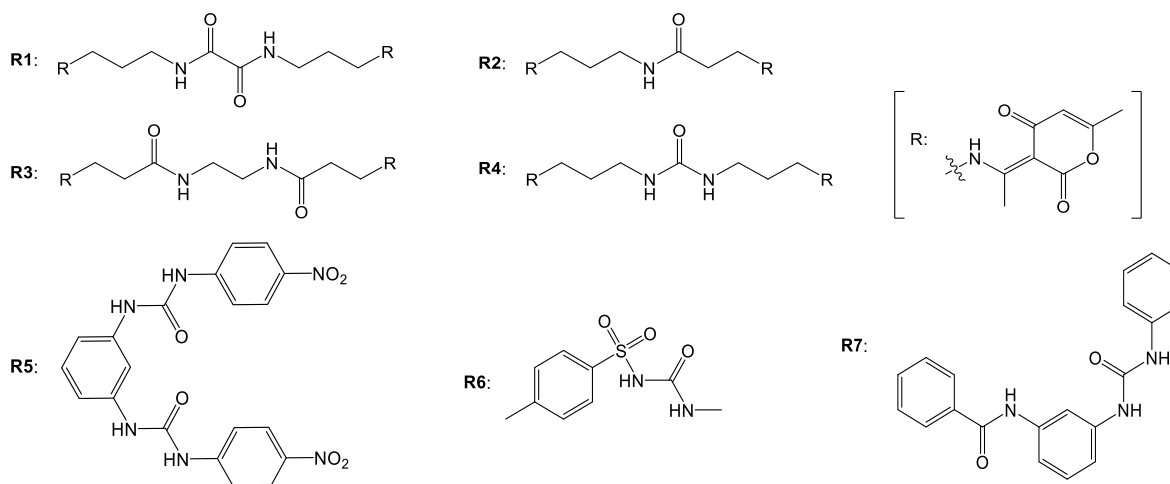
Slika 11. Primjeri rijetkih istraživanja molekulskog prepoznavanja aniona NH-receptorima gdje je (lijevo)⁴⁰ prepoznato da dolazi do prijenosa protona s receptora na anion u organskom otapalu i (desno)⁴² gdje je taj proces u potpunosti kvantitativno opisan.

Tablica 2. Termodinamički model kojom su uspješno opisani rezultati titracije bisureidnog receptora s TBAOAc (prikazani na slici 11 – desno).

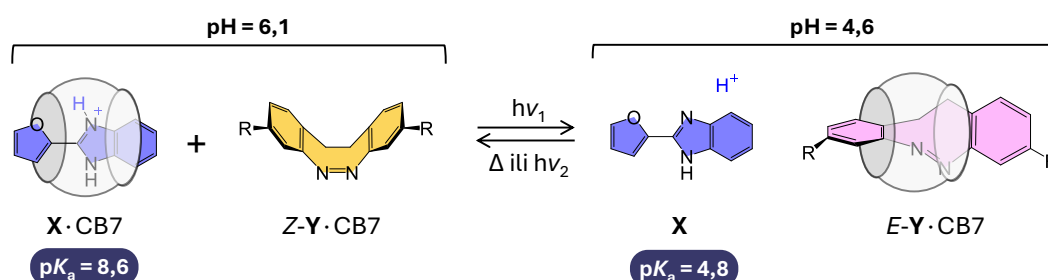
	reakcija	log K
kiselost receptora	$\text{receptor}^{2-} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{receptor}^-$	15,27
	$\text{receptor}^- + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{receptor}$	13,86
kompleksiranje aniona receptorom	$\text{receptor} + \text{AcO}^- \rightleftharpoons \text{receptor} \cdot \text{AcO}^-$	4,61
	$\text{receptor} \cdot \text{AcO}^- + \text{AcO}^- \rightleftharpoons \text{receptor} \cdot (\text{AcO}^-)_2$	3,26
bazičnost aniona	$\text{AcO}^- + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{AcOH}$	12,82
	$\text{AcO}^- + \text{AcOH} \rightleftharpoons \text{AcOH} \cdot \text{AcO}^-$	2,45
	$2 \text{AcOH} \rightleftharpoons (\text{AcOH})_2$	1,45

Tablica 3. Odabrani rezultati istraživanja Bregovića i sur. o kompleksiranju bazičnih aniona (dihidrogenfosfata i acetata) s NH-receptorima te kislosti navedenih receptora u MeCN i DMSO.

Receptor (R) ^h	DMSO/MeCN	pK _{a1} (R)	ΔpK _a (H ₂ PO ₄ ⁻) ^{a,b}	ΔpK _a (AcO ⁻) ^{a,c}	PP/K ^d	Uspješnost modeliranja?	ref
R1, R2, R3, R4	MeCN	> 24 ^e	> +2	> +2	K	DA	191
	DMSO	> 15 ^e	> +2	> +2	K	DA	
R5	DMSO	13,86	+3,1	+1,0	PP ^f + K	DA	42
R6	MeCN	19,28(1)	+1,7	-3,1	PP + K + ?	NE ^g	43
	DMSO	9,69(1)	-1,1	-3,1	PP	DA	
R7	DMSO	16,68(2)	+5,9	+3,9	K	DA	192

^a ΔpK_a(anion) = pK_a(receptor) – pK_a(anion); Za ΔpK_a < 0, očekuje se da prijenos protona s receptora na anion.^b pK_a(H₂PO₄⁻, MeCN) = 17,50(6), pK_a(H₂PO₄⁻, DMSO) = 10,80(1)¹⁷⁹^c pK_a(AcO⁻, MeCN) = 22,23(2), pK_a(AcO⁻, DMSO) = 12,82(3)¹⁷⁹^d PP = prijenos protona, K = kompleksiranje.^e Nije istraženo, ali s obzirom na to da je titracijsku krivulju bilo moguće kvalitetno modelirati samo uz pretpostavku kompleksiranja, za očekivati je istinitost navedene vrijednosti.^f Zanemariv u slučaju H₂PO₄⁻.^g Uzrok neuspjeha u modeliranju je prisutnost dodatnog procesa (ili više njih) koji nisu identificirani.^h Strukture svih receptora dane su na slici 12.

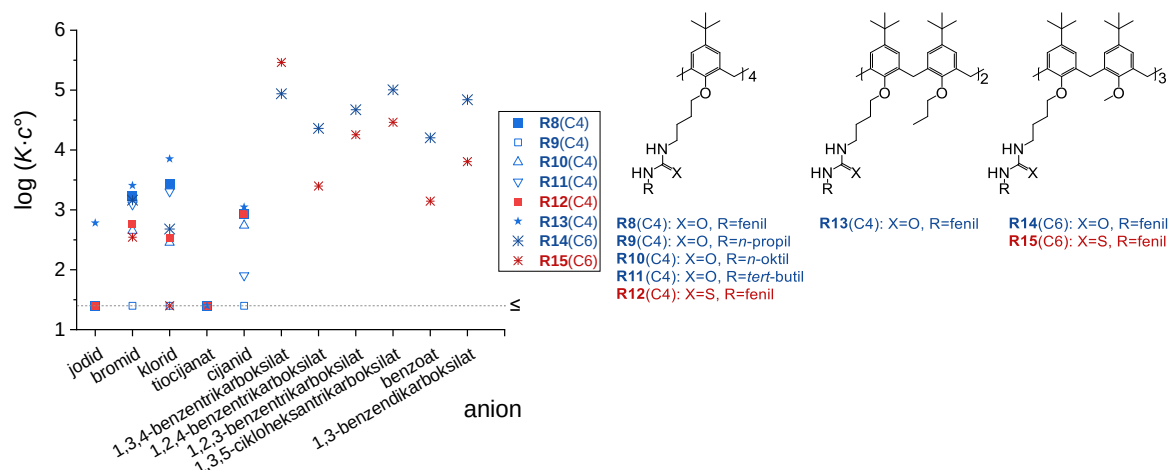
Slika 12. Strukture receptora navedenih u tablici 3.

Slika 13. Djelovanje supramolekulske fotokiseline pripravljene u grupi Basília i sur.¹⁹³

2.1.3. (Tio)ureidni (homooksa)kaliksareni

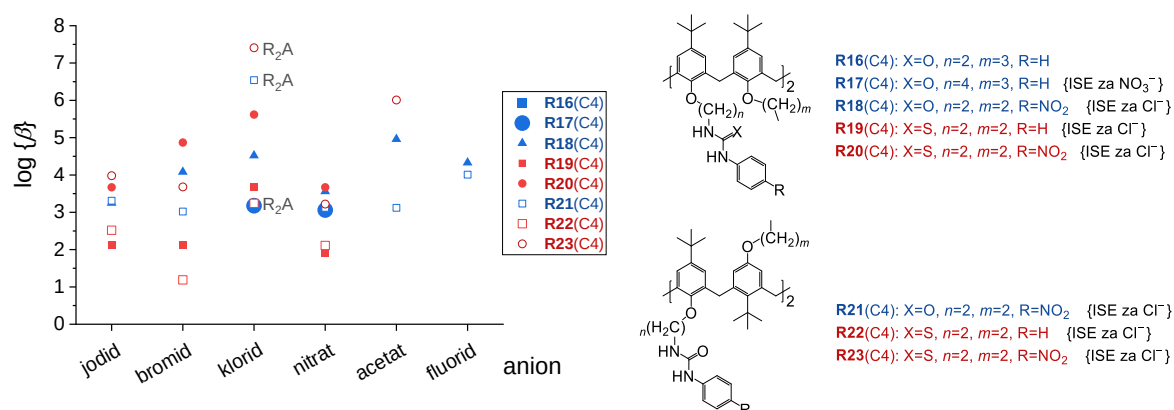
Ranije su navedene prednosti primjene makrocikličke okosnice u pripravi receptora za ione. Jedna od najpoznatijih obitelji makrocikla su kaliksareni, ciklički oligomeri fenola povezanih metilenskim skupinama u *orto*-položaju, korišteni i u ovom doktorskom radu.^{8–13} Isprva su kaliksareni istraživani kao receptori za katione,^{14–17} a ubrzo su istraživanja proširena i na vezanje molekula i aniona. O supramolekulskoj raznolikosti i potencijalu primjene kaliksarenskih receptora svjedoči i sljedećih nekoliko recentnih radova. Guo i sur. iskoristili su naftalenske sulfonatne azokaliks[4]arene topljive u vodi za vezanje biološki važnih tvari, poput rocuronijevog bromida (anestetika) i doksorubicina (citostatika), s afinitetom do $10^{13} \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$ (što odgovara najjačem prirodnom nekovalentnom vezanju između biotina i avidina).¹⁹⁵ Molekula gosta se pritom veže u hidrofobnu šupljinu kaliksarena, dok u slučaju hipoksije izlazi iz njega. Obogaćivanje kovalentne organske mreže gornjeobodno formiliranim kaliks[4]arenima omogućilo je Shiju i sur. pripremu učinkovitog adsorbensa za separaciju litijevih izotopa, važnu u nuklearnoj industriji.¹⁹⁶ Nadalje, donjeobodni bis-vanililiminski derivat kaliks[4]arena kristaliziran je 2024. g. u obliku kompleksa s La^{3+} , vezanim na donjem obodu, i K^+ , vezanim u šupljini.¹⁹⁷ Uz kalijev ion na kaliksaren je bila vezana i molekula vode koja je, unatoč slabim interakcijama, uspješno detektirana tehnikom NMR u čvrstom stanju.

Razvoj kaliksarena kao receptora aniona pokrenuo je Reinhoudt sredinom 1990-ih godina funkcionalizacijom donjeg oboda kaliks[4]arena i kaliks[6]arena (tio)ureidnim skupinama (slika 14).^{18,19} Afinitet kaliksarenskih receptora za anione pritom je istraživao u deuteriranom kloroformu samo metodom titracija ^1H NMR, čime je određena vrijednost konstante stabilnosti kompleksa (stehiometrije 1:1), ali nije dobiven uvid u reakcijsku entalpiju i entropiju kompleksiranja. Za poveznicu (tio)uree s kaliksarenskom okosnicom korištena je butilenska skupina. Među zaključcima istraživanja istaknuto je kako ureidni derivati kaliksarena vežu anione bolje od tioureidnih te kako fenilna skupina na urei više doprinosi vezanju aniona od testiranih alkilnih skupina. Od istraženih halogenidnih aniona, ureidni derivat kaliks[4]arena najbolje je vezao kloridni anion, dok je kod ureidnih derivata kaliks[6]arena uočen vrlo dobar afinitet prema aromatskim karboksilatima. Također, treba istaknuti da veći kaliksareni (C6) bolje vežu veće anione, pa tako bolje vežu i bromid od klorida. Osim titracija NMR provedena su i kvalitativna FTIR mjerenja vezana uz ureidnu skupinu receptora čime je otkriveno da su (tio)uree u otopini uvijek u *trans-trans* položajima (povoljnima za vezanje aniona).



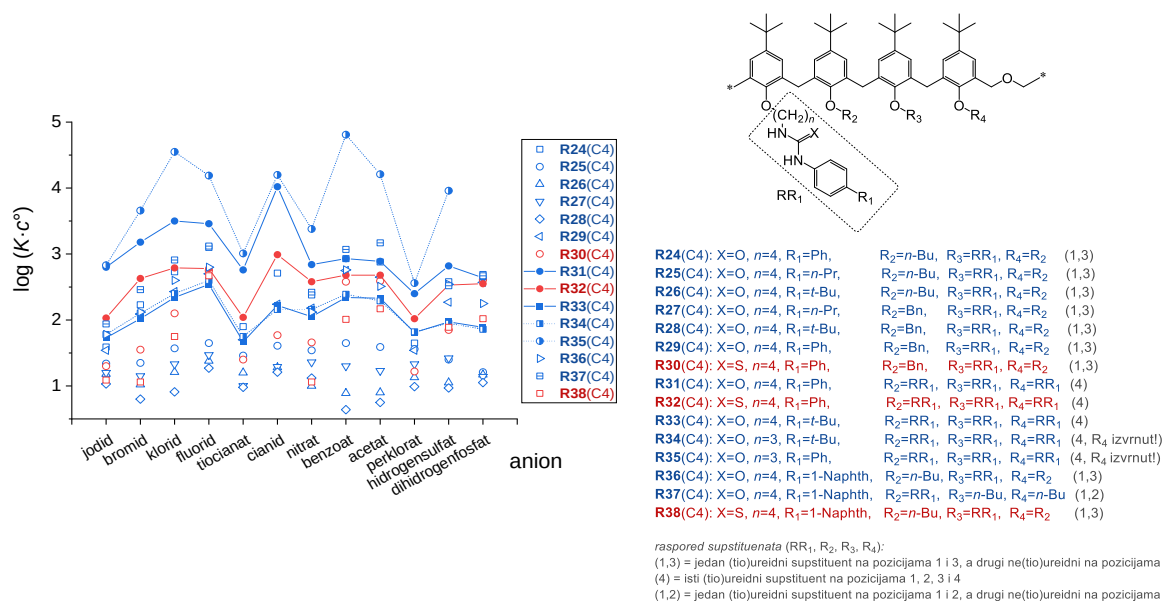
Slika 14. Konstante stabilnosti kompleksa anionâ s (tio)ureidnim kaliksarenima određene u grupi prof. Reinhoudta, u CDCl_3 pri 25 °C.^{18,19} *Oznake C4 i C6 upućuju na veličinu kaliksarena (4 ili 6 fenola). Plavom bojom označeni su ureidni, a crvenom tioureidni kaliksareni.

Istraživanja (tio)ureidnih kaliksarena jednim su dijelom usmjerena na područje ion-selektivnih elektroda (ISE), pri čemu su pripravljene ISE za klorid i nitrat korištenjem kaliks[4]arena u uobičajenoj konformaciji stošca, ali i u 1,3-alternirajućoj konformaciji (slika 15).^{21,22,198} U tu svrhu kombinirana su istraživanja stabilnosti kompleksa receptor-anion u otopini s onima u membrani koja su ponekad rezultirala sličnim, a ponekad i neočekivano različitim vrijednostima. Primjerice, receptor **R17** je u otopini pokazao nešto veći afinitet za klorid u odnosu na nitrat, dok je u membrani ISE isti receptor jače vezao nitrat. S druge strane, iz rezultata za receptore **R18** – **R23** vidljiva je određena selektivnost prema kloridu u otopini, pri čemu je s kaliksarenima u 1,3-alternirajućoj konformaciji uočeno formiranje kompleksa stehiometrije 2:1 (receptor : anion). Doista, ugradnja navedenih ionofora u ion-selektivnu membranu rezultirala je pripremom elektroda vrlo selektivnih za kloride, što je bilo u skladu s otopinskim mjerenjima. U ovim istraživanjima ispitivan je i utjecaj kislosti tioureidnih skupina te prisutnost elektron-odvlačuće nitro skupine na afinitet prema anionima. Zanimljivo, iako je u otopini primijećen značaj tih faktora, u ISE nije uočen u bitnoj mjeri.



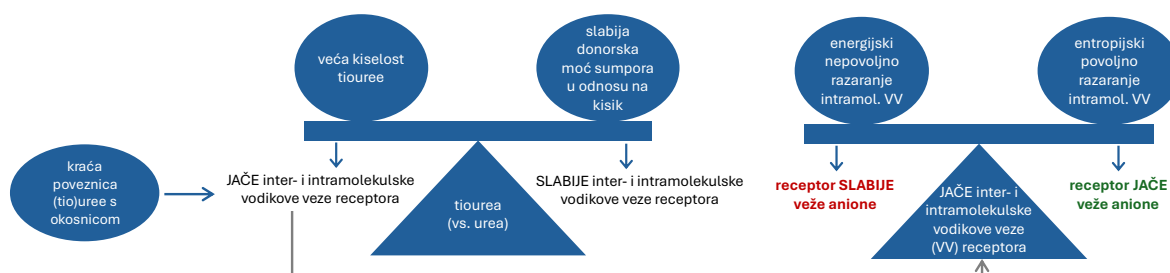
Slika 15. Konstante stabilnosti kompleksa anionâ s (tio)ureidnim kaliksarenima (stehiometrije 1:1 ili 2:1 = R_2A) određene u THF (osim **R17** u $CDCl_3$) pri 25 °C, u svrhu priprave ion-selektivnih elektroda.^{21,22,198} Ionofor **R16** se pokazao lošijim od **R17** pa s njim nisu napravljena mjerenja afiniteta prema anionima u otopini. *Označavanje kao na slici 14.

U posljednje vrijeme dosta su istraživani i užeobodni (tio)ureidni dihomooksakaliks[4]areni u svrhu vezanja aniona (slika 16).^{33–37} Radi se o kaliksarenima kod kojih je metilenska skupina zamijenjena CH_2-O-CH_2 skupinom. Pri analizi vezanja aniona na (tio)ureidne dihomooksakaliksarene u kloroformu istražen je utjecaj broja (tio)ureidnih jedinica, duljine poveznice s (tio)ureom (propil ili butil), položaja i vrste ostalih funkcionalnih skupina na donjem rubu kaliksarena, kao i njegove konformacije. Najveći afinitet prema svim anionima zabilježen je za tetraureidni „izvrnuti“ dihomooksakaliksaren (**R35**). Općenito su se dihomooksakaliks[4]areni s kraćim poveznicama te fenilnim umjesto alkilnih skupina pokazali boljim receptorima aniona, što je uočeno i kod klasičnih kaliks[4]arena.^{18,19} Usporedba dihomooksakaliksarena iste strukture, koji se razlikuju isključivo po identitetu (tio)ureidne skupine, pokazuje da ureidni receptori imaju veći afinitet prema svim ispitivanim anionima u odnosu na njihove tioureidne analoge (**R31** jače veže od **R32**, **R29** od **R30**, a **R36** od **R38**, slika 16). Navedeno opažanje potvrđuje da sama analiza kiselosti (tio)ureidne skupine nije dovoljna za predviđanje afiniteta vezanja aniona na neki receptor. Valja napomenuti i kako u navedenim istraživanjima izostaju ITC mjerenja koja bi dala cjelovitu termodinamičku sliku procesa kompleksiranja aniona.

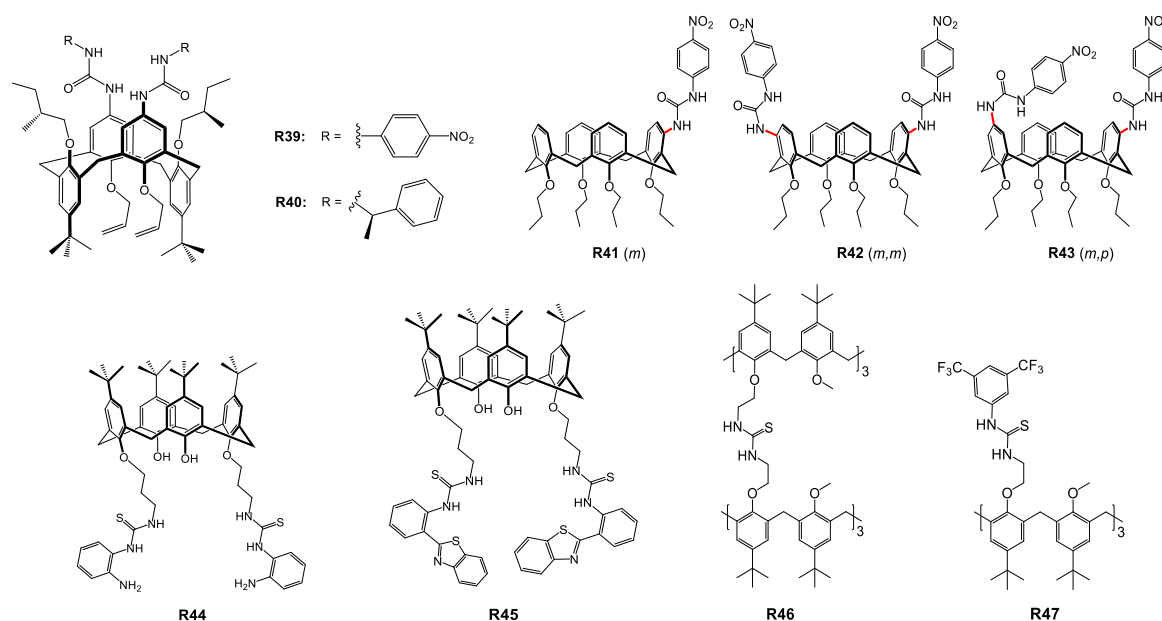


Slika 16. Konstante stabilnosti kompleksa anionâ s (tio)ureidnim dihomooksakaliksarenima određene u CDCl₃ pri 25 °C.^{33–37} *Označavanje kao na slici 14.

Iako je iz termodinamičke perspektive teško predvidjeti hoće li identitet (tio)ureidne skupine i duljina poveznice te skupine s kaliksarenskom *košarom* kod (dihomooksa)kaliksarena utjecati povoljno ili nepovoljno na vezanje aniona (slika 17), prethodno opisana istraživanja pokazala su da obično prevlada povoljan utjecaj kraće poveznice i nepovoljan utjecaj tiouree na prepoznavanje aniona.



Slika 17. Mogući utjecaji (tio)ureidne skupine i duljine poveznice iste s kaliksarenskom okosnicom na jakost vezanja aniona u otopini.



Slika 18. (Tio)ureidni derivati kaliksarena pripravljeni u razdoblju 2015. – 2024. g.

Noviji primjeri (tio)ureidnih kaliksarena prikazani su na slici 18: a) Bisureidni kaliks[4]areni s 2 ili 4 kiralne skupine (**R39** i **R40**) korišteni su za prepoznavanje kiralnih aniona (npr. *N*-acetil-D-fenilalanilata) u DMSO. Pritom je bolja enantiodiskriminacija uočena u slučaju receptora s 4 kiralne skupine, ali je afinitet prema anionima u potonjem slučaju bio manji.¹⁹⁹ b) Šireobodni *meta*- i *para*- mono i bisureidni kaliks[4]areni u konformaciji stošca (**R41** – **R43** i njihovi *para*- analozi) uspoređeni su prema načinu vezanja aniona u DMSO. Kod monoureidnih derivata nije uočena bitna razlika između *meta*- i *para*- analoga. Bisureidni *meta-meta* i *para-para* derivati činili su **R₂A** komplekse s bazičnijim anionima ($A = H_2PO_4^-$, AcO^- i BzO^-), dok su za *meta-para* derivat kaliksarena detektirani samo kompleksi tipa **RA**.²⁰⁰ c) Užeobodni bistioureidoaminski derivat kalik[4]arena **R44** pokazao se dobrim ekstraktantom (DCM/voda) arsenata i dikromata u kiselim uvjetima gdje osim vodikovih veza, anion biva vezan na receptor i zahvaljujući i elektrostatskim interakcijama (protonacija amina).²⁵ d) Užeobodni bistioureido-benzotiazolni derivat kaliks[4]-arena **R45** iskorišten je za pripravu tankih filmova na kvarcu za brzu i visokoosjetljivu detekciju para različitih organskih otapala (primarno DCM).²⁶ e) Šireobodni bis i tetratioureido-glukozni i galaktozni derivati kaliks[4]arena (max topljivosti u vodi 0,05 mmol dm⁻³) napravljeni su u svrhu razumijevanja vezanja proteina na šećera, a pritom je opažena i preferencija tih molekula prema anionima s aromatskim dijelom.²⁴ f) S ciljem biomimetike enzima sposobnih za selektivno vezanje fosfatidilkolina (zwitteriona s -N(CH₃)₃⁺ glavom) naspram fosfatidiletanolamina (zwitteriona s -NH₃⁺ glavom), a što je važno za rast i

život stanica, pripravljen je biskaliks[6] tristioureidni spoj (**R46**) koji je u $\text{CDCl}_3/\text{CH}_3\text{OD}$ (98/2 *V/V*) pokazao i dobar afinitet i dobru selektivnost prema testiranim fosfatidilkolinima. Ipak, porastom količine CH_3OD afinitet prema željenom gostu znatno se smanjio ($\log K(2 \text{ vol\% CH}_3\text{OD}) = 4,6$ vs. $\log K(5 \text{ vol\% CH}_3\text{OD}) = 1,8$).²⁹ g) Tristioureidni kaliks[6]aren pokazao se odličnim transmembranskim prijenosnikom klorida putem antiporta $\text{Cl}^-/\text{NO}_3^-$ i kotransporta PrNH_3Cl . Osim interakcije s kloridom preko tioureidnih skupina, za ovaj je receptor važno za istaknuti brzinu prijenosa iona uvećanu zahvaljujući kompleksiranju kationa PrNH_3^+ kaliksarenskom šupljinom.³⁰

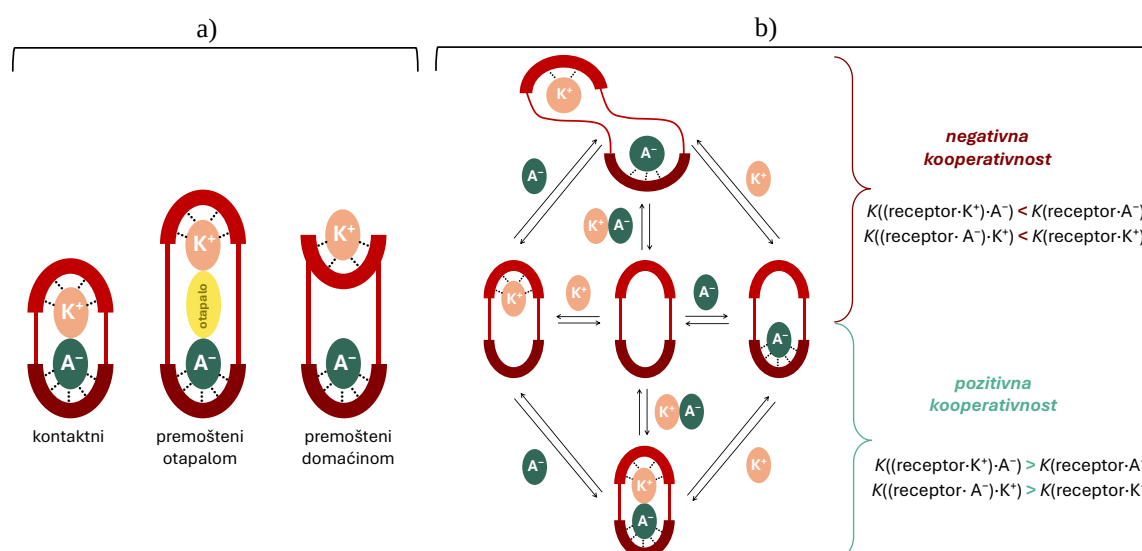
2.2. Receptori ionskih parova u otopini

2.2.1. Osnovni pojmovi, klasifikacije i izazovi u nevodenim otapalima

Ionski par ime je za skup kationa i aniona koji su međusobno povezani elektrostatskom privlačnom silom, bez stvaranja kovalentne veze.²⁰¹ U eksperimentalnom pogledu, važno je imati na umu da ionski par postoji kao zaseban entitet pri određivanju provodnosti, kinetike, osmotskih svojstava i sl. Receptori ionskih parova primjenu nalaze u raznim područjima: ekstrakcije soli (čvrsto-tekuće, tekuće-tekuće), otapanja soli, detekcija (kolorimetrijska, fluorimetrijska, elektrokemijska, multisignalna), transmembranski prienos (kroz liposom – vezikulu sastavljenu od 1-palmitoil-2-oleoilfosfati-dilkolina, preko sloja organskog otapala poput DCM i DCE – eksperimenti u U cijevi, preko membrane sastavljene od poroznog polimernog filma impregniranog *o*-nitrofenil-*n*-oktil eterom), molekulski strojevi, uređaji s mogućnošću preklapanja (dva ili više stabilnih stanja koja se mogu mijenjati pod utjecajem vanjskih podražaja), logička vrata (obrađuju ulazne signale prema određenim logičkim operacijama: AND, OR, NOT), matrice za samoudruživanje itd.^{45–50} Supramolekulsko vezanje ionskog para na određenu molekulu domaćina može se iskoristiti i kao strategija za dizajn neutralnog receptora za željeni anion, s obzirom na to da se na taj način izbjegava energijski vrlo nepovoljna disocijacija ionskog para.⁴⁹

U sintezi receptora ionskih parova često se koriste razne molekulske okosnice poput krunastih etera, kalikspirola, kaliksarena te, u novije vrijeme, mehanički isprepletenih molekula (rotaksana i katenana) kod kojih je zamijećen vrlo povoljan *učinak mehaničke veze* na kompleksiranje iona (u nekim slučajevima bolji i od kelatnog i od makrocikličkog efekta).⁵¹ U molekulsko prepoznavanje ionskih parova nerijetko se svrstava i vezanje *zwitteriona*, primjer čega je dan na slici 18 (**R46**).⁴⁸

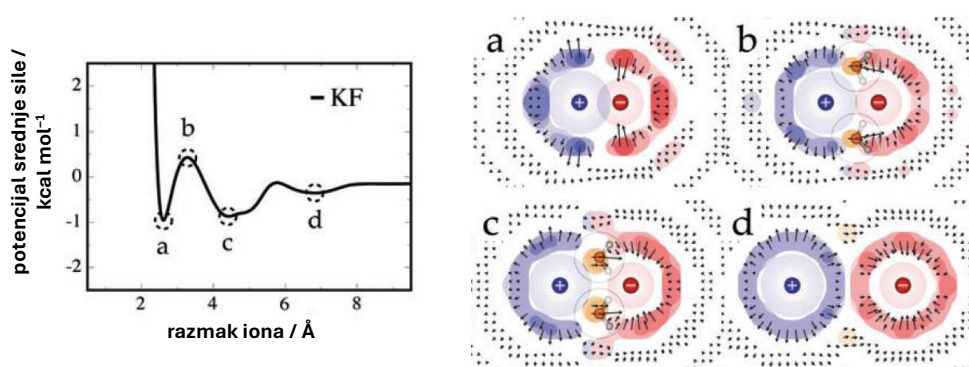
Prema udaljenosti i načinu odijeljenosti iona, ionski parovi dijele se u tri kategorije: kontaktne ionske parove, sparene ione razdvojeni molekulom domaćina i sparene ione razdvojeni otapalom (slika 19a).^{45–51} Posljednja klasa ionskih parova dalje se dijeli na: a) ionske parove u kojima ioni dijele molekule otapala (u prostoru između dvaju iona postoji samo jedan sloj otapala, odnosno dio primarne solvatacijske sfere je zajednički za oba iona) i b) na ionske parove u kojima su ioni potpuno odijeljeni otapalom (primarna solvatacijska sfera obaju iona ostaje netaknuta nastajanjem ionskog para).^{52–54} Na slici 20 prikazani su rezultati studija interakcija K^+ i F^- u vodi metodom molekulske dinamike gdje su vidljive udaljenosti iona za navedena tri tipa ionskog para.⁵³ MD studije solvatacije ionskih parova provode se i u nevodenim otapalima. Tako su, primjerice, okarakterizirani i različiti oblici ionskog para NaCl u smjesama MeCN/DMF. Pritom je utvrđeno da je kontaktne ionske par najstabilniji u čistom MeCN.⁵⁴



Slika 19. a) Podjela ionskih parova vezanih na molekulski receptor prema međusobnom položaju suprotno nabijenih iona (kationa = K^+ i aniona = A^-). b) Dva oblika kooperativnosti pri vezanju ionskih parova na receptore. Sukcesivna konstanta stabilnosti kompleksa označena je s K .

Jedan od načina klasifikacije receptora ionskih parova odnosi se na broj vezanih mjesta. Najčešći su (hetero)ditopični receptori koji imaju dva vezna mjesta – jedno za kation i drugo za anion. Osim toga, poznati su i receptori s tri (za KA_2 i K_2A ionske triplete), četiri (dva KA para) te s više od četiri vezni mjesta.^{49,55} Funkcionalne skupine koje se nalaze u veznim mjestima za anione obrađene su detaljno u poglavlju 2.1. Vezna mjesta za katione često sadrže Lewisove baze (karbonilni kisik, aminski dušik) i π -elektronske sustave (benzen). He i sur. su

u opsežnom revijalnom radu o makrocikličkim receptorima ionskih parova načinili i njihovu kategorizaciju prema vrsti kationa i aniona – organski ili anorganski, obuhvaćajući sve 4 moguće kombinacije.⁴⁸ Razmatra li se identitet mete dosad napravljenih receptora ionskih parova, primjećuje se preferencija alkalijskih halogenida radi velike važnosti i zastupljenosti tih soli u biokemijskim sustavima i okolišu.⁵¹ Primjerice, posebna pažnja usmjerena je na razvoj receptora selektivnih za litijeve soli, a što je potaknuto širokom upotrebom Li-ion baterija.^{48,202} Potonji se receptori moraju osloniti na „tvrde“ kisikove atome u koordinaciji kationa, dok se vezanje aniona namjerava postići pomoću vodikovih ili halogenih veza. Ključna karakteristika koja se očekuje od navedenih receptora je i mogućnost recikliranja (kontrolirano otpuštanje soli litija bez ugroze receptora za novi ciklus kompleksiranja iste).⁴⁸



Slika 20. Vrste ionskih parova (IP) kalijeva fluorida u vodi određene izračunom tzv. potencijala srednje sile metodom molekulske dinamike: a) kontaktni IP, b) IP pri prvom maksimumu potencijala srednje sile, c) IP s dijeljenim otapalom, d) IP odijeljen otapalom. Strelice pokazuju električne dipole vode. (Preuzeto i prilagođeno iz ref. 53.)

Pri molekulskom prepoznavanju ionskih parova česta je pojava kooperativnosti, odnosno utjecaja vezanja jednog iona na afinitet receptora prema drugom ionu.^{45–51} Kooperativnost vezanja ionskog para može biti binarna, što podrazumijeva da je vezanje drugog iona uvjetovano prethodnim vezanjem prvog iona (tzv. *switch on* mehanizam).^{27,56,57} S druge strane, moguće je da se ion veže i na slobodni receptor i na receptor kompleksiran protuionom, ali je jakost vezanja u ta dva slučaja različita. Pritom vezanje iona na kompleks receptora s protuionom može biti jače od vezanja iona na slobodni receptor, što se naziva pozitivnom kooperativnošću (slika 19b).^{45–51,58} Nasuprot tome, ako prisutnost vezanog protuiona smanjuje afinitet receptora prema ciljanom ionu, riječ je o negativnoj kooperativnosti. Češći su primjeri pozitivne kooperativnosti zbog privlačne elektrostatske interakcije iona i njegovog protuiona (u receptoru). Osim elektrostatske interakcije, uzrok kooperativnosti su i alosterički efekti

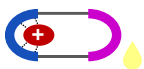
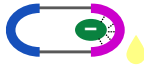
(konformacijske promjene) koji prate proces vezanja iona. Oba doprinosa su uvijek prisutna i eksperimentalno teško razlučiva. Ipak, Flood i sur. su 2015. g. na primjeru vezanja kontaktnih natrijevih halogenida na aril-triazol-eterski makrocikl u DCM pokazali mogućnost izračuna udjela posljednjih dvaju doprinosa eksperimentalno uočenoj kooperativnosti pomoću DFT.⁵⁹ Utvrđeno je da oko 30 % pozitivne kooperativnosti proizlazi od alosteričkog doprinosa. Međutim, on je bio gotovo jednak za sve promatrane ionske parove te se pokazao bitno manje ovisnim o polarnosti otapala od elektrostatskog doprinosa. Veći utjecaj elektrostatike očitovao se i u podudaranju trendova pada veličine aniona, odnosno porasta Coulombove privlačne sile, s porastom kooperativnosti ($\text{NaI} < \text{NaBr} < \text{NaCl}$). Pritom je važno napomenuti kako Coulombov zakon uvijek precjenjuje apsolutnu vrijednost kooperativnosti, odnosno treba ga promatrati relativni parametar jer su efektivni naboji vezanih iona obično umanjeni interakcijama s receptorom (ion-dipol, vodikove veze).

U gotovo svim relevantnim istraživanjima, vezanje ionskog para na neku molekulu domaćina (**H**) kvantificira se na jedan od sljedeća dva nepotpuna načina: *metodom pojačanja* ili *direktnom metodom*.^{45–51,60} Metoda pojačanja podrazumijeva dodatak jednog ekvivalenta kationa (C^+ , u obliku soli s velikim anionom) otopini domaćina, nakon čega se dobivena otopina (uglavnom tretirana kao otopina jedinstvene, nerazdvojive vrste CH^+) titrira željenim anionom (u obliku soli s velikim kationom). Metoda pojačanja je smisljena ukoliko gotovo sav **H** na početku titracije egzistira kao kompleks CH^+ . Međutim, za situacije kad je $\log K(\text{CH}^+) < 4$, ta pretpostavka ne vrijedi. Mnogi istraživači, čak i u najnovijim znanstvenim radovima,⁶¹ ne uzimaju to u obzir, već metodom pojačanja odrede prividnu konstantu asocijacije CH^+ s odabranim anionom. Iznos takve termodinamičke veličine ne ovisi jako o primijenjenim eksperimentalnim uvjetima te može značajno podcijeniti utjecaj kationa na vezanje aniona zbog čega informativnost takvih veličina gubi na značaju. Munasinghe i sur. su tako 2024. g. objavili iznose *prividnih* asocijacijskih konstanti u uvjetima u kojima je samo 20 % receptora postojalo u obliku LiH^+ .⁵⁷

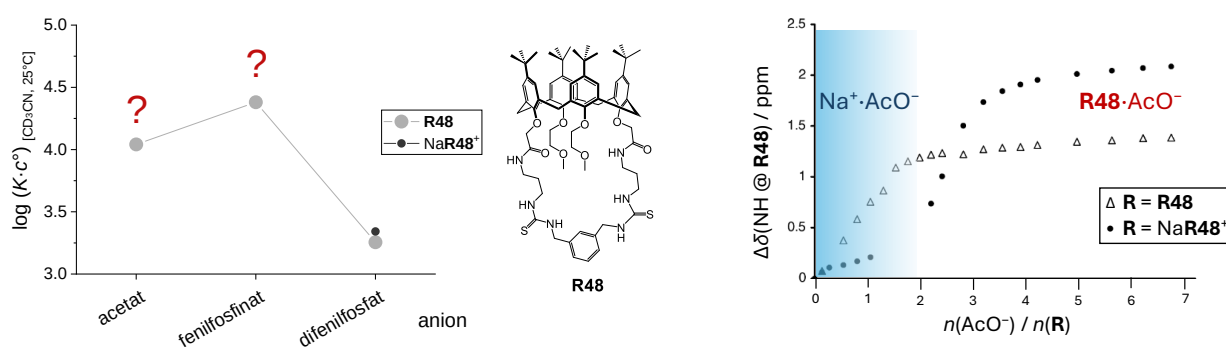
Drugi česti način polukvantitativnog opisa vezanja ionskog para na receptor je direktna metoda koja podrazumijeva titraciju domaćina s otopinom soli CA, pri čemu se CA tretira kao nedjeljiv entitet, što uglavnom nije točno. Na taj se način ne mogu razlikovati individualni doprinosi vezanja kationa i aniona, kao ni procesi povezani s njima. Dodatno, priprema otopine titransa obično zahtijeva korištenje vode ili nekog drugog polarnog otapala, što može promijeniti selektivnost receptora prema ionima.^{60,69} Primjerice, Ballester i sur. su tijekom

istraživanja vezanja ionskog para, sastavljenog od anorganskog aniona i organskog kationa, na rotaksan, primijetili selektivnost u nizu $\text{TBAOCN} > \text{TBACl} \approx \text{TBANO}_3$. Međutim, u acetonu (polarnijem otapalu gdje je disocijacija ionskog para veća), za isti receptor uočeno je samo vezanje aniona i to u nizu $\text{Cl}^- > \text{OCN}^- > \text{NO}_3^-$.²⁰³ Zanimljiv je i rad Dockera i Tay, koji su povećanjem udjela vode u acetonitrilu s 2 na 10 % – što su učinili kako bi omogućili mjerenje afiniteta domaćina prema ionskim parovima direktnom metodom – primijetili preokret u trendu afiniteta kompleksa domaćina s kalijem prema halogenidnim anionima: iz $\text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^-$ u $\text{I}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^-$.⁶⁰ Ta je pojava objašnjena Hofmeisterovim efektom s povećanjem udjela vode u otapalu.

Osim manjkavosti uobičajenih metoda mjerenja, potpuni kvantitativni opis vezanja anorganskih ionskih parova na receptor često je onemogućen još dvama uzročnicima – ionskim sparivanjem u otopini (izvan receptora) te topljivošću ispitivane soli. Naime, istraživanja receptora ionskih parova obično se provode u nevodenim otapalima gdje do precipitacije soli dolazi i pri niskim analitičkim koncentracijama iona.^{47,48,52,62–65} Ionsko sparivanje i precipitacija ionskog para bi stoga trebali biti uključeni u termodinamički model razmatranja kompleksiranja ionskog para molekulskim receptorom (shema 2),⁶⁵ ali najčešće, ako se i posumnja u prisutnost takvih pojava, one se samo kvalitativno navode. Tumcharern i sur. su, primjerice, proučavali kompleksiranje triju aniona s derivatom kaliks[4]arena koji na donjem obodu posjeduje amide, tiouree i etere (**R48**, slika 21) te s kompleksom NaR48^+ u MeCN. Dok je u slučaju difenilfosfatnog aniona uočena malena pozitivna kooperativnost, titracijske krivulje NMR za acetat i fenilfosfinat autori nisu uspjeli kvantitativno modelirati. U slučaju titracije s acetatom, opazili su „kašnjenje“ u porastu kemijskog pomaka ureidnih protona receptora do otprilike 1 ekv. dodanog aniona. Navedenu su pojavu objasnili jakim ionskim sparivanjem NaOAc. Dakle, na početku titracije acetat je izvlačio Na^+ iz receptora formirajući slobodan ionski par u otopini, nakon čega se na slobodni receptor vezao dalje dodavani acetat.⁶⁶

reakcija	produkt	konstanta stabilnosti	uobičajeno istraživanje
$H(sln) + C^+(sln) \rightarrow CH^+(sln)$		K_{CH}	✓
$H(sln) + A^-(sln) \rightarrow HA^-(sln)$		K_{HA}	✓
$CH^+(sln) + A^-(sln) \rightarrow CHA(sln)$		$K_{(CH)A}$	✓✗*
$C^+(sln) + A^-(sln) \rightarrow CA(sln)$		K_{IP}	✗
$C^+(sln) + A^-(sln) \rightarrow CA(s)$		$1/K_{SI}$	✗

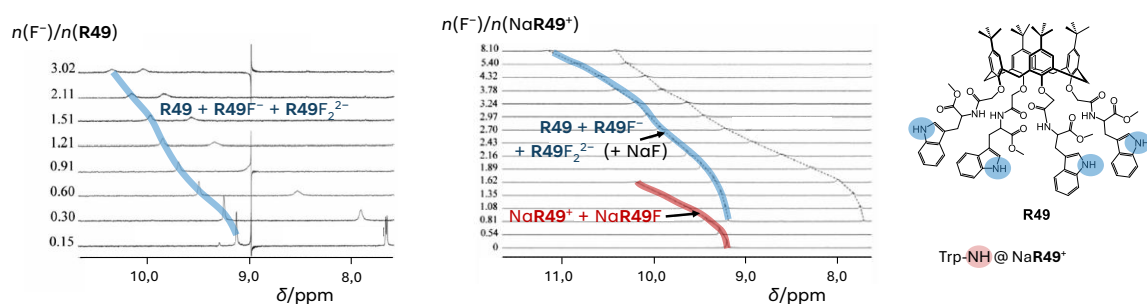
Shema 2. Termodinamički model koji opisuje sve reakcije relevantne za istraživanje kationom (C^+) inducirane kooperativnosti pri vezanju aniona (A^-) na heteroditopični domaćin (**H**) u nevodenom otapalu, ukoliko su izvori C^+ i A^- soli CX i YA koje ne pokazuju (značajno) ionsko sparivanje. IP odnosi se na ionsko sparivanje, a SI na produkt topljivosti soli. Uz svaku reakciju dana je i informacija o tome je li ona uključena u kvantifikaciju vezanja ionskog para na receptor pri uobičajenom istraživanju na tu temu. * Najčešće se odredi vrijednost $K((CH)A)^{prividna}$ metodom pojačanja ili $K(H(CA))^{prividna}$ direktnom metodom. Stvarna vrijednost $K((CH)A)$ je $\beta(CHA)/K(CH)$, a kao takva se vrlo rijetko određuje.



Slika 21. Lijevo: Stabilnost anionskih kompleksa kaliksarena **R48** i $NaR48^+$ u MeCN. Desno: Titracija 1H NMR kaliksarena **R48** i $NaR48^+$ s acetatom. (Preuzeto i prilagođeno iz ref. 66.)

Za istaknuti je i rad u kojem je promatrano vezanje Na^+ i F^- na triptofanski kaliksaren **R49** u MeCN (slika 22).⁶⁷ Navedeni receptor ima 2 vezna mjesta za F^- (amidni NH i indolni NH) te jedno za Na^+ (karbonilni i eterski kisici). Titracijom 1H NMR slobodnog **R49** s TBAF određene su konstante stabilnosti za oba moguća kompleksa: $R49F^-$ i $R49F_2^{2-}$. Pritom je uočena brza izmjena na skali NMR između navedenih kompleksa. Zasebno je potencijometrijski određena visoka vrijednosti za konstantu asocijacije $NaR49^+$ ($\log K = 8,3$), dok je za ionsko sparivanje NaF utvrđeno: $\log K > 9$. Titracijom kompleksa $NaR49^+$ s TBAF opažena je spora izmjena protona između kompleksa kaliksarena s kationom i bez njega te brze izmjene unutar svake od

tih dviju skupina. Važno je primijetiti da, osim očito nužnog ionskog sparivanja NaF, zadržavanje signala kompleksa NaR49^+ nakon dodanog 1 ekv. TBAF, kao i povećavanje kemijskog pomaka tog signala od početka titracije, ukazuju na postojanje kompleksa NaR49F . Međutim, potonji je proces bilo nemoguće termodinamički evaluirati zbog kombinacije brze i spore izmjene protona, kao i zbog nepoznavanja točne vrijednosti konstante ionskog sparivanja.



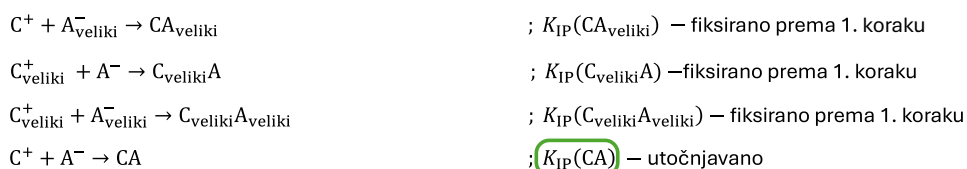
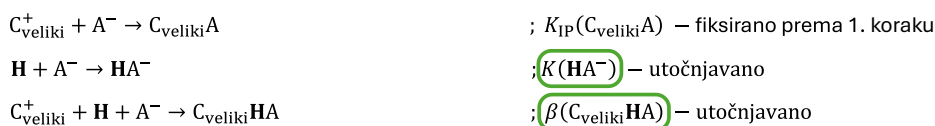
Slika 22. Titracije ^1H NMR receptora **R49** (lijevo) i njegovog kompleksa NaR49^+ (desno) s TBAF u CD_3CN pri 25 °C. (Preuzeto i prilagođeno iz ref. 67.)

Jako ionsko sparivanje NaF i/ili njegova niska topljivost u organskom otapalu ($\text{CDCl}_3/\text{MeOH} = 9/1 \text{ V/V}$) iskorištena je i u grupi Kima, 2024. g., za promjenu selektivnosti biskrunaeter-kalikspirolnog receptora prema kationima.⁶⁹ Navedeni je receptor jako vezao slobodni Na^+ te ionski par Cs^+F^- (ne i zasebno ta dva iona). Prema tome, kad bi se u smjesu receptora s Cs^+ i Na^+ (koja je egzistirala u obliku $\text{NaR}^+ + \text{Cs}^+$) dodala 2 ekv. F^- , primijećen je nastanak ternarnog kompleksa CsRF , dok je NaF bio izvan receptora u obliku ionskog para ili precipitirane soli. Očita je, dakle, važnost poznavanja vrijednosti konstanti K_{IP} i K_{SI} (shema 2) za ionski par od interesa, a koje ni u ovom recentnom istraživanju nisu određene. Iste godine, u Beerovoj grupi publicirano je vezanje natrijevih i kalijevih halogenida na hetero[2]katenan u smjesama otapala $\text{MeCN}/\text{CHCl}_3$. Kako je korišten receptor i sintetiziran primjenom Na^+ kao templata, očekivanje njegove selektivnosti prema natrijevim solima pokazalo se ispravnim. Zanimljivo je, međutim, kako je tijekom određivanja konstanti stabilnosti kompleksa katenana s ionskim parovima *metodom pojačanja*, pri vezanju klorida, opažen izlazak Na^+ iona iz receptora, što je proglašeno „rekombinacijom soli“ ne ulazeći dublje u termodinamičku karakterizaciju procesa.⁶⁸

Razmotre li se istraživanja vezanja ionskih parova na molekulske receptore i točno određivanje pripadne kooperativnosti, treba istaknuti kako su Docker i Tay 2024. g. detaljno objasnili nedostatke obiju ranije opisanih metoda – *metode pojačanja* i *direktne metode*.⁶⁰

Potom su iskoristili heteroditopični domaćin s kruna-eterskim (za kation) i halkogenim motivima (za anion) te kalijeve halogenide za određivanje konstanti stabilnosti ternarnog kompleksa u MeCN (s do 10 % vode) navedenim dvjema metodama. Kao eksperimentalnu tehniku, za titracije su upotrijebili spektroskopiju ^1H NMR te su se fokusirali na demonstraciju besmislenosti rezultata s obzirom na to da se modeliranjem titracijskih krivulja za različite protone receptora dobivaju različite vrijednosti konstante stabilnosti ternarnog kompleksa. Unatoč neosporivoj koristi prikazanog *reductio ad absurdum* argumenta, autori rada zapravo nisu sami odredili točnu vrijednost stabilnosti 1:1:1 kompleksa, premda su u uvodnom dijelu rada za to jasno iskazali potrebu.

Jedan od vrlo rijetkih radova u kojem su sustavno karakterizirane sve relevantne termodinamičke ravnoteže u otopini prilikom utvrđivanja kooperativnosti za vezanje NaI i NaClO_4 na 2 makrociklička receptora jest rad Flooda i sur.⁵⁹ S obzirom na to da je istraživanje provedeno u dosta nepolarnom otapalu (CDCl_3 s 20 % CD_3CN), čak je u obzir uzeto i ionsko sparivanje u otopinama soli s velikim protuionima (TBA^+ i BPh_4^-). Na shemi 3 prikazani su svi eksperimentalni i računski koraci koje je bilo potrebno napraviti za izračun kooperativnosti pri vezanju općenitog anorganskog ionskog para CA na neutralni receptor **H**. Za slučaj vezanja NaI na jedan od proučavanih receptora dobivene su sljedeće logaritamske vrijednosti konstanti: 1,90 ($K(\text{HI}^-)$), 1,70 ($K(\text{NaH}^+)$) i 6,70 ($\beta(\text{NaHI})$), čime je za navedeni sustav utvrđena pozitivna kooperativnost: $\log \alpha = 3,10$. Međutim, treba napomenuti kako čak ni u Floodovom radu nije ispitana mogućnost precipitacije ionskog para ili barem navedeni uvjeti pri kojima je taj proces očekivan.

1. Određivanje konstante ionskih sparivanja soli s velikim, NMRaktivnim, protuionima (C_{veliki}^+ , A_{veliki}^-)metoda: koncentracijska ovisnost spektra ^1H NMR soli (3 nezavisna pokusa)**2. Određivanje konstante ionskog sparivanja anorganske soli čije se vezanje na receptor istražuje (CA)**metoda: $C_{\text{veliki}}A(\text{sln}) + CA_{\text{veliki}} \rightarrow C_{\text{veliki}}A_{\text{veliki}} + CA$ (titracija ^1H NMR)**3. Određivanje konstante vezanja kationa C na receptor H**metoda: $CA_{\text{veliki}}(\text{sln}) + H(\text{sln}) \rightarrow CHA_{\text{veliki}}$ (titracija ^1H NMR)**4. Određivanje konstante vezanja aniona A na receptor H**metoda: $C_{\text{veliki}}A(\text{sln}) + H(\text{sln}) \rightarrow C_{\text{veliki}}HA$ (titracija ^1H NMR)**5. Određivanje konstante vezanja ionskog para CA na receptor H**metoda: $CA(\text{sln}) + H(\text{sln}) \rightarrow CHA$ (titracija ^1H NMR)**6. Određivanje kooperativnosti pri vezanju ionskog para CA na receptor H**

$$\alpha = \frac{\beta(CHA)}{K(CH^+) \cdot K(HA^-)}$$

Shema 3. Hodogram za točno određivanje kooperativnosti pri vezanju ionskog para (CA) na molekulski receptor (H) napravljen prema radu Flooda i sur.⁵⁹

2.2.2. (Tio)ureidni kaliksareni

Odabrani (tio)ureidni kaliksareni korišteni u istraživanjima vezanja ionskih parova prikazani su na slici 23. U svim mogućim slučajevima grafički je prikazana i kooperativnost pri vezanju ionskog para, određena (nepotpunom) *metodom pojačanja*.

Gornjeobodni monotioureidni derivati tetratercijarnoamidnog kaliks[4]arena, **R50** i **R51**, razlikuju se samo u metilenskoj skupini kojom je tiourea spojena s kaliksarenskom okosnicom na **R50**.⁷⁰ Međutim, to je bilo dovoljno da pri vezanju natrijevih soli u DMSO, makrocikl **R50** pokaže negativnu kooperativnost, a **R51** pozitivnu kooperativnost. U oba slučaja maksimalna apsolutna kooperativnost je iznosila $\Delta \log K = 0,5$. Osim toga, s receptorom **R50** primijećena je i značajna promjena selektivnosti prema anionima prethodnim kompleksiranjem natrijeva kationa. S monotioureidnim kaliks[4]arenom koji je na donjem obodu premošten eterskim lancem (**R52**) opažena je nešto jača pozitivna kooperativnost ($\Delta \log K = 0,7$).⁷²

Receptor **R53** je kaliks[4]aren u 1,3-alternirajućoj konformaciji takav da na jednom otvoru košare posjeduje eterski lanac za vezanje K^+ , dok na drugom otvoru sadrži dvije ureidne skupine za kompleksiranje aniona.⁷¹ Prilikom određivanja stabilnosti kompleksa **R53** s kalijevim halogenidima u kloroformu, za sve ispitivane soli opažena je gotovo jednaka pozitivna kooperativnost, odnosno, selektivnost kaliksarena prema halogenidima se nije promijenila prethodnim vezanjem kalijeva kationa. Receptor **R54** sastavljen je od dva kaliks[4]arena povezana preko užebobnih strana etilenskim mostovima u tzv. kaliks[4]arensku polucijev (eng. *semitube*).⁷³ Osam eterskih kisika u premosnom dijelu receptora čini vezno mjesto za kation, dok su na jednom širem obodu prisutne uree važne za interakciju s anionima. S kompleksima $NaR54^+$ i $KR54^+$ u kloroformu s 33 % MeCN opažena je pozitivna kooperativnost pri vezanju halogenida i acetata u odnosu na slobodni receptor. Konkretnije, kationski kompleksi **R54** s jodidom i bromidom su čak 30 puta stabilniji od analognih anionskih kompleksa bez kationa. Zanimljivo, identitet kationa (Na^+ , K^+) nije utjecao na iznos kooperativnosti. Ipak, treba napomenuti da su autori zabilježili taloženje kompleksa $NaR54Cl$ i $NaR54OAc$, dok su analogne komplekse s K^+ uspješno detektirali u otopljenom obliku.

Receptori **R55** – **R57**, napravljeni u grupi prof. Reinhoudta, šireobodni su bis- ili tetraureidni derivati kaliks[4]arena koji na užem obodu ima 4 esterske skupine za vezanje kationa.²⁰⁴ S navedenim je receptorima istraživano vezanje alkalijskih halogenida u kloroformu ekstrakcijom krutina/tekućina pri čemu je snimanjem spektra 1H NMR tekućine prije i nakon ekstrakcije bilo moguće odrediti udio receptora u kompleksu. Prvo što je zamijećeno jest da

vezanje aniona na kaliksarene nije bilo moguće bez prethodnog vezanja kationa. Objašnjenje te pojave su intramolekulske vodikove veze između urea koje se vezanjem kationa na kaliksaren kidaju, čime on postaje sposoban za vezanje aniona. Pritom su se učinkovitim kationima za *switch on* mehanizam pokazali Na^+ i K^+ , dok je Cs^+ bio prevelik za vezno mjesto na kaliksarenu. Najučinkovitije ekstrakcije opažene su s natrijevim solima, neovisno o identitetu receptora **R55** – **R57**. Najbolji receptor za ionske parove među kalijevim solima bio je **R57**, dok se od svih halogenida na receptore najučinkovitije vezao jodid. To je vjerojatno posljedica većeg kationa (K^+ u usporedbi s Na^+), koji svojim vezanjem na receptor povećava udaljenost ureidnih skupina, omogućujući im snažnije vezanje većeg aniona.

Donjeobodni derivat *p*-*tert*-butilkaliks[4]arena **R58** zanimljiv je zbog tri vezna mjesta za ione.⁵⁵ Eterski kisici čine vezno mjesto za tvrdi kation, bipiridini čine vezno mjesto za meki kation, a uree su dodane radi vezanja aniona. Pri istraživanju vezanja nekoliko aniona na **R58** te njegove kationske komplekse u kloroformu s 10 % MeCN, utvrđena je 1 – 2 reda veličine veća stabilnost NaR58A i AgR58A kompleksa u odnosu na R58A^- . Ukoliko su na **R58** vezana oba kationa, Na^+ i Ag^+ , vezanje aniona je dodatno pojačano za do 1 red veličine.

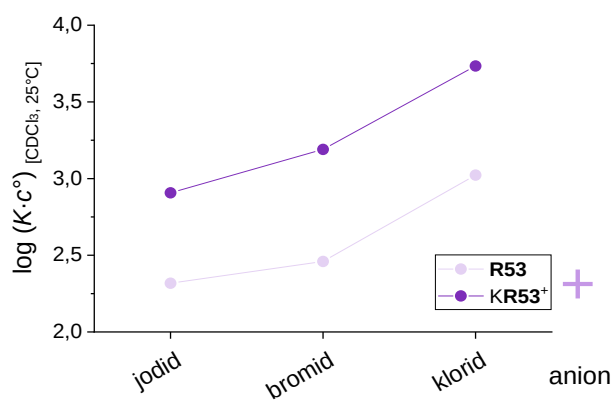
Saitz i sur. su 2025. g. sintetizirali nekoliko užeobodnih tioureidnih derivata kaliks[4]arena s piridinil-naftalenskim ili triazolopiridinskim kromoforima u različitim konformacijama.²⁰⁵ Bisureidni derivati u stožastoj i 1,3-alternirajućoj konformaciji (**R59** i **R60**) pokazali se vrlo osjetljivim fluorescencijskim sensorima za kobaltove, niklove i bakrove katione, stvarajući pritom vrlo stabilne ($\log \beta = 10 - 14$) komplekse stehiometrije 2:1 (kation:receptor). U istom istraživanju ispitano je i vezanje par aniona, ali ne i ionskih parova. Autori rada nisu ulazili ni u strukturnu analizu nastalih kompleksa.

Biskaliks[5]aren s bisureidnim mostom, **R61**, primjer je receptora s četiri vezna mjesta, koji u $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ (3/2 V/V) veže alkilamonijeve kloride.²⁰⁶ Ovisno o duljini alkil-bisamonijevog kationa, pronađena su tri različita kompleksa: 1) kation vezan na receptor samo s jednim krajem, 2) dva kationa vezana na receptor – svaki u svoju kaliksarensku *košaru* i 3) jedan kation vezan na receptor, ali s oba alkilamonijeva kraja (slika 23). Posljednji tip kompleksa uočen je kod kationa čiji alkilni lanac sadrži više od 10 atoma ugljika i njegova stabilnost bila je oko 10 puta veća od stabilnosti kompleksa tipa 1 i 2. Gattuso je sa suradnicima na užu obod kaliks[5]arena ugradio kruga-eterski most i tri ureidne skupine, čime je dobio heteroditopični receptor za vezanje 2-feniletilaminskog hidroklorida kao ionskog para gdje su ioni fizički odijeljeni domaćinom.²⁰⁷ Vezanjem organskih ionskih parova, odnosno ionskih

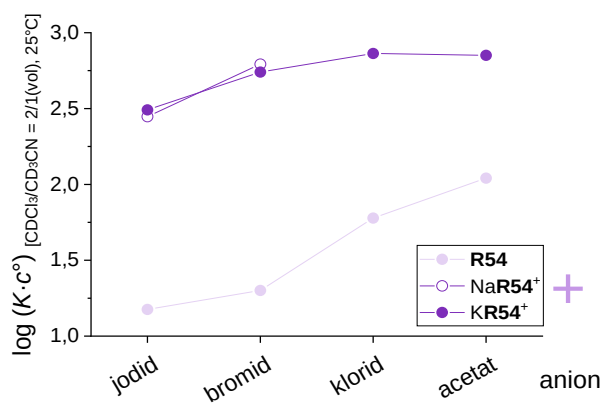
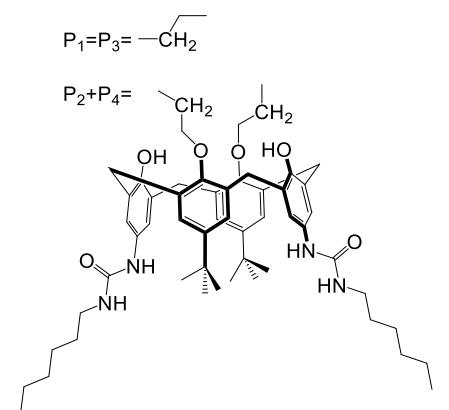
parova s alkilamonijevim kationom, na (tio)ureidne kaliks[6]arene u velikoj mjeri bavio se i Jabin sa sur. Za donjeobodne 1,3,5-tri(tio)fenilureidne kaliks[6]arene u kloroformu zabilježili su da je anion (Br^- , I^- , AcO^- , HSO_4^-) „alosterički efektor“ pri vezanju propilamonijevih soli, s obzirom na to da strukturira receptor u konformaciju stošca prikladnu za inkorporaciju PrNH_3^+ u kaliksarensku šupljinu.^{27,28} Jabin je razvio i učinkovitu sintezu kaliks[6]azakriptanada dekoriranih s (tio)ureidnim skupinama na užem obodu koristeći 1,3,5-tris-zaštićeni kaliks[6]heksamin.²⁰⁸ Takvi receptori C_{3v} simetrije pokazali su pozitivnu kooperativnost pri vezanju propilamonijevog klorida (unatoč tome što se klorid vezao s vanjske strane kaliksarena). Idući korak u razvoju novih receptora ionskih parova za Jabina i sur. bilo je kovalentno povezivanje dvaju kaliks[6]arena (tio)ureidnim lancima preko užih kaliksarenskih oboda. Primjer takvog derivata je **R46** prikazan na slici 18. Osim za vezanje biološki relevantnih *zwitteriona*, što je opisano ranije u ovoj disertaciji, tritioureidni biskaliks **R46** iskorišten je za vezanje ionskih tripleta (dva alkilamonijeva kationa u dvije kaliksarenske košare, a anion u tioureidnom mostu) u mješavinama otapala $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$.²⁰⁹ Pritom je zabilježena izrazita selektivnost receptora prema sulfatu u odnosu na ostale ispitivane anione (F^- , NO_3^- , AcO^-). To je navelo istraživače na pomisao da bi produljenjem poveznica između dvaju kaliksarena u biskaliksarenskom receptoru mogli postići selektivno vezanje duljih dikarboksilata. Tako je 2023. g. pripravljen heksaureidni biskaliks[6]aren.²¹⁰ Međutim, produljenje prenosnih lanaca u receptoru pokazalo se fatalnim za vezanje aniona, vjerojatno zbog velike fleksibilnosti tih poveznica ili jakih intramolekulskih vodikovih veza. Ipak, u istom je radu za receptor **R46** utvrđeno da u moru dikarboksilata selektivno veže oksalat u protičnom otapalu ($\log K = 3,7$ u $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} = 1 \text{ V/V}$).

Secchi i sur. su, krenuvši od vezanja organskih parova na šireobodne monoureidne kaliks[4]arene,²¹¹ nedavno sintetizirali šireobodne 1,3,5-trisfenil(tio)ureidne derivate kaliks[6]arena u svrhu dobivanja (pseudo)rotaksana u apolarnom otapalu (receptori **R62** – **R64** na slici 23). Pritom su za osovinu rotaksana korišteni bipiridinijevi tosilati. Izostanak kompleksiranja upotrebom heksafluorofosfatne soli pokazao je važnost odabira prikladnog aniona.³² S obzirom na to da je primijećeno vezanje tris(tio)ureidnih kaliks[6]arena na bisviologensku osovinu samo preko šireg oboda, na (tio)ureidne skupine su umetnute i karboksilne i hidroksimetilne skupine kao korak prema templatnoj sintezi kovalentnih biskaliks[6]arena.¹⁰⁵ Trisfenilureidni kaliks[6]aren u pseudorotaksanu s bipiridinijevim kationom upotrijebljen je 2022. g. za demonstraciju rada prvog autonomnog samoudružujućeg

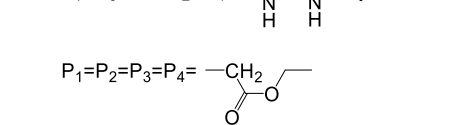
Doktorska disertacija



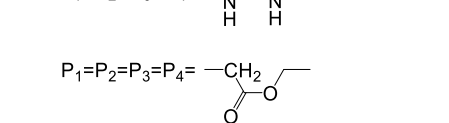
R54: $R_1=R_2=R_3=R_4= -C(CH_3)_3$



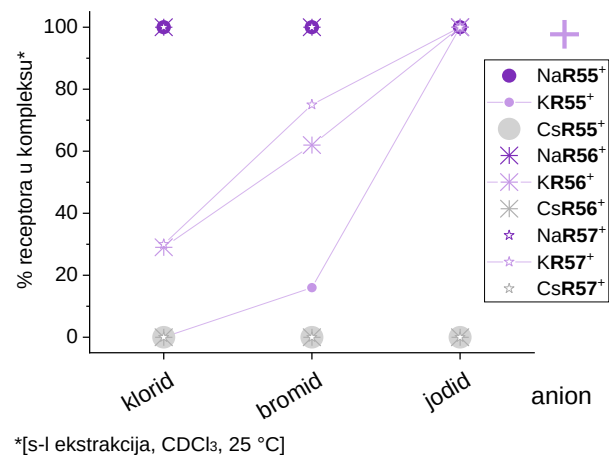
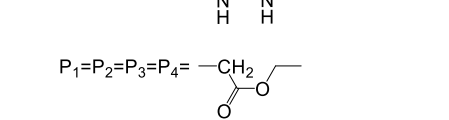
R55: $R_1=R_3=\emptyset$, $R_2=R_4=$



R56: $R_1=R_2=R_3=R_4=$

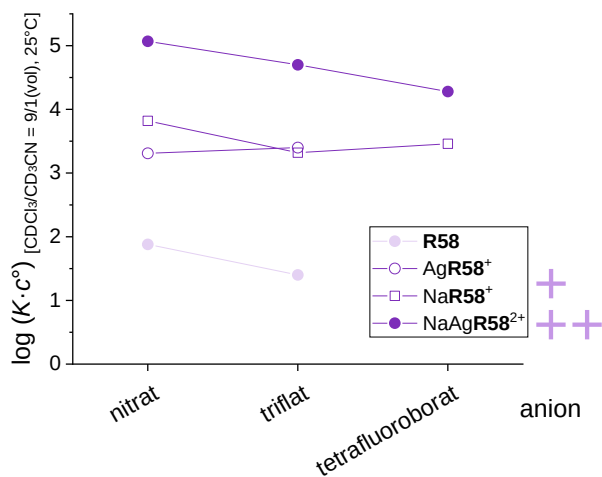
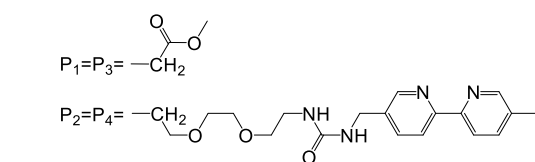


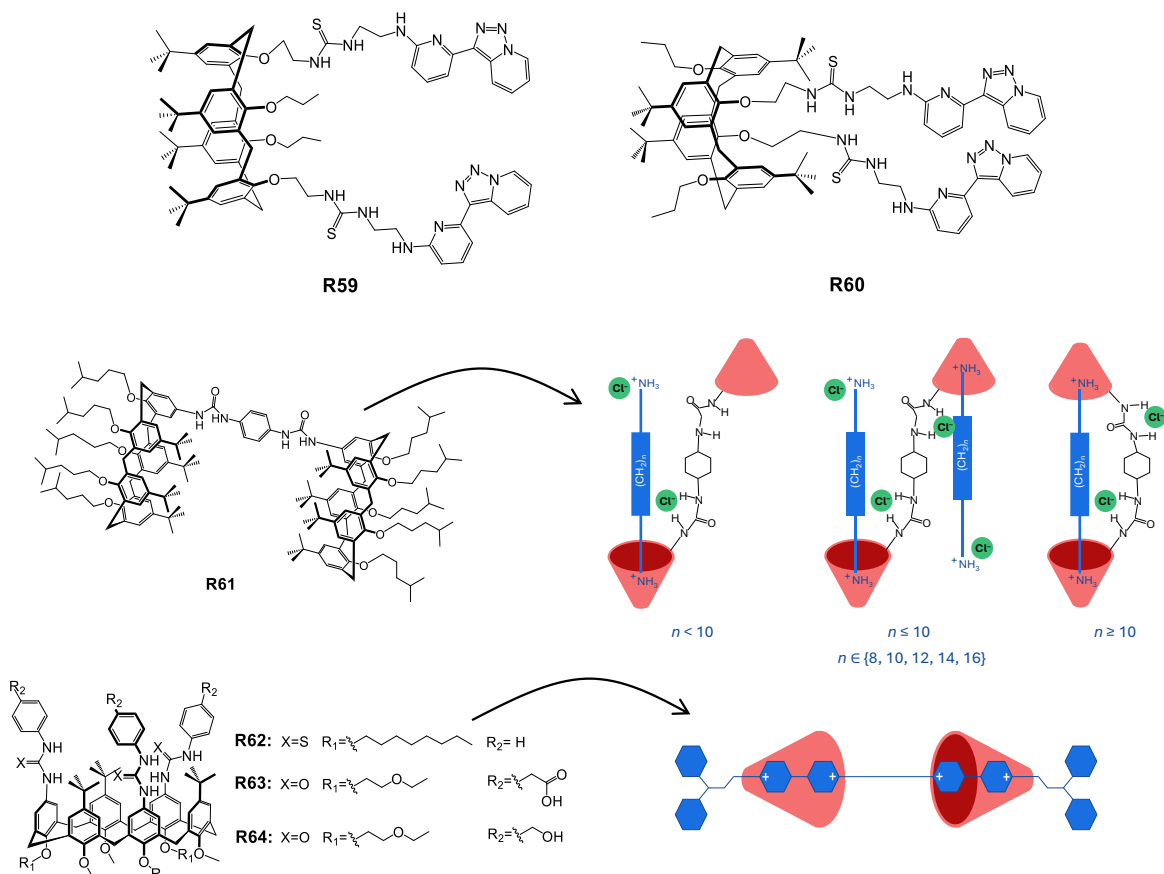
R57: $R_1=R_2=R_3=R_4=$



*[s-l ekstrakcija, $CDCl_3$, 25 °C]

R58: $R_1=R_2=R_3=R_4= -C(CH_3)_3$





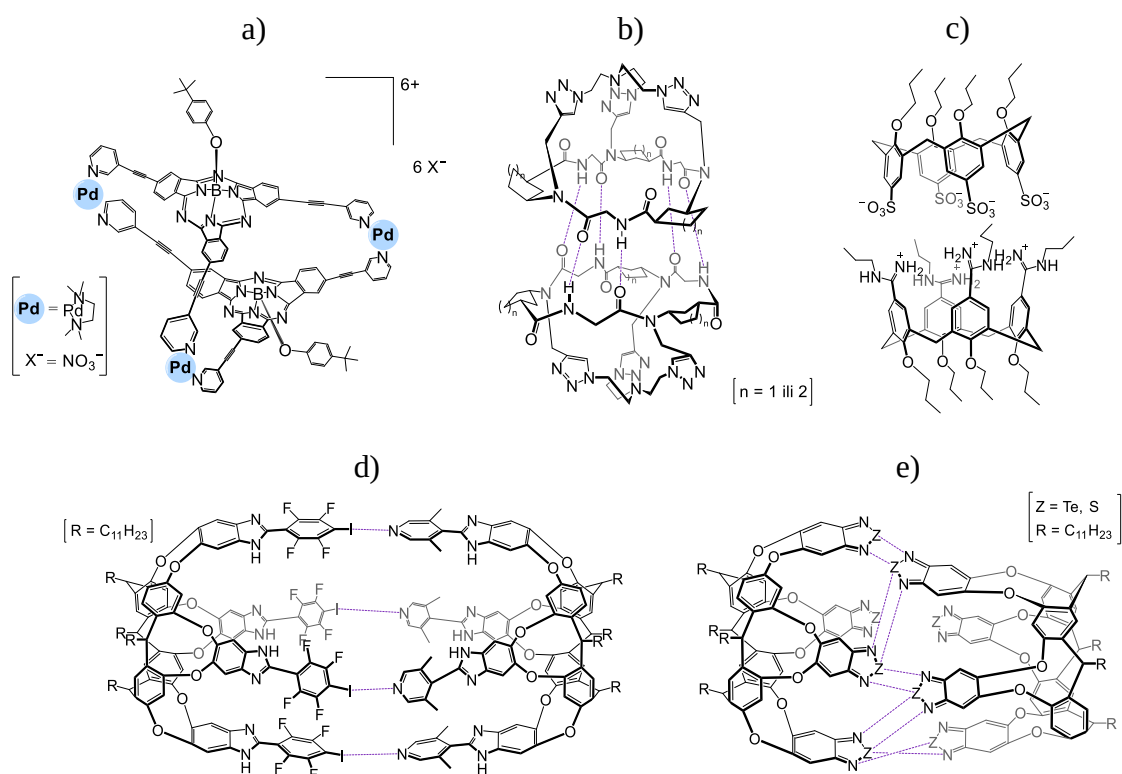
Slika 23. (Tio)ureidni kaliksareni korišteni kao receptori ionskih parova. Slučajevi pozitivne kooperativnosti označeni su ljubičastom bojom, dok su slučajevi negativne kooperativnosti označeni zelenom bojom.

2.3. Supramolekulske kapsule u otopini

2.3.1. Koncept, motivacija, klasifikacije i kontrola

Privlačnu ideju o stvaranju „nove faze materije“ unutar kapsularnih (supra)molekula predstavio je D. J. Cram 1980-ih, prilikom publikacije kovalentnih kapsula nazvanih *karcerandima* (lat. zatvor).²¹³ Cram je, dakle, zasebno sintetizirao dvije molekulske polutke koje je u konačnom koraku pripreme kapsule kovalentno spojio zahvaljujući prethodnoj funkcionalizaciji polutki komplementarnim reaktivnim skupinama (npr. tiol i kloroalkil za pripremu tioeterskih poveznica). Nadalje, uočio je da su pripremljene kapsule sposobne primiti određene molekule gosta (npr. DMF i Ar). Doista, sposobnost molekulske kapsule za inkluziju jednog ili više gostiju, učinila je ovo područje kemije vrlo atraktivnim te do danas vrlo raširenim. Dva su, naime, konačna cilja pripreme molekulskih kapsula: 1) nanoreaktori za provođenje sinteza sa specifičnim ishodima i 2) sustavi za ciljanu dostavu lijeka. Pritom se dizajn kapsularnog

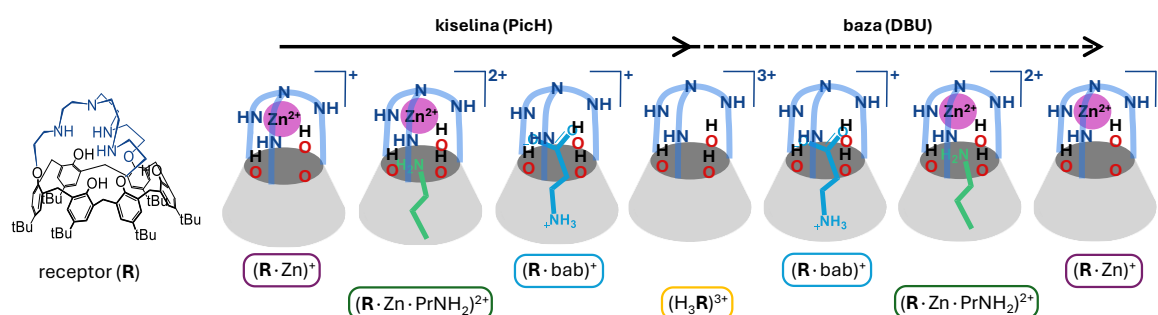
domaćina bazira na dva temeljna kriterija: a) prilagodba veličine kapsule i b) mogućnost kontroliranog reverzibilnog otvaranja i zatvaranja kapsule, praćenog otpuštanjem ili primanjem željenog molekuskog tereta.^{75–79} Nije stoga trebalo dugo da ovo istraživačko područje postane dijelom supramolekulske kemije, s obzirom na to da se ispunjenje posljednjih zahtjeva najlakše ostvaruje pomoću nekovalentne sinteze. Udruživanje istih ili različitih molekulskih monomera u supramolekulsku kapsulu moguće je ostvariti pomoću različitih intermolekulskih interakcija: metal-ligand koordinacijskih veza,^{80–84} vodikovih veza,^{85–87,113,114} ionskih interakcija,^{88,214} halogenskih⁸⁹ i halkogenskih⁹⁰ veza. Primjerice, metaloorganska kapsula prikazana na slici 24a je dimer stabiliziran koordinacijskim vezama triju kationa paladija s dva makrociklička liganda.⁸² Ta je kapsula uspješno iskorištena kao nanoreaktor za Diels-Alderovu reakciju fulerena (C₆₀) s antracenom u vodi. Stabilnost homodimera cikloheksapeptida s tris(triazoiletil)aminskom kapom u DCM s 10 % MeCN osigurana je sa šest vodikovih veza (slika 24b).²¹⁵ Peptidna se kapsula pokazala dobrom za prepoznavanje hidratiziranih aniona, dok je uklanjanje vode iz otapala molekulskim sitima dovelo do izlaska aniona iz kapsule. Nadalje, elektrostatske privlačne interakcije omogućile su formiranje heterodimera ($\log K \approx 7$) u MeOH/voda (6/4), sastavljenog od tetraamidinijevog i tetrasulfonatnog kaliks[4]arena, prikazanog na slici 24c.⁸⁸ Navedeni kaliksarenski dimer bio je sposoban vezati TMA⁺, acetilkolin i *N*-metilkinuklidinijev kation u MeOH ($\log K = 1,4 - 2,2$). Ionsko privlačenje iskorišteno je kasnije u kombinaciji sa stvaranjem reverzibilnih hidrazonskih veza kombinacijom malih hidrazidnih molekula s piridinijevim kationom (B) i sulfonatnih kaliksarena s jednom aldehydom skupinom (A).²¹⁴ Pritom je u vodi primijećen nastanak samoudružujućih kapsula tipa (AB)₂ čija je stabilnost ovisila o dodatku NaCl i/ili uree. Ugradnjom tetrafluorohalofenilnih i lutidilnih motiva na dva rezorcin[4]arenska kavitanda napravljena je prva supramolekulska kapsula temeljena na halogenoj vezi (slika 24d), vrlo stabilna i u, za halogensku vezu, kompetitivnom otapalu ($\log K = 3,7$ u benzen/aceton/MeOH = 70/30/1).⁸⁹ Zanimljivo, četiri lutidilna metila prodirala su u unutrašnjost kapsule stvarajući tako fizičku barijeru između dva dijela kapsularne šupljine. Za ovu je kapsulu utvrđeno vezanje dviju molekula 1,4-ditiana u mesitilenu. Homodimerizacijom 2,1,3-benzoteluradiazolnih i 2,1,3-benzotiadiazolnih rezorcin[4]arenskih kavitanada pripravljene su i supramolekulske kapsule temeljene na halkogenim (jakim Te $\cdots$ N te slabijim S $\cdots$ N) vezama.⁹⁰ Kristalna struktura je pokazala da takve kapsule mogu primiti 2 molekule benzena ili toluena.



Slika 24. Supramolekulske kapsule sastavljene u otopini zahvaljujući različitim vrstama intermolekulskih interakcija.^{82,88–90,215}

Za primjenu supramolekulskih kapsula iznimno je važna mogućnost kontrole sastavljanja, odnosno rastavljanja kapsule. Ovisno o prirodi sastavnica kapsule te vrsti interakcija koje ih međusobno povezuju, kontrolu nad formiranjem kapsule načelno je moguće uspostaviti promjenom pH, temperature, ionske jakosti, oksidacijskog stanja sastavnica kapsule, UV/Vis osvjetljavanjem. Ipak, dok je broj primjera za uspostavljanje kontrole nad vezanjem aniona prilično velik,⁵⁸ jasnih primjera demonstracije kontroliranog sklapanja supramolekulskih kapsula nema mnogo. Za stabilnost nedavno pripremljenih heksamera pirogalol[4]arena, primjerice, pokazalo se da oksidacijsko stanje vanadija ključno.⁹³ Ramamurthy i sur. sintetizirali su komplementarne oktaaminske i oktakarboksilne kavitande topljive u vodi i sposobne za asocijaciju u kapsulu prilikom vezanja hidrofobnih gostiju poput kumarina. Zakiseljavanjem otopine dokazali su disocijaciju kapsule praćenjem promjene fluorescencije gosta koji se pritom oslobodio.⁹¹ Unatoč tome, puno je više primjera kiselo-bazne kontrole kompleksiranja raznih ionskih vrsta samo s jednom molekulom kavitanda, kao što je nedavno pokazao Jabin sa sur. na primjeru molekulskog prekidača s 4 vezna stanja (slika 25).⁹² Zanimljiv koncept koji se također ne viđa često kod sklapanja supramolekulskih kapsula, ali je prisutan pri kontroliranom vezanju molekule gosta, jest cis-trans fotoizomerizacija azo-arena. Ovaj

fenomen iskorišten je za UV/Vis kontrolu vezanja adamantanskih gostiju u rezorcinarenski kavitanđ u mesitilenu⁹⁴ te za aktivaciju prijenosa kationskog peptida kroz lipidni dvosloj pomoću sulfonatnog kaliks[4]arena s azo-sidrom.⁹⁵ Važnu skupinu supramolekulskih kapsula čine pretežno dimerne kapsule građene od dubokih kavitanada, čije je sklapanje u vodi uvjetovano vezanjem hidrofobnog gosta. Kontrola sklapanja ovih kapsula ostvaruje se, dakle, primarno hidrofobnim efektom čime su se bavili Gibb i sur.^{216,217} Osim u području supramolekulskih kapsula, kontrola nekovalentnog vezanja komplementarnih molekulskih blokova ključna je za modeliranje biokemijski važnih procesa.^{102–104} Također, ova tema igra značajnu ulogu u jednom od aktualnih područja znanstvenog interesa – razvoju supramolekulskih adheziva, koji se primjenjuju kao ljepila^{96–99} ili sastavni dijelovi polimernih gelova te kao gelatori niske molarne mase^{100,101}).



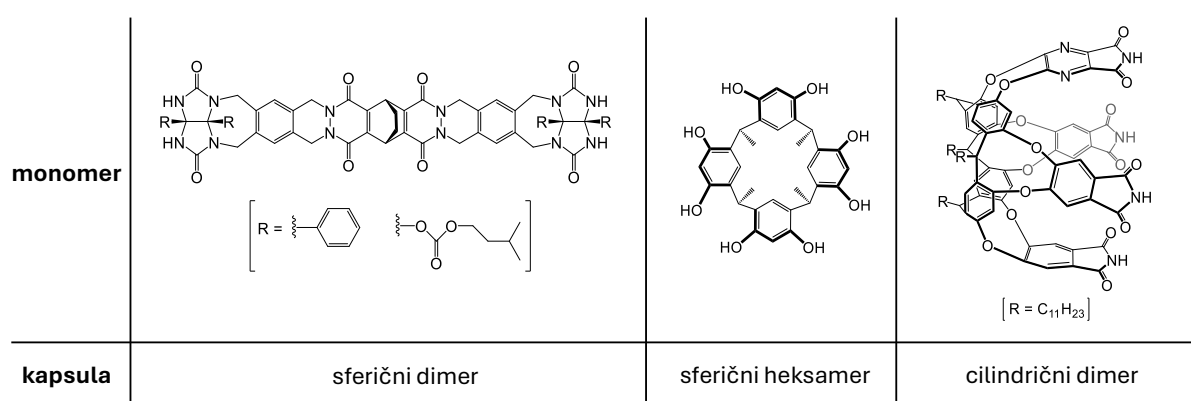
Slika 25. Kiselo-bazna kontrola kompleksiranja kaliks[6]trena u otopini propilamina, cinkova triflata i β -alanin-betaina (bab) u kloroform/MeOH (1/1).⁹²

2.3.2. (Kaliks)kapsule temeljene na vodikovoj vezi

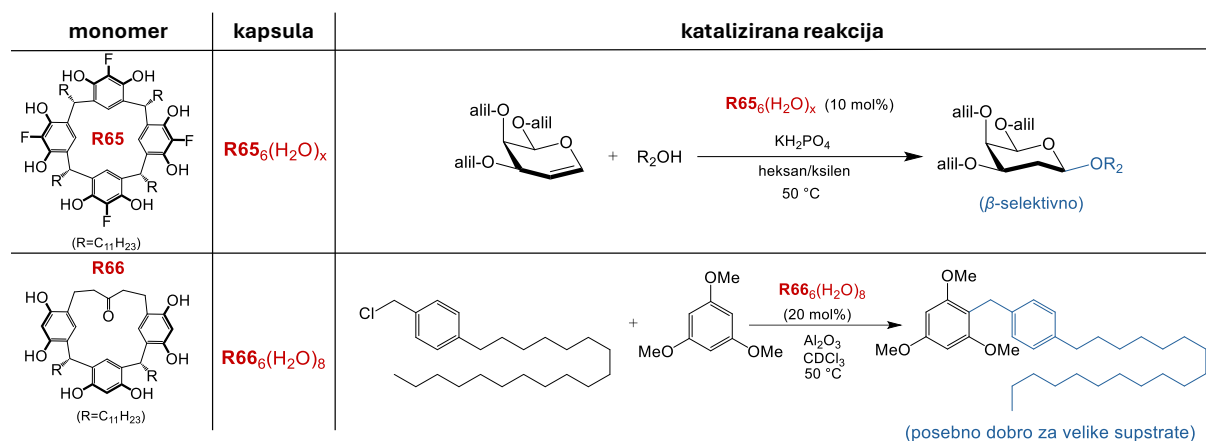
Prins, Reinhoudt i Timmerman su u znamenitom preglednom radu iz 2001. g., posvećenom primjeni vodikovih veza u nekovalentnoj sintezi raznih supramolekulskih struktura, uključujući kapsule, započeli rad lijepom usporedbom: „Vodikove veze su nalik ljudima (...) Pojedinačno, one su slabije, lako se raspadnu i teško ih se opazi. Ipak, surađuju li međusobno, oslanjajući se jedna na drugu, postaju mnogo snažnije.“⁸⁵ Doista, na prijelazu iz prvog u drugo tisućljeće, objavljene su strukture raznih sferičnih i cilindričnih supramolekulskih kapsula temeljenih na vodikovim vezama, koje prethodnu usporedbu itekako opravdavaju (slika 26).^{111,218,219} Formiranje tih kapsula obično je opaženo u nepolaranom otapalu (najčešće CDCl₃) te uz upotrebu molekule gosta odgovarajuće veličine, oblika i funkcionalnosti (benzeni, adamantani i sl.). Za supramolekulske kapsule kod kojih gosti ostvaruju slabe interakcije s kapsularnom

šupljinom, utvrđeno je da za stabilni kompleks veličina gosta mora iznositi oko 55 % veličine šupljine.¹¹⁵

I dalje najpopularnije supramolekulske kapsule u otopini bazirane na vodikovim vezama, unatoč tome što su poznate već 30-ak godina, definitivno su heksameri kaliks[4]rezorcinarena (slika 26a – sredina).¹¹¹ Te se kapsule (volumena od 1375 Å³) često koriste kao katalizatori i usmjerivači selektivnosti za različite reakcije, pri čemu su ciklizacije najzastupljenije.^{75,87,107–110} Zanimljiv novi primjer rada na rezorcinarenskim kapsulama je, primjerice, povećanje rezorcinarenske heksamerne kapsule (promjer >26 Å) miješanjem s tetraalkilamonijevim kloridima u THF ili benzenu (produkt: rezorcinaren₆Cl⁻₂₄).²²⁰ Također, osim iskorištavanja klasične heksamerne rezorcinarenske kapsule, Tiefenbacher sa sur. radi i na stvaranju novih derivata rezorcinarena primjenjivih u katalizi. Tako su ugradnjom atoma fluora na rezorcin[4]arene 2025. g. pripravili prvi katalizator za β -selektivnu glikozilaciju glikala (za koju heksamer običnog rezorcinarena nije bio funkcionalan).²²¹ S druge strane, zamjenom jedne strane rezorcinarena alkilidenom, u istoj je grupi pripravljen tzv. prozor[1]rezorcin[3]aren koji se također spontano udružuje u heksamerne kapsule koje zahvaljujući „prozoru“ omogućuju ulazak većih supstrata u šupljinu pogodnu za katalizu, npr. Friedel-Craftsove reakcije (slika 27).²²² Među zanimljivim primjerima snage udruženih vodikovih veza u supramolekulskim kapsulama je i de Mendozin ciklotriveratrilenski domaćin s ureidopirimidinonskim skupinama čiji je dimer sposoban zarobiti fuleren C₈₄,^{223,224} a razni novi primjeri velikih kapsula uključuju i stabilizaciju kationima ili anionima.^{93,225}



Slika 26. Značajni primjeri prvih supramolekulskih kapsula temeljenih na vodikovim vezama.^{111,218,219,226}

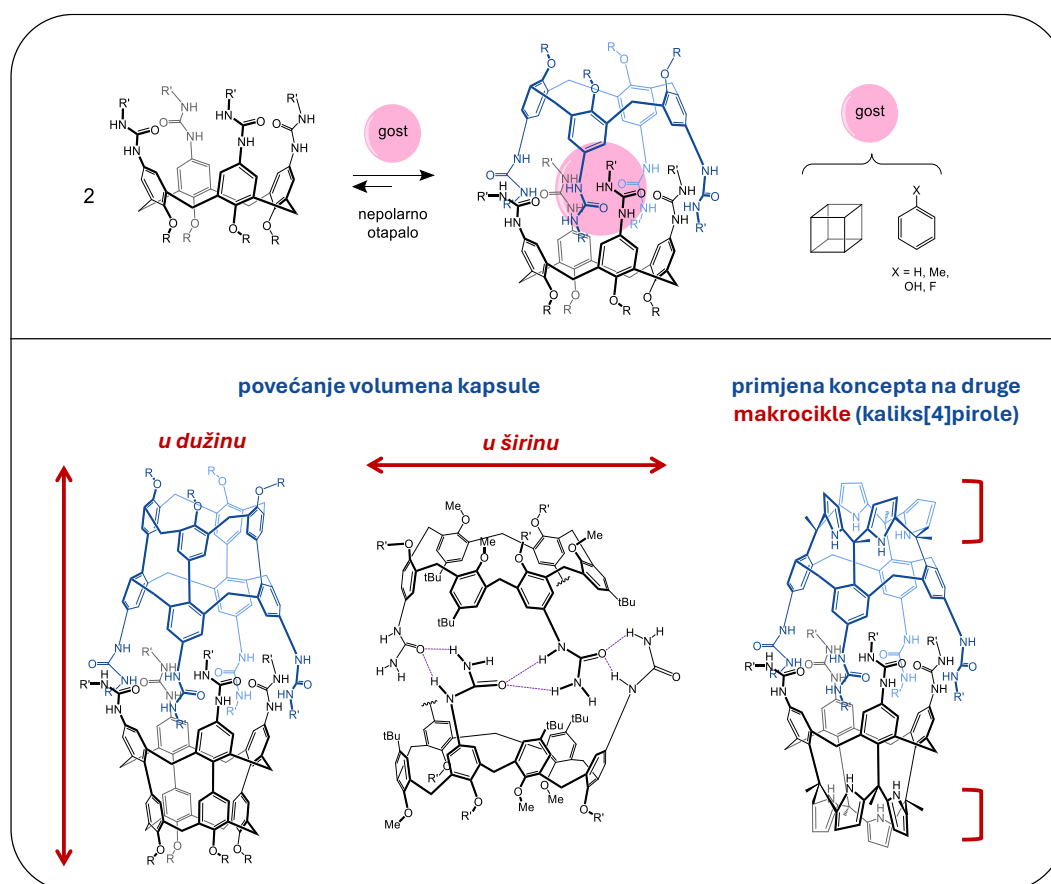
Slika 27. Primjena novih supramolekulskih (kvazi)rezorcinarenskih kapsula u katalizi.^{221,222}

Funkcionalna skupina zaslužna za sklapanje mnogih kapsula temeljenih na vodikovim vezama je urea, dok su kao gradivni blokovi često korišteni kaliks[4]areni zbog njihovog oblika nalik peharu.^{112–115} Funkcionalizacijom šireg oboda kaliksarena ureidnim skupinama, istraživačke grupe Rebeka i Böhmera sintetizirale su različite dimerne kapsule s volumenom šupljine od približno 200 Å³ u nepolarnim otapalima (CHCl₃, CCl₄, benzen, toluen, *p*-ksilen).^{116–118} Molekula otapala redovito je bila inkludirana u kapsulu, ali istraživana je i asocijacija drugih, uglavnom nepolarnih, gostiju u tu kapsulu, pri čemu su se kubani i halobenzeni pokazali osobito prikladnima (slika 28 – gore). Kako bi se povećala topljivost tetraureidnih kaliksarena u radnim otapalima, na uree su dodavane alkilne i arilne skupine. Rebek je, u jednom od istraživanja, i kovalentno povezo dva šireobodna tetraureidna kaliks[4]arena preko užeg oboda čime je stvorio supramolekulske (1D) polimere u CDCl₃. Stabilnost ovih polimera dodatno je povećana prisustvom prikladnih gostiju poput *p*-difluorobenzena, dok su se isti lako disocirali već pri malim udjelima kompetitivnog otapala poput DMSO.^{117,227} Daljnji razvoj kaliksarenskih kapsula uključivao je povećanje volumena kapsule (po duljini i širini) te prijenos koncepta na druge makrocikle, pri čemu se najviše istaknuo kaliks[4]pirol (slika 28 – dolje).^{228–230} Istraživanja su nastavljena i u smjeru tzv. samosortiranja geometrijski zakočenih šireobodnih tetraureidnih kaliksarena (premoštenih raznim alkilnim petljama).²³¹

Uz ureu, karboksilna skupina također ima važnu ulogu u formiranju vodikovih veza. Međutim, kaliksareni s karboksilnim skupinama znatno su manje istraživani u kontekstu homoi heterodimerizacije. Kaliks[4]arenske dikarboksilne kiseline sintetizirane su prvenstveno zbog njihove sposobnosti selektivne ekstrakcije iona Ca²⁺,²³² Na⁺ i K⁺,²³³ te Ca²⁺ i Sr²⁺,²³⁴ pri čemu

selektivnost ovisi o prisutnosti dviju dodatnih funkcionalnih skupina na užem obodu. Također su ispitane i kao gelatori u organoalkoksisilanima.²³⁵ U kontekstu supramolekulskih kapsula, sa šireobodnim karboksilnim kaliksarenskim kiselinama uočena je homodimerizacija DCM, a nedavno je napravljena i detaljna studija tih spojeva u čvrstom stanju gdje je uočen isti tip vodikovih veza.^{119,120} Među heterodimernim kaliks[4]arenskim kapsulama s karboksilnom skupinom, posebno se ističe kapsula čija je stabilnost u CDCl_3 uvjetovana vodikovim vezama između piridina i karboksilnih kiselina kojima su derivatizirani širi obodi kaliksarena.¹²¹

Iz dostupnih literaturnih podataka jasno je da postoji mnoštvo primjera homo- i heterodimerizacije ureidnih kaliksarena, no svi su temeljeni na šireobodnim ureidnim derivatima. S druge strane, istraživanja dimerizacije s karboksilatnim kaliksarenima znatno su rjeđa. Budući da su detaljne termodinamičke studije supramolekulskih dimera s mogućnošću jednostavne kontrole rijetke, ideja o pripravi i karakterizaciji užeobodnog kaliks[4]arenskog heterodimera temeljenog na urea-karboksilat interakciji nameće se kao vrijedan doprinos ovom području supramolekulske kemije.



Slika 28. Razvoj istraživanja supramolekulskih kapsula s ureidnim kaliksarenima.^{117,226,228–230}

§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Sinteza spojeva

3.1.1. Materijali i metode

Svi kemijski reagensi i otapala bili su p. a. čistoće. Korišteni su bez daljnjeg pročišćavanja i nabavljeni su od komercijalnih dobavljača. Spektri NMR snimljeni su pomoću Bruker Ascend 400 i 600 MHz spektrometra u CDCl_3 , CD_3CN ili DMSO-d_6 . TMS je korišten kao unutarnji standard za kemijske pomake protona. Analize HRMS provedene su na Q Exactive™ Plus Hybrid Quadrupole-Orbitrap™ spektrometru masa (elektrosprej-ionizacija). Detalji sintetskih postupaka dani su u nastavku.

Neki od sintetiziranih kaliksarena su karakterizirani i u čvrstom stanju metodama termogravimetrijske analize (TGA) i/ili rentgenske difrakcije na jediničnom kristalu (SCXRD). TGA mjerenja provedena su na instrumentu Mettler-Toledo TG/DSC 3+. Uzorci su postavljeni u zapečaćene aluminijske posudice (40 μL) s probušenom rupicom na gornjem poklopcu te zagrijavani u struji dušika (50 mL min^{-1}) od 20°C do 200°C brzinom od $10^\circ\text{C min}^{-1}$. Prikupljanje i analiza podataka izvršeni su pomoću programskog paketa STARe Software 15.00.1.

Kristali $1 \cdot 4\text{CH}_3\text{CN}$ i $\text{TMA}_2\mathbf{4} \cdot 3\text{H}_2\text{O} \cdot 3\text{CH}_3\text{CN}$ dobiveni su rekristalizacijom iz acetonitrila. Podatci SCXRD prikupljeni su ω -skeniranjem na Rigaku Synergy difraktometru opremljenom s četverokružnim goniometrom *kappa* geometrije, detektorom HyPIX-6000 i izvorom zračenja $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda = 1,54184 \text{ \AA}$) pri $298(2) \text{ K}$. Obrada podataka napravljena je pomoću programskog paketa CrysAlisPro.²³⁶ Struktura spoja riješena je “dual space” metodama pomoću SHELXT.²³⁷ Procedura utočnjavanja pomoću metoda potpune matrice s najmanjim kvadratima temeljene na vrijednostima F^2 za sve reflekske uključivala je anizotropne parametre premještanja za sve atome koji nisu vodik. Atomi vodika vezani na atome ugljika, dušika i kisika smješteni su u geometrijski idealne položaje pa su utočnjavani pomoću „riding“ modela s $U_{\text{iso}} = 1.2U_{\text{eq}}$ za sve spojene atome ugljika ili kao idealne CH_3 skupine s $U_{\text{iso}} = 1.5U_{\text{eq}}$. Sva utočnjavanja napravljena su pomoću programa SHELX.²³⁸ Programi SHELX radili su unutar paketa Olex2.²³⁹ Kristali $1 \cdot 4\text{CH}_3\text{CN}$ slabo su difraktirali, stoga su podatci prikupljeni do rezolucije $1,04 \text{ \AA}^{-1}$. Ipak, molekule **1** bilo je moguće zadovoljavajuće modelirati. Acetonitrilne molekule u strukturi, koje nisu pozicionirane na gornjem obodu šupljine kaliksarena **1**, pokazale su značajan nered. Prema

tome, elektronska gustoća prisutna u prazninama između molekula **1** modelirana je korištenjem procedure „maske otapala“ implementirane unutar Olex2.²³⁹ Izračunana je maska otapala te je pronađeno 190 elektrona u volumenu od 1016 Å³ u 1 šupljini po jediničnoj ćeliji. Ovo je u skladu s prisutnošću 8 molekula acetonitrila po jediničnoj ćeliji, čemu odgovara 176 elektrona po jediničnoj ćeliji. To je ekvivalent omjeru **1**:MeCN od 1:4. CCDC 2372841 sadrži dopunske kristalografske podatke za ovaj rad kojima se može pristupiti putem <http://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html> (ili iz Cambridge Crystallographic Data Centre, 12, Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44 1223 336033).

Za receptore **1**, **2** i **3** snimljeni su i IR spektri te su im određena tališta. Svi IR spektri snimljeni su u području od 4000 do 400 cm⁻¹, uz spektralno razlučivanje od 4 cm⁻¹, metodom prigušene totalne refleksije (engl. *attenuated total reflectance*, ATR), pri 25 °C, na FTIR spektrometru *Perkin Elmer Spectrum Two* s dijamantnim dodatkom. Konačni spektar dobiven je uprosječivanjem rezultata 8 uzastopnih mjerenja pomoću programa OMNIC 9. Tališta kemijskih spojeva određena su vizualno pomoću uređaja Büchi Melting Point B-540. Uzorci su pritom zagrijavani u otvorenim staklenim kapilarama brzinom od 2 °C/min.

3.1.2. Sinteza intermedijera **P1** u pripravi receptora **1**

Spoj **P1** (shema 4) pripremljen je prema modificiranom postupku iz literature (isti spoj,²⁴⁰ slični spojevi^{25,36,74}). Kaliksaren **P** (2,20 g, 3,39 mmol), K₂CO₃ (3,75 g, 27,1 mmol) i *N*-(2-bromoetil)ftalimid (10,35 g, 40,7 mmol) pomiješani su u CH₃CN (44 mL, sušen na 3 Å molekulskim sitima). Smjesa je refluksirana 3 dana (hladilo je zatvoreno s CaCl₂-cijevi). Nakon hlađenja na sobnu temperaturu, otapalo je upareno. Ostatak nakon uparavanja je otopljen u CH₂Cl₂ (200 mL) i ispran vodom (200 mL). Vodena faza ekstrahirana je s CH₂Cl₂ (2×70 mL). Spojeni organski slojevi isprani su vodom (100 mL) i zasićenom otopinom NaCl (2×100 mL), sušeni na Na₂SO₄ te upareni do suhog ostatka koji je otopljen u vreloj metanolu i ostavljen da kristalizira pri sobnoj temperaturi nekoliko dana. Dobiveno je 84 % (2,83 g) bijelih kristala. Spektar ¹H NMR podudarao se s literaturnim podacima.²⁴⁰

3.1.3. Sinteza reagensa **P2** potrebnog za pripravu receptora **1**

Spoj **P2** (shema 4) pripremljen je prema modificiranom postupku iz literature.²⁴¹ U otopinu bromoacetil bromida (5,18 mL, 59,5 mmol) u CH₂Cl₂ (120 mL; sušen na 4 Å molekulskim sitima) kap po kap dodavana je otopina dietilamina (12,30 mL, 119 mmol) u CH₂Cl₂ (24 mL;

sušeno preko 4 Å molekulskih sita) tijekom 30 minuta pri 0 – 5 °C. Reakcijska smjesa miješana je pri sobnoj temperaturi 12 sati, isprana vodom (3×100 mL), sušena na Na₂SO₄, nakon čega je otapalo upareno. Dobiven je produkt u obliku žutog ulja u iskorištenju od 94 % (10,84 g). Spektar ¹H NMR podudara se s literaturnim podacima.²⁴¹

3.1.4. Sinteza intermedijera **P3** u pripravi receptora **1**

Spojevi **P1** (236 mg, 0.237 mmol; shema 4) i **P2** (368 mg, 1.90 mmol) pomiješani su s K₂CO₃ (524 mg, 3.79 mmol) u acetonu (3,54 mL; sušen na 3 Å molekulskim sitima). Suspenzija je refluksirana 60 sati u atmosferi argona. Nakon hlađenja na sobnu temperaturu, otapalo je upareno. Čvrsti ostatak otopljen je u CH₂Cl₂ (50 mL) i ispran vodom (50 mL). Vodeni sloj ekstrahiran je s CH₂Cl₂ (2×25 mL). Spojeni organski slojevi isprani su vodom (100 mL), otopinom NaCl (aq, 60 mL, w ≈ 13 %) i vodom (50 mL), sušeni na Na₂SO₄ te upareni do suhog ostatka. Sirovi produkt otopljen je u CH₂Cl₂ (2 mL). U otopinu produkta polako je dodavan MeOH (20 mL) kako bi se potaknula kristalizacija. Suspenzija je ostavljena da se zgusne 16 sati pri sobnoj temperaturi. Nakon filtracije i obilnog ispiranja metanolom, dobiveni su analitički čisti (slike D1 i D2) bijeli kristali s iskorištenjem od 56 % (215 mg). Sinteza je ponovljena na istoj skali.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65 – 7,58 (m, 8H), 7,09 (s, 4H), 6,47 (s, 4H), 4,77 (s, 4H), 4,58 (d, *J* = 12,8 Hz, 4H), 4,55 – 4,48 (m, 4H), 4,45 – 4,37 (m, 4H), 3,41 (q, *J* = 7,1 Hz, 4H), 3,28 (q, *J* = 7,1 Hz, 4H), 3,21 (d, *J* = 12,9 Hz, 4H), 1,31 (s, 18H), 1,13 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H), 1,03 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H), 0,81 (s, 18H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168,28, 167,97, 154,08, 152,54, 145,21, 144,45, 135,42, 133,34, 132,58, 131,76, 125,59, 124,77, 122,70, 72,88, 69,52, 41,60, 39,91, 38,03, 34,06, 33,59, 31,71, 31,60, 31,09, 14,39, 12,94; HRMS *m/z* [M + Na]⁺ – izračunano za [M = C₇₆H₉₂N₄O₁₀] = 1220,6813, nađeno = 1220,6856. Puni naziv spoja: 5,11,17,23-tetra(*tert*-butil)-25,27-bis(*N*-ftalimidiletoksi)-26,28-bis(2-(dietilamino)-2-oksoetoksi)kaliks[4]aren.

3.1.5. Sinteza intermedijera **P4** u pripravi receptora **1**

Spoj **P3** (476 mg, 0,390 mmol; shema 4) je suspendiran u etanolu (12 mL). Nakon dodavanja N₂H₄·H₂O (190 µL, 3,897 mmol), suspenzija je refluksirana 3 sata, ohlađena na sobnu temperaturu i filtrirana. Dobiveni talog ispran je etanolom, nakon čega je matična otopina uparena. Ostatak nakon uparavanja otopljen je u CH₂Cl₂ (100 mL) i ispran vodom (100 mL).

Organski sloj je filtriran kroz vatu i uparen. Gotovo čisti uzorak (slike D3 i D4) u obliku krute žute pjene dobiven je u kvantitativnom iskorištenju (375 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,14 (s, 4H), 6,59 (s, 4H), 4,56 (s, 4H), 4,47 (d, J = 12,6 Hz, 4H), 4,21 (s, 4H), 3,42 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 3,33 (s, 4H), 3,22 (d, J = 12,6 Hz, 4H), 3,16 (d, J = 7,3 Hz, 4H), 1,33 (s, 18H), 1,16 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,08 (t, J = 6,6 Hz, 6H), 0,84 (s, 18H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 167,54, 153,87, 151,05, 145,84, 145,56, 135,11, 132,13, 125,65, 125,33, 77,25, 72,87, 41,16, 40,58, 33,73, 31,70, 31,05, 30,78, 14,25, 13,05; HRMS m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ – izračunano za $[\text{M} = \text{C}_{60}\text{H}_{88}\text{N}_4\text{O}_6] = 960,6704$, nađeno = 960,6729. Puni naziv spoja: 5,11,17,23-tetra(*tert*-butil)-25,27-bis(2-aminoetoksi)-26,28-bis(2-(dietilamino)-2-oksoetoksi)kaliks[4]aren.

3.1.6. Sinteza receptora **1**

U otopinu spoja **P4** (338 mg, 0,352 mmol; shema 4) u CH_2Cl_2 (10 mL) dodan je fenilizocijanat (96 μL , 0,879 mmol). Reakcijska otopina miješana je 5 sati pri 25 °C, nakon čega je upareno otapalo. Sirovi produkt otopljen je u vrućem etanolu (15 mL), hlađen 1 sat pri 25 °C, a potom 16 h pri –18 °C. Nakon filtracije i ispiranja hladnim etanolom, dobiveni su analitički čisti (slike D5 i D6) bijeli kristali u iskorištenju od 70 % (422 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,36 (s, 2H), 7,45 (dd, J = 8,7, 1,1 Hz, 4H), 7,20 (dd, J = 8,5, 7,3 Hz, 4H), 7,07 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 6,98 (s, 4H), 6,91 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 6,58 (s, 4H), 4,56 (s, 4H), 4,51 (d, J = 12,7 Hz, 4H), 4,21 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,77 (q, J = 5,1 Hz, 4H), 3,43 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 3,19 (d, J = 12,8 Hz, 4H), 3,12 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 1,25 (s, 18H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 6H), 1,03 (t, J = 7,2 Hz, 6H), 0,91 (s, 18H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 168,66, 156,44, 153,85, 152,40, 145,35, 145,06, 140,42, 134,34, 132,18, 128,65, 125,74, 125,30, 121,48, 118,76, 75,16, 71,94, 41,70, 40,88, 40,41, 34,00, 33,75, 31,61, 31,27, 31,17, 14,27, 12,98; HRMS m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ – izračunano za $(\text{C}_{74}\text{H}_{98}\text{N}_6\text{O}_8) = 1198,7446$, nađeno = 1198,7475. IR spektar spoja prikazan je na slici D13, a talište je dano u tablici D4.

Puni naziv spoja: 5,11,17,23-tetra(*tert*-butil)-25,27-bis(2-aminoetoksi)-26,28-bis(2-(3-fenilureido)etoksi)kaliks[4]aren.

3.1.7. Sinteza intermedijera **Q1** u pripravi receptora **2** i **3**

Spoj **Q1** (shema 4) pripremljen je iz spoja **P** prema literaturnom postupku s modificiranim završnim korakom.²⁴² Kaliksaren **P** (3,00 g, 4,63 mmol), K_2CO_3 (1,79 g, 13,0 mmol) i

bromoacetonitril (1,39 mL, 19,9 mmol) pomiješani su u CH₃CN (38 mL, osušen na 3 Å molekulskim sitima). Suspenzija je refluksirana u atmosferi argona 6 sati, ohlađena na sobnu temperaturu i filtrirana. Nakon uparavanja otapala iz matičnice, ostatak je otopljen u CH₂Cl₂ (100 mL) i ispran vodom (100 mL). Vodeni sloj je ekstrahiran s CH₂Cl₂ (50 mL). Spojeni organski slojevi zatim su isprani zasićenom vodenom otopinom NaCl (3×50 mL) i osušeni na Na₂SO₄. Potom je upareno otapalo, a sirovi produkt otopljen je u CH₂Cl₂ (5 mL). U otopinu produkta polako je dodavan MeOH (50 mL) kako bi se potaknula kristalizacija. Suspenzija je ostavljena 2 sata pri sobnoj temperaturi. Nakon filtracije i ispiranja metanolom, dobiveni su analitički čisti bijeli kristali s iskorištenjem od 51 % (1,70 g). Spektar ¹H NMR odgovarao je literaturnom.²⁴² Sinteza je ponovljena u na istoj skali.

3.1.8. Sinteza intermedijera **Q2** u pripravi receptora 2 i 3

Spoj **Q2** (shema 4) pripremljen je iz spoja **Q1** prema literaturnom postupku uz male modifikacije.²⁴³ Kaliksaren **Q1** (2,25 g, 3,10 mmol) otopljen je u bezvodnom DMF-u (117 mL, osušenom na 4 Å molekulskim sitima nakon destilacije na CaH₂). Dobivena otopina ohlađena je u ledenoj kupelji kako bi se NaH (1,25 g; 31,3 mmol) mogao sigurno dodati. Reakcijska otopina miješana je 30 sati pri 75 °C u atmosferi Ar. Nakon hlađenja na sobnu temperaturu, reakcijska je otopina pomiješana sa zasićenom vodenom otopinom NH₄Cl (100 mL) i CH₂Cl₂ (150 mL). Dobiveni vodeni sloj ekstrahiran je s CH₂Cl₂ (50 mL). Spojeni organski slojevi isprani su zasićenom vodenom otopinom NH₄Cl (4×100 mL) i mješavinom zasićene otopine NaCl i zasićene otopine NH₄Cl (100 mL + 100 mL). Potom su osušeni na Na₂SO₄ i filtrirani kroz vatu. DCM je uparen, a sirovi produkt je otopljen u svježem CH₂Cl₂ (10 mL). U otopinu proizvoda polako je dodavan MeOH (20 mL) kako bi se potaknula kristalizacija. Suspenzija produkta je ostavljena 2 sata pri sobnoj temperaturi. Nakon filtracije i ispiranja metanolom, dobiveni su analitički čisti bijeli kristali u iskorištenju od 42,5 % (1,06 g). Spektar ¹H NMR odgovarao je literaturnom.²⁴³

3.1.9. Sinteza intermedijera **Q3** u pripravi receptora 2 i 3

Spoj **Q3** (shema 4) pripremljen je iz spoja **Q2** prema literaturnom postupku s modificiranim završnim korakom.²⁴³ Kaliksaren **Q2** (0,50 g, 0,62 mmol) otopljen je u suhom THF-u (46 mL, destilirani preko Na). Otopina je ohlađena u ledenoj kupelji, nakon čega je u nju dokapan BH₃·THF (25,5 mL, 0,9 mol dm⁻³) u atmosferi argona. Reakcijska smjesa refluksirana je 16

sati. Reakcija je zaustavljena dodatkom HCl (aq, 24 mL, 1 mol dm⁻³; pH = 0 – 1), čemu je prethodilo hlađenje reakcijske smjese u ledenoj kupelji. Potom je reakcijska smjesa miješana pri sobnoj temperaturi 2 sata. Iz reakcijske smjese je uparen THF, a ostatak otopine (pH = 3 – 4) zakiseljen je dodatkom HCl (aq, 24 mL, 6 mol dm⁻³; pH = 0 – 1). Nakon miješanja kisele otopine produkta s eterom (100 mL), pojavila se srednja pjenasta faza. Vodeni sloj je uklonjen jer nije sadržavao produkt (za razliku od literature), dok su eterski sloj i srednji sloj filtrirani i isprani eterom. Čisti bijeli kruti produkt dobiven je u iskorištenju od 73 % (0,44 g). Spektar ¹H NMR odgovarao je literaturnom, nakon pretvorbe produkta iz forme soli u neutralni oblik.²⁴³

3.1.10. Sinteza receptora 2

U otopinu spoja **Q3** (232 mg, 0,240 mmol; shema 4) i DIPEA (209 µL, 1,20 mmol) u CH₂Cl₂ (10 mL) dodan je fenilizocijanat (110 µL, 1,10 mmol). Reakcijska otopina miješana je 2 dana pri 25 °C, nakon čega je upareno otapalo. Ostatak nakon uparavanja otopljen je u vrućem metanolu (10 mL), nakon čega je ubrzo uslijedila kristalizacija. Nakon 2 sata hlađenja na 25 °C, suspenzija je filtrirana i isprana metanolom. Kako bi se poboljšala čistoća, pripremljena je suspenzija produkta u CH₂Cl₂ (4 mL) putem sonifikacije. Nakon filtracije suspenzije, dobiven je analitički čisti (slike D7 i D8) produkt s iskorištenjem od 57 % (179 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,57 (s, 4H), 7,36 (d, *J* = 7,7 Hz, 8H), 7,14 (t, *J* = 7,9 Hz, 8H), 6,87 (d, *J* = 7,3 Hz, 4H), 6,83 (d, *J* = 6,8 Hz, 8H), 6,49 (t, *J* = 5,5 Hz, 4H), 4,34 (d, *J* = 12,3 Hz, 4H), 3,95 (t, *J* = 6,8 Hz, 8H), 3,74 (dt, *J* = 6,2, 6 Hz, 8H), 3,18 (d, *J* = 12,6 Hz, 4H), 1,04 (s, 36H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 156,20, 153,41, 144,39, 140,72, 133,69, 129,04, 125,30, 121,68, 118,52, 73,91, 33,99, 31,61, 30,69; HRMS *m/z* [M + H]⁺ – izračunano za (C₈₀H₉₆N₈O₈) = 1296,7351, nađeno = 1296,7383. IR spektar spoja prikazan je na slici D14, a talište je dano u tablici D4. Puni naziv spoja: 5,11,17,23-tetra(*tert*-butil)-25,26,27,28-tetrakis(2-(3-fenilureido)etoksi)kaliks[4]aren.

3.1.11. Sinteza receptora 3

Zadnji korak sinteze spoja **3** (shema 4: od **Q3** do **3**) izveden je na sljedeći način. U otopinu spoja **Q3** (500 mg, 0,517 mmol) i DIPEA (450 µL, 2,59 mmol) u suhom CH₂Cl₂ (20 mL) dodan je fenilizotiocijanat (218 µL, 2,07 mmol). Reakcijska smjesa miješana je 29 sati pri 25 °C u atmosferi argona, nakon čega je upareno otapalo. Ostatak nakon uparavanja otopljen je u kipućem etanolu (30 mL), a potom ohlađen na 25 °C. Nakon nekoliko dana dobiveni kristali filtrirani su i oprani etanolom. Dobiven je analitički čisti bijeli produkt u iskorištenju od 36 %

(256 mg). Struktura konačnog spoja (**3**) potvrđena je tehnikama HRMS, NMR i SCXRD (slike D9–D11, tablica D1).

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8,40 (s, 4H), 7,34 (t + d, $J_1 = 14,9$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 16H), 7,22 (t, $J = 6,9$ Hz, 4H), 7,15 (s, 4H), 7,00 (s, 8H), 4,36 (d, $J = 12,4$ Hz, 4H), 4,16 (s = t + q, 16H), 3,20 (d, 12,4 Hz, 4H), 1,14 (s, 36H); **¹³C NMR** (101 MHz, CD₃CN) δ 182,38, 161,82, 154,29, 146,43, 134,71, 130,29, 126,94, 126,57, 125,95, 73,42, 46,11, 34,76, 31,76, 31,64; **HRMS** m/z [$M=C_{80}H_{96}N_8O_4S_4 + H$]⁺ izračunano = 1361,6510, nađeno = 1361,6530. IR spektar spoja prikazan je na slici D15, a talište je dano u tablici D4. Puni naziv spoja: 5,11,17,23-tetra(*tert*-butil)-25,27-bis(karboksimetoksi)kaliks[4]aren.

3.1.12. Sinteza intermedijera **R** u pripravi soli TMA₂**4**

Spoj **R** (shema 5) pripremljen je prema modificiranom literaturnom postupku²⁴⁴ miješanjem kaliksarena **P** (0,80 g, 1,23 mmol) s K₂CO₃ (0,19 g, 1,35 mmol) i etil bromoacetatom (0,27 mL, 2,47 mmol) u CH₃CN (30 mL, osušenom na 3 Å molekulskim sitima). Reakcijska suspenzija je refluksirana u atmosferi argona 24 sata. Nakon hlađenja na sobnu temperaturu, otapalo je upareno. Ostatak nakon uparavanja je otopljen u CH₂Cl₂ (50 mL) i ispran otopinom HCl (aq, 1 mol dm⁻³, 50 mL). Vodeni sloj ekstrahiran je s CH₂Cl₂ (20 mL). Spojeni organski slojevi isprani su otopinom HCl (aq, 1 mol dm⁻³, 50 mL), osušeni na Na₂SO₄ i upareni do suha. Sirovi produkt otopljen je u vrućem etanolu i ostavljen da kristalizira u hladnjaku preko noći. Čisti bijeli kristali dobiveni su u iskorištenju od 57 % (0,58 g). Spektar ¹H NMR odgovarao je literaturnom.²⁴⁴

3.1.13. Sinteza kaliksarena **4**

Spoj **4** (shema 5) pripremljen je prema malo modificiranom literaturnom postupku²³⁵ dodavanjem NaOH (aq, 0,54 mol dm⁻³, 18 mL) u suspenziju kaliksarena **R** (0,58 g, 0,70 mmol) u etanolu (36 mL). Reakcijska smjesa refluksirana je 2 dana, a zatim ohlađena na sobnu temperaturu i filtrirana. Dobiveni talog otopljen je u vodi (25 mL), pomiješan s CH₂Cl₂ (25 mL) i zakiseljen s nekoliko kapi HCl (6 mol dm⁻³) do pH 1. Dobiveni organski sloj ispran je vodom (25 mL) i uparen do suha uz dodavanje heksana. Čisti bijeli kruti produkt dobiven je s iskorištenjem od 77 % (0,41 g). Spektar ¹H NMR odgovarao je literaturnom.²³⁵

3.1.14. Sinteza soli TMA₂**4**

Otopina TMAOH·5H₂O u metanolu (0,0646 mol dm⁻³) pripremljena je i standardizirana potencijometrijski koristeći komercijalni standard HCl (aq, 0,100 mol dm⁻³, Kefo). Titracija je

izvedena pomoću Titrand 888, Dosino 800 i pH elektrode Metrohm 6.0280.300 (kalibrirane Titrisol® puferima pH = 3, 5, 7 i 9, Merck). Kaliksaren **4** (103 mg, 0,135 mmol) otopljen je u otopini TMAOH·5H₂O (4,19 mL; 2 ekv.). Gotovo sav metanol je uparen. Preostala koncentrirana otopina razrijeđena je acetonitrilom (12 mL) i ostavljena pri 25 °C da kristalizira. Nakon 16 sati, čisti kristali TMA₂**4**·3H₂O filtrirani su i karakterizirani spektroskopijom ¹H NMR (slika D16), TGA (slika D17) i difrakcijom rentgenskih zraka na monokristalu (slika D18, tablica D5).

3.1.15. Sinteza intermedijera **S** u pripravi soli TMA₂**5**

Spoj **S** (shema 5) pripravljen je prema malo modificiranoj literaturnoj proceduri²⁴⁵ miješanjem polaznog kaliks[4]arena **P** (1,00 g, 1,54 mmol) s K₂CO₃ (0,23 g, 1,68 mmol) i s 2-bromo-*N,N'*-dietilacetamidom (0,63 g, 3,24 mmol) u CH₃CN (44 mL, osušenom na 3 Å sitima). Reakcijska smjesa je refluksirana u atmosferi Ar tijekom 2 dana. Nakon hlađenja na sobnu temperaturu, otapalo je upareno. Ostatak je otopljen u mješavini CH₂Cl₂ (100 mL) i HCl (aq, 1 mol dm⁻³, 100 mL). Organski sloj je ispran vodom (2×100 mL), osušen na Na₂SO₄ i uparen do suha. Ostatak nakon uparavanja je otopljen u vrelom metanolu (70 mL), ohlađen do 25 °C i filtriran (za uklanjanje neizreagiranog **P**). Matičnica je uparena, otopljena u vrelom etil-acetatu (nekoliko mL), razrijeđena heksanom (100 mL), ohlađena na 25 °C i filtrirana. Dobiven je čisti bijeli kruti spoj **S** u iskorištenju od 52 % (0,70 g). Spektar ¹H NMR odgovarao je literaturnom.²⁴⁵

3.1.16. Sinteza intermedijera **T** u pripravi soli TMA₂**5**

Spoj **T** (shema 5) pripravljen je prema malo modificiranoj literaturnoj proceduri²³⁴ miješanjem kaliksarena **S** (0,68 g, 0,78 mmol) s Na₂CO₃ (0,66 g, 6,22 mmol) u acetonitrilu (34 mL) na refluksu u atmosferi argona. Nakon 30 minuta miješanja, u reakcijsku smjesu je dodan etil-bromoacetat. Nakon 3 dana otapalo je upareno, a ostatak nakon uparavanja resuspendiran je u CH₂Cl₂ (40 mL) i HCl (aq, 1 mol dm⁻³, 25 mL). Vodeni sloj je ispran s CH₂Cl₂ (20 mL). Spojeni organski slojevi isprani su s HCl (aq, 1 mol dm⁻³, 3×25 mL), osušeni na Na₂SO₄ i upareni do suha. Uljni ostatak otopljen je u etil-acetatu (nekoliko mL) i razrijeđen heksanom (postupno dodavan do početka kristalizacije). Nastala suspenzija ostavljena je u hladnjaku dva dana. Filtracijom su izolirani kristali čistog produkta s iskorištenjem od 43 % (0,35 g). Spektar ¹H NMR odgovarao je literaturnom.²³⁴

3.1.17. Sinteza kaliksarena 5

U otopinu kaliksarena **T** (0,33 g, 0,315 mmol; shema 5) u metanolu (25 mL) dodana je otopina LiOH·H₂O (40 mg, 0,96 mmol) u vodi (6 mL). Reakcijska otopina miješana je 4 dana pri 25 °C. Metanol je uparen, ostatak nakon uparavanja je suspendiran u vodi (50 mL), a dobivena suspenzija je zatim zakiseljena s HCl (aq, 6 mol dm⁻³) do pH 1 i ekstrahirana s CH₂Cl₂ (3×20 mL). Spojeni organski slojevi osušeni su na Na₂SO₄ i upareni. Ostatak nakon uparavanja je otopljen u CH₂Cl₂ (25 mL), nakon čega je dodavan heksan do početka kristalizacije. Filtracijom je izoliran čisti bijeli kruti produkt u iskorištenju od 48 % (0,31 g). Spektar ¹H NMR odgovarao je literaturnom.²³⁴

3.1.18. Sinteza soli TMA₂5

Otopina TMAOH·5H₂O u metanolu (0,0437 mol dm⁻³) pripravljena je i standardizirana potencimetrijski pomoću komercijalne standardne otopine HCl (aq, 0,100 mol dm⁻³). Titracija je izvedena pomoću Titrand 888, Dosino 800 i pH elektrode Metrohm 6.0280.300 (kalibrirane Titrisol® puferima pH = 3, 5, 7 i 9, Merck). Kaliksaren **5** (121 mg, 0,122 mmol) otopljen je u otopini TMAOH·5H₂O (5,59 mL; 2 ekv.). Metanol je uparen, a preostali čisti kruti produkt (iskorištenje od 100 %, 138 mg) homogeniziran je mljevenjem u tarioniku. Produkt je karakteriziran spektroskopijom ¹H NMR (slika D19) i TGA (slika D20).

3.1.19. Sinteza soli TBA₂fum

Priprava tetrabutilamonijevog fumarata provedena je prema malo modificiranoj proceduri poznatoj iz literature.²⁴⁶ U otopinu fumarne kiseline (173,0 mg, 1,49 mmol; S. Aldrich, ≥ 99 %) u metanolu (15 mL) dodana je otopina TBAOH (2,98 mmol; 2,120 mL 40%-tne otopine TBAOH u MeOH proizvođača Across Organics). Komercijalna otopina TBAOH u metanolu standardizirana je prije uporabe u sintezi (slika D21). Dobivena smjesa sonificirana je 5 minuta, tj. do potpunog otapanja. Metanol je zatim uparen, a dobivena sol sušena je u eksikatoru nad P₂O₅ tijekom 24 sata prije uporabe (sušenje uljnom vakuum-pumpom također je isprobano i imalo je isti učinak). Udio TBA₂fum u osušenom bjeličastom uljastom produktu iznosio je 80,0 %. Identitet pripremljene soli potvrđen je spektroskopijom ¹H NMR (slika D22).

3.1.20. Sinteza soli TBA₂mal

Tetrabutilamonijev maleinat sintetiziran je na isti način kao tetrabutilamonijev fumarat. U otopinu maleinske kiseline (79,72 mg, 0,69 mmol; Across Organics, 99 %) u metanolu (15 mL) dodana je otopina TBAOH (1,37 mmol; 0,977 mL 40%-tne otopine TBAOH u MeOH proizvođača Across Organics). Nakon uparavanja i sušenja u vakuumiranom eksikatoru nad P₂O₅ tijekom 3 dana, udio TBA₂mal u dobivenom prozirnom uljastom produktu iznosio je 85,2 % (temeljem odvage, uz pretpostavku 100 %-tnog iskorištenja). Udio TBA₂mal potvrđen je potenciometrijski (slika D24). Identitet pripravljene soli potvrđen je spektroskopijom ¹H NMR (slika D23).

3.2. Fizikalno-kemijska mjerenja

3.2.1. Materijali za istraživanje vezanja aniona

Otopine acetonitrila (MeCN; J. T. Baker, HPLC kvalitete, ≤ 0,05 % vode, i Fluka, HPLC kvalitete, 0,01 % vode) te deuteriranog acetonitrila (Eurisotop, +0,03 % TMS, 99,80 % D, < 0,05 % vode) korištene su bez dodatnog pročišćavanja. Za karakterizaciju kiselosti kaliksarena korištene su dvije baze: 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undek-7-en (DBU; S. Aldrich, 98 %) i 1-etil-2,2,4,4,4-pentakis(dimetilamino)-2λ⁵,4λ⁵-katenadi(fosfazen) (P₂Et; S. Aldrich, >98,0 %). Soli korištene za istraživanje vezanja aniona sadržavale su velike tetraalkilamonijeve katione zbog inertnosti u pogledu ionskog sparivanja te bolje topljivosti soli. Konkretno, korištene su sljedeće soli: TEACl (S. Aldrich, ≥ 98,0 %), TBAHSO₄ (S. Aldrich, ≥ 99,0 %), TBAH₂PO₄ (S. Aldrich, ≥ 99,0 %), TBA₃HP₂O₇ (S. Aldrich, ≥ 97,0 %), TBABzO (S. Aldrich, ≥ 99,0 %), TBAOAc (Merck, 97 %) te TBA₂fumarat i TBA₂maleinat (posljednje dvije soli pripremljene su u okviru ovog rada).

