



TALLINNA TEHNIKAÜLIKOOL  
INSENERITEADUSKOND  
Virumaa kolledž

**4-Sulfokaliks[4]areeni sidestumistugevuse määramine  
erinevate orgaaniliste asendajatega  
ammooniumkloriididega**

**Determining binding strengths between 4-sulfocalix[4]arene  
and ammonium chlorides with varying organic substituents**

KEEMIASTEHNOLÓGIA ÕPPEKAVA LÕPUTÖÖ

Üliõpilane: Hanna Haramaa

Üliõpilaskood: 207688EDKR

Juhendaja: Jasper Adamson, Tallinna  
Tehnikaülikool, Inseneriteaduskond,  
Virumaa kolledž, vanemlektor

## **AUTORIDEKLARATSIOON**

Olen koostanud lõputöö iseseisvalt.

Lõputöö alusel ei ole varem kutse- või teaduskraadi või inseneridiplomit taotletud. Kõik töö koostamisel kasutatud teiste autorite tööd, olulised seisukohad, kirjandusallikatest ja mujalt pärinevad andmed on viidatud.

“20” mai 2024.

Autor: Hanna Haramaa

/ allkiri /

Töö vastab rakenduskõrgharidusõppe lõputööle/magistritööle esitatud nõuetele

“20” mai 2024.

Juhendaja: Jasper Adamson

/ allkiri /

Kaitsmisele lubatud

“3” juuni 2024.

Kaitsmiskomisjoni esimees: Antonina Zguro

/ nimi ja allkiri /

# **LIHTLITSENTS LÕPUTÖÖ ÜLDSUSELE KÄTTESAADAVAKS TEGEMISEKS JA REPRODUTSEERIMISEKS**

Mina Hanna Haramaa (sünnikuupäev: 30.05.2000)

1. Annan Tallinna Tehnikaülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose „4-Sulfokaliks[4]areeni sidestumistugevuse määramine erinevate orgaaniliste asendajatega ammooniumkloriididega“, mille juhendaja on Jasper Adamson,
  - 1.1. reprodutseerimiseks säilitamise ja elektroonilise avaldamise eesmärgil, sealhulgas Tallinna Tehnikaülikooli raamatukogu digikogusse lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;
  - 1.2. üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tallinna Tehnikaülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas Tallinna Tehnikaülikooli raamatukogu digikogu kaudu kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.
2. Olen teadlik, et punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
3. Kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta kolmandate isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest ja teistest õigusaktidest tulenevaid õigusi.

# TalTech Inseneriteaduskond Virumaa kolledž

## LÕPUTÖÖ ÜLESANNE

**Üliõpilane:** Hanna Haramaa, 207688EDKR

Õppekava, peeriala: EDKR16/17 - Keemiatehnoloogia

Juhendaja(d): Jasper Adamson, vanemlektor, jaadam@taltech.ee

### Lõputöö teema:

(eesti keeles) 4-Sulfokaliks[4]areeni sidestumistugevuse määramine erinevate orgaaniliste asendajatega ammooniumkloriididega

(inglise keeles) Determining binding strengths between 4-sulfocalix[4]arene and ammonium chlorides with varying organic substituents

Lõputöö põhieesmärgid:

1. Läbi viia 10-15 ammooniumkloriidi komplekseerumistugevuse määramiseks 4-sulfokaliks[4]areeni makrotsükliga tiitrimiskatsed
2. Lähendada andmete analüüsist saadud keemiliste nihete väärtused tiitrimiskõveratele, et määrata sidestumiskonstantite tugevused
3. Hinnata asendajate struktuuri mõju sidestumiskonstantite tugevusele

### Lõputöö etapid ja ajakava:

Nr	Ülesande kirjeldus	Tähtaeg
1.	Kirjanduse ülevaate koostamine	29.02.2024
2.	Tiitrimiskatsete läbi viimine ja andmete analüüs	20.04.2024
3.	Andmete võrdlus	06.05.2024

**Töö keel:** eesti keel      **Lõputöö esitamise tähtaeg:** “20” mai 2024a

**Üliõpilane:** Hanna Haramaa      “20” mai 2024a  
/allkiri/

**Juhendaja:** Jasper Adamson      “20” mai 2024a  
/allkiri/

**Programmijuht:** Antonina Zguro      “20” mai 2024a  
/allkiri/

# SISUKORD

<b>EESSÕNA</b> .....	9
<b>SISSEJUHATUS</b> .....	10
<b>1. KIRJANDUSE ÜLEVAADE</b> .....	12
<b>1.1. Uute makrotsükli süntees ja kaliksareenid</b> .....	12
<b>1.2. Supramolekulaarne sidestumine</b> .....	13
<b>1.3. Kaliksareenide mittekovalentsed interaktsioonid</b> .....	15
<b>1.4. Mittekovalentsete interaktsioonide tugevuse määramise meetodid</b> ....	18
<b>1.5. Tuumamagnetresonantsspektroskoopia</b> .....	20
<b>1.5.1 Tuumamagnetresonantsspektroskoopia supramolekulaarsetes süsteemides</b> .....	22
<b>2. EKSPERIMENTAALOSA</b> .....	23
<b>3. TULEMUSED</b> .....	27
<b>3.1 Tulemuste analüüs</b> .....	28
<b>KOKKUVÕTE</b> .....	36
<b>SUMMARY</b> .....	37
<b>KASUTATUD KIRJANDUS</b> .....	39
<b>LISAD</b> .....	49
<b>LISA 1 "KÜLALISE" 2 MESTRENOVA SPEKTRID</b> .....	49
<b>LISA 2 "KÜLALISE" 2 BINDFIT GRAAFIK (2:1) SIDESTUMINE</b> .....	50
<b>LISA 3 "KÜLALISE" 2 BINDFIT GRAAFIK (1:1) SIDESTUMINE</b> .....	51
<b>LISA 4 "KÜLALISE" 2 BINDFIT GRAAFIK (1:2) SIDESTUMINE</b> .....	52
<b>LISA 5 "KÜLALISE" 3 MESTRENOVA SPEKTRID</b> .....	53
<b>LISA 6 "KÜLALISE" 3 BINDFIT GRAAFIK (2:1) SIDESTUMINE</b> .....	54
<b>LISA 7 "KÜLALISE" 3 BINDFIT GRAAFIK (1:1) SIDESTUMINE</b> .....	55
<b>LISA 8 "KÜLALISE" 3 BINDFIT GRAAFIK (1:2) SIDESTUMINE</b> .....	56
<b>LISA 9 "KÜLALISE" 4 MESTRENOVA SPEKTRID</b> .....	57
<b>LISA 10 "KÜLALISE" 4 BINDFIT GRAAFIK (2:1) SIDESTUMINE</b> .....	58
<b>LISA 11 "KÜLALISE" 4 BINDFIT GRAAFIK (1:2) SIDESTUMINE</b> .....	59

<b>LISA 12 "KÜLALISE" 4 BINDFIT GRAAFIK (1:1) SIDESTUMINE .....</b>	<b>60</b>
<b>LISA 13 "KÜLALISE" 5 MESTRENOVA SPEKTRID .....</b>	<b>61</b>
<b>LISA 14 "KÜLALISE" 5 BINDFIT GRAAFIK (2:1) SIDESTUMINE .....</b>	<b>62</b>
<b>LISA 15 "KÜLALISE" 5 BINDFIT GRAAFIK (1:2) SIDESTUMINE .....</b>	<b>63</b>
<b>LISA 16 "KÜLALISE" 5 BINDFIT GRAAFIK (1:1) SIDESTUMINE .....</b>	<b>64</b>
<b>LISA 17 "KÜLALISE" 6 MESTRENOVA SPEKTRID .....</b>	<b>65</b>
<b>LISA 18 "KÜLALISE" 6 BINDFIT GRAAFIK (1:2) SIDESTUMINE .....</b>	<b>66</b>
<b>LISA 19 "KÜLALISE" 6 BINDFIT GRAAFIK (2:1) SIDESTUMINE .....</b>	<b>67</b>
<b>LISA 20 "KÜLALISE" 6 BINDFIT GRAAFIK (1:1) SIDESTUMINE .....</b>	<b>68</b>
<b>LISA 21 "KÜLALISE" 7 MESTRENOVA SPEKTRID .....</b>	<b>69</b>
<b>LISA 22 "KÜLALISE" 7 BINDFIT GRAAFIK (1:2) SIDESTUMINE .....</b>	<b>70</b>
<b>LISA 23 "KÜLALISE" 7 BINDFIT GRAAFIK (2:1) SIDESTUMINE .....</b>	<b>71</b>
<b>LISA 24 "KÜLALISE" 7 BINDFIT GRAAFIK (1:1) SIDESTUMINE .....</b>	<b>72</b>
<b>LISA 25 "KÜLALISE" 8 MESTRENOVA SPEKTRID .....</b>	<b>73</b>
<b>LISA 26 "KÜLALISE" 8 BINDFIT GRAAFIK (1:1) SIDESTUMINE .....</b>	<b>74</b>
<b>LISA 27 "KÜLALISE" 8 BINDFIT GRAAFIK (2:1) SIDESTUMINE .....</b>	<b>75</b>
<b>LISA 28 "KÜLALISE" 9 BINDFIT GRAAFIK (1:1) SIDESTUMINE .....</b>	<b>76</b>
<b>LISA 29 "KÜLALISE" 9 BINDFIT GRAAFIK (2:1) SIDESTUMINE .....</b>	<b>77</b>
<b>LISA 30 "KÜLALISE" 10 MESTRENOVA SPEKTRID .....</b>	<b>78</b>
<b>LISA 31 "KÜLALISE" 10 BINDFIT GRAAFIK (1:1) SIDESTUMINE .....</b>	<b>79</b>
<b>LISA 32 "KÜLALISE" 10 BINDFIT GRAAFIK (1:2) SIDESTUMINE .....</b>	<b>80</b>
<b>LISA 33 "KÜLALISE" 10 BINDFIT GRAAFIK (2:1) SIDESTUMINE .....</b>	<b>81</b>
<b>LISA 34 "KÜLALISE" 11 MESTRENOVA SPEKTRID .....</b>	<b>82</b>
<b>LISA 35 "KÜLALISE" 11 BINDFIT GRAAFIK (1:2) SIDESTUMINE .....</b>	<b>83</b>
<b>LISA 36 "KÜLALISE" 11 BINDFIT GRAAFIK (1:1) SIDESTUMINE .....</b>	<b>84</b>
<b>LISA 37 "KÜLALISE" 11 BINDFIT GRAAFIK (2:1) SIDESTUMINE .....</b>	<b>85</b>
<b>LISA 38 "KÜLALISE" 12 MESTRENOVA SPEKTRID .....</b>	<b>86</b>
<b>LISA 39 "KÜLALISE" 12 BINDFIT GRAAFIK (1:2) SIDESTUMINE .....</b>	<b>87</b>
<b>LISA 40 "KÜLALISE" 12 BINDFIT GRAAFIK (1:1) SIDESTUMINE .....</b>	<b>88</b>
<b>LISA 41 "KÜLALISE" 12 BINDFIT GRAAFIK (2:1) SIDESTUMINE .....</b>	<b>89</b>

<b>LISA 42 "KÜLALISE" 13 MESTRENOVA SPEKTRID .....</b>	<b>90</b>
--	-----------

## LÜHENDITE JA TÄHISTE LOETELU

DOSY - difusioonijärjestatud spektroskoopia (inglise keeles: diffusion ordered spectroscopy)

FID - vaba induktsiooni lagunemine (inglise keeles: free induction decay)

ESI - elektronsprei-ionisatsioon

H - "võõrustaja" (inglise keeles: host)

$h$  - Plancki konstant

HG (kompleks) - "võõrustaja-külaline" kompleks (inglise keeles: "host-guest" complex)

G - "külaline" (inglise keeles: guest)

$K_a$  - assotsiatsioonikonstant

MALDI - maatriksi abil laserdesorptsioon ionisatsioon

MRT - magnetresonantstomograafia

TMR - tuumamagnetresonants

UV (-signaal) - ultraviolett kiirgus

vdW - van der Waalsi jõud

$\alpha$  - spinn oleku energia

$B_0$  - rakendatud magnetvälja tugevus

$\beta$  - spinn oleku energia

$\delta$  - (ühendi keemiline) nihkeresonants

$\Delta\delta$  - komponendi resonantsi muutus

$\Delta E$  - tähistab spinn-olekute vahelist energiaerinevust, mis on proportsionaalne rakendatud magnetvälja tugevusega



## **EESSÕNA**

Lõputöö teema on valitud autori poolt koos Tallinna Tehnikaülikooli Inseneriteaduskonna Virumaa kolledži vanemlektori Jasper Adamsoniga. Praktika toimus autoril ettevõttes Keemilise ja Bioloogilise Füüsika Instituut (KBFI).

Kõik töö käigus tehtud katsed toimusid samas ettevõttes ning katsed viidi läbi vanemlektori Jasper Adamsoni juhendamisel.

Lõputöö autor soovib tänada oma juhendajat Jasper Adamsoni ja Tallinna Tehnikaülikooli Inseneriteaduskonna Virumaa kolledži keemiatehnoloogia õppekava programmijuhti Antonina Zgurod, kes aitasid ja olid toeks lõputöö kirjutamise ajal, vastates küsimustele ja hoides autoriga ühendust kogu töö kirjutamise aja jooksul.

## SISSEJUHATUS

Tuumamagnetresonants (TMR) on spektroskoopia meetod, millel on laialdased rakendused loodusteadustes, tööstuses ja meditsiinis. [1] Spektroskoopia uurib absorptsiooni ehk kiirgust ja selle vastastikmõju ainega ehk siis kiirgust, mis kannab aine kohta infot. [2] TMR-i puhul kasutatakse suurt magnetit, tihti on see ülijuht magnet, et uurida aatomituumade spinne raadiosageduslainete ehk elektromagnetilise kiirguse abil, mis võimaldab jälgida tuumaenergia tasemete vahelisi üleminekuid ehk resonantsi. [3] [4] [5] [6] Resonants tähendab kahe sarnase sageduse omavahel sobitamist [7] ning kui asetada tuumad neile omasesse energiavälja siis resoneerimisel need neelavad energiat. Erinevatel sagedusetel resoneerivad molekulis erinevad aatomid ja vastavalt nende tuumad, seega saab väga täpselt uurida molekulide struktuuri. TMR avastati 1946. aastal ja on kasutatud paljudes erinevates uuringutes ning sellele teadus- ja uurimisvaldkonnale on antud 6 Nobeli preemiat. [3] [4] [5] [6]

Aatomituumade spinn ja resonantsenergia sõltub nende magnetilistest omadustest. Selle juures on tähtis, et lokaalse elektroonilise keskkonna tõttu võivad tuumad erinevates magnetväljades sattuda varjestusse, mis mõjutab nende energiatasemeid. TMR-spektrid peegeldavad molekulide struktuuri ja keemilist keskkonda vastavalt detekteeritud keemilistele nihetele. Viimased on otseses seoses molekulis paiknevate tuumade resonantsisagedustega. [3] [4] [5] [6] Vastavalt resonantsisagedusele ja selle muutumisele TMR spektris, on võimalik määrata "võõrustaja-külaline" komplekside sidestumistugevust. Kui suuremad muutused tekivad väikeste kontsentratsioonide muutuste tõttu, on sidestumine "võõrustaja" ja "kylalise" vahel tugev, ning ka vastupidi. Tiitrimisel ehk erineval kontsentratsioonil mõõtmised võimaldavad kindlaks määrata "võõrustaja" ja "kylalise" vahelise sidestuskonstanti suuruse. [8] [9]

Selle töö eesmärk oli uurida makrotsükleid ja nende sidestumist "kylalismolekulidega". Makrotsükkel ehk "võõrustaja", mida selles töös kasutasime oli 4-sulfokaliiks[4]areen ja uuritavad "kylalismolekulid", mis võimaldavad tekitada makrotsükliga funktsionaalseid komplekse, olid erinevate orgaaniliste asendajarühmadega ammooniumisoolad.

Kaliiksareen on makrotsükkel (või tsükiline oligomeer), ehk makrotsükliiliste orgaaniliste ühendite klassi kuuluv ühend, millel on tassi või pokaali kuju. Mõiste "calixarene" on tuletatud kreekakeelsest sõnast "calix" või "chalice", mis tähendab tassi või pokaali ning inglisekeelsest sõnast "arene", mis viitab aromaatsel struktuurile. Neid ühendeid iseloomustab tsükiline struktuur, mille moodustavad tavaliselt tassi laias servas olevad fenoolsed üksused ja need võivad sisaldada ka muid funktsionaalseid rühmi. [10] [11]

Selles töös kasutatud kaliiksareenis paiknevatel fenoolsetel rühmadel olid sisse viidud sulforühmadega asendajad, mille happelised prootonid sai asendada naatriumi katioonidega. Tekkinud anioonsed sulfaadid lahustusid metanoolis ja töö eesmärgiks oli

uurida selliselt asendatud kaliksareenide sidestumisomadusi, et neid arendada ravimite või sensor- ja filtermaterjalidena.

Fenoolsed rühmad on üks rohkeim uuritud fütokemikaale ning need esinevad peamiselt taimedes. [12] Kaliksareenidel on hüdrofoobsed õõnsused, mis mahutavad väiksemaid molekule või ioone. Seega neid saab kasutada "võõrustaja-külalise" keemias, kuna nad võtavad vastu külalismolekule, moodustades nendega komplekse. [10] [11] [13] Selliste "võõrustaja-külaline" komplekside teke võimaldabki makrotsükleid rakendada eelnimetatud eesmärkidel.

