

Miješani metoksidni i fenantridinski derivat kaliks[4]arena kao teranostički receptor

Marušić, Iva

Undergraduate thesis / Završni rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, Faculty of Chemistry and Technology / Sveučilište u Splitu, Kemijsko-tehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:167:122763>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-25**

Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of chemistry and technology - University of Split](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET**

**MIJEŠANI METOKSIDNI I FENANTRIDINSKI DERIVAT
KALIKS[4]ARENA KAO TERANOSTIČKI RECEPTOR**

ZAVRŠNI RAD

IVA MARUŠIĆ

Matični broj: 131

Split, rujan 2022.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET
PREDDIPLOMSKI STUDIJ PREHRAMBENE TEHNOLOGIJE

MIJEŠANI METOKSIDNI I FENANTRIDINSKI DERIVAT
KALIKS[4]ARENA KAO TERANOSTIČKI RECEPTOR

ZAVRŠNI RAD

IVA MARUŠIĆ

Matični broj: 131

Split, rujan 2022.

UNIVERSITY OF SPLIT
FACULTY OF CHEMISTRY AND TECHNOLOGY
UNDERGRADUATE UNIVERSITY STUDY OF FOOD
TECHNOLOGY

MIXED METHOXIDE AND PHENANTHRIDINE DERIVATIVE OF
CALIX[4]ARENE AS A THERANOSTIC RECEPTOR

BACHELOR THESIS

IVA MARUŠIĆ

Parent number: 131

Split, Setember 2022.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

ZAVRŠNI RAD

Sveučilište u Splitu
Kemijско-tehnološki fakultet u Splitu
Studij prehrambene tehnologije

Znanstveno područje: Prirodne znanosti
Znanstveno polje: Kemija
Tema rada je prihvaćena na 25. izvanrednoj sjednici Fakultetskog vijeća Kemijско-tehnološkog fakulteta

Mentor: doc. dr. sc. Marina Tranfić Bakić

MIJEŠANI METOKSIDNI I FENANTRIDINSKI DERIVAT KALIKS[4]ARENA KAO TERANOSTIČKI RECEPTOR

Iva Marušić, 131

Sažetak: S ciljem procjene potencijala primjene derivata kaliksarena 5,11,17,23-tetra-tert-butil-25,27-dimetoksi-26,28-bis-((fenantridin-6-il)metoksi)kaliks[4]aren (D) u teranostici, u ovom su radu istražena njegova kompleksacijska svojstva s bojama rodaminom B, auraminom O i fluoresceinom te lijekom timokinonom pri čemu je zbog slabe topljivosti liganda korišten sustav otapala acetonitril/diklormetan. Konstante stabilnosti određene su na temelju provedenih spektrofotometrijskih titracija. Za kompleks [D-rodaminB] $\lg(K/\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1}) = 4,55 + 0,01$ te $\lg(K/\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1}) = 5,61 + 0,05$ za kompleks [D-auraminO]. Za kompleks [D-fluorescein] nije bilo moguće odrediti vrijednost konstante stabilnosti iako su eksperimentalni podaci upućivali na to da do stvaranja kompleksa dolazi. Upravo suprotno, s timokinonom kompleksiranje nije opaženo, vjerojatno zbog njegove strukturne nekomplementarnosti s veznim mjestom liganda. Proučavani derivat kaliksarena D dobar je receptor za istraživanje boje, pri čemu je najveći afinitet pokazao prema auraminu O. Iako je ustanovljeno da ovaj derivat kaliksarena ima jako dobra receptorska svojstva, on nije topljiv u vodi, što je nužno za primjenu u teranostici, ali se očekuje da bi njegov vodotopivi analog koji bi iskoristio potencijal fenantridinskih skupina u veznom mjestu, mogao pokazati velik potencijal u teranostičkoj primjeni.

Ključne riječi: Supramolekulska kemija, domaćin-gost kompleksi, teranostika, kaliksareni

Rad sadrži: 37 stranica, 16 slika, 1 tablicu, 16 literaturnih referenci

Jezik izvornika: hrvatski

Sastav Povjerenstva za obranu:

1. Prof. dr. sc. Mladen Miloš
2. Doc. dr. sc. Ivana Škugor Rončević
3. Doc. dr. sc. Marina Tranfić Bakić, član-mentor

Datum obrane: 27. rujna 2022.

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Kemijско-tehnološkog fakulteta Split, Ruđera Boškovića 35.

BASIC DOCUMENTION CARD

BACHELOR THESIS

University of Split
Faculty of Chemistry and Technology Split
Undergraduate University Study of Food Technology

Scientific area: Science
Scientific field: Chemistry
Thesis subject was approved by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology,
at the 25th extraordinary session
Mentor: doc. dr. sc. Marina Tranfić Bakić

MIXED METHOXIDE AND PHENANTHRIDINE DERIVATIVE OF CALIX[4]ARENE AS A THERANOSTIC RECEPTOR

Iva Marušić, 131

Abstract: With the aim of evaluating the application potential of calixarene derivatives 5,11,17,23-tetra-tert-butyl-25,27-dimethoxy-26,28-bis-((phenanthridin-6-yl)methoxy)calix[4]arene (D), in this thesis, its complexation properties with the dyes rhodamine B, auramine O and fluorescein and the drug thymoquinone were investigated. The stability constants were determined based on spectrophotometric titrations and the obtained values were $\lg(K/\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1}) = 4.55 + 0.01$ for [D-rhodamineB], and for complex [D-auramineO] $\lg(K/\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1}) = 5.61 + 0.05$. The value of the stability constant for [D-fluorescein] could not be determined, only estimated based on experimental data, while the formation of the complex with thymoquinone was not observed. The results indicate good binding of the studied dyes by the studied calixarene derivative. At the same time, the highest affinity of ligand D towards the formation of a complex was shown for auramine O. Although it was shown that this calixarene derivative has very good receptor properties, it is not soluble in water, which is necessary for its application in theranostics, but it is expected that its water-soluble analogue, that would exploit the potential of phenanthridine groups at the binding site, could have great potential in theranostic applications.

Keywords: Supramolecular chemistry, host-guest complex, theranostics, calixarenes

Thesis contains: 37 pages, 16 figures, 1 table, 16 references

Original in: Croatian

Defence committee:

1. Mladen Miloš, PhD, full prof.
2. Ivana Škugor Rončević, PhD, assistant prof.
3. Marina Tranfić Bakić, PhD, assistant. prof. – member-supervisor

Defence date: September 27, 2022.

Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in Library of Faculty of Chemistry and Technology Split, Ruđera Boškovića 35.

Završni rad je izrađen u Zavodu za biokemiju, Kemijsko-tehnološkog fakulteta u Splitu pod mentorstvom doc. dr. sc. Marine Tranfić Bakić, u razdoblju od lipnja do rujna 2022. godine.

ZAHVALA

U prvom redu zahvaljujem se mentorici doc. dr. sc. Marini Tranfić Bakić na iskazanom povjerenju, vodstvu i korisnim savjetima tijekom izrade ovog završnog rada.

Hvala roditeljima i prijateljima na podršci i strpljenju.

Također se zahvaljujem projektu „Funkcionalna integracija Sveučilišta u Splitu, PMF-ST, PFST, te KTF-ST kroz razvoj znanstveno istraživačke infrastrukture u Zgradi tri fakulteta“, koji je sufinancirala Europska unija iz Europskog fonda za regionalni razvoj u sklopu Poziva na dostavu projektnih prijedloga „Ulaganje u organizacijsku reformu i infrastrukturu u sektoru istraživanja, razvoja i inovacija“ u okviru Operativnog programa „Konkurentnost i kohezija 2014. – 2020.“ na znanstvenoj opremi koja je korištena u ovome radu.

ZADATAK ZAVRŠNOG RADA

Zadatak ovog završnog rada je:

- istražiti kompleksacijska svojstva miješanog metoksidnog i fenantridinskog derivata kaliks[4]arena s tri odabrane boje (auramin O, rodamin B i fluorescein) i jednim antitumorskim lijekom (timokinon),
- na temelju eksperimentalnih podataka dobivenih spektrofotometrijskim titracijama odrediti konstante stabilnosti odgovarajućih kompleksa,
- imajući na umu dobivene rezultate razmotriti moguću upotrebu ovog derivata kaliksarena u supramolekularnoj teranostici.