Oznake za eksperimente titracije opisane u nastavku: titrand = **1**, **2**, **3**, titrans = TEACl, TBAHSO₄, TBAH₂PO₄, TBA₃HP₂O₇, TBABzO, TBAOAc, TBA₂fumarat, TBA₂maleinat. U svim slučajevima rezultati titracija grafički su prikazani pomoću OriginPro 2021.

3.2.2. Materijali za istraživanje vezanja ionskih parova

U istraživanju kooperativnosti prilikom vezanja ionskih parova na kaliksaren **1** korištene su sljedeće tvari: NaCl (Carlo Erba, p.a.), TEACl (S. Aldrich, ≥ 98,0 %), NaClO₄ (Fluka, ≥ 98 %), TBAClO₄ (S. Aldrich, ≥ 99,0 %), TBAHSO₄ (S. Aldrich, ≥ 99,0 %), TBAH₂PO₄ (S. Aldrich, ≥ 99,0 %), *tris*(hidroksimetil)aminometan (Merck, EMPROVE® EXPERT PhEur, BP, USP),

HNO₃ (aq, 2 mol dm⁻³), KCl (Gram-Mol, p.a.), NaHSO₄ (Kemika, > 99 %), NaH₂PO₄·H₂O (Kemika, p.a.). Korišten je i acetonitril kao otapalo sa specifikacijama navedenima u odjeljku 3.2.1.

3.2.3. Materijali za istraživanje reakcija heterodimerizacije

U istraživanju reakcija heterodimerizacije korišteni su ureidni kaliksareni **1** i **2** te soli karboksilatnih kaliksarena TMA₂**4** i TMA₂**5**. Korišten je i acetonitril kao otapalo sa specifikacijama navedenima u odjeljku 3.2.1.

3.2.4. Metode za istraživanje vezanja aniona

Spektrometrija ¹H NMR

Spektri ¹H NMR snimljeni su spektrometrima Bruker Avance III HD 400 MHz/54 mm i Bruker Avance Neo 600 MHz/54 mm, opremljenima inverznom širokopojasnom sondom sobne temperature (5 mm PA BBI 1H/D-BB) i inverznom trostrukorezonantnom TCI Prodigy kriosondom (5 mm CPP1.1 TCI 600S3 H&F-CIN-D-05 XT). Svi protonski spektri snimljeni su pri 25,0 °C u 64 K rezoluciji, sa širinom spektra od 20 ppm, parametrom „recycle delay“ u iznosu od 1,0 s te s brojem skenova: 16, 32 ili 64. Kao otapalo korišten je CD₃CN, a TMS je korišten kao unutarnji standard za kemijske pomake protona. Titracije ¹H NMR provedene su bilježenjem promjena spektra u otopinama titranda (*c*₀ = 0,5 do 0,9 mmol dm⁻³ za **1** i **3**; *c*₀ = 0,05 do 0,09 mmol dm⁻³ za **2**, *V*₀ ≈ 0,5 mL) nakon postupnog dodavanja otopina titransa (*c* = 1 mmol dm⁻³ do 0,4 mol dm⁻³, ovisno o sustavu). Eksperimentalni uvjeti za titracije kojima su istraživani procesi (de)protonacije i homokonjugacije detaljno su navedeni u opisu odgovarajućih slika (slike 32–34, 94 i 100). Podatci su obrađeni programom HYPNMR 2008,²⁴⁷ dok su za prikaz rezultata korišteni programi MestReNova i OriginPro 2021.

Izotermna titracijska kalorimetrija

Mikrokalorimetrijska mjerenja provedena su izotermnim titracijskim kalorimetrima Microcal VP-ITC (*V*_{cell} = 1,43 do 1,45 mL) pri 25,0 °C. Promjene entalpije bilježene su tijekom postupnog, automatskog dodavanja otopine titransa (*c* = 0,1 do 0,2 mmol dm⁻³ za **1**, *c* = 0,2 do 0,8 mmol dm⁻³ za **3**, i *c* = 0,07 mmol dm⁻³ za **2**) u otopinu titranda (*c* = 0,8 mmol dm⁻³ do 0,03 mol dm⁻³; ovisno o sustavu). Uvjeti za jednu kompeticijsku ITC titraciju i jednu titraciju vezanu uz homokonjugaciju navedeni su u opisu slika 79 i 95. Svi rezultati korigirani su za toplinske

efekte razrjeđivanja titransa koji su određeni provođenjem eksperimenata razrjeđenja, odnosno dodavanjem titransa u čisto otapalo. Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o volumenu titransa obrađena je programom Microcal OriginPro 7.0 u slučaju direktne titracije, dok su podatci određeni kompeticijskom titracijom, kao i podatci iz titracija gdje su detektirani kompleksi stehiometrije veće od 1:1, obrađeni programom HypDH.²⁴⁸ Za svaki sustav titracija je ponovljena barem 3 puta.

UV spektrofotometrija

Spektrofotometrijske titracije provedene su pri 25,0(1) °C koristeći spektrofotometre Agilent Cary 5000 i Agilent Cary 60 s uređajem za termostatiranje. Spektri titriranih otopina ($c_0 = 0,1$ do $0,2 \text{ mmol dm}^{-3}$ za **1**, $c_0 = 0,05$ do $0,1 \text{ mmol dm}^{-3}$ za **2**, i $c_0 \approx 0,02 \text{ mmol dm}^{-3}$ za **3**; $V_0 = 2,3 \text{ mL}$) snimani su tijekom postupnog dodavanja otopine titransa ($c = 2 \times 10^{-4}$ do $0,02 \text{ mol dm}^{-3}$; ovisno o sustavu) u kvarcnu kivetu (Hellma, Suprasil QX, $l = 1 \text{ cm}$). Apsorbancije su bilježene u intervalima od 1 nm s integracijskim vremenom od $0,2 \text{ s}$. Prikupljeni spektrofotometrijski podatci obrađeni su pomoću programa HypSpec.²⁴⁸

Konduktometrija

Konduktometrijska titracija (detalji na slici 66) je izvedena pomoću MettlerToledo InLab 741-ISM konduktometrijske ćelije ($K_{\text{cell}} = 0,09806 \text{ cm}^{-1}$), kalibrirane standardnom otopinom KCl (Merck, $\kappa = 84,00 \text{ mS cm}^{-1}$) a za mjerenje provodnosti korišten je konduktometar MettlerToledo SevenExcellence. Provodnosti otopina prikupljani su automatski putem programa MettlerToledo EasyDirect svakih 10 s . Vremenski razmak između dva uzastopna dodatka titransa bio je 5 min . Temperatura uzorka držana je stalnom pri 25 °C primjenom termostata (Lauda Ecoline RE 312).

Rentgenska difrakcija na jediničnim kristalima (SCXRD)

Kristali $3 \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ dobiveni su kristalizacijom iz etanola. Mjerenje SCXRD i obrada odgovarajućih podataka tehnički je napravljena na način opisan u odjeljku 3.1.1, uz izuzetak uključivanja “maske otapala” tijekom obrade. Dodatno, najmanje uređene *tert*-butoksi skupine modelirane su s 2 fragmenta okupancije $0,5$, a određivanje položaja atoma vodika iz mape razlika bilo je neuspješno. Dopunski kristalografski podatci za $3 \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ dani su unutar baze CCDC s brojem unosa 2372841.

3.2.5. Metode za istraživanje vezanja ionskih parova

Kompleksiranje alkalijskih kationa

Istraživanje je provedeno mikrokalorimetrijski, a eksperimenti su izvedeni analogno opisanom u odjeljku 3.2.4/ITC. Kao otopina titransa korištena je otopina soli alkalijskog metala ($c = 1,3 \times 10^{-4}$ do $1,5 \times 10^{-3}$ mol dm⁻³, ovisno o istraživanom sustavu), dok je kao otopina titranda korištena otopina kaliksarena **1** ($c = 1$ do 2×10^{-4} mol dm⁻³).

Topljivost i ionsko sparivanje odabranih natrijevih soli u acetonitrilu

Natrijev klorid

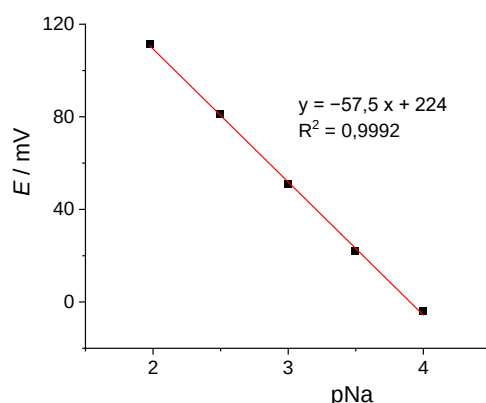
Metoda A

Topljivost NaCl u acetonitrilu određena je na sljedeći način: pripremljene su zasićene otopine NaCl u čistom acetonitrilu i u acetonitrilnim otopinama TEACl ($0,5 \times 10^{-3}$ mol dm⁻³ i 1×10^{-3} mol dm⁻³; 100 mL u staklenoj tikvici) miješanjem (magnetska miješalica) krutog NaCl (u suvišku) tijekom najmanje 24 sata. Zatim je MeCN uparen iz filtrirane (PVDF ACRODISC LC, 0,2 µm) zasićene otopine NaCl poznatog volumena (90 – 95 mL). Upareni ostatak otopljen je u 5 mL Tris/TrisHNO₃ pufera (pH = 9), a pNa vrijednost te otopine određena je potenciometrijski korištenjem svježe kalibrirane (slika 29) staklenu ion-selektivnu elektrodu za Na⁺ (Na-ISE; Metrohm, 6.0501.100). Prije kalibracije, ISE za Na⁺ čuvana je u NaCl (aq, 1 mol dm⁻³). Kao referentna elektroda korištena je Ag/AgCl elektroda (Metrohm, 6.0729.100) punjena otopinom KCl (aq, Tris/TrisHNO₃, pH = 9). Riječ je o standardnoj elektrodi u izvedbi s dvojnim solnim mostom. Koncentracija unutarnje otopine KCl za punjenje elektrode iznosila je 3 mol dm⁻³, a vanjske 1 mol dm⁻³. Obje elektrode bile su spojene na pH metar Metrohm – 913.

Reproducibilnost rezultata topljivosti i pouzdanost očitavanja Na-ISE testirani su korištenjem tri pojedinačne zasićene otopine NaCl (samo u slučaju bez TEACl) i primjenom metode unutarnjeg standarda. U potonjem slučaju, otopina NaCl ($0,0512$ mol dm⁻³) u Tris/TrisHNO₃ puferu (aq, pH = 9) dodavana je uzorku u kumulativnim volumenima: 10 µL, 45 µL i 155 µL; pri čemu je svaki dodatak uzrokovao sukcesivnu promjenu pH vrijednosti od približno 0,5.

U svrhu određivanja produkta topljivosti i konstante ionskog sparivanja NaCl iz ovisnosti topljivosti NaCl o koncentraciji TEACl u MeCN, korišten je alat Solver u okviru programa MS Excel. Pritom je kriterij optimizacije bio izjednačavanje zbroja kvadrata razlika izračunanih i eksperimentalnih vrijednosti za topljivost NaCl (SS , dobivenih pri različitim $c(\text{TEACl})$) s

nulom. Područje pretraživanja smanjeno je postavljanjem ograničenja na optimizirane varijable koristeći eksperimentalne podatke i kemijsku logiku. Korišteni algoritam optimizacije bio je "Standard LSGRG Nonlinear" sa zadanim postavkama: preciznost = 10^{-20} , konvergencija = 10^{-4} , procjena = tangent, pretraživanje = Newton. Kako bi se izbjegao problem računa s malim brojevima, varijabla K_{SI} i objekt optimizacije (SS) pomnoženi su, redom, s 10^9 i 10^{10} .



Slika 29. Kalibracija staklene ion-selektivne elektrode za Na^+ korištenjem kalibracijskih otopina NaCl u Tris/TrisHNO₃ puferu (pH = 9) pri 25 °C.

Metoda B

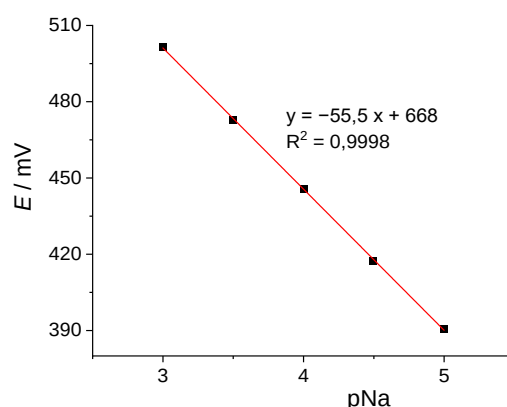
Metoda B uključivala je simultanu potenciometrijsku i turbidimetrijsku titraciju NaClO₄ (1×10^{-4} i 5×10^{-4} mol dm⁻³, $V_0 = 25$ mL) s TEACl (1×10^{-2} mol dm⁻³) u acetonitrilu, pri čemu je ionska jakost održavana stalnom korištenjem TBAClO₄ kao inertnog elektrolita za pripremu otopine NaClO₄.

Za mjerenje pNa korištena je staklena ion-selektivna elektroda za Na^+ (Metrohm, 6.0501.100) u paru s referentnom elektrodom Ag/AgCl (Metrohm, 6.0729.100), napunjenom otopinom TEACl ($0,01$ mol dm⁻³, u CH₃CN) u unutarnjem i vanjskom prostoru za punjenje, pri čemu je elektroda kondicionirana najmanje 24 sata u otopini identičnoj punjenju elektrode. Obje elektrode bile su spojene na pH metar Metrohm – 913. Prije svake titracije Na-ISE je kalibrirana pomoću otopina NaCl poznatih koncentracija (slika 30). U nekim titracijama NaClO₄ s TEACl, titrans je dodavan pomoću automatskog titratora (250 µL; Hamilton, Autodilutor Microlab 500), dok je u drugim slučajevima titrans dodavan ručno baždarenim štrcaljkama (10 – 50 µL).

Taloženje NaCl tijekom titracije NaClO₄ s TEACl praćeno je i mjerenjem zamućenosti uzoraka. Za ovu svrhu, optička sonda s vlaknima (Cary 60, Agilent) uronjena je u otopinu koja se nalazila u termostatiranoj (25,0(1) °C) titracijskoj ćeliji, a parametri snimanja su postavljeni

na: $\Delta\lambda = 5$ nm, prosječno vrijeme = 0,2 s, razmak između mjerenja = 0,5 do 2 minute (ovisno o učestalosti dodavanja titransa).

Kriterij optimizacije u metodi B bila je izjednačenost zbroja kvadrata razlika između izračunanih i eksperimentalnih vrijednosti za pNa (za svaku točku titracije) s nulom. Postavke za alat Solver bile su identične onima navedenima za metodu A. Kako bi se zaobišao problem u računanju s malim brojevima, varijable s i K_{SI} te objekt optimizacije (SS) pomnoženi su, redom, sa 10^5 , 10^9 i 10^4 .



Slika 30. Kalibracija staklene ion-selektivne elektrode za Na^+ korištenjem kalibracijskih otopina NaClO_4 ($1,00 \times 10^{-5}$ do $1,00 \times 10^{-3}$ mol dm^{-3}) u TBAClO_4 ($1,00 \times 10^{-2}$ mol dm^{-3} , sln u CH_3CN) pri 25 °C.

Natrijev hidrogensulfat

Plamena AES

Zasićena otopina NaHSO_4 u MeCN pripremljena je stavljanjem NaHSO_4 (sušenog 4 h pri 115 °C prije upotrebe radi uklanjanja vode) u dvije mikroeprovete (Eppendorf), pri čemu je svaka napunjena s 1,75 mL MeCN. Mikroeprovete su stavljene na Hettich Benelux tresilicu tijekom 3 dana. Dobivene suspenzije zatim su filtrirane (PVDF ACRODISC LC, 0,2 μm). Alikvot filtriranih spojenih otopina (3,00 mL) prenesen je u malu (10 mL) staklenu čašicu, koja je zatim stavljena u sušionik na 1 h pri 115 °C radi uparavanja MeCN. Ostatak u čašici zatim je otopljen (uz sonifikaciju) u 5,00 g MiliQ vode, a otopina je analizirana plamenim fotometrom (Buck, PFP-7). Fotometar je kalibriran pomoću standardnih otopina natrija za raspon 1 – 10 ppm. Pripremljena otopina NaHSO_4 razrijeđena je 10 puta kako bi ušla u kalibracijski raspon (konačni rezultat = 1,6 ppm).

Metoda C

Vodljivost tijekom titracije NaClO_4 s TBAHSO_4 (količine dane u opisu slike 120) mjerena je pomoću konduktometrijske ćelije MettlerToledo InLab 741-ISM ($K_{\text{cell}} = 0,09806 \text{ cm}^{-1}$) spojene na konduktometar MettlerToledo SevenExcellence. Konduktometrijska ćelija prethodno je kalibrirana standardnom otopinom KCl (Merck, $\kappa = 84,00 \text{ mS cm}^{-1}$). Podatci o vodljivosti prikupljeni su automatski (svakih 10 sekundi) pomoću programa MettlerToledo EasyDirect. Otopina titransa (TBAHSO_4) dodavana je svakih 10 minuta u alikvotima od $240 \mu\text{L}$ korištenjem uređaja Hamilton Autodilutor Microlab 500 opremljenog baždarenom štrcaljkom ukupnog volumena $250 \mu\text{L}$ (Hamilton) i odgovarajućim upravljačkim programom (ML 500). Temperatura uzorka održavana je konstantnom pri $25,0(1)^\circ\text{C}$ pomoću termostata Lauda Ecoline RE 312.

Metoda D

Korišten je isti eksperimentalni postav i isti način obrade podataka kao i u ITC istraživanju opisanom u odjeljku 3.2.4/ITC. Acetonitrilna otopina TBAHSO_4 ($c = 0,5 \text{ mmol dm}^{-3}$) korištena je kao titrand, dok je kao titrans korištena otopina NaClO_4 ($c = 7,5 \text{ mmol dm}^{-3}$) u istom otapalu.

Natrijev dihidrogenfosfat

Metoda E

Ovdje je korišten isti postupak kao i za metodu A. Jedina razlika bila je u sastavu korištenih soli: $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ (umjesto NaCl; prije upotrebe sušen 4 h pri 180°C radi uklanjanja vode) i TBAH_2PO_4 (umjesto TEACl).

Metoda F

Ovdje je korišten isti postupak kao i za metodu B. Jedine razlike bile su: 1) identitet soli korištene u ulozi titransa: TBAH_2PO_4 (umjesto TEACl), 2) koncentracija otopine NaClO_4 : osim onih navedenih u metodi B, korištena je i koncentracija od $1 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$.

Kooperativnost pri vezanju natrijevih ionskih parova na kaliksaren 1

Izotermna titracijska kalorimetrija

Korišten je analogni eksperimentalni postav i način obrade kao i u ITC istraživanju opisanom u odjeljku 3.2.4/ITC, uz modifikaciju sastava otopina. Kao titrand je korištena otopina **1** s NaClO_4 ($n/n = 1$, $c = 0,2 \text{ mmol dm}^{-3}$) u MeCN, dok kao titransi upotrijebljene otopine TEACl i TBAH_2PO_4 (obje s $c = 3,8 \text{ mmol dm}^{-3}$).

UV spektrofotometrija

Korišten je analogni eksperimentalni postav i način obrade podataka kao i u istraživanju opisanom u odjeljku 3.2.4/UV, uz modifikaciju sastava otopina. Otopina **1** s NaClO_4 ($n/n = 1$) u MeCN ($c \approx 0,2 \text{ mmol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,2 \text{ mL}$) korištena je kao titrand, dok su kao titrans korištene otopine TEACl (5 mmol dm^{-3}) ili TBAHSO_4 ($0,1 \text{ mol dm}^{-3}$).

Spektrometrija ^1H NMR

Korišten je analogni eksperimentalni postav i način obrade podataka kao i u istraživanju opisanom u odjeljku 3.2.4/NMR. U ulozu titranda korištena je otopina kaliksarena **1** s NaClO_4 ($n/n = 1$, $c_0 = 0,2 - 0,9 \text{ mmol dm}^{-3}$ ovisno o sastavu titransa, $V_0 \approx 0,5 \text{ mL}$) u MeCN. Kao titrans korištene su sljedeće acetonitrilne otopine: TEACl (7 mmol dm^{-3}), TBAHSO_4 ($0,37 \text{ mol dm}^{-3}$) i TBAH_2PO_4 (15 mmol dm^{-3}).

Simulacije molekulske dinamike

Simulacije molekulske dinamike provedene su pomoću paketa GROMACS^{249–255} (verzija 2022.5). Intramolekulske i nevezne intermolekulske interakcije modelirane su unutar polja sila Charmm36.²⁵⁶ Kaliksaren **1** i njegovi kompleksi s Na^+ i/ili Cl^- solvatirani su u kubičnim kutijama ($a = 6,5 \text{ nm}$) koje su sadržavale 3181 – 3183 molekule acetonitrila, uz primjenu periodičnih rubnih uvjeta. Koncentracija otopljenih tvari u takvoj kutiji iznosila je $6 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$. Kutije s otapalom uravnotežene su prije dodatka kaliksarena (odnosno njegovog ionskog kompleksa), pri čemu je gustoća otapala nakon ekvibracije u svim slučajevima bila unutar 2 % eksperimentalne vrijednosti. Tijekom simulacija sustava koji su uključivali kaliksaren i Na^+ ili Cl^- , kutija nije bila neutralizirana. Kaliksaren (ionski kompleks) je inicijalno postavljen u središte kutije. U svim simulacijama provedeni su sljedeći koraci: minimizacija energije, NVT ekvibracija (298,15 K, trajanje = 100 ps, vremenski korak = 1 fs, V -rescale algoritam,²⁵⁷

vremenska konstanta = 0,1 ps) i NpT ekvibracija (1 bar, trajanje = 200 ps, vremenski korak = 1 fs, C -rescale algoritam,²⁵⁸ vremenska konstanta = 2 ps), nakon čega je slijedila simulacija molekulske dinamike u NpT uvjetima tijekom 50 ns. Verletov algoritam²⁵⁹ korišten je s vremenskim korakom od 1 fs. Granični radijus za nevezne van der Waalove i Coulombove interakcije kratkog dosega iznosio je 1,5 nm. Coulombove interakcije dugog dosega obrađene su Ewaldovom metodom implementiranom u PME (Particle Mesh Ewald) postupku.²⁶⁰ Temperatura i tlak tijekom simulacije održavani su konstantnima koristeći gore navedene vrijednosti i algoritme. Podatci o strukturi i energiji prikupljeni su svakih 1 ps. Prikazi struktura kaliksarena **1** i njegovih ionskih kompleksa izrađeni su pomoću softvera VMD.²⁶¹

Odabrani su sljedeći kriteriji za definiranje koordinacije: a) koordinirajući atomi kisika za Na^+ identificirani su uvjetima $d(\text{O}-\text{Na}^+) < 3 \text{ \AA}$ i $0^\circ < \angle(\text{C}-\text{O}-\text{Na}^+) < 180^\circ$, b) koordinirajuće NH skupine za Cl^- definirane su uvjetima $d(\text{NH}-\text{Cl}^-) < 2,9 \text{ \AA}$ i $90^\circ < \angle(\text{N}-\text{H}-\text{Cl}^-) < 180^\circ$, c) intramolekulske vodikove veze karakterizirane su uvjetima $d(\text{NH}-\text{O}) < 3,2 \text{ \AA}$ i $90^\circ < \angle(\text{N}-\text{H}-\text{O}) < 180^\circ$. Distribucija koordinacijskih udaljenosti i kutova za Na^+ i Cl^- , dobivena iz MD simulacija za Na1^+ i 1Cl^- , prikazana je na slici D44. Reprezentativne molekulske strukture najzastupljenijih klastera slobodnog kaliksarena i njegovih ionskih kompleksa, klasificiranih prema inkluziji otapala i obrascu koordinacije iona, određene su analizom glavnih komponenti (PCA) na koordinacijskoj matrici.

Koordinacijska matrica uključivala je: 1) udaljenosti između amidnih kisika i NH skupina obiju ureidnih skupina, kao i udaljenosti između ureidnih atoma kisika i ureidnih NH skupina (za **1**, Na1^+ , 1Cl^- i Na1Cl), 2) udaljenosti između Cl^- i NH skupina obiju ureidnih skupina (za 1Cl^- i Na1Cl), 3) udaljenosti između Na^+ i eterskih, amidnih i ureidnih kisika (za Na1^+ i Na1Cl). Za svaku gore navedenu udaljenost, odgovarajući kutovi (anion/kation/kisik – $\text{NH}/\text{CO}/\text{NH}$ – $\text{NH}/\text{CO}/\text{NH}$) također su uključeni u koordinacijsku matricu. Strukture najbližije centroidima najzastupljenijih klastera u prostoru definiranom s prve tri glavne komponente odabrane su kao reprezentativne strukture.

3.2.6. Metode za istraživanje reakcija heterodimerizacije

Spektrometrija ^1H NMR

Korišten je isti eksperimentalni postav i isti način obrade podataka kao i u istraživanju opisanom u odjeljku 3.2.4/NMR. Kao titrand korištena je otopina kaliksarena **1** ili **2** ($c_0 = 6 \times 10^{-5} - 7 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 \approx 0,5 \text{ mL}$) u MeCN. Kao titrans korištena je acetonitrilna otopina TMA₂**4** ili TMA₂**5** ($c = 4 \times 10^{-4} - 9 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$). Detaljni eksperimentalni uvjeti za (de)protonacijske eksperimente dostupni su u opisu slika 148 i 149.

Izotermna titracijska kalorimetrija

Korišten je isti eksperimentalni postav i način obrade podataka kao i u ITC istraživanju opisanom u odjeljku 3.2.4/ITC, uz modifikaciju sastava otopina. Kao titrandi korištene su otopine **1** ili **2** ($c = 6,5 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ do $6 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN, dok su kao titransi upotrijebljene otopine TMA₂**4** ili TMA₂**5** ($c = 6 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ do $1 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$). Detaljni uvjeti za kompeticijsku ITC titraciju opisani su na slici 137.

UV spektrofotometrija

Korišten je isti eksperimentalni postav i način obrade podataka kao i u istraživanju opisanom u odjeljku 3.2.4/UV, uz modifikaciju sastava otopina. Otopina **1** ili **2** u MeCN ($c_0 = 6 \times 10^{-5}$ do $2 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,3 \text{ mL}$) korištena je kao titrand, dok su kao titrans korištene otopine TMA₂**4** ili TMA₂**5** ($c = 6 \times 10^{-4}$ do $5 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$).

Konduktometrija

Korišten je eksperimentalni postav vrlo sličan onome iz istraživanja opisanog u odjeljku 3.2.4/Konduktometrija, uz modifikaciju sastava otopina. U ovom slučaju korištene su otopine **2** i TMA₂**4** u MeCN pri uvjetima navedenima uz sliku 146a.

Spektrometrija masa

HRMS analize napravljene su na spektrometru masa Q Exactive™ Plus Hybrid Quadrupole-Orbitrap™ (elektrosprej ionizacija).

DOSY-NMR

Sljedeće otopine (i njihove mješavine; slika 146b) pripravljene su za mjerenja DOSY-NMR: **2** u CD₃CN (6×10⁻⁵ mol dm⁻³) i TMA₂**4** u CD₃CN (5×10⁻⁴ mol dm⁻³). Spektar ¹H NMR DOSY snimljen je pomoću spektrometra Bruker Avance Neo 600 MHz/54 mm NMR koristeći dstebpgp3s pulsnu sekvencu s kompenzacijom konvekcije. Eksperimentalni parametri uključivali su 64 skeniranja za svaki gradijentni korak, linearni gradijent od 32 koraka u rasponu od 5 do 95 % (u jednakim koracima kvadrata gradijenta), 16K kompleksnih točaka podataka, vrijeme difuzije od 60 ms (Δ), trajanje gradijenta od 1,4 ms (δ) te odgodu zbog vrtložnih struja (eng. *eddy current delay*) od 5 ms. Spektri su obrađeni primjenom softvera Dynamics Center 2.7.4 tvrtke Bruker Biospin GmbH, Njemačka. Difuzijski koeficijenti (D) procijenjeni su modeliranjem intenziteta signala korištenjem funkcije:

$$f(x) = I_0 \cdot e^{-D \cdot x^2 \cdot \gamma \cdot \delta \cdot \left(\Delta - \frac{\delta}{3}\right)} \cdot 10^4 \quad (\text{E1})$$

gdje je γ jednako 26 752 rad G⁻¹ s⁻¹.

3.2.7. Materijali i metode za istraživanje vezanje srebra(I) na tioureidni kaliksaren

U svrhu istraživanja vezanja srebra(I) na tioureidni kaliksaren korišten je AgClO₄·H₂O (S. Aldrich, p.a.). Pritom je istraženo i kompleksiranje drugih kationa metala (Li⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Cd²⁺) s kaliksarenima **2** i **3** za što su korištene sljedeće soli (S. Aldrich, p.a.): LiClO₄, KClO₄, Ca(ClO₄)₂·4H₂O, Mg(ClO₄)₂, Cd(ClO₄)₂·xH₂O ($w(\text{Cd}) = 27,3 \%$, prema EDTA-metodi iz CoA). Sve korištene metode (UV/Vis spektrofotometrijske, ITC, konduktometrijske i titracije ¹H NMR te DOSY-NMR) tehnički su izvedene na način opisan u prethodnim dijelovima poglavlja Eksperimentalni dio, dok su koncentracije tvari navedene u opisima slika s rezultatima odgovarajućih eksperimenata (poglavlje 4.4).

§ 4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Vezanje aniona

4.1.1. Sinteza i karakterizacija receptora

Sinteza derivata kaliks[4]arena **1** (shema 4) započela je uvođenjem dviju etil-ftalimidnih skupina na distalne pozicije užeg oboda *p*-tert-butilkaliks[4]arena (**P**).^{25,36,74,240} Na preostale dvije hidroksilne skupine kaliks[4]arena ugrađeni su jednostavni tercijarni amidi nukleofilnom supstitucijom s 2-bromo-*N,N*-dietilacetamidom, prema poznatoj proceduri.²⁴¹ Ftalimidne skupine na dobivenom kaliks[4]arenu **P3** reducirane su pomoću hidrazina, čime je pripravljen diaminski spoj **P4**. Nukleofilnom adicijom **P4** na dvije molekule fenilizocijanata sintetiziran je željeni receptor koji sadrži dvije feniluree i dvije tercijarne amidne skupine, uz ukupno iskorištenje od 33 %.

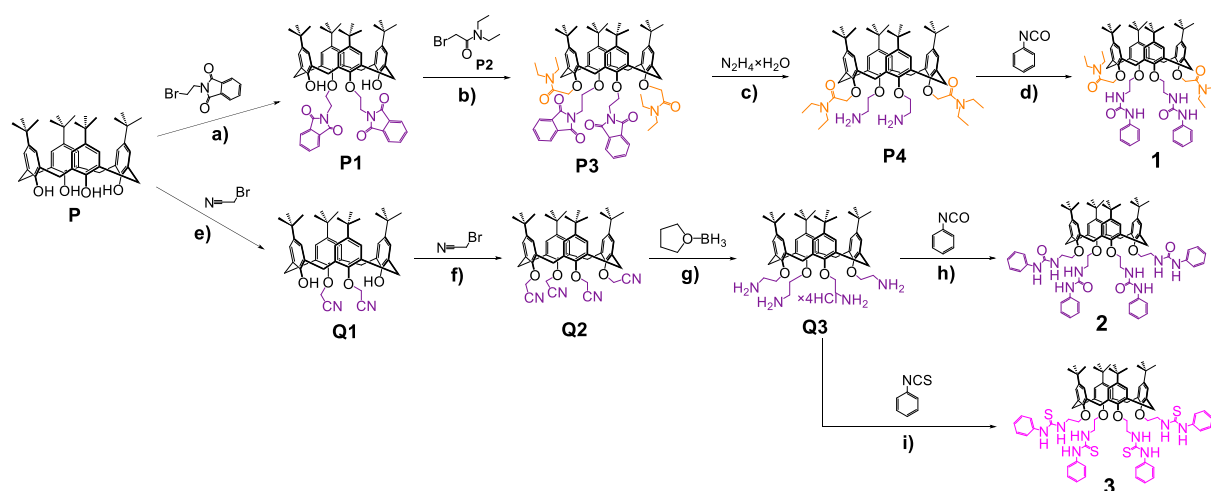
Drugi makrocikl (**2**, shema 4) sintetiziran je poznatim metodama uz nekoliko modifikacija (Eksperimentalni dio). Prvo su dvije cijanometoksi skupine uvedene na pozicije 1 i 3 početnog kaliks[4]arena **P** formiranjem eterskih veza (spoj **Q1**).²⁴² Primjenom jače baze (NaH umjesto K₂CO₃) i korištenjem drugačijeg otapala (DMF umjesto MeCN), druge dvije fenolne skupine na **Q1** obogaćene su cijanometoksi skupinama.²⁴³ Redukcija nitrilnih skupina do amina na kaliks[4]arenu **Q2** ostvarena je pomoću BH₃–THF kompleksa.²⁴³ Dobivena tetraamino-tetrahidrokloridna sol kaliks[4]arena (**Q3**) pretvorena je u tetraureidni derivat kaliks[4]arena nukleofilnom adicijom na fenilizocijanat uz ukupno iskorištenje od 9 %.

Sinteza tiourednog derivata kaliksarena **3** (shema 4) provedena je na način jednak sintezi receptora **2**, samo što je u posljednjem koraku (od **Q3** do **3**) kao reagens korišten fenil izotocijanat umjesto fenilizocijanata.

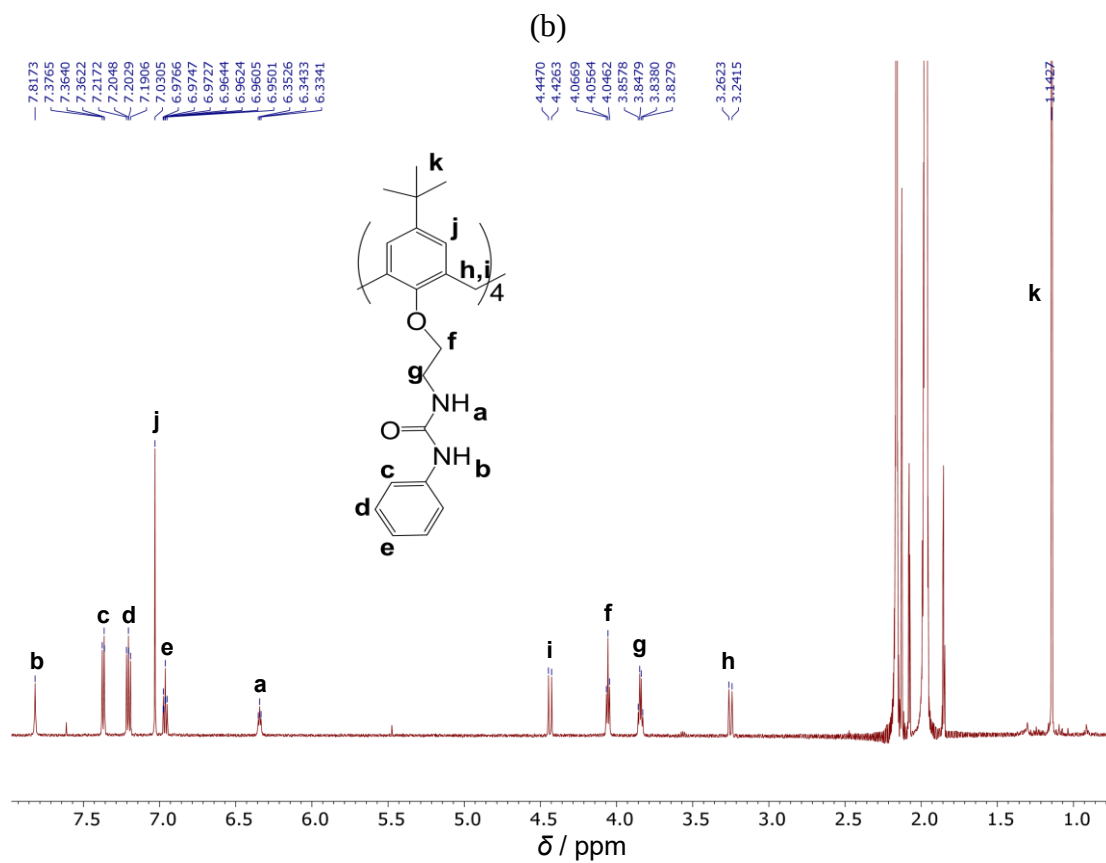
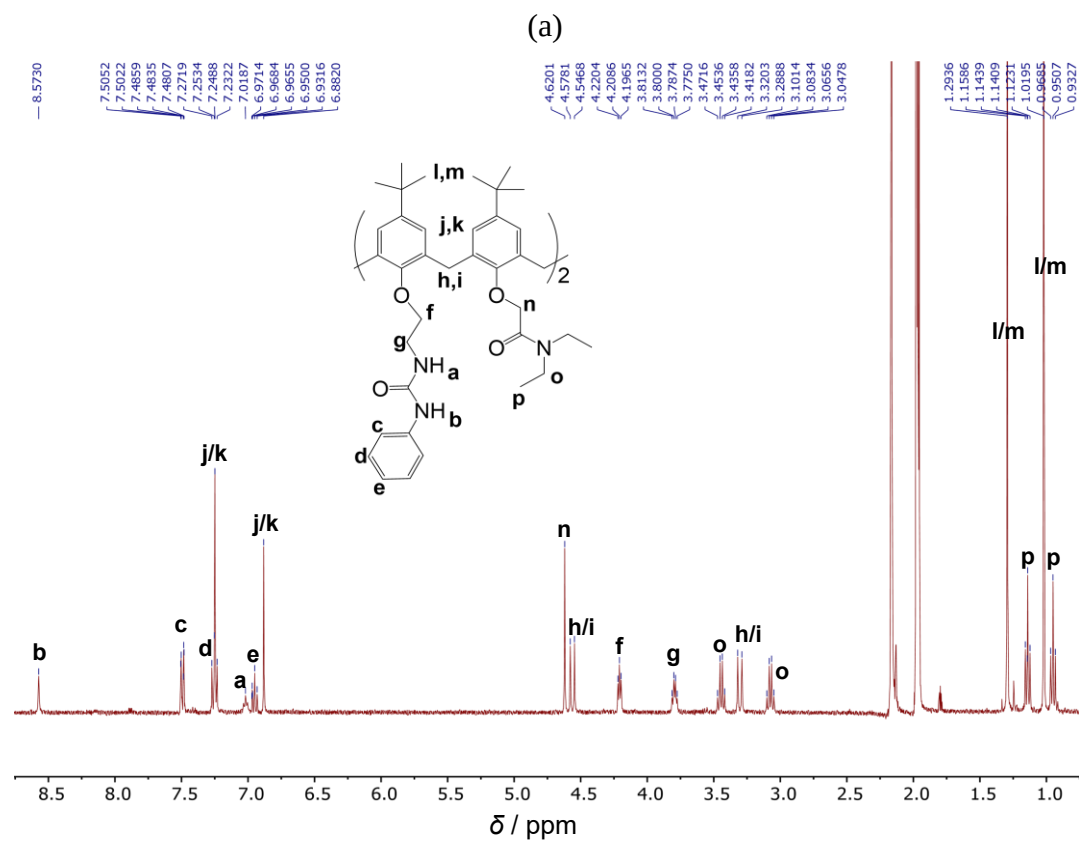
Strukture receptorskih molekula, **1**, **2** i **3**, potvrđene su korištenjem tehnika HRMS i NMR (slike D5–D10). Spektri ¹H NMR u potpunosti su odgovarali očekivanoj konformaciji stošca za sva tri receptora. Struktura kaliks[4]arena **1** i **3** potvrđena je difrakcijom rentgenskih zraka na monokristalu (slike D11 i D12). Kristali obaju receptora pripravljeni su sporim isparavanjem otapala (MeCN u slučaju spoja **1**, EtOH u slučaju spoja **3**) iz otopine receptora.

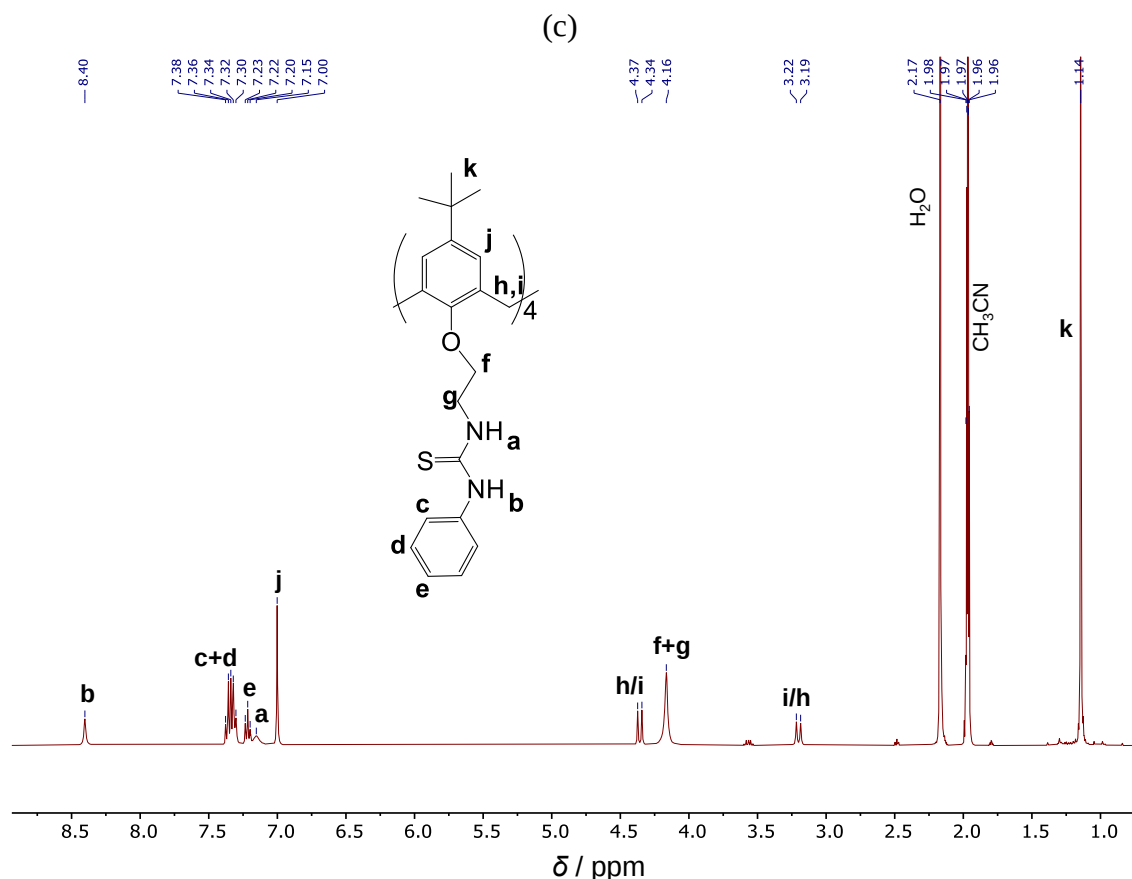
Topljivosti kaliks[4]arena **1** i **2** u acetonitrilu pri 25 °C izmjerene su spektrofotometrijski (slika D25, tablica D6). Tetrafenilureidni makrocikl **2** je manje topljiv [$(7,53 \pm 0,04) \times 10^{-5}$ mol

dm^{-3}] od difenilureidnog receptora **1** $[(7,50 \pm 0,08) \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}]$ u ispitivanom otapalu. Općenito opažanje smanjenja topljivosti kaliksarena u nepolarnim otapalima (kloroformu, ksilenu i mesitilenu) s povećanjem brojem ureidnih skupina navodi i Rebek u revijalnom radu o kaliksarenskim kapsulama, iskazujući pritom potrebu za obogaćivanjem tih kaliksarena alkiliranim aromatskim skupinama radi povećanja njihove topljivosti.¹¹⁷ S druge strane, tetratioureidni kaliksaren **3** se pokazao barem 100 puta topljivijim od tetraureidnog analoga, što je vjerojatno posljedica manje polarnosti tioureidne skupine, ali i razlike u strukturi kristala spojeva **2** i **3**, kao i intramolekulskim vodikovim vezama u kristalu i otopini. Ovaj zaključak proizlazi iz eksperimenta ovisnosti spektra ^1H NMR o koncentraciji (slika D26), koji je ujedno pokazao da ne dolazi do samoudruživanja receptora **3** u acetonitrilu. Naime, u koncentracijskom području $5 \times 10^{-5} - 8 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, promjene kemijskih pomaka bile su manje od 0,01 ppm. Asignacije signala protona za tri istraživana receptora prikazane su na slici 31. S obzirom na znatno manju topljivost kaliksarena **1** i **2** u odnosu na **3**, razumljiv je i opaženi izostanak samoudruživanja za receptore **1** i **2**. Možda i dolazi do samoudruživanja molekula receptora **1**, kao i do samoudruživanja molekula receptora **2**, međutim, topljivost tih samoudruženja je preniska da bi ona bila vidljiva u otopljenom obliku.



Shema 4. Sinteza (tio)ureidnih derivata kaliks[4]arena. Uvjeti i iskorištenja: a) K_2CO_3 , suhi MeCN, refluks, 3 dana (84 %), b) K_2CO_3 , suhi MeCN, refluks, 60 h (56 %), c) EtOH, refluks, 3 h (100 %), d) DCM, 25 °C, 5 h (70 %), e) K_2CO_3 , suhi MeCN, refluks, 6 h (51 %), f) NaH, suhi DMF, 75 °C, 30 h (43 %), g) suhi THF, refluks, 16 h (73 %), h) DIPEA, suhi DCM, 25 °C, 2 dana (57 %), i) DIPEA, suhi DCM, 25 °C, 29 h (36 %).





Slika 31. Asignacija signala u spektrima ^1H NMR receptora a) **1** (400 MHz), b) **2** (600 MHz) i c) **3** (400 MHz) u CD_3CN pri 298 K.

4.1.2. Kiselošć receptora

Prije istraživanja vezanja aniona u acetonitrilu bilo je potrebno istražiti kiselošć receptora u tom otapalu radi ispravne obrade podataka, tj. kako bi se razmotrila mogućnost prijenosa protona. Disocijacija protona kod ovdje pripremljenih (tio)ureidnih derivata kaliksarena karakterizirana je titracijama ^1H NMR (i UV) s odgovarajućim organskim bazama. Odabir odgovarajuće organske baze za svaki receptor napravljen je prema sljedećim kriterijima: malo spektralno preklapanje između baze i receptora, izostanak kompleksiranja između baze i receptora (neovisno o protonacijskom stanju) te prikladna $\text{p}K_{\text{a}}$ vrijednost protonirane baze (baza dovoljno jaka za deprotonaciju uree, ali ne toliko jaka da proces prijenosa protona bude kvantitativan). Organska baza koja je omogućila karakterizaciju kiselošć makrocikla **1** bila je fosfazenska baza P_2Et ,²⁶² dok je disocijacija prva dva protona makrocikla **2** i **3** ispitana titracijom s 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-enom (DBU) (tablica 4).

Dodavanje P₂Et baze u otopinu spoja **1** u CD₃CN izazvalo je povećanje kemijskih pomaka ureidnih protona uz popratno širenje signala i smanjenje njihovog intenziteta (slika 32). Posljednje je opažanje u skladu s očekivanom disocijacijom protona, ali je istovremeno i onemogućilo kvantitativno razmatranje ureidnih signala. Ipak, kemijski pomaci ostalih protona mogli su se koristiti za multivarijatnu regresijsku analizu pomoću programa HYPNMR²⁴⁷ (slika 32b,c, tablica D7). Detalji modeliranja opisani su potpoglavlju *Rješenje problema velikih iznosa protonacijskih konstanti*. Najveći pomaci tijekom deprotonacije spoja **1** primijećeni su za arilne i *N*-etilne (NCH₂CH₂) protone, što sugerira da je uklanjanje protona značajno utjecalo na konformaciju kaliksarena **1**, vjerojatno zbog narušavanja intramolekulskih vodikovih veza. Deprotonacija protona NH_a tijekom titracije **1** s P₂Et također je potkrijepljena promjenom multipliciteta signala protona skupine OCH₂CH₂N iz kvarteta u triplet (slika 32). Dobivene pK_a vrijednosti za dva najkiselija protona spoja **1** (tablica 4) ukazuju na to da čak ni tipični bazični anioni u MeCN, poput acetata ili benzoata, nisu sposobni deprotonirati spoj **1**. Drugim riječima, nije potrebno uključiti reakciju prijenosa protona pri obradi podataka dobivenih titracijom kaliksarena **1** spomenutim anionima.

Tablica 4. pK_a vrijednosti (tio)ureidnih kaliksarena **1**, **2** i **3** u MeCN pri 25 °C određene titracijama s organskim bazama poznatih pK_a vrijednosti.^{183,262,263,a}

makrocikl (M)	referentna baza (pK _a)	pK _{a1} (M/M ⁺ , MeCN)	pK _{a2} (M ⁻ /M ²⁻ , MeCN)
1	P ₂ Et (32,94) ^b	32,8(3) ^d	31,8(3) ^d
2	DBU (24,34) ^c	24,7(7) ^d	25,4(3) ^d
3	DBU (24,34) ^c	22,84(4) ^d	24,28(4) ^d
		22,49(7) ^e	24,26(1) ^e

^a Standardna devijacija dana je u zagradama.

^b P₂Et = 1-etil-2,2,4,4,4-pentakis(dimetilamino)-2λ⁵,4λ⁵-katenadi(fosfazen)

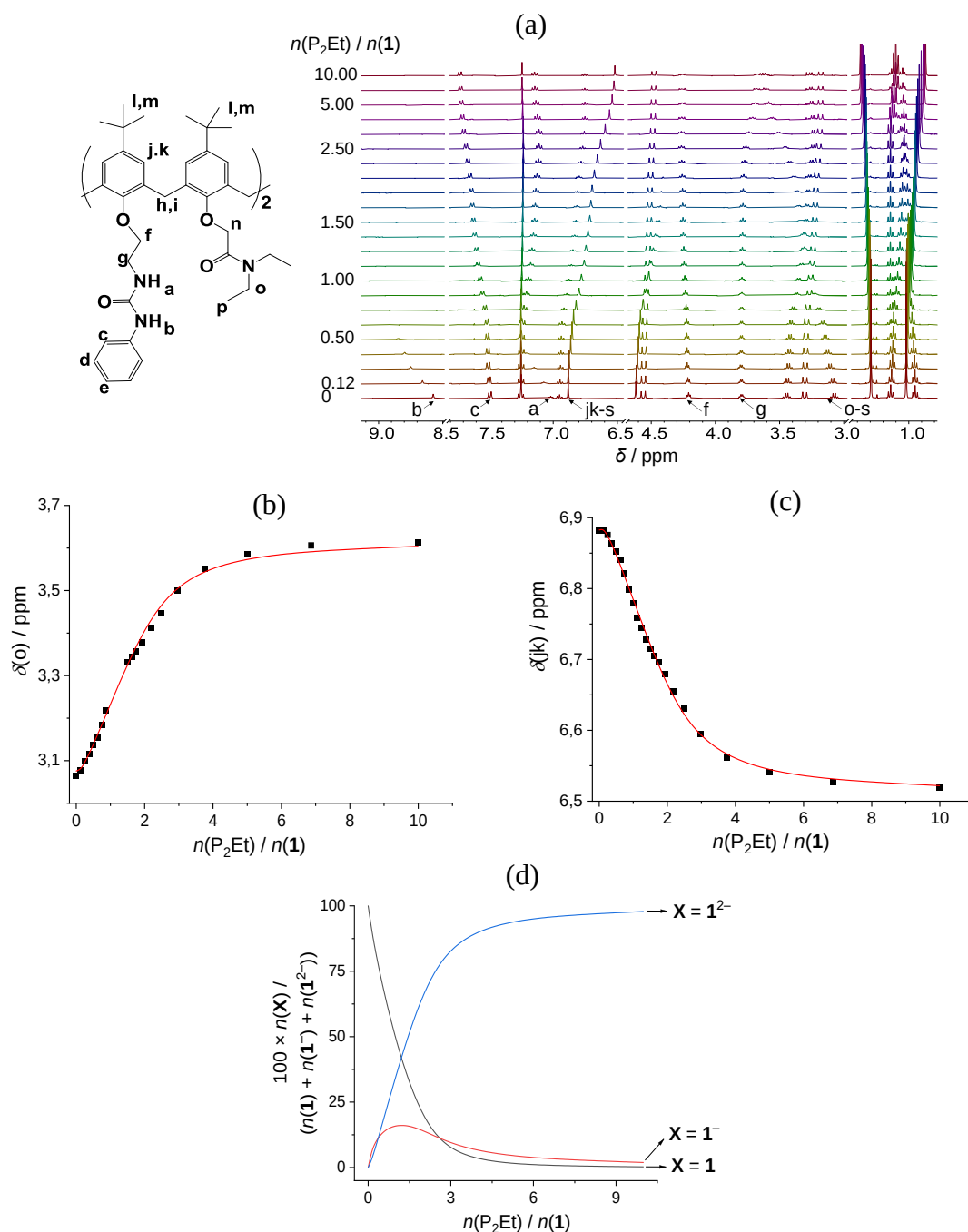
^c DBU = 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en

^d Određeno titracijama ¹H NMR.

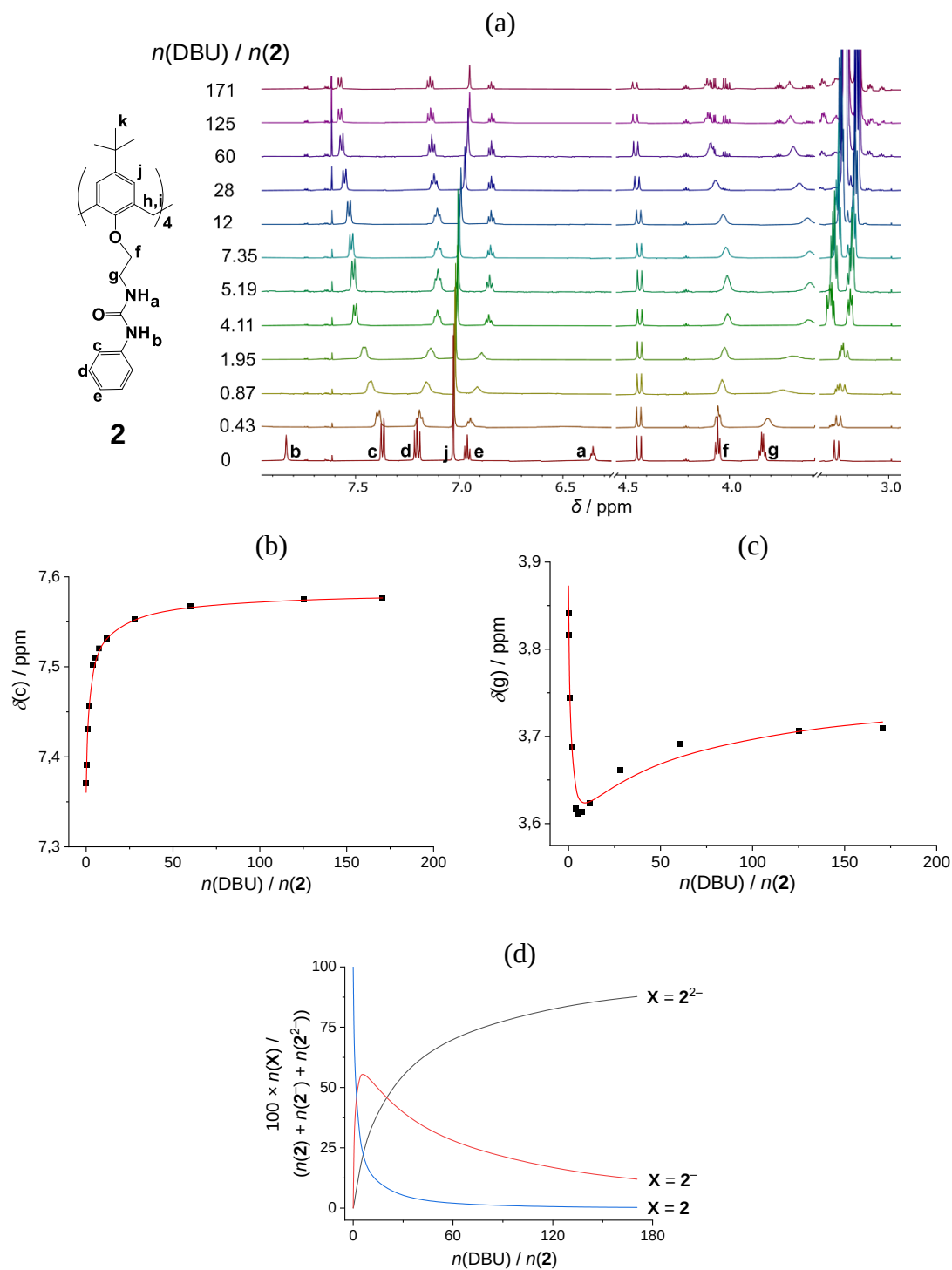
^e Određeno UV titracijama.

Prve dvije pK_a vrijednosti spoja **2** određene su titracijom ¹H NMR korištenjem DBU kao baze (tablica 4). Najznačajnije promjene kemijskih pomaka zabilježene su za dva *orto*-fenilna protona te za protone iz skupine OCH₂CH₂N (slika 33a). Obradom odgovarajućih titracijskih krivulja kvantitativno je okarakteriziran proces deprotonacije kaliksarena **2**. Tijekom titracije spoja **2** s DBU (*n*(DBU)/*n*(**2**) = 0,5 – 2) također je zabilježeno širenje nekoliko protonskih signala. Navedeno je opažanje najvjerojatnije posljedica srednje brze (s obzirom na vremensku skalu NMR) kemijske izmjene tijekom prve deprotonacije kaliksarena u usporedbi s drugom.

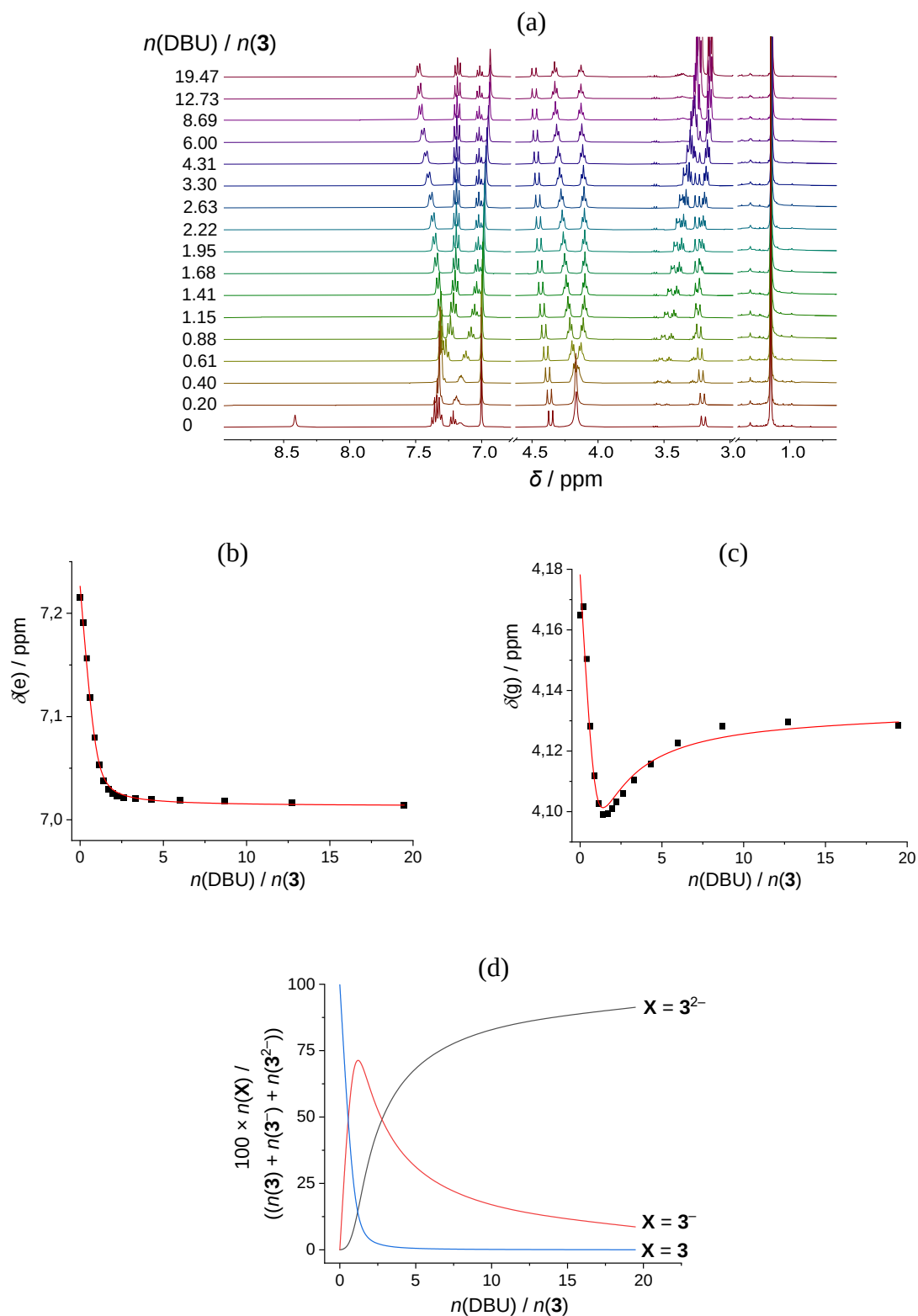
Dobivene pK_a vrijednosti za spoj **2** bile su približno 25, što implicira da se prijenos protona između receptora i aniona ne bi trebao očekivati ako se anion ne koristi u velikom suvišku ($\Delta pK_a = 2,5$ za **2** u odnosu na AcOH).



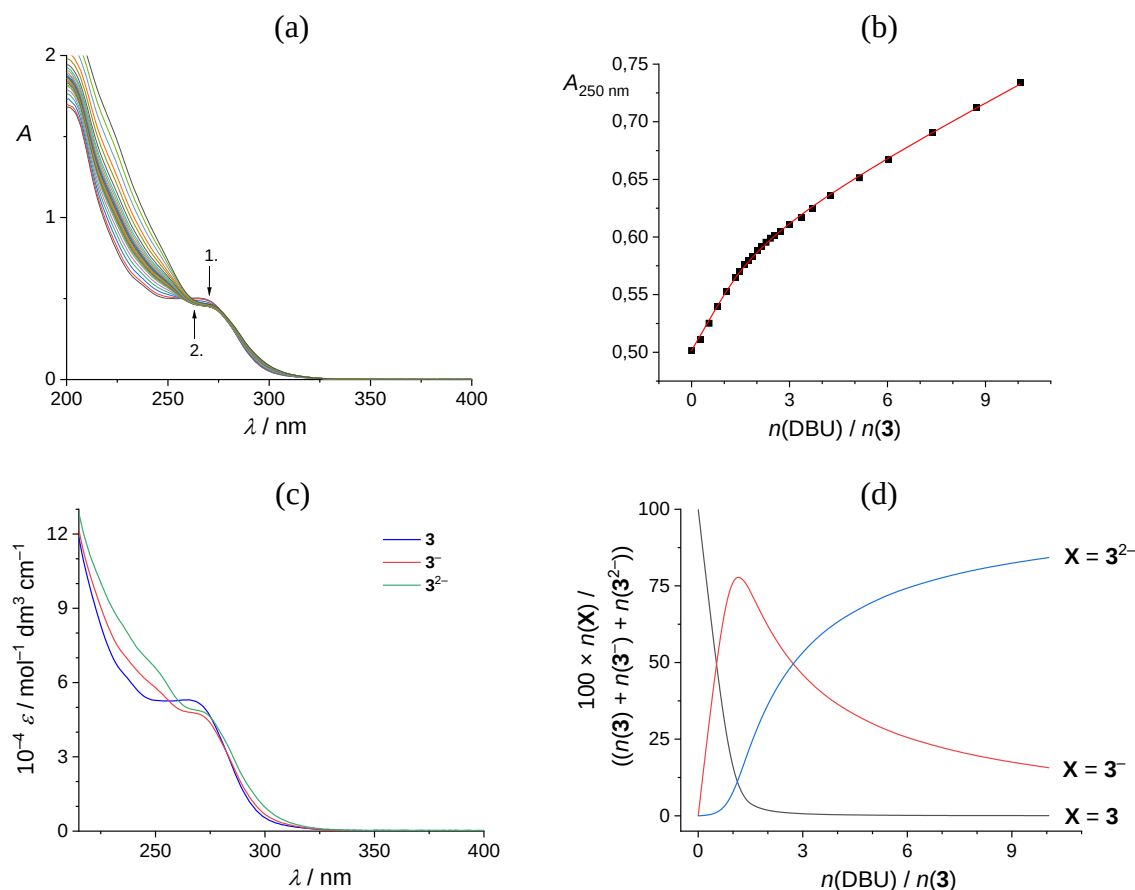
Slika 32. Titracija 1H NMR kaliksarena **1** ($c = 8,00 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 500 \mu\text{L}$) s P_2Et ($c = 1,25 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u CD_3CN pri 25°C . b), c) Eksperimentalni (■) i izračunani (—) kemijski pomaci odabranih protona spoja **1**. d) Distribucija protonacijskih oblika spoja **1** tijekom titracije.



Slika 33. a) Titracija ^1H NMR kaliksarena **2** ($c = 6,94 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 500 \mu\text{L}$) s DBU ($c = 7,50 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u CD_3CN pri 25°C . b), c) Eksperimentalni (■) i izračunani (—) kemijski pomaci odabranih protona spoja **2**. d) Distribucija protonacijskih oblika spoja **2** tijekom titracije.



Slika 34. a) Titracija ^1H NMR kaliksarena **3** ($c = 6.62 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 450 \mu\text{L}$) s DBU ($c = 6.69 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u CD_3CN pri 25°C . b), c) Eksperimentalni (■) i izračunani (—) kemijski pomaci odabranih protona spoja **3**. d) Distribucija protonacijskih oblika spoja **3** tijekom titracije.



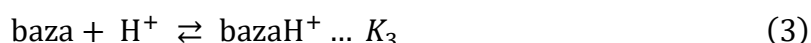
Slika 35. UV spektrofotometrijska titracija kaliksarena **3** ($c = 9,49 \times 10^{-6} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,3 \text{ mL}$) s DBU ($c = 3,91 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN. $l = 1 \text{ cm}$; $\vartheta = 25^\circ \text{C}$. a) Spektri korigirani za razrjeđenje spoja **3**. b) Ovisnost apsorbancije pri 250 nm o omjeru $n(\text{DBU}) / n(3)$. ■ Eksperimentalno; — izračunano. c) Karakteristični UV spektri spoja **3** i njegovih protonacijskih oblika. d) Distribucija protonacijskih oblika spoja **3** tijekom titracije.

Za ustaljenje vrijednosti na titracijskoj krivulji NMR u slučaju tioureidnog kaliksarena **3** bilo je potrebno gotovo 10 puta manje DBU u usporedbi s **2** (slika 34). Navedeno opažanje odražava znatno nižu pK_a vrijednost spoja **3** u usporedbi s **2** (tablica 4). Veća kiselost bila je očekivana za kaliksaren s tioureidnom jedinicom u odnosu na ureidni derivat kaliksarena. Naime, u jednoj od prvih detaljnih istraga pK_a vrijednosti spojeva u nevodenim otopinama (DMSO), jednostavna tiourea ($pK_a = 21,1$) pokazala se drastično kiselijom od uree (konstanta ravnoteže disocijacije uree 6 redova veličine je manja od odgovarajuće vrijednosti za tioureu).¹⁸⁵ Razlog za ove rezultate je bolja stabilizacija negativnog naboja zbog prisutnosti većeg i polarizabilnijeg atoma sumpora u odnosu na atom kisika. Rezultati dobiveni spektroskopijom NMR potvrđeni su UV titracijom koja je također dala sličnu pK_a vrijednost (tablica 4) te omogućila određivanje karakterističnih UV spektara svih protonacijskih oblika spoja **3** (slika 35). Drastično povećanje kiselosti spojeva **2** i **3** u usporedbi s **1** (za 8, odnosno 10

redova veličine na razini odgovarajuće konstante ravnoteže) ističe važnost niza intramolekulskih vodikovih veza formiranih u slučaju receptora s četiri (tio)ureidne jedinice koje stabiliziraju njihove deprotonirane oblike. Kada se pK_a vrijednosti utvrđene za **3** usporede s onima koje karakteriziraju protonirane anione veće bazičnosti, poput benzoata ($\Delta pK_a = 1,2$) i acetata ($\Delta pK_a = 0,4$), očekuje se prijenos protona s receptora na anion, osobito u otopinama koje sadrže velike količine aniona, posebice acetata. Uvrštavanje ovih ravnoteža u modele kojima se opisuju titracijske krivulje u takvim slučajevima stoga je ponekad nužno kako bi se dobili pouzdani podaci, odnosno vrijednosti konstanti ravnoteža koje zaista odgovaraju procesima nastajanja kompleksa.

Rješenje problema velikih iznosa protonacijskih konstanti

Za modeliranje titracijskih podataka NMR (prikazanih na slikama 32–34) vezanih uz određivanje kiselosti kaliksarena **1**, **2** i **3** u MeCN korišten je sljedeći skup ravnoteža:



Procjena konstante autoprotolize MeCN ($\log K_4 \approx 39$) temelji se na radu Himmela i sur.,²⁶⁴ dok su bazičnosti organskih baza korištenih u ovoj disertaciji ($\log K_3(\text{P}_2\text{Et}) = 32,94$, $\log K_3(\text{DBU}) = 24,34$) preuzete iz baze prof. I. Leita koja se temelji na nizu kompeticijskih eksperimenata i konstantno se ažurira novim vrijednostima te se unutar skale provodi česta evaluacija podataka kako bi se potvrdila njena konzistentnost.^{183,262,263}

Velike apsolutne vrijednosti konstanti asocijacije korištene u modelu onemogućile su modeliranje u HYPMR programu. Kako bi se riješio taj problem, konstante asocijacije su reducirane korištenjem konstante konverzije proizvoljne vrijednosti (K^{konv}) bez kemijskog značenja. Navedena je konstanta definirana putem termodinamičkog opisa protonacije baze (jedin. 3 i 5).

$$K_3 = \frac{[\text{bazaH}^+]}{[\text{baza}] \cdot [\text{H}^+]} = K_3^{\text{red}} \cdot K^{\text{konv}} \quad (5)$$

U gornjoj jednadžbi K_3 je realna koncentracijska konstanta asocijacije vezana uz protonaciju baze, dok je K_3^{red} reducirana koncentracijska konstanta asocijacije za isti proces.

Ako je metoda za redukciju konstanti asocijacije za ravnoteže 1 – 4 definirana jednadžbom 5, onda se ostale relevantne konstante asocijacije mogu zapisati na sljedeći način:

$$K_1 = \frac{[\text{kaliksaren}^-]}{[\text{kaliksaren}^{2-}] \cdot [\text{H}^+]} = K_1^{\text{red}} \cdot K^{\text{konv}} \quad (6)$$

$$\begin{aligned} \beta_2 &= \frac{[\text{kaliksaren}]}{[\text{kaliksaren}^{2-}] \cdot [\text{H}^+]^2} = \frac{[\text{kaliksaren}]}{[\text{kaliksaren}^-] \cdot [\text{H}^+]} \cdot \frac{[\text{kaliksaren}^-]}{[\text{kaliksaren}^{2-}] \cdot [\text{H}^+]} \\ &= K_2 \cdot K_1 = (K_2^{\text{red}} \cdot K^{\text{konv}}) \cdot (K_1^{\text{red}} \cdot K^{\text{konv}}) \\ &= (K_2^{\text{red}} \cdot K_1^{\text{red}}) \cdot (K^{\text{konv}} \cdot K^{\text{konv}}) = \beta_2^{\text{red}} \cdot (K^{\text{konv}})^2 \end{aligned} \quad (7)$$

$$K_4 = \frac{[\text{otapalo}^-] \cdot [\text{H}^+]}{[\text{otapalo}]} = \frac{K_4^{\text{red}}}{K^{\text{konv}}} \quad (8)$$

U logaritamskom obliku, prikladnom za unos u HYPNMR, jednadžbe 5 – 8 poprimaju sljedeći oblik:

$$\log K_1 = \log K_1^{\text{red}} + \log K^{\text{konv}} \quad (9)$$

$$\log \beta_2 = \log \beta_2^{\text{red}} + 2 \log K^{\text{konv}} \quad (10)$$

$$\log K_3 = \log K_3^{\text{red}} + \log K^{\text{konv}} \quad (11)$$

$$\log K_4 = \log K_4^{\text{red}} - \log K^{\text{konv}} \quad (12)$$

Konkretna ulazna i izlazna vrijednost, odnosno reducirane i stvarne vrijednosti asocijacijskih konstanti, korištene u određivanju kiselosti kaliksarena **1**, **2** i **3** dane su u tablici 5. Potrebno je naglasiti kako je modeliranje titracijskih krivulja korištenjem reduciranih konstanti stabilnosti ponovljeno s nekoliko različitih vrijednosti K^{konv} (pazeći da konstante stabilnosti zadrže dovoljno velike vrijednosti nakon redukcije; $\log \beta > 8$). Pritom je u svim slučajevima utočnjavanjem dobivena ista vrijednost ciljane β , čime je potvrđena valjanost gore opisane metode rješavanja problema velikih vrijednosti konstanti stabilnosti u HYPNMR programu.

Isti postupak rješavanja problema velikih vrijednosti konstanti stabilnosti primijenjen je i pri modeliranju UV titracijskih podataka vezanih uz kiselost spoja **3**, korištenjem HypSpec programa.

Tablica 5. Vrijednosti konstanti asocijacije za ravnoteže definirane jednadžbama 1 – 4, korištene kao parametri (fiksirane vrijednosti) ili dobivene kao rezultati (utočnjene vrijednosti) HYPNMR-modeliranja podataka proizašlih iz titracija kaliksarena **1**, **2** i **3** s odgovarajućim bazama (P₂Et za **1** i DBU za **2** i **3**). Sve konstante K_i definirane su jednadžbama 5 – 12.

	$\log K_i$	1	2	3	Fiksirana ili utočnjavana vrijednost tijekom modeliranja?
„reducirane“ vrijednosti	$\log K_1^{\text{red}}$	11,9(3)	14,1(3)	12,94(4)	utočnjavana
	$\log \beta_2^{\text{red}}$	24,6(1)	27,4(6)	24,44(1)	utočnjavana
	$\log K_3^{\text{red}}$	13	13	13	fiksirana
	$\log K_4^{\text{red}}$	-19,04	-27,66	-27,66	fiksirana
faktor konverzije	$\log K^{\text{konv}}$	19,94	11,34	11,34	/
stvarne vrijednosti	$\log K_1$	31,8(3)	25,4(3)	24,28(4)	/
	$\log \beta_2$	64,5(1)	50,1(6)	47,12(1)	
	$\log K_3$	32,94	24,34	24,34	
	$\log K_4$	-39	-39	-39	

Nepouzdanost posljednje znamenke (za utočnjavane veličine) dana je u zagradama kao standardna devijacija *fit*a.

4.1.3. Kompleksiranje aniona kaliksarenskim receptorima

Termodinamičko istraživanje kompleksiranja aniona (tio)ureidnim derivatima kaliks[4]arena **1**, **2** i **3** u acetonitrilu provedeno je korištenjem triju titracijskih metoda: ¹H NMR, UV i ITC pri 25 °C. Osim toga, za dodatnu potvrdu modela u slučaju titracije spoja **1** s HP₂O₇³⁻ primijenjena je konduktometrijska titracija. Anioni su korišteni u obliku tetrabutilamonijevih i tetraetilamonijevih soli (u slučaju klorida) kako bi se izbjeglo stvaranje ionskih parova i osigurala adekvatna topljivost soli. Stehiometrije kompleksa kaliksaren (**M**) : anion (**A**) prikazane su u obliku **M_xA_y** (naboj je izostavljen radi preglednosti) u cijelom radu. Sve konstante stabilnosti kompleksa određene u ovom radu navedene su u tablici 6, a kako bi se jasnije demonstrirao trend stabilnosti **MA** kompleksa, odgovarajuće vrijednosti konstanti ravnoteža nastajanja kompleksa prikazane su na slici 36. Dodatni termodinamički podaci dobiveni ITC-om prikazani su u tablici 7, dok su pojedinačni doprinosi Gibbsovoj energiji reakcije također prikazani grafički radi preglednosti (slika 37).

Tablica 6. Kumulativne konstante stabilnosti kompleksa aniona s istraživanim derivatima kaliks[4]arena u acetonitrilu pri 25 °C.^a

anion (A)	receptor (M)	log β								
		1			2			3		
	kompleks	UV	¹ H NMR	ITC	UV	¹ H NMR	ITC	UV	¹ H NMR	ITC
Cl ⁻	MA	2,22(3)	2,06(1)	2,47(6)	4,10(2)	4,17(1)	3,92(1)	4,09(1)	3,93(1)	3,47(9)
HSO ₄ ⁻	MA	1,72(2)	1,74(3)	— ^b	3,06(1)	3,12(1)	— ^b	2,66(3)	2,60(1)	2,87(2)
H ₂ PO ₄ ⁻	MA	3,90(3)	3,71(4)	3,81 ^c	5,1 ^c	5,1(2)	5,1 ^c	6,54(5)	6,54 ^c	6,54 ^c
	MA ₂	6,73(3)	7,37(2)	7,18(4)	9,23(1)	10,0(1)	9,9(1)	12,32(1)	12,32 ^c	12,32 ^c
	MA ₃	—	—	—	—	—	—	17,31(3)	17,0(1)	17,51(4)
HP ₂ O ₇ ³⁻	MA	4,21(1)	4,15(4)	— ^d	5,78(1)	— ^e	5,8 ^c	7,90(4)	— ^e	— ^d
	M ₂ A	—	—	—	10,69(7)	— ^e	11,0(1)	14,02(8)	— ^e	— ^d
BzO ⁻	MA	3,15(2)	2,85(1)	2,93(2)	5,14(2)	5,18(2)	5,71(4)	6,3 ^f	5,59 ^c	5,59(4) ^g
	MA ₂	—	—	—	—	—	—	11,2 ^f	8,66(9) 8,73(3) ^h	8,72(2) ^g
AcO ⁻	MA	3,36(1)	3,31(1)	3,22(5)	5,58(1)	6,16(1)	5,70(5)	—	4,8 ⁱ	3,8 ^g
	MA ₂	—	—	—	—	—	—	—	8,0 ⁱ	7,5 ^g
fum ²⁻	MA	4,30(2)	3,52(1)	4,22(3)	7,5 ^c	7,5 ^c	7,5(2)	8,01 ^c	8,01 ^c	8,01(4) ^j
	M ₂ A	—	—	—	12,49(3)	12,6(1)	12,7(2)	13,73(6)	12,2(1)	11,9(1) ^j 12,04(4) ^k

^a Nepouzdanost zadnje znamenke dana je u zagradama kao standardna pogreška aritmetičke sredine ($N = 3$ ili 4), ili kao standardna devijacija u slučaju titracija ¹H NMR.

^b Prevelike entalpije razrjeđenja za pouzdanu kvantitativnu karakterizaciju.

^c Fiksirane vrijednosti tijekom modeliranja (određene ostalim metodama).

^d Nereproducibilni rezultati titracija.

^e Spektralne promjene bile su u skladu s modelom vezanja otkrivenim drugim metodama, ali kombinacija spore i brze kemijske izmjene onemogućila je kvantitativnu obradu podataka.

^f Vrijednosti koje treba shvatiti kao procjene zbog spektralnog preklapanja receptora i benzoata.

^g Primijenjen je pojednostavljeni model koji uključuje samo vezanje aniona.

^h Vrijednost određena titracijom DBUH3 s BzOH, a potom s TBABzO.

ⁱ Model za opis podataka uključuje pK_a vrijednost AcOH (22,23) zanemarujući homokonjugaciju acetata.

^j Određeno kompeticijskom titracijom 1fum²⁻ s 3.

^k Određeno direktnom titracijom spoja 3 s fum²⁻.

Tablica 7. Termodinamički parametri za reakciju $x\mathbf{M} + y\mathbf{A} \rightarrow \mathbf{M}_x\mathbf{A}_y$, gdje A predstavlja anion, dok je s **M** označen kaliksaren. Podatci su određeni metodom ITC u acetonitrilu pri 25 °C.^a

	receptor	1		2		3	
A	kompleks	$\Delta_r H^\circ /$ kJ mol ⁻¹	$(-T \cdot \Delta_r S^\circ) /$ kJ mol ⁻¹	$\Delta_r H^\circ /$ kJ mol ⁻¹	$(-T \cdot \Delta_r S^\circ) /$ kJ mol ⁻¹	$\Delta_r H^\circ /$ kJ mol ⁻¹	$(-T \cdot \Delta_r S^\circ) /$ kJ mol ⁻¹
Cl ⁻	MA	-5(1)	-8,9(2)	-12,1(1)	-10,3(1)	-11(1)	-8,5(2)
HSO ₄ ⁻	MA	— ^b	— ^b	— ^b	— ^b	-11,1(4)	-5,4(6)
H ₂ PO ₄ ⁻	MA	-18,8(4)	-3,0(3)	-26,1(6)	-3,0(6)	-23,7(6)	-13,6(6)
	MA₂	-60(1)	19(2)	-96(5)	40(6)	-58,7(2)	-11,6(2)
	MA₃	—	—	—	—	-87(2)	-13(2)
HP ₂ O ₇ ³⁻	MA	— ^c	— ^c	-16(8) ^d	-18(9) ^d	— ^c	— ^c
	M₂A	—	—	-139(3) ^e	76(3) ^e	— ^c	— ^c
BzO ⁻	MA	-35,0(7)	18,2(9)	-27,9(3)	-4,8(6)	-22,87(6)	-9,0(1)
	MA₂	—	—	—	—	-69,7(8)	20,0(6)
AcO ⁻	MA	-26,5(1)	8,1(1)	-33,1(6)	0,6(9)	-30,1 ^f	8,1 ^f
	MA₂	—	—	—	—	-71	27,4
fum ²⁻	MA	-21,5(3)	-2,6(1)	-38(2)	-5(2)	-36,7(5) ^g -34,8(5) ^h	-8,9(6) ^g -10,9(2) ^h
	M₂A	—	—	-55(2)	-18(2)	-51,1(4) ^g -49,4(3) ^h	-17,6(6) ^g -18,5(2) ^h

^a Nepouzdanost zadnje znamenke dana je u zagradama kao standardna pogreška aritmetičke sredine ($N = 3$ ili 4).

^b Prevelike entalpije razrjeđenja za pouzdanu kvantitativnu karakterizaciju.

^c Nereproducibilne titracijske krivulje.

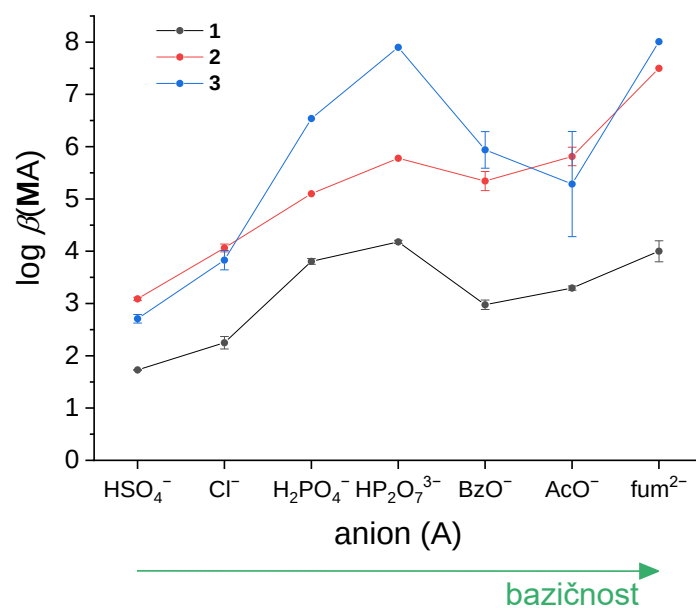
^d Nešto veće nepouzdanosti zbog malih iznosa izmijenjene topline. Ovaj eksperimentalni problem nije bilo moguće izbjeći zbog ograničene topljivosti spoja **2**.

^e Vrijednosti određene s malom pouzdanošću radi slabog signala u eksperimentu.

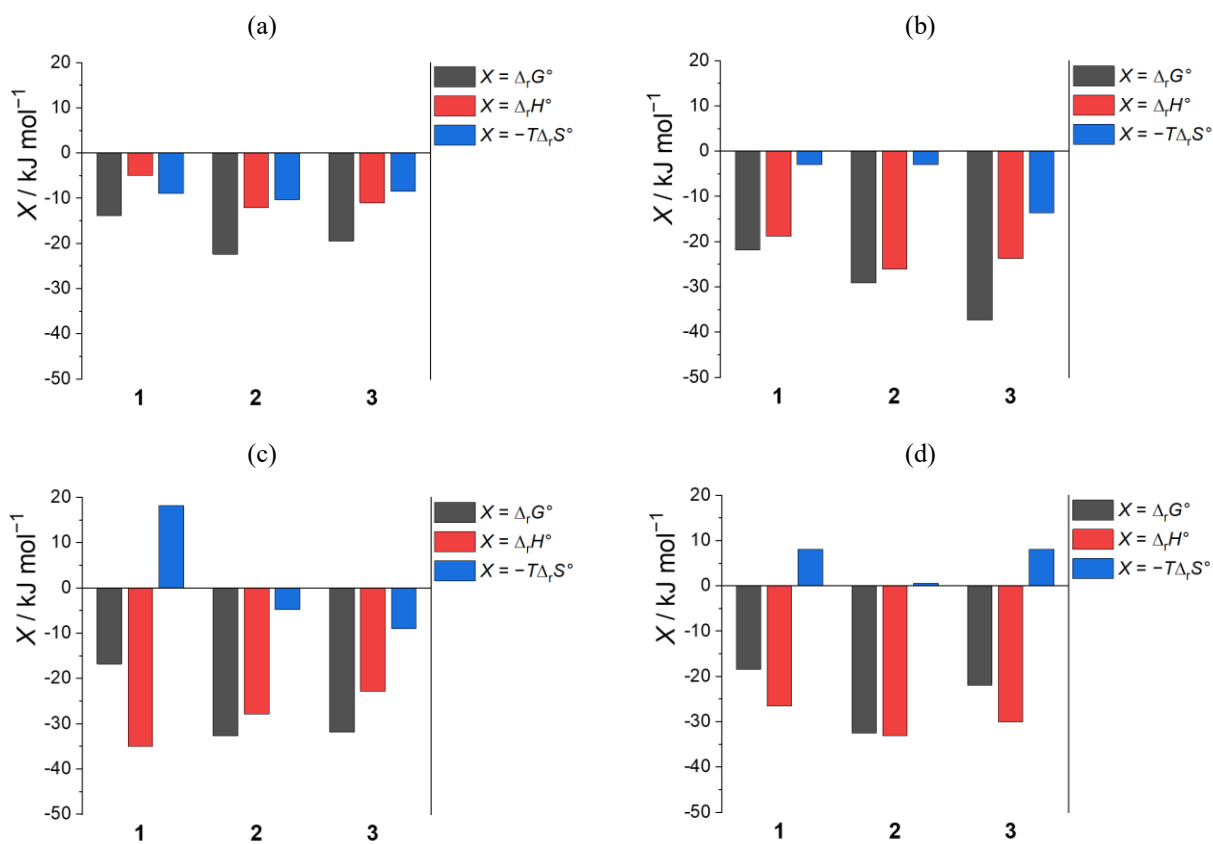
^f Određeno pomoću pojednostavljenog modela, koji zanemaruje (de)protonaciju i homokonjugaciju acetata.

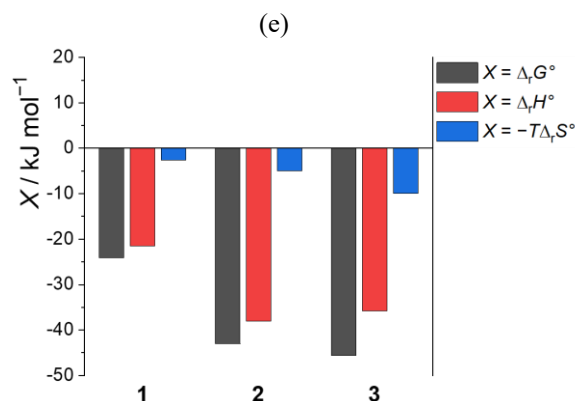
^g Određeno kompeticijskom titracijom **1** s fum²⁻ s **3**.

^h Određeno direktnom titracijom spoja **3** s fum²⁻.



Slika 36. Usporedba konstanti stabilnosti kompleksa 1:1 stehiometrije istraživanih (tio)ureidnih derivata kaliks[4]arena (**M**) s odabranim anionima (**A**) u acetonitrilu pri 25 °C.





Slika 37. Standardni termodinamički parametri kompleksiranja: a) klorida, b) dihidrogenfosfata, c) benzoata, d) acetata i e) fumarata s (tio)ureidnim derivatom kaliks[4]arena (**MA**; **M** = **1**, **2**, ili **3**) u MeCN pri $T = 298$ K, određeni metodom ITC.

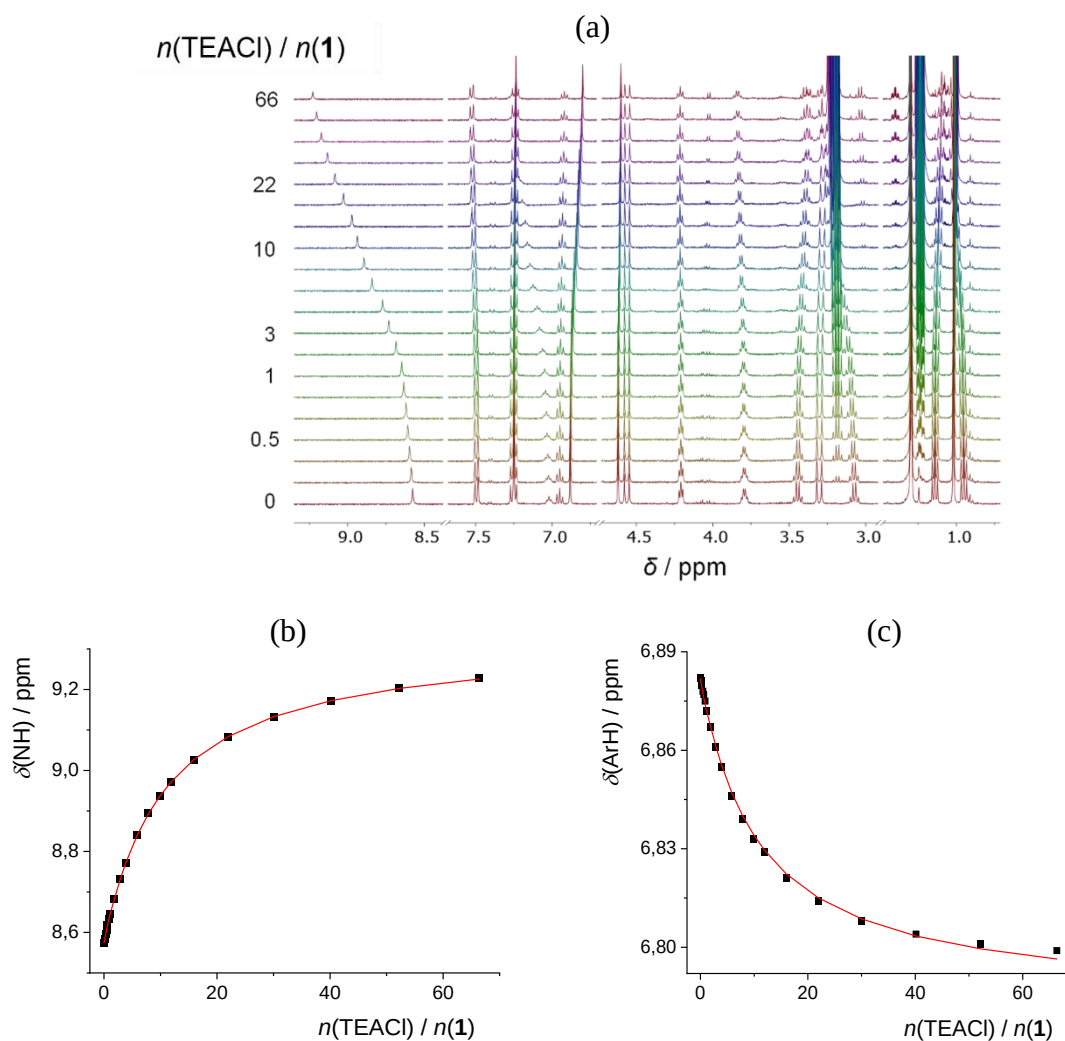
Klorid

Titracija ^1H NMR spoja **1** s TEACl bila je popraćena povećanjem kemijskog pomaka ureidnih protona (slika 38a), što je ukazivalo na to da je došlo do kompleksiranja između spoja **1** i Cl^- , stabiliziranog vodikovim vezama s NH skupinama uree kao donorima. Kemijski pomaci signala drugih protona također su uzeti u obzir tijekom obrade podataka (slika 38b,c), što je rezultiralo vrijednošću konstante ravnoteže za reakciju asocijacije u omjeru 1:1 (tablica 6). Umjereno jako vezanje klorida sa spojem **1** potvrđeno je UV (slika 39) i ITC (slika 40) titracijama. Standardna entropija i entalpija reakcije bile su povoljne, ali relativno skromne, što za posljedicu ima nisku stabilnost kompleksa (tablica 7).

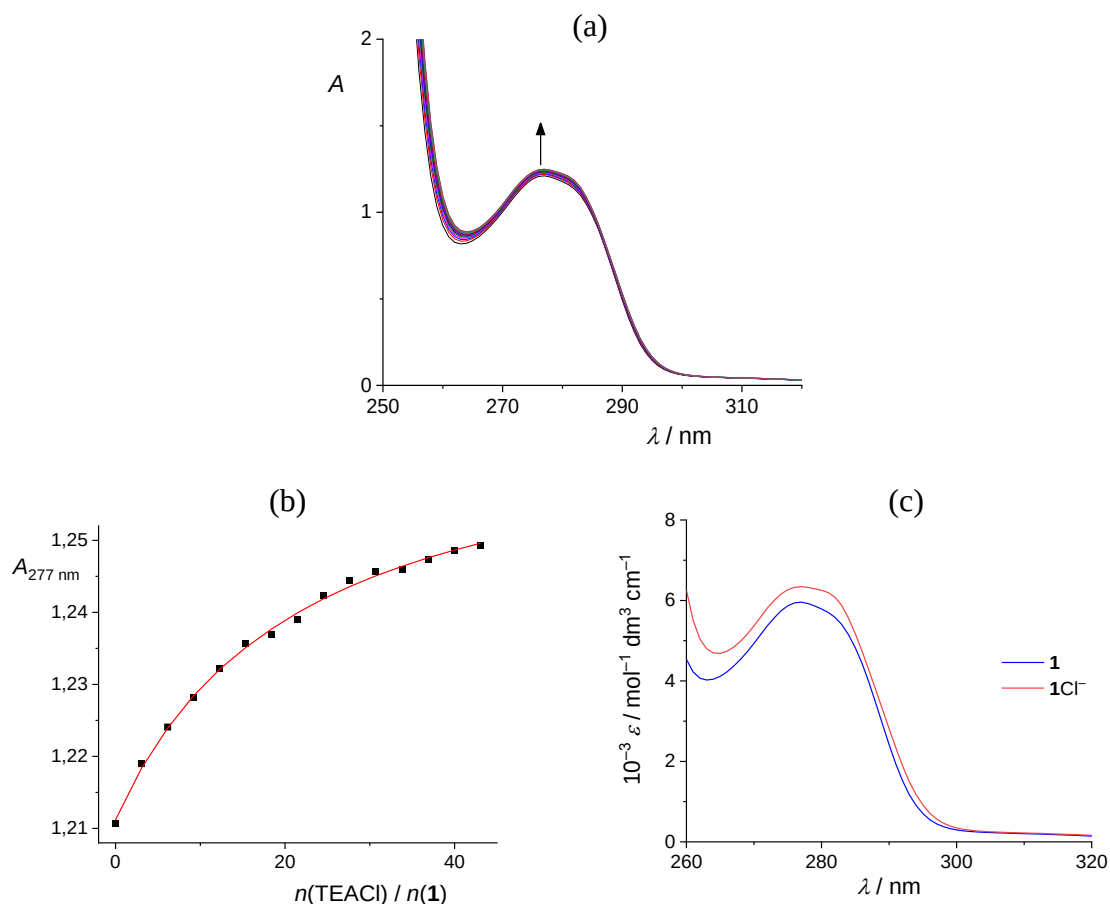
Za dobivanje optimalnih titracijskih krivulja za kvantitativnu karakterizaciju stabilnosti njihovih kompleksa, bilo je potrebno pet do osam puta manje ekvivalenata klorida u titracijama ^1H NMR receptora **2** (slika 41) i **3** (slika 44) nego za spoj **1**. Utvrđeno je da su konstante stabilnosti tih kompleksa gotovo dva reda veličine veće nego u slučaju kompleksa 1Cl^- (tablica 6). Rezultati UV (slike 42 i 45) i ITC (slike 43 i 46) titracija bili su u skladu s NMR podacima. Ovi rezultati istaknuli su činjenicu da ključnu ulogu u afinitetu ispitivanih receptora za klorid ima broj donorskih mjesta za vodikove veze. Nadalje, kalorimetrijska mjerenja otkrila su da je poboljšanje stabilnosti rezultat promjene entalpije reakcije za spojeve **2** i **3** u usporedbi sa spojem **1**, dok je standardna entropija reakcije ostala praktički ista za sve receptore (slika 37a).

Može se tvrditi da dominantan doprinos entropiji reakcije kompleksiranja, uz gubitak translacijske entropije, čini njezino povećanje uslijed desolvatacije klorida. Ovaj učinak gotovo je sigurno izraženiji od uklanjanja molekula otapala s mjesta vezanja, budući da su ona relativno teško dostupna, a NH skupine sudjeluju u intramolekulskim vodikovim vezama. U sva tri

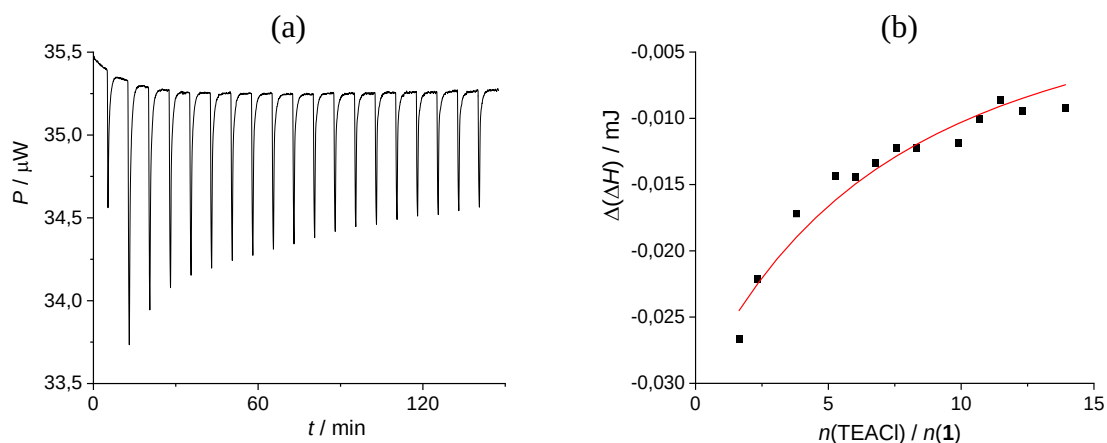
slučaja očekuje se da je kloridni anion (gotovo) potpuno desolvatiran, pa se reakcijska entropija vezanja ne razlikuje značajno među receptorima. S druge strane, spojevi **2** i **3** mogu uspostaviti veći broj vodikovih veza s anionom, što rezultira izraženijom promjenom entalpije uslijed kompleksiranja. Zanimljivo je da je analog uree, spoj **2**, pokazao nešto jaču koordinaciju klorida u usporedbi sa spojem **3** (slika 36), unatoč činjenici da se tiourea općenito smatra jačim donorom vodikovih veza.²⁶⁵



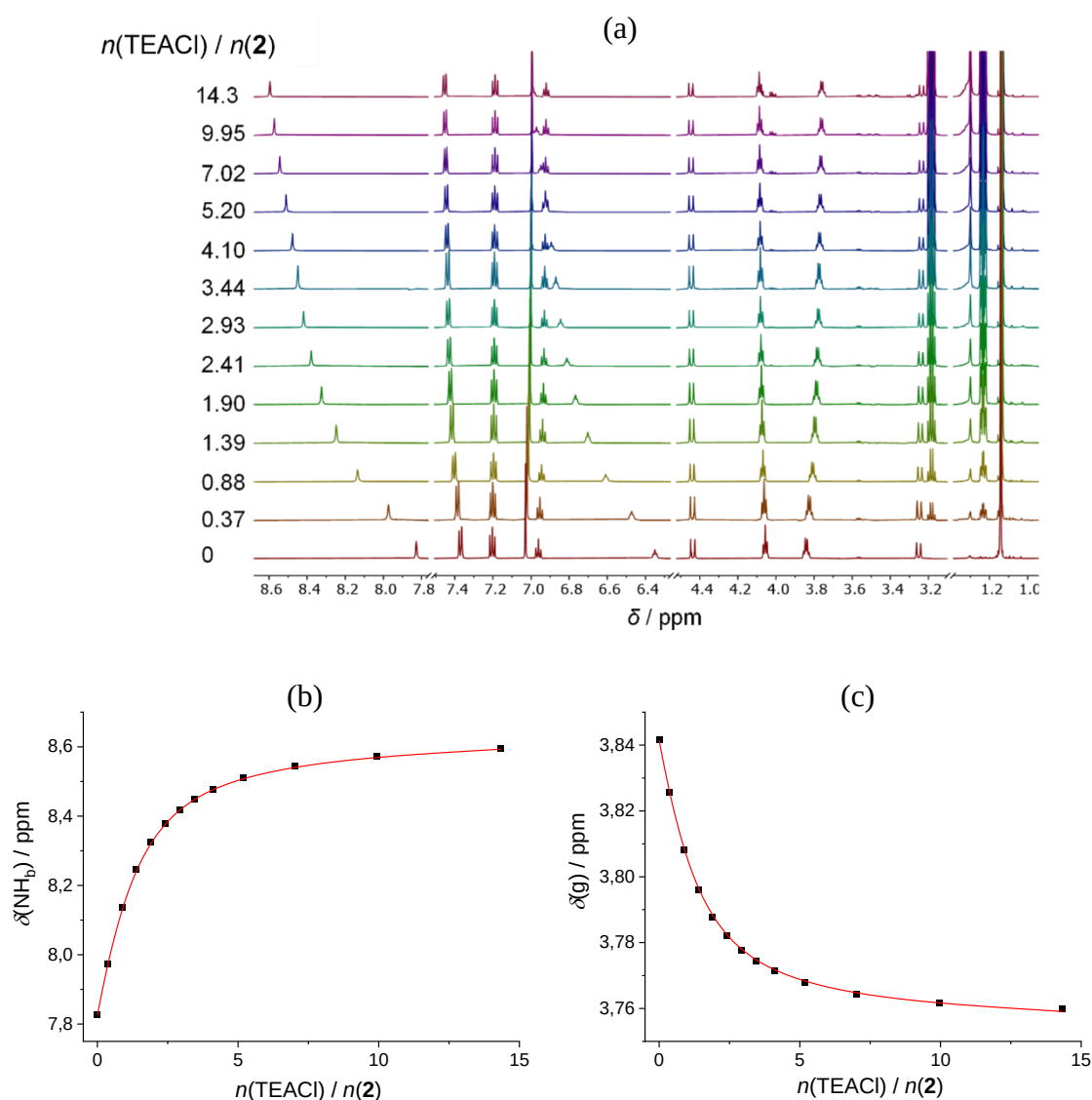
Slika 38. a) Titracija ¹H NMR kaliksarena **1** ($c = 8,89 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 450 \text{ }\mu\text{L}$) s TEACl ($c = 9,60 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ do $n(\text{TEACl})/n(\mathbf{1}) = 1,82$; ostatak s $c = 8,065 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u CD_3CN pri 25 °C. b), c) Eksperimentalni (■) i izračunani (—) kemijski pomaci odabranih protona spoja **1**.



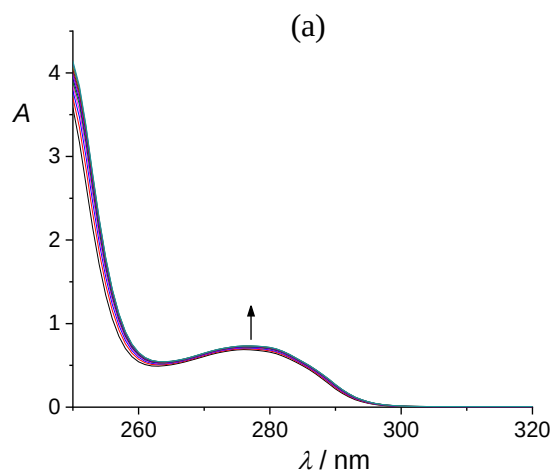
Slika 39. UV spektrofotometrijska titracija kaliksarena **1** ($c = 2,03 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,2 \text{ mL}$) s TEACl ($c = 1,96 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN. $l = 1 \text{ cm}$; $\vartheta = 25 \text{ }^\circ\text{C}$. a) Spektri korigirani za razrjeđenje spoja **1**. b) Ovisnost apsorbancije pri 277 nm o omjeru $n(\text{TEACl}) / n(\mathbf{1})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano. c) Karakteristični UV spektri spoja **1** i njegovog kompleksa s kloridom.

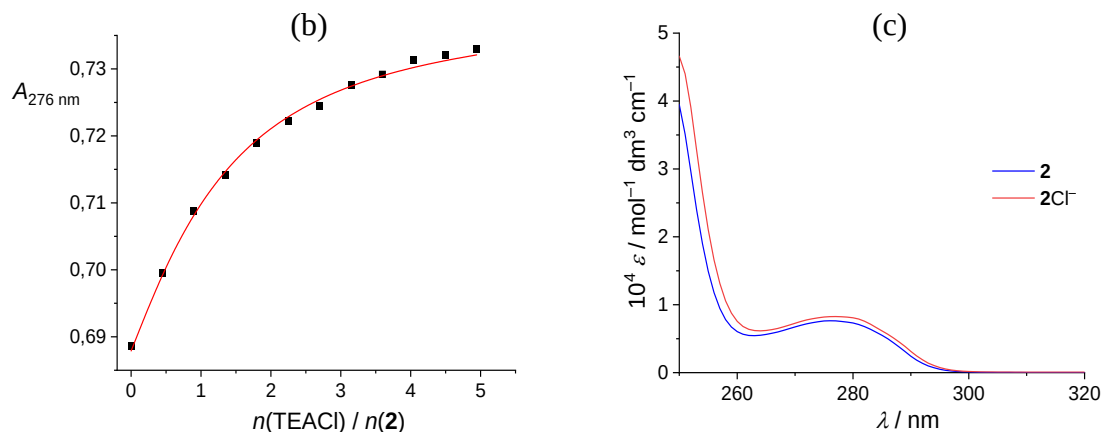


Slika 40. a) Mikrokalorimetrijska titracija spoja **1** ($c = 1,53 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,425 \text{ mL}$) s TEACl ($c = 1,01 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN pri $25 \text{ }^\circ\text{C}$; b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o omjeru $n(\text{TEACl}) / n(\mathbf{1})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano.

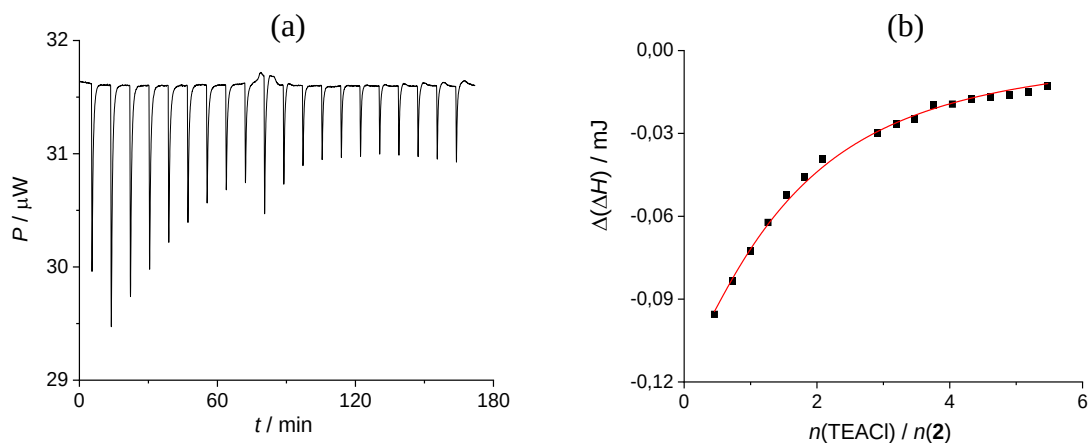


Slika 41. a) Titracija ^1H NMR kaliksarena **2** ($c = 8,09 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 500 \text{ }\mu\text{L}$) s TEACl ($c = 2,96 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u CD_3CN pri 25°C . b), c) Eksperimentalni (■) i izračunani (—) kemijski pomaci odabranih protona spoja **2**.

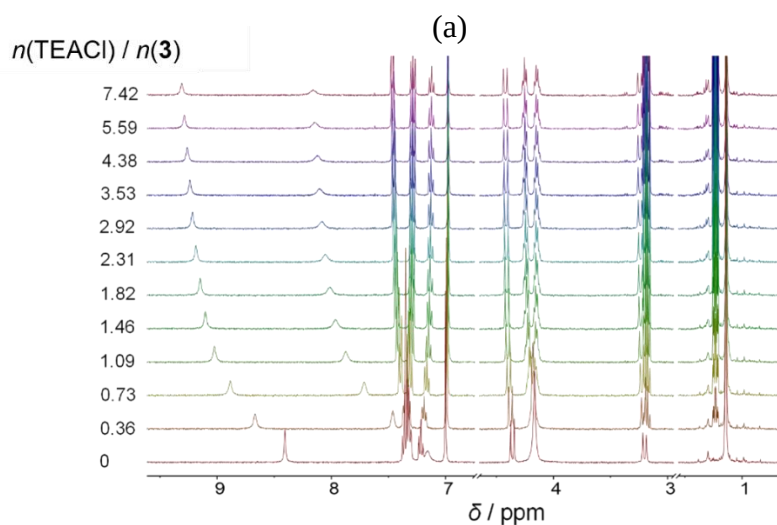


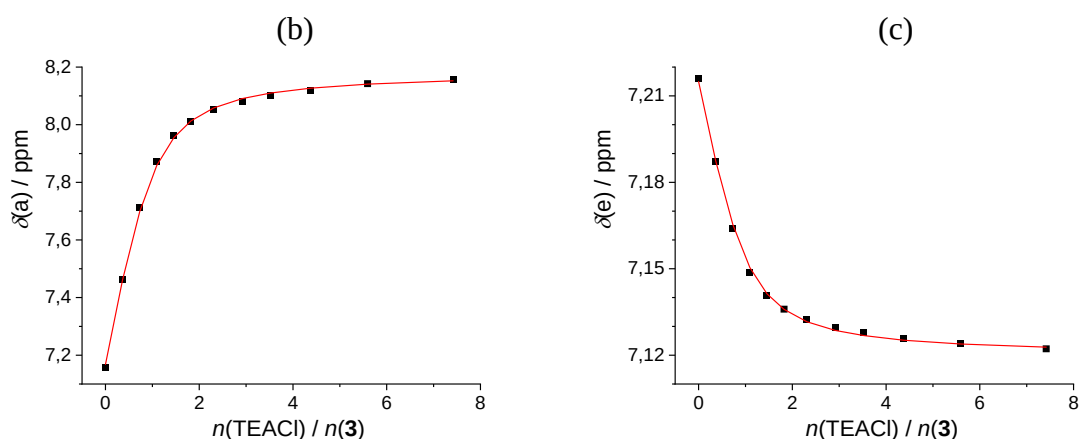


Slika 42. UV spektrofotometrijska titracija kaliksarena **2** ($c = 9,00 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,2 \text{ mL}$) s TEACl ($c = 3,56 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN. $l = 1 \text{ cm}$; $\vartheta = 25 \text{ }^\circ\text{C}$. a) Spektri korigirani za razrjeđenje spoja **2**. b) Ovisnost apsorbancije pri 276 nm o omjeru $n(\text{TEACl}) / n(\mathbf{2})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano. c) Karakteristični UV spektri spoja **2** i njegovog kompleksa s kloridom.

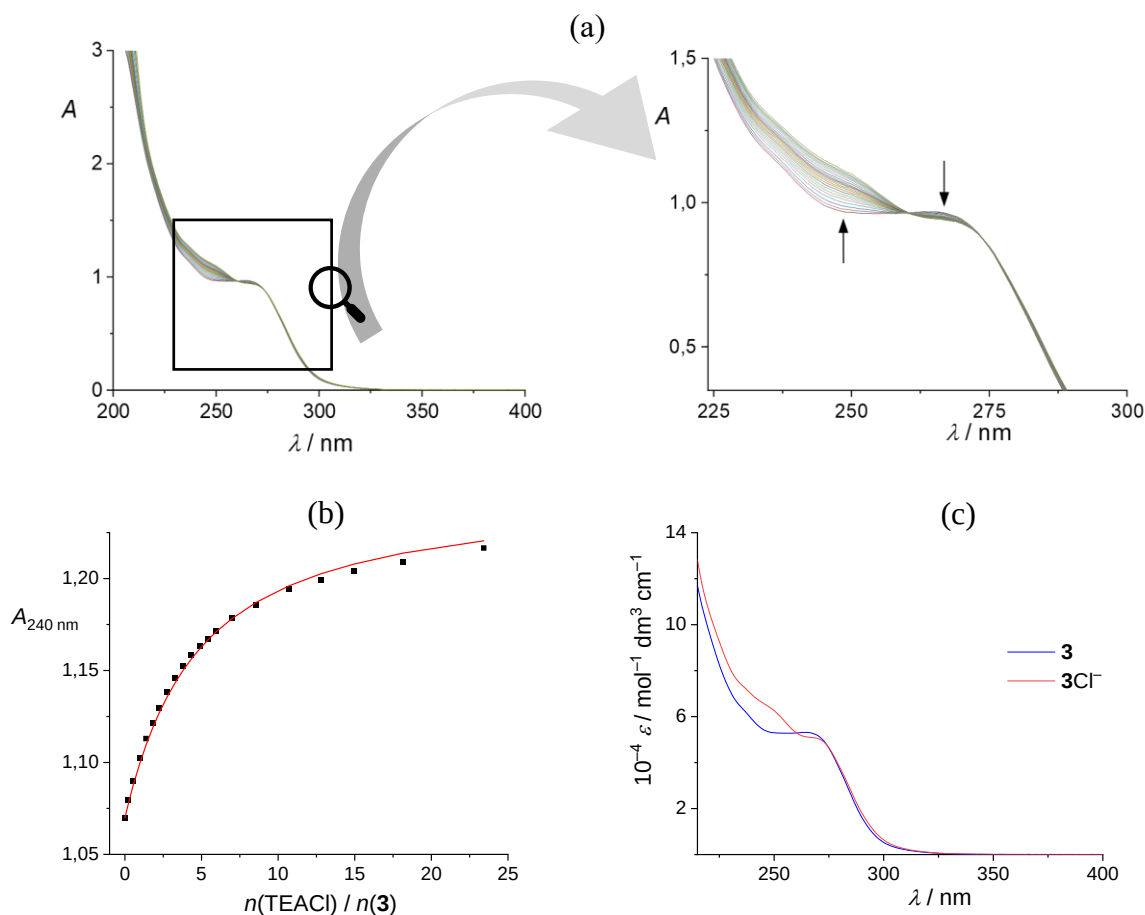


Slika 43. a) Mikrokalorimetrijska titracija spoja **2** ($c = 6,65 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,425 \text{ mL}$) s TEACl ($c = 3,56 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN pri $25 \text{ }^\circ\text{C}$. b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o omjeru $n(\text{TEACl}) / n(\mathbf{2})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano.

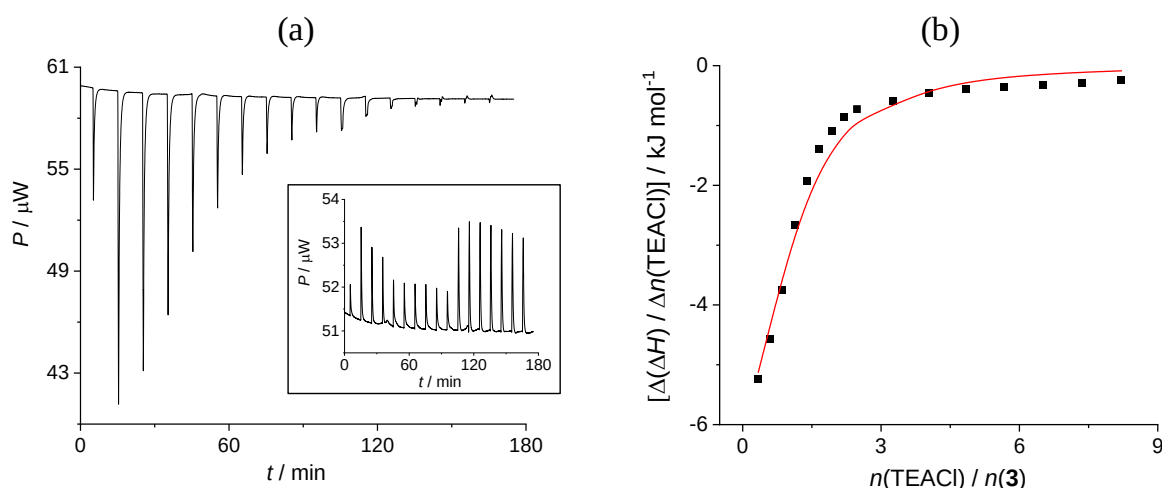




Slika 44. a) Titracija ^1H NMR kaliksarena **3** ($c = 6,02 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 500 \text{ }\mu\text{L}$) s TEACl ($c = 7,32 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u CD_3CN pri 25°C . b), c) Eksperimentalni (■) i izračunani (—) kemijski pomaci odabranih protona spoja **3**.



Slika 45. UV spektrofotometrijska titracija kaliksarena **3** ($c = 1,82 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,3 \text{ mL}$) s TEACl ($c = 8,88 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN. $l = 1 \text{ cm}$; $\vartheta = 25^\circ\text{C}$. a) Spektri korigirani za razrjeđenje spoja **3**. b) Ovisnost apsorbancije pri 240 nm o omjeru $n(\text{TEACl}) / n(\mathbf{3})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano. c) Karakteristični UV spektri spoja **3** i njegovog kompleksa s kloridom.

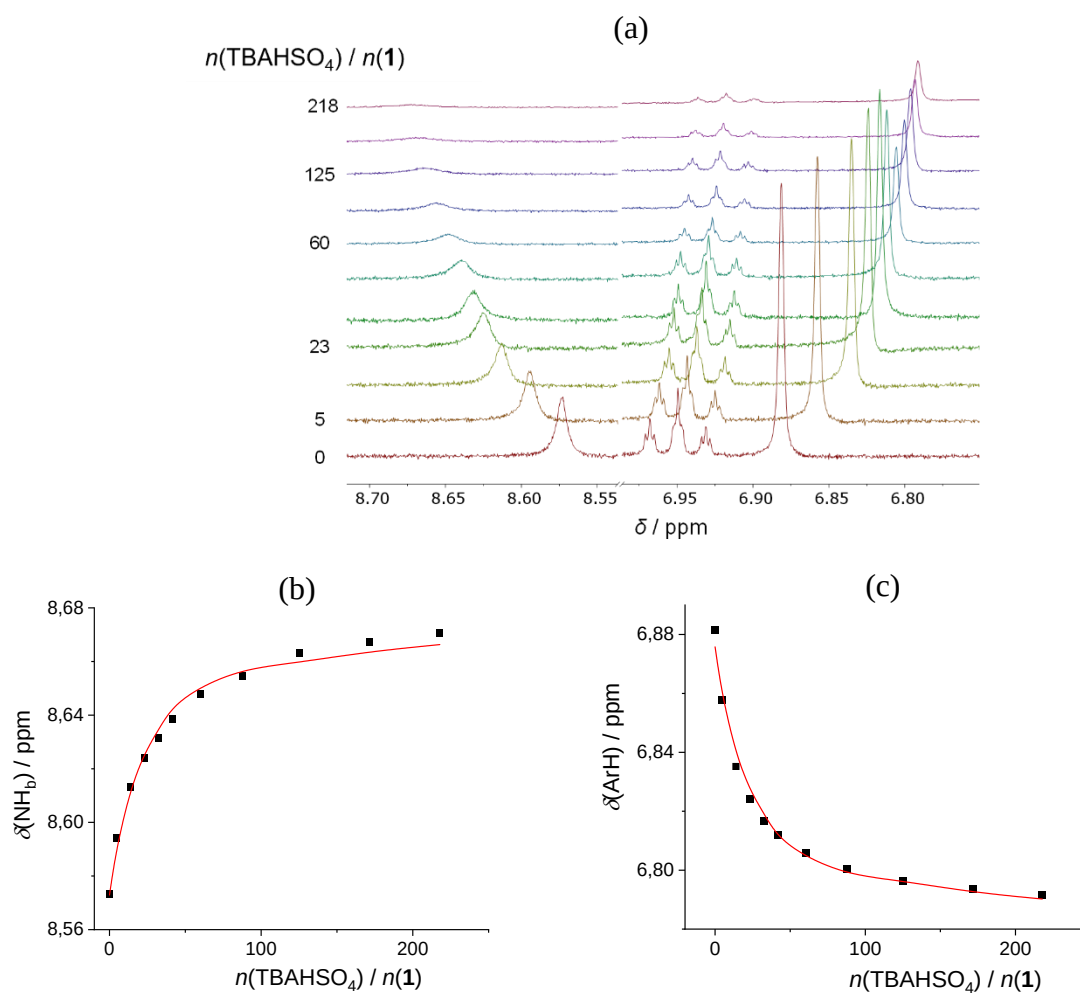


Slika 46. a) Mikrokalorimetrijska titracija spoja **3** ($c = 4,10 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,43 \text{ mL}$) s TEACl ($c = 1,51 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN pri 25°C . Umetnuti dio slike prikazuje termogram razrjeđenja. b) Ovisnost kvocijenta sukcesivne promjene entalpije i sukcesivne množine titransa o omjeru $n(\text{TEACl}) / n(\mathbf{3})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano. Volumen dodatka titransa je povećan pri omjeru $n(\text{Cl}^-) / n(\mathbf{3}) > 3$ radi poboljšanja preciznosti mjerenja malih toplinskih efekata koji se događaju blizu zasićenja spoja **3** s kloridom.

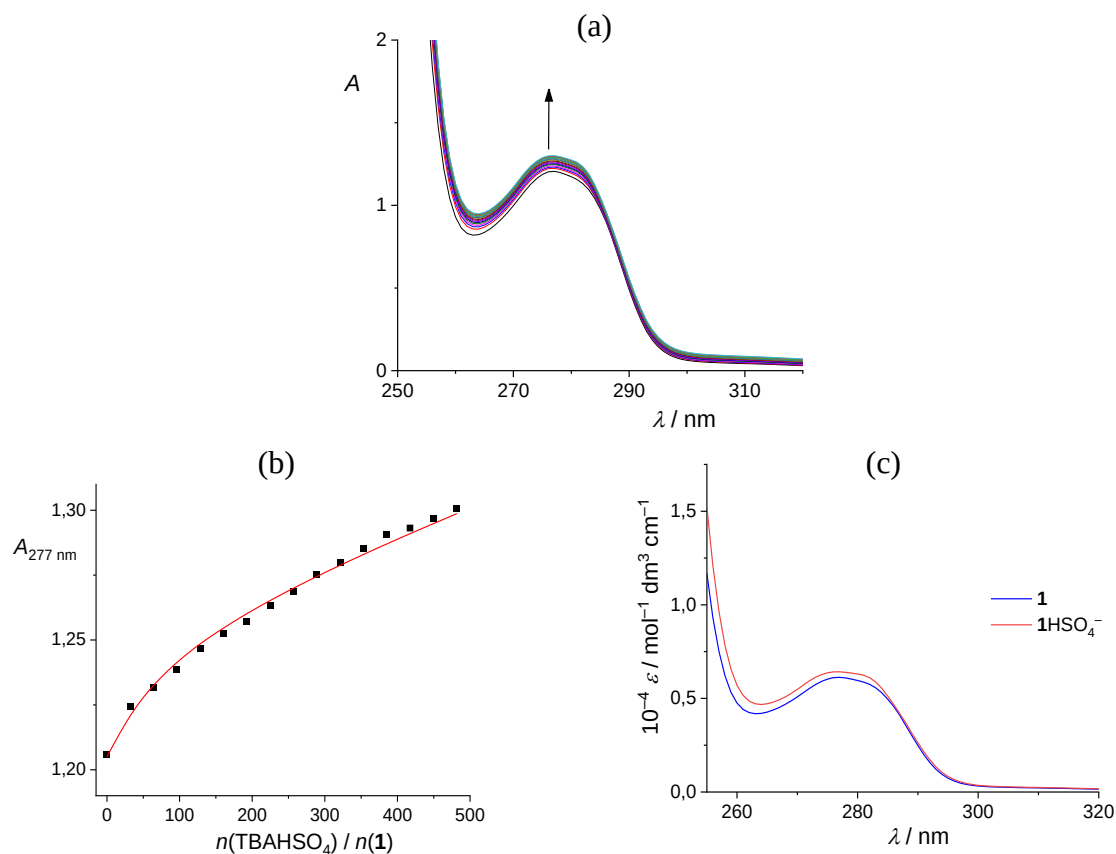
Hidrogensulfat

Rezultati NMR (slika 47) i UV titracija (slika 48) receptora **1** s TBAHSO₄ omogućili su karakterizaciju kompleksa **1**HSO₄[−]. Stabilnost tog kompleksa pokazala se približno 3 puta manjom od stabilnosti **1**Cl[−] (tablica 6). Za kalikaren **2** također je utvrđeno formiranje kompleksa stehiometrije 1:1 s HSO₄[−], koji ima gotovo 25 puta veću konstantu stabilnosti (slike 49 i 50) od kompleksa **1**HSO₄[−]. Nažalost, izrazito endotermno razrjeđivanje TBAHSO₄ u acetonitrilu onemogućilo je potpuni termodinamički uvid u procese kompleksiranja za oba spoja, **1** i **2**, metodom ITC.

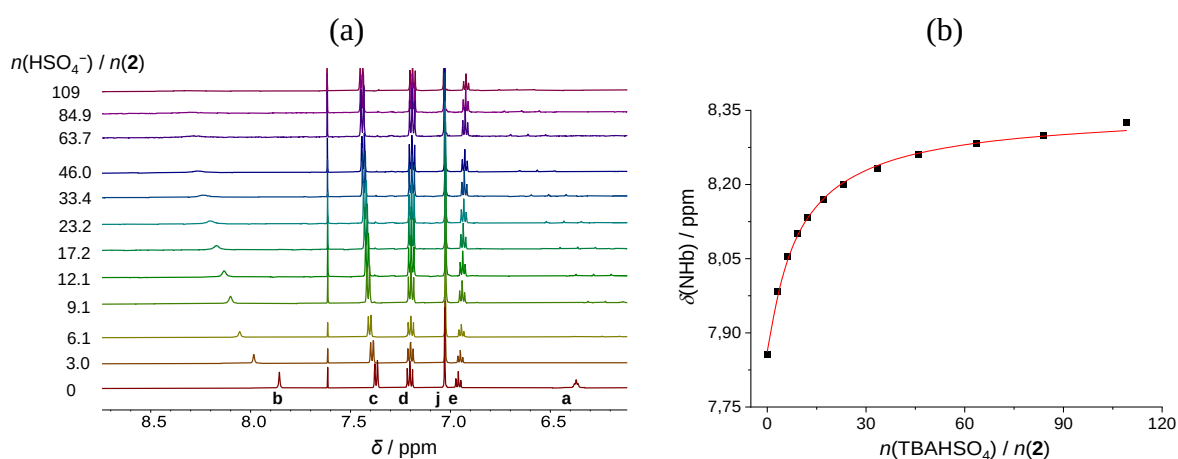
Afinitet tetratioureidnog makrocikla **3** prema hidrogensulfatu nalazi se točno na pola puta između afiniteta spojeva **2** i **1** za isti anion (tablica 6, slike 51 i 52). Mikrokalorimetrijska titracija bila je uspješna u slučaju spoja **3** (slika 53), otkrivši da je formiranje kompleksa **3**HSO₄[−] entalpijski kontrolirano uz povoljan entropijski doprinos. Reakcijske entalpije vezanja Cl[−] i HSO₄[−] gotovo su jednake, dok je entropijski doprinos standardnoj reakcijskoj Gibbsovoj energiji za 3 kJ mol^{-1} manje povoljan za HSO₄[−] nego u slučaju **3**Cl[−], što čini spoj **3** boljim receptorom za klorid (tablica 7). Niža stabilnost svih **M**HSO₄[−] kompleksa u usporedbi s **M**Cl[−] kompleksima može se pripisati većoj bazičnosti klorida u MeCN ($\text{p}K_{\text{bH}}(\text{Cl}^-) = 10,3$ vs. $\text{p}K_{\text{bH}}(\text{HSO}_4^-) = 7,6$).¹⁷⁸



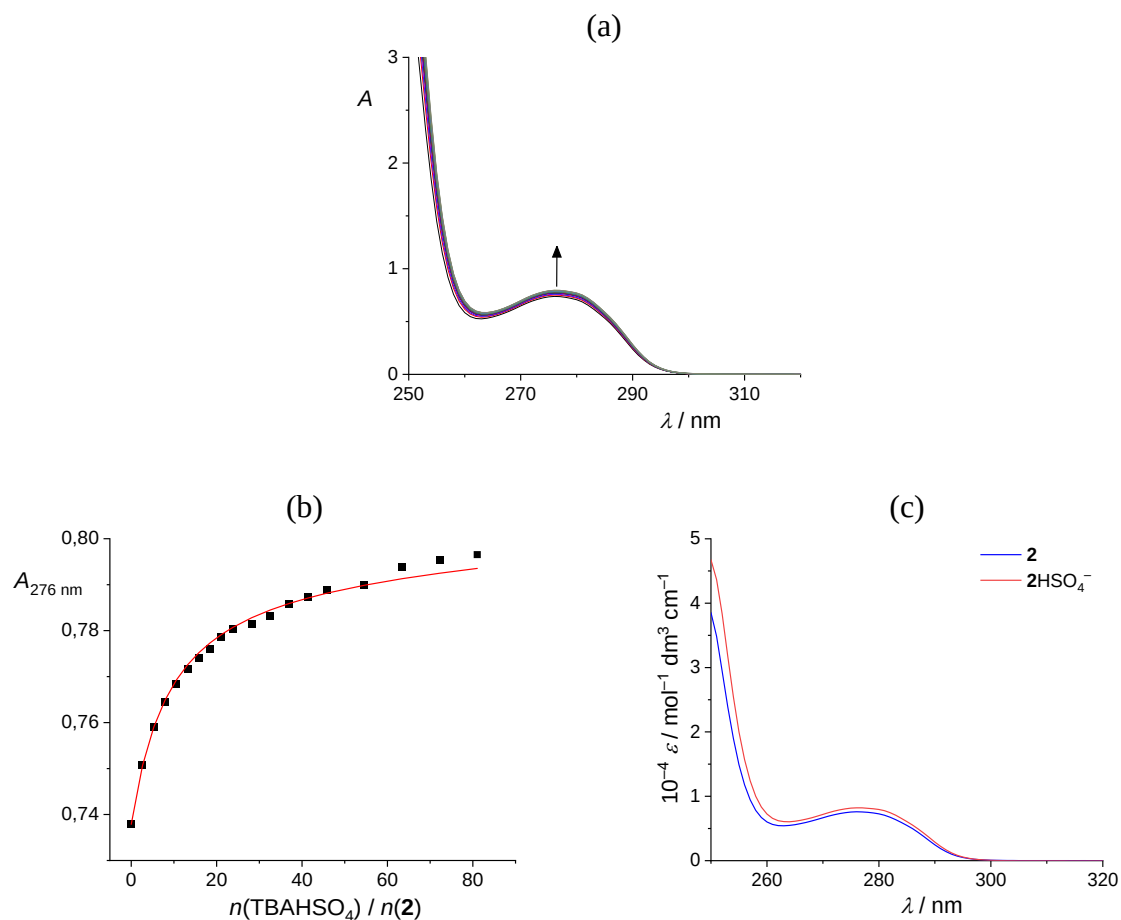
Slika 47. a) Titracija ^1H NMR kaliksarena **1** ($c = 7,93 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 500 \mu\text{L}$) s TBAHSO₄ ($c = 0,368 \text{ mol dm}^{-3}$) u CD_3CN pri 25 °C. b), c) Eksperimentalni (■) i izračunani (—) kemijski pomaci odabranih protona spoja **1**.