Töös uuriti kokku 12 "külalise" sidestumist sulfo-asendatud kaliksareenidega ning 8 "külalise" puhul oli võimalik määrata sidestuskonstantite tugevus vastavalt 2:1 või 1:1 mudelile, kus üks "külaline" sidestub kahe või ühe makrotsükliga. Võrdlus teiste "külalismolekulidega" võimaldaks selles töös kasutatud "külaliste" kogumi täiendamisel ennustada ravimitööstuses otstarvet omavate "külalismolekulide" sidestumise tugevust.

Võtmesõnad: makrotsükkel, kaliksareen, tuumamagnetresonantsspektroskoopia, supramolekulaarne keemia, diplomitöö.

# 1. KIRJANDUSE ÜLEVAADE

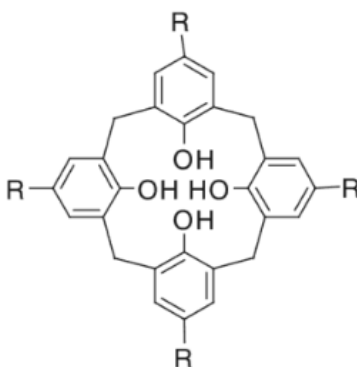
## 1.1. Uute makrotsükliite süntees ja kaliksareenid

Supramolekulaarse keemia üks põhiline eesmärk on kogu aeg olnud uute makrotsükliite süntees. [14] [15] Makrotsükliidid koosnevad vähemalt ühest suurest tsüklist, mis koosneb 12 või rohkemast aatomist. [16] [17] [18] Kõige tuntumate makrotsükliitide molekulide hulka kuuluvad näiteks krooneetrid [19] ja tsüklodekstriinid [20] ning hüdroksübenseenist saadud makrotsükliidid nagu kaliksareenid [21] ja resortsiinareenid [22]. Suurenev huvi makrotsükliite vastu tuleneb nende võimest olla mudelsüsteemideks mitmesuguste mittekovalentsete interaktsioonide, iseenesliku organiseerumise ja komplekseerumise uurimisel. [23] [24] [25] Selliselt võivad makrotsükliidid leida rakendust paljudes kasutusvaldkondades.

Funktsionaliseeritud või derivatiseeritud makrotsükliidid, kuhu sisse on viidud asendajad, toimivad ka platvormidena keerukamatele (supra)molekulaarsetele struktuuridele ning leiavad rakendust nanotorude [26], sensorite [27] ja supramolekulaarsete katete [28] koostises ning ka paljudes muudes kasulikes materjalides [29] [30].

### Kaliksareenide ülevaade: süntees ja rakendused

Kaliksareenid (joonis 1.1) on metatsüklofaanid, mida tavaliselt kasutatakse keerukamate ühendite loomiseks ja teiste molekulide komplekseerimiseks "võõrustajatena". [31] [32] Nende nimetus tuleneb kreeka keelsest sõnast "calix", mis tähendab "vaas", ning inglise keelsest sõnast "arene", mis viitab arüülrühmadele kaliksareeni struktuuris. [10] [11]



**Joonis 1.1 Kaliksareeni struktuur** [33]

Kaliksareenid on olnud olulise uurimisvaldkonna osaks üle sajandi. 20. sajandi alguses alanud sünteesi ja struktuuri uurimise perioodid viisid suure huvi tekkeni, mida Gutche olulised sünteesimeetodid veelgi hoogustasid. Nende ühendite laialdane kättesaadavus ja rakenduslik kasutamine tööstuslikes ja akadeemilistes valdkondades on suurendanud huvi nende vastu. Lisaks nende lihtsale sünteesile teeb neid atraktiivseks ka omadused

nagu selgelt määratletud õõnsus, lihtne modifitseerimine ja peaaegu lõputu erinevate perekonnaliikmete valik. Mõiste "perekonnaliikmed" hõlmab laia valikut kaliksareeni suurusi ehk fenooltsüklite arvu ja ka teisi struktuuriliselt seotud molekulide klasside, nagu asa-, oksa- ja tiakaliksareenid, kirjeldamist. Samuti tuleks mainida resortsinareene ja sarnaseid ühendeid. Igas perekonnas on võimalikud erinevad konformatsioonid, mis lisavad veelgi keerukust ja mitmekesisust. [34]

Aastal 1941 esitlesid Zinke ja Ziegler esmakordselt kaliksareenide sünteesi kaheetapilise meetodi abil, kus p-tert-butüülfenooli ja formaldehüüdi kasutati lähteainetena. [35] Selle sünteesi produkti struktuur määrati 1944. aastal. [36] Edaspidi täiustasid erinevad uurimisrühmad, näiteks Hayes ja Hunter, kaliksareenide sünteesi. [37] Uued sünteesimeetodid erinevate kaliksareenide jaoks on välja töötanud Gutche [38], Kämmereri [39], Jabini [40], Hofi [41], Lampre [42], Torrent-Burguesi [43] ja Markowitzi [44] rühmad.

Kaliksareenid nelja, kuue või kaheksa arüülühikuga on suhteliselt lihtsasti valmistatavad ja neid saab eraldada kõrge saagise ja puhtusega. [45] Kaliksareenid, mis sisaldavad paaritu arvuga arüülühikuid, on keerulisemini sünteesitavad, kuid Puntoriero rühm saavutas edu veeslahustuva p-tert-butüülkaliksareeni sünteesimisel. [46] Raskesti on kättesaadavad kaliksareenid, millel on rohkem kui kaheksa arüülühikut. [45] Kaliksareenid toimivad kunstlike retseptoritena, võimaldades väiksemate molekulide vastuvõtmist [47] ning osaledes nanoosakeste stabiliseerimises [48], ravimikandjatena [49] ja katalüüsireaktsioonides. [50]

Makrotsüklite uurimine on populaarne uurimissuund teadlaste seas, eriti meditsiinikeemia valdkonnas. Fookus on peamiselt olemasolevate makrotsüklite omaduste ja rakenduste uurimisel ning uute makrotsüklite sünteesil. [51]

## **1.2. Supramolekulaarne sidestumine**

Supramolekulaarne keemia uurib mittekovalentsete interaktsioonide põhjal toimuvaid molekulaarseid seondumise sündmusi. [52] Mittekovalentsed sidemed ei jaga omavahel elektronide paare [53] ning erinevalt kovalentsetest sidemetest on mittekovalentsed sidemed pöörduvad ja nõrgemad. [54] Neid interaktsioone saab kasutada bioloogilistes rakendustes, kus nende nõrk olemus peegeldab rakutasandil toimuvaid protsesse. [55] Erinevaid mittekovalentseid protsesse on võimalik mõjutada, kontrollides ja suunates neid väliste tegurite abil, mis võimaldab mittekovalentsete interaktsioonide tekitamist või ümberpööramist. [56] Bioloogilistes rakenduses luuakse tihti biomimeetilisi struktuure, mis on tehisstruktuurid ja töötavad supramolekulaarsete sidemete tõttu. Sellised struktuurid jäljendavad bioloogilisi struktuure, kuid neil on võrreldes bioloogiliste struktuuridele tõhustatud omadused. Nendeks näideteks on näiteks

väikeste orgaaniliste molekulide paindumine nõrkade interaktsioonide kaudu nagu seda teevad RNA ja DNA ahelad. [57] [58]

Supramolekulaarse keemia uurimisobjektiks olevad interaktsioonid võivad olla solvofobsed või elektrostaatilised. [59] Solvofobne efekt tähendab, et polaarsed solvendimolekulid võivad nõrgendada mittepolaarsete molekulide lahustuvust, kui nad "tõukavad" neid endast eemale, tekitades tunnet, nagu oleksid nad omavahel tugevalt seotud. Näiteks vees põhjustavad väikesed ja vesiniksidemeid moodustavad veemolekulid mittepolaarsete ainete "kokku kleepumist", sest uute vesiniksidemete loomine nende lahustumiseks nõuab rohkem energiat kui vana struktuuri säilitamine. Seega eelistavad mittepolaarsed ained omavahelist koostoimet, et vähendada kokkupuudet veega. [60] Võib öelda, et mittepolaarsed soluudi molekulid justkui agregeeruvad lahuses, moodustades supramolekulaarseid struktuure.

Lisaks solvofobsele efektile on supramolekulaarses keemias on oluline mõista erinevaid nõrku vastastikmõjusid, mis võimaldavad interakteeruvate ühendite vahel sidemeid moodustada. Need interaktsioonid tekivad elektrostaatilisel vastastikmõjul. Sellised interaktsioonid tähendavad näiteks vesiniksidemeid, aromaatsid interaktsioone, van der Waalsi jõude ning ka hüdrofobse efekti mõju supramolekulaarsele sidumisele. [59] Hüdrofobse efekti all võime mõista ülalkirjeldatud solvendi ja soluudi eraldumist vastavalt tekkivate sidemete energiale vesikeskkonnas.

"Võõrustaja-külaline" komplekside stabiilsus ja püsivus sõltuvad aga mitte ainult nende keemilistest interaktsioonidest, vaid ka võõrustajamolekuli komplementaarsusest ja eelorganiseerumisest. [61] Komplementaarsus tagab, et võõrustajamolekuli sidumissaidid on struktuurselt kättesaadavad ja ruumiliselt ligipääsetavad, võimaldades spetsiifilisi interaktsioone. Eelorganiseerumine tähendab "võõrustaja" molekuli konformatsioonilisi muutusi külalismolekuli kapseldamiseks, tagades kompleksi stabiilsuse. [62] [63]

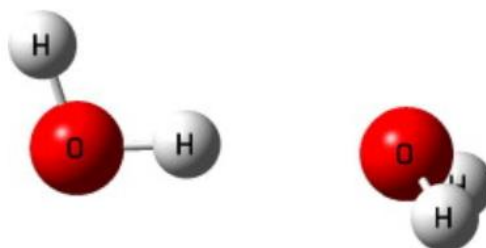
Mõisted nagu eelorganiseerumine ja komplementaarsus pärinevad biokeemiast ja on leidnud olulist rakendust supramolekulaarses keemias. [63]

Kõige tähtsam on mõistmine nõrkadest vastastikmõjudest ja komplekside stabiilsusest just supramolekulaarses keemias põimuvate teadusharude valdkonnas ning see aitab kaasa uute ja efektiivsemate supramolekulaarsete materjalide ja süsteemide väljatöötamisele.

## 1.3. Kaliksareenide mittekovalentsed interaktsioonid

### 1) Vesinikside

Vesinikside (joonis 1.2) on keemias oluline mittekovalentne side, mis tekib kovalentselt seotud vesinikuaatomi ja vaba elektronpaari vahel elektronegatiivse aatomi läheduses. [64]

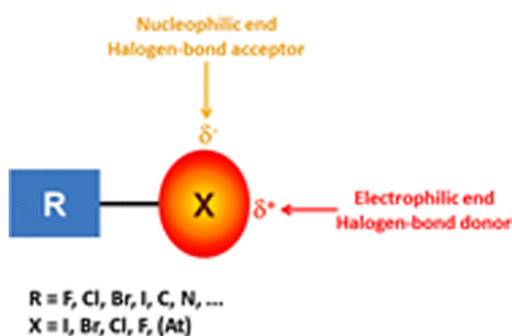


**Joonis 1.2 Vesinikside, (vesinikside vee dimeeris (H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>)** [65]

Vesinikside laengu olemasolul on mõnevõrra tugevam kui vesinikside neutraalsete molekulide vahel. [66] Kaliksareenide keemia puhul kasutatakse vesiniksidemeid supramolekulaarsete kapslite ehitamiseks. [67] Need kapslid võivad suunata enda struktuurist lähtuvalt erinevate väikeste külalismolekulide sidestumiste, muutes keskkonna polaarsust. Heksameersete kapslite uuringud on näidanud, et nendes kapseldatud külalismolekulid, näiteks katalüsaatorid, võivad mõjutada reaktsiooniproductide teket. [68]

### 2) Halogeensidemed

Halogeensidemed (joonis 1.3) on molekulidevaheline suhtlemine elektrofiilse piirkonnaga halogeeniaatomi ja teise nukleofiilse piirkonnaga molekulaarse üksuse vahel. [69] [70] Halogeensideme tugevus suureneb, kui aktseptori ja doonori vaheline nurk on umbes 180°. [71]

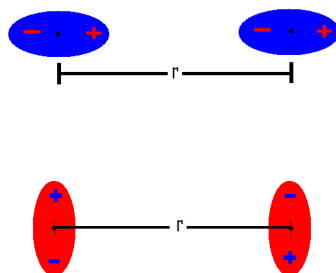


**Joonis 1.3 Halogeenside** [72]

Kaliksareeni keemias on leitud, et sellised interaktsioonid stabiliseerivad kaliksareenide pikki ahelaid ja osalevad tahkiskompleksi moodustumises. [73] Näiteks tiakaliksareenisüsteemides [74] ja jodopargüülkaliksi[4]areenides. [75]

### 3) Van der Waalsi jõud

Van der Waalsi (vdW) jõud (joonis 1.4) hõlmavad kõiki dipool-dipool, indutseeritud dipool-dipool ja indutseeritud dipool-indutseeritud dipooli interaktsioone, mis kirjeldavad laenguta liikide molekulidevahelisi interaktsioone. Neid jõude on raske modelleerida, kuid nad mängivad olulist rolli supramolekulaarsetes süsteemides, kus molekulid moodustavad arvukalt vdW ühendusi. [76]

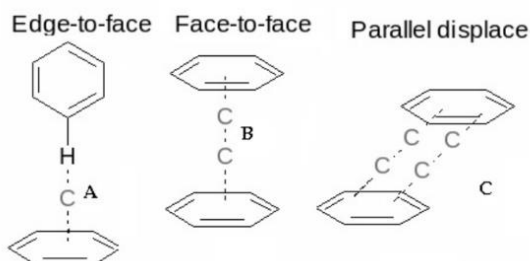


**Joonis 1.4 Van der Waalsi jõud** [77] [78]

Need jõud mõjutavad mitmesuguseid nähtusi, näiteks pindpinevust, adhesiooni, tahkete ainete tugevust, membraanide stabiilsust ja kolloidsete suspensioonide käitumist. Siiski eristuvad van der Waalsi jõud mitmesuguste omadustega: need võivad olla atraktiivsed või repulsiivsed; nad võivad põhjustada molekulide joondumist üksteise suhtes; need võivad deformeerida suurte kehade kuju ja soodustada molekulide liikumist üle liideste. [79] Näiteks amfifilsete kaliksareenide nanokapslikompleksides [80] ja p-tert-butüülkaliksi[4]areen üksikkristallides. [81]

### 4) Aromaatsed interaktsioonid

Aromaatsete interaktsioonide (joonis 1.5) näited hõlmavad  $\pi$ - $\pi$  virnastamist ja katioon- $\pi$  interaktsioone.  $\pi$ - $\pi$  interaktsioonid tekivad kahe konjugeeritud süsteemi vahel, millel on erinevad geomeetrilised korraldused. [82]



**Joonis 1.5 Aromaatsed interaktsioonid** [83]

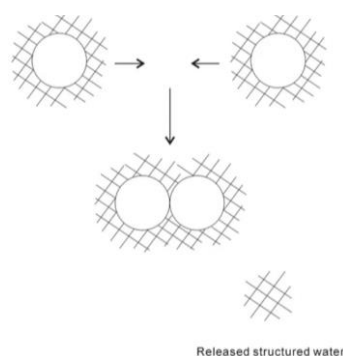


Kation–n interaktsioonid toimuvad katiooni ja elektronirikka n-süsteemi vahel, kusjuures nende tugevus suureneb elektrone loovutavate asendajate arvu suurenemisega. [84] Kuna kaliksareenide monomeerülid koosnevad aromaatsetest struktuuridest, siis on nende makrotsükliite puhul aromaatsiid interaktsioone sisaldavad komplekside tekkeid väga levinud. Näiteks kaliks[4]areenide kompleksides. [85]

## 5) Hüdrofoobne efekt

Hüdrofoobse efekti (joonis 1.6) korral, mida pole täielikult määratletud, on mitu selgitust. Üks peamine teooria seletab, kuidas mittepolaarsed lahustunud ained muudavad veemolekulide järjestikust korraldust, põhjustades hüdrofoobse efekti entroopiast tingituna. [86] Lisaks entroopia vähenemisele mõjutab entroopiat kahe lahustikihhi piirpinna segunematus, mille põhjustavad polaarsete lahustimolekulide vahelised suured kohesioonijõud. [87] Näiteks kui koonuse kaliks[4]areenide õõnsus, võimaldavad "külaliste" sidumist mittepolaarsetes lahustites, kuid mitte vees, kus eelistatakse hüdrofoobseid interaktsioone. [88]

Hüdrofoobse efekti puhul on keskkonnaks vesi. [60] Lisaks on hüdrofoobne efekt eriti oluline suurte makromolekulide puhul, mis sisaldavad suuri hüdrofoobseid õõnsusi. Sellistes õõnsustes toimub sageli veemolekulide asendumine mittepolaarsete molekulidega, vabastades seeläbi õõnsuses olnud veemolekulid ja võimaldades uute vesiniksidemete teket ümbritsevate veemolekulidega. See protsess mõjutab oluliselt seondumise entalpia- ja entroopiafaktoreid. Üks näide sellisest süsteemist on tsüklodekstriinide võime siduda hästi madala polaarsusega orgaanilisi molekule vees. [89] [90] Hüdrofoobne efekt esineb teatud määral ka teiste molekulide puhul, mis sisaldavad hüdrofoobseid osi, kuigi selle mõju võib olla väiksem. [91]



**Joonis 1.6 Hüdrofoobne efekt. (Hüdrofoobsete efektide struktuurimudel. Eeldatakse, et lahustunud aine ümber moodustub korrastatud veestruktuur. Kui kaks lahustunud ainet kokku saavad, võib nendevahelises piirkonnas olev "struktureeritud" vesi suuremas osas tagasi sattuda) [92]**

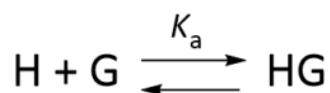
Need on mõned näited mittekovalentsetest interaktsioonidest, mis mängivad olulist rolli kaliksareenide kui makrotsükliite klassi supramolekulaarsete struktuuride moodustamisel ja stabiilsuse tagamisel.

