

Ово дело је заштићено лиценцом Креативне заједнице Ауторство – некомерцијално – без прерада¹.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.



¹ Опис лиценци Креативне заједнице доступан је на адреси creativecommons.org.rs/?page_id=74.

"Сва права задржава издавач. Забрањена је свака употреба или трансформација електронског документа осим оних који су експлицитно дозвољени Creative Commons лиценцом која је наведена на почетку публикације."

"Sva prava zadržava izdavač. Zabranjena je svaka upotreba ili transformacija elektronskog dokumenta osim onih koji su eksplicitno dozvoljeni Creative Commons licencom koja je navedena na početku publikacije."

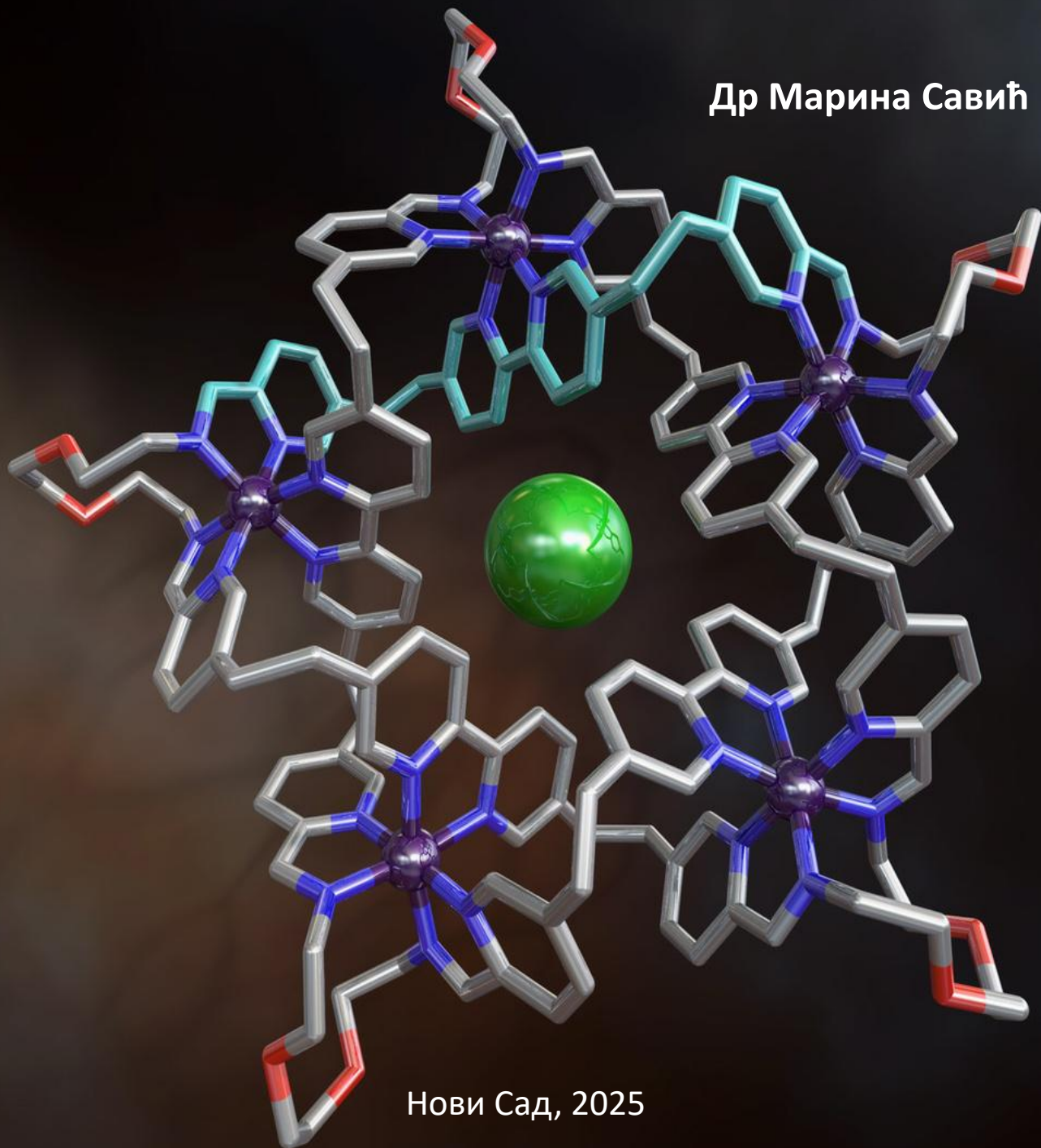


Универзитет у Новом Саду
Природно-математички факултет
Департман за хемију, биохемију и заштиту
животне средине



ОСНОВИ СУПРАМОЛЕКУЛСКЕ ХЕМИЈЕ

Др Марина Савић



Нови Сад, 2025



Универзитет у Новом Саду
Природно-математички факултет
Департман за хемију, биохемију и
заштиту животне средине



Др Марина Савић

Основи супрамолекулске хемије

Нови Сад, 2025

Назив уџбеника:	Основи супрамолекулске хемије
Аутор:	др Марина Савић, ванредни професор Природно-математички факултет, Универзитет у Новом Саду
Рецензенти:	др Драгана Милић, редовни професор Хемијски факултет, Универзитет у Београду др Веселин Маслак, редовни професор Хемијски факултет, Универзитет у Београду
Издавач:	Природно-математички факултет, Универзитет у Новом Саду
Главни и одговорни уредник:	др Срђан Рончевић, редовни професор, декан Природно-математички факултет, Универзитет у Новом Саду
Коректор:	Анадол Гегић

Уџбеник Основи супрамолекулске хемије (електронско издање) је одобрен за употребу Одлуком Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Новом Саду на редовној седници одржаној 4.9.2025. године (Решење број 0602-07-232/25-8 од 11.9.2025).

© Природно-математички факултет, Нови Сад, 2025. Сва права задржава издавач. Није дозвољено да књига или њени делови буду репродуковани на било који начин без дозволе издавача или аутора.

CIP - Каталогизација у публикацији
Библиотеке Матице српске, Нови Сад

54(075.8)

САВИЋ, Марина, 1977-

Основи супрамолекулске хемије [Електронски извор] / Марина Савић. - Нови Сад : Природно-математички факултет, Департман за хемију, биохемију и заштиту животне средине, 2025

Начин приступа (URL):

https://www.pmf.uns.ac.rs/studije/epublikacije/hemija/savic_osnovi_supramolekulske_hemije.pdf.

- Опис заснован на стању на дан 02.10.2025. - Насл. са насловног екрана. - Библиографија уз свако поглавље.

ISBN 978-86-7031-720-8

а) Хемија -- Супрамолекулска хемија

COBISS.SR-ID 176879881

ISBN 978-86-7031-720-8

Тираж: Електронско издање

Предговор

Супрамолекулска хемија обухвата подручје органске хемије и синтетичких поступака добијања рецептора, експерименталних и теоријских истраживања интеракција у оквиру физичке хемије, затим координациону хемију метал-лиганд комплекса, као и биохемију и биолошке процесе, који у основи имају препознавање и везивање супстрата.

Рани примери супрамолекулских система могу се наћи током развоја модерне хемије, као на пример, откриће клатрата хлора у кристалној структури воде, хлор-хидрата, када се хлор укључује у кристалну решетку леда. Супрамолекулска хемија датира из касних 60-их година, а описана је као „хемија више од молекула“, при чему је „супермолекул“ агрегат који је настао између ковалентних молекула повезаних нековалентним интеракцијама. Ове међумолекулске интеракције укључују електростатичке интеракције, водоничне везе, π - π интеракције, дисперзионе силе и хидрофобне или солвофобне ефекте. Године 1967. *Charles J. Pedersen* открио је крунске етре, класу цикличних молекула, која има способност да веже одређене јоне метала, који се касније могу ослободити у органским и неорганским растварачима. *Donald J. Cram* је синтетисао молекуле са способношћу везивања одређених честица, а након тога, открио сродне молекуле, које је назвао криптандима. *Jean-Marie Lehn* је супрамолекулску хемију дефинисао као хемију интермолекулских веза, која покрива структуре и функције скупова који настају удруживањем две или више хемијских врста. Значајан развој ове области забележен је касних 60-их и почетком 70-их година прошлог века, што је резултирало Нобеловом наградом 1987. године, коју су поделили *Cram*, *Lehn* и *Pedersen* за развој и коришћење молекула са

структурно специфичним интеракцијама високе селективности. Касније, 2016. године су за истраживања, која се базирају на достигнућима и принципима супрамолекулске хемије *Jean-Pierre Sauvage*, *Sir J. Fraser Stoddart* и *Bernard L. Feringa* добили Нобелову награду за дизајн и синтезу молекулских машина.

С обзиром на актуелност и пораст интересовања научника за ову област, као и недостатак литературе на српском језику, потребан је уџбеник, који би студентима помогао да се лакше упуте у свет супрамолекулске хемије. Стога је овај уџбеник намењен студентима мастер студија, који су бирали предмет *Супрамолекуларна хемија* на Природно-математичком факултету Универзитета у Новом Саду, затим је велики део градива намењен и студентима II године основних академских студија хемије, који слушају предмет *Хемија нових материјала*, али и свима онима који траже нова сазнања у оквиру једне интересантне сфере хемије, коју чини супрамолекулска хемија.

Рецензентима др Драгани Милић и др Веселину Маслаку, редовним професорима Универзитета у Београду - Хемијског факултета се најискреније захваљујем на корисним саветима и предлозима у циљу побољшања квалитета рукописа.

Колегиници др Ивани Кузминац, асистенту са докторатом са Департмана за хемију, биохемију и заштиту животне средине, Природно-математичког факултета, Универзитета у Новом Саду се захваљујем на помоћи око приказа структура у програму *Avogadro2*.

Приликом писања уџбеника од велике помоћи су ми биле следеће књиге: Gale, P.A.; Smith David, D.K. *Supramolecular Chemistry*, 1st ed.; Oxford Science Publications, Oxford, UK, 1999; Beer, P.D.; Atwood J.L. and Steed, J.W. *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry*, 1st ed.; CRC Press, Taylor and Francis Group, Boca Raton, USA, 2004; Steed, J.W.; Turner, D.R.; Wallace, K.J. *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*, 1st ed.; John Wiley & Sons, Ltd, West Sussex, England, 2007; Gale P.A. and Steed, J.W. *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, West Sussex, England 1st ed., 2012.

Нови Сад, мај 2025.

Марина Савић

Садржај

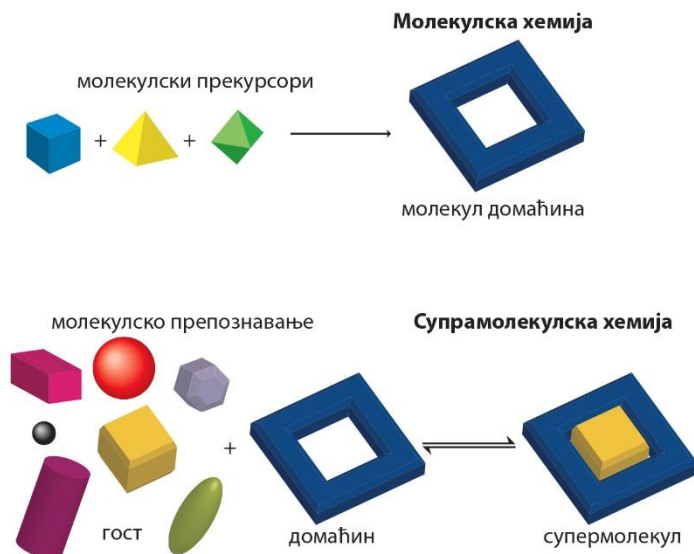
1 Основни појмови у супрамолекулској хемији.....	1
1.1 Комплементарност и претходна уређеност.....	4
1.2 Дефиниција самоуређења.....	8
1.3 Нековалентне интеракције у супрамолекулској хемији.....	11
1.3.1 Јон-јон, јон-дипол и дипол-дипол интеракције	13
1.3.2 <i>Van der Waals</i> -ове интеракције.....	14
1.3.3 Координационе везе.....	15
1.3.4 Водоничне везе.....	16
1.3.5 Халогене везе.....	17
1.3.6 π - π Интеракције.....	18
1.3.7 Катјон- π и анјон- π интеракције.....	20
1.4 Утицај растварача; хидрофобни и солвофобни ефекат.....	21
1.5 Коопреативност, хелатни, макроциклични и крипатни ефекат.....	25
1.6 Литература.....	31
2 Домаћин-гост хемија.....	33
2.1 Макроциклични и ациклични домаћини.....	33
2.1.1 Техника великог разблаживања.....	34
2.1.2 Темплатна синтеза.....	35
2.2 Везивање катјона.....	41
2.2.1 Крунски етри.....	42
2.2.2 Криптанди.....	52
2.2.3 Сферанди.....	57
2.2.4 <i>Schiff</i> -ове базе.....	62
2.2.5 Каликсарени.....	66
2.3 Везивање анјона.....	75
2.3.1 Везивање анјона електростатичким интеракцијама.....	77
2.3.2 Везивање анјона водоничним везама.....	78
2.3.3 Везивање анјона координацијом са <i>Lewis</i> -овим киселинама или металима.....	84
2.3.4 Везивање анјона анјон- π интеракцијама.....	87
2.3.5 Везивање анјона комбинацијом разних интеракција.....	90
2.4 Симултано везивање катјона и анјона.....	100
2.4.1 Каскадно везивање дитопним рецепторима.....	102
2.4.2 Хетеродитопни рецептори.....	104

2.4.2.1 Везивање јонских парова преко индивидуалних везивних места.....	104
2.4.2.2 Цвитерјонски рецептори; везивање цвитерјона и контактних јонских парова.....	110
2.4.3 Мултитопни рецептори.....	115
2.5 Симултани рецептори за јоне и неутралне госте.....	116
2.6 Везивање неутралног госта.....	118
2.6.1 Рецептори који везују госте помоћу водоничних веза.....	119
2.6.2 Циклофани.....	124
2.6.3 Каликсарени и резорцинарени.....	129
2.6.4 Карцеранди и хемикарцеранди.....	130
2.6.5 Криптофани и хемикриптофани.....	134
2.6.6 Циклодекстрини.....	139
2.7 Литература.....	143
3 Настајање супрамолекула самоуређењем.....	153
3.1 Самоуређење са модификацијама.....	154
3.2 Катенани и ротаксани.....	155
3.3 Грађење агрегата усмеравамо помоћу прелазних метала.....	162
3.3.1 Катенанди и катенати.....	164
3.3.2 Супрамолекулске макроцикличне структуре и њихови сложенији агрегати.....	165
3.3.3 Полице и мердевине.....	166
3.3.4 Двоструки хеликати.....	170
3.3.5 Чворови.....	172
3.4 Агрегација вођена водоничним везама.....	174
3.5 Грађење агрегата усмеравамо анјонима.....	177
3.6 Литература.....	182
4 Одабрани примери примене супрамолекулске хемије.....	185
4.1 Агенси за пренос између фаза.....	185
4.2 Раздвајање смеша.....	190
4.3 Супрамолекули у медицини.....	194
4.3.1 Супрамолекули као антитуморни агенси.....	195
4.3.2 МРТ контрастни агенси.....	198
4.3.3 Супрамолекули као антивирусни, антибактеријски, антифунгални и антиинфламаторни агенси.....	200
4.4 Молекулски уређаји.....	203
4.5 Литература.....	223

1 Основни појмови у супрамолекулској хемији

„У фокусу супрамолекулске хемије су међумолекулске интеракције, као и структура и функција скупова који настају удруживањем две или више хемијских врста” (*Jean-Marie Lehn*) [1].

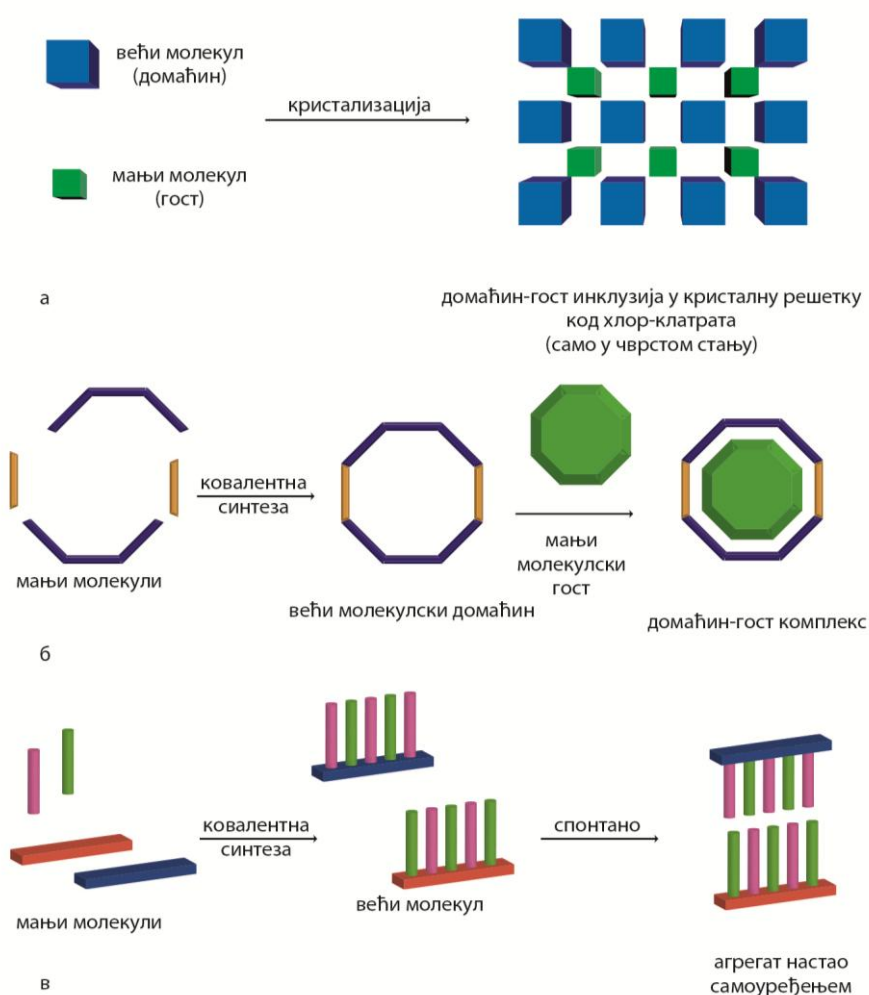
Термин *супрамолекулски* се користи годинама у контексту сложених биолошких структура, док је *супрамолекулска хемија*, у њеном модерном смислу уведена тек 1978. од стране *Lehn*-а. Класична објашњења супрамолекулске хемије описују је као *хемију више од молекула*, *хемију нековалентних интеракција* или чак *лего хемију*. Рана истраживања су обухватала добијање супрамолекула, који се састоје од две компоненте, домаћина и госта, који су повезани нековалентним интеракцијама. Првобитно, супрамолекулска хемија је дефинисана нековалентном интеракцијом између домаћина и госта, и примењивана је на домаћине као што су крунски етри, криптанди и сферанди за госте катјона алкалних метала. Као што је првобитно замишљено, домаћин настаје конвенционалном хемијском синтезом из молекулских прекурсора, а затим пролази кроз термодинамички контролисану равнотежу везивања са циљаним гостом (**слика 1.1**). Домаћин и гост имају мерљиву међусобну енергију везивања и молекулским препознавањем настаје *супермолекул*, где је гост смештен у молекулској шупљини домаћина; ови ентитети су међусобно повезани нековалентним интеракцијама. Супермолекул потенцијално испољава функционалне карактеристике које произлазе из његове вишекомпонентне природе [2-4].



Слика 1.1. Синтеза домаћина конвенционалном синтезом и настајање супермолекула супрамолекулским интеракцијама. Слика је адаптирана из референце [2]

Домаћин је већи молекул или агрегат као што је ензим у биолошким системима или синтетичко циклично једињење које поседује велику централну шупљину, у којем су места за везивање дивергентно оријентисана. Гост може бити моноатомски или полиатомски катјон, једноставни неоргански анјон, јонски пар или софистициранији молекул, као што је хормон, феромон или неуротрансмитер. Домаћин поседује конвергентна места везивања (нпр. *Lewis*-ови основни доноворски атоми, донори водоничне везе, итд), док гост поседује дивергентна места везивања (нпр. сферни *Lewis*-ов кисели метални катјон или анјон који прихвата водоничну везу). *Lewis*-ова киселина се може дефинисати као електрон-дефицирарни центар или локација у молекулу (или јону) која поседује празну орбиталу способну да прими слободан електронски пар од *Lewis*-ове базе (донора електрона), формирајући координациону ковалентну везу. Место везивања је дефинисано као регион домаћина или госта који учествује у нековалентној интеракцији. Комплекси се састоје од два или више молекула или јона који су повезани у јединственим структурним односима помоћу електростатичких сила, које се разликују од ковалентних веза. Молекулски комплекси су обично повезани водоничном везом, привлачењем супротно наелектрисаних јона, π - π интеракцијама, везивањем метала за лиганд, *van der Waals*-овим привлачним силама, или настају као резултат реорганизације растварача и парцијално

формираних и раскинутих ковалентних веза (прелазна стања). Супермолекули су агрегати у којима се више компоненти (једног или више типова) спајају, у циљу формирања већих ентитета са својствима изведеним из компоненти. Ови агрегати могу бити типа домаћин-гост у којима један молекул енкапсулира други или могу укључивати међусобно комплементарне компоненте сличне величине, у којима нема домаћина или госта. Тако се развој супрамолекулске хемије може пратити од првобитног концепта клатрата у чврстом стању (а, слика 1.2), преко концепта молекулске домаћин-гост хемије (б, слика 1.2) до концепта самоуређења (в, слика 1.2).



Слика 1.2. Кључни концепти у супрамолекулској хемији: (а) концепт клатрата у чврстом стању, (б) молекулски концепт домаћин-гост, (в) концепт самоуређења.

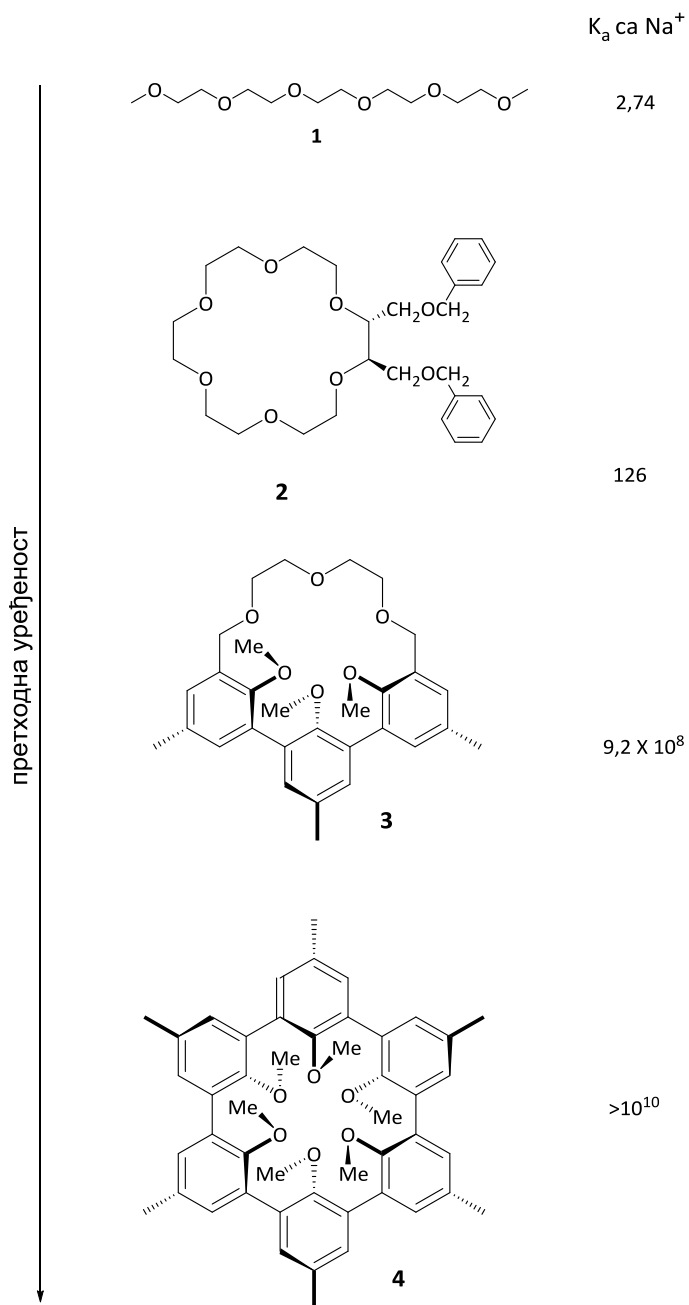
Слика је адаптирана из референце [3]

1.1 Комплементарност и претходна уређеност

Узајамно дејство између домаћина и госта усмерено је истим фундаменталним нековалентним интеракцијама (нпр. водоничне везе, π - π интеракције, електростатичке интеракције и *van der Waals*-ове интеракције), које су присутне између молекула растварача и домаћина, као и молекула растварача и гостију. Пошто су домаћин и гост солватисани, пре успостављања интеракција између домаћина и госта неопходно је да дође до десолватације, а с обзиром на генерално много већу концентрацију растварача у односу на домаћина и госта, ефикасно домаћин-гост комплексирање захтева заједничко деловање бројних слабих нековалентних интеракција између домаћина и госта како би се надмашиле силе молекула растварача у процесу солватације. *Cram*-ово објашњење принципа *комплементарности* је следеће: „У циљу формирања комплекса, домаћини треба да поседују везивна места која омогућавају истовремени контакт и привлачење везивних места гостију, без појаве унутрашњих напрезања или јаких невезивних одбојних интеракција“. Комплементарност између домаћина и госта је главни фактор који регулише међусобно препознавање молекула, међутим иако неопходна за структурно препознавање молекула, у многим случајевима није довољна да покрене формирање комплекса [5].

Два различита домаћина, упркос томе што поседују једну конформацију комплементарну одређеном госту, разликују се по конформационим енергетским својствима. Крути домаћин може заузети само једну нискоенергетску конформацију и не троши енергију на конформационо прилагођавање, док је флексибилни домаћин способан за бројне конформације. Да би формирао комплекс домаћин-гост, флексибилни домаћин мора да превазиђе енергетске (ентропијске и енталпијске) промене повезане са ограничавањем на једну конформацију, што смањује укупну слободну енергију везивања. *Cram* овај концепт назива принципом *претходне уређености* (енгл. *preorganization*) и дефинише га на следећи начин: „Већа организованост домаћина и госта за везивање, као и њихова слаба солватација пре комплексирања, резултираће стабилнијим комплексима“. Принципи комплементарности и претходне уређености функционишу концертовано у циљу утврђивања који домаћин-гост комплекси ће се формирати и на крају утичу на селективност између конкурентских комплекса.

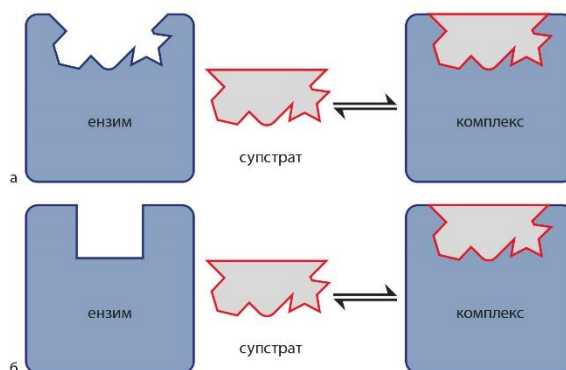
Cram је претпоставио да би потреба да се 18-круна-6 етар подвргне конформационим променама и десолватацији (нпр. у метанолу) умањила афинитет 18-круна-6 етра према јонима калијума и због тога је дизајнирао, синтетизовао и проучавао класу полиетарских једињења. У истраживањима је закључио да би лиганди, који су ригидни и садрже претходно уређена везивна места фиксирана у октаедарској шупљини, требало да покажу боље везивање у поређењу са флексибилним лигандима. Битно је да се енергетске промене везане за заузимање одговарајуће конформације, везивање и десолватацију везивног места дешавају током синтезе, а не током комплексирања. Овако дизајнирани лиганди са сферном шупљином названи су *сферанди*, док се њихови комплекси називају *сфераплексима*. Проучавајући рецепторе **1-4** (*слика 1.3*) дошао је до закључка да се у овом низу знатно повећава јачина везивања. Додатно, ригидни сферанд **4** као домаћин показује селективност према различитим катјонима, нарочито према јонима натријума и литијума, док се јон калијума не везује уопште и зато може да се искористи за добијање ултрачистих калијумових соли, за разлику од крунског етра **2** или полусферанда **3**, због чега је претходна уређеност постала централна детерминанта јачине везивања. Сферанд **4** садржи шест анизинских јединица повезаних на позицијама 2 и 6 бензенових језгара, док се $-OCH_3$ групе налазе наизменично изнад и испод равни макроцикличног молекула. Рендгенском структурном анализом утврђено је да су слободни електронски парови на кисеонику усмерени у празну сферну централну шупљину и да везивањем јона литијума и натријума, сферанд **4** пролази кроз врло мале структурне промене током комплексирања. У комбинацији, ови резултати показују да је сферанд **4** потпуно претходно организован за везивање катјона, а као што је очекивано, ови системи показују спору кинетику комплексирања–декомплексисања. *Cram* је успео да истакне кључну улогу претходне уређености за разумевање супрамолекулских интеракција и да докаже да што је већа претходна уређеност, тј. ригидност домаћина то су веће константе везивања са одговарајућим гостом. Ово је илустровано на *слици 1.3*, која показује повећање вредности константе асоцијације (K_a) за рецепторе **1-4** са јоном натријума који садрже шест атома донора кисеоника, када се прелази од флексибилнијег једињења (**1**, поданд) до ригиднијег (**4**, сферанд) [5-7].



Слика 1.3. Структуре поданда (1), крунског етра (2), полусферанда (3) и сферанда (4).
Приказане су и константе асоцијације (K_a) јона натријума за дате рецепторе у метанолу, који садрже шест атома донора кисеоника

Један од кључних аспеката *Cram*-ове дефиниције претходне уређености у циљу постизања максималног афинитета везивања, јесте да места везивања домаћина и госта треба да буду слабо солватисана пре комплексирања. Пошто степен солватације оба реактанта (домаћина и госта) зависи од њихове структуре, као и од растварача, степен претходне уређености се такође мора сматрати зависним од растварача.

Принципи комплементарности и претходне уређености имају важну улогу у развоју основа супрамолекулске хемије. Зато што су високо претходно организовани и високоселективни рецептори типично структурно крути и стога уопштено не реагују на стимулусе из околине, осим транспорта јона, немају значајнију примену. *Emil Fischer* је 1894. године формулисао модел деловања ензима *кључ и брава*. У овом моделу, активно место ензима се сматра прилично крутим, а ензимски супстрат мора имати потпуно комплементаран облик (**слика 1.4**), што објашњава висок ниво специфичности ензима. У терминологији супрамолекулске хемије, ензим и супстрат, који прате модел браве и кључа би био део принципа комплементарности и принципа претходне уређености, са изузетком да активно место ензима може бити солватисано пре везивања. Многи синтетски домаћин-гост системи нису у потпуности претходно организовани и могу захтевати конформационе промене како би постали комплементарнији госту. Овај тип конформационе адаптације је чест феномен у биохемијским супрамолекулским интеракцијама. На пример, *Koshland* је формулисао теорију *индукованог уклапања* (**слика 1.4**), у којој тврди да „супстрат може изазвати значајну промену у тродимензионалном односу аминокиселина у активном месту“. Као што је биохемија напредовала даље од једноставног принципа кључа и браве, ка концепту индуковане комплементарности уклапања према различитим супстратима, тако и савремена супрамолекулска хемија напредује са развојем система који нису претходно организовани [8].



Слика 1.4. (а) Интеракција ензима са супстратом механизмом браве и кључа. (б) Интеракција ензима са супстратом индукованим уклапањем. Слика је адаптирана из рефернце [3]

Један од најпознатијих примера комплементарности у биологији је спаривање база у хеликсу ДНК помоћу водоничних веза. Интеракција између донора и акцептора водоничне везе је директна, усмерена, електростатичка привлачност, често са мањом ковалентном компонентом, која настаје између парцијално позитивног водоника са донора и слободног електронског пара на електронегативном атому акцептора.

1.2 Дефиниција самоуређења

Научници су, истражујући, уочили способност малих јединица да се самоуређују у веће ентитете много пре него што је овај процес званично именован. Самоуређење (самоасоцијација, самоудруживање, самоорганизација) описује формирање дискретних архитектура од градивних блокова, који могу да варирају од атома и молекула до макроскопских јединица, без помоћи или утицаја из спољашњег извора. Формирање уређенијег агрегата, скупа или склопа од мање уређених компоненти изгледа нелогично из ентропијске перспективе. Ипак, атоми, молекули и делови макромолекула се сами уређују у димере, тримере итд. Ови мали склопови могу даље да се повезују у монослојеве, филмове и полимере до макроскопских структура, као што су везикуле, течни кристали и кристали.

У ранијим истраживањима прављена је разлика између термина самоуређења и самоорганизације из термодинамичких разлога, при чему је самоуређење подразумевало спонтани, реверзибилни процес који достиже равнотежу, док је самоорганизација захтевала енергију, која би омогућила

неравнотежно стање. Иако се ови термини користе као синоними, *Lehn* и сарадници користе израз самоорганизација при описивању мултистабилних динамичких система, што је посебно релевантно у биологији.

Својства која могу утицати на самоуређење/самоорганизацију обухватају: молекулску структуру и физичке карактеристике градивних блокова; јачину, усмереност и реверзибилност интра- и интермолекулских сила или веза; границу између растварача и чврсте материје. Градивни блокови које користе хемичари су обично молекули, а у обзир се морају узети њихова величина, облик, функционалне групе и физичка својства (растворљивост, тачка топљења, итд). Величина и облик молекула значајно утичу на удруживање у уређеније структуре, док је комплементарност разноврсних облика важно својство за дизајнирање система који се самоуређују.

Молекули као меламина (**5**) и цијануринска киселина (**6**) се састављају у сложенију структуру. Меламин (**5**) има донор-акцептор-донор (ДАД) тријад у водоничних веза, што је комплементарни распоред цијануринској киселини (**6**) која поседује акцептор-донор-акцептор (АДА) тријад. Када се подјединице **5** и **6** помешају, у раствору настаје нерастворан полимерни комплекс **7** у облику розете (схема 1.1) [9].

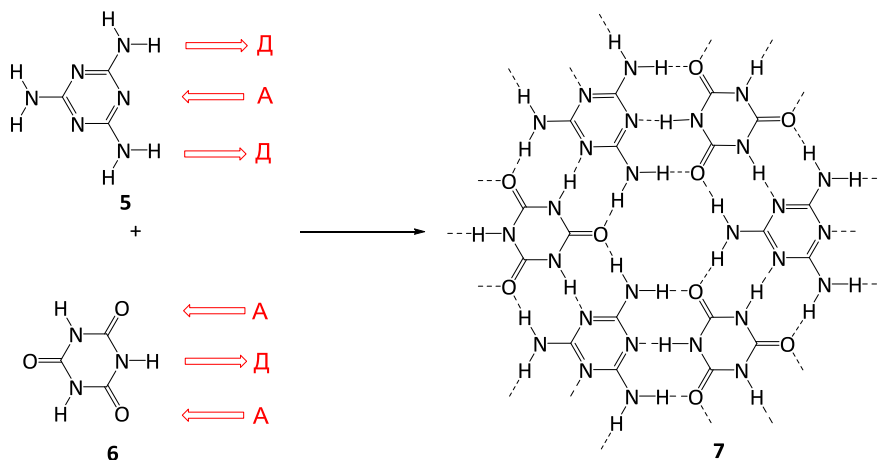


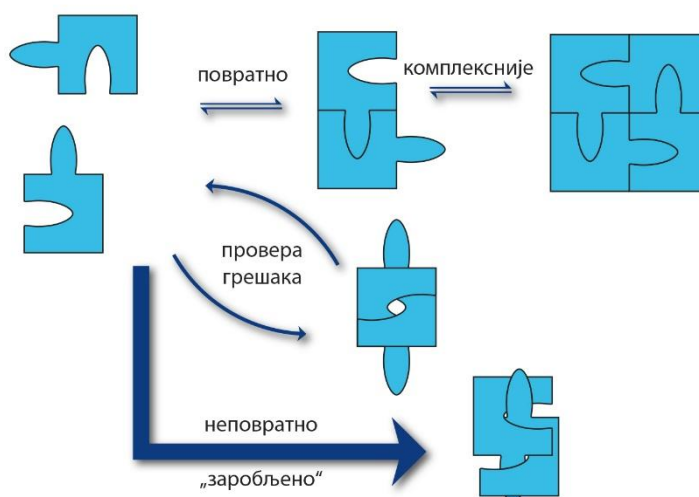
Схема 1.1. Формирање комплекса меламина-цијануринска киселина

Друга молекулска својства такође утичу на организацију, укључујући тип и положај функционалних група унутар градивних блокова. Многе класе једињења са одговарајућим функционалним групама (карбоксилати, карбоксилне киселине, амиди, амини, амонијумове соли, халогениди, итд)

могу да формирају јаке усмерене интеракције. Њихова локација, геометрија и оријентација има велики утицај на интер- и интрамолекулске контакте. Физичка својства ових градивних блокова су такође важна, јер ови молекули морају међусобно да комуницирају, као и са другим градивним блоковима током процеса уређења. На пример, тачке топљења и растворљивост помажу у управљању њиховом способношћу слободног мешања приликом топљења или растварања.

Интер- и интрамолекулске интеракције су често коришћене за контролу самоуређења. Важно је размотрити три кључна својства интеракције, и то њену јачину, реверзибилност и усмереност. Нековалентне интеракције варирају у јачини од слабих интеракција које укључују *van der Waals*-ове, хидрофобне интеракције, π - π интеракције, водоничну везу, халогену везу, дипол-дипол, јон-дипол и дозор-акцептор интеракције, до јаких јон-јон интеракција и дативних веза, које су по јачини сличне ковалентним везама.

Јачина ових интеракција покрива велики распон од веома слабих, до средње јаких, али реверзибилних дативних интеракција, а могу се користити саме или заједно у циљу добијања агрегата. Већа константа асоцијације указује на јаче интеракције и значи да је процес мање реверзибилан. С обзиром на то да се молекулска структура спонтано изграђује, неопходно је да дође до термодинамичког уравнотежавања и да се тако добије најстабилнија структура. На **слици 1.5** је приказано поређење реверзибилног процеса са иреверзибилним. У реверзибилном процесу, молекули се удружују и дисоцирају у термодинамичкој равнотежи. Ова реверзибилност омогућава појединачним градивним блоковима подешавање положаја и оријентације, те настајање термодинамички уређене структуре. Динамичка природа ових система омогућава „проверу грешака“, што је контролисано растављањем термодинамички нестабилних структура, које омогућава самокорекцију. Потенцијално, равнотежа између склапања и демонтаже омогућава овим структурама да реагују на своје окружење. На пример, динамички и реверзибилни супрамолекулски агрегат би могао бити накнадно модификован додавањем новог лиганда или шаблона. У случају иреверзибилне интеракције, као што је формирање C–C везе или иреверзибилне дативне везе, појединачне компоненте не могу да подесе или реорганизују своје структуре како би формирале најстабилније решетке (**слика 1.5**).

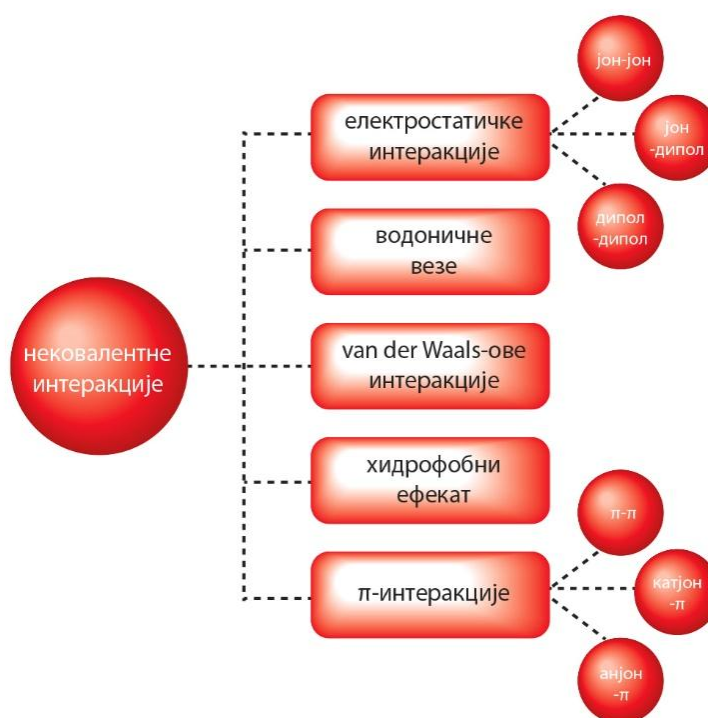


Слика 1.5. Поређење реверзибилних и иреверзибилних корака и њихових ефеката на супрамолекулски склоп. Слика адаптирана из референце [4]

1.3 Нековалентне интеракције у супрамолекулској хемији

Супрамолекули настају адитивним и кооперативним нековалентним интеракцијама. Нековалентне интеракције укључују широк спектар привлачних и одбојних сила, које су приказане на **слици 1.6**.

Супрамолекулске интеракције диригују изградњу агрегата молекула и/или јона, који показују специфична својства и функције. Усмерене интеракције су „правила“ по којима се молекули препознају и спајају. Одређују не само начин како ће се молекули везати, већ и како ће се просторно оријентисати једни у односу на друге, чиме се постиже прецизна контрола над формирањем сложених супрамолекулских структура. Неусмерене силе могу бити важне у одређивању релативне удаљености учесника у интеракцији, а када су удружене са ковалентним везама, могу утицати на оријентацију компонената у процесу самоуређења.



Слика.1.6. Нековалентне интеракције

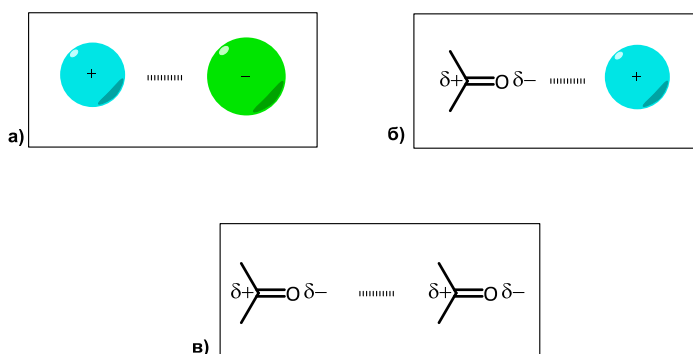
Најчешће нековалентне интеракције, заједно са приближним енергијама везивања, наведене су у **табели 1.1.**

Табела 1.1. Уобичајене супрамолекулске интеракције.

СУПРАМОЛЕКУЛСКЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ	УСМЕРЕНОСТ	ЕНЕРГИЈЕ ВЕЗИВАЊА (kJ/mol)
јон-јон	неусмерене	100–350
<i>van der Waals</i> -ове	неусмерене	<5
метал-метал	неусмерене	5–60
јон-дипол	слабо усмерене	50–200
дипол-дипол	слабо усмерене	5–50
координационе везе	усмерене	100–300
водоничне везе	усмерене	4–120
халогене везе	усмерене	10–50
π-π	усмерене	2–50
јон-π	усмерене	5–80

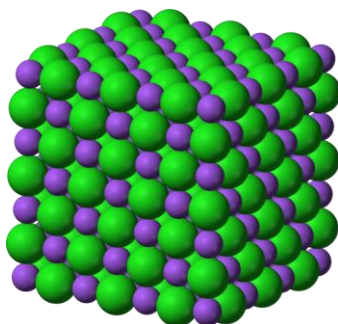
1.3.1 Јон-јон, јон-дипол и дипол-дипол интеракције

Електростатичке интеракције се базирају на *Columb*-овим силама привлачења између супротних наелектрисања. Јон-јон интеракције су неусмерене, док је код јон-дипол интеракција неопходно да дипол буде усмерен на адекватан начин у односу на јон, да би дошло до оптималног повезивања (**слика 1.7**). Многи рецептори за катјоне (крунски етри, криптанди и сферанди) и анјоне (макробицикличне полиамонијумове соли) користе електростатичке интеракције како би се гост задржао на одговарајућем месту.



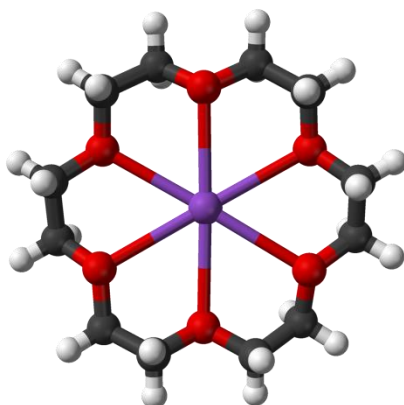
Слика 1.7. Електростатичке интеракције: а) јон-јон; б) јон-дипол; в) дипол-дипол

Јон-јон и *van der Waals*-ове интеракције су екстреми у погледу јачина, при чему су оба типа интеракција неусмерене. Типични примери јон-јон интеракција су кристалне решетке једноставних неорганских соли. Електростатичка привлачност између катјона и анјона се често манифестује у изотропној решетки (нпр. NaCl) (**слика 1.8**), што одражава неусмерену природу јонских сила [10].



Слика 1.8. Модел кристалне структуре натријум- хлорида, типичне јонске честице. Љубичасте сфере представљају катјоне натријума, а зелене сфере представљају хлоридне анјоне [11]

Интеракције дипол-дипол и јон-дипол су резултат електростатичке привлачности између молекула или јона и молекула. Интеракције су средње до слабе по јачини. Солватација катјона метала (нпр. хидратација) диктирана је јон-дипол интеракцијама, док су интеракције између високополарних молекула диктиране дипол-дипол интеракцијама. Иако су интеракције претежно засноване на електростатичком привлачењу, степен усмерености произлази из анизотропне природе поларних молекула. Дипол-дипол интеракције могу значајно утицати на физичка својства, попут тачке кључања. Због њихове релативно слабе јачине, често резултирају вишеструким просторним распоредима и геометријама молекула који међусобно итнерагују. На **слици 1.9** су приказане јон-дипол интеракције између 18-круна-6 етра и јона калијума [12, 13].

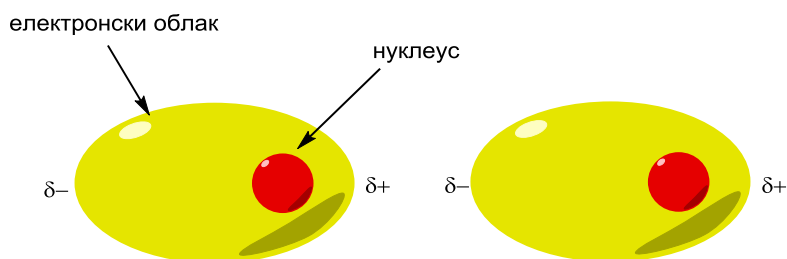


Слика 1.9. Модел кугле и штапа 18-круна-6 етра и јона калијума добијен на основу рендгенске структурне анализе кристала комплекса (18-круна-6 етар)калијум-хлорхромат (анјон није приказан). Јон калијума је љубичасте боје, атоми кисеоника су црвене боје, атоми угљеника сиве, а атоми водоника беле боје [12, 13]

1.3.2 *Van der Waals*-ове интеракције

Van der Waals-ове интеракције су последица поларизације електронског облака услед утицаја суседног језгра. То су ефекти дисперзије који се састоје од две компоненте: *London*-ових интеракција и интеракције размене и одбијања, које настају услед флукуација дистрибуције електрона између врста које су у непосредној близини. Како се електронски облак креће око тренутне локације молекула, унутар молекула се формира тренутни дипол. Осцилације у дистрибуцији електрона (или дипола) између две суседне врсте

ће довести до организације честица, при којој ће парцијално позитивно наелектрисање једне честице бити привучено делимичним негативним наелектрисањем друге честице (**слика 1.10**); стога се два тренутна дипола привлаче и стварају *London*-ову интеракцију. Јачина ових интеракција зависи од поларизабилности молекула; што је врста поларизабилнија, то су интеракције јаче. Потенцијална енергија *London*-ових интеракција брзо опада како се растојање између честица повећава. Ове интеракције су неусмерене и немају велику улогу у супрамолекулском дизајну. Међутим, *van der Waals*-ове интеракције су важне у формирању инклузионих једињења, у којима су мали органски молекули уграђени у кристалну решетку или где су мали органски молекули енкапсулирани у молекулске шупљине [14].



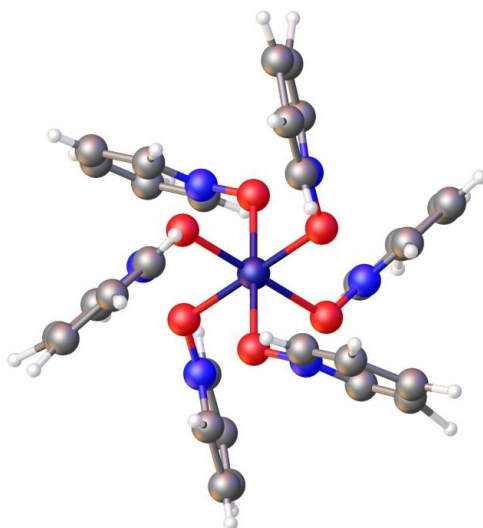
Слика 1.10. *London*-ове интеракције између два атома. Померање електронског облака око језгра производи тренутне диполе који се међусобно привлаче

1.3.3 Координационе везе

Координациона веза је тип интеракције где заједнички електронски пар потиче од једног атома. Такав тип везе је доновско-акцепторски. Иако ова веза није нековалентна, ипак се често користи у супрамолекулској хемији. Упркос аналогiji дативних веза са ковалентним везама, због тога што оба типа подразумевају дељење заједничког електронског пара између два суседна атома, дативне везе се разликују по значајном поларитету, мањој снази и већој дужини. Координационе везе су довољно јаче да формирају молекулске структуре, али се под одређеним условима лако раскидају и могу да се прилагоде и за метал (термодинамички и кинетички) и за лиганд, при чему могу настати структуре, које имају одређену архитектуру, као што су кластери, мреже, кутије, хеликси, металомacroцикли [15].

На **слици 1.11** је приказан молекулски модел (пиридин-*N*-оксид)никл(II) јона, добијен на основу рендгенске структурне анализе, где је јон никла(II) везан

координационим везама са шест атома кисеоника, који потичу из прстенова пиридин-*N*-оксида [16, 17].



Слика 1.11. Модел кристалне структуре хексакис(пиридин-*N*-оксид)никл(II) јона $[\text{Ni}(\text{ONC}_5\text{H}_5)_6]^{2+}$. Никл(II) јон је приказан љубичастом бојом, атоми кисеоника црвеном бојом, атоми азота плавом бојом, атоми угљеника су приказани у сивој боји, атоми водоника у белој боји. Анјон није приказан [16, 17]

Координационе везе укључују комплексе јона прелазних метала и нашле су широку примену у супрамолекулској хемији. Координационе везе су средње јачине и слично водоничним везама, реверзибилне. Одабир инертне или лабилне координационе везе је кључан за изградњу супрамолекулских структура, пошто динамичка природа супрамолекула омогућава компонентама низ корекција грешака док се не постигне термодинамички фаворизовани производ. Једном када се добије стабилна структура, лабилне координационе везе су способне да покажу изузетну кооперативност како би побољшале стабилност.

1.3.4 Водоничне везе

Сазнање да су водоничне везе просторно усмерене, уз могуће прецизно комбиновање у молекулским системима чини ову везу врло атрактивном у самоуређењу. *Linus Pauling* 1931. дефинише водоничну везу на следећи начин: Под одређеним условима, атом водоника је привучен прилично јаким силама ка два атома, тако да се може сматрати да делује као мост између њих. За разлику од других атома који формирају стандардне ковалентне везе,

водоник има само један валентни електрон и може формирати само једну ковалентну везу. Међутим, *Pauling*-ова дефиниција сугерише да водоник може истовремено бити у интеракцији са два атома. Први атом је онај за који је водоник ковалентно везан (нпр. О у О-Н, N у N-Н, F у F-Н). Овај атом се назива донор водоника. Други атом је онај који привлачи водоник (нпр. други О, N или F атом са слободним електронским паром). Овај други атом је акцептор водоника. Типични пример је сирћетна киселина, која се јавља у облику димера, чије формирање је последица настанка две О-Н...О водоничне везе [18].

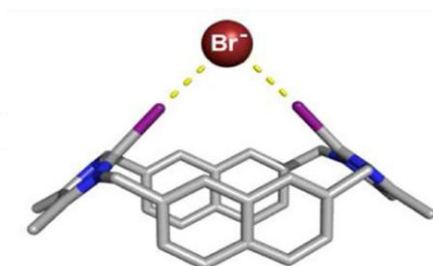
Међународна унија за чисту и примењену хемију (IUPAC) је недавно дефинисала водоничну везу као „интеракцију привлачења између атома водоника из молекула или молекулског фрагмента X-H у коме је X електронегативнији од H, и атома или група атома у истом или другом молекулу, у којој постоје докази о формирању везе”. Водоничне везе могу бити различите дужине, јачине и геометрије. Јака водонична веза може личити на ковалентну везу у погледу енергије која је потребна за прекид интеракције, док ће енергија слабе водоничне везе бити ближа *van der Waals*-овој сили. Водоничне везе које укључују интеракције N-H, O-H и C-H група са двоструким и троструким везама у облику C=C и C≡C веза, као и аромате, такође су постале важне за разумевање стабилизација кристала, интеракције домаћин-гост и интеракције у биомолекулима.

1.3.5 Халогене везе

Најједноставнија дефиниција халогене везе је привлачна интеракција између електрон-дефицитарног атома халогена (донор, *Lewis*-ова киселина) и атома богатог електронима (акцептор, *Lewis*-ова база). Експерименталне и теоријске студије показују да угао дефинисан ковалентном везом и халогеном везом која укључује атом донора показује јаку тенденцију ка линеарности. Формирање халогене везе може бити праћено издужењем ковалентне везе која повезује атом халогена са остатком молекула. Атоми халогена везани за супституенте који привлаче електроне, као што су перфлуор или незасићене групе (нпр. ацетиленске, ароматичне), делују као бољи донори халогених веза у поређењу са осталим угљоводонцима, док су атоми са слабијом електронегативношћу и анјони бољи акцептори халогених веза.

Иако постоји врло мало студија о формирању комплекса помоћу халогених веза у раствору, у чврстом стању постоје бројни примери. Примери халогених

веза укључују једноставне молекуле, као што су молекулски јод или јодоформ, или сложеније супрамолекулске системе, као што је јодимидазолијумски макроциклични молекул са бромидним јоном као гостом, који је у овом случају акцептор водоничне везе. На **слици 1.12** је приказана оптимизована структура халогеног комплекса са одговарајућим интеракцијама, где су халогене везе приказане као жуте испрекидане линије [19, 20].

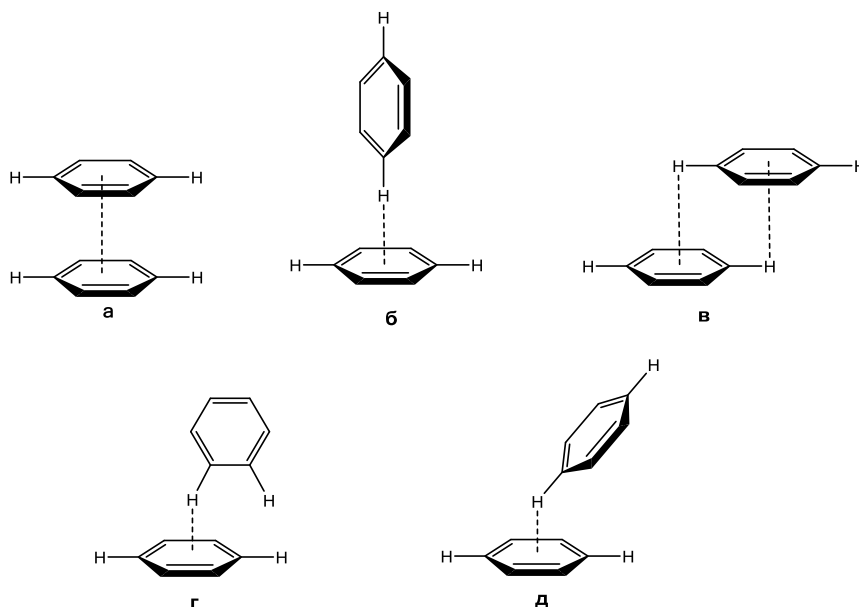


Слика 1.12. Халогена веза на примеру између јодимидазолијумског макроцикличног молекула са бромидним јоном као гостом. Атоми угљеника су приказани у сивој боји, атоми азота у плавој боји, атоми јода у љубичастој боји, бромидни јон је црвене боје.

Атоми водоника нису приказани, као ни контрајон. Слика је преузета уз дозволу из референце [20]. Ауторска права 2012, American Chemical Society

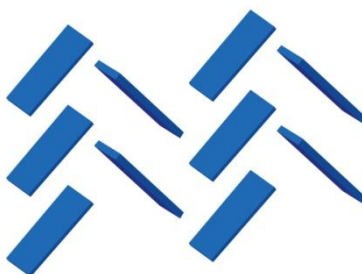
1.3.6 π - π Интеракције

Интеракције између π -електрона важне су у уређивању и повезивању биомолекула, при чему је истакнути пример структура ДНК, која је зависна од секвенце. Теоријске и експерименталне студије представиле су природу π - π интеракција, док су *in silico* студије назначиле да ароматични прстенови имају тенденцију да усвајају оријентацију засновану на: геометрији лицем у лице (енг. *face-to-face*) (**а**, **слика 1.13**) и геометрији ивицом у лице (енг. *edge-to-face*) (**б**, **слика 1.13**). Обе структуре могу учествовати у комплексирању ароматичних једињења унутар структурно различитих домаћина, где учествују електростатичке интеракције између комплементарног домаћина и госта. За димер бензена су потврђене три могуће структуре паковања: Т-облик ивицом у лице (енг. *T-shaped, edge-to-face*) (**б**), смакнута паралелна (енг. *offset parallel*) (**в**) и ивица и лице нагнута Т-структура (енг. *edge-tilted-T* и *face-tilted-T*) (**г** и **д**) (**слика 1.13**), а потврђено је да је геометрија бензена ивицом у лице најстабилнија [21].



Слика 1.13. Геометрија димера бензена: **а)** лицем у лице; **б)** ивицом у лице Т-облика; **в)** сакнута паралелна; **г)** ивица нагнута Т-структура (*edge-tilted-T*); **д)** лице нагнута Т-структура (*face-tilted-T*)

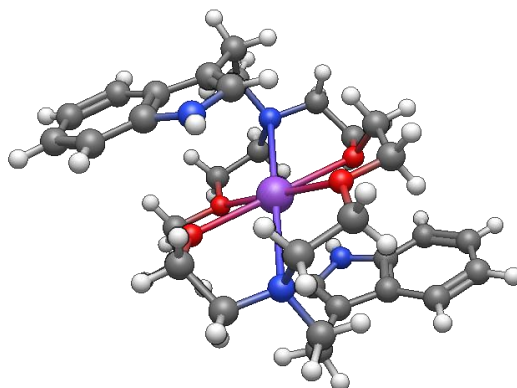
У чврстом стању, молекули који поседују π -електроне имају тенденцију да се самоуређују у наслагани или у мотив рибље кости. Новија истраживања доказују да бензенов прстен у кристалној форми заузима мотив рибље кости када су одбојне силе између истог наелектрисања минимизирани, а долазе до изражаја привлачне силе између негативног π -облака једног бензена са позитивним σ -скелетом другог молекула [22].



Слика 1.14. Приказ геометрије паковања димера бензена мотивом рибље кости

1.3.7 Катјон- π и анјон- π интеракције

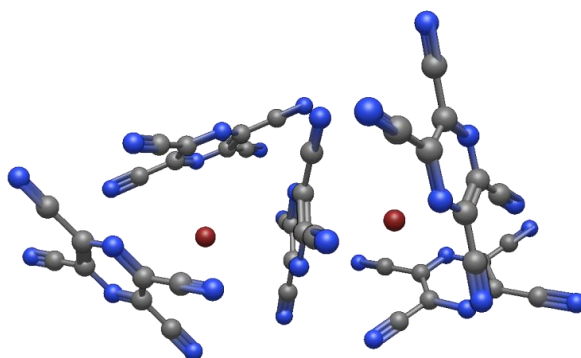
Катјон- π интеракције укључују везивање катјона за π -електроне (нпр. бензен, ацетилен). У бројним студијама је описана π -донорска способност различитих елемената као што су кисеоник, азот и сумпор према катјонима алкалних метала. Значај катјон- π интеракција алкалних метала је потенцијално велики, посебно у биолошким системима где се скоро 10% бочних ланаца аминокиселина завршава ароматичним остацима. На основу ранијих студија је утврђено да се катјони алкалних метала (нпр. јони натријума) јако везују за једноставна ароматична једињења, а касније је доказано да органски јони (нпр. алкиламонијум-јони) такође показују афинитет према ароматичним структурама. У раду *Gokel*-а и сарадника, који укључује ларијатне етре везане за два индолова прстена, потврђена је структурна улога катјон- π интеракција у стабилизацији конформације, при чему је интеракција јона калијума и индоловог ароматичног прстена наглашена (**слика 1.15**) [23].



Слика 1.15. Молекулски модел комплекса ларијатног етра са индоловим прстеновима и калијума добијен на основу рендгенске структурне анализе кристала комплекса (анјон није приказан) [23]. Јон калијума је приказан у љубичастој боји, атоми азота су приказани у плавој боји, атоми кисеоника у црвеној, атоми угљеника у сивој, док су атоми водоника беле боје. Модел је добијен коришћењем програма Avogadro2

Анјон- π интеракције су уочене и проучаване у новијој литератури и у поређењу са катјон- π интеракцијама, можда су и контрадикторне, јер се очекује да анјони испољавају одбојну интеракцију према ароматичним системима. Теоријске студије су показале да електрон-дефицитарна ароматична једињења (попут хексафлуорбензена) интерагују са анјонима, при чему су енергије везивања упоредиве са енергијама водоничних веза. Интеракције укључују електростатичке и поларизационе компоненте, при

чему је прва у корелацији са квадруполним моментом прстена са недостатком електрона, а друга је индукована анјоном. Експериментални докази о анјон- π интеракцијама потичу из студија органских и метал-органских рецептора развијених за везивање анјона. Међутим, примери анјон- π интеракција са ненаелектрисаним и позитивно наелектрисаним аренима представљају изузетке, јер само мали број структура испуњава геометријске захтеве анјон- π интеракција, које предвиђа теорија. На **слици 1.16** је приказан пример анјон- π интеракција између два бромидна јона и тетрацијанопиразина, који представља ароматично језгро са недостатком електрона и стога је добар акцептор наелектрисања из бромида [24].



Слика 1.16. Молекулски модел тетрацијанопиразина са бромидним јонима добијен на основу рендгенске структурне анализе кристала комплекса [24]. Бромидни јони су приказани у тамно-црвеној боји, атоми угљеника у сивој боји, док су атоми азота у плавој боји. Контрајони и молекули растварача нису приказани. Модел је добијен коришћењем програма Avogadro2

1.4 Утицај растварача; хидрофобни и солвофобни ефекат

Растварач често игра јако важну улогу у процесима молекулског препознавања, јер су растварачи често далеко од инертних. Уколико растварач јако солватише госта, домаћина или комплекс, тај утицај може имати последице на домаћин-гост равнотежу, а десолватација има неповољну енталпију, али повољну ентропију. Уколико се ефекат растварача игнорише, може се десити да пажљиво дизајнирани рецептор постане неспецифичан у препознавању супстрата и неефикасан.

У воденој средини, када у везивању учествују неполарна једињења, хидрофобни ефекат је главна вучна сила која учествује у асоцијацији.

Хидрофобни ефекат се огледа у томе што су неполарни молекули склони самоуређењу у води и описује енергетску тенденцију неполарних молекулских површина да међусобно интерагују. На тај начин, молекули воде бивају истиснути са површина које су у интеракцији [6].

Солвофобни ефекти, а посебно хидрофобни ефекти, свеприсутни су у интеракцијама између различитих биомолекула. Покрећу самоорганизацију липида у мембране, али такође представљају главну покретачку снагу увијања протеина. За разлику од водоничних веза, солвофобни ефекти су неспецифични и неусмерени. Стога је прави изазов конструисати супрамолекулске архитектуре употребом солвофобних ефеката. Термин солвофобни ефекти се користи као генерализација концепта хидрофобног ефекта за све врсте растварача. Хидрофобни ефекат је у вези са хидрофобним интеракцијама између молекула растворених у води, док солвофобни ефекат доводи до формирања мицела у неводеним растворима амфифилних молекула и поспешује формирање супрамолекулских скупова [7, 25].

Молекули домаћина и госта су солватисани у раствору. Да би дошло до успостављања домаћин-гост интеракција, солватација мора бити смањена, што има и енталпијске и ентропијске последице. **Схема 1.2** илуструје процес десолватације обе врсте, који је кључан пре везивања.



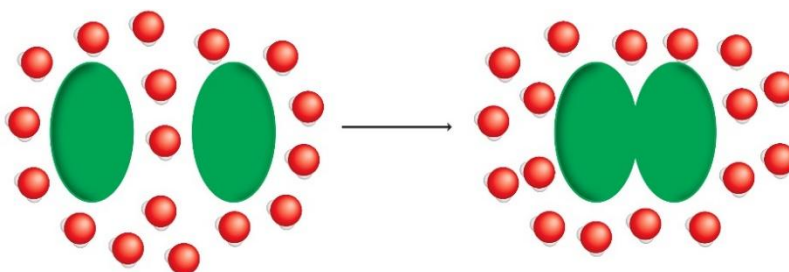
Схема 1.2. Илустровани приказ равнотеже домаћин-гост везивања.

Коначни комплекс је и даље растворен, али свеукупно је присутно више слободних молекула растварача, чиме се повећава ентропија система. Енталпијски, енергија се мора потрошити да би се поништиле интеракције растварача и индивидуалних молекула домаћина, односно госта. Уклањање молекула растварача из домаћина и госта доводи до тога да молекули растварача имају више слободе у раствору, што повећава ентропију и такође доводи до стварања интеракција растварач-растварач [25].

Уколико постоје јаке интеракције између молекула растварача (јака кохезивна снага), онда је комплексирање јаче, јер је равнотежа у једначини померена у десно (**схема 1.2**); уколико растварач има високу поларизабилност, онда је комплексирање слабије, јер растварач ефикасно интерагује са некомплексираним домаћином и гостом преко *van der Waals*-ових интеракција, померајући равнотежу у лево. Вода је идеалан растварач за неполарно препознавање, јер има јаке кохезионе интеракције због могућности формирања продужене мреже водоничних веза, а њена поларизабилност је мала. Сходно, гост се у води јако везује, што и јесте хидрофобни ефекат. Хидрофобни ефекти настају искључивањем неполарних група или молекула из воденог раствора, што је енергетски повољније, јер молекули воде комуницирају сами са собом или са другим поларним групама или молекулима.

Хидрофобни ефекти се могу поделити на две енергетске компоненте: енталпијски хидрофобни ефекат и ентропијски хидрофобни ефекат. Енталпијске хидрофобне интеракције настају када гост замени воду унутар шупљине. Ово се дешава лако, јер вода у таквим системима не интерагује снажно са хидрофобном шупљином молекула домаћина, што резултира високом енергијом у систему. Када је вода замењена гостом, енергија се смањује интеракцијом бившег воденог госта са растварачем ван шупљине (**схема 1.2**). Такође, у овом процесу постоји и ентропијски фактор: вода која је претходно била уређена унутар шупљине постаје неуређена када изађе. Ово повећање ентропије доприноси повољности процеса.

Ентропијске хидрофобне интеракције настају када се у воденом раствору налазе два или више органска молекула, чија комбинација ствара хидрофобни простор у води.

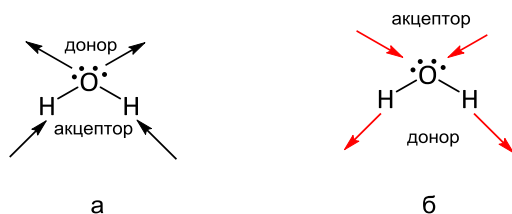


Слика 1.17. Два органска молекула стварају шупљину у воденој фази, што ствара ентропијски хидрофобни ефекат

На **слици 1.17** је приказано уређивање воде око два органска молекула и око једног агрегата, при чему се повећава неуређеност растварача, што јесте повољан ентропијски ефекат за овај процес.

Код електростатичких интеракција диелектрична константа растварача важна је у контроли јачине везивања, јер одражава његову поларност и утиче на диполни момент молекула растварача. Растварачи са већим диполним моментом имају ефективније интеракције са наелектрисаним (или парцијално наелектрисаним) врстама, изолујући их једне од других и смањујући јачину њиховог међусобног везивања. Као пример, може се навести јачина везивања јонских парова, која је велика у растварачима ниске поларности, а смањује се са повећањем диелектричне константе.

Растварач интеракцијама може да омета или помаже везивање домаћина и госта, што зависи од својства и природе растварача. Поларни растварачи могу да ступе у интеракцију са молекулима домаћина помоћу електростатичких интеракција. Такви растварачи посебно инхибирају везивање наелектрисаних врста, пошто дипол растварача може снажно да интерагује са наелектрисаним центром, што отежава раскидање интеракција растварач-домаћин или растварач-гост. Други растварачи могу да поремете везивање путем давања и прихватања електронских парова или водоничне везе. Многи растварачи показују оба ова својства, као на пример вода, која делује и као дозор електронског пара и акцептор водоничне везе захваљујући слободним електронским паровима кисеоника (**слика 1.18**).



Слика 1.18. Дозори и акцептори електронског пара (а); дозор и акцептор водоничне везе (б)

Већина супрамолекулских интеракција је по природи електростатичка, што значи да поларни растварачи често делују на смањење везивања. Из тог разлога је уобичајено да се студије изводе у најмање могућем поларном растварачу, како би се смањила конкуренција госта и растварача за везивање са домаћином.

Растварач који је добар дозор електрона солватише катјоне врло ефикасно, те ће последично бити у конкуренцији са било којим рецептором и слабиће њихово препознавање. Растварач који је добар акцептор електрона веома ефикасно солватише анијоне и тиме смањује везивање анијона. Промена растварача може да повећа селективност, јер један гост је можда више солватисан од другог. Ако је домаћин јак акцептор електрона, а има избор између два госта – једног слабог дозора који слабо интерагује са растварачем, али добро са домаћином, и другог јаког дозора који интензивно интерагује и са растварачем и са домаћином – домаћин ће вероватно преферирати слабијег дозора. Разлог је то што је енергија потребна за ослобађање слабијег дозора из растварача мања, што доприноси укупној повољности процеса везивања.

Донорска и акцепторска својства су такође важна и код формирања водоничних веза. Дobar акцептор електронског пара (*Lewis*-ова киселина) ће врло лако формирати водоничну везу (као акцептор водоника), док је добар дозор електронских парова (*Lewis*-ова база) уобичајено добар дозор водоничне везе (као дозор водоника). Ако је растварач добар дозор или акцептор водоничне везе, ово угрожава и слаби препознавање које зависи од водоничних веза, јер су невезани домаћин и гост више солватисани, што равнотежу помера на леву страну (**схема 1.2**). Овај проблем је нарочито присутан у води, јер је вода и добар дозор и добар акцептор водоничне везе. Растварачи који јако утичу на молекулско препознавање су такозвани конкуритивни растварачи.

1.5 Кооперативност, хелатни, макроциклични и криптантни ефекат

Кооперативност јесте процес у којем домаћин везује госта преко два или више везивних места. Сматра се позитивном када је стабилност резултујућег комплекса већа од збира појединачних интеракција. У супрамолекулској хемији, стабилност комплекса између домаћина и госта директно је повезана са бројем и јачином интеракција које се формирају између њих. Што више повољних интеракција постоји, то је комплекс стабилнији. Када домаћин поседује само једно место које је способно да интерагује са гостом, обично настају слабе појединачне интеракције, комплекси су често релативно нестабилни, док концентрација слободног госта и домаћина мора бити висока

да би се постигао значајан ниво комплексирања. Процес везивања је високореверзибилан, што значи да се комплекс лако формира и раскида.

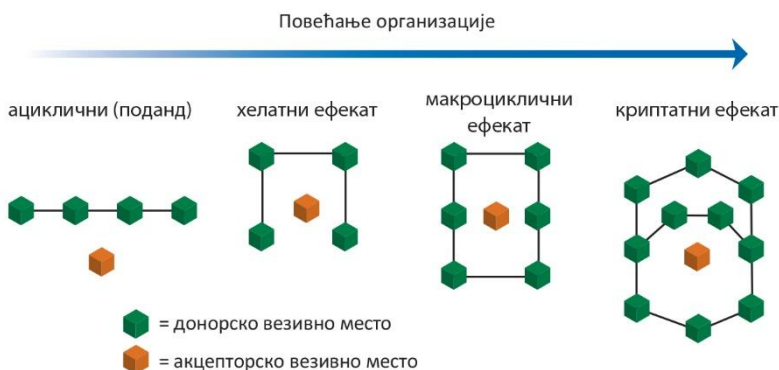
Мултивалентни домаћин поседује више просторно координисаних везивних места, омогућавајући засебне интеракције са комплементарним местима на госту. Ово резултира знатно већом стабилношћу комплекса него што би се очекивало од појединачних интеракција, захваљујући кумулативном и посебно хелатном ефекту. Хелатни ефекат смањује ентропијски губитак: када се гост веже за прво место, вероватноћа да ће се везати за друга суседна места на истом домаћину драматично расте, јер се не мора поново „тражити“ у раствору. Ово чини вишеструко везивање термодинамички много повољнијим, а овакви домаћини показују и изражену селективност. Само гости са одговарајућим бројем и просторним распоредом везивних места могу ефикасно формирати оптималан број интеракција.