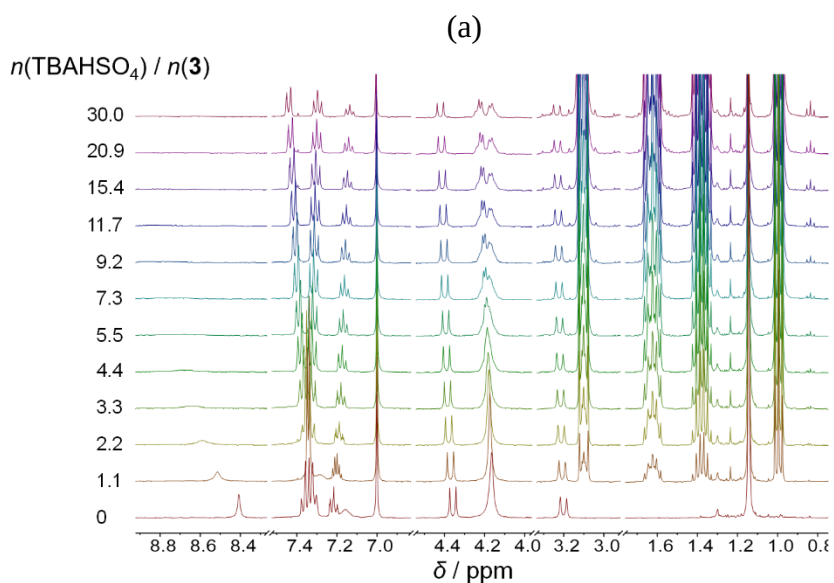
Slika 48. UV spektrofotometrijska titracija spoja **1** ($c = 1,97 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,2 \text{ mL}$) s TBAHSO₄ ($c = 1,98 \times 10^{-1} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN. $l = 1 \text{ cm}$; $\vartheta = 25 \text{ }^\circ\text{C}$. a) Spektri korigirani za razrjeđenje spoja **1**. b) Ovisnost apsorbancije pri 277 nm o omjeru $n(\text{TBAHSO}_4) / n(\mathbf{1})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano. c) Karakteristični UV spektri spoja **1** i njegovog kompleksa s hidrogensulfatom.

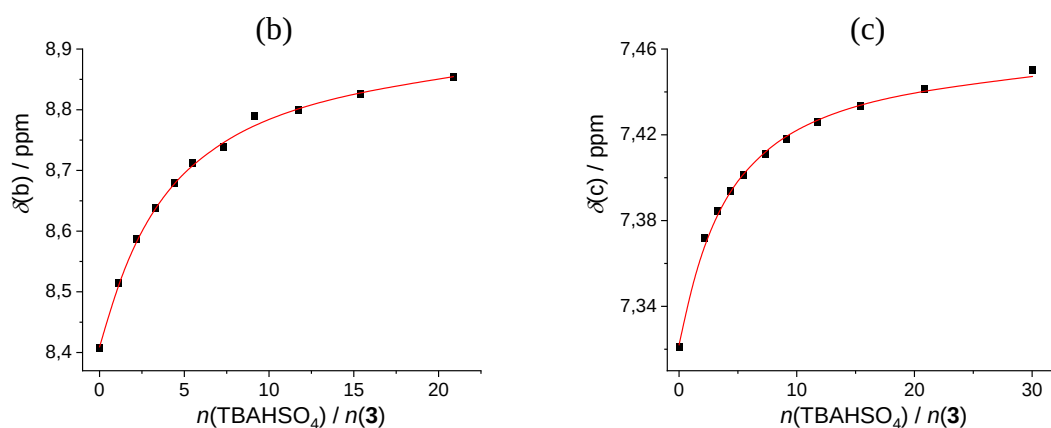


Slika 49. a) Titracija ¹H NMR kaliksarena **2** ($c = 8,09 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 500 \text{ } \mu\text{L}$) s TBAHSO₄ ($c = 2,04 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u CD₃CN pri 25 $^\circ\text{C}$. b) Eksperimentalni (■) i izračunani (—) kemijski pomaci ureidnih protona spoja **2**.

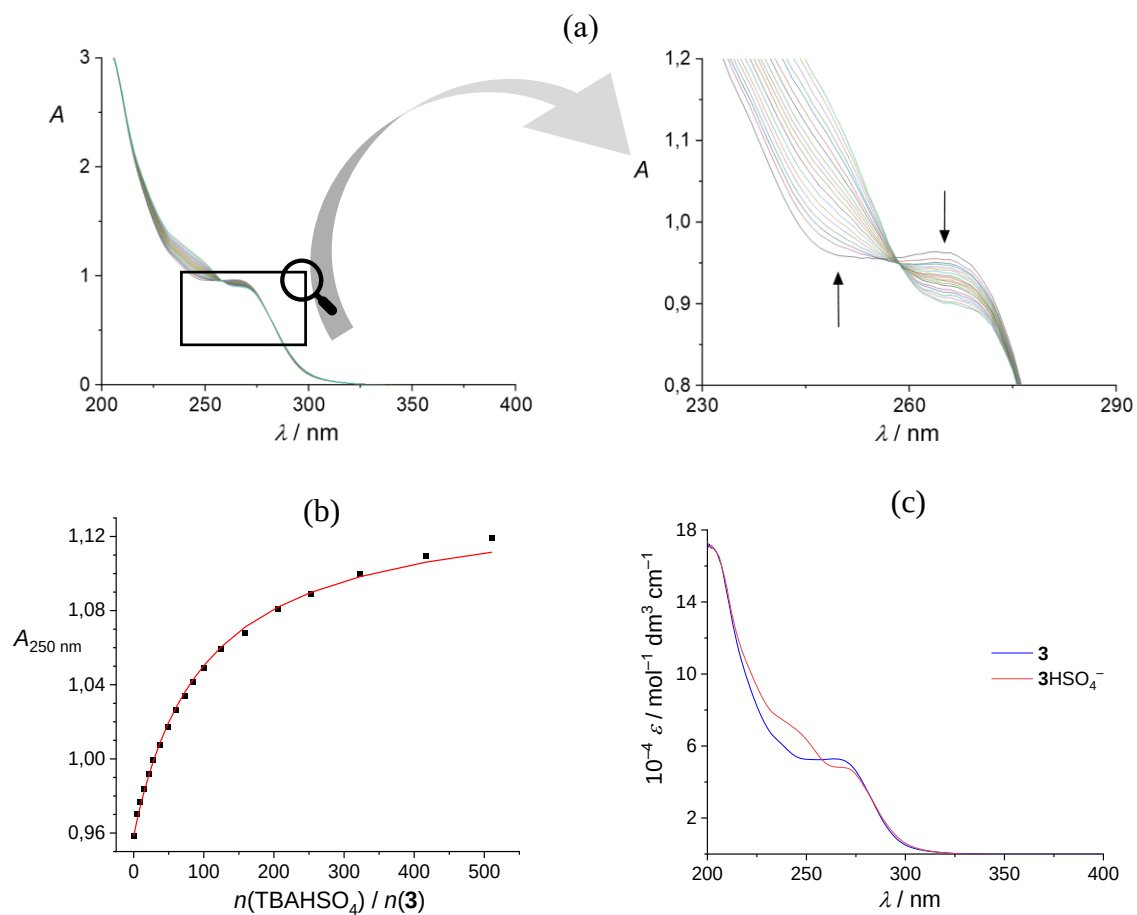


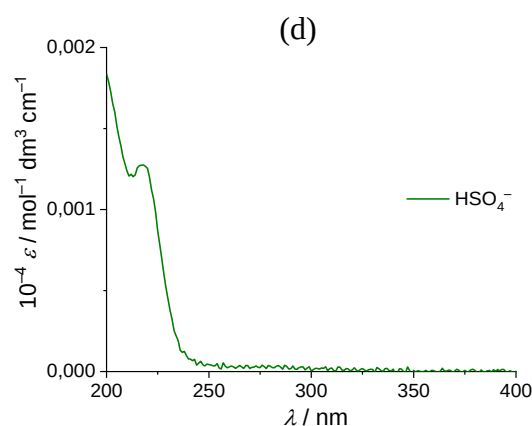
Slika 50. UV spektrofotometrijska titracija spoja **2** ($c = 9,71 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,4 \text{ mL}$) s TBAHSO₄ ($c = 2,05 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN. $l = 1 \text{ cm}$; $\vartheta = 25 \text{ }^\circ\text{C}$. a) Spektri korigirani za razrjeđenje spoja **2**. b) Ovisnost apsorbancije pri 276 nm o omjeru $n(\text{TBAHSO}_4) / n(\mathbf{2})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano ($\log K(\text{2HSO}_4^-) = 3,06(1)$). c) Karakteristični UV spektri spoja **1** i njegovog kompleksa s hidrogensulfatom.



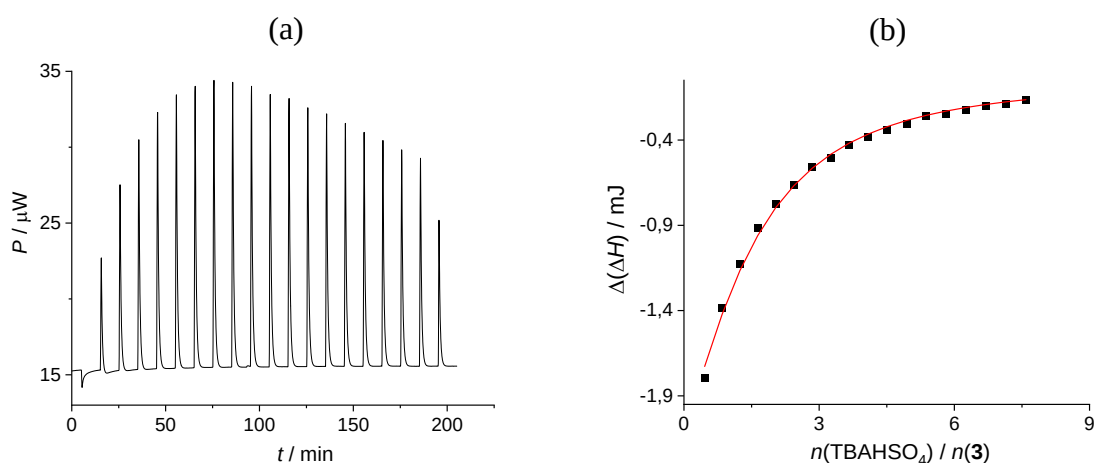


Slika 51. a) Titracija ^1H NMR kaliksarena **3** ($c = 6,02 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 500 \mu\text{L}$) s TBAHSO₄ ($c = 2,21 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u CD₃CN pri 25 °C. b), c) Eksperimentalni (■) i izračunani (—) kemijski pomaci odabranih protona spoja **3**.





Slika 52. UV spektrofotometrijska titracija spoja **3** ($c = 1,82 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,3 \text{ mL}$) s TBAHSO₄ ($c = 1,96 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN. $l = 1 \text{ cm}$; $\vartheta = 25 \text{ }^\circ\text{C}$. a) Spektri korigirani za razrjeđenje spoja **3**. b) Ovisnost apsorbancije pri 250 nm o omjeru $n(\text{TBAHSO}_4) / n(\mathbf{3})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano. Karakteristični UV spektri c) spoja **3** i kompleksa $\mathbf{3}\text{HSO}_4^-$ te d) soli TBAHSO₄.



Slika 53. a) Mikrokalorimetrijska titracija spoja **3** ($c = 8,15 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,45 \text{ mL}$) s TBAHSO₄ ($c = 3,01 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN pri $25 \text{ }^\circ\text{C}$. b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o omjeru $n(\text{TBAHSO}_4) / n(\mathbf{3})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano.

Dihidrogenfosfat

Prije rasprave o rezultatima kompleksiranja H_2PO_4^- , treba podsjetiti na specifično svojstvo ovog aniona, tj. na njegovu sposobnost dimerizacije u organskim otapalima poput acetonitrila i dimetilsulfoksida. Ovaj fenomen je u potpunosti termodinamički karakteriziran u radu Bregovića i sur., a odgovarajući termodinamički parametri za acetonitril iznose: $\log K((\text{H}_2\text{PO}_4^-)_2^{2-}) = 3,38$, $\Delta_r H^\circ = -27,5 \text{ kJ mol}^{-1}$.²⁶⁶ U tipičnom titracijskom eksperimentu, kada se otopina titransa TBAH_2PO_4 dodaje otopini receptora, dolazi do disocijacije dimera dihidrogenfosfata uslijed značajnog razrjeđenja otopine titransa. To unosi značajne toplinske

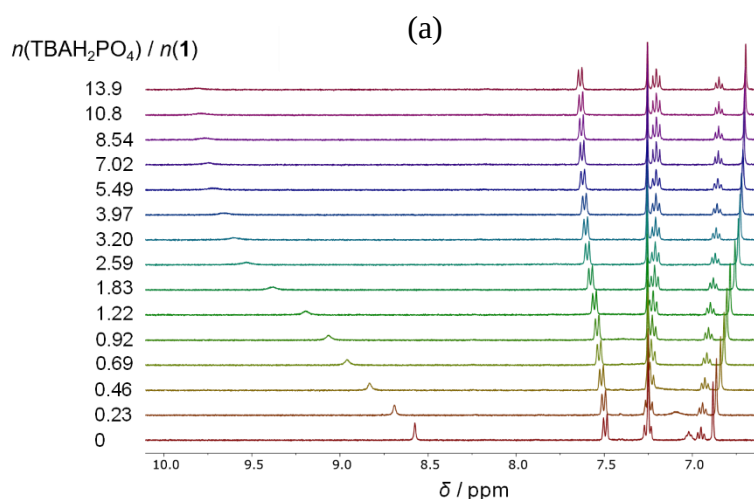
efekte koje je potrebno uzeti u obzir pri obradi titracijskih krivulja. Uključivanje efekata povezanih s prethodnom pojavom u postupak modeliranja podataka ITC titracija osmislili su Horvat i sur.,²⁶⁷ a primijenjeno je u ovom radu.

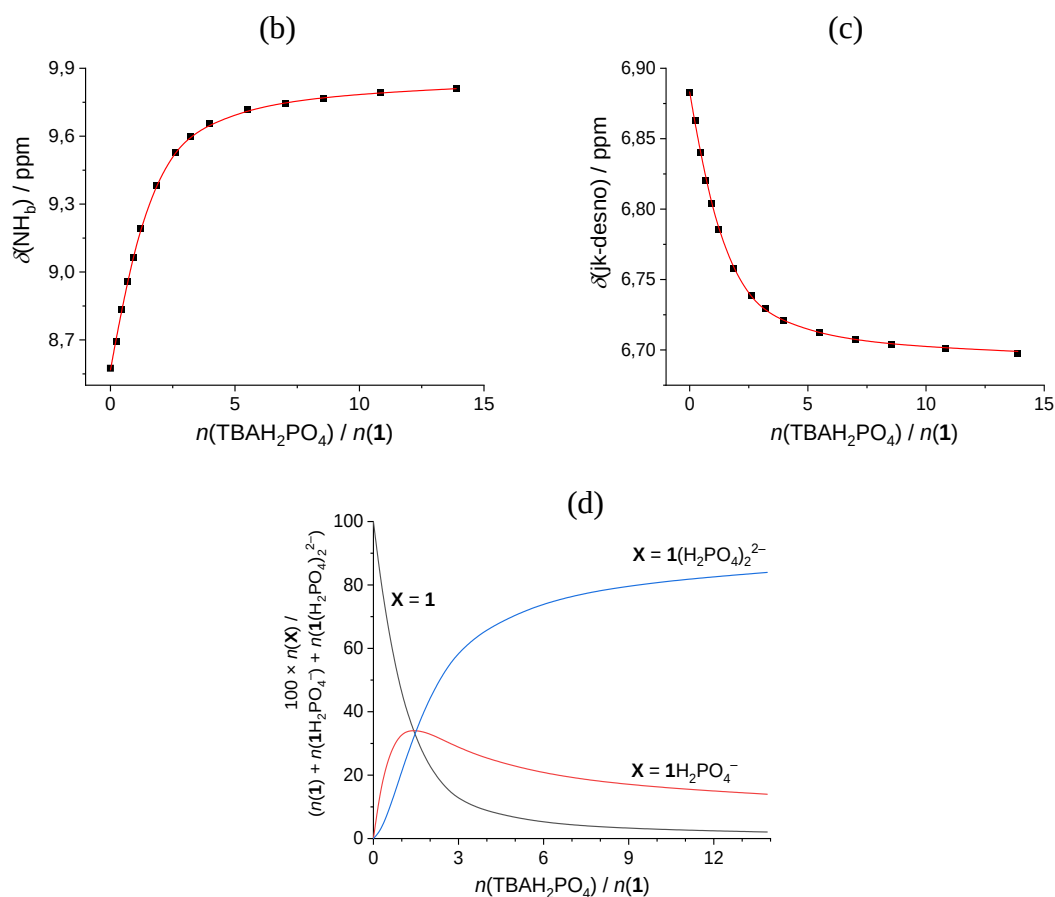
Nakon gore opisanih predobrada podataka, oblik mikrokalorimetrijske titracijske krivulje (slika 56b) za sustav koji uključuje receptor **1** i TBAH_2PO_4 jasno je ukazao na formiranje dvaju tipova kompleksa, najvjerojatnije $\text{1H}_2\text{PO}_4^-$ i $\text{1(H}_2\text{PO}_4^-)_2$. Nažalost, nije bilo moguće postići konvergenciju prilikom utočnjavanja podataka kada su svi parametri, tj. pripadajuće konstante stabilnosti i entalpije reakcije, bili nepoznati. S druge strane, za titracijsku krivulju dobivenu metodom ^1H NMR (slika 54) bilo je moguće provesti regresijsku analizu, pri čemu je potvrđeno postojanje dvaju prilično stabilnih kompleksa ($\text{1H}_2\text{PO}_4^-$ i $\text{1(H}_2\text{PO}_4^-)_2$) u otopini te su određene pripadajuće konstante stabilnosti. Zahvaljujući određenoj vrijednosti ravnotežne konstante stvaranja kompleksa stehiometrije 1:1, bilo je moguće fiksirati tu konstantu pri modeliranju ITC podataka. To je rezultiralo konvergencijom pri regresijskoj analizi podataka i kompletnom termodinamičkom karakterizacijom ravnoteža. Tako se strategija korištenja više metoda u istraživanju procesa vezanja aniona pokazala posebno korisnom za ovaj sustav. Obje metode su ukazale da je vezanje prvog aniona termodinamički nešto povoljnije u usporedbi s asocijacijom drugog aniona (tablica 6). Stabilnost oba tipa kompleksa osigurana je povoljnim reakcijskim entalpijama (tablica 7), unatoč znatno nepovoljnom entropijskom doprinosu u slučaju vezanja drugog aniona. Nadalje, rezultati UV titracije (slika 55) bili su u skladu s modelom, iako su pokazali nešto drugačije konstante stabilnosti kompleksa, što se može pripisati smanjenoj pouzdanosti zbog sličnih karakterističnih spektara dvaju formiranih kompleksa.

Promjena u trendu titracijske krivulje NMR receptora **2** s TBAH_2PO_4 (slika 57) jasno je ukazala na postojanje više tipova kompleksa (MA i MA_2) u otopini. Smanjenje kemijskog pomaka protona kaliksarena **2** pri niskom omjeru $n(\text{H}_2\text{PO}_4^-):n(\text{2})$, praćeno njihovim povećanjem pri dodavanju suviška aniona, omogućilo je nedvosmislenu identifikaciju procesa u otopini, tj. stehiometrija kompleksa. Stabilnost kompleksa $\text{2(H}_2\text{PO}_4^-)_2$ dodatno je određena UV i ITC titracijama (slike 58 i 59), pri čemu je $K(\text{MA})$ morala biti fiksirana na vrijednost dobivenu tehnikom NMR, što opet naglašava vrijednost pristupa koji uključuje primjenu više eksperimentalnih metoda. Tetraureidni analog ponovno je nadmašio u afinitetu domaćina koji sadrži samo dvije vezne podjedinice, premda je razlika u stabilnosti MA kompleksa bila manja nego u slučaju klorida i hidrogensulfata (tablica 6).

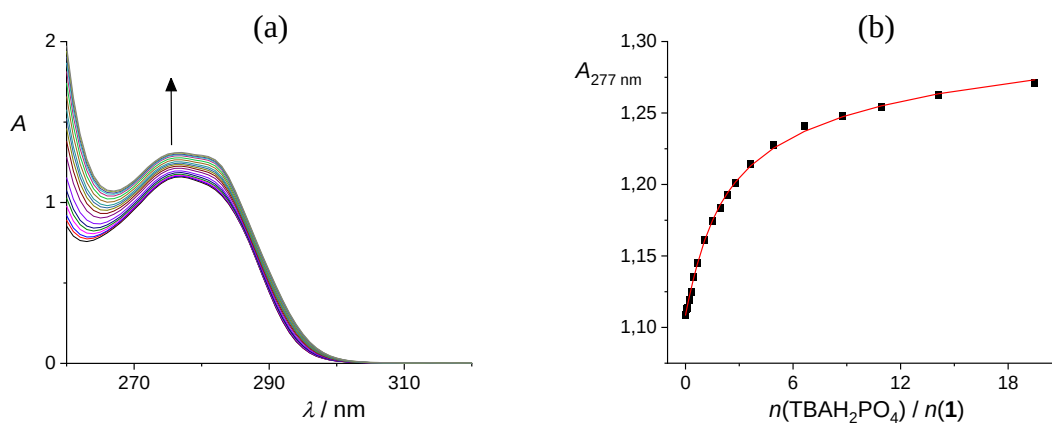
Rezultati vezanja H_2PO_4^- na tioureidni kalikaren **3** posebno su zanimljivi. Naime, rezultate odgovarajuće UV titracije (slika 60) bilo je moguće objasniti samo uključivanjem triju kompleksa u model: **MA**, **MA**₂ i **MA**₃ (tablica 6). Za sva tri kompleksa utvrđene su visoke konstante stabilnosti. Usprkos nepostojanju potpunog uvida u strukturne značajke dobivenih kompleksa, za pretpostaviti je da dvije tioureidne jedinice koordiniraju dimer dihidrogen fosfata (dva aniona povezana vodikovom vezom), dok je treći anion vezan za preostala dva vezna mjesta. Postojanje triju različitih kompleksa H_2PO_4^- s receptorom **3** u MeCN također je potvrđeno NMR i ITC titracijama (slike 61 i 62). Važno je napomenuti da je ista stehiometrija kompleksa otkrivena i unutar naše istraživačke grupe nedavno, koristeći ciklopeptid heksalizin (**P**) s Boc-zaštićenim bočnim lancima,²⁶⁸ što ukazuje na sklonost H_2PO_4^- formiranju ovih kompleksa ako su osigurana odgovarajuća vezna mjesta. Zanimljiva je i opažena razlika u entropijskom doprinosu pri formiranju kompleksa više stehiometrije za istraživane kalikarene s H_2PO_4^- . Naime, u slučajevima ureidnih receptora taj je doprinos (vrlo) nepovoljan, dok je za tioureidni receptor entropijski doprinos povoljan.

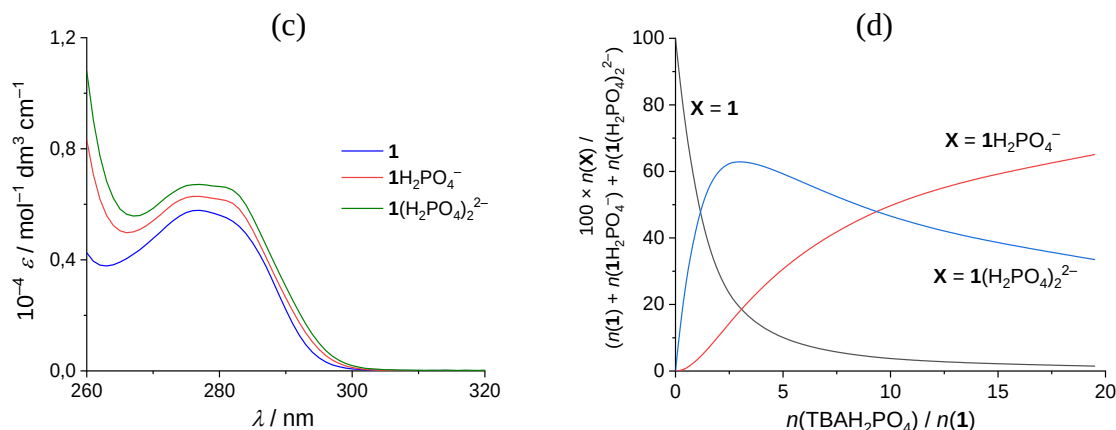
Učinkovitost istraživanih kaliksarena za vezanje dihidrogenfosfata također je prikazana kroz postotak vezanog aniona (slika 63). Nadmoć receptora **3** u kontekstu interakcija s H_2PO_4^- je očita, posebno kada se uzme u obzir veća topljivost ovog receptora (u usporedbi s ureidnim kaliksarenima **2** i **1**).



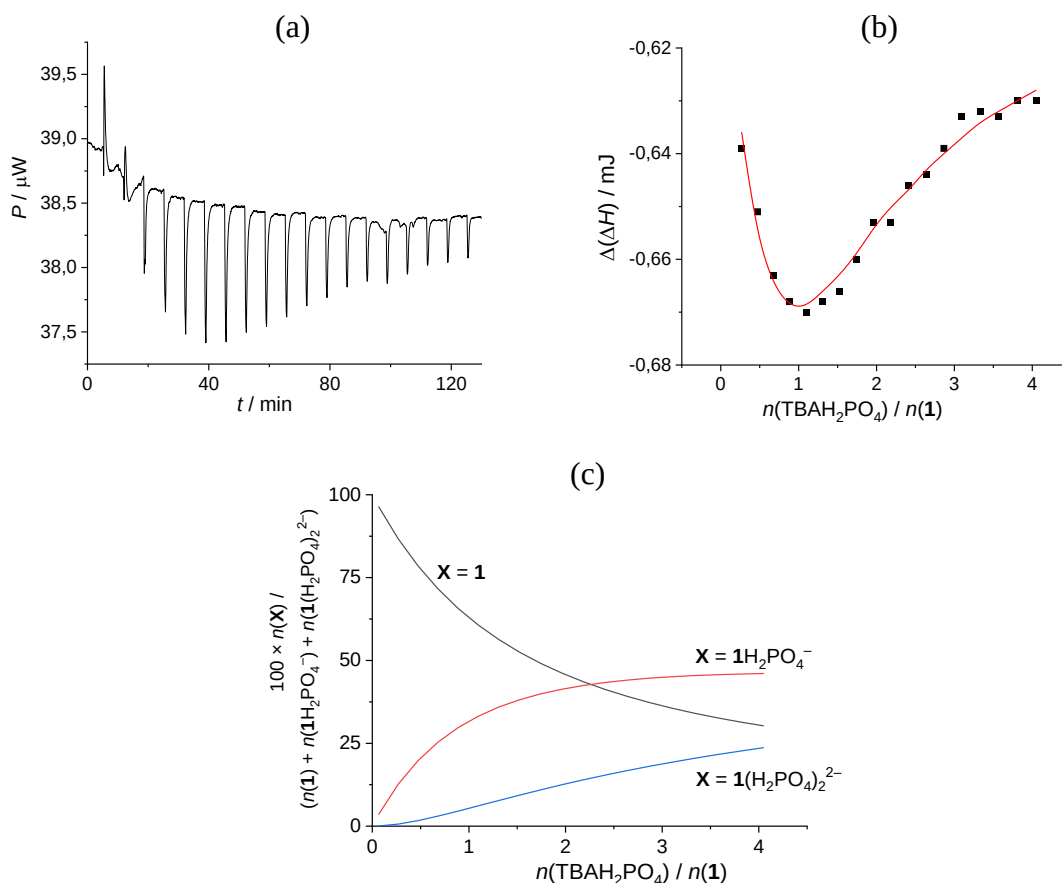


Slika 54. Titracija ^1H NMR kaliksarena **1** ($c = 9,67 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 500 \mu\text{L}$) s TBAH_2PO_4 ($c = 7,38 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u CD_3CN pri 25°C . b), c) Eksperimentalni (■) i izračunani (—) kemijski pomaci odabranih protona spoja **1**. d) Distribucija spoja **1** i njegovih kompleksa s H_2PO_4^- tijekom titracije.

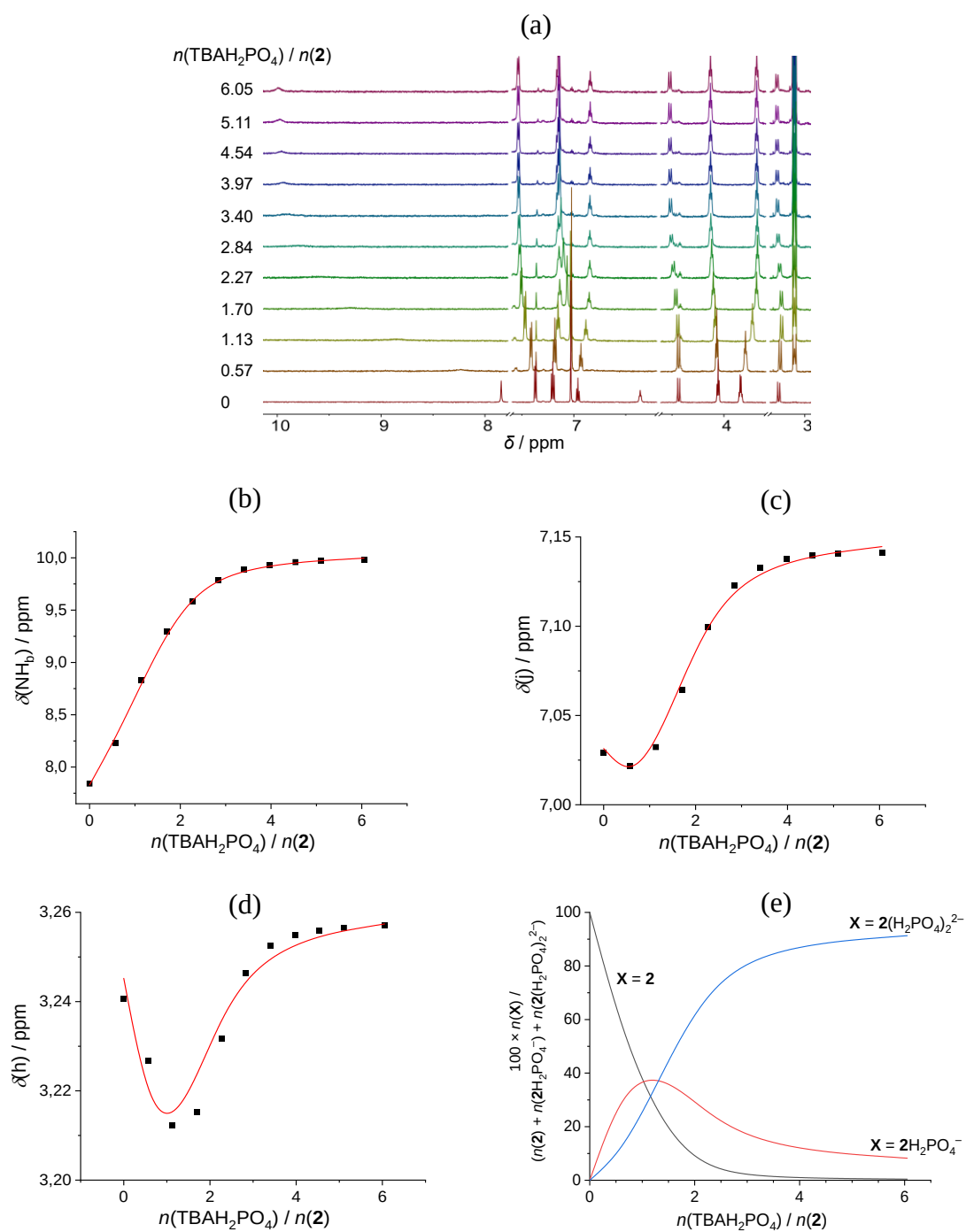




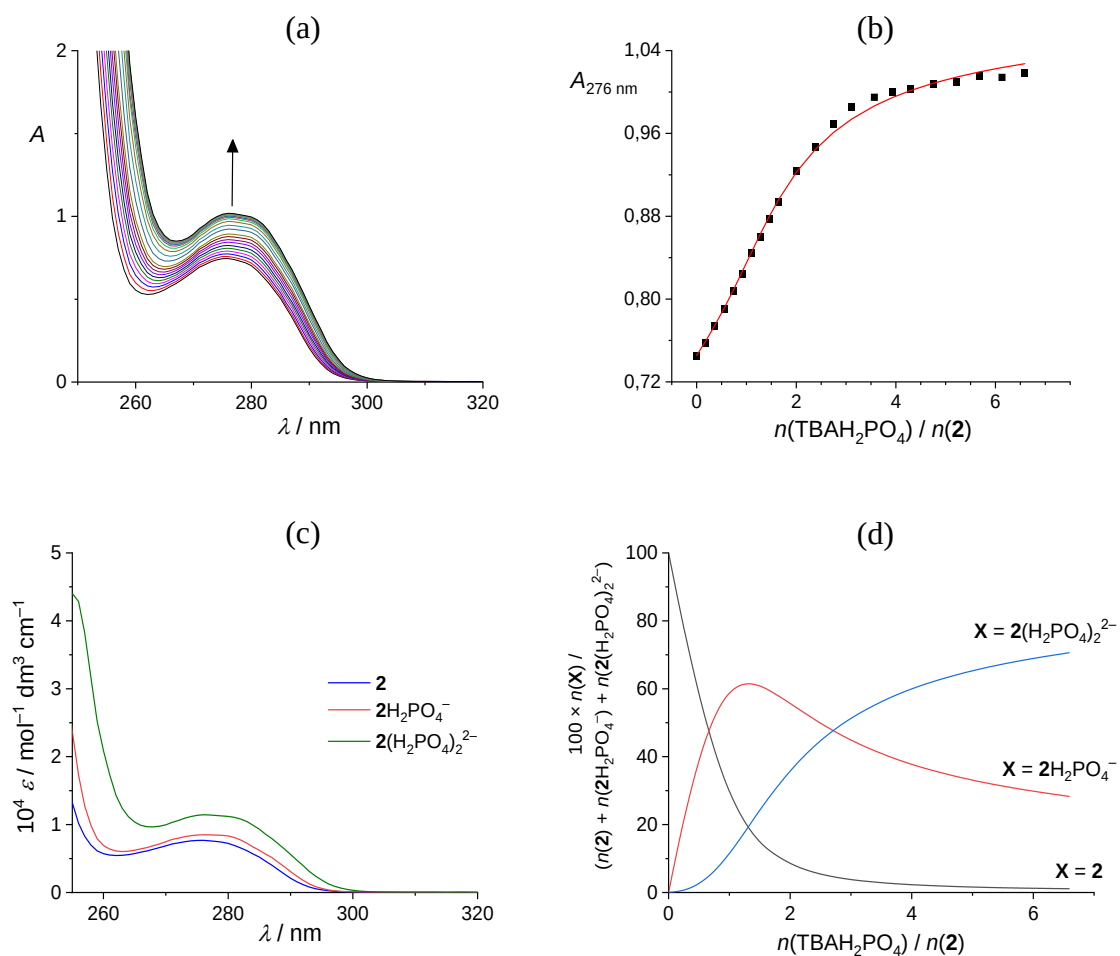
Slika 55. UV spektrofotometrijska titracija spoja **1** ($c = 2,00 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,3 \text{ mL}$) s TBAH_2PO_4 ($c = 9,87 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN. $l = 1 \text{ cm}$; $\vartheta = 25 \text{ }^\circ\text{C}$. a) Spektri korigirani za razrjeđenje spoja **1**. b) Ovisnost apsorbancije pri 277 nm o omjeru $n(\text{TBAH}_2\text{PO}_4) / n(\text{1})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano. c) Karakteristični UV spektri spoja **1** i njegovih kompleksa s dihidrogenfosfatom. d) Distribucija spoja **1** i njegovih kompleksa s H_2PO_4^- tijekom titracije.



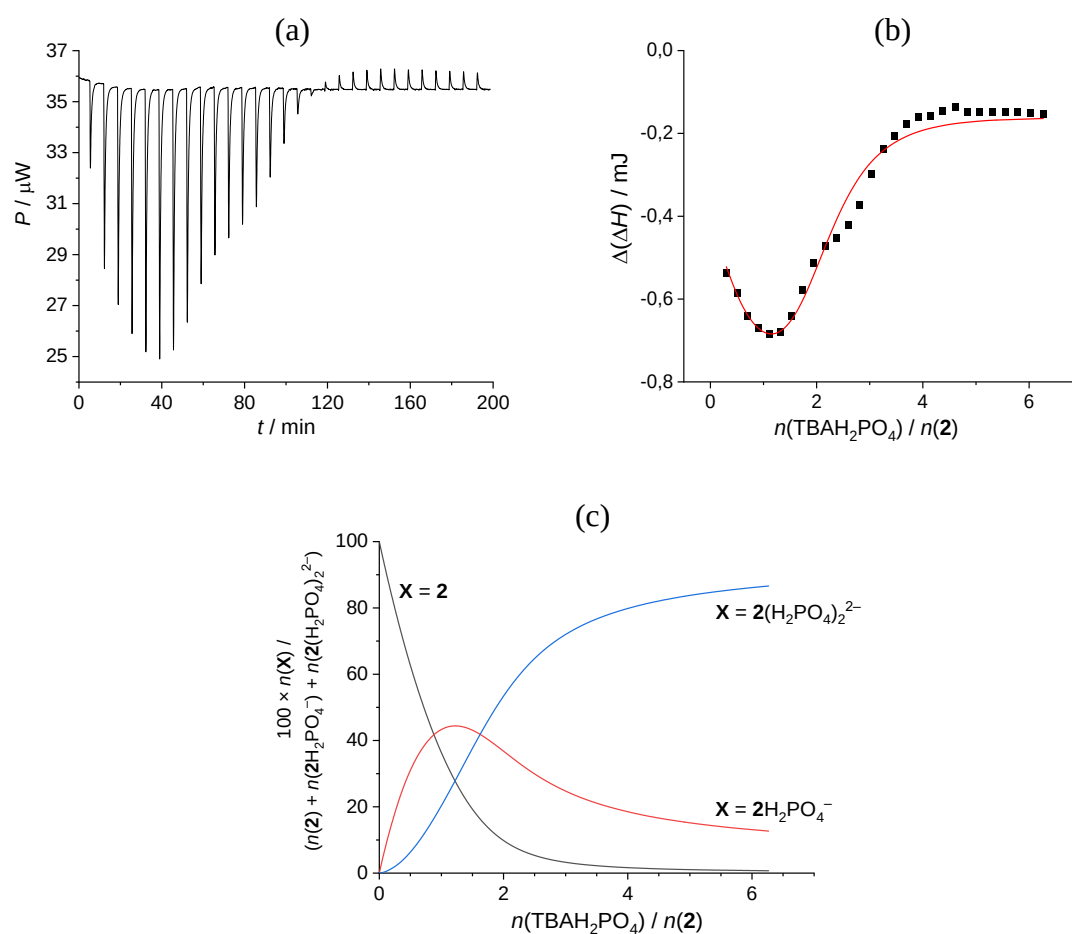
Slika 56. a) Mikrokalorimetrijska titracija spoja **1** ($c = 1,99 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,432 \text{ mL}$) s TBAH_2PO_4 ($c = 3,78 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN pri $25 \text{ }^\circ\text{C}$, bez korekcije za razrjeđenje. b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije (korigirane za obradu u HypDH) o omjeru $n(\text{TBAH}_2\text{PO}_4) / n(\text{1})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano. c) Distribucija spoja **1** i njegovih kompleksa s H_2PO_4^- tijekom titracije.



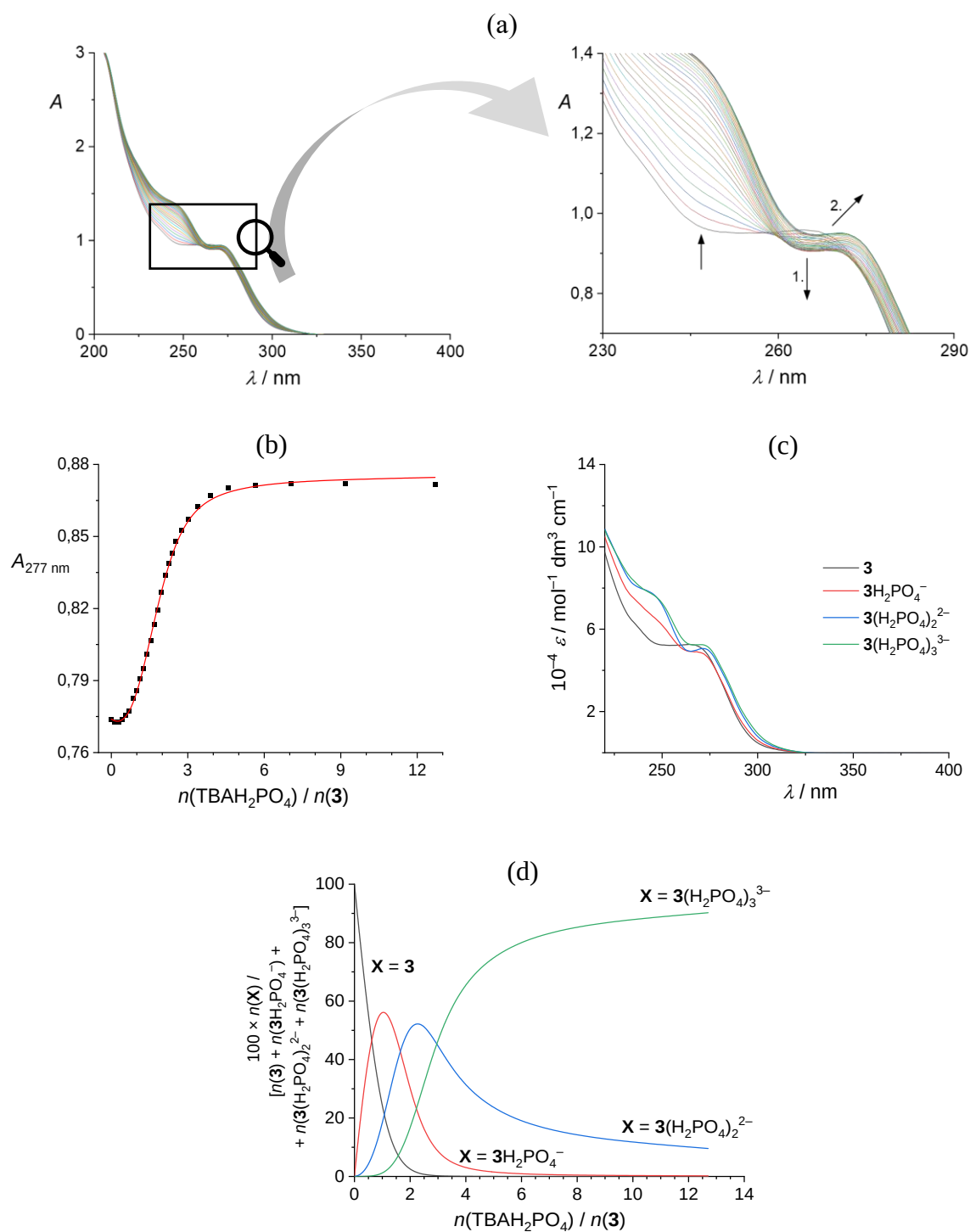
Slika 57. Titracija ^1H NMR kaliksarena **2** ($c = 8,09 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 500 \mu\text{L}$) s TBAH_2PO_4 ($c = 1,53 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u CD_3CN pri 25°C . b), c), d) Eksperimentalni (■) i izračunani (—) kemijski pomaci odabranih protona spoja **2**. e) Distribucija spoja **2** i njegovih kompleksa s H_2PO_4^- tijekom titracije.



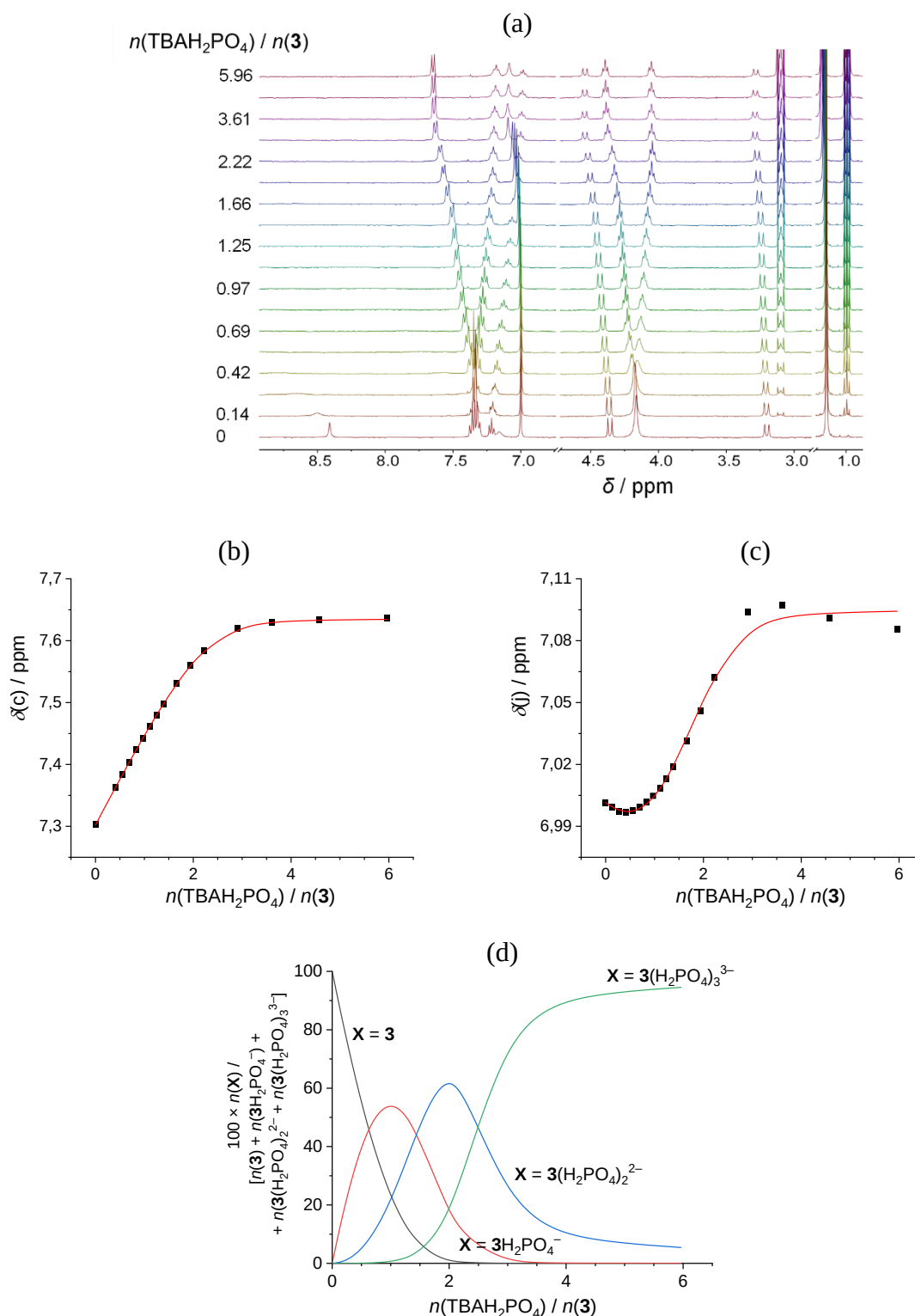
Slika 58. UV spektrofotometrijska titracija spoja **2** ($c = 9,71 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,2 \text{ mL}$) s TBAH_2PO_4 ($c = 3,91 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN. $l = 1 \text{ cm}$; $\vartheta = 25^\circ \text{C}$. a) Spektri korigirani za razrjeđenje spoja **2**. b) Ovisnost apsorbancije pri 276 nm o omjeru $n(\text{TBAH}_2\text{PO}_4) / n(\mathbf{2})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano. c) Karakteristični UV spektri spoja **2** i njegovih kompleksa s dihidrogenfosfatom. d) Distribucija spoja **2** i njegovih kompleksa s H_2PO_4^- tijekom titracije.



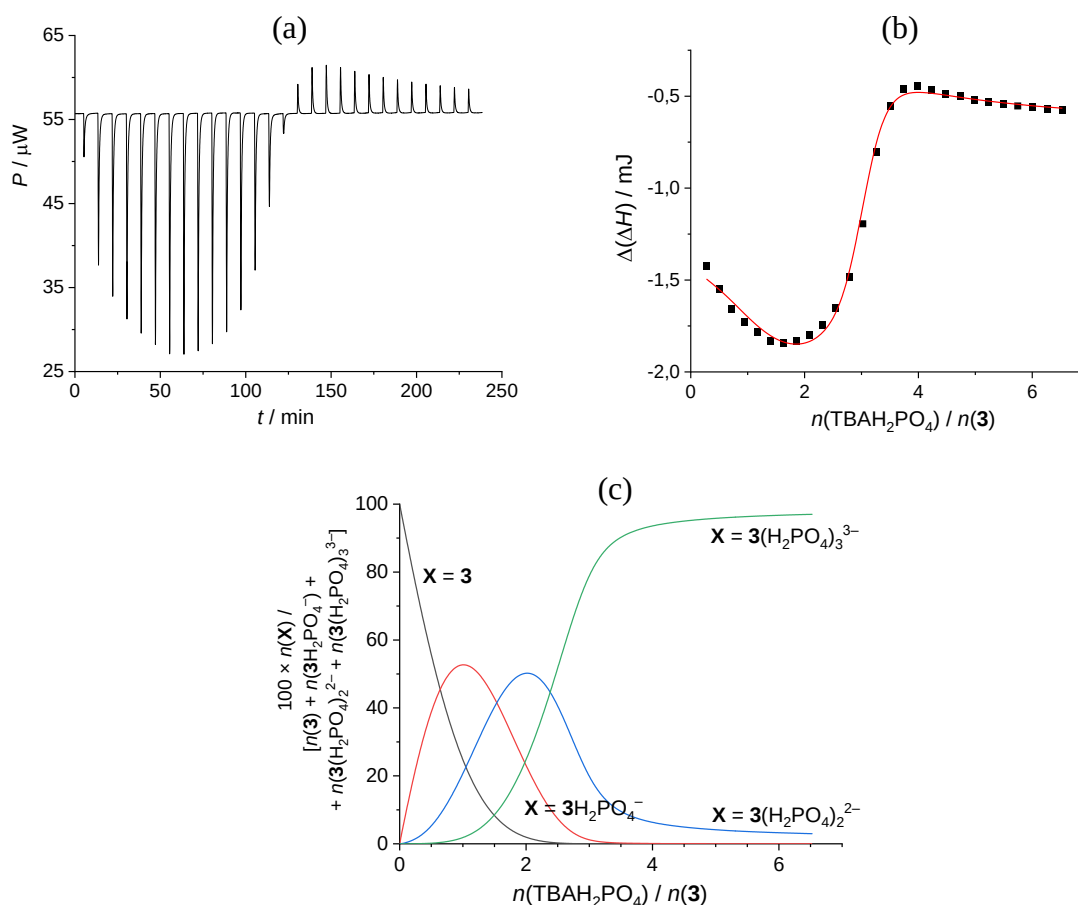
Slika 59. a) Mikrokalorimetrijska titracija spoja **1** ($c = 6,60 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,425 \text{ mL}$) s TBAH_2PO_4 ($c = 1,86 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN pri 25°C , bez korekcije za razrjeđenje. b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije (korigirane za obradu u HypDH) o omjeru $n(\text{TBAH}_2\text{PO}_4) / n(\mathbf{2})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano. c) Distribucija spoja **2** i njegovih kompleksa s H_2PO_4^- tijekom titracije.



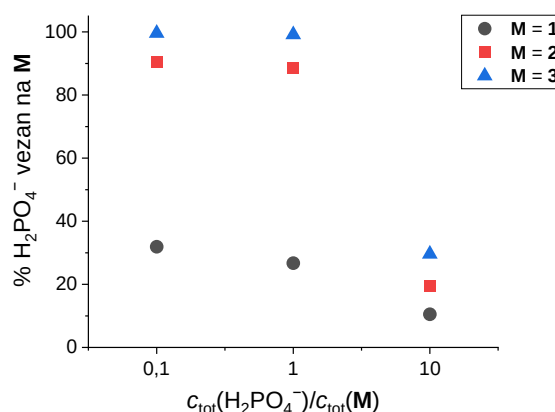
Slika 60. UV spektrofotometrijska titracija spoja **3** ($c = 1,82 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,3 \text{ mL}$) s TBAH₂PO₄ ($c = 5,92 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN. $l = 1 \text{ cm}$; $\vartheta = 25 \text{ }^\circ\text{C}$. a) Spektri korigirani za razrjeđenje spoja **3**. b) Ovisnost apsorbancije pri 277 nm o omjeru $n(\text{TBAH}_2\text{PO}_4) / n(\mathbf{3})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano. c) Karakteristični UV spektri spoja **3** i njegovih kompleksa s dihidrogenfosfatom. d) Distribucija spoja **3** i njegovih kompleksa s H₂PO₄[−] tijekom titracije.



Slika 61. a) Titracija ¹H NMR kaliksarena **3** ($c = 4,77 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 480 \mu\text{L}$) s TBAH₂PO₄ ($c = 6,35 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u CD₃CN pri 25 °C. b), c) Eksperimentalni (■) i izračunani (—) kemijski pomaci odabranih protona spoja **3**. d) Distribucija spoja **3** i njegovih kompleksa s H₂PO₄[−] tijekom titracije.



Slika 62. a) Mikrokalorimetrijska titracija spoja **3** ($c = 1,90 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,43 \text{ mL}$) s TBAH_2PO_4 ($c = 5,89 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN pri 25°C , bez korekcije za razrjeđenje. b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije (korigirane za obradu u HypDH) o omjeru $n(\text{TBAH}_2\text{PO}_4) / n(\mathbf{3})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano. c) Distribucija spoja **3** i njegovih kompleksa s H_2PO_4^- tijekom titracije.



Slika 63. Udio kaliksarenom (**M**) kompleksiranog dihidrogenfosfata u različitim acetonitrilnim otopinama pri 25°C , pri čemu je $c_{\text{tot}}(\mathbf{M}) = 7,5 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ (što odgovara topljivosti receptora **2**).

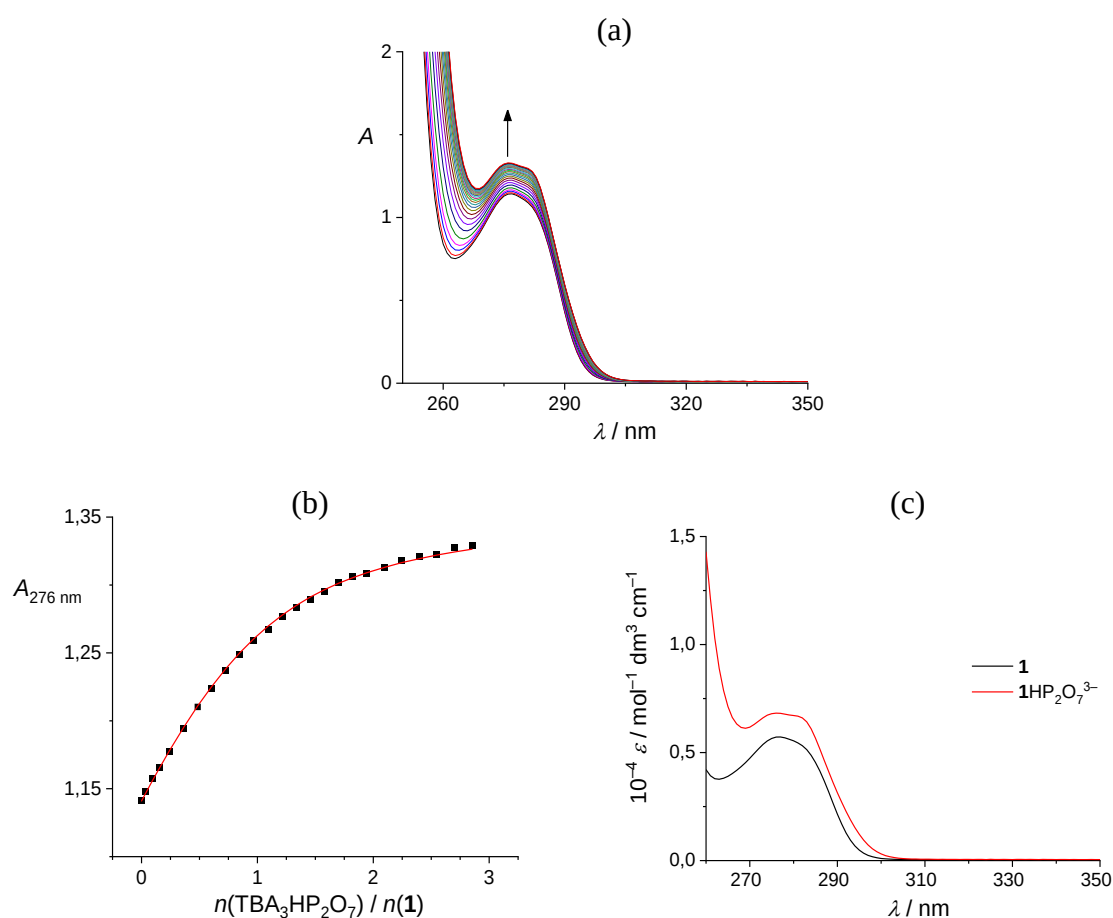
Hidrogenpirofosfat

UV titracija receptora **1** s $\text{TBA}_3\text{HP}_2\text{O}_7$ bila je praćena hiperkromnim pomakom, što se moglo objasniti modelom koji uključuje stvaranje kompleksa stehiometrije 1:1 (slika 64). Stabilnost kompleksa $\text{1HP}_2\text{O}_7^{3-}$ pokazala se dva puta većom od stabilnosti analognog kompleksa s H_2PO_4^- (tablica 6), što se može pripisati većem broju negativno nabijenih kisikovih atoma u hidrogenpirofosfatu, dostupnih za interakciju s ureidnim jedinicama. Titracija NMR (slika 65) potvrdila je zaključke donesene na temelju UV rezultata, no ITC titracije nisu bile dovoljno ponovljive (slika D27), što je onemogućilo daljnji uvid u termodinamiku kompleksiranja za ovaj sustav. Veliki naboj testiranog aniona, u kombinaciji sa značajnom razlikom u veličini između receptora **1** i $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$, bio je poticaj za provođenje konduktometrijske titracije otopine $\text{TBA}_3\text{HP}_2\text{O}_7$ s receptorom. Doista, primijećeno je značajno smanjenje molarne provodnosti otopine soli pri dodavanju receptora **1** (slika 66), što je bilo u skladu s pretpostavkom da je kompleks manje pokretan od slobodnog aniona. Kvalitetni opis krivulje dobivene konduktometrijskom titracijom postignut je primjenom modela kompleksiranja stehiometrije 1:1, pri čemu je dobivena konstanta asocijacije bila u izvrsnom skladu s vrijednostima dobivenima metodama NMR i UV ($\log \beta = 4,09(2)$).

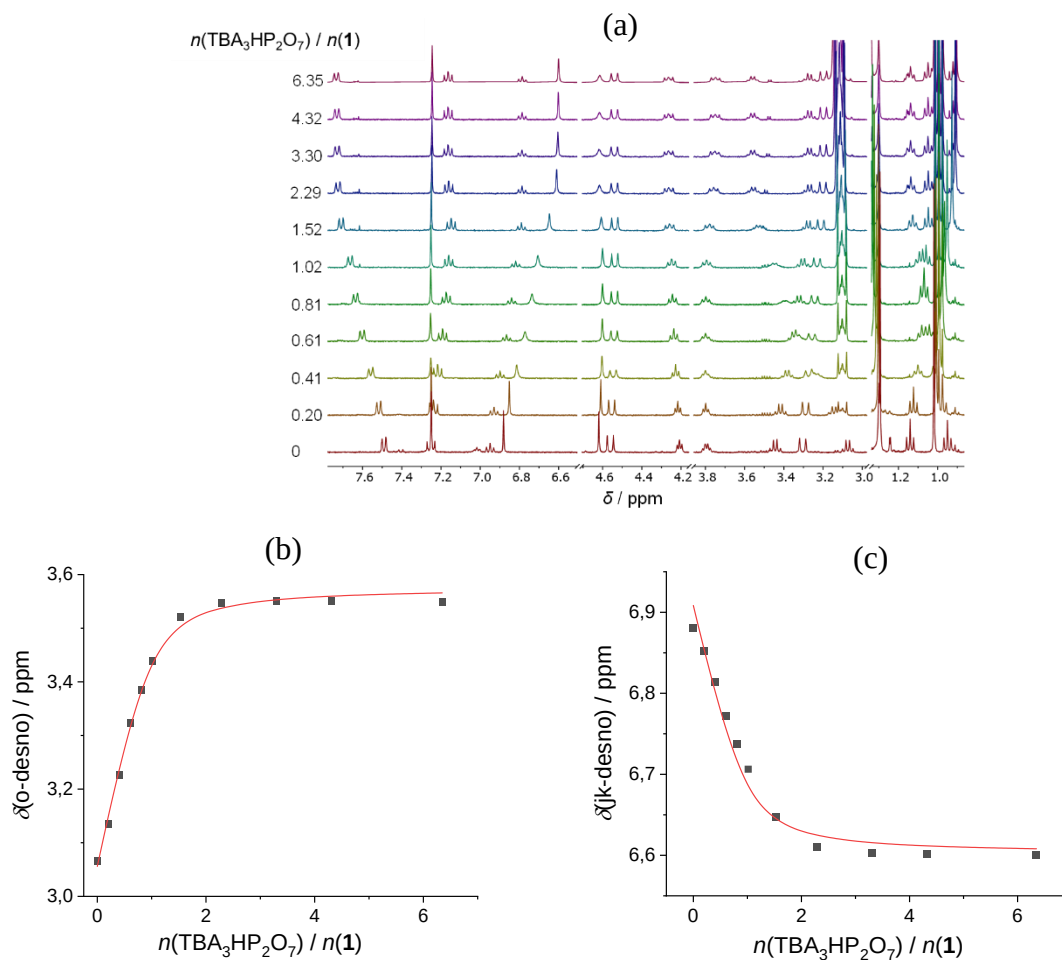
Nadalje, utvrđeno je da tetraureidni receptor **2** veže hidrogenpirofosfat učinkovitije od receptora **1** (tablica 6), pri čemu nastaje **MA** i dodatni kompleks zanimljive stehiometrije, **M₂A**. Ovo je otkriveno UV, ITC i NMR eksperimentima (slike 67–69), pri čemu su prve dvije metode omogućile kvantitativnu karakterizaciju kompleksa. Formiranje kompleksa **M₂A** može se objasniti činjenicom da hidrogenpirofosfat ima dva različita akceptorska mjesta za vodikove veze te je dovoljno velik da mu dva domaćina mogu prići bez značajnih steričkih prepreka. Posljedično, hidrogenpirofosfat djeluje kao supramolekulska poveznica dvaju tetraureidnih kaliks[4]arena.

Najveći afinitet prema $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$ zabilježen je kod tetratioureidnog kaliksarena **3** (tablica 6), koji se pokazao sličnim kaliksarenu **2** u pogledu stehiometrije kompleksa. Iako su kvantitativni rezultati stabilnosti odgovarajućih kompleksa dobiveni samo iz UV eksperimenata (slika 70), primjena tih vrijednosti u modeliranju podataka titracije NMR rezultirala je razumnim slaganjem eksperimentalnih i izračunanih podataka (slika 71). Naime, brza kemijska izmjena pripisana je ravnoteži između kaliksarena **M** i kompleksa **M₂A**, dok je spora kemijska izmjena karakterizira ravnotežu između **M₂A** i **MA** vrsta.

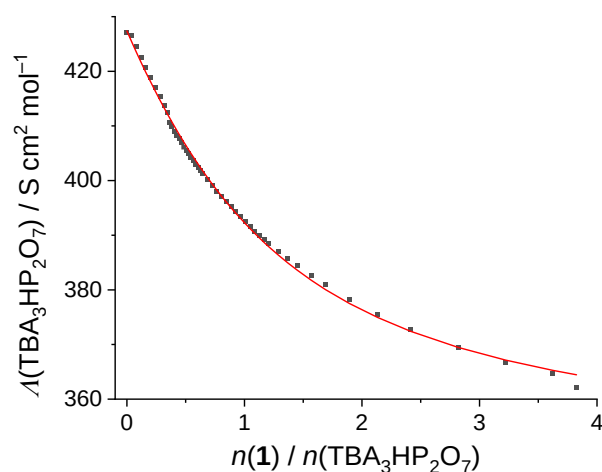
Primjeri termodinamičke karakterizacije kompleksiranja hidrogenpirofosfata s neutralnim makrocikličkim receptorima u acetonitrilu su rijetki. Međutim, Danil de Namor i sur. objavili su ITC rezultate za vezanje $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$ na nekoliko derivata kaliks[4]pirola i hidroksi-amidnog derivata kaliks[4]arena (slika D30, tablica D20).^{269–271} Za sva četiri receptora pronađeni su i M_2A i MA kompleksi. Nadalje, formiranje kompleksa M_2A karakterizirao je izrazito nepovoljan entropijski doprinos koji je bio nadoknađen vrlo povoljnim entalpijskim doprinosom, što je u skladu s gore opisanim rezultatima za receptore **2** i **3**.



Slika 64. UV spektrofotometrijska titracija spoja **1** ($c = 2,00 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,3 \text{ mL}$) s $\text{TBA}_3\text{HP}_2\text{O}_7$ ($c = 2,79 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN. $l = 1 \text{ cm}$; $\vartheta = 25 \text{ }^\circ\text{C}$. a) Spektri korigirani za razrjeđenje spoja **1**. b) Ovisnost apsorbancije pri 276 nm o omjeru $n(\text{TBA}_3\text{HP}_2\text{O}_7) / n(\mathbf{1})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano. c) Karakteristični UV spektri spoja **1** i njegovog kompleksa s hidrogenpirofosfatom.



Slika 65. Titracija ^1H NMR kaliksarena **1** ($c = 6,40 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 500 \text{ }\mu\text{L}$) s $\text{TBA}_3\text{HP}_2\text{O}_7$ ($c = 3,254 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u CD_3CN pri 25°C . b), c) Eksperimentalni (■) i izračunani (—) kemijski pomaci odabranih protona spoja **1**.



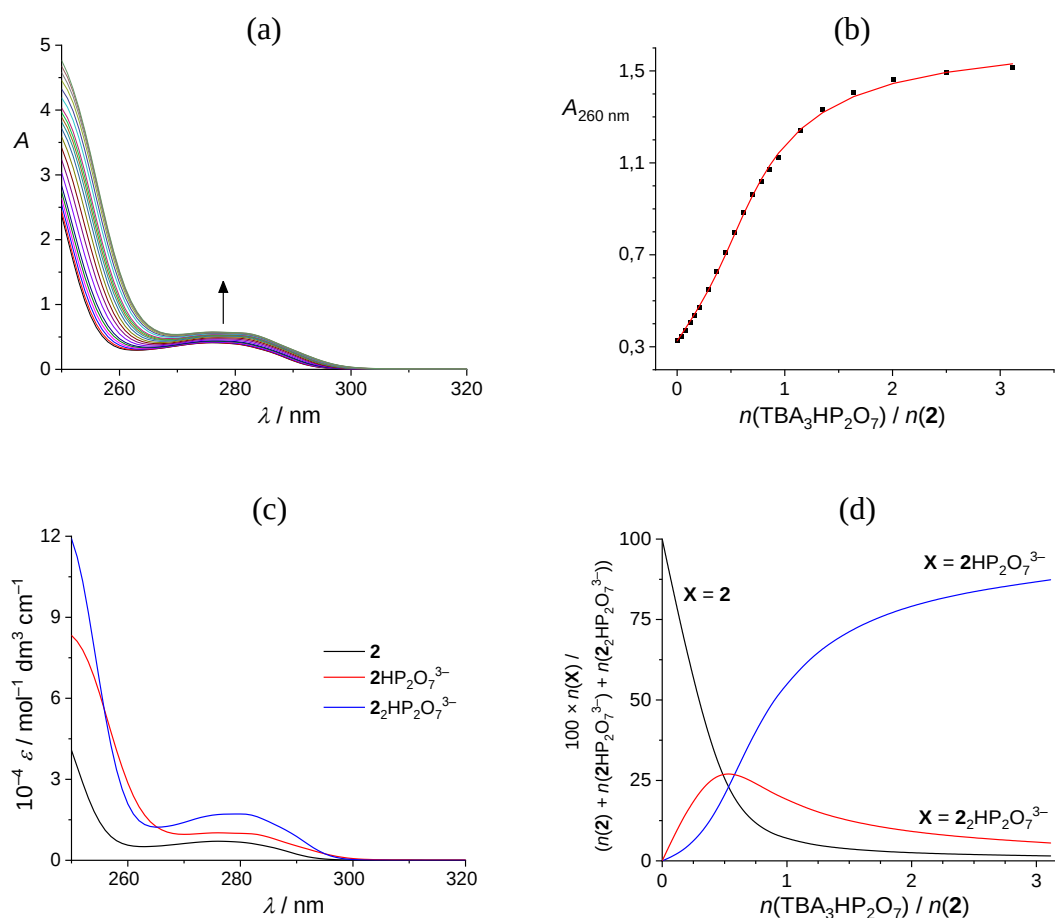
Slika 66. Konduktometrijska titracija $\text{TBA}_3\text{HP}_2\text{O}_7$ ($c = 9,92 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 15,0 \text{ mL}$) s **1** ($c = 5,99 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN pri $25,0(1)^\circ\text{C}$. Ovisnost molarne provodnosti $\text{TBA}_3\text{HP}_2\text{O}_7$ o omjeru $n(\mathbf{1}) / n(\text{TBA}_3\text{HP}_2\text{O}_7)$: ■ eksperimentalno; — izračunano.

Tablica 8. Molarne provodnosti iona (pri beskonačnom razrjeđenju) prisutnih tijekom titracije prikazane na slici 66. Aproximirana je konstantnost molarne ionske provodnosti tijekom titracije. Opravdanost navedene aproksimacije proizlazi iz vrlo male varijacije ionske jakosti tijekom eksperimenta.

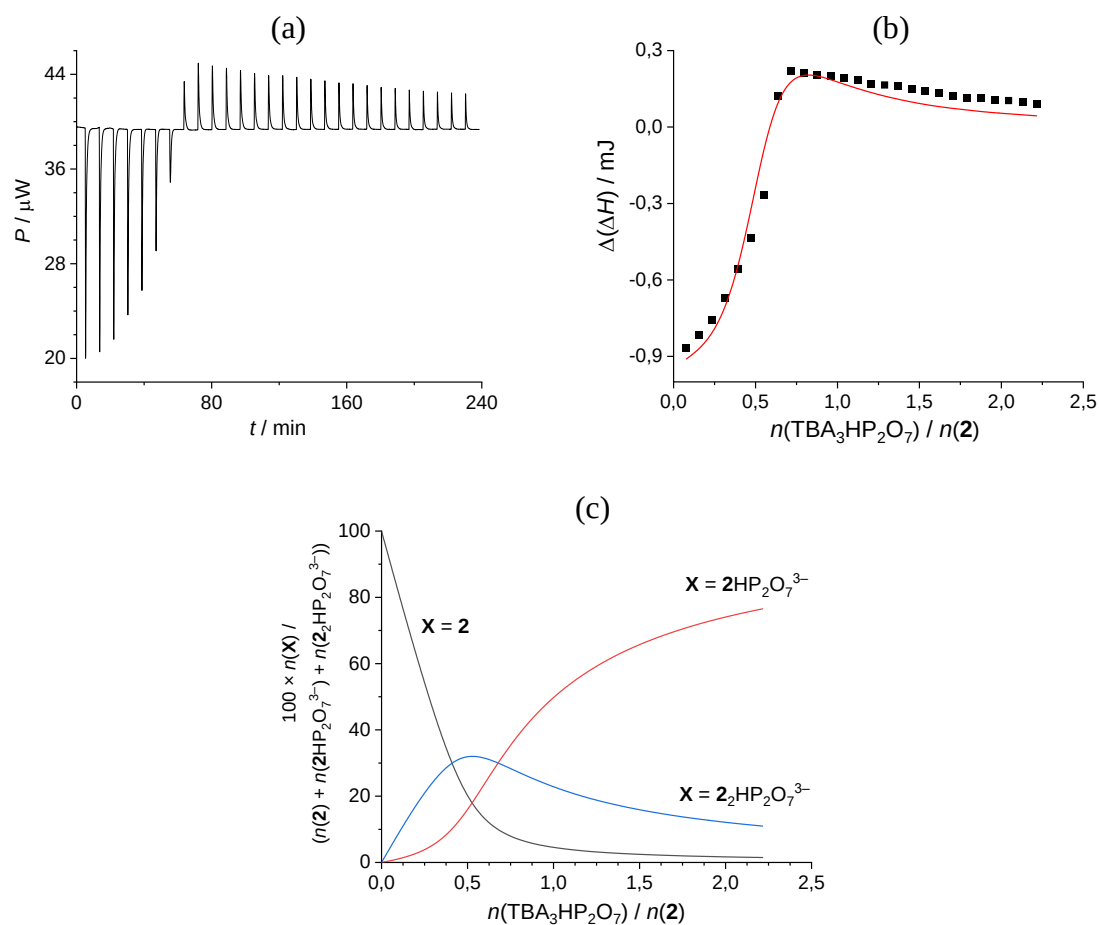
	TBA^+	$\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$	$\text{1HP}_2\text{O}_7^{3-}$
$\lambda_\infty / \text{S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$	61,63 ^a	242,5(2) ^b	152,9(5) ^b

^a Literaturni podatak.²⁷²

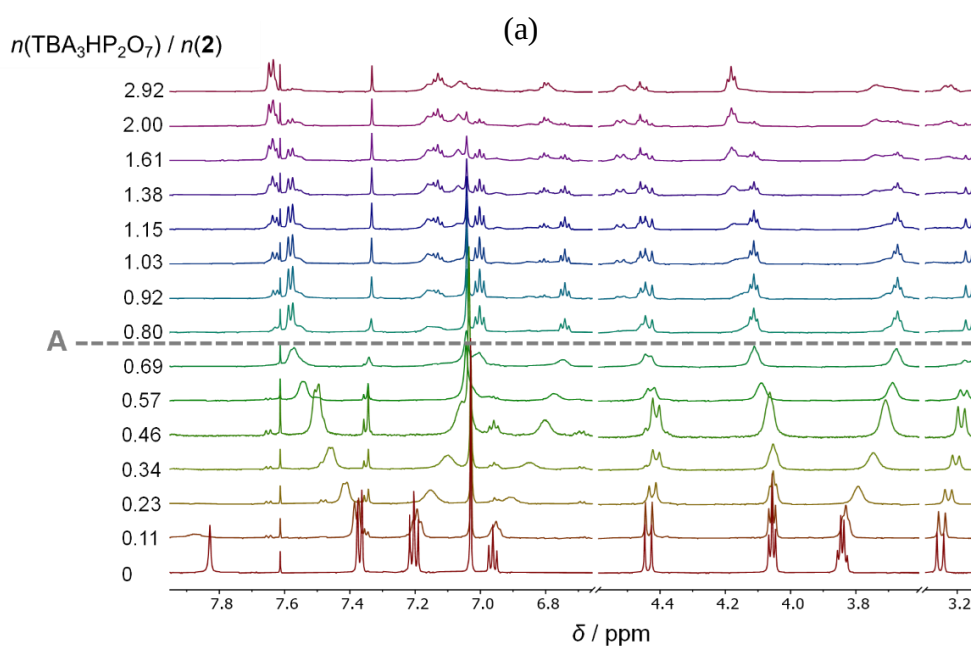
^b Podatci izračunani HypSpec programom pri modeliranju odgovarajuće titracijske krivulje (slika 66) uz pretpostavku nastanka kompleksa $\text{1HP}_2\text{O}_7^{3-}$.

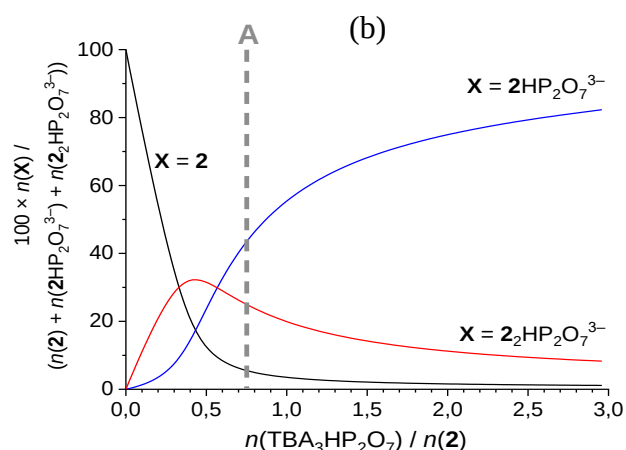


Slika 67. UV spektrofotometrijska titracija spoja **2** ($c = 5,83 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,3 \text{ mL}$) s $\text{TBA}_3\text{HP}_2\text{O}_7$ ($c = 5,49 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ u MeCN. $l = 1 \text{ cm}$; $\vartheta = 25^\circ \text{C}$). a) Spektri korigirani za razrjeđenje spoja **2**. b) Ovisnost apsorbancije pri 260 nm o omjeru $n(\text{TBA}_3\text{HP}_2\text{O}_7) / n(2)$. ■ Eksperimentalno; — izračunano. c) Karakteristični UV spektri spoja **2** i njegovih kompleksa s hidrogenpirofosfatom. d) Distribucija spoja **2** i njegovih kompleksa s $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$ tijekom titracije.

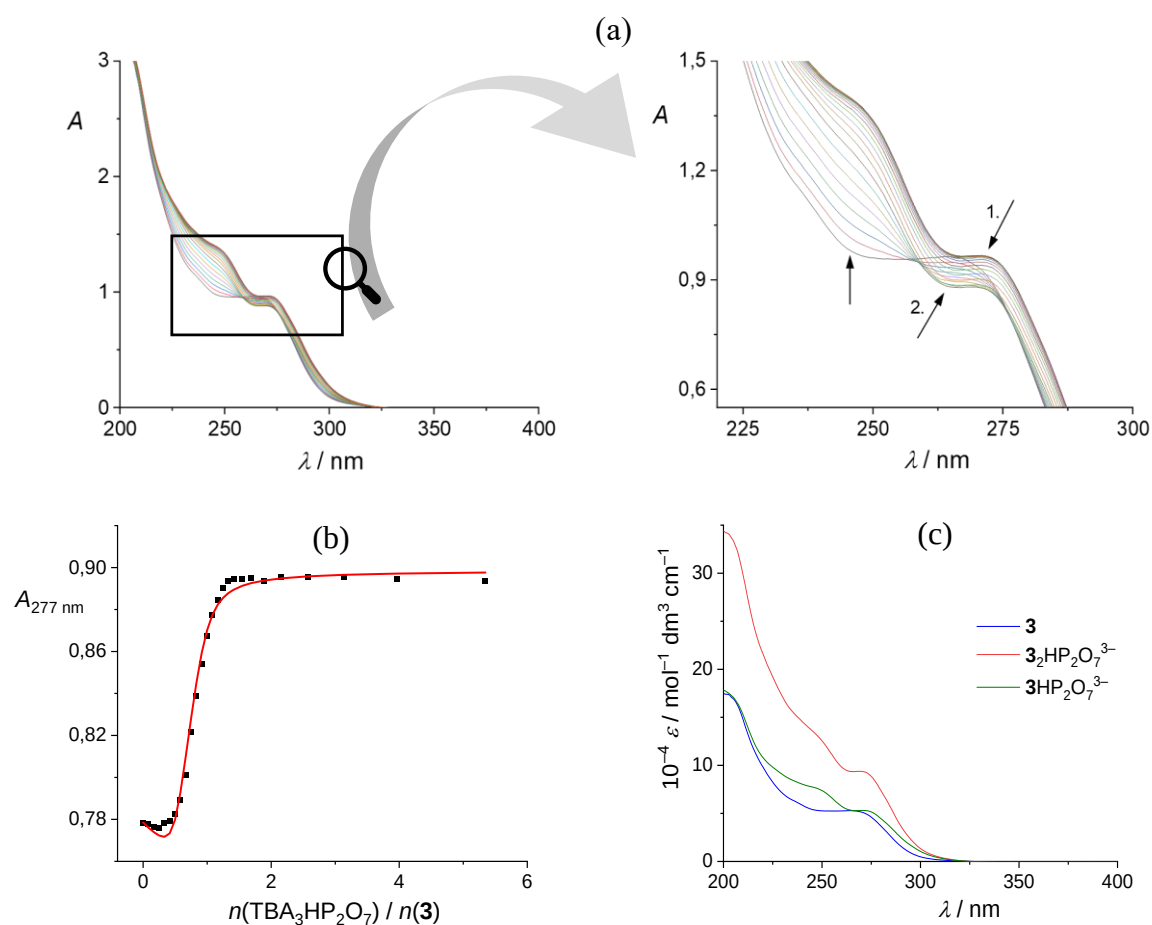


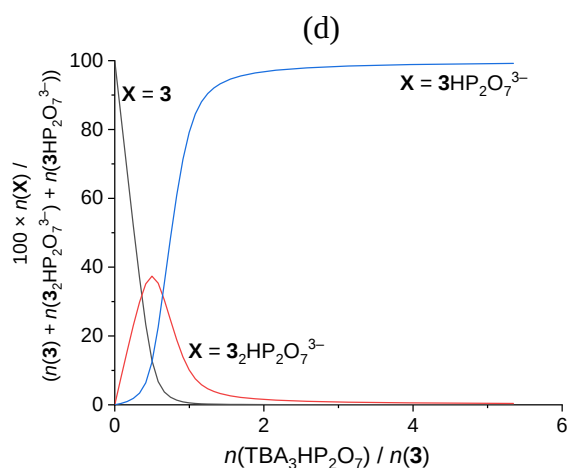
Slika 68. a) Mikrokalorimetrijska titracija spoja **2** ($c = 6,63 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,4265 \text{ mL}$) s $\text{TBA}_3\text{HP}_2\text{O}_7$ ($c = 1,48 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN pri 25°C . b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o omjeru $n(\text{TBA}_3\text{HP}_2\text{O}_7) / n(2)$. ■ Eksperimentalno; — izračunano. c) Distribucija spoja **2** i njegovih kompleksa s $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$ tijekom titracije.



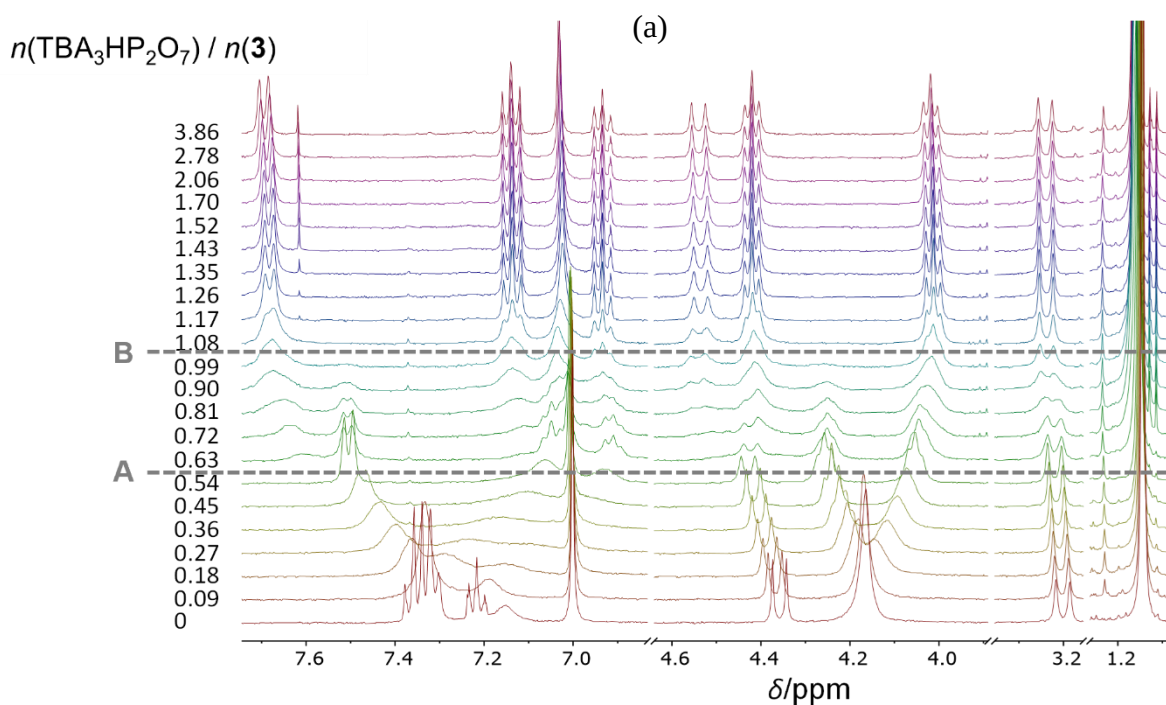


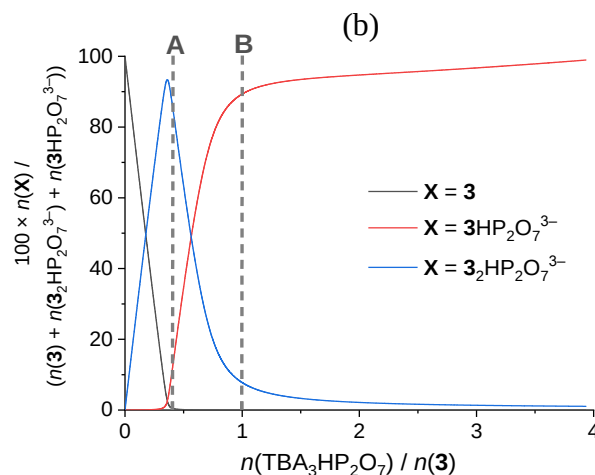
Slika 69. a) Titracija ^1H NMR kaliksarena **2** ($c = 7,09 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 500 \mu\text{L}$) s $\text{TBA}_3\text{HP}_2\text{O}_7$ ($c = 8,15 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) u CD_3CN pri 25°C . b) Distribucija spoja **2** i njegovih kompleksa s $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$ tijekom titracije izračunana s vrijednostima konstanti odgovarajućih kompleksiranja određenima ITC metodom (slika 68). Linija označena slovom A predstavlja omjer titransa i titranda nakon kojeg dolazi do promjene izmjene protona na skali NMR iz brze u sporu.





Slika 70. a) UV spektrofotometrijska titracija spoja **3** ($c = 1,82 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,3 \text{ mL}$) s $\text{TBA}_3\text{HP}_2\text{O}_7$ ($c = 5,92 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN. $l = 1 \text{ cm}$; $\vartheta = 25 \text{ }^\circ\text{C}$. a) Spektri korigirani za razrjeđenje spoja **3**. b) Ovisnost apsorbancije pri 277 nm o omjeru $n(\text{TBA}_3\text{HP}_2\text{O}_7) / n(\mathbf{3})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano. c) Karakteristični UV spektri spoja **3** i njegovih kompleksa s hidrogenpirofosfatom. d) Distribucija spoja **3** i njegovih kompleksa s $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$ tijekom titracije.





Slika 71. a) Titracija ^1H NMR kaliksarena **3** ($c = 6,58 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 500 \mu\text{L}$) s $\text{TBA}_3\text{HP}_2\text{O}_7$ ($c = 5,90 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u CD_3CN pri 25°C . b) Distribucija spoja **3** i njegovih kompleksa s $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$ tijekom titracije izračunana s vrijednostima konstanti odgovarajućih kompleksiranja određenima UV spektrofotometrijskom metodom (slika 70). Linija označena slovom A predstavlja omjer titransa i titranda nakon kojeg dolazi do promjene izmjene protona na skali NMR iz brze u sporu. Nakon linije označene slovom B, signali protona se samo izoštravaju, bez promjene kemijskih pomaka.

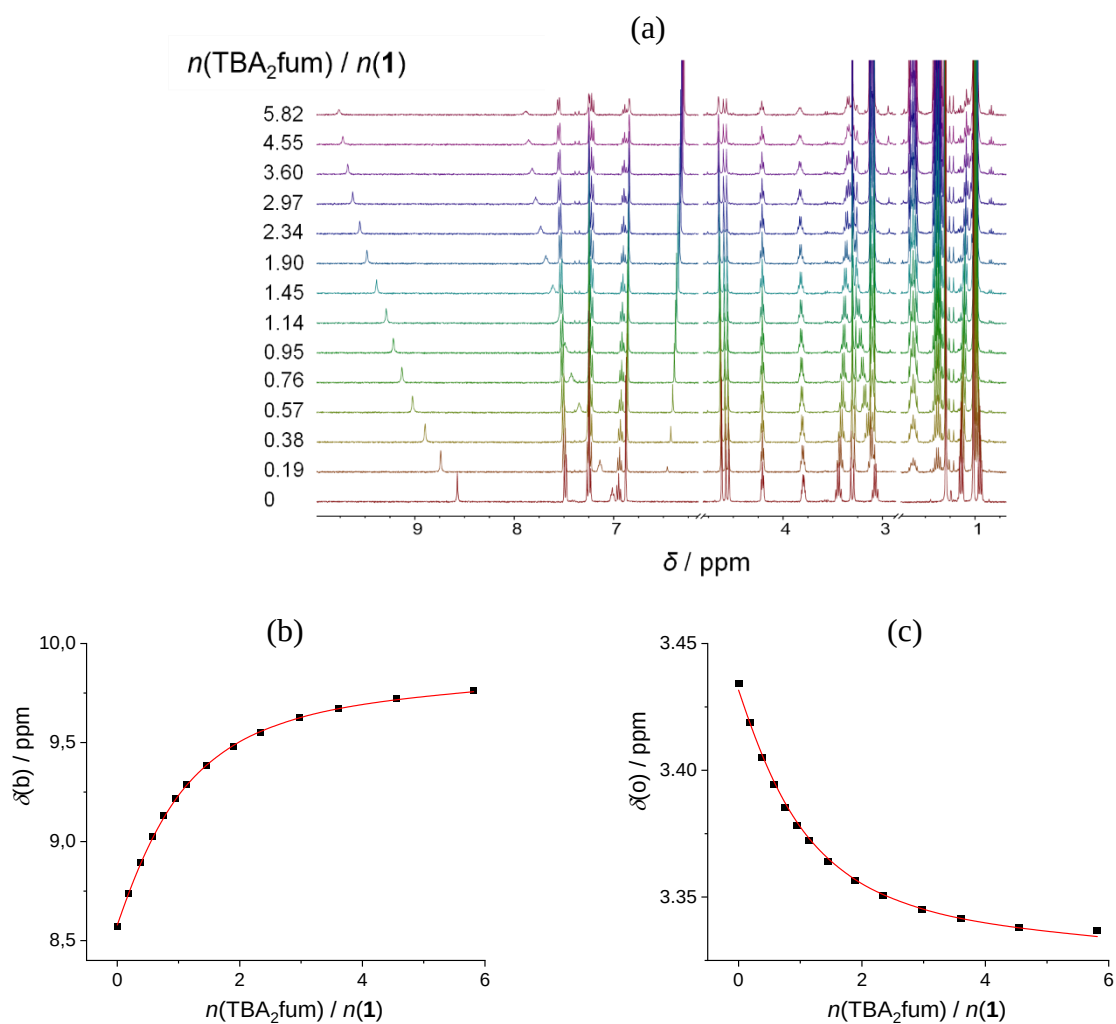
Fumarat

Titracijske krivulje za sustav koji uključuje spoj **1** i fumarat dobivene metodom NMR (slika 72), UV (slika 73) i ITC (slika 74) ukazale su na formiranje vrlo stabilnog kompleksa stehiometrije 1:1 (tablica 6). Navedeni proces kompleksiranja bio je entalpijski tjeran, pri čemu je reakcijska entalpija bila manje povoljna u usporedbi s drugim ispitivanim karboksilatnim anionima. Specifičnost kompleksiranja fumarata bila je u povoljnom entropijskom doprinosu, koji je kod ostalih karboksilatnih kompleksa bio značajno nepovoljan (slika 37). To se ponovno može pripisati razlikama u termodinamici solvatacije i aniona i kompleksa.

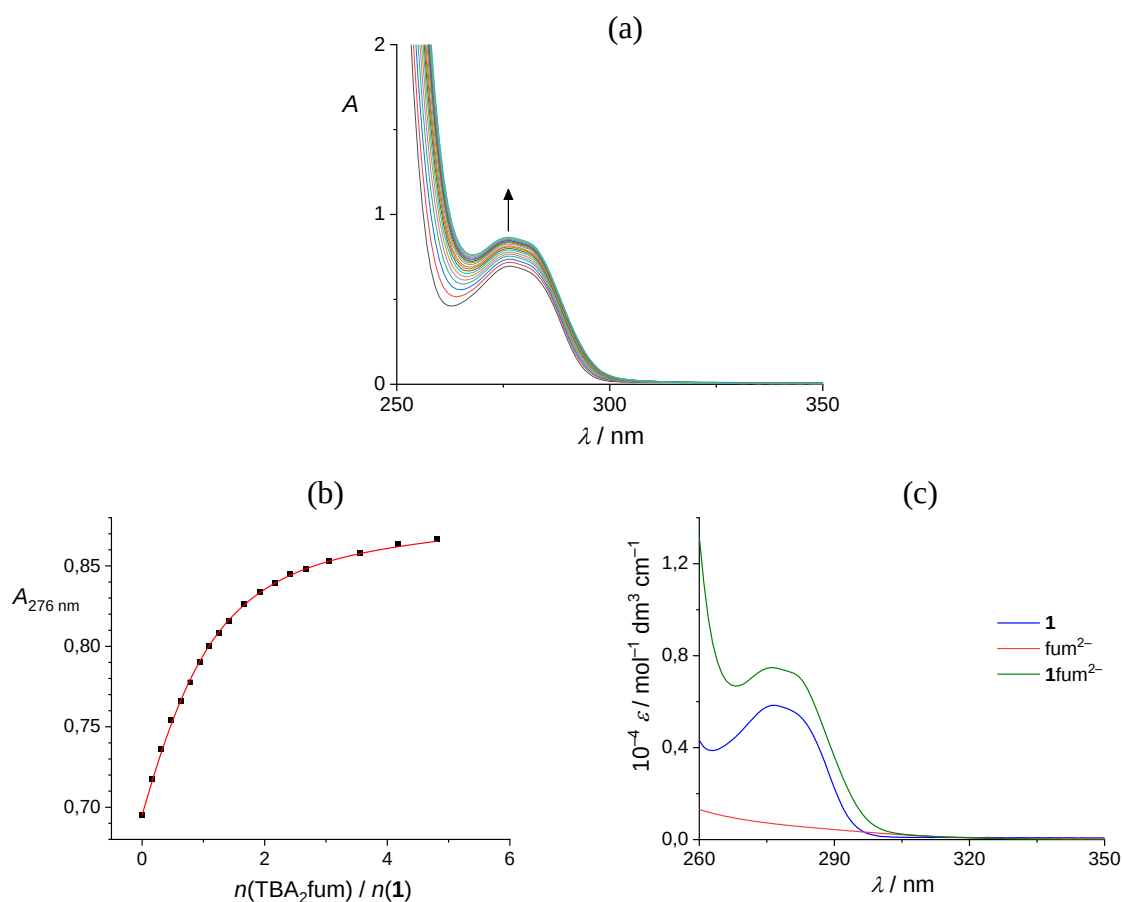
Slično rezultatima za hidrogenpirofosfat, u slučajevima spojeva **2** i **3**, dvije karboksilatne skupine fumarata poticale su formiranje kompleksa koji uključuje dvije molekule kaliksarena premoštene dianionom (slike 75 i 78). Vezanje drugog receptora bilo je karakterizirano nižom sukcesivnom konstantom kompleksiranja u usporedbi s jednostavnim **MA** kompleksom. Ipak, kompleks **M₂A** bio je dominantna vrsta pri odgovarajućem molarnom omjeru receptora i aniona (2:1). Postojanje dviju vrsta kompleksa između tetrasupstituiranih receptora i fumarata potvrđeno je UV titracijama (slike 76 i 81) i titracijama NMR (slike 77 i 80). Pristup koji koristi više metoda za određivanje konstanti ravnoteže kompleksiranja ponovno se pokazao osobito vrijednim u ovom slučaju. Naime, $\log K(\text{MA})$ određen metodom ITC morao je biti uključen (fiksiran) u modele korištene za obradu UV i NMR podataka, što je rezultiralo izvrsnim

podudaranjem preostalih konstanti stabilnosti i usklađenošću izračunanih podataka s eksperimentalnima.

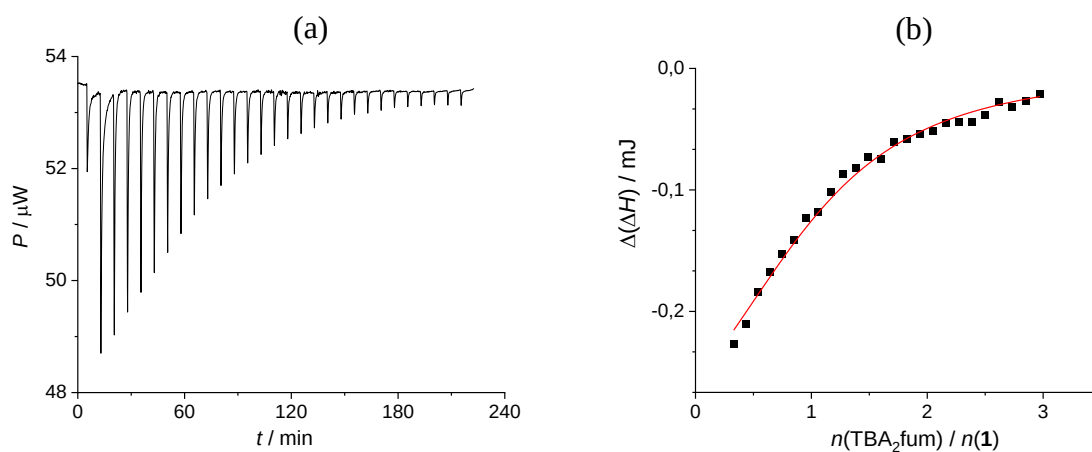
Stabilnosti kompleksa spoja **3** i fumarata su vrlo visoke i nalaze se na gornjoj granici pouzdane odredivosti izravnim titracijskim eksperimentima. Stoga je, kako bi se potvrdili ovi rezultati, provedena kompetitivna mikroklorimetrijska titracija fumaratnog kompleksa spoja **1** sa spojem **3** (slika 79). Svi termodinamički parametri određeni na ovaj način odgovarali su onima izračunanim iz izravne ITC titracije. Stabilnost i **M**₂**A** i **MA** kompleksa bila je osigurana povoljnim i entalpijskim i entropijskim doprinosom. S obzirom na posebnu stabilnost fumaratnih kompleksa, ovi sustavi mogu se smatrati osnovom za razvoj složenijih supramolekulskih sustava poput polimera ili pseudomakrocikla, pri čemu fumaratni anion djeluje kao veza između (tio)ureidnih fragmenata.



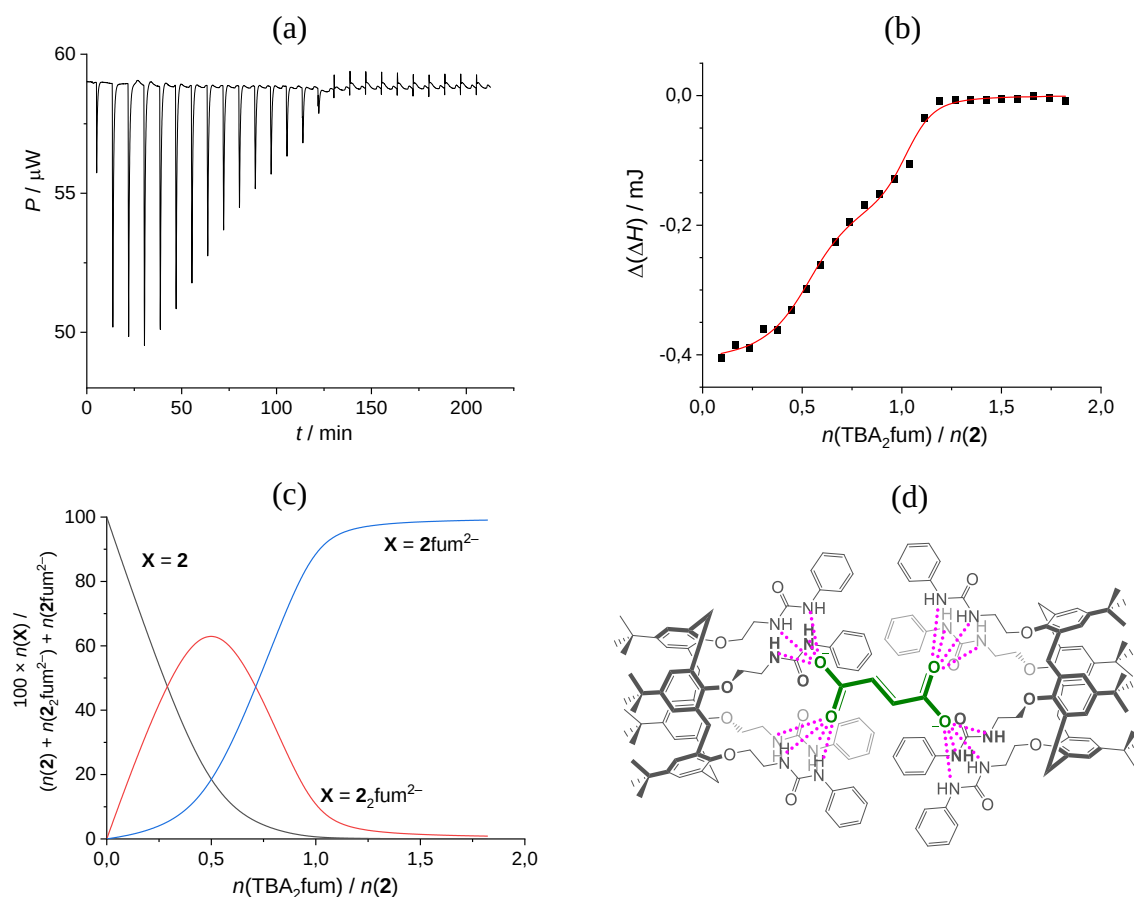
Slika 72. a) Titracija ¹H NMR kaliksarena **1** ($c = 5,59 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 500 \text{ }\mu\text{L}$) s TBA₂fum ($c = 3,53 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u CD₃CN pri 25 °C. b), c) Eksperimentalni (■) i izračunani (—) kemijski pomaci odabranih protona spoja **1**.



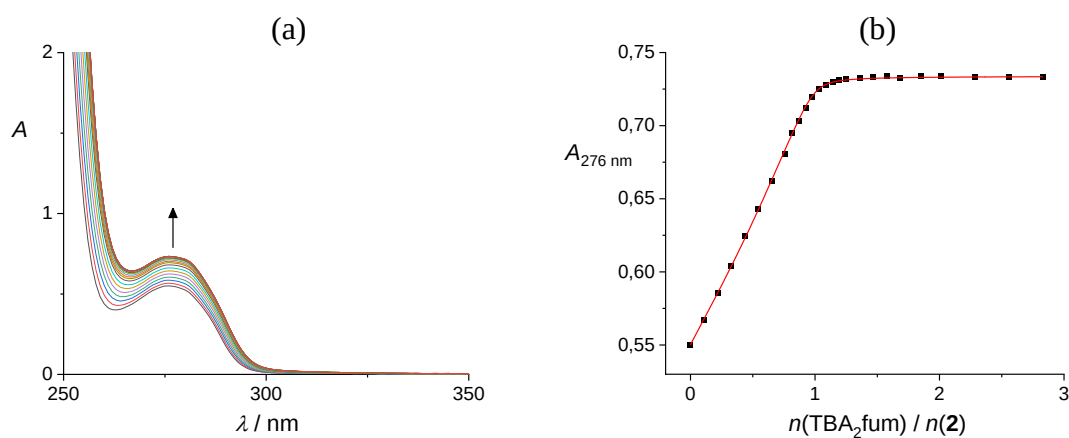
Slika 73. UV spektrofotometrijska titracija spoja $\mathbf{1}$ ($c = 1,19 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,3 \text{ mL}$) s TBA_2fum ($c = 1,72 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN. $l = 1 \text{ cm}$; $\vartheta = 25^\circ \text{C}$. a) Spektri korigirani za apsorbanciju slobodnog TBA_2fum te za razrjeđenje spoja $\mathbf{1}$. b) Ovisnost apsorbancije pri 276 nm o omjeru $n(\text{TBA}_2\text{fum}) / n(\mathbf{1})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano. c) Karakteristični UV spektri spoja $\mathbf{1}$, fum^{2-} i kompleksa $\mathbf{1}\text{fum}^{2-}$.

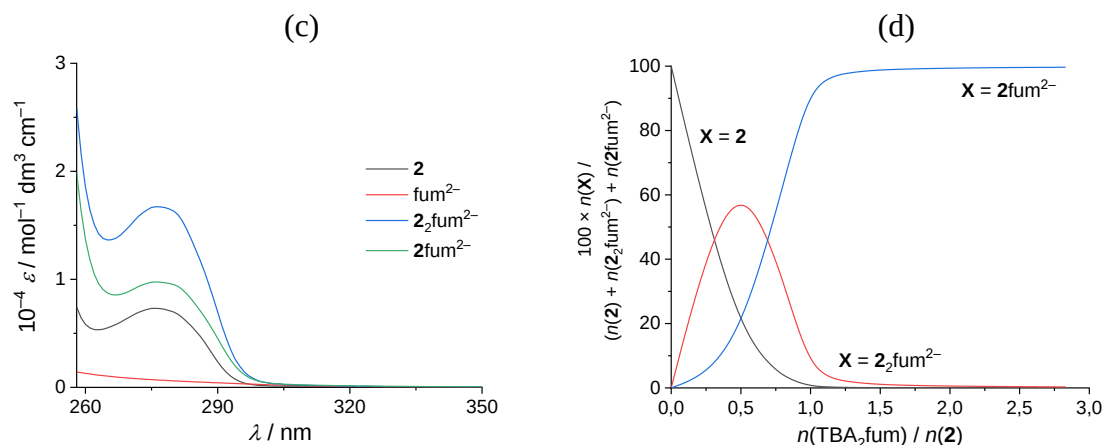


Slika 74. a) Mikrokalorimetrijska titracija spoja $\mathbf{1}$ ($c = 1,19 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,45 \text{ mL}$) s TBA_2fum ($c = 1,71 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN pri 25°C . b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o omjeru $n(\text{TBA}_2\text{fum}) / n(\mathbf{1})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano.

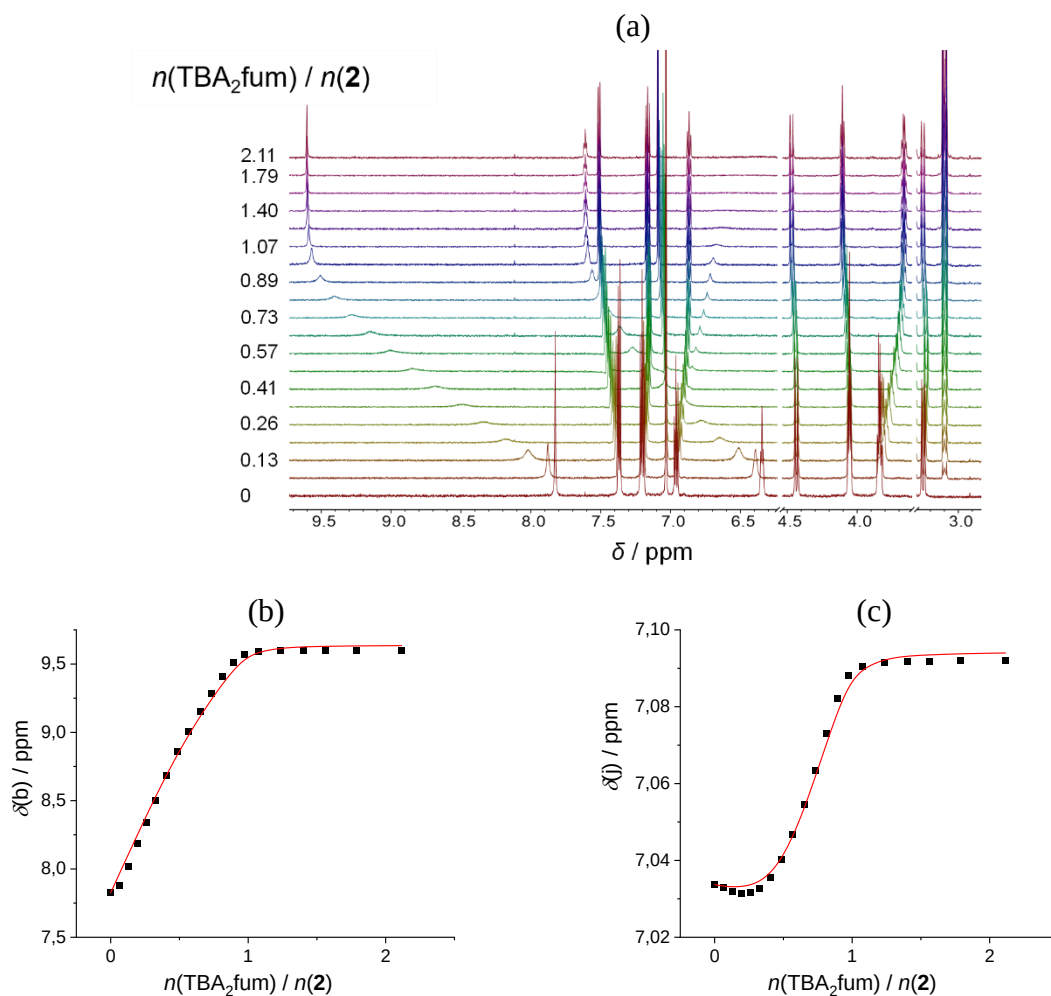


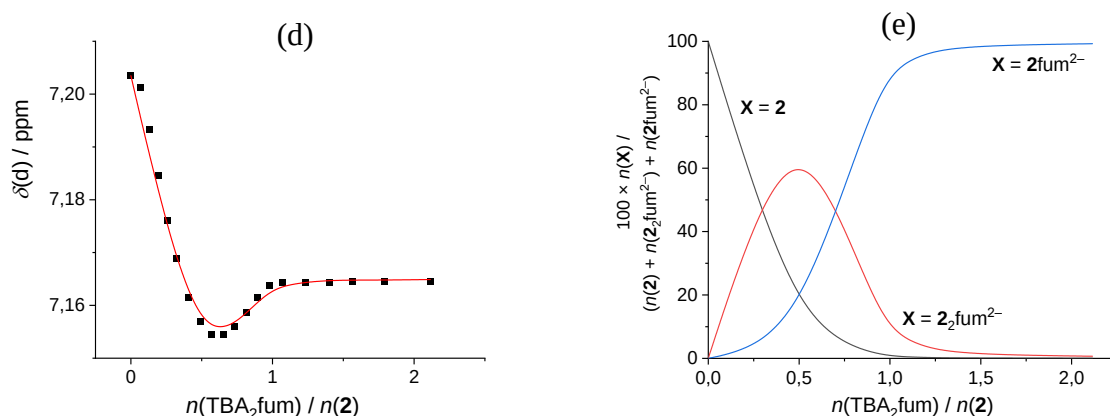
Slika 75. a) Mikrokalorimetrijska titracija spoja 2 ($c = 7,20 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,43 \text{ mL}$) s TBA_2fum ($c = 7,91 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN pri 25°C . b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o omjeru $n(\text{TBA}_2\text{fum}) / n(2)$. ■ Eksperimentalno; — izračunano. c) Distribucija spoja 2 i njegovih kompleksa s fum^{2-} tijekom titracije. d) Prijedlog strukture kompleksa 2_2fum^{2-} . Vodikove veze prikazane su ružičastom bojom.



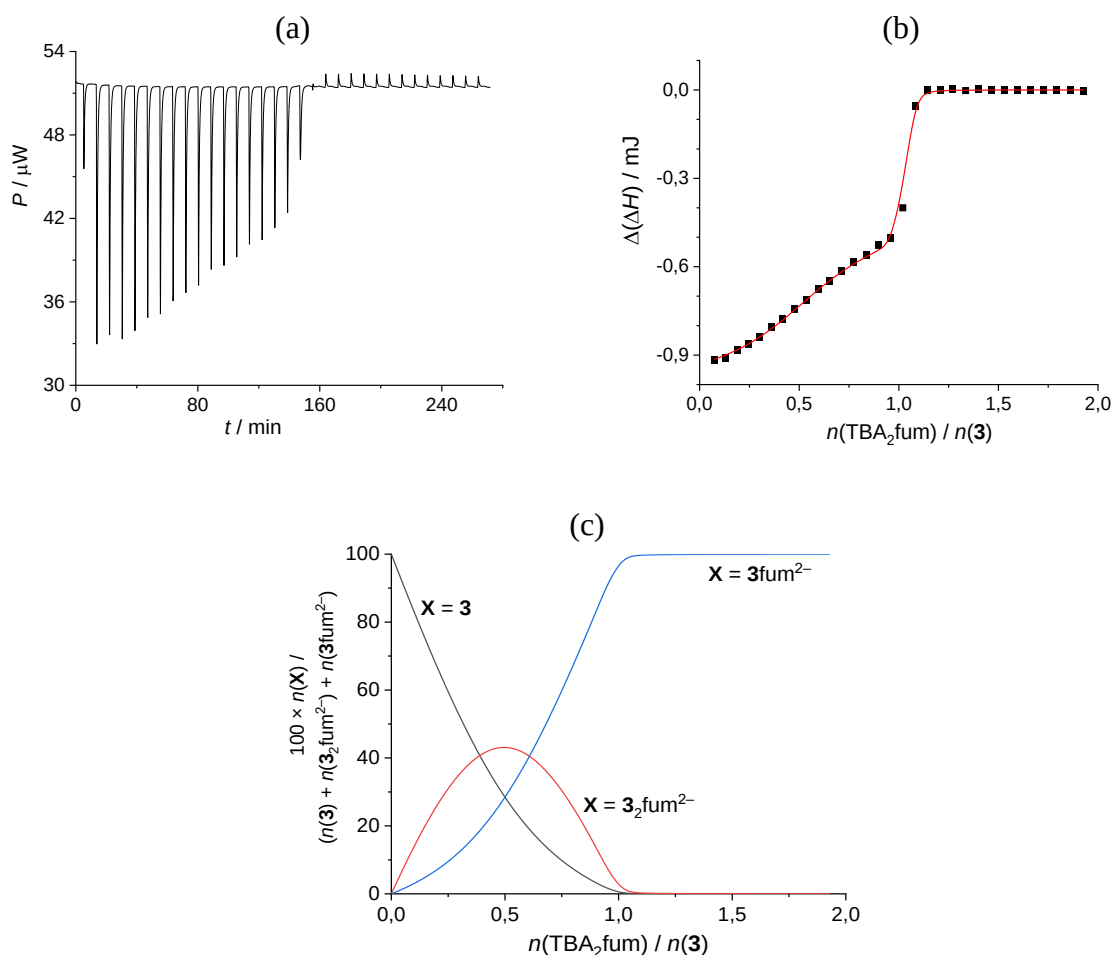


Slika 76. UV spektrofotometrijska titracija spoja **2** ($c = 7,52 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,3 \text{ mL}$) s TBA_2fum ($c = 9,40 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN. $l = 1 \text{ cm}$; $\vartheta = 25^\circ \text{C}$. a) Spektri korigirani za apsorbanciju slobodnog TBA_2fum te za razrjeđenje spoja **2**. b) Ovisnost apsorbancije pri 276 nm o omjeru $n(\text{TBA}_2\text{fum}) / n(2)$. ■ Eksperimentalno; — izračunano. c) Karakteristični UV spektri spoja **2**, fum^{2-} , 2_2fum^{2-} i 2fum^{2-} . d) Distribucija spoja **2** i njegovih kompleksa s fum^{2-} tijekom titracije.

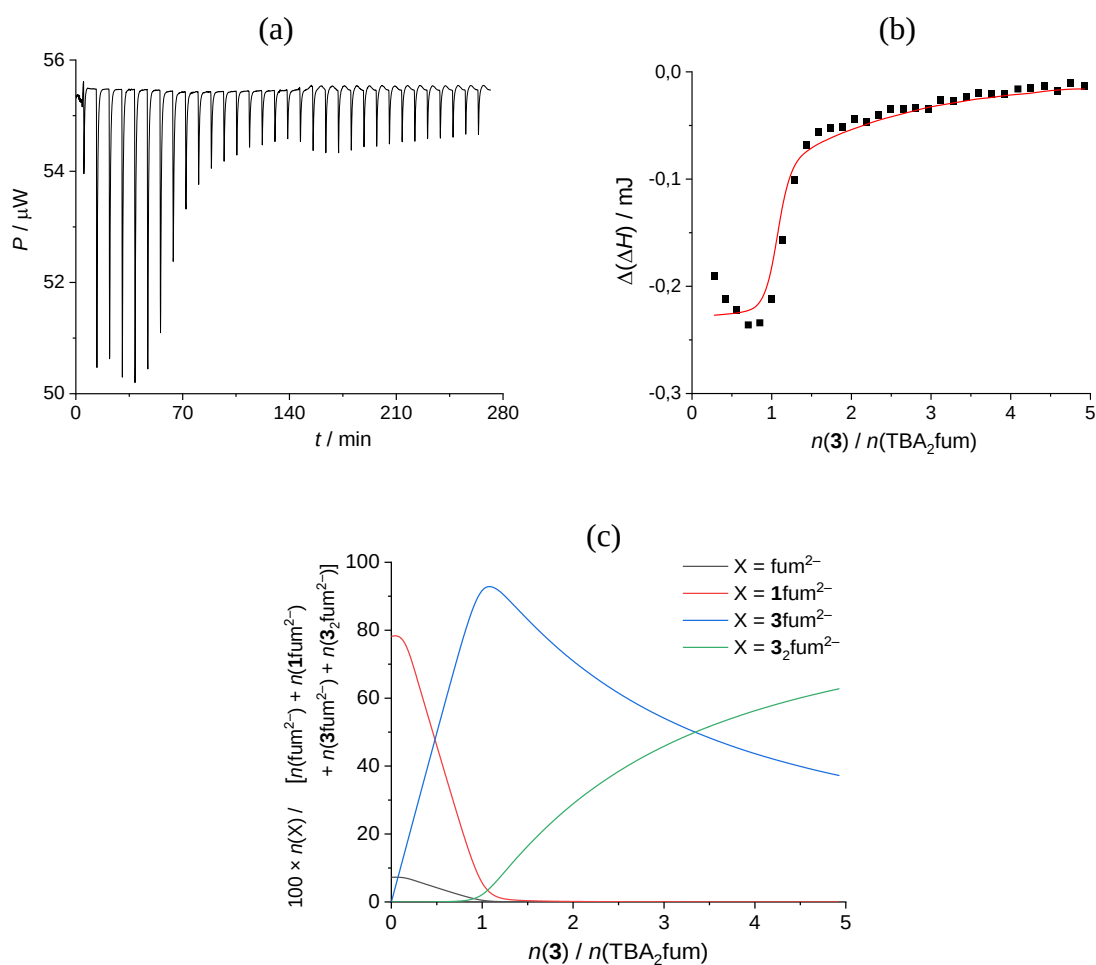




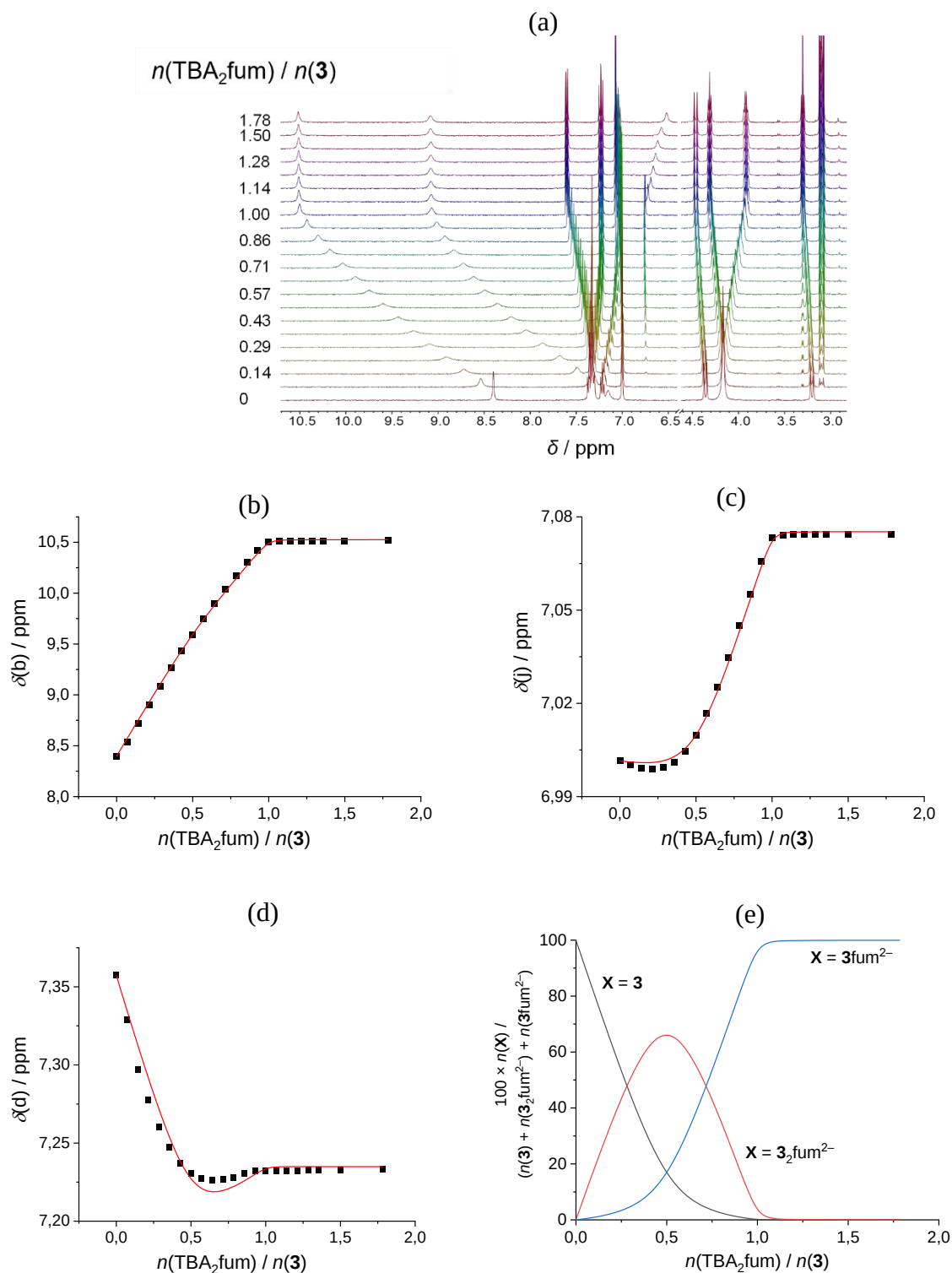
Slika 77. a) Titracija ^1H NMR kaliksarena **2** ($c = 7,28 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 500 \mu\text{L}$) s TBA_2fum ($c = 2,37 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) u CD_3CN pri 25°C . b), c), d) Eksperimentalni (■) i izračunani (—) kemijski pomaci odabranih protona spoja **2**. e) Distribucija spoja **2** i njegovih kompleksa s fum^{2-} tijekom titracije.



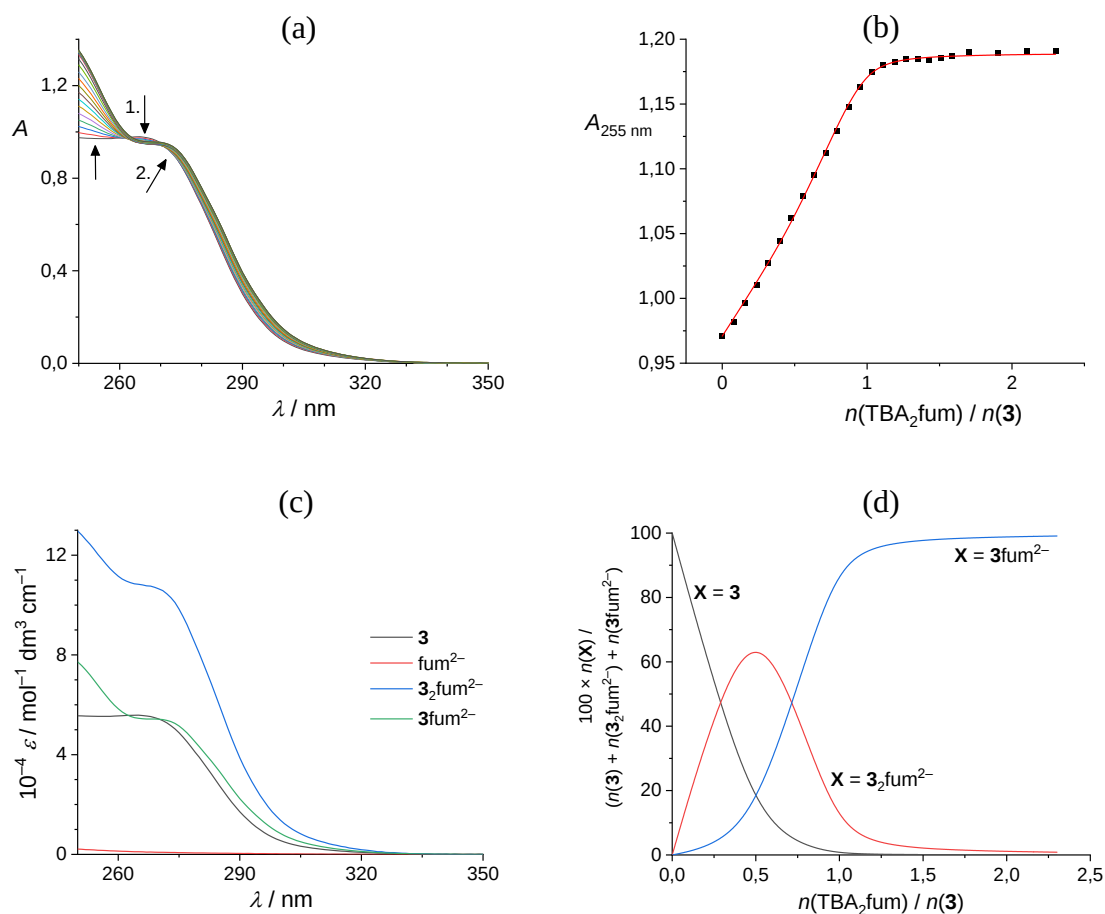
Slika 78. a) Mikrokolorimetrijska titracija spoja **3** ($c = 2,45 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,45 \text{ mL}$) s TBA_2fum ($c = 2,20 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN pri 25°C . b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o omjeru $n(\text{TBA}_2\text{fum}) / n(\mathbf{3})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano. c) Distribucija spoja **3** i njegovih kompleksa s fum^{2-} tijekom titracije.



Slika 79. a) Mikrokalorimetrijska titracija TBA_2fum ($c = 6,91 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,45 \text{ mL}$; zasićena s **1**: $c = 7,03 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) s **3** ($c = 1,56 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN pri 25°C . b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o omjeru $n(\mathbf{3}) / n(\text{TBA}_2\text{fum})$. c) Distribucija fum^{2-} i njegovih kompleksa s **1** i **3** tijekom titracije.



Slika 80. a) Titracija ^1H NMR kaliksarena **3** ($c = 7,67 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 500 \mu\text{L}$) s TBA_2fum ($c = 5,47 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u CD_3CN pri 25°C . b), c), d) Eksperimentalni (■) i izračunani (—) kemijski pomaci odabranih protona spoja **3**. e) Distribucija spoja **3** i njegovih kompleksa s fum^{2-} tijekom titracije.



Slika 81. a) UV spektrofotometrijska titracija spoja **3** ($c = 1,75 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,3 \text{ mL}$) s TBA₂fum ($c = 1,60 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN. $l = 1 \text{ cm}$; $\vartheta = 25 \text{ }^\circ\text{C}$. a) Spektri korigirani za apsorbanciju slobodnog TBA₂fum te za razrjeđenje spoja **3**. b) Ovisnost apsorbancije pri 255 nm o omjeru $n(\text{TBA}_2\text{fum}) / n(\mathbf{3})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano. c) Karakteristični UV spektri spoja **3**, fum^{2-} , $\mathbf{3}_2\text{fum}^{2-}$ i $\mathbf{3}\text{fum}^{2-}$. d) Distribucija spoja **3** i njegovih kompleksa s fum^{2-} tijekom titracije.