## 1.4. Mittekovalentsete interaktsioonide tugevuse määramise meetodid

Supramolekulaarses keemias kasutatakse erinevaid kvantitatiivseid meetodeid mittekovalentsete interaktsioonide tugevuse uurimiseks, jälgides kompleksi kontsentratsiooni sidumist spektroskoopiliste või kalorimeetriliste tunnuste abil. Nende hulka kuuluvad TMR-is toimuv keemilise nihke muutus, neeldumisribade lainepikkuste muutumine, UV-signaali summutamine ja temperatuuri muutumine isotermilises tiitrimise kalorimeetrias. Lahustes saab kvalitatiivseid ja struktuurseid andmeid mittekovalentsete interaktsioonide kohta 1D ja 2D TMR spektroskoopiaga. Gaasifaasis uuritakse supramolekulaarseid komplekse tänu pehmetele ionisatsioonitehnikatele nagu elektronpihustusionisatsioon (ESI) [93] ja maatriksis abil laserdesorptsiooni ionisatsioon (MALDI). [94] Tahkes olekus on informatiivne meetod monokristall-röntgendifraktiomeetria, mis sobib sünteetiliste "võõrustajate" ja retseptorite struktuuri määramiseks ning võõrustaja-külalise komplekside analüüsimiseks. [95]

### 1) Kompleksi tasakaal

Võõrustaja-külalise kompleksi moodustumist saab kirjeldada pseudo-esimese järku reaktsioonivõrrandiga (joonisel 1.7), kus H tähistab "võõrustajat" (inglise keeles host), G "külalist" (inglise keeles guest) ja HG kompleksi (inglise keeles host-guest complex). [96]



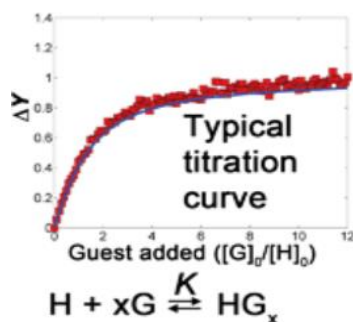
**Joonis 1.7 Supramolekulaarne tasakaal lihtsa 1:1 sidestumise korral** [96]

Selle reaktsiooni tasakaalu saab hinnata supramolekulaarse sidestumiskonstandiga, mida nimetatakse ka assotsiatsioonikonstandiks ( $K_a$ ), mis näitab vaba "võõrustaja" ja "külalise" hulka võrreldes kompleksi kogusega (joonisel 1.8). Vajalikud mõõtmised  $[H]$ ,  $[G]$  ja  $[HG]$  määramiseks tehakse eksperimentide käigus, kus "võõrustaja" kontsentratsiooni hoitakse konstantsena ja "külalise" kontsentratsiooni muudetakse järk-järgult, [96]

$$K_a = \frac{[HG]}{[H][G]}$$

**Joonis 1.8 Supramolekulaarne tasakaalukonstant** [96]

Tiitrimiskõvera, mida tuntakse ka kui sidumisotermi, koostamisel kantakse lisatud külaliste kontsentratsioon x-teljele ja täheldatud spektroskoopilise omaduse nihke y-teljele. Näiteks, joonisel 1.9 [96]



**Joonis 1.9 Tiitrimiskõver** [96]

## 2) TMR-Meetod

Struktuurse ja dünaamilise teabe pöörduvate ning pidevalt muutuvate supramolekulaarsete süsteemide kohta saab koguda ühe  $^1\text{H}$  TMR-tiitrimise katse käigus. Individuaalsete H- ja G-ühendite keemilised nihkeresonantsid ( $\delta$ ) erinevad. See erinevus muutub mittekovalentselt seotud HG kompleksi korral, kus H ja G omavahel suhtlevad. Seega tähendab aatomite keemilise keskkonna mõjutamine tugevas magnetväljas isoleeritud komponendi resonantsi ( $\Delta\delta$ ) muutust. [97] Selles töös kasutati just seda meetodit "võõrustaja-külalise" komplekside sidestustugevuse kindlaks tegemiseks.

## 3) Keemiline vahetus

Tuumamagnetresonantsi (TMR) kasutatakse segude puhul, kus erinevad molekulaarsed liigid omavahel suhtlevad, et eristada nende vahelist suhtlust aeglase, mõõduka ja kiire vahetuse kiirusega. Assotsiatsioonikonstandi hindamiseks on kaks meetodit, sõltuvalt molekulide vahetuskursist: [98] kiire vahetuse korral, kui vaba ja seotud võõrustajate  $\delta$  signaalid on segunenud, arvutatakse assotsiatsioonikonstant vahetuskursi kaalutud keskmise  $\Delta\delta$  keemilise nihke põhjal, kasutades TMR-tiitrimise eksperimendist saadud keemilise nihke andmeid. [99] Sellist meetodit kasutati siin töös. Aeglase vahetuse korral, kui vaba ja seotud molekulide signaalid on eristatavad, saab assotsiatsioonikonstanti arvutada piigi pindala integratsiooni abil, mis on seotud molekulide massibilansiga. (Võrrand 1.2) [96] [100]

## 4) TMR ja molekulaarne äratundmine

TMR-tiitrimine ja difusioonijärjestatud spektroskoopia (DOSY) on kaks meetodit, mida kasutatakse uurimaks supramolekulaarseid komplekse ja, et kindlaks määrata nende assotsiatsioonikonstanti. [101] [102]

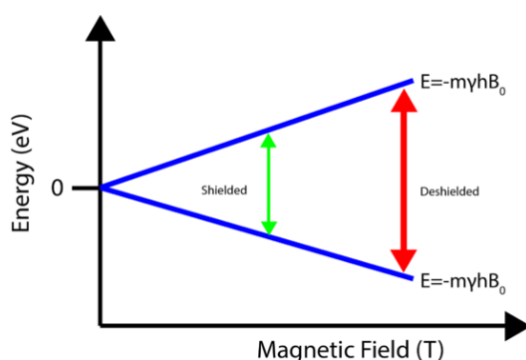
DOSY meetod võimaldab analüüsida segusid, eriti võõrustaja ja külalise proove, eraldades nende komponente vastavalt difusioonikoefitsientidele, mis sõltuvad nende suurusest ja kujust. [101] Oluline on märkida, et DOSY meetod nõuab kiiret komponentide vahetust süsteemis ja interakteeruvate komponentide olulist erinevust molekulmassides. [103]

## 1.5. Tuumamagnetresonantspektroskoopia

TMR on spektroskoopia haru, mis tugineb tugeva magnetvälja mõjul aatomituumade kiirguse neelamisele kindlatel sagedustel. Saadud spektrijoonte parameetreid (nagu laiused, asukohad ja intensiivsused) saab mõõtmisel kasutada molekulaarstruktuuri, molekulide liikumise ja muude kiirusprotsesside hindamiseks. TMR on oluline tööriist keemikutele ja bioloogidele, kuna sama elemendi tuumad erinevates keemilistes keskkondades annavad erinevaid spektrijooni, võimaldades konkreetsete aatomite jälgimist keerukates struktuurides nii lahuses kui ka tahkes olekus. [3] [4] [5] [6]

Tuumade magnetmoment kutsub esile tuumade käitumise väikeste varrasmagnetitena. Kui rakendatakse väliselt magnetvälja, siis tuumade magnetmomendid joonduvad sellega või vastupidi. TMR-katse käigus toimub tuumade varrasmagnetite pöörlemine kindlaksmääratud energiatasemete vahel, kasutades selleks spetsiifilist energiakogust. [3] [4] [5] [6]

Energia üleminekud leiavad aset elektromagnetilise kiirguse abil, mis vastab tuumade energiatasemete muutumisele. Energiatase ja üleminekud tuumaenergia tasemete vahel sõltuvad magnetvälja tugevusest. TMR katsed kasutavad elektromagnetilist kiirgust, mille sagedust mõõdetakse resonantsi tekitamiseks vajalike energiatasemete järgi. [3] [4] [5] [6]



**Joonis 1.10 Elektronide eest tuumavarjestuse mõju, mis avaldub tuumaenergia tasemete lõhenemises, kuna tuum on väliselt kaitstud rakendatud magnetvälja eest elektronid poolt tehtud magnetvälja abil [3] [4] [5] [6]**

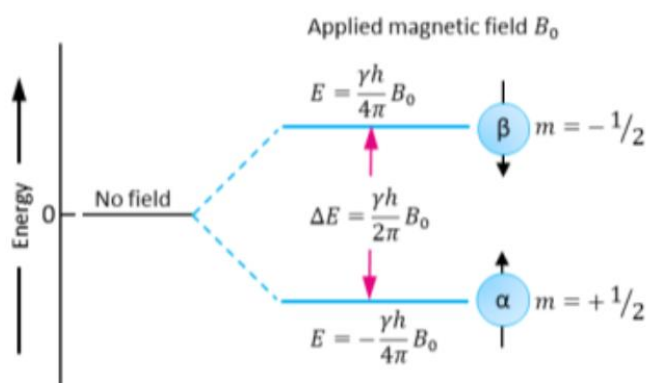
Tuumade varjestamine (joonis 1.10) mõjutab tuumade energiatasemeid, võimaldades seeläbi molekulide struktuuri täpsemat kindlakstegemist. TMR alus on tuumavarjestus, mis võimaldab struktuurilisi detaile tuvastada. Elektronide liikumine aatomi ümber

tekitab magnetvälja, mida tunnetab tuum, muutes lokaalse elektroonilise keskkonna ja tuuma kogemust magnetväljas, põhjustades energiatasemetes muutusi ehk varjestust. [3] [4] [5] [6]

See nähtus, mida tuntakse varjestusena, võimaldab eristada erinevaid magnetvälju kogevid tuumasid, mida nimetatakse ebavõrdseteks tuumadeks. Varjestus võimaldab molekulide struktuuri määramist, kuna see mõjutab TMR-spektrit, luues uusi tippe, mis vastavad keemilistele keskkondadele. Tuumade arv selles keskkonnas on otseselt võrdne tipu all oleva alaga. Lõõgastumine on nähtus, kus tuumad naasevad pärast ergastust oma algsele olekule ehk tagasi madalamale energiatasemele. Selle protsessi käigus vabanev energia on aluseks TMR spektritele. [3] [4] [5] [6]

TMR-i olulised rakendused sisaldavad meditsiinilist diagnostikat ehk MRT-d ja struktuurianalüüsiks ka keemia valdkonda. [3] [4] [5] [6] MRT on kehaväline meetod, et kaardistada keha sisestruktuuri ja kindlate funktsioonide aspekte. [104] Lisaks kasutatakse seda keskkonnateaduses, naftatööstuses, protsesside juhtimises ja magnetomeetria valdkondades. See võimaldab vähendada kulusid ja taaskasutada proove uuteks katseteks. [3] [4] [5] [6]

TMR-spektroskoopia on mittepurustav meetod keemiliste liikide struktuuride määramiseks, tuginedes tuumaspinnidele. [105] [106] See põhineb ideel, et aatomituuma spinnid tekitavad pöörlemisnurkimpulssi ümber oma telje, moodustades magnetvälja. TMR-aktiivsed on ainult nullist erineva spinniga tuumad, mida saab mõõta. [107] [108]



**Joonis 1.11** Joonisel on kujutatud tuumade energiatasemeid ja magnetmomente, mille pöörlemiskvantarv on  $\frac{1}{2}$ .  $\Delta E$  tähistab spinn-olekute vahelist energiaerinevust, mis on proportsionaalne rakendatud magnetvälja tugevusega, kus  $\gamma$  tähistab güromagnetilist suhet [109] [110] [111] (ehk osakese magnetmomendi ja nurkimpulsi suhe [112]),  $h$  on Plancki konstant, ja  $B_0$  on rakendatud magnetvälja tugevus [109] [110] [111]

Kõigi molekulaarspektroskoopia meetodite puhul on kõige huvitavam energia ülekanne footonilt molekulile. TMR-is on selleks spinn-olekute vaheline energiateg erinevus. Tuuma spinn-kvantarvuga  $\frac{1}{2}$  omab kaks spinn-olekut:  $\alpha$  väärtusega  $+\frac{1}{2}$  ja  $\beta$  väärtusega  $-\frac{1}{2}$

(joonis 1.11). Kuna nende spinn-olekute energiad on identsed, on tõenäosus, et tuum on mõlemas olekus võrdne. Ent energia neeldumine footonilt on võimalik ainult siis, kui spinn-olekud erinevad energia poolest ( $\Delta E$ ). See erinevus tekib tuuma magnetmomentide orienteerimisel ühes kahest suunast, kui neid paigutatakse välisesse magnetvälja  $B_0$ . [107] [108] [113]

Kui madalama energiaga olekus olevad tuumad on välises magnetväljas, mis vastab täpselt  $\Delta E$ -le, on puutunud kokku elektromagnetkiirgusega siis need ergastatakse kõrgema energiaga spinn-olekusse. TMR-spektrite registreerimisel salvestatakse lõdvestumine madalama energiaga olekusse, kui vaba induktsiooni lagunemine (FID), mille teisendamisel saadakse TMR-spekter. [109] [110] [114]

### **1.5.1 Tuumamagnetresonantsspektroskoopia supramolekulaarsetes süsteemides**

Viimase kolme aastakümne jooksul on supramolekulaarne keemia muutunud oluliseks uurimisvaldkonnaks, mis ühendab mitmeid erinevaid teadusharusid. Selles valdkonnas on tehtud märkimisväärsed edusamme, eriti molekulaarse äratundmise, selektiivse sidumise ja kapseldamise, ning katalüüsi ja ravimite manustamise strateegiate arendamisel. Supramolekulaarsed struktuurid tekivad tavaliselt eelnevalt kavandatud ehitusplokkide spontaanses iseseostumise tulemusel ning nende ennustamine ja sünteesimine on võimalik suhteliselt lihtsate prekursorite abil. Uuritakse ka 3D-nanopuuride kavandamist, millel on potentsiaalne rakendus molekulaarsete retseptorite ja katalüsaatoritena. Kuigi supramolekulaarne keemia on teinud suuri edusamme, seisab see silmitsi väljakutsetega komplekside omaduste iseloomustamisel, mida on võimalik uurida TMR-spektroskoopia abil, mis pakub mitmekülgset informatsiooni nende struktuuri ja käitumise kohta. [115]

TMR (tuumamagnetresonants) on oluline tehnika mitmetes keemia, biokeemia ja meditsiini valdkondades, kus seda kasutatakse magnetresonantstomograafiana (MRT-na), sealhulgas supramolekulaarses keemias. See võimaldab uurida aatomituumade keskkonda molekulaar- ja kompleksstruktuurides ning anda teavet molekuli piirkondade kohta, mis on seotud kompleksi moodustamisega. [116] Supramolekulaarses keemias keskendutakse eriti "võõrustaja" molekulide vastastikmõjule külaliskülastajadega, mille tulemusel tekivad mittekovalentsed interaktsioonid. [52] TMR-tiitrimine on meetod sidumiskonstandi määramiseks, mis annab olulist teavet "võõrustaja" molekuli afiinsuse kohta teatud külalise suhtes. [117] Lisaks sidumiskonstandile võib TMR-tiitrimine anda struktuurilist teavet "võõrustaja-külalise" kompleksi kohta [118], samuti uurida eneseassotsiatsiooni, kus samad molekulid omavahel interakteeruvad. [119]

## 2. EKSPERIMENTAALOSA

Selle töö eesmärgiks oli uurida 12 "külalise" sidestumist sulfo-asendatud kaliksareenidega, määrata sidestuskonstantite tugevus ning võrrelda neid teiste "külalismolekulidega", mis võimaldaksid selles töös kasutatud "külaliste" kogumi täiendamisel ennustada ravimitööstuses otstarvet omavate "külalismolekulide" sidestumise tugevust.

Siin on esitatud 4-sulfokaliksi[4]areeni makrotsükli sidestumisuuringu tulemused nende ühendite sidestumisvõimest erinevate orgaaniliste ammooniumkatioonidega. Aromaatiliste interaktsioonide mõju kompleksi moodustumisele makrotsükli ehk "võõrustaja" molekuliga 4-sulfokaliks[4]areen uuriti metanoolis- $d_4$  seondumise põhjal 12 erineva ammooniumi ja bis-ammooniumi külalisliigiga. TMR-uuringutes kasutati makrotsükli soola kujul, et parandada selle lahustuvust metanoolis ja vähendada konkurentsi vastasiooni ja "külalise" vahel seondumiskoha pärast. Selles töös uuritud külalismolekulide struktuurid on välja toodud allpool. Assotsiatsioonikonstandid määrati TMR-tiitrimise katsetega ja andmed lähendati programmi Bindfit abil. Parimad sobivused saadi lähendades 2:1 sidestumisega ehk kompleksi moodustumise mudeliga, mida hinnati lähenduse jääkide järgi. Sellistes kompleksides seob kaks "võõrustajat" ühte "külalist".