SAŽETAK

S ciljem procjene potencijala primjene derivata kaliksarena 5,11,17,23-tetra-tert-butil-25,27-dimetoksi-26,28-bis-((fenantridin-6-il)metoksi)kaliks[4]aren (**D**) u teranostici, u ovom su radu istražena njegova kompleksacijska svojstva s bojama rodaminom B, auraminom O i fluoresceinom te lijekom timokinonom pri čemu je zbog slabe topljivosti liganda korišten sustav otapala acetonitril/diklormetan. Konstante stabilnosti određene su na temelju provedenih spektrofotometrijskih titracija. Za kompleks [**D**-rodaminB] $\lg(K/\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1}) = 4,55 + 0,01$ te $\lg(K/\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1}) = 5,61 + 0,05$ za kompleks [**D**-auraminO]. Za kompleks [**D**-fluorescein] nije bilo moguće odrediti vrijednost konstante stabilnosti iako su eksperimentalni podaci upućivali na to da do stvaranja kompleksa dolazi. Upravo suprotno, s timokinonom kompleksiranje nije opaženo, vjerojatno zbog njene strukturne nekomplementarnosti s veznim mjestom liganda. Proučavani derivat kaliksarena **D** dobar je receptor za istraživane boje, pri čemu je najveći afinitet pokazao prema auraminu O. Iako je ustanovljeno da ovaj derivat kaliksarena ima jako dobra receptorska svojstva, on nije topljiv u vodi, što je nužno za primjenu u teranostici, ali se očekuje da bi njegov vodotopivi analog koji bi iskoristio potencijal fenantridinskih skupina u veznom mjestu, mogao pokazati velik potencijal u teranostičkoj primjeni.

Ključne riječi: Supramolekulska kemija, domaćin-gost kompleksi, teranostika, kaliksareni.

SUMMARY

With the aim of evaluating the application potential of calixarene derivatives 5,11,17,23-tetra-tert-butyl-25,27-dimethoxy-26,28-bis-((phenanthridin-6-yl)methoxy)calix[4]arene (**D**), in this thesis, its complexation properties with the dyes rhodamine B, auramine O and fluorescein and the drug thymoquinone were investigated. The stability constants were determined based on spectrophotometric titrations and the obtained values were $\lg(K/\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1}) = 4.55 + 0.01$ for [**D**-rhodamineB], and for complex [**D**-auramineO] $\lg(K/\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1}) = 5.61 + 0.05$. The value of the stability constant for [**D**-fluorescein] could not be determined, only estimated based on experimental data, while the formation of the complex with thymoquinone was not observed. The results indicate good binding of the studied dyes by the studied calixarene derivative. At the same time, the highest affinity of ligand **D** towards the formation of a complex was shown for auramine O. Although it was shown that this calixarene derivative has very good receptor properties, it is not soluble in water, which is necessary for its application in theranostics, but it is expected that its water-soluble analogue, that would exploit the potential of phenanthridine groups at the binding site, could have great potential in theranostic applications.

Keywords: Supramolecular chemistry, host-guest complex, theranostics, calixarenes.

Sadržaj

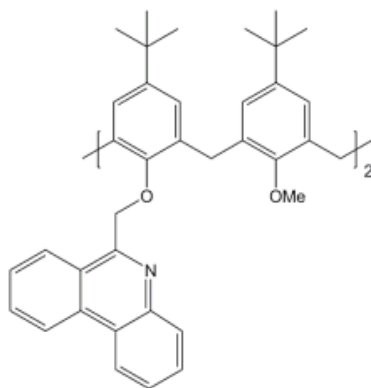
| | |
|---|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 2. TEORIJSKI DIO | 3 |
| 2.1. Kemija domaćin gost | 4 |
| 2.2. Konstante stabilnosti..... | 5 |
| 2.3. Supramolekulska teranostika..... | 5 |
| 2.4. Kaliksareni | 7 |
| 2.4.1. Nomenklatura kaliksarena | 9 |
| 2.4.2. Primjena kaliksarena u teranostici | 10 |
| 2.5. Spektrofotometrija | 11 |
| 3. EKSPERIMENTALNI DIO | 12 |
| 3.1. Materijali..... | 12 |
| 3.2. Spektrofotometrijske titracije | 13 |
| 4. REZULTATI I RASPRAVA | 13 |
| 5. ZAKLJUČAK | 22 |
| 6. LITERATURA | 24 |

1. UVOD

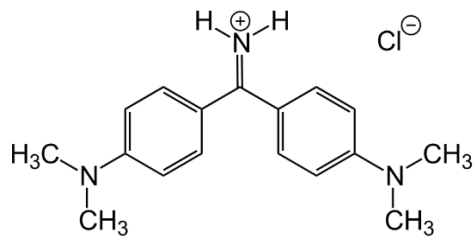
Supramolekulska kemija, a time i kemija domaćin-gost, razvija se ubrzano proteklih 30-ak godina. Karakterizira je širok raspon i raznolikost spojeva koji su primjenjivi u biokemijskim, farmaceutskim, ekološkim, kozmetičkim, prehrambenim i mnogim drugim industrijama, a posebno je zanimljiva njena primjena u teranostici.

Kaliksareni predstavljaju treću generaciju supramolekulskih domaćina i jedni su od najproučavanijih makrocikličkih molekula. Nude gotovo neograničene mogućnosti zbog njihove relativno lake modifikacije. S obzirom na njihova svojstva molekuskog prepoznavanja i samosastavljanja, kaliksareni i njihovi derivati imaju široku primjenu. Koriste se kao senzori, za vizualizaciju bioloških procesa, isporuku lijekova, gena itd. Također, neki derivati kaliksarena pokazuju biološku aktivnost i stoga se mogu koristiti kao terapijska sredstva.

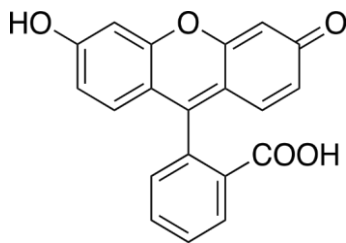
U ovom će radu biti ispitano koliko dobro derivat kaliks[4]arena **D** (Slika 1) veže boje auramin O, rodamin B, fluorescein te antitumorski lijek timokinon (Slike 2 - 5). Reakcije će biti praćene spektrofotometrijskim titracijama te će se odrediti konstante stabilnosti odgovarajućih kompleksa. S obzirom na dobivene rezultate razmotrit će se njihova potencijalna primjena u teranostici te kako oni svojim svojstvima mogu doprinijeti u preciznoj dijagnozi.



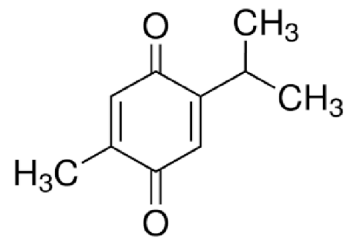
Slika 1. Struktura istraživanog derivata kaliks[4]arena, **D**.



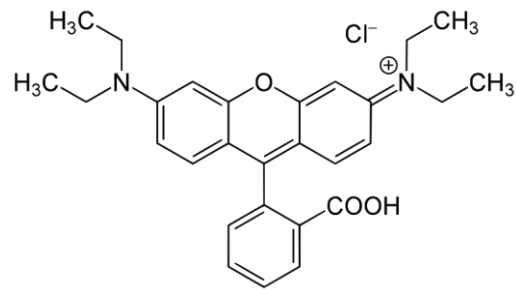
Slika 2. Struktura auramina O.



Slika 3. Struktura fluoresceina.



Slika 4. Struktura timokinona.



Slika 5. Struktura rodamina B.

2. TEORIJSKI DIO

Supramolekulska je kemija relativno mlada znanstvena disciplina koja se počela značajnije razvijati krajem 1960-ih i početkom 1970-ih godina. Za razliku od tradicionalne molekularne kemije, koja se temelji na kovalentnom spajanju atoma, ova se grana kemije bazira na nekovalentnim interakcijama između molekule domaćina i molekule gosta kao što su elektrostatske interakcije, van der Waalove i vodikove veze, π - π interakcije, a akumulacijom više pojedinačno slabih nekovalentnih interakcija postiže se ukupno jako vezanje koje je temelj supramolekulske kemije.[1]

Jedan od začetnika supramolekulske kemije, C. J. Pedersen, 1960-ih godina sintetizirao je krunaste etere, prstenaste organske spojeve, koji su prvi put pokazali prepoznavanje i selektivno vezanje pojedinih iona što je rezultiralo nastankom stabilnih struktura. Zatim je D. J. Cram proširio Pedersenovu ideju te dizajnirao i sintetizirao niz spojeva koji su princip domaćin-gost pokazivali u trodimenzionalnom prostoru oponašajući enzime. Pridružio im se i J.-M. Lehn koji je sintetizirao kriptande, kavezaste molekule, koje u svoj kavez mogu zatvoriti određene molekule tvoreći komplekse. Za svoj su rad, kojim su dali temelje supramolekulske kemiji, 1987. Cram, Lehn i Pedersen dobili Nobelovu nagradu za kemiju.[1] Osnovu supramolekulske kemije čine molekulsko prepoznavanje i samoudruživanje. Molekulsko je samoudruživanje spontano i reverzibilno udruživanje dviju ili više molekulskih vrsta (molekula ili iona) radi formiranja većih i složenijih nekovalentno vezanih supramolekula.[2] Supramolekulska kemija temelji se na istim principima kao složeni biološki sustavi, pa su tako i smatanje nukleinskih kiselina, formiranje fosfolipidnih membrana, savijanje proteina i dr. ustvari biološki primjeri supramolekulskog samoudruživanja koji imaju važne uloge u raznim biološkim procesima.[3]