Acetat

Titracije ^1H NMR potvrdile su snažnu interakciju između ureidnih skupina receptora **1** i **2** i acetata, na što su ukazale velike promjene kemijskih pomaka ureidnih protona, uz značajno širenje signala navedenih protona, do ekvimolarnog omjera aniona i receptora (slika 82). Daljnje dodavanje acetata uzrokovalo je neznatne promjene kemijskih pomaka protona receptora. Veliko povećanje kemijskih pomaka ureidnih protona receptora uslijed titracije s acetatom, nedvojbeno je potvrdilo da se vezanje acetata temelji na vodikovoj vezi između kisikovog atoma acetata i N–H skupine ureidnog fragmenta, kao što je prethodno opaženo za slične receptore.^{19,36,43,179,191}

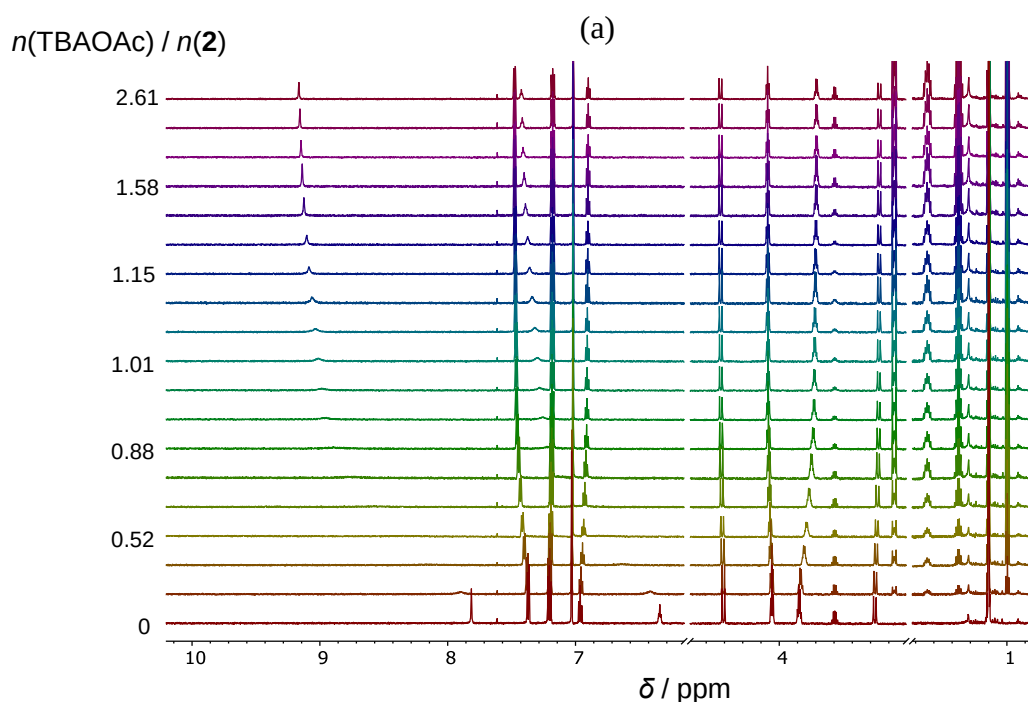
Iako je stabilnost kompleksa $2\cdot\text{AcO}^-$ vjerojatno bila previsoka za pouzdano određivanje metodom NMR,²⁷³ modeliranje titracijskih podataka dalo je dobru procjenu konstante stabilnosti navedenog kompleksa (tablica 6). Visoki afinitet spoja **2** prema acetatu dodatno je potvrđen UV titracijom (slika 83, tablica 6). Spektralne promjene detektirane do ekvimolarnog omjera acetata i kaliksarena **2** potvrdile su isključivo formiranje kompleksa $2\cdot\text{AcO}^-$. Mikrokolorimetrijska titracija spoja **2** s AcO^- ne samo da je potvrdila vrijednost konstante asocijacije ($\log K = 5,70$, slika 84) već je pružila i detaljan uvid u termodinamiku procesa vezanja (tablica 7). Utvrđeno je da je istraživano vezanje egzotermno ($\Delta_r H^\circ = -33,1 \text{ kJ mol}^{-1}$) i praktički izoentropijsko. To ukazuje na značajnu ulogu otapala na iznose termodinamičkih parametara, budući da se entropijski utrošak spajanja dviju kemijskih jedinki potpuno nadoknadio povećanjem entropije zbog desolvatacije reaktanata.

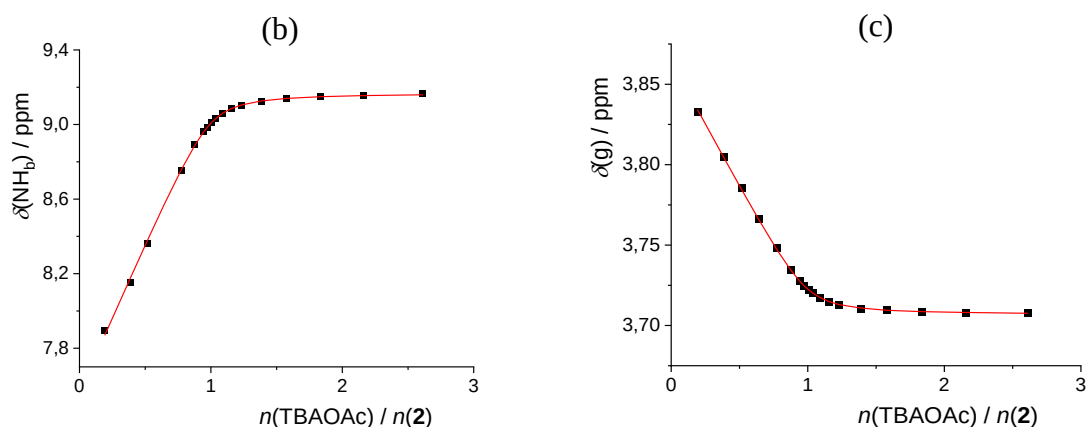
Budući da makrocikl **2** sadrži više ureidnih skupina od kaliksarena **1**, veći afinitet za acetat očekivan je u slučaju spoja **2**. Doista, titracija spoja **1** s AcO^- rezultirala je položenijim krivuljama (slike 85–87), što ukazuje na slabije vezanje. Rezultati svih triju titracijskih metoda bili su u izvrsnom slaganju, dajući prosječnu konstantu asocijacije $\log K = 3,30$ za kompleks stehiometrije 1:1 (tablica 6). Reakcijska entalpija za kompleks $2\cdot\text{AcO}^-$ pokazala se povoljnijom u usporedbi s $1\cdot\text{AcO}^-$, što ukazuje na termodinamičku prednost spoja **2** za vezanje acetata. Međutim, ovaj parametar sam po sebi nije u potpunosti objasnio razlike u stabilnosti kompleksa između dva makrocikla. ITC metodom otkriven je nepovoljan entropijski doprinos za formiranje $1\cdot\text{AcO}^-$ ($-T\Delta_r S^\circ = 8 \text{ kJ mol}^{-1}$ pri 25°C), što sugerira manju mjeru desolvatacije spoja **1** u usporedbi sa spojem **2**.

Prethodnim mjerenjem kiselosti receptora u ovom radu (tablica 4), potvrđena je valjanost prethodnih podataka. Naime, pK_a vrijednosti za oba receptora **1** i **2** dovoljno su visoke da ostave

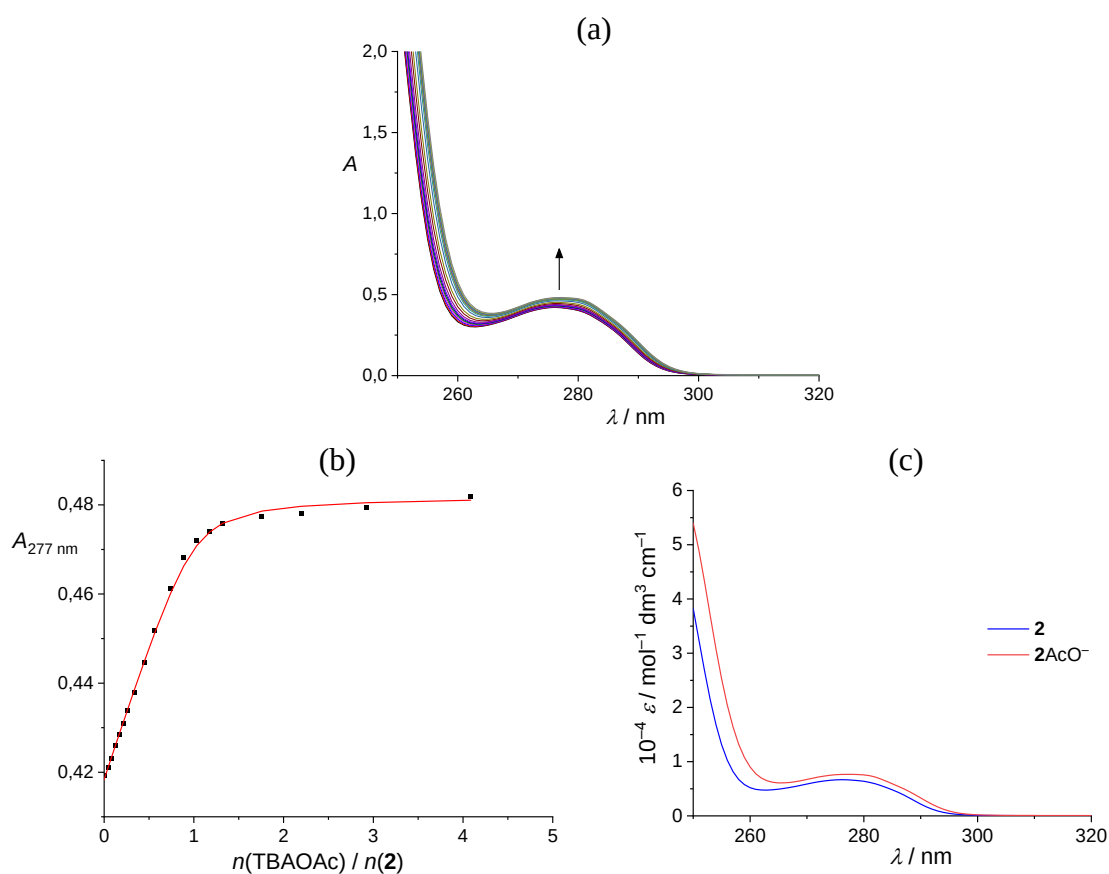
acetat u njegovom deprotoniranom stanju (ΔpK_a (**1** vs. AcOH) = 9,6, ΔpK_a (**2** vs. AcOH) = 2,5) u otopini acetonitrila. Stoga, uključivanje mogućnosti prijenosa protona u model prilikom obrade rezultata odgovarajućih titracija s acetatom nije bilo potrebno. S druge strane, viša kiselost spoja **3** sugerirala je da bi eksperimenti s otopinama acetata i spoja **3** trebali biti obrađeni s većom pažnjom.

Prvo su uzeti u obzir svi poznati procesi disocijacije protona tijekom obrade NMR (tablica 9, slika 88) i UV (slika 89) podataka dobivenih titracijama spoja **3** s TBAOAc.¹⁷⁹ Razmjerno dobro modeliranje rezultata NMR postignuto je samo kada je homokonjugacija acetata zanemarena (slika 88). Na taj način dobivene konstante stabilnosti kompleksa bile su slične onima dobivenima obradom ITC titracijske krivulje korištenjem pojednostavljenog modela (tablica 6, slika 90). Međutim, rezultati dobiveni UV metodom nisu se slagali s prethodno opisanim podacima, bez obzira na korišteni model, i sugerirali su znatno jače vezanje aniona. Stabilnost kompleksa određena UV titracijama proglašena je nerealističnom pa stoga nije ni navedena u tablici 6. Ipak, nekonzistentnost rezultata svih korištenih metoda ostala je neriješena. Nedvojbeno je pokazano da tioureidni kaliksaren **3** doista stupa u interakciju s acetatom u acetonitrilu te je procijenjena stabilnost pripadnih kompleksa, ali konzistentan termodinamički opis sa željenom razinom pouzdanosti za navedeni sustav nije postignut.

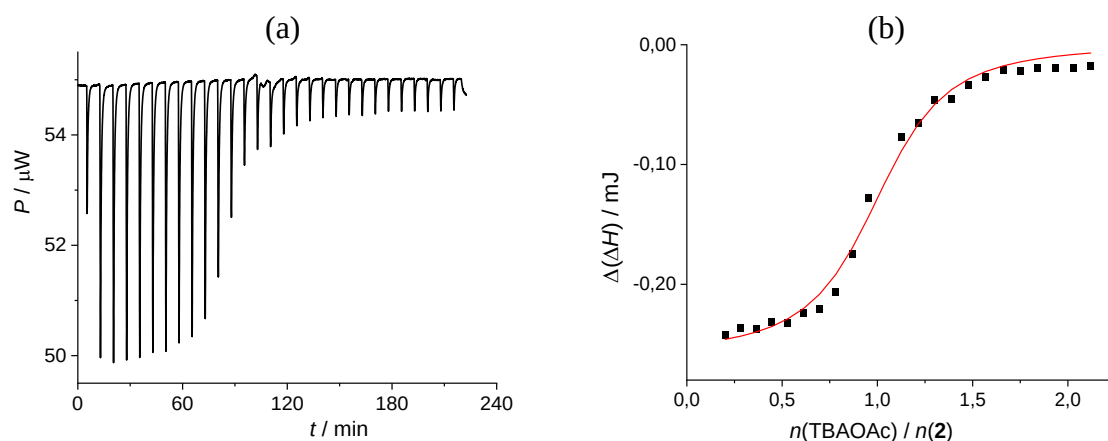




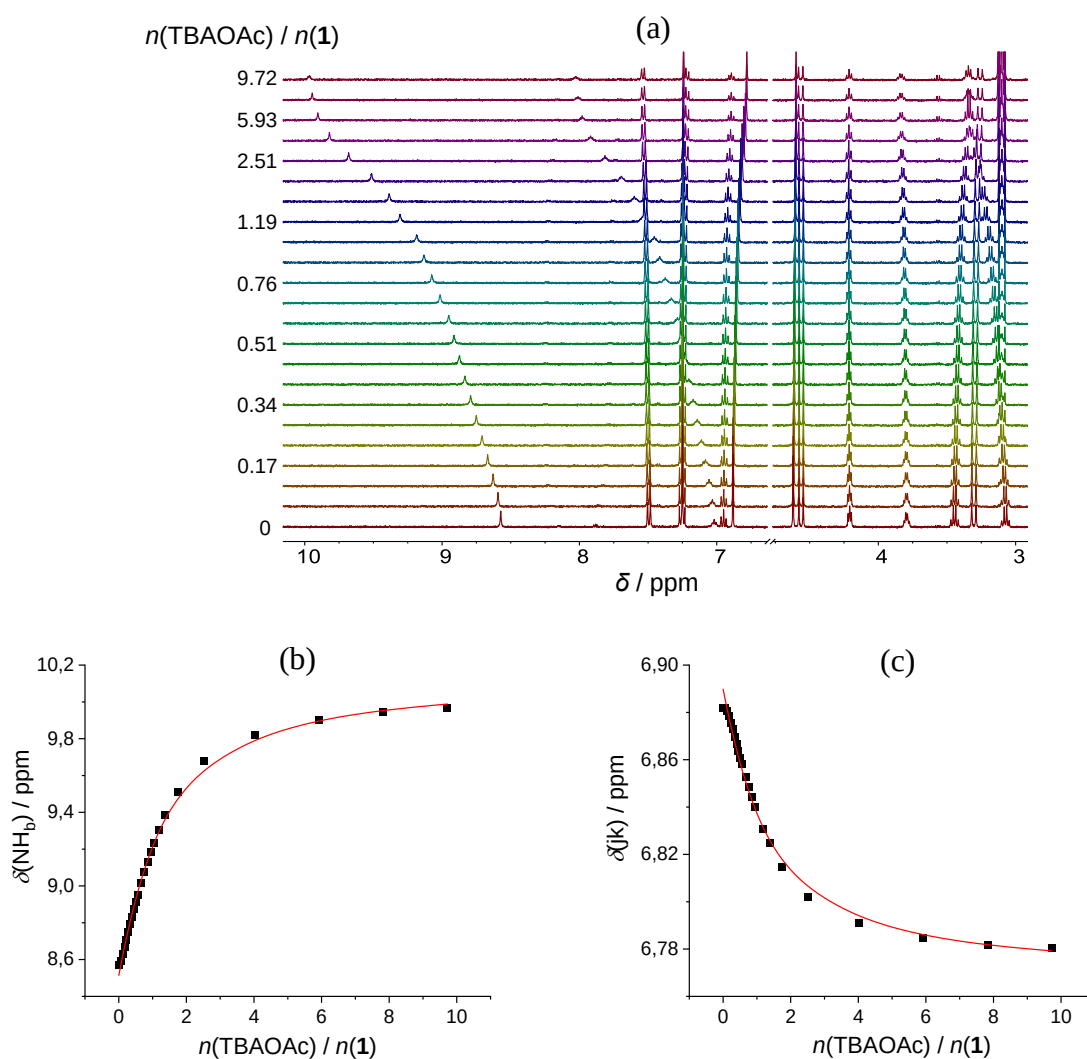
Slika 82. a) Titracija ^1H NMR kaliksarena **2** ($c = 6,63 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 500 \mu\text{L}$) s TBAOAc ($c = 4,27 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) u CD_3CN pri 25°C . b), c) Eksperimentalni (■) i izračunani (—) kemijski pomaci odabranih protona spoja **2**.



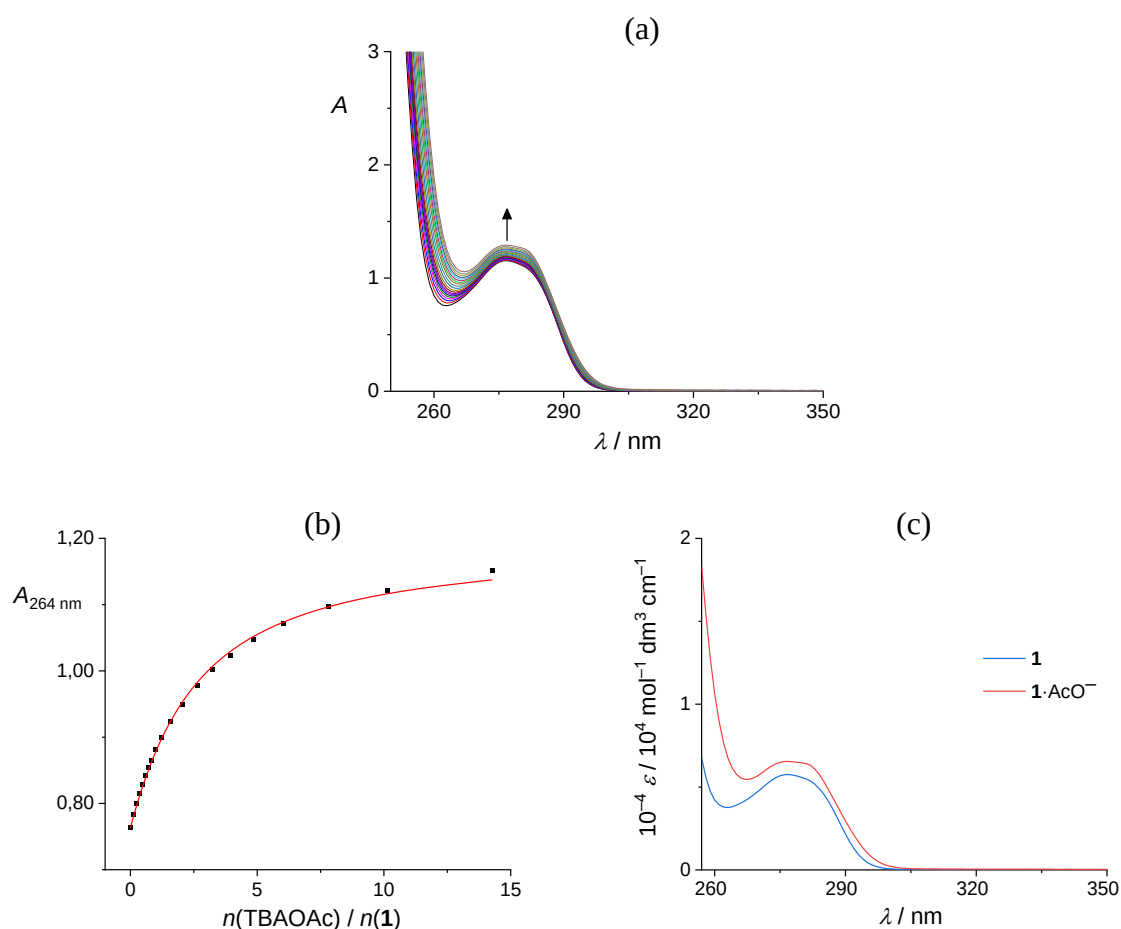
Slika 83. a) UV spektrofotometrijska titracija spoja **2** ($c = 6,29 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,3 \text{ mL}$) s TBAOAc ($c = 2,10 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN . $l = 1 \text{ cm}$; $\vartheta = 25^\circ\text{C}$. a) Spektri korigirani za razrjeđenje spoja **2**. b) Ovisnost apsorbancije pri 277 nm o omjeru $n(\text{TBAOAc}) / n(2)$. ■ Eksperimentalno; — izračunano. c) Karakteristični UV spektri spoja **2** i njegovog kompleksa s acetatom.



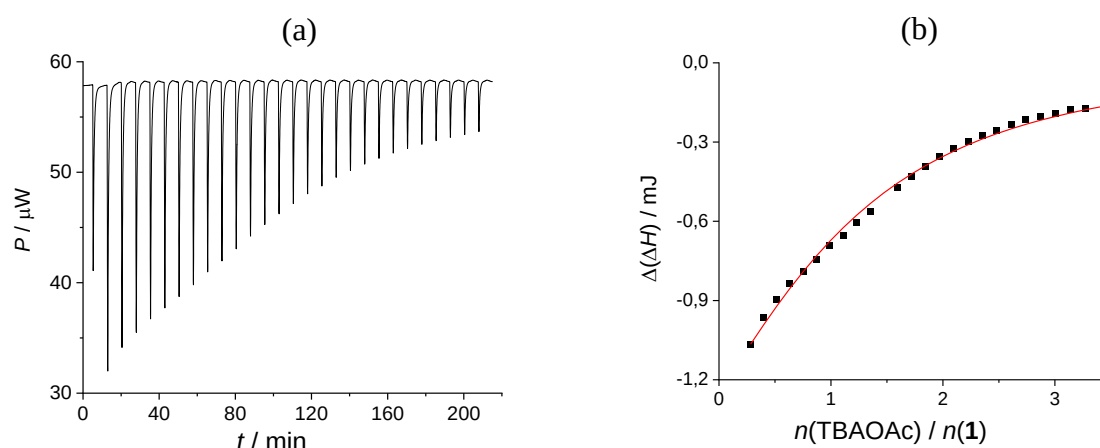
Slika 84. a) Mikrokalorimetrijska titracija spoja **2** ($c = 6,60 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,425 \text{ mL}$) s TBAOAc ($c = 7,50 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN pri 25 °C. b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o omjeru $n(\text{TBAOAc}) / n(\mathbf{2})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano.



Slika 85. a) Titracija ^1H NMR kaliksarena **1** ($c = 5,99 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 500 \text{ } \mu\text{L}$) s TBAOAc ($c = 5,69 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u CD_3CN pri 25 °C. b), c) Eksperimentalni (■) i izračunani (—) kemijski pomaci odabranih protona spoja **2**.



Slika 86. UV spektrofotometrijska titracija spoja **1** ($c = 2,01 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,3 \text{ mL}$) s TBAOAc ($c = 5,41 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN. $l = 1 \text{ cm}$; $\vartheta = 25 \text{ }^{\circ}\text{C}$. a) Spektri korigirani za razrjeđenje spoja **1**. b) Ovisnost apsorbancije pri 264 nm o omjeru $n(\text{TBAOAc}) / n(\mathbf{1})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano. c) Karakteristični UV spektri spoja **1** i njegovog kompleksa s acetatom.

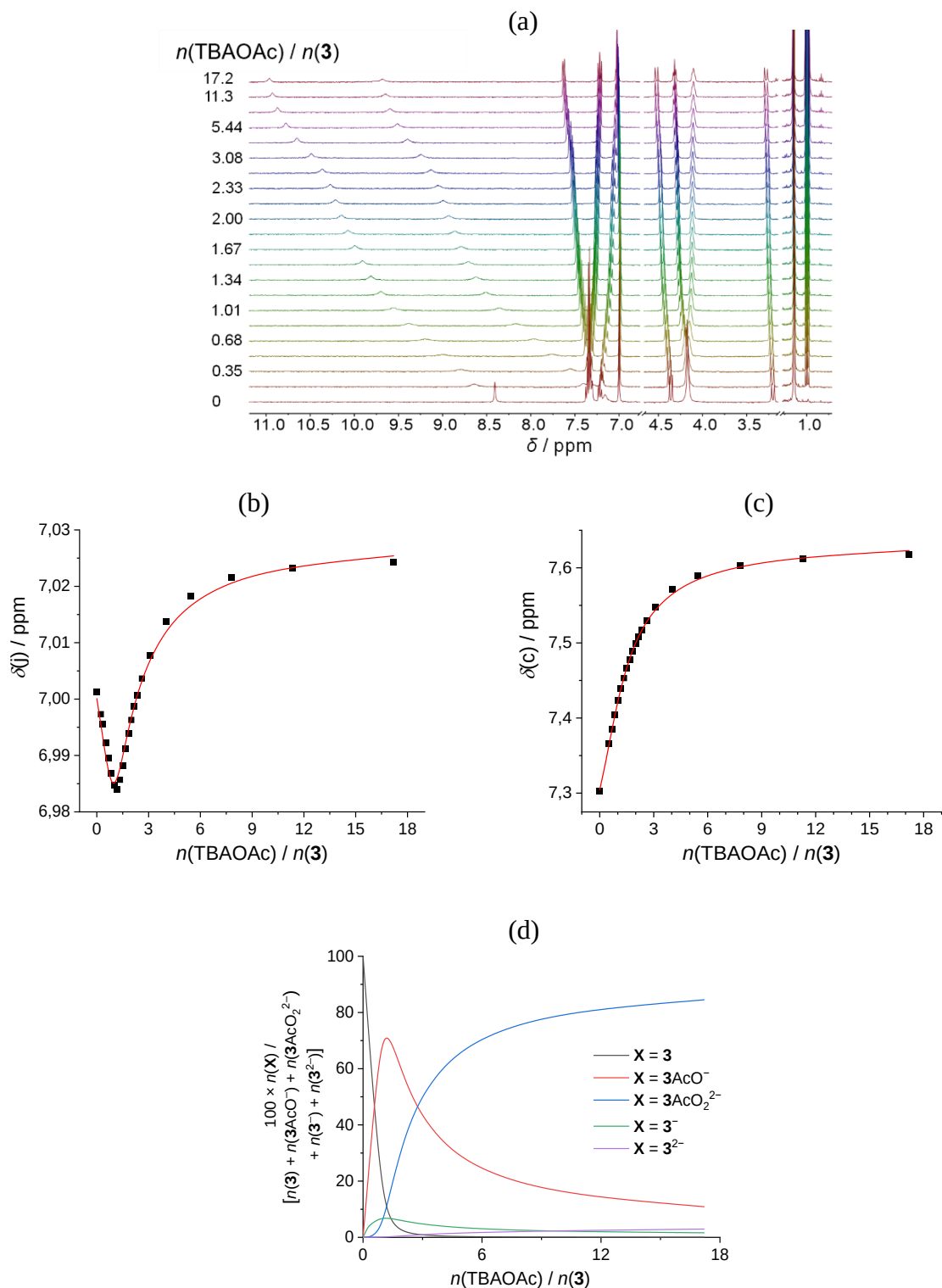


Slika 87. a) Mikrokalorimetrijska titracija spoja **1** ($c = 6,04 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,432 \text{ mL}$) s TBAOAc ($c = 9,77 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN pri $25 \text{ }^{\circ}\text{C}$. b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o omjeru $n(\text{TBAOAc}) / n(\mathbf{1})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano.

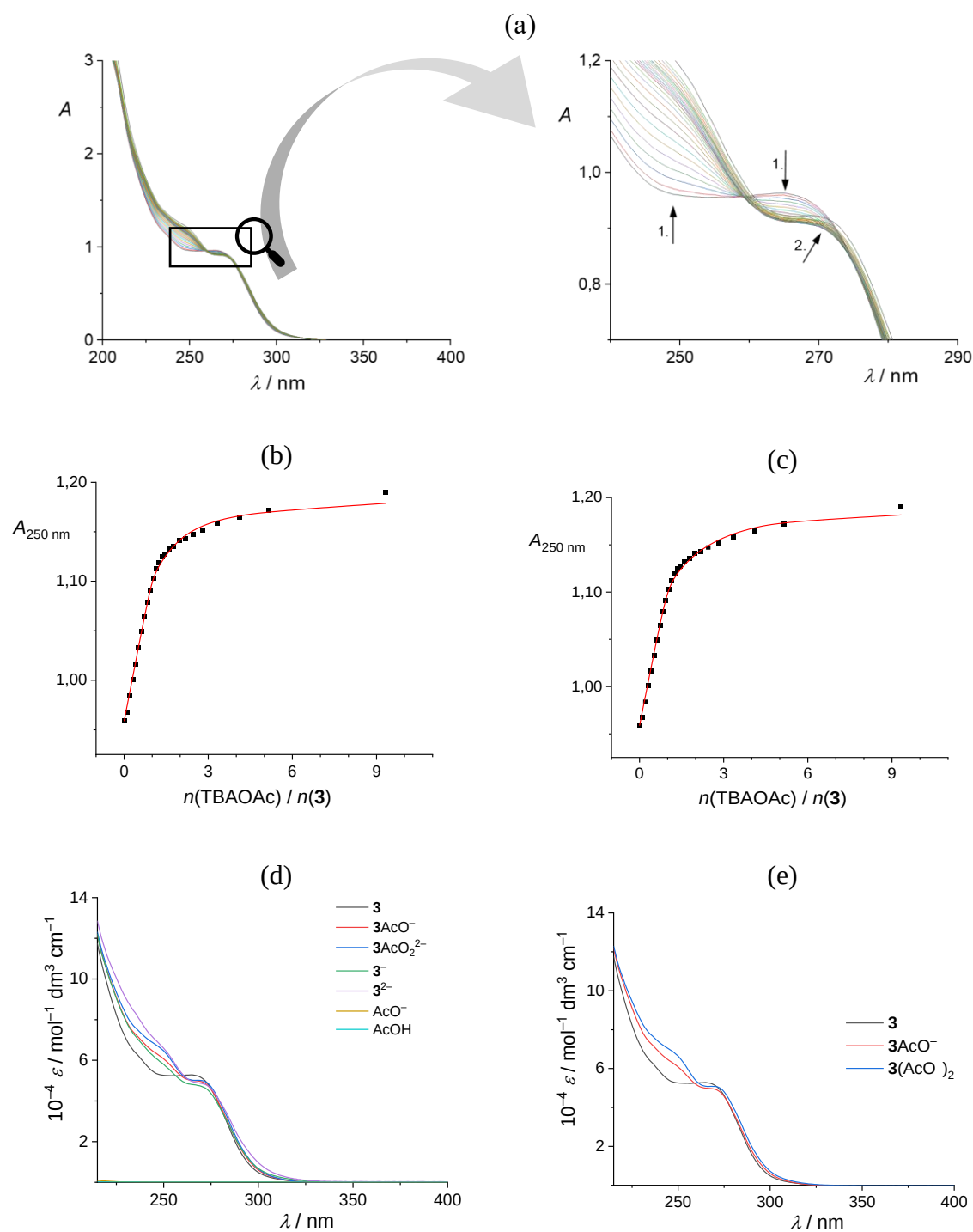
Tablica 9. Modeli korišteni za opis podataka dobivenih titracijama spoja **3** s TBAOAc. Ovdje su prikazane stvarne vrijednosti $\log \beta$, dok su, za modele D i E, u programima HYPNMR i HypSpec korištene reducirane vrijednosti na način opisan u poglavlju *Rješenje problema velikih iznosa protonacijskih konstanti*. U oba slučaja (D i E), vrijednosti karakterističnih kemijskih pomaka za vrste **3**, **3⁻** i **3²⁻** fiksirane su temeljem rezultata titracija NMR spoja **3** s DBU (slika 34).

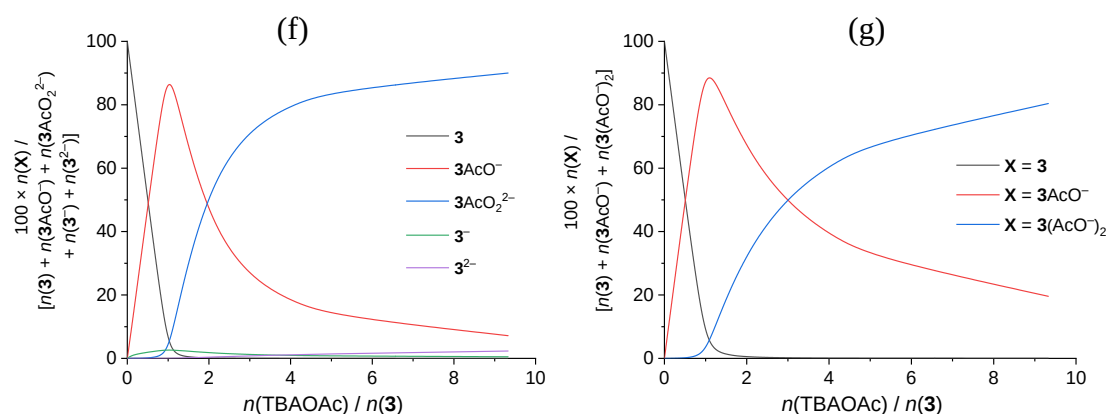
Model C		
reakcija	$\log \beta$	Fiksirana ili utočnjavana vrijednost tijekom modeliranja?
$\mathbf{3} + \text{AcO}^- \rightleftharpoons \mathbf{3}\text{AcO}^-$	3,84 ^a 7,03 ^b	utočnjavana
$\mathbf{3} + 2 \text{AcO}^- \rightleftharpoons \mathbf{3}\text{AcO}_2^-$	7,46 ^a 11,65 ^b	utočnjavana
Model D		
reakcija	$\log \beta$	Fiksirana ili utočnjavana vrijednost tijekom modeliranja?
$\mathbf{3}^{2-} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \mathbf{3}^-$	24,28	fiksirana
$\mathbf{3}^{2-} + 2 \text{H}^+ \rightleftharpoons \mathbf{3}$	47,12	fiksirana
$\text{H}^+ + \text{AcO}^- \rightleftharpoons \text{AcOH}$	22,23	fiksirana
$\text{MeCN} \rightleftharpoons \text{MeCN}^- + \text{H}^+$	-39	fiksirana
$\mathbf{3}^{2-} + 2 \text{H}^+ + \text{AcO}^- \rightleftharpoons \mathbf{3}\text{AcO}^-$	51,92 ^c	utočnjavana
$\mathbf{3}^{2-} + 2 \text{H}^+ + 2 \text{AcO}^- \rightleftharpoons \mathbf{3}\text{AcO}_2^-$	55,08 ^c	utočnjavana
Model E		
reakcija	$\log \beta$	Fiksirana ili utočnjavana vrijednost tijekom modeliranja?
$\mathbf{3}^{2-} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \mathbf{3}^-$	24,28	fiksirana
$\mathbf{3}^{2-} + 2 \text{H}^+ \rightleftharpoons \mathbf{3}$	47,12	fiksirana
$\text{H}^+ + \text{AcO}^- \rightleftharpoons \text{AcOH}$	22,23	fiksirana
$\text{H}^+ + 2 \text{AcO}^- \rightleftharpoons \text{AcOH} \cdot \text{AcO}^-$	26,63	fiksirana
$\text{MeCN} \rightleftharpoons \text{MeCN}^- + \text{H}^+$	-39	fiksirana
$\mathbf{3}^{2-} + 2 \text{H}^+ + \text{AcO}^- \rightleftharpoons \mathbf{3}\text{AcO}^-$	50,96 ^b 54,71 ^b	fiksirana
$\mathbf{3}^{2-} + 2 \text{H}^+ + 2 \text{AcO}^- \rightleftharpoons \mathbf{3}\text{AcO}_2^-$	55,12 ^c 59,79 ^b	utočnjavana

Vrijednosti određene modeliranjem ^aITC, ^bUV i ^cNMR podataka.

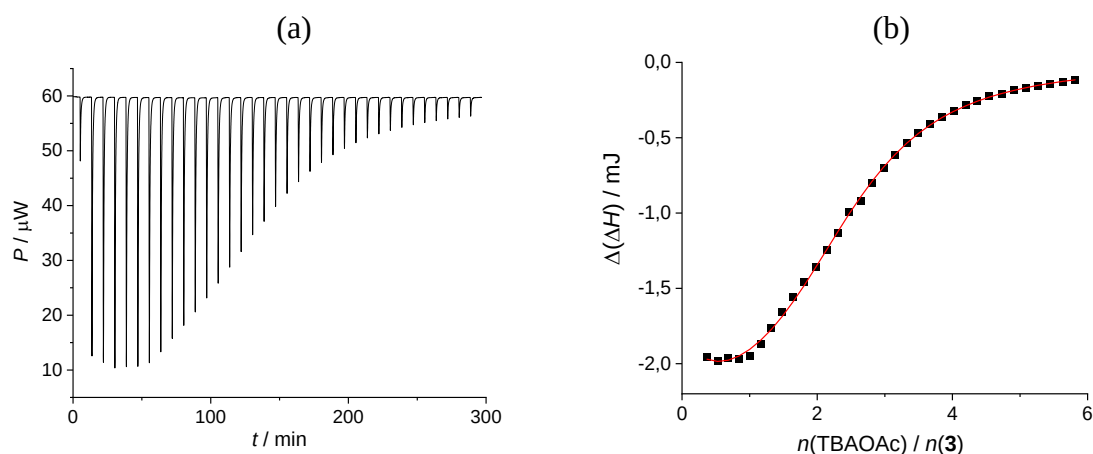


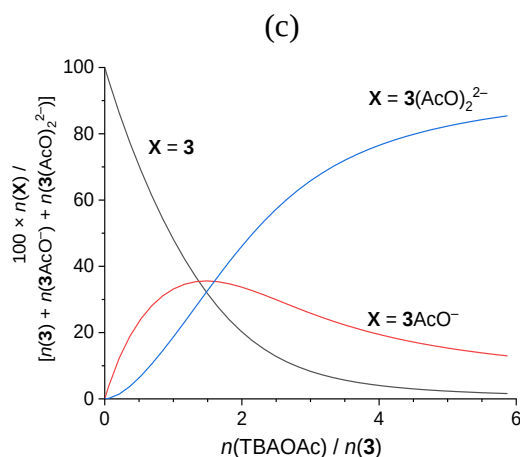
Slika 88. a) Titracija ^1H NMR kaliksarena **3** ($c = 6,02 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 500 \mu\text{L}$) s TBAOAc ($c = 1,42 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u CD_3CN pri 25°C . Eksperimentalni (■) i izračunani (—) kemijski pomaci odabranih protona spoja **3**. Izračun je napravljen temeljem modela D. Model je definiran u tablici 9. d) Distribucija spoja **3** i njegovih kompleksa s acetatom tijekom titracije.





Slika 89. UV spektrofotometrijska titracija spoja **3** ($c = 1,82 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,3 \text{ mL}$) s TBAOAc ($c = 4,37 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN. $l = 1 \text{ cm}$; $\vartheta = 25 \text{ }^\circ\text{C}$. a) Spektri korigirani za razrjeđenje spoja **3**. b), c) Ovisnost apsorbancije pri 250 nm o omjeru $n(TBAOAc) / n(3)$. ■ Eksperimentalno; — izračunano. Izračun je napravljen temeljem modela E (slika b) i C (slika c). Modeli su definirani u tablici 9. d), e) Karakteristični UV spektri spoja **3** i njegovih kompleksa s AcO^- izračunani temeljem modela E (slika d) i C (slika e). f), g) Distribucija spoja **3** i njegovih kompleksa s acetatom tijekom titracije izračunana temeljem modela E (slika f) i C (slika g).





Slika 90. a) Mikrokolorimetrijska titracija spoja **3** ($c = 3,95 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,43 \text{ mL}$) s TBAOAc ($c = 1,09 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN pri 25°C . b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o omjeru $n(\text{TBAOAc}) / n(\mathbf{3})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano (temeljem modela C definiranog u tablici 9). c) Distribucija spoja **3** i njegovih kompleksa s acetatom tijekom titracije.

Benzoat

Afinitet bisureidnog receptora **1** za BzO^- bio je gotovo 10 puta manji nego za H_2PO_4^- (tablica 6, slike 91–93) unatoč izraženoj bazičnosti benzoata ($\text{p}K_a = 21,5$).¹⁷⁸ Uzrok navedenom odnosu bio je znatno nepovoljan entropijski doprinos formiranju kompleksa $\mathbf{1BzO}^-$, što je kompenziralo utjecaj vrlo povoljne entalpije kompleksiranja (slika 37c). S druge strane, kaliksaren s četiri ureidna supstituenta (**2**) vezao je benzoat s gotovo jednakim afinitetom kao H_2PO_4^- (usporedba kompleksa tipa **MA**). Naime, multivarijatna analiza podataka titracije NMR spoja **2** s TBABzO (slika 94) omogućila je izračun konstante asocijacije za $\mathbf{2BzO}^-$: $\log K = 5,18$ (tablica 6). Ova vrijednost bila je u izvrsnom skladu s odgovarajućom vrijednošću dobivenom UV titracijom (slika 95). Mikrokolorimetrija je pokazala da je kompleksiranje BzO^- spojem **2** uglavnom entalpijski kontrolirano, ali je i entropijski doprinos bio povoljan, za razliku od slučaja sa spojem **1** (slika 96). Budući da takva razlika u entropijama kompleksiranja između spojeva **1** i **2** s Cl^- i H_2PO_4^- nije uočena (slika 37), navedeno zapažanje implicira bolje solvatanje kompleksa $\mathbf{1BzO}^-$ u odnosu na $\mathbf{2BzO}^-$.

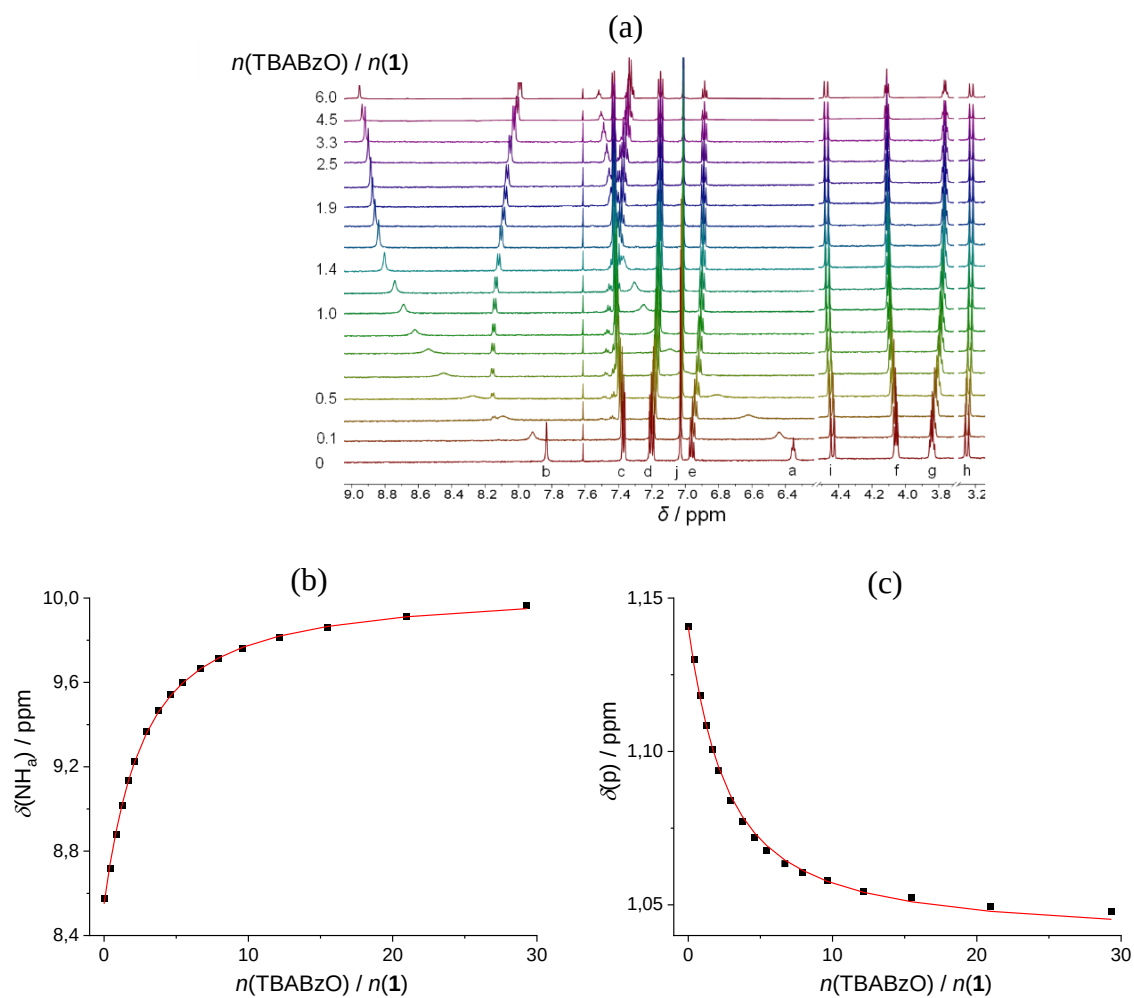
Prije istraživanja interakcija između benzoata i najkiselijeg receptora korištenog u ovom istraživanju, tj. spoja **3**, testirana je homokonjugacija benzoata u acetonitrilu. Naime, razlika u $\text{p}K_a$ vrijednostima između spoja **3** i benzojeve kiseline iznosi 1,2, pri čemu je spoj **3** slabija kiselina. Ova vrijednost ne ukazuje na značajan prijenos protona s receptora na anion. Međutim, postoji mogućnost da je jedan drugi proces, koji potencijalno igra važnu ulogu u acetonitrilnim

otopinama koje sadrže benzoat i benzojevu kiselinu, bio zanemaren u prijašnjim istraživanjima. Konkretno, otprije je poznato da je u aprotičnim otapalima homokonjugacija često prilično povoljan proces,¹⁷⁹ a formiranje vrste BzOHBzO^- moglo bi biti važan faktor u definiranju specijacije u otopini spoja **3** i BzO^- . U svrhu istraživanja reakcije homokonjugacije, provedena je titracija ^1H NMR benzojeve kiseline s TBABzO (slika 97), što je omogućilo izračun konstante stabilnosti za BzOHBzO^- ($\log K = 3,30(3)$). Formiranje vrste BzOHBzO^- također je detektirano mikrokolorimetrijski, iako je vrijednost konstante homokonjugacije ($\log K = 3,80(2)$, $\Delta_r H^\circ = -27,3(4) \text{ kJ mol}^{-1}$, slika 98) određena ovom metodom nešto viša. Navedene informacije omogućile su obradu eksperimentalnih podataka vezanih uz kompleksiranje između spoja **3** i BzO^- s većom preciznošću, kako je opisano u nastavku.

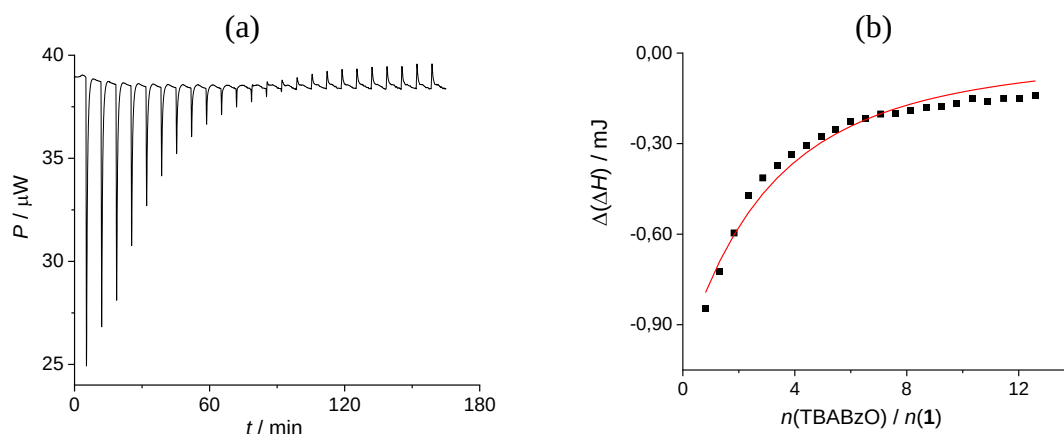
Vezanje BzO^- za spoj **3** prvo je istraženo ITC titracijama (slika 99). Slijed egzotermnih toplinskih signala mogao se modelirati uz pretpostavku nastajanja dviju vrsta kompleksa: **MA** i **MA**₂ (tablica 6, model A u tablici 10). Formiranje obaju kompleksa bilo je entalpijski kontrolirano, pri čemu je entropijski doprinos bio povoljan u slučaju **3BzO**⁻, dok je za kompleks **MA**₂ bio nepovoljan (tablica 7). Promatranjem kemijskih pomaka protona spoja **3**, u titraciji NMR s TBABzO, potvrđena je prisutnost dvaju tipova kompleksa između spoja **3** i BzO^- (slika 100), detektiranih i metodom ITC. Ovo je posebno jasno vidljivo analizom signala arilnih kaliksarenskih protona koji su pokazali složen trend, tj. početno smanjenje praćeno povećanjem kemijskog pomaka zbog odnosa $\delta(\text{MA}) < \delta(\text{M}) < \delta(\text{MA}_2)$ (tablica D30). Primjena modela A za obradu titracijskih podataka NMR zahtijevala je fiksiranje konstante stabilnosti za **MA**, što je učinjeno korištenjem ITC rezultata. Konstanta stabilnosti kompleksa **MA**₂ vrlo je dobro odgovarala ITC vrijednosti, a kvaliteta modela bila je zadovoljavajuća. Radi procjene utjecaja mogućeg protoniranja i homokonjugacije aniona na specijaciju u otopini koja sadrži spoj **3** i BzO^- , primijenjen je globalni model B (tablica 10) na podatke NMR (slika 101). Iz odgovarajućeg distribucijskog dijagrama (slika 101b) vidljivo je da je prijenos protona s kaliksarena na benzoat praktički zanemariv ($\leq 2\%$) unatoč relativno povoljnoj homokonjugaciji BzO^- . Posljedično, navedeni procesi imali su gotovo nikakav učinak na titracijske krivulje unutar korištenog raspona koncentracija BzO^- . Isti zaključak mogao se izvesti usporedbom $K(\text{MA}_2)$ vrijednosti dobivenih dvjema metodama, a koje su ispale gotovo identične. Provedena je i UV titracija spoja **3** s BzO^- (slika 102). Iako su dobiveni podaci mogli biti obrađeni prema pojednostavljenom postupku (model A u tablici 10), izračunane konstante stabilnosti bile su znatno veće u usporedbi s onima određenima drugim metodama. Najvjerojatniji uzrok

posljednjeg odstupanja je značajno preklapanje apsorpcijskih spektara otopina titransa i titranda. Prema tome, spektrofotometrijski određene konstante stabilnosti kompleksa makrocikla **3** s BzO^- smatrane su nepouzdanima i stoga nisu navedene u tablici 6.

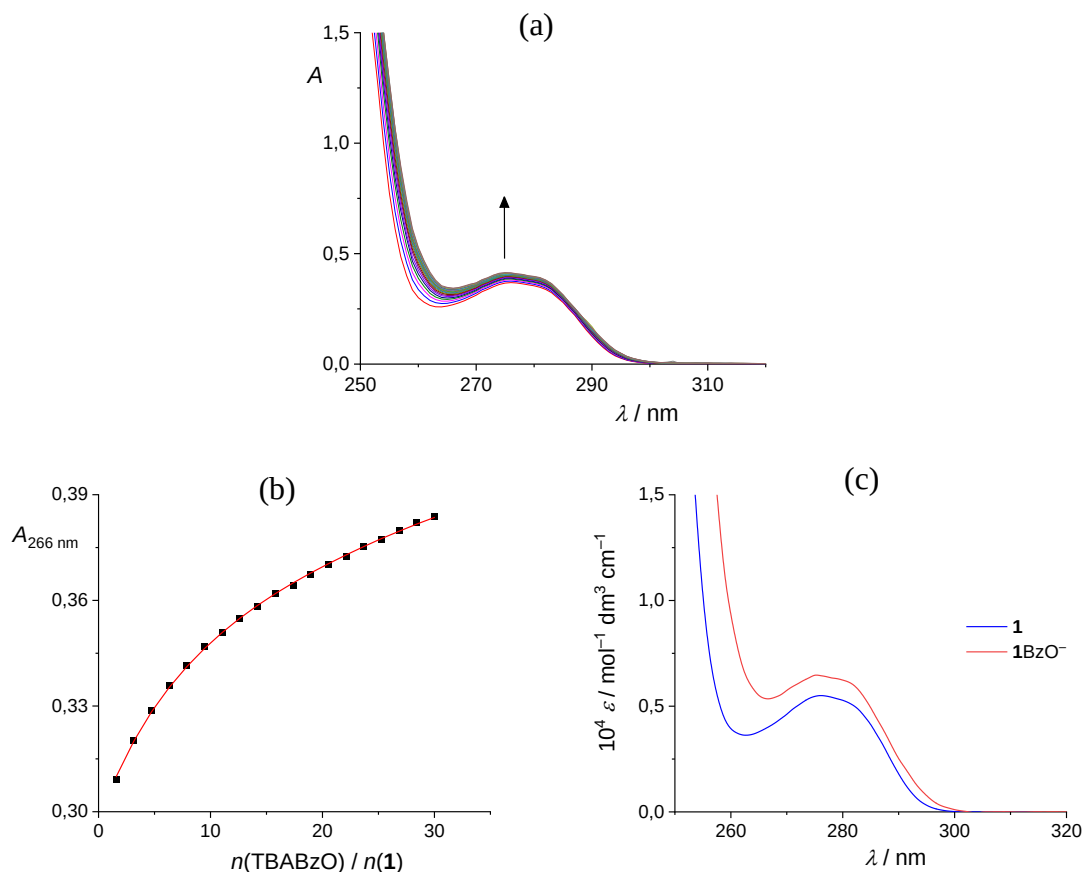
Nakon detaljne karakterizacije sustava, proveden je dodatni eksperiment NMR koji je jasnije istaknuo važnost temeljite izgradnje modela koji uključuje niz ravnoteža uspostavljenih u otopini. U otopinu kaliksarena **3**, deprotoniranog s jednim ekvivalentom baze DBU, dodana su 2,2 ekvivalenta BzOH (slika 103). Prema prethodno diskutiranim ravnotežnim konstantama, to je trebalo rezultirati kvantitativnom reprotonacijom receptora i uzrokovati da više od 90 % kaliksarena bude u obliku kompleksa s anionom, pri čemu je dominantna stehiometrija 1:1. Spektralne promjene izmjerene tijekom ovog eksperimenta izravno su odgovarale opisanim očekivanjima. Dodatno, kako bi se provjerilo postoje li interakcije spoja **3** s protoniranim oblicima aniona, napravljene su titracije kaliksarena **3** s BzOH , AcOH i H_3PO_4 . Očekivano, rezultati su pokazali da takvih interakcija nema (slika D33). Daljnje dodavanje benzoatne soli, u kompleksnijem eksperimentu NMR sa spojem **3**, DBU i BzOH , trebalo je pomaknuti ravnotežu prema MA_2 . Spektralne promjene detektirane tijekom ove faze eksperimenta bile su u potpunosti u skladu s opisanim prikazom međusobno povezanih ravnoteža (slika 103). Kako bi se navedeni podatci kvantitativno obradili, uključivanje reakcije homokonjugacije bilo je nužno (postotak homokonjugata bio je značajan u ovom eksperimentalnom postavu). To je rezultiralo s vrijednošću konstante stabilnosti za MA_2 , koja se vrlo dobro slagala s ranije diskutiranim vrijednostima određenima eksperimentima ITC i NMR (tablica 6), jasno pokazujući da važnost popratnih procesa snažno ovisi o primijenjenim uvjetima. Naime, rezultate dobivene tijekom ovog eksperimenta nije bilo moguće racionalizirati bez poznavanja kiselinsko-baznih svojstava i drugih supramolekulskih ponašanja svih uključenih vrsta, posebice homokonjugacije benzoata (slika 103).



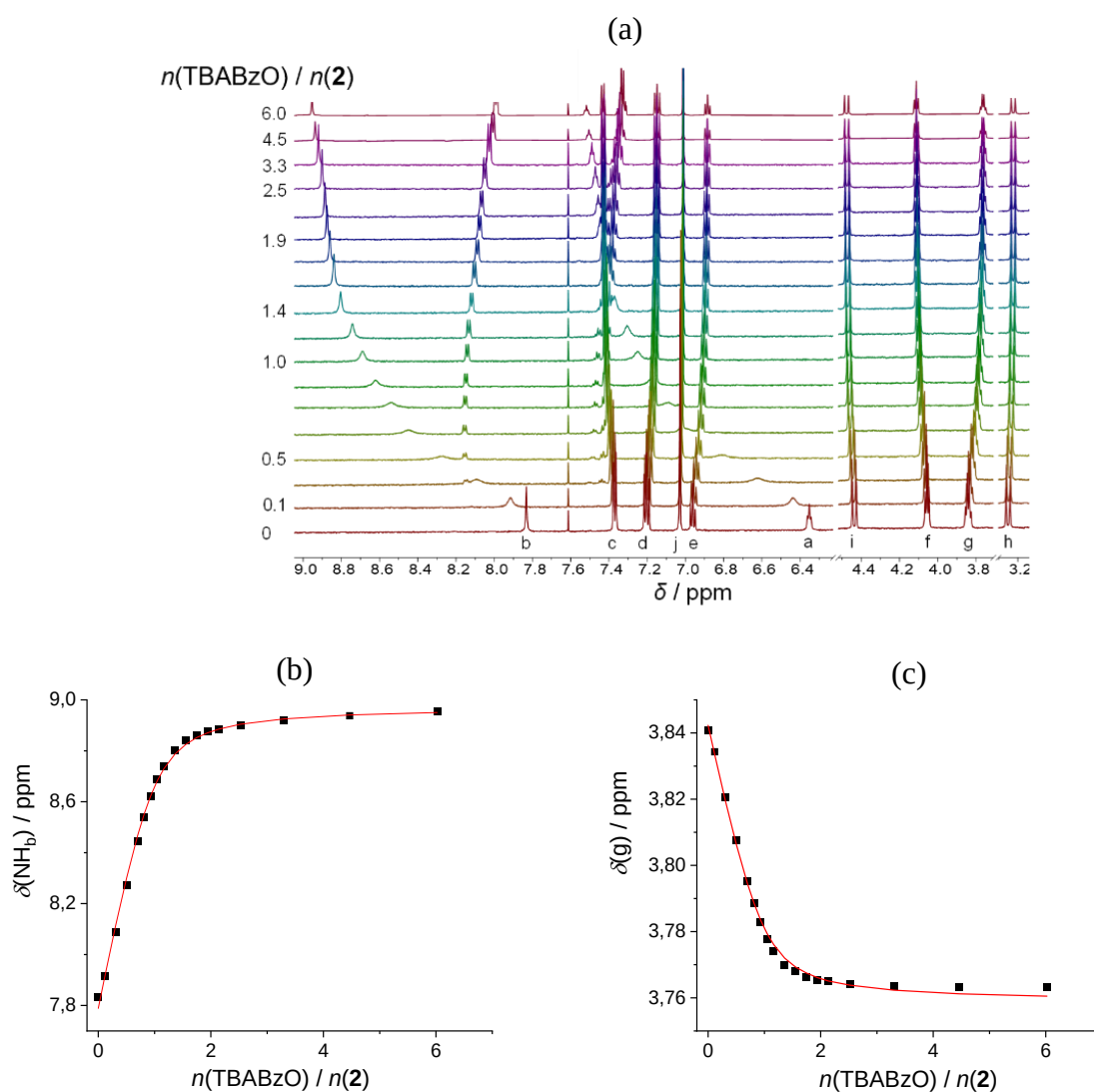
Slika 91. a) Titracija ^1H NMR kaliksarena **1** ($c = 6,72 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 500 \mu\text{L}$) s TBABzO ($c = 0,141 \text{ mol dm}^{-3}$) u CD_3CN pri 25°C . b), c) Eksperimentalni (■) i izračunani (—) kemijski pomaci odabranih protona spoja **1**.



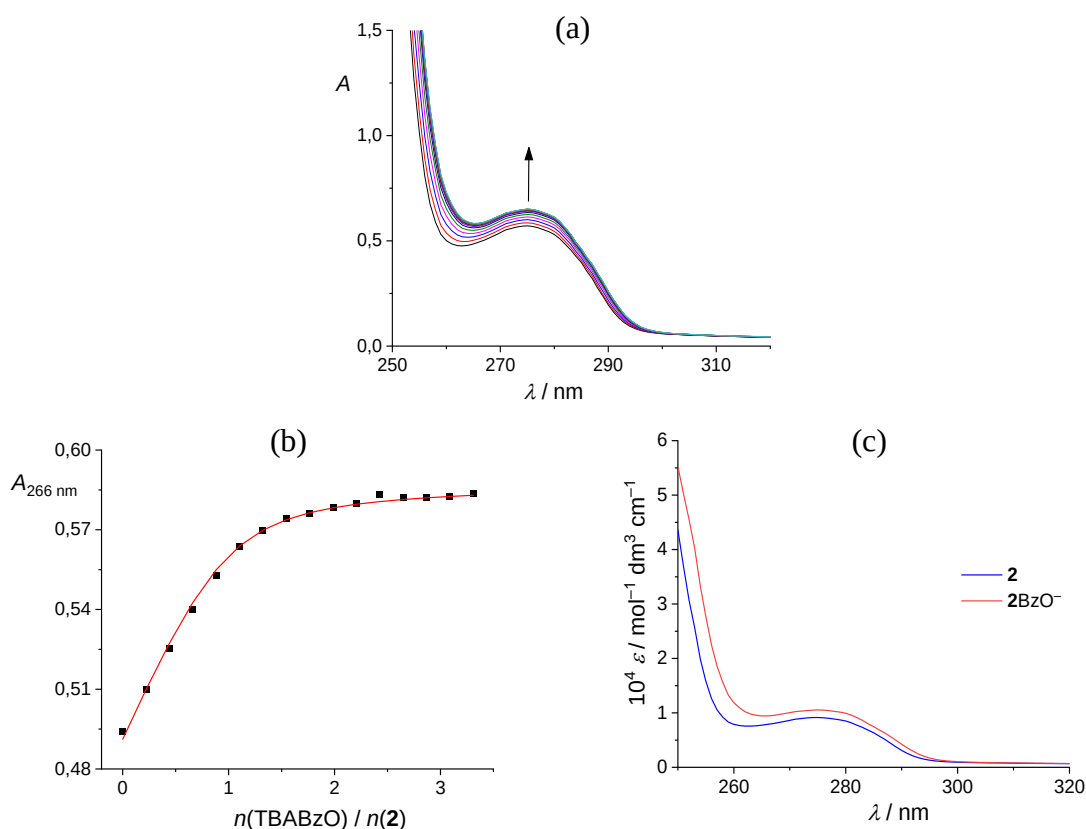
Slika 92. a) Mikrokalorimetrijska titracija spoja **1** ($c = 2,26 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,432 \text{ mL}$) s TBABzO ($c = 2,02 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN pri 25°C . b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o omjeru $n(\text{TBABzO}) / n(\mathbf{1})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano.



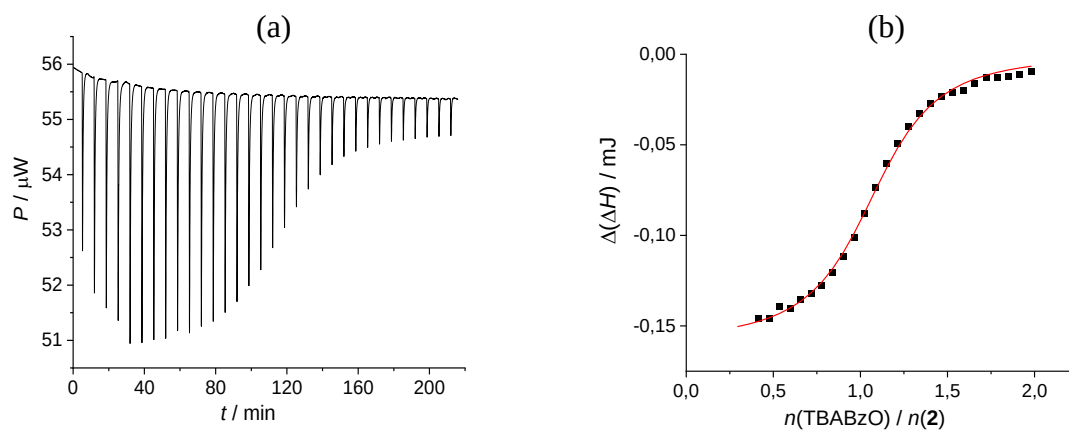
Slika 93. UV spektrofotometrijska titracija spoja **1** ($c = 6,52 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,3 \text{ mL}$) s TBABzO ($c = 1,58 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN. $l = 1 \text{ cm}$; $\vartheta = 25^\circ \text{C}$. a) Spektri korigirani za apsorbanciju benzoata i za razrjeđenje spoja **1**. b) Ovisnost apsorbancije pri 266 nm o omjeru $n(\text{TBABzO}) / n(\mathbf{1})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano. c) Karakteristični UV spektri spoja **1** i njegovog kompleksa s benzoatom.



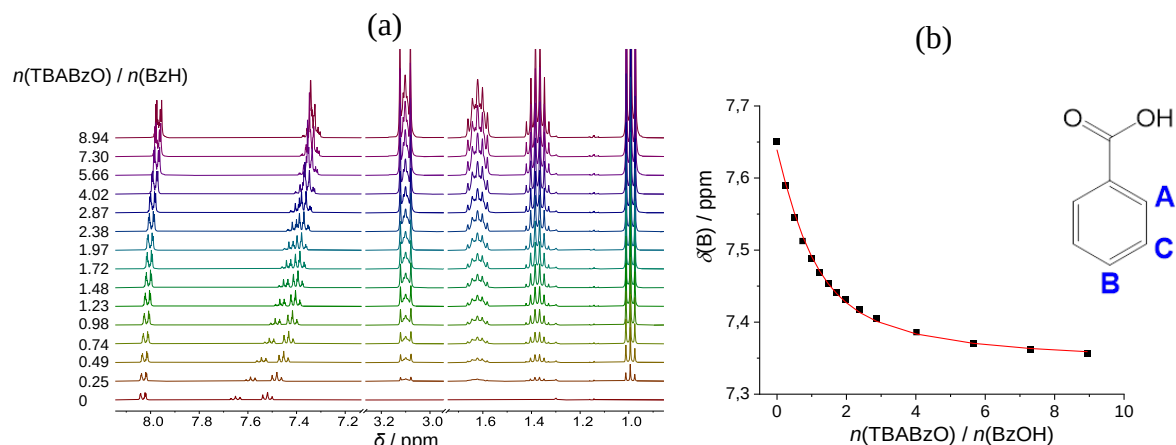
Slika 94. a) Titracija ^1H NMR kaliksarena **2** ($c = 7,09 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 500 \mu\text{L}$) s TBABzO ($c = 1,38 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u CD_3CN pri 25°C . b), c) Eksperimentalni (■) i izračunani (—) kemijski pomaci odabranih protona spoja **2**.



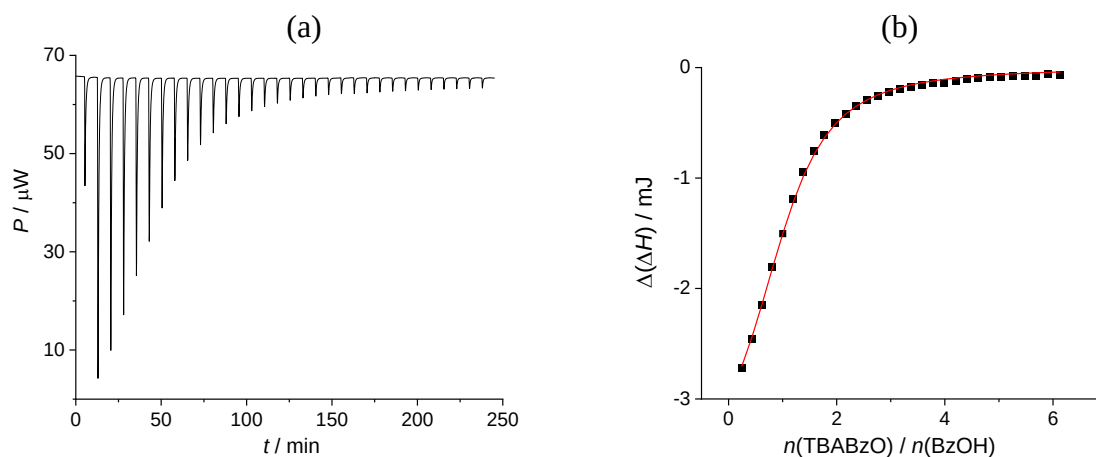
Slika 95. UV spektrofotometrijska titracija spoja **2** ($c = 6,22 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,3 \text{ mL}$) s TBABzO ($c = 1,58 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN. $l = 1 \text{ cm}$; $\vartheta = 25 \text{ }^{\circ}\text{C}$. a) Spektri korigirani za apsorbanciju benzoata i za razrjeđenje spoja **2**. b) Ovisnost apsorbancije pri 266 nm o omjeru $n(\text{TBABzO}) / n(\mathbf{2})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano. c) Karakteristični UV spektri spoja **2** i njegovog kompleksa s benzoatom.



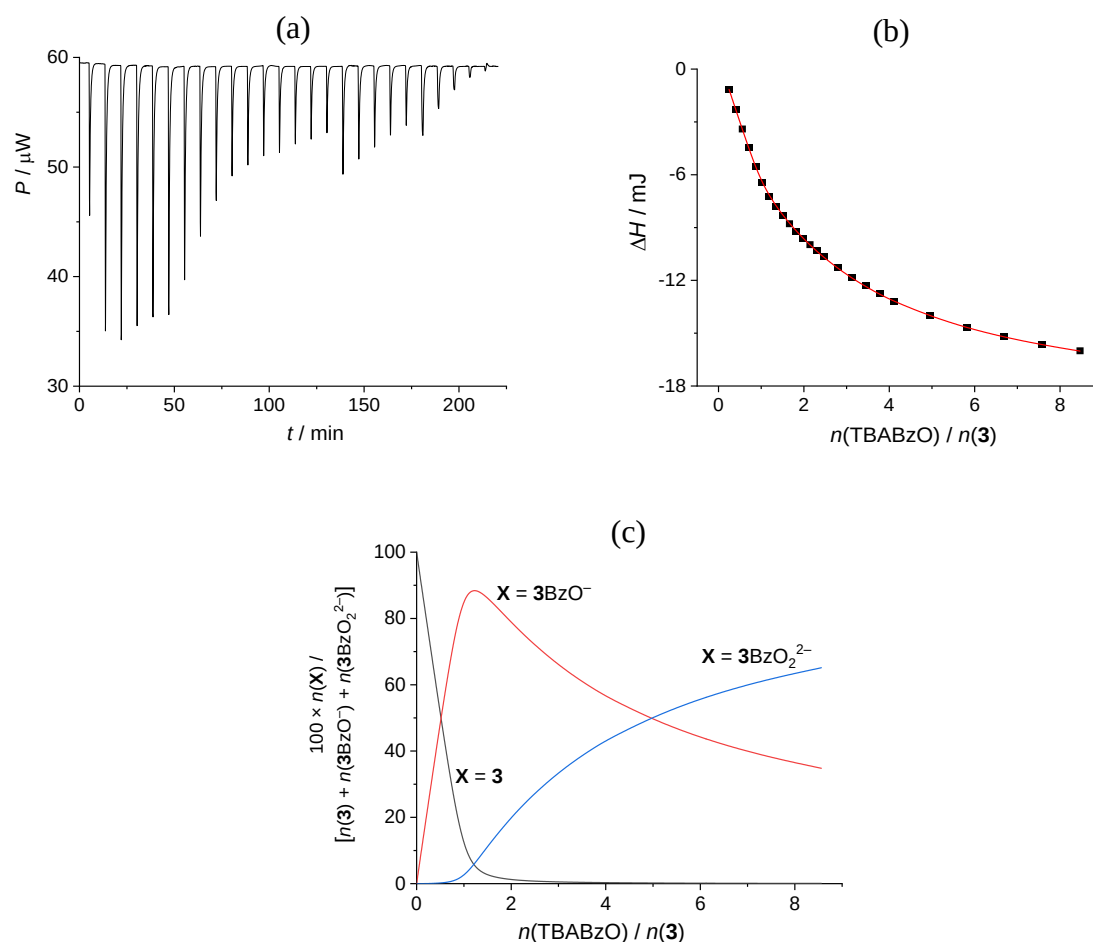
Slika 96. a) Mikrokalorimetrijska titracija spoja **2** ($c = 6,67 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,430 \text{ mL}$) s TBABzO ($c = 1,12 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN pri $25 \text{ }^{\circ}\text{C}$. b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o omjeru $n(\text{TBABzO}) / n(\mathbf{2})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano.



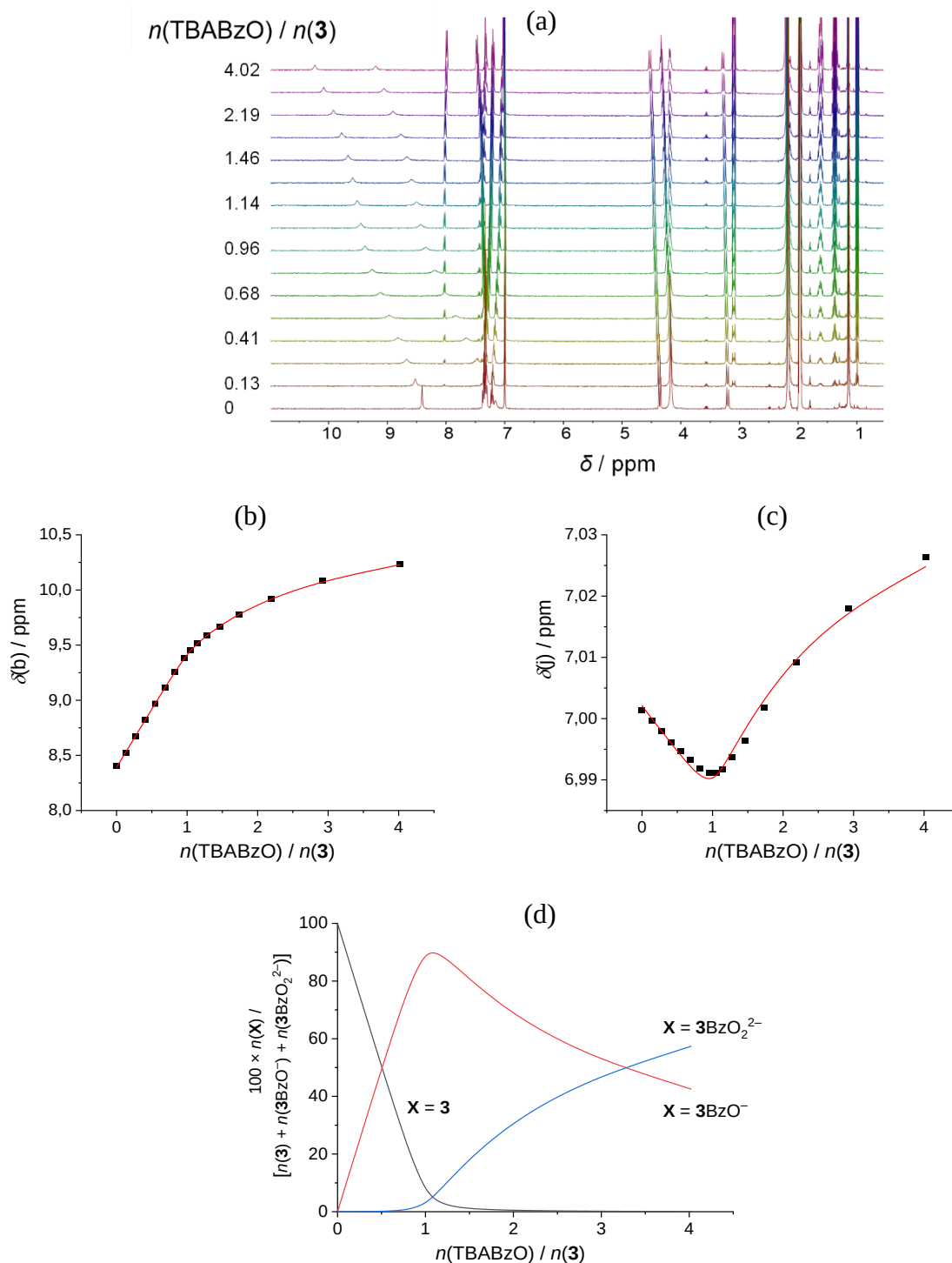
Slika 97. a) Titracija ^1H NMR benzojeve kiseline ($c = 9,45 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 515 \mu\text{L}$) s TBABzO ($c = 1,60 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u CD_3CN pri 25°C . b) Eksperimentalni (■) i izračunani (—) kemijski pomaci protona B benzojeve kiseline/benzoata (brza izmjena).



Slika 98. a) Mikrokalorimetrijska titracija spoja BzOH ($c = 5,05 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,45 \text{ mL}$) s TBABzO ($c = 1,51 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN pri 25°C . b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o omjeru $n(\text{TBABzO}) / n(\text{BzO})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano.



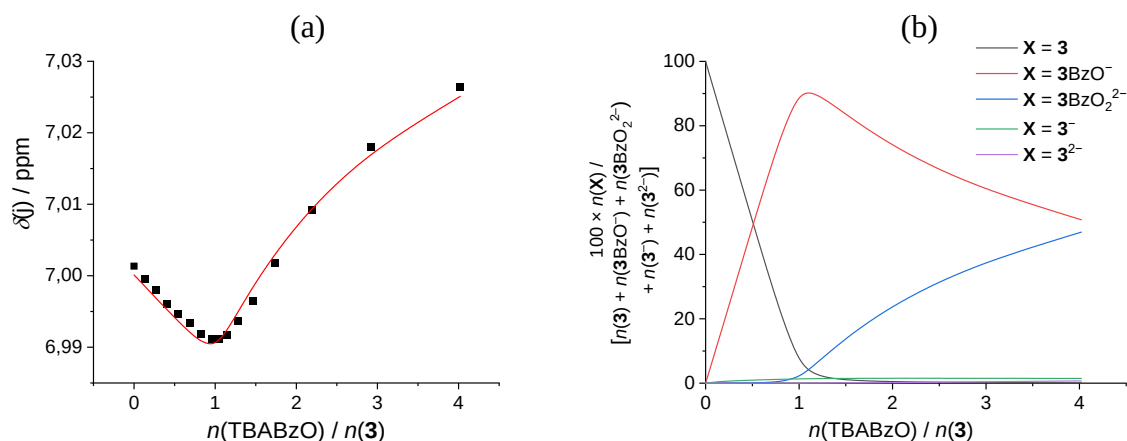
Slika 99. a) Mikrokalorimetrijska titracija spoja **3** ($c = 2,29 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,45 \text{ mL}$) s TBABzO ($c = 1,02 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN pri 25°C . b) Ovisnost kumulativne promjene entalpije o omjeru $n(\text{TBABzO}) / n(\mathbf{3})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano (temeljem modela A, vidi tablicu 10). Sukcesivni volumeni dodataka titransa redom su iznosili: 1. $3 \mu\text{L}$ (nije prikazan), 2. – $16.5 \mu\text{L}$, 17. – $21.10 \mu\text{L}$, 22. – $28.25 \mu\text{L}$. c) Distribucija spoja **3** i njegovih kompleksa s benzoatom tijekom titracije.



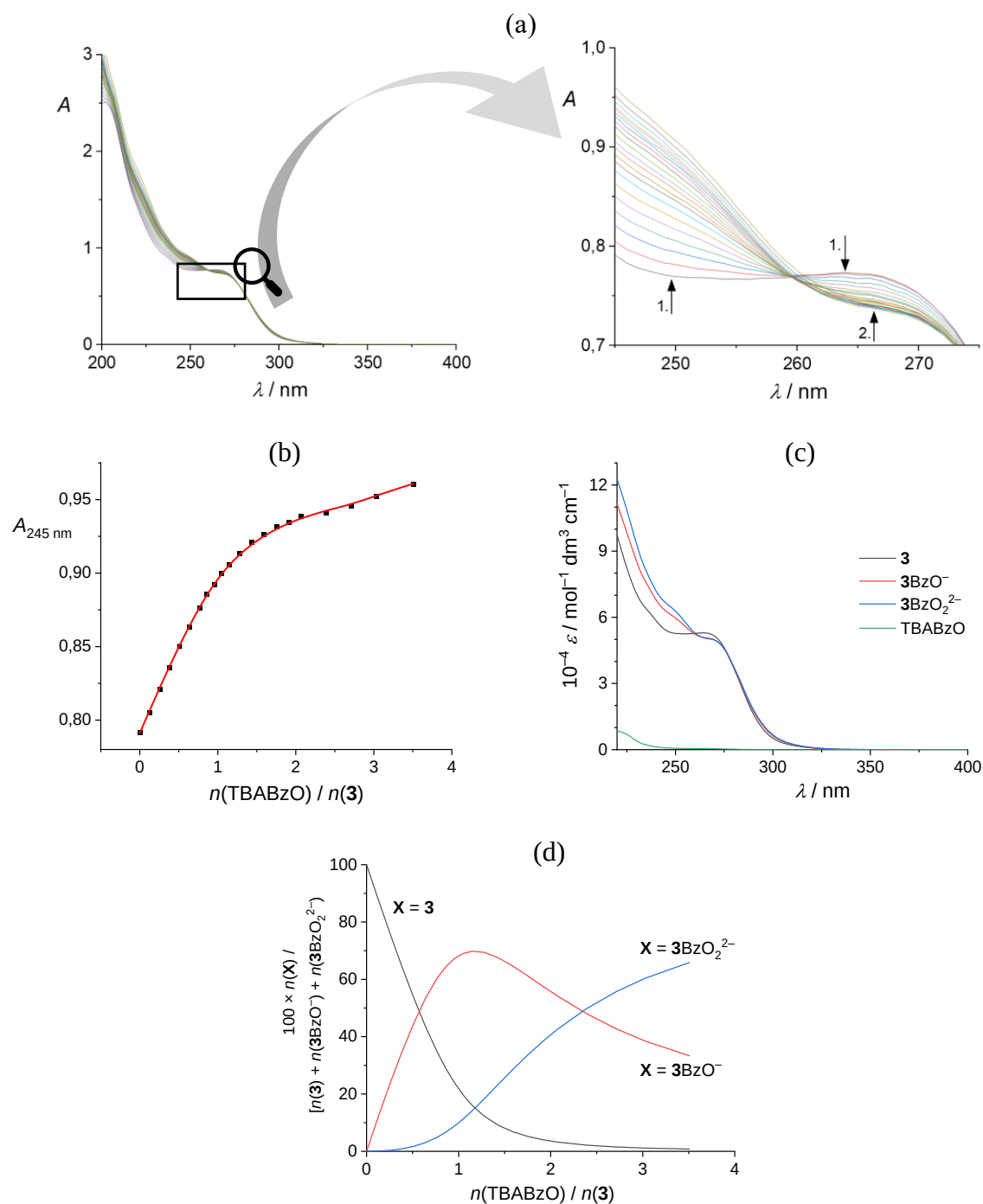
Slika 100. a) Titracija ^1H NMR kaliksarena **3** ($c = 6,87 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 500 \mu\text{L}$) s TBABzO ($c = 6,23 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u CD_3CN pri 25°C . b), c) Eksperimentalni (■) i izračunani (—; temeljem modela A, vidi tablicu 10) kemijski pomaci odabranih protona spoja **3**. d) Distribucija spoja **3** i njegovih kompleksa s benzoatom tijekom titracije.

Tablica 10. Modeli korišteni za opis podataka dobivenih titracijama spoja **3** s TBAOAc. Ovdje su prikazane stvarne vrijednosti $\log \beta$, dok su u programu HYPNMR korištene reducirane vrijednosti na način opisan u poglavlju *Rješenje problema velikih iznosa protonacijskih konstanti*.

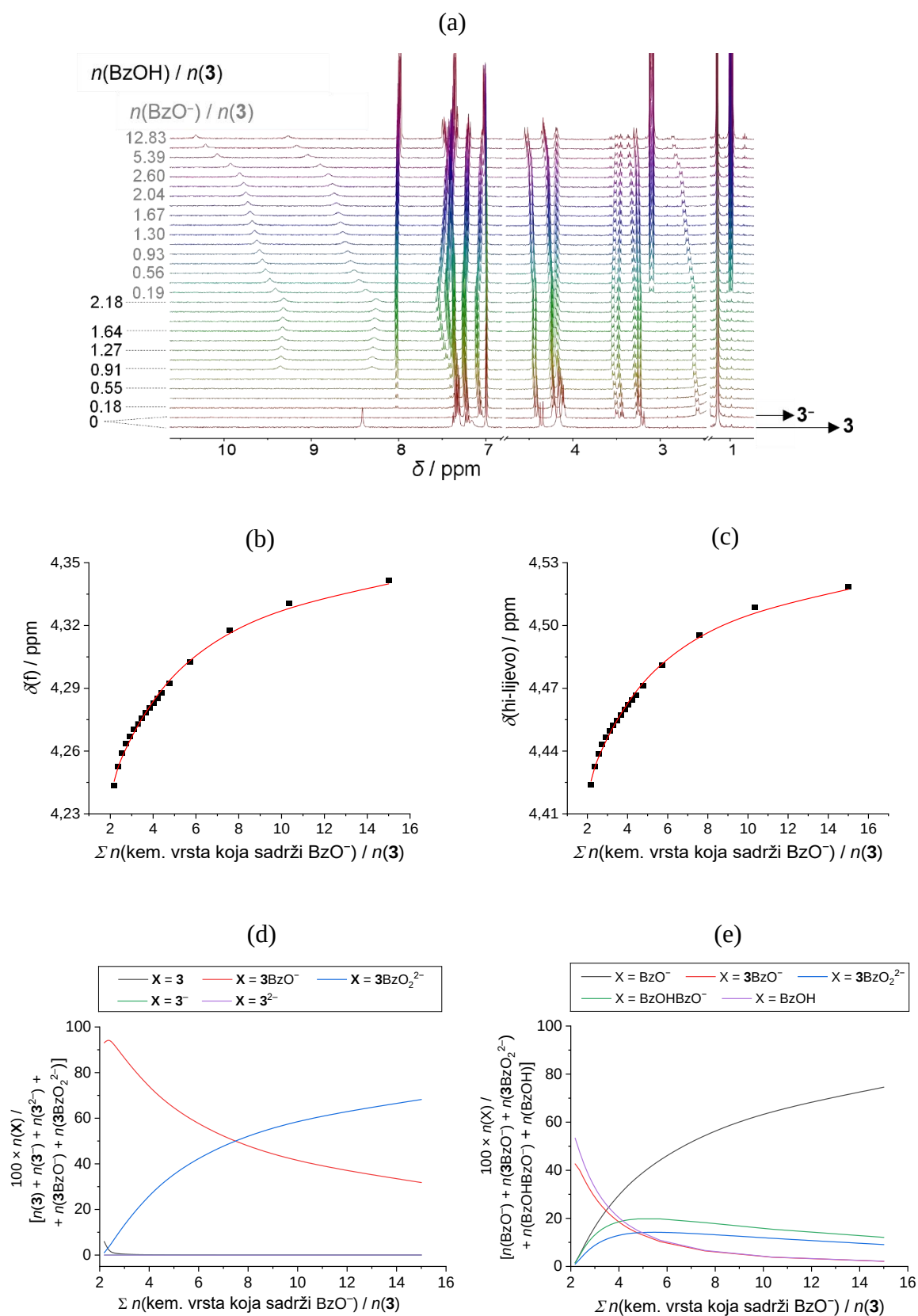
Model A		
reakcija	$\log \beta$	Fiksirana ili utočnjavana vrijednost tijekom modeliranja?
$\mathbf{3} + \text{BzO}^- \rightleftharpoons \mathbf{3BzO}^-$	5,59	fiksirana
$\mathbf{3} + 2 \text{BzO}^- \rightleftharpoons \mathbf{3BzO}_2^{2-}$	8,66	utočnjavana
Model B		
reaction	$\log \beta$	Fiksirana ili utočnjavana vrijednost tijekom modeliranja?
$\mathbf{3}^{2-} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \mathbf{3}^-$	24,28	fiksirana
$\mathbf{3}^{2-} + 2 \text{H}^+ \rightleftharpoons \mathbf{3}$	47,12	fiksirana
$\text{H}^+ + \text{BzO}^- \rightleftharpoons \text{BzOH}$	21,5	fiksirana
$\text{H}^+ + 2 \text{BzO}^- \rightleftharpoons \text{BzOH} \cdot \text{BzO}^-$	24,8	fiksirana
$\text{MeCN} \rightleftharpoons \text{MeCN}^- + \text{H}^+$	-39	fiksirana
$\mathbf{3}^{2-} + 2 \text{H}^+ + \text{BzO}^- \rightleftharpoons \mathbf{3BzO}^-$	52,17	fiksirana
$\mathbf{3}^{2-} + 2 \text{H}^+ + 2 \text{BzO}^- \rightleftharpoons \mathbf{3BzO}_2^{2-}$	55,78	utočnjavana

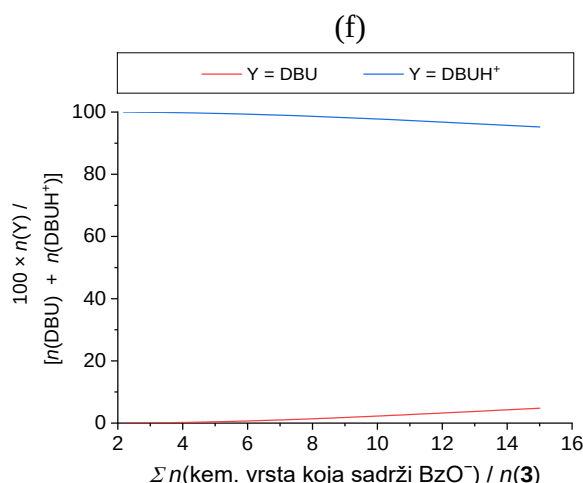


Slika 101. Titracija ^1H NMR kaliksarena **3** ($c = 6,87 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 500 \mu\text{L}$) s TBABzO ($c = 6,23 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u CD_3CN pri 25°C . a) Eksperimentalni (■) i izračunani (—; temeljem modela B, vidi tablicu 10) kemijski pomaci protona “j” spoja **3**. b) Distribucija spoja **3** i njegovih kompleksa s benzoatom tijekom titracije.



Slika 102. UV spektrofotometrijska titracija spoja **3** ($c = 1,46 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,3 \text{ mL}$) s TBABzO ($c = 2,14 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN. $l = 1 \text{ cm}$; $\vartheta = 25^\circ \text{C}$. a) Spektri korigirani za apsorbanciju benzoata i za razrjeđenje spoja **3**. b) Ovisnost apsorbancije pri 245 nm o omjeru $n(\text{TBABzO}) / n(\mathbf{3})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano (temeljem modela B, vidi tablicu 10). c) Karakteristični UV spektri spoja **3** i njegovih kompleksa s benzoatom. d) Distribucija spoja **3** i njegovih kompleksa s benzoatom tijekom titracije.





Slika 103. a) Titracija ^1H NMR kaliksarena $\mathbf{3}^-$ ($c = 5,96 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 450 \mu\text{L}$; monodeprotonacija spoja $\mathbf{3}$ napravljena dodatkom 1 ekv. DBU baze u $35 \mu\text{L}$) prvo s BzOH ($c = 3,25 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$), a potom s TBABzO ($c = 9,96 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u CD_3CN pri 25°C . b), c) Eksperimentalni (■) i izračunani (—; temeljem modela X, vidi tablicu 11) kemijski pomaci odabranih protona spoja $\mathbf{3}$. Distribucija d) kaliksarena $\mathbf{3}$, e) benzoata i f) DBU te njihovih protonacijskih i/ili kompleksiranih oblika tijekom titracije.

Tablica 11. Model X korišten za obradu podataka dobivenih titracijom prikazanom na slici 103. Ovdje su prikazane stvarne vrijednosti $\log \beta$, dok su u programu HYPNMR korištene reducirane vrijednosti na način opisan u poglavlju *Rješenje problema velikih iznosa protonacijskih konstanti*. Vrijednosti karakterističnih kemijskih pomaka za $\mathbf{3}$, $\mathbf{3}^-$ i $\mathbf{3}^{2-}$ fiksirane su temeljem rezultata titracije NMR spoja $\mathbf{3}$ s DBU (slika 34).

Model X		
reakcija	$\log \beta$	Fiksirana ili utočnjavana vrijednost tijekom modeliranja?
$\mathbf{3}^{2-} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \mathbf{3}^-$	24,28	fiksirana
$\mathbf{3}^{2-} + 2 \text{H}^+ \rightleftharpoons \mathbf{3}$	47,12	fiksirana
$\text{BzO}^- + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{BzOH}$	21,5	fiksirana
$\text{DBU} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{DBUH}^+$	24,34	fiksirana
$2 \text{BzO}^- + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{BzOH} \cdot \text{BzO}^-$	24,4	fiksirana
$\text{MeCN} \rightleftharpoons \text{MeCN}^- + \text{H}^+$	-39	fiksirana
$\mathbf{3}^{2-} + 2 \text{H}^+ + \text{BzO}^- \rightleftharpoons \mathbf{3} \cdot \text{BzO}^-$	53,07	fiksirana
$\mathbf{3}^{2-} + 2 \text{H}^+ + 2 \text{BzO}^- \rightleftharpoons \mathbf{3} \cdot (\text{BzO}^-)_2$	55,85	utočnjavana

Maleinat

U svrhu istraživanja utjecaja geometrije aniona na ovdje sintetizirane (tio)ureidne derivate kaliks[4]arena, uz tetrabutilamonijev fumarat, pripremljen je i tetrabutilamonijev maleinat. Važno je za istaknuti kako je sadržaj TBA₂mal u pripremljenoj soli iznosio 85 %, dok se preostalih 15 % odnosilo na vodu (i metanol). Također, premda postoje istraživanja s vezanjem maleinata na određene receptore u otopini, ona su uglavnom provedena u CDCl₃, DMSO/vodi, acetonu, THF-u, ali ne i u MeCN koji je korišten kao otapalo u ovoj disertaciji.^{246,274–276} Kompleksiranje maleinata s receptorima **1**, **2** i **3** u MeCN istraženo je UV spektrofotometrijskim i mikrokolorimetrijskim titracijama te titracijama ¹H NMR. S obzirom na neslaganje rezultata različitih metoda dobivenih za isti sustav, upitna je pouzdanost njihova modeliranja, zbog čega odgovarajuće termodinamičke parametre kompleksiranja (tablica 12) smatramo procjenama. Dodatno, nakon izvedbe svih titracijskih eksperimenata maleinata s kaliksarenima, u pitanje je dovedeno i protonacijsko stanje korištenog aniona u acetonitrilu, a što je objašnjeno kasnije u ovom poglavlju. Stoga je maleinat nastao otapanjem TBA₂mal u MeCN označen s mal*.

Vezanje pripremljenog maleinata na kaliksaren **1** iz perspektive UV spektrofotometrijske titracije (slika 104) činilo se vrlo jednostavnim. Naime, dobivenu titracijsku krivulju bilo je moguće modelirati uz pretpostavku nastajanja samo jednog kompleksa, stehiometrije 1:1 uz odgovarajuću konstantu stabilnosti $\log K = 3,53$. Međutim, rezultate ITC titracije s istim reaktantima (slika 105) nikako nije bilo moguće objasniti posljednjim modelom. Niti kompleksniji model opisa kemijskih ravnoteža u otopini nije pomogao, a ključno je za uočiti kako složenost dobivenih titracijskih krivulja proizlazi iz neuobičajeno velikih toplinskih efekata razrjeđenja titransa koji pri određenoj koncentraciji naglo iščeznu. S treće strane, najjednostavniji model kojim je bilo moguće objasniti izgled titracijske krivulje za (TBA₂mal + **1**) sustav dobivene metodom NMR (slika 106), uključivao je postojanje čak triju vrsta kompleksa: **1**₂mal*, **1**mal* i **1**mal*₂.

Rezultati ITC titracije tetraureidnog makrocikla **2** s TBA₂mal upućivali su na egzotermno formiranje vrlo stabilnog kompleksa **2**mal* (slika 107, $\log K = 5,8$). Ipak, da situacija u otopini nije tako jednostavna, utvrđeno je izvedbom titracije NMR s istim reaktantima (slika 108). Kao i u slučaju kaliksarena **1**, tu je titracijsku krivulju bilo moguće objasniti uključivanjem barem triju različitih kompleksa u model (stehiometrije 2:1, 1:1, 1:2). Pritom su vrijednosti konstanti stabilnosti kompleksa maleinata s **1** određene spektroskopijom NMR za red veličine veće od vrijednosti utvrđenih mikrokolorimetrijski, dok je vezanje druge molekule receptora ili

maleinata na postojeći kompleks (1:1) za 2 reda veličine slabije od vezanja prve molekule ($\log K = 5$ vs. 7). Opisani kompleksniji termodinamički model ravnoteža u otopini donekle je potkrijepljen i rezultatima odgovarajuće UV spektrofotometrijske titracije (slika 109). Naime, premda u posljednjem slučaju nije bilo moguće utočnjavati vrijednosti konstanti stabilnosti svih triju kompleksa, fiksiranje vrijednosti konstanti stabilnosti ternarnih kompleksa, omogućilo je određivanje vrijednosti $K(2\text{mal}^*)$, koja se odlično slagala s mikrokalorimetrijski određenom vrijednosti.

Termodinamički model s tri kompleksne vrste maleinata i kaliksarena primijenjen je i za opis rezultata UV spektrofotometrijske titracije kaliksarena **3** s TBA_2mal (slika 110). Pritom je vrijednosti konstanti stabilnosti dvaju kompleksa bilo potrebno održavati konstantnima, nakon čega se mogla izračunati vrijednost treće konstante ravnoteže (tablica 12). Zanimljivo, i mikrokalorimetrijsku titracijsku krivulju dobivenu za isti sustav (slika 111) bilo je moguće objasniti istim modelom i to s (gotovo) istim vrijednostima konstanti asocijacije. Ipak, u posljednjem slučaju računalna optimizacija vrijednosti konstanti ravnoteža nije bila moguća. Titracijom NMR maleinata s makrociklom **3** dobiveni su spektri koji ukazuju na brzu izmjenu (na vremenskoj skali spektroskopije NMR) do množinskog omjera titransa i titranda jednakog 1,5 (slika 112). Iznad tog omjera uočena je spora izmjena, odnosno pojava dvostrukih signala za pojedine protone kaliksarena. Iako je ta pojava onemogućila pouzdano kvantitativno modeliranje titracijskih podataka, modelom određenim temeljem rezultata prethodnih metoda kvalitativno je bilo moguće dobro opisati i krivulju titracije NMR pretpostavljanjem brze izmjene između **3** i 3_2mal^* te 3_2mal^* i 3mal^* , odnosno spore izmjene između 3mal^* i 3mal^{*2} . Nadalje, temeljem usporedbe eksperimentalnog i izračunanog iznosa: 1) omjera $n(\text{TBA}_2\text{mal})/n(\mathbf{3})$ pri kojem dolazi do promjene režima izmjene te 2) udjela integrala signala za pojedini proton u ukupnom signalu za isti, namještene su vrijednosti konstanti stabilnosti kompleksa u modelu. Ipak, slaganje eksperimentalnih i izračunanih vrijednosti nije idealno s obzirom na iznos kritičnog omjera $n(\text{TBA}_2\text{mal})/n(\mathbf{3})$ (slika 112).

Razmotre li se svi ovdje prikazani rezultati vezanja maleinata na tri ispitana kaliksarena, vidljivo je kako usprkos djelomičnoj mogućnosti objašnjenja, neslaganje između rezultata primjene različitih fizikalno-kemijskih metoda kod sva tri kaliksarena nameće pitanje čistoće i identiteta samog maleinata.

Tablica 12. Procijenjeni termodinamički parametri kompleksiranja pripravljenog maleinata (A = mal*) s kaliksarenima **1**, **2** i **3** (**M**) u acetonitrilu pri 25 °C.

metoda: termodinamički parametar	M		
	1	2	3
UV: $\log \beta$	MA: 3,53(1) ^a	M ₂ A: 11 ^b MA: 5,77(2) MA ₂ : 10 ^b	M ₂ A: 12,5 ^b MA: 7,5 ^b MA ₂ : 11,82(1)
¹ H NMR: $\log \beta$	M ₂ A: 7,5 ^b MA: 3 ^b MA ₂ : 6,5 ^b	M ₂ A: 12,1(45%) MA: 7,05(1) MA ₂ : 12,1(1)	— ^c
ITC: $\log \beta$	— ^d	MA: 5,79(7)	M ₂ A: 12,5 ^{b,e} MA: 7,5 ^b MA ₂ : 12 ^b
ITC: $\Delta_r H^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	— ^d	MA: -28,4(3)	M ₂ A: -12 MA: -22 MA ₂ : 12
ITC: $-T\Delta_r S^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	— ^d	MA: 4,7(2)	M ₂ A: -59 MA: -21 MA ₂ : -26

^a Nepouzdanost zadnje znamenke dana je u zagradama kao standardna devijacija pri modeliranju.

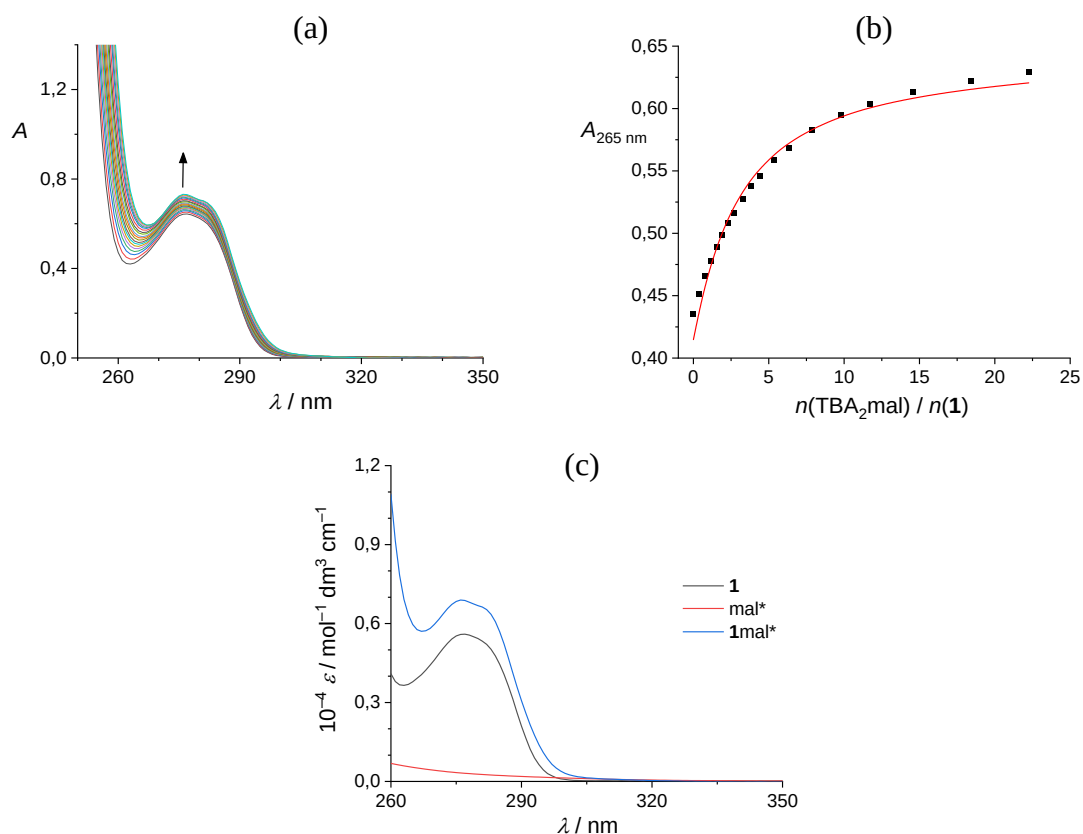
^b Procijenjena fiksirana vrijednost pri modeliranju.

^c Kemijska izmjena je brza pri $n(\text{A})/n(\text{M}) < 1,5$, a spora pri $n(\text{A})/n(\text{M}) > 1,5$. Djelomično objašnjivo modelima pretpostavljenima temeljem drugih metoda.

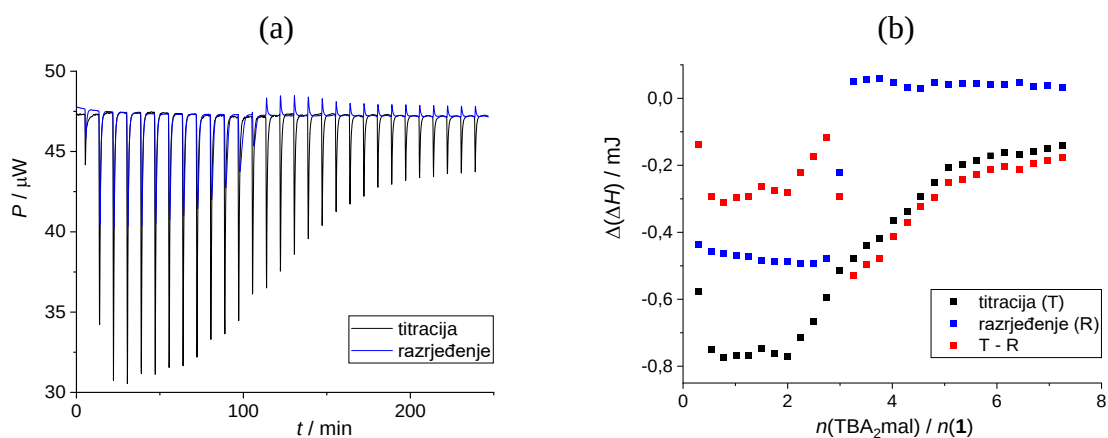
^d Neobjašnjivi i nereproducibilni rezultati.

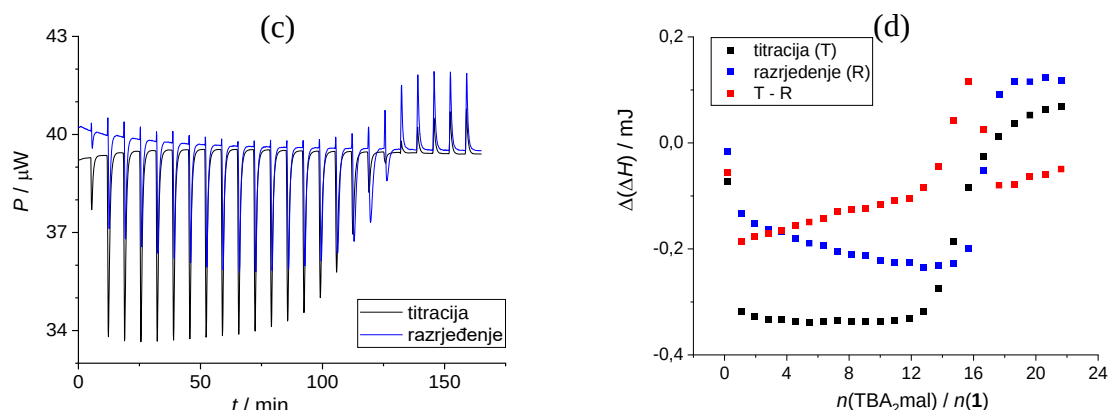
^e Objašnjive mikrokolorimetrijske titracijske krivulje dobivene uz $c(\text{kaliksaren}) < 0,1 \text{ mmol dm}^{-3}$ te uz $c(\text{TBA}_2\text{mal}) < 2 \text{ mmol dm}^{-3}$. Primjena TBA₂mal veće koncentracije uzrokovala je neobjašnjive egzo/endo pojave.

S namjerom utvrđivanja stvarnog identiteta maleinata nastalog otapanjem pripravljenog TBA₂mal u acetonitrilu, najprije je testirana koncentracijska ovisnost spektra ¹H NMR navedene otopine (slika 113). Očekivani izgled signala protonâ maleinata je singlet. Doista, jedan singletni signal pri oko 6,1 ppm (nazvan mA) opažen je u spektrima TBA₂mal pri koncentracijama manjima od 1 mmol dm⁻³. Međutim, pri većim je koncentracijama primijećen i manji pik pri oko 5,5 ppm (nazvan mB). S druge strane, Beer-Lambertova koncentracijska ovisnost UV spektra TBA₂mal nije upućivala ni na kakve agregacijske procese (slika D31). Otopinama TBA₂mal koncentracija 0,75 mmol dm⁻³ (samo mA signal) i 10,7 mmol dm⁻³ (mA i mB signal) snimljen je i spektar DOSY-NMR (400 MHz). Pritom je za mA u otopini niže koncentracije određen difuzijski koeficijent u iznosu $1,7(2) \times 10^9 \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$. Za otopinu maleinata više koncentracije izračunan je difuzijski koeficijent $1,8(1) \times 10^9 \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ za mA te $1,46(4) \times 10^9 \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ za mB. Jedino što je moglo objasniti postojanje signala mA i mB različitih difuzijskih koeficijenata bila je prisutnost maleinata u različitim protonacijskim stanjima u acetonitrilnoj otopini. S ciljem testiranja navedene hipoteze, napravljene su kiselo-bazne titracije TBA₂mal.

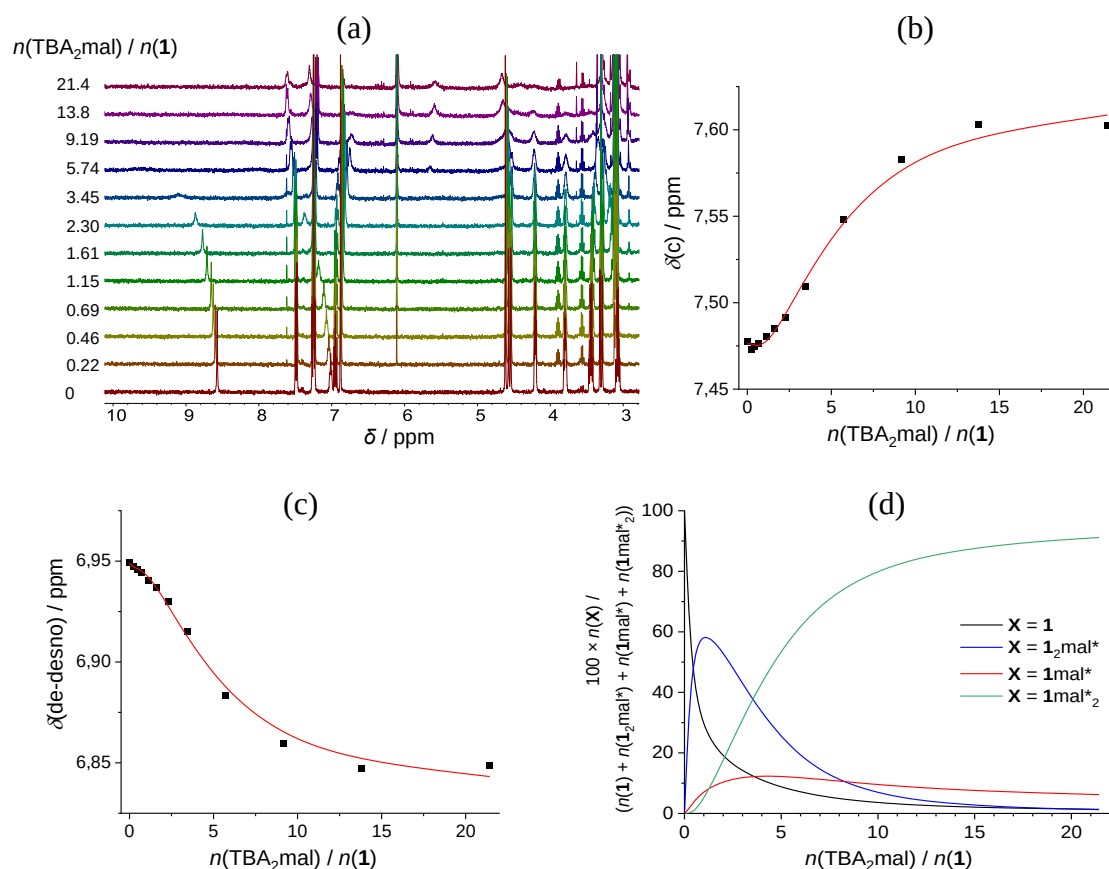


Slika 104. UV spektrofotometrijska titracija spoja **1** ($c = 1,10 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,3 \text{ mL}$) s TBA_2mal ($c = 9,67 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN. $l = 1 \text{ cm}$; $\vartheta = 25^\circ \text{C}$. a) Spektri korigirani za apsorbanciju slobodnog TBA_2mal i za razrjeđenje spoja **1**. b) Ovisnost apsorbancije pri 265 nm o omjeru $n(\text{TBA}_2\text{mal}) / n(1)$. ■ Eksperimentalno; — izračunano. c) Karakteristični UV spektri spoja **1**, slobodnog mal* i kompleksa 1mal*.

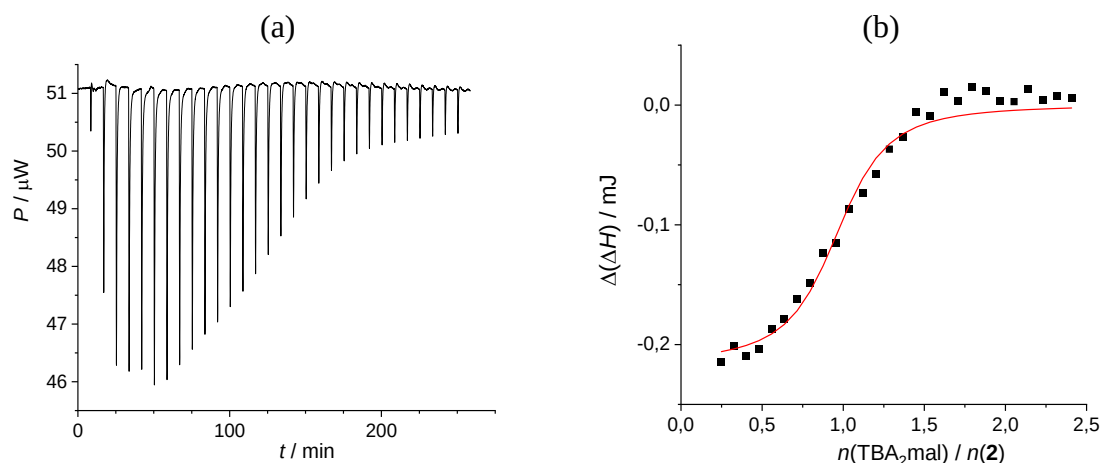




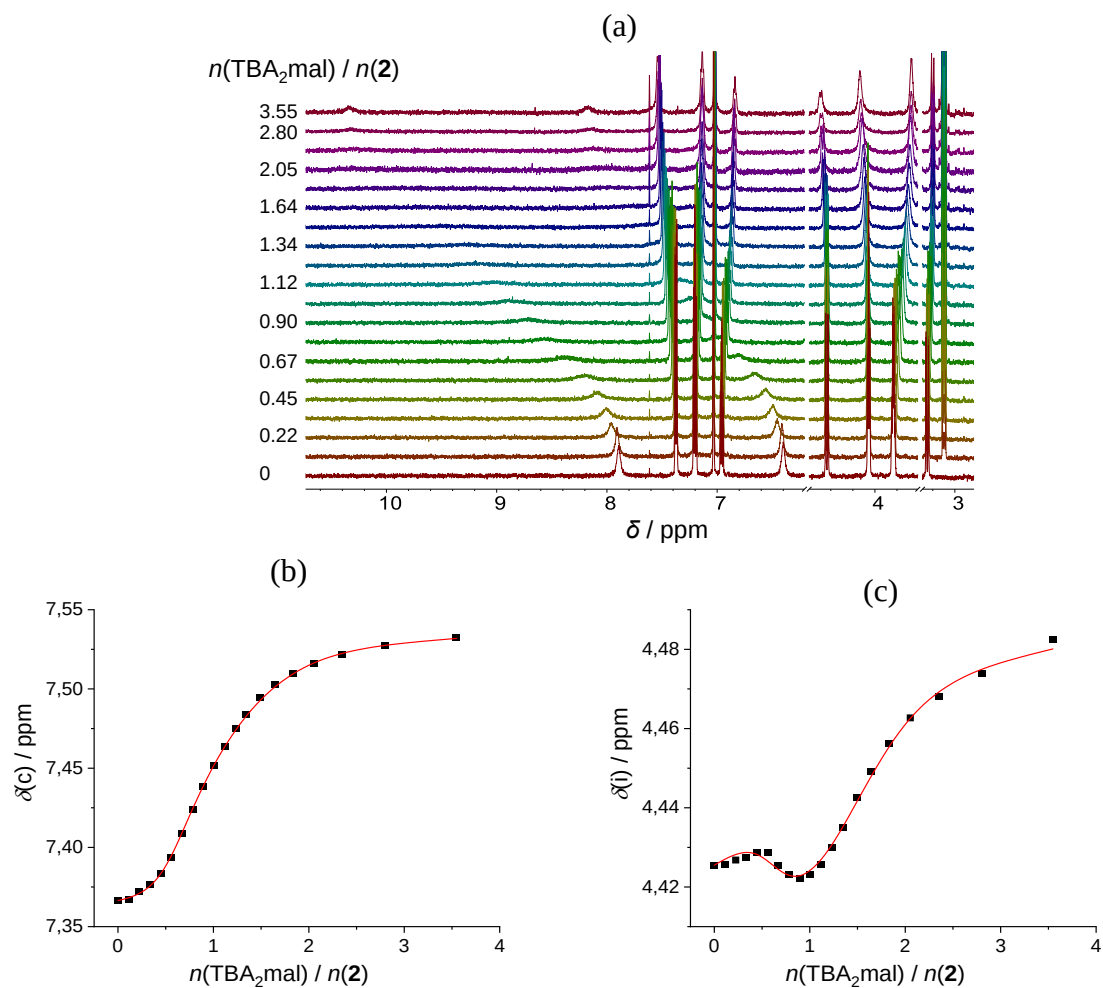
Slika 105. Mikrokalorimetrijska titracija spoja **1** [a] $c = 1,19 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, c) $c = 4,89 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$; $V_0 = 1,45 \text{ mL}$] s TBA_2mal [a] $c = 4,04 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, c) $c = 5,03 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$] u MeCN pri 25°C . b), d) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o omjeru $n(\text{TBA}_2\text{mal}) / n(\mathbf{1})$, redom za a) i c). „Razrjeđenje“ se odnosi na razrjeđenje titransa u čistom MeCN.

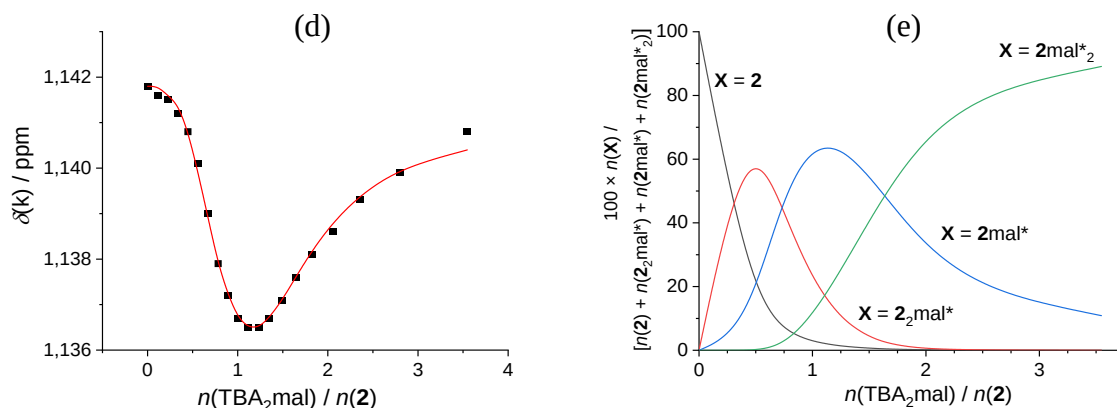


Slika 106. a) Titracija ^1H NMR kaliksarena **1** ($c = 4,58 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 500 \mu\text{L}$) s TBA_2mal ($c = 1,05 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u CD_3CN pri 25°C . b), c) Eksperimentalni (■) i izračunani (—) kemijski pomaci odabranih protona spoja **1**. d) Distribucija spoja **1** i njegovih kompleksa s maleinatom prema pretpostavljenom modelu (tablica 12).

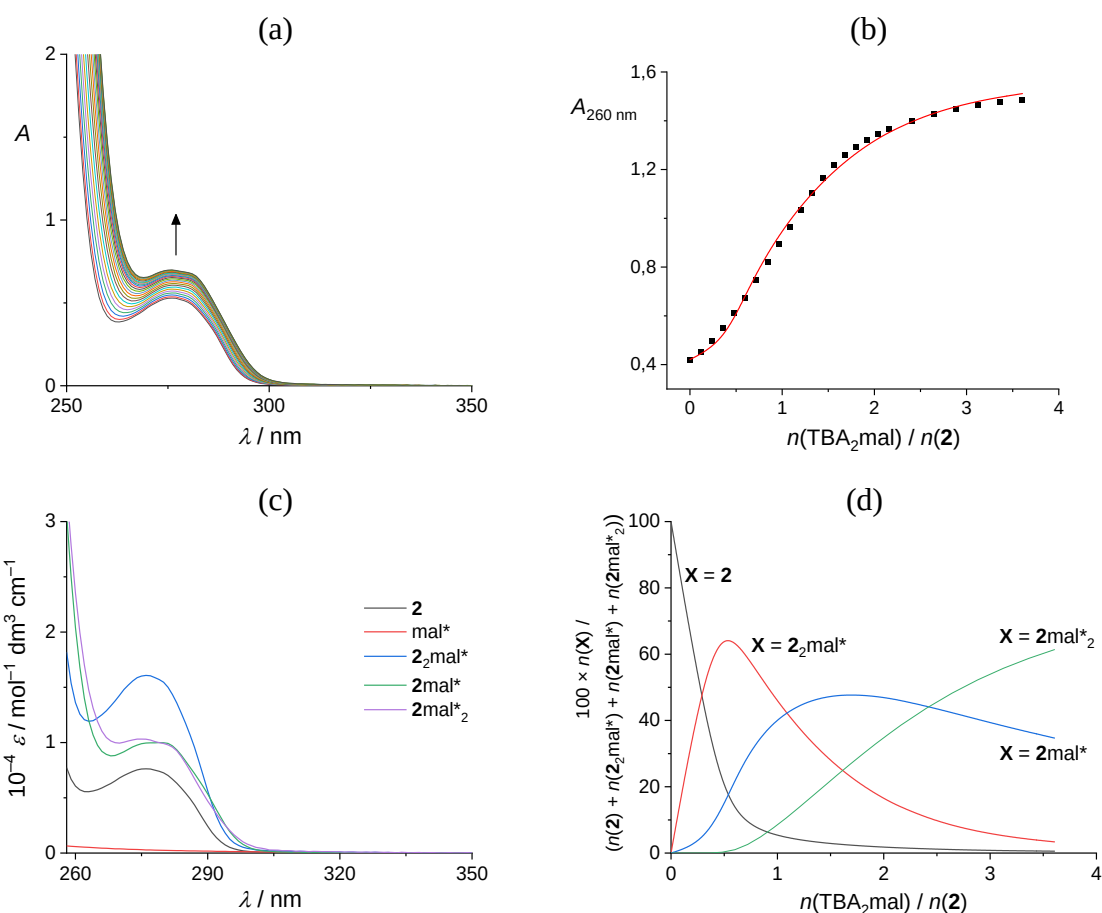


Slika 107. a) Mikrokolorimetrijska titracija spoja **2** ($c = 7,20 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,43 \text{ mL}$) s TBA_2mal ($c = 7,67 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN pri 25°C . b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o omjeru $n(\text{TBA}_2\text{mal}) / n(\mathbf{2})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano.

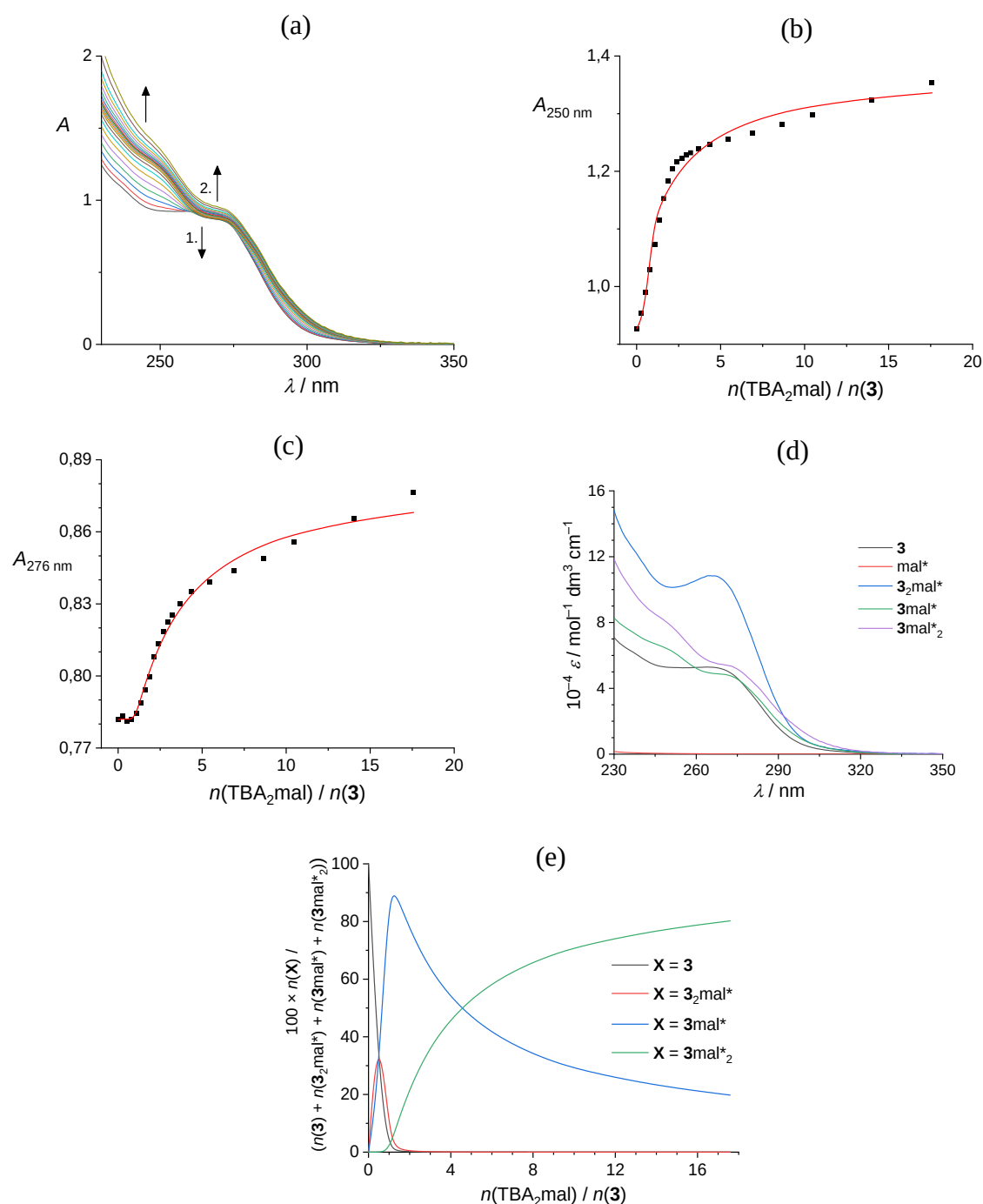




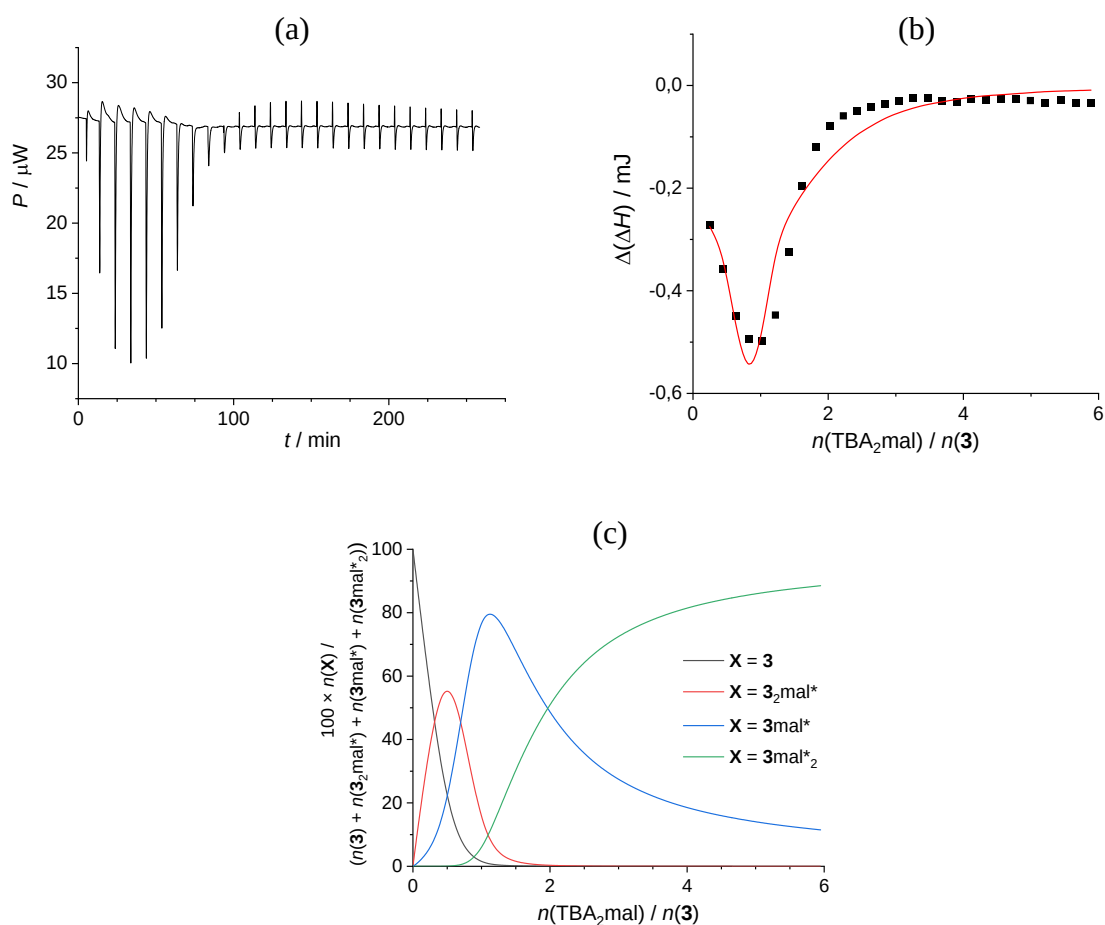
Slika 108. a) Titracija ^1H NMR kaliksarena **2** ($c = 7,28 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 500 \mu\text{L}$) s TBA_2mal ($c = 2,37 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) u CD_3CN pri 25°C . b), c), d) Eksperimentalni (■) i izračunani (—) kemijski pomaci odabranih protona spoja **2**. e) Distribucija spoja **2** i njegovih kompleksa s maleinatom prema pretpostavljenom modelu (tablica 12).