Позитивна кооперативност се може описати на примеру хемоглобина. Овај изузетно ефикасан протеин за транспорт кисеоника везује до четири молекула кисеоника узастопно на различитим местима. Сваки додатни молекул кисеоника се везује са већим афинитетом од претходног, због промена индукованих у терцијарној структури металопротеина претходним везивањем молекула кисеоника [7].

Постоје и примери негативне кооперативности, где процес интеракције места везивања даје енергетски неповољне резултате, обично због непожељних стерних или електронских ефеката.

Хелатни ефекат се односи на побољшану стабилност постигнуту у комплексима где је везивање лиганда (домаћина) за госта (традиционално метални јон) стабилизовано присуством више од једног места везивања на лиганду. Макроциклични и криптантни ефекти се заснивају на својствима карактеристичним за хелатни ефекат, као резултат тродимензионалне конформације и структуре која се обезбеђује процесу везивања. Макроциклични ефекат одражава повећану стабилност макроцикличних комплекса захваљујући систему затворене структуре, која везује метални јон или другог госта на више места. Лиганд се, овим, још теже ослобађа или дисосује због ограничења захваљујући прстену. Криптантни ефекат укључује највиши облик стабилности комплекса као резултат постизања оптималне геометрије, коју обезбеђује бициклични (или циклични) кавез (**слика 1.19**). Тродимензионална геометрија у супрамолекулској хемији се односи на

прелазак са молекула који делимично обухватају госта (као што су прстенови) на молекуле који га потпуно обухватају у три димензије (као што су кавези), чиме се постиже неупоредива стабилност и специфичност комплекса [26].



Слика 1.19. Схематски приказ ефекта повећања организације домаћина са све ограниченијим везивањем госта унутар хелатних, макроцикличних и криплатних лиганада. Слика је адаптирана из референце [26]

Други утицај на везивање како у хемији прелазних метала, тако и у супрамолекулској хемији је улога већ описане претходне уређености. Претходна уређеност има тенденцију да појачава позитивну кооперативност у везивању, јер је домаћин већ у конформацији којом се постиже најефикасније везивање.

Хелатор је лиганд који има више од једног атома донора способних да се истовремено вежу за метални јон. У традиционалној координационој хемији, хелати се односе на комплексе са лигандом који садржи више од једног атома донора. Хелатни ефекат се огледа у повећању стабилности комплекса који је формиран везивањем полидентатног лиганда за централни атом у поређењу са сличним системом који је формиран са монодентатним лигандима. Ово се може уочити поређењем различитих лиганада и њихових константи стабилности. Хелатни лиганди граде много стабилније металне комплексе у поређењу са одговарајућим монодентатним лигандима. Хелатни лиганди имају већи афинитет за метални јон него аналогни монодентатни лиганди. Овај ефекат настаје зато што је формирање хелатног прстена (прстенасте структуре коју формирају хелатни лиганд и метални јон) термодинамички фаворизовано, што доводи до стабилнијег комплекса. Већином, нумеричка вредност константе комплексирања за хелатни лиганд са n доносних атома је

већа од упоредиве укупне константе стабилности за комплекс који се састоји од истог броја лиганда са истим донорским атомом. Овај феномен (повећана константа стабилности) је назван хелатним ефектом [6].

Поређењем амонијака и етилендиаминa, може се закључити да су метални комплекси са бидентатним лигандом етилендиамином стабилнији од комплекса са монодентатним лигандом, а овај процес се може боље разумети сагледавањем термодинамичких параметара. Повећање константе везивања (β) одговара негативнијој вредности *Gibbs*-ове слободне енергије, што је резултат или негативније енталпије или позитивније ентропије код комплексирања. Код амонијака шест молекула лиганда, замењују шест молекула воде, при чему нема промене у укупном броју честица (**а, схема 1.3**).

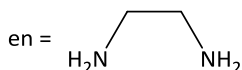
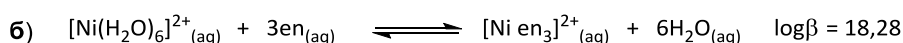
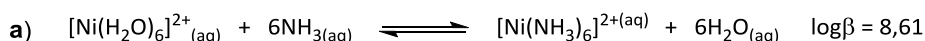


Схема 1.3. Хелирајући агенси јаче везују металне јоне

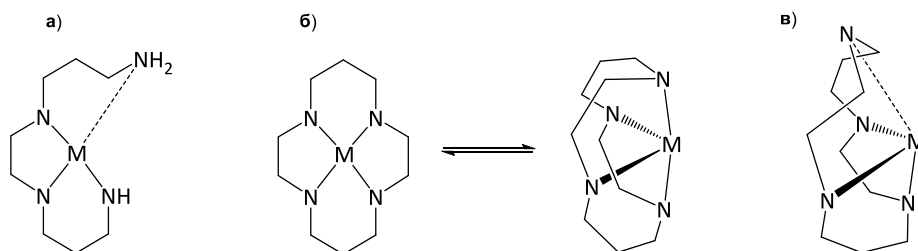
Код бидентатног лиганда етилендиаминa, три лиганда замењују шест молекула воде, што повећава број честица, а тиме и ентропију, смањујући *Gibbs*-ову слободну енергију (**б, схема 1.3**). Даље, улогу имају и енталпијски фактори. Поларне амино-групе, које су у амонијаку одвојене, у етилендиамину су ковалентно повезане, при чему на тај начин долази до делимичног превазилажења њиховог међусобног одбијања, чинећи координацију фаворизованијом. Други фактор је повећање базности (и последично повећање могућности везивања метала) амино-група етилендиаминa, што је резултат позитивног индуктивног ефекта алкил-низа.

Увођење елемента претходне уређености домаћину може додатно побољшати стабилност, што се може постићи дизајнирањем и синтезом ригидног домаћина, са претходно формираном шупљином која је већ одговарајуће величине за прихватање потенцијалних гостију и са одговарајућим местима везивања у домаћину. Оваква структура се најчешће постиже коришћењем домаћина који садржи један или више великих

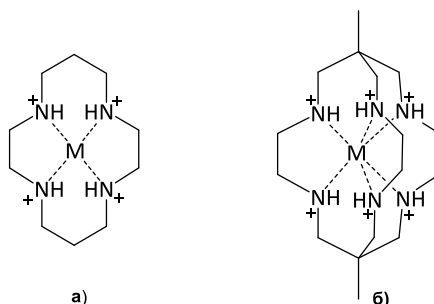
прстенова. Такви прстенови су или крути или имају релативно ограничену конформациону слободу. Повећана стабилност комплекса домаћина заснованих на прстену у поређењу са ацикличним аналозима се назива макроцикличним ефектом и само је пример принципа претходне уређености.

Макроциклична једињења су група великих цикличних органских молекула који по дефиницији имају девет и више атома у прстену, док многи важни макроцикли у супрамолекулској хемији садрже и хетероатоме. Макроциклични ефекат је повезан са хелатним ефектом у смислу, да долази до повећања термодинамичке стабилности макроцикличних система у поређењу са ацикличним лигандима. Разлог повећања стабилности јесте комбинација ентропијских и енталпијских фактора, иако енталпијски фактори чешће имају већи допринос. Макроциклични домаћини су слабије солватисани од својих ацикличних аналога и због тога се мање енергије троши на њихову десолватацију (координација је енталпијски фаворизована). Такође су мање флексибилни и приликом комплексирања се мање деформишу од својих ацикличних аналога (другим речима, координација је ентропијски фаворизована због релативне ригидности домаћина). Макроциклични комплекси су кинетички инертнији и њихово комплексирање и декомплексирање је спорије.

Макроциклични ефекат се квантитативно изражава као разлика у слободној енергији комплексирања или константе формирања комплекса госта са макроцикличним молекулом и са ацикличним аналогом (**схема 1.4**). Макроциклични хелатни комплекси су и до десет милиона пута стабилнији у поређењу са ацикличним хелатима са истим бројем доносних атома. Ова висока стабилност проистиче из макроцикличног ефекта, који укључује повољну претходну организацију доносних атома унутар цикличне структуре и формирање вишеструких веза. Сви доносници атоми у макроциклу су већ оптимално позиционирани да обухвате госта, а раскидање везе захтева енергетски неповољно деформисање целог комплекса, чиме се спречава лака дисоцијација и доприноси њиховој изузетној стабилности.



Додатна повезивања између атома донора помоћу мостова у макроцикличном молекулу повећавају стабилност комплекса, док дисоцијација постаје још тежа, што се огледа у такозваном криптаном ефекту (слика 1.20).



Слика 1.20. Комплексирање јона метала са моноцикличним домаћином (а) и са бицикличним домаћином (б)

Ови бициклични или полициклични системи, познати као криптанди, садрже вишеструке мостове који спајају два централна атома, чинећи их кавезастим лигандима. У поређењу са моноцикличним лигандима, који имају отворену горњу и доњу страну, криптанди формирају затворену, сферну (или скоро сферну) шупљину у три димензије. Катјон госта се „угнезди“ дубоко у ову шупљину и готово је потпуно окружен донорским атомима криптанда. Последица тога је уопштено повећање константи формирања комплекса у поређењу са моноцикличним аналозима за катјоне. Поред већих вредности константи формирања комплекса, криптанди показују израженију селективност, са највећом константом формирања комплекса за катјон који најбоље одговара по димензијама молекулској шупљини лиганда. Велико повећање константе формирања комплекса, до које долази поређењем комплекса металних јона са криптандами са њиховим моноцикличним или

ацикличним аналозима названо је макробицикличним крипнатим ефектом. Код макробицикличног лиганда (криптанда), гост је потпуно енкапсулиран унутар кавеза. Донорски атоми су просторно распоређени тако да окружују госта у три димензије.

Макробициклични системи могу да обезбеде већи број интеракција, будући да гост може да буде обухваћен домаћином. Једноставни макроциклични молекул оставља врх и дно госта доступним окружењу, док бициклични домаћин изолује госта.

1.6 Литература

1. Lehn, J.-M. Supramolecular Chemistry - Scope and Perspectives Molecules, Supermolecules, and Molecular Devices (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Edit.* **1988**, 27, 89-112.
2. Steed, J.W. and Atwood, J.L. Definition and Development of Supramolecular Chemistry. In *Supramolecular Chemistry*, 3rd ed.; Steed, J.W. and Atwood, J.L. Eds.; John Wiley & Sons Ltd, Chichester, West Sussex, England, 2022
3. Steed, J.W.; Atwood, J.L.; Gale, P.A. Definition and Emergence of Supramolecular Chemistry. In *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials*, 1st ed.; Steed, J.W.; Atwood, J.L.; Gale, P.A. Eds.; John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, West Sussex, England, 2012.
4. Geer, M.F. and Shimizu, L.S. Self-Assembly and Self-Organization. In *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials*, 1st ed.; Steed, J.W.; Atwood, J.L.; Gale, P.A. Eds.; John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, West Sussex, England, 2012.
5. Wittenberg, J.B. and Isaacs, L. *Complementarity and Preorganization*. In *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials*, 1st ed.; J. W. Steed and J. L. Atwood, Eds.; John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, West Sussex, England, 2012.
6. Beer, P.D. Gale, P.A. Smith, D.K. *Supramolecular Chemistry*, Oxford Science Publications, UK, 1999.
7. Martí-Centelles, V.; Pandey, M.D.; Burguete, M. I.; Luis S.V. Macrocyclization Reactions: The Importance of Conformational, Configurational, and Template-Induced Preorganization *Chem. Rev.* **2015**, 115, 8736-8834.
8. Koshland D.E. Application of a Theory of Enzyme Specificity to Protein Synthesis. *P. Natl. Acad. Sci. USA.* **1958**, 44, 98-104.
9. Jayant, V.; Alvi, S.; Ali, R. Basic Strategy and Methods of Preparation for Supramolecules. In *Pharmaceutical Applications of Supramolecules*. Goel N. and Kumar. N. Eds.; Springer, Cham, Switzerland, 2022. pp 17-53.
10. Varshey, D.B., Sander, J.R.G., Frišćić, T.; MacGillivray, L.R. Supramolecular Interactions. In *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials*, 1st ed.; J. W. Steed and J. L. Atwood, Eds.; John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, West Sussex, England, 2012.
11. Benjah-bmm27 - Own work, Public Domain.
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=702423>

12. Kotlyar, S.A.; Zubatyuk, R.I.; Shishkin, O.V.; Chuprin, G.N.; Kiriya, A.V.; Kamalov, G.L. (18-Crown-6)potassium chlorochromate, *Acta Cryst.* **2005**, *E61*, m293-m295.
13. Ben Mills - Own work, Public Domain.
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3975265>
14. Steed, J.W. and Atwood, J.L. *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry*, 1st ed., Vol. 2; Marcel Dekker, New York, USA, 2004.
15. Chakrabarty, R.; Mukherjee, P.S.; Stang, P.J. Supramolecular Coordination: Self-Assembly of Finite Two- and Three-Dimensional Ensembles, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6810-6918.
16. van Ingen Schenau, A.D.; Verschoor, C.G.; Romers, C. The crystal and molecular structure of hexakis(pyridine-*N*-oxide)nickel(II) bis(tetrafluoroborate) *Acta Cryst.* **1974**, *B30*, 1686-1694.
17. Smokefoot - Own work, CC BY-SA 4.0.
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=130736183>
18. L. Pauling. The Nature of the Chemical Bond. Application of Results obtained from the Quantum Mechanics and from a Theory of Paramagnetic Susceptibility to the Structure of Molecules. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 1367.
19. Gilday, L.C.; Robinson, S.W.; Barendt, T.A.; Langton, M.J.; Mullaney, B.R.; Beer, P.D. Halogen Bonding in Supramolecular Chemistry. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 7118-7195.
20. Zapata, F.; Caballero, A.; White, N.G.; Claridge, T.D.W.; Costa, P.J.; Félix, V.; Beer, P.D. Fluorescent Charge-Assisted Halogen-Bonding Macrocyclic Halo-Imidazolium Receptors for Anion Recognition and Sensing in Aqueous Media. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11533-11541.
21. Jennings, W.B.; Farrell, B.M.; Malone, J.F. Attractive Intramolecular Edge-To-Face Aromatic Interactions in Flexible Organic Molecules. *Accounts Chem. Res.* **2001**, *34*, 885.
22. Yao, Z.-F.; Wang, J.-Y.; Pei, J. Control of π - π Stacking via Crystal Engineering in Organic Conjugated Small Molecule Crystals. *Cryst. Growth Des.* **2018**, *18*, 7-15.
23. Eric S. Meadows, Stephen L. De Wall, Leonard J. Barbour, and George W. Gokel. Alkali Metal Cation- π Interactions Observed by Using a Lariat Ether Model System. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3092-3107.
24. Rosokha, Y.S.; Lindeman, S.V.; Rosokha, S.V.; Kochi, J.K. Halide Recognition through Diagnostic "Anion- π " Interactions: Molecular Complexes of Cl^- , Br^- , and I^- with Olefinic and Aromatic π Receptors. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4650.
25. Smithrud, D.B.; Sanford, E.M.; Chao, I.; Ferguson, S.B.; Carcanague, D.R.; Evanseck, J.D.; Houk, K.N.; Diederich, F. Solvent Effects in Molecular Recognition. *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 2227-2236.
26. Taylor, R.W.; Begum, R.A.; Day, V.W.; Bowman-James, K. Cooperativity and the Chelate, Macrocyclic and Cryptate Effects. In *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials*, 1st ed.; Steed, J.W.; Atwood, J.L.; Gale, P.A. Eds.; John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, West Sussex, England, 2012.

2 Домаћин-гост хемија

У овом поглављу је описана домаћин-гост хемија анјона, катјона и неутралних честица у раствору. У случају везивања анјона и катјона, ове две теме јесу заједно, пошто електростатичко наелектрисање на било ком јону мора бити у равнотежено одговарајућим контра-јоном. Домаћин катјона или анјона је увек домаћин за јонски пар, осим ако сам домаћин не носи формално наелектрисање. Селективно прихватање госта од стране молекула домаћина у раствору захтева дизајн и контролу засновану на супрамолекулским принципима, при чему се могу припремити системи за широк спектар примена.

2.1 Макроциклични и ациклични домаћини

Постоје две главне класе домаћина: ациклични (поданди) и циклични (макроциклични, макробикаклични или макротрициклични) молекули. Поданди су линеарни или разгранати молекули са две или више функционалних група које се везују за госте, позиционираних на такав начин да хелирају циљану гостујућу врсту како би дошло до ефикаснијег везивања госта. Поданди који садрже неколико веза око којих је могућа слободна ротација слабије везују своје госте од домаћина који су боље уређени за везивање због неповољних енталпијских и ентропијских ефеката повезаних са променом конформације домаћина након везивања. Поданди имају висок степен флексибилности, међутим иако флексибилност омогућава одређену прилагодљивост, цена те флексибилности је висока. Снижење ентропије повезано са фиксирањем њихове конформације током везивања, заједно са потенцијалним енталпијским променама због деформације, условљава значајно ниже стабилности комплекса у поређењу са цикличним домаћинима.

При везивању госта, конформациона промена која се догађа да би се добио стабилан домаћин-гост комплекс, може довести до алостерних ефеката ако је поданд способен да веже више од једног госта. Алостерни ефекат је описан као везивање госта на једном месту везивања на које утиче везивање другог госта, било исте врсте (хомотропни ефекат) или различите врсте (хетеротропни ефекат), везан на другом месту унутар домаћина [1].

Флексибилност домаћина је од кључног значаја, посебно у биолошким системима, у којима препознавање супстрата доводи до конформационе промене која може бити од великог значаја, као што је случај код протеина. Приликом дизајнирања сензора, где је брз одговор на спољни стимуланс кључан, флексибилни домаћини морају подлећи брзом комплексирању и декомплексирању. Последица је да флексибилни домаћини типа поданда показују мање константе везивања од цикличних аналога. Циклични рецептори имају места везивања позиционирана у затвореној структури, због чега су више претходно уређени и стога формирају термодинамички стабилније комплексе, јер је потребно мање конформационих промена након везивања. Енергетски трошак усвајања цикличне структуре потребне за везивање се „плаћа унапред“ током неповратне, кинетички контролисане синтезе макроцикличних молекула.

Синтеза поданада је једноставна и постиже се помоћу конвенционалних синтетских метода, као што су формирање етарске, сулфидне или амидне везе; међутим, синтеза макроцикличних молекула је изазовнија и постиже се једном од две методе: техником великог разблаживања или темплатном синтезом.

2.1.1 Техника великог разблаживања

Синтеза макроцикличних једињења техником великог разблаживања фаворизује циклизацију у односу на полимеризацију и користи се код синтезе криптанада (**схема 2.1**). Раствор сваке компоненте се полако додаје у велику запремину растварача, при чему се концентрација добијених интермедијера одржава на ниском нивоу. У другој техници се реагенс везује за чврсти носач градећи интермедијер (који се изолује и тиме се спречава полимеризација), а затим се излаже реакцији са другим реагенсом. При ниској концентрацији реактанта отвореног низа, вероватноћа интрамолекулске реакције (циклизације) је већа од интермолекулске (полимеризације) [2].

На **схеми 2.1** дат је пример добијања криптанда **7** помоћу технике великог разблаживања. Реакција диамини **1** са дихлоридом дикиселине **2** у условима великог разблаживања даје макроциклични диамид **3**, који редукцијом са литијум-алуминијумхидридом у тетраhydroфурану уз рефлукс даје макроциклични тетраоксадиамин **4**. Макроциклични диамин после подлеже кондензацији са дихлоридом дикиселине **2**, дајући бициклични диамид **5**. Редукцијом са бораном настаје интермедијер **6**, из којег се хидролизом добија бициклични диамин **7**, који је веома добро растворљив у води и у већини органских растварача [3, 4].

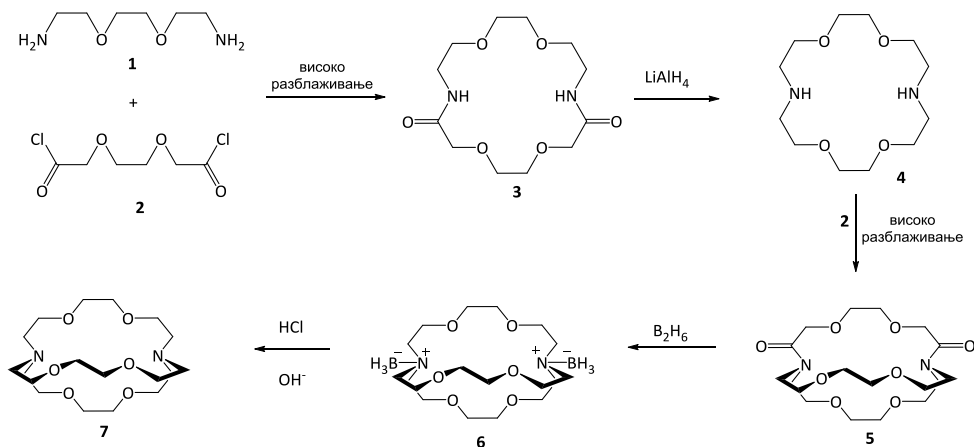


Схема 2.1. Синтеза криптанда **7** техником великог разблаживања

2.1.2 Темплатна синтеза

Друга уобичајена техника која се користи за формирање макроцикличних молекула је употреба темплата, шаблона или калупа, као што су јони метала, у циљу фаворизовања циклизације. Шаблон доприноси организацији реакционих компонената, усмеравајући њихову геометрију (конформацију) према одређеном производу. Формирање макроцикличних структура преференцијално у односу на линеарне олигомере, познато је као темплатни ефекат. Јони метала се често користе као темплати у реакцијама грађења макроцикличних молекула, и управо темплатним ефектом узрокују пораст приноса ових реакција [5].

Макроциклични молекули се могу синтетисати употребом екстерних темплата, као што су јони метала, познати као *egzo*-темплати, при чему метал

делује као привремени центар и уклања се у последњем кораку, најчешће координацијом са лигандом са којим се дати јон боље везује.

Пример *egzo*-темплатне синтезе је дат на **схеми 2.2**. Опште је прихваћено да је прву темплатну синтезу извршио *Curtis* у свом пионирском раду, где је никлом посредована кондензација трис(етилендиамин)никл(II)тетраоксохлората(VII) (**8**) са ацетоном (**9**) дала смешу два макроциклична молекула **10** и **11**, при чему су у првом имино-групе *цис*-оријентације, а у другом *транс* [6, 7].

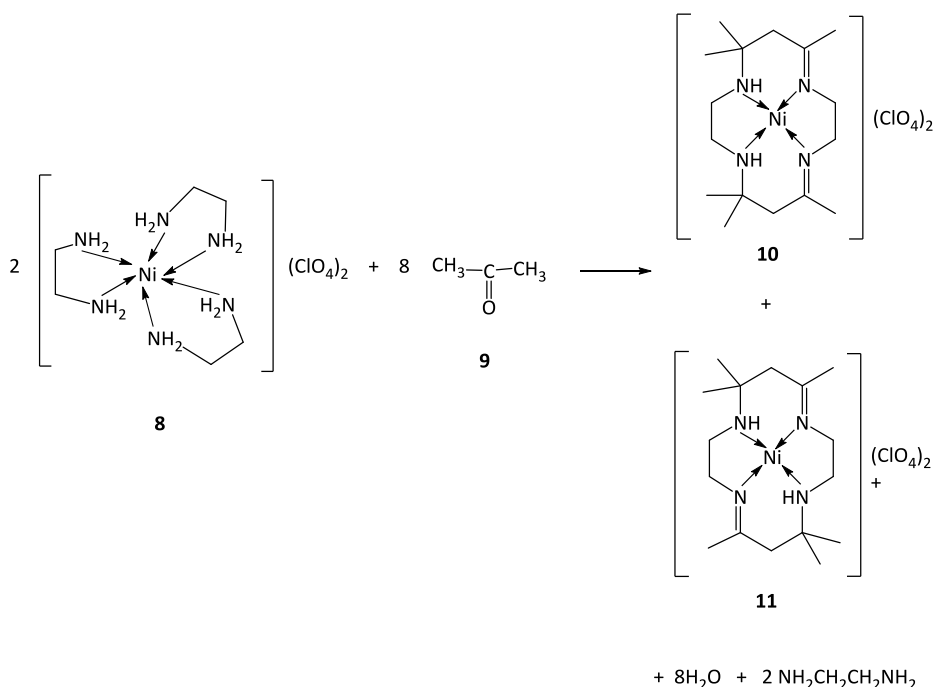


Схема 2.2. Синтеза макроцикличних молекула **10** и **11** *egzo*-темплатном синтезом

Сличну темплатну синтезу је у свом раду приказао *Barefield* (**схема 2.3**), где је јон никла послужио као темплат за синтезу макроцикличног молекула **17**. Први корак је координација тетраамина **12**, лиганда са четири донорска атома азота, са јоном никла, што резултира настајањем металног комплекса **13**. Након формирања комплекса **13**, у реакциону смешу се додаје глиоксал (**14**), који реагује са слободним амино-групама тетраамина **13**, када се кондензацијом формирају иминске везе (C=N). Ова кондензација се дешава интрамолекулски под утицајем темплатног јона никла, а као резултат настаје диимински макроциклични молекул **15**, који је кључни интермедијер за добијање слободног циклума **17**. Диимин **15** се затим подвргава редукцији са

натријум-борхидридом, када се имино-везе преводе у засићене аминок-везе, уз настајање металног комплекса **16**. Последњи корак укључује деметалацију, односно уклањање јона никла, што је постигнуто третирањем датог интермедијера **16** цијанидом, што резултира добијањем слободног макроцикличног молекула **17** [8, 9].

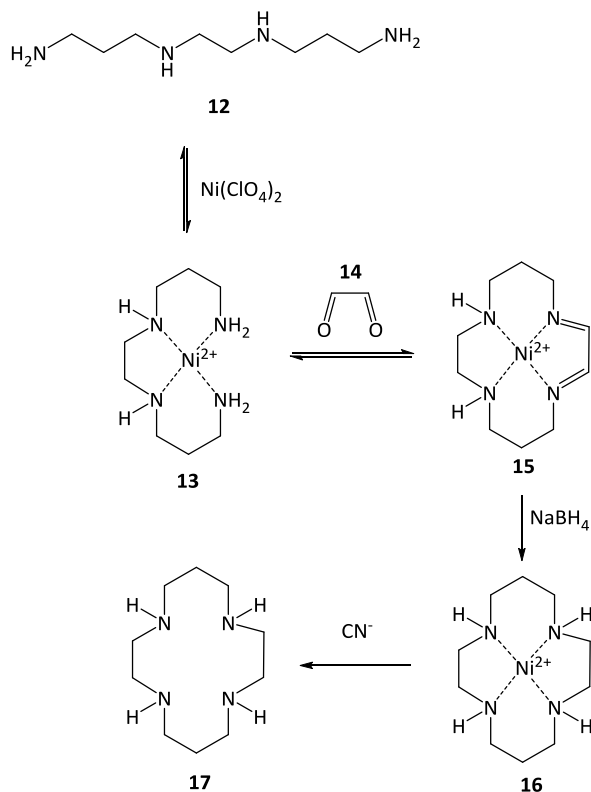


Схема 2.3. Синтеза макроцикличног молекула **17** *ex-situ*-темплатном синтезом

Током раних истраживања примене темплата за добијање макроцикличних молекула утврђено је да темплат или шаблон може деловати на систем на два начина: као термодинамички, или као кинетички темплат. Термодинамички темплатни ефекат може да се испољава када додавање темплата у равнотежну смешу производа помера равнотежу у корист једног или више производа због енергетски повољних интеракција домаћин-гост. Овај принцип је демонстриран разматрањем случаја приказаног на **схеми 2.4** где катјон никла(II) фаворизује формирање лиганда *Schiff*-ове базе путем комплексирања. Темплатно везивање термодинамички стабилизује комплементарнији производ **22** (обично макроциклично једињење) [10].

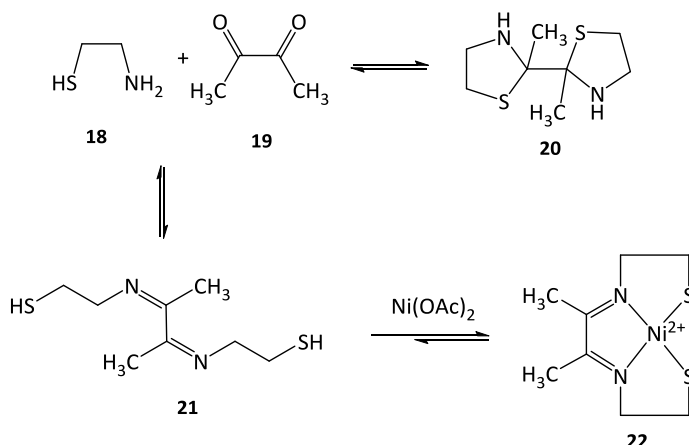


Схема 2.4. Термодинамички темплатни ефекат

Кинетички темплатни ефекат такође произлази из фаворизованог везивања темплата за једну или више компоненти у смеси. Овај ефекат је илустрован темплатним јоном калијума који делује као шаблон за циклизацију у синтези 18-круна-6 етра (**25**) из триетиленгликола (**23**) и дихлоретил-деривата етиленгликола **24**, када се користе две различите базе (**схема 2.5**). Када се користи калијум-хидроксид, јон калијума је темплат који усмерава реакцију ка формирању цикличног производа и снажно привлачи диполе атома кисеоника у ацикличном полиетерском ланцу. Услед ових интеракција, полиетарски ланац се обавија око јона калијума, чиме се нуклеофилни алкоксидни крајеви ланца геометријски распореде на такав начин да су идеално позиционирани за међусобну реакцију циклизације. Јон одржава крајеве ланца близу, при чему ова преуређеност ланца око јона драстично повећава вероватноћу формирања прстена, тј. фаворизује формирање макроцикличног молекула **25** путем интрамолекулске реакције затварања. Улога темплатног јона калијума је да повећа брзину формирања цикличног производа тако што стабилизује интермедијер пре него што се прстен коначно затвори. Полимер, насупрот, настаје када се као база користи триетиламин, преко интермедијерног поданда **26**. Претпоставља се да овај интермедијер или сам процес не омогућавају исту врсту просторног преуређења као јон калијума. Без темплатног ефекта јона калијума, крајеви ацикличних ланца су слободнији да реагују са другим, одвојеним молекулима, што ствара интермолекулске реакције, где се ланци повезују један за други, формирајући дугачак полимер уместо затвореног прстена. У оба примера настајање производа је неповратно. Чињеница да је реакција кинетички контролисана

значи да се производ који се најбрже формира преферира, чак иако то није термодинамички најстабилнији производ [11].

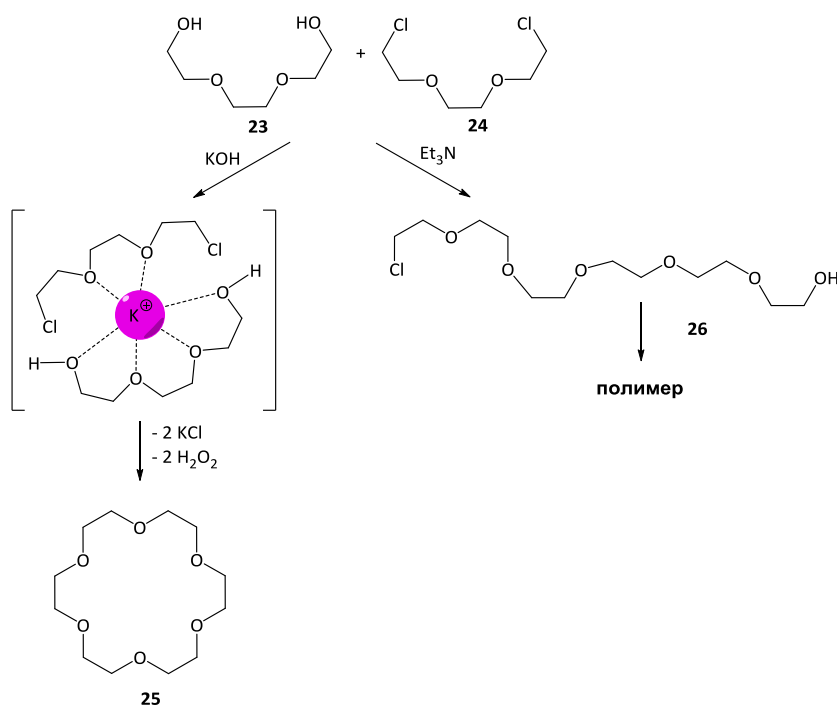


Схема 2.5. Кинетички темплатни ефекат

Nelson и сарадници су истраживали *Schiff*-ове базе које су добијене из диамини и дикетона (схема 2.6). Потврдили су да је на кондензовање 2,6-диацетилпиридина (27) са 3,6-диоксаоктан-1,8-диамином (1) утицај имала природа јона који је служио као темплат. У присуству мањих јона, дошло је до кондензовања диацетилпиридина (27) са 3,6-диоксаоктан-1,8-диамином (1) у односу 1:1, при чему је настао мањи макроциклични молекул 28, док је у присуству већих јона дошло до кондензовања у односу 2:2, уз настајање већег макроцикличног молекула 29. Ово истраживање је јасна потврда да је избор темплатног јона одлучујући у синтези макроцикличних молекула [12].

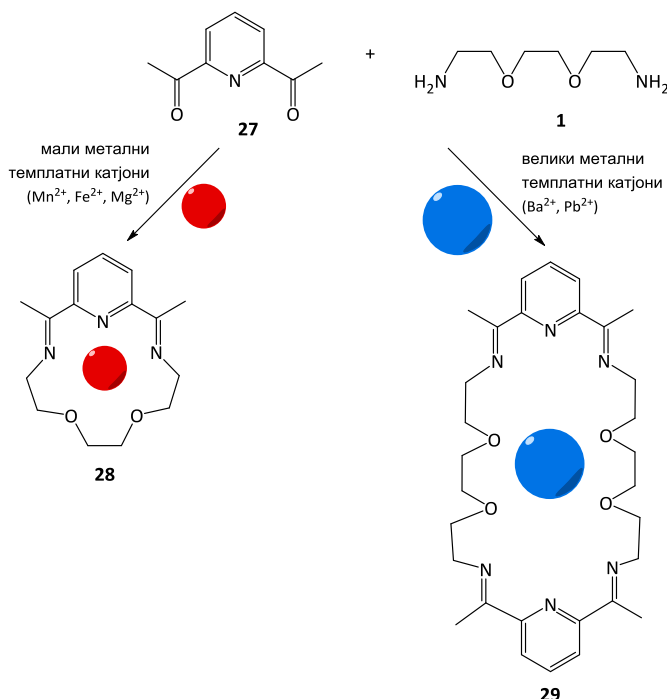


Схема 2.6. Пример избора темплатног јона у синтези макроцикличног молекула

Други тип темплатне синтезе јесте *ендо*-темплатна синтеза, где долази до експанзије мањег прстена, као у синтези 1,5,9-триазаациклододекана (**32**) (схема 2.7). Од две синтетичке методе *егзо*-темплатна је далеко чешћа.

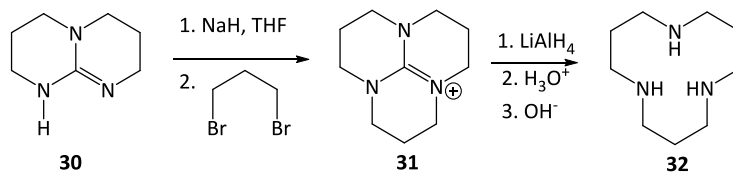


Схема 2.7. Синтеза макроцикличног молекула **32** *ендо*-темплатном синтезом

Недостатак темплатне синтезе у поређењу са методом великог разблаживања је процес деметалације, јер када је макроциклични молекул формиран, метални темплатни јон се мора удаљити, што је некада врло тешко. Постоји неколико техника које се користе код деметалације:

- а) За слабо координишуће метале, понекад је могуће растворити комплекс метала и макроцикличног једињења у органском растварачу

и испрати органску фазу водом, при чему ће вода солватисати метални јон уклањајући га.

б) Додатком киселине у комплекс који садржи аминок-групе такође може доћи до деметалације. Киселина протонује аминок-групе, тако да оне више не поседују слободне електронске парове, који постају недоступни за координацију и долази до деметалације макроцикличног једињења, тј. до разградње комплекса.

в) Додатком јаког координативно-компетитивног лиганда (CN^- или EDTA^{4-}) у комплекс метала и макроцикличног једињења може се уклонити метални јон из комплекса.

г) Променом оксидационог стања металног јона, неретко долази до преласка из кинетички инертног комплекса у нестабилан. Хром(III) или коблт(III) се тако могу редукovati у хром(II) или кобалт(II), а након тога се користи једна од претходно описаних метода деметалације.

2.2 Везивање катјона

Метални јони имају битну улогу у функционисању биљака, животиња и људи, а њихово одсуство може изазвати поремећаје раста, болест, карциногенезу или смрт. Неопходни су за стабилност и правилан рад многих ћелијских структура и молекула, затим учествују у виталним процесима попут међућелијске комуникације, одржавања ћелијског наелектрисања и осмотског притиска. Кључни су за фотосинтезу у биљкама и процесе преноса електрона у живим организмима, који су темељни за производњу енергије. Доприносе упаривању, слагању и стабилности нуклеотидних база у ДНК, као и регулацији транскрипције ДНК, што је пресудно за генетску информацију и синтезу протеина. Врло често се налазе у активним местима ензима, где имају каталитичку улогу, омогућавајући брзе и специфичне биохемијске трансформације. Неопходни су за правилно функционисање нервних ћелија, мишића, мозга и срца, за транспорт кисеоника у телу и многе друге виталне физиолошке процесе.

Катјони попут олова, живе и кадмијума имају важну улогу у загађењу животне средине у којој се накопљају. Присуство ових метала у земљишту резултира њиховим усвајањем од стране биљака, а даље могу бити акумулирани у ланцу исхране, што резултира значајним дозама опасним по здравље људи. Од

пресудне важности је њихово уклањање из околине или спречавање њиховог доспевања у околину, стога је синтеза лиганада за санацију полутаната као што су јони кадмијума, живе, арсена, олова или плутонијума, а такође и дизајн хелатне терапије за жртве тровања тешким металима, активно подручје истраживања.

Хелатни лиганди, који везују металне јоне су изузетно важни у биомедицини, са кључном применом у снимању и радиотерапији, као на пример хелати са радиоактивним изотопима попут технецијума-99 за дијагностичко снимање и кобалта-60 у радиотерапији за лечење канцера. Метални комплекси са парамагнетним лантанидима, као што је гадолинијум(III), широко се употребљавају као контрастни агенси у снимању меких ткива магнетном резонанцом, где присуство парамагнетног јона побољшава сигнал и омогућава детаљнији приказ ткива.

Екстракција вреднијих металних јона из смеша представља исплативу индустријску стратегију за побољшање низа процеса, нарочито оних везаних за драгоцену платину.

Узимајући у обзир кључну улогу катјона у живим организмима, животној средини, медицини и металургији, истраживање и синтеза макромолекула који граде комплексе са катјонима је област у интензивном развоју [13].

2.2.1 Крунски етри

Крунски етри су циклични полиетри (макроциклична једињења са етарским везама) са хидрофобним прстеном, који окружује хидрофилну шупљину. Атоми кисеоника су распоређени за координацију катјона, посебно алкалних и земноалкалних метала. Ови макроциклични полиетри, који имају од 3 до 20 атома кисеоника повезаних са два или више атома угљеника могу бити супституисани или несупституисани. Кључна понављајућа јединица било ког једноставног крунског етра је етиленокса, тј. $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, која се понавља два пута у диоксану и шест пута у 18-круна-6 етру. Не постоји формална дефиниција прелаза између хетероцикличних и хетеромакроцикличних молекула. Деветочлани прстен 1,4,7-триоксациклононан (9-круна-3 етар) се често назива крунским етром и сигурно може да ступа у интеракцију са катјонима, али тек макроциклични молекули типа $(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-)_n$ у којима је $n \geq 4$ називају се крунским етрима. Ово су изузетно разноврсна једињења која

показују већи афинитет везивања према јонима метала, укључујући s-блок и јоне прелазних метала [14, 15].

Постоје два главна начина за именовање крунских етара. Најчешћи и најједноставнији начин јесте такозвани „круна X“ систем. Име се састоји од броја атома у прстену, цртице, речи „круна“, цртице, и броја атома кисеоника у прстену и речи етар. Тако 18-круна-6 етар значи да макроцикл има укупно 18 атома у прстену, од којих је 6 атома кисеоника. Систем супститутивне IUPAC-ове номенклатуре је систематичнији, али сложенији начин именовања, заснован на стандардним правилима IUPAC-a. Назив се изводи из имена основног цикличног угљоводоника, са назнаком хетероатома и њихових позиција (на пример 1,4,7,10,13,16-хексаоксациклооктадекан је IUPAC-ово име за 18-круна-6 етар).

Средином 60-их година прошлог века, *Charles J. Pedersen*, хемичар који је радио у DuPont-у, покушавао је да добије агенс за комплексирање двовалентних катјона (**схема 2.8**). Његова стратегија је била да повеже два молекула катехола (**35**), преко хидроксилних-група на сваком молекулу, тако што је селективно заштитио једну хидроксилну-групу, чиме би настао етар **36**, који може делимично да обавија катјон. Поред очекиваног производа **36**, изоловао је и нуспроизвод **37**, који је међутим, формиран због неизреаговалог катехола и јона натријума као темплата у другом кораку синтезе. Јединење је добило назив дибензо-18-круна-6 етар (**37**), при чему број 18 представља број атома у макроцикличном молекулу, док број 6 представља број атома кисеоника у прстену. Крунски етри су свој назив добили због своје сличности са круном [16, 17].

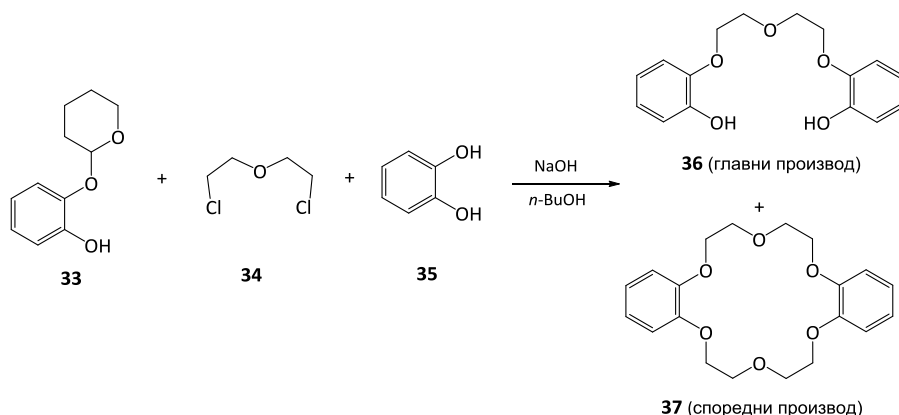
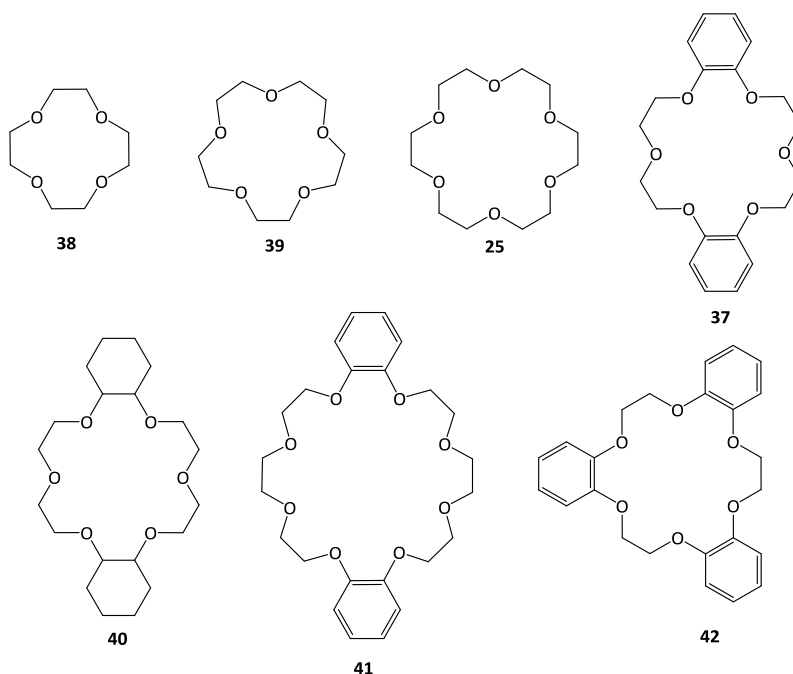


Схема 2.8. *Pedersen*-ова синтеза дибензо-18-круна-6 етра (**37**)

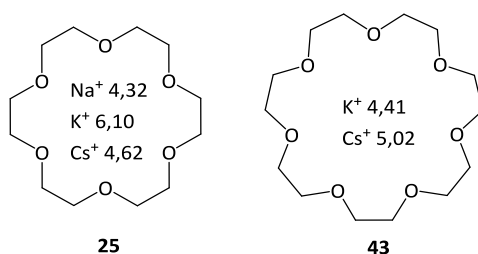
Према *Pedersen*-у, постоји електростатичко привлачење између катјона метала и атома кисеоника из прстена крунских етара (комплекси домаћин-гост). Крунски етри се понашају као лиганди у комплексима домаћин-гост и имају много слабију привлачност за катјоне прелазних метала него за катјоне алкалних и земноалкалних метала. *Pedersen* је у истраживањима закључио да се јони натријума лако инкорпорирају у шупљину крунских етара помоћу електростатичких јон-дипол интеракција између јона натријума и шест кисеоникових атома и да до повећања растворљивости неорганских соли у присуству макроцикличних молекула долази због њиховог повезивања. Крунски етар са својом поларном унутрашњошћу селективно везује катјон из одговарајуће соли у своју шупљину, док је спољашњост крунског етра неполарна, а када комплексира катјон, ефикасно га обавија. Резултујући липофилни комплекс се лако раствара у неполарном растварачу, док анјон остаје слабо солватисан, што значајно повећава његову реактивност. Овај процес омогућава транспорт јонских реагенаса у фазе где су иначе нерастворни, што је основа фазно-преносне катализе.



Слика 2.1. Структуре одабраних крунских етара: 12-круна-4 етар (**38**), 15-круна-5 етар (**39**), 18-круна-6 етар (**25**), дибензо-18-круна-6 етар (**37**), дициклохексил-18-круна-6 етар (**40**), дибензо-24-круна-8 етар (**41**) и трибензо-18-круна-6 етар (**42**)

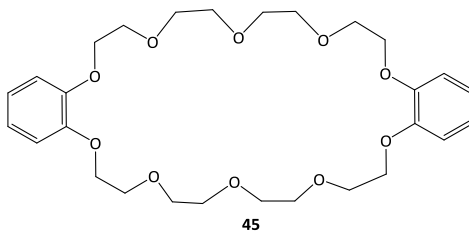
Поред већ описаних крунских етара **25** и **37**, на **слици 2.1** су приказане и структуре одабраних крунских етара **38-42**.

Постоји повезаност између величине шупљине, пречника катјона и стабилности резултујућег комплекса. Комплекс је стабилнији уколико се катјон боље уклапа у шупљину крунског етра. На основу константи стабилности, закључено је да јон калијума гради најстабилнији комплекс са 18-круна-6 етром (**25**), а јон цезијума са 21-круна-7 етром (**43**, **слика 2.2**). Познато је да су комплекси 18-круна-6 етра (**25**) са јонима осталих алкалних метала мање стабилни, а нарочито ако је у питању јон натријума, где долази до савијања и обавијања крунског етра око јона у циљу повећања електростатичких интеракција, при чему се ствара енергетски неповољно напрезање.

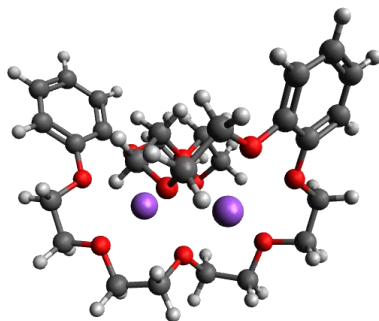


Слика 2.2. Константе стабилности (logK) за јоне натријума, цезијума и калијума у метанолу: 18-круна-6 етар (**25**) селективно везује јон калијума, док је 21-круна-7 етар (**43**) селективан за јон цезијума

Крунски етри формирају комплексе са катјонима и у различитим стехиометријским односима. Већи дибензо-30-круна-10 етар (**44**) може, нпр. истовремено енкапсулирати два јона натријума (**слика 2.3**), при чему се овај крунски етар понаша као бис(15-круна-5 етар). На **слици 2.4** је приказан молекулски модел везивања два јона натријума у крунском етру **44а** [18, 19].



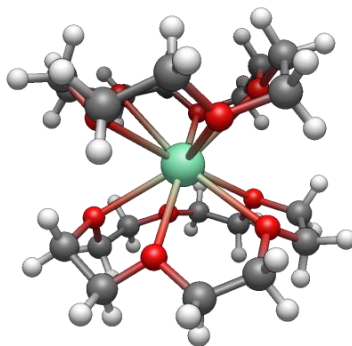
Слика 2.3. Структура дибензо-30-круна-10 етра (**44**)



44a

Слика 2.4. Молекулски модел комплекса два јона натријума са дибензо-30-круна-10 етром (**44a**) добијен на основу рендгенске структурне анализе кристала комплекса (анјон није приказан) [18]. Јони натријума су приказани у љубичастој боји, атоми кисеоника су црвени, атоми угљеника сиви, атоми водоника су беле боје. Модел је добијен коришћењем програма Avogadro2

Како се величина прстена повећава, могућа је већа конформациона флексибилност и сходно, настају различити структурни типови. Дибензо-30-круна-10 етар (**44**) формира 1:1 комплекс са јоном калијума у коме се свих 10 кисеоника позиционирају и везују за катјон у облику који подсећа на шавове тениске лоптице. Шупљина дибензо-24-круна-8 етра (**41**) је, насупрот, довољно велика да инкорпорира два натријумова јона. Сваки катјон се везује за три атома кисеоника у прстену остављајући два атома некоординисана.

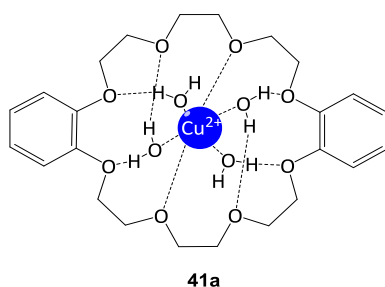


39a

Слика 2.5. Молекулски модел комплекса самаријума(II) са два молекула 15-круна-5 етра (**39a**) добијен на основу рендгенске структурне анализе кристала комплекса (анјон није приказан) [20]. Јон самаријума је приказан у зеленој боји, атоми кисеоника су црвени, атоми угљеника сиви, атоми водоника су беле боје. Модел је добијен коришћењем програма Avogadro2

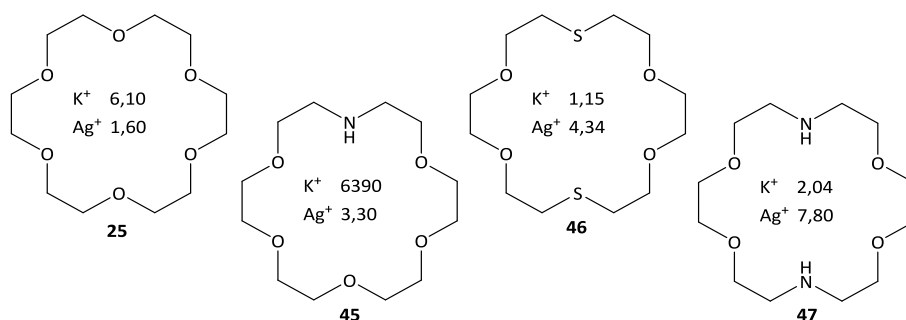
Крунски етри, исто граде комплексе и са прелазним металима, као и са лантанидима. На **слици 2.5** је приказан самаријум(II) инкорпориран у 15-круна-5 етар (**39a**), који садржи сендвич комплекс формиран од десет донора кисеоника у два одвојена молекула 15-круна-5 етра (**39**), који координирају са јонима самаријума један наспрам другог [20].

Интересантан комплекс бакар-вода-крунски етар је добијен укључивањем релативно малог бакар(II) јона у знатно већу шупљину дибензо-24-круна-8 етра (**41**). Потврђено је да се бакар(II) јон налази тачно у центру шупљине, а координишу га два *транс*-етарска кисеоника крунске јединице и четири молекула воде дајући октаедарску геометрију око бакра, као што је приказано на **слици 2.6** [21].



Слика 2.6. Структура комплекса дибензо-24-круна-8 етра са јоном бакра(II) (**41a**)

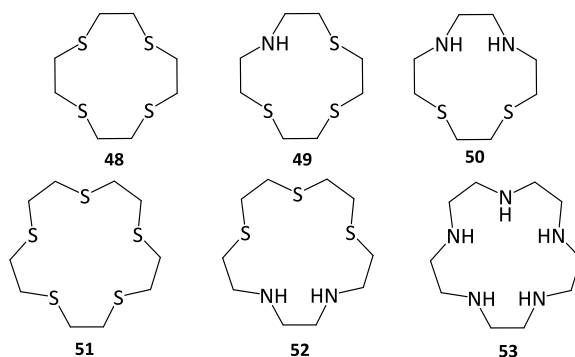
Афинитет крунских етара за везивање према прелазним металима као гостима може се повећати заменом кисеоникових атома атомима сумпора или азота, који су мекши доноси (**слика 2.7**).



Слика 2.7. Константе стабилности (logK) за јоне калијума (у метанолу) и сребра (у води) са 18-круна-6 етром (**25**), 1-аза-18-круна-6 етром (**45**), 1,10-дитиа-18-круна-6 етром (**46**) и са 1,10-диаза-18-круна-6 етром (**47**)

Тврди доноси су мали, слабо поларизабилни атоми са високо-електронегативним атомом који чврсто држи електроне, који преферирају јонске везе. Меки доноси су велики, лако поларизабилни атоми са дифузнијим електронским облаком, који преферирају ковалентне везе.

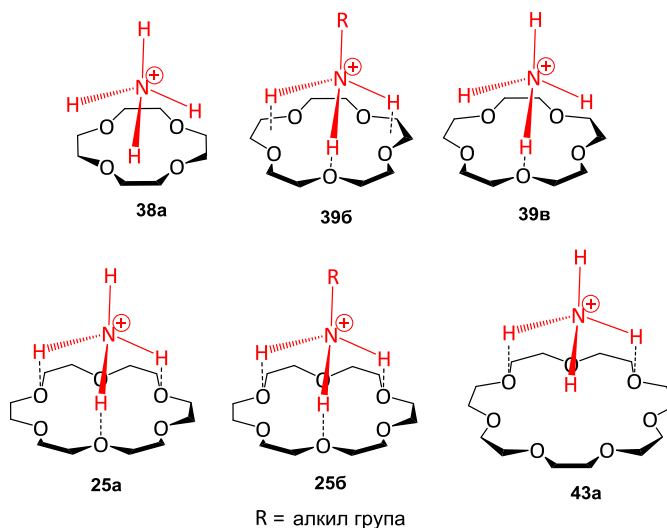
Хетерокрунски етри представљају модификације класичних крунских етара код којих је најмање један атом кисеоника у прстену замењен другим хетероатомом, најчешће азотом или сумпором, а понекад и селеном или телуrom. Ова замена значајно утиче на карактеристике крунског етра, укључујући димензије и геометрију шупљине (због различитих пречника атома и углова веза хетероатома), као и електронску густину и капацитет комплексирања (под утицајем електронегативности и поларизабилности). Хетерокрунски етри испољавају измењену селективност према металним јонима и другим врстама, што омогућава дизајнирање молекула са прецизно дефинисаним својствима за специфичне примене у молекулском препознавању, сензорима, катализи и медицинским областима. Примери одабраних хетерокрунских етара су приказани на **слици 2.8**.



Слика 2.8. Примери одабраних хетерокрунских етара: 1,4,7,10-тетратија-12-круна-4 етар (**48**), 1-аза-4,7,10-тритија-12-круна-4 етар (**49**), 1,4-дитија-7,10-диаза-12-круна-4 етар (**50**), 1,4,7,10,13-пентатија-15-круна-5 етар (**51**), 1,4,7-тритија-10,13-диаза-15-круна-5 етар (**52**) и 1,4,7,10,13-пентааза-15-круна-5 етар (**53**)

Крунски етри могу формирати комплексе и са амонијум- и алкиламонијум-катијонима, а доминантан тип интеракције су водоничне везе, уз присуство јон-дипол интеракција. Амонијумови и алкиламонијумови јони се разликују од алкалних метала по присуству усмерености. Пошто су водоничне везе високо усмерене, формирају се када се атом водоника налази између два електронегативна атома. Веза је ефикасна само када су атомска језгра у правој

линији ($\text{N-H}\cdots\text{O}$). Због ове високе усмерености водоничних веза, крунски етри и други макроциклични лиганди могу много селективније препознати и везати алкиламонијумове јоне у односу на металне катјоне исте величине, јер је молекулско препознавање далеко специфичније. 18-Круна-6 етар (**25**) је комплементарни рецептор за амонијумове и примарне алкиламонијумове јоне, јер има три атома кисеоника оријентисана тако да формира три водоничне везе са гостом и тада је гост повезан комбинацијом електростатичких интеракција и водоничних веза. Три од четири водоничне везе амонијум-јона и алкиламонијума-јона се добро усклађују са прстеном 18-круна-6 етра (**25a** и **25b**) (слика 2.9), међутим уклапање није одговарајуће са већим и мањим крунским етрима: 12-круна-4 етром (**38a**), 15-круна-5 етром (**39b** и **39c**), 21-круна-7 етром (**43a**), јер не постоји могућност везивања више од једне или две NH везе (слика 2.9). Додатно, 15-круна-5 етар (**39**) није одговарајући домаћин, јер не поседује осу симетрије и долази до неусклађености у остваривању водоничних веза [22, 23].



Слика 2.9. Приказ геометрије везивања амонијум- и алкиламонијум-јона са већим и мањим крунским етрима

Крунски етри се могу функционализовати са бочним низом, који садржи додатне групе за везивање госта (енгл. *pendant arm*) и тада се називају ларијатни етри (ларијати; крунски етри са привеском). Дизајнирани су као носачи за катјоне кроз липофилне мембране и поседују веће константе везивања у поређењу са регуларним крунским етрима, који се користе за мембрански транспорт, али остају кинетички лабилни (комплексирање и

декомплексирање се одвија брзо, што је важно за ефикасан транспорт), због флексибилности бочног низа. Катјон је повезан са кисеониковим атомима из крунског етра, али такође и са метокси-групама из бочног низа, који додатно стабилизује катјон енкапсулиран у макроцикличну подјединицу (схема 2.9) [24].

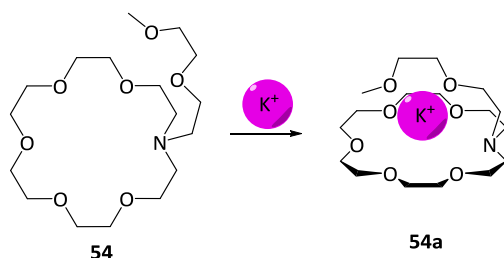
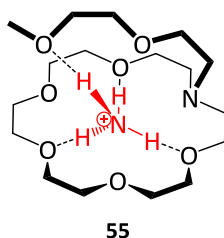


Схема 2.9. Енкапсулирање јона калијума у ларијатни етар 54

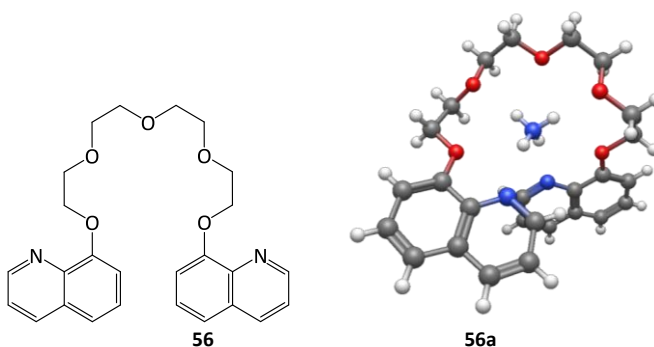
Када се катјон алкалног метала замени са амонијум-јоном, као што је описано, интеракције сада укључују и водоничну везу за разлику од много мање усмерених интеракција јона и дипола, које су присутне код јона метала. У случају ларијата, привезан бочни крак може доћи изнад макроцикличног молекула и водонично се везати са преосталим протоном, формирајући још стабилнији комплекс 55 додатним водоничним везивањем (слика 2.10). У овом комплексу постоји добра комплементарност између наизменичних атома кисеоника и NH веза амонијум-јона. Поред тога, други кисеоник у бочном етиленокси ланцу је постављен на одговарајући начин за грађење водоничне везе са четвртном NH везом, која је усмерена нормално на раван макроцикличног молекула [25].



Слика 2.10. Претпостављена геометрија ларијатног етра, који везује амонијум-јон у метанолу

Стабилност ларијатних крунских етара је разноврсна; константе везивања за катјоне алкалних и земноалкалних метала су углавном мање од оних које показују крунски етри са кисеоником, али оне су веће од константи везивања поданада и аналогних азакрунских етара. Постоје и изузеци у којима је

потврђено да нпр. амонијум-јон формира стабилнији комплекс са ацикличним аналогом 18-круна-6 етра **56** (слика 2.11), формирајући водоничне везе у тетраедарском распореду. Структура ацикличног аналога **56** и модел добијен везивањем амонијум-јона у датом аналогу **56a** на основу његове рендгенске структурне анализе приказани су на слици 2.11 [22].



Слика 2.11. Структура ацикличног аналога **56** и молекулски модел комплекса **56a** добијен на основу рендгенске структурне анализе кристала комплекса са амонијум-јоном (анјон није приказан) [22]. Атоми водоника су беле боје, атоми кисеоника су црвене, атоми угљеника сиве, а атоми азота су плаве боје. Модел је добијен коришћењем програма Avogadro2

Крунски етри се могу функционализовати са два бочна крака, у циљу формирања двоструких ларијатних етара, који су названи бибрахијални етри (енгл. *bibrachial lariat ethers*, BiBLE). Ова модификација резултира могућношћу покривања обе стране макроцикличног молекула, где доворски атоми макроцикличног молекула и бочног низа кооперативно комплексирају катјоне формирајући тродимензионалну структуру, слично као код криптанада, при чему је њихов капацитет комплексирања већи него код уобичајених азакрунских етара [26].

У раду Wang-а и сарадника, описани су бибрахијални етри **59-61**, који су добијени темплатном синтезом из 1-аминоетил-2-метоксинафталена (**57**) и дијодида **58** у присиству јона литијума, калијума и натријума (схема 2.10).

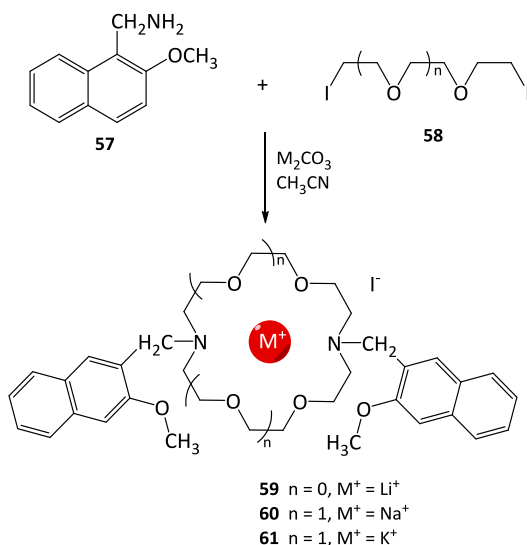
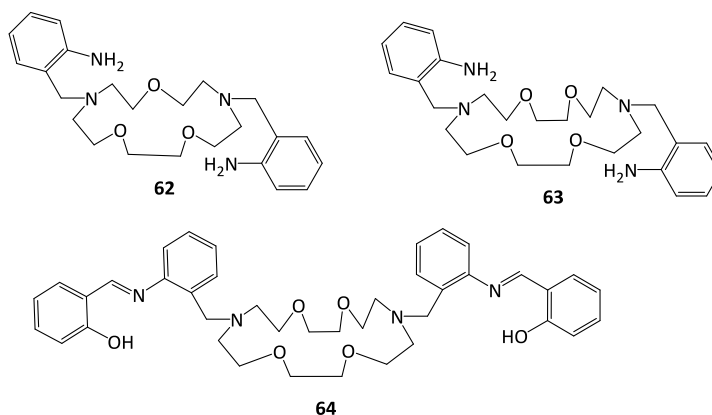


Схема 2.10. Синтеза бибрахилалних етара 59-61

У литератури су описани и бибрахилални етри **62-64**, који успешно везују јоне бакра(II) [27].

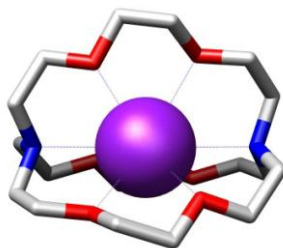
Слика 2.12. Бибрахилални етри **62-64**, који служе за везивање јона бакра(II)

2.2.2 Криптанди

Криптанди су тродимензионални домаћини који могу да енкапсулирају катјоне. Садрже доноске атоме азота, кисеоника, сумпора или друге хетероатоме, и њихова унутрашња или везивна шупљина сакривена је од спољашње солватационе љуске.

Dietrich, Lehn и *Sauvage* су 1969. године синтетисали класу молекула коју су назвали *криптандима*. То су бициклични молекули који имају облик кавеза, добијени методом великог разблаживања. Доказано је да комплексирају метале прве и друге групе Периодног система елемената са већим константама стабилности у поређењу са крунским етрима. Комплекси криптанда се називају *криптатима* [3].

Први синтетисани криптанд, [2.2.2]криптанд (**7**) (**схема 2.1**), формирао је стабилан комплекс са калијумом. Поред високе термодинамичке стабилности, овај лиганд је показао значајну селективност према катјону калијума у односу на мање (јон натријума) и веће (јон рубидијума) катјоне. Одређивањем кристалне структуре потврђено је укључивање катјона у шупљину и савршено подударане између величине катјона и шупљине (**слика 2.13**) [28].



Слика 2.13. Кристална структура криптата **7a** [29]

Најчешћи начин именовања криптанада користи означавање са бројевима у угластим заградама: [x.y.z]-криптанд, где бројеви унутар угластих заграда означавају број атома кисеоника (или других хетероатома) присутних у сваком од три моста која повезују два чворна атома азота. Подразумева се да су ланци изграђени од $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ јединица, односно да су хетероатоми раздвојени са два атома угљеника. Најпознатији криптанд је [2.2.2]-криптанд (**7**) (**схема 2.1**). Овај назив означава присуство три етарска ланца, и сваки од тих ланаца садржи два атома кисеоника између два чворна атома азота.

Велике константе стабилности су повезане са неколико фактора. Када је катјон везан у шупљини криптанда, слабо је солватисан, што доводи до позитивне ентропије. У раствору, метални катјон је окружен молекулима растварача, што чини прилично уређен систем. Везивањем, криптанд потпуно обухвата катјон, молекули растварача који су били везани за јон се ослобађају и могу слободније да се крећу у раствору. Ослобађање ових молекула растварача повећава неуређеност система, односно долази до позитивне промене

ентропије. Ентропијски повољни процеси су природно фаворизовани, па ово доприноси стабилности комплекса. Потребна је и много мања реорганизација структуре рецептора за координацију металног јона, при чему је фаворизован допринос енталпији. Мања реорганизација значи да се троши мање енергије на савијање веза или промену конформације лиганда. Пошто се не улаже много енергије у преуређивање криптанда, а истовремено се формирају снажне координационе везе између атома донора (азота и кисеоника) и металног јона, то доводи до велике, негативне промене енталпије, што је енталпијски повољан процес.

Криптанди су познати по високој селективности у везивању катјона, што произлази из њихове изражене ригидности и степена претходне уређености. За разлику од крунских етра, који често везују више врста катјона подједнако добро, криптанди су оптимизовани за одређени метални јон, при чему мањи криптанди показују већу селективност према јонима натријума. Илустративни пример је [2.2.2]криптанд (**7**), чија је шупљина слична величини шупљине 18-круна-6 етра (**25**) и такође је добар домаћин за јон калијума. Захваљујући својој тродимензионалној структури, криптанд ефикасно енкапсулира јон калијума (формирајући криптат **7a**, **схема 2.11**) и изолује га од околине, што резултира знатно вишом константом везивања од констатне везивања јона калијума са 18-круна-6 етром (**25**).

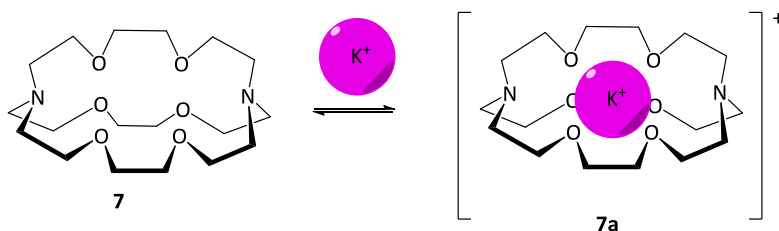
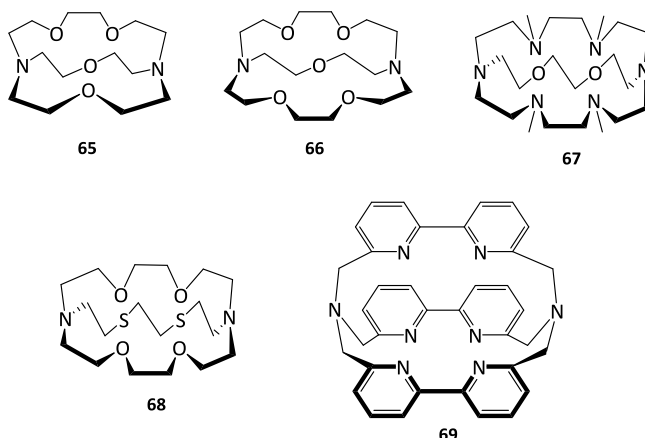


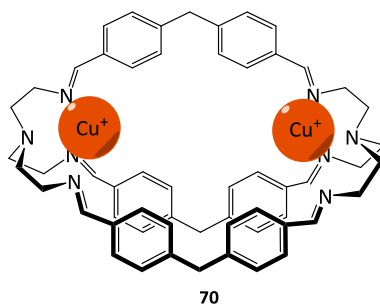
Схема 2.11. Криптанд **7** енкапсулира јон калијума

Након прве синтезе уследила је модификација величине шупљине променом дужине ланца за премештавање, што је резултирало серијом криптанада **65-69**, који су показали високу селективност комплексирања према скоро свим катјонима 1. и 2. групе Периодног система елемената. Мањи криптанди, као што су [2.1.1]криптанд (**65**) и [2.2.1]криптанд (**66**) су селективни за јоне литијума и јоне натријума (**слика 2.14**) [30].

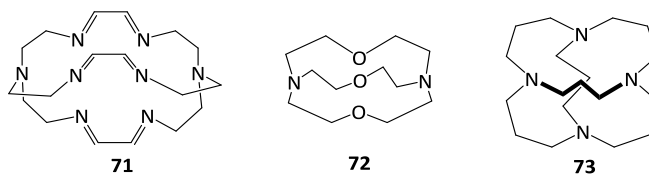


Слика 2.14. Структуре криптанада 65-69

Сложенији криптанди су дизајнирани у циљу комплексирања више од једног катјона. Да би се енкапсулирали прелазни метали, неопходно је имати лиганде са конвергентним местима везивања, који су добијени темплатном синтезом помоћу метала или су довољно флексибилни да омогуће металу да уђе у централну шупљину када се лиганд формира. Природа везивних атома директно одређује коју врсту металних јона ће криптанд везати. Кисеонични криптанди су идеални за алкалне и земноалкалне јоне, затим су сумпорни криптанди одговарајући за прелазне метале, док азакриптанди везују широк спектар јона, укључујући и неке прелазне метале и амонијум-јоне. Тако је азакриптанд у својој шупљини везао два јона бакра(I), која су тетракоординисана на сваком крају шупљине, што је потврдила и кристална структура динуклеарног бакра(I) комплекса формираног са макробицикличним хексаимином **70** (слика 2.15) [31, 32].

Слика 2.15. Структура хомодинуклеарног криптата **70**

Мали макробициклични хексаимин **71** (слика 2.16) формира динуклеарни комплекс са јонима бакра(I) у коме је растојање $\text{Cu(I)} \cdots \text{Cu(I)}$ мање у поређењу са комплексом **70**.

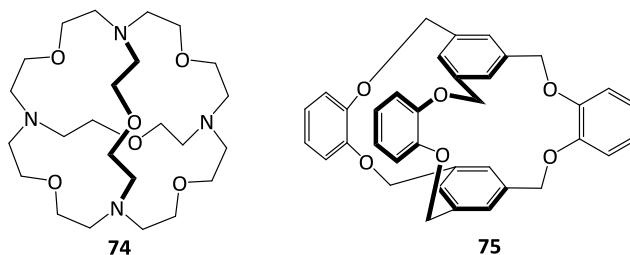


Слика 2.16. Структуре малих криптанада: хексаимински криптан **71**, [1.1.1]криптан **72** и тетраазамакротрициклични молекул **73**

Мали криптан **72** (слика 2.16) је једињење чија је синтеза била изазовна. Примећено је да овај криптан, иако се тешко добија има изузетну способност: може да формира стабилне протоноване крипате. То значи да [1.1.1]бицикл (**72**) може да веже један или чак два протона унутар своје интрамолекулске шупљине. Ова способност чини га идеалним домаћином за прихватање протона, што је значајна карактеристика за проучавање киселинско-базних ефеката и транспорта протона у веома специфичним окружењима. Макротрициклично тетрааза једињење **73** (слика 2.16) је пример друге врсте криптана, која везује протоне. За овакав тип једињења предложено је име адаманзан, а макроциклични молекули **72** и **73** су такозвани протонски сунђери [33, 34].