2.1. Kemija domaćin-gost

Domaćin-gost kompleksi supramolekulski su agregati gdje molekula domaćina veže molekulu gosta nekovalentnim interakcijama. Sposobnost nekih molekula odnosno domaćina da prepoznaju i u svojim šupljinama „ugoste“ druge molekule čini ih veoma atraktivnima pa su tako prisutni u biokemijskim, farmaceutskim, ekološkim, kozmetičkim, prehrambenim i mnogim drugim kemijskim sustavima i primjenama. [4] Kako bi se stvorio kompleks, molekula domaćina mora posjedovati odgovarajuća vezna mjesta za molekulu gosta. Na veznom mjestu domaćina ostvaruju se interakcije koje su usmjerene prema gostu.[5] Pri prepoznavanju supstrata važnu ulogu imaju broj, udaljenost, orijentacija i vrsta funkcionalnih skupina u veznom mjestu te strukturne karakteristike gosta.[6] Njihovom kooperacijom, odnosno zajedničkim djelovanjem dviju ili više interakcijskih mjesta stvara se područje ukupno veće i jače interakcije. Moguće je prirediti molekule spremnika s točno određenim brojem elektron-donorskih/akceptorskih atoma, točno određene geometrije i usmjerenosti itd., čime se stvaraju preduvjeti za selektivno prepoznavanje i specifično vezanje točno određenih gostiju.[5] Afinitet domaćina prema vezanju gosta u kompleks domaćin-gost ovisit će o vanjskim podražajima, kao što su temperatura, ioni, pH, enzimi i svjetlost.[3] Termodinamička stabilnost makrocikličkih kompleksa jako ovisi o podudarnosti veličine gosta s promjerom šupljine receptora, tj. o međusobnoj prostornoj komplementarnosti. Na njihovu stabilnost utječu i solvatacija, ali i konformacijske promjene domaćina prilikom vezanja kao i drugi čimbenici.[6]

Utjecaji svih ovih čimbenika na selektivnost i stabilnost kompleksa domaćina i gosta kvantitativno se opisuju konstantom vezanja čija se vrijednost određuje na temelju eksperimentalnih podataka, primjerice spektrofotometrijski, potenciometrijski, konduktometrijski, itd.

2.2. Konstante stabilnosti

Konstanta stabilnosti kompleksa konstanta je ravnoteže koja se odnosi na reakciju kompleksiranja domaćina (**D**) i gosta (**G**), pri čemu u otopini nastaje kompleks (**GD**), a može se prikazati sljedećom jednadžbom kemijske reakcije:



Konstanta kvantizira termodinamičku stabilnost nastalog kompleksa, odnosno govori o tome koliko je jaka interakcija između gosta i domaćina.

U eksperimentalnim uvjetima može se odrediti koncentracijska konstanta stabilnosti

$$K = \frac{c_{GD}}{c_G c_D} \tag{2}$$

gdje c predstavlja koncentraciju odgovaraćuje kemijske vrste.

Za određivanje konstante ravnoteže za proces kompleksiranja potrebno je poznavati ravnotežne koncentracije sudionika reakcije u otopini. Najčešće se određuju mjerenjem fizikalnih svojstava otopina koja ovise o koncentraciji prisutnih vrsta uz različit odnos koncentracija reaktanata. Na temelju dobivenih eksperimentalnih podataka, moguće je primjenom odgovarajućih računskih programa doći do ravnotežnih koncentracija sudionika reakcije odnosno do odgovarajućih konstanti ravnoteže. Spektrofotometrija i potenciometrija najčešće su korištene eksperimentalne metode za određivanje konstanti ravnoteže.

2.3. Supramolekulska teranostika

Teranostika se definira kao primjena idealne terapije za pojedinog, individualnog pacijenta koja specifično djeluje na bolest dijagnosticiranu u određenom stadiju. Pojam teranostika se odnosi na uparivanje dijagnostičkih i terapijskih agensa za specifičnu bolest.[7] Kroz teranostiku se terapijske i dijagnostičke mogućnosti integriraju u jednu platformu te

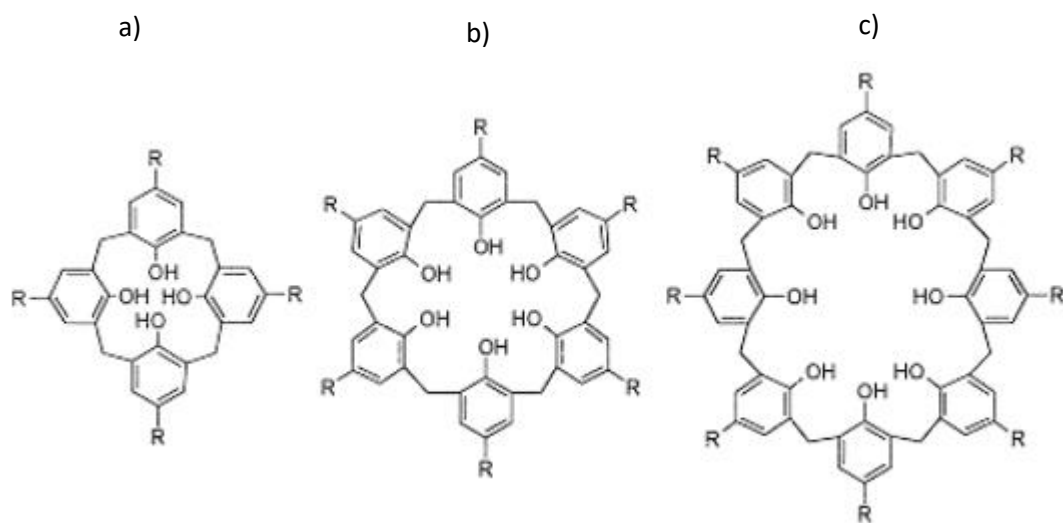
se suočava s izazovima za sljedeću generaciju personalizirane medicine. U tim platformama dijagnostička komponenta izvještava o prisutnosti tumora, njihovom statusu i odgovoru na terapiju, pružajući važne informacije za daljnje precizno liječenje.[8]

Tijekom proteklih godina posebno je zanimljiv napredak kemije domaćin-gost u teranostici raka. Rak je jedna od bolesti od koje ljudi u velikom broju obolijevaju i umiru. Obično se za njegovo liječenje koriste zračenje i kemoterapija ili njihova kombinacija. Međutim, ovi pristupi liječenju često su popraćeni pojavom različitih nuspojava. Stoga postoji hitna potreba za razvojem novih snažnih lijekova protiv raka s manje nuspojava što je ujedno i bio pokretač za potragu novih spojeva. Tijekom istog vremenskog razdoblja, supramolekulska kemija počela se ubrzano razvijati donoseći nova saznanja i spoznaje i pružajući nove mogućnosti za istraživanja u biomedicini. Pametno dizajnirani parovi domaćin-gost primijenjeni su tako i u novim teranostičkim pristupima rješavanja problema povezanih s nespecifičnošću terapije raka.[9] Makrociklički spojevi s jedinstvenim šupljinama zanimljivi su supramolekulski domaćini, koji se vežu s dijagnostičkim ili terapijskim molekulama gosta, sa osjetljivošću na specifičan podražaj uslijed čega otpuštaju svoje goste te tako ostvaraju preciznu dijagnozu i dostavljaju lijek isključivo na mjesto oštećenja. Ovi su kompleksi dizajnirani tako da selektivno prepoznaju stanice raka, čime je izbjegnuta toksičnost za zdrave stanice i tkiva, budući da tamo ne dolazi do otpuštanja dijagnostičkih molekula odnosno lijeka. Osim toga, njihovom inkluzijom u supramolekulski kompleks uvelike se povećava topljivost/stabilnost lijekova protiv raka u fiziološkom okruženju što posljedično odražava i njihovu farmakološku aktivnost.[3]

Imajući u vidu sve navedeno, ne iznenađuje što supramolekulska teranostika privlači sve više pozornosti znanstvenika, kemičara, biologa i liječnika. U konstrukciji supramolekulske teranostike koriste se različiti makrocikli uključujući ciklodekstrine, kaliksarene, kukurbiturile i pilararene. Postignuto je nekoliko otkrića u teranostičkim poljima korištenjem kemije domaćin-gost, a neka od njih su već u fazi kliničkih ispitivanja ili ih je odobrila Američka agencija za hranu i lijekove (*U.S. Food & Drug Administration - FDA*).[3]

2.4. Kaliksareni

Kaliksareni spadaju među najraširenije sintetske molekule domaćine u supramolekulskoj kemiji. To su makrociklički oligomeri koji se sastoje od fenolnih podjedinica međusobno povezanih metilenskim mostovima. Broj fenolnih podjedinica može biti od 4 do 20, ali zbog svoje jednostavne pripreme najzastupljeniji su tetrameri, heksameri i oktameri. Nastaju reakcijom kondenzacije između formaldehida i fenola uz natrijev hidroksid.[10]

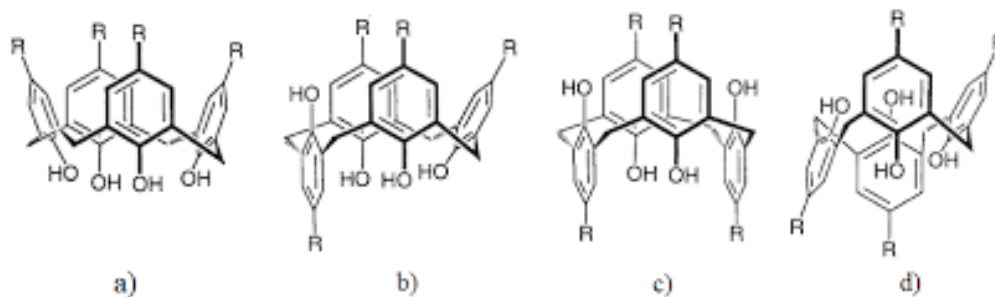


Slika 6. Strukture kaliksarena: a) kaliks[4]aren, b) kaliks[6]aren, c) kaliks[8]aren.