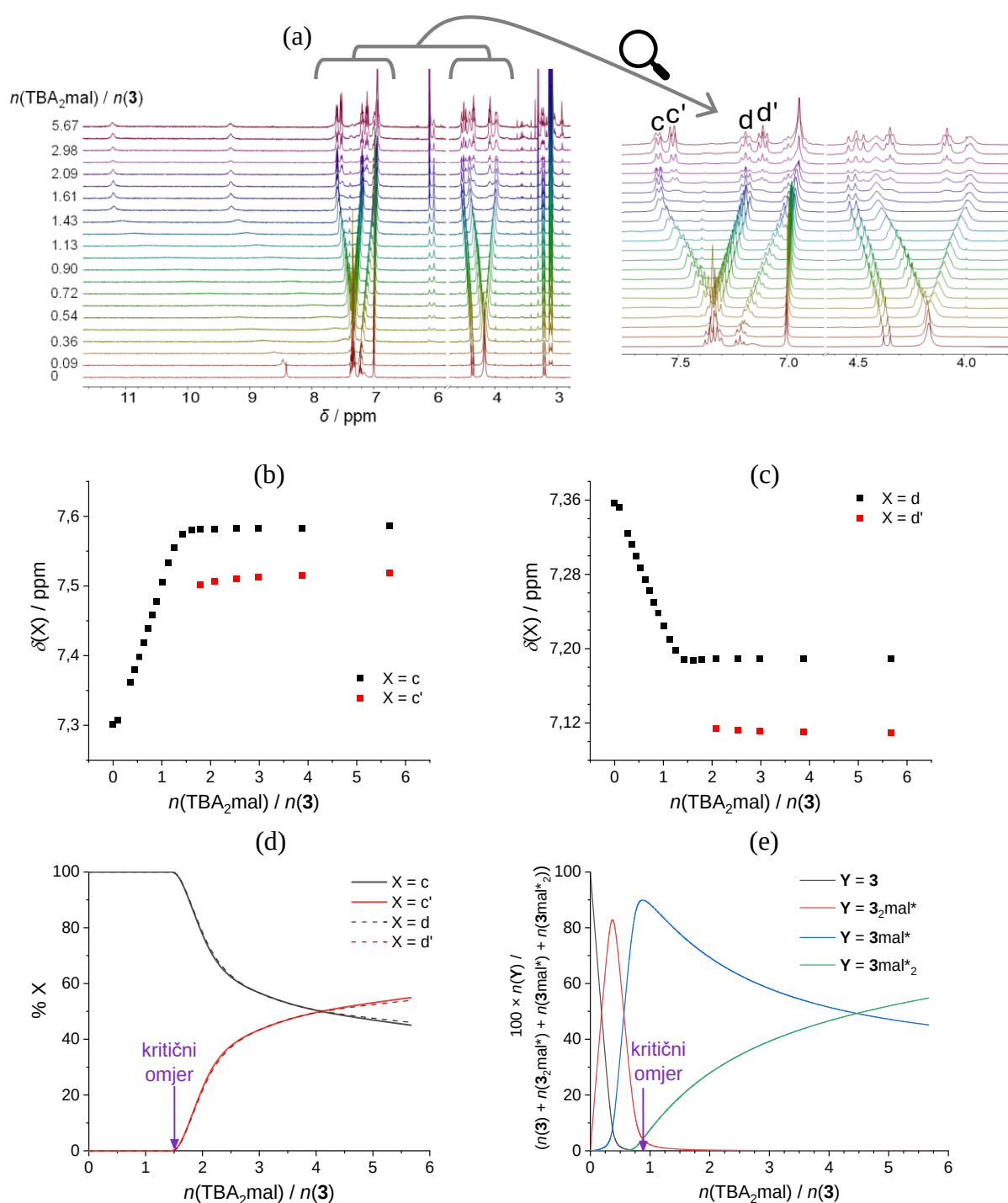
Slika 109. UV spektrofotometrijska titracija spoja **2** ($c = 6,94 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,3 \text{ mL}$) s TBA_2mal ($c = 7,67 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN . $l = 1 \text{ cm}$; $\vartheta = 25^\circ\text{C}$. a) Spektri korigirani za apsorbanciju slobodnog TBA_2mal i za razrjeđenje spoja **2**. b) Ovisnost apsorbancije pri 260 nm o omjeru $n(\text{TBA}_2\text{mal}) / n(\mathbf{2})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano. c) Karakteristični UV spektri spoja **2** i njegovih kompleksa s maleinatom. d) Distribucija spoja **2** i njegovih kompleksa s maleinatom prema pretpostavljenom modelu (tablica 12).



Slika 110. UV spektrofotometrijska titracija spoja **3** ($c = 1,76 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,3 \text{ mL}$) s TBA_2mal ($c = 7,21 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN. $l = 1 \text{ cm}$; $\vartheta = 25 \text{ }^\circ\text{C}$. a) Spektri korigirani za apsorbanciju slobodnog TBA_2mal i za razrjeđenje spoja **3**. Ovisnost apsorbancije pri b) 250 nm i c) 276 nm o omjeru $n(\text{TBA}_2\text{mal}) / n(\mathbf{3})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano. d) Karakteristični UV spektri spoja **3** i njegovih kompleksa s maleinatom. e) Distribucija spoja **3** i njegovih kompleksa s maleinatom prema pretpostavljenom modelu (tablica 12).



Slika 111. a) Mikrokalorimetrijska titracija spoja **3** ($c = 7,31 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,43 \text{ mL}$) s TBA_2mal ($c = 1,98 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN pri 25°C . b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o omjeru $n(\text{TBA}_2\text{mal}) / n(3)$. ■ Eksperimentalno; — izračunano. c) Distribucija spoja **3** i njegovih kompleksa s maleinatom prema pretpostavljenom modelu (tablica 12).

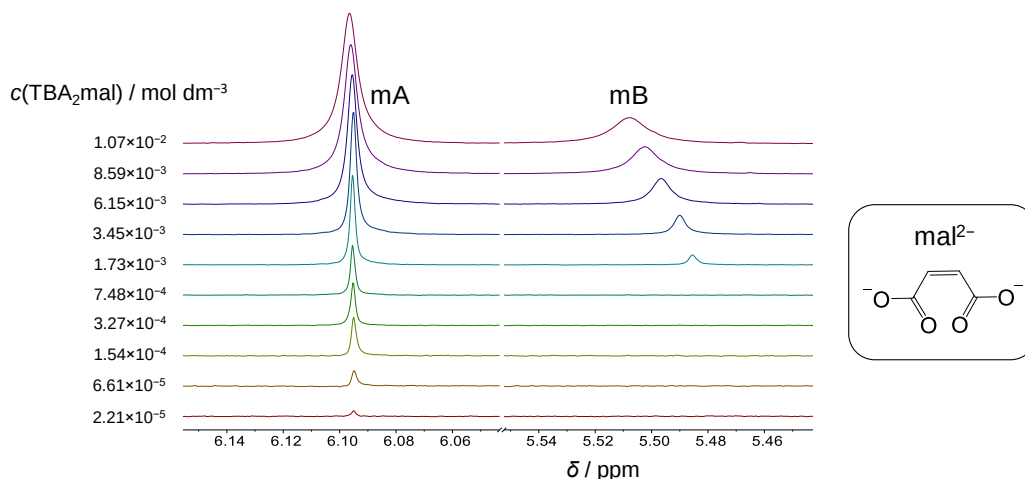


Slika 112. a) Titracija ^1H NMR kaliksarena **3** ($c = 6,44 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 500 \mu\text{L}$) s TBA_2mal ($c = 9,61 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u CD_3CN pri 25 °C. b), c) Eksperimentalni kemijski pomaci odabranih protona spoja **3**. Crvenom bojom označeni su novi signali koji se javljaju uslijed titracije zbog spore kemijske izmjene. d) Promjena udjela integrala jednog signala određenog protona spoja **3** u zbroju integrala obaju signala tog protona tijekom titracije. e) Distribucija spoja **3** i njegovih kompleksa s maleinatom prema modelu: $\log \beta(\mathbf{3}_2\text{mal}^*) = 12,5$, $\log \beta(\mathbf{3}\text{mal}^*) = 7,5$, $\log \beta(\mathbf{3}\text{mal}^*_2) = 10,3$.

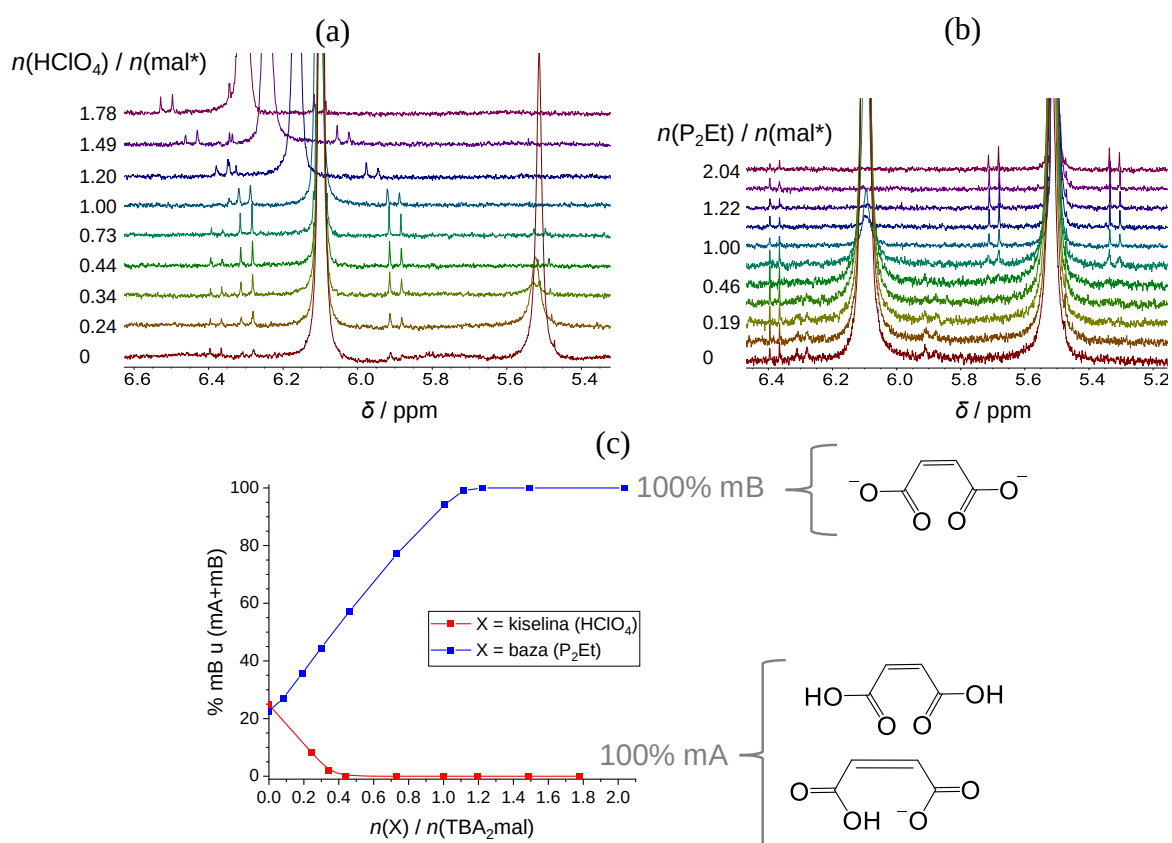
U svrhu detekcije identiteta signala protona maleinata označenih s mA i mB, sumnja o tome da se radi o maleinatu u različitim protonacijskim stanjima potaknula je izvedbu dviju titracija ^1H NMR otopine TBA_2mal s 1) jakom kiselinom (HClO_4), odnosno 2) jakom fosfazenskom bazom (P_2Et). Prilikom titracije praćen je udio integrala signala mB u zbroju integrala signala mA i mB (slika 114c). Na početku titracije, omjer integrala signala mA i mB iznosi 3:1. Dodavanje HClO_4 uzrokuje smanjenje signala mB, da bi nakon oko 0,5 molarnih ekvivalenata dodane kiseline on potpuno iščeznuo. S druge strane, titracija maleinata bazom za posljedicu je imala povećanje doprinosa signala mB ukupnom signalu maleinata ($\text{mA} + \text{mB}$). Štoviše, s oko 1 molarnim ekvivalentom dodane baze, mB je postao jedini signal protona maleinata na odgovarajućem spektru ^1H NMR. Prema tome, pretpostavljeno je da se signal mB odnosi na maleinat – potpuno deprotoniranu maleinsku kiselinu: mal^{2-} . Sukladno tome, signal mA predstavlja hidrogenmaleinat: malH^- . Izmjena protona između mal^{2-} i malH^- je spora na skali spektroskopije NMR, što rezultira pojavom dva signala. S druge strane, daljnji dodatak kiseline (nakon kvantitativnog prevođenja mal^{2-} u malH^-) uzrokuje povećanje kemijskog pomaka signala mA, što ukazuje na brzu izmjenu između malH^- i malH_2 . Posljednja je pojava posebno vidljiva iz rezultata titracije ^1H NMR otopine TBA_2mal niže koncentracije (samo sa signalom mA) s perklornom (jakom), odnosno s maleinskom (slabom) kiselinom (slika 115). S obje kiseline uočeno je kako prvi dodatci ne uzrokuju promjenu $\delta(\text{mA})$ zato što se kiselina troši na neutralizaciju hidroksidnih iona, prethodno nastalih zbog prijenosa protona s vode u MeCN na mal^{2-} . Jednom kad se neutralizira sav hidroksid, a maleinat postane prisutan samo u obliku malH^- , daljnji dodatak jake kiseline uzrokuje prelazak malH^- u malH_2 . S druge strane, trend povećanja kemijskog pomaka signala mA prilikom dodavanja maleinske kiseline hidrogenmaleinatu upućivao je na proces homokonjugacije (kakav je ranije u ovom radu naveden za acetat i benzoat). Doista, modeliranjem posljednje titracijske krivulje (slika 115d) određena je konstanta stabilnosti homokonjugata $\text{malH}_2 \cdot \text{malH}^-$: $\log K = 3,28(3)$.

Radi konačne potvrde da signal mA od TBA_2mal pripada hidrogenmaleinatu, snimljen je i prošireni spektar ^1H NMR soli TBA_2mal (slika 116). Naime, pronađen je znanstveni članak u kojem su autori identificirali intramolekulsku vezu u hidrogenmaleinatu, otopljenom u deuteriranom bezvodnom tetrahidrofuranu, na način da su uspjeli asignirati signal karboksilnog protona koji sudjeluje u toj jakoj simetričnoj vodikovoj vezi, a koji je zbog nje imao vrlo veliki kemijski pomak: oko 20 ppm.²⁷⁷ Doista, i u uzorku TBA_2mal korištenom u ovoj disertaciji

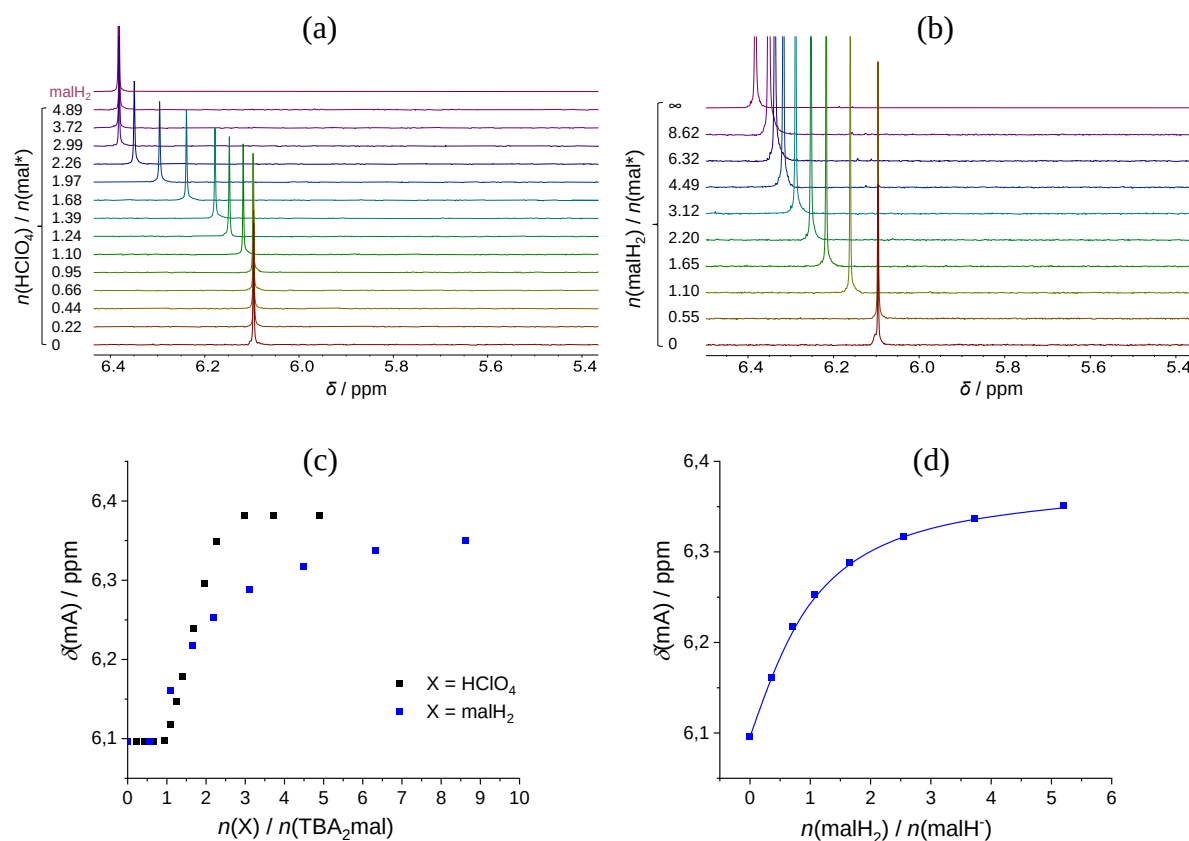
otkriven je široki pik na spektru ^1H NMR između 20 i 21 ppm koji svjedoči o prisutnosti malH^- u acetonitrilnoj otopini te soli.



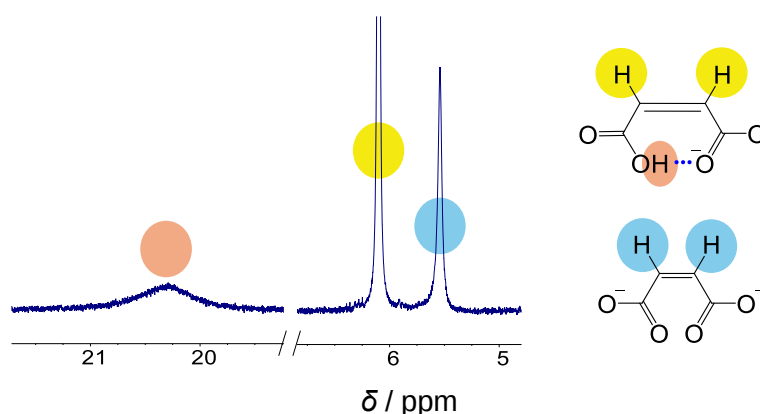
Slika 113. Titracija ^1H NMR otopala CD_3CN ($V_0 = 500 \mu\text{L}$) s TBA_2mal ($c = 2,21 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$, sln CD_3CN) pri 25°C .



Slika 114. Titracija ^1H NMR otopine TBA_2mal ($c = 1,50 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 480 \mu\text{L}$) s a) HClO_4 ($c = 1,40 \times 10^{-1} \text{ mol dm}^{-3}$) i b) P_2Et -bazom ($c = 7,83 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u CD_3CN pri 25°C . c) Udio integrala signala mB u zbroju integrala signala protona maleinata (mA + mB; legenda na slici 113).



Slika 115. Titracija ^1H NMR soli TBA₂mal ($c = 8,39 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 500 \text{ }\mu\text{L}$) s a) HClO₄ ($c = 1,27 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) i b) malH₂ ($c = 8,00 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u CD₃CN pri 25 °C. Spektar čiste maleinske kiseline također je dan za usporedbu. c) Kemijski pomaci protona maleinata tijekom titracija a) i b). d) Kemijski pomaci protona maleinata tijekom titracije b) uz pretpostavku prvotnog protoniranja mal²⁻ do malH⁻, a potom homokonjugacije daljnjim dodatkom malH₂ ($\log K(\text{malH}^-\cdot\text{malH}_2) = 3,28(3)$). ■ Eksperimentalno; — izračunano.



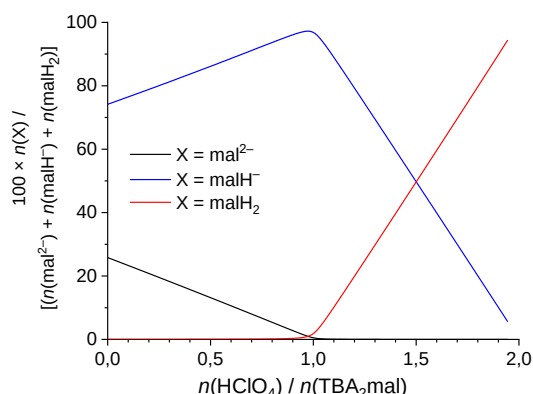
Slika 116. Spektar ^1H NMR soli TBA₂mal ($c = 2,33 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u CD₃CN pri 25 °C snimljen s proširenim rasponom kemijskih pomaka. Konačni dokaz sastava pripremljenog TBA₂mal u MeCN.

Tablica 13. Prijedlozi termodinamičkih modela za objašnjenje rezultata titracije ^1H NMR soli TBA_2mal s HClO_4 (slika 114).

a)

reakcija		$\log \beta$
$\text{MeCN} \rightleftharpoons \text{MeCN}^- + \text{H}^+$		-39
$\text{OH}^- + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{H}_2\text{O}$		23,75
$\text{mal}^{2-} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{malH}^-$		23
$\text{mal}^{2-} + 2\text{H}^+ \rightleftharpoons \text{malH}_2$		42

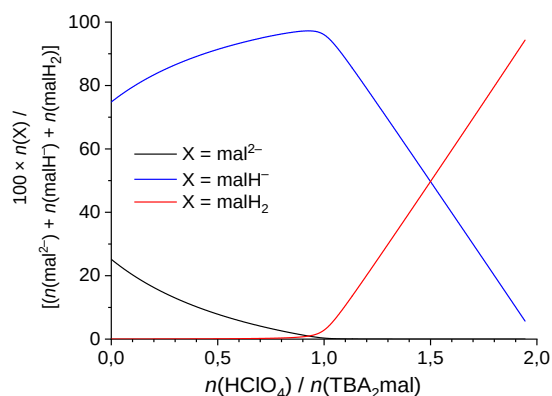
reagens	u titrandu / mmol	u titransu / mol dm ⁻³
mal^{2-}	0,0072	0
OH^-	0,0917	0,33
H^+	0,0917	0,47



b)

reakcija		$\log \beta$
$\text{MeCN} \rightleftharpoons \text{MeCN}^- + \text{H}^+$		-39
$\text{OH}^- + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{H}_2\text{O}$		22,75
$\text{mal}^{2-} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{malH}^-$		23
$\text{mal}^{2-} + 2\text{H}^+ \rightleftharpoons \text{malH}_2$		42

reagens	u titrandu / mmol	u titransu / mol dm ⁻³
mal^{2-}	0,0072	0
OH^-	0,0144	0,33
H^+	0,0144	0,47



Imajući na umu sve gornje spoznaje o otopini soli TBA_2mal u MeCN, predložen je termodinamički model koji bi takvu specijaciju u MeCN i objasnio. To je napravljeno za titraciju TBA_2mal s HClO_4 (slika 114). Ključno rješenje za pitanje uzroka postojanja malH^- u MeCN pri otapanju TBA_2mal jest izrazito velika bazičnost potpuno deprotoniranog maleinata (mal^{2-}) te prisutnost vode u otopini, kao izvora protona. Voda u otopini TBA_2mal titrirane s HClO_4 dolazi iz 3 izvora: 1) sami uzorak TBA_2mal u kojem 15 % mase čine voda i/ili MeOH, 2) titrans (s obzirom na to da je pripravljen sa 70%-tnom $\text{HClO}_4(\text{aq})$) i 3) otapalo (MeCN u kojem sadržaj vode jako ovisi o učestalosti otvaranja boce u kojoj je bio pohranjen i općenito izloženosti atmosferi). S obzirom na to da treći izvor vode nije strogo reguliran, za opis titracije na slici 114a, načinjena su 2 modela. U oba modela je uračunan drugi izvor vode (voda iz HClO_4). Količina vode vezana uz prvi izvor, podrazumijevala je 15 % mase uzorka TBA_2mal u modelu iz tablice 13a, dok je u modelu iz tablice 13b uzeto da je vode dvostruko više od maleinata (a da se ostatak od 15 % mase uzorka TBA_2mal odnosi na metanol). Vrijednosti pK_a za vodu, malH^- i malH_2 procijenjene su na temelju početnog udjela mal^{2-} prema udjelu integrala

signala mB u zbroju integrala mA i mB (25 %). Kod oba modela iznos $pK_a(H_2O)$ morao je biti blizak pK_a vrijednosti $malH^-$ da bi se ostvarila željena distribucija protonacijskih oblika maleinata u otopini. S obzirom na to da je u titraciji bilo dovoljno 0,5 ekv. $HClO_4$ za nestanak signala mB (a prema modelu u tablici 13b zastupljenost mal^{2-} brže pada s dodatkom titransa nego prema modelu u tablice 13a), kao i zbog niže pK_a vrijednosti vode od $malH^-$, pretpostavlja se da je model u tablici 13b bolji opis ravnoteža acetonitrilne otopine TBA_2mal . Valja napomenuti kako se, usprkos iskazanim vrijednostima konstanti stabilnosti, radi o kvalitativnom modelu. Točne vrijednosti pK_a vode i protoniranih oblika maleinata u MeCN nisu literaturno poznate niti su u ovom radu pouzdano eksperimentalno određene. To bi, naime, zahtjevalo strogu kontrolu sadržaja (tragova) vode u otapalu (MeCN) za što nije bilo resursa ni vremena. Ipak, navedeni odnos pK_a vrijednosti vode, $malH^-$ i $malH_2$ vrlo smisleno objašnjava sustav protonacijskih ravnoteži u promatranoj otopini. Moguće je također objasniti i zašto se signal mB ne javlja na spektrima otopine TBA_2mal nižih koncentracija. Radi se o tome da koncentracija vode (sadržane u samom acetonitrilu), u tom slučaju, znatno premašuje ukupnu koncentraciju maleinata, zbog čega je u otopini dominantna vrsta hidrogenmaleinat. S druge strane, na spektru 1H NMR otopine TBA_2mal snimljenom pri niskoj koncentraciji (0,2 mmol dm^{-3}) u otopini s kaliksarenom **2**, ali na spektrometru više frekvencije (600 MHz), signal mB je jasno opažen (slika D32 – sredina), što je posljedica promjene protonacijskog stanja maleinata uslijed promjene sastava otopine. Količina kiseline potrebna za iščezavanje signala mB na Slika 114a manja je od one predviđene modelom u tablici 13b, što je posljedica izostavljanja (nepoznate) količine acetonitrilne vode iz modela. U konačnici, nakon otkrivanja stvarnog sastava TBA_2mal u acetonitrilnoj otopini (25 % mal^{2-} + 75 % $malH^-$), valja istaknuti kako se svi procijenjeni rezultati navedeni u tablici 12 odnose na „miješani“ maleinat s vodom i hidroksidnim ionima. Kako bi se dodatno razmotrilo ponašanje „miješanog“ maleinata s kaliksarenima **1**, **2** i **3**, iz odgovarajućih titracija 1H NMR razmotreni su kemijski pomaci protona maleinata (slika D32). Očito je kako je dolazi do vezanja mal^{2-} na svaki od testiranih kaliksarena na što ukazuju promjene kemijskog pomaka signala mB u odnosu na čistu otopinu TBA_2mal . Sigurno je da ne dolazi do (značajne) deprotonacije kaliksarena **3** s mal^{2-} , s obzirom na to da je signal mB prisutan i prije dodanih 1 ekv. TBA_2mal u **3**. I hidrogenmaleinat i maleinat sigurno se dosta dobro vežu na testirane kaliksarene, ali je iz navedenih mjerenja nemoguće točno otkriti u kojoj mjeri i kako te ponuditi puni i pouzdani termodinamički opis navedenog vrlo složenog sustava ravnoteža.

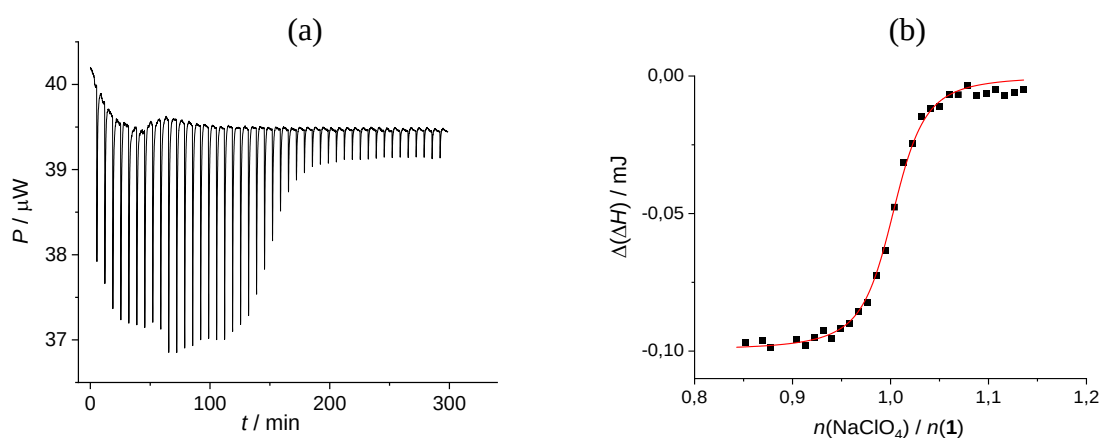
4.2. Vežanje ionskih parova

4.2.1. Kompleksiranje kationa alkalijskih metala s kaliksarenom **1**

Kako bi se istražila pretpostavljena kationom inducirana kooperativnost u vežanju aniona na ureido-amidni kaliksaren **1** u acetonitrilu, prvo je ispitan afinitet ovog receptora prema kationima alkalijskih metala u istom otapalu. Cilj je bio pronaći kation s visokim, ali kvantitativno odredivim konstantama stabilnosti za komplekse s **1**. U tu svrhu korištene su perkloratne soli kationa alkalijskih metala zbog inertnosti perklorata prema vežanju na **1**, što je potvrđeno odgovarajućim eksperimentom ^1H NMR čiji je rezultat prikazan na slici D34. Vidljivo je da dodatak perklorata ne uzrokuje promjenu kemijskih pomaka protona kaliksarena. Mikrokalorimetrijske titracije receptora **1** s litijevim, natrijevim i kalijevim perkloratom ukazale su na vrlo visok afinitet spoja **1** prema Li^+ i Na^+ (oštar sigmoidalni oblik titracijskih krivulja na slikama D35 i 117), dok je taj afinitet pao za više od 3 reda veličine u slučaju K^+ (slika D37, tablica 14). Svim trima kationskim kompleksima sa spojem **1** pripisana je stehiometrija 1:1. Konstanta stabilnosti kompleksa Li1^+ bila je previsoka za precizno izravno određivanje (procijenjena vrijednost $\log K = 7,5$), a kompeticijska titracija K1^+ s Li^+ nije bila od pomoći zbog nedovoljne razlike u reakcijskim entalpijama između dvaju kompleksa (tablica 14). Ipak, konstanta stabilnosti kompleksa Na1^+ uspješno je određena direktnom mikrokalorimetrijskom titracijom ($\log K = 6,69$). Naime, iako se nalazila na granici pouzdane karakterizacije pomoću ITC (i izvan uobičajenih granica pouzdane UV karakterizacije: slika D36), osmišljen je specifičan dizajn titracijskog pokusa optimiziran za određivanje upravo vrlo velikih konstanti stabilnosti. U tu je svrhu početna otopina titranda sadržavala receptor i 0,8 množinskih ekvivalenata natrijevih kationa. Time je 80% receptora već bilo u obliku kompleksa te je bilo moguće koristiti nižu koncentraciju natrijevih iona u otopini titransa zbog čega je većina titracijskih podataka fokusirana upravo na koncentracijsko područje u kojem doseg reakcije kompleksiranja ovisi o sastavu, tj. vežanje natrijevih kationa nije posve kvantitativno. Na taj način detaljno je opisan dio titracijske krivulje oko točke ekvivalencije što je omogućilo pouzdano određivanje konstante ravnoteže kompleksiranja. Kompleksiranje svih triju kationa spojem **1** bilo je entalpijski kontrolirano, pri čemu je nastajanje Na1^+ karakterizirala najpovoljnija reakcijska entalpija, dok je entropijski doprinos za vežanje Li^+ drastično niži u odnosu na Na^+ . Navedene termodinamičke funkcije za vežanje kationa alkalijskih metala u skladu su s rezultatima dobivenima za slične karbonilne derivate kaliks[4]arena (sekundarni

amid, keton, tercijarni amid) funkcionalizirane na donjem obodu koji su ranije istraživani u našoj grupi (slika D38). Zanimljivo je primijetiti da *bis*(tercijarni amid)-*bis*(urea)-kaliksaren **1** ima gotovo 4 reda veličine manji afinitet nego *bis*(tercijarni amid)-*bis*(fenantridin)-kaliksaren **6** prema Li^+ , Na^+ i K^+ , što čini spoj **1** sličnim *tetra*(sekundarni amid)-kaliksarenima u pogledu afiniteta za katione alkalijskih metala. Ta razlika u afinitetu vezanja kationa između receptora **1** i **6** gotovo je u potpunosti uzrokovana razlikama u reakcijskim entropijama kompleksiranja, što ukazuje na značajnu razliku u entropiji solvatacije navedenih receptora u MeCN.

Za nastavak ovog rada i na temelju gore navedenih rezultata odabran je natrijev kation za istraživanje vezanja ionskih parova.



Slika 117. a) Mikrokalorimetrijska titracija spoja **1**, 80 % zasićenog s Na^+ ($c(\mathbf{1}) = 1,66 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $c(\text{NaClO}_4) = 1,33 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,425 \text{ mL}$), s NaClO_4 ($c = 4,04 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN pri 25 °C. b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o omjeru $n(\text{NaClO}_4) / n(\mathbf{1})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano.

Tablica 14. Termodinamički parametri kompleksiranja kationa alkalijskih metala (C) s kaliksarenom **1** (1:1) u MeCN pri 25 °C određeni mikrokalorimetrijskim titracijama.

C:	Li^+	Na^+	K^+
$\log K_{\text{CH}}$	≥ 7	6,69(1)	2,80(1)
$\Delta_r G^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	≤ -43	-38(1)	-15,9(4)
$\Delta_r H^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	-36,4(1)	-47,6(9)	-36,8(3)
$(-T \Delta_r S^\circ) / \text{kJ mol}^{-1}$	≤ -7	9,2(9)	20,9(3)

^a Nepouzdanost zadnje znamenke dana je u zagradama kao standardna pogreška aritmetičke sredine ($N = 3$ ili 4).

4.2.2. Topljivost i ionsko sparivanje odabranih natrijevih soli

Uz Na^+ kao kation za istraživanje vezanja ionskih parova na heteroditopični receptor **1**, odabrana su i tri odgovarajuća aniona (klorid, hidrogensulfat i dihidrogenfosfat). Kompleksi koji se sastoje od spoja **1** i navedenih aniona razlikuju se po stabilnosti ($\log K(\mathbf{1Cl}^-) = 2,2$, $\log K(\mathbf{1HSO}_4^-) = 1,7$, $\log K(\mathbf{1H}_2\text{PO}_4^-) = 3,8$) i stehiometriji ($\log K(\mathbf{1}(\text{H}_2\text{PO}_4^-)_2) = 7,2$), budući da dihidrogenfosfat tvori dimere u acetonitrilu. Anioni s niskim do umjerenim afinitetom prema spoju **1** namjerno su odabrani zbog pretpostavke da bi prethodno vezanje natrijevog kationa na **1** povećalo stabilnost ternarnog kompleksa koji bi uključivao i navedene anione.

Sljedeći korak u otkrivanju cjelovite termodinamičke slike vezanja odabranih ionskih parova na kaliksaren **1** (shema 2) bilo je određivanje topljivosti (s) i konstante ravnoteže ionskog sparivanja (K_{IP}) za odabrane ionske parove (NaCl , NaHSO_4 , NaH_2PO_4) u acetonitrilu. Budući da su topljivosti svih triju soli u MeCN bile niske i značajno različite jedna od druge, korištene su razne metode za rješavanje ovog zadatka. Posebna pažnja posvećena je evaluaciji dobivenih rezultata na način da su željeni termodinamički parametri određeni korištenjem najmanje dvije različite metode.

Natrijev klorid

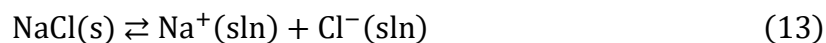
Topljivost i ionsko sparivanje NaCl u MeCN evaluirani su dvjema potenciometrijskim metodama (A i B), pri čemu se obje oslanjaju na upotrebu ion-selektivne elektrode za Na^+ (Na-ISE).

Metoda A

Metoda A zahtijevala je pripremu zasićenih otopina NaCl u čistom acetonitrilu i u otopinama TEACl u acetonitrilu. Navedene zasićene otopine su filtrirane, acetonitril je uparen, a ostatak nakon uparavanja otopljen je u vodenom puferu (znatno manjeg volumena od volumena filtrirane otopine acetonitrila) kako bi se količina Na^+ mogla izmjeriti pomoću Na-ISE (detalji u Eksperimentalnom dijelu). Postupak zamjene otapala proveden je iz dva ključna razloga: 1) kako bi se omogućilo izravno određivanje cjelokupnog NaCl otopljenog u MeCN, odnosno i slobodnih natrijevih iona i ionskog para NaCl (koji se u MeCN ne može detektirati pomoću Na-ISE, dok u vodi potpuno disocira), te 2) za rješavanje ograničene pouzdanosti izravnog mjerenja koncentracije Na^+ u zasićenim otopinama MeCN zbog niske topljivosti NaCl u ovom otapalu.

Topljivost NaCl u čistom MeCN iznosila je: $s = 4,8 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$. Eksperimentalno utvrđena ovisnost topljivosti NaCl u MeCN o koncentraciji TEACl (slika 118) opisana je

sljedećim fizikalno-kemijskim modelom. Definicije odgovarajućih kemijskih ravnoteža dane su u jedn. 13 – 15, dok su pripadajuće ravnotežne koncentracijske konstante, korištene za procjenu produkta topljivosti i konstante ionskog sparivanja za NaCl u acetonitrilu, navedene u jedn. 16 – 18.



$$K_{\text{SI}}(\text{NaCl}) = [\text{Na}^+]_{\text{sat}} \cdot [\text{Cl}^-]_{\text{sat}} \quad (16)$$

$$K_{\text{IP}}(\text{NaCl}) = [\text{NaCl}] / ([\text{Na}^+] \cdot [\text{Cl}^-]) \quad (17)$$

$$K_{\text{SIP}}(\text{NaCl}) = [\text{NaCl}]_{\text{sat}} = K_{\text{IP}}(\text{NaCl}) \cdot K_{\text{SI}}(\text{NaCl}) \quad (18)$$

Topljivost NaCl u acetonitrilu jednaka je zbroju koncentracija Na^+ i otopljenog NaCl u zasićenoj otopini:

$$s(\text{NaCl}) = [\text{Na}^+]_{\text{sat}} + [\text{NaCl}]_{\text{sat}} \quad (19)$$

Ako u zasićenoj otopini NaCl u MeCN nema drugih soli, jednačba 19 može se zapisati na sljedeći način, korištenjem jednačbi 13 – 18:

$$s(\text{NaCl})_{\text{čisto}} = \sqrt{K_{\text{SI}}} + K_{\text{SI}} \cdot K_{\text{IP}} \quad (20)$$

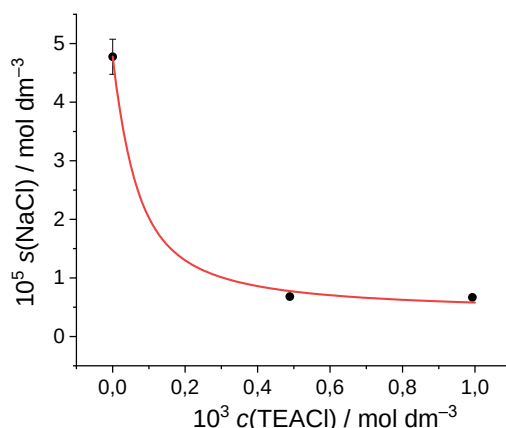
S druge strane, kada se NaCl otopi u MeCN koji sadrži TEACl, kao što je bio slučaj u eksperimentima izvedenim metodom A, koncentracija otopljenog Na^+ definirana je produktom topljivosti (K_{SI}) i koncentracijom klorida iz oba dostupna izvora (TEACl i NaCl). Prema tome, topljivost NaCl u ovom slučaju može se iskazati jednačbom:

$$s(\text{NaCl})_{\text{s TEACl}} = \frac{K_{\text{SI}}}{c(\text{TEACl}) + s(\text{NaCl})_{\text{s TEACl}} - K_{\text{SI}} \cdot K_{\text{IP}}} + K_{\text{SI}} \cdot K_{\text{IP}} \quad (21)$$

Rješavanjem kvadratne jednačbe proizašle iz jednačbe 21, topljivost NaCl u prisutnosti TEACl u MeCN može se izraziti na sljedeći način:

$$s(\text{NaCl})_{\text{s TEACl}} = 0,5 \cdot \left(2K_{\text{SI}}K_{\text{IP}} - c(\text{TEACl}) + \sqrt{c(\text{TEACl})^2 + 4K_{\text{SI}}} \right) \quad (22)$$

Koristeći početne razumne procjene vrijednosti ravnotežnih konstanti K_{SI} i K_{IP} , topljivosti NaCl izračunane su pomoću jednačbe 22 za različite koncentracije TEACl. Primjenom alata Solver u okviru programa MS Excel (detalji u Eksperimentalnom dijelu), dobivene su optimizirane vrijednosti konstanti K_{SI} i K_{IP} (tablica 15).



Slika 118. Eksperimentalne (●) i izračunane (—; primjenom metode A) topljivosti NaCl u acetonitrilu pri različitim koncentracijama TEACl pri 25 °C.

Tablica 15. Vrijednosti topljivosti (s), produkta topljivosti (K_{SI}) i konstante ionskog sparivanja (K_{IP}) za NaCl u acetonitrilu pri 25 °C određene dvjema metodama (A i B) opisanima u tekstu.

	metoda A	metoda B	prosjeak ^a
$10^5 s / \text{mol dm}^{-3}$	4,8(3) ^a	7,4(2) ^{b,c}	6(1)
$-\log (s / \text{mol dm}^{-3})$	4,32(3) ^a	4,13(1) ^b	4,22(9)
$-\log (K_{SI} / \text{mol}^2 \text{ dm}^{-6})$	8,72(4) ^b	8,41(3) ^a	8,6(2)
$\log (K_{IP} / \text{mol}^{-1} \text{ dm}^3)$	3,3(1) ^b	3,5(1) ^a	3,4(1)

^a Nepouzdanost zadnje znamenke dana je u zagradama kao standardna pogreška aritmetičke sredine ($N = 2$ ili 3).

^b Nepouzdanost zadnje znamenke dana je u zagradama kao standardna pogreška izračunana iz matrice kovarijancije $\sigma^2 \cdot (J^T J)^{-1}$ uz Jakobijan pri najboljim vrijednostima *fit*a.

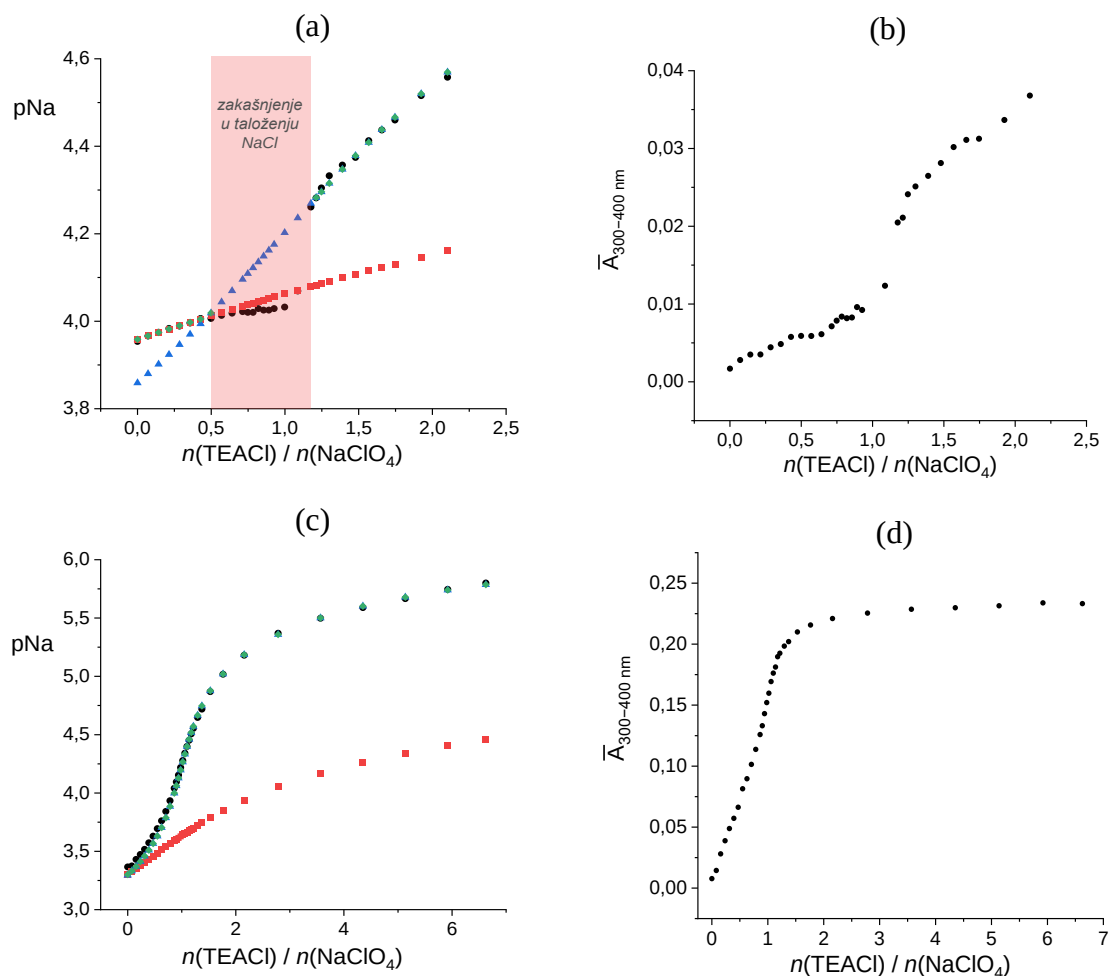
^c Rezultat modeliranja jedne titracijske krivulje; vrijednost fiksirana za modeliranje ostalih titracijskih krivulja.

Metoda B

Druga metoda korištena za određivanje s , K_{SI} i K_{IP} za NaCl u acetonitrilu bila je istovremena potenciometrijska (ISE za Na^+) i turbidimetrijska titracija $\text{NaClO}_4(\text{sln})$ s $\text{TEACl}(\text{sln})$, prikazana na slici 119, provedena pri konstantnoj ionskoj jakosti. Tijekom ove titracije očekivalo se kvantitativno praćenje ionskog sparivanja i/ili taloženja, pri čemu je pojava svakog procesa ovisila o koncentraciji soli korištenih u titraciji. Detalji eksperimenta navedeni su u Eksperimentalnom dijelu, dok su fizikalno-kemijski opis sustava i interpretacija rezultata dani u nastavku.

Titracije $\text{NaClO}_4(\text{sln})$ s $\text{TEACl}(\text{sln})$ provedene su pomoću dviju otopina NaClO_4 različitih koncentracija (slike 119 i D39). Kada je korištena niža koncentracija NaClO_4 , uočena su dva režima promjene $p\text{Na}$: jedan prije, a drugi nakon početka taloženja. Odabir odgovarajućeg modela za izračun $[\text{Na}^+]$ određen je odnosom između $[\text{NaCl}]$ (izračunane pomoću jednadžbi prvog režima) i K_{SIP} (definiranog pretpostavljenim s i K_{SI}). Naime, za $[\text{NaCl}] < K_{SIP}$ odabran je prvi način računanja $[\text{Na}^+]$, dok je za $[\text{NaCl}] > K_{SIP}$, $[\text{Na}^+]$ izračunan na drugi način. Razumnost

odabira načina izračuna $[\text{Na}^+]$ potvrđena je dobrom podudarnošću rezultata i rezultatima UV/Vis-spektrofotometrije.



Slika 119. Potenciometrijsko-turbidimetrijska titracija NaClO_4 (c_1 , 25 mL, otopljenog u acetonitrilnoj otopini TBAClO_4 koncentracije $1 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) s TEACl (c_2): a), b) $c_1 = 1,10 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $c_2 = 9,80 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$; c), d) $c_1 = 5,00 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $c_2 = 9,80 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$. Za opis eksperimentalnih potenciometrijskih podataka (●) korišten je složeni model (◆) sastavljen od modela bez taloženja NaCl (■) i modela s taloženjem NaCl (▲) na način opisan pod Metoda B). Dio titracijskih podataka u a), označen crveno, nije korišten u modeliranju zbog zakašnjelog početka taloženja. Porast apsorbancije s dodatkom TEACl u b) i d) potvrđuje taloženje NaCl (zbog raspršenja svjetla na krutim česticama u otopini).

Za prvi režim promjene $p\text{Na}$, kada u otopini nije prisutan talog NaCl , sljedeće jednadžbe definiraju bilancu masa:

$$c_{\text{Na}} = [\text{Na}^+] + [\text{NaCl}] \quad (23)$$

$$c_{\text{Cl}} = [\text{Cl}^-] + [\text{NaCl}] \quad (24)$$

gdje su c_{Na} i c_{Cl} analitičke koncentracije NaClO_4 i TEACl , koje su različite za svaku točku

titracije, no mogu se izračunati. Iz jedn. 20, konstanta ionskog sparivanja može se definirati kao funkcija s i K_{SI} :

$$K_{IP} = \frac{s - \sqrt{K_{SI}}}{K_{SI}} \quad (25)$$

Uključenje jednadžbi 23 – 25 u jedn. 17 i rješavanje tako dobivene kvadratne jednadžbe omogućuje izračun koncentracije slobodnog Na^+ u otopini.

$$[Na^+] = c_{Na} - \frac{\left(\frac{s - \sqrt{K_{SI}}}{K_{SI}}(c_{Na} + c_{Cl}) + 1\right) - \sqrt{\left(\frac{s - \sqrt{K_{SI}}}{K_{SI}}(c_{Na} + c_{Cl}) + 1\right)^2 - 4\left(\frac{s - \sqrt{K_{SI}}}{K_{SI}}\right)^2 c_{Na} c_{Cl}}}{2 \cdot \frac{s - \sqrt{K_{SI}}}{K_{SI}}} \quad (26)$$

i, posljedično, odgovarajuće vrijednosti pNa :

$$pNa = -\log ([Na^+] \cdot mol^{-1} dm^3) \quad (27)$$

koju je onda moguće usporediti s eksperimentalnom pNa vrijednošću određenom tijekom titracije (slika 119a) primjenom baždarnog dijagrama prikazanog na slici 30. U drugom režimu, kada se događa i taloženje $NaCl$, jednadžbe bilance masa poprimaju sljedeći oblik:

$$c_{Na} = n(NaCl, s)/V_{otopina} + [Na^+] + [NaCl] \quad (28)$$

$$c_{Cl} = n(NaCl, s)/V_{otopina} + [Cl^-] + [NaCl] \quad (29)$$

gdje je $n(NaCl, s)$ koncentracija istaloženog $NaCl$. Tada je koncentracija $[NaCl]$ jednaka $[NaCl]_{sat}$, odnosno jednaka je K_{SIP} . Uzimajući u obzir jednadžbe 16 – 18, 28 i 29, koncentracija slobodnog otopljenog Na^+ u ovom se slučaju može izraziti na sljedeći način:

$$[Na^+] = 0,5 \cdot \left((c_{Na} - c_{Cl}) + \sqrt{(c_{Cl} - c_{Na})^2 + 4K_{SI}} \right) \quad (30)$$

odakle je jasno da $[Na^+]$ ne ovisi o $s(NaCl)$, već samo o K_{SI} , u ovom režimu titracije. Prema tome, topljivost $NaCl$ bila je varijabilni parametar u optimizaciji samo kada su koncentracije bile dovoljno male da je postojao dio titracije kada je sav nastali $NaCl$ otopljen. To je bio slučaj s titracijom prikazanom na slici 119a. Nasuprot tome, kada su korištene veće koncentracije soli, taloženje $NaCl$ započelo je već prvim dodatkom titransa, što je zahtijevalo da sve pNa vrijednosti budu modelirane u okviru drugog režima (jedn. 30). Posljednje je zahtijevalo fiksiranje vrijednosti $s(NaCl)$, prema vrijednosti određenoj titracijom prikazanom na slici 119a te direktno variranje samo K_{SI} tijekom modeliranja. To je bio slučaj s titracijama prikazanim na slikama 119c i D39.

Eksperimentalno određene pNa vrijednosti uspoređene su s teorijskim koncentracijama slobodnog otopljenog Na^+ , izračunanim korištenjem gore opisanog modela s početno

procjenjenim vrijednostima s , K_{SI} i K_{IP} (jedn. 26 i 30). Korištenjem alata za numeričku optimizaciju Solver (Excel), dobivene su optimizirane vrijednosti s , K_{SI} i K_{IP} (tablica 15) koje su bile u dobrom slaganju s vrijednostima određenima metodom A. Topljivost NaCl u MeCN određena u ovom istraživanju bila je tek nešto veća od vrijednosti koju je zabilježio Coetzee ($3 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$).⁶² Dodatno, vrijednost za NaCl u MeCN određena u ovom radu pri 25 °C bliska je vrijednosti $pK_{SI} = 8,3$, koju su odredili Kolthoff i Chantooni mjerenjima provodnosti zasićene otopine NaCl.²⁷⁸

Natrijev hidrogensulfat

Topljivost NaHSO₄ ($s = 1,2 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u čistom acetonitrilu određena je plamenom atomskom emisijskom spektroskopijom (AES). Detalji su navedeni u Eksperimentalnom dijelu. Vrijedi napomenuti da su topljivosti drugih natrijevih soli korištenih u ovom radu također analizirane pomoću AES, ali su njihove vrijednosti bile preniske da bi ušle u kalibracijski raspon unutar korištenih eksperimentalnih uvjeta. Zahvaljujući većoj topljivosti NaHSO₄ u MeCN u odnosu na NaCl, korištene su izravnije metode za određivanje konstante ionskog sparivanja za NaHSO₄: konduktometrija (C) i mikrokolorimetrija (D).

Metoda C

Ako se NaClO₄ titrira s TBAHSO₄ u MeCN pri koncentracijama dovoljno niskim da ne dođe do taloženja NaHSO₄, očekuje se pad vrijednosti prosječne molarne provodnosti nastale otopine budući da dolazi do nastajanja ionskih parova NaHSO₄. Ionsko sparivanje velikih protuiona (stvaranje TBAClO₄) može se zanemariti zbog budući da je taj proces termodinamički vrlo nepovoljan ($K_{IP} < 25 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$).^{279,280} Sukladno tome, provedena je konduktometrijska titracija NaClO₄ s TBAHSO₄ u MeCN (slika 120a) te je, doista, opažen pad molarne vodljivosti koji je bilo moguće modelirati pomoću programa HypSpec (na način opisan u radu Barišić i sur.),¹⁷⁹ a dobivena vrijednost tražene konstante stabilnosti iznosila je $K_{IP}(\text{NaHSO}_4) = 1,66 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$. Utvrđeno je da je ionsko sparivanje NaHSO₄ znatno povoljnije od onog za NaCl, što je bilo neočekivano temeljem usporedbe veličine slobodnih aniona. Međutim, primjeri iz literature jasno pokazuju da ionsko sparivanje ovisi o brojnim čimbenicima osim same veličine iona (u MeCN $K_{IP}(\text{LiBr}) \gg K_{IP}(\text{LiClO}_4)$, ali $K_{IP}(\text{NaI}) \ll K_{IP}(\text{NaClO}_4)$).²⁸⁰ Tijekom regresijske analize podataka, ionske molarne provodnosti za Na⁺, ClO₄⁻ i TBA⁺ bile su držane konstantnima sukladno vrijednostima iz literature, dok je odgovarajuća vrijednost za HSO₄⁻ bila utočnjavana budući da za nju nije pronađena vrijednost u literaturi.²⁷² Kako bi se testirala

pouzdanost tako određene vrijednosti, molarna provodnost HSO_4^- ($\lambda_\infty(\text{HSO}_4^-)$) izračunana je na temelju provodnosti otopina TBAHSO_4 (slika 120b), što je bilo moguće jer je vrijednost $\lambda_\infty(\text{TBA}^+)$ poznata iz literature. Doista, vrijednost $\lambda_\infty(\text{HSO}_4^-)$ određena na ovaj način ($58,5 \text{ S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$) bila je u vrlo dobrom skladu s onom dobivenom iz odgovarajuće titracije ($57,3 \text{ S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$; slika 120a).

Konstanta ionskog sparivanja za NaHSO_4 , određena konduktometrijski, u kombinaciji s topljivošću iste soli određenom plamenom AES, omogućila je izračun pripadnog produkta topljivosti korištenjem jednadžbe 20. Dobivena vrijednost, $5,75 \times 10^{-8} \text{ mol}^2 \text{ dm}^{-6}$, bila je za otprilike red veličine veća od produkta topljivosti NaCl . Ovaj rezultat u skladu je s opaženom razlikom u topljivosti tih soli (tablice 15 i 16).

Tablica 16. Vrijednosti topljivosti (s), produkta topljivosti (K_{SI}) i konstante ionskog sparivanja (K_{IP}) za NaHSO_4 u MeCN pri 25°C .

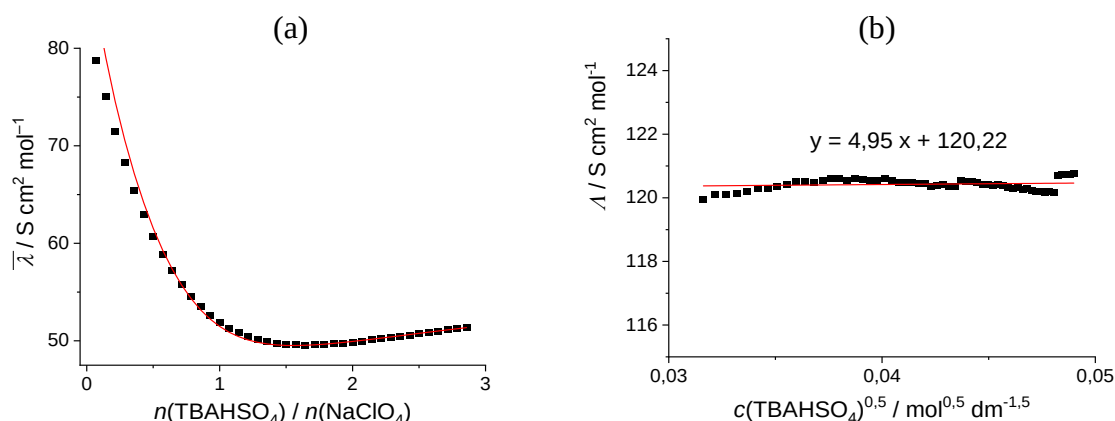
metoda	plamena AES		
$10^3 s / \text{mol dm}^{-3}$	1,2(1) ^b		
metoda	C: konduktometrija	D: ITC	prosjeck
$\log (K_{\text{IP}} / \text{mol}^{-1} \text{ dm}^3)$	4,22(2) ^a	4,60(6) ^{b,c}	4,4(2)
	račun ^d		prosjeck
$-\log (K_{\text{SI}} / \text{mol}^2 \text{ dm}^{-6})$	7,24(6)	7,58(7)	7,4(2)

^a Nepouzdanost zadnje znamenke dana je u zagradama kao standardna devijacija određena modeliranjem.

^b Nepouzdanost zadnje znamenke dana je u zagradama kao standardna pogreška aritmetičke sredine ($N = 3$).

^c Ostali izračunani termodinamički podatci koji opisuju ionsko sparivanje NaHSO_4 su: $\Delta_r H^\circ = -7,2(2) \text{ kJ mol}^{-1}$, $-T \cdot \Delta_r S^\circ = -19,1(3) \text{ kJ mol}^{-1}$.

^d Izračunano primjenom jednadžbe 20 i podataka vezanih uz NaHSO_4 .



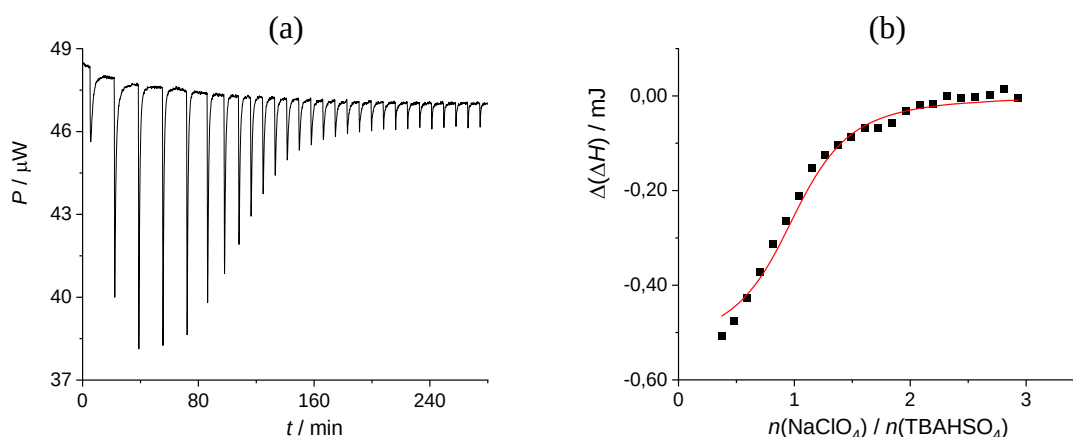
Slika 120. a) Konduktometrijska titracija NaClO_4 ($c = 5,08 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 30,0 \text{ mL}$) s TBAHSO_4 ($c = 4,53 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN pri 25°C . b) Mjerenje provodnosti otopina TBAHSO_4 ($c = 8,3 \times 10^{-4} - 2,4 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$). ■ Eksperimentalno; — izračunano.

Tablica 17. Vrijednosti molarnih ionskih provodnosti preuzete iz literature (lit)²⁷² ili izračunane modeliranjem titracijske krivulje dobivene titracijom NaClO_4 s TBAHSO_4 prikazanom na slici 120a (rač).

ion	Na^+	ClO_4^-	TBA^+	HSO_4^-
$\lambda_\infty / \text{S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$	77 ^{lit}	103,6 ^{lit}	61,63 ^{lit}	57,3 ^{rač}

Metoda D

Druga metoda korištena za procjenu konstante ionskog sparivanja za NaHSO_4 bila je ITC koja, prema našim saznanjima, dosad nije bila primijenjena u tu svrhu. Unatoč niskoj apsolutnoj vrijednosti reakcijske entalpije (-7 kJ mol^{-1}), bilo je moguće odrediti konstantu ionskog sparivanja za NaHSO_4 iz krivulje dobivene titracijom NaClO_4 s TBAHSO_4 u MeCN (slika 121, tablica 16). Navedeno ionsko sparivanje, dominantno je entropijski kontrolirano ($-T \cdot \Delta_r S^\circ = -19 \text{ kJ mol}^{-1}$) što je najvjerojatnije rezultat značajno manjeg broja molekula otapala uključenih u solvataciju NaHSO_4 nego u solvataciju slobodnih iona koji tvore taj par. Mikrokalorimetrijski određena vrijednost $K_{\text{IP}}(\text{NaHSO}_4)$ bila je u dobrom slaganju s vrijednošću izračunanom temeljem konduktometrijskih mjerenja. Kao i u slučaju metode C ovaj podatak omogućio je izračun produkta topljivosti za NaHSO_4 ($2,63 \times 10^{-8} \text{ mol}^2 \text{ dm}^{-6}$).



Slika 121. a) Mikrokolorimetrijska titracija TBAHSO₄ ($c = 4,99 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,425 \text{ mL}$) s NaClO₄ ($c = 7,51 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN pri 25 °C. b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o omjeru $n(\text{TBAHSO}_4) / n(\text{NaClO}_4)$. ■ Eksperimentalno; — izračunano.

Natrijev dihidrogenfosfat

Vrijednosti topljivosti, produkta topljivosti i konstante ionskog sparivanja za NaH₂PO₄ u acetonitrilu (tablica 18) određene su korištenjem dviju potencijometrijskih metoda (E i F, vidi Eksperimentalni dio), pri čemu su obje temeljene na korištenju ion-selektivne elektrode za Na⁺ (Na-ISE). Ove metode konceptualno su identične metodama A i B koje su korištene za NaCl, ali zbog dimerizacije dihidrogenfosfata u MeCN²⁶⁶ te su metode ponešto kompleksnije, zbog čega su pojedinačno razrađene u nastavku.

Metoda E

U okviru metode E određivana je topljivost NaH₂PO₄ u acetonitrilnoj otopini TBAH₂PO₄ poznate koncentracije (slika 122). Određena je i topljivost NaH₂PO₄ u čistom acetonitrilu: $s = 2,7 \times 10^{-6} \text{ mol dm}^{-3}$, te je ta vrijednost korištena kao fiksni parametar pri daljnjim optimizacijama (detalji u Dodatku). Topljivost NaH₂PO₄ u acetonitrilnoj otopini soli TBAH₂PO₄ dana je sljedećom jednadžbom:

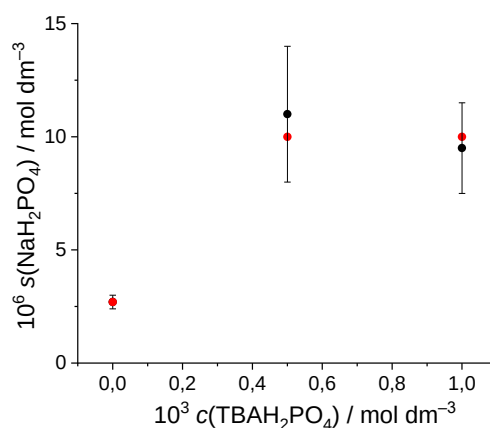
$$s(\text{NaH}_2\text{PO}_4) = [\text{H}_2\text{PO}_4^-]_{\text{sat}} + 2[(\text{H}_2\text{PO}_4)_2^{2-}]_{\text{sat}} + [\text{NaH}_2\text{PO}_4]_{\text{sat}} - c(\text{TBAH}_2\text{PO}_4) \quad (31)$$

Pomoću jednadžbi D5 – D9 i jedn. 31, topljivost NaH₂PO₄ (s) u prisutnosti TBAH₂PO₄ može se zapisati kao implicitna funkcija K_{SI} , K_{IP} , K_{dim} i $c(\text{TBAH}_2\text{PO}_4)$, u nastavku zapisan kao c :

$$s^3 + s^2 \cdot (c - 3K_{\text{SI}}K_{\text{IP}}) + s \cdot (3K_{\text{SI}}^2K_{\text{IP}}^2 - K_{\text{SI}} \cdot (1 + 2cK_{\text{IP}})) + K_{\text{SI}}^2 \cdot (K_{\text{IP}} - 2K_{\text{dim}} + cK_{\text{IP}}^2) - K_{\text{SI}}^3K_{\text{IP}}^3 = 0 \quad (32)$$

Kao i kod metode A (u slučaju NaCl), modeliranjem eksperimentalno određenih topljivosti NaH₂PO₄ u MeCN pri različitim koncentracijama TBAH₂PO₄ omogućen je izračun željenih

fizikalno-kemijskih vrijednosti vezanih uz acetonitrilne otopine NaH_2PO_4 : $K_{\text{SI}} = 2,5 \times 10^{-14} \text{ mol}^2 \text{ dm}^{-6}$ i $K_{\text{IP}} = 2,5 \times 10^9 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$ (slika 122). Vrijedno je primijetiti kako je 20 puta manja topljivost NaH_2PO_4 u usporedbi s NaCl rezultat parcijalne kompenzacije dvaju utjecaja: vrijednost K_{IP} za NaH_2PO_4 je za ≈ 6 redova veličine veća od one određene za NaCl , a K_{SI} za dihidrogenfosfatnu sol je ≈ 5 redova veličine manji od $K_{\text{SI}}(\text{NaCl})$.



Slika 122. Eksperimentalne (●) i izračunane (●; primjenom metode E) topljivosti NaH_2PO_4 pri različitim koncentracijama TBAH_2PO_4 u MeCN pri 25 °C.

Tablica 18. Vrijednosti topljivosti (s), produkta topljivosti (K_{SI}) i konstante ionskog sparivanja (K_{IP}) za NaH_2PO_4 u MeCN pri 25 °C, određene dvjema različitim metodama.

	metoda E	metoda F
$10^6 s / \text{mol dm}^{-3}$	2,7(3) ^{a,b}	2,7 ^b
$-\log(K_{\text{SI}} / \text{mol}^2 \text{ dm}^{-6})$	13,6(4) ^a	13,7(1) ^a
$\log(K_{\text{IP}} / \text{mol}^{-1} \text{ dm}^3)$	8,6(4) ^a	8,1(1) ^a

^a Nepouzdanost zadnje znamenke dana je u zagradama kao standardna pogreška aritmetičke sredine ($N = 2$ ili 3).

^b Vrijednost je držana stalnom tijekom optimizacije vrijednosti K_{SI} i K_{IP} .

Metoda F

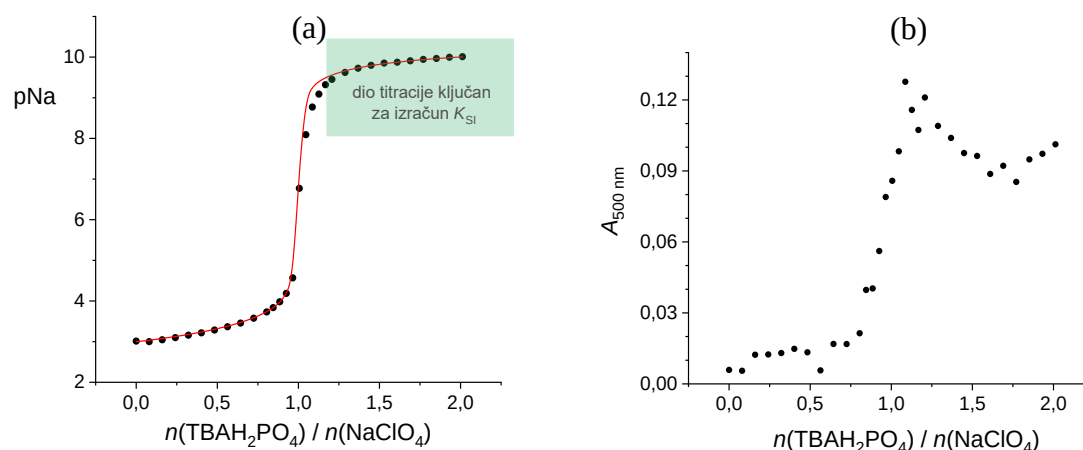
Druga metoda korištena za određivanje K_{SI} , K_{IP} i K_{SIP} za NaH_2PO_4 u acetonitrilu bila je simultana potenciometrijska (ISE za Na^+) i turbidimetrijska titracija $\text{NaClO}_4(\text{sln})$ s $\text{TBAH}_2\text{PO}_4(\text{sln})$ (tablica 18, slike 123 i D41) pri čemu je također korištena vrijednost $s(\text{NaH}_2\text{PO}_4)$ određena metodom E. Ova metoda bila je vrlo slična metodi B, uz razliku, kao između metoda A i E, u tome što je dimerizacija dihidrogenfosfatnog aniona zahtijevala novi fizikalno-kemijski model (tablica D34). Taj model izrađen je u programu HySS za izračunavanje vrijednosti pNa tijekom titracijskog eksperimenta pri specifičnoj vrijednosti K_{SI} .²⁸¹ Vrijednost K_{SI} bila je optimizirana kako bi se osiguralo da izračunane vrijednosti pNa blisko odgovaraju eksperimentalnima za dio titracijske krivulje koji je najosjetljiviji na K_{SI} (označeno zelenom bojom na slikama 123 i D41). Dobivena vrijednost za K_{SI} ($-\log K_{SI} = 13,7$) bila je relativno bliska onoj dobivenoj metodom E. Konstantu ionskog sparivanja za NaH_2PO_4 nije bilo moguće procijeniti samo na temelju potenciometrijskih podataka titracije. Međutim, za zasićenu otopinu NaH_2PO_4 u čistom MeCN, bilo je moguće doći do vrijednosti K_{IP} pomoću sljedeće jednadžbe:

$$K_{IP} = (s - [\text{Na}^+]_{\text{sat}}) / K_{SI} \quad (33)$$

Koncentracija $[\text{Na}^+]$ u zasićenoj otopini određena je pomoću implicitne funkcije ovisne o K_{SI} i K_{dim} (detalji u Dodatku):

$$64K_{\text{dim}}^2 \cdot [\text{Na}^+]^6 - 256K_{SI}^2 K_{\text{dim}}^3 \cdot [\text{Na}^+]^3 - 64K_{SI}^2 K_{\text{dim}}^2 \cdot [\text{Na}^+]^2 + 256K_{SI}^4 K_{\text{dim}}^4 = 0 \quad (34)$$

Primjenom ovog pristupa, određena je vrijednost K_{IP} kao $\log K_{IP} = 8,1$, koja je približno 3 puta manja od analogne vrijednosti određene metodom E. S obzirom na apsolutne vrijednosti proučavanih K_{SI} (vrlo malena) i K_{IP} (vrlo velika), uz složenost eksperimentalnih postupaka te obrade odgovarajućih podataka, nije neočekivano da se rezultati dobiveni dvjema metodama ponešto razlikuju. Zbog veće reproducibilnosti eksperimentalnih podataka prikupljenih metodom F, ti su podaci pouzdaniji i odgovarajuće vrijednosti termodinamičkih parametara koristit će se u daljnjim poglavljima ove disertacije, specifično u okviru procjene kooperativnosti vezanja kationa i aniona kaliksarenskim derivatima.



Slika 123. Potenciometrijsko-turbidimetrijska titracija NaClO_4 ($c_1 = 1,01 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, 25 mL, pripravljena u acetonitrilnoj otopini TBAClO_4 koncentracije $1 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) s TBAH_2PO_4 ($c_2 = 1,0 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$). a) Za opis eksperimentalnih potenciometrijskih podataka (●) korišten je model F (—). b) Porast apsorbancije s dodatkom TBAH_2PO_4 potvrđuje taloženje NaH_2PO_4 .

4.2.3. Kooperativnost pri vezanju natrijevih ionskih parova na kaliksaren 1

Korištenjem gore navedenih podataka, koji se odnose na ponašanje domaćina kao receptora za jednovalentne ione i termodinamičke parametre za popratne procese, uspješno su osmišljeni titracijski eksperimenti, a proučavani sustav opisan s visokim stupnjem preciznosti. To je uključivalo analizu odgovarajućih podataka titracije uzimajući u obzir sve procese relevantne za proučavane sustave, što je bio zahtjevan zadatak koji se rijetko poduzima i koji je trebalo prilagoditi za svaki sustav proučavan u ovom radu. Konačni rezultati ovih postupaka sažeti su u tablicama 19 i 20, dok su detalji ovog pristupa za vezanje svakog ionskog para i odgovarajući rezultati razmotreni u nastavku.

Tablica 19. Sukcesivne konstante stabilnosti za vezanje aniona (A) na Na1^+ u MeCN pri 25 °C te kationom inducirana kooperativnost ($\Delta \log K$), tj. povećanje $\log K$ za vezanje aniona na Na1^+ u odnosu na slobodni **1**, određeno raznim titracijskim metodama.

A	metoda	$\log K_{\text{HA}}$	$\log K_{(\text{NaH})\text{A}}$	$\Delta \log K$
Cl^-	NMR	2,06(1)	3,27(2) ^a	1,21
	UV	2,22(3)	3,38(1) ^a , 3,32(1) ^b , 3,31(1) ^c	1,09
	ITC	2,47(6)	3,40(2) ^a	0,93
HSO_4^-	NMR	1,72(2)	2,45(1) ^a	0,73
	UV	1,74(3)	2,33(4) ^a , 2,29(9) ^b , 2,40(1) ^c	0,66

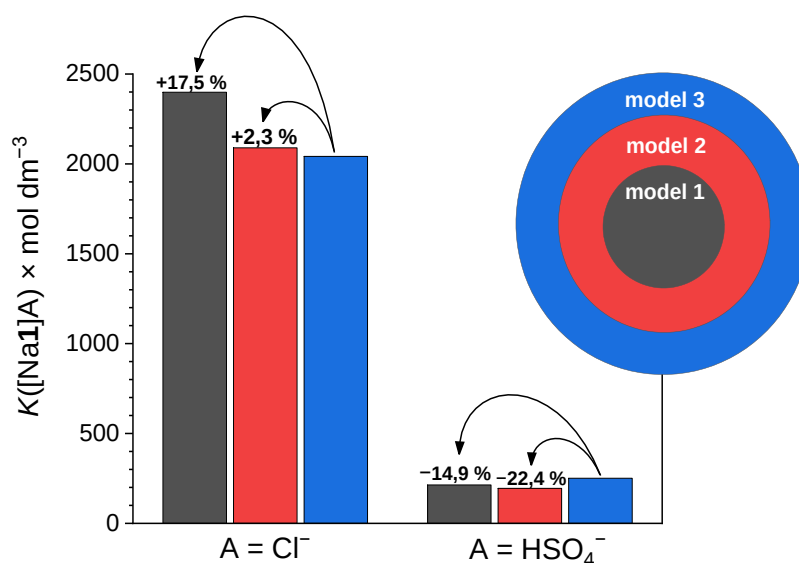
^a Izračunano korištenjem jednostavnog modela – s pretpostavkom da je sav **1** u obliku nedjeljivog kompleksa Na1^+ na početku titracije te uz zanemarivanje ionskog sparivanja u otopini. Vidjeti model 1 na slici 124.

^b Izračunano korištenjem modela koji je uključivao konstante nastajanja: $\text{Na1}^+(\text{sln})$, $\text{1A}^-(\text{sln})$ i $\text{Na1A}(\text{sln})$, ali je ignorirao ionsko sparivanje (formiranje $\text{NaA}(\text{sln})$). Vidjeti model 2 na slici 124.

^c Izračunano korištenjem potpunog modela koji je uključivao kompleksacijske konstante formiranja: $\text{Na1}^+(\text{sln})$, $\text{1A}^-(\text{sln})$, $\text{Na1A}(\text{sln})$ i $\text{NaA}(\text{sln})$. Vidjeti model 3 na slici 124.

Vrijednost konstante ionskog sparivanja za NaCl uzeta je kao prosjek vrijednosti određenih metodama A i B (opisano u poglavlju 4.2.2), dok je u slučaju NaHSO_4 vrijednost K_{IP} bilo moguće odrediti procedurom utočnjavanja (zajedno s vrijednošću $\beta(\text{NaHHSO}_4)$), pri čemu je dobiveni rezultat ($\log K_{\text{IP}} = 4,3(1)$) bio u dobrom skladu s vrijednostima određenima metodama C i D ($\log K_{\text{IP}} = 4,4$).

^d Nepouzdanost zadnje znamenke dana je u zagradama kao standardna pogreška aritmetičke sredine ($N = 3 - 5$) ili kao standardna devijacija u slučaju titracija NMR.



Slika 124. Usporedba afiniteta Na1^+ za Cl^- i HSO_4^- u MeCN pri 25 °C izračunanih iz rezultata odgovarajućih UV spektrofotometrijskih titracija korištenjem modela (skupova termodinamičkih ravnoteža u otopini) rastuće složenosti: model 1 izostavlja ionsko sparivanje NaA i tretira Na1^+ kao nedjeljivu jedinku, model 2 ignorira ionsko sparivanje NaA , dok model 3 sadrži sve poznate ravnoteže.

Tablica 20. Mikrokalorimetrijski određeni termodinamički parametri vezanja aniona na kompleks Na1^+ u MeCN pri 25 °C.

	$\log K$	$\Delta_r H^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	$-T \cdot \Delta_r S^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$
$\text{Na1}^+ + \text{Cl}^-$ ^d	3,40(2) ^a	-18,2(7)	-1,2(6)
$\text{Na1}^+ + \text{HSO}_4^-$	b	b	b
$\text{Na1}^+ + \text{H}_2\text{PO}_4^-$	c	c	c

^a Nepouzdanost zadnje znamenke dana je u zagradama kao standardna pogreška aritmetičke sredine ($N = 3$ ili 4).

^b Topline razrjeđenja TBAHSO_4 bile su prevelike za pouzdano određivanje termodinamičkih parametara.

^c Produkt topljivosti NaH_2PO_4 bio je premalen da bi se postigla eksperimentalna evaluacija ovih parametara.

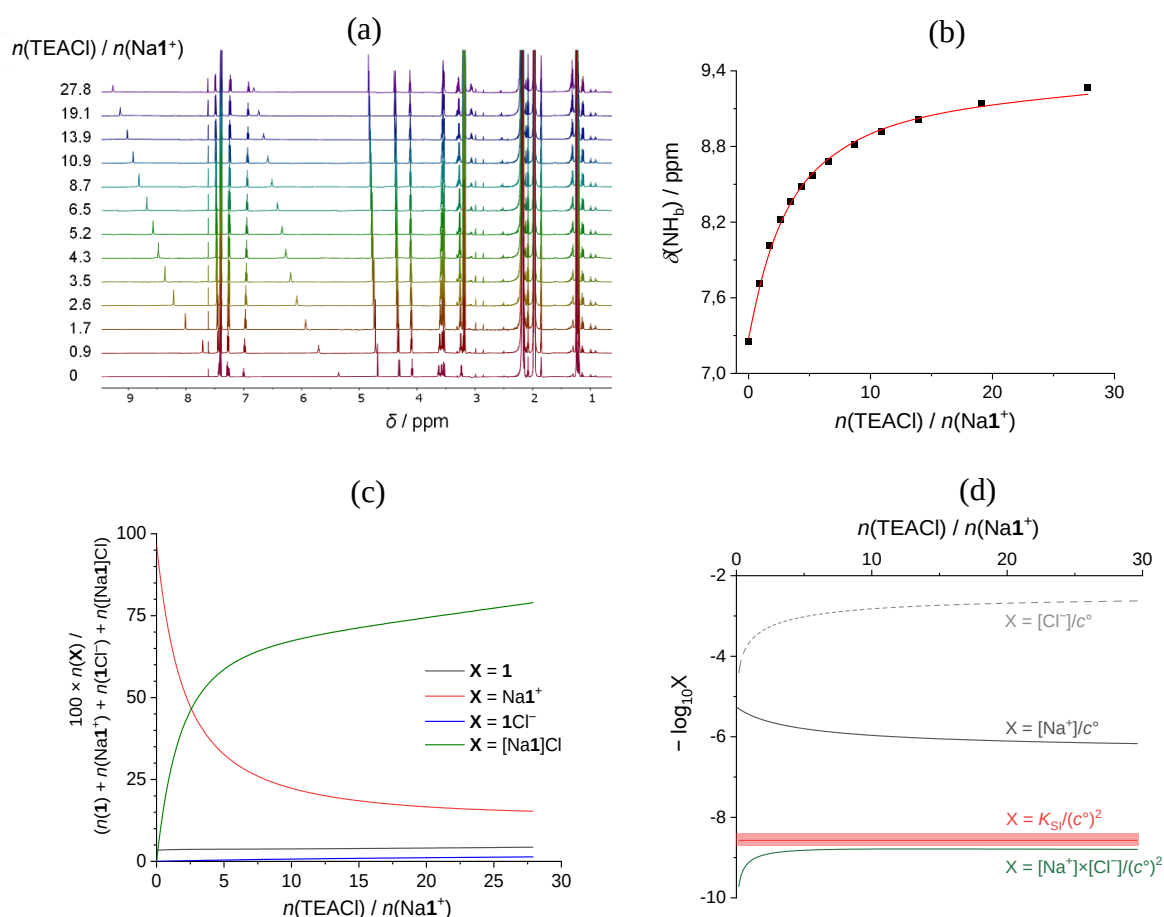
^d Za usporedbu: vrijednosti $\log K$, $\Delta_r H^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$ i $-T \cdot \Delta_r S^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$ za kompleksiranje $\text{1} + \text{Cl}^-$ u MeCN iznosile su, redom, 2,47(6), -5(1) i -8,9(2).

Natrijev klorid

Kako bi se istražila kooperativnost u vezanju NaCl na kaliksaren **1**, provedena je titracija ^1H NMR smjese **1** i NaClO_4 ($n/n = 1$) s TEACl (slike 125 i D42). Koncentracije reaktanata bile su dovoljno niske da spriječe bilo kakvo taloženje, tj. produkt koncentracija slobodnih iona Na^+ i Cl^- bio je manji od K_{SI} ($\log K_{\text{SI}} = -8,7$) tijekom cijele titracije (slika 125d). Spora izmjena (u odnosu na vremensku skalu NMR) karakterizirala je kompleksiranje Na^+ s **1**, dok je kompleksiranje Cl^- s Na^+ bilo u režimu brze izmjene. U potonjem su najizraženije promjene kemijskih pomaka primijećene kod ureidnih protona (slika 125b). Modeliranje kemijskih pomaka signala protona kaliksarena **1** provedeno je uz pretpostavku da je sav **1** na početku titracije prisutan u obliku Na^+ te da je jedini proces kompleksiranje Na^+ s Cl^- . Primjena potpunog modela vezanja nije bila moguća u ovom slučaju zbog spomenute kombinacije spore i brze izmjene signala protona. Odgovarajuća sukcesivna konstanta nastajanja ternarnog kompleksa $[\text{Na}^+\text{Cl}]$ iz Na^+ ($\log K = 3,27$) bila je za oko deset puta veća od konstante stabilnosti koja karakterizira binarni kompleks Cl^- , što ukazuje na značajnu pozitivnu kooperativnost natrijeva kationa u vezanju klorida na receptor **1**.

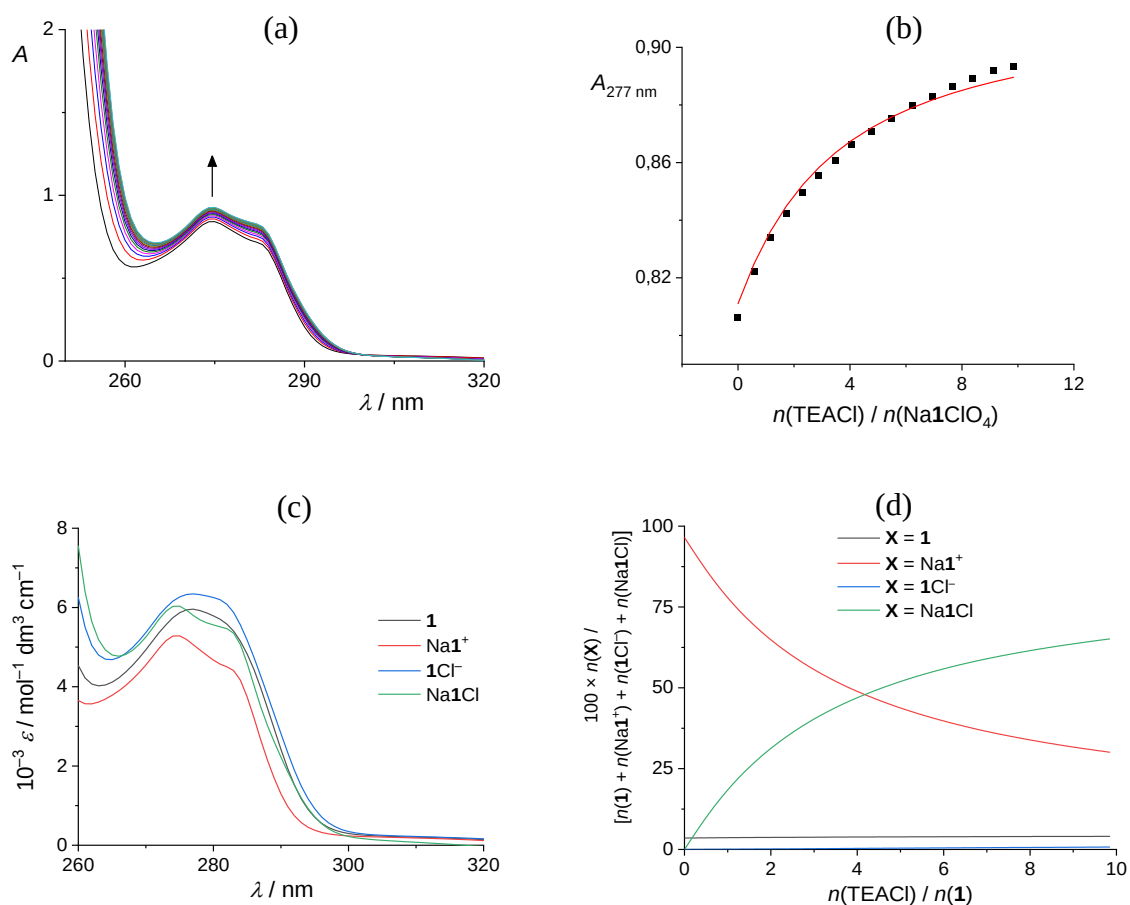
UV spektrofotometrijska titracija smjese **1** i NaClO_4 ($n/n = 1$) s TEACl (slika 126) omogućila je primjenu cjelovitog termodinamičkog modela pri obradi titracijske krivulje, što predstavlja jedan od važnih ciljeva i novosti ovog rada. Taj model uključivao je formiranje $\text{Na}^+(\text{sln})$, $\text{Cl}^-(\text{sln})$ i $\text{NaCl}(\text{sln})$, zajedno s $[\text{Na}^+\text{Cl}](\text{sln})$ za koji je metodom NMR određena samo prividna konstanta stabilnosti (tablica 21). Karakteristični spektri za **1**, Na^+ i Cl^- fiksirani su tijekom modeliranja korištenjem rezultata neovisnih eksperimenata (titracija **1** s Na^+ i **1** s Cl^-). Slična vrijednost sukcesivne konstante stabilnosti za $[\text{Na}^+\text{Cl}]$ dobivena je uključivanjem ionskog sparivanja u model kao i ignoriranjem tog procesa (tablica 19). To je u skladu s vrlo malim udjelom iona prisutnih u obliku ionskog para tijekom titracije ($\leq 4\%$, slike 126e,f). Kada je primijenjen najjednostavniji model (koji tretira Na^+ kao nedjeljivu jedinku uz ignoriranje ionskog sparivanja), dobivena je 17 % veća vrijednost za $K([\text{Na}^+\text{Cl}])$ ($\log K = 3,38$). Dakle, u slučaju određivanja kooperativnog učinka kationa na interakciju **1** s Cl^- u MeCN, veća pogreška nastaje ako se u model ne uključi ravnoteža formiranja Na^+ nego ako se zanemari ionsko sparivanje NaCl (slika 124). Međutim, oba pojednostavljena modela rezultirala su vrijednostima $K([\text{Na}^+\text{Cl}])$ vrlo bliskima vrijednosti određenoj modelom koji obuhvaća sve procese koji se događaju u ispitivanim otopinama.

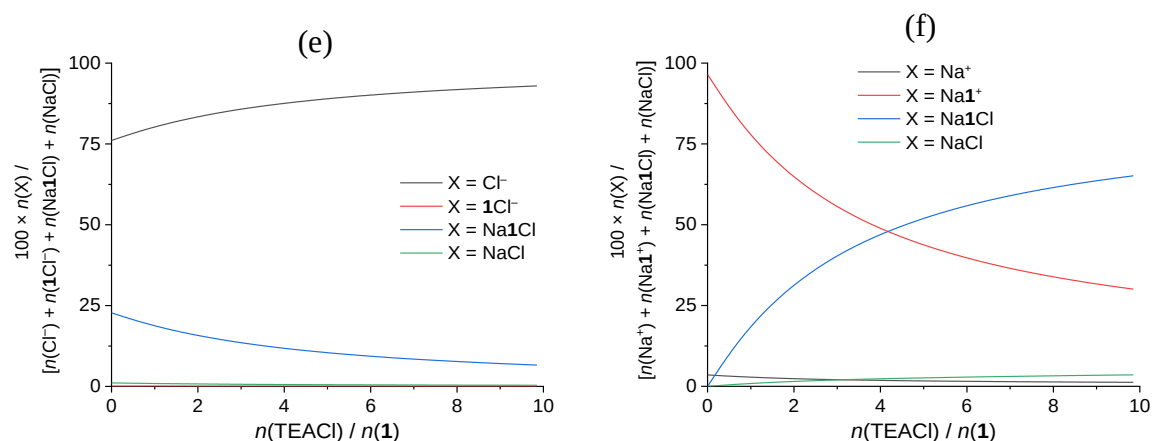
S obzirom na navedene UV rezultate, za tumačenje rezultata dobivenih mikrokalorimetrijskom titracijom Na1^+ s Cl^- (slika 127) korišten je pojednostavljeni model vezanja Cl^- na Na1^+ . Tako određena vrijednost $K([\text{Na1}]\text{Cl})$ dobro se slagala s vrijednostima dobivenima metodama NMR i UV. Zanimljiva je činjenica kako je bez preorganizacije vezne šupljine s Na^+ vodeća termodinamička pokretačka sila za vezanje klorida s kaliksarenom **1** bila reakcijska entropija ($-T\Delta_r S^\circ = -9 \text{ kJ mol}^{-1}$). Entropijski povoljno istiskivanje molekule MeCN iz spoja **1** pri vezanju kloridnog aniona, kako pokazuju MD simulacije (Tablica 23), vjerojatni je razlog tog rezultata. Nasuprot tome, vezanje Cl^- na natrijev kompleks Na1^+ uglavnom je entalpijski kontrolirano (tablica 20), što je također u skladu s rezultatima MD simulacija, kako će biti dalje raspravljeno.



Slika 125. Titracija ^1H NMR kompleksa Na1^+ ($c([\text{Na1}]\text{ClO}_4) = 1,68 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 500 \mu\text{L}$) s TEACl ($c = 7,32 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u CD_3CN pri 25°C . a) Spektri ^1H NMR prikupljeni tijekom titracije. b) Eksperimentalni (■) i izračunani (—) kemijski pomaci ureidnih protona kompleksa Na1^+ . Izračun je napravljen s aproksimacijom da je sav **1** prisutan u obliku nedjeljivog Na1^+ te da je jedini postojeći proces kompleksiranje Na1^+ s Cl^- (model 1 na slici 124). c) Distribucija spoja **1** i njegovih kompleksa s Na^+ i/ili Cl^- tijekom titracije, izračunana programom HySS primjenom kompleksnog modela (model 3 na slici 124; tablica 21) s $\log \beta(1\text{Cl}^-) = 2,06$ i $\log \beta(\text{Na1Cl}) = 10,0$. d) Simulacija distribucije slobodnih

iona Na^+ i Cl^- korištenjem kompleksnog modela (tablica 21) te eksperimentalno određenog K_{SI} za NaCl (tablica 15). Rezultati simulacije pokazuju da je produkt koncentracija slobodnih Na^+ i Cl^- manji od K_{SI} . Razlika u vrijednostima K_{SI} određenima dvjema metodama (tablica 15) također je uzeta u obzir (debljina crvene linije).



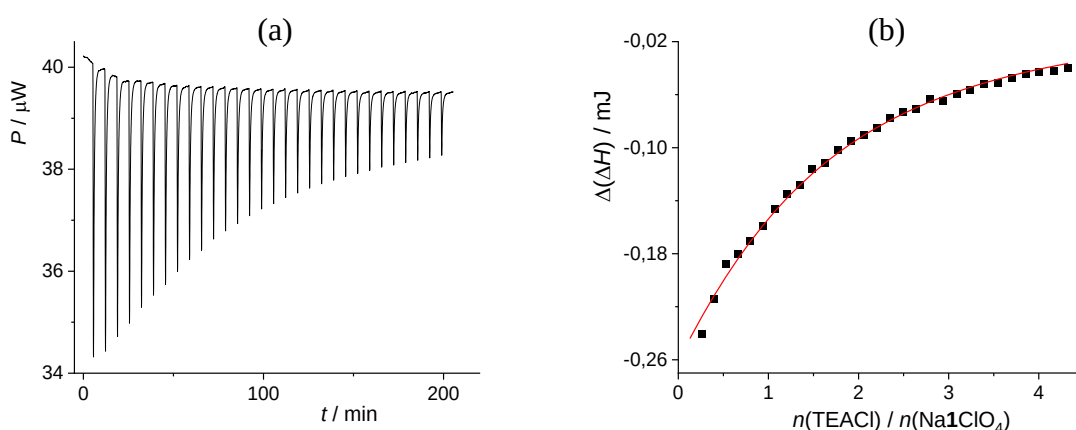


Slika 126. UV spektrofotometrijska titracija $\text{Na}\mathbf{1}\text{ClO}_4$ ($c(\mathbf{1}) = 1,59 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $c(\text{NaClO}_4) = 1,59 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,2 \text{ mL}$) s TEACl ($c = 5,07 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN . $l = 1 \text{ cm}$; $\vartheta = 25^\circ \text{C}$. a) Spektri korigirani za razrjeđenje $\text{Na}\mathbf{1}\text{ClO}_4$. b) Ovisnost apsorbancije pri 277 nm o omjeru $n(\text{TEACl}) / n(\text{Na}\mathbf{1}\text{ClO}_4)$. ■ Eksperimentalno; — izračunano (primjenom modela danog u tablici 21). c) Karakteristični UV spektri spoja $\mathbf{1}$ i njegovih kompleksa s Na^+ i/ili Cl^- . Distribucija vrsta koje sadrže d) $\mathbf{1}$, e) Cl^- i f) Na^+ tijekom titracije.

Tablica 21. Model korišten za opis UV spektrofotometrijskih titracijskih podataka prikazanih na slici 126. Vrijednosti triju konstanti kompleksiranja su fiksirane, dok je četvrta utočnjavana tijekom modeliranja.

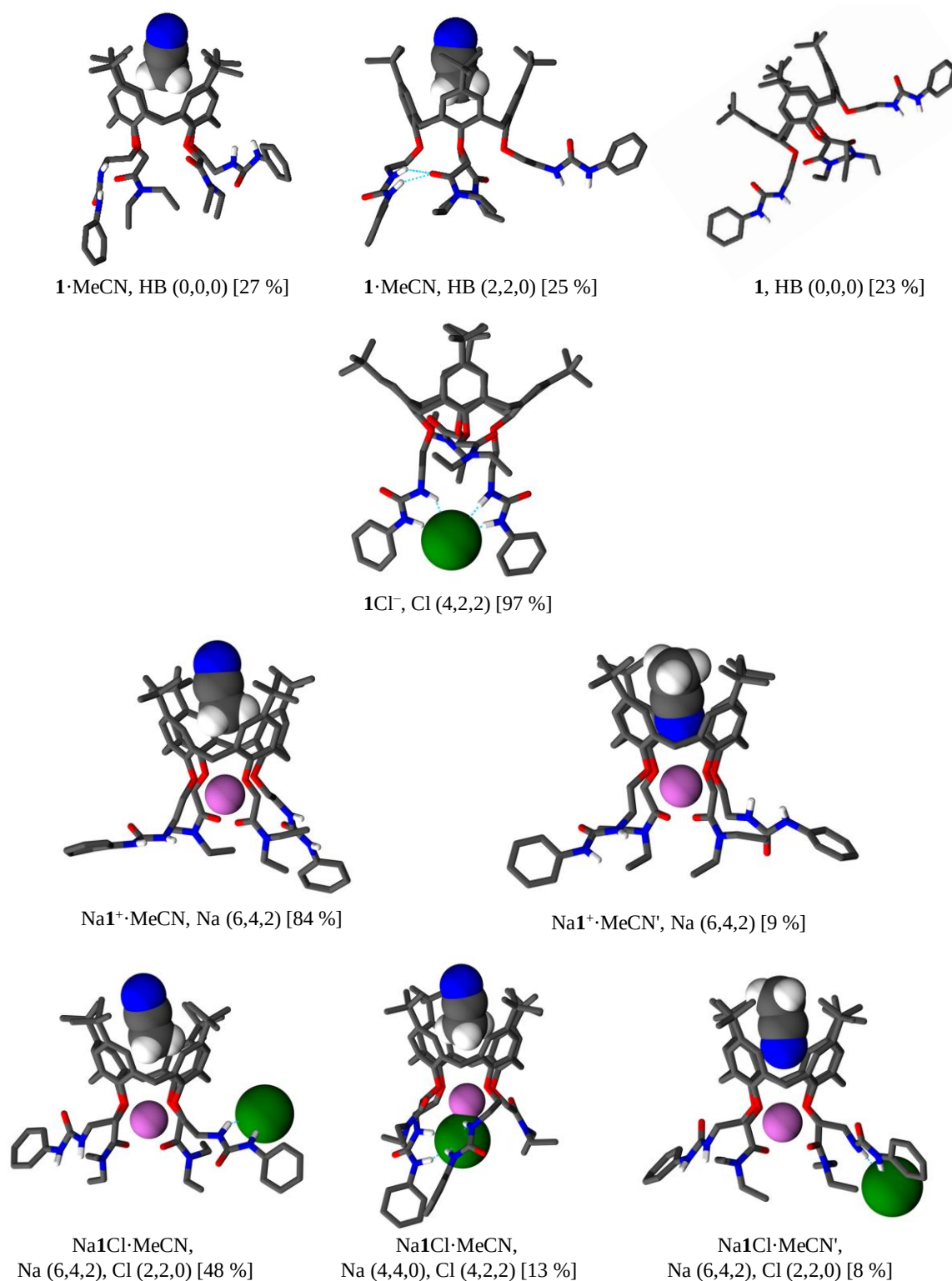
reaktanti	produkt	$\log K$	Fiksirano ili utočnjavano?
$\text{Na}^+ + \mathbf{1}$	$\text{Na}\mathbf{1}^+$	6,69	fiksirano
$\mathbf{1} + \text{Cl}^-$	$\mathbf{1}\text{Cl}^-$	2,22	fiksirano
$\text{Na}^+ + \text{Cl}^-$	NaCl	3,41	fiksirano
$\text{Na}^+ + \mathbf{1} + \text{Cl}^-$	$\text{Na}\mathbf{1}\text{Cl}$	9,98(1)	utočnjavano

^a Nepouzdanost zadnje znamenke dana je u zagradama kao standardna pogreška aritmetičke sredine ($N = 3$).



Slika 127. a) Mikrokalorimetrijska titracija $\text{Na}\mathbf{1}\text{ClO}_4$ ($c(\mathbf{1}) = 2,07 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $c(\text{NaClO}_4) = 2,07 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,425 \text{ mL}$) s TEACl ($c = 3,84 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN pri 25°C . b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o omjeru $n(\text{TEACl}) / n(\text{Na}\mathbf{1}\text{ClO}_4)$. ■ Eksperimentalno; — izračunano (uz aproksimaciju da je sav $\mathbf{1}$ prisutan u obliku $\text{Na}\mathbf{1}^+$ te da je jedini proces koji se odvija u otopini kompleksiranje Cl^- s $\text{Na}\mathbf{1}^+$).

Kako bi se dobio uvid u strukturne značajke ternarnog kompleksa $\text{Na}\mathbf{1}\text{Cl}$ i njegove razlike u odnosu na relevantne binarne komplekse $\text{Na}\mathbf{1}^+$ i $\mathbf{1}\text{Cl}^-$, te kako bi se istražili mogući strukturni razlozi za eksperimentalno uočenu pozitivnu kooperativnost vezanja klorida na **1** u prisutnosti Na^+ , provedene su MD simulacije tih kompleksa (i slobodnog domaćina) u MeCN pri 25 °C. Reprezentativne molekulske strukture najzastupljenijih klastera slobodnog kaliksarena (**1**) i njegovih ionskih kompleksa, klasificirane prema uključivanju otapala i koordinacijskim obrascima (intramolekulske vodikove veze te koordinacija Na^+ i/ili Cl^-), određene su primjenom analize glavnih komponenti (PCA) na koordinacijskoj matrici (detalji u Eksperimentalnom dijelu). Rezultati su prikazani na slici 128, a detalji sustavne strukturne analize u tablici 22.



Slika 128. Reprezentativne strukture **1**, **1Cl⁻**, **Na1⁺** i **Na1Cl** u MeCN dobivene MD simulacijama (50 ns, korak = 1 ps, 298,15 K, 1 bar) prikazane sa skraćenim oblicima koordinacijskih matrica (Na, Cl) ili matrica intramolekulskih vodikovih veza (HB) te s odgovarajućim udjelima u vremenu simulacije. Legenda: Na (svi O, eterski O, amidni O), Cl (svi NH, NH iz jedne uree, NH iz druge uree), HB (sve, s amidnim O, s ureidnim O). Za reprezentativne strukture **1Cl⁻**, **Na1⁺** i **Na1Cl**, koordinacijska matrica HB jednaka je (0,0,0). Svi atomi vodika, osim onih koji pripadaju urei, izostavljeni su radi preglednosti.

Kaliksaren **1** sadrži dva amidna karbonilna kisika (amidni-O) i dva ureidna fragmenta sposobna za formiranje međusobnih vodikovih veza. Kristalna struktura spoja **1** ($1 \cdot 4\text{CH}_3\text{CN}$), dobivenog iz acetonitrilne otopine, pokazala je da jedan amidni-O formira dvije intramolekulske vodikove veze s ureidnim fragmentom, dok je jedna molekula CH_3CN inkludirana u kaliksarensku košaru. Slijedom toga, rezultati MD simulacija za slobodni **1** u MeCN klasificirani su na temelju inkluzije molekule otapala u kaliksaren i prisutnosti intramolekulskih vodikovih veza. Potonje je kvantitativno predstavljeno pomoću HB koordinacijske matrice (x, y, z), gdje x, y i z redom označuju broj intramolekulskih vodikovih veza: svih, onih s amidnim-O te onih s ureidnim-O. Tri najzastupljenija klastera struktura za **1** u MeCN, zajedno s njihovim doprinosima vremenu simulacije [%], bila su: **1**·MeCN, HB (0,0,0) [27 %], **1**·MeCN, HB (2,2,0) [25 %], i **1**, HB (0,0,0) [23 %]. U dva klastera CH_3 skupina molekule MeCN nalazila se u kaliksarenskoj *košari* stvarajući blago spljošten oblik stošca. Drugi najzastupljeniji klaster sadržavao je dvije intramolekulske vodikove veze, gdje je jedan amidni kisik bio koordiniran s oba NH fragmenta jednog ureidnog fragmenta, kao što je uočeno u kristalu spoja **1**. Treći klaster pokazivao je znatno spljošteniju konformaciju stošca zbog izostanka inkluzije MeCN (tablica 22).

Za kompleks 1Cl^- , gotovo sve strukture (97 %) dobivene MD simulacijama pripadale su klasteru 1Cl^- , Cl (4,2,2), HB (0,0,0), gdje Cl matrica označava broj NH skupina koje koordiniraju Cl^- (ukupno, iz 1. uree, iz 2. uree). U navedenom je klasteru struktura, klorid koordiniran s oba ureidna fragmenta kaliksarena **1**, što je u skladu s rezultatima ^1H NMR (kao što je prikazano na slici 38) i dodatno je raspravljeno u nastavku. Povoljno formiranje četiri vodikove veze između Cl^- i ureidnih funkcionalnih skupina u **1** uzrokuje povoljni entalpijski doprinos koji je značajniji od nepovoljnog utjecaja gubitka intramolekulskih vodikovih veza tijekom vezanja aniona (tablica 23), pospješujući formiranje 1Cl^- . Vidljivo je da je oblik takvog kompleksa bio još spljošteniji stožac u odnosu na **1**, HB (0,0,0).

Tablica 22. Strukturna analiza rezultata MD simulacija za **1**, **1Cl⁻**, **Na1⁺** i **Na1Cl** u MeCN (50 ns, 298,15 K, 1 bar).

sustav	1 u MeCN		1Cl ⁻ u MeCN		Na1 ⁺ u MeCN		Na1Cl u MeCN	
	1·MeCN	1	1Cl ⁻ ·MeCN	1Cl ⁻	Na1 ⁺ ·MeCN	Na1 ⁺	Na1Cl·MeCN	Na1Cl
tip kompleksa s obzirom na inkluziju otapala ^a								
% vremena simulacije	63	37	2	98	90	9	88	9
kisici koji koordiniraju	- ^b	- ^b	- ^b	- ^b	6,00 ± 0,03	6,00 ± 0,09	5,3 ± 0,9	5,8 ± 0,6
eterski	- ^b	- ^b	- ^b	- ^b	4,00 ± 0,01	4,00 ± 0,00	3,9 ± 0,3	4,00 ± 0,02
amidni	- ^b	- ^b	- ^b	- ^b	2,00 ± 0,02	2,00 ± 0,05	1,4 ± 0,8	1,8 ± 0,6
NH skupine	- ^b	- ^b	4,0 ± 0,2	4,0 ± 0,1	- ^b	- ^b	2,7 ± 0,9	2,2 ± 0,6
koje	- ^b	- ^b	2,0 ± 0,1	2,0 ± 0,1	- ^b	- ^b	1,9 ± 0,4	2,0 ± 0,1
iz 1. uree	- ^b	- ^b	2,0 ± 0,1	2,0 ± 0,1	- ^b	- ^b	0,8 ± 1,0	0,2 ± 0,6
iz 2. uree	- ^b	- ^b	2,0 ± 0,1	2,0 ± 0,1	- ^b	- ^b	0,3 ± 0,7	0,01 ± 0,12
intramolekulske	1,0 ± 0,9	0,8 ± 1,1	0	0	0,1 ± 0,5	0,05 ± 0,27	0,3 ± 0,7	0,01 ± 0,12
vodikove veze	1,0 ± 0,9	0,7 ± 1,1	0	0	0,1 ± 0,5	0,05 ± 0,27	0,3 ± 0,7	0,01 ± 0,12
(HB)	0,07 ± 0,28	0,04 ± 0,28	0	0	0	0	0	0
konformacija	7,6 ± 0,3	5,9 ± 0,6	7,3 ± 0,2	5,6 ± 0,3	7,9 ± 0,3	8,0 ± 0,3	7,9 ± 0,3	7,9 ± 0,3
$(\bar{d} \pm \sigma(d))_1 / \text{\AA}$	0,3	2,0	0,6	2,6	0,2	0,3	0,2	0,2
$(\bar{d} \pm \sigma(d))_2 / \text{\AA}$	8,0 ± 0,3	9,1 ± 0,5	8,7 ± 0,3	9,6 ± 0,3	8,0 ± 0,3	8,0 ± 0,3	8,0 ± 0,3	8,0 ± 0,3
$(\bar{d} \pm \sigma(d))_3 / \text{\AA}$	0,3	1,2	0,9	1,7	0,3	0,3	0,3	0,3
broj izmijenjenih molekula MeCN	2	- ^b	1	- ^b	19	13	13	9
strukture s barem 1 HB / %	36	15	0	0	5,6	0,6	16,6	0,1
ukupnog vremena simulacije	51		0		6,2		17,4	
reprezentativni klasteri	27	HB (0,0,0)	1·MeCN	97	Cl (4,2,2) HB (0,0,0)	Na1 ⁺ ·MeCN	48	Na (6,4,2) Cl (2,2,0) HB (0,0,0)
% ukupnog vremena simulacije / koordinacijska matrica ^d / tip kompleksa s obzirom na inkluziju otapala	25	HB (2,2,0)	1·MeCN		9	Na (6,4,2) HB (0,0,0)	13	Na (4,4,0) Cl (4,2,2) HB (0,0,0)
	23	HB (0,0,0)	1				8	Na (6,4,2) Cl (2,2,0) HB (0,0,0)

^a Inkluzijski kompleks zapisan kao X·MeCN odnosi se na slučaj kada je MeCN inkludiran u kaliksarensku *košaru* preko CH₃-kraja, dok X·MeCNⁿ indicira da je MeCN inkludiran u *košaru* preko CN-kraja. ^b Nije primjenjivo. ^c $\bar{d}$ je označena prosječna udaljenost nasuprotnih arilnih atoma ugljika vezanih na *tert*-butilne skupine, $\sigma(d)$ označava standardnu devijaciju d , a $d_{ref} = 7,85 \text{ \AA}$ odgovara C_{4v} konformaciji stošca.^{282 d} Koordinacijske matrice: kisici koji koordiniraju Na⁺ = Na (svi, eterski, amidni), NH skupine koje koordiniraju Cl⁻ = Cl (svi, iz 1. uree, iz 2. uree), intramolekulske vodikove veze = HB (sve, s amidnim O, s ureidnim O). Puni oblik koordinacijskih matrica korišten za klasteriranje prikazan je u tablici D37. ^e U svim slučajevima pogreška je iskazana kao standardna devijacija uzorka.

Tablica 23. Razlike u prosječnim iznosima nekoliko parametara evaluiranih MD simulacijama za početne i konačne strukture prilikom kompleksiranja Cl^- s kaliksarenom **1**, odnosno s kompleksom Na1^+ u MeCN (50 ns, korak = 1 ps, 298,15 K, 1 bar).

	koord. broj za Na^+	koord. broj za Cl^-	broj intramolekulskih vodikovih veza	% struktura s inkludiranom molekulom otapala
1	–	–	0,9	63
1 Cl^-	–	4,0	0	2
Na1^+	6,0	–	0,1	99
Na1Cl	5,4	2,6	0,3	97

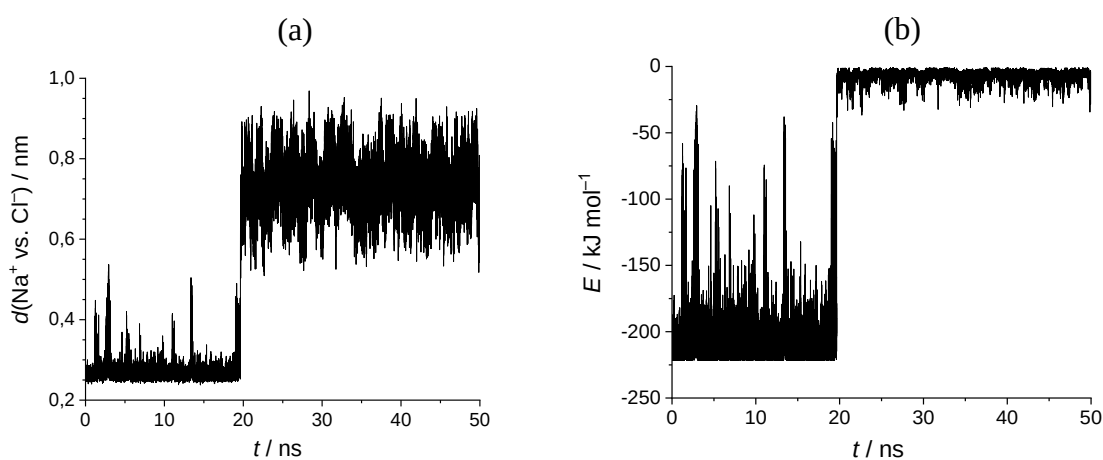
Za kompleks Na1^+ u MeCN, dva klastera bila su najznačajnija: $\text{Na1}^+\cdot\text{MeCN}$, Na (6,4,2), HB (0,0,0) [84 %] i $\text{Na1}^+\cdot\text{MeCN}'$, Na (6,4,2), HB (0,0,0) [9 %], gdje Na matrica označava broj kisika koji koordiniraju Na^+ (ukupno, eterski, amidni). MeCN' predstavlja MeCN uključen u kaliksarensku košaru putem CN kraja. U oba reprezentativna klastera, Na^+ je bio koordiniran sa sva četiri eterska kisika i oba amidna kisika. Većina istraživanja ureidnih derivata kaliksarena primarno je bila usmjerena na vezanje aniona, ne dajući podatke o njihovoj mogućnosti koordinacije metalnih kationa. U ovom su istraživanju stoga analizirani ureidni kisici za potencijalnu koordinaciju Na^+ . Međutim, koordinacija Na^+ s ureidnim kisicima nije uočena, vjerojatno zbog njihove veće udaljenosti od Na^+ u odnosu na eterske kisike, koji prvenstveno koordiniraju Na^+ . Naime, za koordinaciju Na^+ s ureidnim kisicima bilo bi potrebno savijanje urea, što je vjerojatno sterički otežano tercijarnim amidima i stoga se ne događa. Slični efekti steričkog zasjenjenja opaženi su kod donjeobodnih tetratercijarnih amidnih derivata kaliksarena, gdje se koordinacija Na^+ u MeCN smanjivala s modifikacijom supstituenata. Konkretno, jednostavni alifatski lanac zamijenjen je triazolnom skupinom.^{16,282} (U oba slučaja, veza s fenolnim kisicima ostvarena je putem metilenskog mosta, kao što je to kod kaliksarena **1**.) Ova zamjena uzrokovala je smanjenje koordinacijskog broja Na^+ iona. Njegova vrijednost pala je s 3,8 na 2,9.^{16,282} Ovo otkriće djelomično podržava gore navedeno objašnjenje o nedostatku koordinacije Na^+ s ureidnim kisicima u kaliksarenu **1**. Inkluzija MeCN u kaliksarensku košaru kompleksa Na1^+ s CH_3 krajem literaturno je vrlo poznata.^{17,283,284} Kompleksiranje Na^+ s **1** promijenilo je konformaciju kaliksarena iz spljoštenog stošca u pravilan ili vrlo blago spljošteni stožac, ovisno o tipu inkluzije otapala (tablica 22), i povećalo je broj molekula otapala koje se izmjenjuju unutar hidrofobne šupljine **1** tijekom simulacije (slika D45).

Ternarni kompleks Na1Cl u MeCN prikazan je s tri klastera: Na1Cl·MeCN, Na (6,4,2), Cl (2,2,0), HB (0,0,0) [48 %]; Na1Cl·MeCN, Na (4,4,0), Cl (4,2,2), HB (0,0,0) [13 %]; i Na1Cl·MeCN', Na (6,4,2), Cl (2,2,0), HB (0,0,0) [8 %]. U najzastupljenijem klasteru, Na⁺ je koordiniran kao u kompleksu Na1⁺ (s četiri eterska i dva amidna kisika), dok je Cl⁻ vezan samo na jednu ureidnu skupinu. Prosječna udaljenost između Na⁺ i Cl⁻ iznosi 7,3 Å (slike 129a i 130a), što se gotovo potpuno podudara s udaljenosti od 7,2 Å dobivenom MD simulacijama za ionski par NaCl koji dijeli otapalo u smjesi MeCN/DMF ($x(\text{MeCN}) = 0,75$).⁵⁴ U slučaju Na1Cl, Cl⁻ je djelomično solvatiran, dok je Na⁺ koordiniran atomima iz molekule domaćina i inkludiranim acetonitrilom. Ova koordinacija sugerira prisutnost domaćinom premoštenog ionskog para NaCl na kaliksarenu **1**. Povećana udaljenost između Na⁺ i Cl⁻ opažena u prvom klasteru, u usporedbi s kontaktnim ionskim parom, očekivano je bila popraćena smanjenjem jakosti njihovih ionskih interakcija (slika 129b). U drugom najzastupljenijem klasteru, koordinacija Na⁺ je smanjena (dva amidna kisika su isključena iz koordinacijske sfere), dok je koordinacija Cl⁻ povećana. Ova prilagodba mogla bi se pripisati steričkim ograničenjima: geometrijski je izazovno da obje ureidne skupine koordiniraju Cl⁻ dok druge dvije *ruke* kaliksarena amidnim kisicima koordiniraju vrlo blizak ion natrija. Mala udaljenost između Na⁺ i Cl⁻ (2,6 Å, slika 130a) u skladu je s onom određenom za kontaktni ionski par NaCl (2,7 Å) MD simulacijama u smjesi MeCN/DMF ($x(\text{MeCN}) = 0,75$).⁵⁴ Navedena udaljenost također odgovara udaljenosti između Na⁺ i Cl⁻ kada su oni vezani u obliku kontaktnog ionskog para na heteroditopični kaliks[4]dikinon u MeCN (2,5 Å)¹⁵² i kraća je od zbroja kristalografskih ionskih radijusa Na⁺ i Cl⁻ (2,83 Å).²⁸⁵ Stoga je jasno da Na⁺ i Cl⁻ formiraju kontaktni ionski par u drugom reprezentativnom klasteru dobivenom za Na1Cl. Treći najzastupljeniji klaster za Na1Cl u MeCN prikazuje isti koordinacijski obrazac kao i prvi, razlikujući se samo po orijentaciji acetonitrila unutar *košare*.

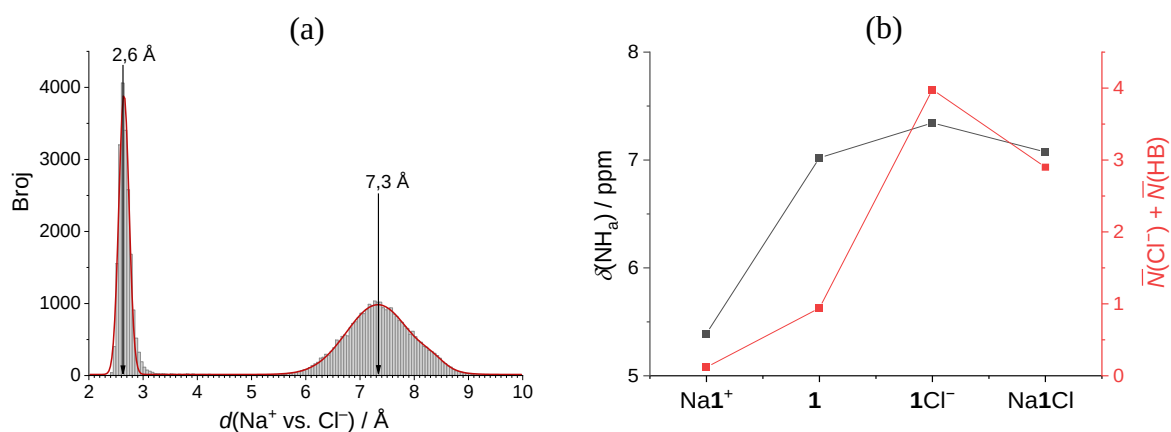
Prema rezultatima MD simulacija, pozitivna kooperativnost eksperimentalno uočena pri formiranju Na1Cl, u usporedbi s 1Cl⁻, može proizaći iz kombinacije nekoliko čimbenika (tablica 23). Kvalitativno, elektrostatska privlačnost između Na⁺ i Cl⁻ zasigurno pojačava afinitet Na1⁺ prema Cl⁻, što je posebno izraženo kada ti ioni formiraju kontaktni ionski par unutar kaliksarena **1**. Tijekom otprilike 60 % vremena simulacije, Na⁺ i Cl⁻ su bili udaljeni oko 7,3 Å, tvoreći domaćinom premošteni ionski par. Iako oslabljena, elektrostatska privlačnost i dalje je prisutna na toj udaljenosti. Utjecaj ovog nekontaktnog ionskog para pokazao se još značajnijim za opis strukture Na1Cl kada je provedena 300 ns MD simulacija (slike D47 i D48).

MD rezultati su u skladu s eksperimentalno određenim konstantama stabilnosti i s elektrostatskog i s koordinacijskog gledišta. Kompleksi koji sadrže Na^+ sposobni su za inkluziju molekule otapala koja ih stabilizira. S druge strane, koordinacija Cl^- s obje ureidne skupine značajno favorizira konformacijsku spljoštenog stošca, nepovoljnu za inkluziju MeCN, što dovodi do razlike u stabilnosti između kompleksa $\mathbf{1Cl}^-$ i $\text{Na}\mathbf{1Cl}$. Iako je prosječni broj vodikovih veza s kloridom manji u slučaju $\text{Na}\mathbf{1Cl}$, to je kompenzirano većim brojem intramolekulskih vodikovih veza kod $\text{Na}\mathbf{1Cl}$ u usporedbi s $\mathbf{1Cl}^-$ (tablica 23).

Konačno, usporedba eksperimentalnih kemijskih pomaka ureidnih protona u svim proučavanim vrstama ($\text{Na}\mathbf{1}^+$, $\mathbf{1}$, $\mathbf{1Cl}^-$, i $\text{Na}\mathbf{1Cl}$) s ukupnim prosječnim brojem NH kontakata otkriva konzistentan trend: povećanje obje veličine kod $\mathbf{1Cl}^-$, u usporedbi s $\mathbf{1}$ i $\text{Na}\mathbf{1}^+$, te smanjenje tih veličina kod $\text{Na}\mathbf{1Cl}$ u usporedbi s $\mathbf{1Cl}^-$ (slika 130b). Ovo se može objasniti dvojnog ulogom ureidnih protona u koordinaciji klorida i formiranju intramolekulskih vodikovih veza (uglavnom s amidnim kisicima), od kojih svaka mijenja kemijsko okruženje tih protona. Konzistentnost između MD koordinacijske analize i kemijskih pomaka NMR dodatno potvrđuje gore navedene MD rezultate.



Slika 129. a) Udaljenost i b) potencijalna energija između Na^+ i Cl^- vezanih na $\mathbf{1}$ tijekom MD simulacije $\text{Na}\mathbf{1Cl}$ (50 ns, korak = 1 ps, 298,15 K, 1 bar, u MeCN). Potencijalna energija sastavljena je od 4 doprinosa: Coulombov -SR i -14, Lennard Jonesov -SR i -14, pri čemu su svi izračunani korištenjem programa Gromacs.



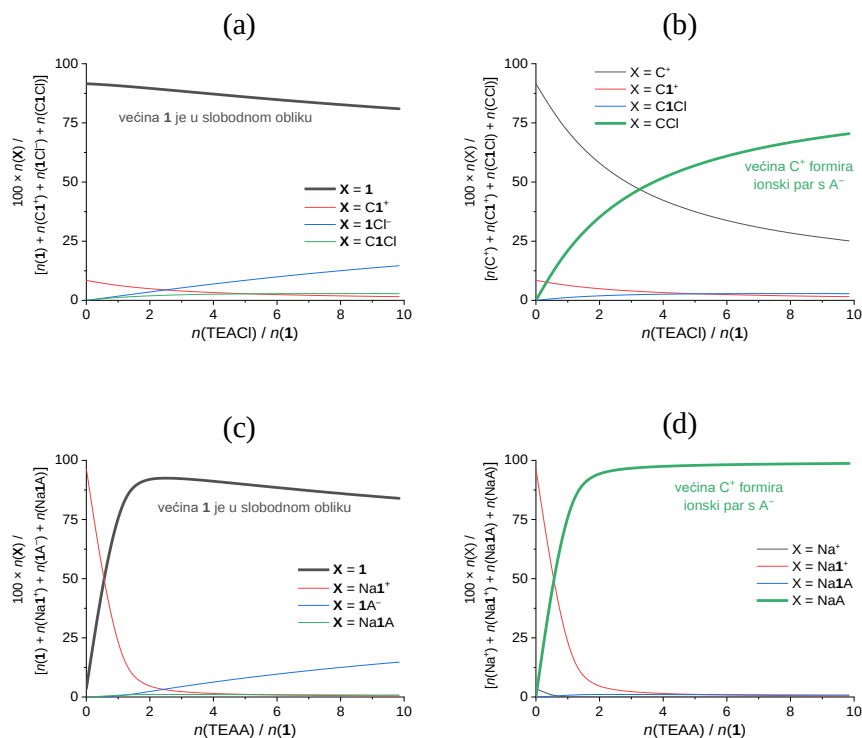
Slika 130. a) Histogram udaljenosti Na^+ i Cl^- u kompleksu s kaliksarenom **1** određenih MD simulacijama (50 ns, step = 1 ps, 298,15 K, 1 bar, u MeCN). Veličina intervala histograma: 0,05 Å. Detalji analize distribucije dostupni su u Dodatku. b) Usporedba eksperimentalnih kemijskih pomaka ureidnih protona (NH_a) kaliksarena **1** i njegovih ionskih kompleksa s odgovarajućim ukupnim prosječnim brojem NH kontakata ($\bar{N}(\text{Cl}^-) + \bar{N}(\text{HB})$) za iste kemijske vrste, određenih MD simulacijama.

Na kraju, s obzirom na to da je učinak primjene cjelovitog termodinamičkog modela za određivanje kooperativnosti pri vezanju NaCl na **1** bio malen, moglo bi se postaviti pitanje postoje li uvjeti pri kojima bi ovaj učinak bio značajniji (inače bi se ovaj precizni pristup mogao smatrati nepotrebnim). Potvrdni odgovor na to pitanje ilustriran je sljedećim primjerima. Prvo, UV titracija **1** + C^+ (1:1; C = kation) s TEACl može se provesti pri istim eksperimentalnim uvjetima kao i UV titracija sustava **1** + Na^+ (slika 126). Ako je stabilnost kompleksa C1^+ jednaka onoj za K1^+ , odnosno 3 reda veličine manja od stabilnosti kompleksa Na1^+ , specijacija u otopini će se značajno promijeniti. To vrijedi pod uvjetom da ostale konstante stabilnosti zadrže iste vrijednosti ili barem isti trend: $\log K([\text{C1}]\text{Cl}) - \log K(\text{1Cl}^-) = 1$ (slika 131a,b). Naime, većina molekula kaliksarena **1** tada bi bila u slobodnom obliku, koji dodatkom TEACl prelazi u 1Cl^- umjesto u C1Cl . U ovom bi slučaju stoga bilo potpuno nemoguće dobiti bilo kakav razuman rezultat primjenom jednostavnog modela korištenog u slučaju $\text{Na1}^+ + \text{Cl}^-$ za određivanje $K([\text{C1}]\text{Cl})$, tj. cjeloviti model (slika 131: model 1) bio bi neizbježan u takvom slučaju. Drugi primjer odnosi se na ekvimolarnu otopinu **1** + Na^+ titriranu sa soli TEAA (odnosno nekom soli A^- s inernim kationom). Neka A^- tvori vrlo stabilne ionske parove s Na^+ ($\log K = 8$, kao u slučaju NaH_2PO_4), a stabilnost kompleksa 1A^- slična je onoj za 1Cl^- . Nadalje, pozitivna kooperativnost uzrokovana natrijem i dalje neka uzrokuje za red veličine veću konstantu stabilnosti za $[\text{Na1}]\text{A}$ u usporedbi s 1A^- (slika 131c,d, model 2). Pojednostavljeni model, kakav implicira klasična *metoda pojačanja*, i ovdje rezultira potpuno pogrešnim opisom sustava

ravnoteža, s obzirom na to da anion umjesto vezanja na Na1^+ , izvlači Na^+ iz kompleksa stvarajući slobodni ionski par NaCl .