### 1) PROOVIDE VALMISTAMINE

Iga katse ja "külalise" puhul kaaluti makrotsükli ja "külalist" katseplaani järgi. Lisati 1,5 ml metanooli makrotsükli proovi, millest 0,6 ml lisati TMR tuubi ja 0,4 ml "külalise" viaali. Proovid segati ära ja neid hakati mõõtma TMR spektromeetriga. Peale seda hakati lisama "külalist" katseplaani järgi ja uuesti mõõtma ning nii tehti 19 korda iga "külalise" puhul.

### 2) TMR MÕÕTMISED JA EKSPERIMENDI TINGIMUSED

Kõik töö käigus tehtud TMR katsed viidi läbi kasutades Bruker Avance-III-800 MHz spektromeetrit. Ühendid kaaluti Sartorius Microbalance'iga täpsusega 1  $\mu\text{g}$ . Lahused asetati Hamiltoni süstaldega TMR tuubidesse ja need segati.

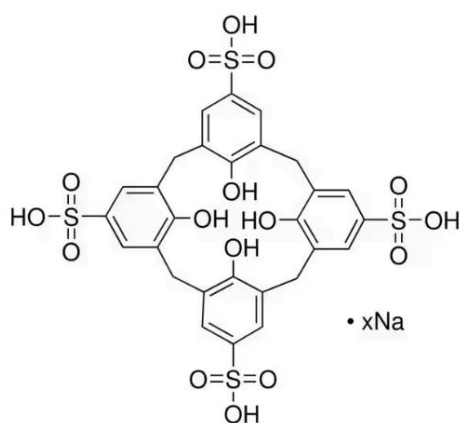
Kõiki saadud TMR spektreid analüüsiti MestReNova tarkvaraga. Keemilised nihked saadi CD3CN jääkpiigi abil 1,940 ppm juures ja neid töödeldi algtaseme ja faasi korrigeerimisega. Sidestuskonstantide arvutamiseks kasutati andmete sobitusprogrammi Bindfit.

Kõik katsed viidi läbi vanemlektori Jasper Adamsoni (PhD) juhendamisel.

### 3) ANDMETE SOBITAMINE BINDFITIGA

Kõigepealt tuli teha Exceli fail, et sobitada TMR-spektroskoopia mõõtmistest saadud keemiliste nihete andmed Bindfitiga. Fail koosnes proovide molaarsetest kontsentratsioonidest ( $H_{conc}$ ,  $G_{conc}$ ) ja keemilistest nihetest ( $\delta$ , ppm). Signaalide keemilised nihked saadi programmist Mestrenova. Vajalikud failid laaditi üles Bindfiti, et saada vastavad graafikud ja sidestumiskonstandid.

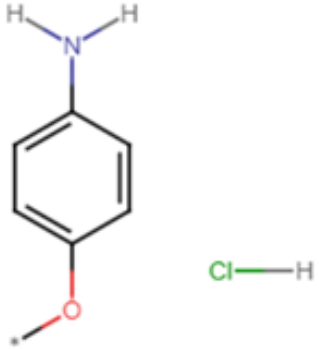
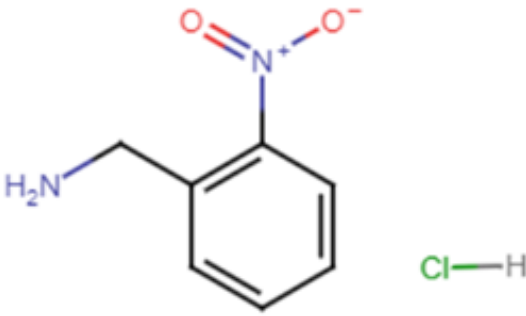
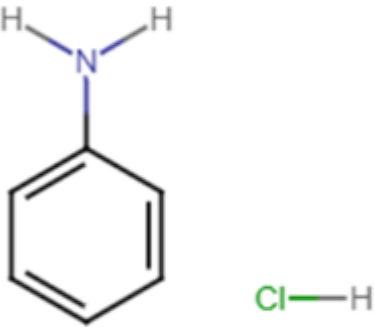
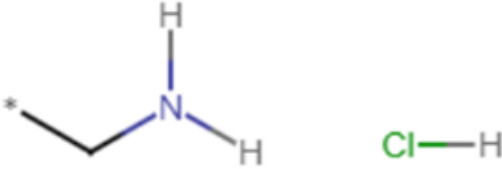
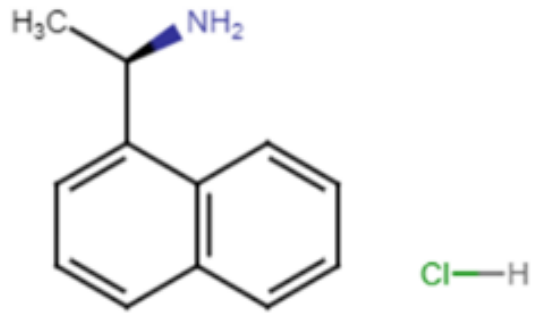
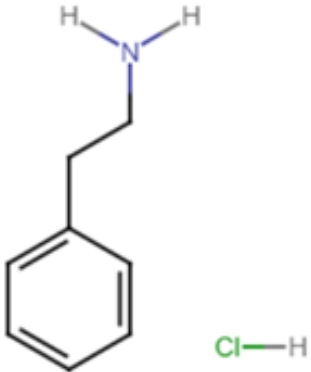
Töös kasutatud "võõrustaja" ehk makrosükkel **1** oli 4-sulfokaliks[4]areen (joonis 2.1) ja "külalised" on alljärgnevas tabelis (tabel 2.1).



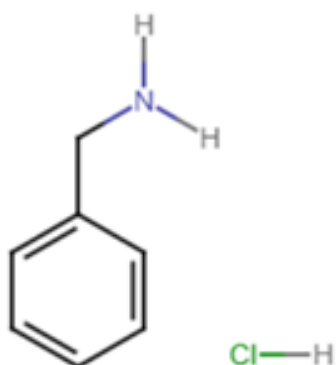
**Joonis 2.1 Makrotsükkel 4-sulfokaliks[4]areen [120]**



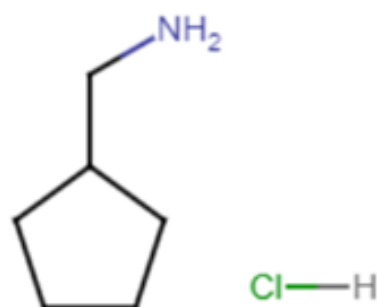
**Tabel 2.1 "Külaliste" nimetuste, numbrite ja struktuuride tabel**

<b>"Külalised" ja nende struktuurid</b>	
<p>P-anisidiin (<b>külaline 2</b>) hüdrokloriid struktuur.</p> 	<p>2-nitrobensüülamiin hüdrokloriid (<b>külaline 3</b>) struktuur.</p> 
<p>Aniliin hüdrokloriid (<b>külaline 4</b>) struktuur.</p> 	<p>Etüülamiin hüdrokloriid (<b>külaline 5</b>) struktuur.</p> 
<p>(R)-(+)-1-(1-naftüül)etüülamiin hüdrokloriid (<b>külaline 6</b>) struktuur.</p> 	<p>2-fentüületüülamiin hüdrokloriid (<b>külaline 7</b>) struktuur.</p> 

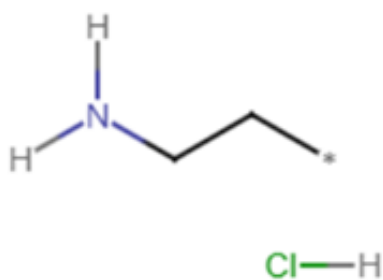
Bensüülamiin hüdrokloriid (**külaline 8**)  
struktuur.



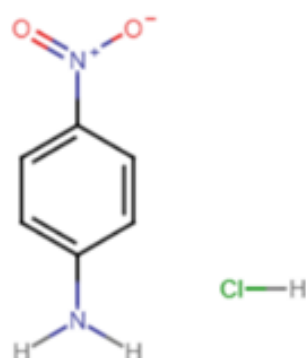
Aminometüül tsüklopentaan hüdrokloriid  
(**külaline 9**) struktuur.



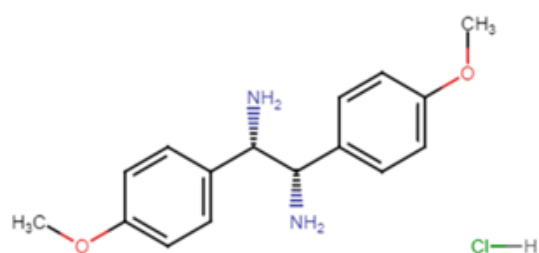
Propüülamiin hüdrokloriid (**külaline 10**)  
struktuur.



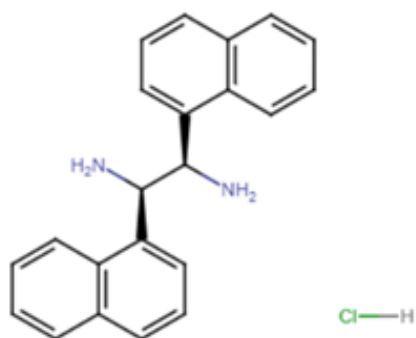
4-nitroaniin hüdrokloriid (**külaline 11**)  
struktuur.



(1S,2S)-1,2-Bis(4-metoksüfenüül)etüleendiamiin  
dihüdrokloriid (**külaline 12**) struktuur.



(1S,2S)-1,2-di-1-naftüül-etüleendiamiin  
dihüdrokloriid (**külaline 13**) struktuur.



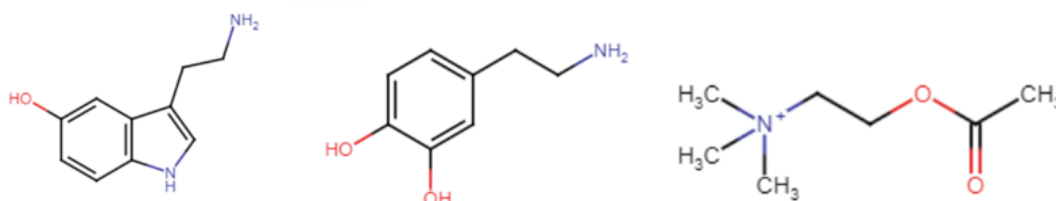
### 3. TULEMUSED

Ammooniumioonid on olulised mitmesugustes bioloogilistes protsessides, sealhulgas inimkehas olevates aminohapete ja neurotransmitterite struktuurides. [121] [122] [123] [124] Nende sidestumistugevuse uurimine võimaldab täpsemalt mõista "võõrustaja-külalise" seost, mis on oluline sihipärase ravi arendamisel.

Neurotransmitterite kontsentratsiooni reguleerimine läbi bioloogilise mittetoksiliste makrotsükliite, võimaldaks leida ravisuundi haigustele, kus neid molekule leidub inimorganismis liiga palju. Samuti on võimalik makrotsükliitiga viia inimorganismi ravimimolekulid, kui need on vesikeskkonnas ja bioloogilistes vedelikes vähelahustuvad või toksilised. Makrotsükliid saaksid aidata ravimimolekulidel lahustuda, kapseldades neid oma õõnsusse, ning samuti moduleerida ravimimolekulide toksilisust kaitstes neid enneaegse vabanemise eest. Nüüdisajal uuritakse meetodeid kuidas ravimimolekulide kindlatesse organitesse ja kindlatesse kudedesse, näiteks kasvajarakkudeni, transportida nii, et ravimid vabaneksid makrotsüklist ehk kandjast alles sellistes spetsiifilistes asukohtades. [125] [126]

Kuigi paljud uuringud keskenduvad sidumistugevuse maksimeerimisele, võib eeliseid pakkuda ka sidumistugevuse ja külalismolekulide sisenemis- ja väljumiskiiruste reguleerimine. [127] [128] [129] Näiteks võib makrotsükliitide komplekside sihipärane viimine rakusisesesse keskkonda olla kasulik täpse ravi lokaliseerimiseks, mille käigus kompleks lahjendatakse rakus ja osa ravimimolekulist vabaneb kehasse. [125] [126] [130] Lisaks võivad madalamad assotsiatsioonitugevused hõlbustada külaliste vabanemist makrotsükliitidest, mis omakorda võib suurendada ravimi efektiivsust ja korduvkasutatavust. [131]

Serotoniini struktuuriga sarnaneb kõige rohkem selles töös kasutatud ainetest külaline **6**, dopamiiniga **7** ja atsetüülkoliiniga **10**, mis on mudelstruktuurid bioloogiliste molekulide, nagu näiteks nende samade neurotransmitterite (joonis 3.1) modelleerimiseks. Serotoniini ja dopamiini puhul võivad nende asendajad käituda nagu "külaliste" **2** ja **3** puhul.



**Joonis 3.1** Neurotransmitterite serotoniin (vasakul), dopamiin (keskel) ja atsetüülkoliin (paremal) struktuurid

### 3.1 Tulemuste analüüs

Tulemused on võetud tabelist 3.1. Kõige paremad tulemused andsid "külalised" **2, 3** ja **4** 2:1 sidestumise puhul teised sidestuskonstandid ( $K_{21}$ ): 3604807,12  $M^{-1}$ , 406600,38  $M^{-1}$  ja 15256,77  $M^{-1}$  ning nende esimesed konstandid ( $K_{11}$ ) olid: 1,51  $M^{-1}$ , 0,40  $M^{-1}$  ja 123,72  $M^{-1}$ . Esimene konstant näitab seda kui hästi esimene makrotsükkel **1** saab läheneda "külalisele" ja teine konstant näitab kui hästi teine makrotsükkel saab läheneda. Paremuselt järgnevad sidestuskonstandid andsid "külalised" **5, 6** ja **7** ka 2:1 sidestumise puhul: 2836,22  $M^{-1}$ , 496,23  $M^{-1}$  ja 272,57  $M^{-1}$  ning nende 1:1 sidestumise konstandid olid: 926,42  $M^{-1}$ , 287,73  $M^{-1}$  ja 260,69  $M^{-1}$ . "Külaliste" **8** ja **9** ainsad ja 1:1 sidestuskonstandid olid: 81,26  $M^{-1}$  ja 32,24  $M^{-1}$ . **10, 11** ja **12** puhul ei sobinud ükski Bindfit graafik, sest lähendamisel tekkinud vead olid liiga suured. Suurte vea väärtuste põhjuseks võib olla see, et nende "külaliste" puhul oli steeriline takistus liiga suur või siis võis toimuda kõrgem sidestumine, näiteks 3:1 või 4:1 kompleksi moodustumise näol. **13** puhul ei olnud saadud TMR spektrid väljaloetavad, ega saanud tuvastada nihet spektritel. Nende "külaliste" **10, 11, 12** ja **13** katsed viidi läbi, et saada sobivaid sidestuskonstante, aga neid ei õnnestunud leida. "Külaliste" **2-9** puhul oli võimalik määrata täpsed sidestuskonstandid, mille spektrid ja lähendused on toodud joonistel 3.2-3.10 ja Lisades 1-29. "Külaliste" **10-13** spektrid ja lähendused on toodud Lisad 30-42.

"Külaliste" **2-7** puhul sai sobivaimad graafikud 2:1 kompleksi moodustumise mudeliga, mida hinnati sobivuse jääkide alusel. Selliste komplekside puhul seob kaks "võõrustaja" molekuli ühe "külalise" molekuli. **8-9** puhul sobis kõige paremini 1:1 sidestumine. Sellistes kompleksides seob üks "võõrustaja" molekul ühe "külalise". Kõige suurema sidestuskonstandi andis "külaline" **2** ja kõige väiksema "külaline" **9**.

"Külaliste" **2, 3, 4**, ja **5** puhul toimusid spektrites juba peale esimest lisamist suuremad muutused, seega oli neist spektritest näha, et sidestumine oli tugevam. **6, 7, 8** ja **9** puhul oli ka spektrites muutusi, aga need sidestumised ei olnud nii tugevad. Enamus katsete puhul oli lähendamise järgi kõige parem 2:1 sidestumine.

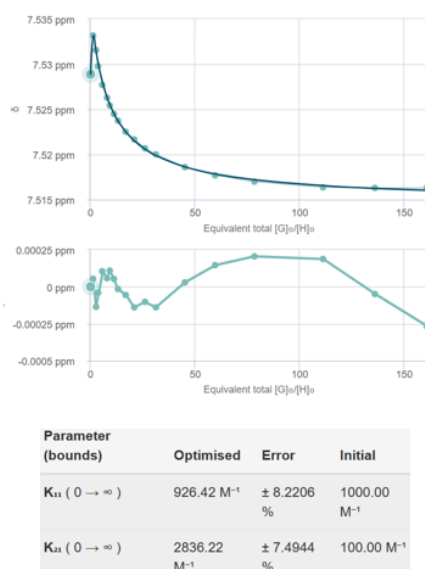
Sidestumistugevus võib sõltuda külalisstruktuuris olevast ammooniumirühma  $NH_3^+$  rühma steerilisest takistusest ehk siis kui steeriliselt takistatud on ammooniumirühm  $NH_3^+$  külalisstruktuuris ja kui ligipääsetav see on makrotsüklile. Mahukamate tsükloalküülrühmade puhul toimub külalise sidestumisvõime vähenemine. Ammooniumirühma steeriline kättesaadavus külalismolekulis on kompleksseerumise jaoks väga oluline. Enamus "külaliste" sidestustugevused käitusid vastavalt steerilisele takistusele.