Када је у питању амонијум-јон, који нема сферни облик попут јона алкалних метала, уочена је слаба комплементарност са [2.2.2]криптаном (**7**), али, макротрициклични криптан **74** (слика 2.17) формира стабилан амонијум-криптан, због високог степена структурне и енергетске комплементарности. Амонијум-јон формира водоничне везе са четири атома азота, које су главе моста у овом трицикличном једињењу. Необично у вези са криптаном **74** јесте да у зависности од рН вредности и степена његовог протоновања, може да везује и неутралне молекуле попут воде или анјоне попут халогенида, због чега га *Lehn* дефинише као неку врсту молекулског камелеона [28].

Други приступ за везивање амонијум-јона поред водоничних веза ослања се на употребу катјон-π интеракција. Синтетисан је криптан **75** (слика 2.17) и проучавано је везивање амонијум-јона, где је потврђено да су бензенови прстенови постављени на одговарајућој удаљености од катјона како би се омогућиле ефикасне катјон-π интеракције [35].

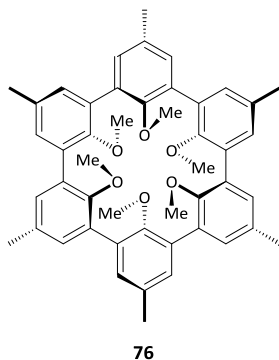


Слика 2.17. Структура тетраазахексаокса-макротрицикличног криптанда **74** и криптанда са бензеновим престеновима **75**

2.2.3 Сферанди

Сферанди су ригидни, макроциклични молекули са унапред формираном, добро дефинисаном, сферном или скоро сферном шупљином, чији су донорски атоми (најчешће атоми кисеоника) оријентисани ка унутрашњости, спремни за везивање комплементарног катјона. Његова претходна уређеност значи да захтева минималне конформационе промене приликом комплексирања, уз одговарајућу интеракцију везивних места, што резултира изузетно високим константама асоцијације и селективношћу за одговарајуће катјоне.

Сферанд **76**, приказан **слици 2.18** се може сматрати прототипом макроцикличних рецептора са крутим шупљинама, чија су места донора фиксирана у простору у односу један на други и усмерена ка унутрашњости за комплексирање са низом комплементарних гостију, који често имају сферни облик. Као последица ригидности, конформационе промене приликом формирања комплекса су минималне и претпоставља се да су круте шупљине обложене електронским паровима у некомплексираним сферандима ефективно несолватисане [36].



Слика 2.18. Структура сферанда **76**

Претходна уређеност је важна карактеристика овога типа рецептора, јер се сферанди снажно везују са комплементарним гостујућим молекулима или јонима, делимично због тога што је њихов скуп донора ваљано позициониран за комплексирање током синтезе сферанда. У овој категорији рецептора, атоми донора су оријентисани ка унутра и тако позиционирани да скоро никаква конформациона промена није неопходна за везивање за госта, што ће дати позитиван допринос ентропији за комплексирање, јер је мање конформационих промена домаћина укључено у корак комплексирања. Ово је у супротности са једноставним флексибилним макроцикличним лигандима, као што су крунски етри, где је одређени степен конформационог преуређивања скоро увек неопходан када се одговарајући гост везује. *Cram* је, као што је познато, побољшану стабилност која произлази из комплексирања домаћин-гост у таквим случајевима назвао ефектом претходне уређености.

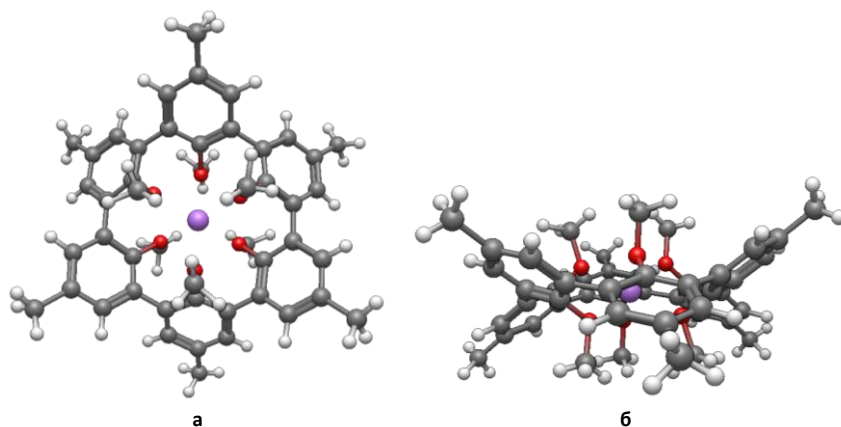
Главни циљ дизајна сферанда је максимизирање привлачних интеракција са специфичним гостом, обично металним катјоном. Атоми кисеоника (или други донорски атоми, нпр. азота) у унутрашњости сферанда имају делимично негативно наелектрисање. Када се позитивно наелектрисан метални катјон смести у шупљину, долази до снажног електростатичког привлачења између јона и дипола ових донорских атома. Сферанди су дизајнирани са прецизно димензионираним шупљином која је комплементарна величини одређеног јона. Када се јон савршено уклапа у шупљину, остварује максималан број оптималних координационих интеракција са свим донорским атомима истовремено и доводи до изузетно јаког везивања. Будући да је сферанд већ припремљен за везивање, није потребна велика енергетска промена за реорганизацију лиганда при везивању. Ово доприноси врло повољној енталпији везивања (велика, негативна ΔH), јер се енергија ослобађа формирањем веза без значајног утрошка на промену конформације домаћина.

Иако су сферанди оптимизовани за привлачне интеракције, одбојне силе су такође присутне и морају се узети у обзир приликом дизајна. У идеалном сферанду, донорски атоми су већ постављени у оптималној геометрији око централне шупљине. Оваква претходна уређеност може укључивати одређене унутрашње одбојне интеракције унутар структуре лиганда (нпр. одбијање између слободних електронских парова на суседним атомима кисеоника). Стерно одбијање може да настане између атома сферанда и превеликог гостујућег јона, када се он не може адекватно сместити у

шупљину, резултирајући смањеном стабилношћу комплекса или немогућношћу његовог формирања. Премда је примарни циљ везивање катјона, неправилна дистрибуција електронске густине или покушај везивања неадекватно наелектрисаног госта може створити електростатичко одбијање.

Cram је у свом раду на сферандима показао да се изузетно висока селективност и константе везивања постижу када се привлачне силе максимизирају, а одбојне минимизирају кроз прецизно дизајнирање шупљине и доносних места. Управо деликатна равнотежа између привлачења и потенцијалног одбијања, у комбинацији са великом претходном организацијом, даје сферандима њихову изванредну способност да селективно и снажно вежу одређене јоне.

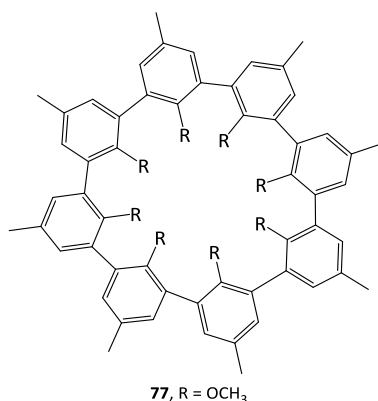
Слично као и код крунских етара, сфернад **76** показује селективност према јонима натријума и литијума, док се јон калијума не везује и зато може да се искористи за добијање чистих калијумових соли. Ови системи, очекивано, показују спору кинетику комплексирања-декомплексисања. Јасно је да постоји значајна одбојност присутна између електронегативних донора кисеоника у некомплексираним лиганду; међутим, ово се у већој или мањој мери побољшава везивањем катјонског госта. Пречник шупљине сферанда **76** лежи између пречника јона литијума и јона натријума.



Слика 2.19. Молекулски модел сферанда добијен на основу рендгенске структурне анализе кристала комплекса са јоном литијума **76a** (анјон није приказан): **а)** приказ од горе; **б)** приказ са стране [37]. Атоми угљеника су приказани у сивој боји, атоми кисеоника у црвеној, атоми водоника у белој, док је јон литијума љубичаст. Модел је добијен коришћењем програма Avogadro2

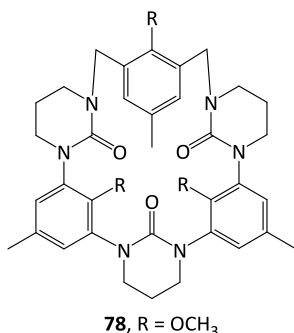
На **слици 2.19** приказана је кристална структура сферанда **76**, који је комплексирао јон литијума при чему је настао комплекс **76a**; **слика а** приказује поглед од горе, док је на **слици б** бочни приказ комплекса [37].

Повећање шупљине, очекивано доводи до тога да већи сферанд показује свој најјачи афинитет за јон цезијума, када је реч о алкалним металима. На **слици 2.20** приказана је структура октасферанда **77**, који може да веже јон цезијума [38].



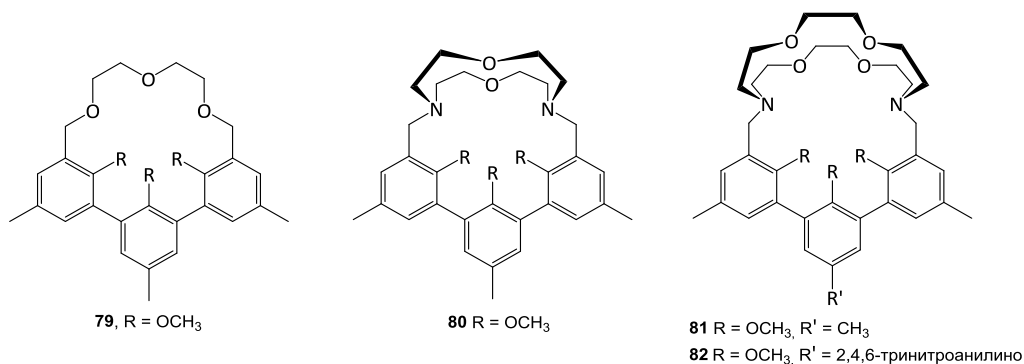
Слика 2.20. Структура октасферанда **77**

Cram-ова група је такође развила синтезе за хибридне сферанде које су укључивале макроцикличне молекуле код којих су као структурни елементи биле присутне цикличне функције урее и анизил-групе, а разлог за синтезу ових деривата је била претпоставка да ће кисеоник из уреилне-групе бити знатно бољи дозор од анизил-кисеоника. Пример оваквог рецептора дат је на **слици 2.21**, а утврђено је да су такви домаћини флексибилнији од метокси сферанада и због тога, константе везивања имају тенденцију да буду мање, док се додатна флексибилност огледа у бољем комплексирању и декомплексирању. Додатна флексибилност која произлази из укључивања уреилне-групе омогућава везивање већих катјона у поређењу са прототипом сферанда **76**. Ако се делимично умањи претходна уређеност сферанда, смањује се специфичност према госту, те је могуће комплексирање ширег спектра јона. Пошто је критеријум претходне уређености само делимично испуњен у сферанду **78**, овај лиганд се назива хемисферандом. Хемисферанд **78** везује и амонијум- и алкиламонијум-катјоне; у случају везивања *терц*-бутиламонијум-катјона, рендгенском структурном анализом је утврђено да се три амонијумова водоника водоничном везом везују за три погодно оријентисана кисеоника уреилне-групе [39, 40].



Слика 2.21. Структура хексасферанда 78

Хемисферанд се описује као макроциклични лиганд који се може замислити као половина сферанда. Док сферанд има потпуну, затворену, тродимензионалну шупљину, хемисферанд има само један, ригидни зид или формира део шупљине, док је друга страна отворена. Попут сферанда, и хемисферанд је високоорганизован и ригидан, што значи да не мора много да мења своју конформацију да би везао јон. Хемисферанди су ипак мање ригидни од сферанада због своје отворене стране, која им омогућава везивање јона не само у својој унутрашњој шупљини, већ и интеракцију са другим молекулима. Флексибилни (или полуфлексибилни) део може бити полиетарски ланац или крунска (или азакрунска) етарска јединица (слика 2.22) [41].



Слика 2.22. Структуре хемисферанада 79-82

Јасно је да је хемисферанд 79 мање претходно организован од криптахемисферанада 80-82, где природа бицикличног криптанада ограничава конформациону флексибилност, као и приступ растварачу у централну шупљину. Оба типа су мање претходно организована од сферанда 76.

Рендгенском структурном анализом комплекса **81** са јонима натријума, калијума и цезијума утврђено је да три анизинска фрагмента поседују исту претходно организовану конфигурацију, са слободним електронским паровима три метокси везујуће групе окренуте ка унутрашњости шупљине. Од јона алкалних метала, јон цезијума одговара величини шупљине и утврђено је да се снажно везује за свих девет донора у комплексу. Неусклађеност са величином шупљине се јавља за мање јоне натријума и калијума, јер се само пет донорских места везује за јон натријума. У складу са овим запажањима, показало се да је 1:1 комплекс јона цезијума са хемисферандом **81** у раствору стабилнији од његових аналога са јонима натријума и калијума.

2.2.4 Schiff-ове базе

Лиганди базирани на *Schiff*-овим базама су једна од најшире проучаваних и коришћених класа лиганада због лаких и погодних метода њихове синтезе и занимљиве координационе хемије. Азометинска функционална група, такође позната као иминска-група, поседује двоструку везу угљеник-азот ($C=N$), која је фундаментална компонента *Schiff*-ових база, док атом азота у азометинској групи може бити везан са арил- или алкил-групом. Кључно је да атом азота у овој двострукој вези није везан за атом водоника, већ је везан за две угљоводоничне групе – једну преко двоструке везе и једну директно [42].

Schiff-ова база или имин, настаје када се алдехид кондензује са амином, што резултира губитком молекула воде. Многи алифатични имини су нестабилни у условима хидролизе, а као последица тога, макроцикличне *Schiff*-ове базе се могу редукovati до одговарајућих амина. Ова редукција претвара нестабилне иминске у стабилније аминске везе унутар прстена, чинећи добијене макроцикличне молекуле много стабилнијим и мање реактивним. Ова стратегија синтезе је уобичајена у органској и супрамолекулској хемији, јер омогућава приступ комплексним макроцикличним аминима који би се тешко синтетисали директним путем. Многи арил-имини, насупрот, стабилни су због делокализације π -електрона. Имински атом азота има слободан електронски пар који може донирати металном центру и стога се ова класа молекула домаћина у великој мери користи у везивању катјона. Пошто је формирање имина реверзибилно, макроцикличне структуре базирани на *Schiff*-овим базама углавном настају термодинамичком темплатном кондензацијом уз присуство соли метала, као на пример макроциклични молекули **28** и **29** (схема 2.6, поглавље 2.2.1) и ларијатна *Schiff*-ова база **84** (схема 2.12).

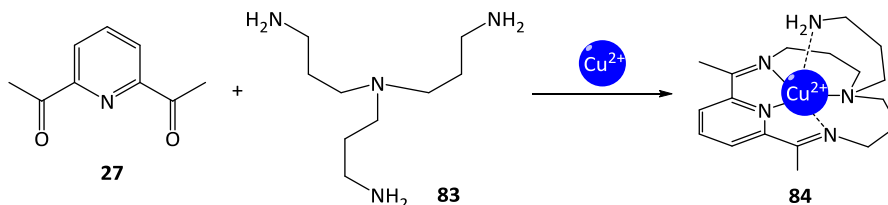


Схема 2.12. Формирање ларијатне *Schiff*-ове базе **84**

Сален **87** се добија кондензовањем етилендиамина (**85**) и салицилалдехида (**86**) у односу 1:2. Додатком ацетата двовалентног металног јона долази до координације две фенолне хидроксилне групе лиганда **87** са металним јоном, а ацетатни јони тада апстрахују протоне са сада киселије хидроксилне групе, при чему се формира неутрални комплекс са јоном метала **87a** (схема 2.13). Комплекс је снажно стабилизован хелатним ефектом [42-44].

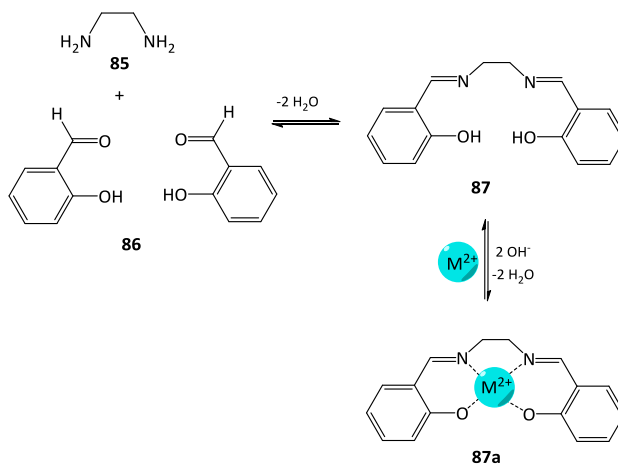
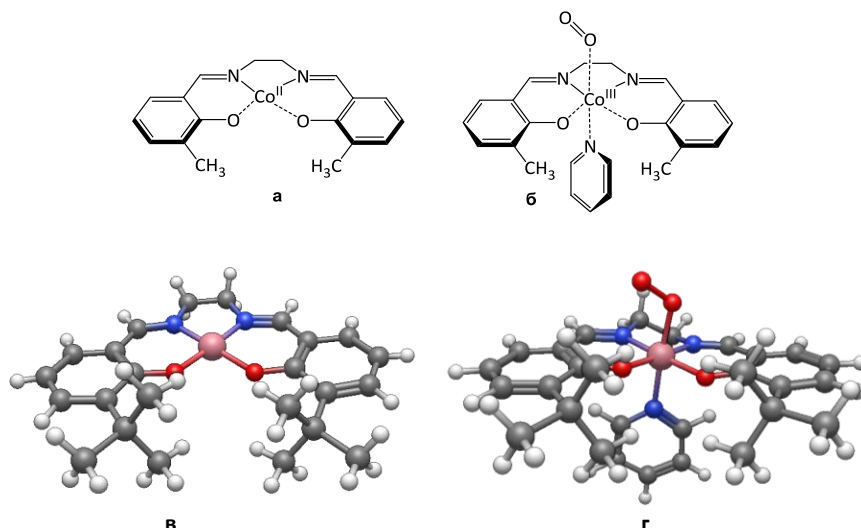


Схема 2.13. Синтеза салена **87** кондензовањем два еквивалента салицилалдехида (**86**) са етилендиамином (**85**) и добијање комплекса са јонима метала **87a**

Кобалт(II) комплекси деривата салена су били први синтетички комплекси способни да реверзибилно апсорбују и ослобађају кисеоник, чиме се понашају као природни носачи кисеоника. **Слика 2.23** приказује структуре и кристалне структуре комплекса кобалта(II) салена и његовог оксигенованог облика.



Слика 2.23. Структуре комплекса **87a** (**а**) и његовог оксигенованог облика (**б**).

Молекулски модел добијен на основу рендгенске структурне анализе кристала комплекса **87a** (анјон није приказан) (**в**), као и његов диоксиговани адукт са пиридином (**г**) [44]. Модел је добијен коришћењем програма Avogadro2. Јони кобалта су приказани у ружичастој боји, атоми угљеника у сивој, атоми водоника у белој боји, атоми кисеоника у црвеној, док су атоми азота у плавој боји

Реакцијом различитих диаминских и салицилалдехидних добијени су одговарајући салени, који у својој структури садрже скуп донаора два атома азота и два атома кисеоника **88-90** (схема 2.14), погодни за кооперативне системе мултиметалног комплексирања, који могу да формирају одличне металодомашине за различите госте. Метал у саленским комплексима је интегрални део структуре који јој даје стабилност и функционалност, омогућавајући да делује као ефикасан металодомашин за друге госте. Метални јони се координирају са доносним атомима азота и кисеоника из салена, што помаже у очувању лиганда у специфичној, често ригидној конформацији. Метални јон усмерава доносне атоме и одржава тродимензионални облик металодомашина. Без метала, сален би био много флексибилнији и не би формирао дефинисану шупљину или активно место погодно за даље везивање гостију. Када метални јон заузме своје место у салену, формира се и активно место. Ово активно место има специфична електронска и стерна својства која омогућавају даљу интеракцију са другим гостима. Затим, метални јони често имају слободне координационе позиције или специфичне редокс-потенцијале који им омогућавају везивање и активирање супстрата у каталитичким реакцијама, препознавање и везивање

специфичних јона или молекула или пренос електрона у биохемијским процесима. Метални јон, не само да стабилизује структуру већ и диктира реактивност и селективност целог металодомаћина према другим молекулима [45].

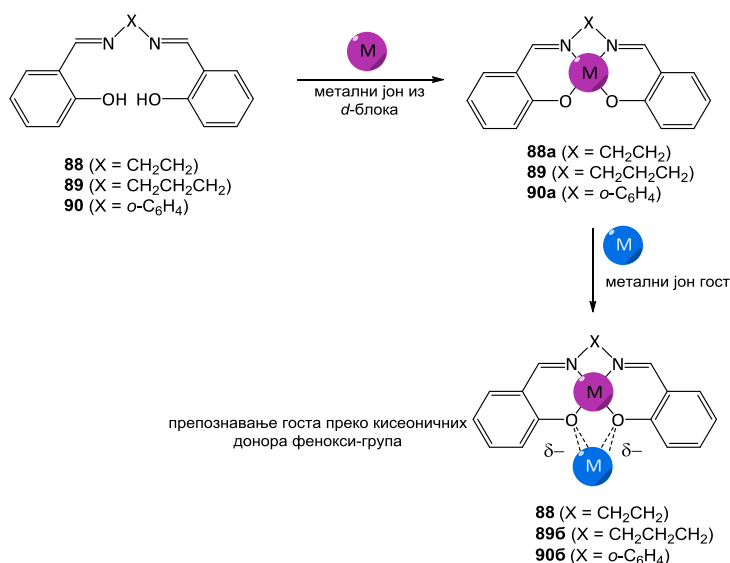


Схема 2.14. Пример мултиметалног комплексирања помоћу лиганда *Schiff*-ових база саленовог типа

Слични макроциклични молекули, базирани на *Schiff*-овим базама синтетисани из 2,6-диформилфенола и погодних диамини, представљају лиганде за формирање различитих хомо и хетеродинуклеарних комплекса. Ови комплекси су функционализовани на одговарајући начин да би се побољшало њихово молекулско препознавање и домаћин-гост својства.

Серија лиганата **93a-95a** (схема 2.15) је функционализована тако да поседује циклични полиетарски део како би препознала и прихватила госте. Величина шупљине у коју се везује гост или места за препознавање у макроцикличном лиганду зависе од природе металног катјона који се користи током синтезе шаблона. У хетеродинуклеарним комплексима, меки *d*-блок прелазних метала (никл(II), бакар(II), цинк(II), итд) и тврди катјон, као што је јон баријума, могу бити везани за доворске атоме азота и кисеоника и крунски етар.

Синтеза макроцикличних лиганата, **93a-95a**, потпомогнута је јоном баријума као шаблоном, као што је илустровано на **схеми 2.15**. Макроциклични домаћин **93a-95a** који садржи баријум, може имати празно место погодено за

везивање других катјона као што су прелазни метали *d*-блока, при чему се формирају хетеродинуклеарни комплекси домаћин-гост, као што су **93б-95б**. Након уклањања темплатног јона баријума, ови домаћин-гост комплекси ће формирати макроцикличне молекуле **93в-95в** са празном шупљином коју образује подјединица крунског етра, која се може даље користити за везивање других погодних катјонских гостију.

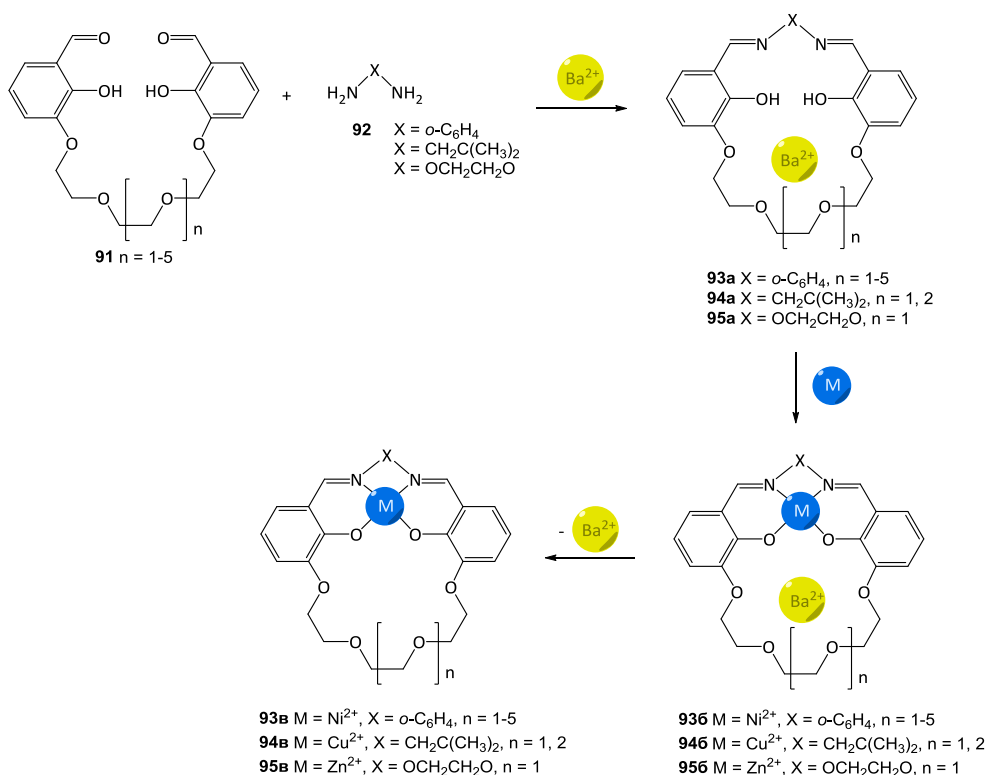
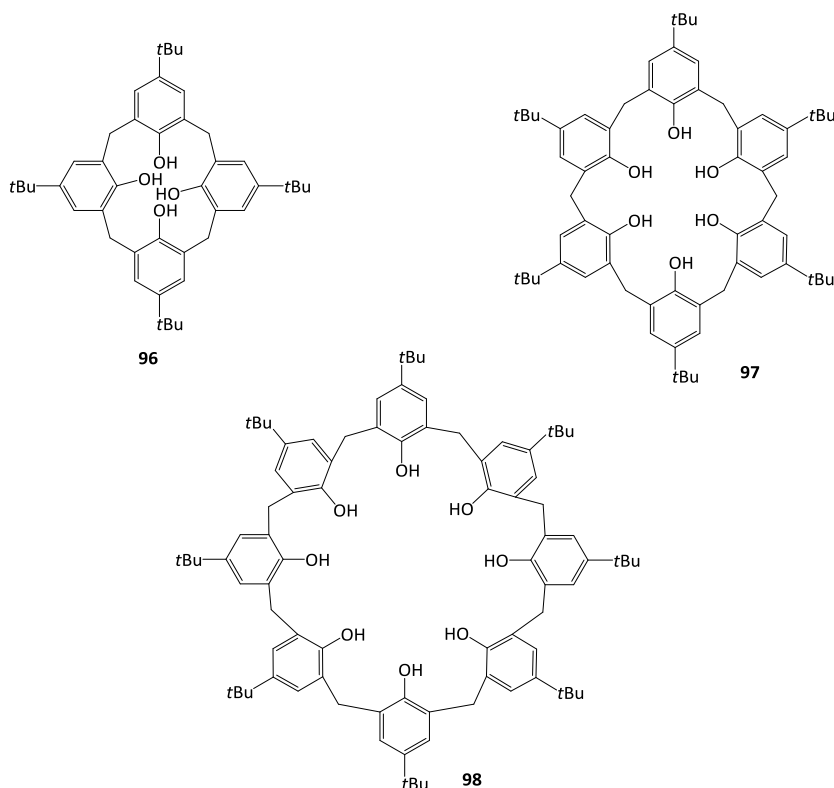


Схема 2.15. Синтеза макроцикличних молекула **93а-95а** базираних на салену, добијених помоћу темплата јона баријума, који су погодни домаћини за комплексирање јона никла, бакра и цинка (**93в-95в**)

2.2.5 Каликсарени

Каликс[*n*]арени су макроциклични олигомери који се састоје од фенолних подјединица међусобно повезаних метиленим мостовима. Број фенолних подјединица (*n*) у каликсарену може бити од 4 па чак до 20, међутим најчешћи су тетрамери (**96**), хексамери (**97**) и октамери (**98**) (слика 2.24) [46].



Слика 2.24. Структуре најчешћих каликсарена

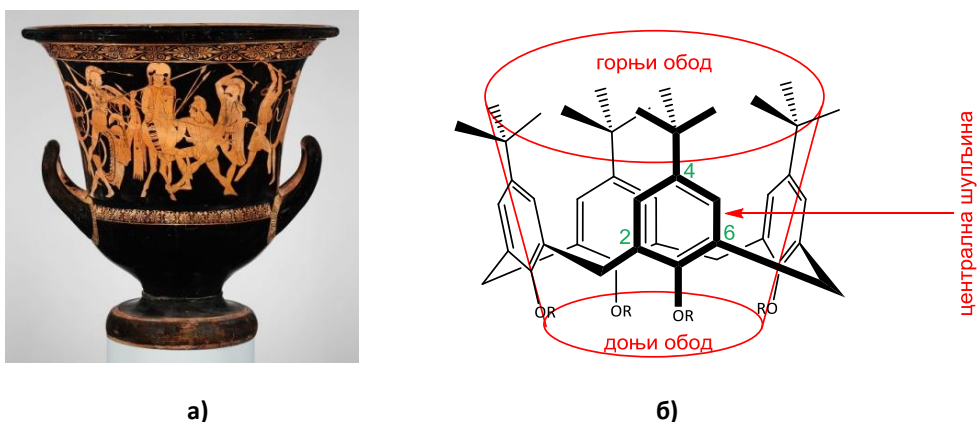
Историја каликсарена, ових задивљујућих молекула у облику пехара, протеже се од раних, непрепознатих експеримената до њиховог данашњег статуса као есенцијалних алата у супрамолекулској хемији. Анализа почиње у 19. веку са истраживањима немачког хемичара *Adolfa von Baeyer*-а. Истражујући кондензацију фенола са формалдехидом (реакцију катализовану базом), приметио је формирање смоластих, нерастворљивих производа. Иако је његов рад био фундаменталан за развој, *Baeyer* у то време није могао да препозна цикличну природу продукта.

Почетком 20. века, комерцијализација фенолне смоле бакелит (која је настала управо из ове врсте кондензације) подстакла је шира истраживања ових полимерних једињења. Хемијска индустрија је била заинтересована за њихова својства, али је разумевање њихове прецизне молекулске структуре и даље било ограничено.

Прави напредак у разумевању структуре десио се четрдесетих година 20. века. Радови *Niedler*-а и *Vogel*-а из 1940, а затим и *Zinke*-а и *Zieglera*-а из 1942.

године били су кључни. Они су своје студије фокусирали на кондензацију *пара*-супституисаних фенола, код којих је *пара*-позиција блокирана, што спречава стварање линеарних полимера. Ова модификација је омогућила формирање и изолацију дискретних, цикличних молекула. Управо су они предложили постојање цикличне тетрамерне структуре, али концепт и значај ових једињења нису били широко препознати нити су им дати специфични називи.

Тек у каснијим годинама 20. века, рад *Gutsche*-а донео је коначну потврду. Он је систематски проучавао синтезу и карактеризацију ових цикличних олигомера, потврђујући постојање цикличних једињења различитих величина, која се састоје од 4, 6 или 8 (или чак више) фенолних јединица, а 1978. године први пут је употребио и формализовао назив *каликсарен*. Име је изабрано због сличности између облика каликсарена и неке врсте грчке вазе зване *calyx-krater*, док се суфикс *арен* односи на ароматичне градивне блокове (слика 2.25) [47].

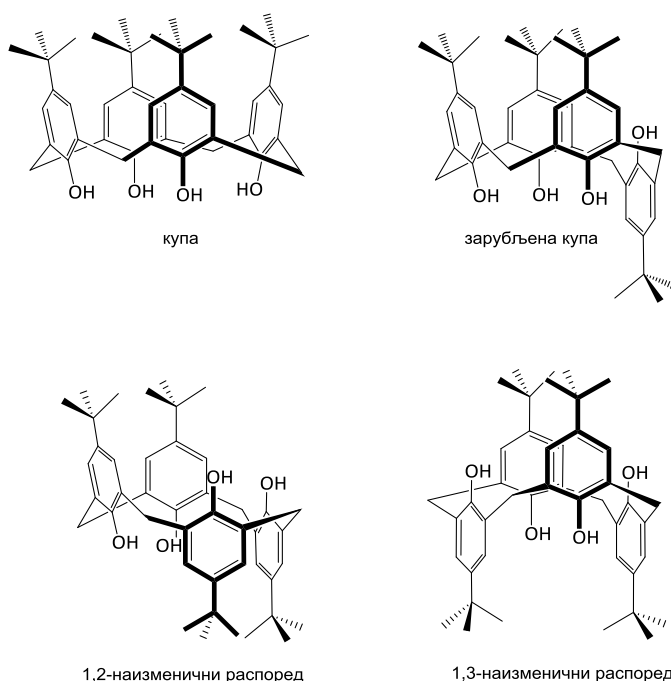


Слика 2.25. Приказ грчке вазе (а) и поређење са општом структуром каликсарена; дефинисање централне шупљине, горњег и доњег обода (б)

Тако је уведена и прецизна номенклатура „каликс[*n*]арен“, где „*n*“ представља број фенолних јединица које чине макроциклични молекул. На пример, каликс[4]арен има четири фенолне јединице у прстену. Од овог момента, са јасном номенклатуром и потврђеном структуром, истраживање каликсарена доживело је експанзију. Препознат је њихов потенцијал као свестраних домаћина у супрамолекулској хемији, способних да селективно вежу различите гостујуће молекуле. Њихова способност да се модификују на

горњем и доњем ободу отворила је врата за безбројне примене у сензорима, екстракцији, катализи и медицини.

Највише је проучаван каликс[4]арен (**96**), који се састоји од четири фенолне јединице повезане метиленским мостовима на 2,6-положајима, које формирају централну шупљину са такозваним горњим и доњим ободом са обе стране централног прстена (**слика 2.25**). У положај 4 горњег обода или руба могу се увести различите функционалне групе, док се фенолне хидроксилне групе доњег обода такође могу функционализовати. За већину каликсарена комплетна номенклатура садржи префикс, који означава супституенте горњег обода, а затим каликс[*n*]арен, као на пример *пара-терц-бутил*каликс[4]арен (**96**). Суфикс, који означава доњи обод се такође може додати.



Слика 2.26. Приказ четири главне конформације каликсарена **96**

Основни, несупститисани каликсарени су флексибилни током синтезе на високој температури, а слободна ротација око неких веза је могућа; ипак одређене конформере је могуће добити хлађењем или смрзавањем. Ово је важно током модификација каликс[4]арена, који су најригиднији, јер постоје четири конформације које је тешко превести из једне у другу и које могу

постати „закључане“ ако су супституенти додати у доњи обод, чак и ако се загревају на високим температурама: (i) ако су сва четири супституента горњег обода у истој оријентацији, тада се добија конформација купе и (ii) ако је једна фенолна група обрнута у односу на остале добијен је делимични конусни конформер - зарубљена купа. Такође, постоје две могућности када су два фенолна прстена обрнута: (iii) 1,2-наизменични и (iv) 1,3-наизменични распоред. Све четири конформације су приказане на **слици 2.26**.

Каликс[4]арени са слободним хидроксилним групама на доњем ободу обично су конформационо мобилни на собној температури. Јаке интрамолекулске водоничне везе између хидроксилних група стабилизују конформацију купе као најдоминантнију у равнотежи.

Већи каликсарени (нпр. каликс[5]арени, каликс[6]арени, каликс[8]арени) су флексибилнији. Како се број фенолних јединица повећава, повећава се и конформациона мобилност, чак и на нижим температурама. Неки већи каликсарени могу бити конформационо флексибилни чак и на ниским температурама (испод 0° C), док други могу имати више могућих конформација, што отежава њихову изолацију.

Ако се хидроксилне групе замене волуминозним супституентима, ротација фенолних јединица је отежана. То повећава баријере за превођење једне конформације у другу и успостављање равнотеже може захтевати значајно повишене температуре (често 80-150° C, а понекад и више), док се на собној температури конформације могу сматрати „замрзнутима“ (кинетички стабилним, али не у равнотежи). У зависности од величине и природе супституената, одређена конформација може постати термодинамички стабилнија од конформације купе.

Супституенти на горњем ободу такође утичу на расподелу конформера, али обично у мањој мери него они на доњем ободу. Волуминозни супституенти на горњем ободу могу допринети стабилизацији одређене конформације (често купе) због стерних интеракција.

Када се успостави термодинамичка равнотежа, дистрибуција конформера зависи од њихове релативне термодинамичке стабилности (тј. њихове слободне енергије) на датој температури. Најстабилнија конформација биће најзаступљенија. Код незаштићених каликс[4]арена конформација купе је обично термодинамички најстабилнија и доминира у равнотежи на собној

температури и вишим температурама. Код функционализованих каликс[4]арена на доњем ободу често је циљ да се молекул „закључа“ у жељену конформацију, што се постиже одабиром одговарајућих супституената. Велике алкил-групе, нпр. на доњем ободу могу блокирати ротацију и фаворизовати 1,3-наизменичну конформацију. Температура потребна за успостављање равнотеже (тј. за прелазак преко енергетске баријере) може бити много виша од собне, понекад и изнад 100° C.

Уобичајена синтеза *пара-терц*-бутилкаликс[4]арена (**96**) приказана је на **схеми 2.16**. Ова метода захтева припрему прекурсора топљењем *пара-терц*-бутилфенола (**99**) у присуству формалдехида у базним условима, а затим растварањем у дифенил-етру. Реакциона смеша се даље загрева у атмосфери азота да би дошло до пироллизе прекурсора и производ се изолује таложењем из етил-ацетата. Сматра се да механизам по којем настају каликс[4]арени укључује иницијално формирање каликса[8]арена, који интрамолекулским премештањем буде подељен на два дела [48].

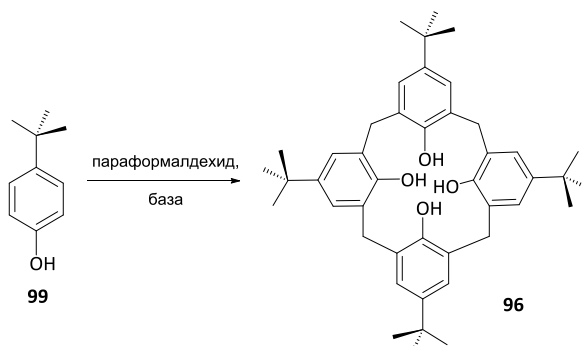
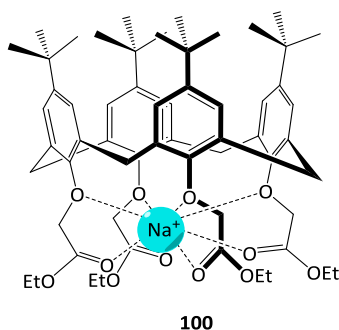


Схема 2.16. Синтеза *пара-терц*-бутилкаликс[4]арена (**96**)

Пара-терц-бутилкаликс[4]арен (**96**) има добро дефинисану шупљину, али садржи волуминозне *терц*-бутил-групе на горњем ободу и ограничени потенцијал да се даље функционализују фенолне групе доњег обода. Једињење је нерастворно у води, што је недостатак ако се користи у биолошком контексту. Функционализацијом и горњег и доњег обода могу да се побољшају својства, међутим, код функционализације је важно да каликсарен задржи конформацију купе. *пара-терц*-Бутилкаликс[4]арен (**96**) егзистира у конформацији купе, која је стабилизована водоничним везама између хидроксилних група на доњем ободу. Депротоновани каликсарени могу везивати катјоне алкалних метала у доњем ободу и могу послужити као носачи транспортујући ове госте кроз моделе мембрана.

Функционализацијом доњег обода настаје тетраестарски макроциклични молекул **100**, који је селективан за јоне натријума (слика 2.27). Јон натријума се координише са осам кисеоникових атома, који за разлику од крунских етара, нису део макроцикличног молекула већ су везани за њега.



Слика 2.27. Структура комплекса тетраестарског каликсарена са јоном натријума

Другачијом функционализацијом доњег обода се добија конусни *терц*-бутилкаликс[4]арентетра(*N,N*-диетилацетамид) (**101**), као што је приказано на схеми 2.17.

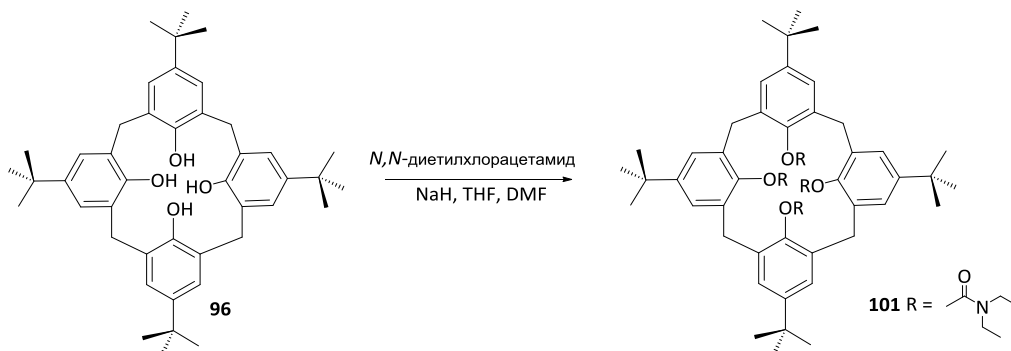


Схема 2.17. Синтеза *терц*-бутилкаликс[4]арентетра(*N,N*-диетилацетамид)а (**101**)

Функционализација доњег обода каликс[4]арена са *N,N*-диетилацетамидним групама, од великог је значаја из више разлога који утичу на својства и примену добијеног молекула. У овом случају, ацетамидне групе уводе атоме кисеоника (из карбонилне групе) и азота (из амида) као потенцијалне доноре електронских парова. Функционализација доњег обода, посебно са волуминозним групама може закључати молекул у специфичну конформацију, у овом случају конформацију купе, која је често најпожељнија за дизајн домаћина, јер ствара добро дефинисану шупљину са оријентисаним

донорским атомима, што је кључно за селективно молекулско препознавање и везивање. Комбинација специфичних донорских атома и закључане конформације купе доводи до високе селективности према одређеним гостима. Величина и облик новоформиране везивне шупљине, заједно са распоредом донорских атома, омогућавају везивање само оних гостију који се савршено уклапају. Увођење диетилацетамидних група мења поларност и липофилност молекула, што утиче на његову растворљивост у различитим растварачима (нпр. органским растварачима за екстракцију).

Једини начин за функционализацију горњег обода *пара-терц-бутил*каликс[4]арена је уклањање *терц-бутил*-група и њихова замена кориснијим супституентом. Деалкиловање укључује употребу алуминијум(III)-хлорида и фенола. То је *Friedel-Crafts*-ова реакција где је *терц-бутил* група везана за бензен или фенол каликсарена. Реакција представља уклањање алкил-групе, где се *терц-бутил*-група уклања са ароматичног прстена каликсарена и везује за акцептор, који је често други ароматични молекул. Реакција се обично изводи у присуству *Lewis*-ове киселине на повишеним температурама. Ова „ретро-*Friedel-Crafts*-ова” реакција је ефикасна метода помоћу које се уклањају нежељене алкил-групе из каликс[4]арена, као што је приказано на **схеми 2.18**.

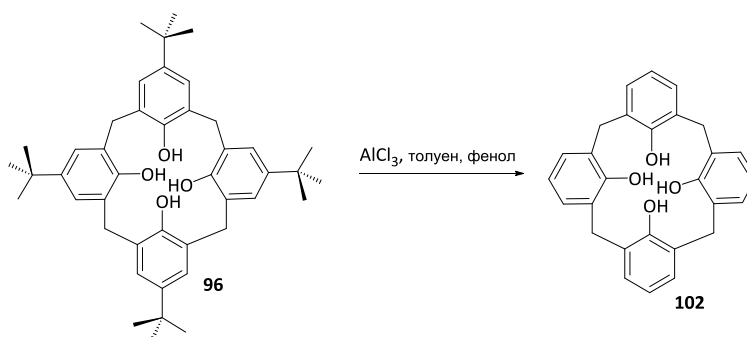


Схема 2.18. Реакција уклањања *терц-бутил*-група каликсарена

Даље се каликс[4]арени могу функционализовати на више начина, добро познатом хемијом фенола. Могуће је заштитити фенолне хидроксилне групе доњег обода, као увод у даљу функционализацију као што је везивање пептида или третирање нитратном киселином да би се добили *пара*-нитродеривати. Без потребе за заштитом фенолних група доњег обода постоји могућност сулфонована, при чему настаје *пара*-сулфонатокаликс[4]аренски

дериват **103** илустрован на **схеми 2.19**, који има бољу растворљивост у води и способност везивања гостију преко кисеоникових атома оба обода.

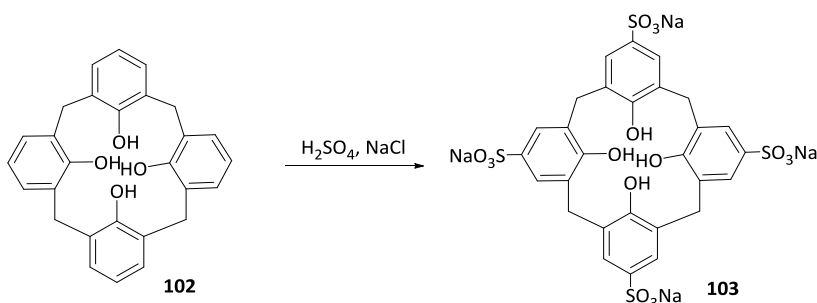
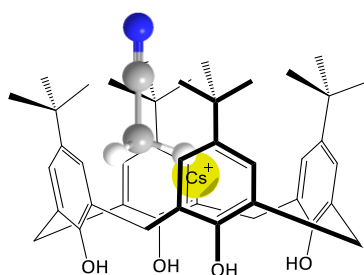


Схема 2.19. Функционализација горњег обода калисарена

Ароматичне шупљине у каликсаренима могу да вежу госте и успостављањем π -катјон интеракција, као што је дато на примеру цезијума и *пара-терц-бутил*каликс[4]арена (**слика 2.28**), где је додатно везан и молекул ацетонитрила.



Слика 2.28. Структура комплекса **96a**

Уколико се два каликсарена повежу етиленским мостовима, добија се бис(каликсарен)ска цев **104**, која селективно везује јоне калијума и представља модел-систем јонских канала, који служе за транспорт јона кроз мембрану. Транспорт јона калијума до центра шупљине каликсаренске цеви се дешава у два корака, као што је приказано на **схеми 2.20**.

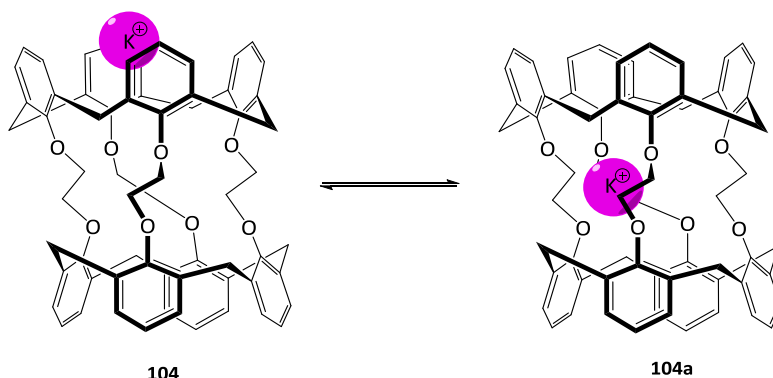


Схема 2.20. Бис(каликсарен)ска цев

2.3 Везивање анјона

У поређењу са катјон-координативном хемијом, идеја конструисања домаћина, који би специфично везивао госта који је негативно наелектрисан је новијег датума, а значај анјона је препознат и дизајнирање комплекса за њихово везивање је атрактивна област истраживања.

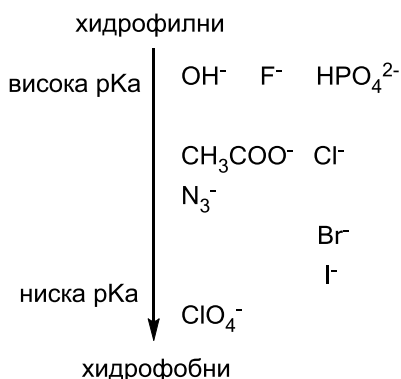
Један од проблема са којима се сусрећу хемичари у дизајну и синтези анјонских домаћина јесте постизање селективности. Фактори као што су величина и топологија анјона, густина наелектрисања, својства донора и акцептора водоничних веза и чињенице да се анјони понашају као *Lewis*-ове базе морају се узети у обзир и та својства се често теже дефинишу него у аналогним примерима у комплексирању катјона.

Описани су неки од фактора које треба сагледати, приликом дизајнирања одговарајућих рецептора за анјоне:

- **Наелектрисање:** негативно наелектрисање анјона је његово главно својство и због тога електростатичке интеракције играју важну улогу у везивању анјона и већина рецептора их користи.
- **Димензије:** већина анјона је већа у поређењу са катјонима истог наелектрисања и зато је за препознавање важно да шупљина рецептора буде одговарајуће величине.
- **pH Вредност:** за разлику од металних катјона, већина анјона егзистира само изнад одговарајуће pH вредности. На нижим pH вредностима се

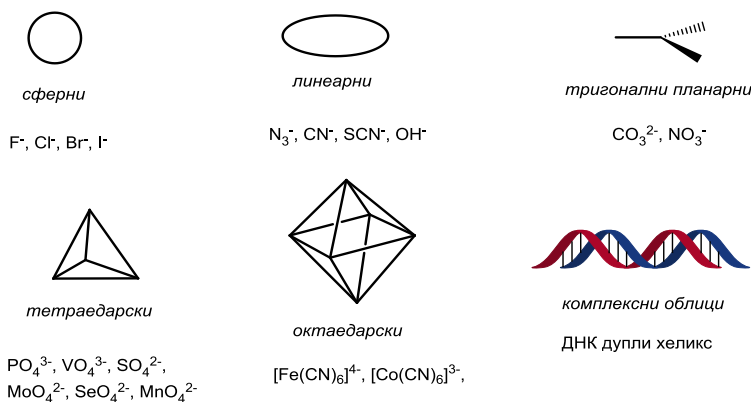
протонују и губе негативно наелектрисање. Ово је нарочито важно уколико се препознавање анјона ради у воденој средини.

- **Солватација:** солватација анјона зависи од претходна три фактора и има важну улогу у контролисању селективности везивања. Степен солватације је представљен *Hofmeister*-овом серијом, која класификује анјоне према липофилности у којој се уочава повећање хидрофобности (**слика 2.29**). Уколико је везивно место домаћина за анјоне хидрофобно, растварач не може да уђе у шупљину, тада се мање хидратисани анјони јаче везују. У шупљини у коју је могућ улазак поларних растварача, више хидратисани анјони се чешће јаче везују.



Слика 2.29. *Hofmeister*-ов редослед анјона прем липофилности

- **Геометрија:** анјони могу имати разноврсну геометрију и зато су изазов за дизајнирање рецептора са комплементарним везивним местом (**слика 2.30**) [49].



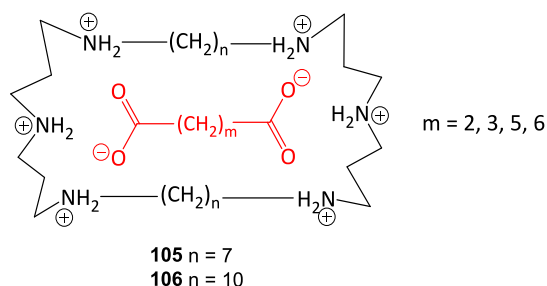
Слика 2.30. Геометријска разноврсност анјона

Анјони, хемијски, имају врло разноврсну улогу, као на пример катализатори или базе. Рецептор, који би везао анјон може да промени његову реактивност или да учествује у уклањању анјона из смеше. Познато је да многи анјони загађују животну средину. Тако нитрати из ђубрива из земљишта доспевају у водену средину, где долази до еутрофикације (прекомерни раст биљака или алги), која утиче на животни циклус у воденој средини. Пертехнетатни анјон (TcO_4^-) је токсичан, као и разни радиоактивни нуспроизводи, који настају у нуклеарним електранама. Такви анјони се селективним везивањем и екстракцијом могу ефикасно уклонити. Биолошки, познато је да је 70% супстрата ензима негативно наелектрисано. Аденозин-трифосфат (АТП) је тетраанјон на физиолошкој рН вредности, док је ДНК полианјон, који садржи шећерне компоненте повезане фосфодиестарским везама. Препознавање анјона у биолошким системима је врло софистицирано, јер, ћелија мора да направи разлику између сличних јона, као што су селенат, сулфат или молибдат (SeO_4^{2-} , SO_4^{2-} и MoO_4^{2-}). Нуклеотиди који садрже радиоактивни фосфор-32 су се врло дуго користили за праћење реакција у биолошким системима. Анјони у медицини имају значајну улогу, као на пример код генетски наследне цистичне фиброзе, која је последица проблема у регулацији транспорта хлоридних јона кроз мембране.

2.3.1 Везивање анјона електростатичким интеракцијама

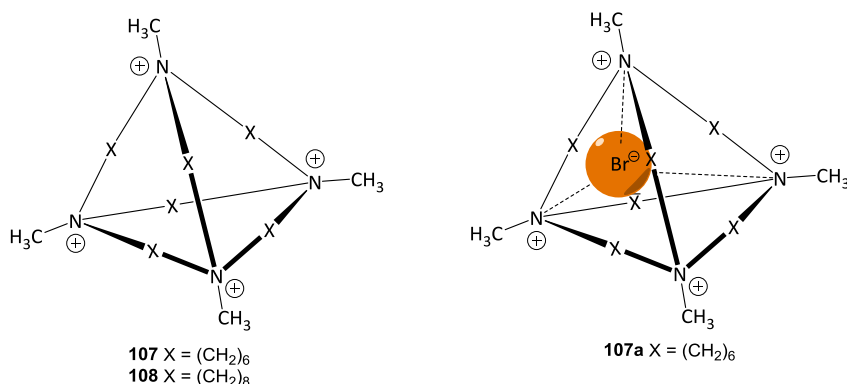
Најједноставнији начин за везивање анјона и позитивно наелектрисаног домаћина јесте успостављање привлачних електростатичких интеракција између супротно наелектрисаних јона. Дизајнирање рецептора који садрже више позитивно наелектрисаних група у везивном месту није нимало лак задатак, јер долази до њиховог одбијања и зато су оне често део неког ригидног цикличног система.

Lehn и сарадници су развили велики број полиамонијумских рецептора, укључујући макроцикличне молекуле, где је у води уочено оптимално везивање дианјона дикарбоксилних киселина комплементарне величине дужини рецептора. Тако протоновани амонијумови макроциклични молекули **105** и **106** могу разликовати дикарбоксилатне јоне на основу њихове величине. Рецептор **105** јаче везује карбоксилате краћег ланца ($m = 2, 3$), док **106** првенствено везује оне са дужим алкил-ланцима ($m = 5, 6$) (слика 2.31) [50, 51].



Слика 2.31. Структура рецептора **105** и **106** са инкорпорираним дикарбоксилатом

Schmidtchen је са сарадницима, синтетисао иновативне домаћине који у структури садрже кватернерне амонијум-јоне као структурне елементе, који могу да вежу халогениде унутар своје кавезасте структуре (**слика 2.32**). Тако рецептор **107** везује бромидне јоне јаче од рецептора **108**, јер мањи дијаметар његове шупљине доводи до бољег везивања. Бромидни јон се јаче везује у поређењу са хлоридним, јер се стерно боље уклапа (**107а**, **слика 2.32**), али већи домаћин формира јаче комплексе са већим јодидним јоном, што је добар пример за селективност на основу величине [52].

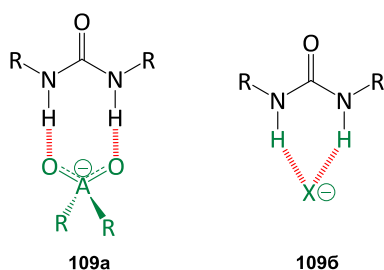


Слика 2.32. Структуре рецептора са електрон-дефицирним шупљинама **107** и **108**, као и приказ рецептора са везаним бромидним јоном **107а**

2.3.2 Везивање анјона водоничним везама

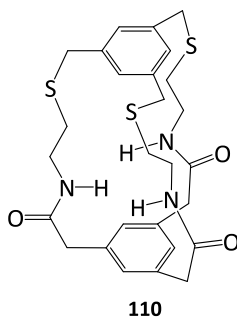
Сваки анјон се може разматрати као дозор електронског пара и тиме ће интераговати са одговарајућим акцептором. Најједноставнији акцептор је електропозитивни водоников атом, који је везан за електронегативнији атом, а који може да формира водоничне везе. Амидне групе из уреје су нарочито ефектне као елемент за везивање анјона водоничним везама у неутралним рецепторима. Амидни водоникови атоми су бидентатно оријентисани, што је погодно за формирање водоничних веза са комплементарним

карбоксилатним или фосфатним анјоном. Деривати уреје, са својом уреилном функционалном групом, делују као донори две паралелне водоничне везе. Омогућавају везивање два атома кисеоника оксо-анјона, попут карбоксилатног или фосфатног, формирајући осмочлани прстен (**109a**, **слика 2.33**). Ови деривати могу доносити и водоничне везе сферном анјону, као што је приказано у структури **109b** (**слика 2.33**) [53].



Слика 2.33. Пример једноставних рецептора на бази уреје

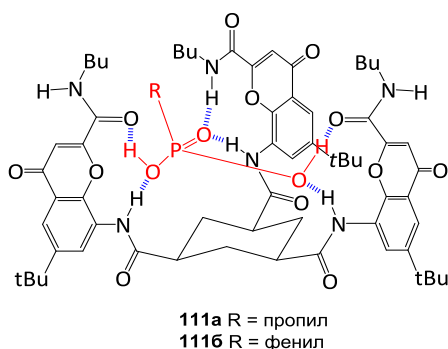
Рецептор **110** (**слика 2.34**) је први домаћин, који је свој супстрат препознавао само преко водоничних веза и код њега су три амидна протона оријентисана ка унутрашњости шупљине. Овај домаћин може да веже флуоридни анјон [54].



Слика 2.34. Структура рецептора на бази уреје

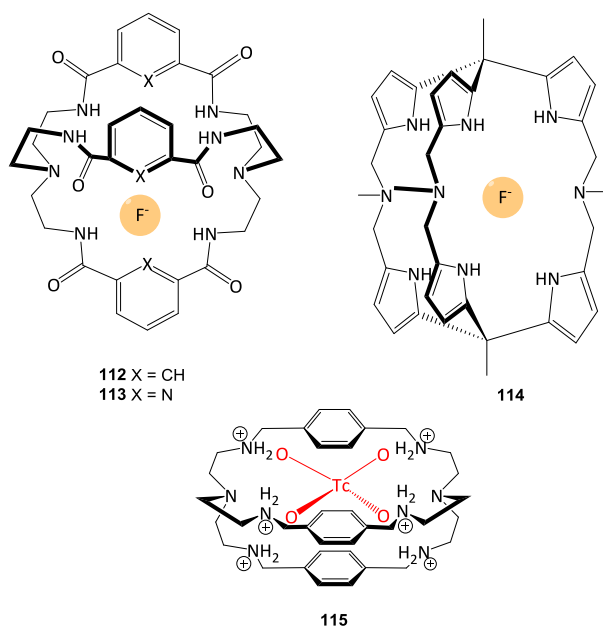
Усмереност водоничних веза омогућава дизајнирање рецептора са специфичним обликом, који могу да разликују анјоне разне геометрије или који имају различите углове за водонично везивање. Триподни рецептори су међу најважнијим, код којих постоји оријентација акцептора водоничних веза комплементарна са алкилфосфонатним анјонима (**слика 2.35**). Рецептор **111** везује пропил- или фенилфосфонску киселину јаким везама, чак и у конкуритивној средини као што је метанол, који може да буде и донор и

акцептор водоничне везе. На овом примеру је илустрован принцип комплементарног стерног уклапања [55].



Слика 2.35. Претпостављена структура комплекса **111a** и **1116**

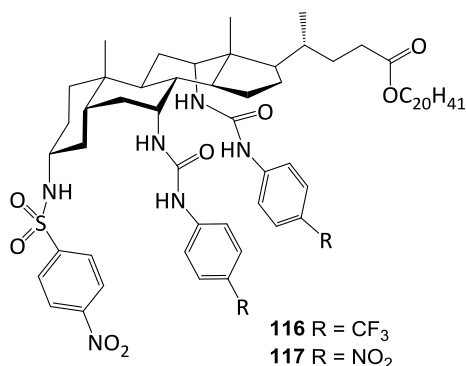
Неутрални криптанди, добијени реакцијом трис(2-аминоетил)аминa („трена“), са изофталонил-дихлоридом **112** и **113**, као и полипиролни криптанд **114** могу да вежу флуоридни јон. Селективно препознавање радиоактивног загађивача пертехнетатног јона ($^{99}\text{TcO}_4^-$) протонизованим криптаном **115** у киселој средини, било је значајно достигнуће у овој области (слика 2.36) [56-58].



Слика 2.36. Структуре бициклических рецептора

Циклохексанска платформа као мотив у рецептору **111** налази се и у холаподама, као што су **116** и **117**, које су базиране на холној киселини (слика

2.37). Ови домаћини имају бројне предности, које их чине изузетно моћним агенсима за хелирање анјона. Низ од пет киселих NH протона, који подсећају на трис(2-амино-етиламин) се одржава у претходно организованом конформацији крутог скелета деривата холне киселине, погодној за везивање анјона. Додавање јаких електрон-акцептора, као што су трифлуорметил- (CF_3^-) и нитро-група (NO_2^-) повећава киселост водоникових протона урее и сулфонамидне групе, што резултира повећањем константи везивања хлорида и бромидна изнад десет милиона у смеши хлороформ/вода [59].



Слика 2.37. Структуре стероидних анјонских рецептора

Иако су индоли, карбазоли и индолкарбазоли изванредни донори водоничних веза, дуго су били недовољно проучавани као потенцијалне компоненте анјонских рецептора. Истраживања *Gale*-а и сарадника показала су да се способност рецептора за везивање анјона може значајно побољшати увођењем електрон-привлачних група на пиролски прстен. Утврђено је да што је NH група пирила киселија, то је њена способност да делује као донор водоничне везе јача. Киселост пиролног NH фрагмента може се повећати не само електрон-привлачним групама, већ и коњугацијом са бензеновим прстеновима, као у структури индола, карбазола и индолкарбазола. Они се користе за изградњу разноврсних структура попут молекулских клешта, макроцикличних молекула, олигомера и сензора. Већина ових структура користи хетероцикличну NH групу као кључни донор водоничне везе за везивање анјона различитих величина и геометрија, а често су истраживане у комбинацији са другим донорима водоничне везе или другим структурним елементима. Ова комбинација омогућава стварање сложенијих рецепторских архитектура које могу остварити вишеструке интеракције са анјонима [60-64].

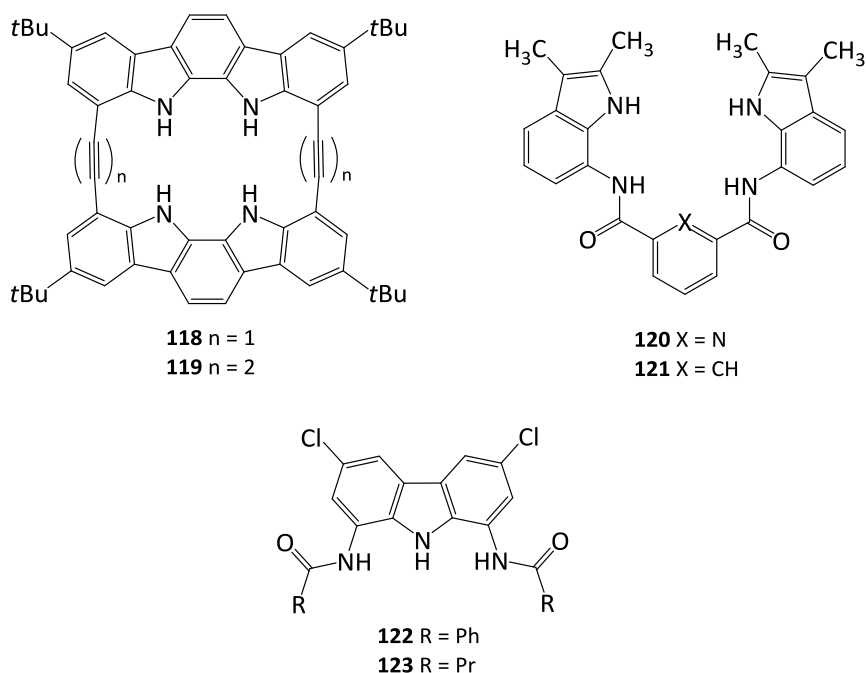
Рецептори **118** и **119** (слика 2.38) су макроциклични рецептори базирани на бииндолкарбазолима повезаним алкинским мостовима. Оваква структура

ствара малу, готово квадратну шупљину у чијем се центру налазе четири индолне NH групе. У мањем рецептору **118**, који поседује два етинил-моста, мањи хлоридни јон се везује у центру шупљине, успостављајући четири водоничне везе са свим индолним NH групама. Због ограниченог простора унутар шупљине, хлоридни јон није у потпуности уметнут, већ је само делимично уграђен. Ова чињеница указује на то да је шупљина одговарајуће величине за интеракцију са мањим анјонима попут хлорида, али због стерних сметњи није омогућено потпуно уметање овог анјона. Рецептор **119** где су бииндолкарбазолне јединице повезане бутадиинил-мостовима, јаче везује азидни анјон, док је он у рецептору **118** само делимично везан, што указује на степен комплементарности између домаћина и госта. Мањи макроциклични рецептор **118** везује азидни анјон координацијом само једног атома због ограниченог простора шупљине, док рецептор **119** истовремено координира све атоме азидног госта.

Молекулска клешта су ациклични, конкавни молекули који поседују шупљине или удубљења на својој површини. У ове шупљине гост може да се смести, али није потпуно обухваћен или инкапсулиран. Карактерише их присуство конвергентних функционалних група које су усмерене једна ка другој, али су раздвојене одговарајућим мостом. Овај дизајн ствара специфичан простор идеалан за везивање анјона. Тако су у литератури описана молекулска клешта, деривати пиридин-2,6-дикарбоксамида и изофаламида, који су поседовали погодно оријентисане групе индола **120** и **121** (слика 2.38). То су високоселективни рецептори за флуорид у односу на хлорид, што је приписано увијеној конформацији рецептора, која енкапсулира мањи флуоридни јон, док хлоридни јон због димензија не улази у шупљину рецептора, већ се на њој задржава.

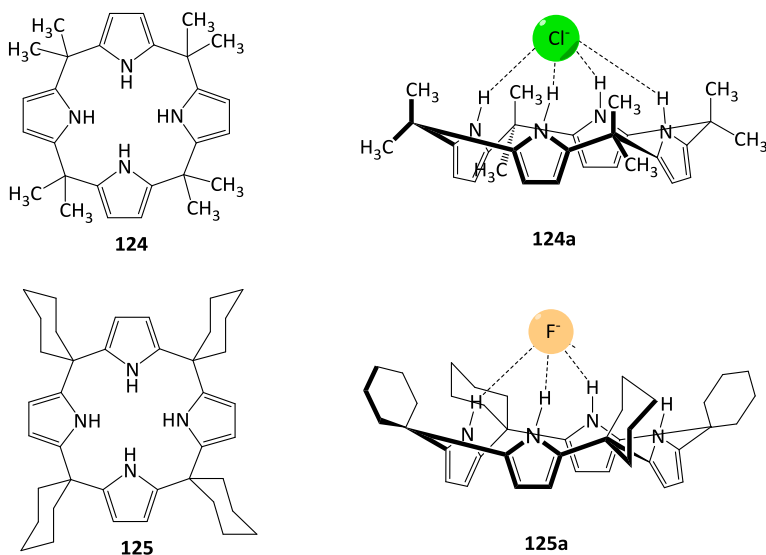
Поред повећане киселости, деривати карбазола су атрактивни и због своје крутости. Дизајнирани су и синтетисани карбазоламидни рецептори **122** и **123** (слика 2.38). Карбазолни део поседује две додатне амидне групе, а такође и позиције 3 и 6 супституисане хлором, који привлачи електроне, повећавајући киселост пиролске и амидних NH група. Ови рецептори су показали слабу растворљивост у уобичајеним органским растварачима попут дихлорметана, ацетонитрила, етил-ацетата, ацетона и метанола. За рецептор **122**, примећена је значајна промена: у овим растварачима се лако раствара након додавања тетрабутиламонијум-хлорида или ацетата. Ово је била прва индикација да овај рецептор има способност да везује анјоне, а рендгенском структурном

анализом је утврђено везивање хлоридног јона. Хлоридни јон у овом комплексу поред водоничног везивања, додатно стабилизују CH–Cl интеракције из једног бензеновог језгра. Код оба рецептора **122** и **123** уочена је селективност за хидроген-фосфатни и бензоатни у односу на хлоридни јон, вероватно због геометријског неслагања између рецептора и хлоридног анјона, што спречава јаку интеракцију анјона са амидним водоничима. Неочекивано, алифатични рецептор **123** везује анјоне много јаче од свог ароматичног аналога **122**.



Слика 2.38. Примери хетероцикличних донора NH водоничне везе

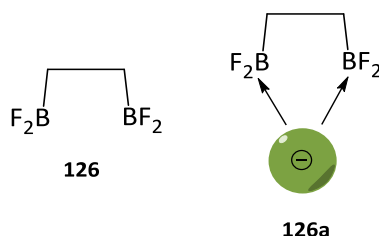
Код следећег примера за формирање водоничних веза искоришћени су протони из пироловог прстена макроцикличног каликс[4]пирола, при чему су настали рецептори **124** и **125** (слика 2.39). Кристалне структуре ових домаћина потврдиле су конформације, код којих су пиролови прстенови окренути према горе или према доле. Код везивања халогенидних анјона, кристалографски је доказано да су NH групе из пиролових прстенова конвергентно оријентисане, формирајући водоничне везе са гостом, као што се види у агрегатима **124a** и **125a** (слика 2.39) [65].



Слика 2.39. Приказ структуре каликс[4]пирила **124** и **125**, као и начини везивања хлоридног и флуоридног јона у датим рецепторима (**124a** и **125a**)

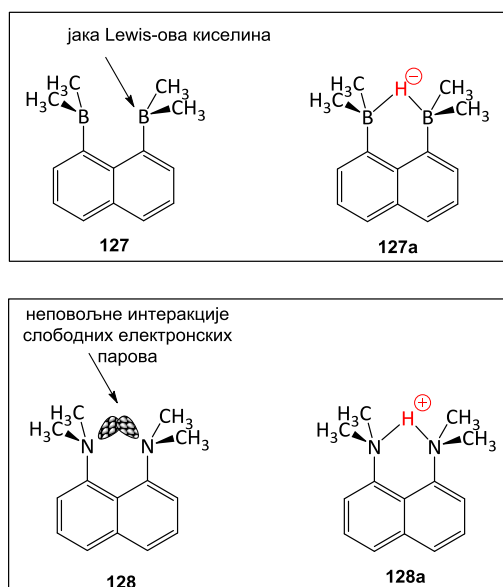
2.3.3 Везивање анјона координацијом са *Lewis*-овим киселинама или металима

Познато је да су *Lewis*-ове киселине погодни акцептори електронских парова, што је довело до дизајнирања многих анјонских рецептора. Тако су настали и такозвани антикрунски етри, који представљају аналоге традиционалним крунским етрима са обрнутим наелектрисањем. У структури садрже хетероатоме попут бора, живе или калаја. Код органоборних једињења бор у валентном нивоу садржи шест електрона и према томе је идеална *Lewis*-ова киселина, која може да прихвати електронски пар из госта анјона у своју слободну орбиталу. Једноставни лиганд **126** се базира на овој чињеници, а може бити комплементаран етилендиамину, само што уместо донирања два електронска пара, прихвата два пара електрона из анјона (**126a**, слика 2.40). Слично као и код везивања катјона и код везивања анјона, иако ређе, може да се уочи појава хелатног ефекта. Овај ефекат је уочен испитивањем везивања метоксидног анјона са бидентатним лигандом **126** и са монодентатним бор(III)-флуоридом. Бидентатни лиганди су супериорни у везивању анјона због хелатног ефекта, који комбинује повољне ентропијске факторе са стварањем вишеструких, кооперативних интеракција, резултирајући стабилнијим и селективнијим комплексима [66-68].



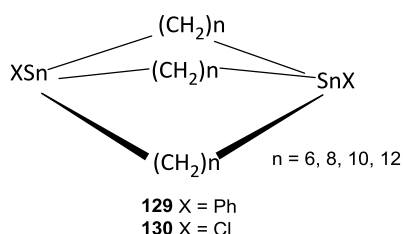
Слика 2.40. Приказ везивања метоксидног анјона помоћу органоборног лиганда **126**

Међу најранијим рецепторима базираним на *Lewis*-овим киселинама среће се крута структура, високо претходно организованог „хидридног сунђера“ **127**. Дериват **127** је комплементаран H^+ -везујућем „протонском сунђеру“ **128** (слика 2.41). Рецептор **127** може хелирати хидрид између центара две *Lewis*-ове киселине и екстраховати га из готово било ког хидридног извора. Нафталенско језгро је уједно и мост, који чини центре бора више електрон-дефицитарним од алифатичних триалкилборана, јер повећана електронегативност sp^2 угљеника (због већег *s*-карактера) у ароматичним једињењима ствара јаче индуктивно привлачење електронске густине са бора, што повећава његову електрон-дефицитарност. Рецептор **127** такође везује друге анјонске *Lewis*-ове базе, као што су флуорид и хидроксид. Срж његове ефикасности је у претходној уређености [69].