SUSTAV 1model 1 ($A = \text{Cl}$)

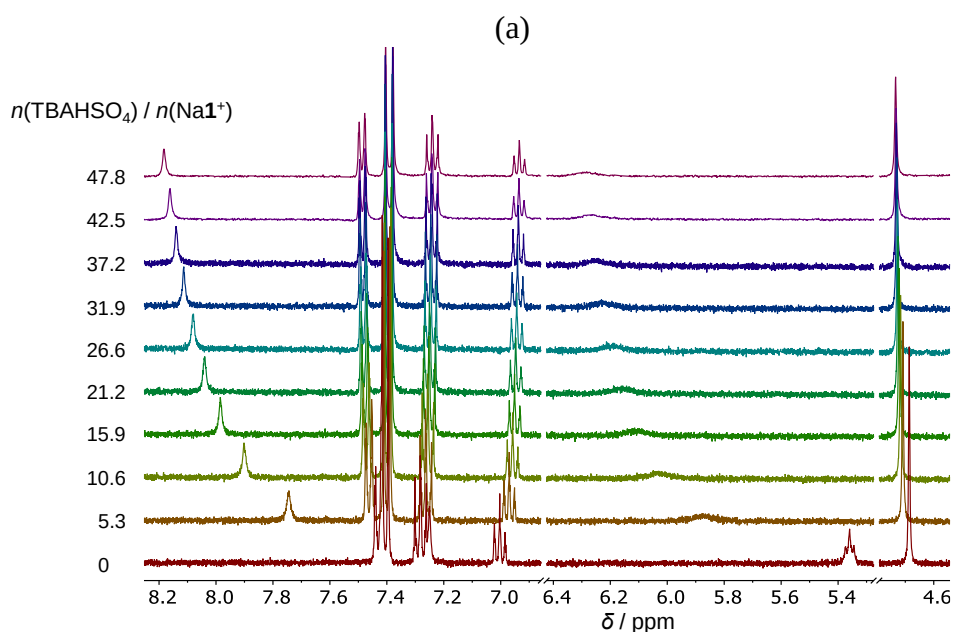
Y	$\log \beta(Y)$
C1^+	2,80
1Cl^-	2,22
C1Cl	6,02
CCl	3,41

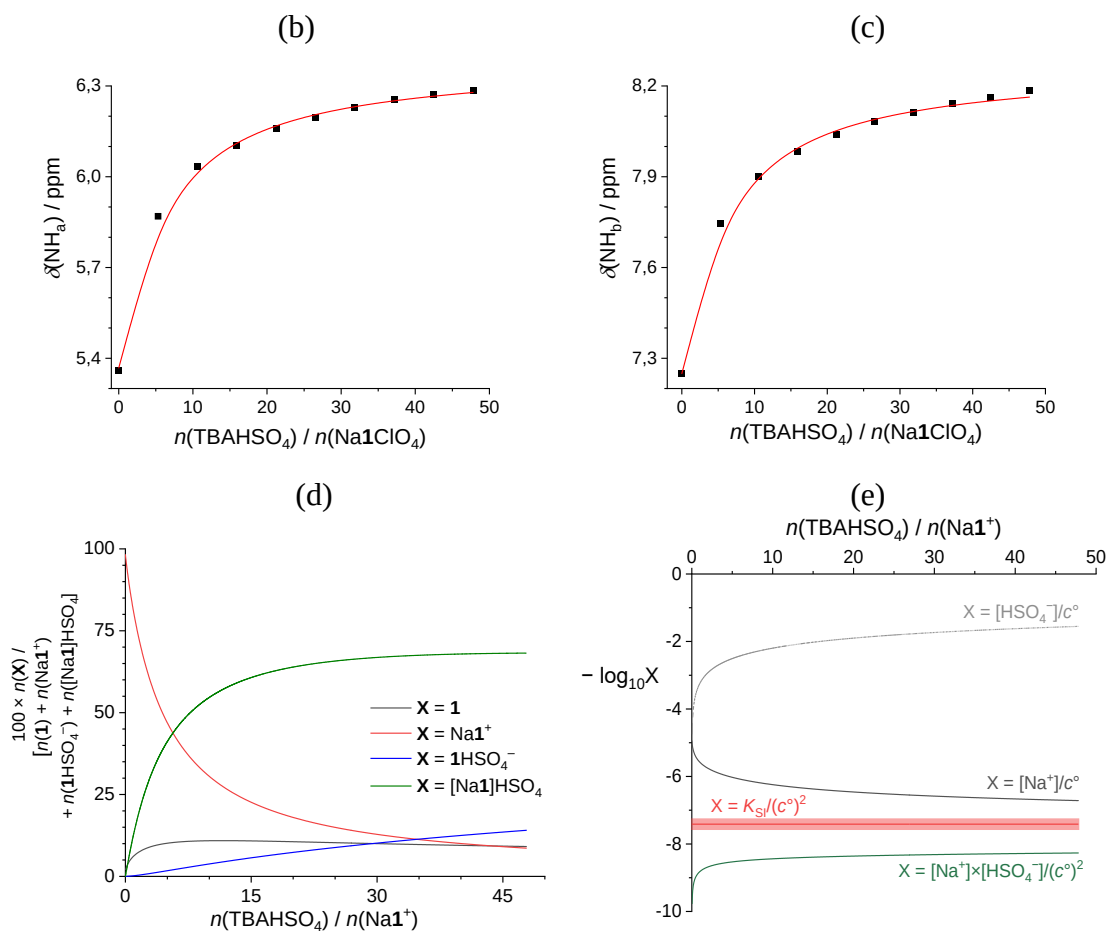


Slika 131. Primjeri sustava u kojima je primjena uobičajenih pojednostavljenja modela za opis termodinamičkih ravnoteža u otopini (zamjena koncentracije **1** koncentracijom C1^+ , tretiranje posljednjeg kompleksa kao nedjeljive jedinice te zanemarivanje ionskog sparivanja CA) netočna. Distribucija vrsta koje sadrže **1** (a, c) i C^+ (b, d) tijekom titracije C1ClO_4 ($c(\text{1}) = 1,59 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $c(\text{CClO}_4) = 1,59 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,2 \text{ mL}$) s TEAA ($c = 5,07 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN. Specijacija a) i b) izračunana je korištenjem vrijednosti konstanti stabilnosti danih u cjelovitom modelu 1, dok su vrijednosti iz modela 2 korištene za izračun specijacije prikazane na slikama c) i d).

Natrijev hidrogensulfat

Natrijem inducirana kooperativnost u vezanju HSO_4^- na kaliksaren **1** inicijalno je evaluirana pomoću titracije ^1H NMR, gdje je smjesa kaliksarena **1** i NaClO_4 (1:1) titrirana s TBAHSO_4 (slika 132). Porast kemijskih pomaka signala ureidnih protona kaliksarena **1**, opažen tijekom titracije, ukazao je na vezanje HSO_4^- na **1**, odnosno Na^+ pomoću ureidnih skupina. Dobivene titracijske krivulje (slika 132b,c) opisane su jednostavnim modelom vezanja koji: a) tretira **1** kao nedjeljivi kompleks $\text{Na}^+\text{1}$ i b) zanemaruje ionsko sparivanje NaHSO_4 (model 1 na slici 124). Tako određena vrijednost prividne konstante stabilnosti za $[\text{Na}^+\text{1}]\text{HSO}_4^-$ kompleks (tablica 19) bila je pet puta veća od $K(1\text{HSO}_4^-)$, ponovno potvrđujući pozitivnu kooperativnost natrijeva kationa u vezanju aniona na **1**. Međutim, taj je učinak bio manje izražen u slučaju HSO_4^- u usporedbi s Cl^- . Budući da je vrijednost konstante ionskog sparivanja za NaHSO_4 bila za red veličine veća od one dobivene za NaCl u čistom MeCN, moglo bi se očekivati opažanje veće kooperativnosti inducirane s Na^+ za vezanje NaHSO_4 . Obrnut rezultat između dvaju proučavanih vezanja ionskih parova sugerirao je da su elektrostatske interakcije između Na^+ i Cl^- pojačane unutar kompleksa tih iona s kaliksarenom **1** u usporedbi s interakcijama među tim ionima u otapalu, dok bi suprotno vrijedilo u slučaju HSO_4^- . Također, moguće je da Na^+ kation izaziva konformacijsku promjenu **1** koja bolje odgovara vezanju Cl^- , a lošije vezanju HSO_4^- , u usporedbi s vezanjem aniona na slobodni kaliksaren.



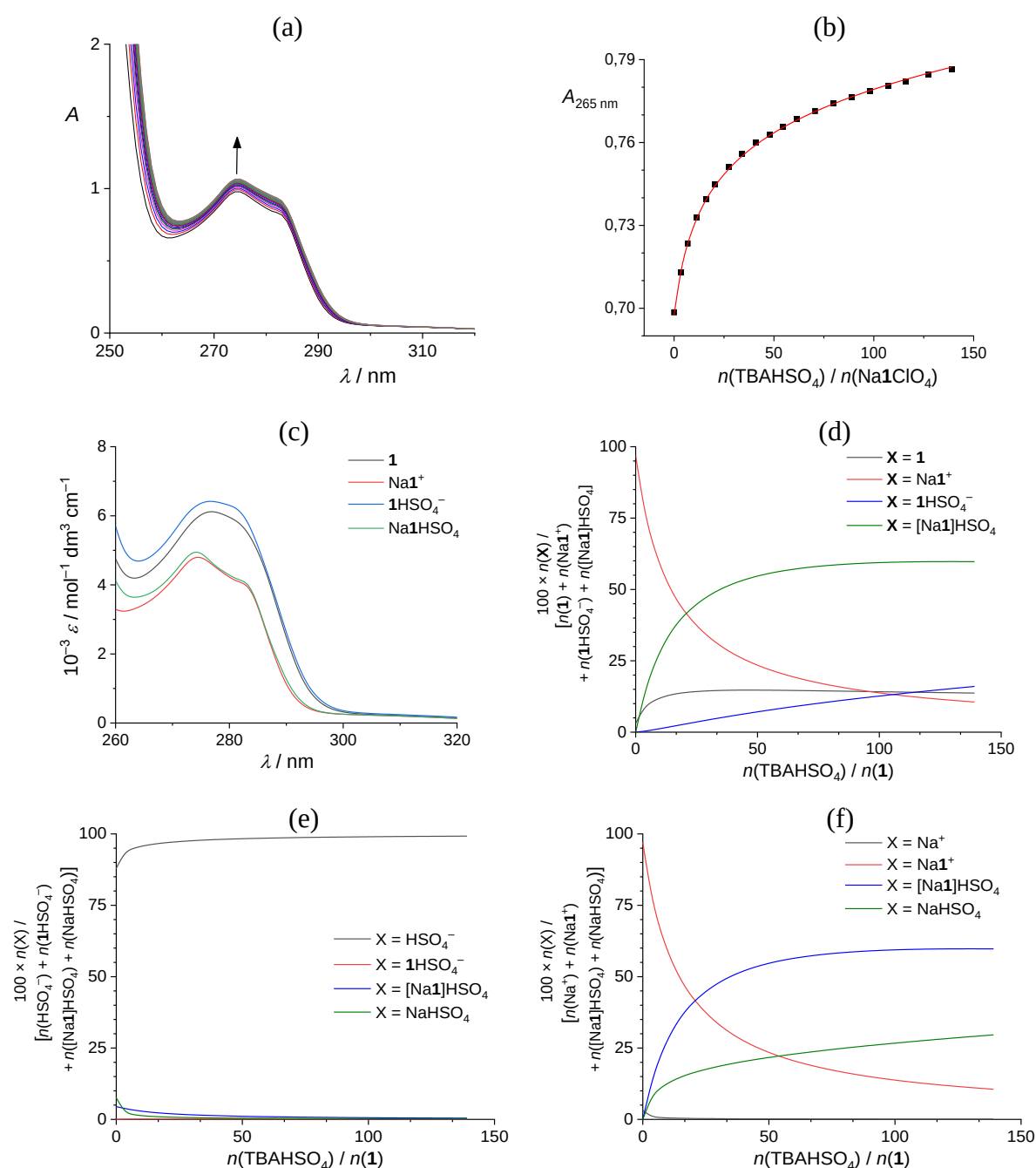


Slika 132. Titracija ^1H NMR kompleksa Na1ClO_4 ($c = 6,51 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 531 \mu\text{L}$) s TBAHSO_4 ($c = 0,368 \text{ mol dm}^{-3}$) u CD_3CN pri 25°C . a) Spektri ^1H NMR prikupljeni tijekom titracije. b), c) Eksperimentalni (■) i izračunani (—) kemijski pomaci ureidnih protona kompleksa Na1^+ . Izračun je napravljen s aproksimacijom da je sav **1** prisutan u obliku nedjeljivog Na1^+ te da je jedini postojeći proces kompleksiranje Na1^+ s HSO_4^- (model 1 na slici 124). d) Distribucija spoja **1** i njegovih kompleksa s Na^+ i/ili HSO_4^- tijekom titracije, izračunana programom HySS primjenom cjelovitog modela (prikazanog u tablici 24 s $\log \beta(1\text{HSO}_4^-) = 1,74$ i $\log \beta(\text{Na1HSO}_4) = 9,14$). e) Simulacija distribucije slobodnih iona Na^+ i HSO_4^- korištenjem cjelovitog modela (tablica 24) te eksperimentalno određenog K_{SI} za NaHSO_4 (tablica 16). Rezultati simulacije pokazuju da je produkt koncentracija slobodnih Na^+ i HSO_4^- manji od K_{SI} . Razlika u vrijednostima K_{SI} određenima dvjema metodama (tablica 16) također je uzeta u obzir (debljina crvene linije).

UV titracija acetonitrilne otopine **1** i NaClO_4 ($n/n = 1$) s TBAHSO_4 izazvala je hiperkromne pomake u odgovarajućim spektrima (slika 133). Navedeni su pomaci objašnjeni razmatranjem svih relevantnih termodinamičkih ravnoteža (formiranje Na1^+ , 1HSO_4^- , NaHSO_4 (slin) i Na1HSO_4) te korištenjem karakterističnih spektara određenih za **1**, Na1^+ i 1HSO_4^- prema rezultatima UV titracija **1** s Na^+ (slika D36) i **1** s HSO_4^- (slika 48). Najkorisniji dio spektra bio je onaj prikupljen pri valnim duljinama $<278 \text{ nm}$, gdje se molarni apsorpcijski koeficijenti Na1^+

i Na1HSO_4 značajno razlikuju (slika 133c). Cjelovitim je termodinamičkim modelom (model 3 na slici 124) određena stvarna vrijednost sukcesivne stabilnosti kompleksa $[\text{Na1}]\text{HSO}_4$ (tablica 19). Tijekom optimizacije vrijednosti konstanti stabilnosti kompleksa, bilo je moguće odrediti i vrijednost konstante ionskog sparivanja za NaHSO_4 , a rezultat ($\log K = 4,3$) je bio u skladu s onima dobivenima neovisnim metodama (konduktometrija i ITC). Zanemarivanje ionskog sparivanja NaHSO_4 u modeliranju potonjih titracijskih podataka rezultiralo je smanjenjem vrijednosti $K([\text{Na1}]\text{HSO}_4)$ za 22 % (slika 124). Ova znatno veća promjena u vrijednosti stabilnosti ternarnog kompleksa (u usporedbi s Na1Cl), dobivena jednostavnijim u odnosu na cjeloviti model, očituje se i značajnim udjelima HSO_4^- i Na^+ prisutnih u obliku ionskog para tijekom titracije. Ti udjeli izračunani su pomoću potpunog modela ($\leq 8\% \text{HSO}_4^-$ i $\leq 30\% \text{Na}^+$, vidi sliku 133e,f). Primjena najjednostavnijeg termodinamičkog modela (model 1 na slici 124) za opisivanje spektrofotometrijske titracijske krivulje dobivene za sustav $\text{Na1}^+ + \text{HSO}_4^-$ rezultirala je vrijednošću 15 % manjom od one izračunane pomoću cjelovitog modela. Usporedbom razlika vrijednosti $K([\text{Na1}]A)$ određenih različitim razinama složenosti termodinamičkog modela vezanja u slučajevima $[\text{Na1}]\text{Cl}$ i $[\text{Na1}]\text{HSO}_4$, uočeno je kako navedene razlike nije bilo moguće lako predvidjeti niti izravno povezati s vrijednošću $K_{\text{IP}}(\text{NaA})$. Međutim, varijacija vrijednosti $K([\text{Na1}]\text{Cl})$ određenih različitim modelima bila je unutar granica tolerancije vrijednosti $K([\text{Na1}]\text{Cl})$ nametnutih rezultatima različitih metoda (UV, NMR). Mikrokalorimetrija nije bila pogodna metoda za istraživanje ovog sustava zbog velikih toplina razrjeđenja TBAHSO_4 .

Primjena potpunog modela vezanja (model 3 na slici 124) nije bila moguća u slučaju gore spomenute titracije NMR Na1^+ s HSO_4^- zbog kombinacije spore (za Na1^+) i brze (za HSO_4^- i $[\text{Na1}]\text{HSO}_4$) izmjene (slično kao što je opisano ranije za sustav $\text{Na1}^+ + \text{Cl}^-$). Međutim, poznavanje produkta topljivosti i konstante ionskog sparivanja za NaHSO_4 , zajedno s potpunim modelom vezanja dobivenim UV titracijama Na1^+ s HSO_4^- (tablica 24), omogućilo je izračun koncentracija slobodnih Na^+ i HSO_4^- iona tijekom NMR titracije. Time je osigurano da se unutar eksperimentalnih uvjeta korištenih za titraciju NMR ne događa taloženje NaHSO_4 (slika 132e) te je dobiven uvid u ispravnu specijaciju tijekom titracije (slika 132d), čime je ponovno opravdana vrijednost kvantitativnog poznavanja svih termodinamičkih ravnoteža prisutnih u promatranom sustavu.



Slika 133. UV spektrofotometrijska titracija Na1ClO_4 ($c = 2,02 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,2 \text{ mL}$) s TBAHSO_4 ($c = 0,101 \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN . $l = 1 \text{ cm}$; $\vartheta = 25 \text{ }^\circ\text{C}$. a) Spektri korigirani za razrjeđenje kompleksa Na1ClO_4 . b) Ovisnost apsorbancije pri 265 nm o omjeru $n(\text{TBAHSO}_4) / n(\text{Na1ClO}_4)$. ■ Eksperimentalno; — izračunano (primjenom cjelovitog modela prikazanog u tablici 24). c) Karakteristični UV spektri spoja **1** i njegovih kompleksa s Na^+ i/ili HSO_4^- . Distribucija kemijskih vrsta koje sadrže d) **1**, e) HSO_4^- i f) Na^+ tijekom titracije.

Tablica 24. Model korišten za opis UV spektrofotometrijskih titracijskih podataka prikazanih na slici 133. Vrijednosti dviju konstanti kompleksiranja su fiksirane, dok su preostale dvije utočnjavane tijekom modeliranja.

reaktanti	produkt	$\log \beta$	Fiksirano ili utočnjavano?
$\text{Na}^+ + \mathbf{1}$	$\text{Na}\mathbf{1}^+$	6,69	fiksirano
$\mathbf{1} + \text{HSO}_4^-$	$\mathbf{1}\text{HSO}_4^-$	1,72	fiksirano
$\text{Na}^+ + \text{HSO}_4^-$	NaHSO_4	4,3(1)	utočnjavano
$\text{Na}^+ + \mathbf{1} + \text{HSO}_4^-$	$\text{Na}\mathbf{1}\text{HSO}_4$	9,09(1)	utočnjavano

^a Nepouzdanost zadnje znamenke dana je u zagradama kao standardna pogreška aritmetičke sredine ($N = 3$).

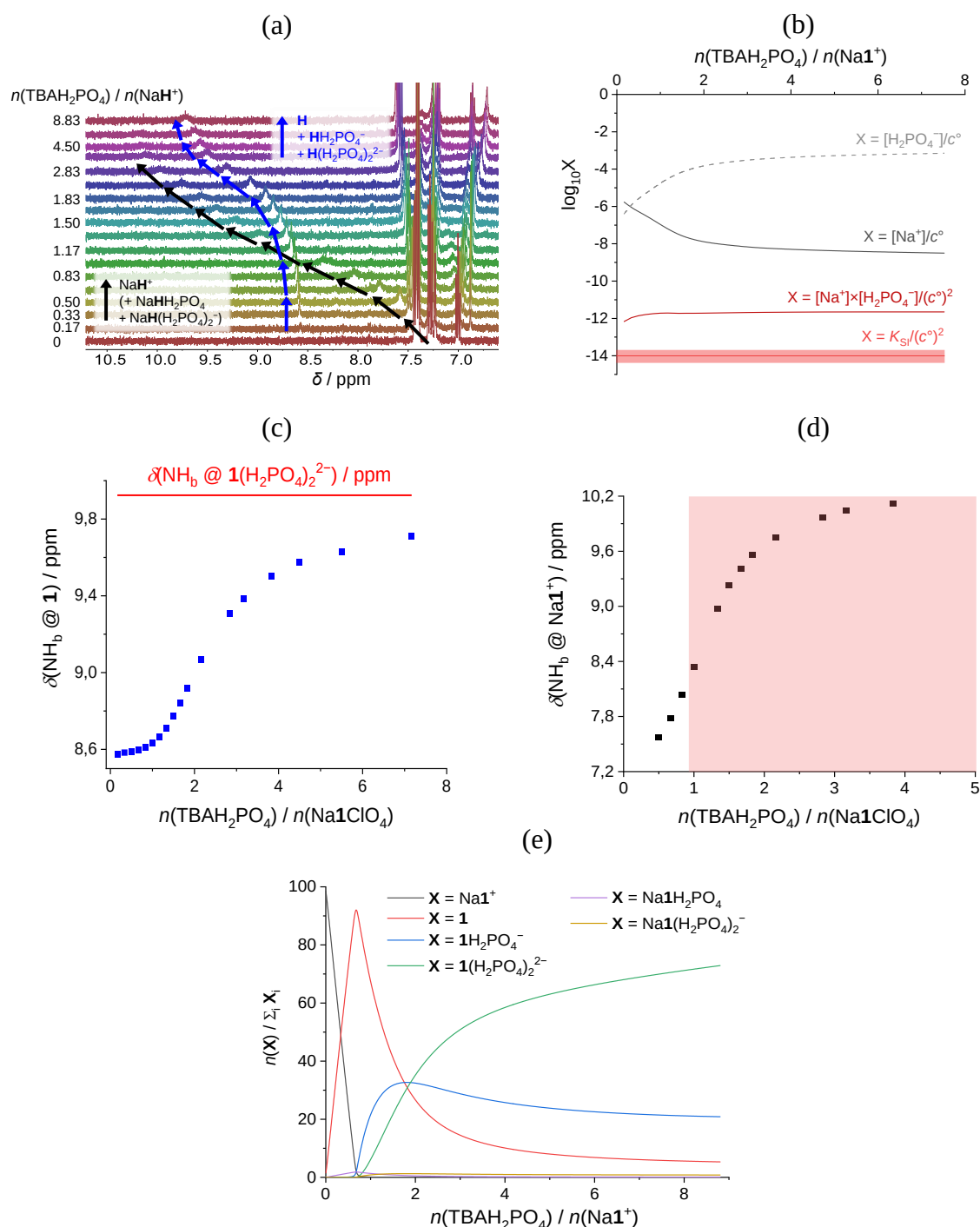
Natrijev dihidrogenfosfat

U svrhu istraživanja kooperativnog učinka kod vezanja NaH_2PO_4 na receptor **1**, napravljena je mikrokalorimetrijska titracija smjese **1** i NaClO_4 ($n/n = 1$) s TBAH_2PO_4 . Međutim, značajni endotermni toplinski efekti, prisutni sve do dodatka približno 1 ekvivalenta H_2PO_4^- (slika D49), sugerirali su da dolazi do precipitacije NaH_2PO_4 zajedno s egzotermnim vezanjem aniona na $\text{Na}\mathbf{1}^+$. Unatoč niskoj koncentraciji Na^+ korištenoj za ITC titraciju ($0,2 \text{ mmol dm}^{-3}$), precipitacija NaH_2PO_4 očito je bila dominantan proces zbog vrlo niske vrijednosti K_{SI} te vrlo visoke vrijednosti K_{IP} (tablica 18). Prema tome, kemijske ravnoteže u otopini **1**, NaClO_4 i TBAH_2PO_4 nije bilo moguće dataljnije termodinamički okarakterizirati mikrokalorimetrijski. Titracijom ^1H NMR otopine **1** i NaClO_4 ($n/n = 1$) s TBAH_2PO_4 (slika 134) u MeCN dobiven je dodatan uvid u vezanje H_2PO_4^- na kaliksaren **1**, prethodno kompleksiran natrijevim kationom. Ranije je spomenuto da je vezanje Na^+ na receptor **1** proces koji karakterizira spora izmjena (na NMR skali), što znači da su vidljiva dva skupa signala protona spoja **1** (slobodni **1** i kompleks $\text{Na}\mathbf{1}^+$). Na početku titracije NMR gotovo sav **1** bio je u obliku $\text{Na}\mathbf{1}^+$. Dodavanje H_2PO_4^- u otopinu $\text{Na}\mathbf{1}^+$ uzrokovalo je pomak signala ureidnih protona kompleksa $\text{Na}\mathbf{1}^+$ prema nižem polju i postupno smanjenje njihovih intenziteta (slika 134a). S druge strane, već pri dodatku 0,17 ekvivalenta titransa, pojavili su se signali ureidnih protona slobodnog kaliksarena, a daljnjim dodavanjem H_2PO_4^- njihov intenzitet je rastao uz povećanje kemijskog pomaka. U slučaju izostanka formiranja $\text{Na}\mathbf{1}(\text{H}_2\text{PO}_4)_x^{x-}$ ($x = 1$ i/ili 2) u posljednjem eksperimentu, očekivano bi bilo smanjenje intenziteta signala protona kompleksa $\text{Na}\mathbf{1}^+$ do dodatka približno jednog ekvivalenta H_2PO_4^- . Jednom kada bi količina dodanog H_2PO_4^- dosegla količinu Na^+ , zbog visokog $K_{\text{IP}}(\text{NaH}_2\text{PO}_4)$ i niskog $K_{\text{SI}}(\text{NaH}_2\text{PO}_4)$, očekivano je da sav Na^+ napusti kaliksaren **1** i precipitira u obliku soli NaH_2PO_4 . U tom slučaju, dakle, ne bi trebalo biti perturbacija u kemijskom pomaku protona $\text{Na}\mathbf{1}^+$, i nakon otprilike 1 ekvivalenta dodanog H_2PO_4^- , signali protona kompleksa $\text{Na}\mathbf{1}^+$ trebali bi nestati. Međutim, dobiveni eksperimentalni rezultati

nedvojbeno su opovrgnuli gore izloženu hipotezu. Naime, signali ureidnih protona kompleksa Na1^+ bili su vidljivi sve do dodavanja 4 ekvivalenata H_2PO_4^- te se značajno promijenio njihov kemijski pomak (~ 3 ppm). S druge strane, signali ureidnih protona koji pripadaju slobodnom kaliksarenu, pomaknuli su se prema vrijednosti koja je ranije izmjerena za kompleks $\mathbf{1}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2^{2-}$ (slika 134c). Navedeni nalazi nedvosmisleno ukazuju na to da su tijekom titracije prisutni i precipitacija NaH_2PO_4 te formiranje kompleksa $\mathbf{1}\text{H}_2\text{PO}_4^-$ i $\mathbf{1}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2^{2-}$, kao i formiranje ternarnog kompleksa $\text{Na}\mathbf{1}\text{H}_2\text{PO}_4$ i vjerojatno kompleksa $\text{Na}\mathbf{1}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2^-$. Kombinacija ravnoteža koje se odvijaju pri sporim i brzim izmjenama, zajedno s procesom precipitacije, onemogućila je potpunu kvantitativnu karakterizaciju tih procesa. Ipak, titracijska krivulja modelirana je sustavom ravnoteža, pri čemu je uključena kooperativnost pri vezanju NaH_2PO_4 na $\mathbf{1}$ za približno 1,5 ($\text{Na}\mathbf{1}\text{A}$) i 2 ($\text{Na}\mathbf{1}\text{A}_2$) reda veličine (tablica 25). Primijećeno je da bi čak i s ovako značajnim vrijednostima kooperativnosti, precipitacija NaH_2PO_4 bila dominantna, a signali protona Na1^+ trebali bi nestati nakon dodatka 1 ekvivalenta H_2PO_4^- (crveno područje na slici 134d, prema izračunanoj specijaciji (slika 134e)). Moguće je stoga zaključiti da: 1) precipitacija NaH_2PO_4 je spor proces, i/ili 2) Na^+ inducirana kooperativnost u vezanju H_2PO_4^- na $\mathbf{1}$ značajno je veća od one opažene za Cl^- i HSO_4^- .

Tablica 25. Model korišten za izračun distribucije kemijskih vrsta tijekom titracije NMR prikazane na slikama 133 i 134.

reaktanti	produkt	$\log \beta$
$\text{Na}^+(\text{sln}) + \text{H}_2\text{PO}_4^-(\text{sln})$	$\text{NaH}_2\text{PO}_4(\text{sln})$	8,1
$\text{Na}^+(\text{sln}) + \mathbf{1}(\text{sln})$	$\text{Na}\mathbf{1}^+(\text{sln})$	6,69
$\text{H}_2\text{PO}_4^-(\text{sln}) + \text{H}_2\text{PO}_4^-(\text{sln})$	$(\text{H}_2\text{PO}_4)_2^{2-}(\text{sln})$	3,38
$\mathbf{1}(\text{sln}) + \text{H}_2\text{PO}_4^-(\text{sln})$	$\mathbf{1}\text{H}_2\text{PO}_4^-(\text{sln})$	3,71
$\mathbf{1}(\text{sln}) + 2\text{H}_2\text{PO}_4^-(\text{sln})$	$\mathbf{1}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2^{2-}(\text{sln})$	7,37
$\text{Na}\mathbf{1}^+(\text{sln}) + \text{H}_2\text{PO}_4^-(\text{sln})$	$\text{Na}\mathbf{1}\text{H}_2\text{PO}_4(\text{sln})$	12
$\text{Na}\mathbf{1}^+(\text{sln}) + 2\text{H}_2\text{PO}_4^-(\text{sln})$	$\text{Na}\mathbf{1}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2^-(\text{sln})$	16

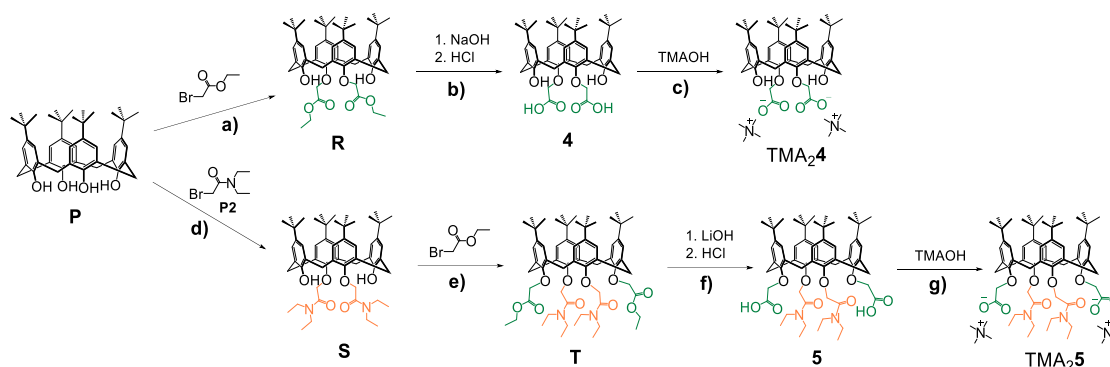


Slika 134. Titracija ^1H NMR kompleksa Na1ClO_4 ($c = 8,97 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 490 \mu\text{L}$) s TBAH_2PO_4 ($c = 1,46 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u CD_3CN pri 25°C . a) Spektri ^1H NMR prikupljeni tijekom titracije. b) Simulacija distribucije slobodnih iona Na^+ i H_2PO_4^- korištenjem cjelovitog modela (tablica 25) te eksperimentalno određenog K_{SI} za NaH_2PO_4 (tablica 18). Rezultati simulacije pokazuju da je produkt koncentracija slobodnih Na^+ i H_2PO_4^- veći od K_{SI} . Razlika u vrijednostima K_{SI} određenima dvjema metodama (tablica 18) također je uzeta u obzir (debljina crvene linije). c), d) Kemijski pomaci ureidnih protona kaliksarena $\mathbf{1}$ i kompleksa Na1^+ . e) Distribucija kemijskih vrsta koje sadrže receptor $\mathbf{1}$ tijekom titracije u slučaju prilično velike kooperativnosti pri vezanju Cl^- na Na1^+ (model zapisan u tablici 25).

4.3. Reakcije heterodimerizacije

4.3.1. Sinteza karboksilatnih kaliksarena

Sinteza kiselina **4** i **5** provedena je prema modificiranim postupcima iz literature, kako je opisano u Eksperimentalnom dijelu.^{234,235,244,245}



Shema 5. Sinteza diacetato-kaliks[4]arena **4**²⁻ i **5**²⁻. Uvjeti i iskorištenja: a) K₂CO₃, suhi MeCN, refluks, 24 h (57 %), b) EtOH, refluks, 2 dana (77 %), c) MeOH, 25 °C, trenutno (95 %), d) K₂CO₃, suhi MeCN, refluks, 2 dana (52 %), e) Na₂CO₃, suhi MeCN, refluks, 3 dana (43 %), f) MeOH, 25 °C, 4 dana (48 %), g) MeOH, 25 °C, trenutno (100 %).

Pretvorbom nefunkcionaliziranih kaliksarena u anione bavili su se Harrowfield i suradnici.²⁸⁶ Pritom su koristili otopine tetraalkilamonijevih hidroksida u metanolu za pripravu kaliksarenskih soli s ciljem istraživanja uključivanja tih glomaznih kationa u kaliksarenske anione u otopini i čvrstom stanju. U ovom istraživanju primijenjena je slična metoda za pripremu kaliksarenskih diacetata korištenjem tetrametilamonijevog hidroksida (TMAOH) kao baze. Dva molarna ekvivalenta TMAOH dodana su kaliksarenskoj dikiselini u obliku potenciometrijski standardizirane metanolne otopine. Obje soli izolirane su kao krutine, a sadržaj vode u njima određen je termogravimetrijskom analizom (TGA). Dobiveni su kristali trihidratne tetrametilamonijeve soli spoja **4**, a njezina struktura određena je metodom SCXRD, čime je potvrđena molekulska struktura spoja **4**. Detalji priprave i analize kaliksarenskih soli navedeni su u Eksperimentalnom dijelu.

4.3.2. Vezanje ureidnih kaliksarena s karboksilatnim kaliksarenima (heterodimerizacija)

Vezanje kaliksarenskog dianiona **4**²⁻ na molekulu domaćina **2** prvo je ispitano pomoću spektroskopije ¹H NMR. Promjene kemijskih pomaka ureidnih protona tijekom titracije spoja **2** s **4**²⁻ (slika 135, tablica D39) kvalitativno su nalikovale onima zabilježenima za kompleks

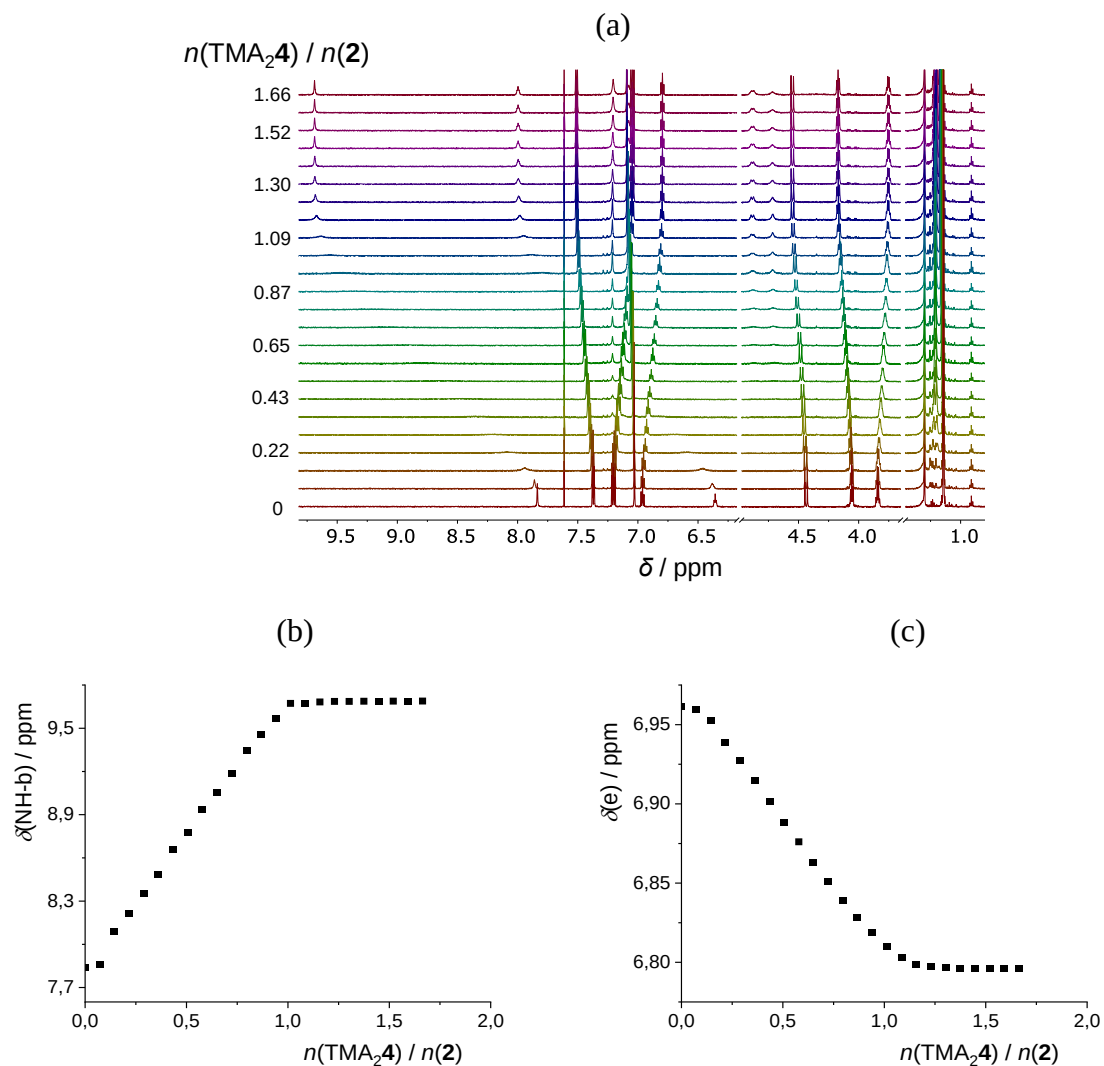
$2 \cdot \text{AcO}^-$, što je ukazalo na stvaranje kompleksa omjera 1:1. Oštriji lom opažen na titracijskoj krivulji sustava ($2 + 4^{2-}$) uputio je na jače vezanje dvaju navedenih komplementarnih kaliksarena u usporedbi s vezanjem AcO^- na kaliksaren **2** (slika 135b naspram slike 82b). Osim toga, vrijednosti promjena kemijskih pomaka za ureidne protone povezane s formiranjem $2 \cdot 4^{2-}$ bile su gotovo dvostruko veće od onih opaženih za $2 \cdot \text{AcO}^-$, što je impliciralo da obje acetatne skupine kaliksarena 4^{2-} sudjeluju u „rukovanju” s ureidnim skupinama na spoju **2**. Visoka konstanta stabilnosti kompleksa $2 \cdot 4^{2-}$ određena je analizom podataka prikupljenih odgovarajućom UV spektrofotometrijskom titracijom (slika 136, tablica 26). Radi potvrde rezultata stabilnosti kompleksa $2 \cdot 4^{2-}$, provedena je kompeticijska ITC titracija (slika 137) korištenjem kompleksa $2 \cdot \text{Cl}^-$, koji je izabran na temelju relativno visoke stabilnosti ($\log K = 3,92$, poglavlje 4.1.3). Ovim pristupom dobivena je pouzdana vrijednost konstante stabilnosti za $2 \cdot 4^{2-}$ ($\log K = 7,66$). Također, ujedno je utvrđena i dominacija entalpijskog doprinosa reakcijskoj Gibbsovoj energiji za proces asocijacije spojeva **2** i 4^{2-} ($\Delta_r H^\circ = -44,3 \text{ kJ mol}^{-1}$), što ukazuje na značaj energijski povoljnog stvaranja vodikovih veza između ureidnih i acetatnih skupina. Zanimljivo je primijetiti kako je, slično slučaju $2 \cdot \text{AcO}^-$, slabija solvatacija kompleksa $2 \cdot 4^{2-}$ u usporedbi s njegovim pojedinačnim komponentama rezultirala zanemarivom reakcijskom entropijom.

Tablica 26. Termodinamički parametri formiranja kaliksarenskih heterodimera temeljenih na nekovalentnoj interakciji urea-karboksilat u MeCN pri 25 °C.^a

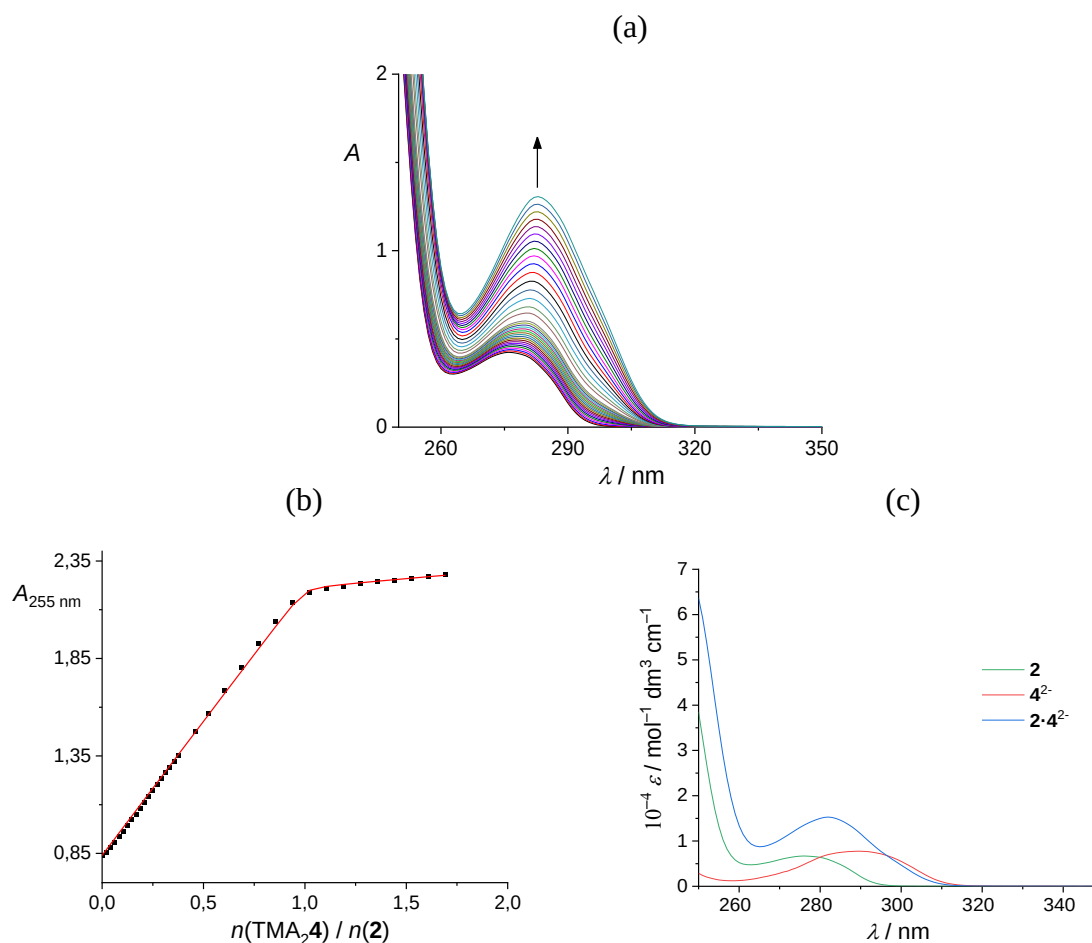
dimer	log <i>K</i>			$\Delta_r H^\circ /$ kJ mol ⁻¹	$\Delta_r S^\circ /$ J mol ⁻¹ K ⁻¹
	¹ H NMR	UV	ITC		
2 · 4 ²⁻	>6	7,48(6)	7,66(1)	-44,3(5)	-2(2)
2 · 5 ²⁻	>5	5,74(1)	5,72(2)	-37,5(6)	-16(2)
1 · 4 ²⁻	3,46(1)	3,53(4)	4,1(1)	-6(1)	57(6)
1 · 5 ²⁻	2,43(1)	2,80(3)	— ^b	— ^b	— ^b

^a Nepouzdanost zadnje znamenke dana je u zagradama kao standardna pogreška aritmetičke sredine ($N = 3$ ili 4), ili kao standardna devijacija u slučaju titracija ¹H NMR.

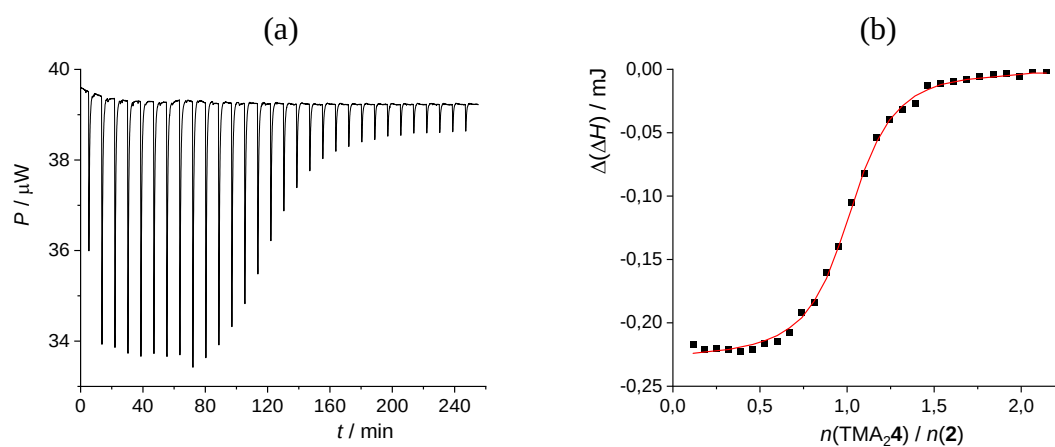
^b Detektirano je egzotermno vezanje, ali termodinamičke parametre nije bilo moguće pouzdano odrediti.

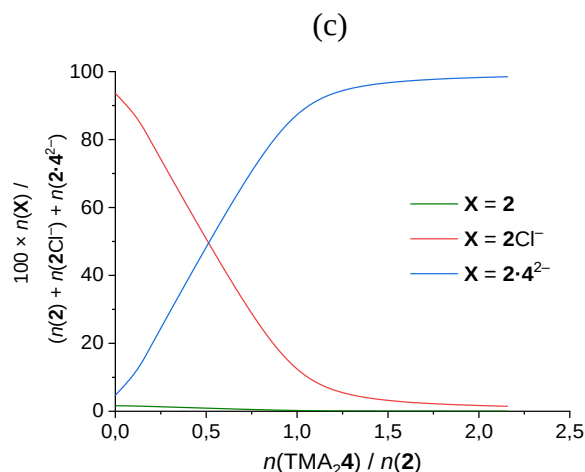


Slika 135. a) Titracija ^1H NMR kaliksarena **2** ($c = 6,82 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 500 \mu\text{L}$) s $\text{TMA}_2\mathbf{4}$ ($c = 6,82 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) u CD_3CN pri 25°C . b), c) Kemijski pomaci odabranih protona spoja **2**. Vrijednost konstante asocijacije za $\mathbf{2} \cdot \mathbf{4}^{2-}$ bila je prevelika za evaluaciju ovom metodom.



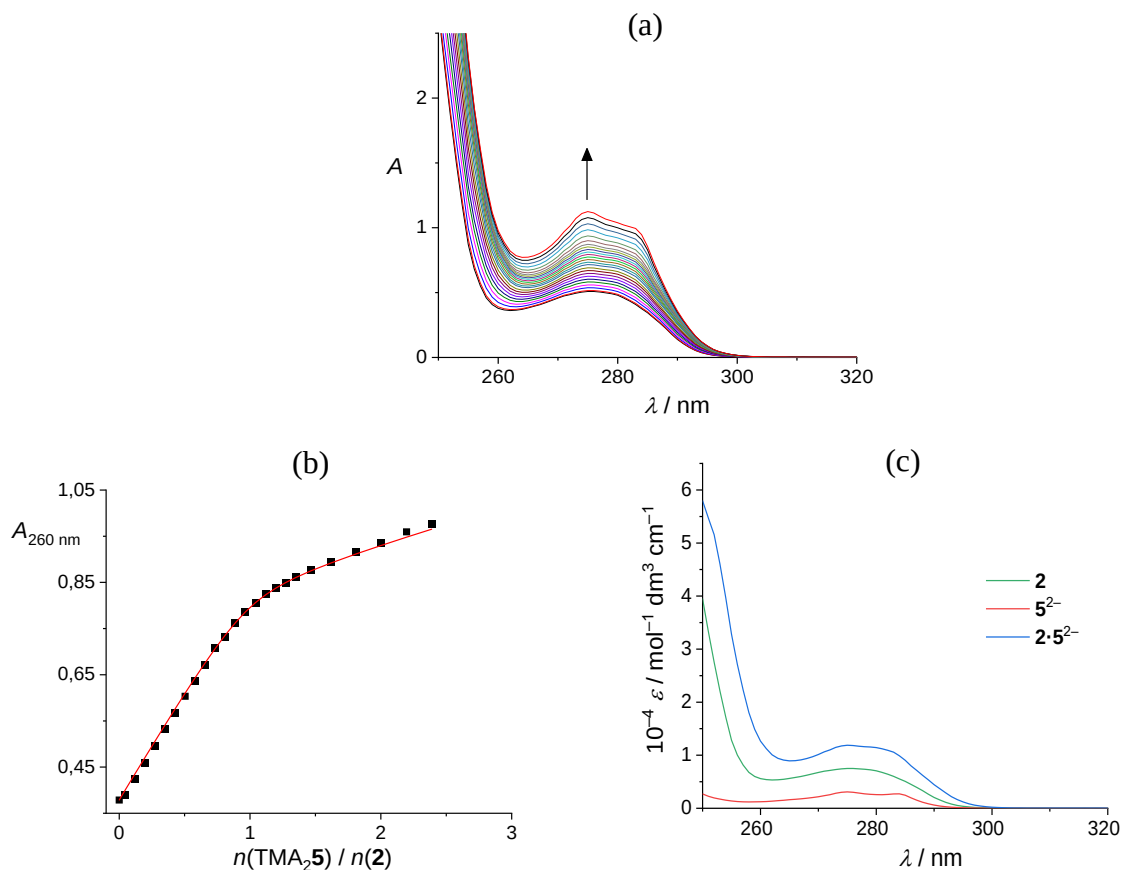
Slika 136. UV spektrofotometrijska titracija spoja **2** ($c = 6,33 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,3 \text{ mL}$) s TMA₂4 ($c = 6,09 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN. $l = 1 \text{ cm}$; $\vartheta = 25^\circ \text{C}$. a) Spektri korigirani za razrjeđenje spoja **2**. b) Ovisnost apsorbancije pri 255 nm o omjeru $n(\text{TMA}_2\text{4}) / n(\text{2})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano. c) Karakteristični UV spektri spojeva **2** i 4²⁻ (nezavisno izračunani iz spektara otopina individualnih komponenti poznatih koncentracija: $6,33 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ i $1,01 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) i kompleksa kaliksarena **2** s 4²⁻.



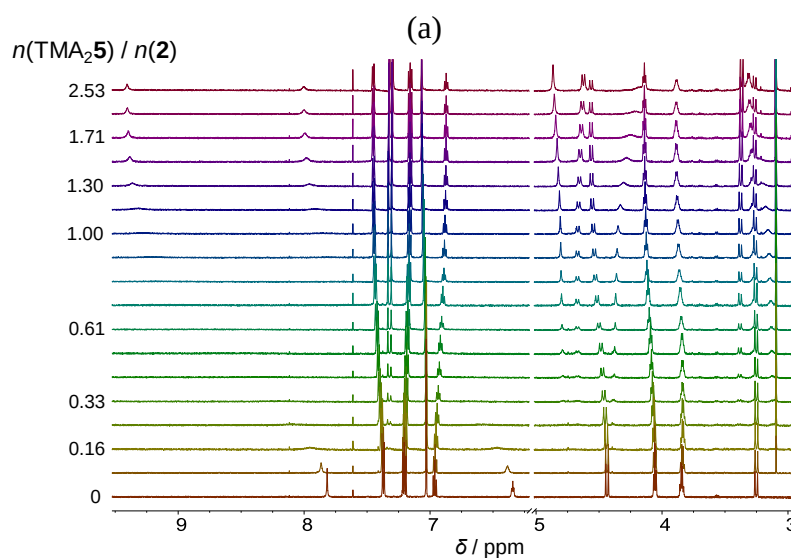


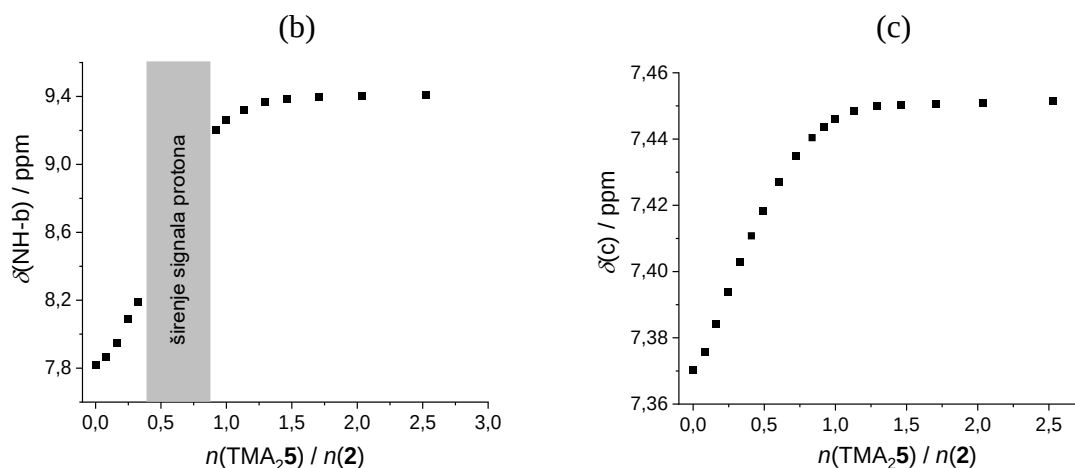
Slika 137. a) Mikrokolorimetrijska titracija spoja **2** ($c = 5,65 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,425 \text{ mL}$; zasićenog s TEACl: $c = 6,91 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, $\log K = 3,92(1)$, $\Delta_r H^\circ = -12,1(1) \text{ kJ mol}^{-1}$) s $\text{TMA}_2\mathbf{4}$ ($c = 1,01 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN pri 25°C . b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o omjeru $n(\text{TMA}_2\mathbf{4}) / n(\mathbf{2})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano. c) Distribucija spoja **2** i njegovih kompleksa s kloridom i diacetatnim kaliksarenom $\mathbf{4}^{2-}$.

Afinitet kaliksarenskog diacetata $\mathbf{5}^{2-}$ za interakciju sa spojem **2** značajno je smanjen u odnosu na afinitet njegovog analoga $\mathbf{4}^{2-}$ (slike 138–140, tablica 26). Navedeno smanjenje jakosti kompleksiranja očituje se u manje povoljnim entalpijskim i entropijskim doprinosima, što je vjerojatno posljedica steričkih smetnji uzrokovanih tercijarnim amidnim funkcionalnim skupinama u kaliksarenskom anionu $\mathbf{5}^{2-}$. Vrlo vjerojatno te skupine sterički ometaju stvaranje vodikovih veza između acetatnih i ureidnih skupina. Unatoč tim izazovima, stabilnost kompleksa $\mathbf{2} \cdot \mathbf{5}^{2-}$ u acetonitrilu ostaje relativno visoka, s vrijednošću $\log K = 5,73$, što rezultira gotovo kvantitativnim vezanjem dvaju kaliksarena u acetonitrilu, čak i pri relativno niskim koncentracijama.

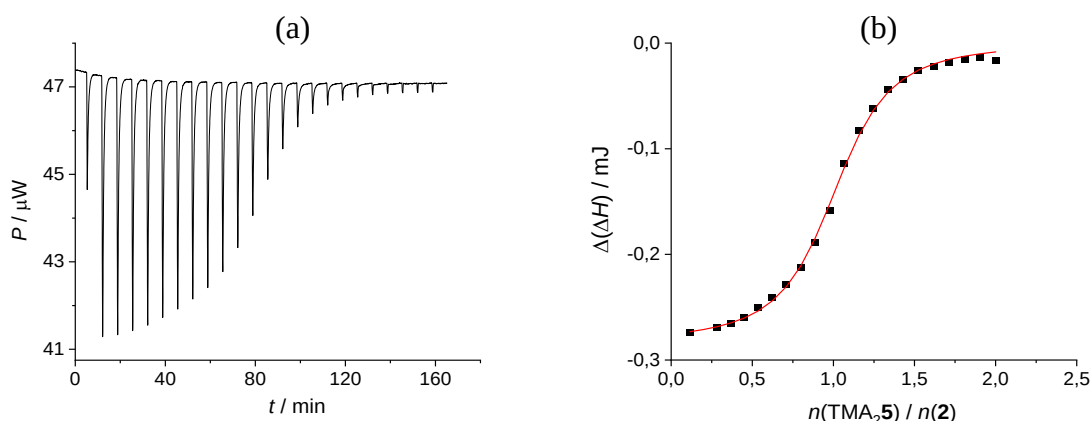


Slika 138. UV spektrofotometrijska titracija spoja **2** ($c = 6,78 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,3 \text{ mL}$) s $\text{TMA}_2\text{5}$ ($c = 6,00 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN. $l = 1 \text{ cm}$; $\vartheta = 25^\circ \text{C}$. a) Spektri korigirani za razrjeđenje spoja **2**. b) Ovisnost apsorbancije pri 260 nm o omjeru $n(\text{TMA}_2\text{5}) / n(\text{2})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano. c) Karakteristični UV spektri spojeva **2** i 5^{2-} (nezavisno izračunani iz spektara otopina individualnih komponenti poznatih koncentracija: $6,78 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ i $1,82 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) i kompleksa kaliksarena **2** s 5^{2-} (određen na temelju rezultata ovog eksperimenta).





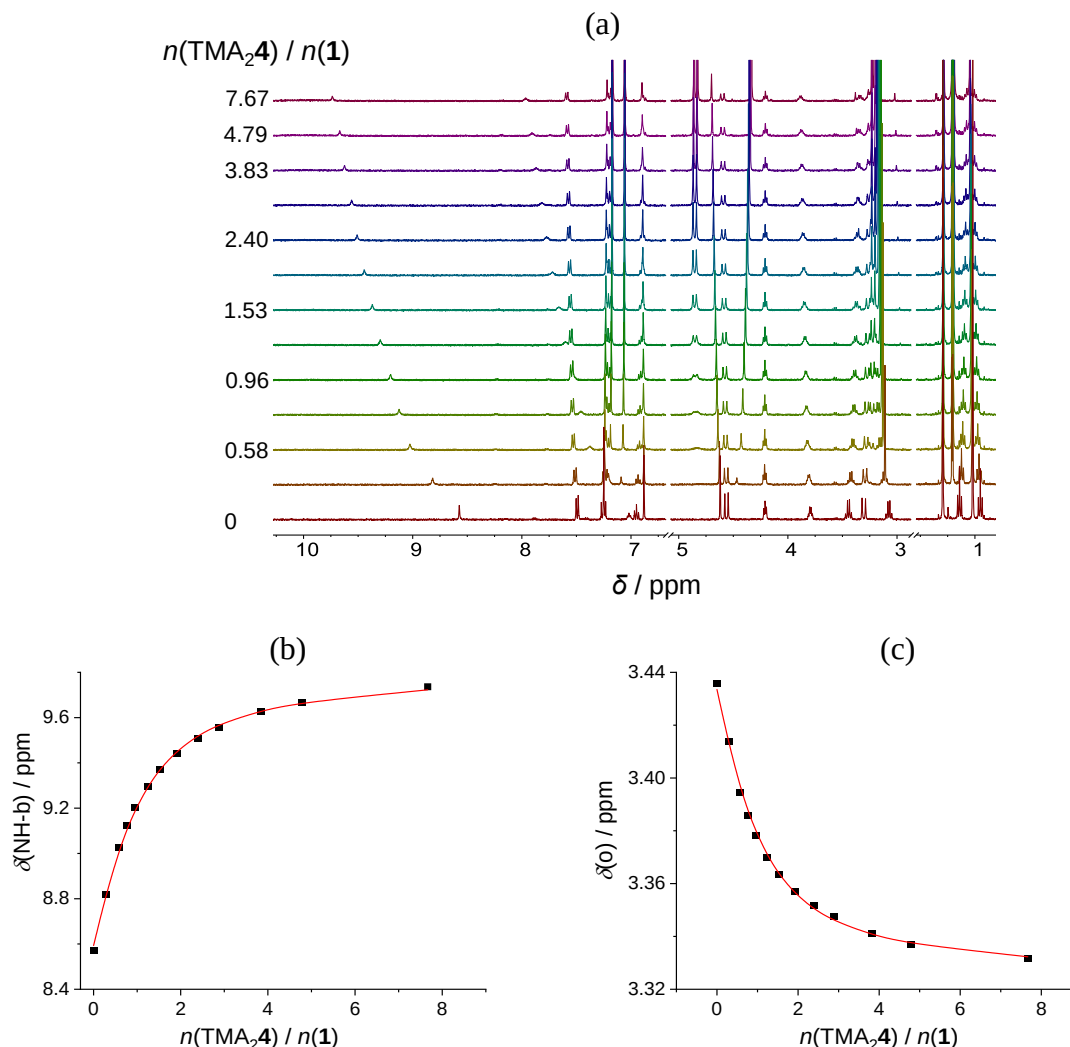
Slika 139. a) Titracija ^1H NMR kaliksarena **2** ($c = 6,13 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 500 \text{ }\mu\text{L}$) s $\text{TMA}_2\text{5}$ ($c = 5,02 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) u CD_3CN pri 25°C . b), c) Kemijski pomaci odabranih protona spoja **2**. Vrijednost konstante asocijacije za $2 \cdot 5^{2-}$ bila je prevelika za evaluaciju ovom metodom.



Slika 140. a) Mikrokolorimetrijska titracija spoja **2** ($c = 6,52 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,425 \text{ mL}$) s $\text{TMA}_2\text{5}$ ($c = 6,32 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN pri 25°C . b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o omjeru $n(\text{TMA}_2\text{5}) / n(\text{2})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano.

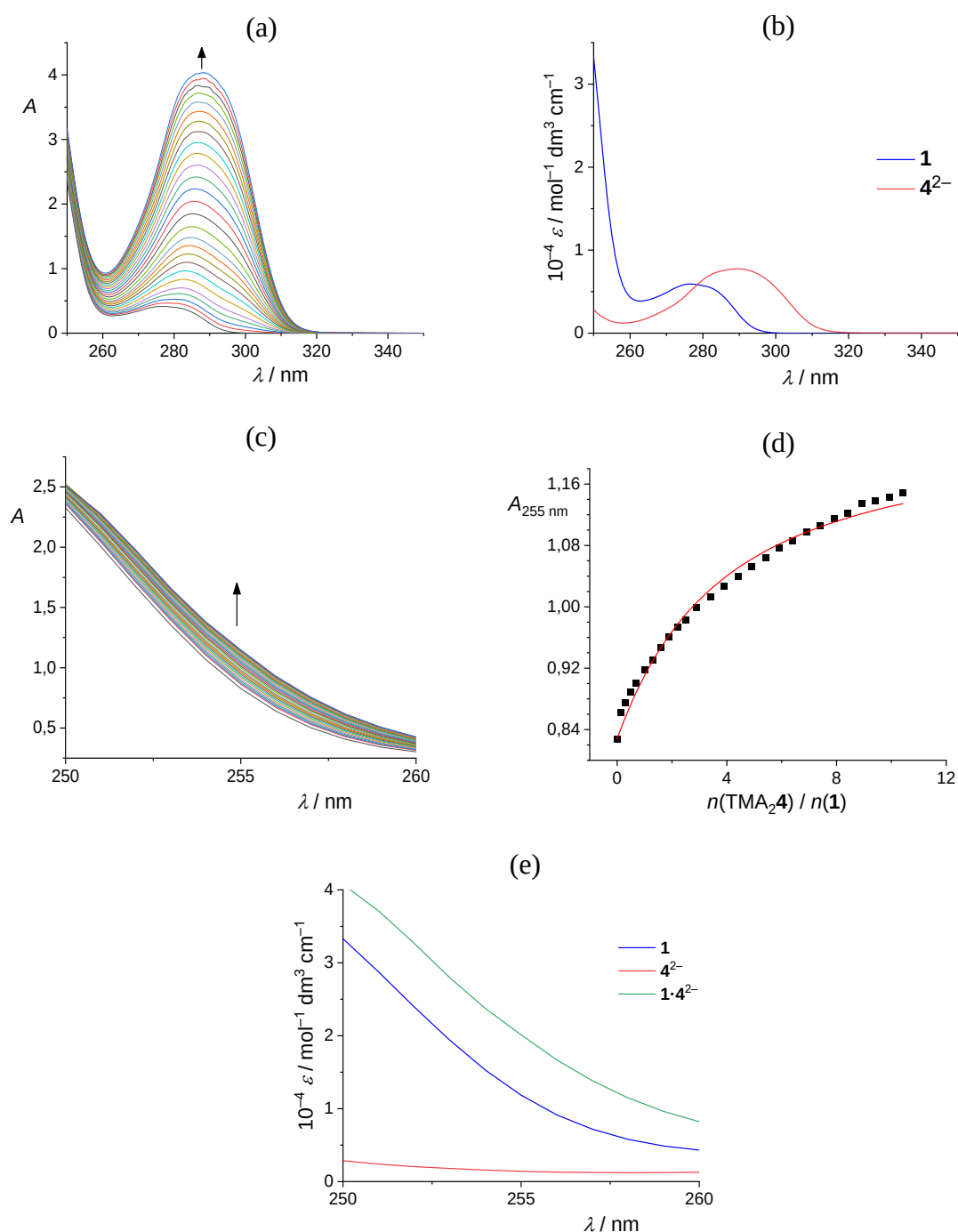
Rezultati ^1H NMR (slika 141), UV spektrofotometrijskih (slika 142) i mikrokolorimetrijskih (slika 143) titracija receptora **1** s kaliksarenskim anionom 4^{2-} otkrili su stehiometriju vezanja 1:1, uz konstantu asocijacije $\log K \approx 3,5$. Ovo otkriće naglašava značajnu razliku u stabilnosti heterodimera koje dva proučavana ureidna derivata kaliksarena stvaraju s diacetatnim kaliksarenom 4^{2-} . Faktor razlike u odgovarajućim konstantama stabilnosti ($2 \cdot 4^{2-}$ u odnosu na $1 \cdot 4^{2-}$) od približno 10^4 ukazuje na broj ureidnih skupina kao glavni čimbenik koji utječe na stabilnost heterodimera. Iako je strukturni utjecaj karboksilatnog kaliksarena na stabilnost supramolekulskog kompleksa znatno manji ($K(2 \cdot 4^{2-}) / K(2 \cdot 5^{2-}) \approx 10^2$), rezultati ukazuju na nepovoljan utjecaj N,N -dietilamidnih skupina u diacetatnim kaliksarenima na vezanje dvaju komplementarnih kaliksarena (tablica 26). Sličan trend uočen je i nakon izvedbe titracija

kaliksarena **1** s 5^{2-} (slike 144, 145 i D50). Naime, stabilnost kompleksa $1 \cdot 5^{2-}$ (2 ureidne skupine) pokazala se 1000 puta manjom od stabilnosti kompleksa $2 \cdot 5^{2-}$ (4 ureidne skupine) i 10 puta manjom od stabilnosti kompleksa $1 \cdot 4^{2-}$ (odsustvo *N,N*-dietilamidnih skupina).

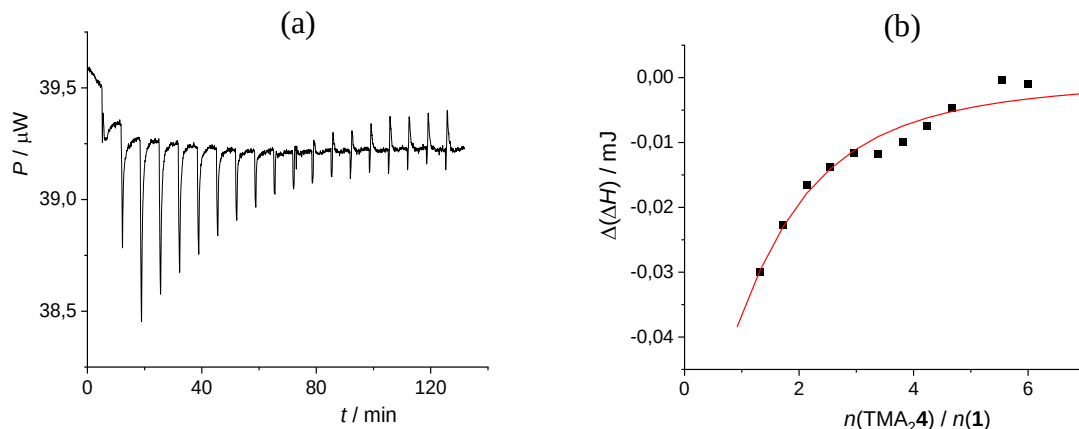


Slika 141. a) Titracija ^1H NMR kaliksarena **1** ($c = 6,83 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 500 \text{ }\mu\text{L}$) s $\text{TMA}_2\text{4}$ ($c = 6,54 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u CD_3CN pri $25 \text{ }^\circ\text{C}$. b), c) Eksperimentalni (■) i izračunani (—) kemijski pomaci odabranih protona spoja **1**.

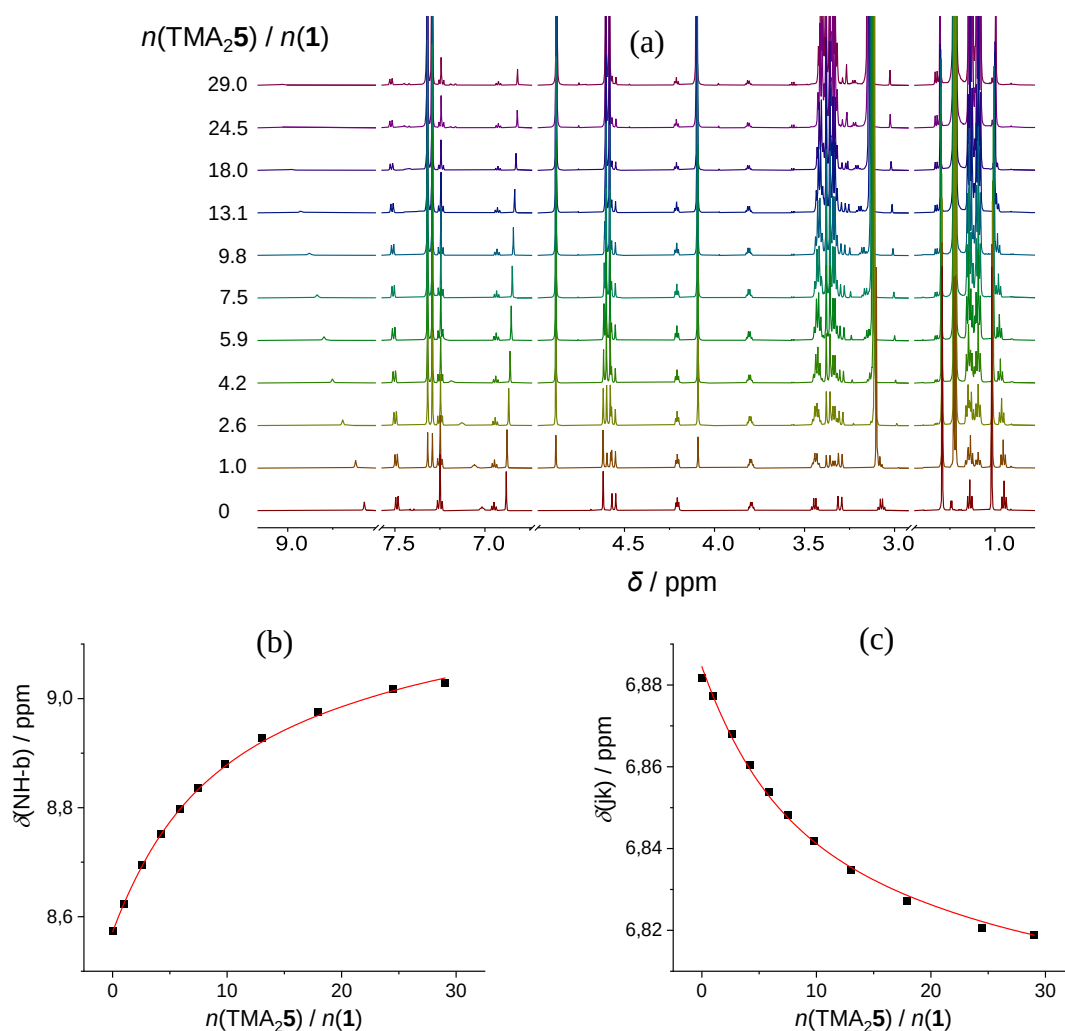
Od rezultata dobivenih mikrikalorimetrijskim pokusima vrijedi također istaknuti da je formiranje heterodimera $1 \cdot 4^{2-}$ uglavnom entropijski kontrolirano ($T \cdot \Delta_r S^\circ = 17 \text{ kJ mol}^{-1}$), za razliku od $2 \cdot 4^{2-}$ i $2 \cdot 5^{2-}$, kod kojih je entalpijski doprinos reakcijskoj Gibbsovoj energiji dominantan.



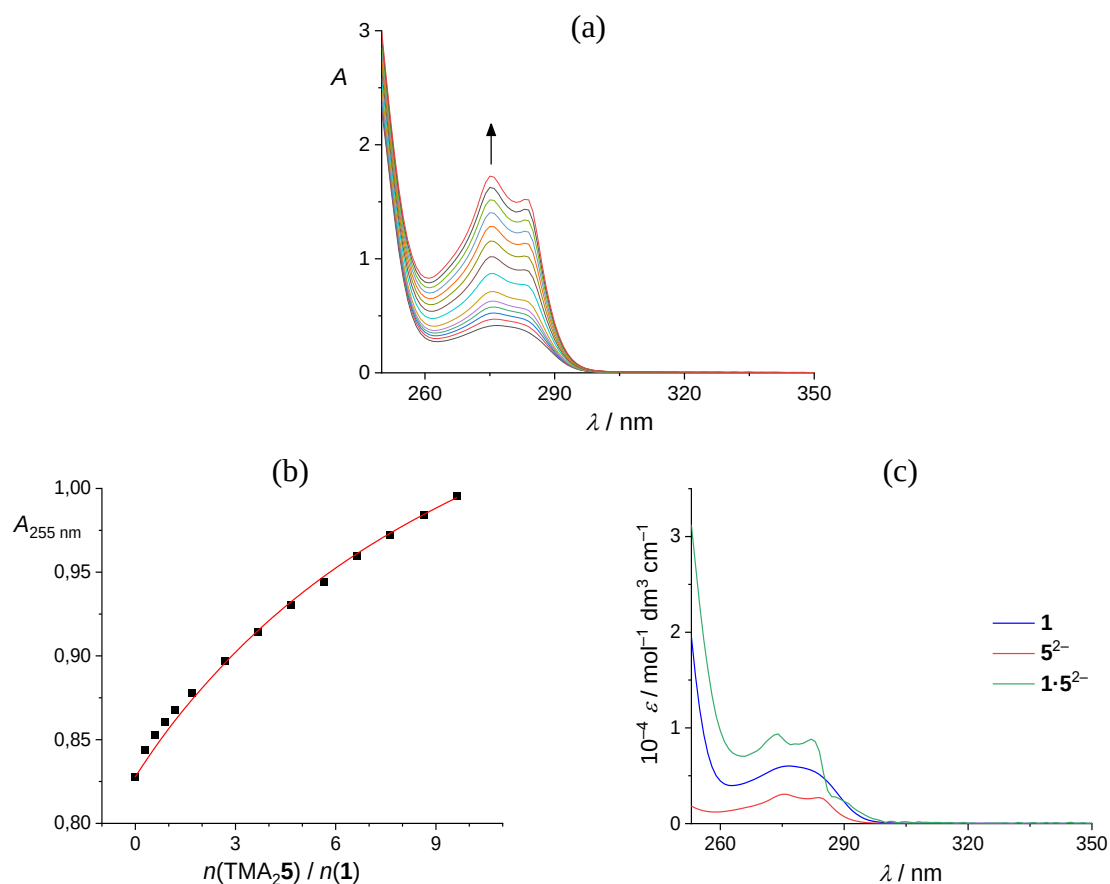
Slika 142. UV spektrofotometrijska titracija spoja **1** ($c = 6,99 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,3 \text{ mL}$) s TMA₂**4** ($c = 1,61 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN. $l = 1 \text{ cm}$; $\vartheta = 25 \text{ }^\circ\text{C}$. a) Sirovi spektri. b) Karakteristični UV spektri spojeva **1** i 4^{2-} (nezavisno izračunani iz spektara otopina individualnih komponenti poznatih koncentracija: $6,99 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ i $1,82 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$). c) Spektri korigirani za apsorbanciju 4^{2-} te za razrjeđenje **1** u području valnih duljina pogodnom za izračun konstante stabilnosti dimera **1**· 4^{2-} . d) Ovisnost apsorpcije pri 255 nm (korigirane za apsorbanciju 4^{2-} te za razrjeđenje **1**) o omjeru $n(\text{TMA}_2\text{4}) / n(\text{1})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano. e) Karakteristični UV spektri spojeva **1** i 4^{2-} te kompleksa **1**· 4^{2-} u području valnih duljina korištenom za modeliranje titracijske krivulje.



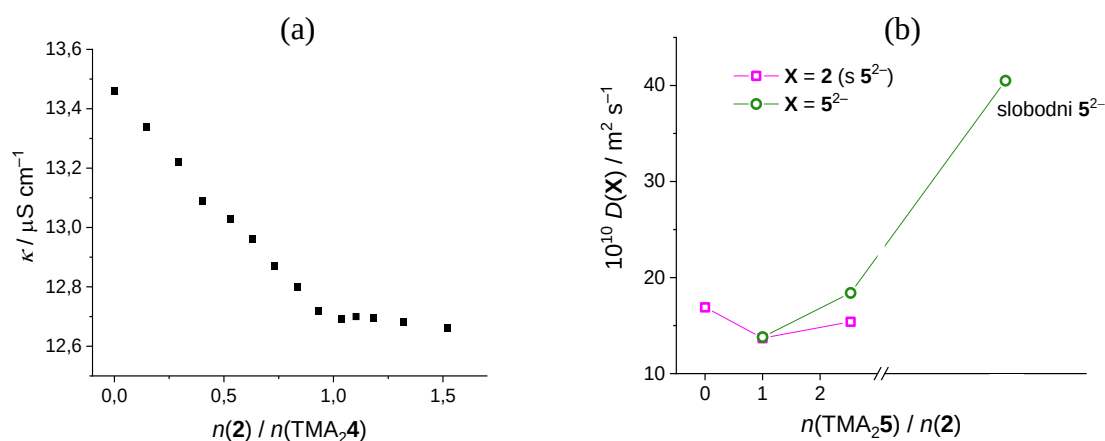
Slika 143. a) Mikrokaloimetrijska titracija spoja **1** ($c = 5,02 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,425 \text{ mL}$) s TMA_24 ($c = 1,85 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN pri 25°C . b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o omjeru $n(\text{TMA}_24) / n(1)$. ■ Eksperimentalno; — izračunano.



Slika 144. a) Titracija ^1H NMR kaliksarena **1** ($c = 2,57 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 500 \mu\text{L}$) s TMA_25 ($c = 8,38 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u CD_3CN pri 25°C . b), c) Eksperimentalni (■) i izračunani (—) kemijski pomaci odabranih protona spoja **1**.

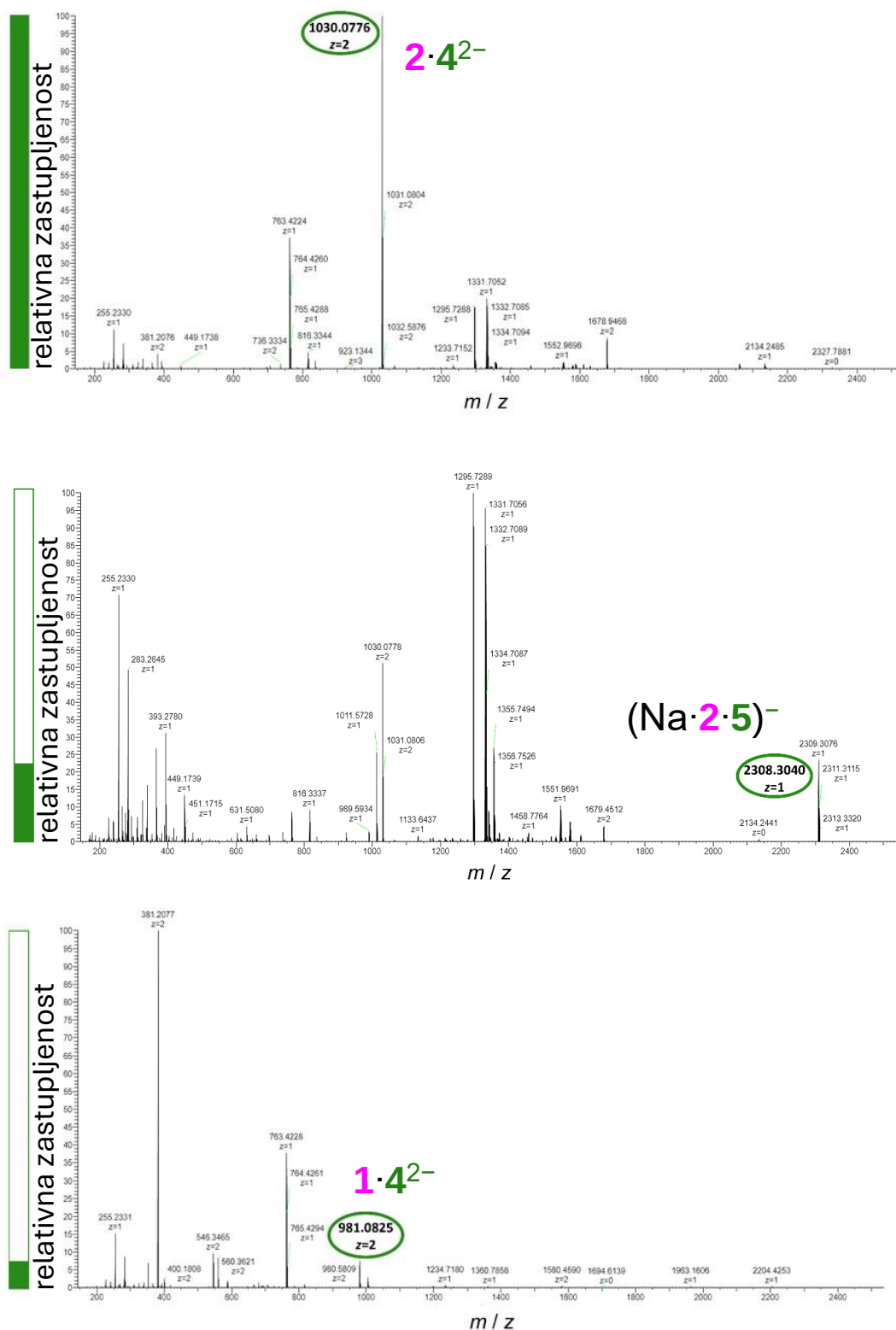


Slika 145. UV spektrofotometrijska titracija spoja **1** ($c = 6,89 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,3 \text{ mL}$) s TMA_25 ($c = 1,57 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN . $l = 1 \text{ cm}$; $\vartheta = 25^\circ \text{C}$. a) Sirovi spektri. b) Ovisnost apsorbancije pri 255 nm (korigirane za apsorbanciju 5^{2-} te za razrjeđenje **1**) o omjeru $n(\text{TMA}_25) / n(1)$. ■ Eksperimentalno; — izračunano. c) Karakteristični UV spektri spojeva **1** i 5^{2-} (nezavisno izračunanih iz spektara otopina individualnih komponenti poznatih koncentracija: $6,89 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ i $3,25 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) te kompleksa $1 \cdot 5^{2-}$ u području valnih duljina korištenom za modeliranje titracijske krivulje.



Slika 146. a) Konduktometrijska *batch*-titracija TMA_24 ($c = 5,04 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) s **2** ($c_1 = 0 \text{ mol dm}^{-3}$, $c_{14} = 7,57 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) u CH_3CN ($V = 10 \text{ mL}$) pri 25°C . b) Difuzijski koeficijenti kaliksarena **2** i 5^{2-} u otopinama pri različitim množinskim omjerima.

Nekoliko dodatnih tehnika korišteno je za prikupljanje dodatnih dokaza o formiranju heterodimera između ispitivanih ureidnih i diacetatnih kaliksarena. Konduktometrijska titracija TMA₂**4** s **2** (slika 146a) nedvosmisleno je potvrdila 1:1 stehiometriju nastalog kompleksa. Usprkos ograničenoj topljivosti spoja **2**, koja je nametnula mjerenja niskih električnih provodnosti, ostvareni su pouzdani konduktometrijski rezultati. Nadalje, istraživani kaliksarenski heterodimeri (osim **1**·**5**²⁻) također su identificirani spektrometrijom mase. Pritom su analizirane otopine koje su sadržavale dva komplementarna kaliksarena u ekvimolarnim količinama (slika 147). Relativne zastupljenosti pikova koji su odgovarali heterodimerima bile su u korelaciji s njihovim konstantama stabilnosti prethodno određenima pomoću UV, NMR i ITC titracija. Osim toga, spektroskopijom DOSY-NMR potvrđeno je formiranje heterodimera u sustavu **2** + **5**²⁻. Naime, za signale protona obiju komponenti heterodimera zabilježeno je smanjenje difuzijskih koeficijenata vrsti koje sadrže te podjedinice kada su spojevi pomiješani u ekvimolarnom omjeru, u odnosu na difuzijske koeficijente tih spojeva u zasebnim otopinama (slika 146b). Navedeno je opažanje očekivano zbog većih dimenzija formiranog heterodimera u odnosu na pojedinačne, slobodne kaliksarene **2** i **5**²⁻.



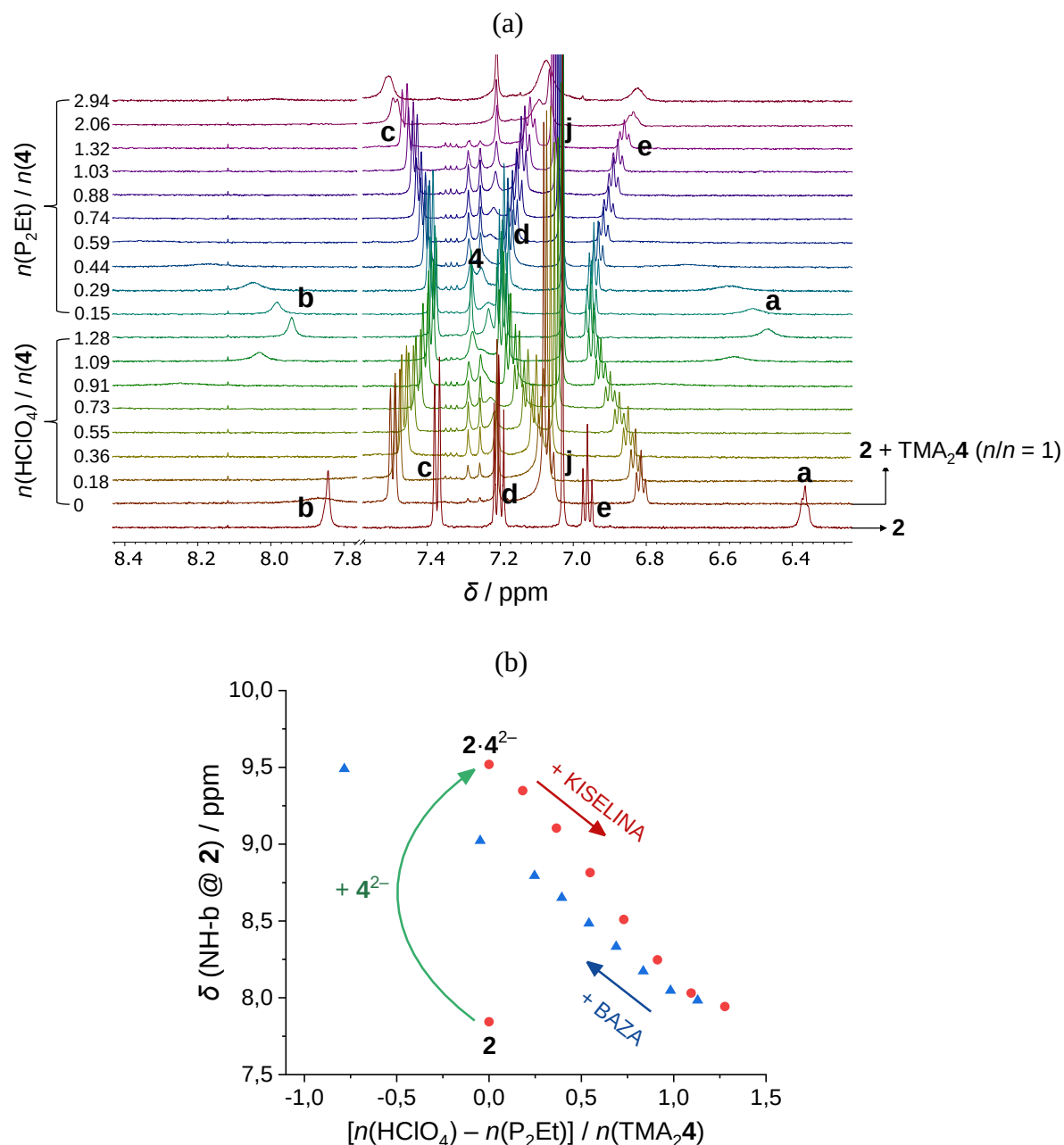
Slika 147. MS spektri otopina (odozgo prema dolje): $2 + \text{TMA}_24$, $2 + \text{TMA}_25$, $1 + \text{TMA}_24$ u MeCN pri 25 °C. U svim slučajevima koncentracije obiju otopljenih tvari su jednake, a iznose $\approx 2 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$.

4.3.3. Kiselo-bazna reverzibilna kontrola stvaranja kaliksarenskih heterodimera

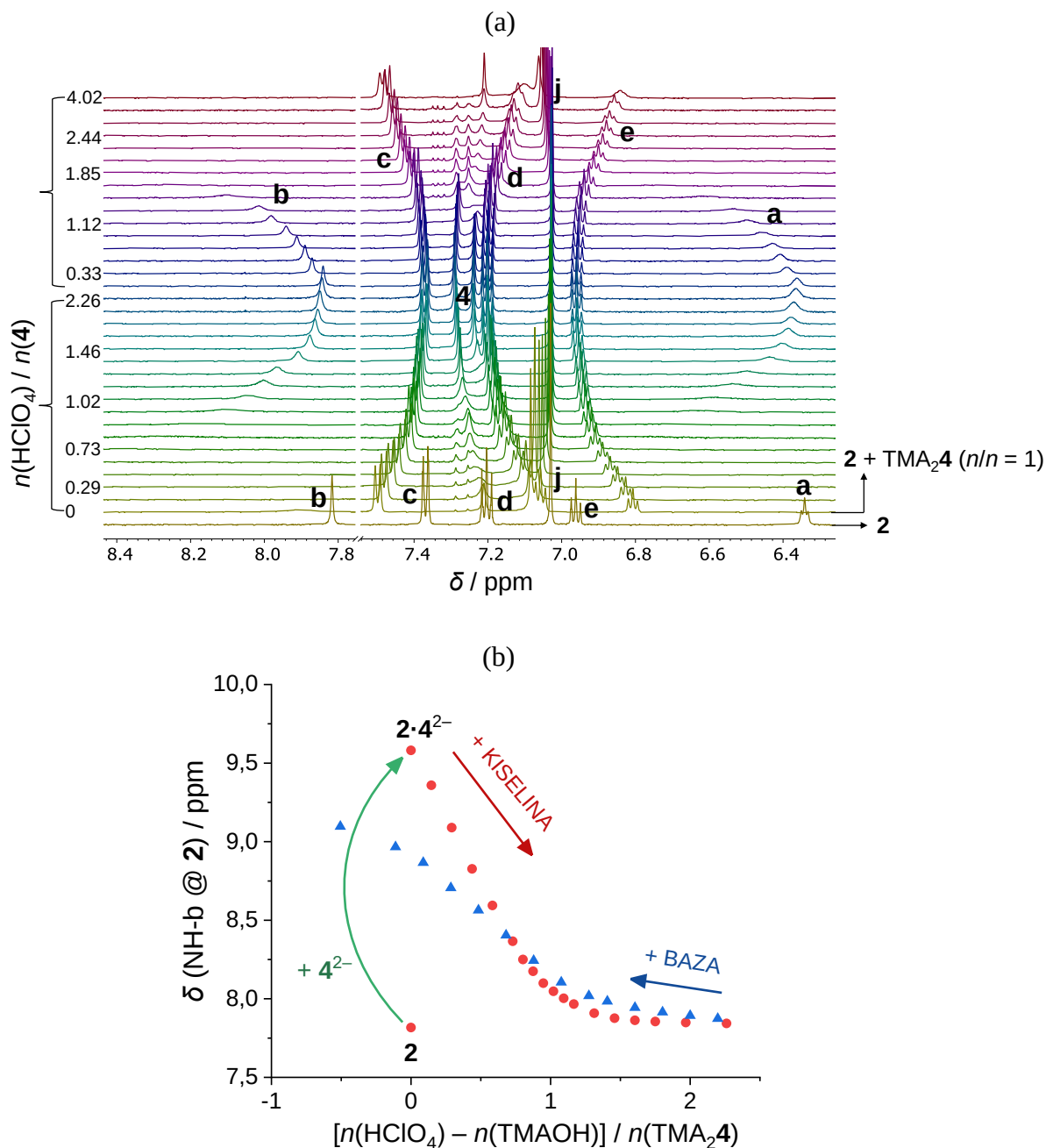
Najvažnija prednost korištenja interakcije između uree i karboksilata za stvaranje supramolekulskih kompleksa jest mogućnost nametanja stroge kontrole nad procesom asocijacije. Kako bi se detaljnije istražila primjenjivost ove strategije, provedeno je detaljno istraživanje kiselinsko-baznih svojstava ovih sustava.

Protonacija diacetato-kaliksarena 4^{2-} u acetonitrilu najprije je istražena pomoću titracija ^1H NMR i ITC titracija sa standardiziranom otopinom perklorne kiseline (slike D51 i D52). Titracijske krivulje pokazale su značajne promjene nakon dodavanja jednog, te otprilike dva molarna ekvivalenta HClO_4 , kako je i očekivano. Zanimljivo je da su i signali pripisani metilenskim prenosnim protonima pokazali značajne promjene kemijskih pomaka, što ukazuje na znatnu konformacijsku promjenu kaliks[4]arena 4^{2-} tijekom protonacije.

Naknadno dodavanje perklorne kiseline otopini koja je sadržavala i **2** i 4^{2-} , tj. njihov kompleks stehiometrije 1:1, praćeno je spektroskopijom NMR. Dobivena titracijska krivulja istaknula je nepovoljan učinak protonacije na „rukovanje“ kaliksarena, pri čemu je samo jedan molarni ekvivalent kiseline bio dovoljan za potpunu disocijaciju heterodimera (slika 148). Drugim riječima, samo jedna neprotonirana acetatna skupina kaliksarena **4** nije u stanju održati snažnu interakciju s ureidnim kaliksarenom **2**. Nakon protonacije karboksilata, u svrhu istraživanja reverzibilnosti navedene disocijacije, odnosno asocijacije kaliksarena, ispitan je učinak dodavanja jakih baza (fosfazenske baze – P_2Et na slici 148 i TMAOH na slici 149). Zanimljivo, nakon dodavanja baze, signali NMR koji odgovaraju protonima kaliksarena **2** vratili su se na položaje karakteristične za prisutnost tog kaliksarena u heterodimeru $2 \cdot 4^{2-}$, premda je bilo potrebno nešto više od stehiometrijske količine baze kako bi se sustav u potpunosti vratio u svoje izvorno stanje. Navedena opažanja potvrdila su mogućnost kontrole heterodimerizacije kaliksarena **2** s 4^{2-} , odnosno disocijacije resultantnog heterodimera, podešavanjem kiselosti otopine.



Slika 148. Kiselo-bazna ovisnost kemijskih pomaka protona kaliksarena **2** ekvimolarno pomiješanog s $\text{TMA}_2\mathbf{4}$ ($c = 7,55 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V = 538,5 \text{ }\mu\text{L}$). a) Dijelovi spektara ^1H NMR prikupljenih tijekom titracije smjese **2** i $\text{TMA}_2\mathbf{4}$ s HClO_4 ($8,64 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) i P_2Et ($5,58 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$). b) Kemijski pomaci ureidnih protona „b“ kaliksarena **2**. Asignacija protona prikazana je na slici 31.



Slika 149. Kiselo-bazna ovisnost kemijskih pomaka protona kaliksarena **2** ekvimolarno pomiješanog s $\text{TMA}_2\mathbf{4}$ ($c = 5,63 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V = 527 \text{ }\mu\text{L}$). a) Dijelovi spektara ^1H NMR prikupljenih tijekom titracije smjese **2** i $\text{TMA}_2\mathbf{4}$ s HClO_4 ($8,64 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) i TMAOH ($1,95 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$). b) Kemijski pomaci ureidnih protona „b“ kaliksarena **2**. Asignacija protona prikazana je na slici 31.

4.4. Vezanje srebra(I) na tioureidni kaliksaren

Iz HSAB (*hard soft acid base*) teorije o reaktivnosti poznat je afinitet sumpornih spojeva (mekih baza) prema srebrovom kationu (mekoj kiselinu).²⁸⁷ Također, iz prijašnjih istraživanja, poznati su i primjeri dobrog vezanja Ag^+ na kaliks[4]arene s tioamidnim,^{288,289} aaminskim²⁹⁰ i tioeterskim²⁹¹ funkcionalnim skupinama na užem obodu pri čemu su stehiometrije nastalih spojeva uglavnom kaliksaren:kation = 1:1 i 2:1 (u prva dva navedena tipa kaliksarena). Zanimljiv je i neobični primjer vezanja Ag^+ u šupljinu kaliks[4]arena, ali tek u konformaciji izvrnutog stošca.²⁹² Uzevši u obzir postojeća istraživanja, pretpostavljeno je stoga da bi i kaliksaren **3** mogao jako vezati Ag^+ , što bi se potencijalno moglo iskoristiti u analitičke svrhe testiranja njegove čistoće. S tom motivacijom napravljena je titracija tioureidnog makrocikla **3** s AgClO_4 , međutim, njezin neočekivani ishod promijenio je razlog zbog kojeg je to istraživanje nastavljeno.

Rezultati ITC titracije **3** s AgClO_4 (slika 150) doista su pokazali da se radi o jakom kompleksiranju (oštre promjene trenda titracijske krivulje), ali vidljivo je i kako u otopini nastaju različiti kompleksi, nipošto samo oni jednostavne 1:1, i/ili 2:1 stehiometrije. U otkrivanju stehiometrije kompleksa Ag^+ i **3** u acetonitrilu ključnu su ulogu odigrali rezultati UV titracije (slika 151). Naime, za dobar opis potonjih eksperimentalnih podataka, u model je bilo potrebno uključiti i $\text{Ag}_3\text{3}_2^{3+}$ kompleks. Držanjem odgovarajuće vrijednosti konstante asocijacije za kompleks Ag_3^{3+} ($K = 10^{12} \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$) stalnom, omogućeno je utočnjavanje konstanti stabilnosti kompleksa 2:1 i 3:2 stehiometrije čine su dobivene sljedeće vrijednosti: $\log K(\text{Ag}_2\text{3}^{2+}) = 19,25(4)$, $\log K(\text{Ag}_3\text{3}_2^{3+}) = 37,94(6)$. Primjena opisanog modela, s istim (fiksiranim) vrijednostima konstanti stabilnosti kompleksa, za opis mikrokolorimetrijski dobivene titracijske krivulje prikazane na slici 150 rezultirala je sljedećim vrijednostima reakcijskih entalpija: $\Delta_r H^\circ(\text{Ag}_3^{3+}) = -71 \text{ kJ mol}^{-1}$, $\Delta_r H^\circ(\text{Ag}_2\text{3}^{2+}) = -109 \text{ kJ mol}^{-1}$, $\Delta_r H^\circ(\text{Ag}_3\text{3}_2^{3+}) = -195 \text{ kJ mol}^{-1}$. Očito je iz kvalitete slaganja eksperimentalnih podataka s izračunanim kako model nije savršen. Međutim, zbog visokih vrijednosti konstanti stabilnosti pretpostavljenih kompleksa, navedene je konstante teško precizno odrediti. Ipak, dobro predviđanje trenda titracijske krivulje ukazuje na ispravnost pretpostavljenog termodinamičkog modela u kvalitativnom smislu.

Pretpostavljeni model kompleksiranja Ag^+ s **3** u MeCN, potvrđen je i titracijom ^1H NMR (slika 152). Naime, usporedi li se modelom izračunani „kritični omjer“ titransa i titranda (točka promjene trenda distribucije pojedinog kompleksa u otopini, označena sivom strelicom na slici

152b) s izgledom spektara ^1H NMR na slici 152a, vidljivo je kako se režim izmjene na spektrima mijenja upravo nakon „kritičnog“ omjera, ukazujući pritom na nastanak novog kompleksa. Otopina sastava pri kojem je očekivana najveća zastupljenost kompleksa $\text{Ag}_3\mathbf{3}_2^{3+}$ podvrgnuta je snimanju spektara ^1H NMR pri različitim temperaturama (od -5 do 40 °C). Najoštrij i najrazlučeniji signali detektirani su pri najnižoj temperaturi snimanja (slika 153a). Stoga je snimljen i DOSY spektar prethodne otopine pri -5 °C, čime je potvrđena prisutnost barem dvaju različitih kompleksa koji u sastavu imaju kaliksaren **3** (slika 153b). Dodatno, uočeno je kako oba kompleksa imaju niži difuzijski koeficijent od slobodnog kaliksarena **3**. Pritom je difuzijski koeficijent jednog kompleksa manji za 24 %, a drugog za 34 % u odnosu na $D(\mathbf{3})$. Naravno, s obzirom na to da se radi o rezultatu dobivenom pri drugačijoj temperaturi od one pri kojoj je određen model kompleksiranja između Ag^+ i **3** (25 °C), rezultati nisu direktno usporedivi. Ipak, rezultati DOSY eksperimenta jasno ukazuju na prisutnost većeg broja kompleksa u otopini Ag^+ i **3** ($n/n = 1,5$), kao i na to da se radi o kompleksima stehiometrija složenijih od 1:1.

Naposljetku, u korist pretpostavljenom složenom termodinamičkom modelu kompleksiranja idu i rezultati konduktometrijske titracije AgClO_4 s **3** (slika 154). Vidljivo je, naime, dobro podudaranje „kritičnih omjera“ titransa i titranda određenih pretpostavljenim modelom (slika 154c) s točkama infleksije konduktometrijske titracijske krivulje (slika 154b), a što je detaljno opisano u tablici 28.

Kako bi se kompleksiranje srebrova kationa s kaliksarenom **3** dodatno istražilo, dizajnirani su specifični kompeticijski eksperimenti. Prva je opcija uključivala pronalazak kationa koji bi se dobro vezao na receptor **3** i to na jednostavan, kvantitativno opisiv način (idealno – formiranje kompleksa stehiometrije 1:1). Druga je opcija podrazumijevala korištenje predkompleksiranog Ag^+ . Naime, ukoliko bi i ureidni analog kaliksarena **3** (kaliksaren **2**) također dobro vezao srebro(I), moguće bi bilo istražiti istiskivanje Ag^+ iz Ag_2^{2+} pomoću receptora **3**. Također, određivanje afiniteta dvaju sličnih derivata kaliksarena (**2** i **3**) prema kationima koristit će potpunijem razumijevanju ponašanja kaliksarena kao receptora kationa. Prema tome, provedeno je nekoliko različitih titracija navedenih kaliksarena sa solima – izvorima željenih kationa. Rezultati su pokazali jako veliku razliku u kompleksacijskoj moći dvaju ispitanih receptora prema kationima (tablica 27, slike D54–D56). Konkretno, tetraureidni kaliks[4]aren **2** jako ($\log K_{11} \geq 5$) veže Ca^{2+} i Mg^{2+} u MeCN, dok ciljani Ag^+ (gotovo) ne veže, čime je otpala druga opcija kompeticijskog istraživanja vezanja Ag^+ na **3**. S druge strane,

tioureidni makrocikl **3** veže vrlo slabo ili nimalo zemnoalkalijske katione prema kojima **2** pokazuje visok afinitet (Ca^{2+} , Mg^{2+} , pa i veći Sr^{2+}). Objašnjenje navedenog opažanja leži upravo u velikoj razlici u veličini i elektronegativnosti između sumporovih i kisikovih atoma koji grade kaliksarene **3** i **2** a koji sudjeluju u koordinaciji kationa. Od ispitanih kationa, receptor **3** je pokazao visoki afinitet prema Cd^{2+} . Međutim, kompleksnost odgovarajuće mikrokalorimetrijske titracijske krivulje sugerirala je postojanje kompleksa viših stehiometrija (kation:makrocikl = 2:1 i 1:1) zbog čega niti kompeticijske titracije u okviru prve navedene opcije nisu istražene.

U nedostatku vremena i nekog višeg cilja ovaj dio istraživanja nije nastavljen. Ipak, potrebno je istaknuti kako je nizom različitih metoda u slučaju tioureidnog receptora **3** utvrđeno nastajanje kompleksa srebrova kationa s kaliksarenom stehiometrije koja do sad nije primijećena: $\text{Ag}_3\text{3}_2^{3+}$. Premda se navedena stehiometrija kompleksa na prvi pogled čini vrlo neobičnom, razmatranjem strukture kaliksarena **3** moguće je zamisliti posljednji kompleks na način da jedan od Ag^+ kationa spaja dva kaliksarena preko sumporovih atoma tioureidnih lanaca dvaju kaliksa. Istovremeno, preostala se dva srebrova kationa vjerojatno nalaze vezani na preostalim dvama ili trima tioureidnim lancima, svaki u svojem kaliksarenom domaćinu.

Tablica 27. Procjene konstanti stabilnosti ($\log \beta(\text{CM})$) kompleksa kationa metala (C) s kaliksarenima **2** i **3** (**M**) u acetonitrilu pri 25 °C.

	Li^+	Na^+	K^+	Ca^{2+}	Mg^{2+}	Sr^{2+}	Ag^+	Cd^{2+}
2	CM: 3,3 ^a	— ^{a,b}	— ^{a,b}	CM: >5 ^{a,c}	CM: 4,6 ^a	— ^d	— ^{a,b}	— ^d
3	— ^d	— ^d	— ^d	— ^e	— ^e	— ^e	CM: 12 ^a C ₂ M: 19,3 ^a C ₃ M ₂ : 37,9 ^a	CM: 8,2 ^{a,f} CM ₂ : 13,6 ^{a,f}

^a Procjena temeljem rezultata UV/Vis spektrofotometrijske titracije.

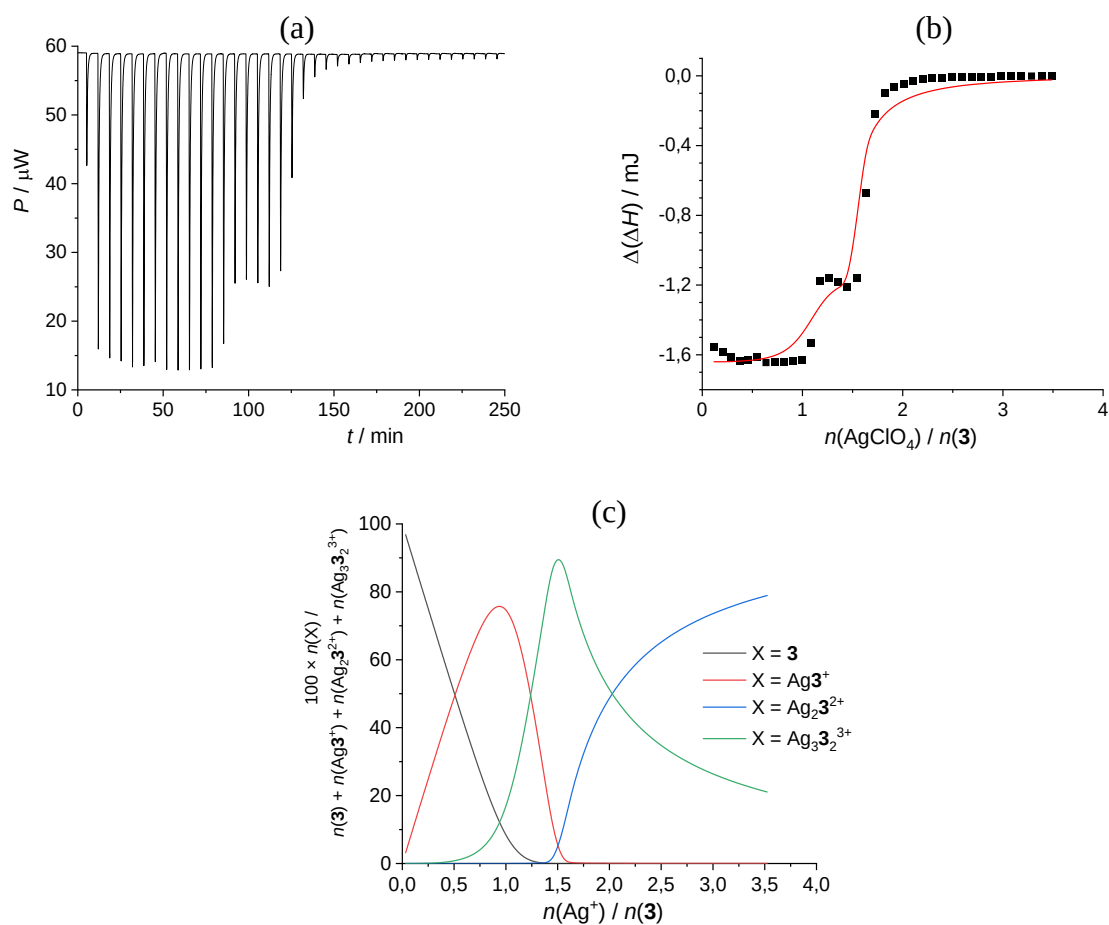
^b Kompleksiranje je slabo ili ga nema ili je karakteristični spektar nastalog kompleksa (ili više njih) jednak karakterističnom spektru slobodnog kaliksarena.

^c Stehiometrija nastalog kompleksa je upitna zbog upitnog sadržaja kalcija u korištenoj vrlo higroskopskoj soli.

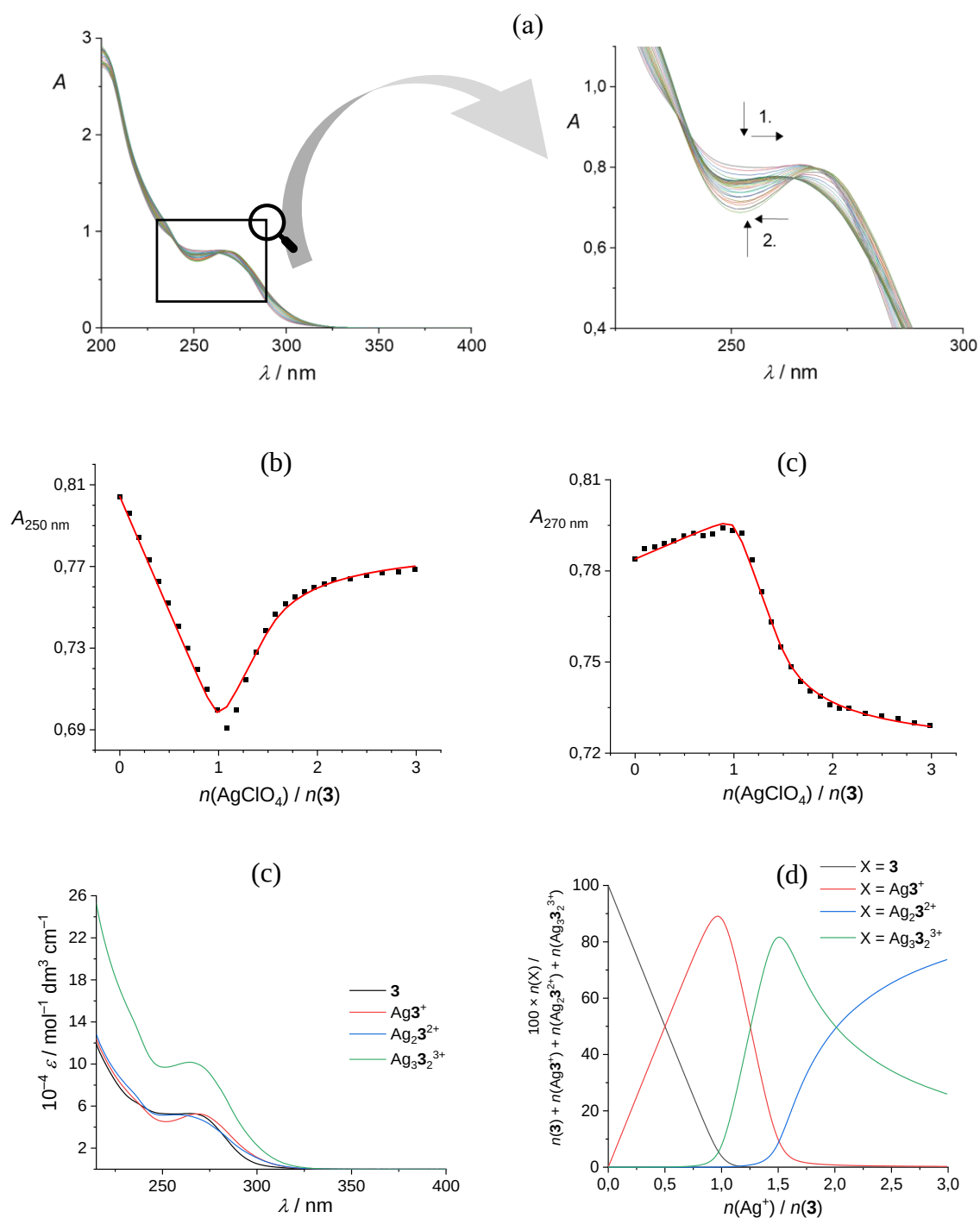
^d Nije istraženo.

^e Kompleksiranje je slabo ili ga nema ili je izoentalpijsko.

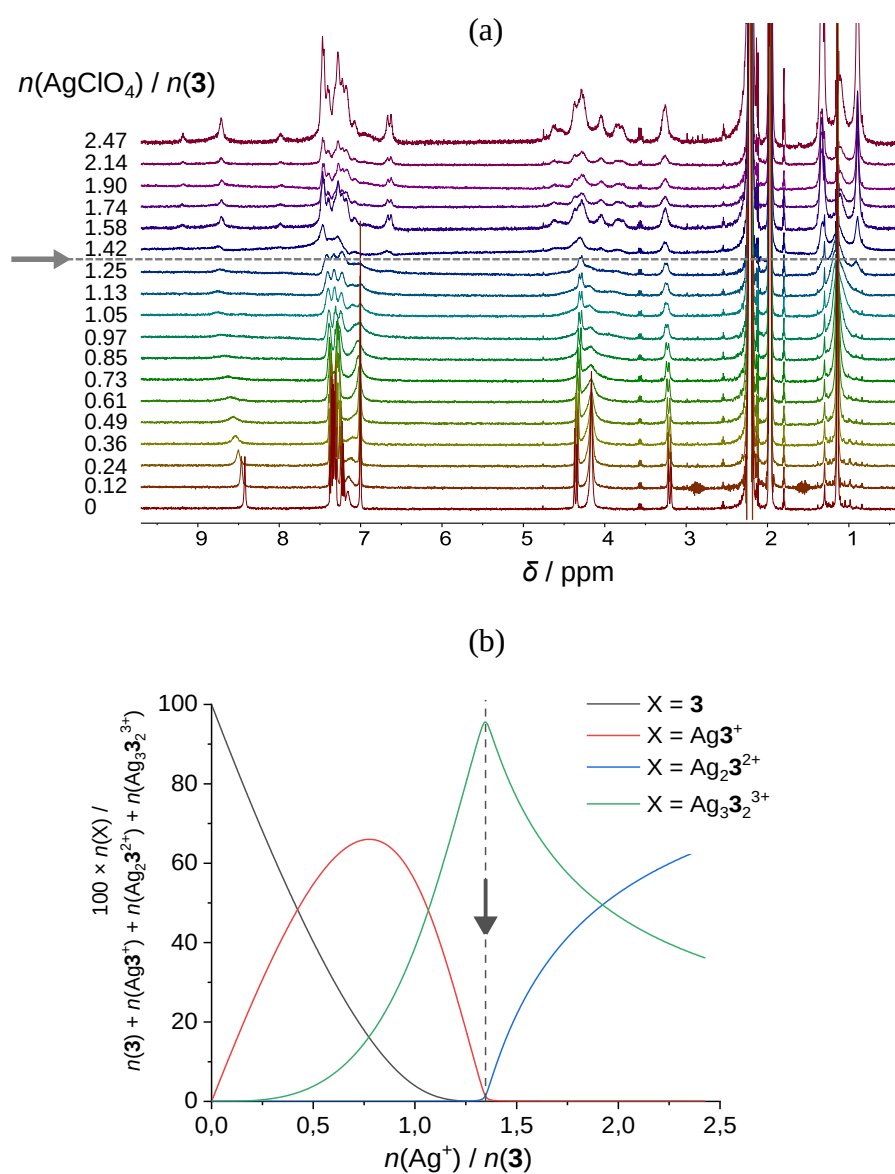
^f Rezultati dobiveni ITC titracijom: $\log \beta(\text{Cd3}_2^{2+}) = 11,4$, $\log \beta(\text{Cd3}^{2+}) = 5,7$; $\Delta_r H^\circ(\text{Cd3}_2^{2+}) = -65 \text{ kJ mol}^{-1}$, $\Delta_r H(\text{Cd3}^{2+}) = -46 \text{ kJ mol}^{-1}$.



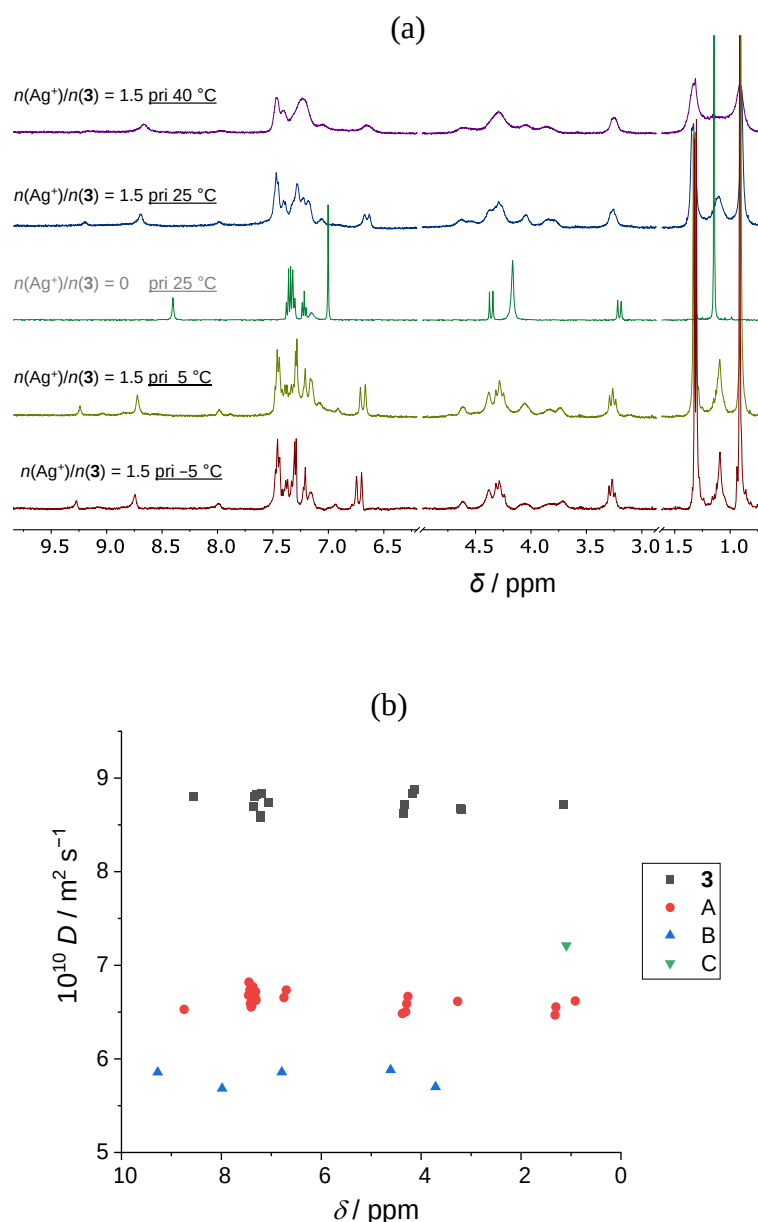
Slika 150. a) Mikrokalorimetrijska titracija **3** ($c = 1,90 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,43 \text{ mL}$) s AgClO_4 ($c = 2,87 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u acetonitrilu pri 25°C . b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o omjeru $n(\text{AgClO}_4) / n(\mathbf{3})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano (fiksiranjem modela i konstanti dobivenih UV titracijom: slika 151). c) Distribucija kompleksâ Ag^+ s **3** tijekom titracije.



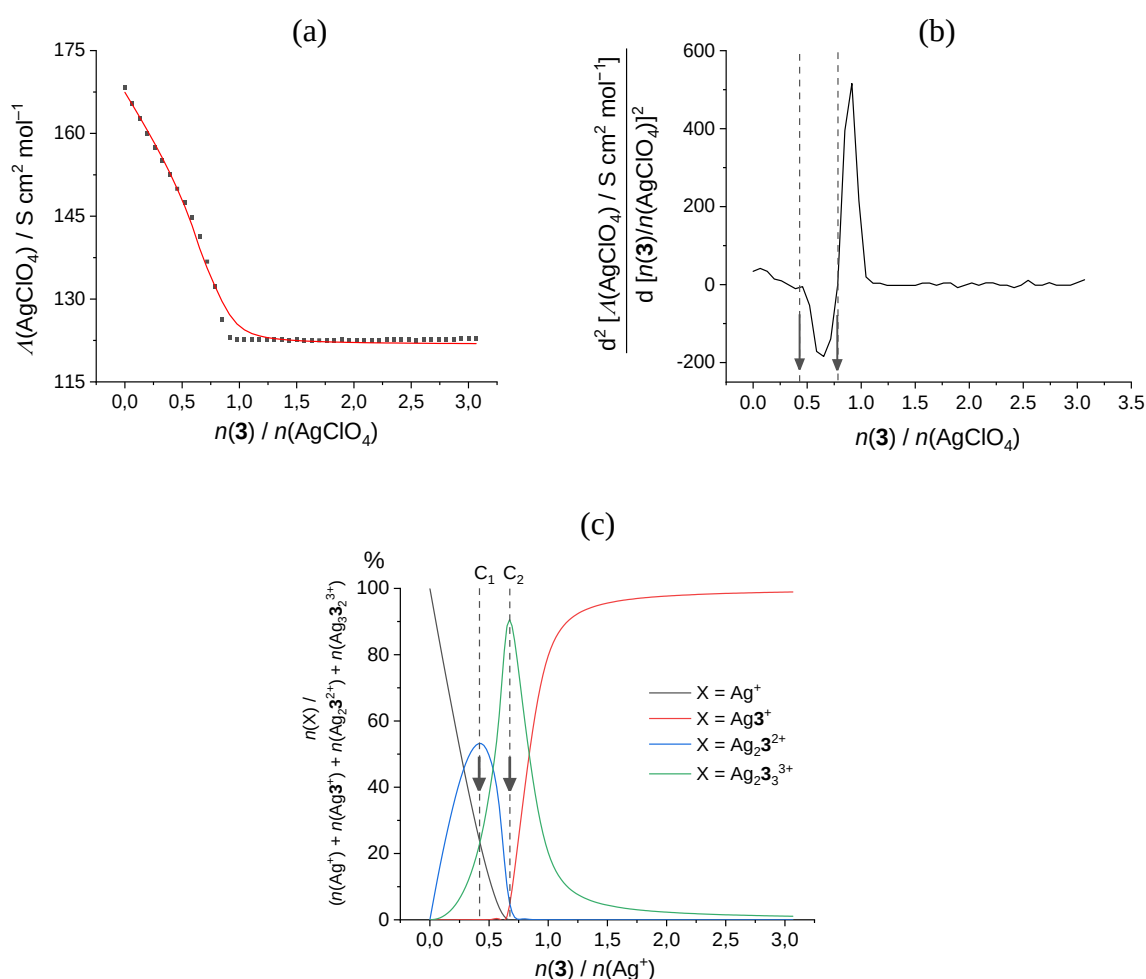
Slika 151. UV spektrofotometrijska titracija **3** ($c = 1,52 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,3 \text{ mL}$) s AgClO_4 ($c = 2,30 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) u acetonitrilu. $l = 1 \text{ cm}$; $\vartheta = 25 \text{ }^\circ\text{C}$. a) Spektri korigirani za razrjeđenje **3**. b) Ovisnost apsorbancije pri 250 i 270 nm o omjeru $n(\text{AgClO}_4) / n(\text{3})$. Eksperimentalno (■) i izračunano (—). c) Karakteristični UV spektri kompleksa Ag^+ s **3**. d) Distribucija kompleksa Ag^+ s **3** tijekom titracije.



Slika 152. a) Titracija ^1H NMR spoja **3** ($c = 5,86 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 500 \mu\text{L}$) s AgClO_4 ($c = 4,74 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u CD_3CN pri 25°C . b) Distribucija kompleksa Ag^+ s **3** tijekom titracije izračunana primjenom modela sa sljedećim kompleksima (i pripadnim $\log K$ vrijednostima): $\text{Ag}\mathbf{3}^+$ (12,0), $\text{Ag}_2\mathbf{3}^{2+}$ (19,25), $\text{Ag}_3\mathbf{3}_2^{3+}$ (37,93).



Slika 153. a) Spektar ^1H NMR otopine kaliksarena **3** ($4,71 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) i AgClO_4 ($6,88 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) u CD_3CN pri različitim temperaturama. Najsporija izmjena, a time i najoštriji signali dobiveni su pri -5°C , stoga je pri toj temperaturi snimljen i b) DOSY spektar iz kojeg je utvrđeno da u pripremljenoj otopini egzistiraju barem 2 različita kompleksa s receptorom **3** (A, B) čiji su difuzijski koeficijenti manji od onoga za slobodni **3**.



Slika 154. Konduktometrijska titracija AgClO_4 ($c = 1,17 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 15,0 \text{ mL}$) s **3** ($c = 1,15 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u acetonitrilu pri 25°C . a) Molarna provodnost AgClO_4 u ovisnosti o omjeru $n(3) / n(\text{AgClO}_4)$. Eksperimentalno (■) i izračunano (—) pomoću modela sa sljedećim kompleksima i pripadnim log K vrijednostima: Ag_3^{3+} (12,0), $\text{Ag}_2\text{3}^{2+}$ (19,25), $\text{Ag}_3\text{3}_2^{3+}$ (37,93). b) Druga derivacija titrationske krivulje prikazane pod a). c) Distribucija kompleksa Ag^+ s **3** tijekom titracije izračunana primjenom prethodno opisanog modela.

Tablica 28. Usporedba točaka infleksije krivulje dobivene konduktometrijskom titracijom AgClO_4 s **3** (slika 154b) s „kritičnim točkama“ na distribucijskom dijagramu predviđenom temeljem modela kompleksiranja dobivenog UV titracijom **3** s AgClO_4 (slika 154c). Uvjet odabira kritične točke je promjena trenda zastupljenosti jednog od kompleksa (označeno crvenom bojom u tablici).

Količina vrste:	Ag^+	Ag_3^{3+}	$\text{Ag}_2\text{3}^{2+}$	$\text{Ag}_3\text{3}_2^{3+}$
$n(3)/n(\text{Ag})^{\text{kritična-1}} = C_1$	$C_1 = \mathbf{0,42}$ (vs. točka infleksije iz uvjeta $f''=0$: $n/n = \mathbf{0,44}$)			
$n(3)/n(\text{Ag}) < C_1$	pada	nije prisutna	raste	raste
$n(3)/n(\text{Ag}) > C_1$	pada	nije prisutna	pada	raste
$n(3)/n(\text{Ag})^{\text{kritična-2}} = C_2$	$C_2 = \mathbf{0,67}$ (vs. točka infleksije iz uvjeta $f''=0$: $n/n = \mathbf{0,79}$)			
$n(3)/n(\text{Ag}) < C_2$	pada	nije prisutna	pada	raste
$n(3)/n(\text{Ag}) > C_2$	nije prisutna	raste	pada	pada

§ 5. ZAKLJUČAK

U ovom su radu, u svrhu pripreme novih receptora za anione, kombinirana dva važna motiva supramolekulske kemije: kaliksarenska okosnica i (tio)ureidne podjedinice. Na taj su način osmišljena i sintetizirana tri nova derivata *p*-tert-butilkaliks[4]arena u konformaciji stošca. Receptor **1** sadrži dvije ureidne i dvije tercijarne amidne podjedinice, receptor **2** posjeduje četiri ureidne, a receptor **3** četiri tioureidne skupine.

U prvom dijelu rada detaljno je istražena termodinamika vezanja aniona na pripravljene makrocikličke receptore u acetonitrilu, omogućivši uvid u odnos između njihove strukture i kompleksacijske aktivnosti. Unutar serije testiranih aniona, Cl^- i HSO_4^- tvorili su isključivo 1:1 komplekse s proučavanim receptorima, dok su za preostale anione otkrivene različite stehiometrije kompleksa. Primjerice, tetratioureidni derivat **3** mogao je vezati do tri dihidrogenfosfatna aniona. Takav kompleks rijetko se susreće, a njegovo postojanje ukazuje na značaj povoljnih interakcija između vezanih dihidrogenfosfatnih aniona. Nadalje, fumarat i hidrogenpirofosfat mogli su premostiti dvije molekule receptora, što je rezultiralo kompleksima stehiometrije 2:1 (receptor:anion) kod oba pripravljena tetrasupstituirana receptora. Ovo otkriće u skladu je sa strukturnim značajkama navedenih aniona, budući da sadrže dva različita akceptorska mjesta za vodikovu vezu. Stabilnost kompleksa stehiometrije 2:1 sugerira da bi slične interakcije mogle poslužiti za stabilizaciju većih supramolekulskih oligomera (i polimera) povezanih dvovalentnim anionima.