**4** on aniliin, mis on steeriliselt väiksem, seega sellega teine makrotsükkel liitub paremini (joonis 3.2).



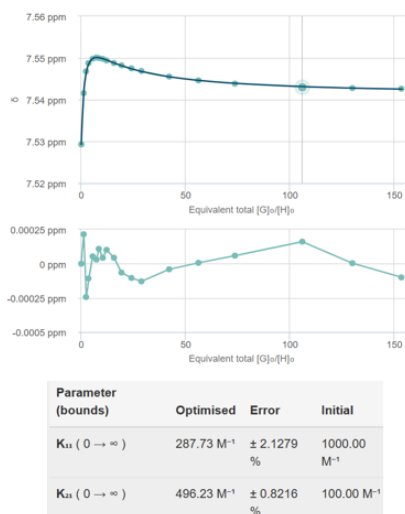
**Joonis 3.2 "Küälalise" 4 (aniliin hüdrokloriid) Bindfit graafik (2:1) sidestumine**

**5** on etüülamiin. Sellel on kõige väiksem steeriline takistus ja kõige kõrgem esimene sidestumine (joonis 3.3) võrreldes "küälalistega" **6-13** ehk siis selle puhul tekib kompleks makrotsükliga kõige lihtsamini.



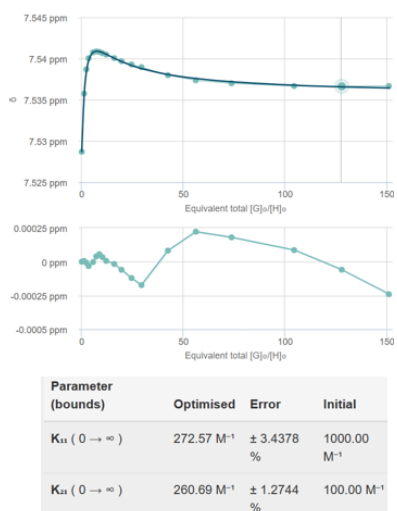
**Joonis 3.3 "Küälalise" 5 (etüülamiin hüdrokloriid) Bindfit graafik (2:1) sidestumine**

**6** on naftüül, mis hõlmab sekundaarset amiini ja sellel on teine sidestuskonstant väga madal, seega on teise makrotsükli liitumine takistatud (joonis 3.4).



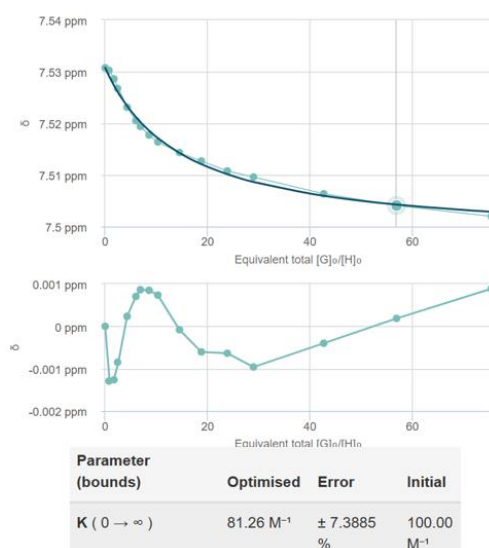
**Joonis 3.4 "Külalise" 6 ((R)-(+)-1-(1-naftüül)etüülamiin hüdrokloriid) Bindfit graafikud (2:1) sidestumine**

**7** on bensüülamiin koos CH<sub>2</sub>-ga rühmaga, mis seob bensüüli ja NH<sub>3</sub><sup>+</sup> rühma. See on steeriliselt paindlikum, kui bensüülamiin ("külaline" **8**), sest CH<sub>2</sub> rühm võimaldab bensüüli ja NH<sub>3</sub><sup>+</sup> rühma suuremat liikumist struktuuris sidemete pöörlemise tõttu ja sellepärast nende rühmade vastastikkuse paiknemise suuremat muutust, seega sellel on kõrgem sidestumine (joonis 3.5). See võib takistada teise makrotsükli liitumist ka liikumise tõttu, sest CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> side võib olla dünaamilises liikumises pöörlemise tõttu ümber sidemete ja seega võib NH<sub>3</sub><sup>+</sup> rühmast kolme sideme kaugusel asetsev bensüülrühm selles "külalises" kompleksi tekkimisel "külaliselt" eest ära liikuda ja sidestumist võimaldada.



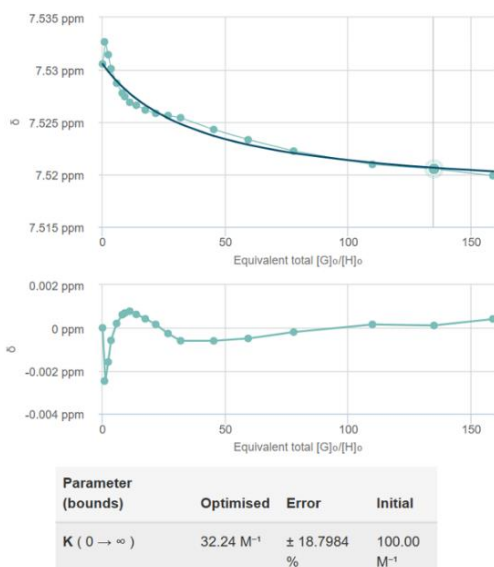
**Joonis 3.5 "Külalise" 7 (2-fentüületüülamiin hüdrokloriid) Bindfit graafikud (2:1) sidestumine**

**8** ehk bensüülamiini puhul on steeriline takistus nii suur, et peale esimese makrotsükli liitumist ei lasegi see endale teist makrotsükli juurde võtta, seega sellel "külalisel" on ainult 1:1 sidestumine (joonis 3.6).



**Joonis 3.6 "Külalise" 8 (bensüülamiin hüdrokloriid) Bindfit graafik (1:1) sidestumine**

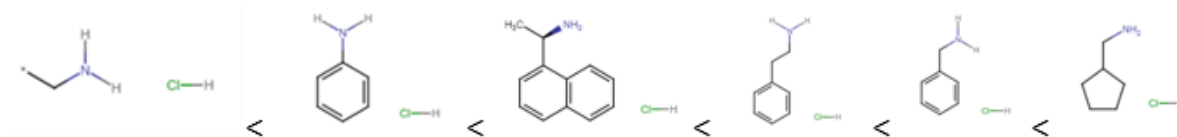
**9** ehk tsüklopentaanil on suur steeriline takistus, seega ta blokeerib teise makrotsükli lähenemist (joonis 3.7) ehk siis mida suurem on steeriline takistus seda madalam on sidestuskonstant.



**Joonis 3.7 "Külalise" 9 (aminometüül tsüklopentaan hüdrokloriid) Bindfit graafik (1:1) sidestumine**

Kõige väiksem steeriline takistus oli aniliin hüdrokloriidil ja kõige suurem oli aminometüül tsüklopentaan hüdrokloriidil (joonis 3.8).

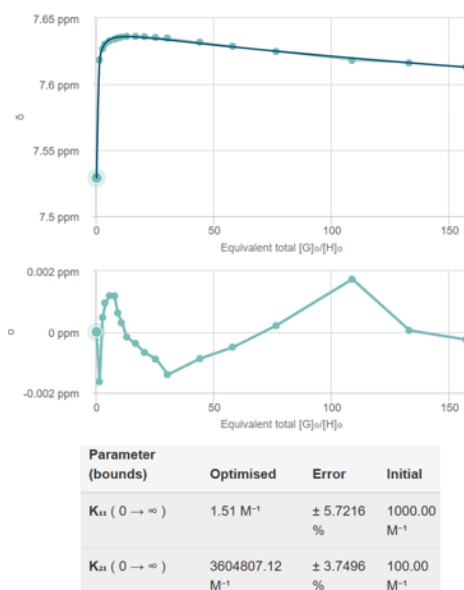
“Külaliste” vaheline steerilise takistuse võrdlus:



**Joonis 3.8 Steerilise takistuse võrdlus: aniliin hüdrokloriid, etüülamiin hüdrokloriid, (R)-(+)-1-(1-naftüül)etüülamiin hüdrokloriid, 2-fentüületüülamiin hüdrokloriid, bensüülamiin hüdrokloriid, aminometüül tsüklopentaan hüdrokloriid**

Selles töös on enamuse “külalised” aromaatsete asendajatega ühendid ja annavad esimese tasakaalukonstandi umbes 120-300, kuid ainult kaks esimest ehk siis **2** ja **3** annavad esimese konstandi väga madala ja teise konstandi väga kõrge. See tähendab seda, et esimene kompleks makrotsükli **1** ja “külalise” vahel tekib väga vaevaliselt. Aga kui esimene makrotsükkel on “külalisega” liitunud siis teine makrotsükkel liitub väga lihtsasti ja kiiresti ning väga suure sidestuskonstandiga ehk siis teise makrotsükli liitumine on väga hea. **2** ja **3** puhul on teine sidestuskonstant ( $K_{21}$ ) väga palju kõrgem kui kõigil ülejäänud “külalistel”. Arvatavasti sellepärast, et nendel kahel “külalisel” on OMe ja NO<sub>2</sub> asendajad aromaatses tuumas erinevalt kõigist teistest “külalistest”.

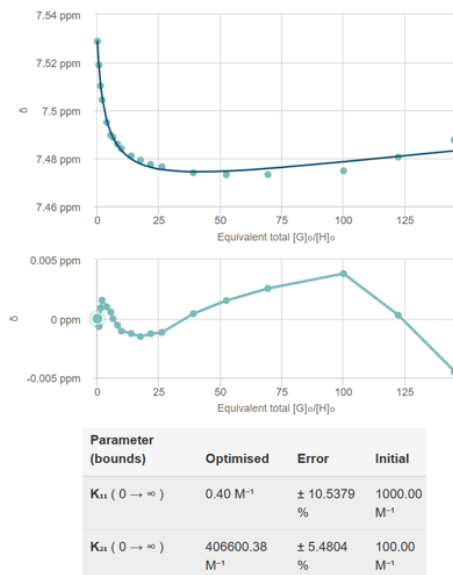
**2** on OMe aniliin, mille puhul OMe asendaja on elektrondonoorne ja annab elektrone oma vaba elektronpaari kaudu aromaatsesele osale ning siis läheb edasi rohkem elektrone ka NH<sub>3</sub><sup>+</sup>-le, seega selle lämmastikul on rohkem elektrone.



**Joonis 3.9 “Külalise” 2 (p-anisidiin hüdrokloriid) Bindfit graafik (nihe ja nihkejäägid) (2:1) sidestumine**



**3** on nitrobensüül, selle puhul NO<sub>2</sub> rühm on elektroaktseptoorne ja tõmbab elektrone enda poole ning võtab hapniku peale elektrone ehk siis võtab aromaatikast elektrone ära. Siis on aromaatikas vähem elektrone ja see tähendab, et NH<sub>3</sub><sup>+</sup> rühma lämmastikul on ka vähem elektrone ehk siis sellel lämmastikul on veel suurem pluss laeng.



**Joonis 3.10 "Külalise" 3 (2-nitrobensüülamiin hüdrokloriid) Bindfit graafik (2:1) sidestumine**

**2** ja **3** ja puhul asendajad mõjutavad elektrontihedust. Ehk siis need on kaks vastastikku mõjuga rühma, aga tulemus on neil mõlemal väga hea ja sarnane, et K<sub>11</sub> on väga madal ja K<sub>21</sub> on väga kõrge (joonised 3.9 ja 3.10). Põhjus võib olla ka selles, et teistel ühenditel ei ole neid asendajaid aromaatikas. Lisaks steriilisele takistusele võivad mõlemad hapnikud, mis on asendajate küljes, olla võimelised tekitama mingeid lisa interaktsioone.

On ka võimalik, et osad neist sulforühmadest sisaldavad vesinikku ega ole kõik naatriumaniooni kujul, vaid hoopis happe kujul. Makrotsükliks on SO<sub>3</sub><sup>-</sup> rühmad ja need rühmad võivad olla ka mõnel juhul happe kujul SO<sub>3</sub>H. Võib olla hapnikud **2** ja **3** puhul interakteeruvad nende vesinikega ja selle tõttu destabiliseerivad kompleksi teket. Võib juhtuda, et külalismolekulid agregeeruvad nende rühmade läbi omavahel lahuses, moodustades komplekse ning mitte võimaldades samaaegset interaktsiooni makrotsükliga.

Elektrondonoorne ja elektronaktseptoorne asendaja käituvad antud töös ühtemoodi, kuigi peaksid käituma vastupidiselt, et üks tõmbab elektrone ja teine annab elektrone. Vastavalt sellele muudab OMe aromaatika elektronirikkaks ja NO<sub>2</sub> elektronvaeseks. Neil on vastupidised mõjud elektrontihedusele, ehk siis need asendajad peaksid vastupidiselt mõjuma ka sidestustugevusele. Ometi ei soovi kumbki neist ühenditest end siduda

makrotsükliga. Eelduste kohaselt, kui **2** puhul OMe annab aromaatikasse rohkem elektrone, peale mida lämmastikul on rohkem elektrone ning siis on lämmastikul partsiaalne positiivne laeng väiksem, seega sidestumine peaks olema ka nõrgem. Ning **3** puhul, kui nitrorühm võtab elektrone ja siis NH<sub>3</sub><sup>+</sup> partsiaalne positiivne laeng on suurem ja sidestumine peaks olema tugevam. Siin töös käitusid need "külalised" nii, et mõlemad asendajad viisid esimese kompleksi tekke sidestumistugevust alla. Teine sidestumine juba tekkinud kompleksi ja teise makrotsükli molekuli vahel on aga väga suure sidestuskonstantiga ehk väga tugev mõlema "külalise" puhul. Seega paistab, et see elektronefekt tõenäoliselt ei ole nii tähtis ning see pigem ei mõjuta sidestumist ja peaks toimuma veel mingi teine protsess, mis võimaldab just nendel ühenditel **2** ja **3**, millel on asendaja aromaatikas seda sidestumist muuta nii, et esimene liitumine on nõrk ja teine tugev. Põhjus võib olla näiteks veel selles, et toimub interaktsioon hapnikute kaudu. Teistes selles töös uuritud "külalistel" **4-9** puudusid asendajad aromaatilistes rühmades.

Võrreldes "külaliste" **2-9** struktuure neurotransmitterite serotoniin, dopamiin ja atsetüülkoliin struktuuridega (joonis 3.1) saame öelda, et hapnikku sisaldavad asendajad on aromaatilises rühmas nendes molekulides serotoniini ja dopamiini puhul. Seega võiksid need käituda sarnaselt "külalistele" **2** ja **3**, kus esimene sidestumine osutus väga nõrgaks ja teine väga tugevaks. Steeriliselt on enim takistatud atsetüülkoliini lämmastiku aatom, kuna tegemist on kvatrnaarse lämmastikuga, seega võib eeldada, et sarnaselt "külalistele" **8** ja **9** toimub atsetüülkoliini puhul sidestumine 1:1 kompleksi tekkimise kaudu madala tasakaalukonstantiga. Serotoniinis ja dopamiinis on mõlemal ühendil aromaatika eraldatud lämmastikust kolme sidemega ehk CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> rühma kaudud nagu "külalisel" **7**. Sel juhul võivad need molekulid omada väiksemat steerilist takistust võrreldes molekulidega, kus aromaatika on seotud otse lämmastikuga. Seega võib serotoniini ja dopamiini puhul steeriline takistus omada väiksemat mõju.

**Tabel 3.1 – Tulemuste tabel, sidestuskonstandid**

<b>"KÜLALINE"</b>	<b>SIDESTUSK ONSTANT K<sub>11</sub></b>	<b>SIDESTUSKON STANT K<sub>21</sub></b>	<b>VIGA 1</b>	<b>VIGA 2</b>
"Külaline" 2, <b>(2:1)</b> sidestumine	1,51 M <sup>-1</sup>	3604807,12 M <sup>-1</sup>	± 5,7216 %	± 3,7496 %
"Külaline" 3, <b>(2:1)</b> sidestumine	0,40 M <sup>-1</sup>	406600,38 M <sup>-1</sup>	± 10,5379 %	± 5,4804 %
"Külaline" 4, <b>(2:1)</b> sidestumine	123,72 M <sup>-1</sup>	15256,77 M <sup>-1</sup>	± 10,9782 %	± 6,5037 %
"Külaline" 5, <b>(2:1)</b> sidestumine	926,42 M <sup>-1</sup>	2836,22 M <sup>-1</sup>	± 8,2206 %	± 7,4944 %
"Külaline" 6, <b>(2:1)</b> sidestumine	287,73 M <sup>-1</sup>	496,23 M <sup>-1</sup>	± 2,1279 %	± 0,8216 %
"Külaline" 7, <b>(2:1)</b> sidestumine	272,57 M <sup>-1</sup>	260,69 M <sup>-1</sup>	± 3,4378 %	± 1,2744 %
"Külaline" 8, <b>(1:1)</b> sidestumine	81,26 M <sup>-1</sup>	-	± 7,3885 %	-
"Külaline" 9, <b>(1:1)</b> sidestumine	32,24 M <sup>-1</sup>	-	± 18,7984 %	-

## KOKKUVÕTE

Selle lõputöö teema oli 4-sulfokaliks[4]areeni sidumisvõime hindamine erinevate orgaaniliste asendajatega ammooniumkloriididega. Eesmärk oli uurida makrotsükliit, milleks oli selles töös 4-sulfokaliks[4]areen naatriumsool, ning selle võimet seonduda külalismolekulidega, kasutades TMR meetodit. Külalismolekulid olid erinevate orgaaniliste asendajarühmadega ammooniumisoolad, mis kujutasid endast mudelstruktuure neurotransmitteritele nagu dopamiin, serotoniin ja atsetüülkoliin sidestumiseks.