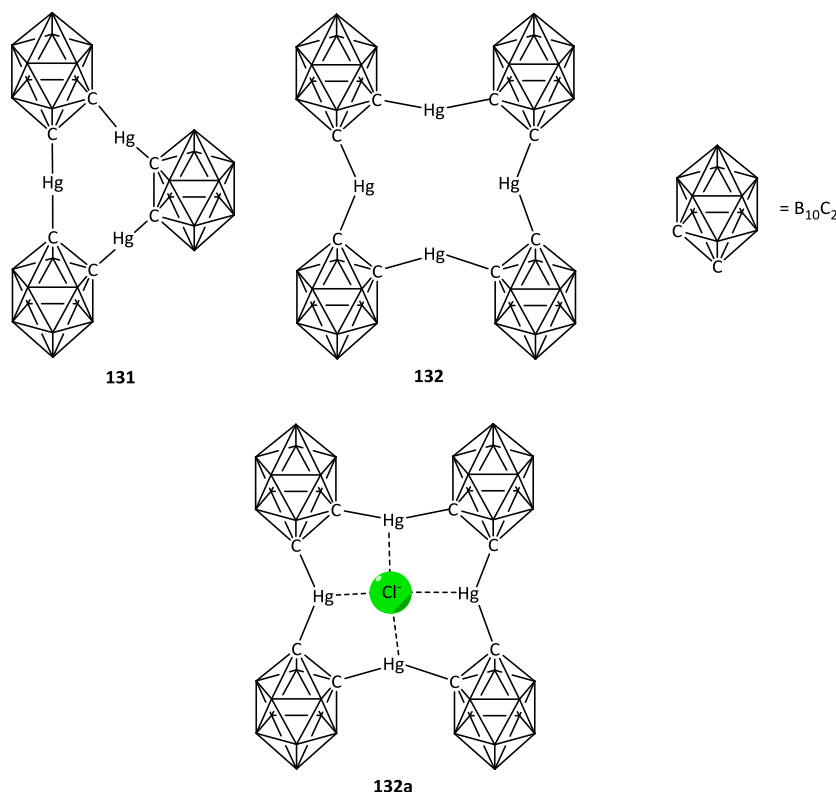
Слика 2.41. Структуре хидридног и протонског сунђера **127** и **128** и приказ везивања хидридног јона (**127a**) и протона (**128a**)

Интересантна и необична класа антикрунских етара су макробициклични молекули, који садрже центре *Lewis*-ових киселина (најчешће атоме калаја, силицијума или живе) инкорпориране у макроциклични систем. *Newcomb* и сарадници су користили макроцикличне прстенове који садрже атоме калаја, органокалајна једињења, за анјонско препознавање и везивање (слика 2.42). Тетравалентни органокалај, иако има попуњени валентни ниво, ипак може да прима електроне у ниже непопуњене нивое и да се понаша као *Lewis*-ова киселина. Криптанди **129** и **130** могу да енкапсулирају халогенидне анјоне у стехиометријском односу 1:1. Флуорид се координира са оба центра *Lewis*-ове киселине у малом домаћину ($n = 6$), док се хлорид везује такође унутар шупљине, ближе једном атому калаја у већем хомологу ($n = 8$) [49, 70].



Слика 2.42. Органокалајни криптанди за везивање јона

Атом живе је *sp*-хибридизован и због тога садржи две непопуњене *p*-орбитале у које може да прими електроне без геометријске реорганизације, има и линеарну геометрију и тиме је могућа синтеза великих макроцикличних рецептора. У литератури су описани антикрунски етри, меркуракарборанди **131** и **132** (слика 2.43), који садрже три (**131**) или четири (**132**) карборанска кластера. Сваки од њих има по два атома угљеника и десет атома бора. Ови кластери су повезани преко C-Hg-C мостова, што доводи до настанка ових органоживиних рецептора. Карборански супституенти повећавају *Lewis*-ову киселост жива(II) јона. Већина меркуракарборанда формира комплексе у стехиометријском односу домаћин:гост = 2:1, а изузетак је хлоридни комплекс **132a**, у коме се хлорид везује у центру шупљине [71].



Слика 2.43. Органоживини рецептори **131** и **132**; агрегат рецептора **132** са хлоридним јоном **132a**

2.3.4 Везивање анјона анјон-π интеракцијама

Препознавање анјона је једна од најчешће проучаваних тема у супрамолекулској хемији због важности анјона за биолошке и еколошке системе. Због ограничених типова нековалентних интеракција везивања анјона, као и због различитих структура и својстава анјона, ефикасно и селективно препознавање анјона остаје велики изазов. Откриће нових нековалентних интеракција и супрамолекулских мотива за анјоне би значајно подстакло брзи развој овог поља. Почетком овог века, настао је термин анјон-π интеракција, описан у уводном делу и важно је напоменути да је за разлику од познатих сила привлачења између позитивних јона и π-система, нековалентно анјон-π привлачење деловало контрадикторно. Резонанциони ефекат код π-система може бити позитиван, али и негативан, што зависи од природе супституената, јер супституенти попут нитро-, карбонилне или цијано-групе привлаче електроне из π-система, чинећи га слабо електрон-

дефицитарним. Једно од још увек спорних питања је природа анјон-π интеракција и сматра се да иако и електростатички и поларизациони ефекти дају значајан допринос катјон-π интеракцијама, само први ефекат даје већински допринос анјон-π интеракцијама [72].

За разлику од све већег броја теоријских студија, ипак је мало експерименталних доказа за постојање типичних анјон-π интеракција. Бројни анјон-π комплекси, неретко имају заједничку карактеристику да је катјонско везивно место (јон метала или позитивно наелектрисање) додато арену, што отежава разликовање доприноса између анјон-π и јон-јон интеракције. Као представник хетерокаликсарена, тетраоксакаликс[2]арен[2]триазин (**135**) се добија реакцијом резорцинола (**133**) и хлорида цијануринске киселине (**134**) у ацетону уз *N,N*-диизопропилетиламин (ДИПЕА), формирајући електрон-дефицитарну шупљину од два триазинска прстена (**а**, **схема 2.21**). Користећи макроциклични молекул **135**, обелодањени су први конкретни докази који поткрепљују формирање типичне анјон-π интеракције између анјона и неутралног π-система (**б**, **схема 2.21**).

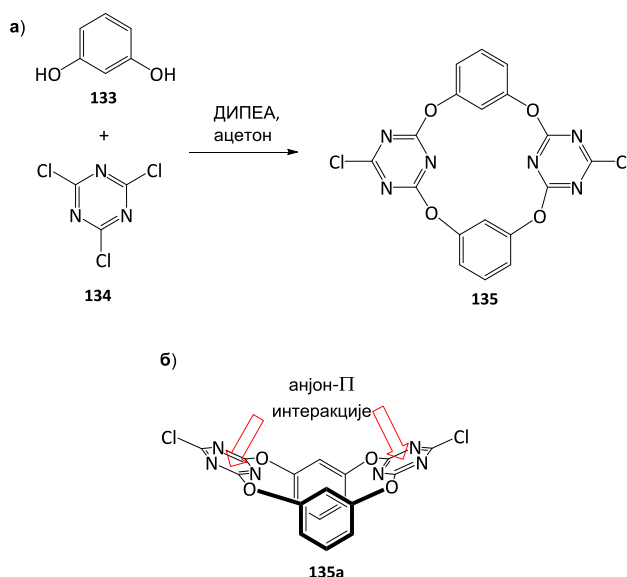


Схема 2.21. Синтеза тетраоксакаликс[2]арен[2]триазина (**135**) (**а**) и приказ места остваривања анјон-π интеракција (**б**)

Као молекулска сонда, тетраоксакаликс[2]арен[2]триазин (**135**) је савршен за везивање многих анјона анјон-π интеракцијама. Његов афинитет према анјонима увелико варира у зависности од структуре анјона. За разлику од

велике константе везивања за комплексирање нитарата, селективност за јон тетрафлуорбората и хексафлуорфосфата је веома ниска. Да би се постигла селективност везивања за тетраедарске и октаедарске анјоне, синтетисан је кавез **137** (схема 2.22) [73].

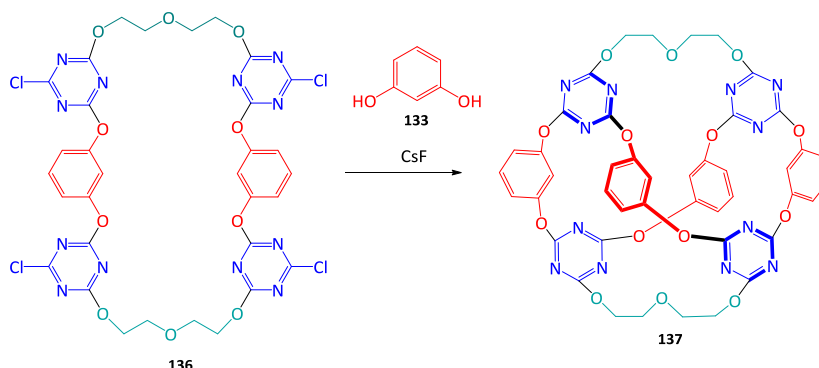
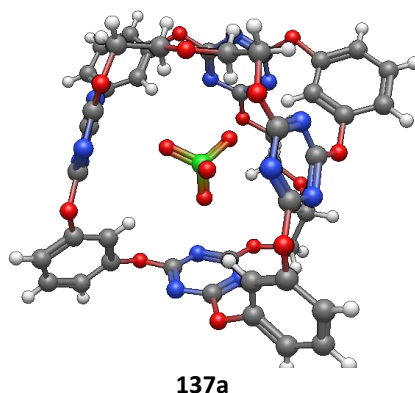


Схема 2.22. Синтеза кавеза **137**

Четири триазинска прстена формирају електрон-дефицитарну тетраедарску шупљину и имају афинитет према разним анјонима, укључујући перхлорат, дихидрогенфосфат, хидрогенфосфат, сулфат и хексафлуорфосфат.



Слика 2.44. Молекулски модел добијен на основу рендгенске структурне анализе кристала комплекса кавеза **137** са перхлоратним јоном (контрајон није приказан) [73].

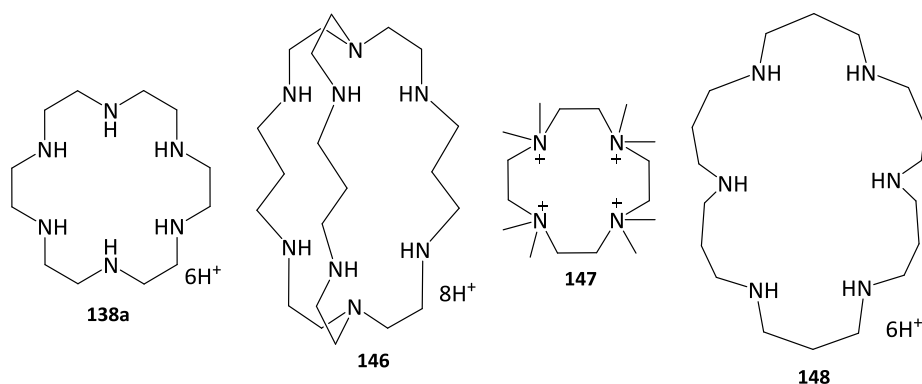
Атом хлора је приказан у зеленој боји, атоми кисеоника у црвеној, атоми азота у плавој, атоми угљеника у сивој, а атоми водоника су бели. Модел је добијен коришћењем програма Avogadro2

Формирањем 1:1 комплекса, перхлорат или хексафлуорфосфат је потпуно заробљен у тетраедарској шупљини и очекивано обавијен триазинским

солватисани, као што су рецептори **144** и **145**, али су сувише мали да би обухватили велике биолошке анјоне.

Значај водоничне везе у комбинацији са позитивним наелектрисањем из кватернерног амина се огледа у томе да рецептори **142** и **143** показују већи афинитет за већину анјона у поређењу са рецепторима **140** и **141**. Овај резултат показује значај комплементарних нековалентних интеракција (водонична веза и електростатичке интеракције) и такође значај претходне уређености. Увођењем јачих донора водоничне везе, као што су амидне функционалне групе, као у макроцикличним молекулима **142** и **143** и макробизицикличном молекулу **145**, не повећава се афинитет везивања. Ова појава се може приписати јаким водоничним везама које се јављају између амидних атома кисеоника једне и амидних атома водоника суседне NH групе, спречавајући улазак анјона у шупљину.

Испитивањем низа полиазамакроцикличних анјонских рецептора, много тога се битно закључило. Електростатичке интеракције су кључне; протоновани рецептор **138a** (слика 2.46) везује хлоридни анјон јаче од јодидног, јер мањи хлоридни анјон има већу густину наелектрисања.



Слика 2.46. Протоновани полиазамакроциклични рецептори за анјоне

Иако се шупљина 18-чланог прстена првобитно сматра идеалном за мање јоне, флексибилност азакрунских етара и способност NH група да се погодно оријентишу омогућавају ефикасно обухватање анјона. Величина хлоридног јона је често добро прилагођена унутрашњој геометрији овог полиазамакроцикличног анјонског рецептора. Оваква селективност се може мењати променом структуре домаћина, па тако протоновани макротрициклични молекул **146** јаче везује јодидни анјон. Водоничне везе су такође важне, што је приказано на примеру макроцикличног молекула **147**,

који не може да веже биолошки релевантне анјоне, као што је аденозин-трифосфат (ATP^{4-}), без обзира што има позитивно наелектрисање, јер не може да гради водоничне везе (слика 2.46) [75, 76].

Полиазамакроцклични анјонски рецептор **148** је погодан само на ниским рН вредностима, када су сви атоми азота протонисани за везивање ATP^{4-} у води. Што је веће наелектрисање фосфатног анјона, то је боље повезивање са позитивно наелектрисаним домаћином, као резултат електростатичких интеракција. На вишим рН вредностима постоји могућност употребе рецептора са дужим алкил-групама, које би онемогућиле одбијање позитивно наелектисаних атома азота. Тада се стабилизију протонисане форме домаћина и може да дође до повезивања са анјоном у мање киселој средини.

Анјонски рецептори могу настати и протоновањем гванидина, када настаје гванидинијум-катјон, који је стабилизан резонантним структурама, у којима је позитивно наелектрисање делокализовано (схема 2.23). Гванидинијум-катјон је протонисан чак и на повишеним рН вредностима, што га чини добрим рецептором за анјоне.

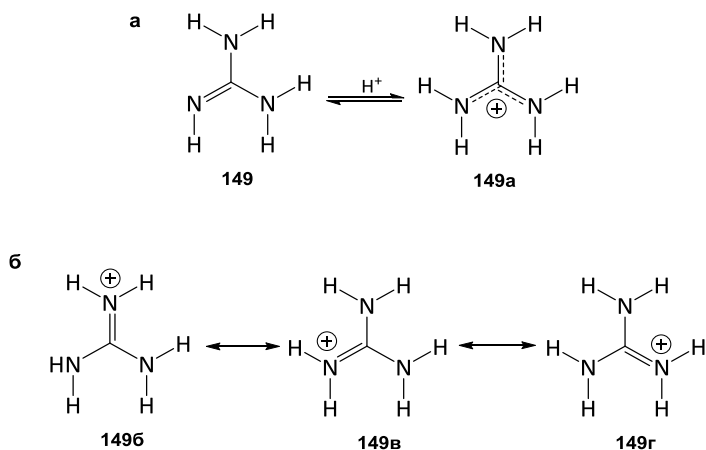
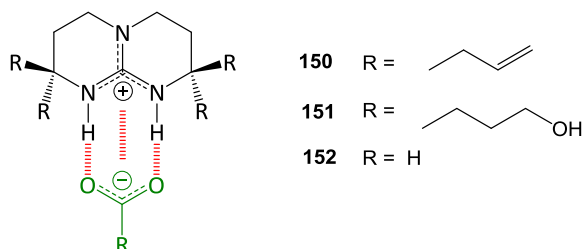


Схема 2.23. а) Структура гванидина (**149**) и настајање гванидинијум катјона (**149a**). б)

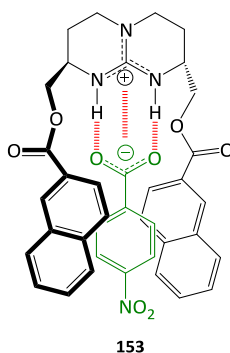
Приказ резонантних структура катјона гванидинијума **149a**, **149b** и **149c**

Schmidtchen и сарадници су дизајнирали рецепторе у које је у бициклични прстен уграђена гванидијум-група, при чему су добили доноре водоничне везе **150-152** погодне за препознавање бидентатног анјонског госта, као што је фосфатни или карбоксилатни анјон (слика 2.47) [77].

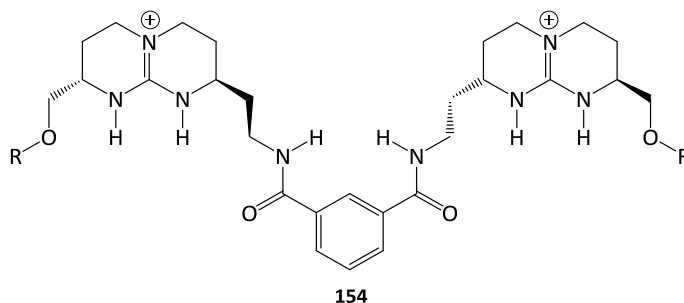


Слика 2.47. Бициклични гванидијумски рецептори 150-152

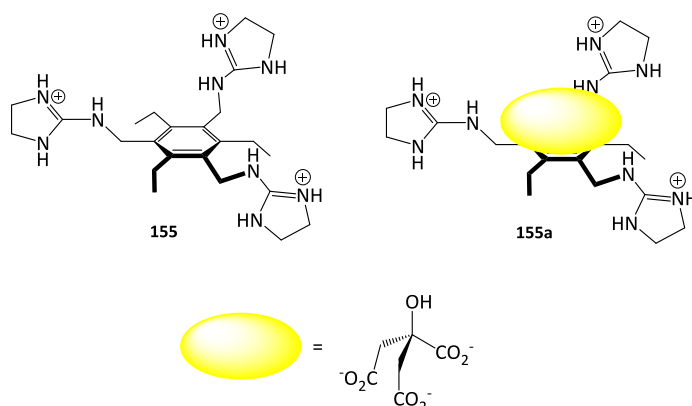
Рецептор **153** (слика 2.48) може да екстрахује комплементарног госта (*пара*-нитробензоат) из воде у хлороформ. Интеракције између позитивно наелектрисане гванидинијум-групе и карбоксилатног анјона су овде појачане π - π интеракцијама, што доводи и до повећања селективности [78].

Слика 2.48. Везивање *пара*-нитробензоата у гванидијумском рецептору

Анјонски рецептори на бази гванидинијума често јако комплексирају анјоне, чак и у висококонкурентним растварачима, као што су вода и диметил-сулфоксид. Дигванидинијумски комплекс **154**, на пример, делује као ефикасни анјонски рецептор за сулфатни анјон (слика 2.49) [79].

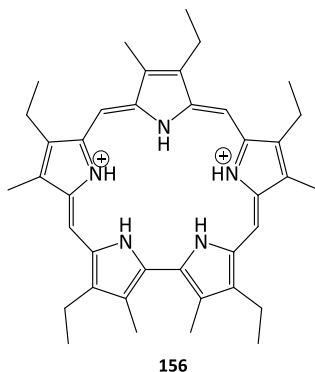
Слика 2.49. Гванидијумски рецептор **154** за везивање сулфатног јона

Рецептор **155** садржи низ функционалних група гванидинијума смештених око ароматичног језгра (**слика 2.50**). Рецептор поседује доноре водоничне везе који су ефикасни у везивању поликарбоксилата, као што је цитрат. Интеракција домаћин-гост је затим појачана позитивним наелектрисањем на бочним сегментима гванидинијума. Улога етил-група је да претходно организује краке рецептора у свецисоидни распоред, који даје анјонско-хелатну конформацију у којој сви доноси водоничне везе могу конвергирати према госту [80].



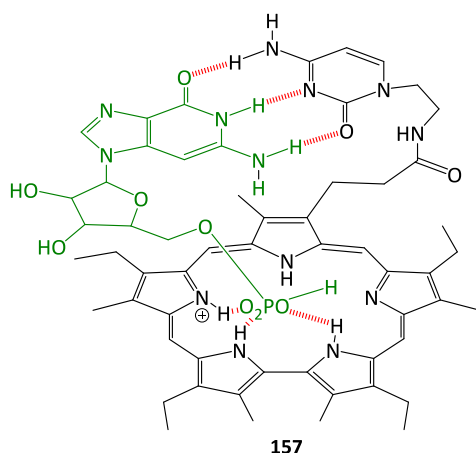
Слика 2.50. Гванидинијумски рецептор **155** за везивање цитратног јона и структура насталог комплекса **155a**

Sessler и сарадници су имали другачији приступ распоређивању протонисаних азотових атома за конструкцију анјонских рецептора. Закључили су да проширени протонисани порфирин, сафирин **156** (**слика 2.51**) поседује велику шупљину, која је сиромашна електронима, а која координише флуоридни анјон јаким везама, који се јаче везује од бромидног или хлоридног анјона и са већом селективношћу [81].



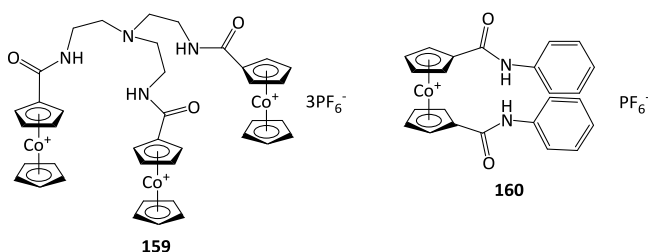
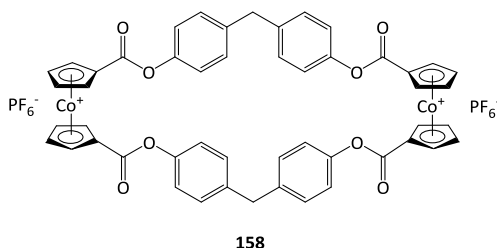
Слика 2.51. Протонисани сафирин **156** за везивање анјонских гостију

Сафирини су функционализовани с циљем добијања сложенијих рецептора за везивање биолошки значајних анјона, као што су антивирусни фосфати нуклеинских киселина. Селективност за гуанозин-монофосфат је постигнута комплементарним водоничним везивањем (слика 2.52). Рецептор **157** селективно транспортује гуанозин-монофосфат кроз моделе мембранских система на неутралној рН вредности.



Слика 2.52. Функционализовани сафирин **157** за везивање гуанозин-монофосфата

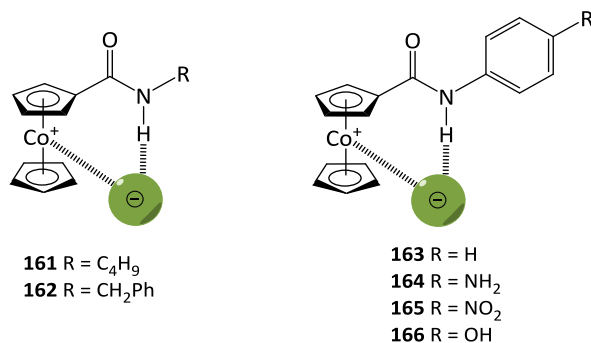
Анјонски рецептори који садрже редокс-активне групе, попут фeroцена или кобалтоценијума, који омогућавају детектовање анјона и катјона популарно су подручје истраживања.



Слика 2.53. Кобалтоценијумски рецептори **158-160**

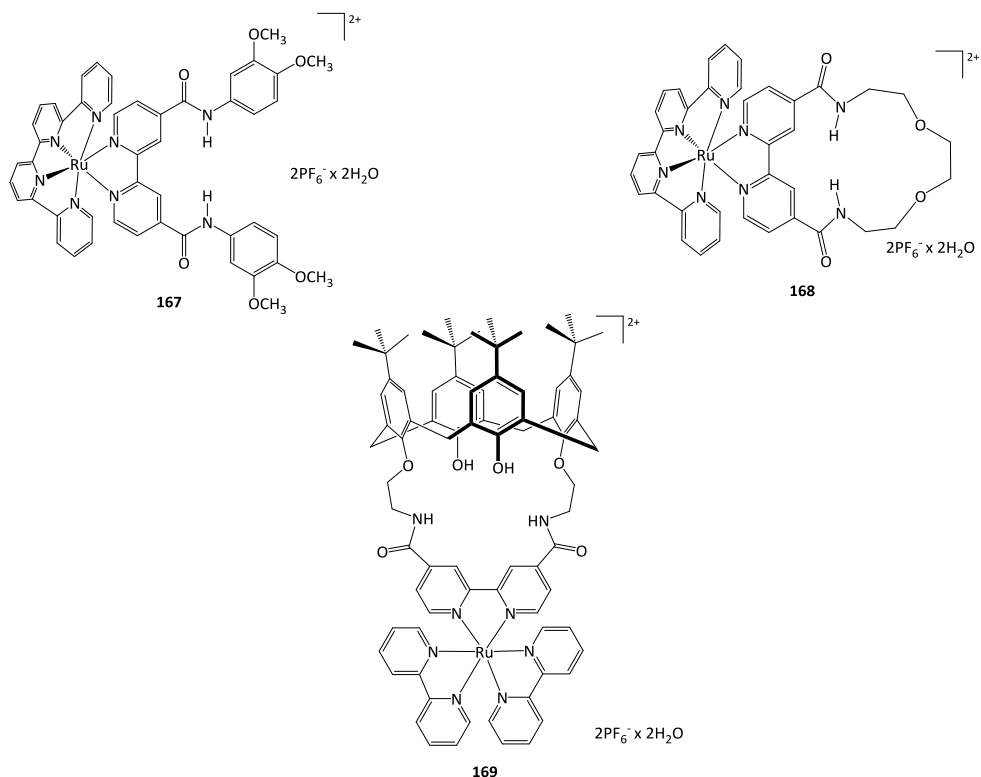
Фероценске и катјонске кобалтоценијумске структуре су уграђене у мноштво ацикличних, макроцикличних и каликс[4]аренских структура. Ови рецептори садрже или амидне или аминске функционалне групе, које су способне да формирају водоничне везе са анјонима или групе типичне за везивање катјона, као што је бипиридин. Три занимљива примера су органометални рецептор **158**, триподни рецептор **159** и молекулска клешта **160** (слика 2.53). Рецептор **158** везује бромид у ацетонитрилу електростатичким интеракцијама, док рецептори **159** и **160** користе амидне групе [82].

Beer и сарадници су развили низ рецептора за анјоне користећи наелектрисане групе и водоничне везе, у циљу „хватања” анјона. Они су комбиновали разне металне центре као изворе позитивног наелектрисања и функционализовали их са секундарним амидним групама, које могу да формирају водоничне везе, као што је приказано на примеру рецептора **161-166** (слика 2.54). Овај приступ је упоредив многим ензимима који комбинују наелектрисани метални јон и водоничне везе. Кобалтоценијум је позитивно наелектрисани, 18-електронски, органометални „сендвич” комплекс, који је функционалан као рецептор у поларним растварачима, као што је ацетонитрил или диметил-сулфоксид. Даља истраживања су показала да се киселост амидног протона може повећати увођењем електрон-привлачних група на ариламид-кобалтоценијумске деривате. Важно је истаћи да деривати кобалтоценијума, који садрже терцијарне амидне везе, тј. немају амидни протон не стварају комплексе са анјонима. Ови резултати дају допринос претпоставци да је водонична веза настала интеракцијом анјона са амидним протоном деривата кобалтоценијума суштинска компонента за молекулско препознавање анјонских гостујућих врста од стране ових органометалних лигандних система [83].



Слика 2.54. Амидни функционализовани кобалтоценијумски рецептори **161-166** за везивање анјона

Координациона једињења, као што је двоструко позитивно наелектрисани рутенијум-бипиридин, могу да се функционализују са амидним групама, које су донори водоничне везе, а које могу да се уграде у ацикличне, макроцикличне и каликс[4]аренске структуре у циљу добијања нове класе анјонских рецептора.

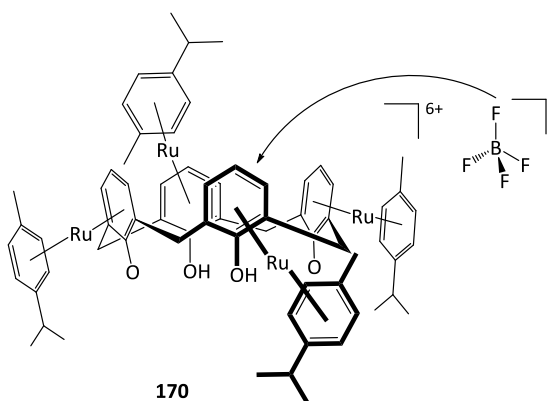


Слика 2.55. Двоструко позитивно наелектрисани рутенијум бипиридински рецептори **167-169**

У структури рецептора **167** (слика 2.55) хлоридни анјон формира водоничне везе са амидним протонима, као и са позитивно наелектрисаним центром. Рендгенском структурном анализом комплекса дихидрогенфосфатног јона са рецептором **168** потврђена је важност водоничне везе за процес анјонског комплексирања, док каликс[4]аренски рецептор **169** формира високоселективне и термодинамички стабилне комплексе такође са дихидрогенфосфатним јонима [49].

Анјонски рецептори засновани на металним центрима могу се класификовати у три велике групе: оне у којима метал има структурну улогу; у којима је кључна компонента места везивања анјона; и оне у којима делује као део

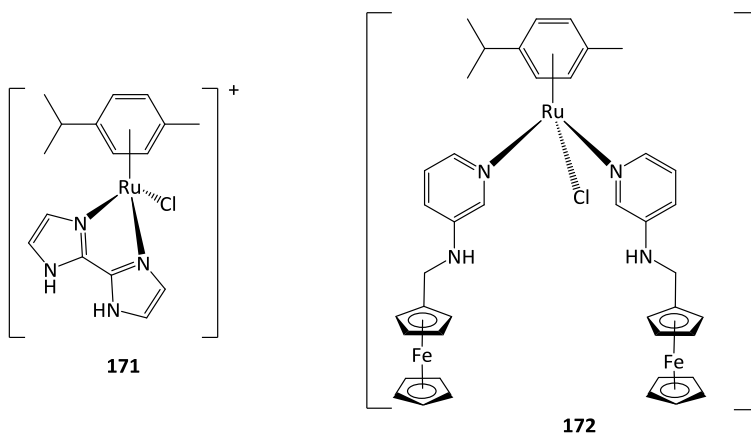
редокс, флуоресцентног или колориметријског индикатора за везивање. Функционализацијом ароматичних прстенова постојећих хидрофобних шупљина, као што су каликс[4]арени, са позитивним органометалним групама добијен је рецептор **170**, где метал има структурну улогу (слика 2.56). Овакав електрон-дефицирарни рецептор може да енкапсулира тетрафлуорборатни анјон дубоко у своју шупљину [84].



Слика 2.56. Позитивно наелектрисана метализирана шупљина **170**

Домаћини са металима као структурним елементима даље се могу поделити на инертне и лабилне координационе комплексе. У првом случају, везе метал-лиганд су стабилне и домаћин везује анјоне на потпуно исти начин као и аналози који не садрже метал [85].

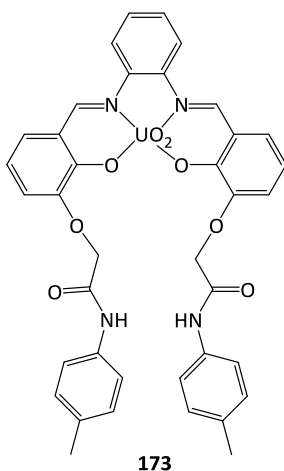
Илустрација границе између лабилних и инертних комплекса може се видети из ароматичних комплекса рутенијума(II) **171** и **172** (слика 2.57).



Слика 2.57. Структуре ароматичних комплекса рутенијума(II) **171** и **172**

Комплекс **171**, који у структури има бидентатни бис(имидазол) је инертан и веже бројне ајоне интеракцијама водоничног везивања са NH групама бис(имидазола). Супротно, рецептор **172**, ефикасно везује хлорид, нитрат и хидрогенсулфат, док се моноденатни пиридил-лиганди с временом померају уз помоћ хлоридног јона (помера се пиридил-супституент, који је везан са NH групом и директно координисан са делимично лабилним металним центром). Комплекс **172** јесте занимљив пример у коме се метални центар, рутенијум(II), користи као структурни елемент, док други, гвожђе (II), делује као редокс-индикатор за везивање или репортер група о којој ће више речи бити у поглављу 4 [86].

Рецептор **173** (слика 2.58) садржи *Lewis*-ову киселину у комбинацији са водоничним везивањем секундарних амида. Уранил-саленски рецептор функционише као ефикасан ајонски рецептор комбинујући *Lewis*-ову киселину (уранијум) са секундарним водоничним везама које пружа лиганд, што резултира снажним и селективним препознавањем специфичних ајона.

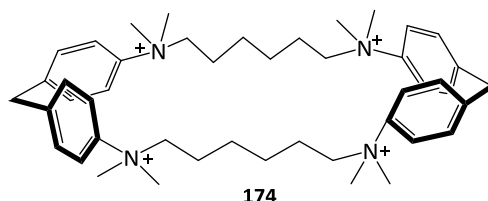


Слика 2.58. Уранил-саленски рецептор **173**, који комбинује везивање помоћу *Lewis*-ове киселине и водонично везивање

Централна компонента је линеарни комплекс уранијума(VI), који делује као јака *Lewis*-ова киселина због свог високопозитивног наелектрисања и присуства празних орбитала. Саленски лиганд је типично тетраденатни и настао је кондензацијом салицилалдехида (или његових деривата) са диаминима, формирајући *Schiff*-ову базу. Супституенти везани амидним групама су уведени са циљем повећања селективности. Ово је пример амидно-функционализованог уранил-салена, који може да везује

дихидрогенфосфатни анјон у поларним органским растварачима. Рендгенском структурном анализом је потврђено да се анјон координационо везује са уранил-катјоном, а додатно је везан и водоничним везама са NH из амидних функционалних група [87].

Хидрофобне силе се такође користе у комбинацији са електростатичким, у циљу постизања селективности за различите типове анјонског госта. Рецептор **174** садржи кватернерне атоме азота и велику хидрофобну шупљину (слика 2.59), што доводи до селективности за хидрофобне анјонске госте, као што су анјони базирани на нуклеинским киселинама. Рецептор користи своје позитивно наелектрисање за интеракцију са анјоном, док хидрофобност доводи до селективности. Ово је слично са многим биолошким системима, као када се анјон везује у хидрофобни џеп у пептидној суперструктури [88].



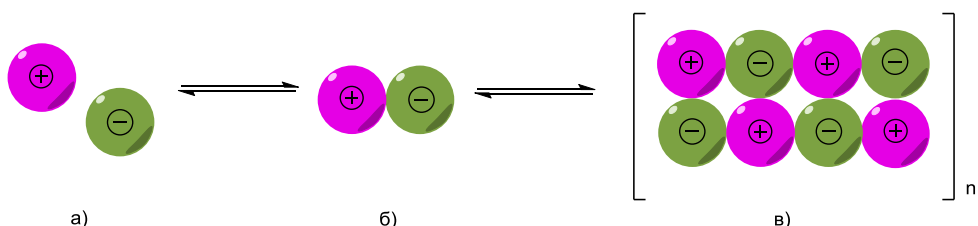
Слика 2.59. Позитивно наелектрисана хидрофобна шупљина рецептора **174**

2.4 Симултано везивање катјона и анјона

Истраживања у области домаћин-гост интеракција су усмерена на развој рецептора за поједине катјоне или анјоне, као и њихову примену у различитим областима, а ређе се размишљало о повезивању катјона и одговарајућег анјона. Хемија препознавања јонских парова, која произлази из проучавања координационих својстава катјона и анјона је специфично истраживачко поље у коме је истовремено везивање анјона и катјона, такозваних јонских парова, такође у фокусу истраживања. Системи који се користе у ту сврху познати као рецептори јонских парова, типично су дитопни или политопни домаћини који садрже места препознавања за катјон и анјон и који омогућавају истовремено везивање вишеструких јона.

У случају истовременог везивања катјона и анјона, гост је праћен својим контра-јоном који ће утицати на афинитет везивања, јер су домаћин и контра-јон госта у конкуренцији. Да би се превазишао проблем, користе се некомпетитивни контра-јони, као што је кватернерни алкиламонијум-катјон

или тетрафенилборатни анјон. Додатни проблем је да соли не постоје као одвојени јони, већ егзистирају као солватисани јонски парови (**а**), контактни јонски парови (**б**) или агрегати контактних јонских парова (**в**) (**слика 2.60**) [89, 90].



Слика 2.60. Илустровани приказ разноимено наелектрираних јона у растварачу: (**а**) солватисани јонски парови; (**б**) контактни јонски парови; (**в**) агрегати контактних јонских парова

Најефикаснија стратегија за симултано препознавање јона би била дизајнирање рецептора који би недвосмислено и истовремено препознавао и везивао, како катјон тако и анјон из јонског пара. Уобичајени приступ је дизајн рецептора који би комбиновао групе специфичне за катјоне, као што су крунски етри или каликсарени, са онима које везују анјоне, као што су *Lewis*-ове киселине, повезаних одговарајућим мостовима.

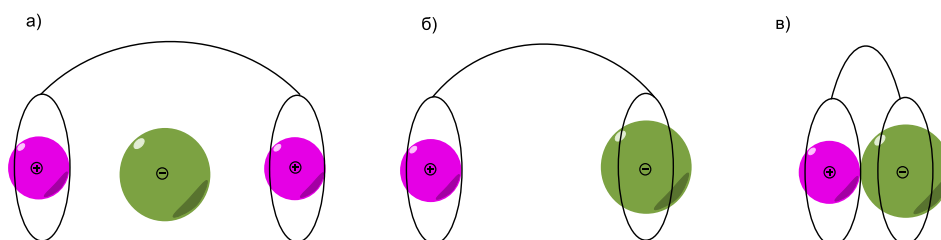
Постоје три типа рецептора или стратегија, који се користе за симултано везивање катјона и анјона. Уобичајени дизајн дитопних рецептора подразумева:

(**а**) Каскадне комплексе, који су дизајнирани тако да имају функционалну групу за везивање једног типа јона (најчешће катјона), а након везивања ових металних јона, формира се ново везивно место за везивање контра-јона (најчешће анјона) (**а**, **слика 2.61**).

(**б**) Хетеродитопни рецептори са одвојеним везивним местима за везивање јонских парова преко индивидуалних везивних места (**б**, **слика 2.61**). Рецептор има два јасно одвојена независна везивна места, од којих је једно оптимизовано за везивање катјона, а друго је дизајнирано за везивање анјона.

(**в**) Хетеродитопни рецептори за везивање контактних јонских парова и везивање цвистерјона – рецептори који имају и позитивна и негативна подручја у истом молекулу (**в**, **слика 2.61**). Код везивања контактних јонских

парова рецептор обухвата цео јонски пар, користећи своја комплементарна наелектрисања у циљу да их заједно стабилизује. Рецептор за цвтерјоне има посебне позитивне и негативне делове, који се идеално поклапају са наелектрисаним деловима цвтерјона [89, 90].

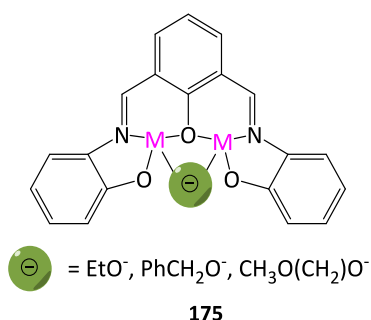


Слика 2.61. Илустровани приказ дизајна дитопних рецептора: (а) каскадни комплекс; (б) хетеродитопни рецептор за одвојене јонске парове (в) и контактне јонске парове.

Слика преузета из графичког апстракта референце [90]

2.4.1 Каскадно везивање дитопним рецепторима

Рецептор везује више од једног металног катјона у тачно дефинисаној шупљини, а ови катјони успостављају интеракције са анјонским гостом, везујући га између себе, са одговарајућим препознавањем због димензија шупљине и електростатичких интеракција. Овакви комплекси су каскадни комплекси и на овај начин се многи супстрати везују за ензиме. Рецептор **175** (слика 2.62) координативно везује металне јоне и има могућност везивања малих анјона као што је алкоксидни-анјон.



Слика 2.62. Пример дитопног рецептора **175**

Рецептор **176** (схема 2.24) је издужен и може да веже два бакар(II) јона, при чему су метални јони прилично удаљени. Линеарни азидни гост анјон може да се веже за ова два јона бидентатним везивањем помоћу моста, док се мањи хлоридни анјон везује на класичан начин појединачно. Код овог

рецептора се може видети могућност како макроциклични домаћин контролише простор између катјона и манипулише селективношћу приликом формирања каскадног комплекса.

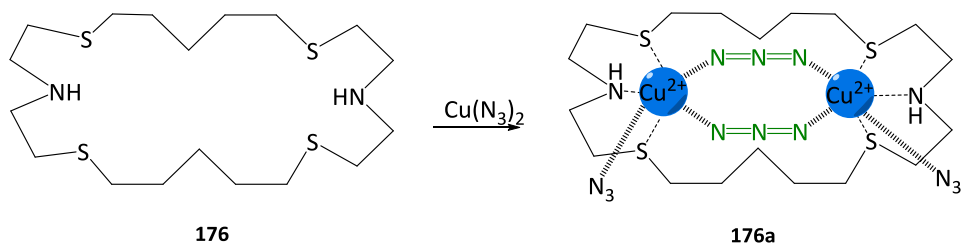
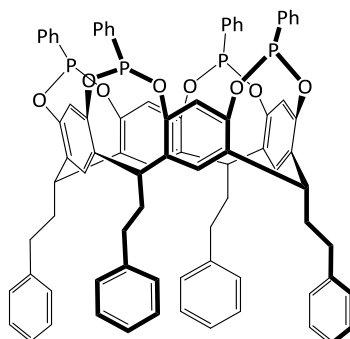


Схема 2.24. Везивање бакар(II) јона и каскадно везивање азидног јона у рецептору **176**

Каликсарен-резорцинаренски рецептор **177**, који има облик кофе, има доворске атоме фосфора на горњем ободу (**слика 2.63**) и способан је да веже јоне бакра(I) или сребра(I), а они могу везивати анјоне на каскадни начин.



177

Слика 2.63. Каликсарен-резорцинаренски рецептор **177**

Рецептор **177** је третиран са бакар(I)-јодидом и са придинијум-хлоридом. Четири анјона X везана за обод рецептора су или јодидни или хлоридни јони, међутим у шупљини је везан искључиво јодидни јон (**схема 2.25**). Ова селективност, која је последица величине анјона или зависи од јонског пречника, потврђена је и рендгенском структурном анализом.

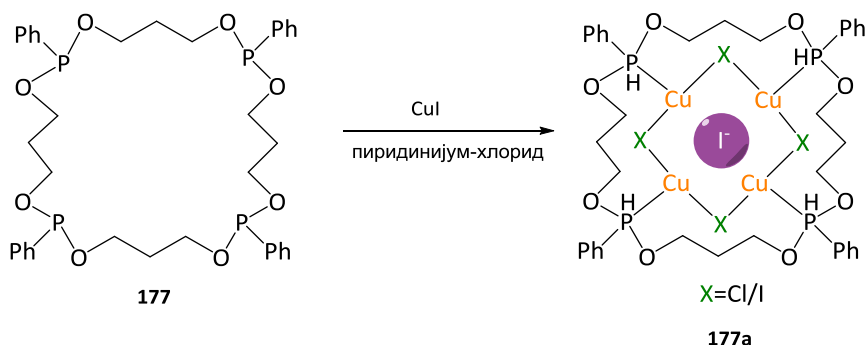
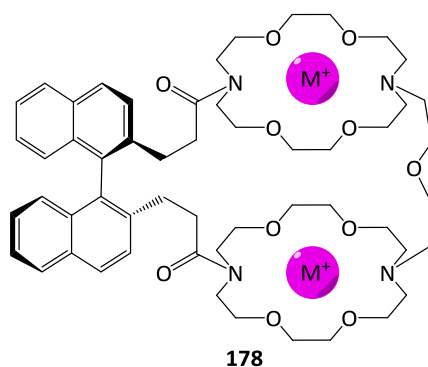


Схема 2.25. Пројекција од горе: каскадно везивање јона бакра(I), јодидних и хлоридних јона у рецептору **177**

Каскадни рецептори могу да везују јоне алкалних метала у прстену крунског етра путем јон-дипол интеракција. Ови катјони везани електростатичким интеракцијама могу истим типом интеракција даље међусобно да везују анјоне. Тако рецептор **178** (слика 2.64) везује два алкална метална јона, сваки у прстену једног крунског етра, а онда долази до везивања анјона који се позиционира у њиховој близини.



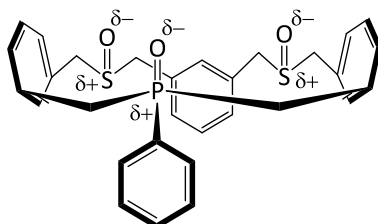
Слика 2.64. Рецептор **178** за каскадно електростатичко везивање јона

2.4.2 Хетеродитопни рецептори

2.4.2.1 Везивање јонских парова преко индивидуалних везивних места

Хетеродитопни рецептори укључују везивање јонских парова, било као контактних (спојених) или раздвојених јонских парова са одвојеним местима везивања за катјон и анјон. Питање од пресудног значаја за такве хетеродитопне рецепторе јонских парова је да ли везивање катјона појачава везивање анјона (кооперативно препознавање захвањујући повољним електростатичким интеракцијама) или утиче негативно на везивање анјона.

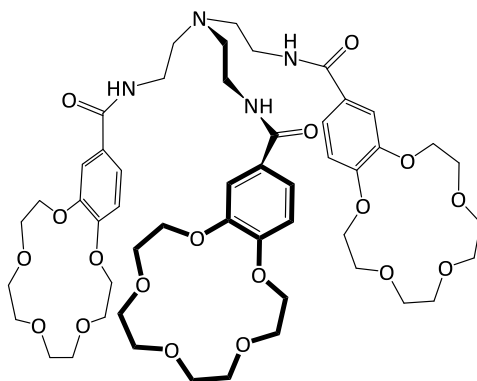
Рецептор **179** (слика 2.65) због својих парцијалних наелектрисања може да везује катјон и анјон, који се онда понашају антикооперативно један према другом (везивање катјона не повећава јачину везивања анјона, ни обрнуто - везивање анјона не повећава јачину везивања катјона).



179

Слика 2.65. Хетеродитопни рецептор 179

Јасан пример хетеродитопног рецептора, који симултано везује катјоне и анјоне је триподни трис(амидобензо-15-круна-5) рецептор **180** (слика 2.66), у коме се може уочити кооперативно понашање. Кооперативно везивање се постиже са хлоридним, јодидним и перренатним анјонима, са крунском етарском јединицом, која комплексира јоне натријума. Везивањем јона натријума се побољшава афинитет рецептора за перренатни анјон у поређењу са хлоридним и јодидним анјонима у условима симулације токова отпада од еколошког значаја у индустрији нуклеарног горива, где је издвајање високолабилног пертехнетатног анјона забрињавајуће [91].

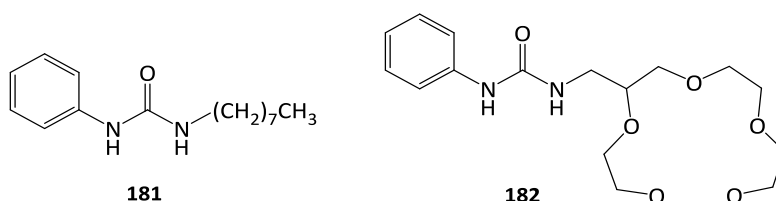


180

Слика 2.66. Хетеродитопни рецептор 180

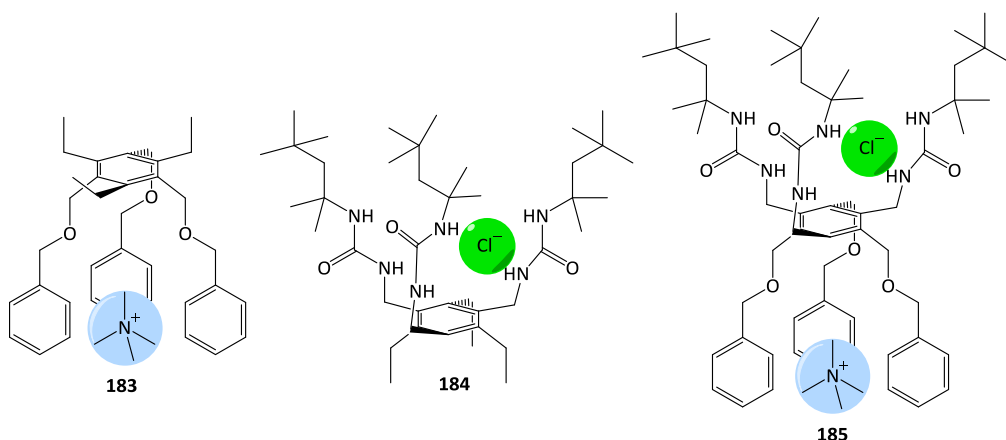
Постоји предност хетеродитопних рецептора у односу на везивање са монотопним рецепторима (рецептори за везивање катјона или анјона о којима

је било речи у поглављима 2.2 и 2.3). Афинитет везивања јона са монотопним рецептором може се редукovati уколико постоји јак компетитивни контра-јон. Везивање анјона за анјонски рецептор на бази урее **181** (слика 2.67) је инхибирано присуством катјона алкалних метала у растварачу, а најјачи инхибиторни ефекат испољавају натријумови јони, што је резултат конкурентног спаривања јона изван рецептора. Ова инхибиција везивања анјона може се умањити модификовањем структуре рецептора, који ће укључити крунски етар за истовремено везивање контра-катјона (**182**, слика 2.67) [92].



Слика 2.67. Структуре анјонског рецептора **181** и рецептора за јонске парове **182**

Venturi и сарадници су испитивали комплексност равнотеже и кооперативност у системима везивања јонских парова. Истражили су везивање јонског пара тетраметиламонијум-хлорида са одговарајућим монотопним рецептором, који је дизајниран да везује само катјон (**183**) или само анјон (**184**), као и везивање за одговарајући хетеродитопни рецептор (**185**) (слика 2.68).

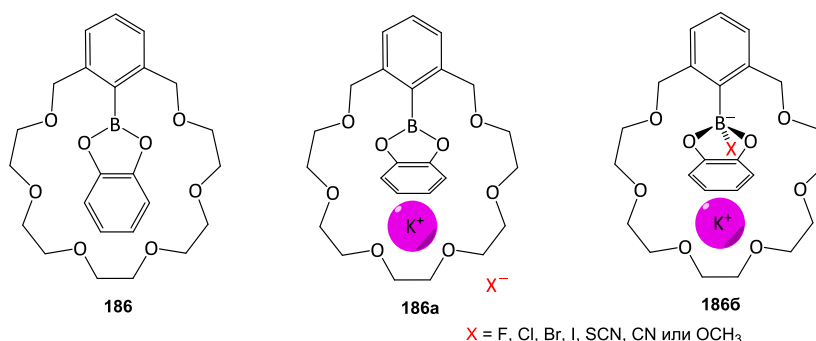


Слика 2.68. Структуре рецептора за везивање катјона **183**, за везивање анјона **184** и за симултано везивање јонских парова **185**

Уколико се упореде константе везивања, везивање катјона је било повећано присуством анјона, али насупрот томе везивање анјона је било инхибирано

везивањем катјона. Везивање јонских парова не мора увек бити боље од појединачног везивања јона [93].

У рецептору **186** (слика 2.69), који садржи крунски етар (за везивање катјона) и Lewis-ову киселину атом бора (за везивање анјона) јонски пар се везује кооперативно. Овај рецептор може да веже анхидровани калијум-флуорид из раствора дихлорметана. Доказано је и да је хетеродитопни рецептор много ефикаснији од еквимоларне смеше крунског етра и борне киселине, чиме је потврђено да је везивање ових јонских парова кооперативно [94].



Слика 2.69. Структуре рецептора **186** и комплекса **186a** и **1866**

Испитивана је и селективност везивања анјона (флуорида, хлорида, бромида, јодида, тиоцијаната, цијанида и метоксида) и претпостављено је да ће домаћин **186** везивати калијумове соли на монотопни (**186a**) или хетеродитопни начин (**1866**). Калијум-флуорид, калијум-цијанид и калијум-метоксид се везују на хетеродитопни начин и утврђено је да уобичајена интеракција крунског етра и калијума делује кооперативно. Калијум-хлорид и калијум-бромид се не везују, јер комплексирање није енергетски повољно, а и због слабих B-Cl и B-Br веза, док се калијум-јодид и калијум-тиоцијанат везују на монотопни начин. Уколико се смеша соли калијум-јодида, калијум-хлорида, калијум-бромида и калијум-флуорида подвргне реакцији са **186**, селективно се везује само калијум-флуорид.

Рецептор **187** се састоји од каликс[4]арена који има естарске групе за везивање катјона на доњем ободу и остатке урее на горњем ободу које служе за везивање анјона и у њему је уочена катјон-анјон кооперативност (схема 2.26). Два остатка урее су међусобно повезана водоничним везама у хлороформу и нису доступна за везивање анјона. Када се додају јони натријума, они се везују за естарске групе каликсарена, при чему долази до контракције доњег обода, што даље доводи до одвајања два остатка урее

чинећи их слободним за везивање анјона, као што је хлоридни или бромидни. Натријум-хлорид се најјаче везује, што је резултат афинитета везивања остатка урее за хлоридне јоне. Већи катјони, као што је цезијум се не уклапају у шупљину и цезијумове соли се у овом рецептору не везују [95].

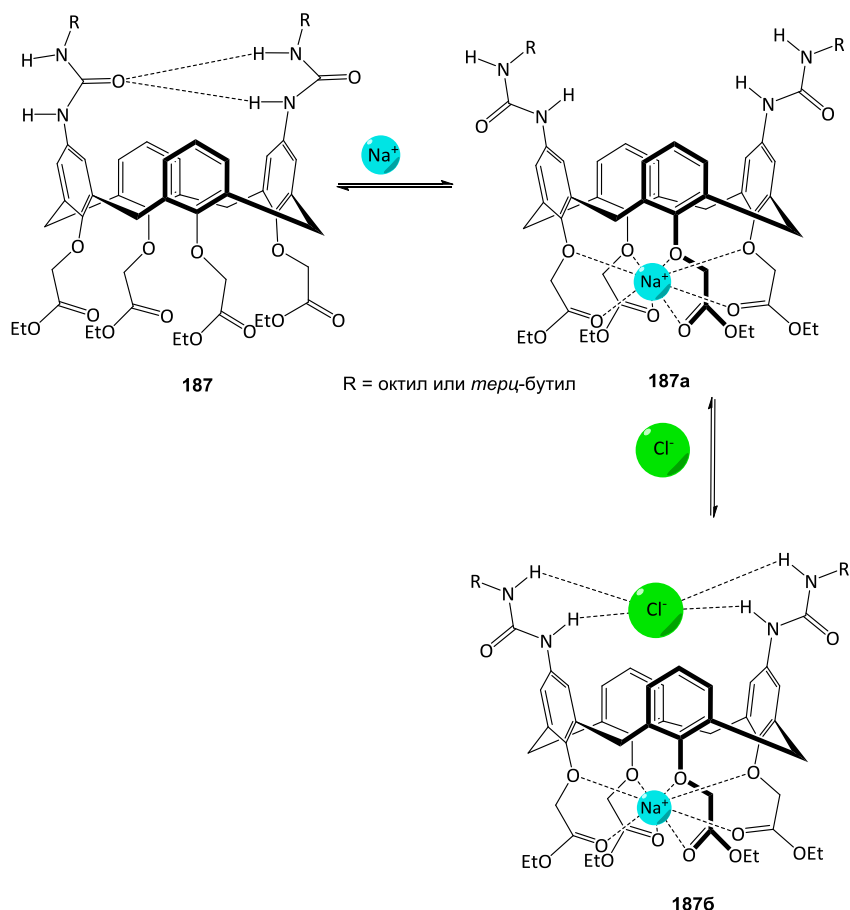
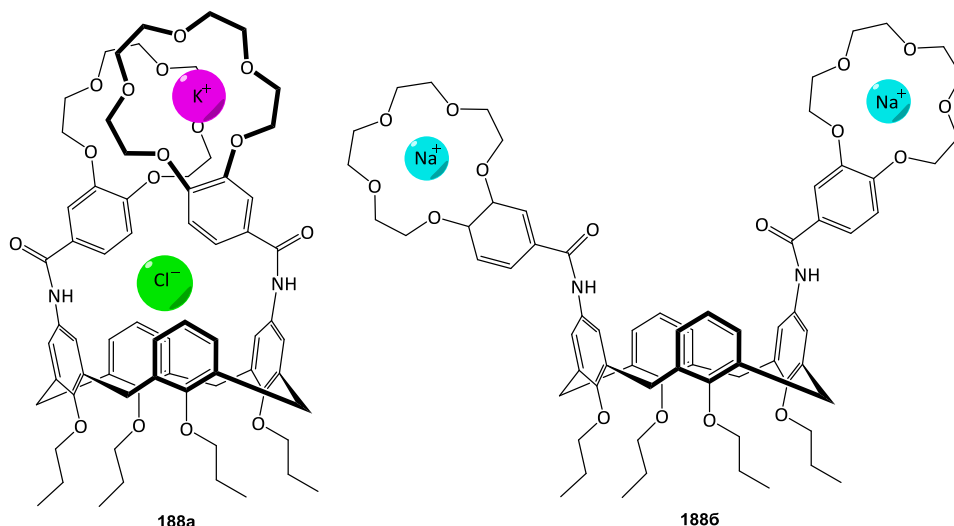


Схема 2.26. Структура и везивање јонских парова у рецептору **187**

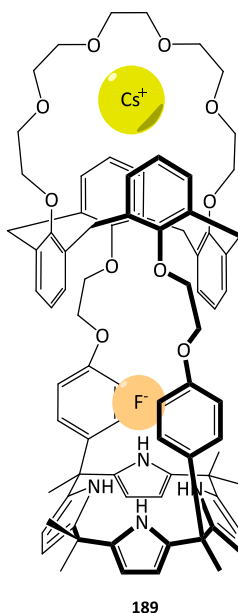
У примеру препознавања јонског пара које је контролисано катјоном, каликс[4]аренски рецептор **188** има функционализовани горњи обод, а може да показује и кооперативно и антикооперативно везивање у зависности од природе јонских парова (слика 2.70). Везивање хлорида, бензоата и дихидрогенфосфата амидним групама је појачано у присуству једног еквивалента јона калијума (**188a**). Ово кооперативно везивање приписано је промени конформације коју индукује јон калијума, која претходно организује амидне групе, а настаје стварањем сендвича калијума са рецептором и повољним електростатичким интеракцијама између анјона и катјона.

Примећено је антикооперативно везивање када се два мања натријумова јона вежу за појединачне сегменте крунских етара, јер електростатичко одбијање између њих спречава конформациону промену која фаворизује везивање анјона (**1886**) [96].



Слика 2.70. Каликс[4]аренски рецептор као пример кооперативног (**188a**) и антикооперативног везивања (**1886**)

Растварач у коме се везују јонски парови, такође може утицати на кооперативност. Док рецептор **189** (слика 2.71) везује флуорид у каликс[4]пирол анјон-везујућој шупљини у деутерисаном хлороформу, до везивања флуорида не долази у смеши деутерисани хлороформ/метанол (9:1), што је последица јаче солватације флуоридног јона. Флуорид се везује и у овој смеши растварача у присуству јона цезијума који је везан у шупљини крунског етра, због присутне кооперативности, док је везивање цезијум-флуорида у ацетонитрилу било некооперативно [97].



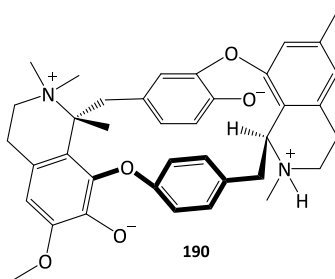
Слика 2.71. Рецептор **189** за везивање јонског пара цезијум-флуорида

2.4.2.2 Цвистерјонски рецептори; везивање цвистерјона и контактних јонских парова

Цвистерјонски рецептори се разликују од осталих дитопних рецептора, јер су оба наелектрисања на истом молекулу, али рецептор је ипак неутралан. У дизајну рецептора потребне су две различите врсте подјединица, које су распоређене у правилној геометрији и простору за везивање комплементарних група цвистерјонског госта. Познато је да многи биолошки значајни супстрати, као аминокиселине, садрже киселе и базне групе и због тога егзистирају у облику цвистерјона. За ефикасно препознавање цвистерјона рецептор мора бити тако дизајниран да јединице за препознавање имају одговарајући просторни распоред, а важно је и дизајнирати рецептор са израженом селективношћу према одређеном супстрату. Постоје два недостатка ових рецептора. Први, многи циљани гости су високосолватисани, што ствара јаку конкуренцију између растварача и рецептора. Други, рецептори подлежу агрегацији у димере или могу формирати олигомере јер могу да буду самокомплементарни. Цвистерјонски рецептори су у основи рецептори који укључују комплементарност наелектрисања између рецептора и цвистерјона или рецептори у којима се везује један од јонских делова супстрата, што изазива структурну промену (индуковано прилагођавање) такву да се друга јонска група тада веже.

Најједноставнији дизајн рецептора за цвтерјоне је укључивање комплементарности сваког јона или јонског дела госта коришћењем супротног наелектрисања између цвтерјонског рецептора и госта. Тако ће позитивно наелектрисани део рецептора везати негативно наелектрисани део цвтерјона, док ће негативно наелектрисани део рецептора везати позитивно наелектрисани део цвтерјона. Ова привлачност супротних наелектрисања је изворна покретачка снага везивања и обезбеђује јаке интеракције. То је облик електростатичке интеракције, где рецептор и гост формирају стабилан комплекс привлачењем наелектрисаних делова. Ово се постиже дизајнирањем рецептора са *Lewis*-овим киселинама или *Lewis*-овим базама, затим катјонским групама као што су кватернерни амонијум-катјони или гванидијум-јони или анјонских група попут карбоксилатне, сулфонатне или фосфатне. Ова врста интеракција ретко постоји самостално у биолошким системима и домаћин-гост комплекс је често додатно учвршћен другим нековалентним интеракцијама, као што је водонично везивање.

Хирални макроциклични алкалоид D-тубокурарин (**190**, слика 2.72) на pH 9 је у цвтерјонском облику. Истраживања су обухватила везивање различитих анјона – укључујући супституисане деривате бензоеве киселине, алифатичне дикарбоксилне киселине и *N*-алканоиловане аминокиселине.

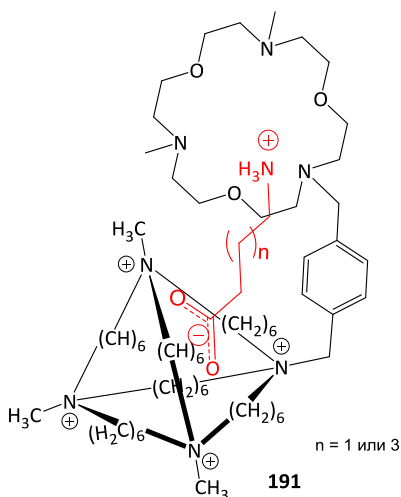


Слика 2.72. Структура D-тубокурарина **190**

Константе везивања су вариране и зависиле су од структуре госта, његовог наелектрисања и хидрофобности. Комплексирање анјона ароматичних киселина са D-тубокурарином одвија се кроз кључне интеракције, које укључују формирање моста између кватернерног азота алкалоида и госта анјона, као и хидрофобне, односно *van der Waals*-ове интеракције између ароматичних делова госта и домаћина. Везивање дианјона алифатичних дикарбоксилних киселина је највероватније чисто електростатичке природе, без значајних хидрофобних доприноса. D-Тубокурарин у дикатјонском облику показује значајну енантиселективност за везивање анјона *N*-алканоилованих

амино-киселина. Селективност се приписује равнотежи електростатичких интерација и хидрофобног ефекта. Показује и способност разликовања хидрокси- и карбокси-изомера супституисане бензоеве киселине [98].

Код везивања цвистерјона примењују се многи принципи, као и за везивање јонског пара, али постоји додатни изазов приликом дизајнирања, а то је да размак између два места везивања мора бити комплементаран по величини и облику жељеном цвистерјонском госту. Рецептор **191** (слика 2.73) се састоји од азакрунског етра и макротрицикличног анјонског рецептора, и служи за препознавање госта цвистерјона. Доказано је да су оба дела рецептора важна за везивање, али да ипак постоји и мала селективност, због флексибилне 1,4-диметилфенил-групе, што значи да се удаљеност између две функционалне групе које служе за препознавање може мењати [99].



Слика 2.73. Структура рецептора **191** за везивање цвистерјона

Рецептор **192** (схема 2.27) служи за препознавање биолошки важних цвистерјона. Може да екстрахује аминокиселине из водене средине у дихлорметан. Екстракција се врши селективно, са већом селективношћу према аминокиселинама са ароматичним бочним низом, као што је фенилаланин или триптофан. Претпостављено је везивање помоћу три тачке (означене црвеном бојом). Карбоксилатни анјон се везује са гванидинијум јединицом, протонована амино-група са азакрунским етром, док π - π интеракције између фенил-групе аминокиселине и нафталенске јединице рецептора повећавају јачину и селективност формирања комплекса. Рецептор

192 је и оптички активан и селективан је искључиво за *S*-амино-киселине [100].

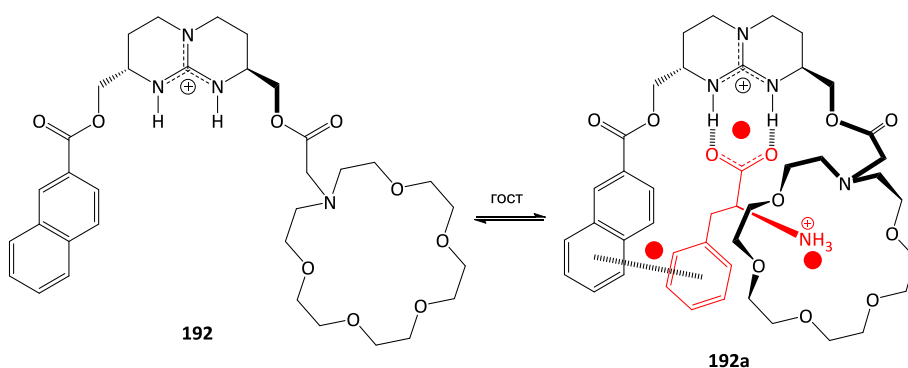
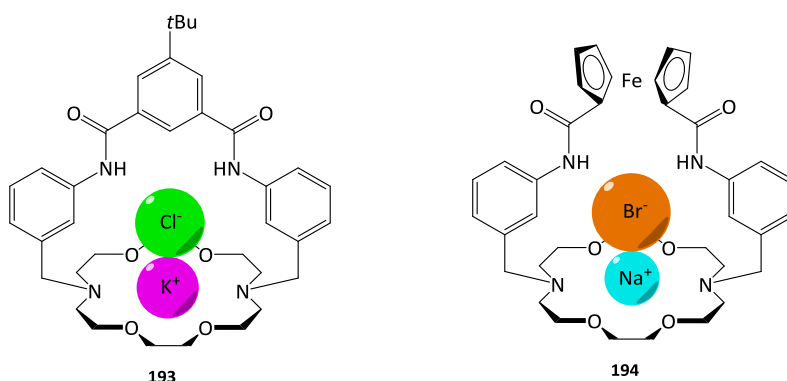


Схема 2.27. Структура рецептора **192** и везивање фенилаланина

У супрамолекулској хемији, научници се често баве истраживањима у којима проучавају биолошке системе, а транспорт биолошки значајних молекула је посебно актуелан. Хлорид је посебно занимљива мета јер је погрешно регулисан транспорт хлоридних јона кључни фактор генетске болести цистичне фиброзе. Поред цистичне фиброзе, дисфункције других хлоридних канала и транспортера могу довести до низа неуролошких поремећаја (нпр. миотоније), поремећаја рада бубрега и других метаболичких проблема. Хлоридни јони су, поред натријумових и калијумових јона, једни од најважнијих електролита у људском телу и кључни су у низу физиолошких процеса. Хлоридни јони су одговорни за одржавање ћелијског потенцијала, затим кретање кроз хлоридне канале доприноси инхибицији нервне активности; укључени су у регулацију рН вредности и кључни за секрецију течности; заједно са јонима натријума и калијума утичу на осмозу и волумен ћелије.

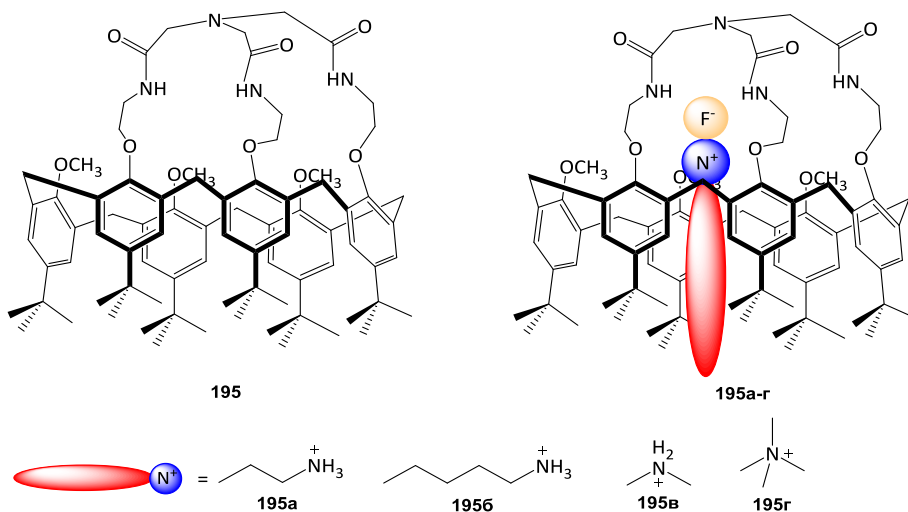
Насупрот везивању катјона, врло је мало примера синтетичких рецептора који везују анјоне или соли за транспорт кроз ћелијске мембране. Један такав пример је хетеродитопни рецептор **193** (слика 2.74), који везује и натријум-хлорид и калијум-хлорид као контактне јонске парове и транспортује их кроз мембране. Катјон је везан за азакрунски етар, док се анјон водоничним везама везује у шупљини рецептора. Макробициклични рецептор **193** показао је кооперативно везивање контактних јонских парова калијум-хлорида и натријум-хлорида у деутерисаном диметил-сулфоксиду, док је у мање конкурентном систему растварача хлороформ/деутерисани диметил-сулфоксид било импресивно вишеструко побољшање везивања хлорида у

присуству калијума. Упркос томе што има исто место везивања за катјон као оригинални рецептор, фироценски рецептор **194** (слика 2.74) везује натријум-бромид много јаче од осталих парова јона натријум- и калијум-халогенида у 95:5 смеши деутерисани ацетонитрил/деутерисани хлороформ. Одсуство везивања натријум-хлорида приписано је компетитивном везивању јона изван рецептора [101, 102].



Слика 2.74. Структуре дитопних рецептора и везивање контактних јонских парова

Каликс[6]криптаמיד **195** на слици 2.75 је први пример рецептора, који је селективан за контактни пар јона алкиламонијум-флуорида у хлороформу.



Слика 2.75. Структура рецептора каликс[6]криптамида **195** и везивање алкиламонијум-флуорида

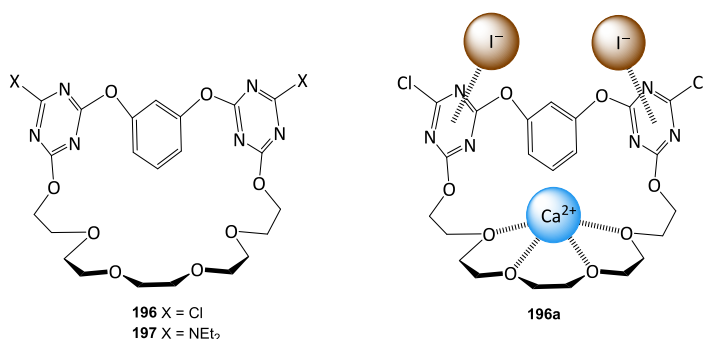
Селективност за флуорид је резултат ограниченог простора за везивање анјона у горњем ободу криптамида и доказано је да је флуорид неопходан за

везивање алкиламонијум-јона, што је потврда кооперативности. Везивање контактних јонских парова је било реверзibilно - протоновањем горњег обода долази до ослобађања јонског пара [103].

2.4.3 Мултитопни рецептори

У последњој деценији 21. века дошло је до значајног напретка у дизајну рецептора у погледу модалитета везивања, разумевања кооперативности и повећања сложености од хетеродитопних до мултитопних рецептора. Мултитопни рецептори за везивање јонских парова могу да везују више од једног анјона или катјона и примењују се у растварању и екстракцији соли, затим за мембрански транспорт или као сензори [104].

Wang и сарадници су у свом раду описали тритопни рецептор за везивање јонских парова, где су анјон- π интеракције биле важне. Повезивање анјона са електрон-дефицитарним ароматичним системима је најмање уобичајена нековалентна интеракција која се користи у дизајну домаћина јонског пара. Макроциклични електрон-дефицитарни молекул у коме су две хлортриазинске јединице повезане пентаетиленгликолним мостом (**196**, слика 2.76), дизајниран је за селективно и побољшано везивање јонских парова соли калцијум-јодида и калцијум-бромидида.