Uspoređujući li se svojstva svih triju proučavanih receptora, jasno je da broj veznih podjedinica uvelike definira stabilnost kompleksa. Sukladno tome, spoj **1** koji sadrži samo dvije NH-skupine veže anione znatno slabije u odnosu na tetrasupstituirane derivate. S druge strane, stabilnost kompleksa s tetraureidnim i tetratioureidnim derivatima bila je u većini slučajeva slična, unatoč većoj kiselosti tiourea. Pritom su iznimke dihidrogenfosfat i pirofosfat, za koje je utvrđena veću sklonost vezanju s tioureidnim receptorom. Standardna reakcijska entropija bila je pozitivna u većini proučavanih slučajeva, no općenito je dominantni doprinos stabilnosti kompleksa bila negativna reakcijska entalpija procesa vezanja. Važno je naglasiti da karakterizacija više simultanih reakcija kompleksiranja u otopini zahtijeva znatan trud i često primjenu više metoda kako bi se dobili pouzdani podatci. U ovom su istraživanju stoga provedeni ITC, NMR, UV i konduktometrijski eksperimenti, a podatci su analizirani na

sinergijski način. Informacije dobivene jednom metodom bile su uključene u obradu podataka dobivenih drugim metodama, što je omogućilo izgradnju konzistentnog modela. Kad se razmatra složenost ravnotežnih sustava proučavanih u ovom radu, važno je spomenuti i mogućnost prijenosa protona s receptora koji sadrže NH-skupine na bazične anione, čemu je u okviru rada posvećena posebna pozornost. Zbog toga su određene ravnotežne protonacijske konstante svih istraživanih kaliksarena. To je omogućilo uzimanje prijenosa protona u obzir u svim slučajevima kad je to bilo potrebno, odnosno kad je doseg tog procesa bio značajan. Valja naglasiti da je dio eksperimentalnih postupaka, proveden u ovom radu bio specifično dizajniran, a obrada podataka provedena na nekonvencionalan i originalan način s ciljem dobivanja pouzdanih podataka.

Nekonzistentnost rezultata primjene različitih metoda za istraživanje termodinamike kompleksiranja pripremljenih (tio)ureidnih receptora s maleinatom uzrokovana je iznimnom bazičnošću tog aniona u acetonitrilu. Naime, spektroskopijom NMR utvrđeno je da maleinat iz oblika TBA₂mal otapanjem u MeCN prelazi u smjesu dviju protonacijskih vrsta (deprotonirani – oko 25 % i monoprotonirani – oko 75 %). Razlog protonacije maleinata u MeCN je njegova veća bazičnost u usporedbi s hidroksidnim anionom zbog čega dolazi do deprotonacije molekula vode neizbježno prisutnih u istraživanim otopinama. Detaljan opis izazova u ovom dijelu istraživanja upućuje na važnost poznavanja količine vode u nevodenim otapalima koja se koriste za istraživanje kompleksiranja aniona ukoliko se radi o iznimno bazičnim anionima.

U drugom dijelu istraživanja, mikrokolorimetrijski je određen afinitet heteroditopičnog bis(amid)-bis(urea)-kaliks[4]arenskog receptora (**1**) prema Na⁺ u MeCN. Potom je istražena natrijem inducirana kooperativnost u vezanju nekoliko aniona (Cl⁻, HSO₄⁻, H₂PO₄⁻) s receptorom **1** u acetonitrilu. Kako bi se postiglo sveobuhvatno razumijevanje termodinamike kemijskih ravnoteža koje se uspostavljaju u otopini, značajna pažnja posvećena je karakterizaciji sparivanja iona prisutnih u otopini te taloženja (određivanju produkta topljivosti) proučavanih soli. Ti procesi, koji se inače često zanemaruju, karakterizirani su nizom različitih metoda. Otkriveno je da sklonost stvaranju ionskog para slijedi trend: NaCl < NaHSO₄ < NaH₂PO₄, dok je topljivost pokazala drugačiji redoslijed: NaH₂PO₄ < NaCl < NaHSO₄. Podatci o topljivosti ispitivanih soli omogućili su definiranje koncentracijskog raspona otopina koje sadrže ione Na⁺, Cl⁻ i HSO₄⁻ u kojem neće doći do taloženja soli. Međutim, kod NaH₂PO₄, izuzetno niska topljivost i vrlo povoljno ionsko sparivanje onemogućili su provođenje eksperimenata za pouzdano utvrđivanje natrijem inducirane kooperativnosti za vezanje aniona.

U slučajevima vezanja NaCl i NaHSO₄ uočena je značajna pozitivna kooperativnost inducirana kationom, ponešto izraženija u slučaju NaCl. Kooperativnost je kvantificirana pomoću nekoliko načina obrade podataka različite složenosti. Rezultati dobiveni jednostavnim pristupom (često korištenim u literaturi) bili su usporedivi s rezultatima temeljenim na potpunom termodinamičkom modelu. Međutim, pokazano je da jednostavniji opis ravnoteža u otopini može dovesti do distribucije kemijskih vrsta koja ni približno ne odgovara specijaciji izračunanoj na temelju cjelovitog sustava ravnoteža.

U slučaju vezanja NaCl, MD simulacijama otkrivena su dva tipa smještanja tog ionskog para u kaliksaren **1** – prvi (dominantni) premošteni domaćinom te drugi u kojem su dva komplementarna iona u kontaktu. Strukturnom analizom MD podataka ponuđena su, barem djelomična, objašnjenja pozitivne kooperativnosti kod NaCl: a) uspostava povoljnih elektrostatskih interakcija između vezanih iona, b) termodinamički povoljna reorganizacija intramolekulskih vodikovih veza uslijed kompleksiranja i c) inkluzija molekule acetonitrila (odsutna u kompleksu 1Cl⁻). U slučaju vezanja NaH₂PO₄ na **1**, sporo taloženje soli omogućilo je, kvalitativno opažanje formiranja kompleksa NaH₂PO₄ pomoću spektroskopije NMR. Ključna poruka rezultata ovog dijela disertacije jest da se pri istraživanjima vezanja ionskih parova trebaju uzeti u obzir sve termodinamičke ravnoteže prisutne u otopini pri preciznom istraživanju učinaka kooperativnosti, a u okviru rada ponuđena je eksperimentalna strategija kojom se to može postići.

Kao što je spomenuto, kompleksiranje acetata s (tio)ureidnim derivatima kaliksarena u acetonitrilu ukazalo je na njihov visoki afinitet prema karboksilatima, odnosno nastanak stabilnih 1:1 kompleksa. Ovaj rezultat poslužio je kao inspiracija za korištenje povoljne interakcije između uree i karboksilata kao temelja za supramolekulsko sklapanje dvaju kaliksarena, što je istraženo u trećem dijelu ove disertacije. U tu svrhu, uspješno su pripravljena dva diacetatna kaliks[4]arena u obliku tetrametilamonijevih soli (TMA₂**4** i TMA₂**5**), pri čemu je 5²⁻ sadržavao i tercijarne amidne skupine. Potvrđeno je da se komplementarni kaliks[4]areni udružuju u supramolekulske sklopove, tvoreći heterodimere u acetonitrilu. Ove kompleksne vrste stabilizirane su vodikovim vezama koje se uspostavljaju između ureidne i karboksilatne skupine. Utvrđeno je da stabilnost kaliksarenskih heterodimera ponajprije ovisi o broju ureidnih skupina, dok je prisutnost tercijarnih amidnih podjedinica na diacetatnim kaliksarenima imala manje izražen destabilizirajući učinak. Posljedično, najstabilniji kompleks bio je **2·4**²⁻, koji se gotovo kvantitativno formirao pri miješanju dvaju kaliksarena u acetonitrilu. Nastajanje tog

heterodimera bilo je entalpijski kontrolirano, za razliku od većinom entropijski kontroliranog i znatno slabijeg kompleksiranja istog makrocikličkog dianiona s kaliksarenom **1**.

Nadalje, kontrola asocijacije kaliksarena postignuta je uzastopnim dodavanjem kiseline i baze. Pritom je utvrđeno da je interakcija između kaliksarena potpuno onemogućena protonacijom karboksilnih skupina spoja **4**²⁻, što dovodi do disocijacije dimera. Dodavanjem baze dokazano je da su odgovarajući procesi u potpunosti reverzibilni, odnosno da se heterodimerna kapsula može ponovno formirati deprotonacijom karboksilnih skupina. U budućim istraživanjima, koncept prikazan u ovom dijelu disertacije mogao bi se primijeniti za dizajniranje i izradu većih supramolekulskih polimera s preciznom kontrolom njihove samoorganizacije. U tom kontekstu posebno je zanimljiv potencijal ostvarivanja supramolekulskih kapsula sposobnih za specifično vezanje i kontrolirano otpuštanje molekulskog “tereta” u odgovarajućim uvjetima, što se primjerice može iskoristiti u naprednim tehnologijama dostave lijekova.

U četvrtom dijelu disertacije korištenje brojnih metoda (NMR, ITC, UV, konduktometrija, DOSY) ukazalo je na postojanje dosad neprimjećene stehiometrije kompleksa srebrovog kationa s kaliksarenskim derivatima. Naime, rezultate titracije tetratioureidnog derivata kaliks[4]arena **3** sa srebrovim kationom u acetonitrilu bilo je moguće objasniti samo postojanjem kompleksa stehiometrije 3:2 (kation:receptor) uz komplekse nižih stehiometrija. Premda je očekivan značajan afinitet tioureidnog makrocikla **3** prema srebrovom kationu, eksperimentalno je utvrđeno da se radi o kompleksu koji nadmašuje očekivanja s obzirom na njegovu stabilnost. Naime, konstanta stabilnosti tog kompleksa pokazala se prevelikom da bi je bilo moguće egzaktno odrediti direktnim titracijskim eksperimentima. Ovaj zanimljiv tip kompleksa srebra s kaliksarenskim receptorom Ag₃**3**₂³⁺, mogao bi poslužiti kao temelj za potencijalnu buduću primjenu, primjerice u ion-selektivnim elektrodama.

§ 6. POPIS OZNAKÂ, KRATICÂ I SIMBOLÂ

Å	angstrem (10^{-10} m)
ATR	metoda prigušene totalne refleksije (eng. <i>attenuated total reflectance</i>)
DBU	1,8-diazabiciklo[5.4.0]undek-7-en
ekv.	molarni ekvivalent
fum ²⁻	fumarat
IR	infracrveno
ITC	izotermna titracijska kalorimetrija
mal ²⁻	maleinat
MD	molekulska dinamika
MeCN	acetonitril
Na-ISE	ion-selektivna elektroda za natrij
NMR	nuklearna magnetska rezonancija
P ₂ Et	1-etil-2,2,4,4,4-pentakis(dimetilamino)-2λ ⁵ ,4λ ⁵ -katenadi(fosfazen)
ppm	dijelova na milijun (eng. <i>parts per million</i>)
SCXRD	rentgenska difrakcija na jediničnom kristalu
SEM	standardna pogreška aritmetičke sredine
TGA	termogravimetrijska analiza
TMS	tetrametilsilan
UV/Vis	ultraljubičasto/vidljivo

§ 7. LITERATURNI IZVORI

1. V. Amendola, L. Fabbrizzi i L. Mosca, *Chem. Soc. Rev.* **39** (2010) 3889–3915.
2. R. B. P. Elmes i K. A. Jolliffe, *Chem. Commun.* **51** (2015) 4951–4968.
3. S. Kundu, T. K. Egboluche i Md. A. Hossain, *Acc. Chem. Res.* **56** (2023) 1320–1329.
4. N. Busschaert, C. Caltagirone, W. Van Rossom i P. A. Gale, *Chem. Rev.* **115** (2015) 8038–8155.
5. J. Zhao, D. Yang, X. J. Yang i B. Wu, *Coord. Chem. Rev.* **378** (2019) 415–444.
6. D. A. McNaughton, W. G. Ryder, A. M. Gilchrist, P. Wang, M. Fares, X. Wu i P. A. Gale, *Chem* **9** (2023) 3045–3112.
7. L. Jing, E. Deplazes, J. K. Clegg i X. Wu, *Nat. Chem.* **16** (2024) 335–342.
8. P. Neri, J. L. Sessler i M.-X. Wang, *Calixarenes and Beyond*, Springer, 2016.
9. J. N. Rebilly, B. Colasson, O. Bistri, D. Over i O. Reinaud, *Chem. Soc. Rev.* **44** (2015) 467–489.
10. I. Jabin, D. Coquière, S. Le Gac, U. Darbost, O. Sènèque i O. Reinaud, *Org. Biomol. Chem.* **7** (2009) 2485–2500.
11. A. F. Danil De Namor, W. Aparicio-Aragon, N. Nwogu, A. El Gamouz, O. E. Piro i E. E. Castellano, *J. Phys. Chem. B* **115** (2011) 6922–6934.
12. A. F. D. De Namor, S. Chahine, E. E. Castellano i O. E. Piro, *J. Phys. Chem. B* **108** (2004) 11384–11392.
13. R. Kumar, A. Sharma, H. Singh, P. Suating, H. S. Kim, K. Sunwoo, I. Shim, B. C. Gibb i J. S. Kim, *Chem. Rev.* **119** (2019) 9657–9721.
14. W. Sliwa i T. Girek, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **66** (2010) 15–41.
15. J. Požar, I. Nikšić-Franjić, M. Cvetnić, K. Leko, N. Cindro, K. Pičuljan, I. Borilović, L. Frkanec i V. Tomišić, *J. Phys. Chem. B* **121** (2017) 8539–8550.
16. J. Požar, M. Cvetnić, A. Usenik, N. Cindro, G. Horvat, K. Leko, M. Modrušan i V. Tomišić, *Molecules* **27** (2022) 470.
17. K. Leko, A. Usenik, N. Cindro, M. Modrušan, J. Požar, G. Horvat, V. Stilinović, T. Hrenar i V. Tomišić, *ACS Omega* **8** (2023) 43074–43087.
18. J. Scheerder, M. Fochi, J. F. J. Engbersen i D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.* **59** (1994) 7815–7820.
19. J. Scheerder, J. F. J. Engbersen, A. Casnati, R. Ungaro i D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.* **60** (1995) 6448–6454.
20. T. Horácková, J. Budka, V. Eigner, W.-S. Chung, P. Cuřínová i P. Lhoták, *Beilstein J. Org. Chem.* **16** (2020) 2999–3007.

21. B. Schazmann i D. Diamond, *New J. Chem.* **31** (2007) 587–592.
22. J. N. Babu, V. Bhalla, M. Kumar, R. K. Mahajan i R. K. Puri, *Tetrahedron Lett.* **49** (2008) 2772–2775.
23. J. N. Babu, V. Bhalla, M. Kumar, R. K. Puri i R. K. Mahajan, *New J. Chem.* **33** (2009) 675–681.
24. F. Sansone, E. Chierici, A. Casnati i R. Ungaro, *Org. Biomol. Chem.* **1** (2003) 1802–1809.
25. S. Bozkurt i M. B. Turkmen, *Polycyclic Aromat. Compd.* **38** (2018) 157–167.
26. M. Durmaz, Y. Acikbas, S. Bozkurt, R. Capan, M. Erdogan i C. Ozkaya, *ChemistrySelect* **6** (2021) 4670–4676.
27. M. Hamon, M. Ménand, S. Le Gac, M. Luhmer, V. Dalla i I. Jabin, *J. Org. Chem.* **73** (2008) 7067–7071.
28. M. Ménand i I. Jabin, *Org. Lett.* **11** (2009) 673–676.
29. S. Moerkerke, J. Wouters i I. Jabin, *J. Org. Chem.* **80** (2015) 8720–8726.
30. G. Grauwels, H. Valkenier, A. P. Davis, I. Jabin i K. Bartik, *Angew. Chem., Int. Ed.* **58** (2019) 6921–6925.
31. N. Bregović, N. Cindro, L. Frkanec i V. Tomišić, *Supramol. Chem.* **28** (2016) 608–615.
32. G. Cera, M. Bazzoni, L. Andreoni, F. Cester Bonati, C. Massera, S. Silvi, A. Credi, A. Secchi i A. Arduini, *Eur. J. Org. Chem.* **2021** (2021) 5788–5798.
33. P. M. Marcos, F. A. Teixeira, M. A. P. Segurado, J. R. Ascenso, R. J. Bernardino, S. Michel i V. Hubscher-Bruder, *J. Org. Chem.* **79** (2014) 742–751.
34. P. M. Marcos, F. A. Teixeira, M. A. P. Segurado, J. R. Ascenso, R. J. Bernardino, G. Brancatelli i S. Geremia, *Tetrahedron* **70** (2014) 6497–6505.
35. F. A. Teixeira, P. M. Marcos, J. R. Ascenso, G. Brancatelli, N. Hickey i S. Geremia, *J. Org. Chem.* **82** (2017) 11383–11390.
36. A. S. Augusto, A. S. Miranda, J. R. Ascenso, M. Q. Miranda, V. Félix, G. Brancatelli, N. Hickey, S. Geremia i P. M. Marcos, *Eur. J. Org. Chem.* **2018** (2018) 5657–5667.
37. A. S. Miranda, P. M. Marcos, J. R. Ascenso, M. N. Berberan-Santos, R. Schurhammer, N. Hickey i S. Geremia, *Molecules* **25** (2020) 4708.
38. V. Amendola, D. Esteban-Gómez, L. Fabbriizzi i M. Licchelli, *Acc. Chem. Res.* **39** (2006) 343–353.
39. Y. J. Kim, H. Kwak, S. J. Lee, J. S. Lee, H. J. Kwon, S. H. Nam, K. Lee i C. Kim, *Tetrahedron* **62** (2006) 9635–9640.
40. V. Amendola, L. Fabbriizzi, L. Mosca i F. P. Schmidtchen, *Chem. - Eur. J.* **17** (2011) 5972–5981.
41. C. Caltagirone, C. Bazzicalupi, F. Isaia, M. E. Light, V. Lippolis, R. Montis, S. Murgia, M. Olivari i G. Picci, *Org. Biomol. Chem.* **11** (2013) 2445–2451.

42. D. Barišić, N. Cindro, M. J. Kulcsár, M. Tireli, K. Užarević, N. Bregović i V. Tomišić, *Chem. - Eur. J.* **25** (2019) 4695–4706.
43. D. Barišić, N. Cindro, N. Vidović, N. Bregović i V. Tomišić, *RSC Adv.* **11** (2021) 23992–24000.
44. A. Kütt, S. Tshepelevitsh, J. Saame, M. Lõkov, I. Kaljurand, S. Selberg i I. Leito, *Eur. J. Org. Chem.* **2021** (2021) 1407–1419.
45. S. K. Kim i J. L. Sessler, *Chem. Soc. Rev.* **39** (2010) 3784–3809.
46. A. Dalla Cort, u P. A. Gale i J. W. Steed (ur.), *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials*, John Wiley & Sons, Ltd., 2012., str. 1–28.
47. A. J. McConnell i P. D. Beer, *Angew. Chem., Int. Ed.* **51** (2012) 5052–5061.
48. Q. He, G. I. Vargas-Zúñiga, S. H. Kim, S. K. Kim i J. L. Sessler, *Chem. Rev.* **119** (2019) 9753–9835.
49. A. J. McConnell, A. Docker i P. D. Beer, *ChemPlusChem* **85** (2020) 1824–1841.
50. S. A. Wagay, L. Khan i R. Ali, *Chem. Asian J.* **18** (2023), e202201080.
51. A. Arun, H. M. Tay i P. D. Beer, *Chem. Commun.* (2024) 11849–11863.
52. Y. Marcus i G. Hefter, *Chem. Rev.* **106** (2006) 4585–4621.
53. C. J. Fennell, A. Bizjak, V. Vlachy i K. A. Dill, *J. Phys. Chem. B* **113** (2009) 6782–6791.
54. U. N. Patil i B. L. Tembe, *Mol. Simul.* **42** (2016) 1193–1201.
55. T. Nabeshima, T. Saiki, J. Iwabuchi i S. Akine, *J. Am. Chem. Soc.* **127** (2005) 5507–5511.
56. J. Scheerder, R. H. Vreekamp, J. F. J. Engbersen, W. Verboom, J. P. M. Van Duynhoven i D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.* **61** (1996) 3476–3481.
57. V. K. Munasinghe, H. M. Tay, D. Manawadu, J. Pancholi, Z. Zhang i P. D. Beer, *Dalton Trans.* **53** (2024) 14219–14225.
58. J. de Jong, J. E. Bos i S. J. Wezenberg, *Chem. Rev.* **123** (2023) 8530–8574.
59. B. Qiao, A. Sengupta, Y. Liu, K. P. McDonald, M. Pink, J. R. Anderson, K. Raghavachari i A. H. Flood, *J. Am. Chem. Soc.* **137** (2015) 9746–9757.
60. A. Docker i H. M. Tay, *Chem. - Eur. J.* **30** (2024) e202201080.
61. H. M. Tay, Y. C. Tse, A. Docker, C. Gateley, A. L. Thompson, H. Kuhn, Z. Zhang i P. D. Beer, *Angew. Chem., Int. Ed.* **62** (2023) e202214785.
62. J. F. Coetzee, u A. Streitwieser i Jr. R. W. Taft (ur.), *Progress in Physical Organic Chemistry*, 1. izd., John Wiley & Sons, 1967. str. 45–92.
63. W. N. Olmstead i F. G. Bordwell, *J. Org. Chem.* **45** (1980) 3299–3305.
64. M. Hojo, *Pure Appl. Chem.* **80** (2008) 1539–1560.
65. S. Roelens, A. Vacca i C. Venturi, *Chem. - Eur. J.* **15** (2009) 2635–2644.
66. G. Tumcharern, T. Tuntulani, S. J. Coles, M. B. Hursthouse i J. D. Kilburn, *Org. Lett.* **5** (2003) 4971–4974.

67. N. Bregović, N. Cindro, L. Frkanec i V. Tomišić, *Supramol. Chem.* **28** (2016) 608–615.
68. H. M. Tay, A. Docker, C. Hua i P. D. Beer, *Chem. Sci.* **15** (2024) 13074–13081.
69. J. H. Yang, J. H. Oh, S.-R. Kwon i S. K. Kim, *Org. Chem. Front.* **11** (2024) 6096–6103.
70. N. Pelizzi, A. Casnati, A. Friggeri i R. Ungaro, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (1998) 1307–1311.
71. S. O. Kang i K. C. Nam, *Bull. Korean Chem. Soc.* **23** (2002) 640–642.
72. P. Tongraung, N. Chantarasiri i T. Tuntulani, *Tetrahedron Lett.* **44** (2003) 29–32.
73. P. R. A. Webber i P. D. Beer, *Dalton Tran.* (2003) 2249–2252.
74. L. A. J. Christoffels, F. De Jong, D. N. Reinhoudt, S. Sivelli, L. Gazzola, A. Casnati i R. Ungaro, *J. Am. Chem. Soc.* **121** (1999) 10142–10151.
75. C. Gaeta, P. La Manna, M. De Rosa, A. Soriente, C. Talotta i P. Neri, *ChemCatChem* **13** (2021) 1638–1658.
76. M. J. Webber i R. Langer, *Chem. Soc. Rev.* **46** (2017) 6600–6620.
77. M. A. Romero, P. Mateus, B. Matos, A. Acunã, L. Garcíá-Río, J. F. Arteaga, U. Pischel i N. Basílio, *J. Org. Chem.* **84** (2019) 10852–10859.
78. N. Basílio, M. Pessêgo, A. Acuña i L. García-Río, *ChemCatChem* **11** (2019) 5397–5404.
79. N. Basílio i U. Pischel, *Chem. – Eur. J.* **22** (2016) 15208–15211.
80. K. Harada, R. Sekiya i T. Haino, *Chem. – Eur. J.* **29** (2023) e202302581.
81. M. Zenka, J. Preinl, E. Pertermann, A. Lützen i K. Tiefenbacher, *Eur. J. Inorg. Chem.* **26** (2023) e202300110.
82. A. Salazar, M. Moreno-Simoni, S. Kumar, J. Labella, T. Torres i G. de la Torre, *Angew. Chem., Int. Ed.* **62** (2023) e202311255.
83. Y. Yang, X. Jing, Y. Shi, Y. Wu i C. Duan, *J. Am. Chem. Soc.* **145** (2023) 10136–10148.
84. C. Rémy, H. Guyon, J. N. Rebilly, I. Leray i O. Reinaud, *Chem. – Eur. J.* **23** (2017) 8669–8677.
85. L. J. Prins, D. N. Reinhoudt i P. Timmerman, *Angew. Chem., Int. Ed.* **40** (2001) 2382–2426.
86. D. Ajami, P. M. Tolstoy, H. Dube, S. Odermatt, B. Koeppe, J. Guo, H. H. Limbach i J. Rebek, *Angew. Chem., Int. Ed.* **50** (2011) 528–531.
87. R. Capelli i G. Piccini, *J. Phys. Chem. C* **128** (2023) 635–641.
88. F. Corbellini, R. Fiammengo, P. Timmerman, M. Crego-Calama, K. Versluis, A. J. R. Heck, I. Luyten i D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.* **124** (2002) 6569–6575.
89. O. Dumele, N. Trapp i F. Diederich, *Angew. Chem., Int. Ed.* **127** (2015) 12516–12521.
90. L. Riwar, N. Trapp, K. Root, R. Zenobi i F. Diederich, *Angew. Chem., Int. Ed.* **130** (2018) 17506–17512.
91. A. M. Raj, S. G. Talluri, M. Dubus, S. Gupta, B. Mondal i V. Ramamurthy, *J. Photochem. Photobiol., A* **355** (2018) 398–407.

92. G. De Leener, D. Over, O. Reinaud i I. Jabin, *Org. Biomol. Chem.* **21** (2022) 1172–1180.
93. X. Hu, W. Tian, Y. Jiao, S. P. Kelley, P. Wang, S. J. Dalgarno, D. A. Atwood, S. Feng i J. L. Atwood, *J. Am. Chem. Soc.* **145** (2023) 20375–20380.
94. O. B. Berryman, A. C. Sather i J. Rebek, *Chem. Commun.* **47** (2011) 656–658.
95. J. N. Martins, B. Raimundo, A. Rioboo, Y. Folgar-Cameán, J. Montenegro i N. Basílio, *J. Am. Chem. Soc.* **145** (2023) 13126–13133.
96. Y. Ahn, Y. Jang, N. Selvapalam, G. Yun i K. Kim, *Angew. Chem., Int. Ed.* **52** (2013) 3140–3144.
97. C. Heinzmann, S. Coulibaly, A. Roulin, G. L. Fiore i C. Weder, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **6** (2014) 4713–4719.
98. J. Guo, C. Yuan, M. Guo, L. Wang i F. Yan, *Chem. Sci.* **5** (2014) 3261–3266.
99. L. Qi, R. Wang i H. Z. Yu, *Acc. Mater. Res.* **4** (2023) 457–466.
100. K. Hanabusa, K. Shimura, K. Hirose, M. Kimura i H. Shirai, *Chem. Lett.* (1996) 885–886.
101. J. W. Steed, *Chem. Soc. Rev.* **39** (2010) 3686–3699.
102. J. Huskens, *Nat. Nanotechnol.* **9** (2014) 500–502.
103. T. Zhang, L. Le Corre, O. Reinaud i B. Colasson, *Chem. – Eur. J.* **27** (2021) 434–443.
104. E. Brunetti, L. Marcelis, F. E. Zhurkin, M. Luhmer, I. Jabin, O. Reinaud i K. Bartik, *Chem. – Eur. J.* **27** (2021) 13730–13738.
105. F. Cester Bonati, M. Bazzoni, C. Baccini, V. Zanichelli, G. Orlandini, A. Arduini, G. Cera i A. Secchi, *Molecules* **28** (2023) 595.
106. J. Jr. Rebek, *Hydrogen-Bonded Capsules: Molecular Behavior in Small Spaces*, World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., Singapore, 2015.
107. I. Némethová, L. D. Syntrivanis i K. Tiefenbacher, *Chimia* **74** (2020) 561–568.
108. S. Hkiri, M. Steinmetz, R. Schurhammer i D. Sémeril, *Chem. – Eur. J.* **28** (2022) e202201887.
109. E. Spatola, F. Fratello, D. Del Giudice, G. Olivo i S. Di Stefano, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **64** (2023) 101680.
110. V. Iuliano, P. Della Sala, C. Talotta, M. De Rosa, A. Soriente, C. Gaeta i P. Neri, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **65** (2023) 101692.
111. L. R. MacGillivray i J. L. Atwood, *Nature* **389** (1997) 469–472.
112. M. Yokoya, S. Kimura i M. Yamanaka, *Chem. – Eur. J.* **27** (2021) 5601–5614.
113. W. Śliwa, *ARKIVOC* (2006) 137–159.
114. W. Śliwa i B. Dondela, *ARKIVOC* (2007) 201–223.
115. G. Aragay i P. Ballester, u P. Neri, J. L. Sessler i M.-X. Wang (ur.): *Calixarenes and Beyond*, Springer, 2016., str. 843–878.
116. O. Mogck, V. Bohmer i W. Vogt, *Tetrahedron* **52** (1996) 8489–8496.
117. J. Rebek Jr., *Chem. Commun.* (2000) 637–643.

118. V. Rudzevich, Y. Rudzevich i V. Böhmer, *Synlett* (2009) 1887–1904.
119. O. Struck, W. Verboom, W. J. J. Smeets, A. L. Spek i D. N. Reinhoudt, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (1997) 223–227.
120. Z. Xiao, W. Yang, F. Yan, L. Ji, W. Li i W. Wang, *CrystEngComm* **21** (2019) 439–448.
121. K. Koh, K. Araki i S. Shinkai, *Tetrahedron Lett.* **35** (1994) 8255–8258.
122. Z. Asfari, V. Böhmer, J. Harrowfield, and J. Vicens, *Calixarenes 2001*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 2001.
123. M. R. Johnston i M. J. Latter, *Supramol. Chem.* **17** (2005) 595–607.
124. M. Cvetnić, N. Cindro, E. Topić, N. Bregović i V. Tomišić, *ChemPlusChem* **89** (2024) e202400130.
125. M. Cvetnić, N. Cindro, N. Bregović i V. Tomišić, *ACS Phys. Chem. Au* **4** (2024) 773–786.
126. M. Cvetnić, T. Rinkovec, R. Vianello, G. Horvat, N. Bregović i V. Tomišić, *rad predan na recenziju* (2025)
127. P. D. Beer i P. A. Gale, *Angew. Chem., Int. Ed.* **40** (2001) 486–516.
128. Q. Zhang, Y. Zhou, M. Ahmed, N. M. Khashab, W. Han, H. Wang, Z. A. Page i J. L. Sessler, *J. Mater. Chem. A* **10** (2022) 15297–15308.
129. M. Fiore, C. Cossu, V. Capurro, C. Picco, A. Ludovico, M. Mielczarek, I. Carreira-Barral, E. Caci, D. Baroni, R. Quesada, and O. Moran, *Br. J. Pharmacol.* **176** (2019) 1764–1779.
130. S. C. Patrick, P. D. Beer i J. J. Davis, *Nat. Rev. Chem.* **8** (2024) 256–276.
131. C. H. Park i H. E. Simmons, *J. Am. Chem. Soc.*, **90** (1968) 2431–2432.
132. J.-M. Lehn, *Angew. Chem., Int. Ed.* **27** (1987) 89–112.
133. F. P. Schmidtchen, *Chem. Ber.* **114** (1981) 597–607.
134. H. Luecke i F. Quioco, *Nature* **347** (1990) 402–406.
135. J. Pflugrath i F. Quioco, *Nature* **314** (1985) 257–260.
136. K. Choi i A. D. Hamilton, *Coord. Chem. Rev.* **240** (2003) 101–110.
137. K. Gloe, H. Stephan i M. Grotjahn, *Chem. Eng. Technol.* **26** (2003) 1107–1117.
138. S. O. Kang, M. A. Hossain i K. Bowman-James, *Coord. Chem. Rev.* **250** (2006) 3038–3052.
139. N. H. Evans i P. D. Beer, *Angew. Chem., Int. Ed.* **53** (2014) 11716–11754.
140. J. Cai i J. L. Sessler, *Chem. Soc. Rev.* **43** (2014) 6198–6213.
141. A. Brown i P. D. Beer, *Chem. Commun.* **52** (2016) 8645–8658.
142. R. Tepper i U. S. Schubert, *Angew. Chem., Int. Ed.* **130** (2018) 6110–6123.
143. J. Y. C. Lim i P. D. Beer, *Chem* **4** (2018) 731–783.
144. R. Hein i P. D. Beer, *Chem. Sci.* **13** (2022) 7098–7125.
145. A. Singh, A. Torres-Huerta, F. Meyer i H. Valkenier, *Chem. Sci.* **15** (2024) 15006–15022.
146. D. X. Wang i M. X. Wang, *Acc Chem Res* **53** (2020) 1364–1380.

147. R. Plais, G. Clavier, J. Y. Salpin, A. Gaucher i D. Prim, *Eur. J. Org. Chem.* **26** (2023) e202201281.
148. N. Busschaert, L. E. Karagiannidis, M. Wenzel, C. J. E. Haynes, N. J. Wells, P. G. Young, D. Makuc, J. Plavec, K. A. Jolliffe i P. A. Gale, *Chem. Sci.* **5** (2014) 1118–1127.
149. V. Sidorov, F. W. Kotch, G. Abdrakhmanova, R. Mizani, J. C. Fettinger i J. T. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **124** (2002) 2267–2278.
150. I. T. Raheem, P. S. Thiara, E. A. Peterson i E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **129** (2007) 13404–13405.
151. J. A. Foster, M. O. M. Piepenbrock, G. O. Lloyd, N. Clarke, J. A. K. Howard i J. W. Steed, *Nat. Chem.* **2** (2010) 1037–1043.
152. M. D. Lankshear, I. M. Dudley, K. M. Chan, A. R. Cowley, S. M. Santos, V. Felix i P. D. Beer, *Chem. – Eur. J.* **14** (2008) 2248–2263.
153. P. Molina, F. Zapata i A. Caballero, *Chem. Rev.* **117** (2017) 9907–9972.
154. Q. He, P. Tu i J. L. Sessler, *Chem* **4** (2018) 46–93.
155. U. Manna i G. Das, *Coord. Chem. Rev.* **427** (2021) 213547.
156. L. Chen, S. N. Berry, X. Wu, E. N. W. Howe i P. A. Gale, *Chem* **6** (2020) 61–141.
157. L. K. Macreadie, A. M. Gilchrist, D. A. McNaughton, W. G. Ryder, M. Fares i P. A. Gale, *Chem* **8** (2022) 46–118.
158. D. A. McNaughton, W. G. Ryder, A. M. Gilchrist, P. Wang, M. Fares, X. Wu i P. A. Gale, *Chem* **9** (2023) 3045–3112.
159. F. A. Mohammed, T. Xiao, L. Wang i R. B. P. Elmes, *Chem. Commun.* **60** (2024) 11812–11836.
160. L. Qin, S. J. N. Vervuurt, R. B. P. Elmes, S. N. Berry, N. Proschogo i K. A. Jolliffe, *Chem. Sci.* **11** (2019) 201–207.
161. B. Uttam, R. Kandi, M. A. Hussain i C. P. Rao, *J. Org. Chem.* **83** (2018) 11850–11859.
162. W. Li, P. Qin, X. X. Zhao, W. J. Qu, Q. Lin, H. Yao, T. B. Wei, Y. M. Zhang, Y. Liu i B. Shi, *Org. Biomol. Chem.* **20** (2022) 9122–9126.
163. E. Zeynaloo, E. M. Zahran, E. M. Fatila, A. H. Flood i L. G. Bachas, *Anal. Chem.* **93** (2021) 5412–5419.
164. H. Valkenier, O. Akrawi, P. Jurček, K. Sleziaková, T. Lízal, K. Bartik i V. Šindelář, *Chem* **5** (2019) 429–444.
165. M. Lisbjerg, H. Valkenier, B. M. Jessen, H. Al-Kerdi, A. P. Davis i M. Pittelkow, *J. Am. Chem. Soc.* **137** (2015) 4948–4951.
166. S. Kaabel, J. Adamson, F. Topić, A. Kiesilä, E. Kalenius, M. Öeren, M. Reimund, E. Prigorchenko, A. Lõokene, H. J. Reich, K. Rissanen i R. Aav, *Chem. Sci.* **8** (2017) 2184–2190.

167. T. Bunchuay, K. Boonpalit, A. Docker, A. Ruengsuk, J. Tantirungrotechai, M. Sukwattanasinitt, P. Surawatanawong i P. D. Beer, *Chem. Commun.* **57** (2021) 11976–11979.
168. K. M. Båk, B. Trzaskowski i M. J. Chmielewski, *Chem. Sci.* **15** (2024) 1796–1809.
169. Y. Liu, W. Zhao, C.-H. Chen i A. H. Flood, *Science* **365** (2019) 159–161.
170. M. He, Y. Yao, Z. Yang, B. Li, J. Wang, Y. Wang, Y. Kong, Z. Zhou, W. Zhao, X. J. Yang, J. Tang i B. Wu, *Angew. Chem., Int. Ed.* **63** (2024) e202406946.
171. S. Kubik, *Acc. Chem. Res.* **50** (2017) 2870–2878.
172. Y. Gao, J. Zhao, Z. Huang, T. K. Ronson, F. Zhao, Y. Wang, B. Li, C. Feng, Y. Yu, Y. Cheng, D. Yang, X. Yang i B. Wu, *Angew. Chem., Int. Ed.* **134** (2022) e202201793.
173. H. Narikiyo, M. Gon, K. Tanaka i Y. Chujo, *Polym. J.* **56** (2024) 661–666.
174. Y. Park, K. C. Harper, N. Kuhl, E. E. Kwan, R. Y. Liu i E. N. Jacobsen, *Science* **355** (2017) 162–166.
175. J. Li, O. Catal, I. Marques, D. A. McNaughton, R. M. Maklad, W. G. Ryder, M. J. S. Hill, A. Seddon, W. Lewis, D. J. Adams, V. Félix, X. Wu i P. A. Gale, *J. Am. Chem. Soc.* **147** (2025) 3392–3401.
176. C. Reichardt i T. Welton, u C. Reichardt i T. Welton (ur.), *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 4. izd., Wiley-VCH, Weinheim, 2011. str. 65–106.
177. W. M. Haynes, D. R. Lide i T. J. Bruno, *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 97. izd., Taylor & Francis Group, 2017.
178. A. Kütt, S. Tshepelevitsh, J. Saame, M. Lõkov, I. Kaljurand, S. Selberg i I. Leito, *Eur. J. Org. Chem.* **2021** (2021) 1407–1419.
179. D. Barišić, V. Tomišić i N. Bregović, *Anal. Chim. Acta* **1046** (2019) 77–92.
180. Y. Liu, A. Sengupta, K. Raghavachari i A. H. Flood, *Chem* **3** (2017) 411–427.
181. A. Kütt, I. Leito, I. Kaljurand, L. Sooväli, V. M. Vlasov, L. M. Yagupolskii i I. A. Koppel, *J. Org. Chem.* **71** (2006) 2829–2838.
182. I. M. Kulthoff i M. K. Chantooni, *J. Am. Chem. Soc.* **87** (1965) 4428–4436.
183. I. Kaljurand, A. Kütt, L. Sooväli, T. Rodima, V. Mäemets, I. Leito i I. A. Koppel, *J. Org. Chem.* **70** (2005) 1019–1028.
184. S. Tshepelevitsh, A. Kütt, M. Lõkov, I. Kaljurand, J. Saame, A. Heering, P. G. Plieger, R. Vianello i I. Leito, *Eur. J. Org. Chem.* **2019** (2019) 6735–6748.
185. F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.* **21** (1988) 456–463.
186. M. Boiocchi, L. Del Boca, D. E. Gómez, L. Fabbrizzi, M. Licchelli i E. Monzani, *J. Am. Chem. Soc.* **126** (2004) 16507–16514.
187. C. S. Wilcox, E.-I. Kim, D. Romano, H. Kuo, A. L. Burt i D. P. Curran, *Tetrahedron* **51** (1995) 621–634.

188. N. Busschaert, I. L. Kirby, S. Young, S. J. Coles, P. N. Horton, M. E. Light, and P. A. Gale, *Angew. Chem., Int. Ed.* **51** (2012) 4426–4430.
189. G. Picci, R. Montis, V. Lippolis i C. Caltagirone, *Chem. Soc. Rev.* **53** (2024) 3952–3975.
190. T. Gunnlaugsson, M. Glynn, G. M. Tocci (née Hussey), P. E. Kruger i F. M. Pfeffer, *Coord. Chem. Rev.* **250** (2006) 3094–3117.
191. N. Bregović, N. Cindro, B. Bertoša, D. Barišić, L. Frkanec, K. Užarević i V. Tomišić, *Chem. – Eur. J.* **23** (2017) 10396–10406.
192. D. Barišić, F. Lešić, M. Tireli Vlašić, K. Užarević, N. Bregović i V. Tomišić, *Tetrahedron* **120** (2022) 132875.
193. M. Colaço, J. Ewert, J. S. von Glasenapp, U. Pischel, R. Herges i N. Basílio, *J. Am. Chem. Soc.* **147** (2024) 734–745.
194. J. Gomez-Vega, A. Vasquez-Cornejo, O. Juárez-Sánchez, D. O. Corona-Martínez, A. Ochoa-Terán, K. A. López-Gastelum, R. R. Sotelo-Mundo, H. Santacruz-Ortega, J. C. Gálvez-Ruiz, R. Pérez-González i K. O. Lara, *ACS Omega* **9** (2024) 4412–4422.
195. F.-Y. Chen, C.-Z. Li, H. Han, W.-C. Geng, S.-X. Zhang, Z.-T. Jiang, Q.-Y. Zhao, K. Cai i D.-S. Guo, *Angew. Chem., Int. Ed.* **63** (2024) e202402139.
196. R. Ha, F. Liu, J. Li, M. He, J. Lan, B. Wang, J. Sun, X. Liu, X. Ding i W. Shi, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **15** (2023) 5657–5666.
197. E. Bartalucci, A. A. Malär, A. Mehnert, J. B. Kleine Büning, L. Günzel, M. Icker, M. Börner, C. Wiebeler, B. H. Meier, S. Grimme, B. Kersting i T. Wiegand, *Angew. Chem., Int. Ed.* **62** (2023) e202217725.
198. J. N. Babu, V. Bhalla, M. Kumar, R. K. Puri i R. K. Mahajan, *New J. Chem.* **33** (2009) 675–681.
199. T. Horáček, J. Budka, V. Eigner, W. S. Chung, P. CuÁinovÁi i P. Lhoták, *Beilstein J. Org. Chem.* **16** (2020) 2999–3007.
200. A. Surina, J. Čejka, K. Salvadori i P. Lhoták, *Org. Biomol. Chem.* **22** (2024) 8669–8678.
201. <https://goldbook.iupac.org/terms/view/I03231#:~:text=A%20pair%20of%20oppositely%20charged,formation%20of%20a%20covalent%20bond.> (pristupljeno 5. 3. 2025.)
202. X. Geng, J. Zhang, B. Xia, Y. Guan, Q. Meng, Z. Jiang, Y. Zhang, B. P. Sharma, Y. Liang, L. Yang i Z. Li, *AIChE Journal* (2025) e18704.
203. R. Molina-Muriel, J. R. Romero, Y. Li, G. Aragay i P. Ballester, *Org. Biomol. Chem.* **19** (2021) 9986–9995.
204. J. Scheerder, J. P. M. van Duynhoven, J. F. J. Engbersen i D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem., Int. Ed.* **35** (1996) 1090–1093.
205. A. Ochoa, B. Hernández-Arancibia, J. Herrera-Muñoz, H. Gómez-Machuca i C. Saitz, *Chemosensors* **13** (2025) 48.

206. D. Garozzo, G. Gattuso, A. Notti, A. Pappalardo, S. Pappalardo, M. F. Parisi, M. Perez i I. Pisagatti, *Angew. Chem., Int. Ed.* **44** (2005) 4892–4896.
207. C. Gargiulli, G. Gattuso, C. Liotta, A. Notti, M. F. Parisi, I. Pisagatti i S. Pappalardo, *J. Org. Chem.* **74** (2009) 4350–4353.
208. S. Le Gac, M. Ménand i I. Jabin, *Org. Lett.* **10** (2008) 5195–5198.
209. S. Moerkerke, S. Le Gac, F. Topić, K. Rissanen i I. Jabin, *Eur. J. Org. Chem.* **2013** (2013) 5315–5322.
210. R. Lavendomme, S. Moerkerke, G. Mariaule i I. Jabin, *Org. Biomol. Chem.* **21** (2023) 6730–6737.
211. L. Pescatori, A. Arduini, A. Pochini, A. Secchi, C. Massera i F. Uguzzoli, *Org. Biomol. Chem.* **7** (2009) 3698–3708.
212. G. Ragazzon, M. Malferrari, A. Arduini, A. Secchi, S. Rapino, S. Silvi i A. Credi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **62** (2022) e202214265.
213. J. C. Sherman i D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1** (1989) 4527–4528.
214. M. A. Beatty, A. T. Pye, A. Shaurya, B. Kim, A. J. Selinger i F. Hof, *Org. Biomol. Chem.* **17** (2019) 2081–2086.
215. V. López-Corbalán, A. Fuertes, A. L. Llamas-Saiz, M. Amorín i J. R. Granja, *Nat. Commun.* **15** (2024) 6055.
216. J. H. Jordan i B. C. Gibb, *Chem. Soc. Rev.* **44** (2015) 547–585.
217. H. Tang, C. S. De Oliveira, G. Sonntag, C. L. D. Gibb, B. C. Gibb i C. Böhne, *J. Am. Chem. Soc.* **134** (2012) 5544–5547.
218. R. S. Meissner, J. Jr. Rebek i J. de Mendoza, *Science* **270** (1995) 1485–1488.
219. T. Heinz, D. M. Rudkevich i J. Jr. Rebek, *Nature* **394** (1998).
220. M. Chwastek, P. Cmoć i A. Szumna, *J. Am. Chem. Soc.* **144** (2022) 5350–5358.
221. T.-R. Li, C. Das, G. Piccini i K. Tiefenbacher, *J. Am. Chem. Soc.* (2025), DOI: 10.1021/jacs.4c17029
222. T. R. Li, C. Das, I. Cornu, A. Prescimone, G. M. Piccini i K. Tiefenbacher, *JACS Au* **4** (2024) 1901–1910.
223. E. Huerta, G. A. Metselaar, A. Fragoso, E. Santos, C. Bo i J. De Mendoza, *Angew. Chem., Int. Ed.* **46** (2007) 202–205.
224. E. Huerta, S. A. Serapian, E. Santos, E. Cequier, C. Bo i J. de Mendoza, *Chem. – Eur. J.* **22** (2016) 13496–13505.
225. K. Sikligar, S. P. Kelley, D. V. Wagle, P. Ishtaweera, G. A. Baker i J. L. Atwood, *Chem. Sci.* **14** (2023) 9063–9067.

226. G. Montà-González, F. Sancenón, R. Martínez-Máñez i V. Martí-Centelles, *Chem. Rev.* **122** (2022) 13636–13708.
227. R. K. Castellano, D. M. Rudkevich i J. Rebek, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **94** (1997) 7132–7137.
228. Young Lag Cho, D. M. Rudkevich i J. Rebek J., *J. Am. Chem. Soc.* **122** (2000) 9868–9869.
229. J. J. Gonzalez, R. Ferdani, E. Albertini, J. M. Blasco, A. Arduini, A. Pochini, P. Prados i J. De Mendoza, *Chem. – Eur. J.* **6** (2000) 73–80.
230. P. Ballester i G. N. Gil-Ramírez, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **106** (2009) 10455–10459.
231. P. Lhoták, *RSC Adv.* **14** (2024) 23303–23321.
232. M. Ogata, K. Fujimoto i S. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.* **116** (1994) 4505–4506.
233. G. Montavon, G. Duplatre, N. Barakat, M. Burgard, Z. Asfari i J. Vicens, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **27** (1997) 155–168.
234. F. Arnaud-Neu, S. Barbosa, A. Casnati, A. Pinalli, M. J. Schwing-Weill i R. Ungaro, *New J. Chem.* **24** (2000) 967–972.
235. H. Yang, S. Zhang, K. Liu i Y. Fang, *RSC Adv.* **6** (2016) 109969–109977.
236. V. 171. 42. 49. Agilent Technologies, *CrysAlisPro* (n.d.).
237. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.* **71** (2015) 3–8.
238. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **71** (2015) 3–8.
239. O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard i H. Puschmann, *J. Appl. Crystallogr.* **42** (2009) 339–341.
240. A. P. Luk'yanenko, E. A. Alekseeva, S. S. Basok, A. V. Mazepa i A. I. Gren', *Russ. J. Org. Chem.* **47** (2011) 527–529.
241. A. Cappelli, G. Bini, S. Valenti, G. Giuliani, M. Paolino, M. Anzini, S. Vomero, G. Giorgi, A. Giordani, L. P. Stasi, F. Makovec, C. Ghelardini, L. Di Cesare Mannelli, A. Concas, P. Porcu i G. Biggio, *J. Med. Chem.* **54** (2011) 7165–7175.
242. W.-C. Zhang i Z.-T. Huang, *Synthesis* **9** (1997) 1073–1076.
243. H. Halouani, I. Dumazet-Bonnamour, M. Perrin i R. Lamartine, *J. Org. Chem.* **69** (2004) 6521–6527.
244. A. Hosseini, S. Taylor, G. Accorsi, N. Armaroli, C. A. Reed i P. D. W. Boyd, *J. Am. Chem. Soc.* **128** (2006) 15903–15913.
245. A. Casnati, C. Fischer, M. Guardigli, A. Isernia, I. Manet, N. Sabbatini i R. Ungaro, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (1996) 395–399.
246. M. M. Santos, I. Marques, S. Carvalho, C. Moiteiro i V. Félix, *Org. Biomol. Chem.* **13** (2015) 3070–3085.

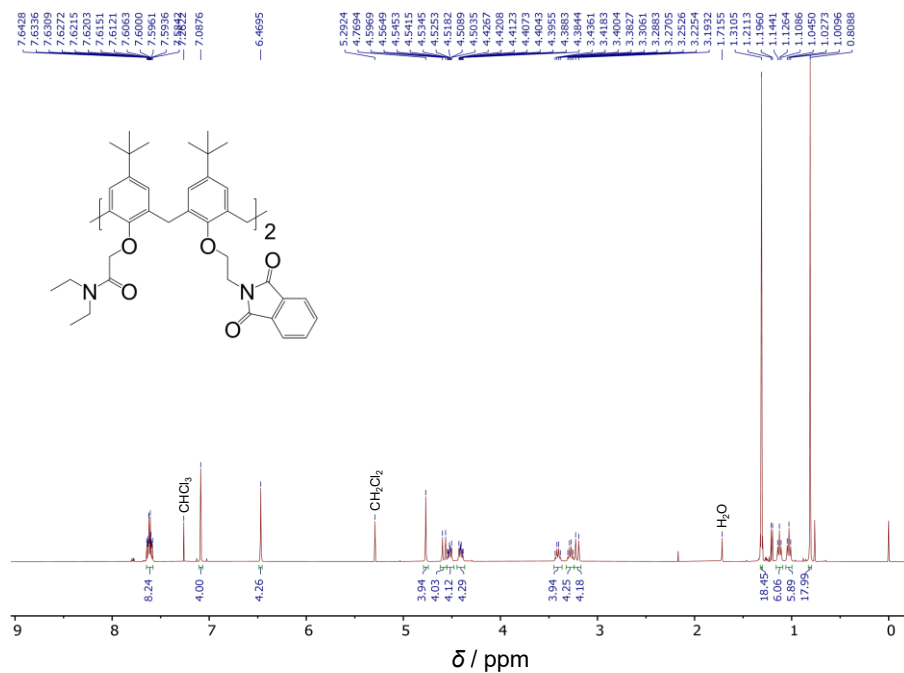
247. C. Frassinetti, S. Ghelli, P. Gans, A. Sabatini, M. S. Moruzzi i A. Vacca, *Anal. Biochem.* **231** (1995) 374–382.
248. P. Gans, A. Sabatini i A. Vacca, *Talanta* **43** (1996) 1739–1753.
249. H. J. C. Berendsen, D. van der Spoel i R. van Drunen, *Comput. Phys. Commun.* **91** (1995) 43–56.
250. E. Lindahl, B. Hess i D. van der Spoel, *J. Mol. Model.* **7** (2001) 306–317.
251. D. Van Der Spoel, E. Lindahl, B. Hess, G. Groenhof, A. E. Mark i H. J. C. Berendsen, *J. Comput. Chem.* **26** (2005) 1701–1718.
252. B. Hess, C. Kutzner, D. Van Der Spoel i E. Lindahl, *J. Chem. Theory Comput.* **4** (2008) 435–447.
253. S. Pronk, S. Páll, R. Schulz, P. Larsson, P. Bjelkmar, R. Apostolov, M. R. Shirts, J. C. Smith, P. M. Kasson, D. Van Der Spoel, B. Hess i E. Lindahl, *Bioinformatics* **29** (2013) 845–854.
254. P. Szilárd, M. J. Abraham, C. Kutzner, B. Hess i E. Lindahl, u S. Markidis i E. Laure (ur.): *Lecture Notes in Computer Science*, Springer Verlag, 2015., pp. 3–27.
255. M. J. Abraham, T. Murtola, R. Schulz, S. Páll, J. C. Smith, B. Hess i E. Lindahl, *SoftwareX* **1–2** (2015) 19–25.
256. J. Huang i A. D. Mackerell, *J. Comput. Chem.* **34** (2013) 2135–2145.
257. G. Bussi, D. Donadio i M. Parrinello, *J. Chem. Phys.* **126** (2007).
258. M. Bernetti i G. Bussi, *J. Chem. Phys.* **153** (2020).
259. W. C. Swope, H. C. Andersen, P. H. Berens i K. R. Wilson, *J. Chem. Phys.* **76** (1982) 637–649.
260. T. Darden, D. York i L. Pedersen, *J. Chem. Phys.* **98** (1993) 10089–10092.
261. W. Humphrey, A. Dalke i K. Schulten, *J. Mol. Graph.* **14** (1996) 33–38.
262. R. Schwesinger, H. Schlemper, C. Hasenfratz, J. Willaredt, T. Dambacher, T. Breuer, C. Ottaway, M. Fletschinger, J. Boele, H. Fritz, D. Putzas, H. W. Rotter, F. G. Bordwell, A. V. Satish, G. Z. Ji, E. M. Peters, K. Peters, H. G. Von Schnering i L. Walz, *Liebigs Ann.* **1996** (1996) 1055–1081.
263. S. Tshepelevitsh, A. Kütt, M. Lõkov, I. Kaljurand, J. Saame, A. Heering, P. G. Plieger, R. Vianello i I. Leito, *Eur. J. Org. Chem.* **2019** (2019) 6735–6748.
264. D. Himmel, S. K. Goll, I. Leito i I. Krossing, *Angew. Chem., Int. Ed.* **49** (2010) 6885–6888.
265. D. E. Gómez, L. Fabbri, M. Licchelli i E. Monzani, *Org. Biomol. Chem.* **3** (2005) 1495–1500.
266. N. Bregović, N. Cindro, L. Frkanec, K. Užarević i V. Tomišić, *Chem. – Eur. J.* **20** (2014) 15863–15871.
267. G. Horvat, S. Tarana, N. Vidović, N. Cindro, G. Speranza i V. Tomišić, *J. Mol. Liq.* **340** (2021) 116848.
268. T. Rinkovec, *Termodinamičko i strukturno istraživanje kompleksiranja homociklopeptida s halogenidnim i oksoanionima u acetonitrilu*, Diplomski rad, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2018.

269. A. F. D. De Namor i M. Shehab, *J. Phys. Chem. A* **108** (2004) 7324–7330.
270. A. F. Danil De Namor, M. Shehab, I. Abbas, M. V. Withams i J. Zvietcovich-Guerra, *J. Phys. Chem. B* **110** (2006) 12653–12659.
271. A. F. Danil De Namor, J. K. Chaaban i I. Abbas, *J. Phys. Chem. A* **110** (2006) 9575–9584.
272. K. Izutsu, *Electrochemistry in Nonaqueous Solutions*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2002.
273. P. Thordarson, *Chem. Soc. Rev.* **40** (2011) 1305–1323.
274. F. A. Cotton, C. Lin i C. A. Murillo, *Inorg. Chem.* **40** (2001) 478–484.
275. J. Y. C. Lim, I. Marques, V. Félix i P. D. Beer, *Chem. Commun.* **54** (2018) 10851–10854.
276. F. Ostler, D. G. Piekarski, T. Danelzik, M. S. Taylor i O. García Mancheño, *Chem. – Eur. J.* **27** (2021) 2315–2320.
277. C. L. Perrin i J. D. Thoburn, *J. Am. Chem. Soc.* **114** (1992) 8559–8565.
278. I. M. Kolthoff i R. M. Jr. Chantooni, *J. Phys. Chem.* **76** (1972) 2024–2034.
279. J. Barthel, L. Iberl, J. Rossmair, H. J. Gores i B. Kaukal, *J. Solution Chem.* **19** (1990) 321–337.
280. J.-F. Cote i J. E. Desnoyers, *J. Sol. Chem.* **28** (1999) 395–412.
281. L. Alderighi, P. Gans, A. Ienco, D. Peters, A. Sabatini, and A. Vacca, *Coord. Chem. Rev.* **184** (1999) 311–318.
282. G. Horvat, L. Frkanec, N. Cindro i V. Tomišić, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **19** (2017) 24316–24329.
283. A. F. Danil De Namor, S. Chahine, D. Kowalska, E. E. Castellano i O. E. Piro, *J. Am. Chem. Soc.* **124** (2002) 12824–12836.
284. G. Horvat, V. Stilinović, B. Kaitner, L. Frkanec i V. Tomišić, *Inorg. Chem.* **52** (2013) 12702–12712.
285. R. D. Shannon, *Acta Cryst. Sec. A* **32** (1976) 751–767.
286. J. M. Harrowfield, M. Ogden, W. R. Richmond, B. W. Skelton i A. H. White, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (1993) 2183–2190.
287. R. G. Pearson, *Inorg. Chem.* **27** (1988) 734–740.
288. M. Bocheńska, J. Kulesza, J. Chojnacki, F. Arnaud-Neu i V. Hubscher-Bruder, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **68** (2010) 75–83.
289. V. Stanković, I. Duo, C. Comninellis i F. Zonnevijlle, *J. Appl. Electrochem.* **37** (2007) 1279–1286.
290. A. F. Danil de Namor, M. T. Goitia, A. R. Casal i J. Villanueva-Salas, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **3** (2001) 5242–5247.
291. A. F. Danil De Namor, S. Chahine, E. E. Castellano i O. E. Piro, *J. Phys. Chem. A* **109** (2005) 6743–6751.

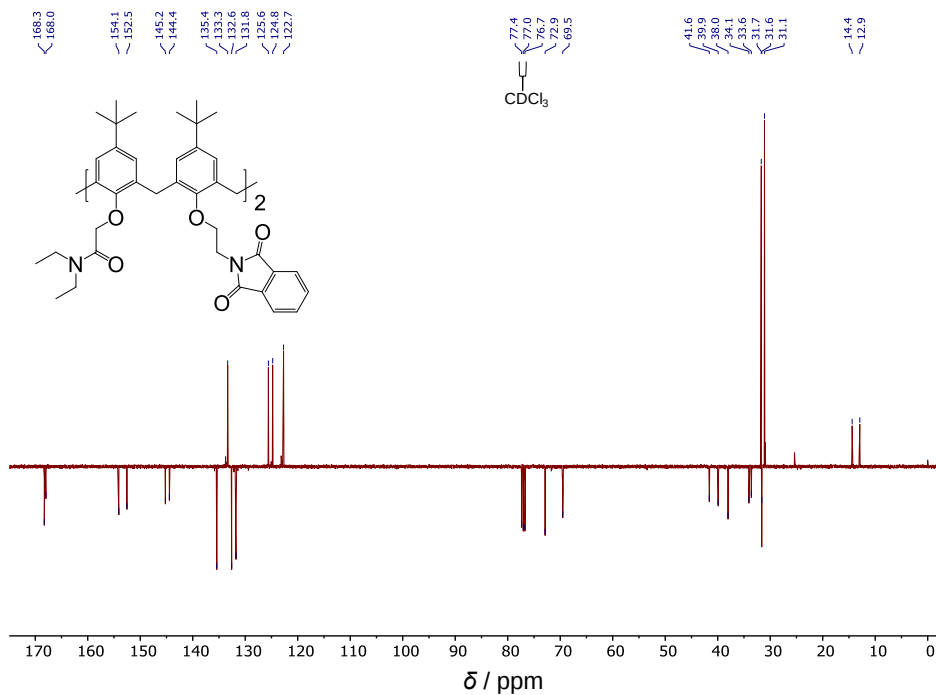
-
292. W. Xu, R. J. Puddephatt, K. W. Muir i A. A. Torabi, *Organometallics* **13** (1994) 3054–3062.
293. G. Horvat, V. Stilinović, T. Hrenar, B. Kaitner, L. Frkanec i V. Tomišić, *Inorg. Chem.* **51** (2012) 6264–6278.

§ 8. DODATAK

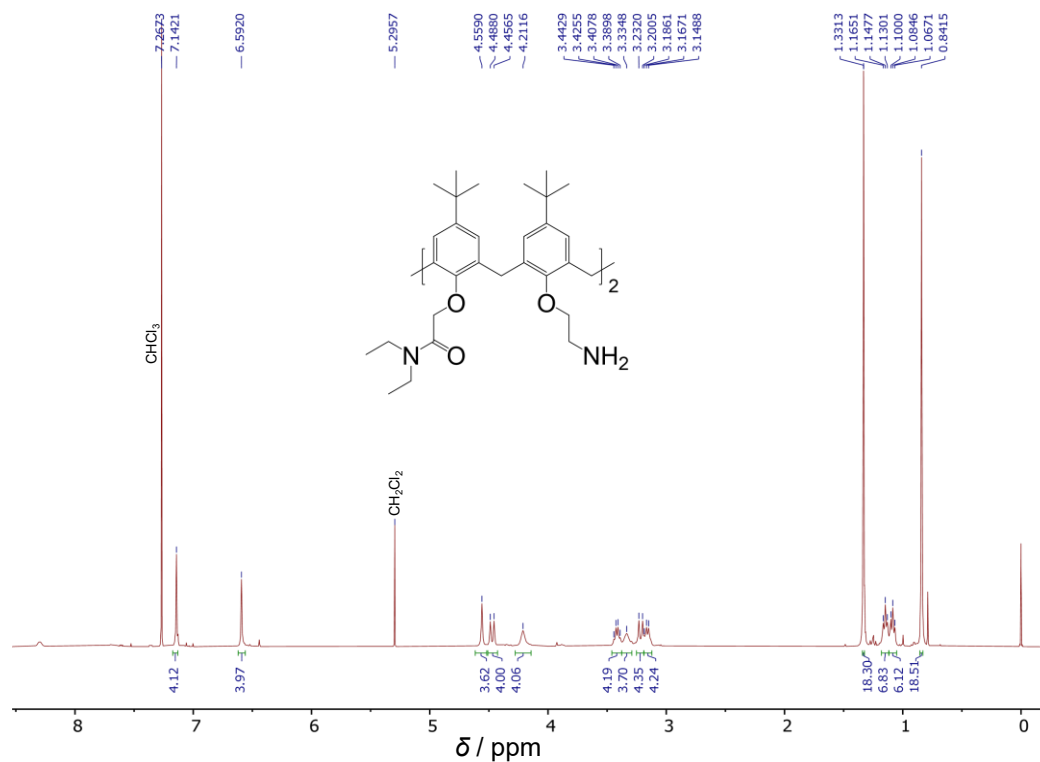
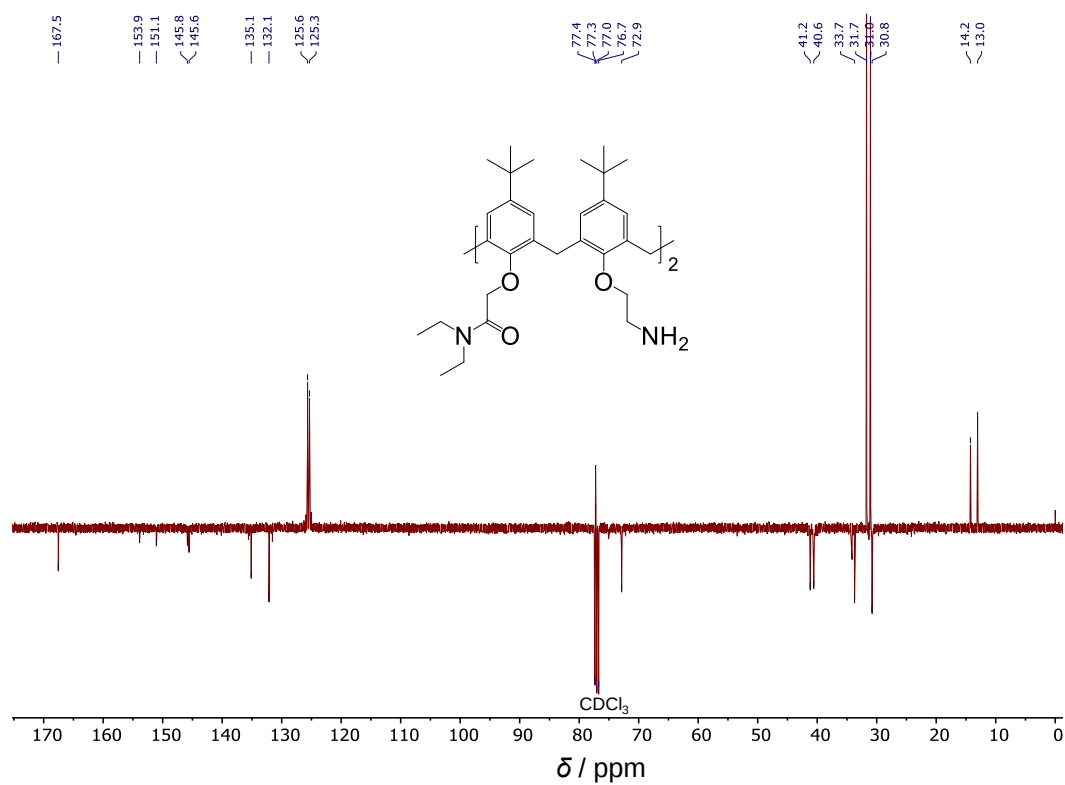
8.1. Karakterizacija spojeva

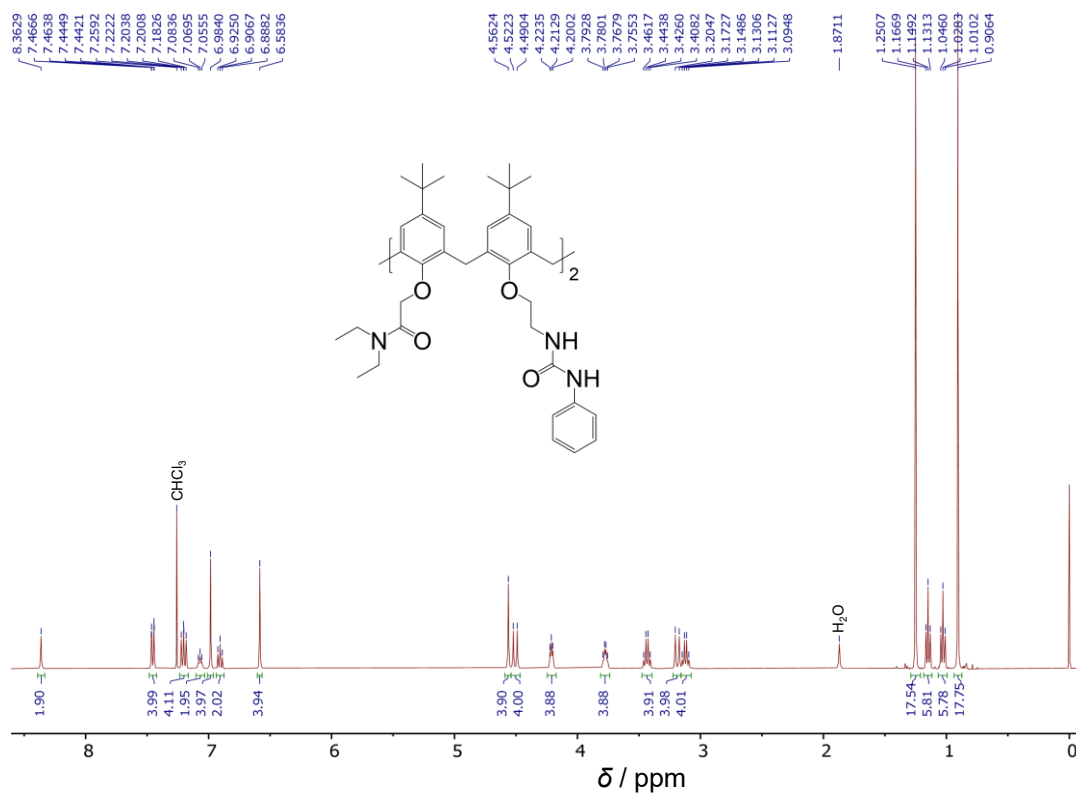
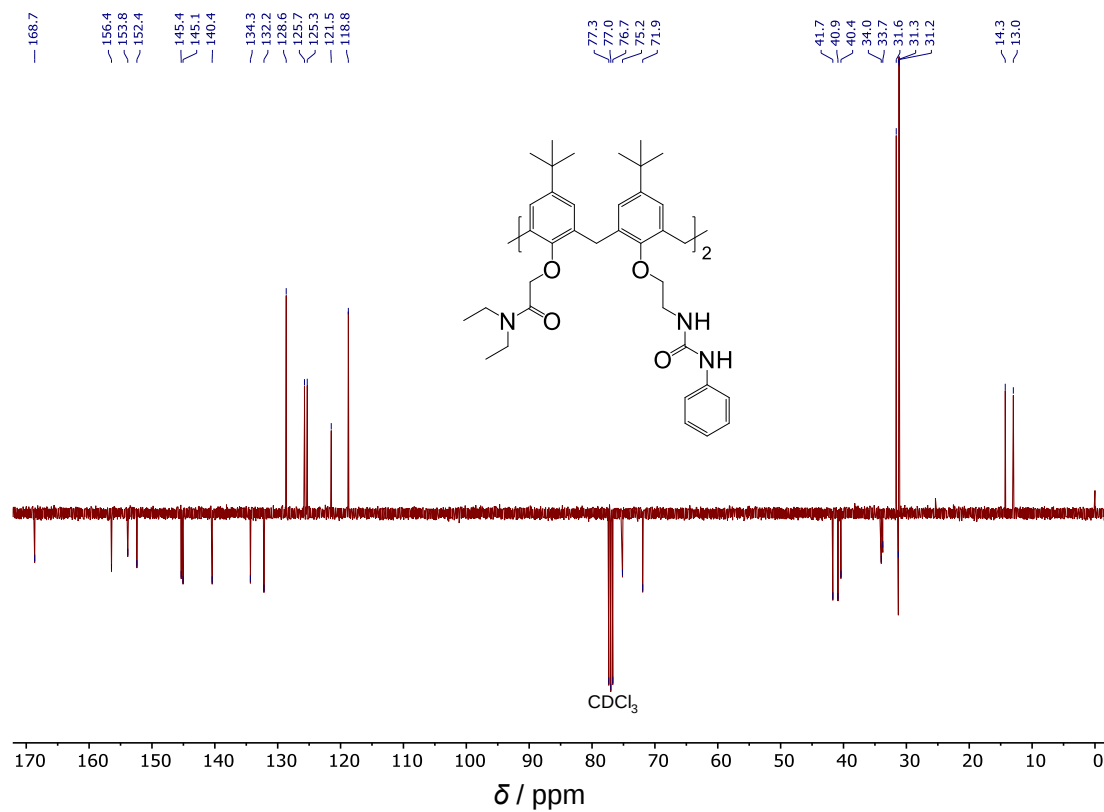


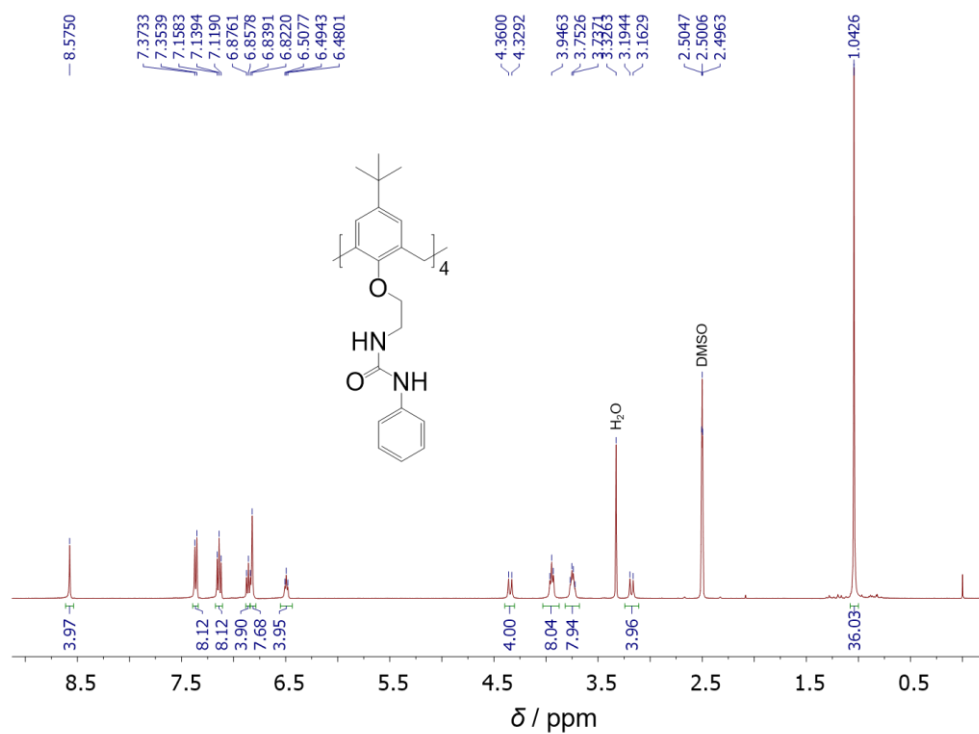
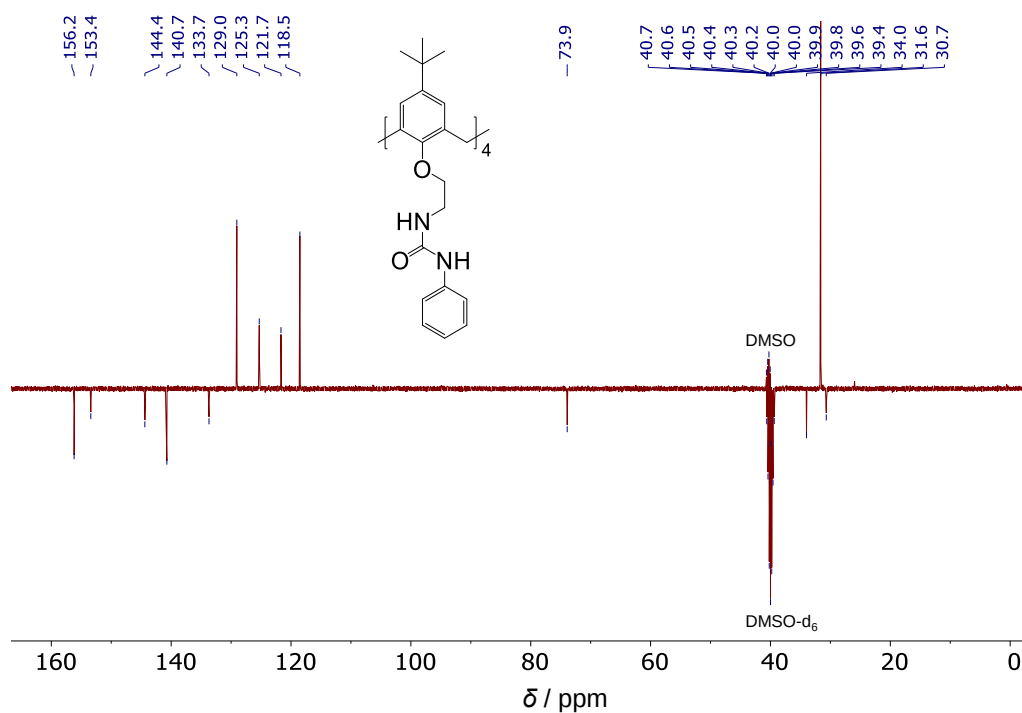
Slika D1. Spektar ^1H NMR spoja **P3** u CDCl_3 (400 MHz, 298 K).

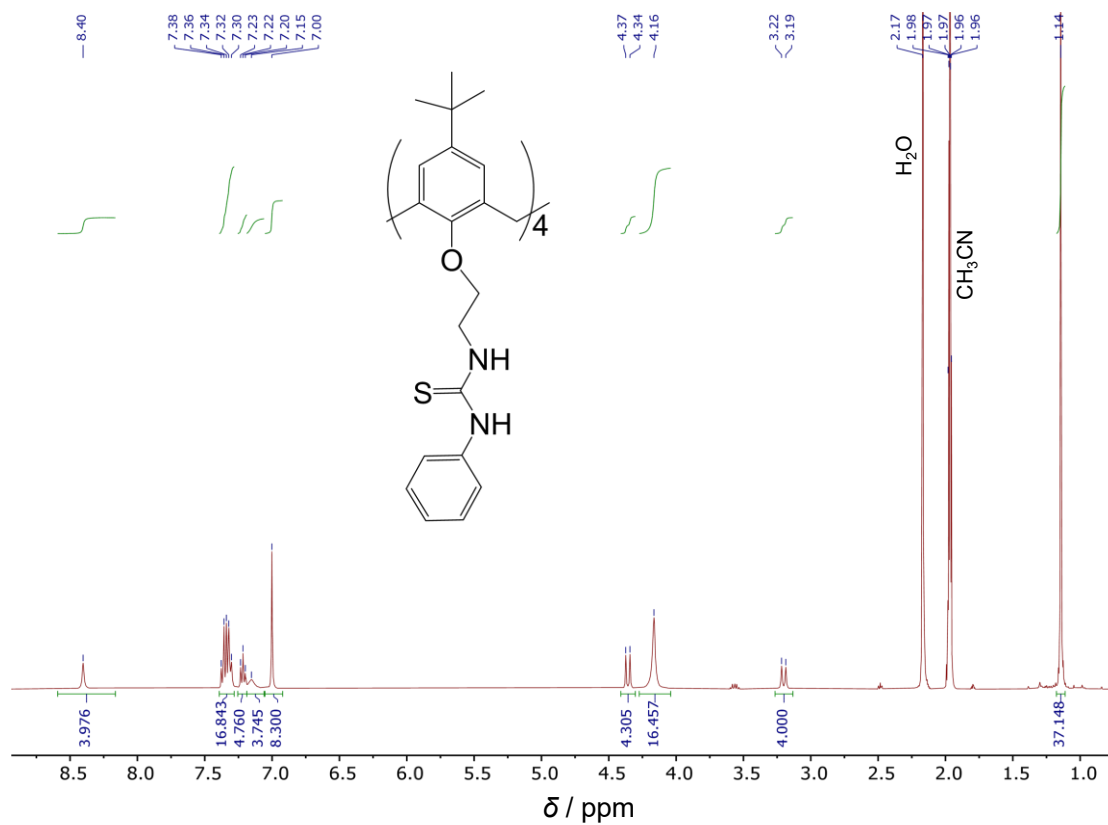
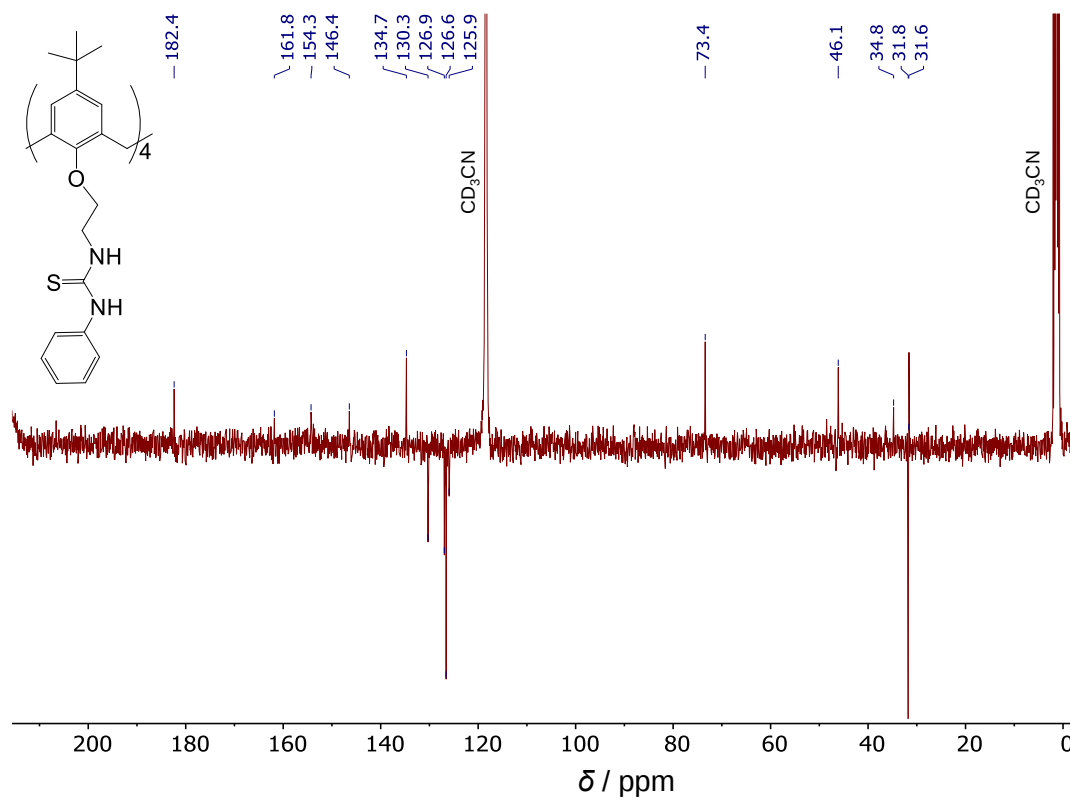


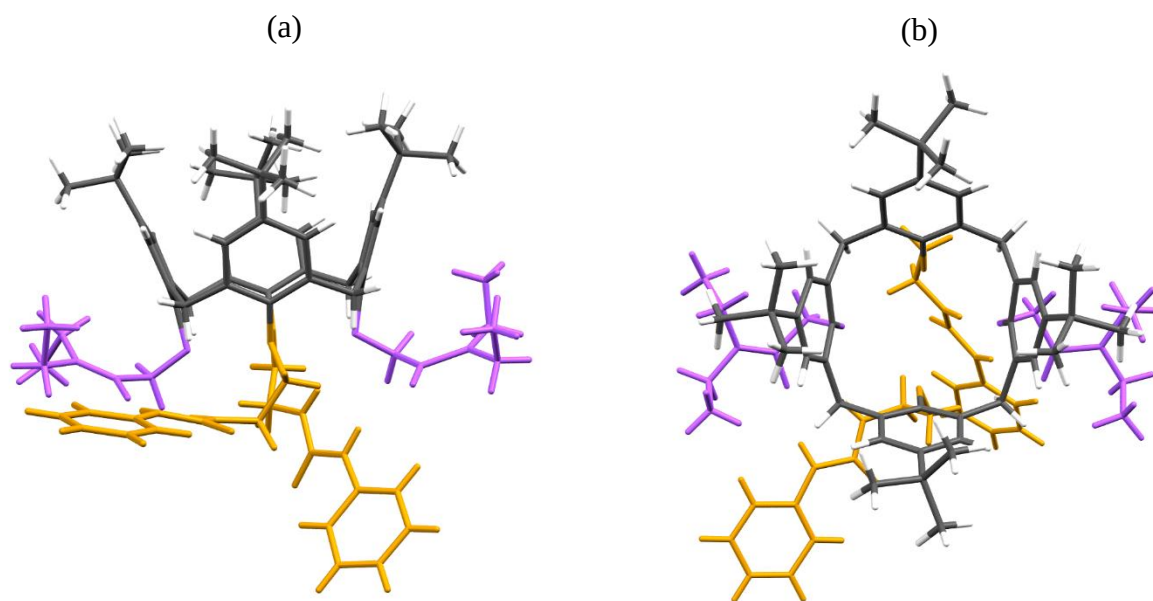
Slika D2. Spektar ^{13}C NMR spoja **P3** u CDCl_3 (101 MHz, 298 K).

Slika D3. Spektar ^1H NMR spoja **P4** u CDCl_3 (400 MHz, 298 K).Slika D4. Spektar ^{13}C NMR spoja **P4** u CDCl_3 (101 MHz, 298 K).

Slika D5. Spektar ¹H NMR spoja **1** u CDCl₃ (400 MHz, 298 K).Slika D6. Spektar ¹³C NMR spoja **1** u CDCl₃ (101 MHz, 298 K).

Slika D7. Spektar ¹H NMR spoja 2 u DMSO-d₆ (400 MHz, 298 K).Slika D8. Spektar ¹³C NMR spoja 2 u DMSO-d₆ (101 MHz, 298 K).

Slika D9. Spektar ^1H NMR spoja 3 u CD_3CN (400 MHz, 298 K).Slika D10. Spektar ^{13}C NMR spoja 3 u CD_3CN (101 MHz, 298 K).



Slika D11. Molekulska struktura spoja **1** dobivena difrakcijom rentgenskih zraka na monokristalu: a) bočni pogled na šupljinu, b) pogled odozgo u šupljinu. Bočni lanci prikazani su ljubičastom bojom (*N,N*-dietilamid) i narančastom bojom (fenilurea) radi preglednosti. Molekule otapala izostavljene su radi jasnoće. (Strukturu spoja riješio je dr. sc. Edi Topić.)

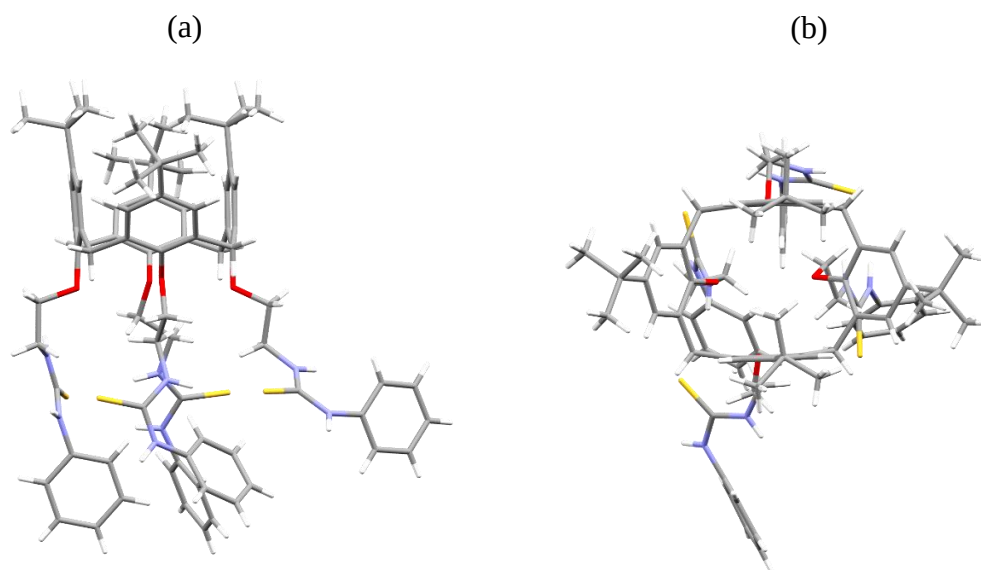
Tablica D1. Eksperimentalni i kristalografski podatci za $1 \cdot 4\text{CH}_3\text{CN}$.

Spoj	$1 \cdot 4\text{CH}_3\text{CN}$
Formula	$\text{C}_{82}\text{H}_{110}\text{N}_{10}\text{O}_8$
M_r	1363,79
T/K	170(1)
Kristalni sustav	triklinski
Prostorna grupa	$P\bar{1}$
$a/\text{\AA}$	13,2517(7)
$b/\text{\AA}$	16,5844(11)
$c/\text{\AA}$	19,3978(8)
$\alpha/^\circ$	85,784(4)
$\beta/^\circ$	82,915(4)
$\gamma/^\circ$	72,681(5)
$V/\text{\AA}^3$	4035,7(4)
Z	2
$\rho_{\text{kalk}}/\text{g cm}^{-3}$	1,122
μ/mm^{-1}	0,575
$F(000)$	1472
Veličina kristala/ mm^3	$0,081 \times 0,071 \times 0,051$
Zračenje	Cu $K\alpha$ ($\lambda = 1,54184$)
2θ raspon/ $^\circ$	7,028 to 95,552
Rasponi indeksa	$-12 \leq h \leq 12, -15 \leq k \leq 15, -18 \leq l \leq 18$
Prikupljeni refleksi	26601
Neovisni refleksi	7410 [$R_{\text{int}} = 0,0826, R_{\text{sigma}} = 0,0772$]
Podatci/ograničenja/ parametri	7410/1/812
“Goodness-of-fit” nad F^2, S^b	1,07
Konačni R i wR^c vrijednosti [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,0814, wR_2 = 0,2354$
Konačni R i wR^c vrijednosti [svi podatci]	$R_1 = 0,1210, wR_2 = 0,2600$
Maksimum/minimum elektronske gustoće / $e \text{\AA}^{-3}$	0,30/−0,20

^a $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (g_1P)^2 + g_2P]$ gdje je $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$

^b $S = \{\Sigma[w(F_o^2 - F_c^2)^2]/(N_r - N_p)\}^{1/2}$ gdje je N_r = broj neovisnih refleksa, N_p = broj rafiniranih parametara.

^c $R = \Sigma||F_o| - |F_c|| / \Sigma|F_o|$; $wR = \{\Sigma[w(F_o^2 - F_c^2)^2]/\Sigma[w(F_o^2)^2]\}^{1/2}$



Slika D12. Molekulska struktura spoja **3** dobivena difrakcijom rentgenskih zraka na monokristalu: a) bočni pogled na šupljinu, b) pogled odozgo u šupljinu. Molekule otapala izostavljene su radi jasnoće. (Strukturu spoja riješio je dr. sc. Edi Topić.)

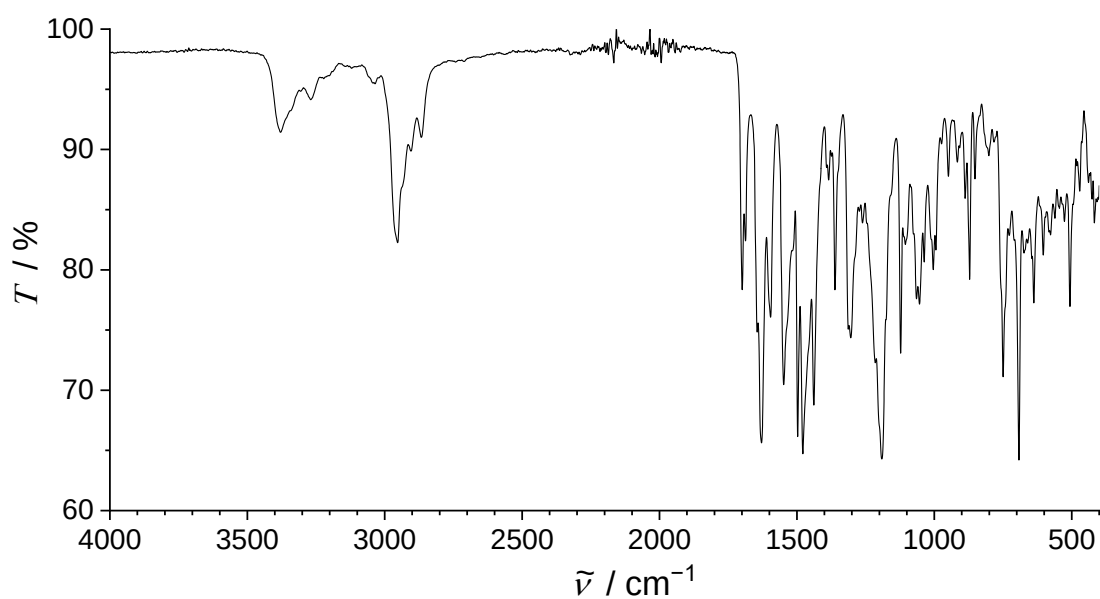
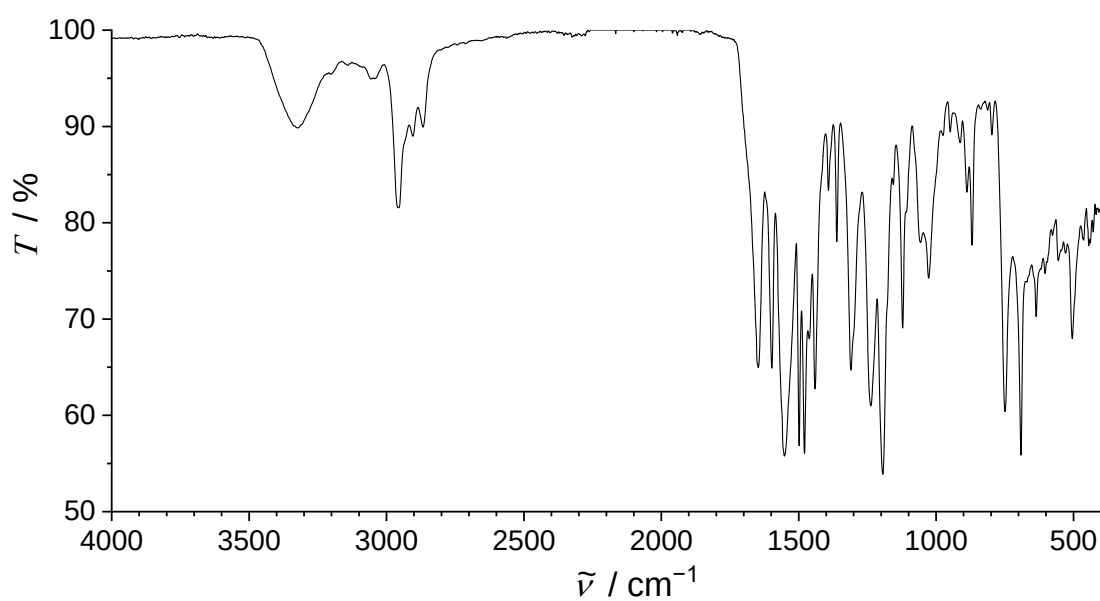
Tablica D2. Eksperimentalni i kristalografski podatci za $3 \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$.

Spoj	$3 \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$
Formula	$\text{C}_{82}\text{H}_{102}\text{N}_8\text{O}_5\text{S}_4$
M_r	1407,95
T/K	298
Kristalni sustav	triklinski
Prostorna grupa	$P\bar{1}$
$a/\text{\AA}$	10,15885(4)
$b/\text{\AA}$	11,78461(5)
$c/\text{\AA}$	34,49059(12)
$\alpha/^\circ$	87,4749(3)
$\beta/^\circ$	83,3967(3)
$\gamma/^\circ$	76,1967(3)
$V/\text{\AA}^3$	3982,71(3)
Z	2
$\rho_{\text{kalk}}/\text{g cm}^{-3}$	1,174
μ/mm^{-1}	1,518
$F(000)$	1508,0
Veličina kristala/ mm^3	$0,25 \times 0,2 \times 0,15$
Zračenje	Cu $K\alpha$ ($\lambda = 1,54184$)
2θ raspon/ $^\circ$	5,16 to 159,91
Rasponi indeksa	$-12 \leq h \leq 12, -15 \leq k \leq 15, -43 \leq l \leq 43$
Prikupljeni refleksi	177774
Neovisni refleksi	17136 [$R_{\text{sigma}} = 1,44\%$, $R_{\text{int}} = 3,49\%$]
Podatci/ograničenja/ parametri	17136/-/926
“Goodness-of-fit” nad F^2 , S^b	1,042
Konačni R i wR^c vrijednosti [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 6,74\%$, $wR_2 = 19,81\%$
Konačni R i wR^c vrijednosti [svi podatci]	$R_1 = 7,06\%$, $wR_2 = 20,12\%$
Maksimum/minimum elektronske gustoće / $\text{e \AA}^{-3}$	0,85/-0,73

^a $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (g_1P)^2 + g_2P]$ gdje je $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$

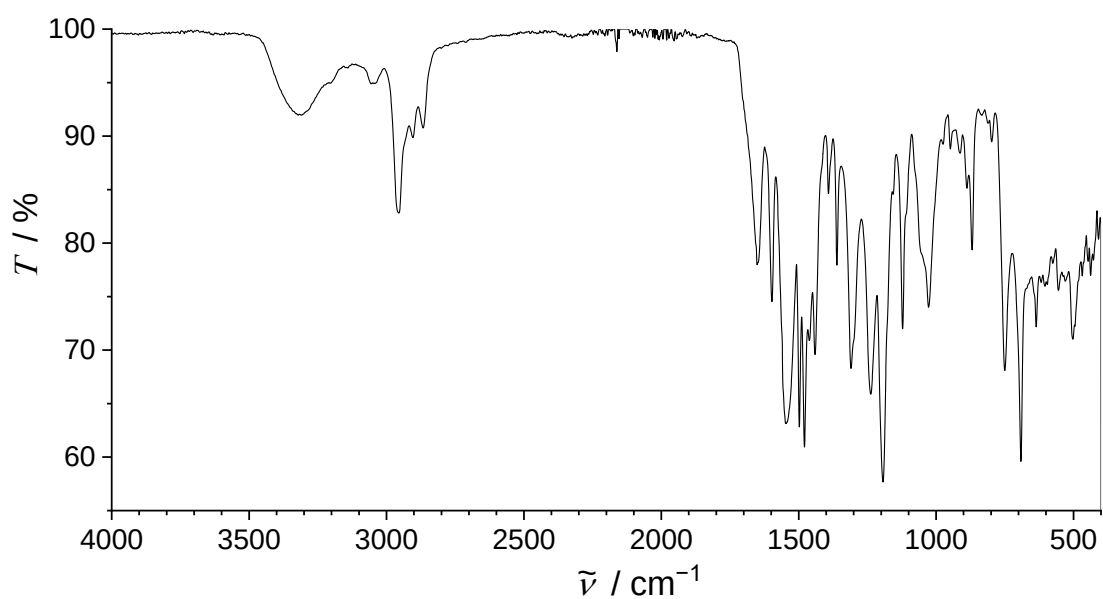
^b $S = \{\Sigma[w(F_o^2 - F_c^2)^2]/(N_r - N_p)\}^{1/2}$ gdje je N_r = broj neovisnih refleksa, N_p = broj rafiniranih parametara.

^c $R = \Sigma||F_o| - |F_c||/\Sigma|F_o|$; $wR = \{\Sigma[w(F_o^2 - F_c^2)^2]/\Sigma[w(F_o^2)^2]\}^{1/2}$

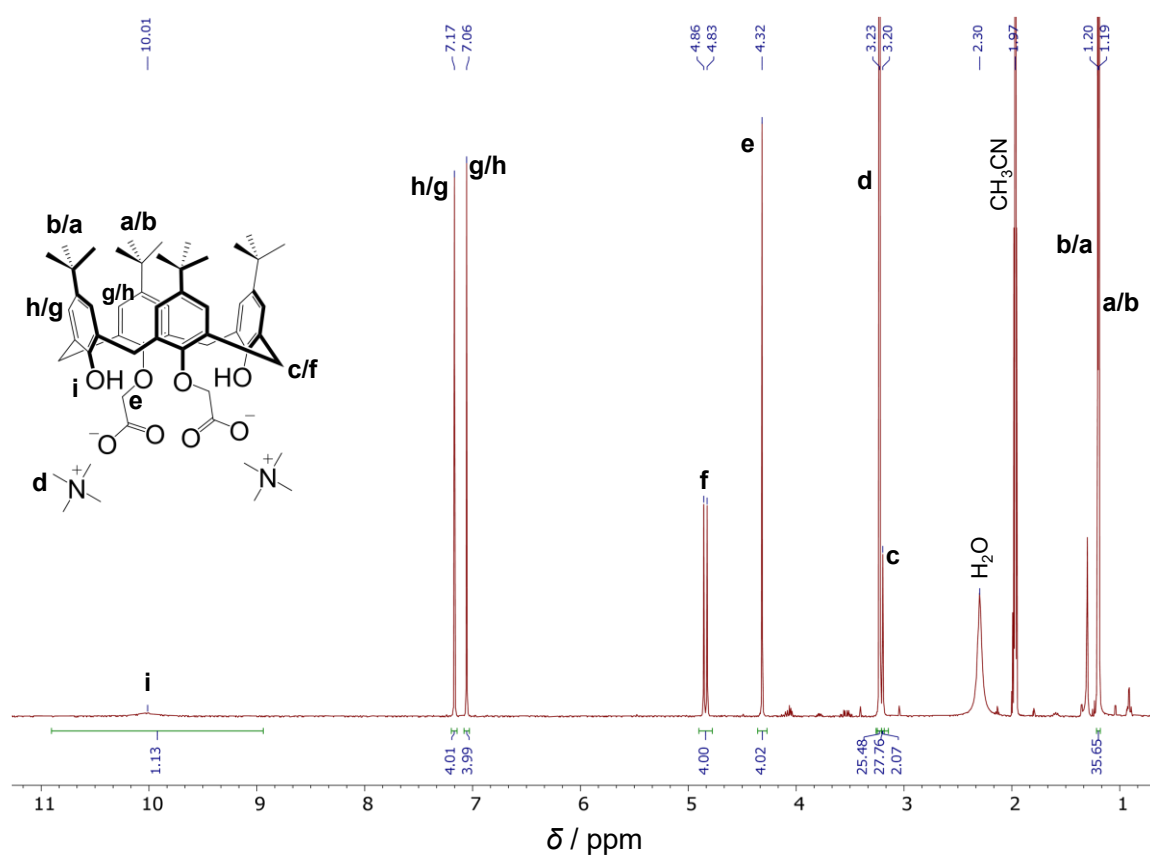
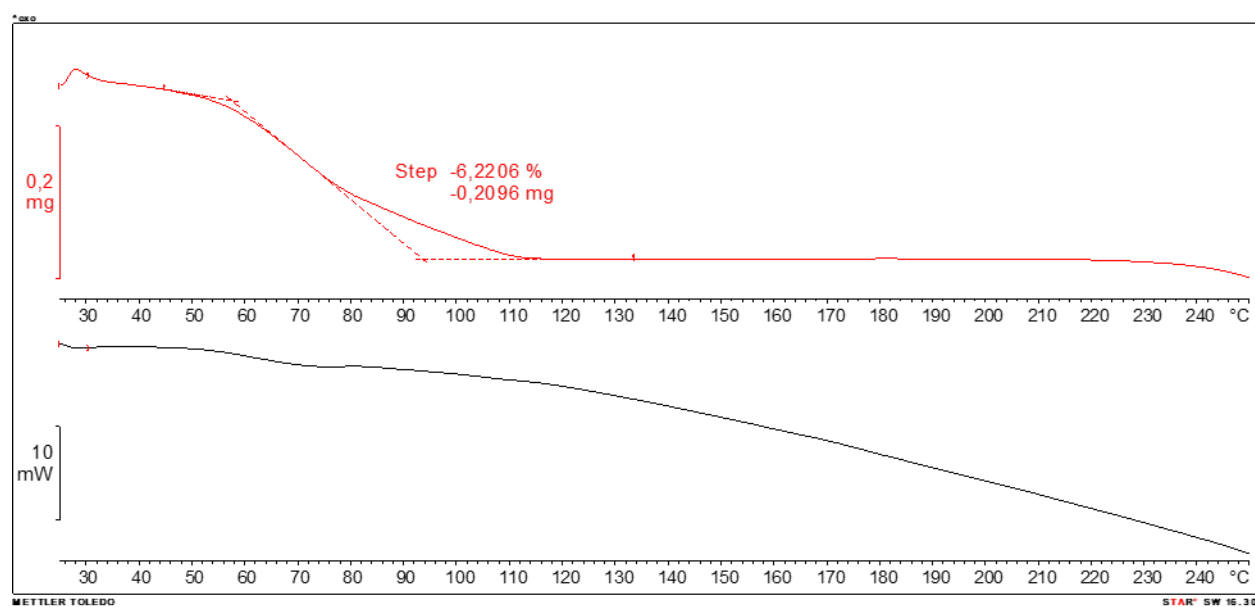
Slika D13. IR spektar krutog spoja **1** snimljen metodom ATR pri 25 °C.Slika D14. IR spektar krutog spoja **2** snimljen metodom ATR pri 25 °C.

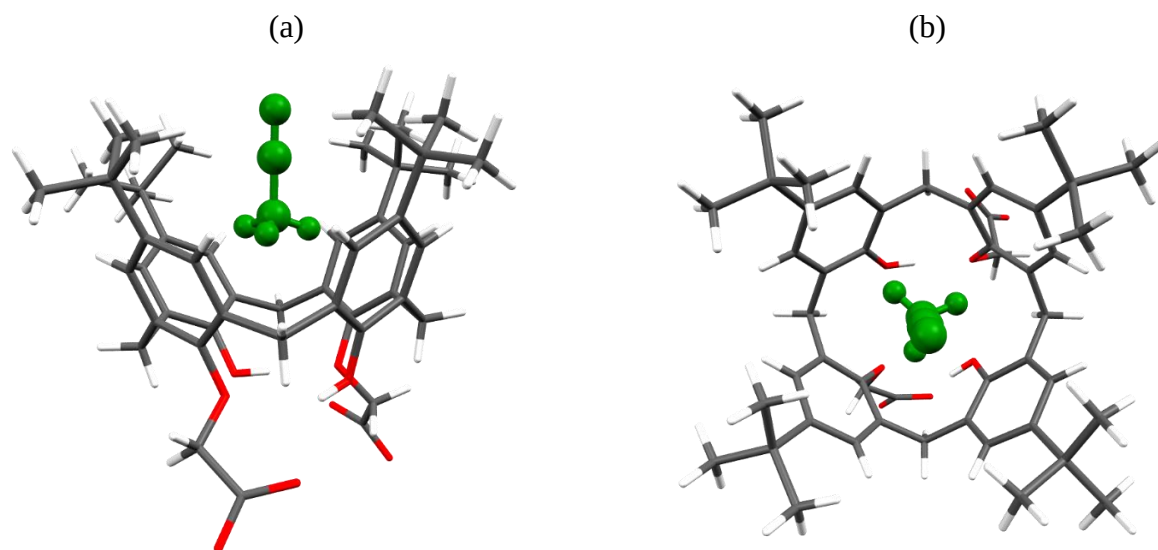
Tablica D3. Popis pikova iz IR spektara spojeva **1**, **2** i **3** napravljen pomoću funkcije *Peak Analyzer* u programu Origin uz iznose opcije „Treshold Height“ redom: 10 %, 5 % i 5 %.

1		2		3		1		2		3	
$\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$	T/ %	$\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$	T/ %	$\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$	T/ %	$\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$	T/ %	$\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$	T/ %	$\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$	T/ %
402,09	86	402,09	81	408,84	80	1037,05	81	1309,93	65	1545,21	63
407,88	86	407,88	81	427,16	78	1053,92	77	1361,04	78	1547,62	63
417,52	84	412,70	81	437,77	77	1064,53	78	1391,89	83	1597,76	75
425,72	86	418,00	81	446,45	78	1075,62	83	1440,59	63	1651,28	78
433,43	88	428,13	79	462,84	78	1085,26	87	1461,80	68	2866,71	91
438,73	87	439,22	78	468,14	77	1105,51	82	1479,16	56	2903,84	90
462,84	91	444,04	78	494,66	72	1110,82	83	1498,44	57	2954,94	83
471,04	87	462,84	78	502,37	71	1122,39	73	1551,96	56	3042,21	95
481,64	89	466,21	78	530,34	76	1175,42	76	1597,76	65	3050,40	95
494,18	85	504,78	68	537,57	77	1190,85	64	1647,42	65	3056,19	95
506,23	77	528,89	77	554,93	76	1214,95	72	2867,20	90	3203,24	95
526,48	84	544,32	77	575,17	78	1245,33	84	2903,84	89	3207,09	95
534,19	85	555,41	76	595,91	76	1261,24	84	2955,42	82	3214,32	95
544,80	85	576,62	79	603,62	76	1272,81	85	3321,84	90	3233,13	95
561,19	84	595,91	76	617,60	76	1304,15	74	3326,18	90	3309,30	92
577,10	83	603,62	75	635,92	72	1312,83	75	3336,30	90	3321,36	92
582,89	83	618,57	75	691,37	60	1361,52	78			3338,23	92
595,42	84	635,92	70	750,19	68	1374,06	89				
603,62	81	669,19	74	797,92	89	1384,66	87				
637,85	77	674,01	74	810,45	91	1391,89	88				
645,08	81	691,37	56	833,11	92	1438,18	69				
660,51	82	749,22	60	868,79	79	1478,68	65				
673,53	81	796,95	89	888,07	85	1497,48	66				
691,85	64	812,86	92	912,66	88	1516,76	82				
709,21	82	825,40	92	948,34	89	1548,10	70				
727,53	83	837,45	92	974,86	89	1595,83	76				
749,70	71	868,79	78	1027,41	74	1628,62	66				
782,97	91	888,07	83	1121,90	72	1645,01	75				
801,29	89	912,66	88	1156,14	85	1686,95	82				
851,91	88	936,29	91	1193,26	58	1699,01	78				
871,20	79	948,82	89	1238,10	66	2866,71	91				
887,59	86	974,86	89	1309,45	68	2904,32	90				
907,84	90	1027,41	74	1361,04	78	2953,01	82				
916,04	89	1056,82	78	1391,41	85	3269,29	94				
930,50	92	1108,40	81	1440,59	70	3342,57	93				
948,82	88	1121,90	69	1461,32	71	3379,21	91				
973,89	90	1155,65	84	1479,16	61						
994,14	82	1193,74	54	1497,96	63						
1003,78	80	1237,61	61	1541,35	63						

Slika D15. IR spektar krutog spoja **3** snimljen metodom ATR pri 25 °C.Tablica D4. Tališta spojeva **1**, **2** i **3**.

spoj	1	2	3
ϑ / °C	246,9 – 247,8	288,2 – 289,2	177,6 – 178,2

Slika D16. Spektar ¹H NMR soli TMA₂4 u CD₃CN (400 MHz, 298 K).Slika D17. TG krivulja TMA₂4·3H₂O.



Slika D18. Molekulska struktura spoja **4** dobivena difrakcijom rentgenskih zraka na monokristalu: a) bočni pogled na šupljinu, b) gornji pogled na šupljinu. Inkludirana molekula acetonitrila prikazana je zelenom bojom. Ostale molekule otapala oko kompleksa su uklonjene zbog jasnoće. (Strukturu spoja riješio je dr. sc. Edi Topić.)

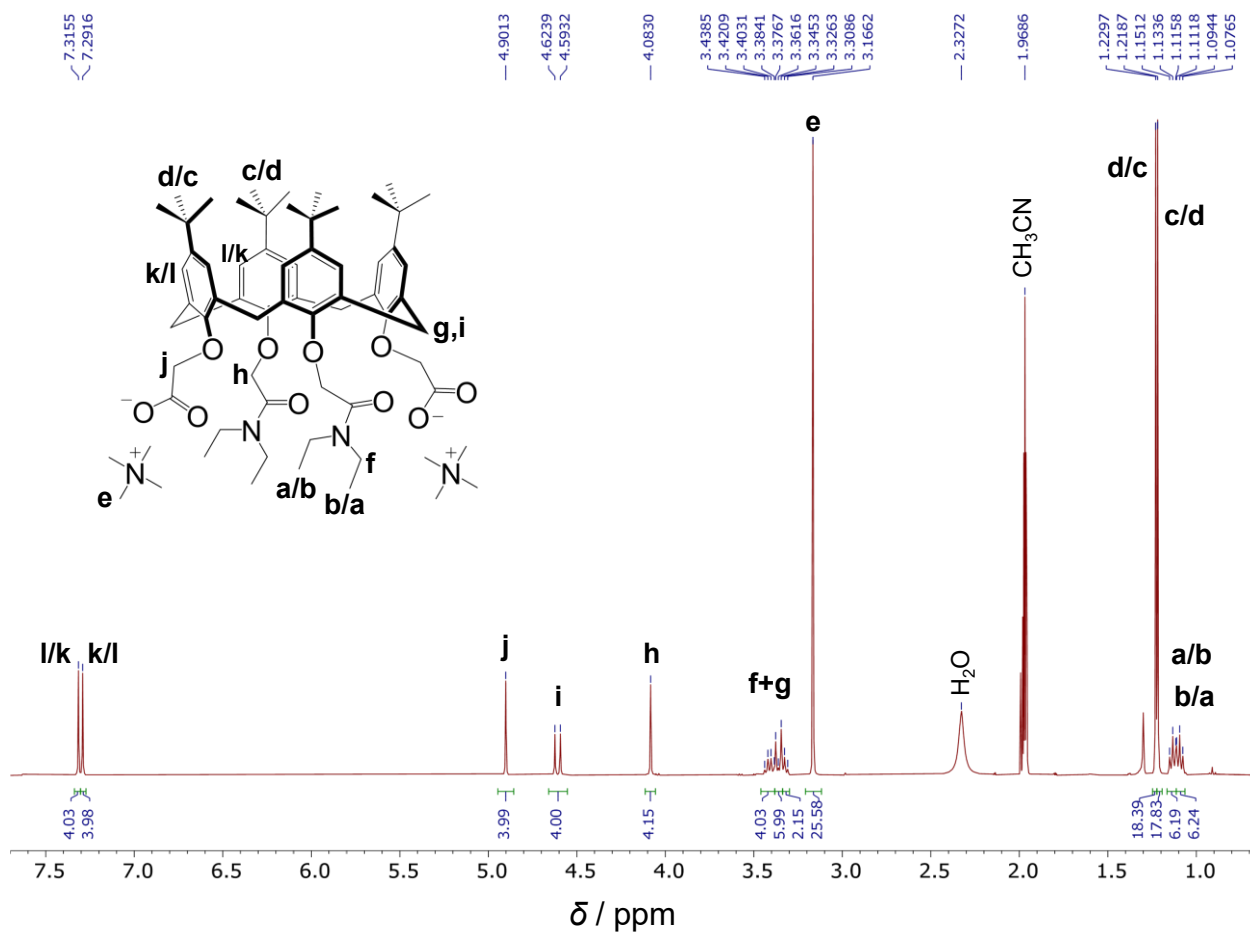
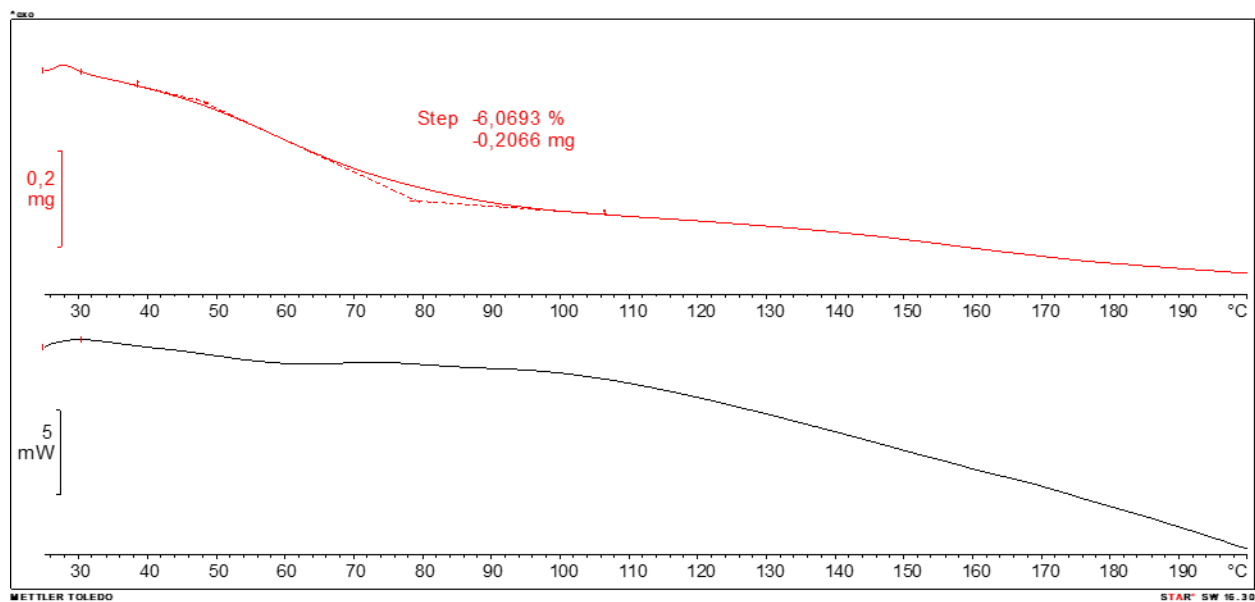
Tablica D5. Eksperimentalni i kristalografski podatci za TMA₂4·3H₂O·3CH₃CN.

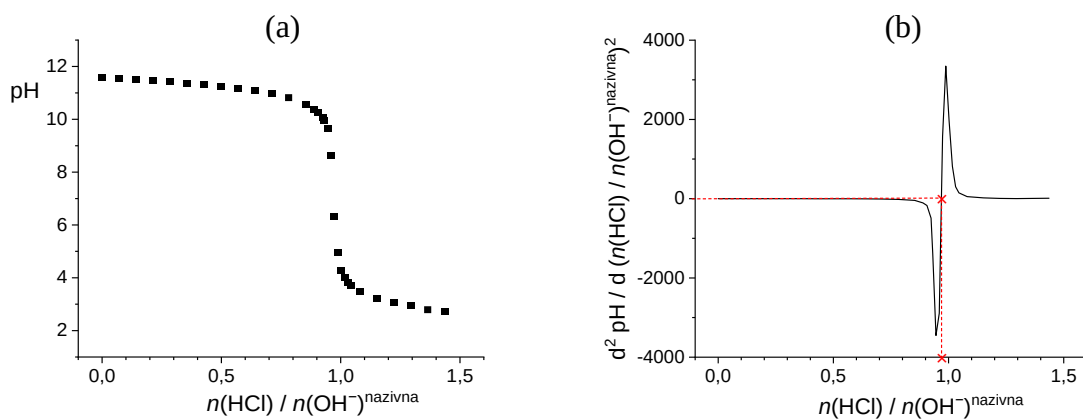
Spoj	TMA ₂ 4·3H ₂ O·3CH ₃ CN
Formula	C ₁₂₄ H ₁₉₄ N ₁₀ O ₂₂
M_r	2176,88
T/K	170(1)
Kristalni sustav	triklinski
Prostorna grupa	$P\bar{1}$
$a/\text{\AA}$	14,78930(10)
$b/\text{\AA}$	17,49260(10)
$c/\text{\AA}$	24,8506(2)
$\alpha/^\circ$	101,6980(10)
$\beta/^\circ$	90,0810(10)
$\gamma/^\circ$	91,6700(10)
$V/\text{\AA}^3$	6292,55(8)
Z	2
$\rho_{\text{kalk}}/\text{g cm}^{-3}$	1,149
μ/mm^{-1}	0,626
$F(000)$	2368
Veličina kristala/ mm^3	$0,20 \times 0,15 \times 0,10$
Zračenje	CuK α ($\lambda = 1,54184$)
2θ raspon/ $^\circ$	5,978 to 156,032
Rasponi indeksa	$-17 \leq h \leq 18, -22 \leq k \leq 22, -31 \leq l \leq 31$
Prikupljeni refleksi	159084
Neovisni refleksi	26559 [$R_{\text{int}} = 0,0744, R_{\text{sigma}} = 0,0574$]
Podatci/ograničenja/ parametri	26559/4/1501
“Goodness-of-fit” nad F^2, S^b	1,031
Konačni R i wR^c vrijednosti [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,0674, wR_2 = 0,1921$
Konačni R i wR^c vrijednosti [svi podatci]	$R_1 = 0,0747, wR_2 = 0,2006$
Maksimum/minimum elektronske gustoće / $e \text{\AA}^{-3}$	1,26/−0,53

$$^a w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (g_1 P)^2 + g_2 P] \text{ where } P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$$

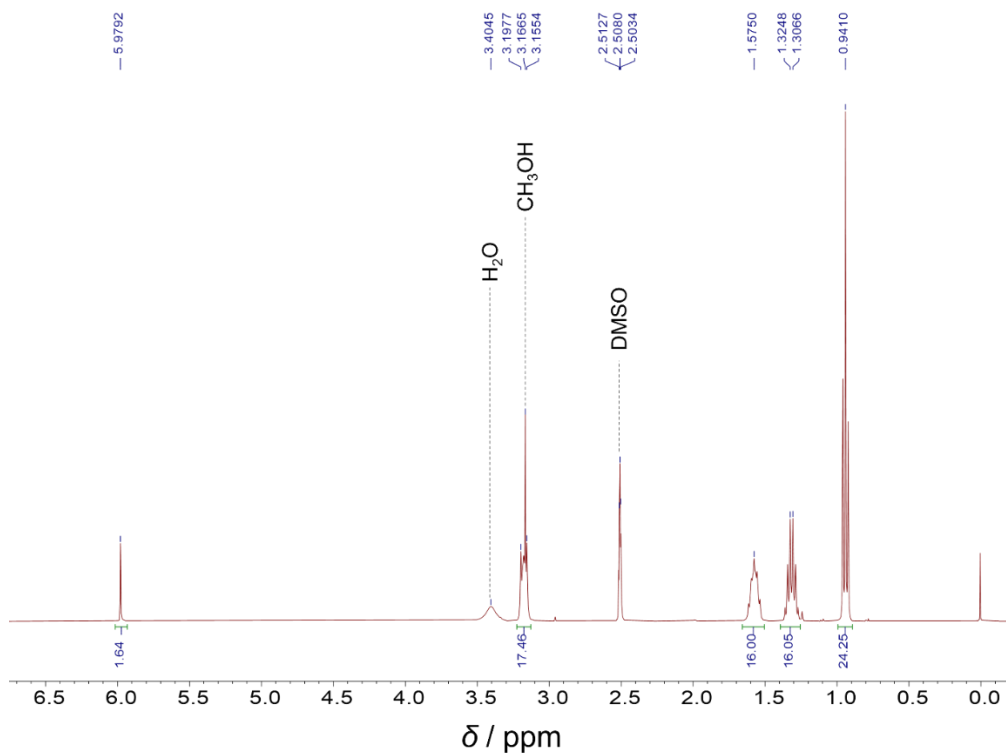
$$^b S = \{\Sigma[w(F_o^2 - F_c^2)^2]/(N_r - N_p)\}^{1/2} \text{ gdje je } N_r = \text{broj neovisnih refleksa, } N_p = \text{broj rafiniranih parametara.}$$

$$^c R = \Sigma||F_o| - |F_c|| / \Sigma|F_o|; wR = \{\Sigma[w(F_o^2 - F_c^2)^2]/\Sigma[w(F_o^2)^2]\}^{1/2}$$

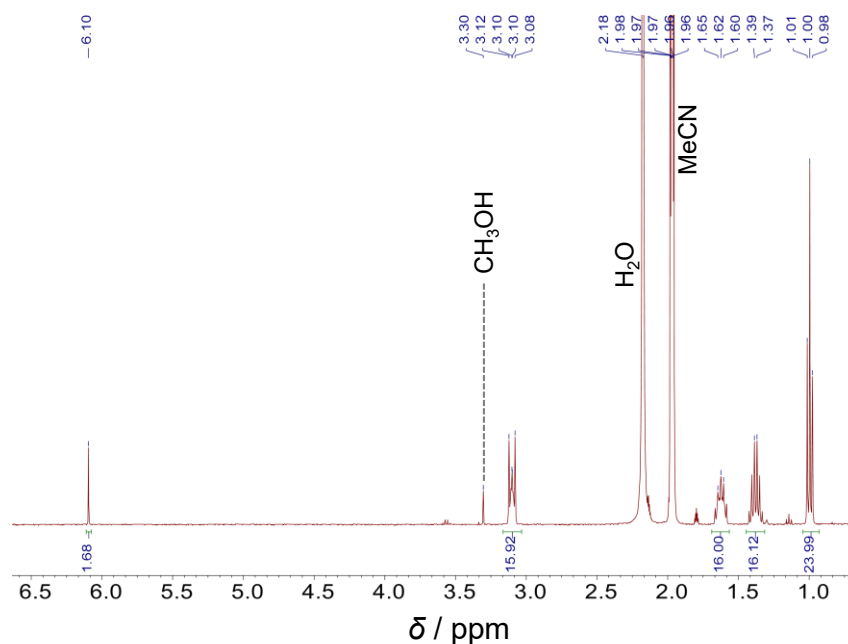
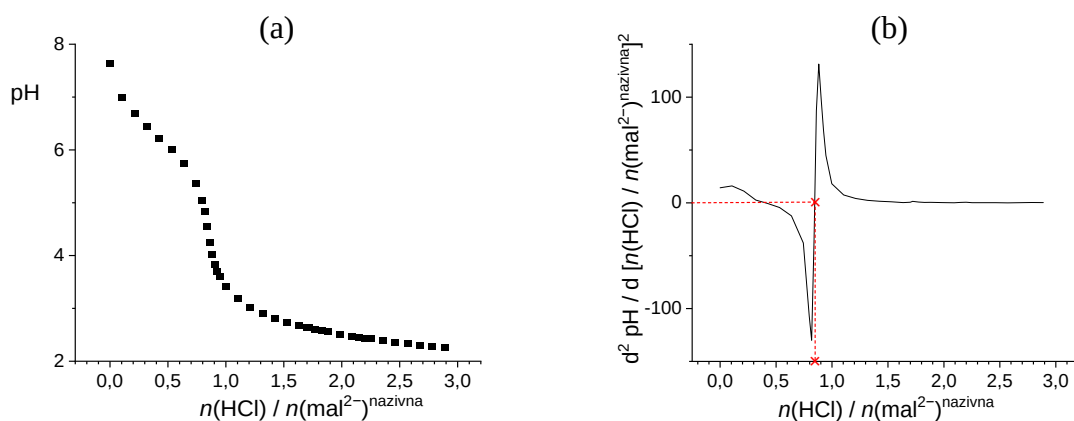
Slika D19. Spektar ¹H NMR spoja TMA₂5 u CD₃CN (400 MHz, 298 K).Slika D20. TG krivulja spoja TMA₂5.



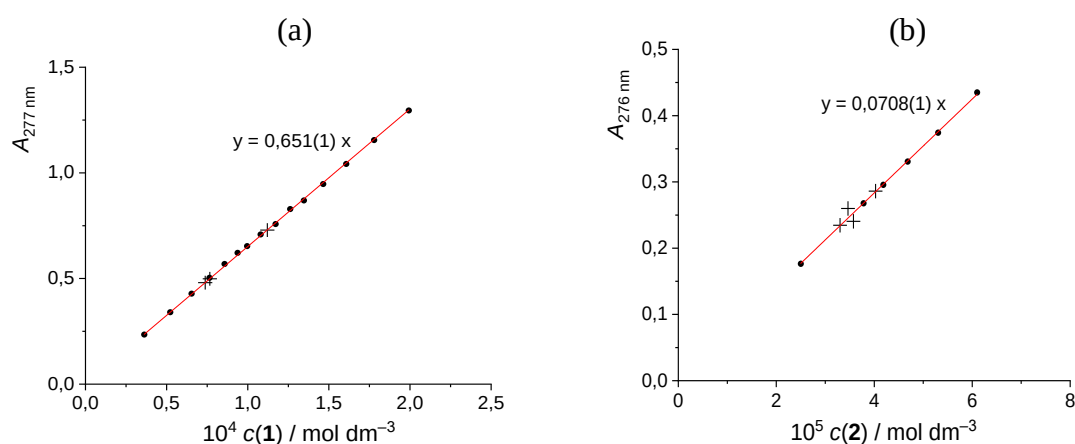
Slika D21. Potenciometrijska standardizacija komercijalne otopine TBAOH ($c_{\text{nazivna}} = 1,41 \text{ mol dm}^{-3}$, $V = 0,100 \text{ mL}$, razrijeđena u $30 \text{ mL H}_2\text{O}$) pomoću komercijalne (Kefo) standardne otopine HCl (aq, $0,1 \text{ mol dm}^{-3}$) pri 25°C . Titracija je izvedena pomoću uređaja Titrando 888, Dosino 800 i pH elektrode Methohm 6.0280.300 (kalibrirane puferima pH = 3, 5, 7 i 9: $E/\text{mV} = -57,35 \times \text{pH} + 406,0$). Prava koncentracija analizirane otopine TBAOH, dobivena iz rezultata dviju potenciometrijskih titracija, iznosi: $c_{\text{stvarna}} = (1,39 \pm 0,02) \text{ mol dm}^{-3}$.



Slika D22. Spektar ^1H NMR spoja TBA₂fum u DMSO- d_6 (400 MHz, 298 K).

Slika D23. Spektar ^1H NMR spoja TBA_2fum u DMSO-d_6 (400 MHz, 298 K).

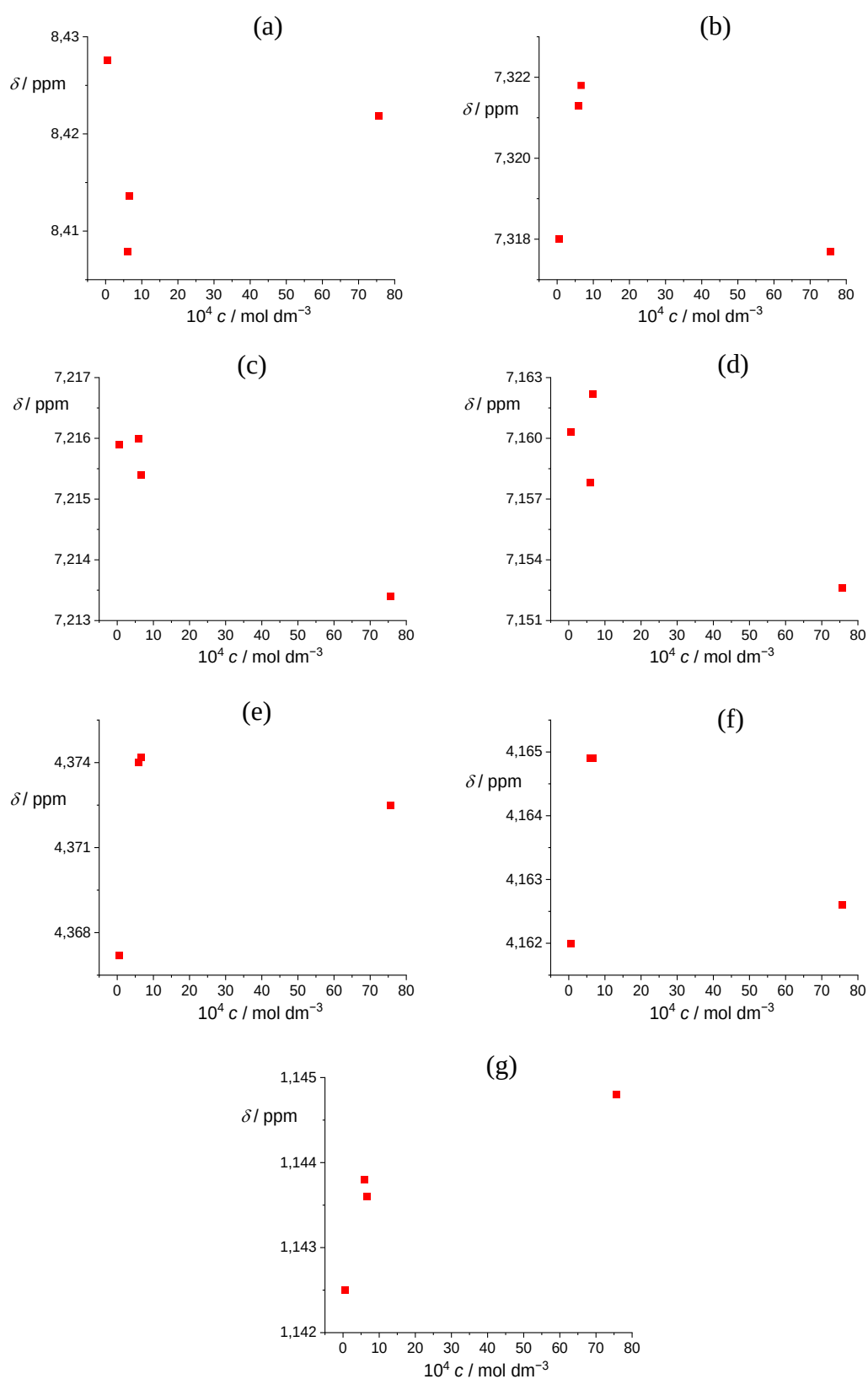
Slika D24. Potenciometrijsko određivanje udjela TBA_2mal u pripravljenom TBA_2mal ($m_{\text{nazivna}} = 56,4$ mg, $V(\text{H}_2\text{O}) = 20,0$ mL) pomoću komercijalne (Kefo) standardne otopine HCl (aq, $0,1 \text{ mol dm}^{-3}$) pri 25°C . Titracija je izvedena pomoću uređaja Titrand 888, Dosino 800 i pH elektrode Methohm 6.0280.300 (kalibrirane puferima pH = 3, 5, 7 i 9: $E/\text{mV} = -57,35 \times \text{pH} + 406,0$). Potenciometrijski rezultat udjela TBA_2mal u analiziranom uzorku u skladu je s onim određenim temeljem odvaga (85,2 %).