Prisutnost hidrofobne šupljine i mogućnost ugradnje veznih skupina na gornji i/ili donji obod kaliksarena odgovorne su za njihovo selektivno molekularno prepoznavanje. Za razliku od takvih derivata, kaliksareni s nesupstituiranim hidroksilnim skupinama fenola nemaju izraženo svojstvo molekularnog prepoznavanja.[11] Široka varijabilnost strukture, različite konformacije i iznimne mogućnosti raznolikih supstitucija omogućuju dizajn specifičnih kaliksarena koji onda mogu vezati velik raspon gostiju, od anorganskih aniona, anorganskih kationa, organskih aniona, organskih kationa, do neutralnih organskih molekula i bioloških makromolekula.[12] Pri tom se interakcije s različitim kemijskim vrstama ostvaruju na razne načine. Moguća je ugradnja neutralnih molekula u kaliksarensku šupljinu, pri čemu nastaju inkluzijski kompleksi. Ugradnjom kationa u kaliksarensku šupljinu te vezanjem kationa s

prikladno funkcionaliziranim donjim i gornjim obodom ostvaruje se molekularno prepoznavanje kationa. Međutim, molekularno prepoznavanje aniona moguće je samo s derivatima kaliksarena koji posjeduju prikladne anionske vezne skupine. Također mogu stvarati komplekse s raznim biomolekulama pa tako kationski kaliksareni pokazuju visok afinitet prema DNA.[11]

Kaliksarenski se receptori izdvajaju iz skupine supramolekulskih receptora zbog svoje konformacijske fleksibilnosti koja izravno utječe na njihova kompleksacijska svojstva. Naime, fenolne podjedinice kaliksarena mogu se slobodno rotirati oko metilenskih skupina jer nema velike energijske barijere.[13] Ako u strukturi kaliks[4]arena ne postoje steričke smetnje koje bi takvu rotaciju onemogućile, poput većih skupina na donjem obodu kaliksarena, u otopini mogu postojati četiri različite konformacije s obzirom na položaj hidroksilnih skupina u odnosu na ravninu glavnog kaliksarenskog prstena kao što su konformacije *stošca*, *djelomičnog stošca* te *1,2-* odnosno *1,3-alternirajućeg stošca*. [10]



Slika 7. Konformacije kaliks[4]arena u otopini: a) *stošac*, b) *djelomičan stošac*, c) *1,3-alternirajući stošac*, d) *1,2-alternirajući stošac*.

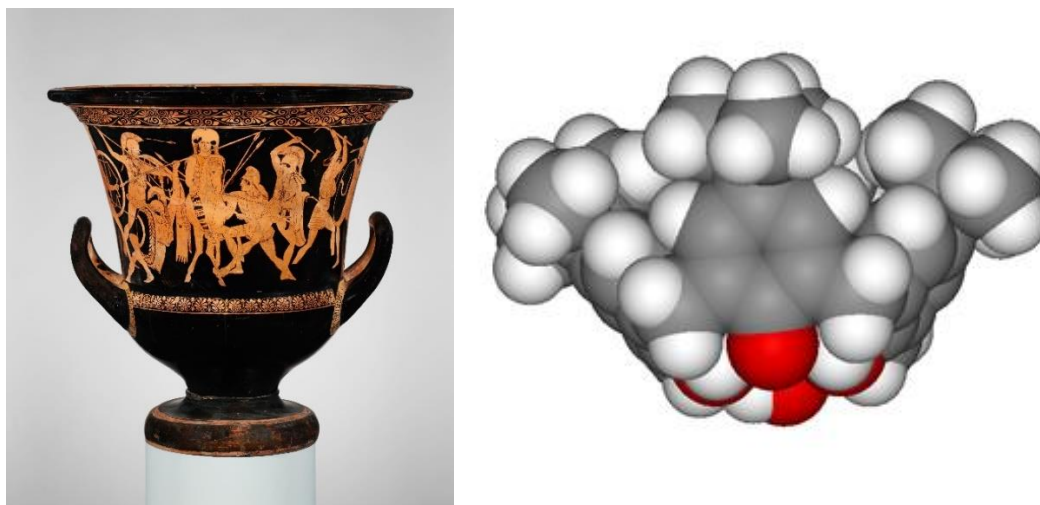
Razumijevanje konformacije je ključan faktor u daljnjem razvoju kaliksarena kao potencijalnih receptora. Najčešće se najpovoljnije interakcije s gostima ostvaruju u slučaju kada se molekula nalazi u konformaciji *stošca* te je zbog toga kod sinteze kaliksarenskih receptora uvijek poželjno da krajnji produkt bude u toj konformaciji.[13]

Kaliksareni su vrlo zanimljive molekule domaćini zbog mogućnosti njihovog molekularnog dizajna kako bi dobili tražena svojstva, posebice za selektivno vezanje molekula gosta. Većina primjena kaliksarena temelji se upravo na njihovim inkluzijskim sposobnostima pa

je tako jedna od njihovih njačešćih primjena kao vrlo efikasnih kemosenzora. Brojni primjeri ilustriraju nevjerojatnu raznolikost kaliksarenskih kemosenzora.[6] Primjerice, Menon i suradnici objavili su senzorski sustav temeljen na supstituiranom fluorionoforu kaliks[4]arena. Dodatak triptofana u otopinu rezultirao je pojačanjem fluorescencije, dok je histidin inducirao gašenje fluorescencije. Koristeći visoke konstante asocijacije, ovaj senzorski sustav pokazao je visoku selektivnost i osjetljivost, te je uspješno primijenjen za selektivno otkrivanje triptofana i histidina u krvi.[12]

2.4.1. Nomenklatura kaliksarena

Nakon raznih imena koje su imali kroz povijest, Gutsche je ovu skupinu spojeva odlučio nazvati prema njihovom izgledu u konformaciji stošca, koji podsjeća na grčku vazu *calix* (grč. *calix* = vaza/kalež). Imenu je dodao i sufiks aren jer u svojoj strukturi sadrže aromatske prstene, te broj u uglatim zagradama koji označuje broj fenolnih podjedinica u prstenu.[12] U ime se može dodati i prefiks odnosno ime fenolnog derivata koji je korišten kao ishodna supstanca u pripravi, na primjer *p-tert*-butilkaliks[4]aren.[6] Ovaj se sustav nomenklature danas općenito koristi i prihvaćen je od IUPAC-a.



Slika 8. Trodimenzionalni molekulski prikaz kaliksarena koji podsjeća na grčki kalež.