Слика 2.76. Структура триазинских рецептора **196** и **197** и илустровани приказ везивања јона **196a**

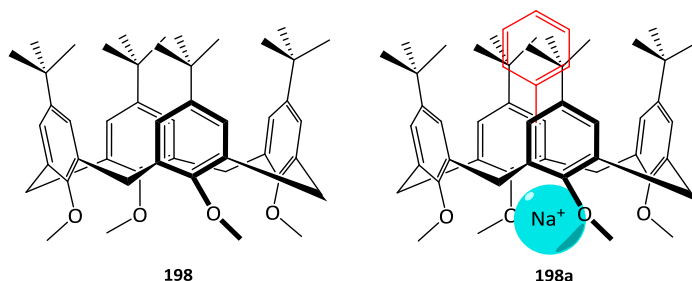
Рецептор **196** везује калцијум-бромид као контактни јонски пар, док се калцијум-јодид везује на тритопни начин, јер се јонски пар везује за индивидуална везивна места, која су одвојена растварачем. Рецептор је успешно постигао селективно растварање ове две соли у органским растварачима, што је изузетно важно, јер су многе јонске соли тешко растворљиве у органским растварачима. Упркос очекиваној појачаној

кулонској привлачности код ових соли, неуобичајено везивање јонских парова одвојених растварачем показује супериорност увођења анјон-π интеракција у дизајн рецептора за јонске парове. Ове интеракције су битне за постизање таквог селективног и специфичног везивања.

Након комплексирања са еквимоларном количином калцијум-јодида, настаје комплекс **196a** који је везао јоне калцијума и јодидне јоне у стехиометрији 1:2. У овом тритопном рецептору, два места су претходно организована за везивање јодида анјон-π интеракцијама, док је треће место прилагођено за везивање катјона, где се у крунској подјединици везује јон калцијума. Улога анјон-π интеракција у везивању јонског пара потврђена је дизајном и синтезом диетиламино-триазинског аналога **197** богатог електронима, који није показао везивање халогенида, након комплексирања са јонима калцијума [105].

2.5 Симултани рецептори за јоне и неутралне госте

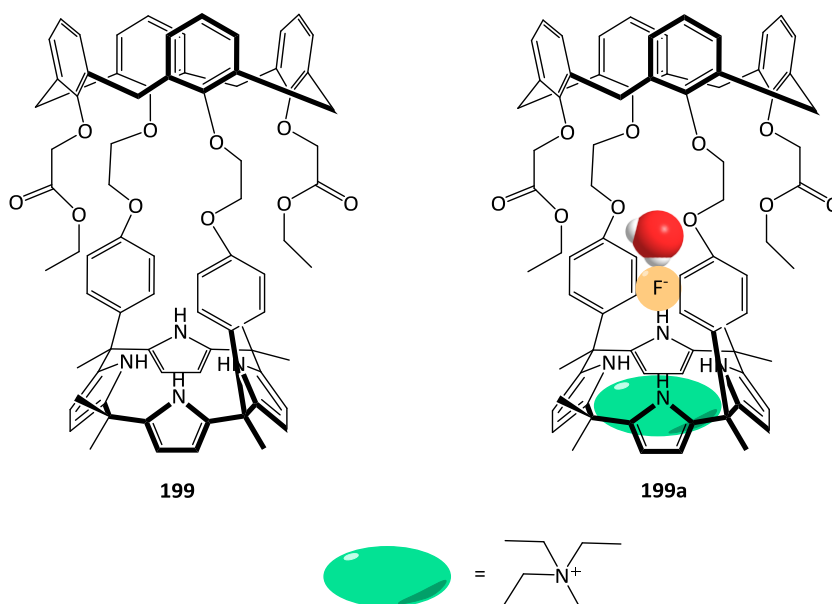
Постоје симултани рецептори који могу истовремено везати неутралне и наелектрисане госте. Ове врсте рецептора су макроциклични молекули, као што су каликсарени, у којима је јон везан за функционалне групе на доњем ободу, а неутрални молекул (често растварач) је енкапсулиран у шупљини, као што је рецептор тетраметокси-*пара-терц*-бутилкаликс[4]арен (**198**). У чврстом стању, јон натријума је координисан са атомима кисеоника доњег обода каликс[4]арена и комплекс садржи један молекул толуена унутар хидрофобне шупљине (**198a**, слика 2.77).



Слика 2.77. Везивање катјона и неутралног молекула у рецептору **198**

Sessler и сарадници су синтетисали каликс[4]пирол (**199**), са два моста који садрже *пара*-фениленске јединице (слика 2.78). Испитивано је везивање конкурентних флуоридних, хлоридних, бромидних, јодидних, ацетатних, нитратних, сулфатних и дихидрогенфосфатних јона (њихове

тетраетиламонијумове соли) и закључено је да се у овом комплексу флуоридни јон селективно везује.

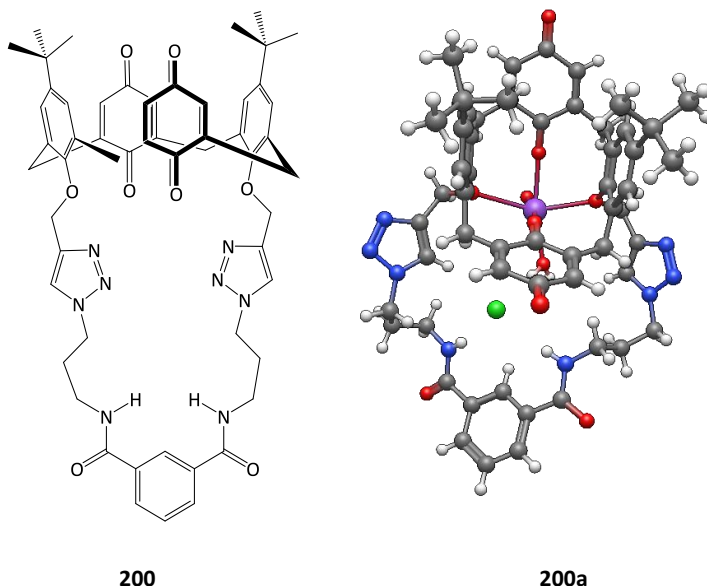


Слика 2.78. Структура рецептора **199** и комплекса **199a**

Рендгенском структурном анализом је утврђено да настаје комплекс, где је уочено везивање флуоридних јона помоћу водоничних веза са четири NH групе пироловог прстена, као и везивање молекула воде, док се тетраетиламонијум-катјон везује у електрон-богатом џепу каликс[4]пирила, што се може видети у приказаној структури комплекса **199a**. Ефекат кооперативности и претходне уређености макроцикличног молекула су фактори за које се сматра да су одговорни за релативно висок афинитет везивања флуоридног јона [106, 107].

Хетеродитопни рецептор **200** заснован на каликс[4]дихинон триазолу (слика 2.79), може да веже јонске парове, као што су натријум-хлорид, калијум-хлорид, амонијум-хлорид и калијум-бромид. Утврђено је да комплексирање катјона као што су јони натријума и јони калијума атомима кисеоника каликс[4]дихинона и доноске групе триазоловог азота повећава комплексирање халогенидних јона, док је повезивање анјона унутар изофталамидне шупљине рецептора **200** служило за побољшање препознавања катјона. Рендгенском структурном анализом је утврђено да су натријум-хлорид, амонијум-хлорид и калијум-бромид везани тако да су јонски парови одвојени водом; катјони су координисани у шупљину доњег

руба каликс[4]дихинона, док су анјони заробљени у изофталамиду, што је још један пример везивања катјона, анјона и растварача, као неутралног госта [108].



Слика 2.79. Структура рецептора **200** и молекулски модел **200a** добијен на основу рендгенске структурне анализе кристала комплекса [108]. Хлоридни јон је приказан у зеленој боји, јон натријума је љубичасте боје, атоми азота су у плавој боји, атоми угљеника у сивој, атоми водоника у белој, док су атоми кисеоника црвене боје. Модел је добијен коришћењем програма Avogadro2

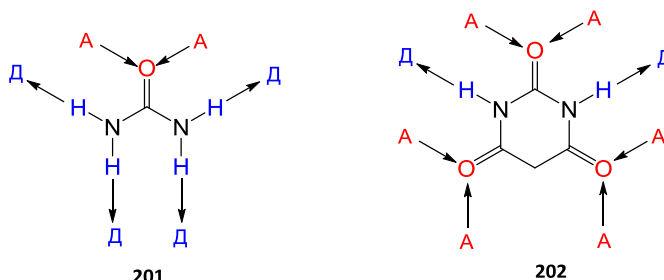
2.6 Везивање неутралног госта

Везивање неутралног госта може представљати проблем, јер су на располагању само нековалентне интеракције које укључују водонично везивање, π - π интеракције, хидрофобни ефекат и интеракције преносом наелектрисања. Интеракције преносом наелектрисања настају када електрони делимично прелазе са молекула донора електрона на молекул акцептора електрона, формирајући комплекс са делимичним ковалентним карактером. Интеракције са неутралним гостима су слабије од интеракција са јонима. Да би препознао неутралне молекуле, домаћин треба да се самоуређује око неутралног госта или мора бити високо претходно организован. Ова врста домаћина има изражену и круту конкавну површину, стварајући шупљину и генерички се назива *кавитанд*. Укључивање госта унутар шупљине кавитанда

даје комплекс, који се назива *кави́плексом*. Многи кавитанди се базирају на каликсаренима [109].

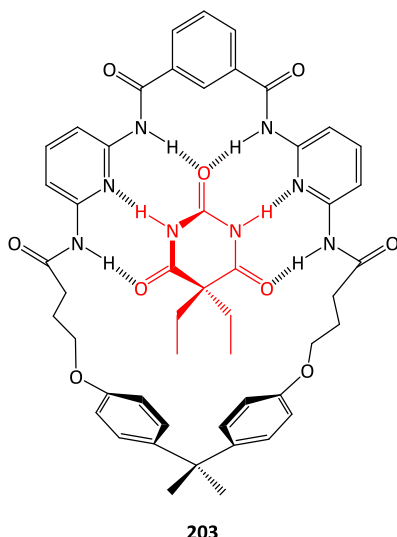
2.6.1 Рецептори који везују госте помоћу водоничних веза

Водоничне везе су есенцијалне у биолошким системима. Њихова усмереност значи да домаћин и гост морају бити правилно просторно оријентисани да би уопште дошло до интеракција и због тога оне рецептору омогућавају да постигне одговарајућу селективност. Својства водоничног везивања су описана и приказана код урее (201) и барбитурне киселине (202) на **слици 2.80**. Уреа има два акцепторска места водоничне везе и четири донорска места водоничне везе. Као и уреа, барбитурна киселина садржи неколико донора и акцептора водоничних веза. Ови донори и акцептори водоничне везе могу да учествују у интеракцијама водоничног везивања са комплементарним местима на рецепторским протеинима или синтетичким рецепторима, утичући на њихов афинитет и селективност везивања [110].



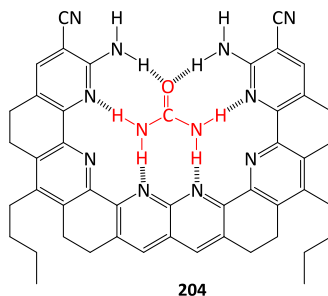
Слика 2.80. Акцептори (A) и донори (D) водоничне везе приказани на примеру урее (201) и барбитурне киселине (202)

Добро дизајнирани домаћин треба да поседује групе за водонично везивање које су комплементарне функционалним групама које су одговорне за водонично везивање код госта. Ове групе морају бити претходно организоване и учвршћене. Рецептор **203** формира шест водоничних веза са комплементарним гостом, као што је барбитурат у некомпетитивном растварачу (**слика 2.81**). Код барбитурата је постигнуто најјаче везивање када је формирано шест водоничних веза, а уколико су две карбонилне групе уклоњене, везивање је много слабије [111].



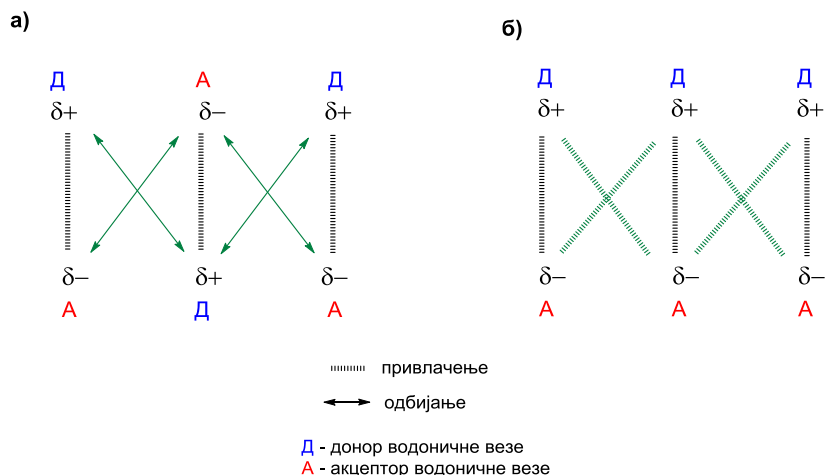
Слика 2.81. Рецептор **203** за везивање барбитурата

Рецептор **204** је изузетно погодан домаћин за везивање урее, јер је дизајниран тако да формира водоничне везе са свим водонцима из молекула урее (слика 2.82). Овај рецептор је базиран на кондензованим прстеновима, који су ригидни, као и на претходној уређености. Препознавање урее је врло јако, уз настајање комплекса који је стабилан чак и у диметил-сулфоксиду, који је јак акцептор водоничних веза. Ово је добар пример рецептора, који водоничним везивањем и препознавањем може да да стабилан комплекс и у конкуритивном растварачу [112].



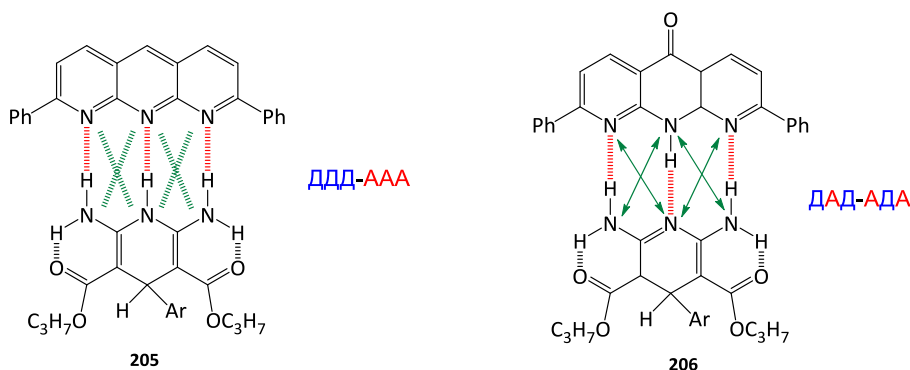
Слика 2.82. Рецептор **204** за везивање урее

Употреба низова водоничних веза, није увек тако једноставна за избор комплементарног пара гост-домаћин. Водоничне везе имају знатан електростатички карактер, пошто се формирају између електропозитивног атома водоника и електронегативног хетероатома, при чему овај



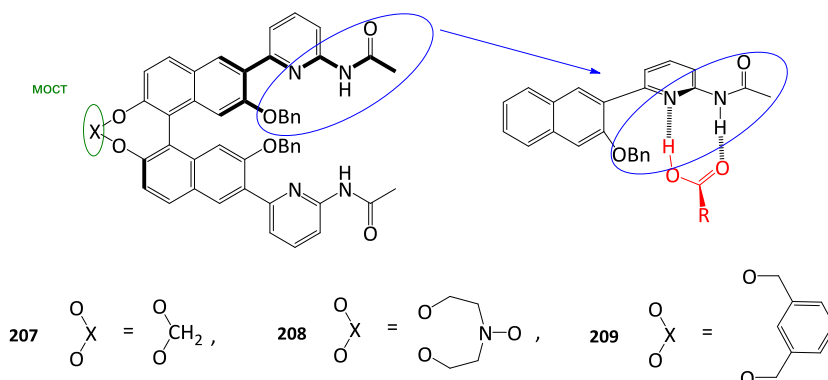
Слика 2.83. Секундарне дијагоналне елелектростатичке интеракције (означене зеленом бојом) утичу на јачину водоничних веза: **а)** неповољне дијагоналне интеракције у **ДАД-АДА** низу; **б)** повољне дијагоналне интеракције у **ДДД-ААА** низу

Хипотезу секундарних интеракција су проучавали *Zimmerman* и сарадници, при чему је испитивана јачина интеракција у низу са разним донорима и акцепторима. Распоред донора и акцептора има критичну улогу у контролисању јачине формирања комплекса, што је показано на примерима комплекса **205** и **206** (слика 2.84), који иако са три водоничне везе, имају различите константе формирања. ДДД-ААА низ садржи само повољне секундарне интеракције, док ДАД-АДА низ садржи само неповољне секундарне интеракције [115].



Слика 2.84. Пример повољних (**205**) и неповољних секундарних интеракција (**206**).
Секундарне интеракције су означене зеленом бојом

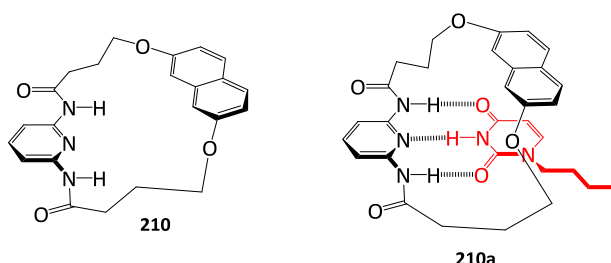
Оптички активни рецептори имају могућност хиралног препознавања. Ово је један од циљева истраживања од посебног значаја, јер често биолошки и медицински значајни молекули постоје у облику енантиомера, а усмереност и контрола помоћу водоничних веза их чини идеалним за постизање хиралне селективности.



Слика 2.85. Пример оптички активних рецептора **207-209**, који имају могућност хиралног препознавања

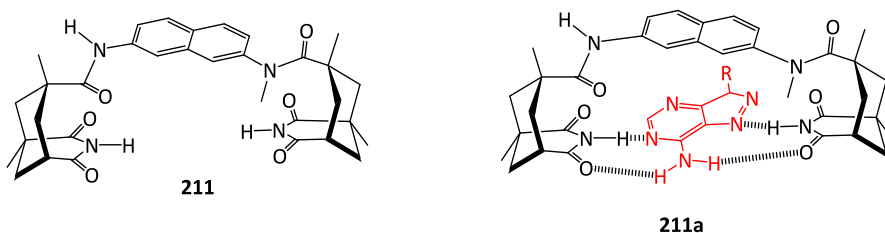
Diederich и сарадници су синтетисали рецепторе **207-209**, који служе за препознавање α,ω -дикарбоксилних деривата аминокиселина (**слика 2.85**). Увијена бинафталенска подјединица има аксијално усмерену осу, при чему је везивно место смештено у хирално окружење. Енантиомерни рецептор може да веже енантиомерне госте различитим јачинама, док енантиоселективност зависи од моста X , који утиче на диједарски угао, а тиме и на релативну оријентацију група рецептора које служе за водонично везивање [116].

Водоничне везе обезбеђују организацију и селективност, а њихова јачина је често побољшана употребом осталих интермолекулских интеракција, нарочито π - π интеракцијама и хидрофобним ефектом. Комбинацијом ових интеракција настаје модел везивања, као и побољшање селективности и јачине везивања. *Hamilton* и сарадници су објавили пример π - π слагања које побољшава везивање које је вођено водоничним препознавањем. Рецептор **210** садржи низ ДАД водоничног везивања, који је погодан за везивање деривата тимина (слика 2.86). За флексибилни мост у рецептору су везане нафталенске јединице, које се помоћу π - π интеракција везују са ароматичним језгром супстрата [117].



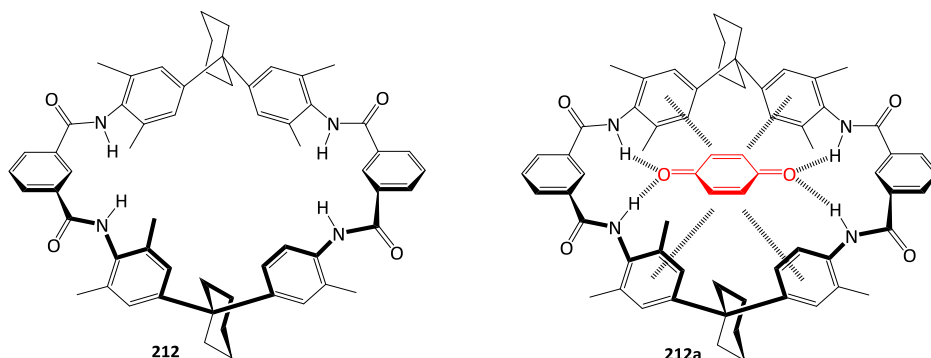
Слика 2.86. Рецептор **211** и пример везивања тимина

Rebek и сарадници су синтетисали молекулска клешта **211** са конвергентним групама за водонично везивање (слика 2.87). Ове групе су комплементарне дериватима нуклеинске базе аденина, док клешта не дозвољавају донорима и акцепторима водоничних веза да се након комплексирања удаље. Нафталенске групе рецептора се π - π интеракцијама повезују са π -системом аденинских деривата [118].



Слика 2.87. Рецептор **211** и пример везивања деривата аденина **211a**

Рецептор **212** везује бензохинон преко водоничних веза, побољшаних π - π интеракцијама (слика 2.88). Ове π - π интеракције не асистирају само у везивању, већ заједно са водоничним везама поларизују госта, мењајући његова електронска својства [119].



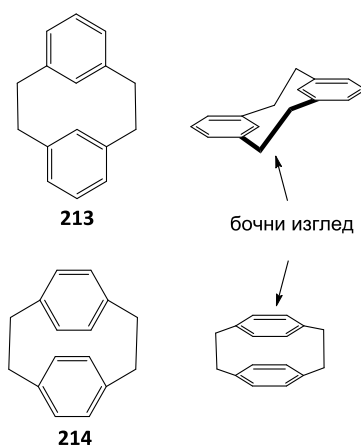
Слика 2.88. Рецептор **212**, са приказом везивања бензохинона водоничним везама и π-π интеракцијама **212a**

Рецептори, који су до сада обрађивани растварали су се у некомпетитивним растварачима (нпр. хлороформ), који нису сметали за препознавање. Значајно је истражити и везивање биолошких система у компетитивној средини, као што је вода (биолошки медијум). Хидрофобни ефекат је заједничка одлика оваквих система.

2.6.2 Циклофани

Примена хидрофобног везивања у дизајну молекулских рецептора се огледа у конструкцији макроцикличних структура, које поседују липофилне зидове који формирају унутрашњу шупљину, димензионално комплементарну за енкапсулацију одговарајућег хидрофобног госта. Циклофани су карактеристични по томе што садрже један или више ароматичних прстенова који су премошћени са једним или више алифатичних ланаца. Ови мостови држе ароматичне прстенове у блиској, често крутој, конформацији. Ароматични прстенови обезбеђују крутост, док алифатичне јединице пружају флексибилност целокупној структури. Многе врсте молекула, технички, у облику посуде спадају у ову категорију: карцеранди и хемикарцеранди, криптофани и хемикриптофани, као и каликсарени и резорцинарени, али заправо то је класа једноставнијих молекула код које се користи следећа номенклатура и класификација: [n]ортоциклофан, [n]метациклофан и [n]парациклофан, где префикси представљају положај везивања за ароматични систем, док [n] представља број метиленских група присутних у алифатичном мосту. Ако постоје два моста, бројеви се наводе у заградама, одвојени тачкама, на пример: [m.n].

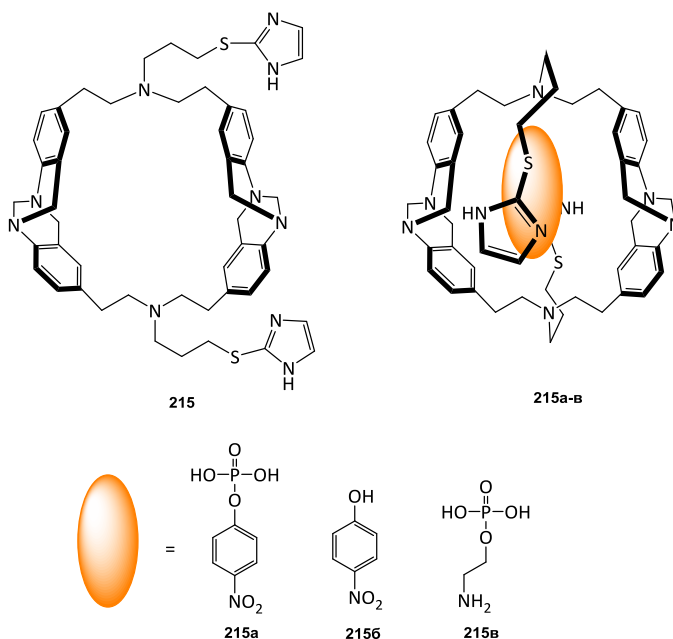
Један од првих примера молекула циклофана је био [2.2]метациклофан (**213**), који је синтетисан 1899. године. Иако је молекул успешно синтетисан, у то време није постојао шири концепт циклофана као класе једињења, а разумевање нековалентних интеракција још увек није било довољно развијено да би се у потпуности проучила јединствена природа ове структуре и њена способност формирања унутрашњих шупљина (слика 2.89).



Слика 2.89. Структура [2.2]метациклофана (**213**) и [2.2]парациклофана (**214**)

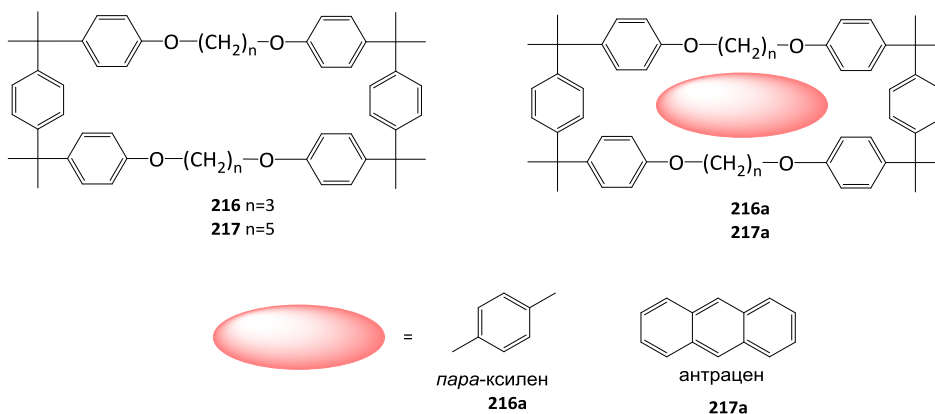
Године 1951. је група истраживача поново синтетисала [2.2]метациклофан (**213**) истовремено са [2.2]парациклофаном (**214**). Управо су упоредна студија и препознавање карактеристика ова два молекула формулисала савремени концепт циклофана. Истраживачи су тада схватили да су ово специфичне структуре са премоштеним ароматичним прстеновима које често имају унутрашње шупљине и јединствена конформациона својства, што је ове молекуле увело у систематско истраживање (слика 2.89) [120].

Циклофан који садржи меркаптоимидазолске групе на алкил-ланцима је синтетисан као макроциклични модел ензима за уградњу фосфотирозина, при чему до везивања фосфатне групе долази електростатичким интеракцијама, а тиме и до повећања растворљивости циклофана. Циклофан **215** јаким хидрофобним интеракцијама везује *O*-фосфорилетаноламин, а додатним π - π интеракцијама и *пара*-нитрофенол и *пара*-нитрофенил-фосфат (слика 2.90) [121].



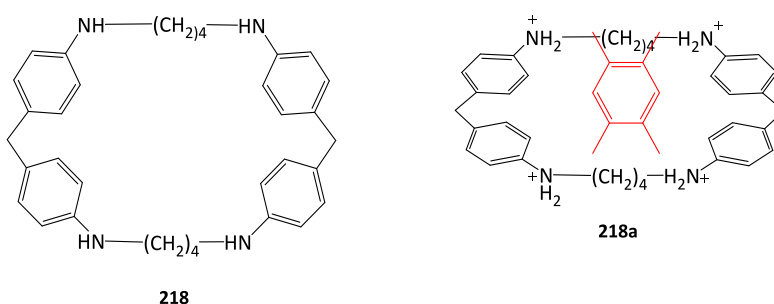
Слика 2.90. Структура циклофана **215** са меркаптоимидазолским групама

Низ једноставних циклофана, који могу да вежу антрацен или *пара*-ксилен, јесте ароматични систем изузетно богат електронима који садржи хидрофобну шупљину (**216** и **217**, слика 2.91). Ова врста циклофана названа је „тор“ или „ограда“ (енгл. *corral*). Рендгенска структурна анализа комплекса **216a** и **217a** потврђује да је шупљина висококомплементарна гостима, који су закључани помоћу π - π интеракција лицем у ивицу [122, 123].



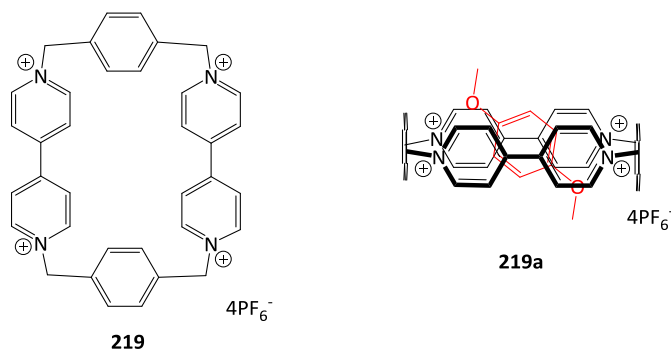
Слика 2.91. Циклофански рецептори **216** и **217** и везивање гостију антрацена или *пара*-ксилена

Кога и сарадници су објавили један од значајнијих примера инклузионог комплекса у циклофану. Инклузиони комплекс подразумева да се један молекул (гост) „угнезди“ унутар шупљине другог молекула (домаћина), у овом случају циклофана. Кључна карактеристика циклофана **218** (слика 2.92) су амино-групе, које су уграђене у мостове, које могу да се протонују на ниским рН вредностима, што повећава растворљивост циклофана у води. Студије везивања су стога извођене при $\text{pH} < 2$, а рендгенском структурном анализом је потврђено везивање дурена унутар шупљине рецептора (**218a**). Механизам везивања дурена у циклофан укључује π - π интеракције и хидрофобни ефекат [124].



Слика 2.92. Циклофански рецептор **218** и везивање дурена

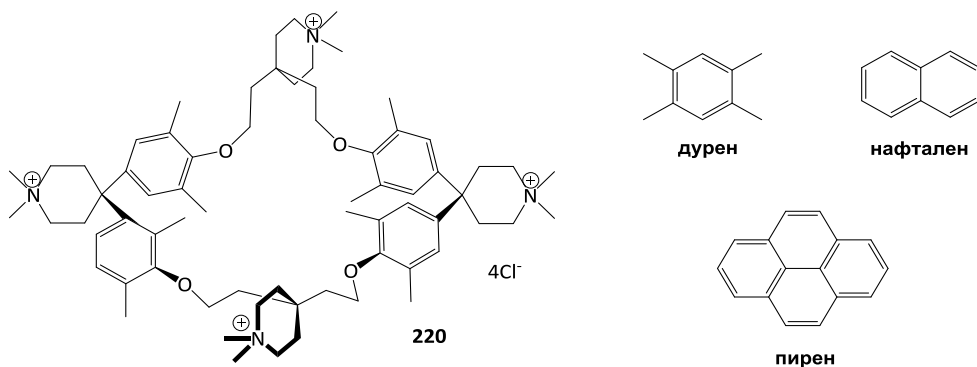
Циклофани **218** и **219** су у води растворљиви због наелектрисаних група у зидовима циклофанске шупљине (слике 2.92 и 2.93). Ове хидрофилне групе редукују степен хидрофобне стабилизације до које долази везивањем госта. Ароматичне групе у зидовима циклофана дају рецептору **218** две важне карактеристике. Прво, оне су ригидне и сходно томе циклофан поседује добро дефинисану, претходно организовану шупљину, одговарајућу за везивање госта. Друго, то су хидрофобне групе, које обезбеђују термодинамичку силу за препознавање. Рецептор **219** се базира на параквату и може се припремити у два корака из бипиридина и 1,4-бис(бромметил)бензена, а има структуру налик на кутију у којој су јединице *para*-фенилена и параквата благо савијене. Шупљина у овом рецептору је уска и равна и тако идеална за инкорпорацију равног ароматичног госта. Рецептор **219** у ацетонитрилу формира слабе инклузионе комплексе са диметоксибензеном (**219a**), који се стабилизује интеракцијама преноса наелектрисиња [125].



Слика 2.93. Циклофански рецептор **219** базиран на параквату и бочни приказ рецептора са инкорпорираним диметоксибенzenом **219a**

Рецептор **219** се показао као одличан рецептор у органским и воденим растворима за супstrate који садрже ароматичне прстенове богате π -електронима, као што су деривати хидрохинона и резорцинола, индол и његови деривати, као и ароматичне аминокиселине.

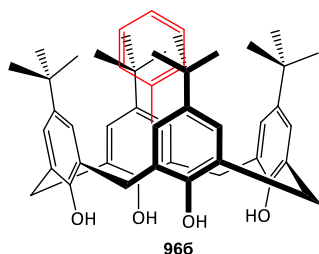
Ако су наелектрисане групе потребне за побољшање растворљивости рецептора изван макроцикличне структуре, не могу ометати ни јачину ни селективност везивања. Прве циклофане са екстерним наелектрисањем су објавили *Diederich* и сарадници (**слика 2.94**). Рендгенском структурном анализом је потврђено да су њихове шупљине веће и отвореније, као и претходно организоване за препознавање хидрофобног госта. Рецептор **220** може да раствори или екстрахује полицикличне ароматичне угљоводонике у воденој средини. Гости са већом хидрофобном површином, као што је пирен, везују се јаче од мањих гостију, као што су дурен или нафтаген, због боље стереоелектронске комплементарности [126].



Слика 2.94. Циклофански рецептор **220** и структуре ароматичних гостију

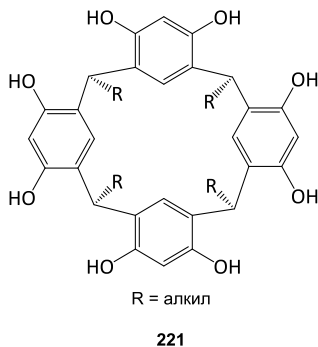
2.6.3 Каликсарени и резорцинарени

Каликсарени поред везивања катјона, симултаног везивања јона и неутралног госта, могу да везују и саме неутралне госте. Тако *пара-терц-бутилкаликс[4]арен* (**96**, *слика 2.24*) може да веже мале неутралне молекуле у чврстом агрегатном стању или у раствору, као што је толуен. У кристалној структури се уочава да се ароматични молекул везује са шупљином *пара-терц-бутилкаликс[4]арена* преко $\text{CH}\cdots\pi$ интеракција (*слика 2.95*). Студије везивања су показале да се толуен врло слабо везује, што није изненађујуће јер је растварач хлороформ, у коме не постоји солвофобни ефекат [127].



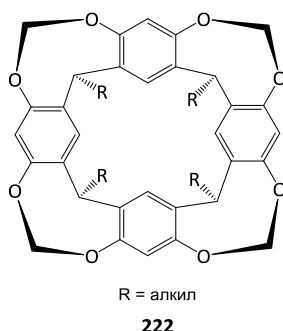
Слика 2.95. Приказ структуре инклузионог комплекса *пара-терц-бутилкаликс[4]арена* са толуеном

Резорцинарени су уско повезани са каликсаренима и понекад се називају каликс-резорцинаренима. Добијају се кисело-катализованом кондензацијом резорцинола (1,3-дихидроксibenzena) са алдехидима. Резорцинарени служе као основни градивни блокови за многе кавитанде и хемикарцеранде. [4]Резорцинарени имају тенденцију да граде плићу посуду у поређењу са каликс[4]аренима, због интрамолекулских водоничних веза између периферних хидроксилних група, које стабилизују молекул у „заравњеној” конформацији. На *слици 2.96* је дат пример [4]резорцинарена **221** [128].



Слика 2.96. Структура резорцинарена **221**

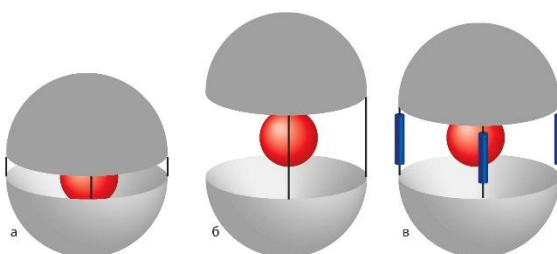
И каликсарени и резорцинарени везују широк спектар ароматичних гостију, претежно у стехиометрији 1:1 у чврстом стању. Комплекси су углавном стабилизовани низом слабих интеракција, као што су СН- π интеракције. Постоји врло мало доказа о значајном везивању неутралних молекула у органским растварачима. Хидросолубилне групе, попут сулфоната, могу се додати на било који обод шупљине, повећавајући на тај начин афинитет за неутралне органске госте у води, као последица хидрофобних интеракција. Слободне хидроксилне групе у резорцинарену, које потичу од резорцинола, могу се повезати и метиленским мостовима као у рецептору **222**, што резултира крутим молекулским домаћинима (**слика 2.97**). Рецептор **222** може да формира комплексе са неутралним гостима, као што су сумпор(IV)-оксид, угљен-дисулфид и дихлорметан.



Слика 2.97. Структура резорцинарена **222**

2.6.4 Карцеранди и хемикарцеранди

Када су два кавитанда ковалентно повезана, резултат је молекул у облику капсуле, који потпуно затвара простор (облик шкољке) из које гости не могу да „побегну“. Ове класе једињења називају се *карцерандима*, изведено од латинске речи: *carcer*, што значи затвор. Када је гост затворен унутар домаћина, формира се *карцеплекс*, кога гост не може да напусти (**а**, **слика 2.98**), осим ако не раскину ковалентне везе. *Хемикарцеранди* су ковалентно повезани кавитанди, који имају или портал (врата), настао изостављањем једне од четири групе за премошћавање или имају довољно велике премошћујуће групе, које могу да обезбеде простор за размену гостију између хемисфера. То су капсуле, које омогућавају размену гостију (**б** и **в**, **слика 2.98**). Ови домаћини су способни за комплексирање неутралних гостију стерним затварањем, што је значајна кинетичка баријера за размену гостију [129].



Слика 2.98. Илустровани приказ карцеранда (а) и хемикарцеранда (б и в) са енкапсулираним гостима. Слика је адаптирана из референце [1]

У литератури је описана темплатна синтеза карцеранда (схема 2.28), који је настао спајањем две резорцинаренске полулопте у облику посуде, што је постигнуто реакцијом тиорезорцинарена **223** са одговарајућим халогеналканом **224** и формирањем тиюетарског моста.

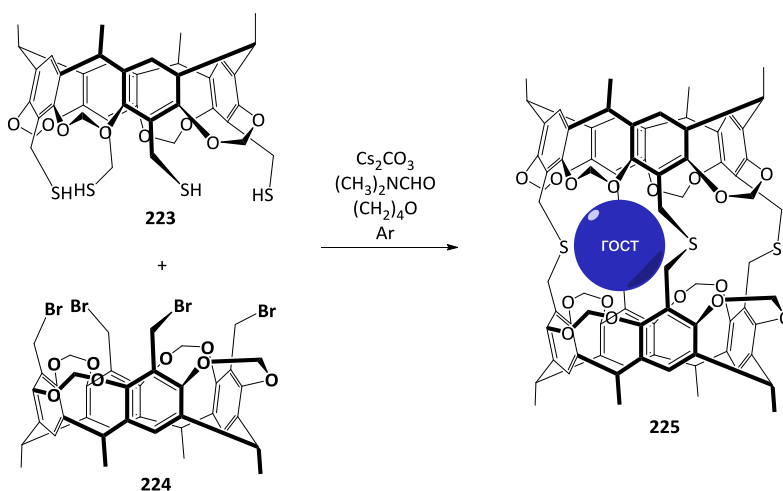
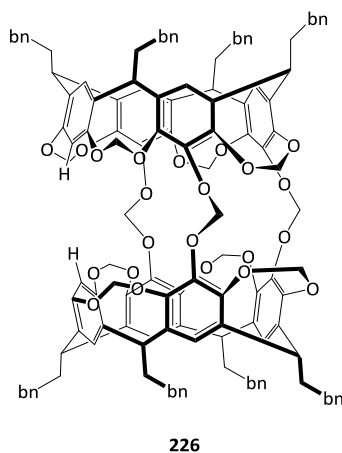


Схема 2.28. Темплатна синтеза карцеплекса **225**

Током синтезе карцеранда, мали молекули као што су етанол, тетрахидрофуран, диметилформаид или ацетонитрил, могу остати заробљени у унутрашњости шупљине, при чему је добијен карцеплекс **225**. Заробљени гости остварују интеракције са унутрашњим зидовима карцеранда првенствено путем *van der Waals*-ових сила. Ове силе су релативно слабе, али су довољне да одрже госта унутра када је физички заробљен. Важна карактеристика карцеплекса је да, када је синтеза карцеранда завршена и капсула се потпуно затвори, заробљени молекули не могу изаћи из ње, због

стериних сметњи – отвори карцеранада су превише мали да би заробљени молекула прошао кроз њих [130, 131].

Карцеранди су били први примери молекула, који могу да затворе друге појединачне молекуле и отворили су врата многим различитим врстама домаћин-гост инклузионих комплекса. Потпуни недостатак размене гостију у карцерандима, међутим, ограничава њихову употребу и фокус је преусмерен на синтезу хемикарцеранада. За разлику од карцеранада, хемикарцеранди могу реверзибилно да вежу госте на собним или повишеним температурама, формирајући *хемикарцеплексе*. Размена гостију је често спора, упркос недостатку значајних интеракција домаћин-гост, а постигнута је изостављањем једне премошћујуће групе између хемисфера (**226**) или дизајнирањем рецептора са дужим мостовима, што би могло да се опише као непотпуно или делимично премошћавање (*слика 2.99*).

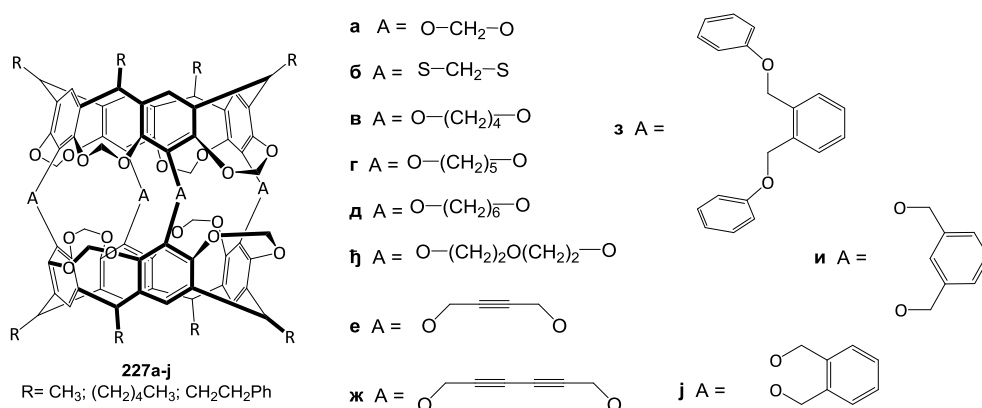


Слика 2.99. Структура хемикарцеранада **226**

Слично као и код стварања карцеранада, хемикарцеранди се формирају темплатним реакцијама и због тога празан хемикарцеранд никада не настаје. Температура на којој долази до декомплексирања зависи од величине и облика госта у поређењу са порталом кроз који се измена врши. Мали молекули, као што су двоатомни гасови или вода, врло лако улазе и напуштају шупљину хемикарцеранда **226**, док је пролазак већих молекула растварача, као што је хлороформ, стерно онемогућен. Мањи молекули ацетонитрила, могу да се замене на собној температури, док већи молекули као што је бензен, пролазе тек на повишеним температурама. Селективност

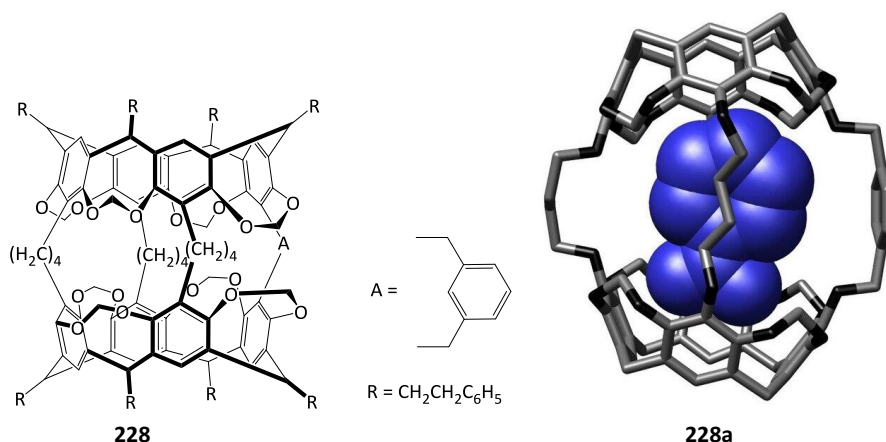
хемикарцеранда **226** у погледу величине молекула је добра, али није могућа селективност молекула који имају врло сличне димензије.

Cram и сарадници су синтетисали и хемикарцеранде у којима је мост који повезује хемисфере (A) замењен са већом групом (**227**, слика **2.100**). Овакви рецептори имају веће портале за улаз и излаз омогућавајући спорију измену госта (потребно је загревање да би гост ентропијски изашао из шупљине). Ови хемикарцеранди поседују низ интересантних својстава, укључујући и стабилизацију иначе нестабилних гостију, као што је на пример циклобутадиен [132].



Слика 2.100. Примери хемикарцеранда са различитим дужинама портала за улаз и излаз гостију

Касније су *Cram* и сарадници синтетисали и асиметричне хемикарцеранде, који имају три идентична моста, док се четврти мост разликује по структури и понаша као портал кроз који гости могу улазити и излазити. Ово омогућава динамичан процес енкапсулације, где гости нису трајно заробљени, већ се могу реверзибилно везивати и ослобађати из шупљине хемикарцеранда. Рендгенском структурном анализом је утврђено да хемикарцеранд **228** дисиметрични домаћин са једним јединственим мостом дугим осам атома и три идентична моста дугачка шест атома може да енкапсулира нитробензен (слика **2.101**) [133, 134].



Слика 2.101. Структура дисиметричног хемикарцеранда **228** и рендгенска структурна анализа комплекса са енкапсулираним нитробенzenом **228a** [134]

2.6.5 Криптофани и хемикриптофани

Криптофани су карактеристични по типичној кавезастој структури која је изграђена од три циклофанске јединице. Садрже ароматичне прстенове премоштене алифатичним ланцима. Ови мостови држе ароматичне прстенове у фиксној, често непланарној, конформацији, стварајући тиме ригидне компоненте кавеза. Три циклофанске јединице су међусобно повезане на начин који ствара затворену, тродимензионалну шупљину или кавез у центру молекула. Ова шупљина је прецизно дефинисаног облика и величине, што омогућава селективно препознавање и везивање гостујућих молекула.

Криптофани су слични хемикарцерандима – мањи су и плићи кавитанди, а састоје се од две јединице циклотривератрилена, које су повезане алкиленским мостовима.

Прича о циклотривератрилену започиње 1915. када је објављена синтеза из полазног вератрола (**229**) и формалдехида (схема 2.29). До 50-тих година прошлог века сматрало се да је у овој синтези добијен димер, међутим, новим радовима, као и новим спектроскопским подацима, утврђено је да се заправо ради о тримеру, који је назван циклотривератриленом (**230**, ЦТВ). Даљим повезивањем циклотривератриленских јединица настају криптофани **231a-з**, чије структуре су приказане на **схеми 2.29** [135].

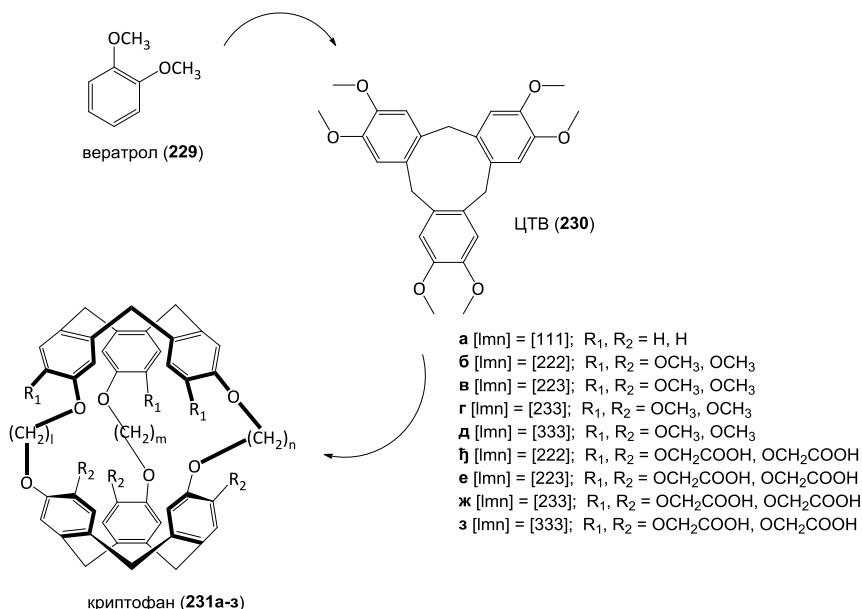


Схема 2.29. Приказ синтезе криптофана **231** и структуре деривата **231а-з**

У зависности од хиралности ЦТВ јединица присутних у криптофану, структури се може доделити *анти*- или *син*-конфигурација, које имају тенденцију да се разликују по својим физичко-хемијским својствима и могућношћу комплексирања. Криптофани су молекули чија специфична конфигурација ЦТВ јединица и три моста формира унутрашњу, липофилну и хиралну шупљину, чија величина је одређена дужином мостова. Ова јединствена шупљина чини криптофани изузетно корисним молекулским домаћинима за различите примене у аналитичкој хемији, екологији и хемијској биологији.

Постоје три главне синтетичке стратегије за добијање криптофана (**схема 2.30**), у којима је потврђено доминантно формирање *анти*-изомера, док се *син*-изомери ређе добијају и то променом раставарча или додатним корацима заштите функционалних група. Најкраћи пут је директна метода, која укључује синтезу интермедијера бис(бензил-алкохола), који затим тримеризацијом формира криптофан, обично у ниским приносима. Ограничење ове методе је што захтева присуство електрон-донорских група у *мета*-положају у прекурору бензил-алкохолу, што је неопходно да би се подстакла тримеризација или циклизација и формирале две ЦТВ јединице. Због ових ограничења и ниских приноса, директна метода се мање користи.

Темплатна метода је друга, вишефазна стратегија са великом флексибилношћу, која омогућава синтезу криптофана са различитим супституентима. Ово је једина метода која олакшава синтезу криптофана са ниском симетријом без потребе за накнадном функционизацијом (енгл. *late stage functionalization*, LSF). Због прилагодљивости, често је примењивана за изградњу широког спектра супституисаних криптофана.

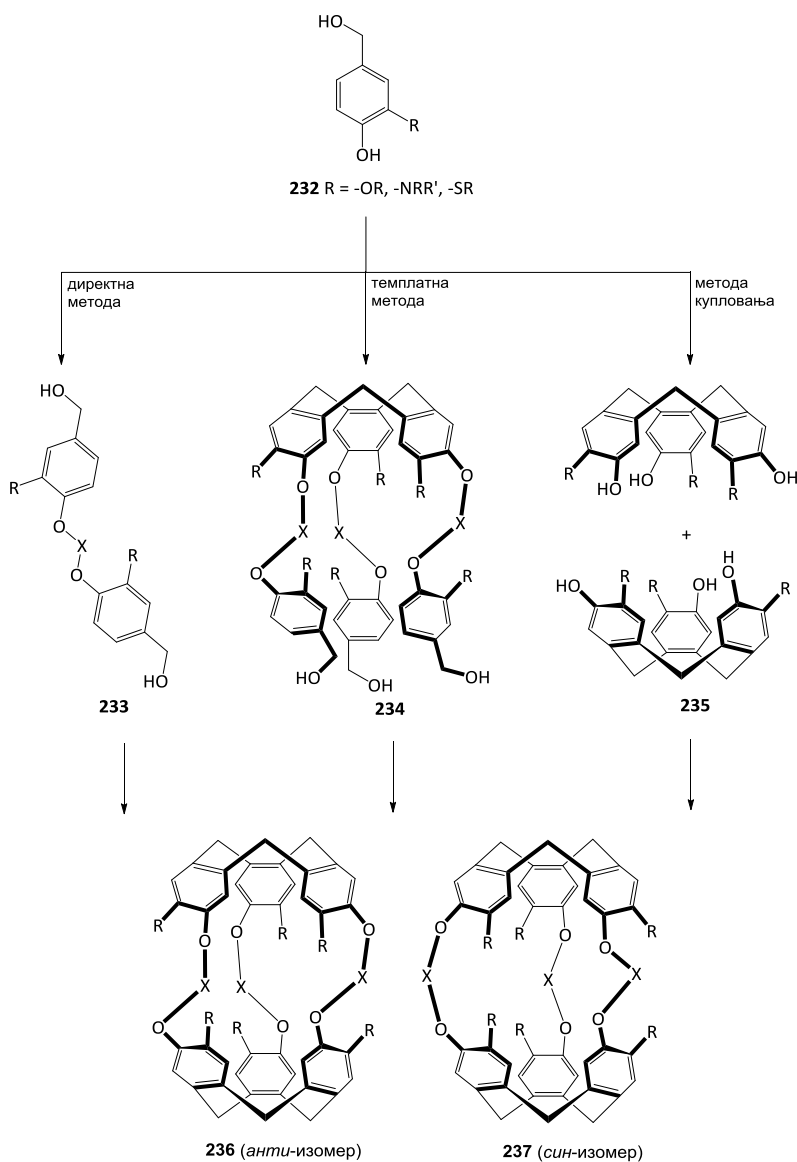
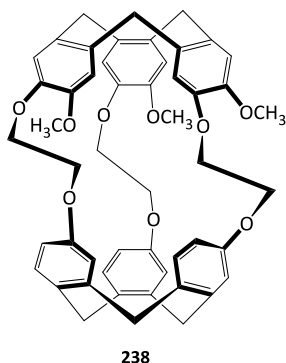


Схема 2.30. Синтетичке стратегије за добијање криптофана

У првој фази се добијају или модификују ЦТВ јединице са реактивним групама на својим ободима (нпр. хидроксилне групе, халогенидне- или амино-групе) које могу реаговати са мостовима. У овој фази се мостови везују за реактивне групе на ЦТВ јединицама. Ово може укључивати реакције попут *Williamson*-ове синтезе етара, естерификације или формирања амидних веза. Овакви кораци се често изводе у фазама, повезујући једну по једну страну. У присуству шаблона, прекурсори се доводе у близину, омогућавајући последње реакције циклизације које затварају молекулски кавез. Шаблон, након формирања криптофана, може бити уклоњен (ако је био координисан јон) или остати инкапсулиран (ако је био неутрални молекул) формирајући комплекс домаћин-гост.

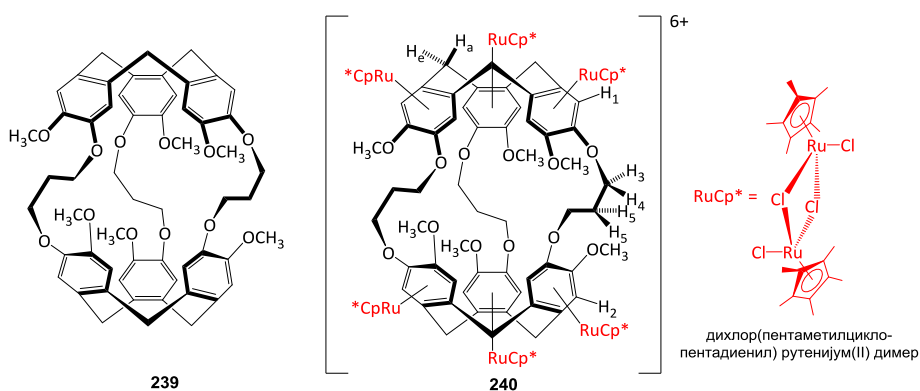
Трећи приступ је метода купловања. Иако је релативно мање временски захтевна, ова метода има јасна ограничења. Ограничена је стерним сметњама између периферних супституената (R) на ЦТВ јединицама, што може отежати синтезу одређених типова криптофана. Суштина методе купловања је у формирању везе (купловању) између ЦТВ јединица на њиховим екваторијалним позицијама, чиме се затварају прстенови криптофана. Уместо да се молекул гради корак по корак уз помоћ темплата, у методи купловања се спајају две или више претходно формиране ЦТВ јединице преко мостова који се налазе на њиховим бочним странама. Реакције купловања могу бити разноврсне, али често укључују формирање етарских или естарских веза између реактивних група на ЦТВ јединицама и мостовима. Иако су ове три стратегије и даље доминантни приступи за конструисање криптофана, касна функционализација (LSF) се појављује као све значајнија додатна стратегија за добијање комплексних супституисаних криптофана [136].



Слика 2.102. Структура криптофана-Ц (238)

Први криптофан је синтетисан 1981. године повезивањем две циклотривератриленске јединице а назван је криптофан-А (**2316**, **схема 2.29**). У својој шупљини слабо везује дихлорметан, хлороформ или атоме ксенона, а боље везивање је постигнуто уклањањем метокси-група са једног молекула ЦТВ, при чему је настао криптофан-Ц (**238**, **слика 2.102**), који молекуле дихлорметана везује ефикасније од криптофана-А [137].

Криптофан-Е (**239**) је аналог криптофана-А са пропиленским мостом, који може да енапсулира неутралне молекуле, као на пример хлороформ, али и органске алкиламонијум-јоне (**слика 2.103**). Недавни радови приказали су синтезу деривата криптофана-Е, који везује анјоне, у коме је сваки ароматични прстен повезан са рутенијумским функционализованим остатком (**240**). Доказано је да ови металокриптофани имају веће шупљине у поређењу са својим неутралним аналозима [138].



Слика 2.103. Структуре криптофана-Е (**239**) и његовог деривата **240**

Хемикриптофани су аналози криптофана, који имају једну циклотривератриленску јединицу. Хемикриптофан **242** се добија из интермедијерног дериватизованог циклотривератрилена **241** са фосфотрихидразидом у условима великог разблаживања, а може постојати у облику два различита стереоизомера, у зависности да ли је тиофосфорил група ($\text{P}=\text{S}$) оријентисана у шупљину или изван ње (**схема 2.31**). Поред тога што је овај молекул рецептор за неутралне госте, као што је толуен, који се везује преко $\text{CH}-\pi$ и *van der Waals*-ових интеракција, такође поседује имино функцију и стога може деловати и као металорецептор за везивање катјона [139].



Схема 2.31. Синтеза хемикриптофана **242** из деривата циклотривератрилена **241**

Хемикриптофани **243** и **244** садрже циклотривератриленску јединицу и трис(2-аминоетил) групу и разликују се по мостовима, где хемикриптофан **243** има нафталенске мостове, док **244** има фенил-мостове (**слика 2.104**). Испитивана су три релевантна биолошка госта: бетаин, холин и ацетилхолин и закључено је да хемикриптофан **243** са нафталенским мостовима гради стабилније комплексе од **244** [140-142].



Слика 2.104. Структуре хемикриптофана **243** и **244**

2.6.6 Циклодекстрини

Циклодекстрини су класа хиралних, цикличних олигосахарида са молекулским шупљинама, који су откривени 1891. године. Један обод шупљине садржи секундарне хидроксилне групе, док је други функционализован са примарним хидроксилним групама. Унутрашњост шупљине је неполярна, а стерна и

електронска својства имају значајну улогу у везивању неутралних гостију. Примарни извор везивања није дефинитивно потврђен, али сматра се да је хидрофобни ефекат веома важан. Водоничне везе или електронска стабилност због присуства великог броја хидроксилних група могу такође допринети јачини везивања или мењати селективност. Хидроксилне групе омогућавају и везивање поларних гостију, а и функционализацију циклодекстринске шупљине. Циклодекстрини су претходно организовани и имају дефинисан облик посуде, који је повезан интрамолекулском мрежом водоничних веза. Циклодекстрини су најчешће коришћени рецептори у домаћин-гост хемији, са широким спектром примене и индустријске производње од преко хиљаду тона годишње. Користе се у прехранбеној и козметичкој индустрији и фармацеутском сектору, као стабилизатори и за споро отпуштање лекова. То су једињења, добијена из скроба путем једноставне ензимске конверзије, због чега је технологија за синтезу циклодекстрина на вишетонској скали јефтина и еколошки прихватљива. Циклодекстрини су ефикасни агенси за комплексирање широког спектра молекула гостију, а имају занемарљиву токсичност која се може елиминисати избором одговарајућег деривата за одређену примену.

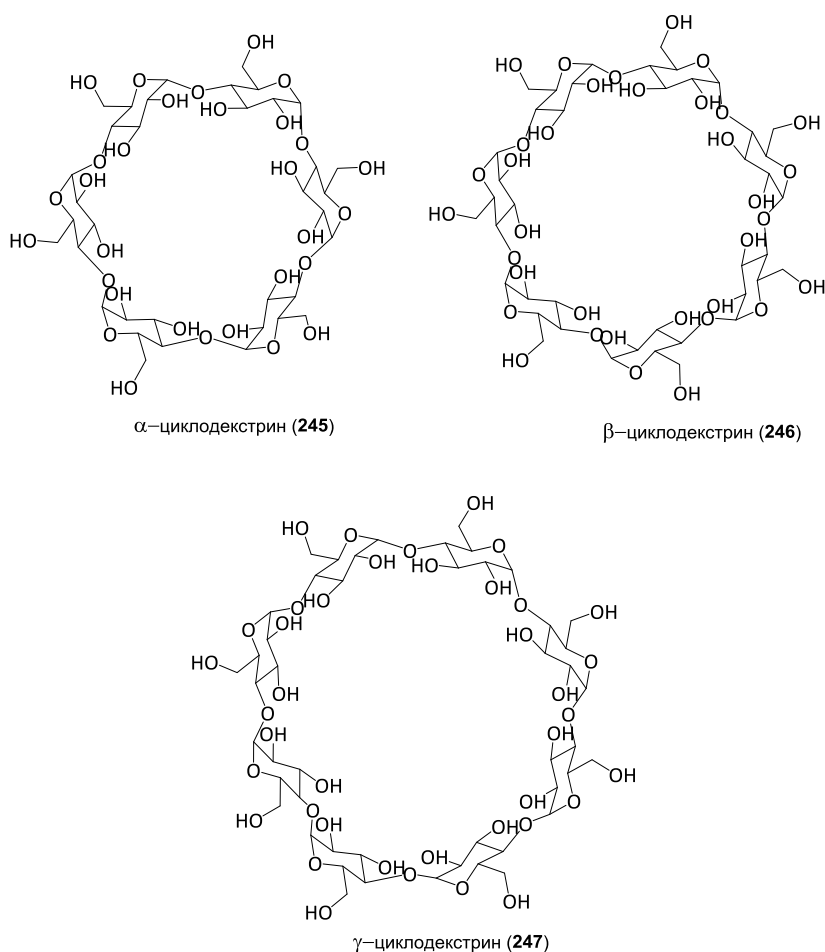
Циклодекстрини се илустровано приказују као цилиндрични левак са горњим (широким) и доњим (ужим) ободом (**слика 2.105**). Горњи обод се састоји од секундарних, а доњи од примарних хидроксилних група. Велики број хидроксилних група око обода, уз хидрофобну природу шупљине, даје овим молекулима јединствену способност стварања инклузионих комплекса у води.



Слика 2.105. Илустровани приказ циклодекстрина. Слика је преузета из референце [143]. Ауторска права 2021 Springer Nature. Лиценца CC BY 4.0.

Циклодекстрини најчешће садрже између шест и осам D-глюкопиранозних јединица које су повезане 1,4-гликозидним везама. Важни кристални, хомогени и слабо хигроскопни циклодекстрини су α -, β - и γ -циклодекстрин, који се састоје од шест (**245**), седам (**246**) и осам (**247**) глюकोпиранозних јединица (**слика 2.106**). Познати су мањи и већи прстенасти системи, нпр.,

молекули са пет, девет и десет јединица и називају се пре- α -циклодекстрин, δ -циклодекстрин и ϵ -циклодекстрин [144, 145].

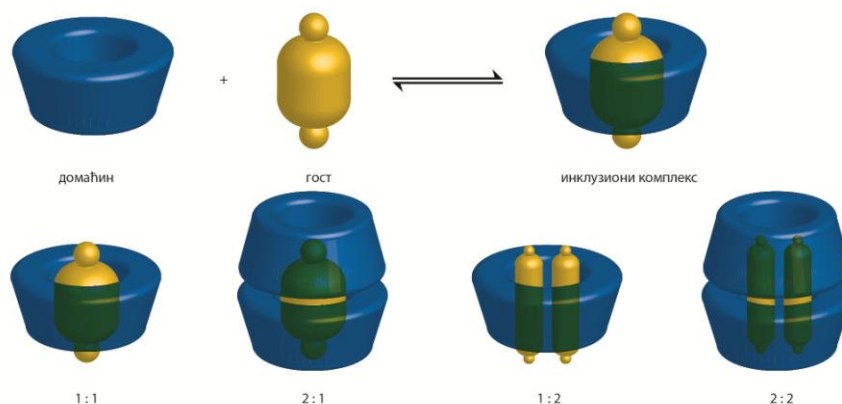


Слика 2.106. Структуре α -, β - и γ -циклодекстрина (245-247)

Инклузиони комплекси у раствору и у чврстом стању, у зависности од величине шупљине циклодекстрина, могу да енкапсулирају молекуле гостију различитих величина са различитом стехиометријом, као што је приказано на **слици 2.107**. Циклодекстрини обично формирају комплексе домаћин-гост 1:1, али могући су и 2:1, 1:2 и 2:2 комплекси [143].

Циклодекстрини се лако могу дериватизовати модификовањем хидроксилних група. У литератури постоји велики број деривата циклодекстрина који садрже групе као што су алкил, хидроксиалкил, карбоксиалкил, аминок,

меркапто и тозил, које често могу бити функционализоване до одговарајућих етара или естара.



Слика 2.107. Илустровани приказ домаћин-гост комплекса и приказ стехиометрије.

Слика је преузета и адаптирана из референце [143]. Ауторска права 2021 Springer Nature. Лиценца CC BY 4.0.

Дериватизација побољшава растворљивост домаћина, повећава њихов афинитет за одређеног госта, омогућава везивање специфичне каталитичке групе или омогућава везивање за полимерни носач у хроматографским техникама. У воденом раствору, хидрофобна или умерено поларна шупљина је испуњена водом. Ова вода је нестабилна због неповољне поларно-неполарне интеракције, а молекули воде могу бити лако замењени другим мање поларним гостима. На пример, *пара*-ксилен образује комплекс 1:1 са β -циклодекстрином (**схема 2.32**). На слици се може уочити да се молекули воде, пре инкорпорирања *пара*-ксилена у шупљину циклодекстрина, одбијају од његове неполарне површине.

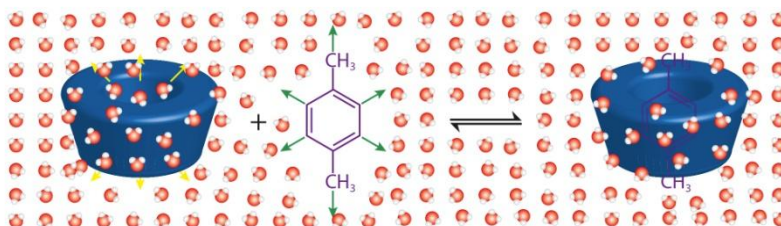


Схема 2.32. Илустровани приказ настајања инклузионог комплекса циклодекстрина и *пара*-ксилену у води. Слика је преузета из референце [143]. Ауторска права 2021

Springer Nature. Лиценца CC BY 4.0.

Повећање ентропије приликом спонтаног уласка госта у неполарну шупљину циклодекстрина у воденом раствору резултат је избацивања молекула воде из те шупљине. У систему са *пара*-ксиленом као потенцијалним гостом (**схема 2.32**), молекули воде су одбијени како хидрофобним гостом, тако и хидрофобном шупљином циклодекстринског цилиндра. Значајни закључци су да мање поларан гостујући молекул директно замењује енергетски неповољно везане молекуле воде (услед поларно-неполарних интеракција), што ослобађа њихову енергију и омогућава госту да уђе у шупљину због своје склоности ка хидрофобном окружењу [143].

2.7 Литература

1. Steed, J.W.; Turner, D.R.; Wallace, K.J. Solution host–guest chemistry. In *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*. Steed, J.W.; Turner, D.R.; Wallace, K.J. Eds.; John Wiley & Sons, Ltd, West Sussex, England, 2007.
2. Beer, P.D.; Gale, P.A.; Smith, D.K. *Supramolecular Chemistry*, Oxford Science Publications, Oxford, UK, 1999.
3. Dietrich, B.; Lehn, J.M.; Sauvage, J.P. Diaza-Polyoxa-Macrocycles et Macrobicycles. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2885–2888.
4. Fabbrizzi L. The Origins of the Coordination Chemistry of Alkali Metal Ions. *ChemTexts*, **2020**, *6*, 10.
5. Gerbelev, N.V.; Arion, V.B.; Burgess, J. *Template Synthesis in Macrocyclic Chemistry*. John Wiley and Sons, Ltd. Chichester, UK, 1999.
6. Curtis, N.F. 855. Transition-Metal Complexes with Aliphatic Schiff bases. Part I. Nickel(II) complexes with *N*-isopropylidene-ethylenediamine schiff bases. *J. Chem. Soc. (Resumed)*, **1960**, 4409-4413.
7. Mikhailov, O.V. Template Synthesis (Self-Assembly) of Macrocycles: Theory and Practice. *Molecules* **2022**, *27*, 4829.
8. Barefield, E.K. New Synthesis of 1,4,8,11-Tetraazacyclotetradecane (Cyclam) via the Nickel(II) Complex. *Inorg. Chem.* **1972**, *11*, 2273-2274.
9. Martí-Centelles, V.; Pandey, M.D.; Burguete, M.I.; Luis, S.V. Macrocyclization Reactions: The Importance of Conformational, Configurational, and Template-Induced Preorganization. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 8736-8834.
10. Vickers, M.S. and Beer, P.D. Anion Templated Assembly of Mechanically Interlocked Structures. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 211-225.
11. Greene, R.N. 18-Crown-6: A Strong Complexing Agent for Alkali Metal Cations. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 1793–1796.
12. Nelson, S.M.; Knox, C.V.; McCann, M.; Drew, M.G.B. Metal-Ion-Controlled Transamination in the Synthesis of Macrocyclic Schiff-Base Ligands. Part 1. Reactions of 2,6-Diacetylpyridine and Dicarbonyl Compounds with 3,6-Dioxaoctane-1,8-diamine. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1981**, 1669-1677.
13. Moustakas, M. The Role of Metal Ions in Biology, Biochemistry and Medicine. *Materials* **2021**, *14*, 549.