Slika D25. UV spektrofotometrijsko određivanje topljivosti kaliksarena a) **1** i b) **2** u acetonitrilu pri 25 °C. Kalibracijske Beer-Lambertove linearne funkcije dobivene su bilježenjem apsorbancija razrijeđenih otopina spojeva **1** ($c_0 = 1,99 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) i **2** ($c_0 = 6,10 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) pri valnoj duljini maksimalne apsorbancije (kružići). Topljivosti su određene prema apsorbancijama precizno razrijeđenih alikvota zasićenih otopina spojeva **1** i **2** u MeCN (križići). Zasićene otopine spojeva **1** (3 uzorka) i **2** (4 uzorka) u MeCN pripravljene su sonifikacijom i miješanjem suspenzija koristeći Hettich Benelux MHR1 tresilicu tijekom 3 dana. Prije spektrofotometrijskih mjerenja, suspenzije su filtrirane kroz Chromafil PTFE filter od 0,45 μm .

Tablica D6. UV spektrofotometrijsko određivanje topljivosti kaliksarena a) **1** i b) **2** u acetonitrilu pri 25 °C. Numerički podaci prikazani na slici D25.

(a)	$V_{\text{zasićena sln}} / \mu\text{L}$	$V_{\text{dodani MeCN}} / \mu\text{L}$	$A_{277 \text{ nm}} (\text{razr. sln})$	$A_{277 \text{ nm}} (\text{zasićena sln})$	$10^4 s / \text{mol dm}^{-3}$
	300	1700	0,7296	4,843	7,468
	200	1800	0,4989	4,989	7,660
	200	2000	0,4805	4,805	7,377
	prosjeak $\pm$ SEM				$7,50 \pm 0,08$
(b)	$V_{\text{zasićena sln}} / \mu\text{L}$	$V_{\text{dodani MeCN}} / \mu\text{L}$	$A_{276 \text{ nm}} (\text{razr. sln})$	$A_{276 \text{ nm}} (\text{zasićena sln})$	$10^5 s / \text{mol dm}^{-3}$
	1000	1300	0,2347	0,5400	7,593
	1200	1300	0,2406	0,5293	7,447
	1000	1200	0,2600	0,5416	7,620
	1400	1200	0,2861	0,5314	7,477
	prosjeak $\pm$ SEM				$7,53 \pm 0,04$



Slika D26. Kemijski pomaci protona spoja 3: a) „b⁺“, b) „c⁺“, c) „d⁺“, d) „a⁺“, e) „hi-lijevi“, f) „f+g⁺“, g) „k⁺“ pri različitim koncentracijama spoja 3 u CD₃CN pri 25 °C. Asignacija protona dana je na slici 31. Za

protone "j" i "hi-desni", promjena kemijskog pomaka o koncentraciji spoja 3 čak je i manja od promjene kemijskog pomaka prikazane za ostale protone.

8.2. Kiselost kaliksarenskih receptora

Tablica D7. Kemijski pomaci ^1H NMR (u ppm) za spoj **1** i njegove deprotonirane oblike u CD_3CN pri 25 °C izračunani temeljem rezultata titracije prikazane na slici 32. Asignacija protona prikazana je na slici 31. Oznake lijevo/desno (= *downfield/upfield*) odnose se na pozicije signala u spektru NMR prilikom asignacije para sličnih protona.

H	1	1⁻	1²⁻
c	7,4838	7,4748	7,7366
jk-desno	6,8827	7,0775	6,51
o-desno	3,0758	2,8794	3,6196
e	6,9711	6,8646	6,7362
o-lijevo	3,4675	3,1497	3,2299
hi-desno	3,3	3,2392	3,1544
lm-desno	1,0182	1,1196	0,8658

Tablica D8. Kemijski pomaci ^1H NMR (u ppm) za spoj **2** i njegove deprotonirane oblike u CD_3CN pri 25 °C izračunani temeljem rezultata titracije prikazane na slici 33. Asignacija protona prikazana je na slici 31.

H	2	2⁻	2²⁻
c	7,3604	7,5399	7,5822
j	7,029	7,0191	6,9375
k	1,1423	1,1342	1,1217
d	7,216	7,0463	7,1559
e	6,9717	6,812	6,8511
f	4,0684	3,9528	4,1335
g	3,8726	3,4804	3,7485

Tablica D9. Kemijski pomaci ^1H NMR (u ppm) za spoj **3** i njegove deprotonirane oblike u CD_3CN pri 25 °C izračunani temeljem rezultata titracije prikazane na slici 34. Asignacija protona prikazana je na slici 31. Oznake lijevo/desno (= *downfield/upfield*) odnose se na pozicije signala u spektru NMR prilikom asignacije para sličnih protona.

H	3	3⁻	3²⁻
c	7,3046	7,2741	7,4892
d	7,3641	7,1908	7,1839
e	7,2262	7,0257	7,013
j	7,0001	7,0096	6,9276
hi-lijevo	4,3405	4,4097	4,4767
f	4,1589	4,2226	4,3446
g	4,1782	4,082	4,1341
hi-desno	3,1839	3,2392	3,2237
k	1,1434	1,1472	1,1323

8.3. Kompleksiranje aniona kaliksarenskim receptorima

8.3.1. Klorid

Tablica D10. Kemijski pomaci ^1H NMR (u ppm) za spoj **1** i njegov kompleks s Cl^- u CD_3CN pri 25 °C izračunani temeljem rezultata titracije prikazane na slici 38. Asignacija protona prikazana je na slici 31. Oznake lijevo/desno (= *downfield/upfield*) odnose se na pozicije signala u spektru NMR prilikom asignacije para sličnih protona.

H	1	1Cl⁻
NH-b	8,5742	9,4062
NH-a	7,0202	7,344
e	6,95	6,9111
jk-desno	6,8818	6,7728
g	3,7874	3,8421
o-lijevo	3,4354	3,3417
hi-desno	3,2886	3,2433
o-desno	3,0664	3,3609
p-lijevo	1,1406	1,084
lm-desno	1,0194	0,9805
p-desno	0,9507	1,0609

Tablica D11. Kemijski pomaci ^1H NMR (u ppm) za spoj **2** i njegov kompleks s Cl^- u CD_3CN pri 25°C izračunani temeljem rezultata titracije prikazane na slici 41. Asignacija protona prikazana je na slici 31.

H	2	2Cl⁻
a	6,3497	7,0461
b	7,8255	8,6597
c	7,3707	7,4611
d	7,2036	7,1874
e	6,962	6,9173
f	4,0566	4,0908
g	3,8414	3,752
h	3,2515	3,2345
i	4,4363	4,4476
j	7,0297	6,9908
k	1,1424	1,1286

Tablica D12. Kemijski pomaci ^1H NMR (u ppm) za spoj **3** i njegov kompleks s Cl^- u CD_3CN pri 25°C izračunani temeljem rezultata titracije prikazane na slici 44. Asignacija protona prikazana je na slici 31. Oznake lijevo/desno (= *downfield/upfield*) odnose se na pozicije signala u spektru NMR prilikom asignacije para sličnih protona.

H	3	3Cl⁻
b	8,405	9,3255
c	7,3215	7,4789
d	7,3552	7,2829
e	7,215	7,1184
a	7,168	8,1997
hi-lijevo	4,3735	4,4383
f	4,1652	4,2569
hi-desno	3,2169	3,2625

8.3.2. Hidrogensulfat

Tablica D13. Kemijski pomaci ^1H NMR (u ppm) za spoj **1** i njegov kompleks s HSO_4^- u CD_3CN pri 25°C izračunani temeljem rezultata titracije prikazane na slici 47. Asignacija protona prikazana je na slici 31.

H	1	1HSO₄⁻
c	8,5726	8,6834
e	6,876	6,7746
jk	6,9501	6,9147

Tablica D14. Kemijski pomaci ^1H NMR (u ppm) za spoj **2** i njegov kompleks s HSO_4^- u CD_3CN pri 25 °C izračunani temeljem rezultata titracije prikazane na slici 49. Asignacija protona prikazana je na slici 31.

H	2	2HSO_4^-
b	7,8623	8,3652
c	7,3734	7,4537
f	4,0584	4,0998
g	3,8356	3,7544
e	6,9607	6,9192

Tablica D15. Kemijski pomaci ^1H NMR (u ppm) za spoj **3** i njegov kompleks s HSO_4^- u CD_3CN pri 25 °C izračunani temeljem rezultata titracije prikazane na slici 51. Asignacija protona prikazana je na slici 31. Oznake lijevo/desno (= *downfield/upfield*) odnose se na pozicije signala u spektru NMR prilikom asignacije para sličnih protona.

H	3	3HSO_4^-
b	8,4092	9,0005
c	7,322	7,4799
d	7,3577	7,2841
e	7,2174	7,1188
hi-lijevo	4,3718	4,4491
f	4,1509	4,2468
hi-desno	3,2161	3,2575

8.3.3. Dihidrogenfosfat

Tablica D16. Kemijski pomaci ^1H NMR (u ppm) za spoj **1** i njegove komplekse s H_2PO_4^- u CD_3CN pri 25 °C izračunani temeljem rezultata titracije prikazane na slici 54. Asignacija protona prikazana je na slici 31. Oznake lijevo/desno (= *downfield/upfield*) odnose se na pozicije signala u spektru NMR prilikom asignacije para sličnih protona.

H	1	$1\text{H}_2\text{PO}_4^-$	$1(\text{H}_2\text{PO}_4)_2^{2-}$
NH-b	8,5672	9,3126	9,9235
c	7,4833	7,5346	7,644
e	6,9525	6,8826	6,8398
jk-desno	6,8832	6,758	6,6847
o-lijevo	3,4366	3,3814	3,3001
o-desno	3,068	3,1692	3,5251
p-desno	0,9512	0,9963	1,1312
hi-desno	3,2896	3,2483	3,2062
lm-lijevo	1,2931	1,3328	1,3485
lm-desno	1,02	0,9659	0,9449

Tablica D17. Kemijski pomaci ^1H NMR (u ppm) za spoj **2** i njegove komplekse s H_2PO_4^- u CD_3CN pri $25\text{ }^\circ\text{C}$ izračunani temeljem rezultata titracije prikazane na slici 57. Asignacija protona prikazana je na slici 31.

H	2	$2\text{H}_2\text{PO}_4^-$	$2(\text{H}_2\text{PO}_4)_2^{2-}$
b	7,8296	8,5045	10,1424
c	7,3663	7,4886	7,5408
d	7,2082	7,1083	7,1559
j	7,0315	6,9389	7,1637
e	6,9659	6,8585	6,8373
i	4,4287	4,3697	4,5253
f	4,0561	4,0698	4,1373
g	3,8474	3,6667	3,6798
h	3,2452	3,147	3,2674
k	1,1428	1,1088	1,1936

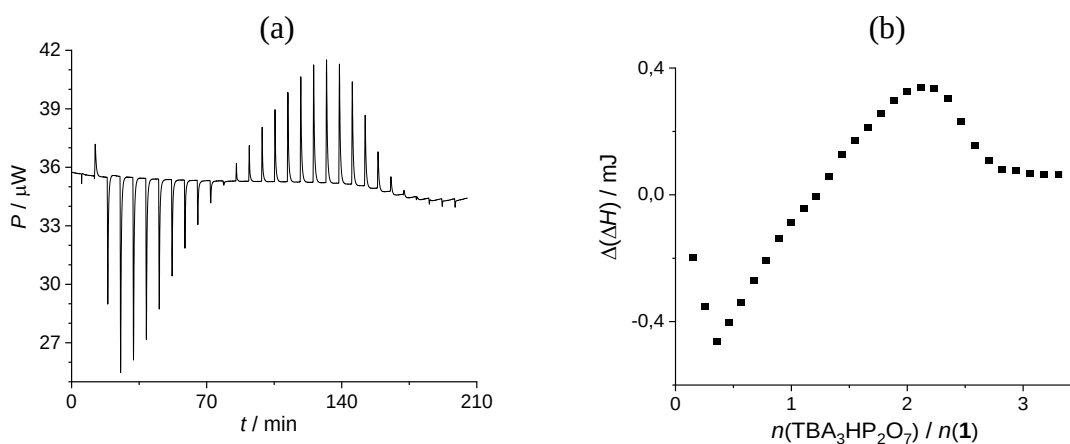
Tablica D18. Kemijski pomaci ^1H NMR (u ppm) za spoj **3** i njegove komplekse s H_2PO_4^- u CD_3CN pri $25\text{ }^\circ\text{C}$ izračunani temeljem rezultata titracije prikazane na slici 61. Asignacija protona prikazana je na slici 31. Oznake lijevo/desno (= *downfield/upfield*) odnose se na pozicije signala u spektru NMR prilikom asignacije para sličnih protona.

H	3	$3\text{H}_2\text{PO}_4^-$	$3(\text{H}_2\text{PO}_4)_2^{2-}$	$3(\text{H}_2\text{PO}_4)_3^{3-}$
c	7,3021	7,4524	7,5804	7,6377
d	7,3619	7,254	7,1947	7,1884
e	7,2222	7,0951	7,0087	6,9872
j	7,0015	6,9833	7,0582	7,0964
hi-lijevo	4,3722	4,4445	4,5381	4,562
f	4,1607	4,2681	4,33	4,3954
g	4,1815	4,1052	4,0301	4,0546
hi-desno	3,2167	3,2496	3,2883	3,304
k	1,1437	1,142	1,1684	1,1842

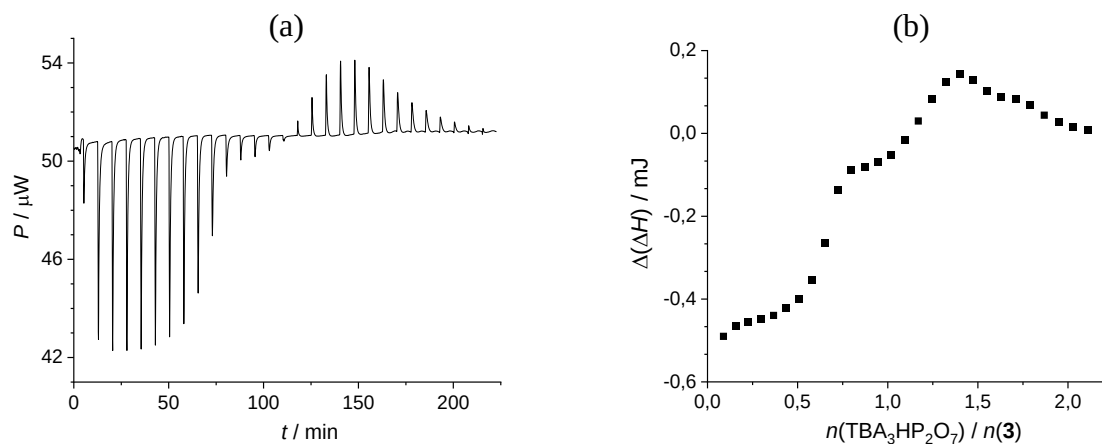
8.3.4. Hidrogenpirofosfat

Tablica D19. Kemijski pomaci ^1H NMR (u ppm) za spoj **1** i njegov kompleks s $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$ u CD_3CN pri $25\text{ }^\circ\text{C}$ izračunani temeljem rezultata titracije prikazane na slici 65. Asignacija protona prikazana je na slici 31. Oznake lijevo/desno (= *downfield/upfield*) odnose se na pozicije signala u spektru NMR prilikom asignacije para sličnih protona.

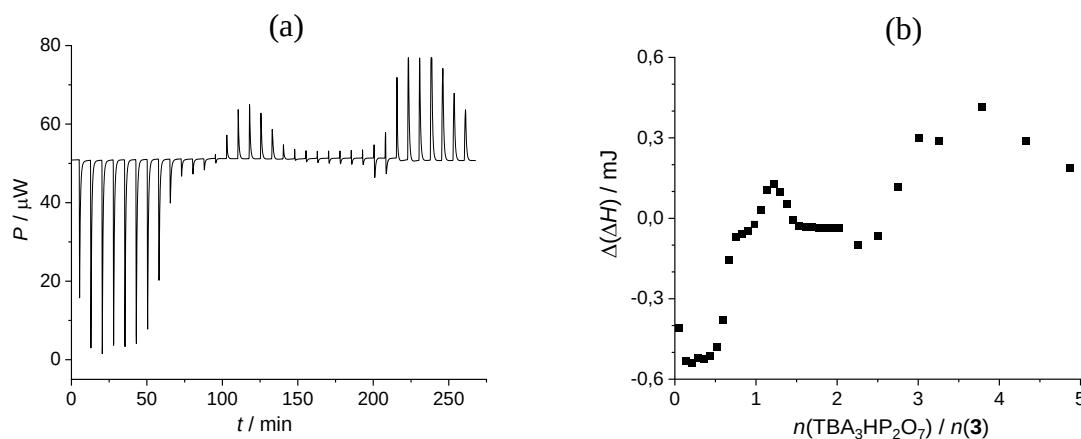
H	1	1 $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$
lm-desno	1,0298	0,9075
p-lijevo	1,1353	1,0402
lm-lijevo	1,289	1,3629
o-desno	3,0559	3,5776
hi-desno	3,3101	3,1962
o- lijevo	3,4444	3,2601
f	4,2073	4,2661
jk-desno	6,9083	6,6012
e	6,9554	6,775
c	7,4657	7,7301



Slika D27. a) Mikrokolorimetrijska titracija spoja **1** ($c = 2,26 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,4295 \text{ mL}$) s $\text{TBA}_3\text{HP}_2\text{O}_7$ ($c = 3,281 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN pri $25\text{ }^\circ\text{C}$. b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o omjeru $n(\text{TBA}_3\text{HP}_2\text{O}_7) / n(\mathbf{1})$.



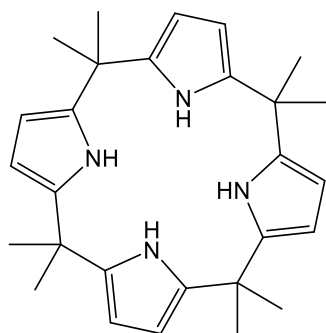
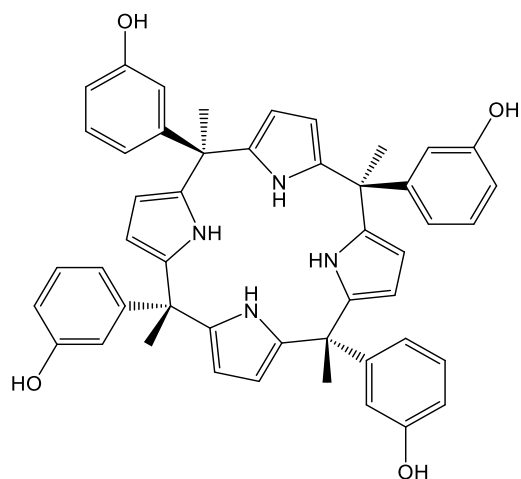
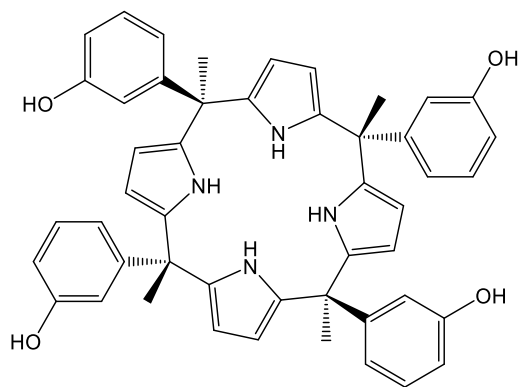
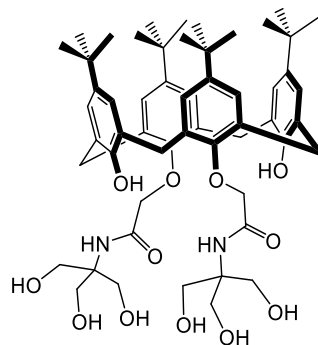
Slika D28. a) Mikrokalorimetrijska titracija spoja **3** ($c = 5,23 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,45 \text{ mL}$) s $\text{TBA}_3\text{HP}_2\text{O}_7$ ($c = 5,17 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN pri 25 °C. b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o omjeru $n(\text{TBA}_3\text{HP}_2\text{O}_7) / n(3)$.



Slika D29. a) Mikrokalorimetrijska titracija spoja **3** ($c = 2,35 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,45 \text{ mL}$) s $\text{TBA}_3\text{HP}_2\text{O}_7$ ($c = 6,48 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN pri 25 °C. b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o omjeru $n(\text{TBA}_3\text{HP}_2\text{O}_7) / n(3)$. Iznosi sukcesivnih volumena dodatka titransa po redoslijedu dodatka: 1. 3 μL , 2. – 26. 4 μL , 27. – 31. 12 μL , 32. – 35. 25 μL , 36. 30 μL .

Tablica D20. Termodinamički parametri kompleksiranja hidrogenpirofosfata (A) spojevima **N1** – **N4** (strukture dane na slici D30) u MeCN pri 25 °C.^{269–271}

spoj	$\log \beta$	$\Delta_r H^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	$(-T \cdot \Delta_r S^\circ) / \text{kJ mol}^{-1}$
N1	N_2A : 8,61	N_2A : -273,7	N_2A : 224,5
	NA : 4,17	NA : -89,5	NA : 65,6
N2	N_2A : 6,80	N_2A : -166	N_2A : 127
	NA : 3,26	NA : -38,5	NA : 20
N3	N_2A : 7,22	N_2A : -148,6	N_2A : 107,3
	NA : 3,94	NA : -65,4	NA : 42,6
N4	N_2A : 8,61	N_2A : -116,6	N_2A : 67,4
	NA : 5,10	NA : -59,3	NA : 21,5

**N1****N2****N3****N4**

Slika D30. Strukture neutralnih receptora za hidrogenpirofosfat u MeCN iz rada Danil de Namor i sur.^{269–271}

8.3.5. Fumarat

Tablica D21. Kemijski pomaci ^1H NMR (u ppm) za spoj **1** i njegov kompleks s fumaratom u CD_3CN pri 25 °C izračunani temeljem rezultata titracije prikazane na slici 72. Asignacija protona prikazana je na slici 31. Oznake lijevo/desno (= *downfield/upfield*) odnose se na pozicije signala u spektru NMR prilikom asignacije para sličnih protona.

H	1	1fum²⁻
c	7,4768	7,5564
b	8,579	10,0042
a	7,0212	8,0625
d	7,2288	7,1935
e	6,948	6,8763
jk-desno	6,8784	6,8339
n	4,6171	4,6576
hi-lijevo	4,5742	4,6079
g	3,8037	3,8477
o-lijevo	3,4316	3,3141
hi-desno	3,2865	3,2474
p-lijevo	1,1382	1,0722

Tablica D22. Kemijski pomaci ^1H NMR (u ppm) za spoj **2** i njegov kompleks s fumaratom u CD_3CN pri 25 °C izračunani temeljem rezultata titracije prikazane na slici 77. Asignacija protona prikazana je na slici 31.

H	2	2₂fum²⁻	2fum²⁻
a	6,3463	7,2889	7,6305
b	7,826	8,9518	9,6407
c	7,3612	7,4502	7,5078
d	7,2035	7,1405	7,165
e	6,962	6,8713	6,8672
f	4,055	4,0529	4,108
g	3,8411	3,6926	3,6625
h	3,252	3,2148	3,2552
i	4,4244	4,4217	4,4614
j	7,0337	7,0264	7,0945
k	1,1423	1,1374	1,1658

Tablica D23. Kemijski pomaci ^1H NMR (u ppm) za spoj **3** i njegov kompleks s fumaratom u CD_3CN pri 25 °C izračunani temeljem rezultata titracije prikazane na slici 80. Asignacija protona prikazana je na slici 31. Oznake lijevo/desno (= *downfield/upfield*) odnose se na pozicije signala u spektru NMR prilikom asignacije para sličnih protona.

H	3	3 ₂ fum ²⁻	3 fum ²⁻
b	8,3995	9,6618	10,526
c	7,3025	7,4233	7,5948
d	7,3573	7,1918	7,235
e	7,2167	7,0456	7,0445
a	7,1542	8,4754	9,0875
j	7,0015	6,9951	7,0753
hi-lijevo	4,3741	4,4385	4,4801
f	4,1527	4,2344	4,3152
g	4,1954	4,0748	3,9159
hi-desno	3,1863	3,2212	3,2884
k	1,1442	1,1431	1,1709

8.3.6. Acetat

Tablica D24. Kemijski pomaci ^1H NMR (u ppm) za spoj **2** i njegov kompleks s acetatom u CD_3CN pri 25 °C izračunani temeljem rezultata titracije prikazane na slici 82. Asignacija protona prikazana je na slici 31.

H	2	2 AcO ⁻
b	7,5638	9,1739
c	7,3538	7,4785
d	7,2087	7,1793
j	7,0317	7,0178
e	6,9723	6,9002
a	6,1732	7,4284
i	4,4434	4,4707
f	4,0514	4,0922
g	3,8643	3,7062
h	3,2679	3,2264

Tablica D25. Kemijski pomaci ^1H NMR (u ppm) za spoj **1** i njegov kompleks s acetatom u CD_3CN pri 25°C izračunani temeljem rezultata titracije prikazane na slici 85. Asignacija protona prikazana je na slici 31. Oznake lijevo/desno (= *downfield/upfield*) odnose se na pozicije signala u spektru NMR prilikom asignacije para sličnih protona.

H	1	1AcO⁻
b	8,5143	10,2633
c	7,5038	7,5567
a	6,974	8,2384
d	7,2335	7,1979
e	6,9523	6,8813
jk-desno	6,8898	6,7585
n	4,6179	4,592
g	3,7981	3,8523
o-lijevo	3,4584	3,3207
o-desno	3,0683	3,4198
hi-desno	3,2913	3,2326
p-lijevo	1,1407	1,0676
p-desno	0,9433	1,0574

Tablica D26. Kemijski pomaci ^1H NMR (u ppm) za spoj **3** i njegove komplekse s AcO^- u CD_3CN pri 25°C izračunani temeljem modela D (tablica 9) primijenjenog na rezultate titracije prikazane na slici 88. Asignacija protona prikazana je na slici 31. Oznake lijevo/desno (= *downfield/upfield*) odnose se na pozicije signala u spektru NMR prilikom asignacije para sličnih protona.

H	3	3AcO⁻	3AcO₂²⁻
c	7,4892	7,4431	7,6576
d	7,1839	7,2753	7,2121
e	7,013	7,111	7,0023
j	6,9276	6,9741	7,0357
h/i-lijevo	4,4767	4,47	4,5504
f	4,3446	4,2637	4,3279
g	4,1341	4,1247	4,0971
h/i-desno	3,2237	3,2691	3,3013
k	1,1323	1,1392	1,1562

Tablica D27. Kemijski pomaci ^1H NMR (u ppm) za spoj **3** i njegove komplekse s AcO^- u CD_3CN pri 25 °C izračunani temeljem modela E (tablica 9) primijenjenog na rezultate titracije prikazane na slici 88. Assignacija protona prikazana je na slici 31. Oznake lijevo/desno (= *downfield/upfield*) odnose se na pozicije signala u spektru NMR prilikom assignacije para sličnih protona.

H	3	3AcO⁻	3AcO₂²⁻
c	7,4892	7,4571	7,6898
d	7,1839	7,221	7,2592
e	7,013	7,0549	7,0577
j	6,9276	6,8267	7,0596
h/i-lijevo	4,4767	4,3215	4,5854
f	4,3446	4,3848	4,3042
g	4,1341	4,1248	4,1003
h/i-desno	3,2237	3,325	3,3159
k	1,1323	1,1069	1,1605

8.3.7. Benzoat

Tablica D28. Kemijski pomaci ^1H NMR (u ppm) za spoj **1** i njegov kompleks s benzoatom u CD_3CN pri 25 °C izračunani temeljem rezultata titracije prikazane na slici 91. Assignacija protona prikazana je na slici 31. Oznake lijevo/desno (= *downfield/upfield*) odnose se na pozicije signala u spektru NMR prilikom assignacije para sličnih protona.

H	1	1BzO⁻
NH-a	8,5516	10,0666
NH-b	6,9933	8,4021
e	6,9506	6,8783
n	4,6133	4,6877
g	3,788	3,9019
o-lijevo	3,4372	3,2828
o-desno	3,0643	3,3558
p-lijevo	1,1405	1,0373

Tablica D29. Kemijski pomaci ^1H NMR (u ppm) za spoj **2** i njegov kompleks s benzoatom u CD_3CN pri 25 °C izračunani temeljem rezultata titracije prikazane na slici 94. Assignacija protona prikazana je na slici 31.

H	2	2BzO⁻
a	6,3062	7,5488
b	7,7886	8,9785
c	7,3682	7,4334
d	7,2056	7,1461
e	6,9646	6,8823
f	4,0541	4,1144
g	3,8423	3,7585
h	3,2521	3,2226
i	4,4342	4,4769

Tablica D30. Kemijski pomaci ^1H NMR (u ppm) za spoj **3** i njegove komplekse s BzO^- u CD_3CN pri 25 °C izračunani temeljem modela A (tablica 10) primijenjenog na rezultate titracije prikazane na slici 100. Assignacija protona prikazana je na slici 31. Oznake lijevo/desno (= *downfield/upfield*) odnose se na pozicije signala u spektru NMR prilikom asignacije para sličnih protona.

H	3	3BzO^-	3BzO_2^{2-}
b	8,391	9,4555	10,8067
c	7,305	7,3633	7,5348
d	7,3595	7,2316	7,1732
e	7,2193	7,0793	6,9951
a	7,1302	8,4496	9,7626
j	7,0021	6,987	7,0528
h/i-lijevo	4,3722	4,4682	4,5988
f	4,1587	4,2574	4,3943
g	4,1728	4,1919	4,1914
h/i-desno	3,2165	3,2603	3,3279
k	1,1439	1,1431	1,1652

Tablica D31. Kemijski pomaci ^1H NMR (u ppm) za spoj **3** i njegove komplekse s BzO^- u CD_3CN pri 25 °C izračunani temeljem modela B (tablica 10) primijenjenog na rezultate titracije prikazane na slici 101. Assignacija protona prikazana je na slici 31. Oznake lijevo/desno (= *downfield/upfield*) odnose se na pozicije signala u spektru NMR prilikom asignacije para sličnih protona.

H	3	3BzO^-	3BzO_2^{2-}
c	7,4892	7,3657	7,5755
d	7,1839	7,2311	7,1623
e	7,013	7,0781	6,9801
j	6,9276	6,9876	7,0678
h/i-lijevo	3,3925	4,4792	4,6561
f	4,3446	4,2586	4,4267
g	5,6703	4,1389	4,1161
h/i-desno	3,117	3,2649	3,3506
k	1,1323	1,1433	1,1702

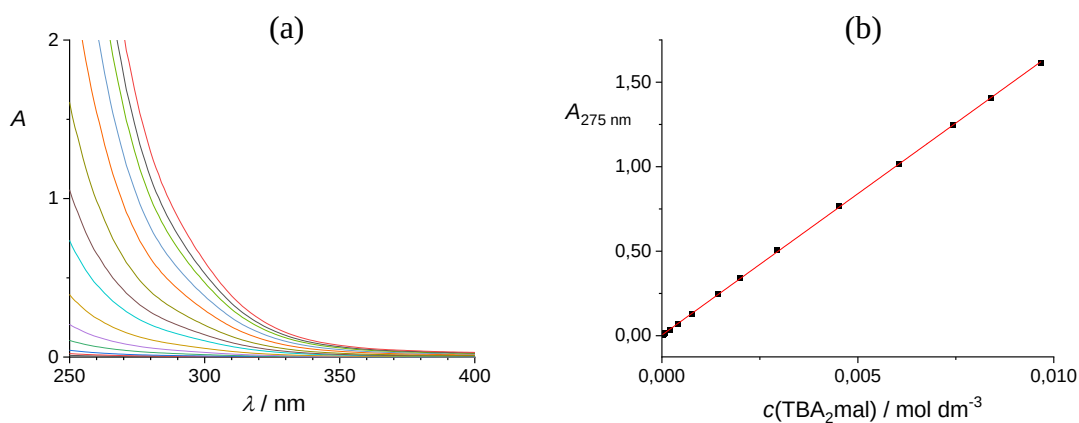
8.3.8. Maleinat

Tablica D32. Kemijski pomaci ^1H NMR (u ppm) za spoj **1** i njegove komplekse s maleinatom u CD_3CN pri 25 °C izračunani temeljem titracije prikazane na slici 106. Assignacija protona prikazana je na slici 31. Oznake lijevo/desno (= *downfield/upfield*) odnose se na pozicije signala u spektru NMR prilikom asignacije para sličnih protona.

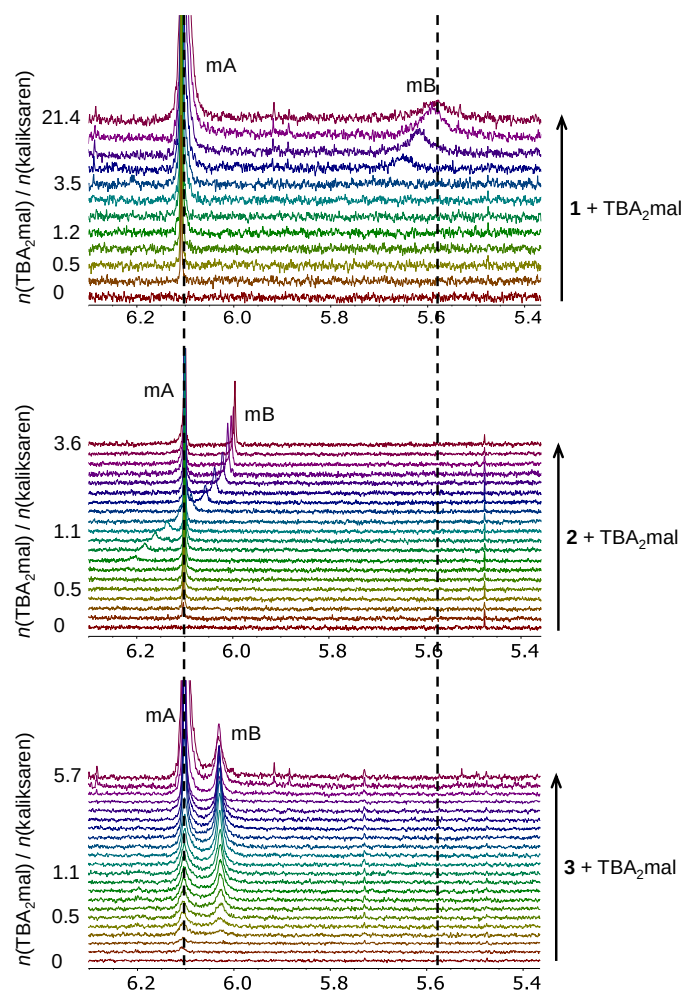
H	1	1mal^{2-}	1_2mal^{2-}	1mal_2^{4-}
c	7,4761	7,273	7,4867	7,6351
d	7,2292	7,2445	7,2262	7,1724
e	6,9488	7,0448	6,9389	6,8265
jk-desno	6,8798	6,7376	6,8666	6,6981

Tablica D33. Kemijski pomaci ^1H NMR (u ppm) za spoj **2** i njegove komplekse s maleinatom u CD_3CN pri 25 °C izračunani temeljem titracije prikazane na slici 108. Asignacija protona prikazana je na slici 31.

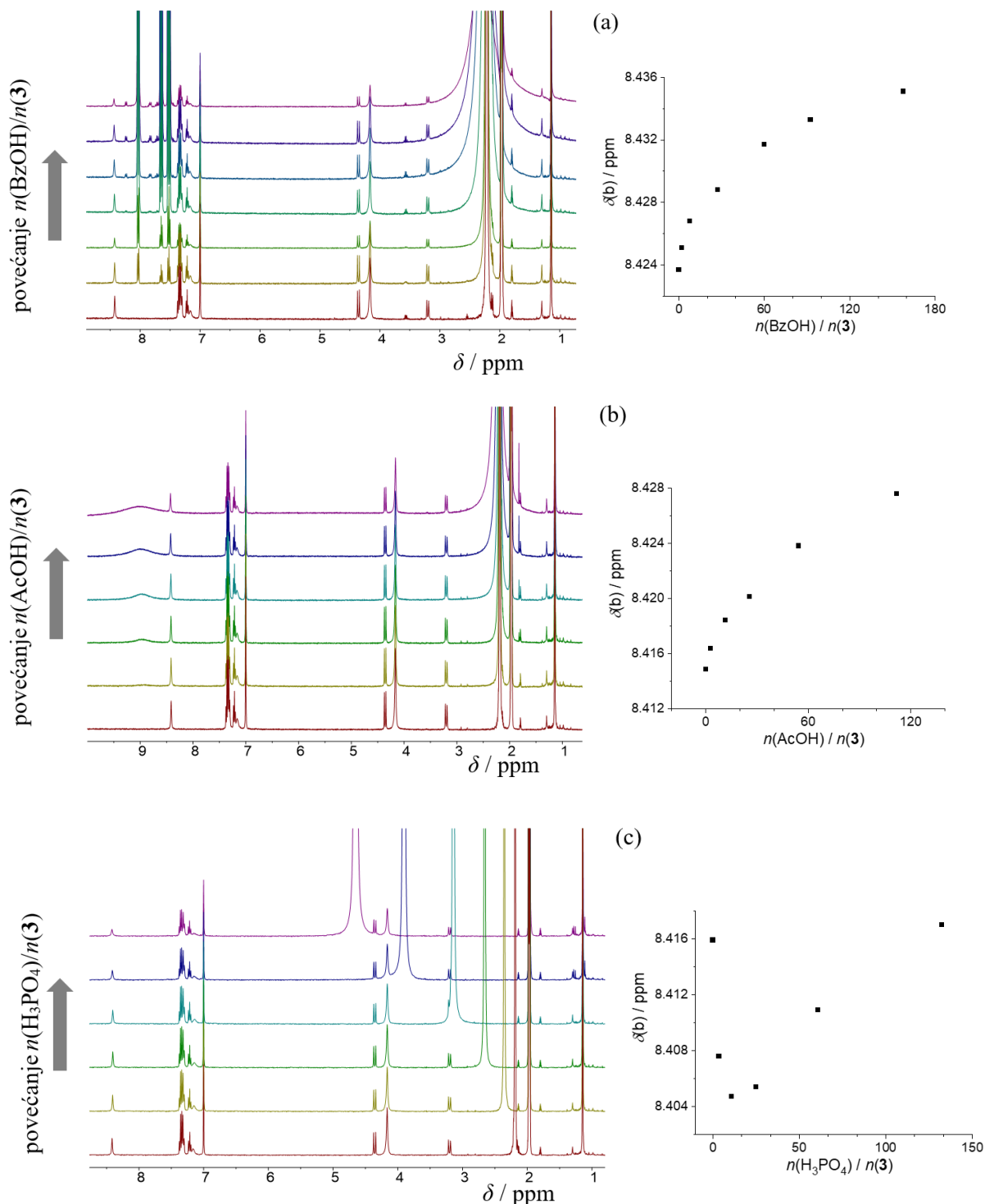
H	2	2_2mal^{2-}	2mal^{2-}	2mal_2^{4-}
c	7,3664	7,3658	7,4711	7,5393
d	7,2018	7,2102	7,1392	7,1339
e	6,9585	6,965	6,8688	6,8354
f	4,0568	4,0675	4,0524	4,1431
g	3,8336	3,8318	3,713	3,6603
h	3,24	3,2458	3,1854	3,1901
i	4,4255	4,4354	4,4073	4,489
j	7,0331	7,0352	7,0126	7,0207
k	1,1418	1,1424	1,1335	1,1412



Slika D31. Koncentracijska ovisnost UV/Vis spektra otopine TBA_2mal u acetonitrilu. $l = 0,5 \text{ cm}$; $\vartheta = 25 \text{ °C}$.



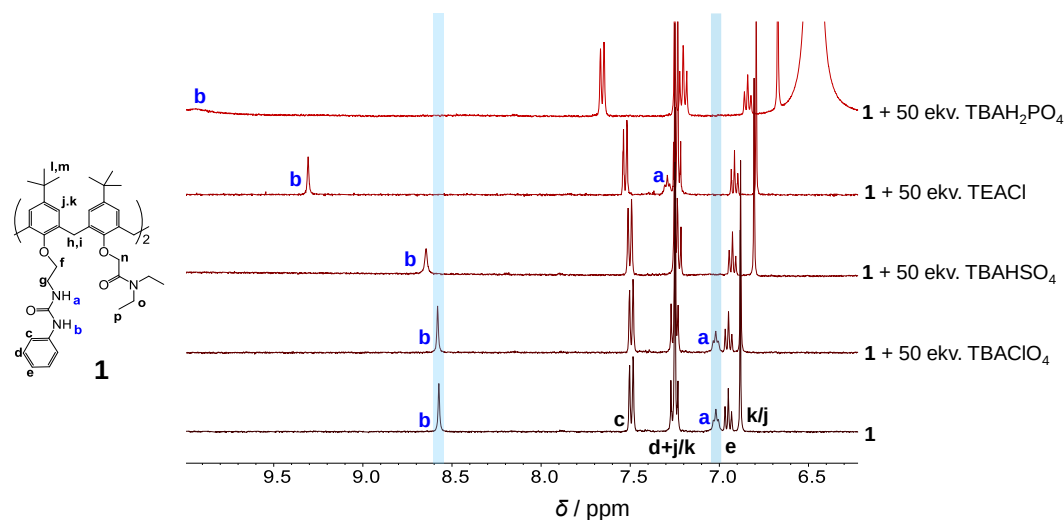
Slika D32. Signali protona maleinata tijekom titracija kaliksarena **1**, **2** i **3** (odozgo prema dolje) s TBA₂mal. Iznosi konačnih koncentracija TBA₂mal su (po istom redoslijedu): $5,07 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, $1,93 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $2,65 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$.

8.3.9. Testiranje vezanja nekoliko kiselina na kaliksaren **3**

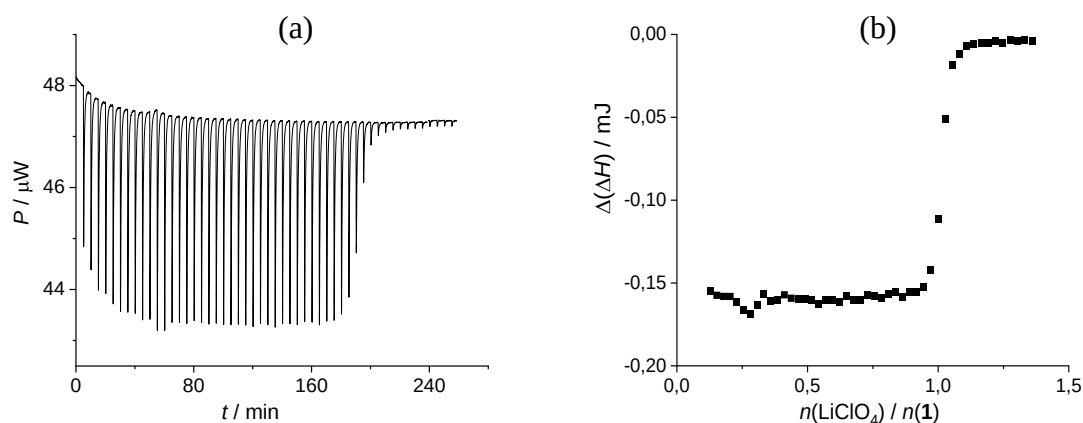
Slika D33. Titracija ^1H NMR spoja: a) **3** ($c = 2,87 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 500 \mu\text{L}$) s BzOH ($c_1 = 3,25 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$, $c_2 = 1,87 \times 10^{-1} \text{ mol dm}^{-3}$), b) **3** ($c = 5,96 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 450 \mu\text{L}$) s AcOH ($c = 1,54 \times 10^{-1} \text{ mol dm}^{-3}$), c) **3** ($c = 5,96 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 450 \mu\text{L}$) s H_3PO_4 ($c = 1,92 \times 10^{-1} \text{ mol dm}^{-3}$, u CD_3CN pri 25°C). Desno: Spektri ^1H NMR. Lijevo: Kemijski pomaci ureidnih protona kaliksarena **3**. U sva tri slučaja promjene kemijskih pomaka su zanemarive ($< 0.02 \text{ ppm}$), što ukazuje na izostanak kompleksiranja testiranih kiselina s kaliksarenom **3**.

8.4. Vezanje ionskih parova

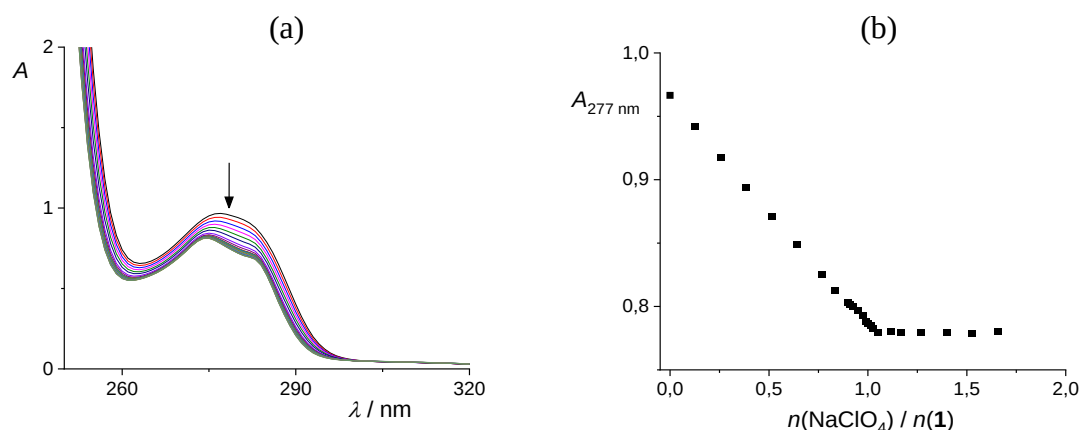
8.4.1. Kompleksiranje kationa alkalijskih metala s kaliksarenom **1**



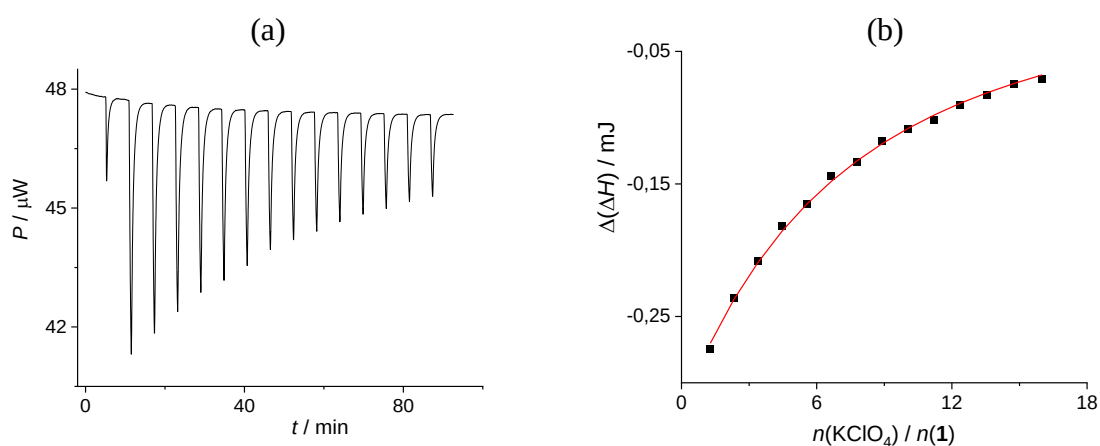
Slika D34. Spektri ^1H NMR otopina kaliksarena **1** s 50 molarnih ekvivalenata (ekv.) raznih relevantnih tetraalkilamonijevih soli u CD_3CN (400 MHz, 25 °C, $c(\mathbf{1}) = 1 \text{ mmol dm}^{-3}$). Kemijski pomaci protona spoja **1** pokazuju da on ne veže ClO_4^- , za razliku od ostalih testiranih aniona (HSO_4^- , Cl^- i H_2PO_4^-) gdje je promjena kemijskog pomaka protona očita, posebno za ureidne protone (**a** i **b**).



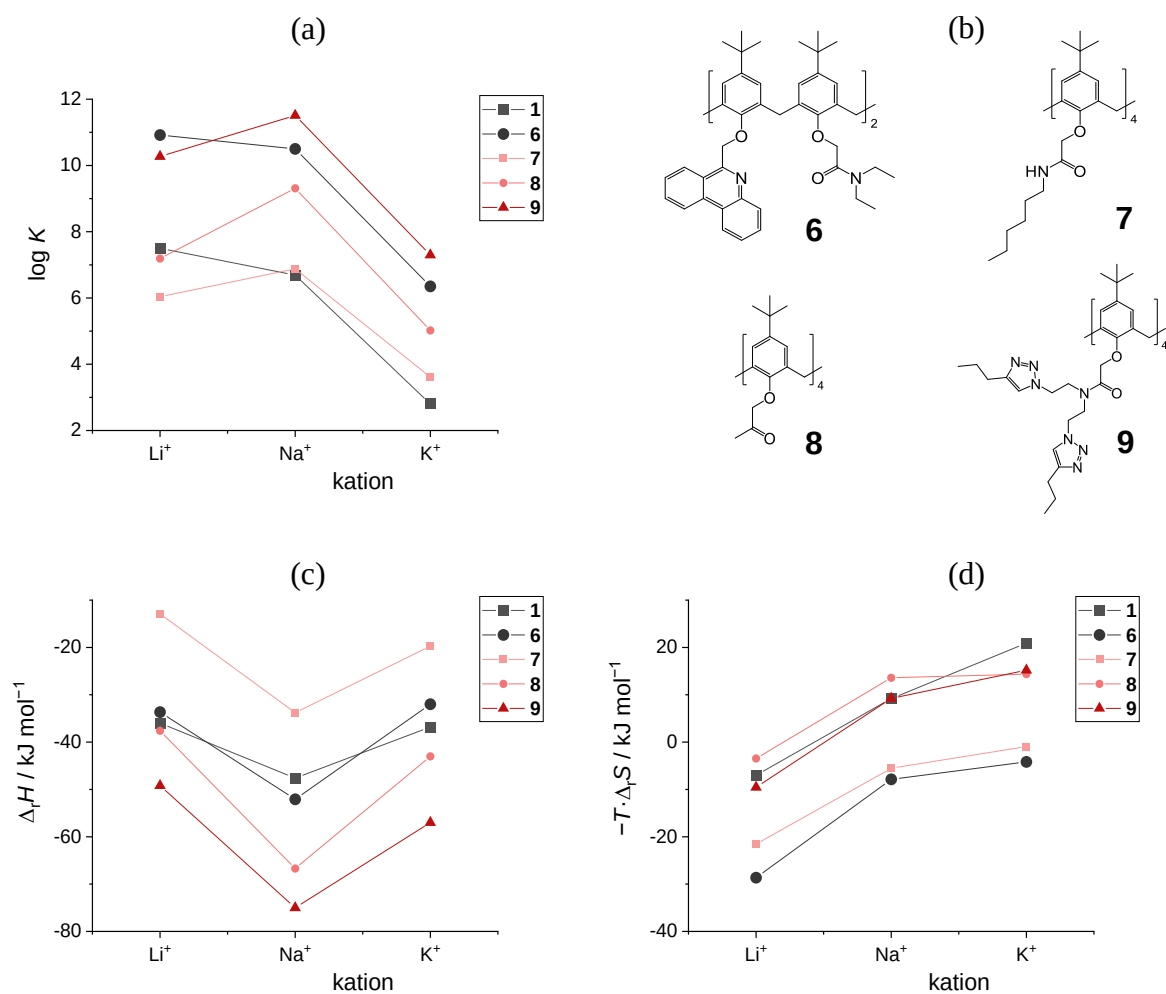
Slika D35. a) Mikrokalorimetrijska titracija spoja **1** ($c = 1,22 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,425 \text{ mL}$) s LiClO_4 ($c = 1,466 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN pri 25 °C. b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o omjeru $n(\text{LiClO}_4) / n(\mathbf{1})$.



Slika D36. UV spektrofotometrijska titracija spoja **1** ($c = 1,42 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,2 \text{ mL}$) s NaClO_4 ($c = 8,00 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN. $l = 1 \text{ cm}$; $\vartheta = 25^\circ \text{C}$. a) Spektri korigirani za razrjeđenje spoja **1**. b) Ovisnost apsorbancije pri 277 nm o omjeru $n(\text{NaClO}_4) / n(\mathbf{1})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano. Detalji eksperimenta: Korišten je spektrofotometar Agilent Cary 5000 opremljen termostatom i kvarcnom kivetom Hellma, Suprasil QX. Apsorbancije su prikupljane u intervalima od 1 nm, s vremenom integracije od 0,2 s.



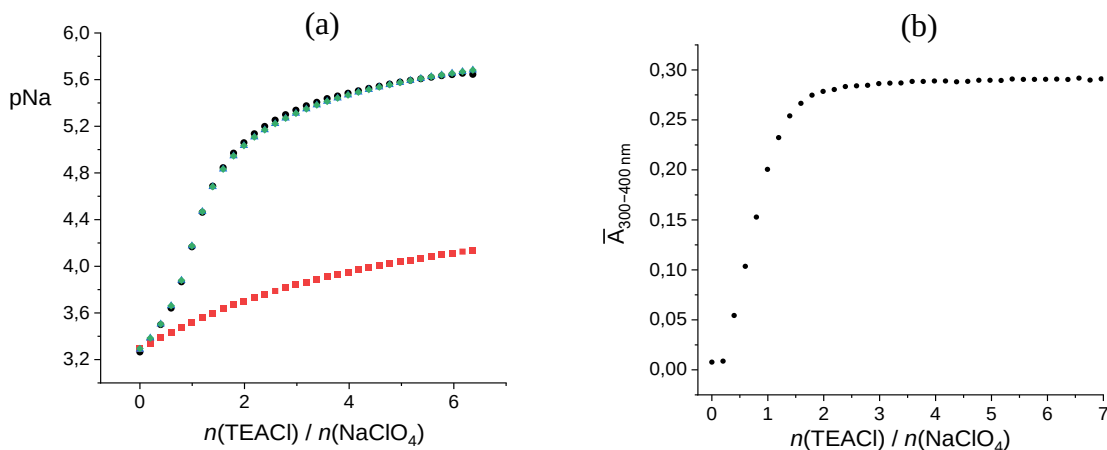
Slika D37. a) Mikrokalorimetrijska titracija spoja **1** ($c = 1,00 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,425 \text{ mL}$) s KClO_4 ($c = 7,05 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN pri 25°C . b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o omjeru $n(\text{KClO}_4) / n(\mathbf{1})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano.



Slika D38. Usporedba termodinamičkih parametara određenih za kompleksiranje ovdje istraživanog ureido-amidnog derivata kaliks[4]arena **1** i nekoliko donjeobodnih *bis*- (crno) i *tetra*- (crveno) karbonilnih derivata kaliks[4]arena (**6**,¹⁷ **7**,²⁹³ **8**,¹⁵ **9**¹⁶) s kationima alkalijskih metala u MeCN pri 25 °C.

8.4.2. Topljivost i ionsko sparivanje odabranih natrijevih soli

Natrijev klorid

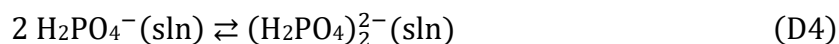
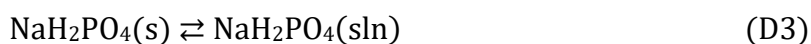
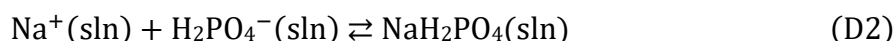
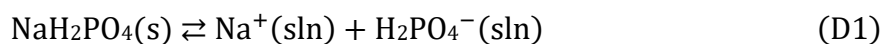


Slika D39. Potenciometrijsko-turbidimetrijska titracija NaClO_4 ($c_1 = 5,07 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, 25 mL, pripravljenog u acetonitrilnoj otopini TBAClO_4 koncentracije $1 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) s TEACl ($c_2 = 1,01 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$). Nastavak na slici 119.

Natrijev dihidrogenfosfat

Fizikalno-kemijski model za metodu E

Kemijske ravnoteže i odgovarajuće ravnotežne koncentracijske konstante korištene za evaluaciju produkta topljivosti (K_{SI}) i konstante ionskog sparivanja (K_{IP}) za NaH_2PO_4 u MeCN definirane su jednadžbama D1 – S8:



$$K_{\text{SI}}(\text{NaH}_2\text{PO}_4) = [\text{Na}^+]_{\text{sat}} \cdot [\text{H}_2\text{PO}_4^-]_{\text{sat}} \quad (\text{D5})$$

$$K_{\text{IP}}(\text{NaH}_2\text{PO}_4) = [\text{NaH}_2\text{PO}_4] / [\text{Na}^+] \cdot [\text{H}_2\text{PO}_4^-] \quad (\text{D6})$$

$$K_{\text{SIP}}(\text{NaH}_2\text{PO}_4) = [\text{NaH}_2\text{PO}_4]_{\text{sat}} = K_{\text{IP}}(\text{NaH}_2\text{PO}_4) \cdot K_{\text{SI}}(\text{NaH}_2\text{PO}_4) \quad (\text{D7})$$

$$K_{\text{dim}}((\text{H}_2\text{PO}_4)_2^{2-}) = [(\text{H}_2\text{PO}_4)_2^{2-}] / [\text{H}_2\text{PO}_4^-]^2 \quad (\text{D8})$$

Topljivost NaH_2PO_4 u acetonitrilu jednaka je zbroju koncentracija Na^+ i otopljenog NaH_2PO_4 u zasićenoj otopini:

$$s(\text{NaH}_2\text{PO}_4) = [\text{Na}^+]_{\text{sat}} + [\text{NaH}_2\text{PO}_4]_{\text{sat}} \quad (\text{D9})$$

a može se zapisati i preko koncentracije H_2PO_4^- na sljedeći način:

$$s(\text{NaH}_2\text{PO}_4) = [\text{H}_2\text{PO}_4^-]_{\text{sat}} + 2[(\text{H}_2\text{PO}_4)_2^{2-}]_{\text{sat}} + [\text{NaH}_2\text{PO}_4]_{\text{sat}} \quad (\text{D10})$$

Kada je NaH_2PO_4 otopljen u otopini TBAH_2PO_4 u MeCN, koncentracija otopljenog Na^+ (u slobodnom obliku i obliku ionskog para), odnosno topljivost NaH_2PO_4 , dana je sljedećom jednadžbom:

$$s(\text{NaH}_2\text{PO}_4) = [\text{H}_2\text{PO}_4^-]_{\text{sat}} + 2[(\text{H}_2\text{PO}_4)_2^-]_{\text{sat}} + [\text{NaH}_2\text{PO}_4]_{\text{sat}} - c(\text{TBAH}_2\text{PO}_4) \quad (\text{D11})$$

Pomoću jednadžbi D5 – D9 i D11 topljivost NaH_2PO_4 (s) u prisutnosti TBAH_2PO_4 može se zapisati kao implicitna funkcija $c(\text{TBAH}_2\text{PO}_4)$ ($= c$), K_{SI} , K_{IP} i K_{dim} :

$$s^3 + s^2 \cdot (c - 3K_{\text{SI}}K_{\text{IP}}) + s \cdot (3K_{\text{SI}}^2K_{\text{IP}}^2 - K_{\text{SI}} \cdot (1 + 2cK_{\text{IP}})) + K_{\text{SI}}^2 \cdot (K_{\text{IP}} - 2K_{\text{dim}} + cK_{\text{IP}}^2) - K_{\text{SI}}^3K_{\text{IP}}^3 = 0 \quad (\text{D12})$$

Primjenom razumnih polaznih procjena vrijednosti K_{SI} (10^{-15}) i K_{IP} (10^5) i vrijednosti K_{dim} poznate iz literature,²⁶⁶ topljivosti NaCl su izračunane korištenjem jedn. D12 za različite koncentracije TBAH_2PO_4 . Optimizirane vrijednosti konstanti K_{SI} i K_{IP} određene su pomoću malog programa kreiranog u Pythonu specifično za navedeni problem (slika D40). Kriterij za optimizaciju bila je minimizacija sume kvadrata razlika izračunanih i eksperimentalnih vrijednosti topljivosti NaH_2PO_4 (SS , određene pri različitim $c(\text{TBAH}_2\text{PO}_4)$). Područje pretrage reducirano je postavljanjem ograničenja na vrijednosti varijabli koje se optimiziraju korištenjem eksperimentalnih rezultata i kemijske logike. S obzirom na to da je vrijednost topljivosti NaH_2PO_4 u MeCN bez TBAH_2PO_4 reproducibilno određena, ona je korištena kao fiksni parametar pri optimizaciji.

Treba napomenuti da je za fizikalno-kemijski opis eksperimentalnih podataka dobivenih metodom E uzet i kompleksniji model koji uključuje i nastanak vrste $[\text{Na}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2]^-$. Međutim, podatke na taj način nije bilo moguće zadovoljavajuće opisati, zbog čega je zaključeno da navedena kemijska vrsta ne nastaje.


```

from math import *

Kdim = 2398.83

def f(s, c, Kip, Ksi):
    A = 1
    B = c - (3.0 * Ksi * Kip)
    C = 3 * Ksi**2 * Kip**2 - (Ksi*(1 + 2 * c * Kip))
    D = Ksi**2 * (Kip - 2 * Kdim + c * Kip**2) - (Ksi**3 * Kip**3)
    res = A * (s**3) + B * (s**2) + C * s + D
    return res

def solver(c, Kip, Ksi):
    s = 0.0
    min = 10
    resS = 100
    while s < 0.00003:
        res = f(s, c, Kip, Ksi)
        if abs(res) < abs(min):
            min = res
            resS = s
            s = s + 1.0e-7
    return resS

c1 = 0.0
c2 = 0.0005
c3 = 0.001

s1exp = 2.67e-06
s2exp = 1.07e-05
s3exp = 9.47e-06

min = 10

print("Ksi | Kip | s1 | s2 | s3 | odstupanje1 | odstupanje2 | odstupanje3 | sumaOdstupanja")
Ksi = 1.0e-15
Kip = 1.0e5

while Ksi < 1.0e-12:
    Kip = 1.0e5
    while Kip < 1.0e10:
        s1 = s1exp
        s2 = solver(c2, Kip, Ksi)
        s3 = solver(c3, Kip, Ksi)

        odstupanje1 = (s1 - s1exp)**2
        odstupanje2 = (s2 - s2exp)**2
        odstupanje3 = (s3 - s3exp)**2

        sumaOdstupanja = odstupanje1 + odstupanje2 + odstupanje3

        if min > sumaOdstupanja:
            min = sumaOdstupanja
            print(str(Ksi) + " ; " + str(Kip) + " ; " + str(s1) + " ; " + str(s2) + " ; " + str(s3) + " ; " + str(odstupanje1) +
                str(odstupanje2) + str(odstupanje3) + str(min))

            Kip = Kip * 1.1
            Ksi = Ksi + 1e-15

    print("Kraj")

```

Slika D40. Program napravljen za izračun K_{SI} i K_{IP} za NaH_2PO_4 u MeCN pomoću eksperimentalnih parova podataka (topljivost NaH_2PO_4 , koncentracija TBAH_2PO_4) i metode E. Program je implementiran u Jupyter Notebook (v. 6.5.4) koji radi u kombinaciji s programom Python 3.11.3.

Fizikalno-kemijski model za metodu F

U HySS programu kreiran je model (tablica D34) korištenjem uvjeta primijenjenih u samom titracijskom eksperimentu (početne i konačne koncentracije NaClO_4 i TBAH_2PO_4). Za pojedinačne vrijednosti K_{SI} (mijenjane u rasponu $10^{-14,5} - 10^{-13}$ s korakom od $\log K = 0,02$) izračunane su vrijednosti pNa , kao i sume kvadrata razlika izračunanih i odgovarajućih eksperimentalnih vrijednosti pNa (SS) za dijelove titracijske krivulje koji su najviše ovisni o K_{SI} (osjenčani zeleno na slici D41). Vrijednost K_{SI} za koju je SS bila najbliže nuli odabrana je kao optimalna. S obzirom na to da veličinu K_{IP} nije bilo moguće evaluirati samo temeljem potenciometrijskih titracijskih podataka, precizna vrijednost K_{IP} određena je na sljedeći način: Za zasićenu otopinu NaH_2PO_4 u čistom acetonitrilu vrijedi jedn. D9 koju je moguće preoblikovati kako bi se eksplicitno odredila K_{IP} :

$$K_{\text{IP}} = (s - [\text{Na}^+]_{\text{sat}}) / K_{\text{SI}} \quad (\text{D13})$$

Vrijednost $[\text{Na}^+]_{\text{sat}}$ određena je sljedećom implicitnom funkcijom K_{SI} i K_{dim} koja je rezultat matematičke manipulacije nad sustavom jednadžbi D5 – D10:

$$64K_{\text{dim}}^2 \cdot [\text{Na}^+]^6 - 256K_{\text{SI}}^2 K_{\text{dim}}^3 \cdot [\text{Na}^+]^3 - 64K_{\text{SI}}^2 K_{\text{dim}}^2 \cdot [\text{Na}^+]^2 + 256K_{\text{SI}}^4 K_{\text{dim}}^4 = 0 \quad (\text{D14})$$

Posljednja polinomna jednadžba 6. reda ($f([\text{Na}^+]) = 0$) riješena je ručnom optimizacijom vrijednosti $[\text{Na}^+]$. Konkretno, za raspon vrijednosti $[\text{Na}^+]$ ($10^{-12} - 10^{-9} \text{ mol dm}^{-3}$) s korakom $1 \times 10^{-12} \text{ mol dm}^{-3}$, izračunana je $f([\text{Na}^+])$, a koncentracija $[\text{Na}^+]$ za koju je vrijednost $f([\text{Na}^+])$ najbliža nuli proglašena je $[\text{Na}^+]_{\text{sat}}$ i ona je iskorištena u jedn. D13 za određivanje vrijednosti K_{IP} .

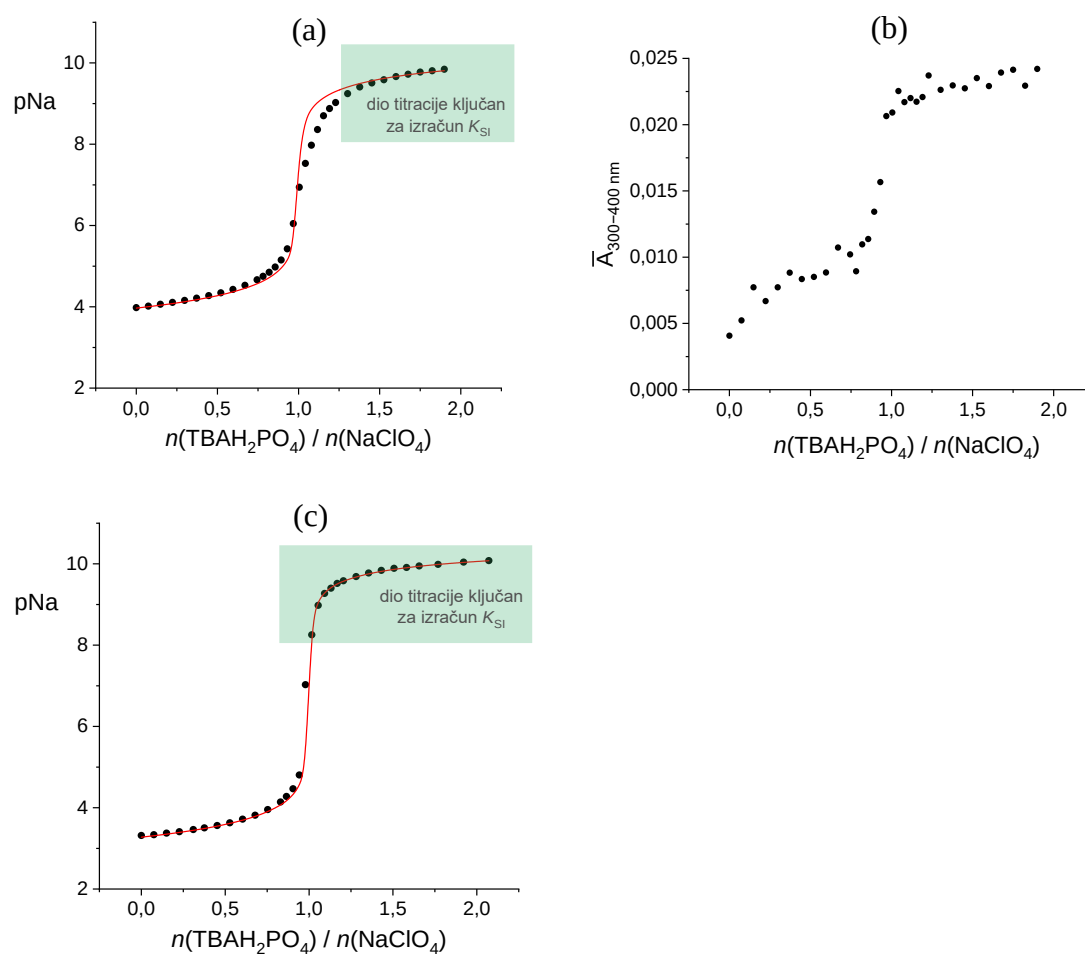
Tablica D34. Model korišten za opis potenciometrijskih titracijskih podataka prikazanih na slici D41.

reaktanti	produkti	konstanta ravnoteže	$\log K$
$\text{Na}^+(\text{sln}) + \text{H}_2\text{PO}_4^-(\text{sln})$	$\text{NaH}_2\text{PO}_4(\text{sln})$	K_{IP}	$[7, 10]^a$
$\text{H}_2\text{PO}_4^-(\text{sln}) + \text{H}_2\text{PO}_4^-(\text{sln})$	$(\text{H}_2\text{PO}_4)_2^{2-}(\text{sln})$	K_{dim}	$3,38^b$
$\text{NaH}_2\text{PO}_4(\text{s})$	$\text{Na}^+(\text{sln}) + \text{H}_2\text{PO}_4^-(\text{sln})$	K_{SI}	$[-14,5, -13]^c$

^a Rezultat modeliranja jednak je za sve vrijednosti K_{IP} u navedenom intervalu.

^b Literaturna vrijednost.²⁶⁶

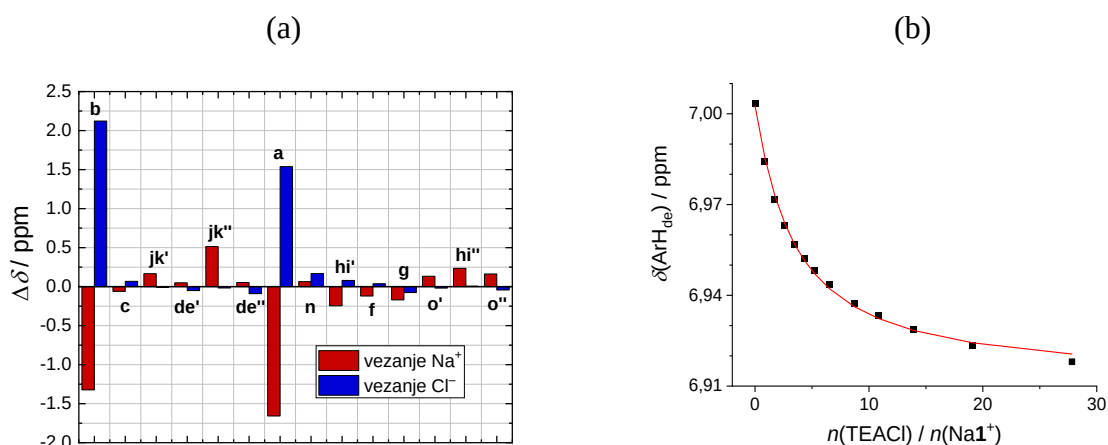
^c Interval vrijednosti nad kojim je napravljena optimizacija.



Slika D41. Potenciometrijsko-turbidimetrijska titracija $NaClO_4$ (c_1 , 25 mL, pripravljena u acetonitrilnoj otopini $TBAClO_4$ koncentracije $1 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) s $TBAH_2PO_4$ ($c_2 = 1,0 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$): a), b) $c_1 = 1,08 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$; c) $c_1 = 5,31 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$. a) Za opis eksperimentalnih potenciometrijskih podataka (●) korišten je model F (—). b) Porast apsorbancije s dodatkom $TBAH_2PO_4$ potvrđuje taloženje NaH_2PO_4 .

8.4.3. Kooperativnost pri vezanju natrijevih ionskih parova na kaliksaren **1**

Natrijev klorid

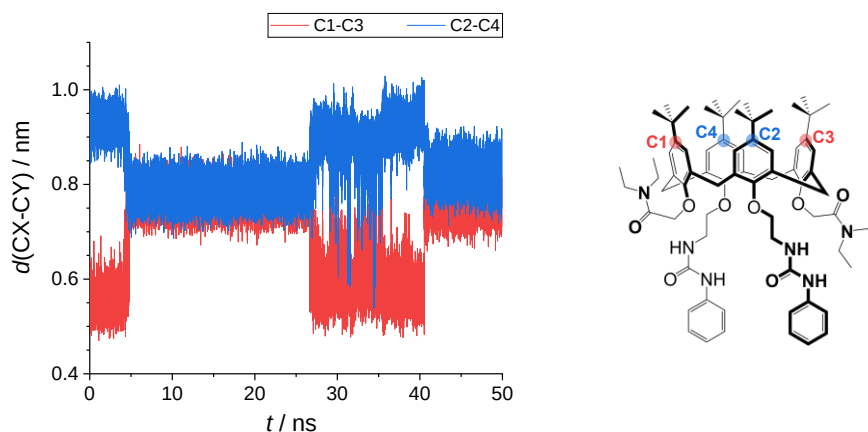


Slika D42. Dodatak slike 125. a) Usporedba $\Delta\delta$ za signale protona kaliksarena **1** tijekom vezanja Na^+ ($\delta(1 \text{ ekv. Na}^+) - \delta(\text{slobodni } \mathbf{1})$) i Cl^- ($\delta(28 \text{ ekv. Cl}^-) - \delta(1 \text{ ekv. Na}^+)$). b) Eksperimentalni (■) i izračunani (—) kemijski pomaci arilnih protona kompleksa Na1^+ .

Tablica D35. Kemijski pomaci ^1H NMR (u ppm) za spoj **1** u obliku kompleksa $[\text{Na1}]\text{Cl}$ u CD_3CN pri 25 °C izračunani temeljem podataka na slici 125 uz aproksimaciju da je na početku titracije sav **1** prisutan u obliku Na1^+ te da je jedini postojeći proces kompleksiranje Cl^- s Na1^+ . Usporedba kemijskih pomaka protona $[\text{Na1}]\text{Cl}$ s kemijskim pomacima odgovarajućih signala protona kaliksarena **1** u slobodnom obliku te u obliku binarnih kompleksa Na1^+ i $\mathbf{1}\text{Cl}^-$. Assignacija protona prikazana je na slici 31. Oznake lijevo/desno (= *downfield/upfield*) odnose se na pozicije signala u spektru NMR prilikom assignacije para sličnih protona.

H	1	Na1^+	$\mathbf{1}\text{Cl}^-$	Na1Cl
b	8,574	7,279	9,406	9,587
a	7,020	5,392	7,344	7,074
c	7,493	7,424	/	7,499
e	6,950	7,003	6,911	6,905
n	4,620	4,686	/	4,867
hi-lijevo	4,547	4,300	/	4,386
g	3,787	3,618	3,842	3,536

Simulacije molekulske dinamike

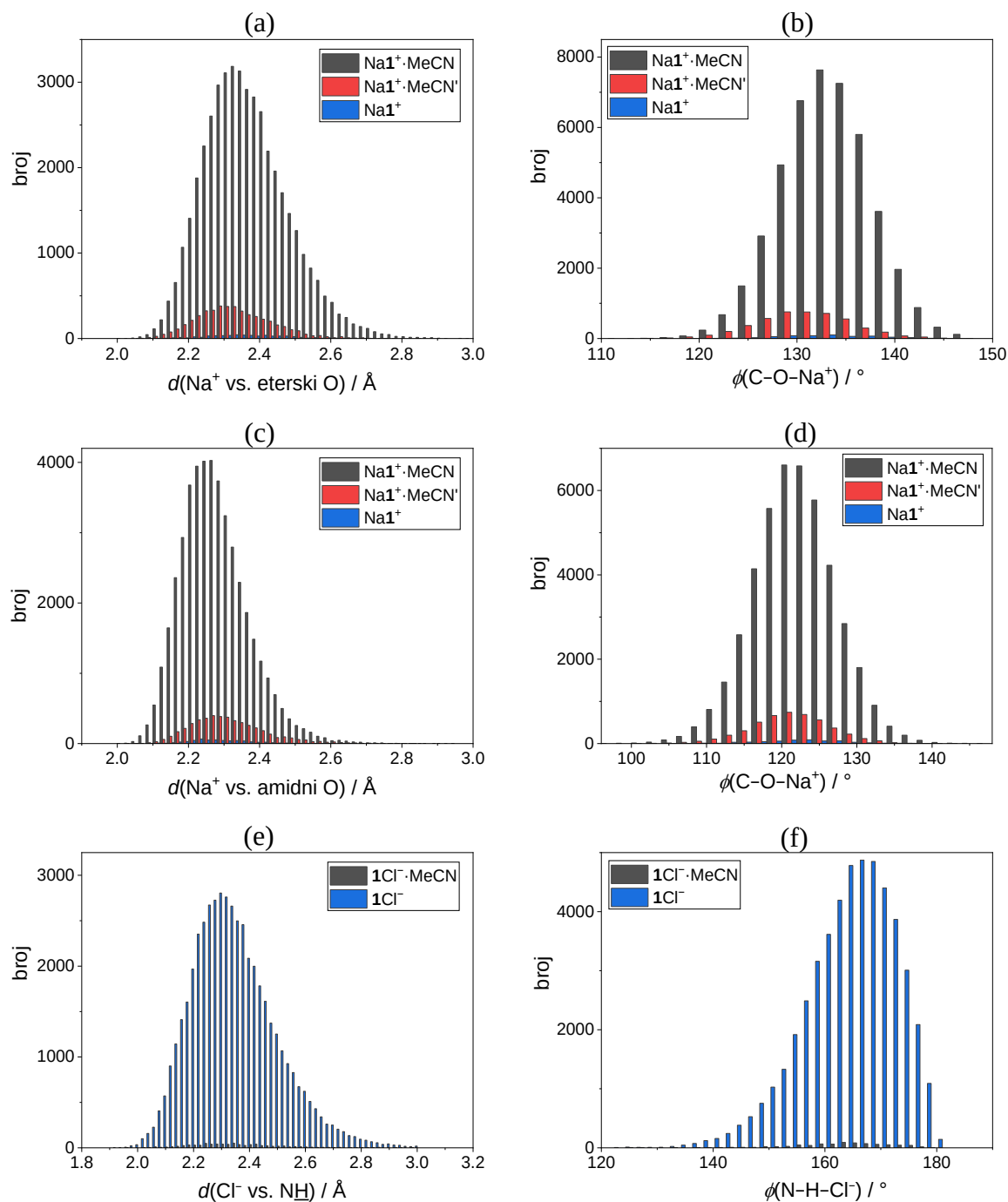


Slika D43. Udaljenost parova nasuprotnih gornjeobodnih fenilnih atoma ugljika kaliksarena **1** tijekom MD simulacije slobodnog kaliksarena (50 ns, korak = 1 ps, 298,15 K, 1 bar, u MeCN).

Tablica D36. Vremenski uprosječeni koordinacijski brojevi Na^+ i Cl^- te vremenski uprosječeni brojevi intramolekulskih vodikovih veza u **1**, **1Cl⁻**, **Na1⁺** i **Na1Cl**, određeni MD simulacijama (50 ns, 298,15 K, 1 bar, u MeCN).

		1	1Cl⁻	Na1⁺	Na1Cl
broj atoma kisika	svi	– ^a	– ^a	6,00 ± 0,04	5,4 ± 0,9
koji koordiniraju	eterski	– ^a	– ^a	4,00 ± 0,01	3,9 ± 0,3
Na^+	amidni	– ^a	– ^a	2,00 ± 0,02	1,4 ± 0,8
broj NH skupina	sve	– ^a	4,0 ± 0,1	– ^a	2,6 ± 0,9
koje koordiniraju	iz 1. urea	– ^a	2,0 ± 0,1	– ^a	1,9 ± 0,3
Cl^-	iz 2. urea	– ^a	2,0 ± 0,1	– ^a	0,7 ± 0,9
broj	sve	0,9 ± 1,0	0	0,1 ± 0,5	0,3 ± 0,6
intramolekulskih	s amidnim O	0,9 ± 1,0	0	0,1 ± 0,5	0,3 ± 0,6
vodikovih veza	s ureidnim O	0,06 ± 0,28	0	0	0

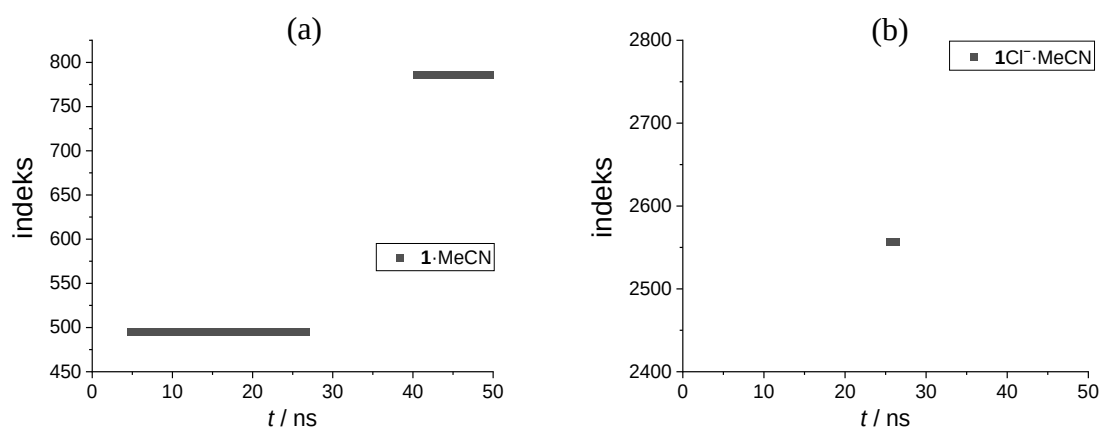
^a Nije primjenjivo. ^b Rezultati su iskazani u obliku (prosjek ± standardna devijacija).

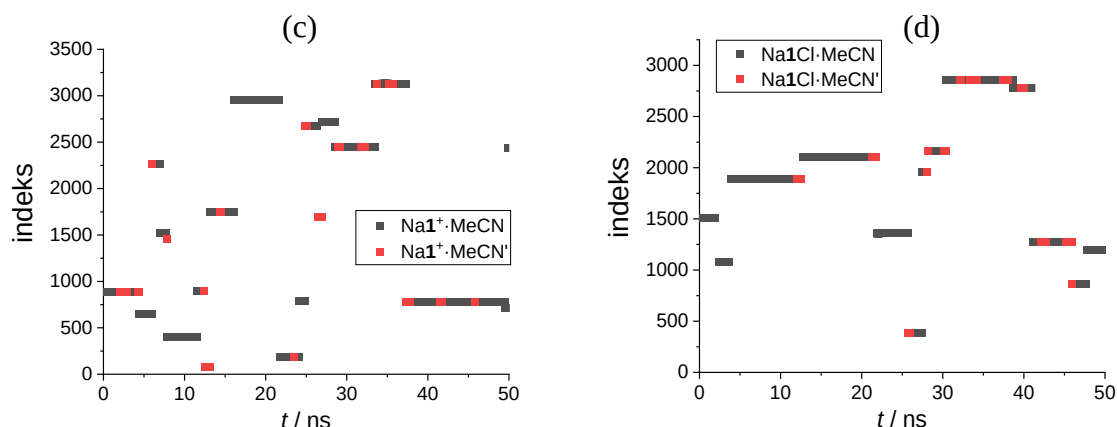


Slika D44. Histogrami udaljenosti između Na^+ i koordinirajućih eterskih (a) i amidnih (c) atoma kisika za Na1^+ , i raspodjele odgovarajućih kuteva (b, d; C je α -ugljikov atom). e) Histogrami udaljenosti između Cl^- i koordinirajućih NH-skupina za HCl^- , i f) raspodjele odgovarajućih kuteva. Svi podaci određeni su MD simulacijama (50 ns, korak = 1 ps, 298,15 K, 1 bar, u MeCN). Veličina intervala histograma: 0,02 $\text{\AA}$ (a, c, e) i 2 $^\circ$ (b, d, f). Inkluzijski kompleks zapisan kao $\text{X} \cdot \text{MeCN}$ odnosi se na slučaj kad je MeCN inkludiran u kaliksarensku košaru preko CH_3 -kraja, dok $\text{X} \cdot \text{MeCN}'$ ukazuje na to da je MeCN inkludiran u košaru preko CN-kraja.

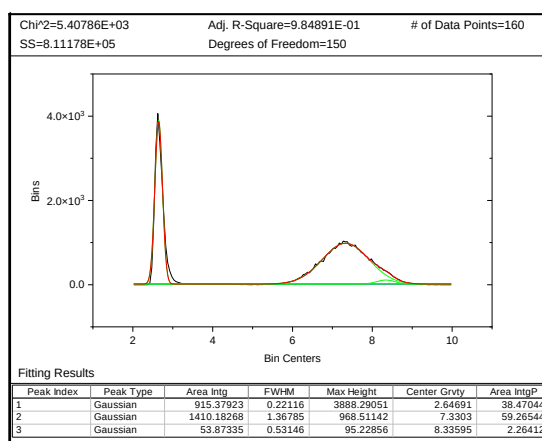
Tablica D37. Reprezentativni klasteri struktura **1**, $\mathbf{1Cl}^-$, $\mathbf{Na1}^+$ i $\mathbf{Na1Cl}$, određeni MD simulacijama (50 ns, 298,15 K, 1 bar, u MeCN). Koordinacijske matrice koje opisuju pojedini klaster zapisane su u skraćenom i punom obliku, pri čemu je posljednji korišten u algoritmu za klasteriranje. Opis punog oblika koordinacijskih matrica: Na (*svi O*, *eterski O*, *amidni O*, *ureidni O*), Cl (*svi NH*, *NH iz jedne uree*, *NH iz druge uree*), HB (*sve*, *sve s amidnim O*, urea-1 s amid-O1, urea-2 s amid-O1, urea-1 s amid-O2, urea-2 s amid-O2, *sve s ureidnim O*, urea-1 s urea-O2, urea-2 s urea-O1).

	% ukupno vrijeme simulacije	tip kompleksa s obzirom na inkluziju otapala	koordinacijska matrica	
			skraćeni oblik	puni oblik
1	27	1 ·MeCN	HB (0,0,0)	HB (0,0,0,0,0,0,0,0,0)
	25	1 ·MeCN	HB (2,2,0)	HB (2,2,0,2,0,0,0,0,0)
	23	1	HB (0,0,0)	HB (0,0,0,0,0,0,0,0,0)
$\mathbf{1Cl}^-$	97	$\mathbf{1Cl}^-$	Cl (4,2,2)	Cl (4,2,2)
			HB (0,0,0)	HB (0,0,0,0,0,0,0,0,0)
$\mathbf{Na1}^+$	84	$\mathbf{Na1}^+$ ·MeCN	Na (6,4,2)	Na (6,4,2,0)
			HB (0,0,0)	HB (0,0,0,0,0,0,0,0,0)
	9	$\mathbf{Na1}^+$ ·MeCN'	Na (6,4,2)	Na (6,4,2,0)
			HB (0,0,0)	HB (0,0,0,0,0,0,0,0,0)
$\mathbf{Na1Cl}$	49	$\mathbf{Na1Cl}$ ·MeCN	Na (6,4,2)	Na (6,4,2,0)
			Cl (2,2,0)	Cl (2,2,0)
			HB (0,0,0)	HB (0,0,0,0,0,0,0,0,0)
	13	$\mathbf{Na1Cl}$ ·MeCN	Na (4,4,0)	Na (4,4,0,0)
			Cl (4,2,2)	Cl (4,2,2)
			HB (0,0,0)	HB (0,0,0,0,0,0,0,0,0)
	8	$\mathbf{Na1Cl}$ ·MeCN'	Na (6,4,2)	Na (6,4,2,0)
			Cl (2,2,0)	Cl (2,2,0)
			HB (0,0,0)	HB (0,0,0,0,0,0,0,0,0)

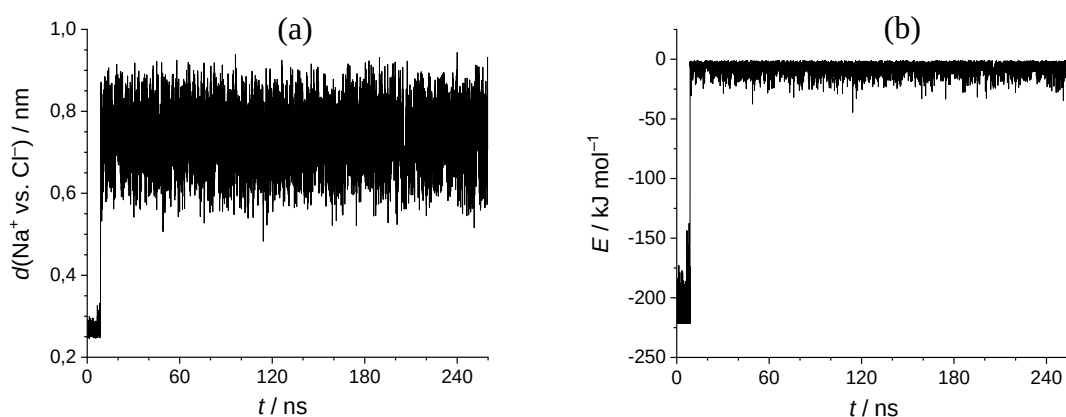




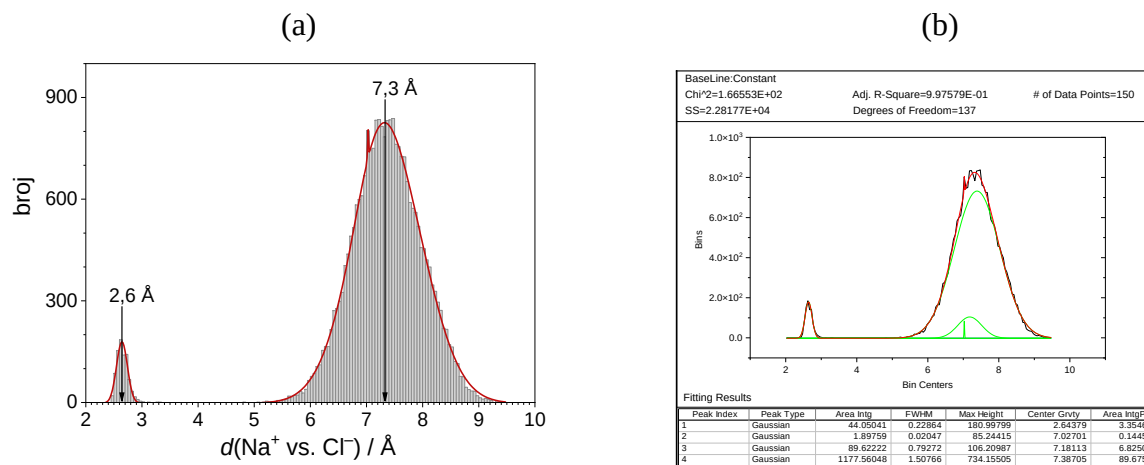
Slika D45. Indeksi acetonitrilnih molekula koje okupiraju hidrofobnu šupljinu kaliksarena **1** tijekom MD simulacija: a) **1**, b) Cl^- , c) Na^+ i d) NaCl u MeCN (50 ns, 298,15 K, 1 bar).



Slika D46. Analiza podataka prikazanih na slici 130 napravljena pomoću algoritma Peak Analyzer u programu OriginPro.



Slika D47. a) Udaljenost i b) potencijalna energija između Na^+ i Cl^- vezanih na kaliksaren **1** tijekom MD simulacije kompleksa NaCl (260 ns, korak = 10 ps, 298,15 K, 1 bar, u MeCN). Potencijalna energija sastavljena je od 4 doprinosa: Coulombov -SR i -14, Lennard Jonesov -SR i -14, pri čemu su svi izračunani korištenjem programa Gromacs.



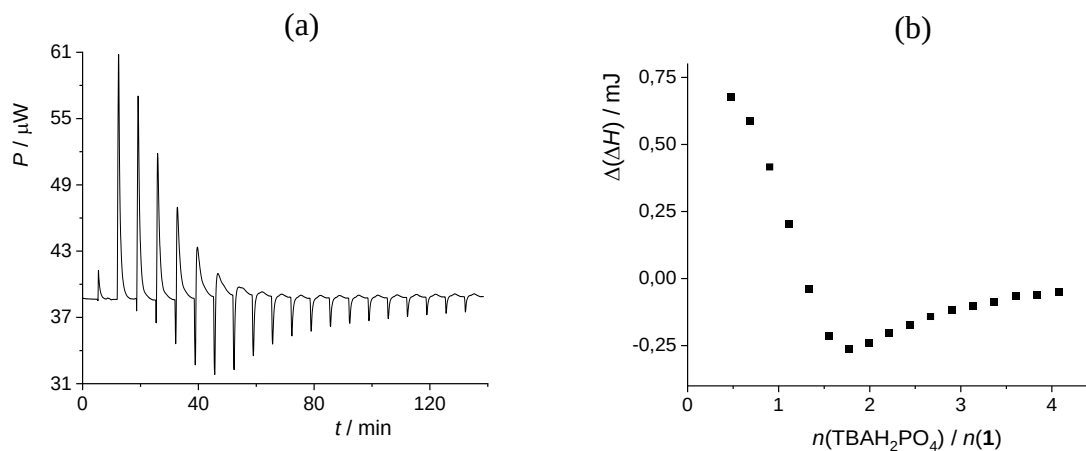
Slika D48. a) Histogram udaljenosti između Na^+ i Cl^- određenih MD simulacijama (300 ns, korak = 10 ps, 298,15 K, 1 bar, u MeCN). Veličina intervala histograma: 0,05 Å. b) Analiza podataka napravljena je pomoću algoritma Peak Analyzer u programu OriginPro.

Natrijev hidrogensulfat

Tablica D38. Kemijski pomaci ^1H NMR (u ppm) za spoj **1** u obliku kompleksa $[\text{Na1}]\text{HSO}_4$ izračunani prilikom modeliranja titracijskih podataka ^1H NMR prikazanih na slici 132, uz aproksimaciju da je sav **1** prisutan u obliku nedjeljivog Na1^+ te da je jedini postojeći proces kompleksiranje Na1^+ s HSO_4^- . Usporedba posljednjih podataka s kemijskim pomacima odgovarajućih signala protona kaliksarena **1** u slobodnom obliku te u obliku binarnih kompleksa Na1^+ i 1HSO_4^- . Assignacija protona prikazana je na slici 31. Oznake lijevo/desno (= *downfield/upfield*) odnose se na pozicije signala u spektru NMR prilikom assignacije para sličnih protona.

H	1	Na1^+	1HSO_4^-	Na1HSO_4
b	8,574	7,279	/	8,279
a	7,020	5,392	/	6,394
c	7,493	7,424	8,573	7,504
e	6,950	7,003	6,775	6,929
n	4,620	4,686	/	4,738
hi-lijevo	4,547	4,300	/	4,345

Natrijev dihidrogenfosfat



Slika D49. a) Mikrokalorimetrijska titracija kompleksa Na1ClO_4 ($c = 1,95 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,432 \text{ mL}$) s TBAH_2PO_4 ($c = 3,78 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN pri 25°C . b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o omjeru $n(\text{TBAH}_2\text{PO}_4) / n(\mathbf{1})$. Ovo je primjer neuspješnog pokušaja kvantifikacije kooperativnosti pri vezanju H_2PO_4^- na Na1^+ u usporedbi s $\mathbf{1}$. Uzrok neuspjeha bila je precipitacija NaH_2PO_4 (endotermni signali) koja je dominirala zbog vrlo niske vrijednosti K_{SI} te visoke vrijednosti K_{IP} (obje veličine nezavisno evaluirane).

8.5. Reakcije heterodimerizacije

Tablica D39. Kemijski pomaci ^1H NMR (u ppm) za spoj $\mathbf{2}$ i njegov kompleks s $\mathbf{4}^{2-}$ u CD_3CN pri 25°C izračunani temeljem titracije prikazane na slici 135. Asignacija protona prikazana je na slici 31.

H	$\mathbf{2}$	$\mathbf{2} \cdot \mathbf{4}^{2-}$
NH-b	7,83619	9,68828
c	7,370895	7,50993
d	7,20341	7,04591
j	7,02935	7,09291
e	6,96143	6,79593
NH-a	6,357	7,996
i	4,44678	4,56234
f	4,0567	4,17105
g	3,840595	3,75269
h	3,26182	3,25761
k	1,14207	1,17304

Tablica D40. Kemijski pomaci ^1H NMR (u ppm) za spoj **2** i njegov kompleks s 5^{2-} u CD_3CN pri $25\text{ }^\circ\text{C}$ izračunani temeljem titracije prikazane na slici 139. Asignacija protona prikazana je na slici 31.

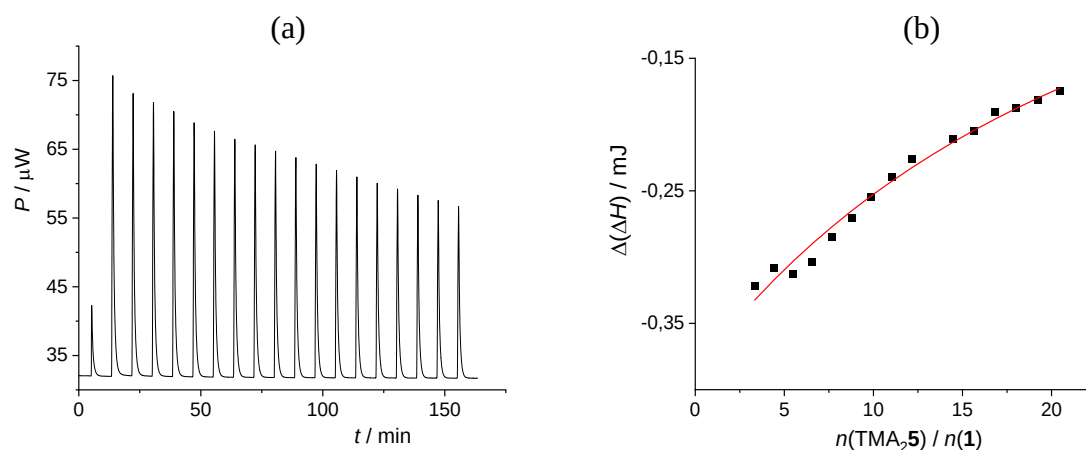
H	2	2·4²⁻
NH-b	7,81734	9,4067
c	7,370285	7,45144
d	7,20402	7,15821
j	7,03044	7,06717
e	6,96242	6,87194
NH-a	6,3433	8,002
i	4,44688	4,574
f	4,05633	4,14005
g	3,84773	3,89061
h	3,26231	3,27482
k	1,14268	1,15659

Tablica D41. Kemijski pomaci ^1H NMR (u ppm) za spoj **1** i njegov kompleks s 4^{2-} u CD_3CN pri $25\text{ }^\circ\text{C}$ izračunani temeljem titracije prikazane na slici 141. Asignacija protona prikazana je na slici 31. Oznake lijevo/desno (= *downfield/upfield*) odnose se na pozicije signala u spektru NMR prilikom asignacije para sličnih protona.

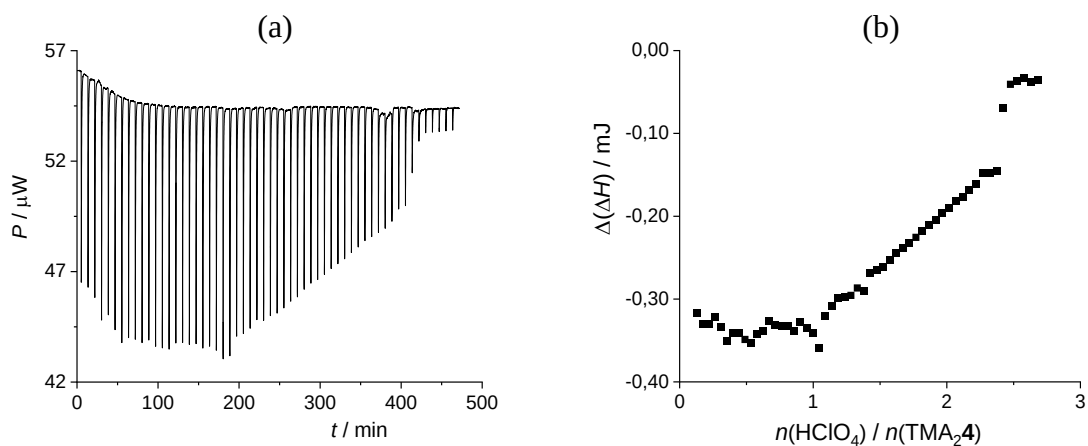
H	1	1·4²⁻
NH-a	7,028	8,0718
NH-b	8,5935	9,8754
c	7,4832	7,5887
d	7,2492	7,1773
e	6,966	6,8918
g	3,7961	3,8969
hi-lijevo	4,5744	4,6182
hi-desno	3,3199	3,2551
jk-lijevo	7,2503	7,2161
lm-desno	1,0179	1,0475
n	4,6134	4,7071
o lijevo	3,4335	3,3186
o-desno	3,0854	3,3209
p-lijevo	1,1368	1,0647
p-desno	0,953	1,0158

Tablica D42. Kemijski pomaci ^1H NMR (u ppm) za spoj **1** i njegov kompleks s 5^{2-} u CD_3CN pri $25\text{ }^\circ\text{C}$ izračunani temeljem titracije prikazane na slici 144. Asignacija protona prikazana je na slici 31. Oznake lijevo/desno (= *downfield/upfield*) odnose se na pozicije signala u spektru NMR prilikom asignacije para sličnih protona.

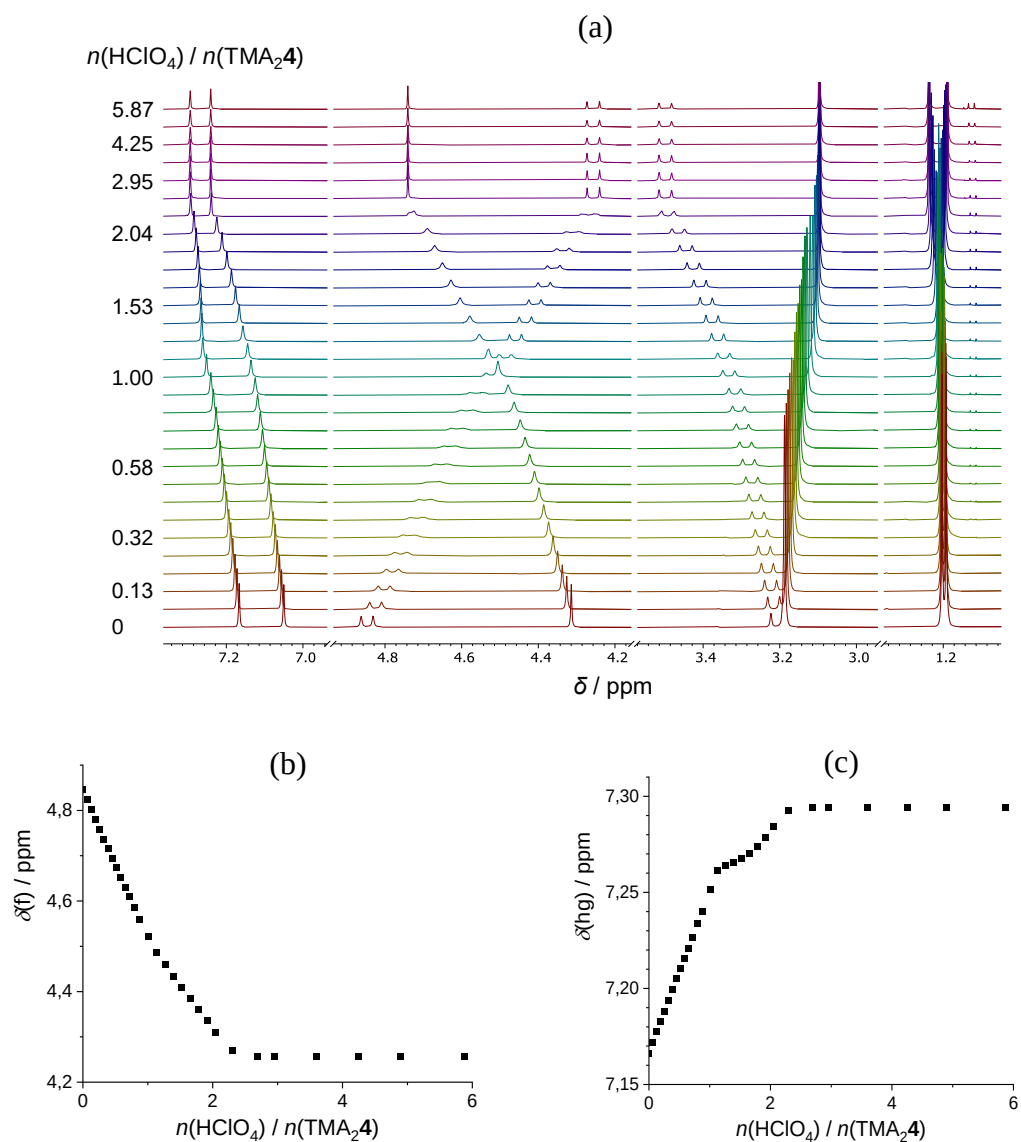
H	1	1 · 5 ²⁻
NH-a	7,0081	7,925
NH-b	8,5722	9,4836
c	7,4826	7,5495
e	6,9497	6,9002
jk-desno	6,8845	6,7559
g	3,8017	3,8348
lm-desno	1,0199	0,9727
p-desno	0,9484	1,0592

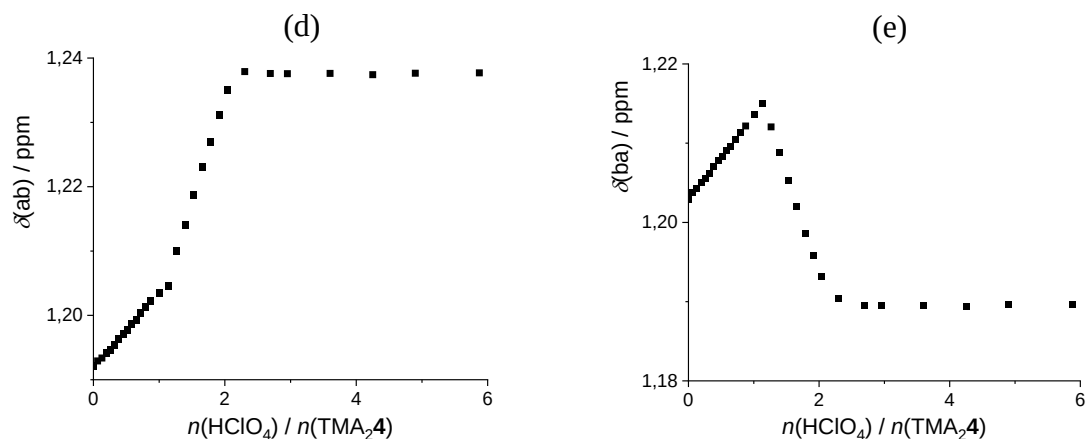


Slika D50. a) Mikrokolorimetrijska titracija spoja **1** ($c = 9,64 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,433 \text{ mL}$) s TMA_{25} ($c = 9,45 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN pri $25\text{ }^\circ\text{C}$. b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o omjeru $n(\text{TMA}_{25}) / n(\mathbf{1})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano (uz pretpostavku formiranja kompleksa **1**·**5**²⁻: $\log K = 2(1)$, $\Delta_r H^\circ = -201(13) \text{ kJ mol}^{-1}$, $\Delta_r S^\circ = -632 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$; nepouzdana i nereproducibilni podatci, osobito po pitanju entalpije i entropije).

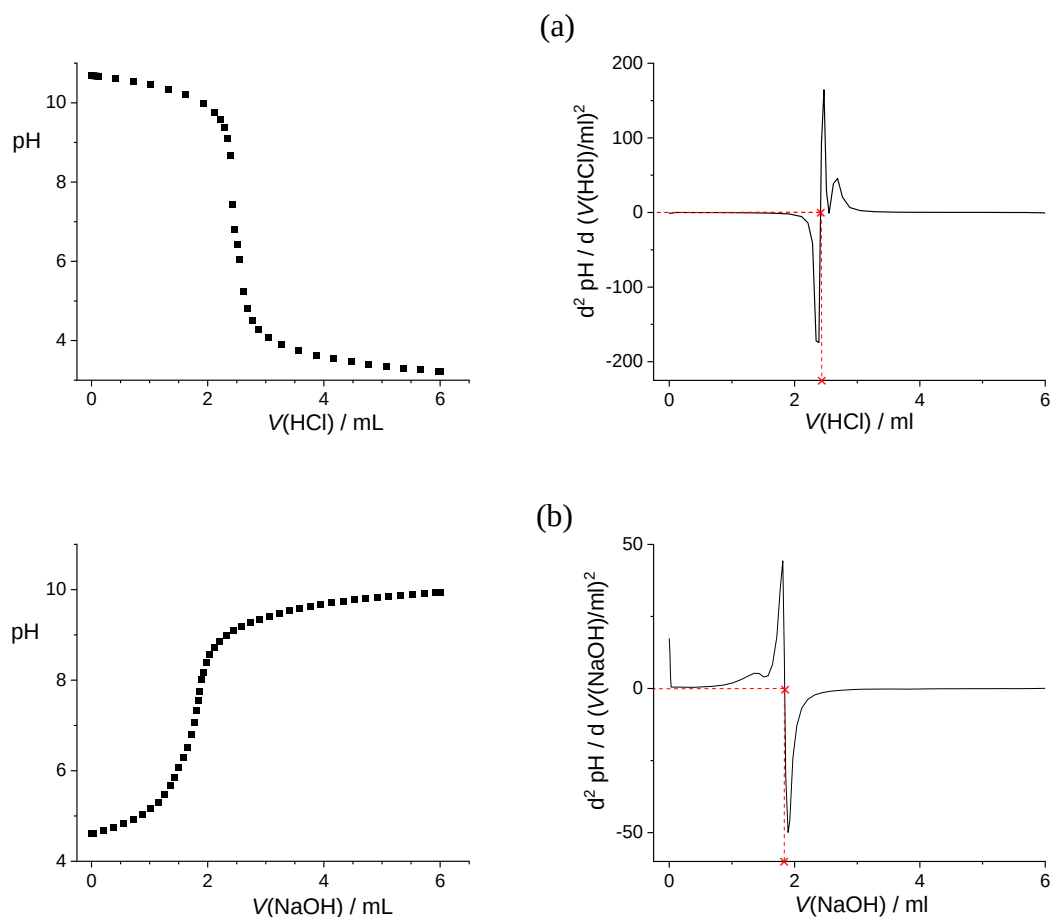


Slika D51. a) Mikrokalorimetrijska titracija spoja $\text{TMA}_2\text{4}$ ($c = 1,99 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,432 \text{ mL}$) s HClO_4 ($c = 2,49 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u MeCN pri 25°C . b) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o omjeru $n(\text{HClO}_4) / n(\text{TMA}_2\text{4})$.



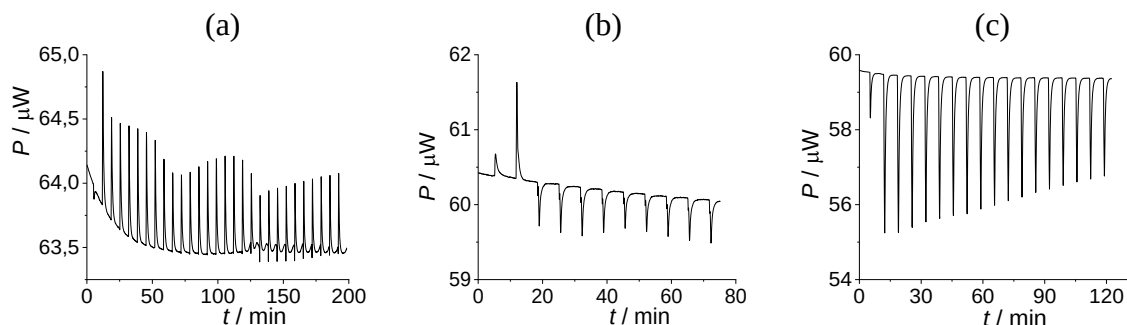


Slika D52. Titracija ^1H NMR soli $\text{TMA}_2\text{4}$ ($c = 1,10 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 500 \mu\text{L}$) s HClO_4 ($c = 3,56 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u CD_3CN pri 25°C . b), c), d), e) Eksperimentalni kemijski pomaci odabranih protona spoja 4. Asignacija protona prikazana je na slici D16.

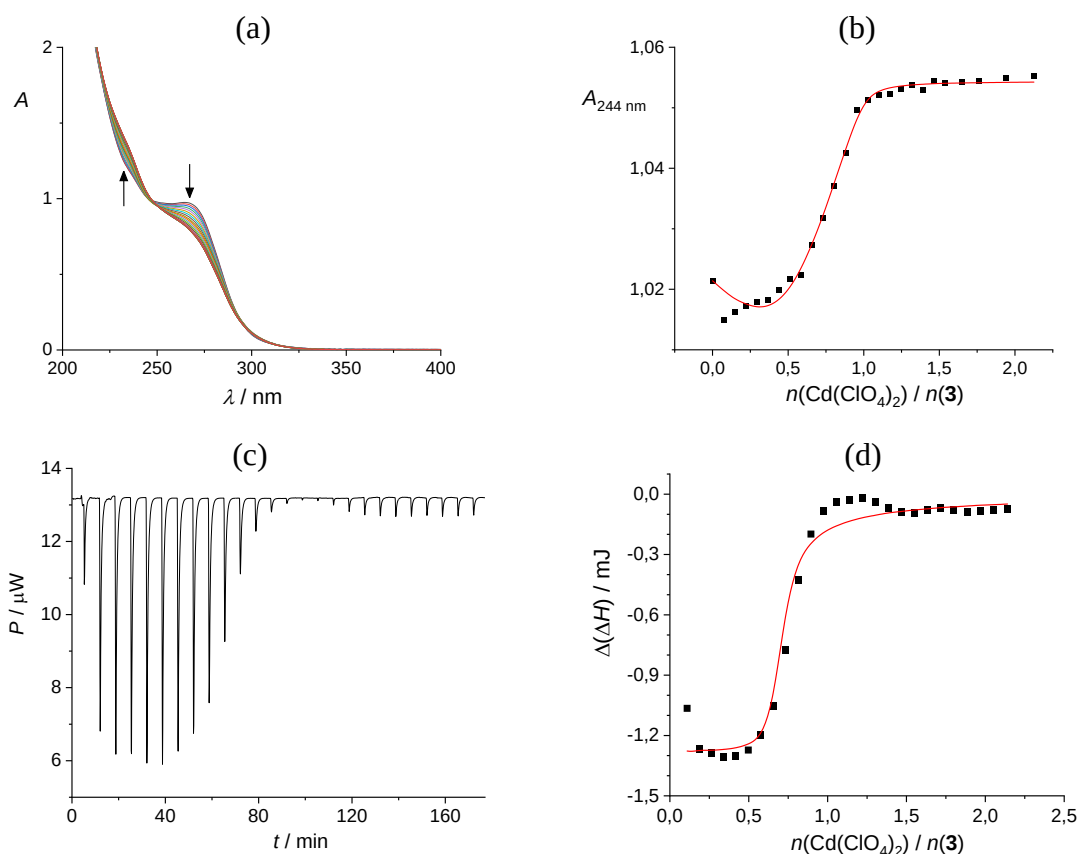


Slika D53. Potenciometrijska standardizacija: a) $\text{NaOH}(\text{aq}, c \approx 1 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}, V = 25 \text{ mL})$ s komercijalnim standardom $\text{HCl}(\text{aq}, 0,01 \text{ mol dm}^{-3})$ i b) HClO_4 korištene u titraciji NMR prikazanoj na slici D52 ($500 \mu\text{L}$ otopine u MeCN-d_3 razrijeđeno s 40 mL deionizirane vode) s $\text{NaOH}(\text{aq}, 9,66 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3})$. Obje titracije provedene su pomoću Titrand 888, Dosino 800 i pH elektrode Methohm 6.0280.300 (kalibrirane puferima $\text{pH} = 3, 5, 7$ i 9).

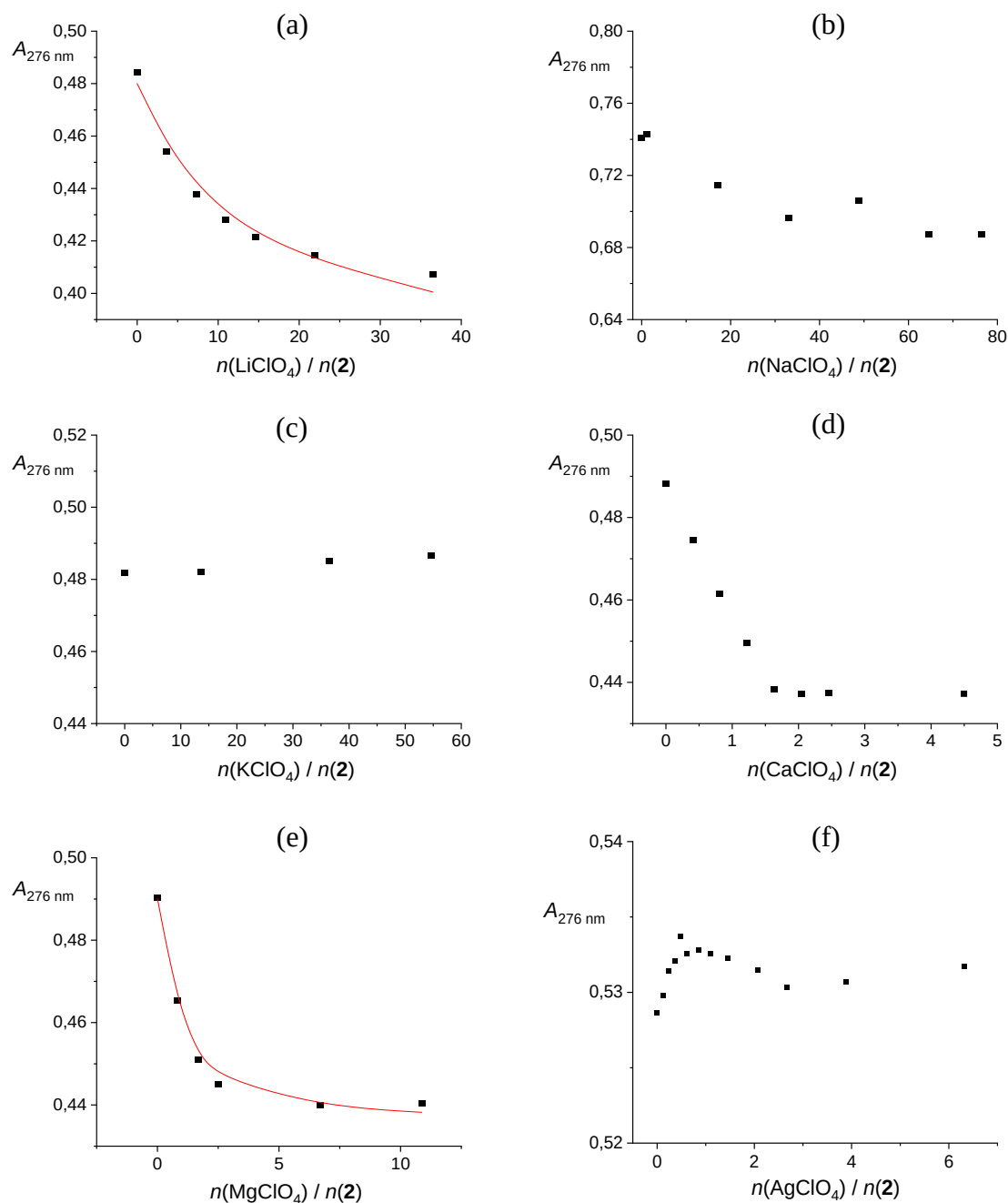
8.6. Vezanje srebra(I) na tioureidni kaliksaren



Slika D54. Mikrokalorimetrijska titracija: a) **3** ($c = 2,09 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,45 \text{ mL}$) s $\text{CaClO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ($c = 2,12 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) do $n(\text{Ca}^{2+})/n(\mathbf{3}) = 2,1$, b) **3** ($c = 2,03 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,43 \text{ mL}$) s MgClO_4 ($c = 2,20 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) do $n(\text{Mg}^{2+})/n(\mathbf{3}) = 1,3$, c) **3** ($c = 2,09 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,45 \text{ mL}$) s $\text{SrClO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ($c = 2,03 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) do $n(\text{Sr}^{2+})/n(\mathbf{3}) = 1,9$, u acetonitrilu pri 25°C .



Slika D55. Titracije kaliksarena **3** s $\text{CdClO}_4 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ($w(\text{Cd}) = 27,3\%$) u MeCN pri 25°C . Gore: UV spektrofotometrijska titracija ($c(\mathbf{3}) = 1,76 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 2,3 \text{ mL}$, $l = 1 \text{ cm}$; $c(\text{Cd}^{2+}) = 2,97 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$). a) Spektri korigirani za razrjeđenje spektra **3**. b) Ovisnost apsorbancije pri 276 nm o omjeru $n(\text{Cd}^{2+})/n(\mathbf{3})$. Dolje: Mikrokalorimetrijska titracija ($c(\mathbf{3}) = 2,35 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_0 = 1,45 \text{ mL}$; $c(\text{Cd}^{2+}) = 2,81 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$). c) Termogram. d) Ovisnost sukcesivne promjene entalpije o omjeru $n(\text{Cd}^{2+})/n(\mathbf{3})$. ■ Eksperimentalno; — izračunano (za UV: $\log \beta(\text{Cd}_3^{2+}) = 11,4$, $\log \beta(\text{Cd}_3^{2+}) = 5,7$; za ITC: $\log \beta(\text{Cd}_3^{2+}) = 13,6(1)$, $\log \beta(\text{Cd}_3^{2+}) = 8,16(6)$).



Slika D56. UV spektrofotometrijska titracija spoja 2 (c_1 , $V_0 = 2,2$ mL) s različitim kationima (c_2) u MeCN. $l = 1$ cm; $\vartheta = 25$ °C. Apsorbancije su korigirane za razrjeđenje spoja 2. ■ Eksperimentalno; — izračunano. a) $c_1 = 6,60 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $c_2(\text{LiClO}_4) = 5,30 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$; b) $c_1 = 9,71 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $c_2(\text{NaClO}_4) = 1,69 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$; c) $c_1 = 6,60 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $c_2(\text{KClO}_4) = 6,61 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$; d) $c_1 = 6,60 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $c_2(\text{CaClO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}) = 5,93 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$; e) $c_1 = 6,60 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $c_2(\text{MgClO}_4) = 6,08 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, f) $c_1 = 7,40 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $c_2(\text{AgClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}) = 4,13 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$.

§ 9. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci

Ime i prezime: Marija Cvetnić
Datum i mjesto rođenja: 16. 11. 1994., Zagreb
Prebivalište: Sveti Ivan Zelina
E-adresa: marija.cvetnic@chem.pmf.hr; marija.cvetnic@gmail.com

Obrazovanje

listopad 2020. – datum obrane doktorata

Poslijediplomski studij fizikalne kemije, Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb, Hrvatska; mentor: izv. prof. dr. sc. Nikola Bregović

rujan 2016. – rujan 2018.

Diplomski studij kemije (smjer: biokemija i fizikalna kemija), Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb, Hrvatska
(za stjecanje stupnja: magistra kemija = mag. chem.)
Tema diplomskog rada: *Termodinamika kompleksiranja alkalijskih kationa s amidnim derivatom kaliks[4]arena*
Mentor diplomskog rada: izv. prof. dr. sc. Josip Požar
Neposredna voditeljica rada: Katarina Leko, mag. chem.

rujan 2013. – rujan 2016.

Preddiplomski studij kemije, Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb, Hrvatska

rujan 2009. – lipanj 2013.

XV. gimnazija, Zagreb, Hrvatska

rujan 2005. – lipanj 2009.

Osnovna škola Dragutina Domjanića, Sveti Ivan Zelina, Hrvatska

Radno iskustvo

siječanj 2021. – datum obrane doktorata

asistentica; Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet, Kemijski odsjek, Zavod za fizikalnu kemiju, Zagreb, Hrvatska

veljača 2019. – siječanj 2021.

kemičarka; TEVA/Pliva Hrvatska d.o.o., odjel: Istraživanje i razvoj – TAPI Kemija, Zagreb, Hrvatska

ožujak 2018. – prosinac 2018.

pomoćna kemičarka (studentski posao); TEVA/Pliva Hrvatska d.o.o., odjel: Istraživanje i razvoj – TAPI Kemija, Zagreb, Hrvatska

Nastavne aktivnosti

- Demonstrature iz kolegija: Fizika 1, Fizika 2, Praktikum fizikalne kemije 2 (za vrijeme preddiplomskog i diplomskog studija)
- Praktikum fizikalne kemije 1 (laboratorijske vježbe)
- Praktikum fizikalne kemije 2 (laboratorijske vježbe)
- Viši praktikum fizikalne kemije 1 (laboratorijske vježbe)
- Elektrokemija (seminar)
- Neposredno voditeljstvo diplomskog rada: *Razvoj metodologije za izravno izotermno kalorimetrijsko određivanje reakcijskih entalpija procesa u čvrstom stanju*, Robert Šplajt, mag. chem., mentor: izv. prof. dr. sc. Nikola Bregović

Znanstvene publikacije

1. **M. Cvetnić**, N. Cindro, N. Bregović, V. Tomišić, *ACS Phys. Chem. Au* **4** (2024) 773–786.
2. **M. Cvetnić**, N. Cindro, E. Topić, N. Bregović, V. Tomišić, *ChemPlusChem* **89** (2024), e202400130.
3. **M. Cvetnić**, R. Šplajt, E. Topić, M. Rubčić, N. Bregović, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **26** (2024) 67–75. [Rad je istaknut na unutarnjoj korici izdanja i uvršten u zbirku 2023 *PCCP HOT Articles*.]
4. J. Požar, **M. Cvetnić**, A. Usenik, N. Cindro, G. Horvat, K. Leko, M. Modrušan, V. Tomišić, *Molecules* **27** (2022) 470.
5. 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.
6. K. Leko, N. Bregović, **M. Cvetnić**, N. Cindro, M. Tranfić Bakić, J. Požar, V. Tomišić, *Croat. Chem. Acta* **90** (2017) 307–314.

Aktivna sudjelovanja na znanstvenim skupovima

Posterska priopćenja

1. **M. Cvetnić**, N. Cindro, N. Bregović, V. Tomišić, Anion-binding competition between *p*-tert-butylcalix[4]arene derivatives: urea versus thiourea, *Conference of Croatian Chemical Society Rijeka - Pula 2024*, Rijeka, 5. – 6. 9. 2024.
2. **M. Cvetnić**, R. Šplajt, E. Topić, N. Bregović, Direct measurement of heat effects for solid-state reactions by isothermal calorimetry, *V. simpozij supramolekulske kemije (Supramolecular Chemistry 2022)*, Zagreb, 8. 12. 2022.
3. **M. Cvetnić**, N. Cindro, N. Bregović, V. Tomišić, Thermodynamics of several ion-pairings in acetonitrile, *Solutions in Chemistry 2022*, Sveti Martin na Muri, 8. – 11. 11. 2022.

4. **M. Cvetnić**, N. Cindro, N. Bregović, V. Tomišić, Shaking ureido and carboxylic hands – calixarenes uniting, *16th International Conference on Calixarenes (CALIX 2022)*, New Orleans, 10. – 14. 7. 2022.
5. **M. Cvetnić**, N. Cindro, N. Bregović, V. Tomišić, Calix[4]arenes bearing urea moieties – investigation of supramolecular behaviour, *27th Croatian Meeting of Chemists and Chemical Engineers and 5th Symposium Vladimir Prelog*, Veli Lošinj, 5. – 8. 10. 2021.
6. **M. Cvetnić**, N. Cindro, N. Bregović, V. Tomišić, Exploring protonation properties of calix[4]arenes bearing urea moieties and their affinities towards anions in acetonitrile, *Adriatic NMR Conference 2021*, Primošten, 13. – 15. 9. 2021.
7. **M. Cvetnić**, I. Nikšić-Franjić, N. Cindro, K. Leko, K. Pičuljan, I. Borilović, L. Frkanec, J. Požar, V. Tomišić, The Solvation Influence on the Complexation of Alkali-metal Cations With Calix[4]arene Derivatives, *Adriatic NMR Conference 2018*, Mali Ston, 15. – 17. 6. 2018.
8. **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, 22. – 23. 2. 2018.

Usmena priopćenja

1. **M. Cvetnić**, N. Cindro, N. Bregović, V. Tomišić, Fishing in the acetonitrile sea: (thio)urea-calix[4]arenes as anion binders, *Solutions in Chemistry 2024*, Sveti Martin na Muri, 11. – 15. 11. 2024.
2. **M. Cvetnić**, N. Cindro, N. Bregović, V. Tomišić, Ureido-calix[4]arene derivatives in the role of hosts for anions, ion-pairs, and/or diacetatocalix[4]arenes, *Adriatic NMR Conference 2023*, Mali Ston, 1. – 4. 6. 2023.
3. **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, 28. 10. 2017.

Nagrade

2018. Rektorova nagrada Sveučilišta u Zagrebu za individualni istraživački rad.
Naslov rada: Sinteza derivata kaliks[4]arena s glukozom i njegova kompleksacija kationima alkalijskih metala (suradnik J. Meštrović, mentori rada: izv. prof. dr. sc. Josip Požar i doc. dr. sc. Nikola Cindro)
2016. Dekanova nagrada Kemijskog odsjeka (Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu) za izvrsnost u studiju

Profesionalna članstva

2021. – datum obrane doktorata Hrvatsko kemijsko društvo

Popularizacija znanosti

- Otvoreni dan Kemijskog odsjeka (Dan i noć na PMF-u): 2014. – 2018. & 2023. – 2025.
- Dan PMF-a u MIOC-u, 12. 12. 2024.
- 33. PhD Café Hrvatske zaklade za znanost, 5. 2. 2025., Zagreb, predavanje: Priprava i supramolekulska kemija (tio)ureidnih derivata kaliks[4]arena – kompleksiranje aniona, ionskih parova i reakcije heterodimerizacije (odnosno – Pecanje)