Traditsiooniliselt on makrotsükliitena ravimites kasutatud tsüklodekstriine. Antud töös uuriti 4-sulfokaliks[4]areeni, eesmärgiga arendada tulevikus uusi ja efektiivsemaid ravimeid.

Kaliksareenidel on hüdrofoobsed õõnsused, mis võimaldavad neil mahutada väiksemaid molekule või ioone ning seega neid saab kasutada "võõrustaja-külalise" keemias, moodustades nendega komplekse. Makrotsükli fenoolsetele rühmadele olid lisatud sulforühmad, kus happeprootonid olid asendatud naatriumkatioonidega. Selle tulemusena lahustusid tekkinud anioonsed sulfaadid metanoolis ning töö eesmärgiks oli uurida nende asendatud kaliksareenide sidestumisomadusi, et neid arendada ravimite või sensor- ja filtermaterjalidena.

Uuringu raames sidestusid makrotsükliidid kõige paremini järgmiste ühenditega: p-anisidiin, hüdrokloriid, 2-nitrobensüülamiin hüdrokloriid ja aniliin hüdrokloriid. Kõige efektiivsemad tulemused ilmsid 2:1 sidestumisel, kus kaks makrotsükli molekuli sidestus ühe "kylalise" molekuliga. Töös võrreldi erinevate "kylaliste" sidestumistugevust ning nende põhjal hinnati potentsiaalset mõju neurotransmitterite sidestumistugevusele.

Tulevikus saaks uuritud "kylaliste", lisaks selles töös uuritud 12 "kylalisele", arvu suurendada ja läbi viia katsed näiteks molekulidega nagu nitrobenseen hüdrokloriid, tsükloheksaamiin hüdrokloriid, 2-tsükloheksüül-etüülamiin hüdrokloriid ja (tsükloheksüülmetüül)amiin hüdrokloriid. Selliselt saame aimu erineva struktuuriga "kylaliste" sidestumistugevusest 4-sulfokaliks[4]areeni makrotsükliga.

## SUMMARY

The topic of this thesis was "Determining binding strengths between 4-sulfocalix[4]arene and ammonium chlorides with varying organic substituents" by Hanna Haramaa. The aim was to study the macrocycle, which in this work was the sodium salt of 4-sulfocalix[4]arene, and its ability to bind to guest molecules using the NMR method. The guest molecules were ammonium salts with various organic substituent groups, which represented model structures for the binding of neurotransmitters such as dopamine, serotonin and acetylcholine.

Nuclear Magnetic Resonance (NMR) is a spectroscopy method widely used in natural sciences, industry and medicine. Spectroscopy focuses on the absorption of radiation, which carries information about material, and its interaction with material.

NMR spectra reflects the structure and chemical environment of molecules by reflecting nuclear resonance frequencies that are directly related to chemical shifts in the molecule. These shifts make it possible to estimate the binding strength of the "host-guest" complexes based on the resonance frequency and its changes in the NMR spectrum.

Traditionally, cyclodextrins have been used as macrocycles in medicines. In this work, 4-sulfocalix[4]arene was investigated, with the aim of developing new and more effective medications in the future.

Calixarenes have hydrophobic cavities that allow them to accommodate smaller molecules or ions and so can be used in "host-guest" chemistry by forming complexes with them. Sulfo groups were added to the phenolic groups of the macrocycle, where the acid protons were replaced by sodium cations. As a result, the resulting anionic sulfates were dissolved in methanol, and the aim of the work was to study the binding properties of these substituted calixarenes in order to develop them as drugs or sensor and filter materials.

In this work, the binding of a total of 12 "guests" to sulfo-substituted calixarenes was investigated, and in the case of 8 "guests" it was possible to determine the strength of the binding constants according to the 2:1 or 1:1 model, where one "guest" binds to two or one macrocycle. The comparison with other "guest molecules" would allow to predict the binding strength of "guest molecules" that have a purpose in the pharmaceutical industry, when supplementing the set of "guests" used in this work.

In the study, the macrocycle bonded best with the following compounds: p-anisidine hydrochloride, 2-nitrobenzylamine hydrochloride and aniline hydrochloride. The most effective results were shown in 2:1 bonding, where two molecules of the macrocycle were bonded to one "guest" molecule. In this work, the binding strength of different

"guests" were compared, and based on them, the potential effect on the binding strength of neurotransmitters was evaluated.

In the future, the number of investigated "guests", in addition to the 12 "guests" investigated in this work, could be increased and experiments could be carried out with, for example, molecules such as nitrobenzene hydrochloride, cyclohexamine hydrochloride, 2-cyclohexyl-ethylamine hydrochloride and (cyclohexylmethyl)amine hydrochloride. In this way, we get an idea of the binding strength of "guests" with different structures to the macrocycle of 4-sulfocalix[4]arene.

## KASUTATUD KIRJANDUS

1. U. Holzgrabe, *NMR spectroscopy in pharmaceutical analysis*. Elsevier, 2017.
2. J. Keeler, *Understanding NMR spectroscopy*. John Wiley & Sons, 2010.
3. T. I. Atta-Ur-Rahman, *Nuclear magnetic resonance: basic principles*. Springer Science & Business Media, 2012.
4. R. Freeman, *Magnetic resonance in chemistry and medicine*. Oxford University Press, 2003.
5. J. B. Lambert, E. P. Mazzola, and C. D. Ridge, *Nuclear magnetic resonance spectroscopy: an introduction to principles, applications, and experimental methods*. John Wiley & Sons, 2019.
6. R. Chang, *Physical chemistry for the biosciences*. University Science Books, 2005.
7. A. R. Bulsara and L. Gammaitoni, 'Tuning in to noise', *Phys Today*, vol. 49, no. 3, pp. 39–47, 1996.
8. A. Pastor and E. Martínez-Viviente, 'NMR spectroscopy in coordination supramolecular chemistry: A unique and powerful methodology', *Coord Chem Rev*, vol. 252, no. 21–22, pp. 2314–2345, 2008.
9. R. M. Silverstein and G. C. Bassler, 'Spectrometric identification of organic compounds', *J Chem Educ*, vol. 39, no. 11, p. 546, 1962.
10. C. D. Gutsche, 'Calixarenes', *Acc Chem Res*, vol. 16, no. 5, pp. 161–170, 1983.
11. C. D. Gutsche, *Calixarenes: an introduction*, vol. 10. Royal Society of Chemistry, 2008.
12. A.-M. Boudet, 'Evolution and current status of research in phenolic compounds', *Phytochemistry*, vol. 68, no. 22–24, pp. 2722–2735, 2007.
13. R. Nag and C. P. Rao, 'Calixarene-mediated host-guest interactions leading to supramolecular assemblies: visualization by microscopy', *Chemical Communications*, vol. 58, no. 41, pp. 6044–6063, 2022.
14. Z.-D. Fu, Q.-H. Guo, L. Zhao, D.-X. Wang, and M.-X. Wang, 'Synthesis and structure of corona [6](het) arenes containing mixed bridge units', *Org Lett*, vol. 18, no. 11, pp. 2668–2671, 2016.
15. N. H. Evans and P. D. Beer, 'Advances in anion supramolecular chemistry: from recognition to chemical applications', *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 53, no. 44, pp. 11716–11754, 2014.

16. E. Marsault and M. L. Peterson, 'Macrocycles are great cycles: applications, opportunities, and challenges of synthetic macrocycles in drug discovery', *J Med Chem*, vol. 54, no. 7, pp. 1961–2004, 2011.
17. J. A. Amrhein, S. Knapp, and T. Hanke, 'Synthetic opportunities and challenges for macrocyclic kinase inhibitors', *J Med Chem*, vol. 64, no. 12, pp. 7991–8009, 2021.
18. Z. Zhao and P. E. Bourne, 'Rigid Scaffolds Are Promising for Designing Macrocyclic Kinase Inhibitors', *ACS Pharmacol Transl Sci*, vol. 6, no. 8, pp. 1182–1191, 2023.
19. M. Hiraoka, *Crown ethers and analogous compounds*. Elsevier, 2016.
20. G. Crini, 'A history of cyclodextrins', *Chem Rev*, vol. 114, no. 21, pp. 10940–10975, 2014.
21. M.-Z. Asfari, V. Böhmer, J. Harrowfield, and J. Vicens, *Calixarenes 2001*. Springer Science & Business Media, 2007.
22. M. J. McIldowie, M. Mocerino, and M. I. Ogden, 'A brief review of C<sub>n</sub>-symmetric calixarenes and resorcinarenes', *Supramol Chem*, vol. 22, no. 1, pp. 13–39, 2010.
23. Y. Zhou, K. Jie, R. Zhao, and F. Huang, 'Supramolecular-macrocyclic-based crystalline organic materials', *Advanced Materials*, vol. 32, no. 20, p. 1904824, 2020.
24. A. K. Yudin, 'Macrocycles: lessons from the distant past, recent developments, and future directions', *Chem Sci*, vol. 6, no. 1, pp. 30–49, 2015.
25. X. Ji, M. Ahmed, L. Long, N. M. Khashab, F. Huang, and J. L. Sessler, 'Adhesive supramolecular polymeric materials constructed from macrocycle-based host-guest interactions', *Chem Soc Rev*, vol. 48, no. 10, pp. 2682–2697, 2019.
26. M. Iyoda, J. Yamakawa, and M. J. Rahman, 'Conjugated macrocycles: concepts and applications', *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 50, no. 45, pp. 10522–10553, 2011.
27. Y. Liu, Z. Zhao, R. Huo, and Q. Liu, 'Two macrocycle-based sensors for anions sensing', *Sci Rep*, vol. 9, no. 1, p. 502, 2019.
28. L. Zeng, Y. Wu, J.-F. Xu, S. Wang, and X. Zhang, 'Supramolecular switching surface for antifouling and bactericidal activities', *ACS Appl Bio Mater*, vol. 2, no. 2, pp. 638–643, 2019.
29. A. Hashidzume, H. Yamaguchi, and A. Harada, 'Cyclodextrin-Based Rotaxanes: from Rotaxanes to Polyrotaxanes and Further to Functional Materials', *European J Org Chem*, vol. 2019, no. 21, pp. 3344–3357, 2019.



30. Q. Guo, Z. Fu, L. Zhao, and M. Wang, 'Synthesis, Structure, and Properties of O6-Corona [3] arene [3] tetrazines', *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 53, no. 49, pp. 13548–13552, 2014.
31. V. Böhmer, 'Calixarenes, macrocycles with (almost) unlimited possibilities', *Angewandte Chemie International Edition in English*, vol. 34, no. 7, pp. 713–745, 1995.
32. L. Mandolini and R. Ungaro, *Calixarenes in action*. world scientific, 2000.
33. C. D. Gutsche, *Calixarenes: an introduction*, vol. 10. Royal Society of Chemistry, 2008.
34. G. E. Arnott, 'Inherently chiral calixarenes: synthesis and applications', *Chemistry—A European Journal*, vol. 24, no. 8, pp. 1744–1754, 2018.
35. A. Zinke and E. Ziegler, 'Zur Kenntnis des Härtingsprozesses von Phenol-Formaldehyd-Harzen, VII. Mitteilung', *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)*, vol. 74, no. 11, pp. 1729–1736, 1941.
36. A. Zinke and E. Ziegler, 'Zur Kenntnis des Härtingsprozesses von Phenol-Formaldehyd-Harzen, X. Mitteilung', *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)*, vol. 77, no. 3-4, pp. 264–272, 1944.
37. B. T. Hayes and R. F. Hunter, 'Rational Synthesis of Cyclic Tetranuclear Para-Cresol Novolak', *Chemistry & Industry*, no. 12. SOC CHEMICAL INDUSTRY 14 BELGRAVE SQUARE, LONDON SW1X 8PS, ENGLAND, pp. 193–194, 1956.
38. C. D. Gutsche, B. Dhawan, K. H. No, and R. Muthukrishnan, 'Calixarenes. 4. The synthesis, characterization, and properties of the calixarenes from p-tert-butylphenol', *J Am Chem Soc*, vol. 103, no. 13, pp. 3782–3792, 1981.
39. G. Happel, B. Mathiasch, and H. KAMMERER, 'PREPARATION OF SOME CYCLO (OLIGO [(2-HYDROXY-1, 3-PHENYLENE) METHYLENE]) S-SPECTROSCOPIC ANALYSIS OF THEIR PSEUDOROTATION', *MAKROMOLEKULARE CHEMIE-MACROMOLECULAR CHEMISTRY AND PHYSICS*, vol. 176, no. 11, pp. 3317–3334, 1975.
40. M. Lepeintre, J. Champciaux, B. Colasson, and I. Jabin, 'Synthesis of C<sub>3</sub>v-Symmetrical 1, 3, 5-Tris-Protected Calix [6] arene-Based Molecular Platforms', *J Org Chem*, 2024.
41. K. Daze and F. Hof, 'Molecular interaction and recognition', *Encyclopedia of physical organic chemistry*, pp. 1–51, 2016.

42. M. Clément *et al.*, 'Gold (I)–silver (I)-calix [8] arene complexes, precursors of bimetallic alloyed Au–Ag nanoparticles', *Nanoscale Adv*, vol. 2, no. 7, pp. 2768–2773, 2020.
43. J. Torrent Burgués, 'Langmuir and Langmuir-Blodgett films revisited', 2016.
44. M. A. Markowitz, R. Bielski, and S. L. Regen, 'Perforated monolayers: porous and cohesive monolayers from mercurated calix [6] arenes', *J Am Chem Soc*, vol. 110, no. 22, pp. 7545–7546, 1988.
45. S. K. Menon and M. Sewani, 'Chemical modifications of calixarenes and their analytical applications', *Rev Anal Chem*, vol. 25, no. 1, pp. 49–82, 2006.
46. G. Gattuso, A. Notti, A. Pappalardo, S. Pappalardo, M. F. Parisi, and F. Puntoriero, 'A supramolecular amphiphile from a new water-soluble calix [5] arene and n-dodecylammonium chloride', *Tetrahedron Lett*, vol. 54, no. 2, pp. 188–191, 2013.
47. M. Yilmaz and S. Erdemir, 'Calixarene-based receptors for molecular recognition', *Turk J Chem*, vol. 37, no. 4, pp. 558–585, 2013.
48. P. Ray *et al.*, 'Stabilisation of small mono-and bimetallic gold–silver nanoparticles using calix [8] arene derivatives', *New Journal of Chemistry*, vol. 42, no. 17, pp. 14128–14137, 2018.
49. L. Baldini, A. Casnati, F. Sansone, and R. Ungaro, 'Calixarene-based multivalent ligands', *Chem Soc Rev*, vol. 36, no. 2, pp. 254–266, 2007.
50. I. Abdellah *et al.*, 'Benzyloxycalix [8] arene: a new valuable support for NHC palladium complexes in C–C Suzuki–Miyaura couplings', *Dalton Transactions*, vol. 47, no. 39, pp. 13843–13848, 2018.
51. J. Mallinson and I. Collins, 'Macrocycles in new drug discovery', *Future Med Chem*, vol. 4, no. 11, pp. 1409–1438, 2012.
52. H. Schneider, 'Binding mechanisms in supramolecular complexes', *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 48, no. 22, pp. 3924–3977, 2009.
53. J. Contreras-García, R. A. Boto, F. Izquierdo-Ruiz, I. Reva, T. Woller, and M. Alonso, 'A benchmark for the non-covalent interaction (NCI) index or... is it really all in the geometry?', *Theor Chem Acc*, vol. 135, pp. 1–14, 2016.
54. K. Buaksuntear, P. Limarun, S. Suethao, and W. Smitthipong, 'Non-covalent interaction on the self-healing of mechanical properties in supramolecular polymers', *Int J Mol Sci*, vol. 23, no. 13, p. 6902, 2022.