14. Gokel, G.W.; Leevy, W.M.; Weber, M.E. Crown Ethers: Sensors for Ions and Molecular Scaffolds for Materials and Biological Models. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2723-2750.
15. Ullah, F.; Khan, T.A.; Iltaf, J.; Anwar, S.; Khan, M.F.A.; Khan, M.R.; Ullah, S.; Fayyaz ur Rehman, M.; Mustaqeem, M.; Kotwica-Mojzych, K.; Mojzych, K. Heterocyclic Crown Ethers with Potential Biological and Pharmacological Properties: From Synthesis to Applications. *Appl. Sci.* **2022**, *12*, 1102.
16. Pedersen, C.J. Cyclic-Polyethers and Their Complexes with Metal Salts. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017-7036.
17. Pedersen, C.J. The Discovery of Crown Ethers (Noble Lecture). *Angew. Chem. Int. Edit.* **1988**, *27*, 1021-1027.
18. Owen, J.D. and Truter, M.R. Crystal Structures of Complexes Between Alkali-Metal Salts and Cyclic Polyethers. Part 10. Complex Formed Between 6,7,9,10,12,13,15,16,23,24,26,27,29,30,32,33-Hexadecahydrodibenzo[b,q][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28]decaoxacyclotriacontin (Dibenzo-30-Crown-10) and Two Molecules of Sodium Isothiocyanate. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1979**, 1831-1835.
19. Steed, J.W. First- and Second-Sphere Coordination Chemistry of Alkali Metal Crown Ether Complexes. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *215*, 171-221.
20. Poe, T.N.; Molinari, S.; Beltran-Leiva, M.J.; Celis-Barros, C.; Ramanantoanina, H.; T.E. Albrecht-Schönzart. Influence of Outer-Sphere Anions on the Photoluminescence from Samarium(II) Crown Complexes. *Inorg. Chem.* **2021**, *60*, 15196-15207.
21. Shivaiah, V. And Das, S.M. Inclusion of a Cu²⁺ Ion by a Large-Cavity Crown Ether Dibenzo-24-Crown-8 through Supramolecular Interactions. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 7313-7315.
22. Park, K-M.; Kim, H.J.; Moon, S-H.; Vittal, J.J.; Jung, J.H.; Lee, S.S. Surprisingly Stable Ammonium Ion Complex of a Non-cyclic Crown-type Polyether: Solid and Solution Studies. *New J. Chem.* **2010**, *34*, 603-606.
23. Buschmann, H.J.; Mutihac, R-C.; Schollmeyer, E. Complex Formation of 18-Crown-6 with Metal Cations and Ammonium Ions and Ammonium Ions in Dioxane-Water Mixtures. *Thermochim. Acta* **2008**, *472*, 17-19.
24. Gokel, M.R.; McKeever, M.; Meisel, J.W.; Negin, S.; Patel, M.B.; Yin, S.; Gokel, G.W. Crown Ethers Having Side Arms: A Diverse and Versatile Supramolecular Chemistry. *J. Coord. Chem.* **2021**, *74*, 14-39.
25. Schultz, R.A.; White, B.D.; Dishong, D.M.; Arnold, K.A.; Gokel, G.W. 12, 15 and 18-Membered-Ring Nitrogen-Pivot Lariat Ethers: Syntheses, Properties, and Sodium and Ammonium Cation Binding Properties. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6659-6666.
26. Wang, D.; Ge, Y.; Hu, H.; Yu, K.; Zhou, Z. The Synthesis and Binding Properties of Bibracchial Lariat Ethers. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 685-687.
27. Rodríguez-Infante, C.; Esteban, D.; AVECILLA, F.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T.; Mahía, J.; Macedo, A.L.; GERALDES, C.F.G.C. Copper Complexes with Bibracchial Lariat Ethers: From Mono- to Binuclear Structures. *Inorg. Chim. Acta* **2001**, *317*, 190-198.
28. Lehn, J.-M. Supramolecular Chemistry - Scope and Perspectives Molecules, Supermolecules, and Molecular Devices (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Edit.* **1988**, *27*, 89-112.
29. M stone, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1974581>

30. Lehn, J.-M. and Sauvage, J.P. Cryptates. XVI. [2]-Cryptates. Stability and Selectivity of Alkali and Alkaline-Earth Macrobicyclic Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6700-6707.
31. Jazwinski, J.; Lehn, J.-M.; Lilienbaum, D.; Ziessel, R.; Guilhem, J.; Pascard, C. Polyaza Macrobicyclic Cryptands: Synthesis, Crystal Structures of a Cyclophane Type Macrobicyclic Cryptand and of its Dinuclear Copper(I) Cryptate, and Anion Binding Features. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1691-1694.
32. Town, R.M.; McKee, V.; Arthurs, M.; Nelson, J. Chemistry in Cages: Dinucleating Azacryptand Hosts and Their Cation and Anion Cryptates *J. Chem. Educ.* **2001** *78*, 1269-1272.
33. Dietrich, B.; Viout, P.; Lehn, J.-M. *Macrocyclic Chemistry – Aspects of Organic and Inorganic Supramolecular Chemistry*, VCH Publishers: Weinheim, 1993.
34. Springborg, J.; Pretzmann, U.; Olsen, C.E. An Inert Proton Coordinated Inside the Tetrahedral Cage [3⁶]Adamantane. Synthesis of the Inside Monoprotonated Amine 1,5,9,13-Tetraazatricyclo[7.7.3.3⁶]docosane. *Acta Chem. Scandinav.* **1996**, *50*, 294-298.
35. Jon, S.Y.; Kim, J.; Kim, M.; Park, S.-H.; Jeon, W.S.; Heo, J.; Kim, K. A Rationally Designed NH₄⁺ Receptor Based on Cation- π Interaction and Hydrogen Bonding. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2116-2119.
36. Cram, D. J. Preorganization-From Solvents to Spherands. *Angew. Chem. Int. Edit.* **1986**, *25*, 1039-1057.
37. Trueblood, K.N.; Knobler, C.B.; Maverick, E.; Helgeson, R.C.; Brown, S.B.; Cram, D.J. Spherands, the First Ligand Systems Fully Organized During Synthesis Rather than During Complexation. *J. Am. Chem. Soc.* **1981** *103*, 5594-5596.
38. Cram, D.J.; Carmack, R.A.; DeGrandpre, M.P.; Lein, G.M.; Goldberg, I.; Knobler, C.B.; Maverick, E.F.; Trueblood, K.N. Host-guest Complexation. 44. Cavitands and Caviplexes Composed of Eight Anisyl Groups. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7068-7073.
39. Cram, D.J.; Dicker, I.B.; Lauer, M.; Knobler, C.B.; Trueblood, K.N. Host-guest Complexation. 32. Spherands Composed of Cyclic Urea and Anisyl Units. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7150-7167.
40. Maverick, E.F.; Knobler, C.B.; Khan, S.; Canary, J.W.; Dicker, I.B.; Trueblood, K.N. Torsional Motion in (*tert*-Butyl)ammonium Hemispheraplexes: Rotational Barriers and Energy of Binding. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 1309-1319.
41. Cram, D.J.; Ho, S.P.; Knobler, C.B.; Maverick, E.; Trueblood, K.N. Host-guest Complexation. 38. Cryptahemispherands and Their Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2989-2998.
42. Fabbrizzi, L. Beauty in Chemistry: Making Artistic Molecules with Schiff Bases. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 12212-12226.
43. Tsumaki, T. Nebenvalenzringverbindungen. IV. Über Einige Innerkomplexe Kobaltsalze der Oxyalimine. *B. Chem. Soc. J.* **1938**, *13*, 252-260.
44. Schaefer, W.P.; Huie, B.T.; Kurilla, M.G.; Ealick, S.E. Oxygen-carrying Cobalt Complexes. 10. Structures of *N,N'*-Ethylenebis(3-*tert*-butylsalicylideneiminato)cobalt(II) and Its Monomeric Dioxygen Adduct. *Inorg. Chem* **1980**, *19*, 340-344.
45. Akine, S. and Nebeshima, T. Cyclic and Acyclic Oligo(N₂O₂) Ligands for Cooperative Multi-Metal Complexation. *Dalton Trans.* **2009**, 10395-10408.
46. Mourer, M.; Regnouf-de-Vains, J.-B.; Duval, R.E. Functionalized Calixarenes as Promising Antibacterial Drugs to Face Antimicrobial Resistance. *Molecules* **2023**, *28*, 6954.

47. <https://www.metmuseum.org/art/collection/search/247966>
48. Cragg, P.A. *A Practical Guide to Supramolecular Chemistry*. John Wiley & Sons, Chichester, Englad, 2005.
49. Beer, P.D. and Gale, P.A. Anion Recognition and Sensing: The State of the Art and Future Perspectives. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 486-516.
50. Evans, N.H. and Beer, P.D. Advances in Anion Supramolecular Chemistry: From Recognition to Chemical Applications. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 11716-11754.
51. Hosseini, M.W. and Lehn, J.-M. Anion Receptor Molecules. Chain Length Dependent Selective Binding of Organic and Biological Dicarboxylate Anions by Ditopic Polyammonium Macrocycles. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 3525-3527.
52. Schmidtchen, F.P. Macrocyclische Quartäre Ammoniumsalze, II¹⁾ Einschlußkomplexbildung mit Anionen in Lösung. *Chem. Ber.* **1981**, 114, 597-607.
53. Amendola, V.; Fabbrizzi, L.; Mosca, L. Anion Recognition by Hydrogen Bonding: Urea-based Receptors, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 3889-3915.
54. Pascal, R.A.; Spergel, J.; Engbersen, D.V. Synthesis and X-ray Crystallographic Characterization of a (1,3,5)Cyclophane with Three Amide N-H Groups Surrounding a Central Cavity. A Neutral Host for Anion Complexation. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4099-4102.
55. Raposo, C.; Perez, N.; Almaraz, M.; Mussons, M.L.; Caballero, M.C.; Moran, J.R. A Cyclohexane Spacer for Phosphate Receptors. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3255-3258.
56. Kang, S.O.; Llinares, J.M.; Powell, D.; VanderVelde, D.; Bowman-James, K. New Polyamide Cryptand for Anion Binding. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10152-10153.
57. Guchhait, T.; Mani, G.; Schulzke, C.; Anoop, A. A Tripyrrolylmethane-Based Macrobicyclic Triazacryptand: X-ray Structure, Size-Selective Anion Binding, and Fluoride-Ion-Mediated Proton-Deuterium Exchange Studies. *Inorg. Chem.* **2012**, 51, 11635-11644.
58. Alberto, R.; Bergamaschi, G.; Braband, H.; Fox, T.; Amendola, V. ⁹⁹TcO₄⁻: Selective Recognition and Trapping in Aqueous Solution. *Angew. Chem.* **2012**, 124, 9910-9914.
59. Davis, A.P.; Joos, J.-B. Steroids as Organising Elements in Anion Receptors. *Coordin. Chem. Rev.* **2003**, 240, 143-156.
60. Gale, P.A. Synthetic Indole, Carbazole, Biindole and Indolocarbazole-based Receptors: Applications in Anion Complexation and Sensing, *Chem. Commun.* **2008**, 4525-4540.
61. Curiel, D.; Coweley, A.; Beer, P.D. Indolocarbazoles: a New Family of Anion sensors. *Chem. Commun.* **2005**, 236-238.
62. Suk, J.-M.; Chae, M.K.; Kim, N.-K.; Kim, U.-I.; Jeong, K.-S. Indole-based Macrocycles and Oligomers Binding Anions. *Pure Appl. Chem.*, **2008**, 80, 599-608.
63. Bates, G.W.; Gale, P.A.; Light, M.E. Isophthalamides and 2,6-dicarboxamidopyridines with Pendant Indole Groups: A 'Twisted' Binding Mode for Selective Fluoride Recognition, *Chem. Commun.* **2007**, 2121-2123.
64. Chmielewski, M.J.; Charon, M.; Jurczak, J. 1,8-Diamino-3,6-dichlorocarbazole: A Promising Building Block for Anion Receptors. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3501-3504.
65. Gale, P.A.; Sessler, J.L.; Král, V.; Lynch, V. Calix[4]pyrroles: Old Yet New Anion-binding Agents. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 5140-5141.
66. Grimes, R.N. Carboranes, Anti-Crowns, and Big Wheels. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, 32, 1289-1290.

67. Badr, I.H.A.; Diaz, M.; Hawthorne, M.F.; Bachas, L.G. Mercuracarborand "Anti-Crown Ether"-Based Chloride-Sensitive Liquid/Polymeric Membrane Electrodes. *Anal. Chem.* **1999**, *71*, 1371-1377.
68. Shriver, D.F. and Biallas, M.J. Observation of the Chelate Effect with a Bidentate Lewis Acid, $F_2BCH_2CH_2BF_2$. *J. Am. Chem. Soc.* **1967** *89*, 1078-1081.
69. Katz, H.E. Hydride Sponge: 1,8-Naphthalenediylbis(dimethylborane). *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1420-1421.
70. Newcomb, M.; Blanda, M.T.; Azuma, Y.; Delord, T.J. Macrocycles Containing Tin. Synthesis and Structure of 1,10-diphenyl-1,10-distannabicyclo[8.8.8]hexacosane. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1159-1160.
71. Wedge, T.J.; Hawthorne, M.F. Multidentate Carborane-Containing Lewis Acids and Their Chemistry: Mercuracarborands. *Coordin. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 111-128.
72. Wang D.-X. and Wang, M.-X. Exploring Anion- π Interactions and Their Applications in Supramolecular Chemistry *Accounts Chem. Res.* **2020**, *53*, 1364-1380.
73. Luo, J.; Zhu, J.; Tuo, D.-H.; Yuan, Q.; Wang, L.; Wang, X.-B.; Ao, Y.-F.; Wang, Q.-Q.; Wang, D.-X. Macrocycle-Directed Construction of Tetrahedral Anion- π Receptors for Nesting Anions with Complementary Geometry. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 13275-13279.
74. Bowman-James, K. Alfred Werner Revisited: The Coordination Chemistry of Anions. *Accounts Chem. Res.* **2005**, *38*, 671-678.
75. Lehn, J.-M. Supramolecular Chemistry: Receptors, Catalysts, and Carriers. *Science* **1985**, *227*, 849-856.
76. Bradshaw, J.S.; Krakowiak, K.E.; Izatt, R.M. *Aza-Crown Macrocycles*. John Wiley & Sons, Inc. Toronto, Canada, 1993.
77. Müller, G.; Riede, J.; Schmidtchen, F.P. Host-Guest Bonding of Oxoanions to Guanidinium Anchor Groups. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 1516-1518.
78. Echavarren, A.; Galan, A.; Lehn, J.-M.; De Mendoza, J. Chiral Pecognition of Aromatic Carboxylate Anions by an Optically Active Abiotic Receptor Containing a Rigid Guanidinium Binding Subunit. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4994-4995.
79. Best, M.D.; Tobey, S.L.; Anslyn, E.V. Abiotic Guanidinium Containing Receptors for Anionic Species. *Coordin. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 3-15.
80. Metzger, A. and Anslyn, E.V. A Chemosensor for Citrate in Beverages. *Angew. Chem. Internat. Ed.* **1998**, *37*, 649-652.
81. Král, V. and Sessler, J.L.; Molecular Recognition via Base-pairing and Phosphate chelation. Ditopic and Tritopic Sapphyrin-based Receptors for the Recognition and Transport of Nucleotide Monophosphates, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 539-554.
82. Beer, P.D.; Hayes, E.J. Transition Metal and Organometallic Anion Complexation Agents. *Coordin. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 167-189.
83. Beer, P.D.; Hazlewood, C.; Hesek, D.; Hodacova, J.; Stokes, S.E. Anion Recognition by Acyclic Redox-Responsive Amide-Linked Cobaltocenium Receptors. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1993**, 1327-1332.
84. Atwood, J.L.; Holman, K.T.; Steed, J.W. Laying Traps for Elusive Prey: Recent Advances in the Non-covalent Binding of Anions. *Chem. Commun.* **1996**, *12*, 1401-1407.
85. Linton, B. and Hamilton, A.D. Formation of Artificial Receptors by Metal-Templated Self-Assembly. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1669-1680.
86. Filby, M.H. and Steed, J.W. A Modular Approach to Organic, Coordination Complex and Polymer Based Podand Hosts for Anions. *Coordin. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 3200-3218.

87. Rudkevich, D.M.; Verboom, W.; Brzozka, Z.; Palys, M.J.; Stauthamer, W.P.R.V.; van Hummel, G.J.; Franken, S.M.; Harkema, S.; Engbersen, J.F.J.; Reinhoudt, D.N. Functionalized UO₂ Salenes: Neutral Receptors for Anions, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4341-4351.
88. Schneider, H.J.; Blatter, T.; Palm, B.; Pfingstag, U.; Ruediger, V.; Theis, I. Complexation of Nucleosides, Nucleotides, and Analogs in an Azoniacyclophane. Van der Waals and Electrostatic Binding Increments and NMR Shielding Effects. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7704-7708.
89. Gale, P.A. Anion and Ion-pair Receptor Chemistry: Highlights from 2000 and 2001. *Coordin. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 191-221.
90. McConnell, A.J. and Beer, P.D. Heteroditopic Receptors for Ion-Pair Recognition. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5052-5061.
91. Beer, P.D.; Hopkins, P.K.; McKinney, J.D. Cooperative Halide, Perrhenate Anion–sodium Cation Binding and Pertechnetate Extraction and Transport by a Novel Tripodal tris(amido benzo-15-crown-5) Ligand. *Chem. Commun.* **1999**, 1253-1254.
92. Shukla, P.; Kida, T.; Smith, B.D. Effect of Competing Alkali Metal Cations on Neutral Host's Anion Binding Ability. *Organic Letters* **2000**, *2*, 3099-3102.
93. Roelens, S.; Vacca, A.; Francesconi, O.; Venturi, C. Ion-Pair Binding: Is Binding Both Binding Better? *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8296-8302.
94. Reetz, M. T.; Niemeyer, C.M.; & Harms, K. Crown Ethers with a Lewis Acidic Center: A New Class of Heterotopic Host Molecules. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 1472–1474.
95. Scheerder, J.; van Duynhoven, J.P.M.; Engbersen, J.F.J.; Reinhoudt, D.N. Solubilization of NaX Salts in Chloroform by Bifunctional Receptors. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1090-1093.
96. Evans A.J. and Beer, P.D Potassium Cation Cooperative Anion Recognition by Heteroditopic Calix[4]arene Bis(benzo-15-crown-5) Receptor Molecules. *Dalton Trans.* **2003**, 4451-4456.
97. Sessler, J.L.; Kim, S.K.; Gross, D.E.; Lee, C.-H.; Kim, J.S.; Lynch, V.M. Crown-6-Calix[4]arene-capped Calix[4]pyrrole: An Ion Pair Receptor for Solvent-separated CsF Ions. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13162-13166.
98. Alcántar, C.G.; Eliseev, A.V.; Yatsimirsky, A.K. Molecular Recognition by Natural Macrocycles. I. d-Tubocurarine as a Host Molecule for Organic Anions. *J. Mol. Recogni.* **1996**, *9*, 54–64.
99. Schmidtchen, F.P. Tetazac: A Novel Artificial Receptor for Binding ω-Amino Carboxylates. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5161-5168.
100. Galan, A.; Andreu, D.; Echavarren, A.M.; Prados, P.; de Mendoza, J. A Receptor for the Enantioselective Recognition of Phenylalanine and Tryptophan under Neutral Conditions. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1511-1512.
101. Mahoney, J.M.; Beatty, A.M.; Smith, B.D. Selective Solid–Liquid Extraction of Lithium Halide Salts Using a Ditopic Macrobicyclic Receptor. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *43*, 7617-7621.
102. Suksai, C.; Leeladee, P.; Jainuknan, D.; Tuntulani, T.; Muangsin, N.; Chailapakul, O.; Kongsaree, P.; Pakavatchai, C. A New Heteroditopic Receptor and Sensor Highly Selective for Bromide in the Presence of a Bound Cation. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2765-2769.

103. Lascaux, A.; Le Gac, S.; Wouters, J.; Luhmer, M.; Jabin, I. An Allosteric Heteroditopic Receptor for Neutral Guests and Contact Ion Pairs with a Remarkable Selectivity for Ammonium Fluoride Salts. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4607-4616.
104. McConnell, A.J.; Docker, A.; Beer, P.D. From Heteroditopic to Multitopic Receptors for Ion-Pair Recognition: Advances in Receptor Design and Applications. *ChemPlusChem*, **2020**, *85*, 1824-1841.
105. Luo, J.; Ao, Y.-F.; Malm, C.; Hunger, J.; Wang, Q.-Q.; Wang, D.-X. Tritopic Ion-Pair Receptors Based on Anion- π Interactions for Selective CaX_2 Binding. *Dalton Trans.* **2018**, *47*, 7883-7887.
106. Qing, H.; Vargas-Zúñiga, G.I.; Kim, S.H.; Kim, S.K.; Sessler, J.L. Macrocycles as Ion Pair Receptors. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 9753-9835.
107. Kim, S.K.; Lynch, V.M.; Sessler, J.L. Cone Calix[4]arene Diethyl Ester Strapped Calix[4]pyrrole: A Selective Receptor for the Fluoride Anion. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6128-6131.
108. Picot, S.C.; Mullaney, B.R.; Beer, P.D. Ion-pair Recognition by a Heteroditopic Triazole-Containing Receptor. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6230-6237.
109. Cram D.J. and Cram, J.M. *Container Molecules and their Guests*, 1st ed., The Royal Society of Chemistry, Cambridge, England, 1997.
110. Adhikari, S.; Datta, A.; Saha, I.; Ghosh, K. Synthetic Receptors for Urea and Barbiturates: An Overview. *Coordin. Chem. Rev.* **2024**, *517*, 215989.
111. Chang, S.K. and Hamilton, A.D. Molecular Recognition of Biologically Interesting Substrates: Synthesis of an Artificial Receptor for Barbiturates Employing Six Hydrogen Bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1318-1319.
112. Bell, T.W. and Hou, Z.A. Hydrogen-Bonding Receptor That Binds Urea with High Affinity. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1536-1538.
113. Jorgensen, W.L. and Pranata, J. Importance of Secondary Interactions in Triply Hydrogen Bonded Complexes: Guanine-Cytosine vs Uracil-2,6-Diaminopyridine. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2008-2010.
114. van der Lubbe, S.C.C.; Haim, A.; van Heesch, T.; Guerra, C.F. Tuning the Binding Strength of Even and Uneven Hydrogen-Bonded Arrays with Remote Substituents. *J. Phys. Chem. A* **2020**, *124*, 9451-9463.
115. Murray, T.J. and Zimmerman, S.C. New Triply Hydrogen Bonded Complexes with Highly Variable Stabilities. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4010-4011.
116. Martinborough, E.; Denti, T.M.; Castro, P.P.; Wyman, T.B.; Knobler, C.B.; Diederich, F. Chiral 1,1'-Binaphthyl Molecular Clefts for the Complexation of Excitatory Amino-Acid Derivatives. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1037-1066.
117. Hamilton, A.D.; Pant, H.; Muehldorf, A. Artificial Receptors for Biologically Active Molecules. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 533-538.
118. Rebek, J. Molecular Pecognition: Model Studies with Convergent Functional Groups. *J. Mol. Recognit.* **1988**, *1*, 1-8.
119. Hunter, C.A. Molecular Recognition of *p*-Benzoquinone by a Macrocyclic Host. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 749-751.
120. Kotha, S.; Shirbhate, M.E.; Waghule, G.T. Selected Synthetis Strategies to Cyclophanes. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 1274-1331.
121. Miyake, M. and Wilcox, C.S. Design and Synthesis of a Novel Cyclophanes as Host for Aryl Phosphate. *Heterocycles* **2002**, *57*, 515-522.

122. Bartsch, R.A.; Kus, P.; Dalley, N.K.; Kou, X. A Novel Cyclophane–Anthracene Complex. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5017–5019.
123. Dalley, N.K.; Kou, X.; Bartsch, R.A.; Kus, P. Synthesis of a New Cyclophane Host Molecules and Crystal Structures of Their Compounds with Hydrocarbon Guests. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2003**, *45*, 139–148.
124. Odashima, K.; Itai, A.; Iitaka, Y.; Koga, K. Host-Guest Complex Formation Between a Water-Soluble Polyparacyclophane and a Hydrophobic Guest Molecule. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2504–2505.
125. Odell, B.; Reddington, M.V.; Slawin, A.M.Z.; Spencer, N.; Stoddart, J.F.; Williams, D.J. Cyclobis(paraquat-*p*-phenylene). A Tetracationic Multipurpose Receptor. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1988**, *27*, 1547.
126. Diederich, F.; Dick, K.; Griebel, D. Complexation of Arenes by Macrocyclic Hosts in Aqueous and Organic Solutions. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2273–2286.
127. Brouwer, E.B.; Ripmeester, J.A.; Enright, G.D. *t*-Butylcalix[4]arene Host-Guest Compounds: Structure and Dynamics. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **1996**, *24*, 1–17.
128. Timmerman, P.; Verboom, W.; Reinhoudt, D.N. Resorcinarenes. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2663–2704.
129. Cram, D.J.; Karbach, S.; Kim, Y.H.; Baczynskyj, L.; Marti, K.; Sampson, R.M.; Kallemeyn, G.W. Host-guest Complexation. 47. Carcerands and Carcaplexes, the First Closed Molecular Container Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2554–2560.
130. Warmuth, R. and Yoon, J. Recent Highlights in Hemicarcerand Chemistry. *Accounts Chem. Res.* **2001**, *34*, 95–105.
131. Houk, K.N.; Nakamura, K.; Sheu, C.; & Keating, A.E. Gating as a Control Element in Constrictive Binding and Guest Release by Hemicarcerands. *Science* **1996**, *273*, 627–629.
132. Cram, D.J.; Tanner, M.E.; Thomas, R. The Taming of Cyclobutadiene. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 1024–1027.
133. Yoon, J.; Knobler, C.B.; Maverick, E.F.; Cram, D.J. Dissymmetric New Hemicarcerands Containing Four Bridges of Different Lengths. *Chem. Commun.* **1997**, 1303–1304.
134. M stone at the English-language Wikipedia, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1813778>
135. Collet A. Cyclotrimeratrylenes and Cryptophanes. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5725–5759.
136. Kancherla, S. and Hansen, J.H. Synthesis of Cryptophanes: Recent Advances. *Eur. J. Org. Chem.* **2024**, *27*, e202301050.
137. Takacs, Z.; Steiner, E.; Kowalewski, J.; Brotin T. NMR Investigation of Chloromethane Complexes of Cryptophane-A and its Analogue with Butoxy Groups. *J. Phys. Chem. B.* **2014**, *118*, 2134–2146.
138. Fairchild, R.M. and Holman, K.T. Selective Anion Encapsulation by a Metalated Cryptophane with a π -Acidic Interior. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16364–16365.
139. Gosse, I.; Dutasta, J.-P.; Perrin, M.; Thozet, A. A Thiophosphorylated Hemicryptophane: Structure of the Toluene inclusion Complex. *New J. Chem.* **1999**, *23*, 545–548.
140. Perraud, O.; Tommasimo, J.-B.; Robert, V.; Albela, B.; Khrouz, L.; Bonneviot, L.; Dutasta, J.-P.; Martinez, A. Hemicryptophane-Assisted Electron Transfer: A Structural and Electronic Study. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 1530–1535.

141. Chatelet, B.; Payet, E.; Perraud, O.; Dimitrov-Raytchev, P.; Chapellet, L.-L.; Dufaud, V.; Martinez, A.; Dutasta, J.-P. Shorter and Modular Synthesis of Hemicryptophane-Tren Derivatives. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3706–3709.
142. Bayat, P.; Gatineau, D.; Lesage, D.; Robert, V.; Martinez, A.; Cole, R.B. Investigation of Hemicryptophane Host-Guest Binding Energies Using High-Pressure Collision-Induced Dissociation in Combination with RRKM Modeling. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2019**, *30*, 509–518.
143. Morin-Crini, N.; Fourmentin, S.; Fenyvesi, É.; Lichtfouse, E.; Torri, G.; Fourmentin, M.; Crini, G. 130 Years of Cyclodextrin Discovery for Health, Food, Agriculture, and the Industry: A Review. *Environ. Chem. Lett.* **2021**, *19*, 2581–2617.
144. Crini, G. Review: A History of Cyclodextrins. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 10940-10975.
145. Del Valle, E. M. M. Cyclodextrins and Their Uses: A review. *Proc. Biochem.* **2004**, *39*, 1033-1046.

3 Настајање супрамолекула самоуређењем

Супрамолекулским уређивањем молекула сличних димензија настају агрегати, у којима се не може рећи ко је домаћин, а ко је био гост као у претходним поглављима. Мешањем различитих пажљиво дизајнираних компоненти у раствору, интермолекулске силе које опстају између њих контролишу њихову оријентацију, при чему реверзибилним процесом настаје агрегат (енгл. *assembly*; скуп, асоцијат) специфичног „супрамолекула”. У живом свету постоји много примера самоуређења, а један од њих је и формирање двоструког хеликса ДНК. Акценат у овом поглављу је на нековалентним интеракцијама које воде формирању агрегата, као што су π - π интеракције, метал-лиганд координација, водонично везивање и јонске интеракције [1, 2].

У дизајнирању агрегата се често користи ретросинтетска анализа. Жељени агрегат је, нпр. молекулски квадрат (**схема 3.1**). Квадрат се може раставити на једноставне геометријске компоненте, тј. четири угаоне компоненете, у којима је угао од 90° и четири линеарне ивице [2].

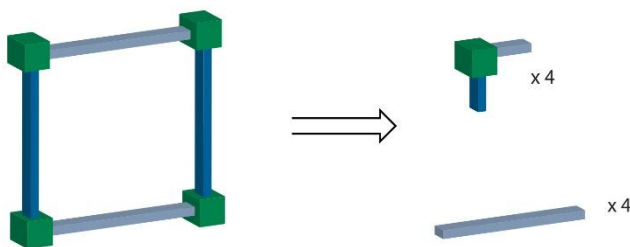


Схема 3.1. Илустровани приказ ретросинтезе агрегата. Схема је адаптирана из референце [2]

Ако се могу наћи одговарајући молекулски аналози за ове компоненте, тада се може дизајнирати и спонтано формирати квадратни комплекс **1** (схема 3.2). Угао од 90° често настаје од квадратно-планарног јона метала, као што је јон паладијума или јон платине, који има две *цис* локације за координацију. Линеарне странице захтевају лиганд који има везивна места директно насупрот једно другом, као што је 4,4'-бипиридин [3].

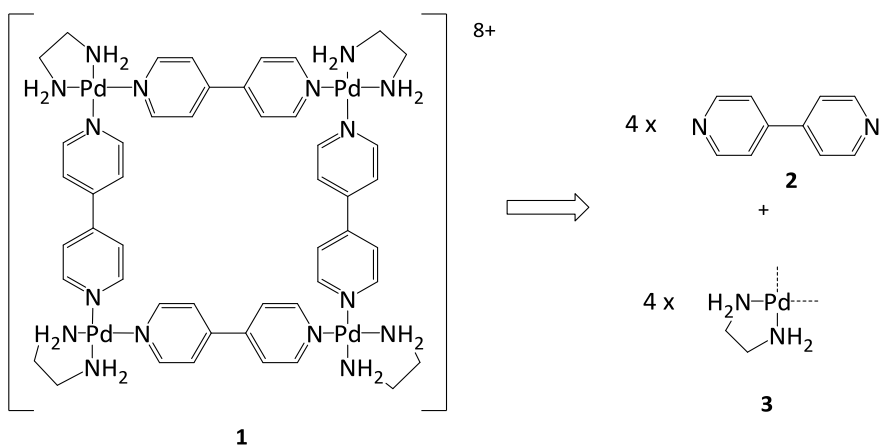


Схема 3.2. Ретросинтетска анализа квадратног агрегата **1**

3.1 Самоуређење са модификацијама

Иако уско дефинисано самоуређење мора бити потпуно реверзибилно и мора се одвијати спонтано између две или више компоненти, постоје поткласе у пољу самоуређења, које не следе овако стриктна правила. У тим случајевима процес самоуређења је потпомогнут, на пример темплатом, како би се даље одвијао или садржи један или више реверзибилних корака [3, 4]:

1. *Усмерено самоуређење.* Уобичајена употреба овог израза се променила од почетне дефиниције. Првобитно, усмерено самоуређење се односило на поступак у којем темплат није био укључен у коначни производ. Дефиниција је донекле промењена и сада се односи на темплатну синтезу, без обзира да ли је темплат део производа или не. Многи синтетички агрегати су примери усмереног самоуређења, при чему су темплатни агенси плански инкорпорирани.

2. *Самоуређење са накнадном модификацијом.* Најчешћи облик модификације која се користи је промена система након самоуређења. Многи познати системи у хемији, попут ротаксана и катенана, настају кроз процес

самосклапања. То значи да се њихови делови првобитно спонтано повезују, користећи слабе, привремене и лабилне везе, као што су водоничне везе, π - π интеракције, координација метал-лиганд, итд. Када се ти делови прецизно позиционирају и формирају агрегат, привремена структура се „закључава“ тако што се стварају трајне, ковалентне везе, које дају стабилност формираној структури. Овде је реч о двостепеном процесу.

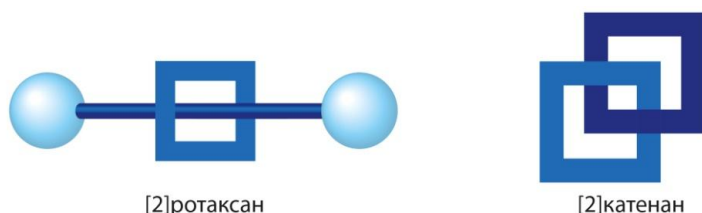
3. *Неповратно самоуређење.* Ово је сличан процес претходном самоуређењу са накнадном модификацијом, а кључна разлика јесте у времену и начину успостављања трајних веза које дефинишу финалну стабилност и интегритет самоуређене структуре. Неповратно уређење је једностепени процес, где су интеракције које воде самоуређењу већ саме по себи довољно јаке да трајно „закључају“ компоненте. Трајне или врло јаке везе се успостављају директно током самог процеса самоуређења. Коначни производ поступка самоуређења не може се претворити у своје саставне делове без прекида ковалентних веза.

4. *Потпомогнуто самоуређење.* Потпомогнуто самоуређење је приступ у којем се спољни фактори користе да се усмери, побољша или убрза процес самоуређења. Елемент спољне контроле је посебно користан када силе самоуређења нису довољно јаке, специфичне или брзе да формирају структуру са високим приносом, прецизношћу или у прихватљивом времену. Асистенција се пружа коришћењем магнетних, електричних, гравитационих поља или температурних градијената. Други приступ подразумева употребу претходно направљених шаблона који физички или хемијски усмеравају распоред компоненти. Алтернативно, хемијски фактори као што су рН вредност, јонска јачина или концентрација могу контролисати интеракције и усмеравати процес самоуређења. У многим биолошким системима, процес самоуређења може бити потпомогнут врстама, које нису саме укључене у завршни скуп. О овом процесу се готово може размишљати као о катализованом самоуређењу.

5. *Модификација прекурсора праћена самоуређењем.* Самоуређење, као спонтани процес, догодиће се кадгод може. У биолошким системима, ова спонтаност није увек пожељна, па се самоуређење може спречити суптилним изменама компоненти. У одговарајућем тренутку, прекурсори се ензимским деловањем модификују и враћају у реактивно стање, чиме се омогућава наставак процеса самоуређења.

3.2 Катенани и ротаксани

Синтеза агрегата у којима су две молекулске компоненте међусобно повезане, али не физички преко ковалентних веза, већ механички, представља изазов за хемичаре. Катенани и ротаксани су најбољи примери за механички повезане молекуле [5].



Слика 3.1 Илустровани приказ ротаксана и катенана. Слика је адаптирана из референце [5]

[*n*]Катенани (латински: *catena* – ланац) се састоје из *n* закључаних макроцикличних јединица. [2]Катенан на **схеми 3.3.** састоји се од два макроциклична молекула, повезана међусобним провлачењем, слично карикама ланца, које су међусобно испреплетене. Када је катенан формиран, једини начин да се прстенови одвоје јесте раскидање веза у једном од њих. Једна од сила која усмерава формирање катенана јесте самоуређење ароматичних π -донора и π -акцептора.

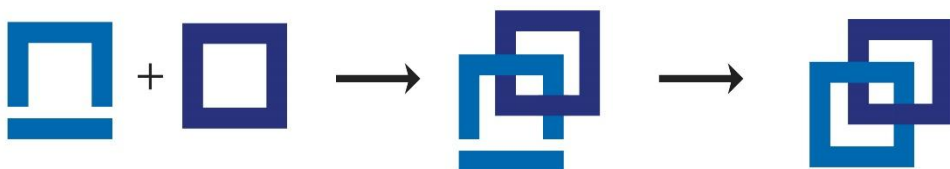
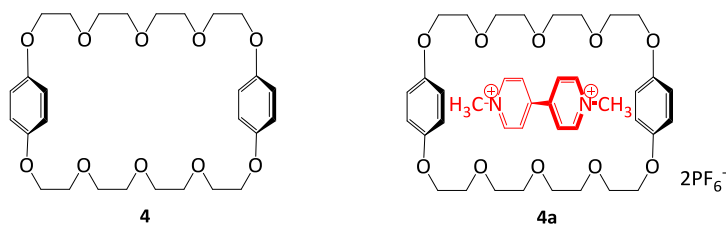


Схема 3.3. Илустровани приказ синтезе катенана

Stoddart и сарадници су доказали да биспарафенилен-34-круна-10 етар (BPP[34]C10) (**4**) везује паракват дикатјон у односу 1:1 у смеши ацетонитрила и ацетона (**слика 3.2**). Овај комплекс је стабилизован јон-дипол интеракцијама формираним између киселих водоникових атома у параквату и кисеоникових атома у крунском етру, а такође и π - π интеракцијама између електронсуфицитарног крунског етра и електрондефицитарног паракват катјона. Дизајнирани су, слично и електрондефицитарни макроциклични молекули, који могу да енкапсулирају госте са повећаном електронском

густином. Овакви типови интеракција се често користе у синтези катенана и ротаксана [6].



Слика 3.2. Структура биспарафенилен-34-круна-10 етра (**4**) и паракват-биспарафенилен-34-круна-10 етарског комплекса **4a**

Синтеза [2]катенана **9** је илустрована на **схеми 3.4**. 1,4-Бис(бромметил)бензен (**6**) подлеже вишеструком нуклеофилном нападу азота из пиридинског деривата **5**, дајући трикатјон **7**.

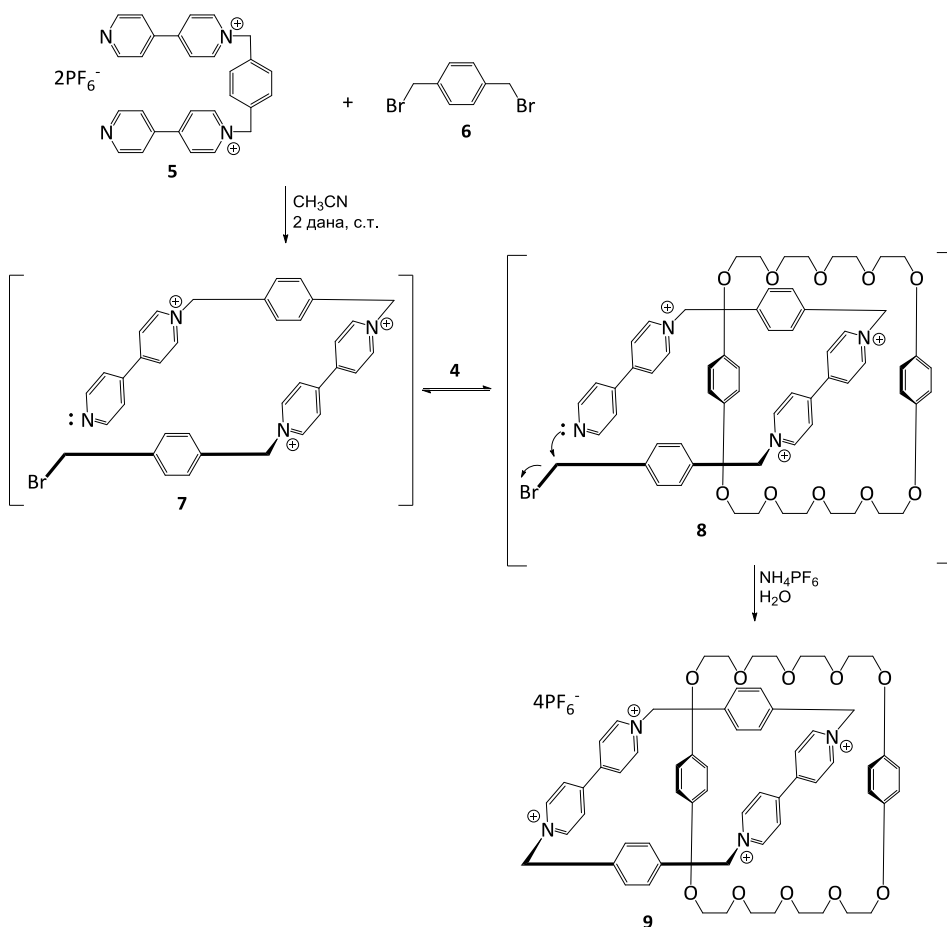
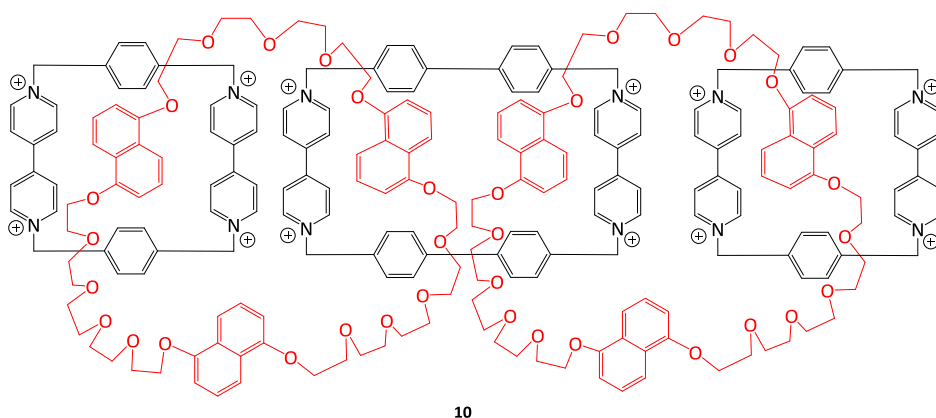


Схема 3.4. Синтеза катенана **9**

Резултујући трикатјон **7** се самоуређује са крунским етром **4**, који је присутан у реакционој смеши провлачећи се кроз њега формирајући комплекс **8** који је стабилизован π - π слагањем. Након тога, долази до интрамолекулског нуклеофилног напада, у циљу затварања [2]катенана **9** (изолованог у облику хексафлуорфосфатне соли). Крунски етар је послужио као темплат око кога се формира „пиридинска кутија” [7].

Катенани са већим бројем прстенова синтетисани су аналогним методама. [5]Катенан **10** спада у групу *олимпијада*на, који су добили име због сличности са олимпијским круговима. Састоји се од пет међусобно испреплетених прстенастих молекула, који су распоређени тако да визуелно опонашају симбол Олимпијаде са пет кругова. Представља интересантан детаљ самоуређења и употребе нековалентних интеракција у циљу добијања комплексне архитектуре са великом молекулском масом (**слика 3.3**) [8].



Слика 3.3. Структура олимпијада^{на} **10**

Процес реверзибилне катенизације и декатенизације сложеност супрамолекулског агрегата може зависити од кинетичке лабилности металног јона, када молекула може бити „откључан” или „закључан”. Јон паладијума(II) преферира квадратну планарну координацију и може учествовати у изградњи агрегата - код којих су међусобно уплетени сегменти оријентисани под правим углом. Уколико се лиганд **11** помеша са етилендиаминпаладијум(II)-динитратом (**12**) настаје смеша катенана **13** и макроцикличног молекула **14** (**схема 3.5**). Везе азот-паладијум су лабилне и због тога постоји равнотежа између катенана и макроцикличног молекула. При нижим концентрацијама је доминантна макроциклична структура **14**, док је при вишим концентрацијама у равнотежи доминантнији катенан **13** [9].

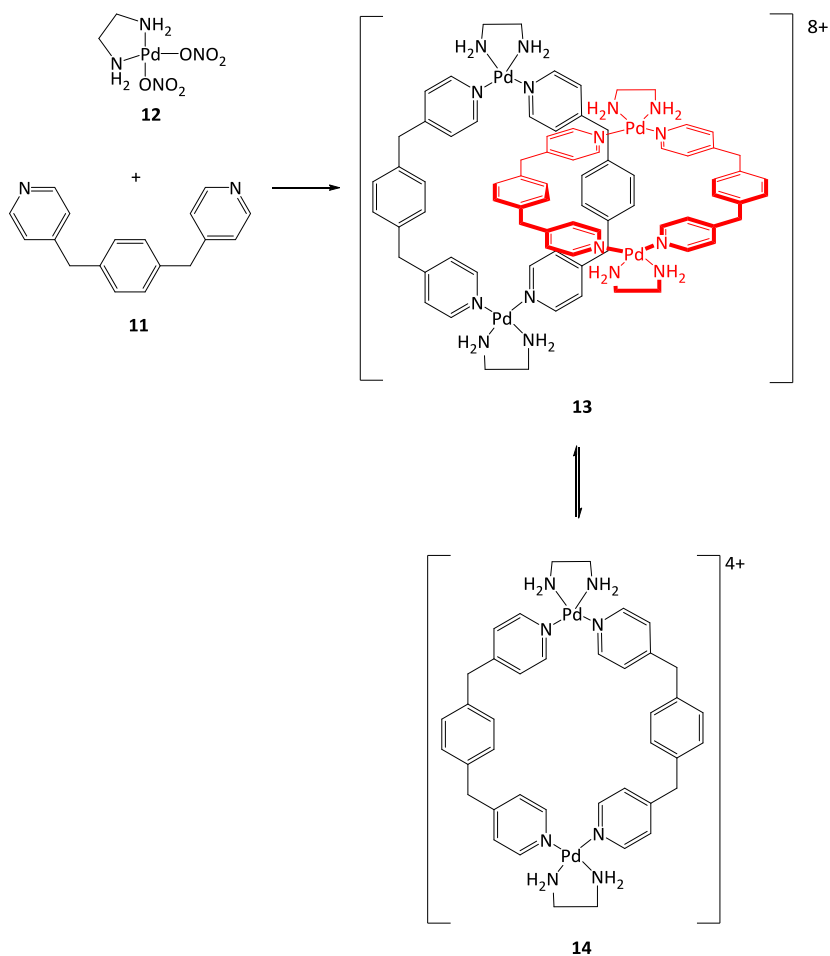


Схема 3.5. Синтеза катенана **13** у равнотежи са макроцикличним молекулом **14**

Аналогни системи садрже јоне платине(II), као на пример молекул **15** (схема 3.6), који нису лабилни под обичним условима и могу бити изоловани као посебне јединице (закључани молекули). У веома поларним условима и уз загревање, Pt-N везе постају лабилне и ово се може искористити за самоуређење катенана, који су кинетички стабилни. Када се макроциклични молекул **15** загрева на $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ са раствором натријум-хидроксида постаје лабилан (откључана кутија), формирајући [2]катенан **16**. Када се реакциона смеша охлади и со уклони, Pt-N везе опет постају закључане при чему може да се изолује кинетички стабилан катенан **16** [10].

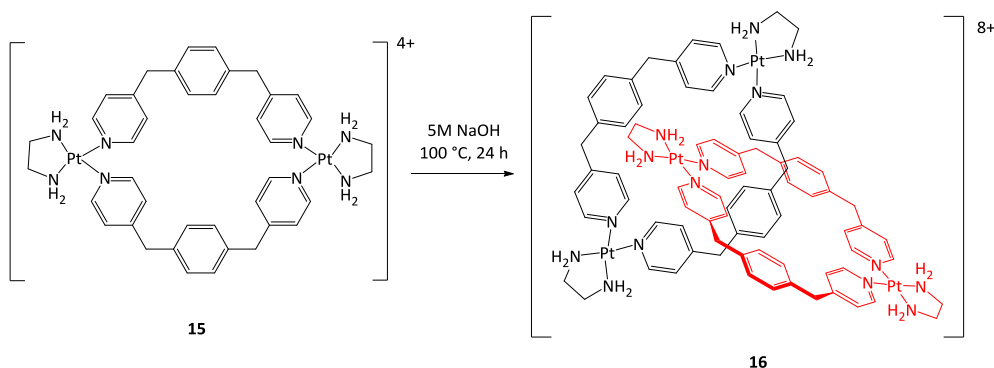
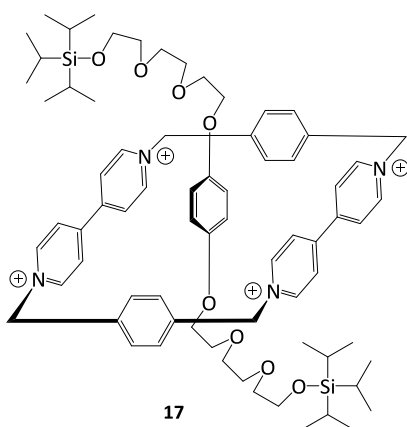


Схема 3.6. Синтеза катенана 16

Ротаксани (из латинског: *rota* – точак и *axis* – оса) су изграђени од макроцикличне подјединице кроз коју је провучена оса или штап. На крајевима осе се налазе граничници, волуминозне подјединице које не дозвољавају удаљавање (склизивање) макроцикличног сегмента. Из тог разлога се индивидуалне компоненте држе заједно, али нису повезане ковалентним везама. Номенклатура ротаксана јасно описује њихову тополошку структуру, где н представља број нековалентно везаних компоненти. Најједноставнији ротаксан састоји се од једног прстена и једне осе, који су механички увезани, али нису хемијски повезани. Овај основни ротаксан се назива [2]ротаксан (**17**) а његова структура је приказана на **слици 3.4** [11].



Слика 3.4. Структура ротаксана 17

Стратегија синтезе ротаксана је приказана на **схеми 3.7.** и у њој се комбинују четири концепта: провлачење, закључавање, навлачење и закопчавање.

Механизам синтезе помоћу провлачења односи се на процес у којем се линеарна оса провлачи кроз шупљину макроцикличног молекула. Овај процес је често спонтан и вођен нековалентним интеракцијама између осе и прстена. Оса обично садржи везивна места која могу да интерагују са комплементарним местима на прстену. Те интеракције (нпр. водоничне везе, π - π слагање, хидрофобне интеракције, координација метала) привремено стабилизују прстен око осе, формирајући псеудоротаксан. Псеудоротаксан је прелазни комплекс у коме прстен још увек може да склизне са осе, а закључавањем, тј. формирањем волуминозних група на крајевима осе, добија се ротаксан (**а**, **схема 3.7**).

Механизам синтезе помоћу закопчавања се односи на стратегију где се макроциклични прстен формира или затвара око већ постојеће линеарне осе са волуминозним групама, које служе као граничници. Прстен не постоји као готов ентитет пре интеракције са осом, већ она служи као нека врста темплата на који се навлаче компоненте које ће формирати прстен, односно око којег се одвија реакција циклизације. Прекурсори који ће формирати прстен реагују једни са другима у непосредној близини осе, долази до закопчавања, тако да се прстен формира директно око ње (**б**, **схема 3.7**).

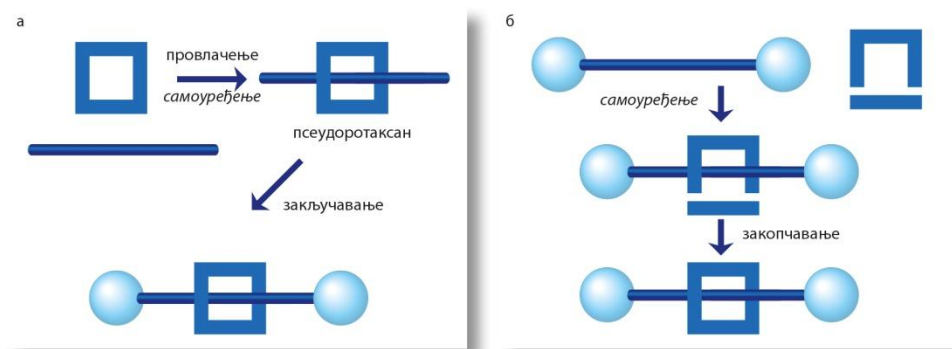


Схема 3.7. Илустровани приказ синтезе ротаксана помоћу **а)** провлачења и **б)** закопчавања.

Два кључна приступа синтези ротаксана приказана су на **схеми 3.8**. Код провлачења, циклична и линеарна компонента **18** и **19** се мешају и спонтано уређују дајући псеудоротаксан **20**. Затим се на линеарну компоненту додају граничници како би се макроцикл трајно закључао на осе, при чему настаје [2]ротаксан **21**. Стратегија закопчавања, насупрот томе подразумева мешање линеарне компоненте са већ постојећим граничницима **22** са линеарном

компонентом **7**, која се на њу навлачи кроз самоуређење, а затим се закопчавањем макроциклични прстен затвара директно око осе, при чему настаје [2]ротаксан **21**.

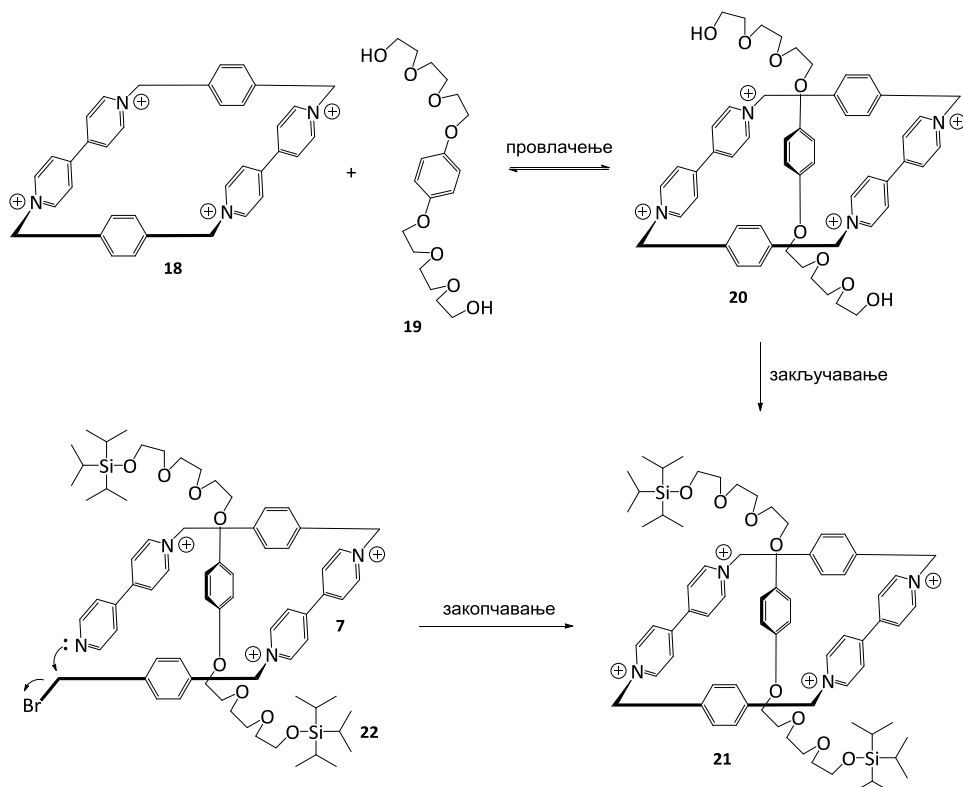


Схема 3.8. Синтеза ротаксана **21**

3.3 Грађење агрегата усмераваано помоћу прелазних метала

Употреба прелазних метала за усмеравање и вођење самоуређења има две важне предности. Прво, метал-лиганд дативна веза је термодинамички јака, али може имати различит степен лабилности. Прелазни метали могу да обезбеде енергију стабилизације за широк спектар разних структура. Друго, због ефекта лигандног поља, прелазни метали често имају специфичну геометрију у својој координационој сфери, што им омогућава веома прецизно контролисање геометрије агрегата и тиме је настајање агрегата, који су усмеравани помоћу прелазних метала много предвидљивије у поређењу са настајањем агрегата усмераваним са водоничним везама. Код темплатне синтезе помоћу метала као шаблона, важно је одабрати одговарајуће

конвергентне или дивергентне јединице. Конвергентне компоненте су оне које усмеравају места везивања ка централној тачки, а дивергентне у више праваца. Различите комбинације конвергентних и дивергентних места везивања дају различите производе, било дискретне комплексе или полимерне мреже.

Формирање дискретне врсте, где лиганди координирају метални центар, може се постићи употребом лиганда са конвергентним местима везивања у комбинацији са дивергентним, „огољеним” јоном метала (схема 3.9, а).

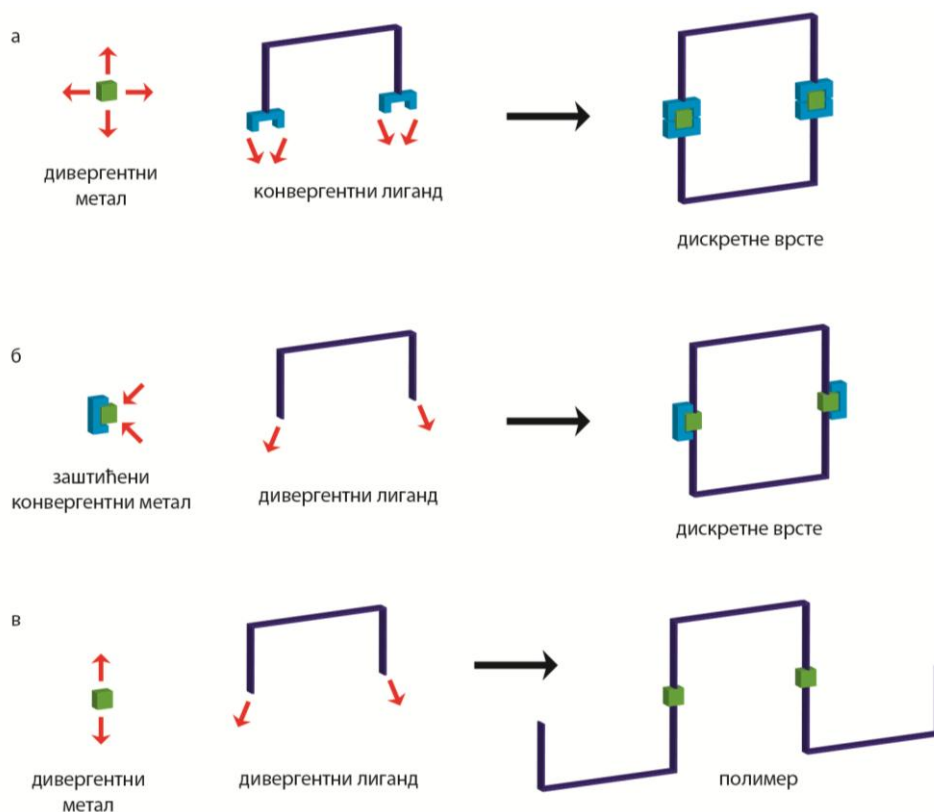


Схема 3.9. Илустровани приказ агрегата који настаје одабиром одговарајућег метала и лиганда. Схема је адаптирана из референце [1]

Мешањем градивних блокова, „полузаштићеног” метала, који је конвергентне природе (метал, чији део координационе сфере заузима хелатни лиганд, као што је етилендиамин) и дивергентног лиганда, такође се формирају дискретне врсте (схема 3.9, б). Обе методологије се често користе због високог степена предвидљивости добијања супермолекула. Ако су и метал и

лиганд са дивергентним местима везивања, тада се обично добија полимерна структура, јер постоји врло мала контрола (схема 3.9, в).

3.3.1 Катенанди и катенати

Катенанди комбинују структурна својства катенана и других непланарних молекулских система, који имају способност комплексирања и формирања хелата. У неким случајевима, сам испреплетени прстенасти систем (катенан) може да делује као лиганд за метални центар. Такав катенан се назива *катенанд*. Један од примера јесте катенанд, који садржи фенантролинске јединице, које могу да се комплексирају; то је слободни лиганд који формира *катенатни комплекс* у присуству металног центра. *Катенат* је катенанд координисан са металом (металокатенанд) [12].

Схема 3.10 описује синтезу [2]катенанда **26** дириговану металом, полазећи од 2,9-фенол-супституисане 1,10-фенантролинске јединице **23**.

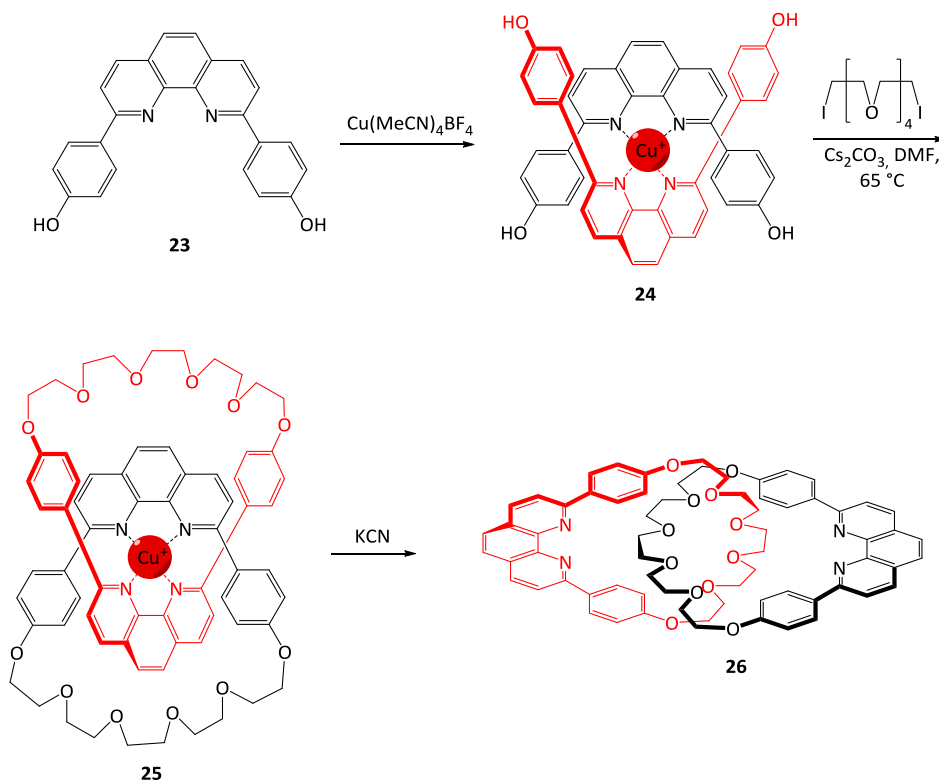


Схема 3.10. Синтеза катенанда **26** усмеравана помоћу јона бакра(II)

Када се дериват фенантролина **23** третира са 0,5 еквивалента бакар(I) јона, две фенантролинске јединице се закључавају формирајући тетраедарски комплекс **24**. Накнадним нуклеофилним нападом на терминални дијод-етар настаје закључани катенат **25**, који деметалацијом са цијанидним јонима даје [2]катенанд **26**.

3.3.2 Супрамолекулске макроцикличне структуре и њихови сложенији агрегати

Истраживања у области координације металних јона су довела до открића особене молекулске архитектуре, која има потенцијал за везивање других честица у својим шупљинама и настанка такозваних координационих кавеза. То су структуре које се самосастављају из металних јона и органских лиганата, формирајући шупље, кавезне структуре. Порфирин-пиридински коњугат **27** је настао захваљујући могућности успостављања комплементарних метал-лиганд интеракција на терминалним позицијама. Ефикасности остваривања тих примарних интеракција, значајно доприноси и геометрија молекула. Погодно савијање молекула остварено је захваљујући водоничним везама (схема 3.11). Пиридин-амидне везе у овом коњугату обезбеђују оријентацију порфириноског и терминалног пиридиноског прстена под углом од 90° , што омогућава формирање правоугаоног макроцикла **28** координацијом пиридина са јоном цинка, који се налази у порфириноском прстену. Кључ за формирање овог макроцикличног молекула је у успостављању метал-лиганд веза: терминални пиридин делује као лиганд који се координира са јоном цинка смештеним у центру порфириноског прстена. Ова координација је суштинска за повезивање појединачних јединица коњугата **27** у већу, уређену структуру **28** [13].

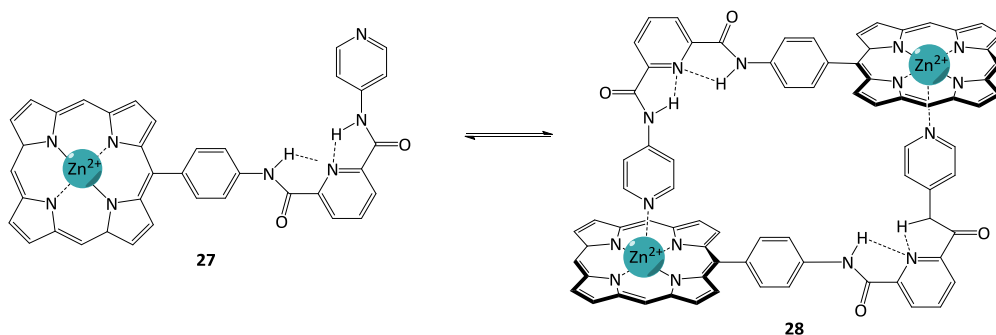
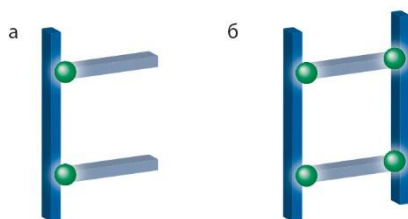


Схема 3.11. Синтеза агрегата **28** који се базира на порфирину

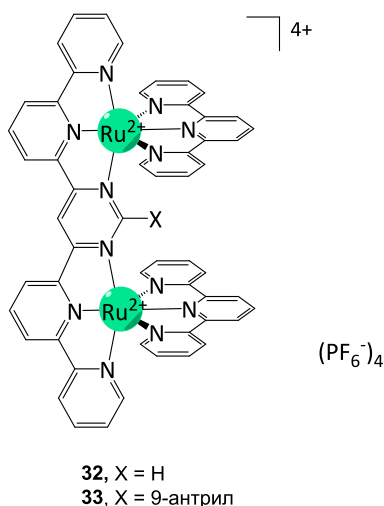


Слика 3.5. Илустровани приказ: а) [2]-полица; б) [2.2]-мердевине. Слика је адаптирана из референце [1]

Најједноставнија од ових архитектура је полица која се састоји од једног линеарног политопног лиганда и неколико монотопних лиганада (**а, слика 3.5**). Јони метала делују као мостови између две врсте лиганада, тако да настала структура садржи монотопне лиганде који су нормални на политопни лиганд. Тетраедарски јони метала (нпр. Ag^+ и Cu^+) и типично октаедарски јони метала (нпр. Co^{2+} и Ru^{2+}) способни су да повежу два лиганда под правим углом и обично усвајају искривљену координациону геометрију како би се задовољиле интеракције са два лиганда. Њихова номенклатура има формат [н]-полица, где н означава број полица (монотопних лиганада), које се везују на основни низ политопног лиганда.

У области супрамолекулске хемије, значајан напредак постигнут је у конструисању динуклеарних и тринуклеарних молекулских полица. Ове сложене архитектуре се претежно граде самосклапањем помоћу метал-лиганд координације. Основни градивни блокови ових структура су хелирајући лиганди попут 2,2'-бипиридина и 2,2':6',2''-терпиридина. Њихова полидентатна природа омогућава формирање стабилних координационих веза са прелазним јонима метала. Метални јони не служе само као координациони центри који диктирају геометријско позиционирање и оријентацију лиганада у простору, већ и као функционалне компоненте које обогаћују коначну супрамолекулску архитектуру. Увођењем металних центара, полице добијају нова својства. Мењају се електрохемијска својства, односно редокс-активност, што је значајно за примену у молекулској електроници, сензорима и катализи. Променом фотохемијских својстава може се променити апсорпција и емисија светлости, као и способност фотоиндукованог преноса енергије или електрона, чинећи их погодним за примену у фотоници и соларним конверторима. Увођењем нових металних центара, могу се променити реактивна својства и може се испољити каталитичка активност у различитим органским реакцијама, где метални

центар делује као активно место. На **слици 3.6.** приказани примери [2]-полице **32** и **33**, који настају прецизном координацијом бис(бипиридил)пиримидина и 2,2':6',2''-терпиридина са јонима рутенијума(II). Рутенијум(II) је често коришћен метални јон у овој области због своје стабилности и октаедарске координационе геометрије, што га чини узорним за изградњу оваквих функционалних супрамолекуларних система.



Слика 3.6. Структура сталка **32** и **33**

Полица **36** се формира када се пиридински ланац **34**, који садржи шест пиридинских јединица погодних за координацију помеша са 1,10-фенантролинским круским етром **35** у присуству јона бакра(I) (**схема 3.13**). Одлучујући елемент ове реакције је присуство јона бакра(I). Резултат ове реакције координације је комплекс који се описује као псевдоротаксан. У примеру полице **36**, три макроцикла су везана за централну осу преко три јона бакра(I). Ово сугерише да сваки јон Cu(I) служи као мост, координирајући са лигандним местима на пиридинском ланцу и фенантролинском круском етру, чиме се формира стабилна и уређена, механички преплетена структура [16].

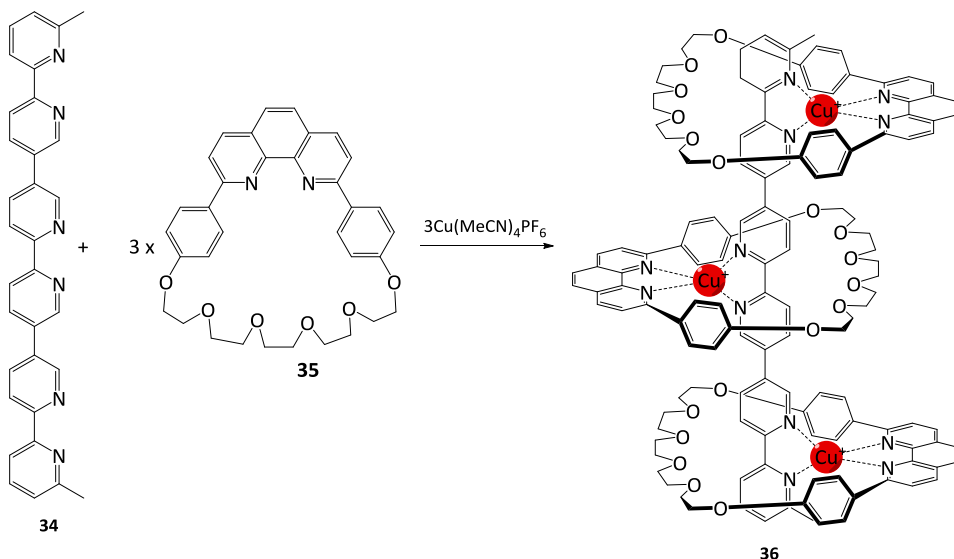


Схема 3.13. Синтеза сталка 36

Молекулске мердевине представљају посебан тип молекулских архитектура. Њихова номенклатура прати специфичан формат: [2.н]-мердевине, где н означава број пречки, које повезују две стране структуре, док број 2 указује на постојање две паралелне стране које чине основну конструкцију (**6**, **слика 3.5**). Мердевине су врло сличне полицама, а разликују се по томе што је код мердевина додат други политопни лиганд. Овај додатни лиганд омогућава формирање пречки, чиме се добија структура налик стварним мердевинама. На **схеми 3.14** приказана је синтеза [2.3]-мердевина **38**. Свака од две стране ових мердевина дизајнирана је тако да садржи три бидентатна везивна места, која су идеално прилагођена за координацију са тетраедарским јонима, који често служе као спојнице које структуру држе на окупу. Пречке ових мердевина су изграђене од једноставних лиганада базираних на бипиримидину **37**. Бипиримидинске јединице су погодне, јер садрже комплементарна везивна места, омогућавајући да се ефективно координирају са металним јонима на странама мердевина комплетирајући структуру и формирајући стабилне молекулске мердевине [17].

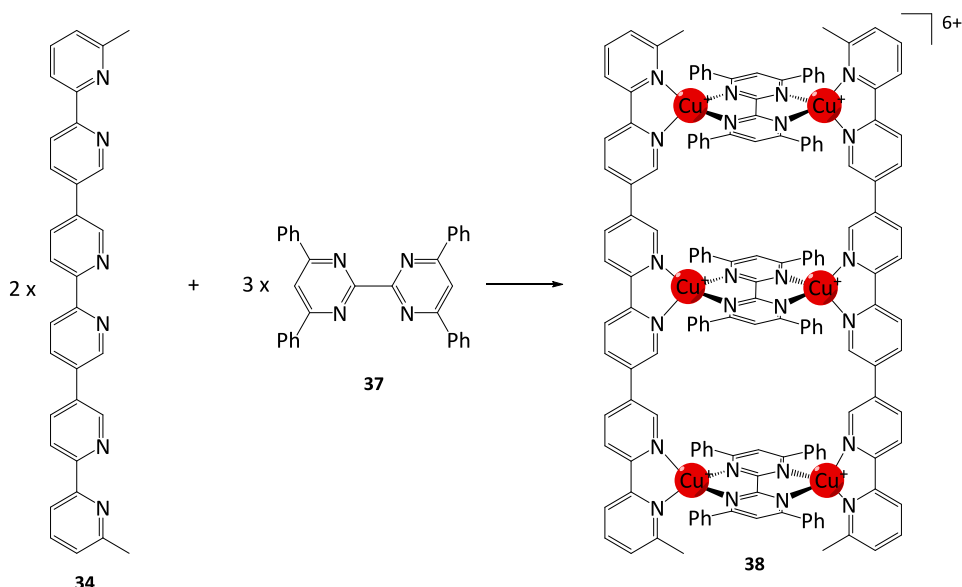


Схема 3.14. Синтеза мердевина 38

3.3.4 Двоструки хеликати

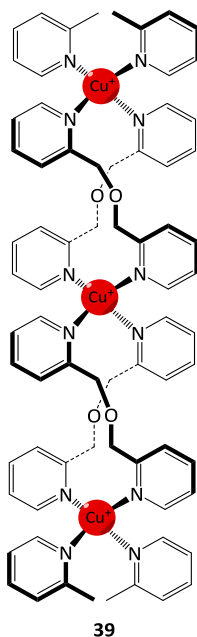
Хеликати представљају фасцинантну класу молекулских архитектура која се одликује спиралном или хеликоидном геометријом. Њихова изградња се базира на прецизном дизајну и самосклапању око металних центара. Изграђени су од лиганата који поседују вишеструка, често полидентатна, везивна места, која су полуасосована око металних јона, што значи да се више лигандних јединица координира са једним или више металних центара. За успешну синтезу хеликата, од пресудне важности је прецизан просторни распоред везивних места на лигандима, што мора бити комплементарно преферираној координационој геометрији металног јона.

Хеликати су визуелно и структурно слични спиралним степеницама. Разлика у односу на друге супрамолекулске структуре, попут премошћених система, јесте у томе што су хеликати најчешће направљени из једног или више молекулских ланаца (нити) који су повезани темплатним металним јонима, који делују као осовине око којих се нити увијају. Једна од кључних карактеристика хеликата је употреба флексибилнијих молекулских нити. Ова флексибилност је неопходна јер се лиганди морају увијати у простору, у циљу формирања спиралне структуре око металних јона. Молекулске нити које се користе у процесу самосклапања хеликата имају специфичан назив – *хеликанди*. Ови хеликанди су дизајнирани са вишеструким координационим

местима дуж своје дужине, што им омогућава да се ефикасно обавијају око металних центара и формирају стабилне структуре.

Хеликати представљају изузетан пример како се прецизним дизајном лиганада и искоришћавањем координационе хемије могу конструисати молекули са особеном, комплексном тродимензионалном архитектуром. Њихова спирална природа даје могућности за примену у областима попут катализе, хиралне сепарације и развоја нових материјала [18, 19].