2.4.2. Primjena kaliksarena u teranostici

Kao što smo vidjeli, kaliksareni čine fascinantnu klasu makrocikličkih spojeva koji nalaze širok raspon bioloških primjena. Osobito posljednjih godina, mnogi su istraživači prijavili antikancerogeno djelovanje raznih derivata kaliksarena. Osim citotoksičnog učinka, kaliksareni dokazano inhibiraju migraciju i proliferaciju stanica.[14] Kao što je već rečeno, gornji i donji obod kaliksarena mogu se modificirati, pa se u strukturu kaliksarena mogu uvesti i funkcionalne skupine koje bi osigurale da pripravljeni kaliksaren bude topljiv u vodi za biomedicinske primjene. Makrociklički amfifili su vrsta unaprijed organiziranih cikličkih oligomera amfifila, koji se sastoje od više hidrofilnih ostataka na jednom rubu i više lipoofilnih ostataka na drugom rubu i pokazuju vrhunska svojstva prepoznavanja domaćin-gost. U usporedbi s drugim makrociklima, kaliksarene je lako modificirati, pružaju obilje građevnih struktura, pa ne iznenađuje što je dosad opisano više od 400 amfifila na bazi kaliksarena koji se najčešće koriste u biomedicinskim primjenama.[4]

Zahvaljujući ion-dipol interakcijama, elektrostatskim interakcijama, hidrofobnom učinku, vodikovim vezama i drugim nekovalentnim interakcijama, kaliksareni su se pokazali kao korisni domaćini složenim ionima, šećerima, aminokiselinama, proteinima, peptidima, lijekovima, hormonima i nukleinskim kiselinama.[3] Nedavno je razvijeno i nekoliko teranostičkih sustava korištenjem kaliksarena koji su se pokazali obećavajući za dijagnozu ranog stadija raka i preciznu terapiju. Kaliksareni imaju strukturne značajke prikladne i za dizajn i za razvoj novih lijekova te neka iznimna svojstva, poput jednostavne sinteze, lake modifikacije, niske toksičnosti i visoke biokompatibilnosti.[11]

U vodi topljivi derivati kaliksarena, posebno sulfonatokaliksareni, koji sadrže sulfonatne skupine na gornjem obodu, pokazali su veliki potencijal kao višenamjenski sintetski receptori koji se mogu koristiti za solubilizaciju lijekova, detoksikaciju, aktivaciju membranskog transporta peptidnih supstrata, itd.[9] Aldrich-Wright i suradnici modificirali su kaliks[4]arene kako bi dobili *p*-sulfonatokaliks[4]arene topljive u vodi te su pokazali sposobnost kompleksiranja antikancerogenih kompleksa na bazi platine. Kompleksiranje domaćin-gost učinkovito je zaštitilo lijekove od razgradnje i značajno smanjilo stopu difuzije metalnih kompleksa, održavajući tako njihovu antikancerogenu aktivnost.[3]

Coleman i suradnici sintetizirali su derivate kaliks[4]aren dihidrofosfonske kiseline i istraživali citotoksične učinke kod mnogih tipova raka kod ljudi kao što su leukemija, melanom i rak jetre. Primijećeno je da su ti spojevi posebno učinkoviti protiv stanica akutne limfoblastične leukemije.[14] Studije *in vitro* potvrdile su da su antitumorske aktivnosti lijekova značajno poboljšane ovom supramolekulskom strategijom. Osim kemolijekova, supramolekulski sustavi na bazi kaliksarena također omogućuju inkapsulaciju fotosenzibilizatora za fotodinamičku terapiju (engl. *Photodynamic therapy*, PDT).[8]

2.5. Spektrofotometrija

Ultraljubičasta-vidljiva spektroskopija (UV/Vis) jedna je od najčešćih metoda za identifikaciju i određivanje mnogih organskih i anorganskih spojeva. Omogućuje određivanje molekularnih vrsta koje apsorbiraju ultraljubičasto ili vidljivo zračenje.

Kada molekula ili ion apsorbira ultraljubičasto ili vidljivo zračenje, mijenja se konfiguracija valentnih elektrona. Što je lakše pobuditi elektrone (niži energetska razmak između HOMO i LUMO molekularnih orbitala), to je veća valna duljina svjetlosti koju molekula apsorbira.

Jedan dio zračenja koji prolazi kroz otopinu spojeva apsorbiraju molekule, dok intenzitet propuštenog zračenja mjeri spektrofotometar. Prigušenje elektromagnetskog zračenja dok prolazi kroz uzorak kvantitativno se opisuje s dva odvojena, ali povezana pojma: transmitancija i apsorbancija.

Transmitancija je definirana kao omjer intenziteta transmitiranog odnosno propuštenog (I) i upadnog zračenja (I_0):

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

Alternativna fizikalna veličina za izražavanje prigušenja elektromagnetskog zračenja je apsorbancija, A , koja se definira kao, negativan logaritam transmitancije, odnosno:

$$A = -\log T = -\log \frac{I}{I_0} = \log \frac{I_0}{I}$$

(4)

Što molekula učinkovitije apsorbira zračenje pri određenoj valnoj duljini, to će njena apsorbancija biti veća. Iz ovoga proizlazi Beer-Lambertov zakon koji kaže da je apsorbancija proporcionalna koncentraciji apsorbirajuće tvari, dok je molarni apsorpcijski koeficijent (ϵ) konstanta koja opisuje svojstvo molekule da apsorbira zračenje pri određenoj valnoj duljini. Beer-Lambertov zakon dan je jednadžbom:

$$A = \epsilon c l$$

(5)

gdje je A apsorbancija pri određenoj valnoj duljini, c je molarna koncentracija otopine spoja, l je duljina puta zračenja, a ϵ je molarni apsorpcijski koeficijent.

Beer-Lambertov zakon može se primijeniti i na otopine koje sadrže više različitih spektralno aktivnih vrsta, ukoliko među njima nema znatnijih interakcija. Ukupna apsorbancija višekomponentnog sustava tada iznosi:

$$A = l(\epsilon_1 c_1 + \epsilon_2 c_2 + \dots + \epsilon_n c_n)$$

(6)

gdje indeks 1, 2, odnosno n označava pojedinu spektralno aktivnu komponentu.

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Materijali

U istraživanju kompleksiranja kaliks[4]arena korištene su boje: rodamin B (95%, Merck), auramin O (95%, Merck) i fluorescein (95%, Kemika), te antitumorski lijek timokinon (99%, Aldrich Chem Co.). Zbog slabe topljivosti derivata kaliksarena, kao otapalo korišten je sustav

otapala acetonitril/diklormetan, pri čemu su acetonitril (Merck, Uvasol i Baker, HPLC Grade) te diklormetan (Baker, HPLC Grade i Sigma-Aldrich, 99,9%, Spectrophotometric Grade) korišteni bez dodatnog pročišćavanja.

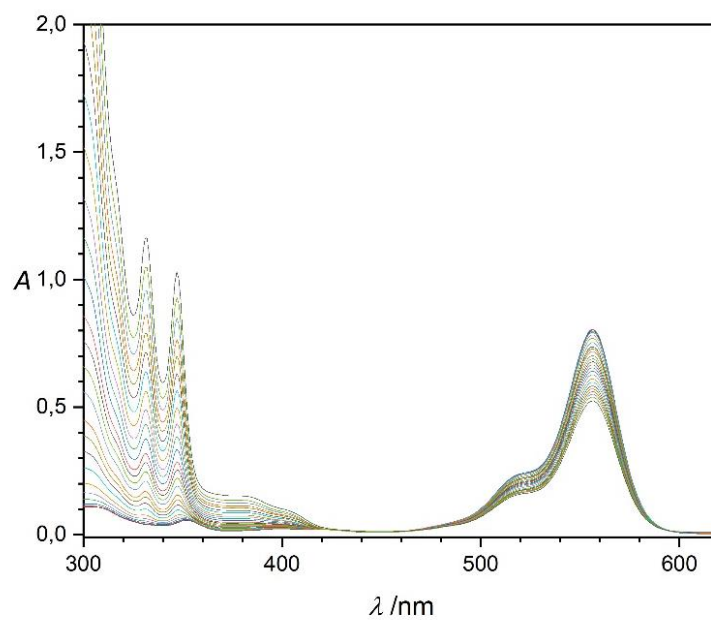
Kaliksarenski derivat **D** pripremljen je prethodno u Zavodu za biokemiju prema uputama ranije opisanim u literaturi.[15]

3.2. Spektrofotometrijske titracije

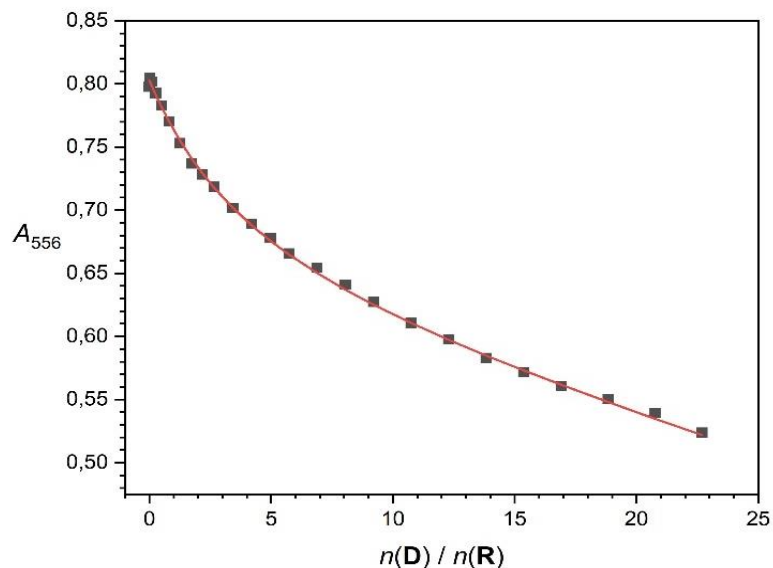
Tijekom spektrofotometrijskih titracija, provedenih pomoću dvoznačnog Cary 5000 UV-Vis-NIR spektrofotometra proizvođača Agilent, Santa Clara, USA. Otopina titranta dodavana je direktno u kvarcnu kivetu duljine optičkog puta 1 cm u kojoj se nalazila otopina analita. Spektri su snimani s korakom od 1 nm i integracijskim vremenom od 0,1 s uz korekciju osnovne linije, pri sobnoj temperaturi. Za praćenje kompleksiranja rodamina B i auramina O sa spojem **D** korištena otopina odgovarajuće boje u rasponu koncentracija od $9,19 \cdot 10^{-4}$ mol dm^{-3} do $1,19 \cdot 10^{-3}$ mol dm^{-3} , titrirana je otopinom spoja **D** čije je koncentracija u oba slučaja bila $2,83 \cdot 10^{-3}$ mol dm^{-3} . Za istraživanje kompleksiranja fluoresceina i lijeka timokinona, otopini spoja **D** koncentracije $8,97 \cdot 10^{-4}$ mol dm^{-3} , postupno je dodavana otopina fluoresceina koncentracije $1,88 \cdot 10^{-3}$ mol dm^{-3} , odnosno otopina timokinona koncentracije $1,16 \cdot 10^{-2}$ mol dm^{-3} . Dobiveni spektrofotometrijski podaci obrađeni su pomoću programa Origin Pro i HYPERQUAD.[16]