55. F. Chen, B. Gülbakan, S. Weidmann, S. R. Fagerer, A. J. Ibáñez, and R. Zenobi, 'Applying mass spectrometry to study non-covalent biomolecule complexes', *Mass Spectrom Rev*, vol. 35, no. 1, pp. 48–70, 2016.
56. S. Varughese, 'Non-covalent routes to tune the optical properties of molecular materials', *J Mater Chem C Mater*, vol. 2, no. 18, pp. 3499–3516, 2014.
57. T. Xiang, J. Hou, H. Xie, X. Liu, T. Gong, and S. Zhou, 'Biomimetic micro/nano structures for biomedical applications', *Nano Today*, vol. 35, p. 100980, 2020.
58. T. Xiao, L. Xu, J. Wang, Z.-Y. Li, X.-Q. Sun, and L. Wang, 'Biomimetic folding of small organic molecules driven by multiple non-covalent interactions', *Organic Chemistry Frontiers*, vol. 6, no. 7, pp. 936–941, 2019.
59. L. Leclercq, G. Douyère, and V. Nardello-Rataj, 'Supramolecular chemistry and self-organization: A veritable playground for catalysis', *Catalysts*, vol. 9, no. 2, p. 163, 2019.
60. C. Reichardt and T. Welton, *Solvents and solvent effects in organic chemistry*. John Wiley & Sons, 2011.
61. B. Sreenivasulu, 'Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials, Vol. 8, edited by JW Steed and PA Gale'. New York: John Wiley and Sons, Inc, 2012.
62. J. A. Bryant, R. C. Helgeson, C. B. Knobler, M. P. DeGrandpre, and D. J. Cram, 'Host-guest complexation. 53. Functional groups preorganized in hemispherands for binding alkali metal and ammonium cations', *J Org Chem*, vol. 55, no. 15, pp. 4622–4634, 1990.
63. E. Fischer, 'Einfluss der Configuration auf die Wirkung der Enzyme', *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, vol. 27, no. 3, pp. 2985–2993, 1894.
64. E. Arunan *et al.*, 'Defining the hydrogen bond: An account (IUPAC Technical Report)', *Pure and Applied Chemistry*, vol. 83, no. 8, pp. 1619–1636, 2011.
65. A. D. Buckingham, J. E. Del Bene, and S. A. C. McDowell, 'The hydrogen bond', *Chem Phys Lett*, vol. 463, no. 1–3, pp. 1–10, 2008.
66. C. A. Schalley, *Analytical methods in supramolecular chemistry*, vol. 1. John Wiley & Sons, 2012.
67. L. R. MacGillivray and J. L. Atwood, 'A chiral spherical molecular assembly held together by 60 hydrogen bonds', *Nature*, vol. 389, no. 6650, pp. 469–472, 1997.
68. A. Cavarzan, A. Scarso, P. Sgarbossa, G. Strukul, and J. N. H. Reek, 'Supramolecular control on chemo- and regioselectivity via encapsulation of

- (NHC)-Au catalyst within a hexameric self-assembled host', *J Am Chem Soc*, vol. 133, no. 9, pp. 2848–2851, 2011.
69. G. R. Desiraju *et al.*, 'Definition of the halogen bond (IUPAC Recommendations 2013)', *Pure and applied chemistry*, vol. 85, no. 8, pp. 1711–1713, 2013.
  70. G. Cavallo *et al.*, 'The halogen bond', *Chem Rev*, vol. 116, no. 4, pp. 2478–2601, 2016.
  71. K. Rissanen, 'Halogen bonded supramolecular complexes and networks', *CrystEngComm*, vol. 10, no. 9, pp. 1107–1113, 2008.
  72. G. Cavallo *et al.*, 'The halogen bond', *Chem Rev*, vol. 116, no. 4, pp. 2478–2601, 2016.
  73. P. Slavík, V. Eigner, and P. Lhoták, 'Shaping of calix [4] arenes via double bridging of the upper rim', *CrystEngComm*, vol. 18, no. 26, pp. 4964–4970, 2016.
  74. M. Yamada, R. Kanazawa, and F. Hamada, 'Halogen–halogen interactions and halogen bonding in thiacalixarene systems', *CrystEngComm*, vol. 16, no. 13, pp. 2605–2614, 2014.
  75. M. C. Gullo, L. Baldini, A. Casnati, and L. Marchiò, 'Halogen bonds direct the solid state architectures of a multivalent Iodopropargylcalix [4] arene', *Cryst Growth Des*, vol. 20, no. 6, pp. 3611–3616, 2020.
  76. B. Wang and E. V Anslyn, *Chemosensors: principles, strategies, and applications*. John Wiley & Sons, 2011.
  77. P. W. Atkins, R. G. Ratcliffe, J. de Paula, and M. Wormald, *Physical chemistry for the life sciences*. Oxford University Press, 2023.
  78. R. Chang, *Physical chemistry for the biosciences*. University Science Books, 2005.
  79. J. N. Israelachvili, 'The nature of van der waals forces', *Contemp Phys*, vol. 15, no. 2, pp. 159–178, Mar. 1974, doi: 10.1080/00107517408210785.
  80. G. S. Ananchenko *et al.*, 'Van der waals nanocapsular complexes of amphiphilic calixarenes', *Cryst Growth Des*, vol. 6, no. 9, pp. 2141–2148, 2006.
  81. D. H. Brouwer, I. L. Moudrakovski, K. A. Udachin, G. D. Enright, and J. A. Ripmeester, 'Guest loading and multiple phases in single crystals of the van der Waals host p-tert-butylcalix [4] arene', *Cryst Growth Des*, vol. 8, no. 6, pp. 1878–1885, 2008.
  82. A. J. Neel, M. J. Hilton, M. S. Sigman, and F. D. Toste, 'Exploiting non-covalent  $\pi$  interactions for catalyst design', *Nature*, vol. 543, no. 7647, pp. 637–646, 2017.

83. R. Anjana *et al.*, 'Aromatic-aromatic interactions in structures of proteins and protein-DNA complexes: a study based on orientation and distance', *Bioinformatics*, vol. 8, no. 24, p. 1220, 2012.
84. P. Lhoták and S. Shinkai, 'Cation- $\pi$  Interactions in Calix [n] arene and Related Systems', *J Phys Org Chem*, vol. 10, no. 5, pp. 273–285, 1997.
85. A. Arduini, F. F. Nachtigall, A. Pochini, A. Secchi, and F. Ugozzoli, 'Calix [4] Arene cavitands: a solid state study on the interactions of their aromatic cavity with neutral organic guests characterised by acid CH<sub>3</sub> or CH<sub>2</sub> groups', *Supramol Chem*, vol. 12, no. 3, pp. 273–291, 2000.
86. D. Chandler, 'Interfaces and the driving force of hydrophobic assembly', *Nature*, vol. 437, no. 7059, pp. 640–647, 2005.
87. F. A. Greco, 'Polar, aprotic solvents and the hydrophobic effect', *J Phys Chem*, vol. 88, no. 14, pp. 3132–3133, 1984.
88. A. Casnati, F. Sansone, and R. Ungaro, 'Peptido-and glyco-calixarenes: playing with hydrogen bonds around hydrophobic cavities', *Acc Chem Res*, vol. 36, no. 4, pp. 246–254, 2003.
89. M. Lund, R. Vácha, and P. Jungwirth, 'Specific ion binding to macromolecules: effects of hydrophobicity and ion pairing', *Langmuir*, vol. 24, no. 7, pp. 3387–3391, 2008.
90. W. Saenger, 'Cyclodextrin inclusion compounds in research and industry', *Angewandte Chemie International Edition in English*, vol. 19, no. 5, pp. 344–362, 1980.
91. C. A. Schalley, *Analytical methods in supramolecular chemistry*, vol. 1. John Wiley & Sons, 2012.
92. Q. Sun, 'The hydrophobic effects: Our current understanding', *Molecules*, vol. 27, no. 20, p. 7009, 2022.
93. M. Yamashita and J. B. Fenn, 'Electrospray ion source. Another variation on the free-jet theme', *J Phys Chem*, vol. 88, no. 20, pp. 4451–4459, 1984.
94. M. Karas, D. Bachmann, and F. Hillenkamp, 'Influence of the wavelength in high-irradiance ultraviolet laser desorption mass spectrometry of organic molecules', *Anal Chem*, vol. 57, no. 14, pp. 2935–2939, 1985.
95. H. Zhu *et al.*, 'Applications of macrocycle-based solid-state host-guest chemistry', *Nat Rev Chem*, vol. 7, no. 11, pp. 768–782, 2023.

96. P. Thordarson, 'Determining association constants from titration experiments in supramolecular chemistry', *Chem Soc Rev*, vol. 40, no. 3, pp. 1305–1323, 2011.
97. Z. Hou and R. Hoogenboom, 'The Development of Rotaxanes, Dynamic Miktoarm Star Polymers and Photo-responsive Hydrogel Networks via Non-covalent Interactions'.
98. B. Wang and E. V Anslyn, *Chemosensors: principles, strategies, and applications*. John Wiley & Sons, 2011.
99. L. Fielding, 'Determination of association constants ( $K_a$ ) from solution NMR data', *Tetrahedron*, vol. 56, no. 34, pp. 6151–6170, 2000.
100. Z. Hens and J. C. Martins, 'A solution NMR toolbox for characterizing the surface chemistry of colloidal nanocrystals', *Chemistry of Materials*, vol. 25, no. 8, pp. 1211–1221, 2013.
101. L. Avram and Y. Cohen, 'Diffusion NMR of molecular cages and capsules', *Chem Soc Rev*, vol. 44, no. 2, pp. 586–602, 2015.
102. K. D. Daze, M. C. F. Ma, F. Pineux, and F. Hof, 'Synthesis of new trisulfonated calix [4] arenes functionalized at the upper rim, and their complexation with the trimethyllysine epigenetic mark', *Org Lett*, vol. 14, no. 6, pp. 1512–1515, 2012.
103. K. S. Cameron and L. Fielding, 'NMR diffusion spectroscopy as a measure of host–guest complex association constants and as a probe of complex size', *J Org Chem*, vol. 66, no. 21, pp. 6891–6895, 2001.
104. G. Katti, S. A. Ara, and A. Shireen, 'Magnetic resonance imaging (MRI)–A review', *International journal of dental clinics*, vol. 3, no. 1, pp. 65–70, 2011.
105. C. Boesch, 'Nobel Prizes for nuclear magnetic resonance: 2003 and historical perspectives', *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 20, no. 2, pp. 177–179, 2004.
106. I. UNIT, 'SIDDHARTH INSTITUTE OF ENGINEERING & TECHNOLOGY:: PUTTUR (AUTONOMOUS) I B. Tech–II Sem.', *DEPARTMENT OF AGRICULTURAL ENGINEERING*, vol. 1, p. 23.
107. D. A. Skoog, F. J. Holler, and S. R. Crouch, 'Principles of instrumental analysis Seventh Edition'. New York: Cengage learning, 2017.
108. J. García, L. G. Martins, and M. Pons, 'NMR spectroscopy in solution', *Supramolecular chemistry: from molecules to nanomaterials*, 2012.

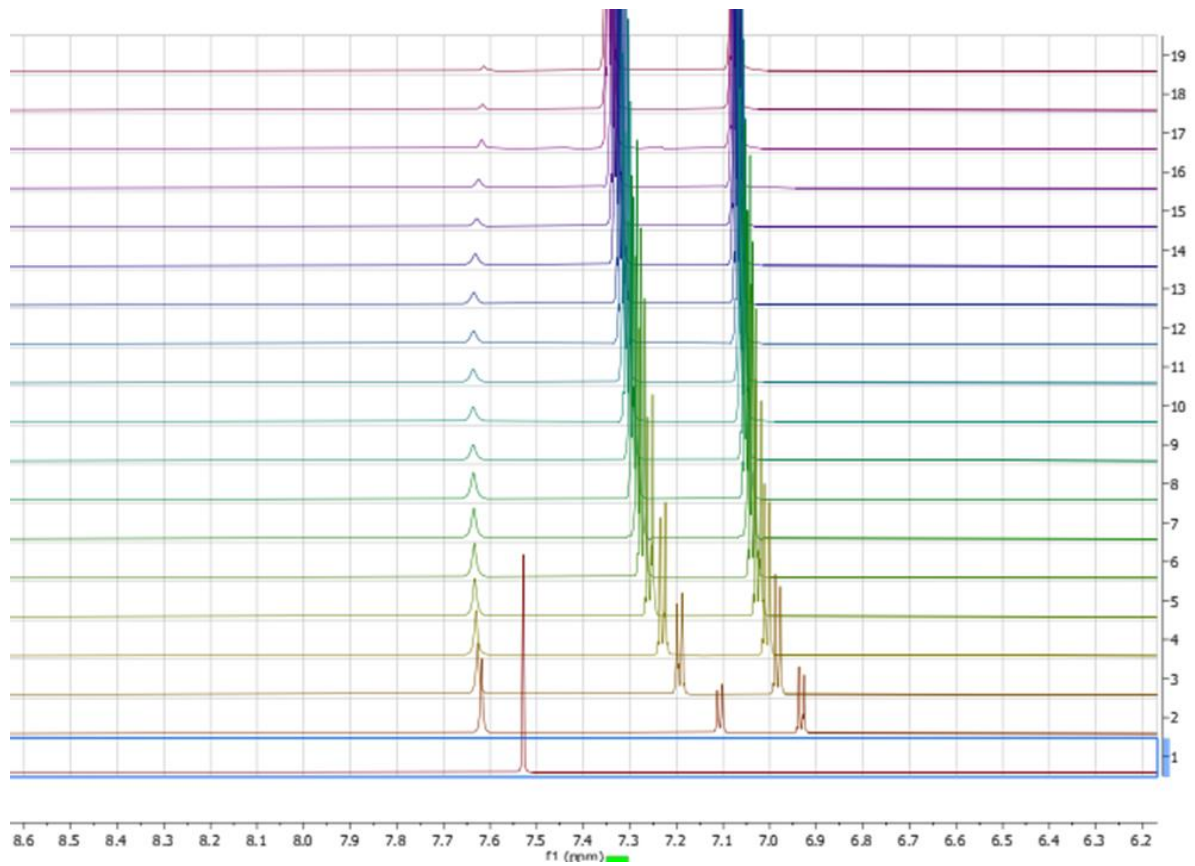
109. D. A. Skoog, F. J. Holler, and S. R. Crouch, *Principles of instrumental analysis*. Cengage learning, 2017.
110. J. García, L. G. Martins, and M. Pons, 'NMR spectroscopy in solution', *Supramolecular chemistry: from molecules to nanomaterials*, 2012.
111. I. V Kolesnichenko and E. V Anslyn, 'Practical applications of supramolecular chemistry', *Chem Soc Rev*, vol. 46, no. 9, pp. 2385–2390, 2017.
112. D. Nilsson, 'The Ratio of Reality: A study of the gyromagnetic ratio in theories ranging from classical mechanics to string theory'. 2021.
113. I. V Kolesnichenko and E. V Anslyn, 'Practical applications of supramolecular chemistry', *Chem Soc Rev*, vol. 46, no. 9, pp. 2385–2390, 2017.
114. D. R. Klein, *Organic chemistry*. John Wiley & Sons, 2020.
115. A. Pastor and E. Martínez-Viviente, 'NMR spectroscopy in coordination supramolecular chemistry: A unique and powerful methodology', *Coord Chem Rev*, vol. 252, no. 21–22, pp. 2314–2345, 2008.
116. Z. Chen and S. G. Weber, 'Determination of binding constants by affinity capillary electrophoresis, electrospray ionization mass spectrometry and phase-distribution methods', *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, vol. 27, no. 9, pp. 738–748, 2008.
117. J. W. Steed and J. L. Atwood, *Supramolecular chemistry*. John Wiley & Sons, 2022.
118. J. M. Lehn, 'Cryptates: the chemistry of macropolycyclic inclusion complexes', *Acc Chem Res*, vol. 11, no. 2, pp. 49–57, 1978.
119. C. Haese, M. Boecker, A. Vasilev, and M. Mondeshki, 'Stability and Self-Association of styryl hemicyanine dyes in water studied by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy', *J Mol Liq*, vol. 352, p. 118678, 2022.
120. A. M. SEDEF, *Onkolojide İmmünoterapi*. Akademisyen Kitabevi, 2020.
121. P. Kumar and P. K. Deb, *Frontiers in Pharmacology of Neurotransmitters*. Springer, 2020.
122. G. Rudnick, 'Mechanisms of biogenic amine neurotransmitter transporters', in *Neurotransmitter transporters: structure, function, and regulation*, Springer, 2002, pp. 25–52.
123. M. Lieberman and A. Peet, 'MarksL Essentials of Medical Biochemistry. A Clinical Approach. Philadelphia (PA)'. Lippincott, Williams & Wilkins, 2015.

124. J. L. Flagg and T. H. Wilson, 'A protonmotive force as the source of energy for galactoside transport in energy depleted Escherichia coli', *J Membr Biol*, vol. 31, no. 1, pp. 233–255, 1977.
125. P. T. Altenbuchner *et al.*, 'Next generation multiresponsive nanocarriers for targeted drug delivery to cancer cells', *Chemistry–A European Journal*, vol. 22, no. 41, pp. 14576–14584, 2016.
126. S. Tang *et al.*, 'Enzyme-powered Janus platelet cell robots for active and targeted drug delivery', *Sci Robot*, vol. 5, no. 43, p. eaba6137, 2020.
127. P. Kumar and P. K. Deb, *Frontiers in Pharmacology of Neurotransmitters*. Springer, 2020.
128. D. Zhang *et al.*, 'Targeted delivery of mRNA with one-component ionizable amphiphilic Janus dendrimers', *J Am Chem Soc*, vol. 143, no. 43, pp. 17975–17982, 2021.
129. D. Zhang *et al.*, 'The unexpected importance of the primary structure of the hydrophobic part of one-component ionizable amphiphilic Janus dendrimers in targeted mRNA delivery activity', *J Am Chem Soc*, vol. 144, no. 11, pp. 4746–4753, 2022.
130. Y. Zheng, L. Tang, L. Mabardi, S. Kumari, and D. J. Irvine, 'Enhancing adoptive cell therapy of cancer through targeted delivery of small-molecule immunomodulators to internalizing or noninternalizing receptors', *ACS Nano*, vol. 11, no. 3, pp. 3089–3100, 2017.
131. A. Cowart *et al.*, 'Solution-and gas-phase study of binding of ammonium and bisammonium hydrocarbons to oxalix [4] arene carboxylate', *RSC Adv*, vol. 13, no. 2, pp. 1041–1048, 2023.