Lehn и сарадници су синтетисали серију полиметалних двоструких хеликата који су базирани на полибипиридинском лигандном ланцу са етарским везама између бипиридинских подјединица. Ови хеликати користе полибипиридински лигандни ланац где су појединачне бипиридинске подјединице повезане етарским везама. Етарске везе пружају неопходну флексибилност ланца, истовремено одржавајући стабилност. **Слика 3.7** приказује пример хеликата **39** који садржи три јона бакра(I).

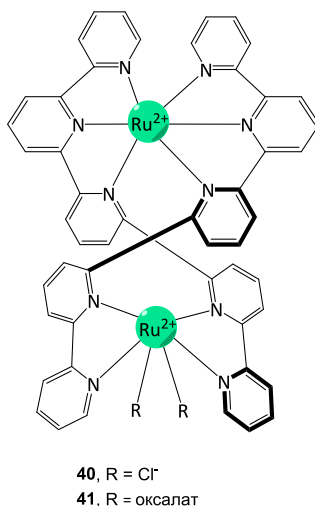


Слика 3.7. Структура двоструког хеликата са три јона бакра(I) **39**

Једно од изузетних открића *Lehn*-овог тима за ове хеликате је феномен самопрепознавања. *Lehn* закључује да уколико полибипиридински ланци који садрже два, три, четири или пет бипиридинских јединица буду помешани у реакционој смеси, долази до формирања само оних хеликата који имају

ланце исте дужине. Ову појаву је *Lehn* назвао *самопрепознавање*. Ово је изузетно важан концепт у супрамолекулској хемији, јер показује како се сложене молекулске структуре могу прецизно састављати чак и у присуству сличних, али неидентичних компоненти.

На **слици 3.8** приказани су примери динуклеарних двоструких хеликата **40** и **41**. У центру ових хеликата налазе се два шесто-координатна рутенијумска центра. Занимљиво је да је 10 од укупно 12 координационих места заузето донорима азота из два квинквепиридинска ланца, који су повезани тако да могу да се координирају са металним јонима и формирају хеликоидну структуру. Преостала два координациона места везују се за моно- или бидентатне лиганде, као што су хлориди или оксалати, који комплетирају координациону сферу рутенијумских јона и могу утицати на својства и стабилност хеликса. Оваква прецизна координација показује способност дизајнирања молекула који не само да имитирају сложене биолошке структуре (попут ДНК двоструког хеликса), већ и омогућавају увођење специфичних функционалности кроз избор метала и помоћних лиганда [20].



Слика 3.8. Структура двоструког хеликата **40** и **41**

3.3.5 Чворови

Један од одважнијих пројеката јесте синтеза тролисног чвора. Овакав чвор садржи један ланац који се преплиће на три места и не може бити размотан. *Sauvage* и сарадници су установили, да такав молекул може бити добијен комбиновањем концепта синтезе катенана са формирањем биметалних

хеликоидних комплекса (**схема 3.15**). Процес започиње самоорганизацијом двоструког хеликата око два метална јона. Потом се крајеви хеликата повезују циклизацијом, слично као код формирања катенана. Метални јони, који су служили као темплати, на крају бивају уклоњени из структуре. Насупрот катенанима који настају када се користи један метални јон, циклизациони корак у **схеми 3.15** води грађењу не два закључана макроциклична молекула, већ једног континуалног прстена који се преплиће на три места тролисног чвора [21-23].

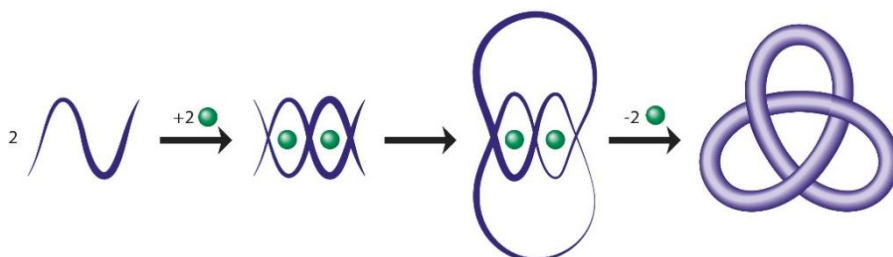


Схема 3.15. Илустровани приказ синтезе тролисног чвора усмераване помоћу јона. Схема је преузета и адаптирана уз дозволу из референци [22 и 23]. Ауторска права 1999, American Chemical Society и лиценца CC BY 4.0.

Синтеза тролисног чвора је приказана на **схеми 3.16**. Ланац **42** који везује метални лиганд садржи две фенантролинске јединице које су повезане 1,3-фениленским остатком. У присуству јона бакра(I) настаје двоструки хеликат **43**, који се потом у реакцији са дијод-дериватом трансформише до тролисног чвора **44** у чијој структури се и даље налазе метални јони. Јони бакра(I) се после уклањају додатком калијум-цијанида, при чему настаје тролисни чвор **45** [21, 24].

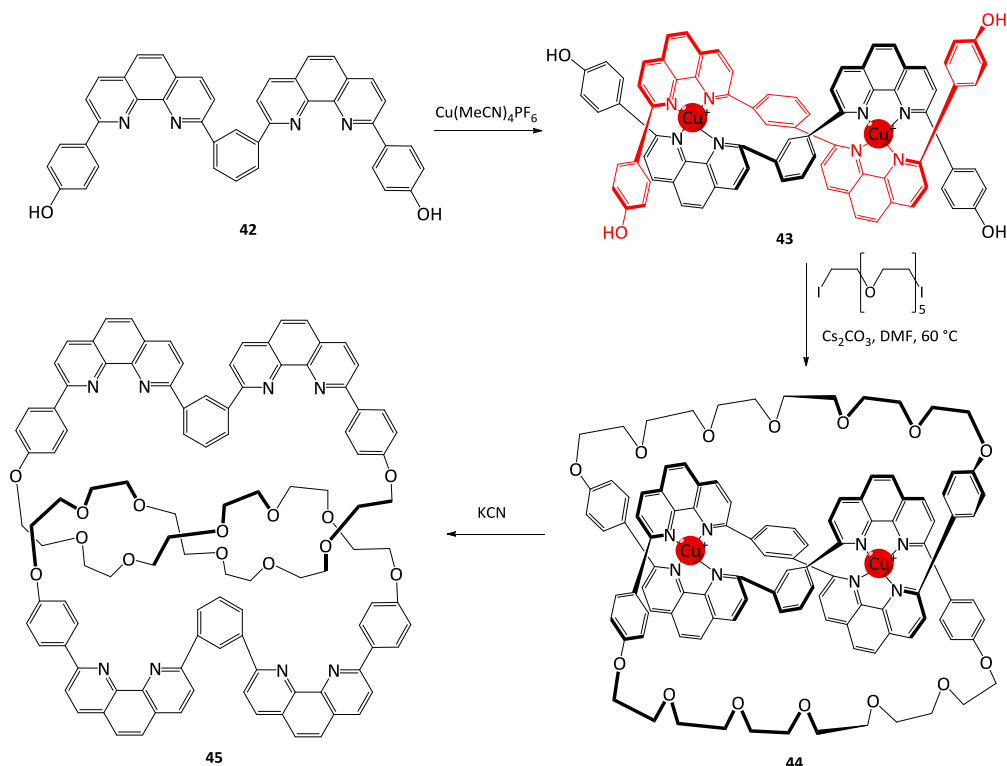


Схема 3.16. Синтеза тролисног чвора 45

3.4 Агрегација вођена водоничним везама

Усмереност водоничних веза их чини погодним за самоуређење комплексних супермолекула. Варијацијом молекулских мотива, *Lehn* и сарадници су синтетисали такозване молекулске траке, које су изграђене самоуређивањем посебно дизајнираних малих молекула. Једињење **46** је дериват барбитурне киселине, код које је једна страна молекула блокирана за водонично везивање са две алкил-групе, док код једињења **47** присуство октил-групе блокира водонично везивање, такође са једне стране хетероцикла. Њиховом кокристализацијом настаје молекулска трака **48** са волуминозним групама усмереним изван линеарне структуре (схема 3.17) [25, 26].

Ова молекулска трака је супрамолекулски полимер, чија дужина зависи од јачине водоничних веза. Јаче асоцијације између индивидуалних компоненти воде формирању дужих трака.

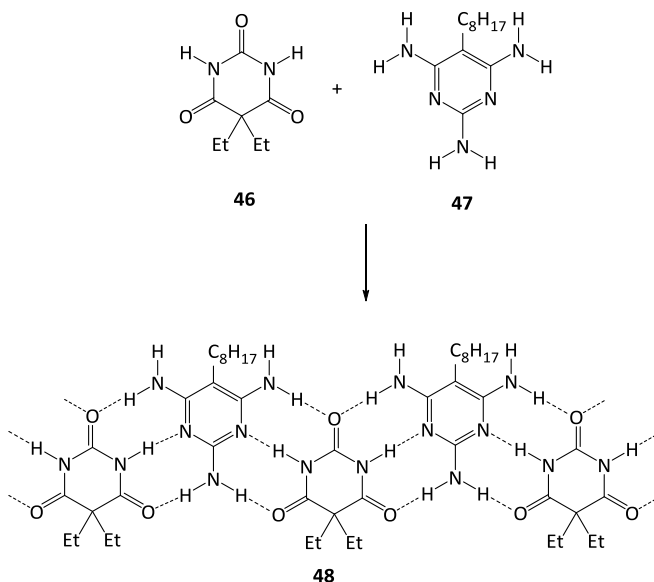


Схема 3.17. Формирање молекулске траке

Водоничне везе су коришћене и за добијање ротаксана и катенана. У примеру на схеми 3.18 се може видети формирање ротаксана **52** алканоиловањем антрацен-амина **49** активираним дериватом **50** у присуству дибензо-24-круна-8 етра (**51**), у смеси хлороформа и воде.

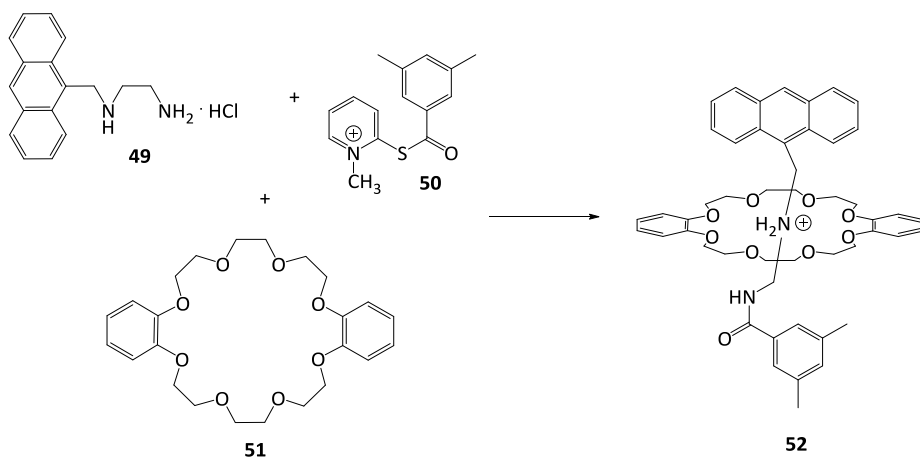


Схема 3.18. Синтеза ротаксана **52** усмеравана помоћу водоничних веза

Ротаксан је стабилизован водоничним везама и електростатичким интеракцијама између амонијумових група и крунског етра и такође π - π интеракцијама између граничника антрацена и бензо-група у крунском етру.

Катенани, такође могу бити формирани самоуређењем помоћу водоничних веза. Модификацијом синтетичког поступка за добијање бензохинонског рецептора, *Hunter* је синтетисао [2]катенан **55** у реакцији изофталамидног деривата **53** са изофталоил-дихлоридом (**54**). Водоничне везе усмеравају два молекула **53** у међусобну нормалну оријентацију, чиме је грађењем амидних веза са изофталоил-дихлоридом олакшано закључавање структуре (схема 3.19). Катенан је стабилизован π - π слагањем и водоничним везама [27-29].

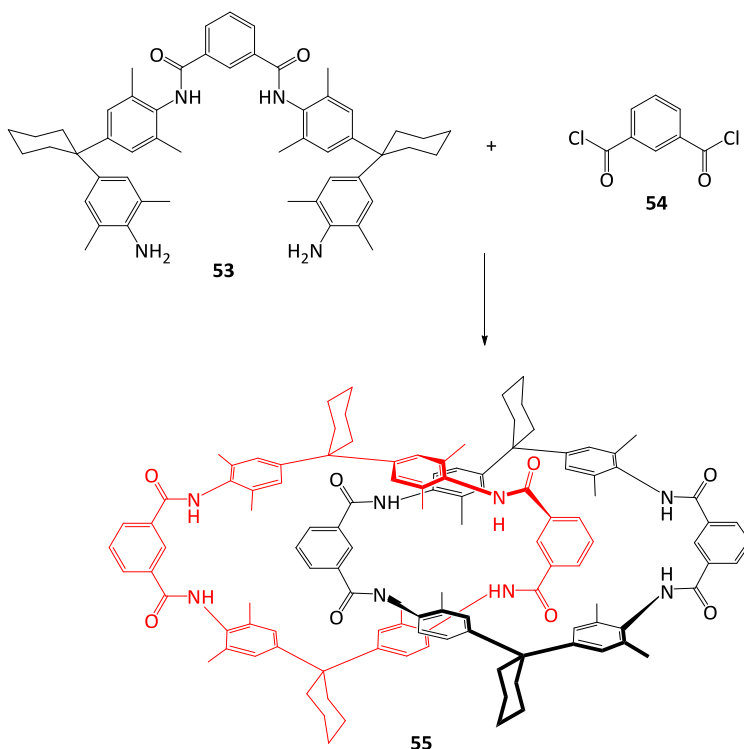
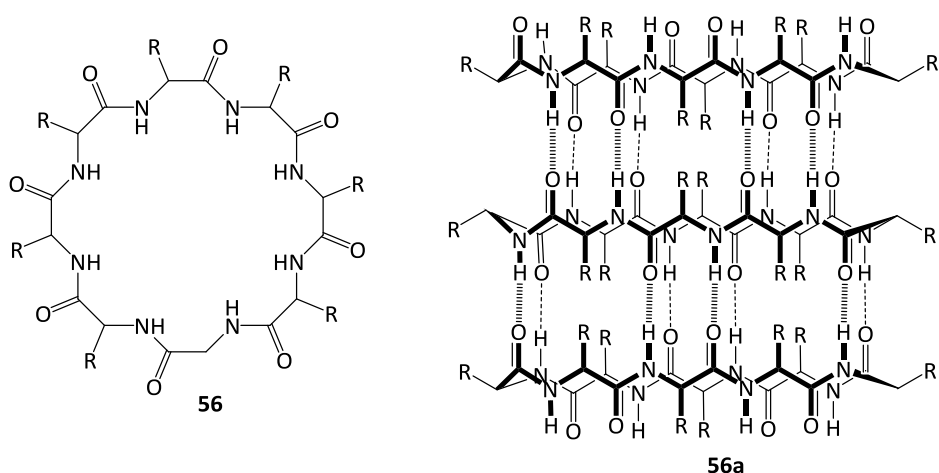


Схема 3.19. Синтеза катенана **55**

Након што су линеарни пептиди са прецизно дизајнираним, наизменичним низом L- и D-амино-киселина синтетисани, *Ghadiri* и његови сарадници су приступили битном кораку: њиховој циклизацији. Циклизација се постиже формирањем нове амидне везе између слободног amino и слободног карбоксилног терминауса истог линеарног пептида. Циклични облик омогућава специфичну конформацију која је неопходна за касније самоуређење у наноцеви путем водоничних веза. Молекули цикличног пептида **56** затим преко вишеструких водоничних веза самоорганизацијом формирају наноцеви. L- и D-Амино-киселине у овим цикличним пептидима усвајају конформацију, у којој су N-H и C=O из амидних група (донори и акцептори

водоничних веза) оријентисани нормално у односу на планарни макроциклични пептид. Сваки циклични пептид може да формира водоничне везе, усмерене на супротне стране у односу на раван макроцикличног молекула, процес који енталпијски усмерава формирање цеви **56a** (слика 3.9). Уколико се користе циклични пептиди разних димензија, могу се формирати наноцеви различитих пречника. Ове наноцеви су нарочито важне, због могућег транспорта молекула кроз канал, јер наноцеви изграђене из хидрофобних аминокиселина могу да се суспендују у липидном мембранском двослоју и тако могу да служе за транспорт глукозе кроз мембрану [30].

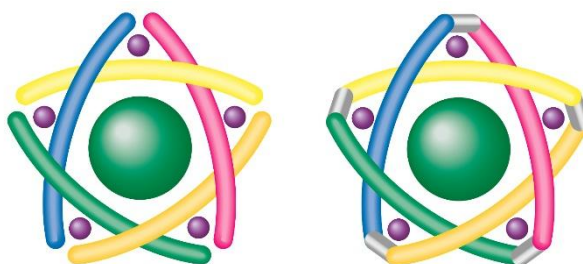


Слика 3.9. Структура цикличног пептида **56** и пептидне наноцеви **56a**

3.5 Грађење агрегата усмеравано анјонима

Најкомплекснији молекулски чворови до сада су синтетисани самоуређивањем пет градивних блокова око пет металних катјона и једног хлоридног анјона. Ова изузетна структура, позната као пентаметални циклични хеликат или петолисни чвор, садржи 160 атома и поседује пет тачака укрштања. Представља симетричан, двоструки хеликат у чијем се центру налази хлоридни анјон, стабилизован са десет CH-Cl интеракција, које играју кључну улогу у усмеравању процеса самоуређивања. Процес самоуређивања ових чворова одликује изузетан број пажљиво дизајнираних елемената, који се самоуређују са циљем формирања специфичних супрамолекулских врста. Систем користи металне јоне који фаворизују октаедарску координациону геометрију, што је неопходно за генерисање

испреплетених ланаца лиганда и формирање хеликса. Дизајнирани су и кратки мостови између хелатних група, који су кључни јер фаворизују формирање цикличног двоструког хеликата у односу на мање пожељне линеарне троструке хеликате, обезбеђујући жељену прстенасту структуру. Присутни су и анјонски шаблони (попут хлоридног анјона) који служе за селекцију и одабир тачног броја тачака укрштања у чвору, што показује да и анјони могу имати активну улогу у усмеравању супрамолекулске синтезе. Формирање реверзибилног комплекса омогућава динамичко спајање и раздвајање ланаца, што систему даје могућност да пронађе енергетски најповољнију конфигурацију. Поред наведених фактора, стереоелектронски ефекти додатно фаворизују формирање механичке везе (тј. чвора) у односу на једноставније формирање полимера, осигуравајући добијање жељене испреплетене структуре. На **слици 3.10** су схематски приказани пентаметални циклични хеликати или чворови [31, 32].



Слика 3.10. Илустровани приказ петолисних чворова. Слика је адаптирана из референце [32]

На **схеми 3.20** је приказано добијање агрегата које је усмеравано и вођено анјонима. Петолисни чвор **58** се формира када се лиганд трис(бипиридин) помеша са еквимоларном количином гвожђе(II)-хлорида у етиленгликолу на 170 °C. Структура је сродна са хеликатима описаним раније са испреплетеним бипиридинским ланцима, који се координирају са металним јонима. Хлоридни анјон који је везан у централном делу хеликата се не може заменити са другим анјоном, као што је хексафлуорфосфатни или трифлуорметансулфонатни анјон, што указује на селективност формиране шупљине према хлоридном анјону. У другом случају коришћена је со гвожђа, као што је гвожђе(II)-тетрафлуорборат, међутим пентаметална структура се није формирала, већ је настао хексамерни комплекс. Ово јасно показује улогу хлоридног јона као темплата за самоуређење пентамера **58**. Кристална структура датог агрегата **58** је приказана на **слици 3.11**.

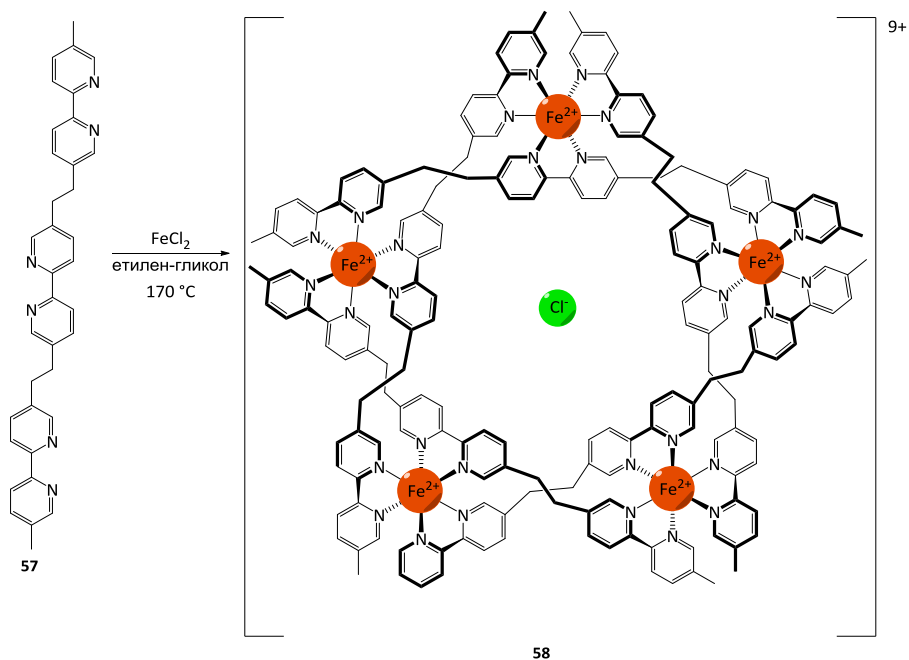
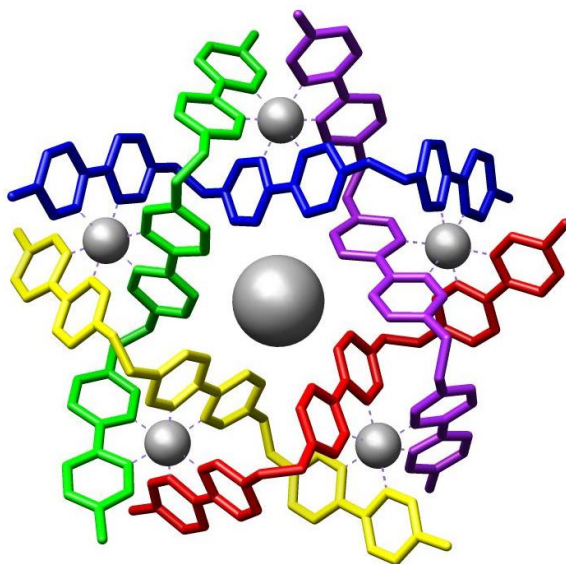


Схема 3.20. Синтеза агрегата **58** усмеравана помоћу анјона



Слика 3.11. Илустровани приказ агрегата **58** на основу рендгенске структурне анализе [33]

Другачији петолисни чвор је такође добијен самоуређењем пет металних катјона, пет бис(алдехидних) и пет бис(аминских) градивних блокова. Третирањем алдехида **59** са амином **60** у присуству гвожђе(II)-хлорида формира се затворени молекулски петолисни чвор **61** (схема 3.21) [32].

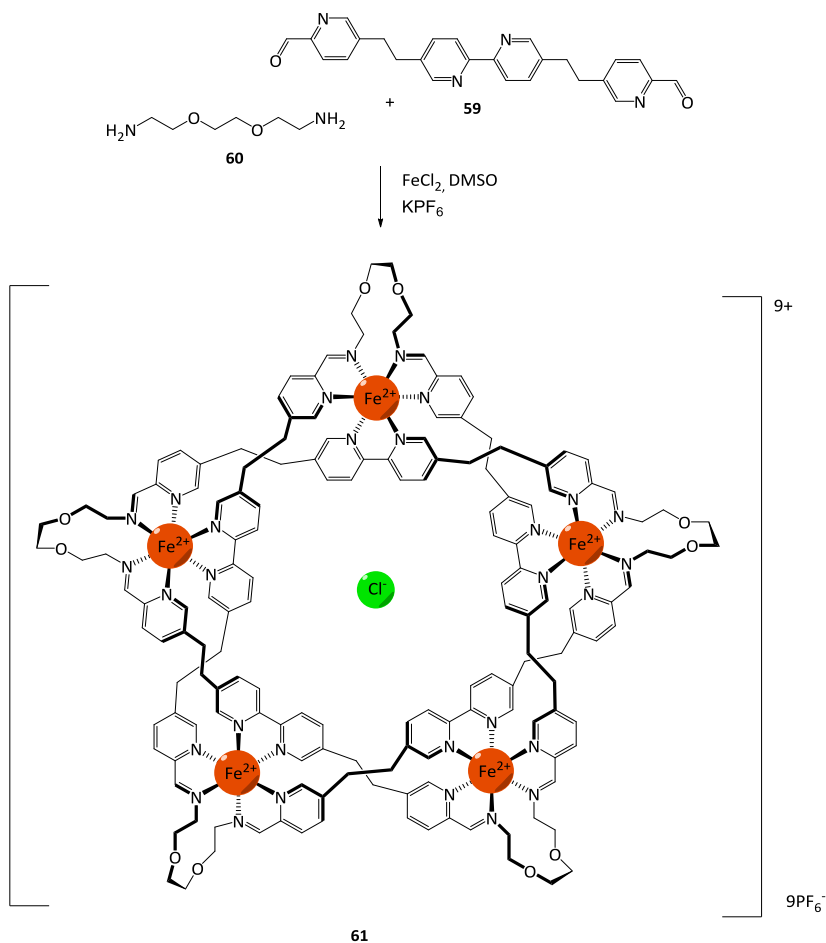
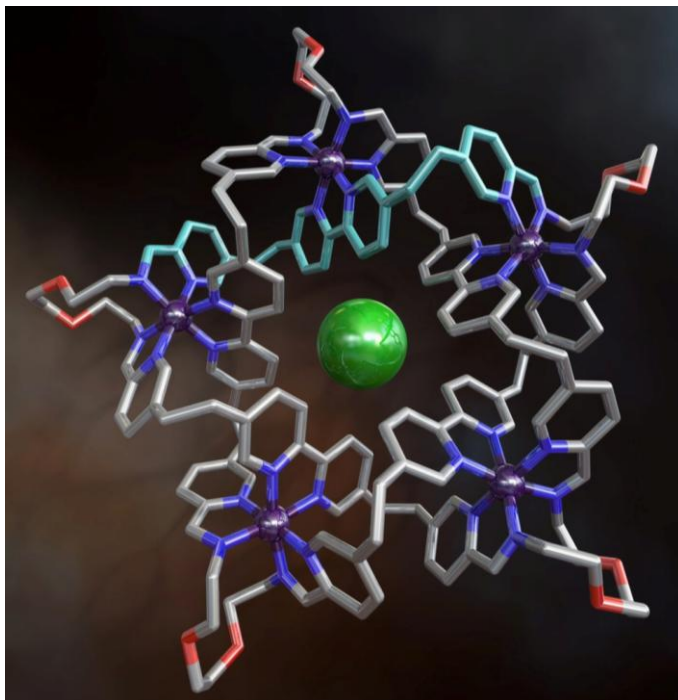


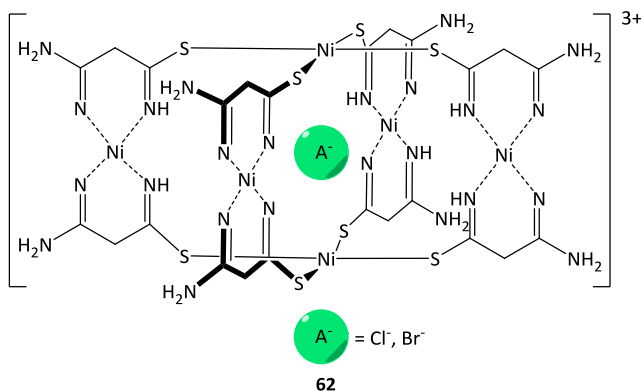
Схема 3.21. Синтеза петолисног чвора **61** усмеравана помоћу анјона

На **слици 3.12** је уметнички приказ петолисног чвора **61**, добијеног на основу рендгенске структурне анализе, који је освојио награду за најбољу научну уметничку фотографију 2011. године у Великој Британији [34].



Слика 3.12. Уметнички приказ кристалне структуре петолисног чвора **61**. Научна фотографија 2011. године у Великој Британији [34]

Још један пример за дириговано добијање агрегата је комплекс у облику кавеза са јонима никла(II) који су објавили *Mingos* и сарадници. Реакцијом никл(II)-хлорида са амидинотиоуреом у метанолу настаје комплекс у облику кавеза **62** (слика 3.13). Кавез се састоји од осам амидинотиоуреидних јединица које координирају шест јона никла преко донорних атома азота и сумпора. Хлоридни анјон је везан у центар кавеза преко осам NH-Cl водоничних веза. Аналогни комплекси у облику кавеза се могу формирати са никл(II)-бромидом. Када се користи нитрат, ацетат или перхлорат настаје једноставан мономерни комплекс $[\text{Ni}(\text{X})_2]^{3+}$, а када се накнадно дода хлоридни анјон кавез се спонатно формира око халида [35].



Слика 3.13. Структура агрегата 62

3.6 Литература

1. J. W. Steed, D. R. Turner, K. J. Self-Assembly. In *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*, J. W. Steed, D. R. Turner, K. J. Wallace, Eds.; John Wiley & Sons, Ltd, West Sussex, England, 2007. pp 107-167.
2. Swiegers, G.F. Self-assembly: Terminology. In *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry*. Steed J.W. and Atwood, J.L. Marcel Dekker, Eds.; New York, NY, USA, 2004, pp. 1263–1269.
3. Fujita, M.; Sasaki, O.; Mitsuhashi, T.; Fujita, T.; Yazaki, J.; Yamaguchi, K.; Ogura, K. On the Structure of Transition-metal-linked Molecular Squares. *Chem. Commun.* **1996**, 1535-1536.
4. Paul D. Beer, Philip A. Gale, David K. Smith, *Supramolecular Chemistry*, Oxford Science Publications, UK, 1999.
5. Saito, S. Synthesis of Interlocked Compounds Utilizing the Catalytic Activity of Macrocyclic Phenanthroline-Cu Complexes. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2015**, 82, 437–451.
6. Allwood, B.L.; Spencer, N.; Shahriari-Zavareh, H.; Stoddart, J.F.; Williams, D.J. Complexation of Paraquat by a Bisparaphenylene-34-Crown-10 Derivative. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1064-1066.
7. Langford, S.J. and Stoddart, J.F. Self-Assembly in Chemical Systems. *Pure App. Chem.* **1996**, 68, 1255-1260.
8. Amabilino, D.B.; Ashton, P.R.; Reder, A.S.; Spencer, N.; Stoddart, J.F. Olympiadane. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 1286–1290.
9. Fujita, M.; Ibukuro, F.; Hagihara, H.; Ogura, K. Quantitative Self-Assembly of a [2]Catenane from Two Preformed Molecular Rings. *Nature* **1994**, 367, 720–723.
10. Fujita, M.; Ibukuro, F.; Yamaguchi, K.; Ogura, K. A Molecular Lock. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4175-4176.
11. Schalley, C.A.; Beizai, K.; Vögtle, F. On the Way to Rotaxane-Based Molecular Motors: Studies in Molecular Mobility and Topological Chirality. *Accounts Chem. Res.* **2001**, 34, 465-476.
12. Sauvage, J.-P. Interlacing Molecular Threads on Transition Metals: Catenands, Catenates, and Knots. *Accounts Chem. Res.* **1990**, 23, 319-327.

13. Hunter, C.A. and Sarson, L.D. Self-Assembly of a Dimeric Porphyrin Host. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 2313-2316.
14. Mackay, L.G.; Wylie, R.S.; Sanders, J.K.M. Catalytic Acyl Transfer by a Cyclic Porphyrin Trimer: Efficient Turnover without Product Inhibition. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3141-3142.
15. Hanan, G.S.; Arana, C.R.; Lehn, J.-M., Fenske, D. Synthesis, Structure, and Properties of Dinuclear and Trinuclear Rack-Type Ru^{II} Complexes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 1122-1124.
16. Sleiman, H.; Baxter, P.; Lehn, J.-M.; Rissanen, K. Self-Assembly of Rigid-Rack Multimetallic Complexes of Rotaxane-Type. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 715-716.
17. Baxter, P.N.W.; Hanan, G.S.; Lehn, J.-M. Inorganic Arrays via Multicomponent Self-Assembly: The Spontaneous Generation of Ladder Architectures. *Chem. Commun.* **1996**, 2019-2020.
18. Machado, V.G.; Baxter, P.N.W.; Lehn, J.-M. Self-Assembly in Self-Organized Inorganic Systems: A View of Programmed Metallosupramolecular Architectures. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, 12, 431-462.
19. Lehn, J.-M.; Rigault, A.; Siegel, J.; Harrowfield, J.; Chevrier, B.; Moras, D. Spontaneous Assembly of Double-stranded Helicates from Oligobipyridine Ligands and Copper(I) Cations: Structure of an Inorganic Double Helix. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1987**, 84, 2565-2569.
20. Constable, E.C.; Cathey, C.J.; Hannon, M.J.; Tocher, D.A.; Walker, J.V.; Ward, M.D. Heteroleptic Ruthenium Complexes containing 2,2':6',2'':6'',2''':6''',2''':6''''-quinquepyridine (qpy) and Its Derivatives. *Polyhedron* **1998**, 18, 159-173.
21. Dietrich-Buchecker, C.O. and Sauvage, J.-P. A Synthetic Molecular Trefoil Knot. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, 28, 189-192.
22. Rapenne, G.; Dietrich-Buchecker, C.; Sauvage, J.-P. Copper(I)- or Iron(II)-Templated Synthesis of Molecular Knots Containing Two Tetrahedral or Octahedral Coordination Sites. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 994-1001.
23. Zhang, D.-Y.; Sang, Y.; Kumar Das, T.; Guan, Z.; Zhong, N.; Duan, C.-G.; Wang, W.; Fransson, J.; Naaman, R.; Yang, H.-B. Highly Conductive Topologically Chiral Molecular Knots as Efficient Spin Filters. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, 145, 26791-26798.
24. Ayme, J.-F.; Beves, J.E.; Campbell, C.J.; Leigh, D.A. Template Synthesis of Molecular Knots. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 1700-1712.
25. Lehn, J.-M.; Mascal, M.; Decian, A.; Fischer, J. Molecular Recognition Directed Self-assembly of Ordered Supramolecular Strands by Cocrystallization of Complementary Molecular Components. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 479-481.
26. Lehn, J.-M., Mascal, M., DeCian, A., Fischer, J. Molecular Ribbons from Molecular Recognition Directed Self-Assembly of Self-Complementary Molecular Components. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* **1992**, 461-467.
27. Hunter, C.A. Molecular Recognition of *p*-Benzoquinone by a Macrocyclic Host. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 749-751.
28. Hunter, C.A. Synthesis and Structure Elucidation of a New [2]-Catenane. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5303-5311.
29. Evans, N.H. Recent Advances in the Synthesis and Application of Hydrogen Bond Templated Rotaxanes and Catenanes. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 3320-3343.

30. Ghadiri, M.R.; Granja, J.R.; Milligan, R.A.; McRee, D.E.; Khazanovich, N. Self-Assembling Organic Nanotubes Based on a Cyclic Peptide Architecture. *Nature* **1993**, *366*, 324-327.
31. Hasenknopf, B.; Lehn, J.-M.; Kneisel, B.O.; Baum, G.; Fenske, D. Self-Assembly of a Circular Double Helicate. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1838-1840.
32. Ayme, J.-F.; Beves, J.E.; Leigh, D.A.; McBurney, R.T.; Rissanen, K.; Schultz, D. A Synthetic Molecular Pentafoil Knot. *Nature Chem.* **2012**, *4*, 15-20.
33. M stone at the English-language Wikipedia, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3431828>
34. <http://www.mcgregorfineart.com/home.asp>
35. Diaz, P.; Mingos, D.M.P.; Vilar, R.; White, A.J.P.; Williams, D.J. Anion-Templated Synthesis of Metallacages as a Means for the Colorimetric Detection of Chlorides. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 7597-7604.

4 Одабрани примери примене супрамолекулске хемије

Интензивна истраживања у супрамолекулној хемији омогућила су синтезу нових материјала са специфичним својствима, што укључује развој катализатора, темплатну синтезу лекова (са мање нуспроизвода), молекулску енкапсулацију, као и циљану испоруку лекова. Молекулски уређаји, као и складиштење података, могу се развити коришћењем молекулских прекидача са фотоиндукованим и електрохемијским јединицама, затим редокс-прекидачима, па чак и молекулским кретањем. Примена супрамолекулске хемије укључује нове носаче за раздвајање и пречишћавање у хроматографији, нове сензоре, нове катализаторе, нове лекове, као и наномашине, такође и зелену синтезу, избегавајући употребу опасних хемикалија.

Одабрани примери примене супрамолекулске хемије су описани у последњем поглављу овог уџбеника.

4.1 Агенси за пренос између фаза

Крунски етри могу да растворе соли у неполарним растварачима, што омогућава њихову употребу као агенаса за пренос између фаза у многим органским реакцијама. Високосолватисани флуоридни јон има ниску реактивност у поларним протичним растварачима, док употреба поларних апротичних растварача доводи до ефекта спаривања јона, што такође смањује његову реактивност. У случају нуклеофилног напада флуоридног јона на бромалкан помоћу калијум-флуорида, нпр. растворљивост је један од аспеката које треба разумети. Додавање стехиометријске количине 18-круна-

6 етра (**1**) и *терц*-бутанола (**2**) у реакцију калујм-флуорида са бромалканом (**3**, R-Br) у толуену и ацетонитрилу, значајно убрзава реакцију и формирање флуоралкана (R-F) (**а, схема 4.1**).

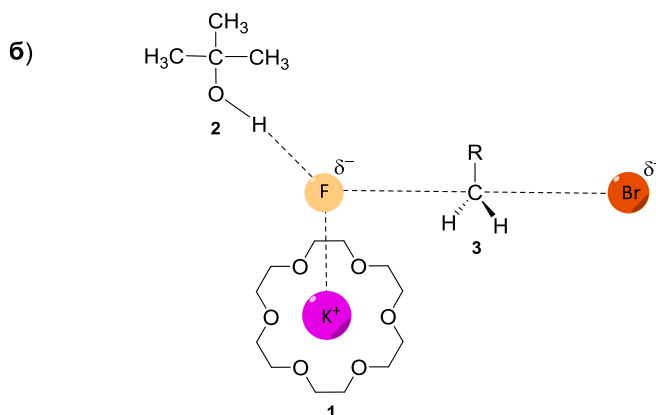
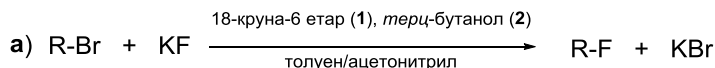


Схема 4.1. Синергијски ефекат крунског етра и *терц*-бутанола: **а)** реакција; **б)** схематски приказ механизма реакције

Циљеви оптимизације услова у овој реакцији су да се повећа ефикасност и селективност добијања жељеног флуоралкана. Повећање брзине реакције се постиже активацијом флуоридног јона кроз комплексирање калијума крунским етром **1** и формирањем агрегата са *терц*-бутанолом **2** (**б, схема 4.1**), што повећава растворљивост калијум-флуорида и нуклеофилност флуоридног јона. Различит начин формирања агрегата – у ацетонитрилу са једним молекулом *терц*-бутанола, а у толуену са три – указује на то да и избор растварача директно утиче на активацију флуоридног јона и на брзину реакције. Оптимизација услова у овој реакцији омогућава ефикасно флуоровање алкана, које је често изазовно због мале нуклеофилности флуоридног јона у многим системима [1].

Комплексирање крунских етра са солима метала важно је због њихове способности да повећају растворљивост соли и реактивност анјона у органским растварачима. Јако оксидационо средство калијум-перманганат је слабо растворан у неполарним растварачима, као што је бензен. У литератури су, међутим описани примери где се та растворљивост повећава додатком

дициклохексил-18-круна-6 етра, који комплексира јон калијума, док перманганатни јон остаје слободан и огољен у органском растварачу. Без јаке интеракције са катјоном или молекулима растварача, реактивност перманганатног јона значајно расте, што значи да може ефикасније да учествује у хемијским реакцијама.

Крунски етар окружује јон калијума, формирајући стабилан комплекс, који заједно са перманганатним анјоном прелази из чврсте фазе (KMnO_4) или водене фазе (ако се ради о двофазном систему) у органску фазу (бензен), где долази до реакције оксидације. Овај систем омогућава оксидацију разних органских једињења под благим условима, као што је оксидација олефина, алкохола, алдехида или алкилбензена. Пример је оксидација циклохексена (C_6H_{10}), који се може оксидовати до адипинске киселине ($\text{HCOO}(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$) (**схема 4.2**), под датим условима. Високореактивни перманганатни анјон напада двоструку везу у циклохексену. Почетни производ оксидације алкена перманганатом је обично диол, овде циклохексан-1,2-диол, који се даље оксидује, а затим се прекида веза угљеник-угљеник, што отвара прстен циклохексана. Крајњи резултат ове реакције отварања прстена и даље оксидације је формирање две карбоксилне групе, што ствара адипинску киселину [2, 3].

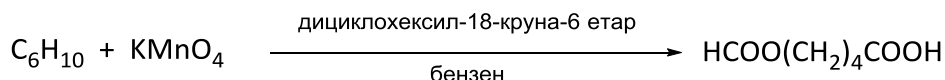
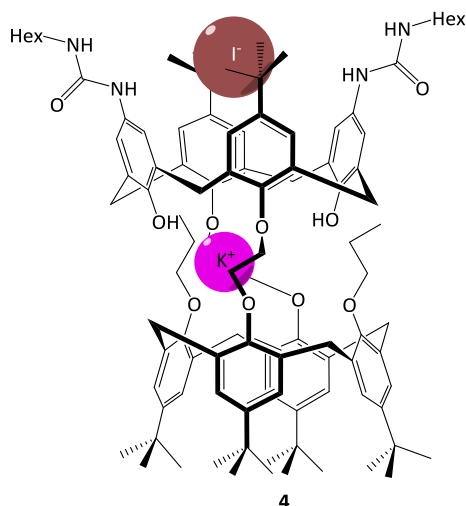


Схема 4.2. Реакција оксидације циклохексена калијум-перманганатом уз додатак дициклохексил-18-круна-6 етра

Способност рецептора да растварају соли је важан аспект примене рецептора јонских парова. Пример је и рецептор **187** (**схема 2.26**, поглавље 2.4.2.1), док је други пример каликс[4]семицев **4** (**слика 4.1**), која раствара јонске парове халида алкалних метала у хлороформу [4, 5].



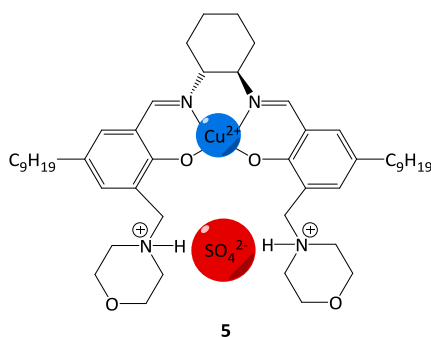
Слика 4.1. Структура каликс[4]семицеви **4** са калијум-јодидом

Важна примена рецептора за јонске парове је развој агенаса за екстракцију соли, који имају значајну улогу у индустријским и еколошким процесима. Екстракција племенитих метала из руда има комерцијални интерес, а супрамолекулски рецептори су дизајнирани тако да имају специфичну величину, облик и распоред атома који омогућава везивање одређеног јона племенитог метала. На пример, α -циклодекстрин може селективно да издваја злато у облику дибромоеаурат-јона ($[\text{AuBr}_2]^-$) или тетрабромоеаурат-јона ($[\text{AuBr}_4]^-$) из раствора [6]. Традиционални процеси често користе токсичне реагенсе или велику потрошњу енергије, а развојем супрамолекулских система, може се значајно смањити утицај на животну средину. Такође, супрамолекулски рецептори се неретко могу рециклирати након екстракције метала, што доприноси одрживости процеса.

Многи загађивачи (нпр. тешки метали попут олова, кадмијума, живе; радиоактивни изотопи попут цезијума-137, стронцијума-90) налазе се у води или земљишту заједно са бројним безопасним или чак корисним јонима, док нови изазов представљају фармацеутски остаци и други микрозагађивачи у води. Традиционалне методе њиховог уклањања нису довољно селективне, што доводи до стварања великих количина нежељеног отпада или до тога да се корисни јони такође уклоне. Загађивачи се често налазе у врло ниским концентрацијама, што отежава њихово ефикасно уклањање. Супрамолекулски рецептори могу прецизно да идентификују и вежу само циљани загађивач, остављајући остале компоненте нетакнутима и могу бити дизајнирани са високим афинитетом везивања, што им омогућава да „ухвате“

загађиваче чак и када су присутни у траговима. Када је уклањање селективно, количина насталог секундарног отпада је значајно мања. Многи супрамолекулски рецептори су дизајнирани тако да се везивање загађивача може реверзибилно контролисати, што значи да након везивања загађивача, променом услова (нпр. променом рН вредности, температуре или додавањем другог комплексирајућег агенса) долази до ослобађања загађивача и регенерације рецептора. Супрамолекулски процеси се често одвијају под блажим условима (собна температура, нормални притисак, неутрална рН вредност), избегавајући потребу за агресивним хемикалијама, високим температурама или притисцима, што их чини енергетски ефикаснијим и сигурнијим за примену. Дизајнирање рецептора за селективну екстракцију и уклањање загађивача или радиоактивних јона је једно од најперспективнијих решења за многе еколошке проблеме. Ово је срж примене супрамолекуларне хемије у заштити животне средине. Одличан пример у области заштите животне средине је рецептор **180** (слика 2.66, поглавље 2.4.2.1), као модел за уклањање пертехнетатног јона.

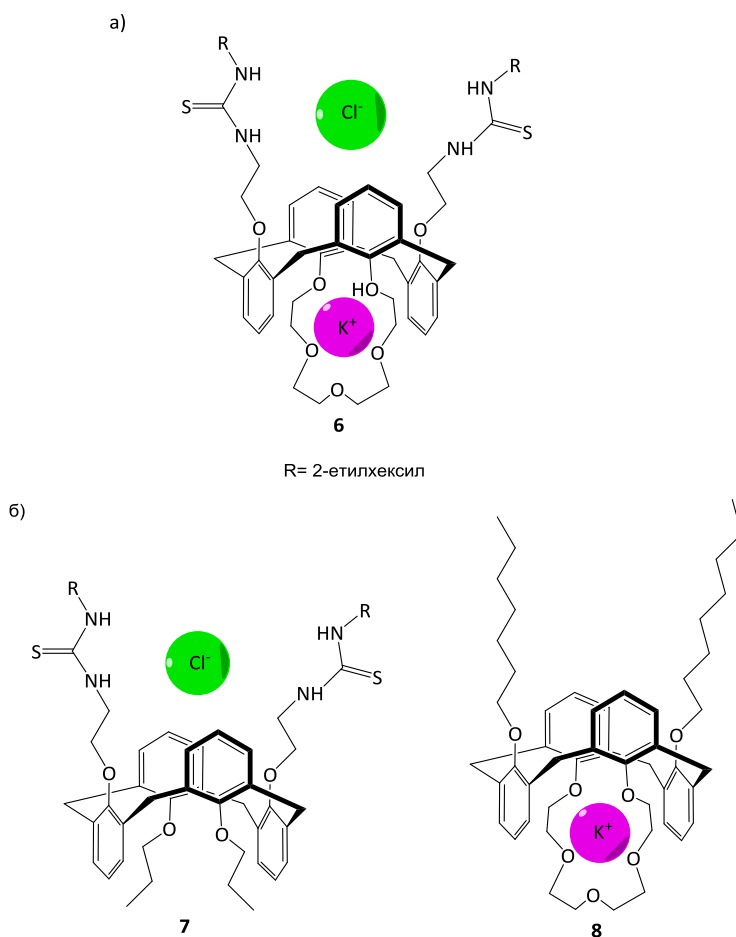
Tasker и сарадници развили су низ саленских деривата за екстракцију соли прелазних метала из водених раствора у органске раствараче. Цвитерјонски лиганд **5** ефикасно екстрахује близу 100% бакар(II)-сулфата из воденог раствора на рН 3,8 у хлороформ (слика 4.2). Овај приступ екстракцији растварача има неколико предности: рН вредност воденог раствора остаје непромењена, а везивање и елиминација катјона и анјона из рецептора могу бити контролисани променом рН вредности [7].



Слика 4.2. Структура саленског рецептора **5** за екстракцију бакар(II)-сулфата из воденог раствора

Дизајн агенаса за мембрански транспорт јонских парова се базира на добијању рецептора, који растварају јонске парове. Постоје два приступа за

транспорт јонских парова кроз мембрану: смеша рецептора за катјон и рецептора за анијон или употреба хетеродитопних рецептора. *Reinholdt* и сарадници истраживали су транспорт калијум-хлорида користећи ова два различита приступа. При ниској концентрацији соли, транспорт калијум-хлорида са хетеродитопним рецептором **6** био је сличан транспорту са смешом рецептора за индивидуалне јоне **7** и **8** (слика 4.3) [8].



Слика 4.3. а) Хетеродитопни рецептор **6** и б) смеша анијонског и катјонског рецептора **7** и **8** за транспорт јонских парова

4.2 Раздвајање смеша

Добијање нових материјала који могу послужити за издвајање једног једињења из комплексне смеше јесте веома значајно за хемичаре.

Повезивањем рецептора са чврстим носачем настаје материјал, који се може користити за уклањање одређеног супстрата из смеше. Додатком чврстог носача у раствор који садржи циљани супстрат и накнадним филтрирањем уклања се жељени супстрат из смеше. Алтернативно, чврст носач се може користити као медијум за одвајање у хроматографији. Модификовани носач се наноси на колону и смеша пропушта кроз њу. Овим поступком до раздвајања долази због различитих константи везивања разних супстрата за чврсту фазу рецептора.

У литератури су описани материјали дизајнирани за селективно уклањање металних јона из раствора, као нпр. силика-гел модификован са 18-круна-6 етром (схема 4.3). Селективност овог силика-гела је слична са селективношћу слободног крунског етра према јонима метала. Потврђено је да се јон баријума везује 10 пута јаче од јона стронцијум и 339 пута јаче од јона калцијума. Сличном стратегијом добијен је силика-гел са тиакрунским етром, који служи за уклањање племенитих и/или токсичних метала из воденог раствора [9].

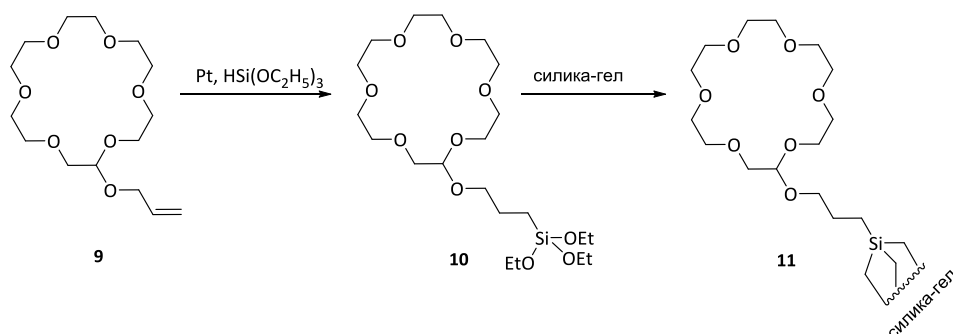


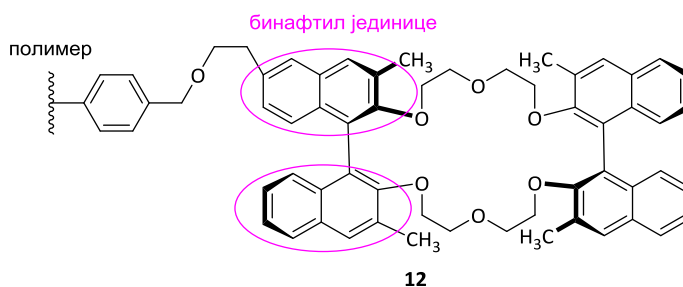
Схема 4.3. Синтеза материјала који се користи у хроматографији

Модификовани силика-гелови делују као „паметни филтери“ или „селективни сунђери“ који могу циљано да издвајају специфичне металне јоне из течних медијума, чинећи их изузетно корисним у многим областима, од заштите животне средине до аналитичких метода. Радиоактивни изотопи цезијума-137 и стронцијума-90 су опасни нуспроизводи нуклеарних реакција, а 18-круна-6 етар је познат по селективном везивању јона цезијума у присуству других, као што су јони натријума или калијума. Модификовани силика-гел се може користити у колонама за филтрацију воде контаминираних изотопима цезијума-137 и стронцијума-90, ефективно их уклањајући. Системи базирани на овим модификованим материјалима могу се интегрисати у системе за

пречишћавање отпадних вода из нуклеарних електрана, истраживачких реактора или објеката за прераду горива, како би се смањила емисија радиоактивних супстанци у околину.

Многе индустрије (рударство, галванизација, производња батерија) испуштају отпадне воде које садрже токсичне тешке метале. Тиакрунски етри, због атома сумпора, имају висок афинитет према неким металима попут живе, олова и кадмијума. Силика-гел модификован тиакрунским етром може се користити као адсорбент за уклањање јона тешких метала из загађених индустријских отпадних вода, спречавајући њихово доспевање у водотокове. У неким индустријским процесима (нпр. рециклажа електронике, катализатори) племенити метали попут злата, платине и паладијума могу бити присутни у растворима. Материјали са тиакрунским етрима могу се користити за селективну екстракцију ових вредних метала.

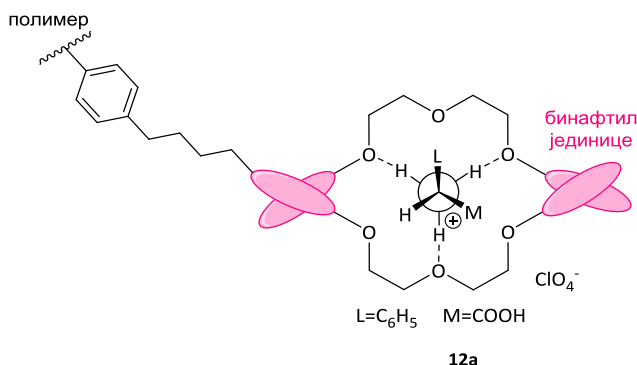
Cram и сарадници су на полистиренску смолу везали хирални крунски етар, а производ ове реакције је омоћио раздвајање енантиомера α -амино-киселина и њихових соли. Пример је модификовани бинафтил-крунски етар приказан на **слици 4.4** [10, 11]. Када хирални крунски етар веже један од енантиомера α -амино-киселине, формира се дијастереомерни комплекс, а када веже други енантиомер, формира се други дијастереомерни комплекс. Кључ је у томе што дијастереомерни комплекси имају различита физичко-хемијска својства. Разликују се по стабилности, један се енантиомер везује јаче за хирални рецептор од другог. Ова технологија је значајна за фармацеутску индустрију, где је често неопходно добити и анализирати само један, специфични енантиомер лека.



Слика 4.4. (*RR*)-Бинафтил крунски етар везује се за полистиренску смолу

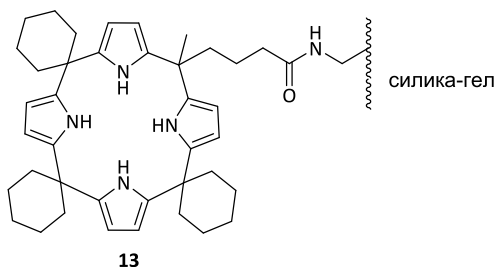
Проласком хиралног супстрата кроз колону ствара долази до интеракције и настанка дијастереомерних комплекса са различитим константама стабилности. *R*-Енантиомер формира термодинамички стабилнији комплекс

са домаћином и јаче се везује за колону (слика 4.5), због чега *S*-енантиомер први силази са колоне чиме се постиже раздвајање енантиомера.



Слика 4.5. Приказ интеракције крунског етра са α -амино-киселином

Ова техника није ограничена само на раздвајање катјона. Силика-гел је модификован каликспиролом за раздвајање смеше олигонуклеотида, који су заправо полианјони (слика 4.6). Олигонуклеотиди са дужином ланца од 12 до 18 база, који садрже негативно наелектрисане фосфатне групе се могу ефикасно раздвојити, јер се са порастом броја фосфатних група појачава интеракција са каликспиролом, што за последицу има дуже задржавање већих олигонуклеотида на колони [12].



Слика 4.6. Структура каликс-пирол модификованог гела

У литератури је описано раздвајање различитих фулерена, сферног C_{60} и елипсоидног C_{70} помоћу *пара-терц*-бутилкаликс[8]арена. *пара-терц*-Бутилкаликс[8]арен селективно формира комплекс са C_{60} у толуену, јер се сферни C_{60} уклапа у шупљину каликс[8]арена. Настали комплекс се из раствора издваја у облику талоба, док C_{70} и остале нечистоће остају у раствору. Комплекс се затим одваја филтрацијом, а даље се каликс[8]арен раствара у хлороформу, док C_{60} остаје нерастворан и одваја се цеђењем (схема 4.4) [13].

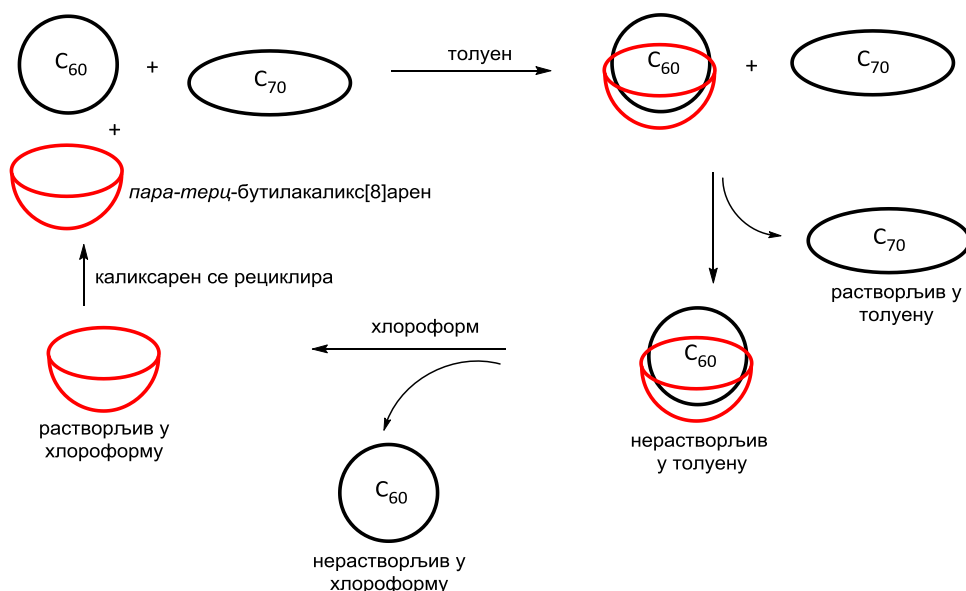


Схема 4.4. Илустровани приказ раздајања фулерена C₆₀ и C₇₀ помоћу *para*-*tert*-бутилаликакс[8]арена

4.3 Супрамолекули у медицини

Супрамолекули имају значајну улогу у биолошким системима. Хлорофил, кључан за фотосинтезу, је супрамолекул где магнезијум чини комплекс са тетрапиролом. Слично томе, хем (део хемоглобина) је комплекс гвожђа са порфиринским прстеном, док је витамин Б12 заправо кобалтни макроциклични комплекс – такође пример супрамолекула. У живом свету постоје биолошки супрамолекули у којима су домаћини разне врсте ензима, рецептора, гена, антитела имуног система или јонофора, док су гости нпр. супстрати, инхибитори, антигени, лекови, где синергија између домаћина и гостију утиче на биолошке процесе. Разумевање нековалентних интеракција у покушајима да се проучава молекулско препознавање, регулација и контрола, моделовање или опонашање ензимске катализе у биолошким процесима, везивање ДНК, мембрански транспорт, међућелијско препознавање, као и истраживање интеракција лекова, постало је активна истраживачка област супрамолекулске хемије, пружајући нови приступ развоју лекова. Концепт *супрамолекулски лек* је новијег датума и користи се од 2009. године, а по дефиницији супрамолекулски лек формирају два или више молекула путем нековалентних интеракција. Област супрамолекулске медицинске хемије је новонастала интердисциплинарна наука која представља експанзију

супрамолекулске хемије у фармацеутским наукама и постепено постаје релативно независна научна област [14].

У новије време се у литератури појављује термин *супрамолекулски системи за испоруку лекова* (енгл. *supramolecular drug delivery systems, SDDS*), који су углавном засновани на макроцикличним молекулима, а често се примењују у стратегијама формулације лекова. Њихова значајна предност је у томе што могу побољшати растворљивост лекова, као и њихову биорасположивост и ефикасност. Ови системи значајно продужавају и време задржавања лека у организму. Интеракција домаћин-гост осигурава тачну испоруку терета, односно лекова на циљане локације и контролу ослобађања, што може смањити потенцијални ризик за околна здрава ткива, пружајући прецизнији и безбеднији приступ за лечење. Супрамолекулски системи за испоруку лекова су зато показали велики потенцијал примене у клиничкој медицини [15].

Супрамолекули као лекови су безбеднији, имају мању токсичност, мање нежељених ефеката, већу биорасположивост, бољу биокompatibilност и циљање, ређе се јавља резистенција на ове лекове, што указује на широк потенцијал за клиничку употребу. У овом поглављу су дати одабрани примери супрамолекулских лекова, укључујући антитуморне, антиинфламаторне, антибактеријске, антифунгалне, антивирусне и агенсе за магнетну резонанцу.

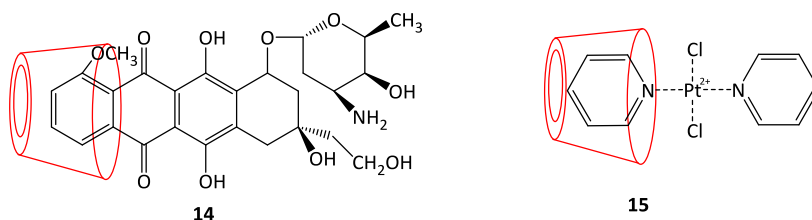
4.3.1 Супрамолекули као анитуморни агенси

Терапији и превенцији канцера се посвећује значајна пажња, јер је канцер тренутно једна од најозбиљнијих болести, која утиче на људски живот и квалитет живота. Експанзијом истраживања на пољу супрамолекулске хемије у фармацеутским наукама, супермолекули као лекови за лечење рака постали су истакнуто поље истраживања, посебно инклузиони комплекси циклодекстрина или метални комплекси, као репрезентативни супрамолекулски хемијски агенси.

У дизајну лекова, један од главних проблема је често слаба растворљивост лека, што утиче на његову биорасположивост и време потребно за долазак у крвоток. Други је стабилност лека у односу на фотохемијску разградњу или упијање влаге у додиру са ваздухом. Циклодекстрини се често користе за превазилажење ових проблема, јер је утврђено да побољшавају биорасположивост и повећавају време живота активних супстанци. Имају добре изгледе за оралну примену, а такође су постали корисни функционални

ексципијенси у савременим фармацеутским производима због лакоће добијања, боље биокомпатибилности, нетоксичности и стабилних хемијских својстава, као и због изражене способности инклузије гостујућих лекова. Деривати циклодекстрина са разноврсном растворљивошћу могу да задовоље захтеве за одговарајућом брзином ослобађања лека.

Антитуморни лекови доксорубицин и β -циклодекстрин могу да формирају инклузиони комплекс 1:1 (**14**, **слика 4.7**). Овај супермолекул је значајно побољшао растворљивост доксорубицина у води и побољшао ефикасност његовог деловања. Затим, инклузиони комплекс *транс*-дихлоро(дипиридин) платине(II) са β -циклодекстрином (**15**, **слика 4.7**) је нова класа антиканцерских супермолекула са одличном биолошком активношћу и добром растворљивошћу [16, 17].



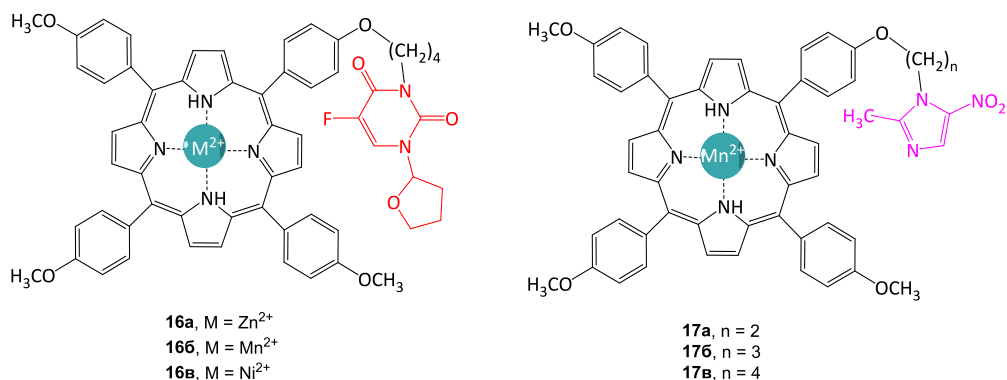
Слика 4.7. Структуре инклузионих комплекса β -циклодекстрина са антитуморним лековима. β -Циклодекстрин је схематски приказан црвеном бојом

Фотодинамичка терапија (енгл. *photodynamic therapy*, PDT) је минимално инвазивни приступ у лечењу тумора који се базира на употреби фотосензибилизатора, светлости и реактивних врста кисеоника (енгл. *reactive oxygen species*, ROS), који могу да униште ћелијске структуре. Појавила се као иновативна терапијска метода за лечење различитих онколошких болести, укључујући карцином гастроинтестиналног тракта, једњака, бешике и грлића материце. Овај терапеутски модалитет се сматра супериорнијим од традиционалних терапија као што су хирургија, радиотерапија и хемиотерапија, јер укључује минимално инвазивну клиничку процедуру. Поред тога, традиционална хемиотерапија обично има озбиљне нежељене ефекте, а њена клиничка примена је ограничена резистенцијом [18].

PDT се заснива на акумулацији фотосензибилизатора у специфичним циљним ћелијама, након чега следи озрачивање зрацима одговарајуће таласне дужине у циљу стварања реактивних врста кисеоника, као што је синглетни кисеоник. Повећање реактивних врста кисеоника изнад прага критичне

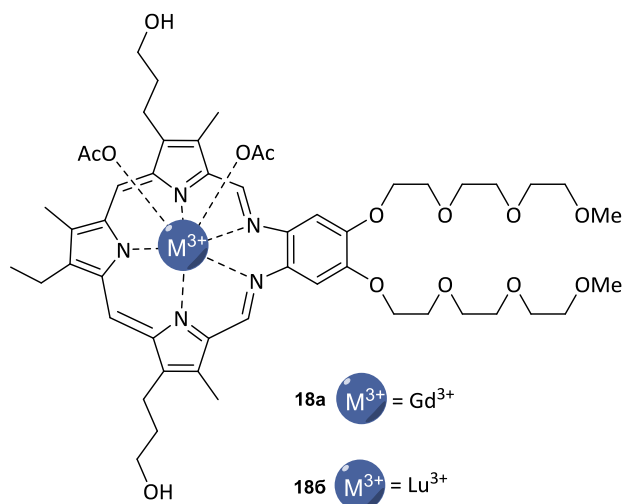
концентрације омогућава директну реакцију са биолошким супстратом, оксидујући виталне ћелијске компоненте и индукујући акутни одговор на ћелијски стрес, који кулминира ћелијском смрћу. Ефикасност PDT, стога зависи првенствено од интрацелуларне акумулације фотосензибилизатора у циљаним ћелијама, што је превасходно узроковано његовим хемијским својствима.

Антиканцерски лекови на бази порфирина функционишу као фотосензибилизатори. Када се озраче светлошћу одговарајуће таласне дужине, они покрећу фотодинамичке реакције које доводе до стварања синглетног кисеоника. Овај синглетни кисеоник затим уништава циљане ћелије. Тако су порфирини дериватизовани повезивањем са антиканцерским леком тегафуром (**16**), који је у клиничкој употреби, и са нитроимидазолима (**17**), који су добро познати радиосензибилизатори (повећавају осетљивост ћелија тумора на зрачење или радиотерапију), у циљу добијања фотосензибилизатора, при чему је антитуморна активност значајно побољшана. Резултати су показали да увођење металопорфирина ефикасно побољшава антитуморно деловање тегафура, као и стопу контроле раста тумора, док су порфиринска једињења заснована на нитроимидазолу побољшала радиосензибилизацију (слика 4.8) [14].



Слика 4.8. Структуре дериватизованих порфирина са тегафуром (црвена боја) и са нитроимидазолима (ружичаста боја)

Тексапирин је проширени порфирин који су први пут синтетисали *Sessler* и сарадници. Два метална комплекса Gd-Tex (**18a**) и Lu-Tex (**18b**) приказана су на слици, а потврђено је да се након уласка у организам налазе у ткиву канцера (слика 4.9) [19].



Слика 4.9. Структура комплекса тексапирина са јонима гадолинијума и лутецијума

Гадолинијумски комплекс **18a** је фотосензибилзатор за метастазе на мозгу, до којих може доћи након дијагностикованог канцера плућа. Оболелима од канцера се даје фотосензибилзатор **18a** који се акумулира у тумору, а затим се пацијенти подвргавају зрачењу. Гадолинијумски комплекс **18a** у ћелијама егзистира као дикатјон, а када се изложи јонизујућем зрачењу *in vivo* прихвата електрон и постаје π-радикал катјон. Сматра се да овај процес преузимања електрона повећава ефективну локалну концентрацију хидроксилних радикала, који су доминантни цитотоксини настали јонизујућим зрачењем. Поред тога, верује се да **18a** и његов радикал-катјон инхибирају разне ензиме репарације, укључујући и оне кључне за репарацију ДНК, што доводи до програмиране ћелијске смрти.

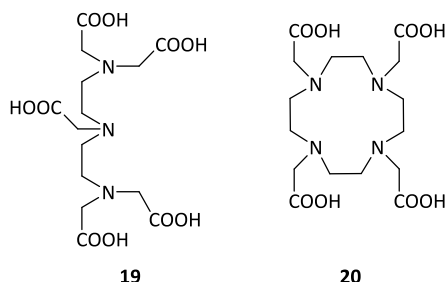
Лутецијумски комплекс **186** је фотодинамички терапијски агенс за уништавање тумора. Овај комплекс се такође локализује у ткиву тумора и када је подвргнут видљивој светлости прелази у ексцитовано стање, које је кратког века, а може прећи у стабилнији триплет. Стање триплета може конвертовати нормални триплетни кисеоник у високореактивни синглетни, који уништава ћелијске компоненте, а тиме и тумор.

4.3.2 МРТ контрастни агенси

Физички принципи магнетне резонанце (магнетна резонантна томографија, МРТ; енгл. *magnetic resonance imaging*, MRI) се заснивају на употреби посебне фреквенције електромагнетних таласа за озрачивање ткива у магнетном

пољу, што резултује нуклеарном магнетном резонанцом атома водоника. Електромагнетни таласи се апсорбују, а затим се емитује сигнал такозване нуклеарне магнетне резонанце (НМР), који унутрашње структурне информације мери и анализира. Контрастни агенси су супстанце које се користе за повећање радиогустине циљаног ткива мењањем начина на који електромагнетно зрачење или ултразвучни таласи пролазе кроз тело. Ове супстанце се могу давати пацијенту орално, ректално или интравенски [20].

Слика 4.10 приказује полиидентатне лиганде базиране на линеарним (**19**) и макроцикличним полиаминима (**20**), са карбоксиметил-групама у облику ларијата, који везују парамагнетне лантаниде. Дати комплекси су контрастни агенси који се користе у магнетној резонанци и у клиничкој су употреби. Макроциклична 1,4,7,10-тетраазаациклододекан-1,4,7,10-тетрасирћетна киселина (**20**, DOTA) је кључна компонента за везивање гадолинијума, која се користи за МРТ [21].



Слика 4.10. Структуре контрастних агенаса **19** и **20**

Применом контрастних агенаса због високог парамагнетизма лантанидног јона повећава се релаксација протона из воде омогућавајући на тај начин да се уоче абнормалности. Структура комплекса **21** (Gd-HPDO3A), у коме три киселинске групе везују метал, а додатно садржи хидроксипропил групу, као и његова интеракција са водом приказане су на **схеми 4.5**. Ова интеракција убрзава релаксацију протона, што резултира појачаним сигналом и бољим контрастом на МРИ сликама. Убрзавањем нуклеарне релаксације, углавном путем диполих интеракција, парамагнетна једињења могу значајно побољшати контраст слике. Есенцијално својство ових комплекса је да су они кинетички инертни, што значи да је комплекс спор у размени лиганда или у промени своје координационе геометрије. Веза између металног јона и ларијатног крунског етра је изузетно јака, обезбеђујући велику стабилност у раствору. Ова снажна интеракција спречава нежељене реакције са другим

молекулима или ослобађање токсичних јона лантанида пре него што се комплекс излучи.

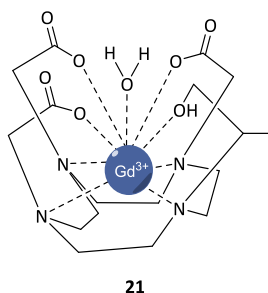
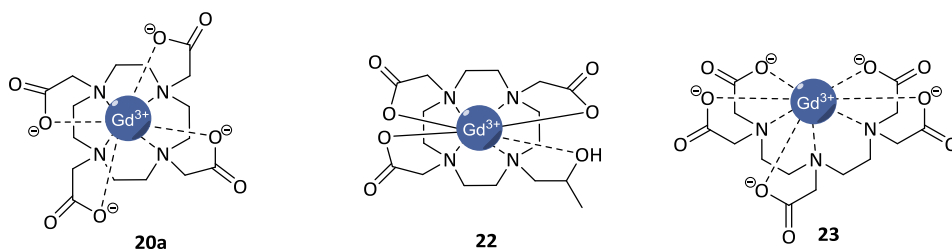


Схема 4.5. Схематски приказ интеракције контрастног агенса **21** са водом

На **слици 4.11** је приказан начин везивања јона гадолинијума са DOTA (**20a**), као и у комплексима **22** и **23**. У циљу добијања специфичнијег комплекса за одређене органе и болесно ткиво, четврта карбоксилна група се може модификовати. Тада се може повезати за одговарајућа антитела или секвенце аминокиселина за које се зна да се везују за ћелијску површину рецептора у циљаним ћелијама, као што је код комплекса Gd-DO3A (**22**, **слика 4.11**).