4. REZULTATI I RASPRAVA

Na Slikama 9 i 10 prikazana je spektrofotometrijska titracija otopine rodamina B otopinom spoja **D**, pri čemu je uočljiv karakteristični apsorpcijski maksimum rodamina B pri 556 nm. Dodaci otopine spoja **D** tijekom titracije uzrokovali su snižavanje apsorpcije pri toj valnoj duljini, uslijed nastanka kompleksa koji ima niži molarni apsorpcijski koeficijent pri toj valnoj duljini u odnosu na sam rodamin B. U isto vrijeme, dolazi do pojave nove apsorpcijske vrpce pri ≈ 380 nm. Utočnjavanjem eksperimentalnih podataka izračunata je konstanta stabilnosti kompleksa [**D**-rodaminB] koja je iznosila $\lg(K/\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1}) = 4,55 + 0,01$.



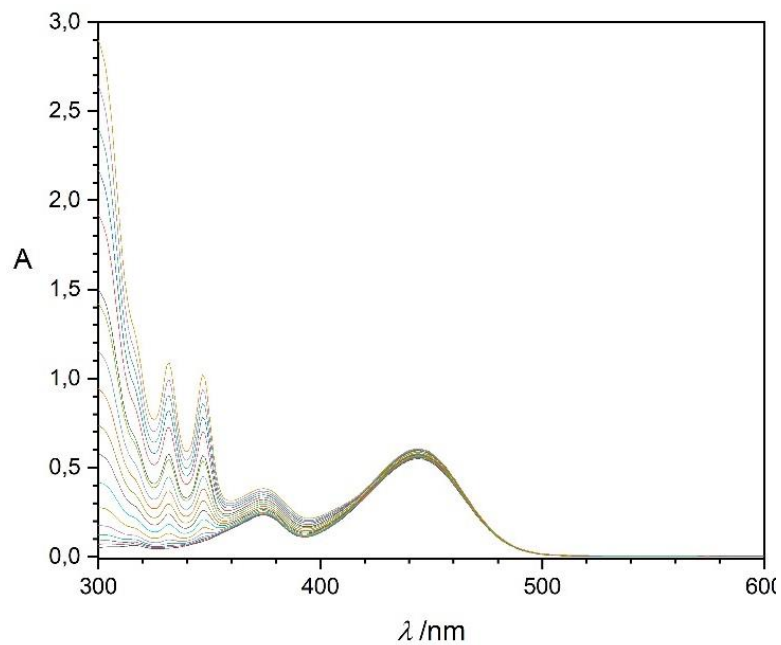
Slika 9. Spektrofotometrijska titracija rodamina B ($c_0 = 7,29 \times 10^{-6} \text{ mol dm}^{-3}$) sa spojem **D** ($c_0 = 2,83 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) u sustavu otapala acetonitril/diklormetan pri sobnoj temperaturi. Spektri su korigirani za razrjeđenje.



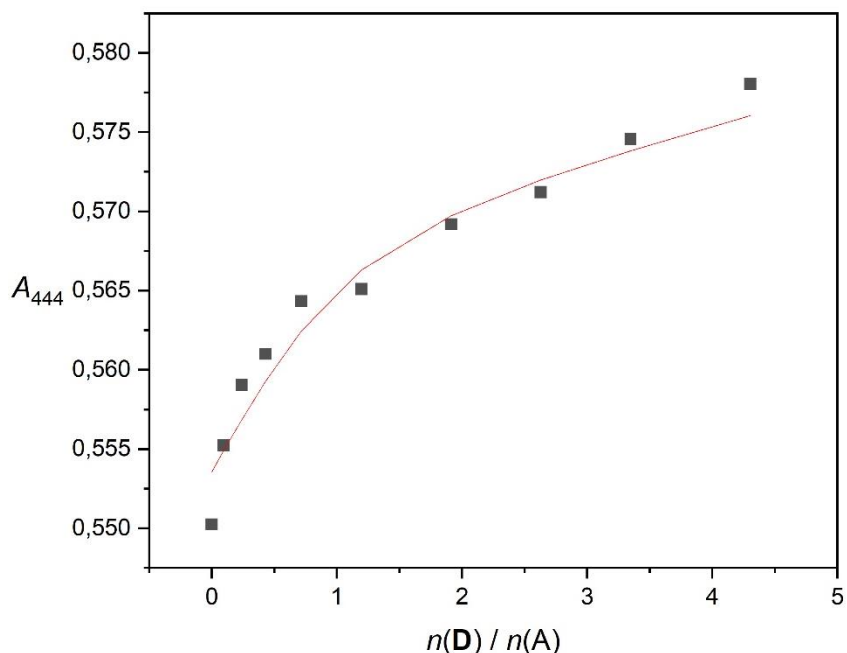
Slika 10. Ovisnost apsorbancije pri $\lambda = 556$ nm o omjeru množina rodamina B ($c_0 = 7,29 \times 10^{-6}$ mol dm $^{-3}$) i spoja **D** ($c_0 = 2,83 \times 10^{-4}$ mol dm $^{-3}$) u sustavu otapala acetonitril/diklormetan pri sobnoj temperaturi. ■ eksperimentalne vrijednosti, - izračunate vrijednosti.

Na Slikama 11 i 12 prikazana je spektrofotometrijska titracija otopine auramina O otopinom spoja **D**, pri čemu je uočljiv karakteristični apsorpcijski maksimum auramina O pri 444 nm. Dodatak otopine spoja **D** tijekom titracije, uzrokovao je blagi porast apsorbancije pri toj valnoj duljini, uslijed nastanka kompleksa koji ima nešto viši molarni apsorpcijski koeficijent pri toj valnoj duljini u odnosu na sam auramin O. Utočnjavanjem eksperimentalnih podataka izračunata je konstanta stabilnosti kompleksa [**D**-auraminO] $\lg(K/\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1}) = 5,61 + 0,05$

koja upućuje na zaključak da spoj **D** jako veže auramin O u sustavu otapala acetonitril/diklormetan.



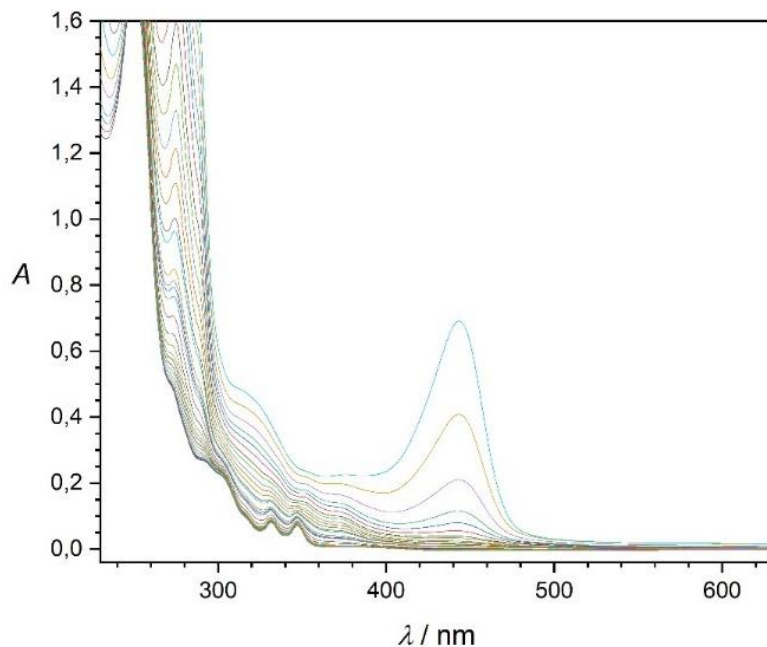
Slika 11. Spektrofotometrijska titracija auramina O ($c_0 = 1,73 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) sa spojem **D** ($c_0 = 2,83 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ u sustavu otapala acetonitril/diklormetan pri sobnoj temperaturi. Spektri su korigirani za razrjeđenje.