Слика 4.11. Структура и везивање контрастних агенаса са гадолинијумом

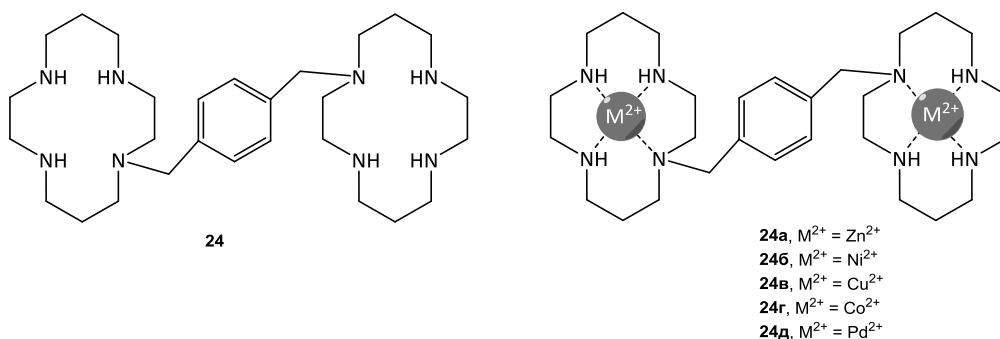
Гадолинијум-диетилентриаминопентаацетат (**23**, Gd-DTPA) је први контрастни медијум одобрен за клиничку употребу за МРТ лобање и кичме. Ово парамагнетно контрастно средство је веома хидрофилни хелат са занемарљивим везивањем за протеине (**слика 4.11**).

4.3.3 Супрамолекули као антивирусни, антибактеријски, антифунгални и антиинфламаторни агенси

У овом поглављу ће бити наведени поједини примери супрамолекула, који представљају потенцијалне антивирусне, антибактеријске, антиинфламаторне и антифунгалне агенсе. Лекови на бази супрамолекула, затим комплекси са металним јонима, као и поменути супрамолекулски системи за испоруку

лекова се примењују и као потенцијални кардиоваскуларни лекови, антималарици, антидијабетици или антиепилептици.

У литератури су описани макроциклични молекули, који су показали значају антивирусну активност према инфекцији хумане имунодефицијенције (ХИВ). Улазак ХИВ вируса у ћелије условљен је секвенцијалном интеракцијом његовог гликопротеина gp120 прво са CD4 рецептором, а затим са CCR5 корецептором. Блокирање уласка вируса ХИВ-а у ћелије инхибицијом CD4 рецептора је једна од метода за превенцију ХИВ-а. Бисазамакроциклична структура **24** (слика 4.12) је показала значајну активност против ХИВ вируса, док су комплекси са металним јонима били још активнији (**24a** и **24b**), али због значајних нежељених ефеката повучена је из даљег развоја као лека против ХИВ-а [22].

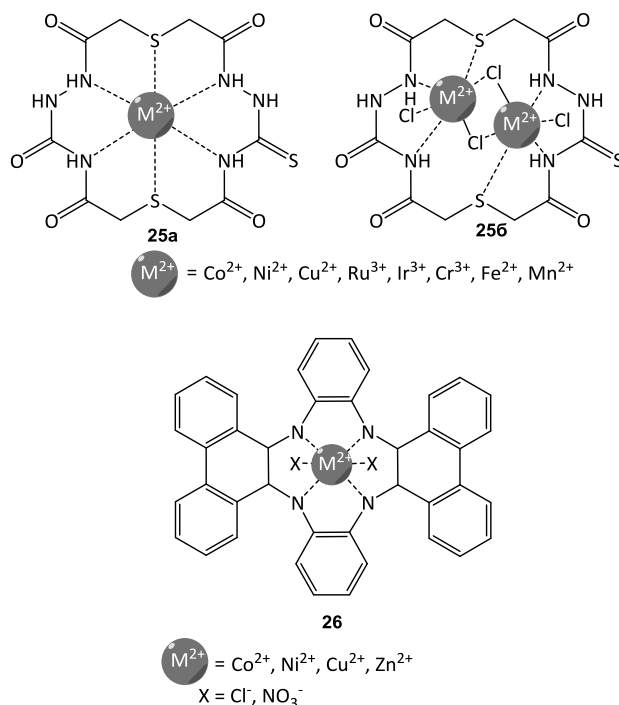


Слика 4.12. Структуре бисазамакроцикличних структура, потенцијалних антивирусних лекова

Када је реч о антибактеријским агенсима, познато је да све више бактеријских сојева показује резистентност према познатим антибиотицима и значајно је да се развијају лекови са новим механизмом деловања. Последњих година, истраживања су доказала да комплекси познатих антибиотика са разним врстама металних јона побољшавају активност и у неким случајевима поседују више лековитих својстава од матичних лекова. Из тог разлога се детаљно истражују и развијају нови терапијски антибактеријски агенси, који су у основи супрамолекули, који према структури лиганда, могу бити: хиноли, сулфаниламидаи, *Schiff*-ове базе, тиосемикарбазиди или макроциклични молекули.

Комплекси никла(II) и макроцикличног лиганда добијеног од семикарбазида и тиодигликолне киселине **25a** и **25b** су инхибирали раст бактерија *S. aureus* и показали добру антифунгалну активност против *A. famigatus* (слика 4.13).

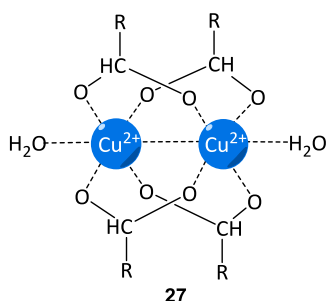
Комплекси ароматичног тетраазамакроцикличног молекула са јонима никла(II), бакра(II), кобалта(II) или цинка(II) **26** су показали потенцијалну активност против *S. tiphimurium* и *E. coli* и гљивичних *C. albicans* и *C. neoformans* [23, 24].



Слика 4.13. Структуре потенцијалних антибактеријских и антифунгалних агенаса

Упални процеси су врста неспецифичног имунолошког одговора на деструктивни стимуланс и основни су начин да тело спречи инфекцију или иритацију. Антиинфламаторни лекови и аналгетици су класа лекова која се примењује против упалних процеса и болова. Посебна класа антиинфламаторних лекова су NSAID (енгл. *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug*), чија је примена често ограничена нежељеним дејствима у гастроинтестиналном тракту. Комплексирање NSAID-а са металним јонима може значајно смањити токсичност или појачати антиинфламаторну активност. Међу њима, најопсежније су истраживани мононуклеарни или бинуклеарни комплекси бакра. Супрамолекул **27** представља низ динуклеарних комплекса бакра формираних са ибупрофеном, напроксеном, толметином, диклофенаком или индометацином као лигандима (слика 4.14). Комплекси најчешће имају појачано антиинфламаторно дејство и смањену

гастроинтестиналну токсичност у поређењу са њиховим некомплексираним изворним лековима [25, 26].



R = ибупрофен, индометацин, напроксен,
толметин, диклофенак

Слика 4.14. Структура бинуклеарних комплекса бакра са NSAID лековима

4.4 Молекулски уређаји

У макроскопском свету, уређаји и машине су склопови компоненти дизајнирани у циљу постизања одређене функције, где свака компонента склопа обавља једноставну радњу, док цео склоп обавља сложенију функцију. Макроскопски концепти уређаја и машина могу се проширити на молекулски ниво. *Молекулски уређај* се може дефинисати као склоп одређеног броја молекулских компоненти дизајнираних за постизање одређене функције. Свака молекулска компонента обавља једну функцију, док цео супрамолекулски склоп обавља сложенију функцију, која је резултат сарадње различитих компоненти. *Молекулска машина* је посебан тип молекулског уређаја у коме стимулус покреће контролисано кретање једне молекулске или субмолекулске компоненте у односу на другу, што потенцијално води ка извршавању задатка. Уређаји и машине на молекулском нивоу раде помоћу електронских преуређивања и/или преуређивања хемијских веза, и попут макроскопских уређаја и машина, потребна им је енергија за рад и сигнали за комуникацију са оператером. *Молекулски прекидачи* су молекули који могу постојати у најмање два (или више) стабилна стања, при чему се прелазак између тих стања може контролисати спољашњим стимулусом. Свако стање има различита физичка или хемијска својства, што омогућава молекулу да извршава различите функције или да шаље различите сигнале. Помоћу њих није могуће остварити користан рад, јер враћање система у почетни положај поништава рад. *Молекулски мотори* су врста молекулске машине која омогућава континуирано претварање енергије у рад. Када се молекулски

мотор врати у првобитно стање на крају циклуса мотора, обављени рад се не поништава. Разлика између *прекидача* и *мотора* је важна; молекулски прекидач се не може користити за прогресивно обављање посла на начин на који то могу мотори [27-31].

Концепт механичке везе је од суштинског значаја за развој молекулских машина. Молекули са механичком везом су попут карика у ланцу, међусобно повезани без ковалентних веза, формирајући тако већу хемијску врсту. Такви молекули се називају механички увезаним молекулима (енгл. *mechanically interlocked molecules*), а примери укључују катенане и ротаксане, о којима је било речи у поглављу 3.

Ротаксани и катенани су системи погодни за конструкцију молекулских машина, јер механичка веза омогућава велики избор међусобних распореда компоненти, истовремено дајући стабилност систему. Испреплетена архитектура ограничава амплитуду међукомпонентног кретања у три правца, док је стабилност специфичне конформације одређена снагом међукомпонентних интеракција, које се могу модулирати спољашњом стимулацијом. Кретања велике амплитуде која се могу постићи са ротаксанима и катенанима шематски су приказана на **схеми 4.6**.

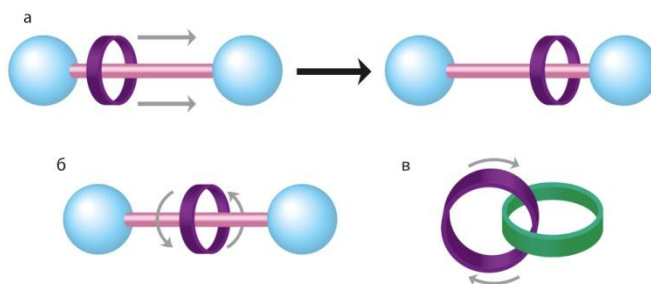


Схема 4.6. Илустровани приказ међукомпонентних кретања која се могу добити једноставним испреплетеним молекулским архитектурама: транслација прстена у ротаксанима (а) и ротација прстена у ротаксанима (б) и катенанима (в). Слика је преузета и адаптирана уз дозволу из референце [29]. Ауторска права 2014, American Chemical Society

Два занимљива молекулска кретања се, посебно могу предвидети у ротаксанима, и то транслација прстена дуж осе (а) и ротација прстена око осе (б), док код катенана постоји ротација прстенова (в). Ротаксани су добри прототипови за конструкцију и линеарних и ротационих молекулских мотора. Системи типа (а) названи *молекулски шатлови*, представљају најчешћу

имплементацију концепта молекулске машине са ротаксанима. У литератури су описани многи *молекулски шатлови* којима се може управљати, а који се ослањају на хемијску, електрохемијску и фотохемијску стимулацију. Кретање у ротаксанима је ограничено природом механичке везе, а веома ограничено кретање је дозвољено ортогонално на осу, док је транслација могућа дуж осе. Како темплатне методе које се користе за формирање испреплетених структура обично остављају мотиве препознавања, ретко се формира ротаксан без интеракција између осе и карике. На линеарној компоненти ротаксана постоје специфична места, названа станицама, која су дизајнирана у циљу остваривања нековалентних интеракција са макроцикличним молекулом. Јачина интеракције између станица и макроцикличног молекула директно одређује брзину којом се креће између станица, као и његову склоност да се задржава на одређеним станицама.

Хемијски вођен молекулски шатл **28 (схема 4.7)** је направљен од компоненте која садржи две станице: амонијум (II) и 4,4'-бипиридинијум јединицу акцептора електрона (IV), које могу да успоставе интеракције са компонентом прстена дибензо-24-круна-8 етром (III) са својствима донора електрона. Антраценски део (I) са једне стране, као и 3,5-ди-*терц*-бутилфенил-супституент (V) са друге стране имају улогу граничника. Антраценски део (I) има и улогу репортера (индикатора), јер су његова апсорпциона, луминисценциона и редокс-својства корисна за праћење стања система. Пошто су водоничне везе између макроцикличног прстена III и амонијум центра II много јаче од јон-дипол интеракција прстена III са јединицом бипиридинијума IV, ротаксан постоји само као један од два могућа транслациона изомера: стање 0 и стање 1. Депротоновање амонијум центра II из стања 0 са базом слаби водонично везивање и изазива квантитативно померање прстена III у јединицу бипиридинијума IV, при чему се због слабљења јаким водоничних веза добија стање 1. Репротоновање киселином усмерава прстен назад на амонијум центар II и повратак у стање 0 [30].

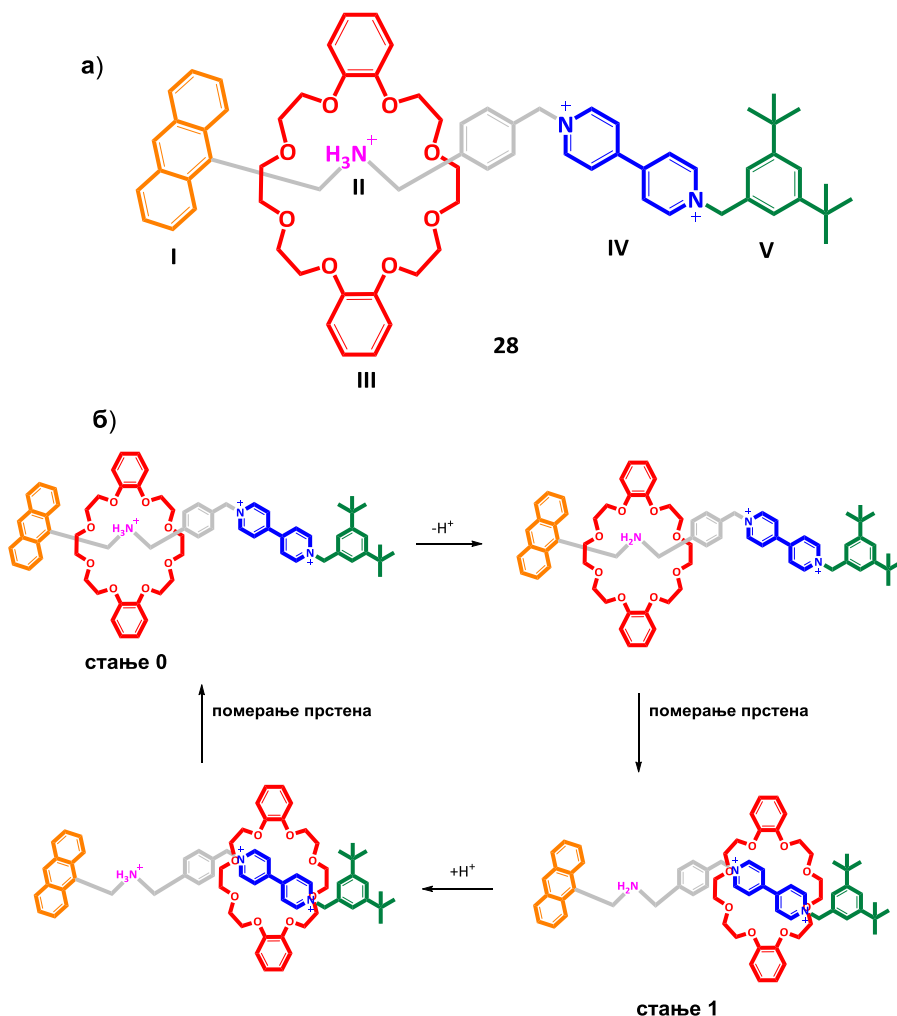


Схема 4.7. Структура (a) и приказ рада ротаксана **28** (б) као реверзибилног молекулског шатла контролисаног кисело-базном хемијском стимулацијом

Синтетичке наномашине на хемијски погон нису аутономне, јер им је након механичког кретања изазваног додатком хемијског стимулуса (иницијатора), потребан други, супротан хемијски реагенс за ресетовање, што подразумева стварање нежељених производа, који се с временом нагомилавају. Додавање реактанта (горива) није једини начин на који се хемијски систем може снабдевати енергијом. Озрачивањем се могу изазвати механичка кретања реверзибилним хемијским реакцијама без стварања отпадних производа.

У циљу постизања фотоиндукованог кретања прстена, дизајниран је ротаксан **29**, један од молекулских шатлова који се покрећу искључиво светлосном енергијом (схема 4.8). Ротаксан **29** је изграђен од електрон-донорске карике

(IV) и компоненте која садржи неколико јединица: рутенијумски полипиридински комплекс (I) са двоструком улогом извора електрона и граничника, крутог моста типа *пара*-терфенил (II), 4,4'-бипиридинијумске јединице (V), 3,3'-диметил-4,4'-бипиридинијумске јединице (III), као станице за прихватање електрона, и тетраарилметил групе као другог граничника (VI). Стабилни транслациони изомер ротаксана **29** је онај у коме компонента IV окружује јединицу V, у складу са чињеницом да је ова станица бољи акцептор електрона од друге станице III [31].

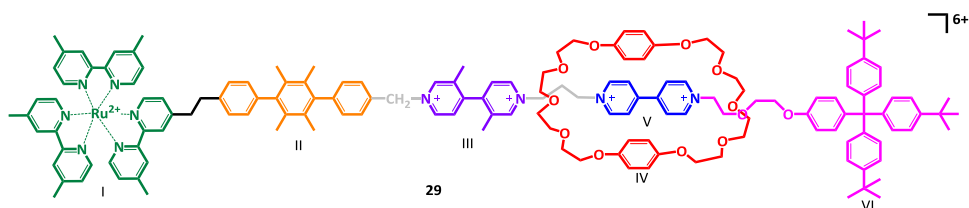


Схема 4.8. Хемијска структура ротаксана **29**

Кретање молекулског прстена IV дуж осе, између две станице (III и V) одвија се у четири корака (схема 4.9). Најпре долази до дестабилизације почетне станице, када се озрачи фотоактивни део система (јединица I), који се побуђује (а, схема 4.9). Побуђена јединица I затим шаље електрон на станицу V, која на почетку остварује интеракције са прстеном IV. Овај пренос електрона деактивира станицу V, чинећи је мање привлачном за прстен IV. Овај процес преноса електрона мора бити бржи од природног „празњења“ побуђене јединице V (црвена стрелица на схеми 4.9, б). Затим следи померање прстена IV, пошто је станица V деактивирана и мање привлачна, прстен IV склизне са станице V на станицу III. Ово померање прстена мора да се догоди пре него што се електрон врати са станице V назад на станицу I. Након што се прстен IV померио, електрон са станице V враћа се назад на јединицу I (в, схеми 4.9). Овај повратни пренос електрона поново активира станицу V, враћајући јој првобитну снагу привлачења електрона, тј. чини је поново активном и привлачном за прстен. Као директна последица електронског ресетовања и поновне активације станице V, прстен IV се сада враћа са станице III назад на станицу V (г, схема 4.9). Овај циклус омогућава контролисано, повратно кретање молекулског прстена између две станице, вођено енергијом светлости, која се на крају циклуса ослобађа (црвена стрелица на схеми 4.9, а).

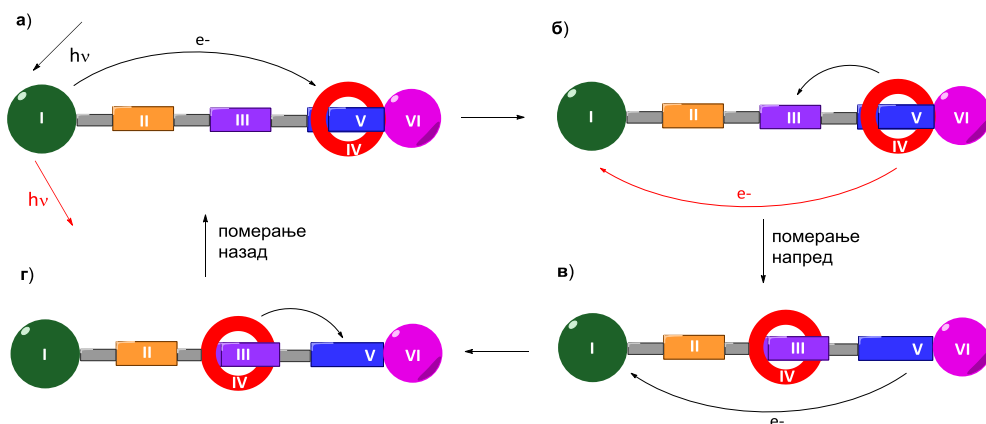


Схема 4.9. Схематски приказ рада ротаксана **29** као аутономног молекулског шатла покретаног светлошћу. Схема је адаптирана из референце [31]

Молекулска машина или наномашина је молекулска компонента која изводи квазимеханичка кретања (излаз) као одговор на специфичне стимулусе (улаз). У биологији молекулске машине често обављају задатке неопходне за живот, као што су репликација ДНК и синтеза АТП-а. Овај израз се често примјењује на молекуле који једноставно имитирају функције које се јављају на макроскопском нивоу. Израз је уобичајен и у нанотехнологији, где је предложено више веома сложених молекулских машина чији је циљ конструкција молекулског агрегата. Разумевање функционисања биолошких молекулских мотора омогућило је хемичарима да разумеју основне захтеве потребне за пројектовање синтетичких молекулских мотора и различите механизме помоћу којих они могу да раде.

Прва генерација молекулских мотора, чији рад је инициран светлошћу, конструисана је као алкен са два једнака супституента, који поседује аксијалну хиралност и два стереоцентра. Рад молекулског мотора прве генерације заснован је на изомеризацији двоструке везе $C=C$, а поред светлости користи топлоту као извор енергије (**30**, **схема 4.10**). Рад мотора се састоји од четири корака изомеризације, који чине један циклус ротације од 360° ако се једна половина посматра као статор, а друга као ротор. Горња и доња половина се асиметрично ротирају, што је важна чињеница за усмерено кретање [32].

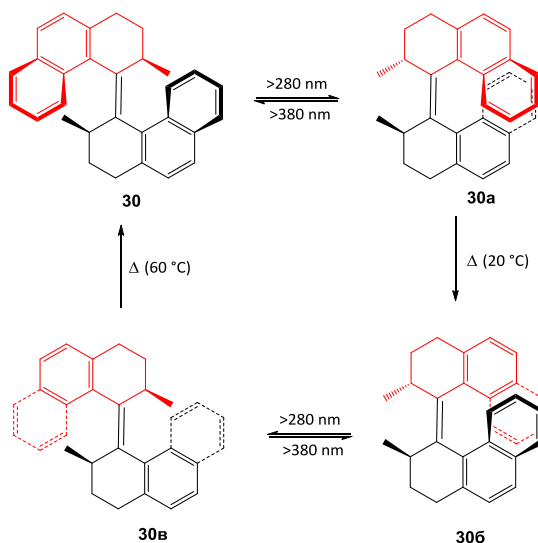
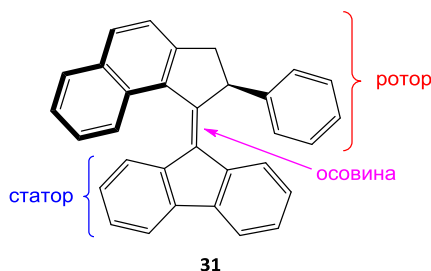


Схема 4.10. Молекулски мотор **30** и механизам једносмерне ротације

У другој генерацији молекулских мотора је једна половина замењена симетричном доњом половином, што значи да су обе групе испод равни двоструке везе идентичне, или да је цео доњи део молекула симетрично конструисан. Горња половина се обично назива ротор, док се доња половина назива статор, иако се у стварности ради о релативној ротацији једне половине према другој. Главна предност мотора друге генерације је лака функционализација горњих и доњих делова, боља контрола ротације и побољшање стабилности. Структурна модификација је резултирала веома сличним енергетским баријерама и равномернијом ротацијом. Једна важна карактеристика молекулских мотора је брзина ротације. Пожељно је дизајнирати молекулске motore са већом брзином ротације, јер то омогућава израду ефикаснијих мотора, што се постиже променом атома и група.

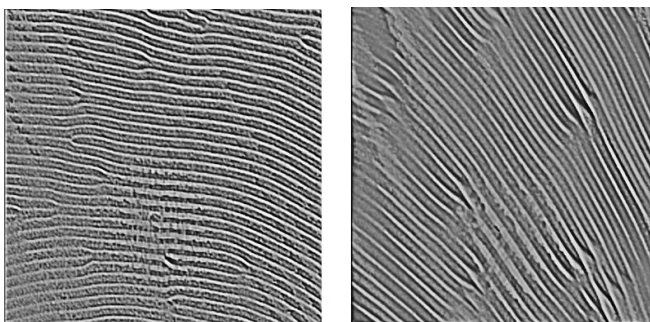
Да би показали да више мотора може да обавља рад, *Feringa* и сарадници су синтетисали мотор **31** (слика 4.15) са једним стереоцентром [33].



Слика 4.15. Структура молекулског мотора друге генерације

Посебно дизајниран мотор има десну спиралну структуру и један стереоцентар у горњем делу ротора који диктира смер ротације, централну двоструку везу угљеник-угљеник која функционише као осовина и доњи део статора. При озрачивању молекула **31** ултраљубичастом светлошћу таласне дужине 365 nm, долази до фотохемијске изомеризације око централне двоструке везе која резултира инверзијом хеликса. У следећем кораку термички долази до инверзије спирале (са леве на десну), која се одвија лако на 20 °C у толуену. Термички и фотохемијски кораци затварају циклус ротације мотора.

Молекулски мотор друге генерације **31** је веома ефикасан у индуковању спиралне организације у филму течног кристала (слика 4.16). Са својом површином изложеном ваздуху, једносмерно поравнат филм течног кристала који садржи 1% масеног удела молекула **31** показује полигоналну текстуру која подсећа на отисак прста, чије су осе хеликса паралелне са површином. Када се овај узорак озрачи светлошћу таласне дужине 365 nm под оптичким микроскопом, текстура се реорганизује ротацијом. Брзина ротације се постепено смањује све док се процес не заустави. Уклањањем извора светлости ротација се наставља, али у супротном смеру. Текстуре се увек ротирају у смеру казаљке на сату током зрачења и супротно од казаљке на сату током корака термичке изомеризације.



а)

б)

Слика 4.16. Ротација површине реорганизованог течног кристалног филма: а) и б) приказују слике течног кристалног филма са мотором **31**, током термичког корака мотора. Сlike су снимљене у интервалу од 90 секунди, показујући кретање површине у смеру супротном од казаљке на сату. Величина слика је 240 μm^2 . Слика је преузета из *Supplementary informations* из референце [33]

Један од најранијих примера молекулске машине била је молекулска пинцета заснована на везивању катјона у зависности од фотоизомеризације у азобензену који носи крунски етар, коју су развили *Shinkai* и сарадници (**32**, **схема 4.11**). Отворена конформација може селективно да веже мање катјоне као што је натријум, док *цис* облик преферира везивање већих рубидијумових јона формирањем сендвич комплекса са катјоном [34].

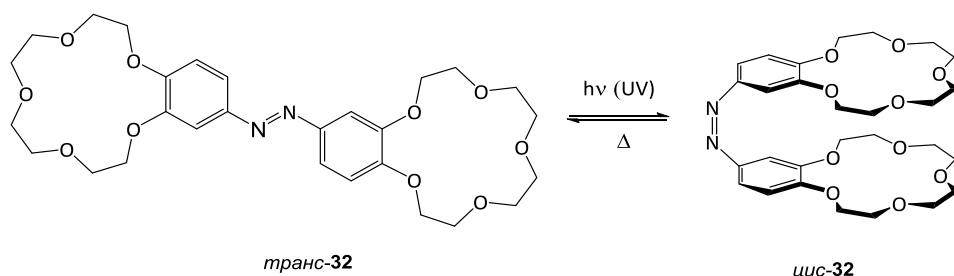


Схема 4.11. Молекулска пинцета, која мења своју конформацију услед светлосног или термичког стимуланса

Прототипови молекулских машина, базираних на молекулским пинцетама у којима је везивање гостију регулисано конформационим променама отворене и затворене пинцете, могуће је иницирати на различите начине, а њихова примена је у испоруци лекова или мембранском транспорту унутар биолошких система, као што је приказано на **схеми 4.12** [35].

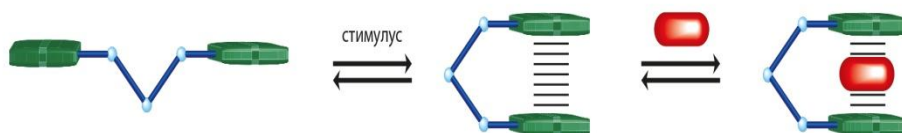


Схема 4.12. Илустровани приказ комплексирања лекова помоћу молекулских пинцета. Слика је преузета и адаптирана из референце [35]. Ауторска права 2024, Beilstein-Institute. Лиценца CC BY 4.0.

Синтетички молекулски мишићи су посебна врста молекулских машина који имају способност контракције и опуштања, баш као и прави мишићи. На молекулском нивоу, то значи да синтетички молекулски мишић мора да поседује два стања чија се стабилност може променити одговарајућим хемијским сигналом, како би се омогућило кретање, тј. истезање и контракција [36].

Једна од нових генерација молекулских машина има у основи водонично везан ротаксан, који може да трансформише механичке варијације на наноскали у промене својстава, које се могу приметити у макроскопском свету. Ротаксан **33** се може добити методом самотемплатног закључавања у само једном кораку који укључује 1+1 спајање савијеног диаминског прекурсора у облику слова U и изофталоил-дихлорида (схема 4.13). Ове испреплетене структуре могу да се конвертују у одговарајуће изомере без навоја кроз термичку обраду у диметил-сулфоксиду која индукује клизање терминалног граничника преко макроцикличног молекула. Инкорпорација два места везивања у крак ових ротаксана омогућава размену њихових продужених и контрахованих изомера са клизним чворовима изомеризацијом олефина помоћу UV зрачења. Кључни прекидач за управљање кретањем је изомеризација олефина (двоструке везе) помоћу UV зрачења, а излагање UV светлу може изазвати међусобну конверзију *цис*- и *транс*-изомера. Када се овај олефински део угради у крак ротаксана, конверзија може променити облик целог крака. Ова промена облика крака (издужење или контракција) утиче на позицију места везивања, што може изазвати клизање прстена дуж крака, померајући се између два места везивања. На тај начин се добијају продужени и контраховани изомери ротаксана [37].

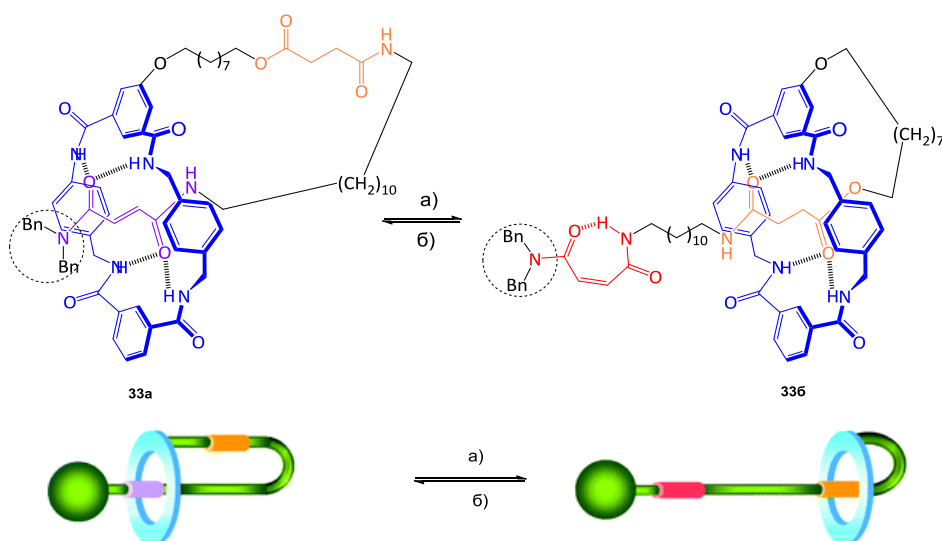


Схема 4.13. Размена продужених и контрахованих облика, **33a** и **33b**, бензилног изофталамидног ротаксана изазвана светлом. **а)** 254 nm, CH₂Cl₂, 90 min; **б)** 312 nm, CH₂Cl₂, 35 min. Илустровани приказ размене продужених и контрахованих изомера са клизним чворовима је преузет из графичког апстракта из референце [37]

Молекулски прекидачи су основ за многе облике транспорта и преноса сигнала. Појединачни синтетички молекули који мењају конформацију, па и функционишу повратно на начин који зависи од стимулуса, од великог су интереса не само за хемичаре већ и за научна истраживања уопште. Како је компјутерска технологија постала још сложенија и минијатурнија, научници увиђају лимите постојеће технологије за прелаз на још мање уређаје. Зато је претпостављено да би се уместо силицијумских чипова у следећој генерацији могли користити индивидуални молекули за контролисање и складиштење информација, понашајући се као прекидачи између два стања (укључено-искључено) и логичке капије.

De Silva и сарадници су развили серију молекулских прекидача и логичких капија (кола). Сензор **34** се понаша као прекидач (схема 4.14). Фотоиндукованим побуђивањем неутралног облика једињења **34**, антраценска подјединица при повратку у основно стање не подлеже флуоресценцији, јер слободни електронски пар азота апсорбује емитовану енергију, где заправо фотоиндуковани електрон-трансфер (енгл. *photoinduced electron transfer*, PET) од аминског азота до ароматичног прстена гаси флуоресценцију. Протоновањем азота не долази до PET-а и емисија из антрацена је тада уочљива. Протони укључују флуоресценцију. Овај молекул може бити разматран као логичка капија (логичко коло), јер у зависности од количине протона постоје две могућности: 1 или 0 (укључено или искључено) [38].

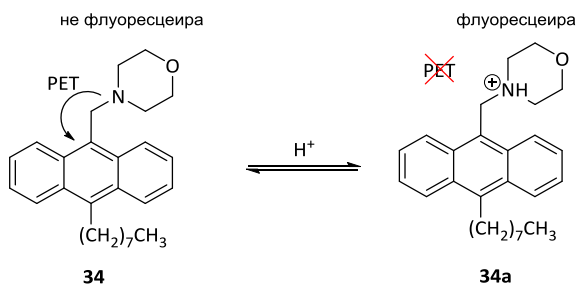


Схема 4.14. Основ за молекулске прекидаче

Такозване И логичке капије су развијене и синтетисане по сличним принципима. И капија је логичка капија која има два или више улаза и један излаз. Позитивни резултат (излаз) се појављује само уколико су оба улаза активирана. Пример И логичке капије је приказан на **схеми 4.15**. Логичка капија **35** је конструисана према принципима дизајна модуларних фотоиндукованих система за пренос електрона (PET) у структурном формату

„рецептор-мост-флуорофора-мост-рецептор-мост-рецептор”. Рецептори (црвена боја) укључени у дизајн су бензо-15-круна-5 етар као рецептор за јоне натријума, терцијарни амин као рецептор за протоне и фениламинодиацетатни рецептор за јоне цинка. Анантраценски део је флуорофора (плава боја). Три метиленске групе (зелена боја) представљају мостове који оптимизују удаљеност између суседних рецептора и флуорофоре у циљу минимизирања њихове удаљености, чиме се олакшавају услови за ефикасан PET. У присуству високих концентрација три катјона, интензитет емисије је значајно висок. Иначе, у свим другим случајевима, флуоресценција је ниска због PET-а који се јавља или из крунског етра у одсуству јона натријума, из терцијарног амина у одсуству протона, или из анилинског дела у одсуству јона цинка до побуђеног антрацена [39].

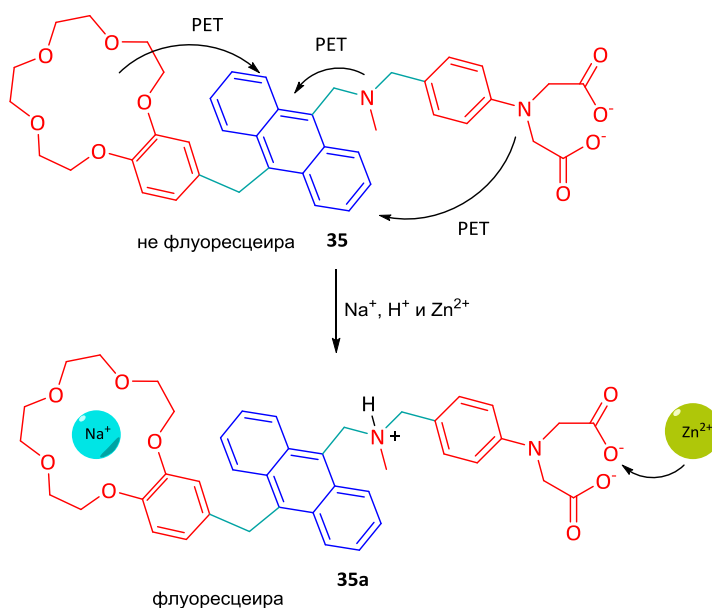
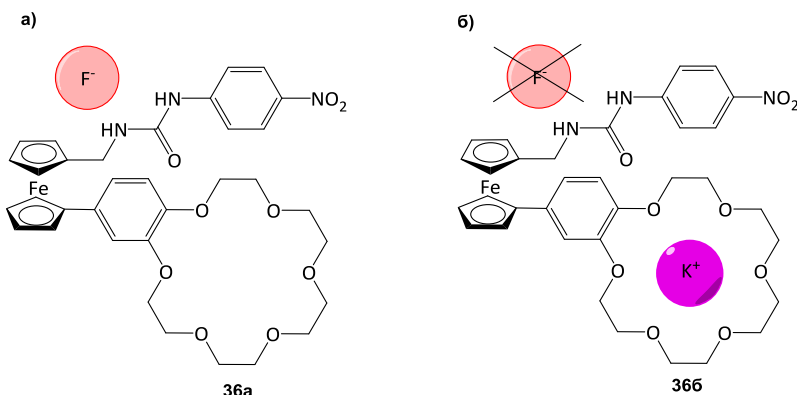


Схема 4.15. И логичка капија: флуоресценција је присутна само када су истовремено присутни и јон натријума и јон водоника и јон цинка

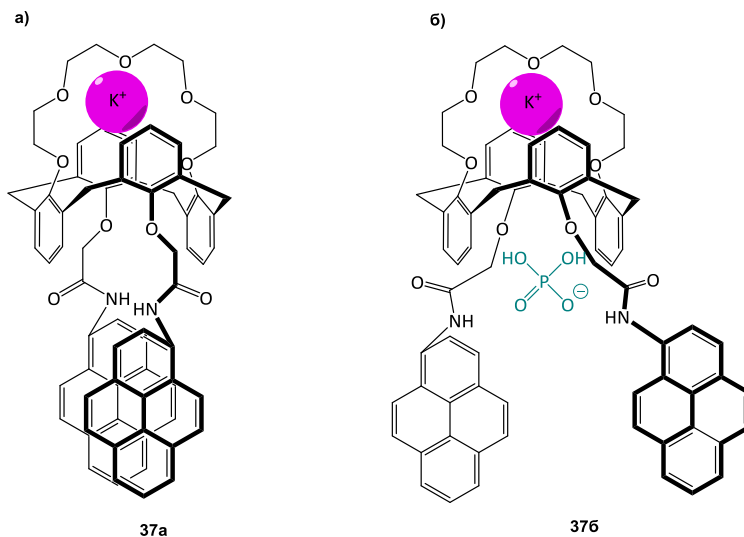
Већина рецептора, о којима је било речи, поседује кооперативност у везивању јонских парова. Антикооперативно везивање је уопштено непожељно, али има значајну примену у дизајну и развоју такозваних молекулских ИНХИБИТ логичких уређаја, где присуство једне врсте честице инхибира везивање друге врсте честице. Рецептор на **слици 4.17**, који су објавили *Tucker* и сарадници је колориметријски сензор за везивање флуоридних јона, код којег се „укључивање” детектује као промена боје из безбојне у жуту у ацетонитрилу

(36a, слика 4.17). Колориметријско „искључивање” се јавља при додатку калијумових јона (36b, слика 4.17). Претпоставља се да везивање јона калијума слаби везивање флуоридних јона, као вид антикооперативности овог јонског пара [40].



Слика 4.17. Структура ИНХИБИТ рецептора: а) везивање јона флуора; б) антикооперативност јона калијума

Kim и сарадници су објавили флуоресцентни ИНХИБИТ рецептор, који се базира на каликс[4]арену (37, слика 4.18).



Слика 4.18. Структура ИНХИБИТ рецептора: а) везивање јона калијума; б) антикооперативно везивање јона дихидрогенфосфата

Комплексирање јона калијума са крунским етром ствара конформационе промене, које појачавају π - π интеракције између пиренских подјединица, што

доводи до емисије у ацетонитрилу. У присуству дихидрогенфосфатног јона емисија се гаси, као резултат ефекта фотоиндукованог електрон трансфера (слика 4.18) [41].

Молекулски прекидачи се могу користити као молекулски сензори, уколико могу да детектују присуство госта у неком физичком смислу. Сензор мора бити идеално селективан за конкретног госта и не само да детектује присуство госта, већ да омогући праћење промене концентрације госта. Ово је нарочито важно у медицини (за праћење индикатора физиолошких процеса) и за заштиту животне средине (за праћење нивоа загађења). Рецептор се може користити, најпре за добијање модификованог материјала, на пример за електроде. Рецептор се инкорпорира у полимерну электроду, и ова модификована електрода може да покаже одговор у присуству јона за који је рецептор селективан, омогућавајући на тај начин квантитативно одређивање концентрације јона у раствору. Алтернативно, функција сензора може бити инкорпорирана на молекулском нивоу. Ово је постигнуто комбиновањем везивног места и репортерске групе у једном молекулу (схема 4.16). Репортерска група има или електрохемијска или спектроскопска својства, која се мењају домаћин-гост интеракцијом. Репортерска група је молекулска јединица која је осетљива на промене у свом окружењу. Када се њен „партнер“ (тј. циљни молекул, гост или аналит) веже за рецептор (део сензора који препознаје госта), та интеракција изазива промену у структури или електронским својствима целог супрамолекулског система. Репортерска група је дизајнирана тако да ову промену „преведе“ у сигнал који се може детектовати инструментима или је чак видљив голим оком [42].

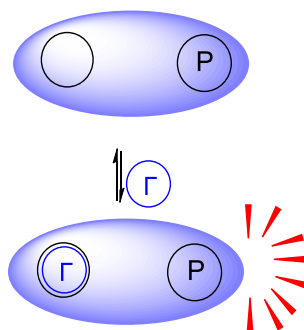
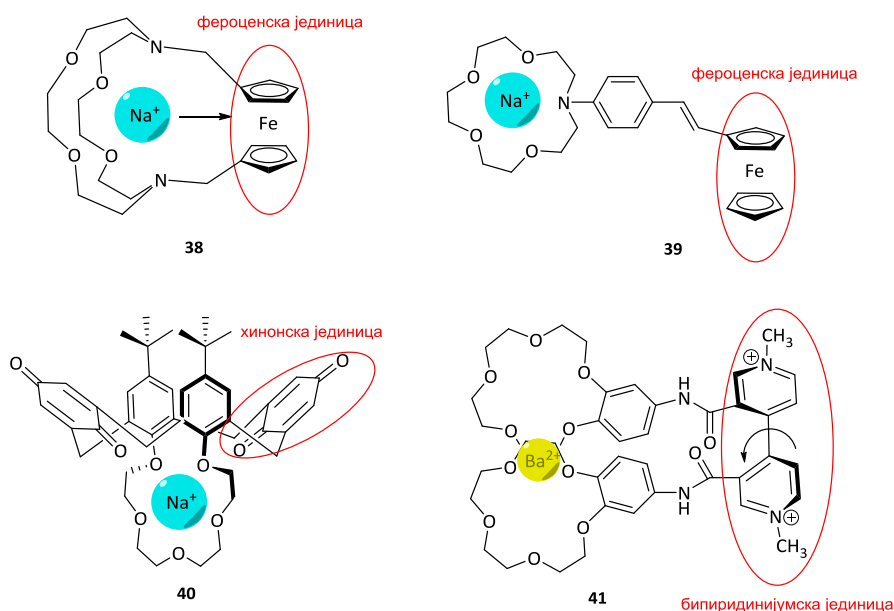


Схема 4.16. Схемтски приказ молекулског сензора, који садржи репортерску групу (P) и присутног госта (Г)

Електрохемијски сензори се праве тако што се за рецептор вежу редокс-активне групе. Да би такви рецептори били корисни, рецептор треба да буде селективан за одговарајућег госта и процес везивања мора бити куплован (спарен) са редокс-реакцијом; другачије, редокс-активни центар мора „осетити присуство“ везаног госта. Многе редокс-активне групе се могу користити у оваквим сензорима: фeroцен, хинон и бипиридинијум. Купловање може да буде изведено на један од приказаних начина или комбиновањем неколико њих (слика 4.19).



Слика 4.19. Структуре електрохемијских сензора са инкорпорираним катјонима

Рецептор **38** је пример просторне електростатичке интеракције до које долази између редокс-центра и комплексираног молекула госта (слика 4.19). Када је фeroцен директно везан за крунски етар, комплексирање натријума преко јон-дипол интеракција у крунском етру изазива индуктивни ефекат који се преноси на фeroцен. Ово мења електронску густину око гвожђа у фeroцену, што директно утиче на његов редокс-потенцијал, омогућавајући тако електрохемијско детектовање натријумових јона. Када јон натријума уђе у крунски етар, он повлачи електронску густину са атома кисеоника (и са остатка крунског етра). Ова промена електронске густине се преноси кроз ковалентну везу до фeroценског дела и чини окружење крунског етра нешто више електрон-дефицитарним. Као резултат, фeroцену постаје теже да изгуби електрон (да се оксидује из Fe^{2+} у Fe^{3+}), што значи да се његов редокс-

потенцијал помера ка вишим вредностима. Ове промене редокс-потенцијала су директно мерљиве електрохемијским техникама попут цикличне волтаметрије.

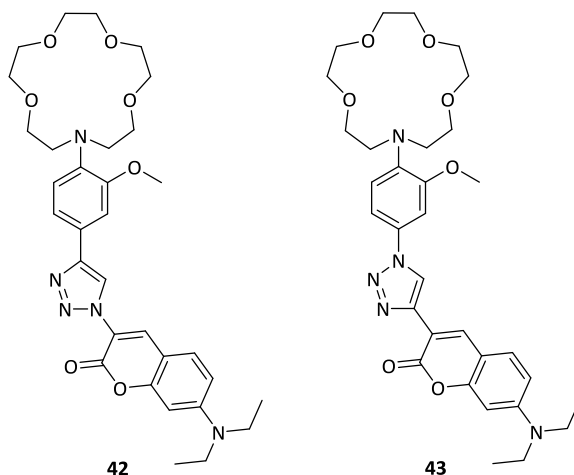
Комплексирање јона натријума крунским етром утиче на резонанцију електрона дуж коњугованог система, користећи фeroцен као репортер или индикатор као у примеру **39** (слика 4.19). Када се јон натријума комплексира са крунским етром који је део коњугованог система, јон натријума уноси позитивно наелектрисање у непосредну близину лиганда. Позитивно наелектрисани јон привлачи делокализоване електроне ка себи, што мења укупну електронску густину и њену дистрибуцију дуж коњугованог система. Електрони постају мање делокализовани или се њихова делокализација мења. Промене у електронској густини и резонанцији могу изазвати мерљиве промене у својствима коњугованог система, као што су: промене у апсорпцији светлости (УВ) или емисији светлости (флуоресценција/луминисценција), што може резултирати променом боје или интензитета светлости. Слично као и у претходном примеру, може доћи до промене редокс-потенцијала фeroцена, који може да се детектује.

У рецептору **40** формира се директна координациона веза између редокс-центра и комплексираног госта (слика 4.19). У овом рецептору каликсаренски део је модификован са два хинонска остатка, а такође служи као платформа за везивање крунског етра. Хинонски део је редокс-центар, а такво електрохемијско понашање (нпр. редокс-потенцијал) је осетљиво на промене у његовом електронском окружењу и „сигнализираће“ када дође до везивања госта. Везивање јона натријума у крунском етру индукује формирање директне координационе везе са хинонским редокс-центром. Ова директна координација јона натријума са хинонским делом има веома снажан и директан утицај на електронску густину и редокс-својства хинона. Везивање позитивног јона натријума ће повући електронску густину директно са хинонског редокс-центра, затим ће променити редокс-потенцијал хинона: хинон ће се теже редуковати (тј., његов редокс-потенцијал ће се померити на негативније вредности) или лакше оксидовати.

Софистицирани молекулски сензор може да се дизајнира комбинацијом разних структурних елемената као што су крунски етри са одговарајућом величином шупљине и бипиридинијумском јединицом, која служи као редокс-центар. Бензенови прстенови могу служити као електронски мостови, који преносе информацију о везивању госта између крунских етара и редокс-

центра, док амидне везе представљају тачке ротације, које су у овом случају кључне за индуковање конформационе промене целог молекула. Бипиридинијумске јединице су изузетни редокс-центри, који могу реверзibilно да примају један или два електрона, пролазећи кроз промене боје и редокс-потенцијала. На пример, 4,4'-бипиридинијум-дикатјон је безбојан, али његов једнострукто редуковани облик (радикал-катјон) је интензивно плаве боје. Ова промена редокс-стања је видљив сигнал који указује на активацију сензора, након комплексирања са одговарајућим гостом (**41**, слика 4.19) [43-46].

Најчешћи тип оптичких сензора је базиран на комбинацији везивног места са флуоресцентном јединицом (флуорофора или флуоројонофора). Ако постоји ефикасно спајање између њих, сензор детектује присуство везаног госта кроз његову флуоресценцију. Флуоресцентни сензори су нарочито интересантни, јер се ова физиолошка појава лако детектује и при врло ниским концентрацијама, због чега су врло осетљиви и погодни за употребу у биолошким системима.



Слика 4.20. Флуоресцентни сензори за јоне натријума

У литератури су описане региоизомерне флуоројонофоре **42** и **43** (слика 4.20) и доказано је да је флуоројонофора **42** способна за селективно одређивање екстрацелуларног нивоа јона натријума мерењем промена интензитета флуоресценције. Рецептор **42** је уграђен у мембрански сензор који се састоји од полиметакрилатног хидрогела и омогућио је континуирано праћење јона натријума са реверзibilним одговором на основу мерења времена слабљења флуоресценције [47].

У поглављу 2.3.5 је описан тридентатни гванидинијумски рецептор (**слика 2.50**), који показује висок афинитет и селективност за трикарбоксилатни цитратни анјон. Ни једна од ове две компоненте није флуоресцентна, а у циљу конверзије рецептора у сензор направљена је смеша рецептора и карбоксифлуоресцеина, који у овом случају служи као индикатор (**схема 4.17**). Када је карбоксифлуоресцеин везан, флуоресценција се гаси. Када се у ову смешу дода трикарбоксилатни цитрат, он замењује карбоксифлуоресцеин, чија се флуоресцентна својства након ослобађања мењају и уочава се сензорни одговор у облику флуоресценције. Овај модел-систем је врло погодан за одређивање концентрације цитратних јона у соковима као што је сок од наранџе, кока-кола, итд [48].

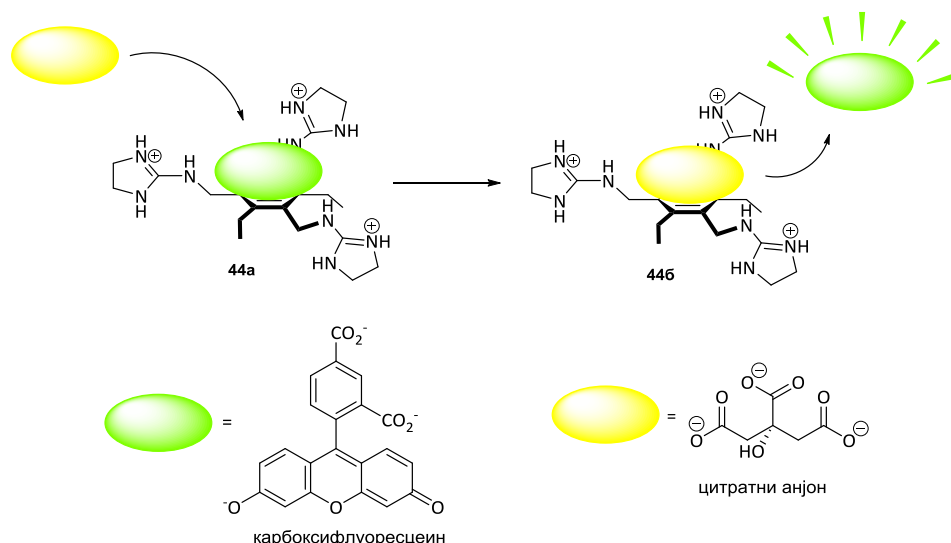
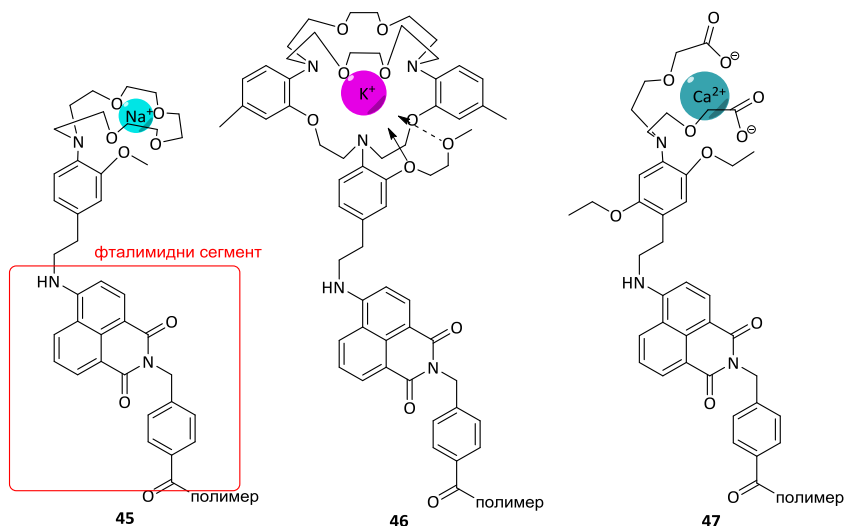


Схема 4.17. Илустрована појава флуоресценције у сензору за цитратне јоне

Рецептори за кључне органске анализе у крви су повезани са оптичким репортер групама. Ови рецептори су уграђени у комерцијалне анализаторе (*OPTI Critical Care Analyzer*), који мере широк спектар анализата у крви (кисеоник, угљен-диоксид, рН, кључни катјони и анјони и специфични метаболити) помоћу оптичких сензора. Сензори за јоне натријума, калијума и калцијума приказани ниже су базирани на крунском етру (**45**), криптанду (**46**) или поданду (**47**) (**слика 4.21**). Сензори су површински везани за полимерни диск смештен у касету за једнократну употребу. Причвршћивање на полимер је преко 4-аминонафталимидног сегмента, који представља флуорофору у овим рецепторима. Репортерска група показује везивање анализата и флуоресценција расте пропорционално концентрацији катјона [49-51].



Слика 4.21. Структуре флуоројонофора за јон натријума, калијума и калцијума

Појачавање флуоресценције у присуству јона натријума је схематски приказано на **схеми 4.18**. У одсуству јона натријума, слободан електронски пар на анилинском азоту је коњугован са бензеновим језгром и овај коњуговани систем делује као дозор фотоиндукованог електрон-трансфера (PET) (**45a**, **схеми 4.18**), који гаси флуоресценцију 4-аминонафталимида. У присуству јона натријума, остатак азакрунског етра је ортогоналан на фенилни прстен и усмерен према *орто*-метокси-групи због јачег везивања јона натријума. Резултујућа ротирана конформација везе C-N декуплује слободан електронски пар на азоту од ароматичног прстена, нема ефикасног преноса електрона и прекида PET једнако ефикасно као и протоновање азота (**45b**, **схеми 4.18**), те се након везивања јона натријума флуоресценција појачава.

Комплекси рутенијума са хетероцикличним једињењима су погодни за праћење везивања анјона фотохемијским методима. Проучаван је утицај анјона на интензитет емисије комплекса и утврђено је да је емисија комплекса **48a** (**слика 4.22**) била потпуно угашена у присуству вишка флуоридних, ацетатних и дихидрогенфосфатних јона, али је ипак мала промена у интензитету емисије примећена за бромидни, хлоридни, хидрогенсулфатни или јодидни јон. Слични закључци су изведени и из експеримената спроведених са рутенијумским комплексом **48b** (**слика 4.22**), али су константе асоцијације биле ниже.

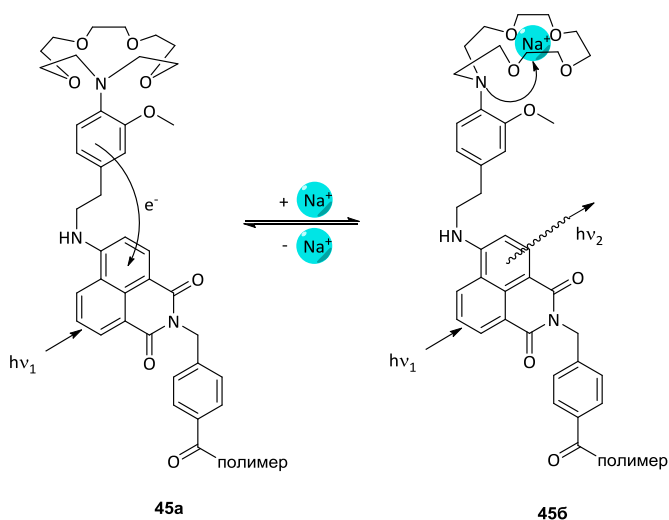
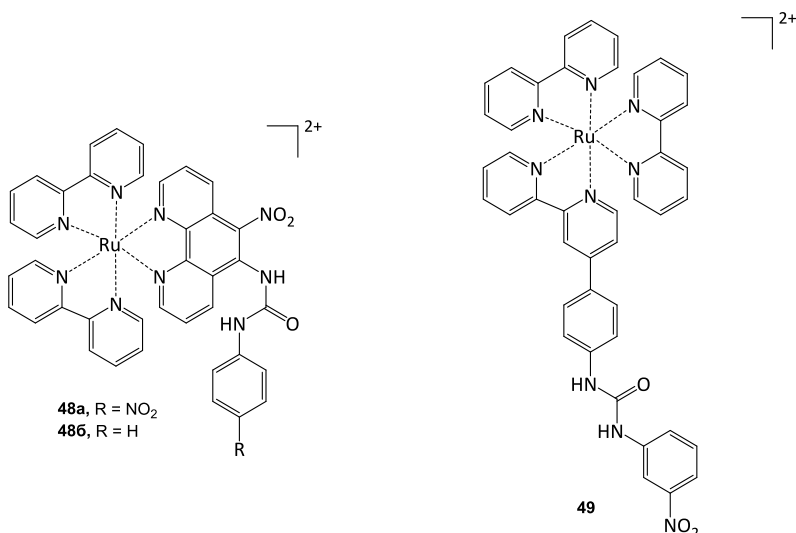


Схема 4.18. Илустрација ротације C-N везе након везивања јона натријума у рецептору **45**

За разлику од претходних примера, није примећена промена у емисији комплекса **49** у присуству флуорида (слика 4.22), док се фосфатни анјони могу селективно детектовати у односу на друге анјоне, као што је ацетат и сулфат. Рецептор је могао да разликује фосфат и пиропосфат, пошто је први изазивао повећану емисију, а емисија се гасила са другим јоном [52-54].



Слика 4.23. Структуре рутенијумских хетероцикличних сензора функционализованих са уреом

4.5 Литература

1. Silva, S.L.; Valle, M.S.; Pliego, J.R. Micro-Solvation and Sounter Ion Effects on Ionic Reactions: Activation of Potassium Fluoride with 18-Crown-6 and tert-Butanol in Aprotic Solvents. *J. Mol. Liq.* **2020**, *319*, 114211.
2. Sam, D.J. and Simmons, H.E. Crown Polyether Chemistry. Potassium Permanganate Oxidations in Benzene. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4024–4025.
3. Fabbrizzi, L. The Origins of the Coordination Chemistry of Alkali Metal Ions. *ChemTexts* **2020**, *6*, 10.
4. McConnell, A.J. and Beer, P.D. Heteroditopic Receptors for Ion-Pair Recognition. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5052–5061.
5. Webber, P.R.A. and Beer, P.D. Ion-pair Recognition by a Ditopic Calix[4]semitube Receptor. *Dalton Trans.* **2003**, 2249–2252.
6. Liu, Z.; Frascioni, M.; Lei, J.; Brown, Z.J.; Zhu, Z.; Cao, D.; Iehl, . Liu, G.; Fahrenbach, A.C.; Botros, Y.Y.; Farha, O.K.; Hupp, J.T.; Mirkin, C.A.; Stoddart, J.F. Selective Isolation of Gold Facilitated by Second-Sphere Coordination with α -Cyclodextrin. *Nat. Commun.* **2013**, *4*, 1855.
7. Galbraith, S.G.; Plieger, P.G.; Tasker P.A. Cooperative Sulfate Binding by Metal Salt Extractants Containing 3-Dialkylaminomethylsalicylaldimine Units. *Chem. Commun.* **2002**, 2662–2663.
8. Chrisstoffels, L.A.J.; de Jong, F.; Reinhoudt, D.N.; Sivelli, S.; Gazzola, L.; Casnati, A.; Ungaro, R. Facilitated Transport of Hydrophilic Salts by Mixtures of Anion and Cation Carriers and by Ditopic Carriers. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10142–10151.
9. Bradshaw, J.S.; Izatt, R.M.; Christensen, J.J.; Krakowiak, K.E.; Tarbet, B.J.; Bruening, R.L.; Lifson, S. Stable Silica Gel-bound Crown Ethers. Selective Separation of Metal Ions and a Potential for Separations of Amine Enantiomers. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **1989**, *7*, 127–136.
10. Sousa, L.R.; Sogah, G.D.Y.; Hoffman, D.H.; Cram, D.J. Host-guest Complexation. 12. Total Optical Resolution of Amine and Amino Ester Salts by Chromatography *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4569–4576.
11. Sogah, G.D.Y. and Cram, D.J. Host-Guest Complexation. 14. Host Covalently Bound to Polystyrene Resin for Chromatographic Resolution of Enantiomers of Amino Acid and Ester Salts. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3035–3042.
12. Sessler, J.L.; Gale, P.A.; Genge, J.W. Calix[4]pyrroles: New Solid-Phase HPLC Supports for the Separation of Anions. *Chem.-Eur. J.* **1998**, *4*, 1095–1099.
13. Atwood, J.L.; Koutsantonis, G.A.; Raston, C.L. Purification of C₆₀ and C₇₀ by Selective Complexation with Calixarenes. *Nature* **1994**, *368*, 229–231.
14. Zhou, C.; Gan, L.; Zhang, Y.; Zhang, F.; WSang, G.; Jin, L.; Grng, R. Review on Supramolecules as Chemical Drugs. *Sci. China Ser. B.* **2009**, *52*, 415–458.
15. Yang, Y.; Li, P.; Feng, H.; Zeng, R.; Li, S.; Zhang, Q. Macrocyclic-Based Supramolecular Drug Delivery Systems: A Concise Review. *Molecules* **2024**, *29*, 3828.
16. Husain, N., Ndou, T. T., De La Peña, A. M., & Warner, I. M. Complexation of Doxorubicin with β and γ -Cyclodextrins. *Appl. Spectrosc.* **1992**, *46*, 652–658.
17. Horvath, G., Premkumar, T.; Boztas, A.; Lee, E.; Jon, S.; Geckeler, K.E. Supramolecular Nanoencapsulation as a Tool: Solubilization of the Anticancer Drug *trans*-Dichloro(dipyridine)platinum(II) by Complexation with β -Cyclodextrin. *Mol. Pharm.* **2008**, *5*, 358–363.

18. Teng, K-X.; Niu, L-Y.; Yang, Q-Zheng. Supramolecular Photosensitizer Enables Oxygen-Independent Generation of Hydroxyl Radicals for Photodynamic Therapy. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 4081-4087.
19. Sessler, J.L. and Miller, R.A. Texaphyrins: New Drugs with Diverse Clinical Applications in Radiation and Photodynamic Therapy. *Biochem. Pharmacol.* **2000**, *59*, 733-739.
20. Nakajima, T. and Lamid-Ochir, O. Current Clinical Issues: Deposition of Gadolinium Chelates. In *Rare Earth Elements and Their Minerals*, 1st ed.; Aide, M. and Nakajima, T. Eds.; IntechOpen; 2020.
21. Niendorf, H.P.; Dinger, J.C.; Haustein, J.; Cornelius, I.; Alhassan, A.; Clauß, W. Tolerance Data of Gd-DTPA: A Review. *Eur. J. Radiol.* **1991**, *13*, 15-20.
22. Liang, X.Y. and Sadler, P.J. Cyclam Complexes and Their Applications in Medicine. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 246-266.
23. Chandra, S. and Sangeetika. Spectroscopic, Redox and Biological Activities of Transition Metal Complexes with one Donor Macrocyclic Ligand Derived from Semicarbazide and Thiodiglycolic Acid. *Spectrochim. Acta A* **2004**, *60*, 2153-2162.
24. Shakir, M.; Azim, Y.; Chishti, H.T.N.; Parveen, S. Synthesis, Characterization of Complexes of Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) with 12-Membered Schiff Base Tetraazamacrocyclic Ligand and the Study of Their Antimicrobial and Reducing Power. *Spectrochim. Acta A* **2006**, *65*, 490-496.
25. Morgan, Y.R.; Turner, P.; Kennedy, B.J.; Hambley, T.W.; Lay, P.A.; Biffin, J.R.; Regtop, H.L.; Warwick, B. Preparation and Characterization of Dinuclear Copper-Indomethacin Anti-Inflammatory Drugs. *Inorg Chim Acta* **2001**, *324*, 150-161.
26. Trincherro, A.; Bonora, S.; Tinti, A.; Fini, G. Spectroscopic Behavior of Copper Complexes of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Biopolymers* **2004**, *74*, 120-124.
27. Baroncini, M.; Casimiro, L.; de Vet, C.; Groppi, J.; Silvi, S.; Credi, A. Making and Operating Molecular Machines: A Multidisciplinary Challenge *ChemistryOpen* **2018**, *7*, 169-179.
28. Kassem, S.; van Leeuwen, T.; Lubbe, A.S.; Wilson, M.R.; Feringa, B.L.; Leigh, D.A. Artificial Molecular Motors. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 2592-2621.
29. Langton, M.J. and Beer, P.D. Rotaxane and Catenane Host Structures for Sensing Charged Guest Species. *Accounts Chem. Res.* **2014**, *47*, 1935-1949.
30. Ashton, P.R.; Ballardini, R.; Balzani, V.; Baxter, I.; Credi, A.; Fyfe, M.C.T.; Gandolfi, M.T.; Gómez-López, M.; Martínez-Díaz, M-V.; Piersanti, A.; Spencer, N.; Stoddart, J.F.; Venturi, M.; White, A.J.P.; Williams, D.J. Acid-Base Controllable Molecular Shuttles. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11932-11942.
31. Ashton, P.R.; Ballardini, R.; Balzani, V.; Credi, A.; Dress, K.R.; Ishow, E.; Kleverlaan, C.J.; Kocian, O.; Preece, J.A.; Spencer, N.; Stoddart, J.F.; Venturi, M.; Wenger, S. A Photochemically Driven Molecular-Level Abacus. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3558-3574.
32. Koumura, N.; Zijlstra, R.W.; van Delden, R.A.; Harada, N. Feringa, B.L. Light-driven Monodirectional Molecular Rotor. *Nature* **1999**, *401*, 152-155.
33. Eelkema, R.; Pollard, M.M.; Vicario, J.; Katsonis, N.; Ramon, B.S.; Bastiaansen, C.W.M.; Broer, D.J.; Feringa, B.L. Nanomotor Rotates Microscale Objects. *Nature* **2006**, *440*, 163.
34. Shinkai, S.; Nakaji, T.; Ogawa, T.; Shigematsu, K.; Manabe, O. Photoresponsive Crown Ethers. 2. Photocontrol of Ion Extraction and Ion-Transport by a Bis(Crown Ether) with a Butterfly-Like Motion. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 111-115.

35. Msellem, P.; Dekthiarenko, M.; Seyd N.H.; Vives, G. Switchable Molecular Tweezers: Design and Applications. *Beilstein J. Org. Chem.* **2024**, *20*, 504-539.
36. Jiménez, M.C.; Dietrich-Buchecker, C; Sauvage, J.-P. Towards Synthetic Molecular Muscles: Contraction and Stretching of a Linear Rotaxane Dimer. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3284-3287.
37. Saura-Sanmartin, A.; Martinez-Cuezva, A.; Pastor, A.; Bautista, D.; Berna, J. Light-driven Exchange Between Extended and Contracted Lasso-like Isomers of a Bistable [1]Rotaxane. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 6980-6987.
38. Bissell, R.A.; Bryan, A.J.; de Silva, A.P.; McCoy, C.P. Fluorescent PET (photoinduced electron transfer) sensors with targeting/anchoring modules as molecular versions of submarine periscopes for mapping membrane-bounded protons. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 405-407.
39. Magri, D.C.; Brown, G.J.; McClean, G.D.; Prasanna de Silva, A. Communicating Chemical Congregation: A Molecular AND Logic Gate with Three Chemical Inputs as a "Lab-on-a-Molecule" Prototype. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4950-4951.
40. Miyaji, H.; Collinson, S.R.; Prokeš, I.; Tucker, J.H.R. A Ditopic Ferrocene Receptor for Anions and Cations that Functions as a Chromogenic Molecular Switch. *Chem. Commun.* **2003**, 64-65.
41. Choi, J.K.; No, K.; Lee, E.-H.; Kwon, S.-G.; Kim, K.-W.; Kim, J.S. Fluorescent Change of Pyreneamide Bearing Calix[4]crown-5: Inhibit Logic Gate In K^+ -induced $H_2PO_4^-$ Complexation. *Supramol. Chem. South Korea* **2007**, *19*, 283-286.
42. Beer, P.D. Gale, P.A. Smith, D.K. *Supramolecular Chemistry*, Oxford Science Publications, UK, 1999.
43. Beer, P.D.; Gale, P.A.; Chen, Z. Electrochemical Recognition of Charged and Neutral Guest Species by Redox-active Receptor Molecules. *Adv. Phys. Org. Chem.* **1999**, *31*, 1-90.
44. Steed J.W. and Atwood, J.L. *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials*, 1st ed.; John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, West Sussex, England, 2012.
45. Beer, P.D.; Chen, Z.; Drew, M.G.B.; Gale, P.A. Metal, Ammonium and Alkyl Ammonium Cation Recognition by a Novel Calix[4]arenediquinone Crown Ether. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2207-2208.
46. Beer, P.D.; Chen, Z.; Grieve, A.; Haggitt, J. A New Bipyridinium Bis Benzo Crown Ether Ligand whose Redox Properties are Dependent upon Complexed Cation Induced Conformational Switching Effects. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2413-2414.
47. Schwarze, T.; Müller, H.; Ast, S.; Steinbrück, D.; Eidner, S.; Geißler, F.; Kumke, M.U.; Holdt, H.-J. Fluorescence Lifetime-Based Sensing of Sodium by an Optode. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 14167-14170.
48. Metzger, A. and Anslyn, E.V. A Chemosensor for Citrate in Beverages. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 649-652.
49. Kumar, A.; Chapoteau, E.; Czech, B.P.; Gebauer, C.R. Chimenti, M.Z.; Raimondo, O. Chromogenic Ionophore-based Methods for Spectrophotometric Assay of Sodium and Potassium in Serum and Plasma. *Clin. Chem.* **1988**, *34*, 1709-1712.
50. Tusa, J.K. and He, H. Critical Care Analyzer with Fluorescent Optical Chemosensors for Blood Analytes. *J. Mater. Chem.* **2005**, *15*, 2640-2647.

51. He, H.; Mortellaro, M.A.; Leiner, M.J.P.; Young, S.T.; Fraatz, R.J.; Tusa, J.K. A Fluorescent Chemosensor for Sodium Based on Photoinduced Electron Transfer. *Anal. Chem.* **2003**, *75*, 549-555.
52. Ghosh, A.; Ganguly, B.; Das, A. Urea-Based Ruthenium(II)-Polypyridyl Complex as an Optical Sensor for Anions: Synthesis, Characterization, and Binding Studies. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 9912–9918.
53. Ghosh, A.; Verma, S.; Ganguly, B.; Ghosh, H.N.; Das, A. Influence of Urea N–H Acidity on Receptor–Anionic and Neutral Analyte Binding in a Ruthenium(II)–Polypyridyl-Based Colorimetric Sensor. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, *2009*, 2496–2507.
54. Kitchen, J.A.; Boyle, E.M.; Gunnlaugsson, T. Synthesis, Structural Characterisation and Luminescent Anion Sensing Studies of a Ru(II)Polypyridyl Complex Featuring an Aryl Urea Derivatised 2,2'-bpy Auxiliary Ligand. *Inorg. Chim. Acta* **2012**, *381*, 236–242.