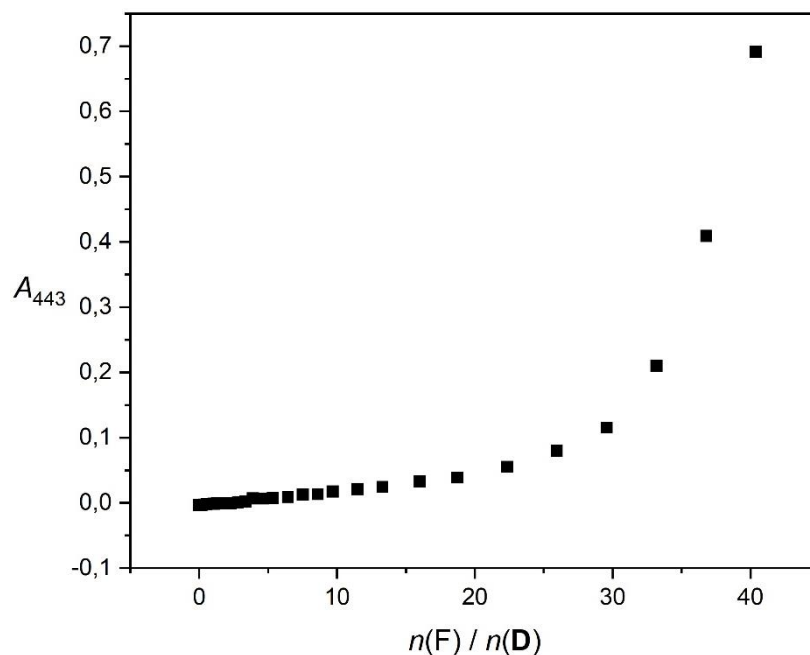
Slika 12. Ovisnost apsorbancije pri $\lambda = 444$ nm o omjeru množina auramina **O** ($c_0 = 1,73 \times 10^{-5}$ mol dm $^{-3}$) i spoja **D** ($c_0 = 2,83 \times 10^{-4}$ mol dm $^{-3}$) u sustavu otapala acetonitril/diklormetan pri sobnoj temperaturi. ■ eksperimentalne vrijednosti, - izračunate vrijednosti.

Na Slici 13 prikazana je spektrofotometrijska titracija otopine spoja **D** s otopinom fluoresceina, pri čemu su vidljiva dva karakteristična apsorpcijska maksimuma spoja **D** pri 347 nm i 332 nm. Dodatak fluoresceina uzrokovao je porast apsorbancije na svim valnim duljinama popraćen pojavom intenzivne apsorpcijske vrpce pri 443 nm koja odgovara apsorbanciji slobodnog fluoresceina. Oblik titrationske krivulje (Slika 14) pri 443 nm upućuje na zaključak da tijekom titracije dolazi do nastanka kompleksa. Naime, na početku titracije, dodatak fluoresceina ne uzrokuje (odnosno uzrokuje vrlo mali) porast apsorbancije pri valnoj duljini na kojoj sam fluorescein apsorbira, dok ligand **D** pri toj valnoj duljini ne apsorbira. To znači da nastaje kompleks između ove dvije vrste koji također ne apsorbira pri 443 nm. Međutim, daljnim dodatkom fluoresceina, dio alikvota koji se doda otopini spoja **D** veže se u kompleks, dok dio ostaje slobodan u otopini. Što je prisutni kaliksaren zasićeniji fluoresceinom (drugim riječima što je veća ukupna dodana količina fluoresceina), udio slobodnog oblika boje u otopini bit će veći, što se očituje kao porast vrijednosti apsorbancije pri 443 nm.

Iako na temelju spektrofotometrijskih podataka nije bilo moguće spektrofotometrijski odrediti konstantu stabilnosti kompleksa, ona se može procijeniti. Naime, uspoređujući titracijsku krivulju s onom za rodamin B u istim eksperimentalnim uvjetima, vidljivo je da je za postizanje ravnoteže bilo potrebno dodati znatno više alikvota titranta, pa je razumno pretpostaviti da će vrijednost konstante stabilnosti ovog kompleksa biti manja od odgovarajuće za rodamin B, odnosno $\lg(K/\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1}) < 4$.

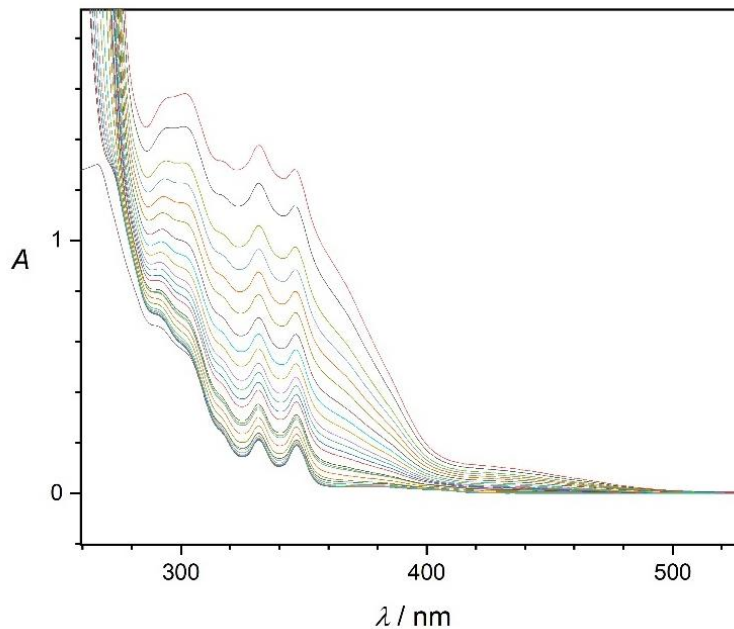


Slika 13. Spektrofotometrijska titracija spoja **D** ($c_0 = 1,96 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) s fluoresceinom ($c_0 = 1,88 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u sustavu otapala acetonitril/diklormetan pri sobnoj temperaturi. Spektri su korigirani za razrjeđenje.

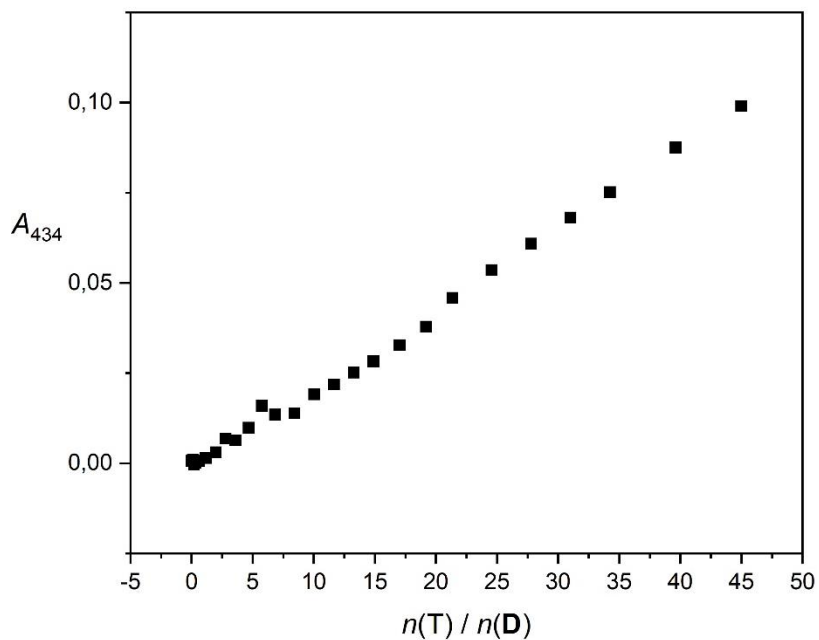


Slika 14. Ovisnost apsorbancije pri $\lambda = 443$ nm o omjeru množina dodanog fluoresceina ($c_0 = 1,88 \times 10^{-5}$ mol dm⁻³) i spoja **D** ($c_0 = 1,96 \times 10^{-5}$ mol dm⁻³) u sustavu otapala acetonitril/diklormetan pri sobnoj temperaturi. ■ eksperimentalne vrijednosti.

Na Slici 15 prikazana je spektrofotometrijska titracija spoja **D** s timokinonom. I na ovoj se slici može uočiti karakteristična apsorpcija spoja **D** s maksimumima pri 332 nm i 347 nm. Dodatak timokinona uzrokovao je porast apsorbancije u cijelom promatranom spektralnom području. Međutim, kao što je vidljivo iz Slike 16, za razliku od prethodnih titracija, u ovom slučaju je rast apsorbancije bio linearan pri svim valnim duljinama. To upućuje na zaključak da u korištenim eksperimentalnim uvjetima ne dolazi do nastanka kompleksa spoja **D** i timokinona.



Slika 15. Spektrofotometrijska titracija spoja **D** ($c_0 = 1,96 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) s timokinonom ($c_0 = 1,16 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) u sustavu otapala acetonitril/diklormetan pri sobnoj temperaturi. Spektri su korigirani za razrjeđenje.



Slika 16. Ovisnost apsorbancije pri $\lambda = 434 \text{ nm}$ o omjeru množina dodanog timokinona ($c_0 = 1,16 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) i spoja **D** ($c_0 = 1,96 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) u sustavu otapala acetonitril/diklormetan pri sobnoj temperaturi. ■ eksperimentalne vrijednosti.

U Tablici 1 uspoređene su vrijednosti konstanti stabilnosti odgovarajućih kompleksa dobivene opisanim spektrofotometrijskim titracijama.

Tablica 1. Usporedba konstanti stabilnosti nastalih kompleksa.

| KOMPLEKS | KONSTANTA STABILNOSTI $\lg(K/\text{dm}^3 \text{mol}^{-1})$ |
|-----------------|---|
| [D-rodaminB] | 4,55 + 0,01 |
| [D-auraminO] | 5,61 + 0,05 |
| [D-fluorescein] | < 4 |
| [D-timokinon] | ne dolazi do kompleksiranja |

Generalno se može reći da spoj **D** relativno dobro veže istraživane boje, što je i očekivano budući da fenantridinski supstituenti na svom donjem obodu, koji čini vezno mjesto imaju planarnu strukturu i konjugirani aromatski sustav slične veličine kao i istraživane boje (Slike 1- 5). Njihova strukturna komplementarnost omogućuje stvaranje π - π interakcija kojima su onda kompleksi stabilizirani. Dodatno, istraživane boje sadrže funkcionalne skupine koje bi mogle dodatno stabilizirati komplekse tvorbom vodikovih veza, bilo s fenantridinskim dušikovim atomom, bilo s metoksidnim kisikovim atomom na donjem obodu kaliksarena **D**. Iz tablice se može iščitati i da od istraživanih boja spoj **D** tvori najstabilniji kompleks s auraminom O, dok najmanji afinitet pokazuje prema fluoresceinu. Razlog tome je struktura auramina O kojoj najviše pogoduje vezanje sa spojem **D** budući da dva vodikova atoma na dušiku auramina O (Slika 2) mogu tvoriti vodikovu vezu s fenantridinskim dušikom spoja **D**, čime se postiže dodatna stabilnost supramolekule u odnosu na druge dvije boje koje nemaju mogućnost takve stabilizacije. Konstanta stabilnosti kompleksa [D-fluorescein] za koju je procijenjeno da je manja od one kompleksa spoja **D** s auraminom O, može se objasniti stabilizacijom slobodnog fluoresceina kroz tautomerizaciju, što onda pomiče ravnotežu reakcije kompleksiranja prema reaktantima, odnosno rezultira nižom vrijednosti konstante stabilnosti kompleksa. S timokinonom nije došlo do nastanka spoja zbog steričkih smetnji koje predstavljaju dvije metilne skupine koje izlaze iz ravnine aromatskog sustava čime onemogućuju prilazak fenantridinskim podjedinicama spoja **D** kako bi se uspostavile

stabilizirajuće interakcije. Nadalje, timokinon u svojoj strukturi sadrži samo jedan benzenski prsten, a suma ovih karakteristika rezultira izostankom kompleksiranja sa spojem **D**.

5. ZAKLJUČAK

Ispitana su kompleksacijska svojstva metoksidnog fenantridinskog derivata kaliks[4]arena s rodaminom B, auraminom O, fluoresceinom te lijekom timokinonom. Budući da je istraživani spoj **D** slabo topljiv u acetonitrilu, njegov kompleksacijski afinitet prema navedenim gostima istraživani je u sustavu otapala acetonitril/diklormetan.

Konstante stabilnosti nastalih kompleksa određene su spektrofotometrijskim titracijama, a iznosile su: $\lg(K/\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1}) = 4,55 + 0,01$ za kompleks [**D**-rodaminB] te za [**D**-auraminO] $\lg(K/\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1}) = 5,61 + 0,05$. Za kompleks [**D**-fluorescein] vrijednost konstante stabilnosti je procijenjena, dok s timokinonom nije uopće došlo do kompleksiranja.

Vrijednosti dobivenih konstanti stabilnosti ukazuju na dobro vezanje istraživanog derivata kaliksarena s bojama. Naime, receptorska šupljina spoja **D**, koju čine fenantridinske podjedinice, komplementarna je planarnoj strukturi ispitivanih boja. Međutim, s timokinonom nije došlo do vezivanja. Vrijednosti konstanti stabilnosti upućuju na to da spoj **D** veže boje tvoreći relativno stabilne komplekse, ali to vezanje ipak nije prejako što je jedan od zahtjeva teranostike. Kako vodikove veze sudjeluju u stabilizaciji nastalih kompleksa, za očekivati je da bi promjena u kiselosti otopine mogla dovesti do dekompleksiranja odnosno otpuštanja gosta iz kompleksa u otopinu. To znači da bi u području neutralnog pH, kakav je u zdravim tkivima, kompleksi bili stabilni. Međutim, u tumorskim tkivima, koja imaju niži pH, došlo do protoniranja fenantridinskog dušika (odnosno kompeticije protona s molekulom gostom za to vezno mjesto) čime bi se kompleks destabilizirao i ciljano bi se otpustio na bolesna tkiva.

Dakle, razumno je pretpostaviti da bi, ukoliko bi se uspješno sintetizirao, analog pripremljenog kaliksarena, koji je topljiv u vodi, mogao imati velik potencijal za primjenu u teranostici. To bi se moglo postići na način da se, fenantridinske podjedinice na donjem

obodu, upare s polarnim skupinama na gornjem obodu koje bi osigurale topljivost takvog derivata u vodi, a da pritom minimalno utječu na njegova kompleksacijska svojstva, a dobiveni bi derivat kaliksarena zasigurno bio od velikog interesa kao teranostički receptor.

6. LITERATURA

1. Steed Johnathan W, Atwood Jerry L. *Supramolecular Chemistry 2nd edition*, 2009, 2–41.
2. Sermek N. *Domaćin-gost kompleksi*, Završni rad, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek, 2019.
3. Yu G, Chen X. *Host–guest chemistry in supramolecular theranostics*, *Theranostics* 9, 2019, 3041–3074.
4. Cvetnić M. *Termodinamika kompleksiranja alkalijskih kationa s amidnim derivatom kaliks[4]arena*, Diplomski rad, Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb, 2018.
5. Franov S-M. *Spremnici molekula-prostori budućnosti*, Završni rad, Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb, 2019.
6. Bakić M. T. *Sinteza derivata kaliks[4]arena i istraživanje njihova kompleksiranja alkalijskih kationa*, Disertacija, Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb, 2015.
7. Jeelani S, Jagat Reddy R, Maheswaran T, Asokan G, Dany A, Anand B. *Theranostics: A treasured tailor for tomorrow*, *J Pharm Bioallied Sci*, 2014, 6-8.
8. Yu G, Jiang M, Huang F, Chen X. *Supramolecular coordination complexes as diagnostic and therapeutic agents*, *Current Opinion in Chemical Biology* 61, 2021, 19–31.
9. Cheng H B, Zhang Y M, Liu Y, Yoon J. *Turn-On Supramolecular Host-Guest Nanosystems as Theranostics for Cancer*, *Chem* 5, 2019, 553–574.
10. Gutsche C. D. *Calixarenes: an introduction*, 2nd edition, RSC Pub, Cambridge, 2008.

11. Otković E. *Studij interakcija kationskih kaliksarena s nukleotidima, DNA i RNA*, Diplomski rad, Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb, 2021.
12. Pan Y C, Hu X Y, Guo D S. *Biomedical Applications of Calixarenes: State of the Art and Perspectives*. *Angewandte Chemie - International Edition* 60, 2021, 2768–2794.
13. Usenik A. *Termodinamika kompleksiranja kationa zemnoalkalijskih metala s fluorescentnim fenantridinskim derivatom kaliks[4]arena*, Diplomski rad, Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb, 2019.
14. Isik A, Oguz M, Kocak A, Yilmaz M. *Calixarenes: recent progress in supramolecular chemistry for application in cancer therapy*, *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* 102, 2022, 439–449.
15. Bakić M T, Jadreško D, Hrenar T, Horvat G, Požar J, Galić N, Sokol V, Tomaš R, Alihodžić S, Žinić M, Frkanec L, Tomišić V. *Fluorescent phenanthridine-based calix[4]arene derivatives: synthesis and thermodynamic and computational studies of their complexation with alkali-metal cations*, *RSC Adv* 2015, 5, 23900–23914.
16. Gans P, Ssabatini A, Vacca A. *Investigation of equilibria in solution. Determination of equilibrium constants with the HYPERQUAD suite of programs*, *Talanta* 1996, 43, 1739–1753.