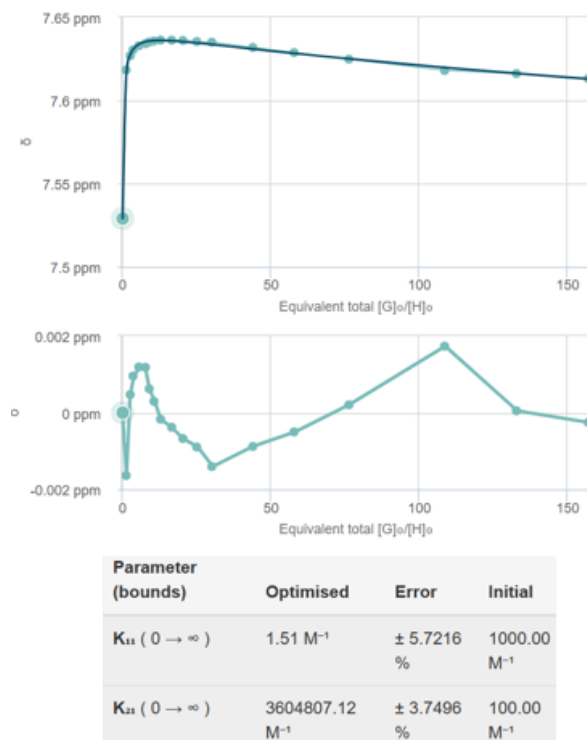
## LISAD

### LISA 1 "KÜLALISE" 2 MESTRENOVA SPEKTRID



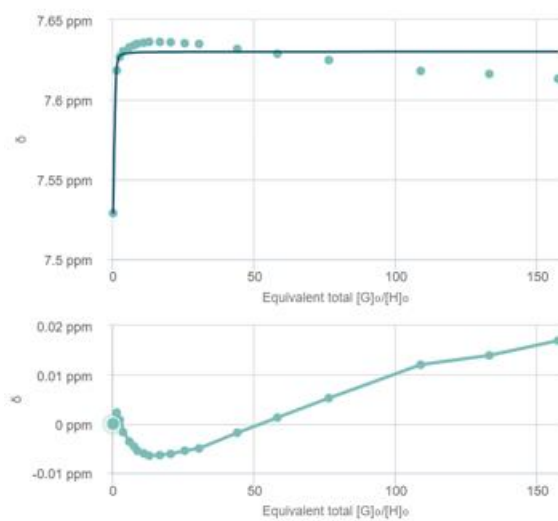
Joonis 1 LISA 1 "Külalise" 2 (p-anisidiin hüdrokloriid) MestReNova spektrid

## LISA 2 "KÜLALISE" 2 BINDFIT GRAAFIK (2:1) SIDESTUMINE



Joonis 2 LISA 2 "Külalise" 2 (p-anisidiin hüdrokloriid) Bindfit graafik (nihe ja nihkejäägid) (2:1) sidestumine

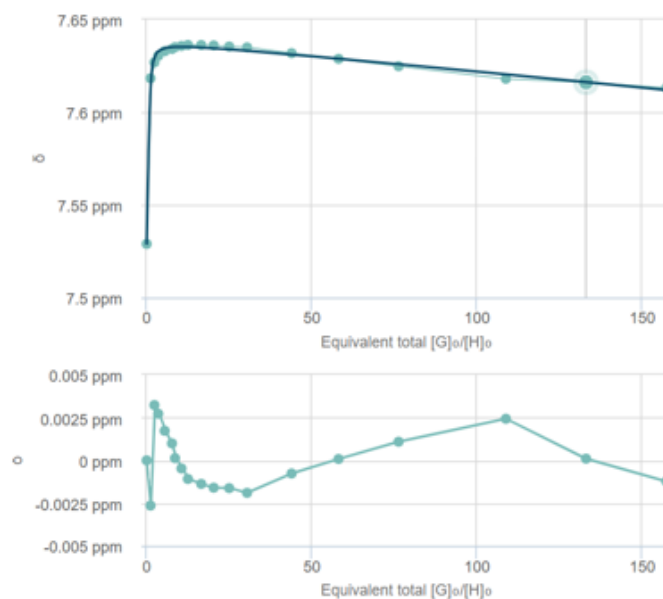
## LISA 3 "KÜLALISE" 2 BINDFIT GRAAFIK (1:1) SIDESTUMINE



Parameter (bounds)	Optimised	Error	Initial
K ( 0 → ∞ )	31390.83 M <sup>-1</sup>	± 212.1485 %	100.00 M <sup>-1</sup>

Joonis 3 LISA 3 "Külalise" 2 (p-anisidiin hüdrokloriid) Bindfit graafik (nihe ja nihkejäägid) (1:1) sidestumine

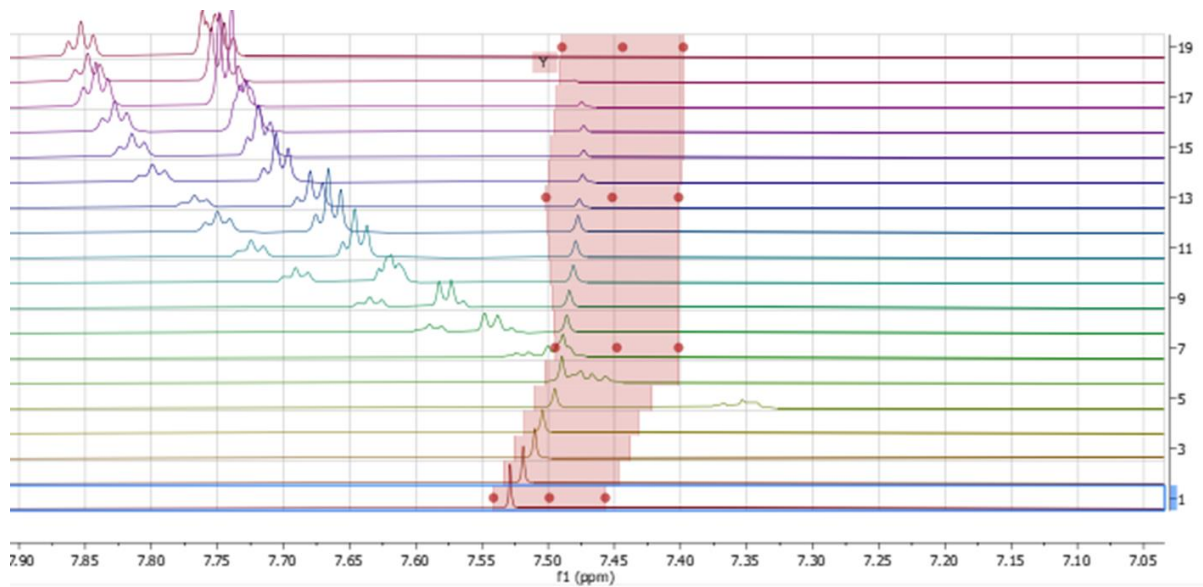
## LISA 4 "KÜLALISE" 2 BINDFIT GRAAFIK (1:2) SIDESTUMINE



Parameter (bounds)	Optimised	Error	Initial
$K_{11}$ ( $0 \rightarrow \infty$ )	9744.73 $M^{-1}$	$\pm 24.8844$ %	1000.00 $M^{-1}$
$K_{12}$ ( $0 \rightarrow \infty$ )	-0.60 $M^{-1}$	$\pm -8.9260$ %	100.00 $M^{-1}$

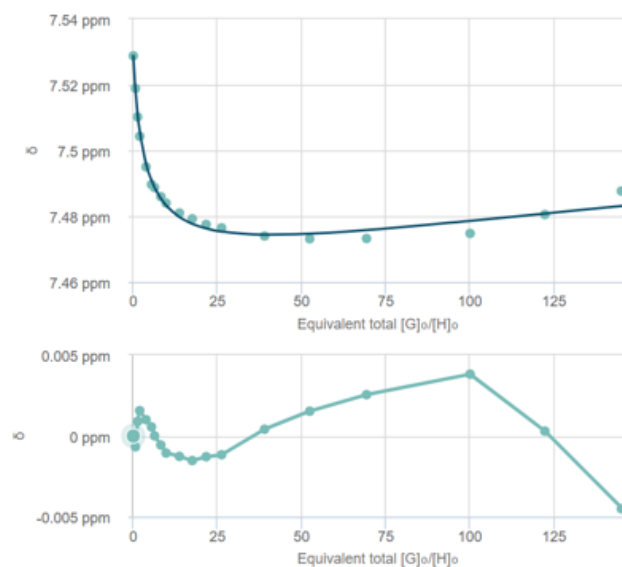
Joonis 4 LISA 4 "Külalise" 2 (p-anisidiin hüdrokloriid) Bindfit graafik (1:2) sidestumine

## LISA 5 "KÜLALISE" 3 MESTRENOVA SPEKTRID



Joonis 5 LISA 5 "Külalise" 3 (2-nitrobensüülamiin hüdrokloriid) MestReNova spektrid

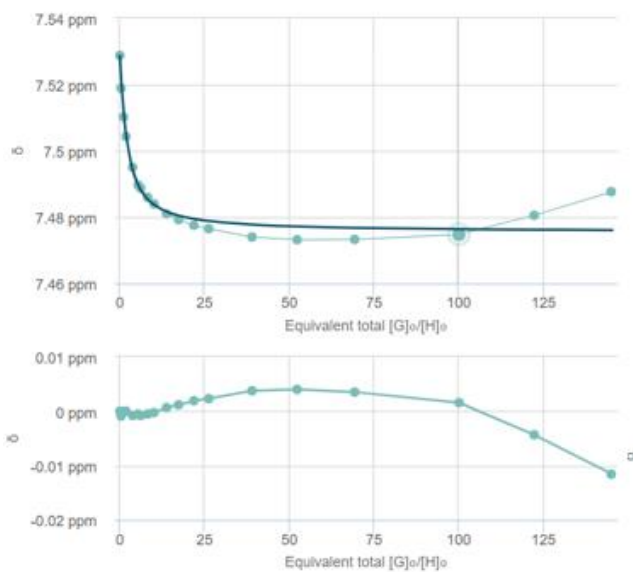
## LISA 6 "KÜLALISE" 3 BINDFIT GRAAFIK (2:1) SIDESTUMINE



Parameter (bounds)	Optimised	Error	Initial
$K_{11} (0 \rightarrow \infty)$	0.40 M <sup>-1</sup>	± 10.5379 %	1000.00 M <sup>-1</sup>
$K_{21} (0 \rightarrow \infty)$	406600.38 M <sup>-1</sup>	± 5.4804 %	100.00 M <sup>-1</sup>

Joonis 6 LISA 6 "Külalise" 3 (2-nitrobensüülamiin hüdrokloriid) Bindfit graafik (2:1) sidestumine

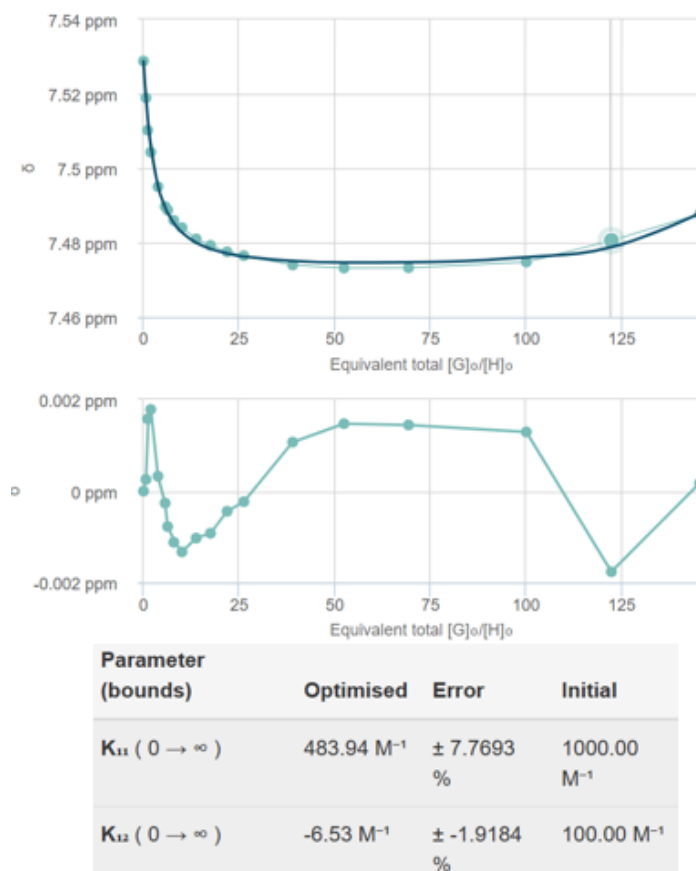
## LISA 7 "KÜLALISE" 3 BINDFIT GRAAFIK (1:1) SIDESTUMINE



Parameter (bounds)	Optimised	Error	Initial
K ( 0 → ∞ )	676.10 M <sup>-1</sup>	± 27.7429 %	100.00 M <sup>-1</sup>

Joonis 7 LISA 7 "Külalise" 3 (2-nitrobensüülamiin hüdrokloriid) Bindfit graafik (1:1) sidestumine

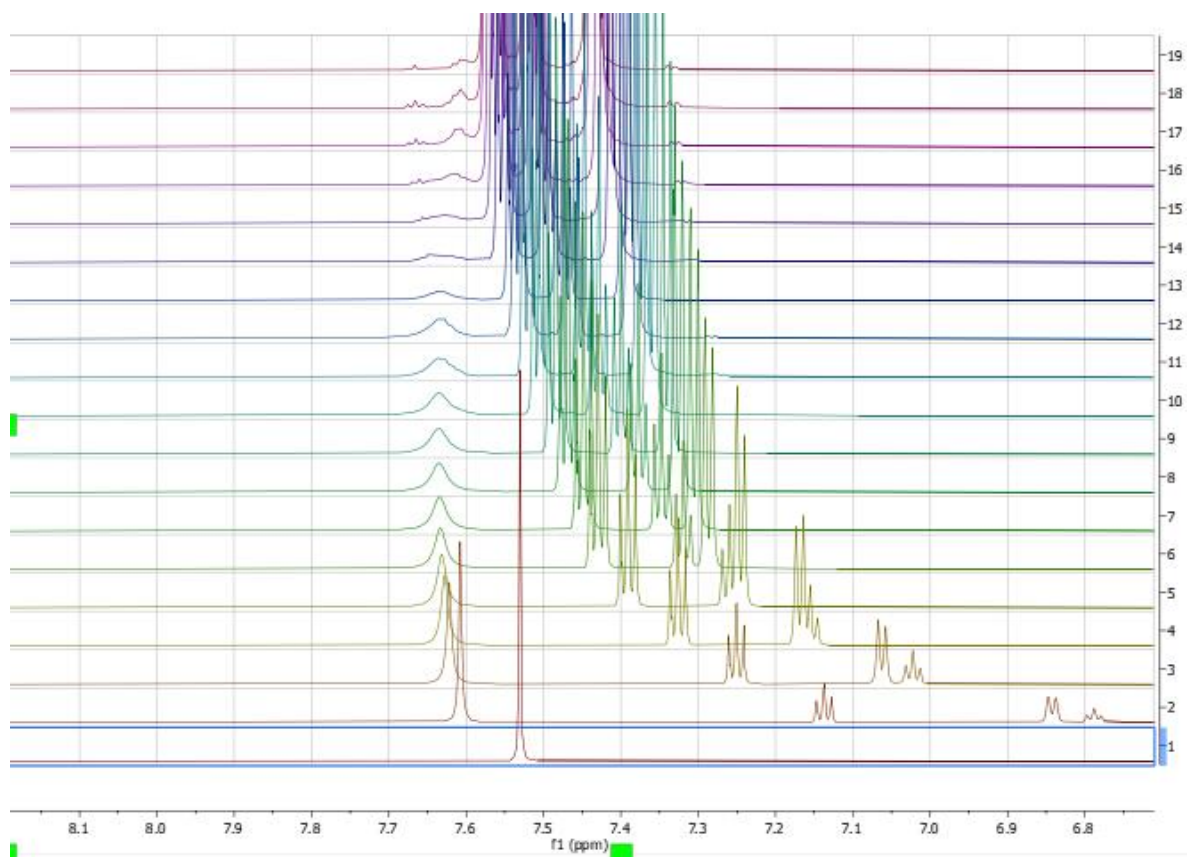
## LISA 8 "KÜLALISE" 3 BINDFIT GRAAFIK (1:2) SIDESTUMINE



Joonis 8 LISA 8 "Külalise" 3 (2-nitrobensüülamiin hüdrokloriid) Bindfit graafik (1:2) sidestumine

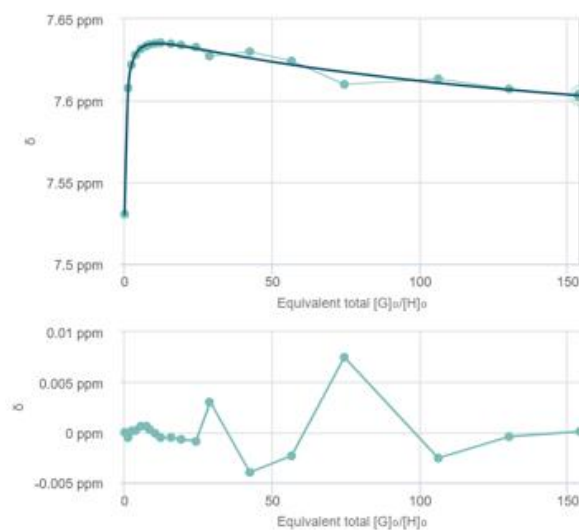


## LISA 9 "KÜLALISE" 4 MESTRENOVA SPEKTRID



Joonis 9 LISA 9 "Külalise" 4 (aniliin hüdrokloriid) MestReNova spektrid

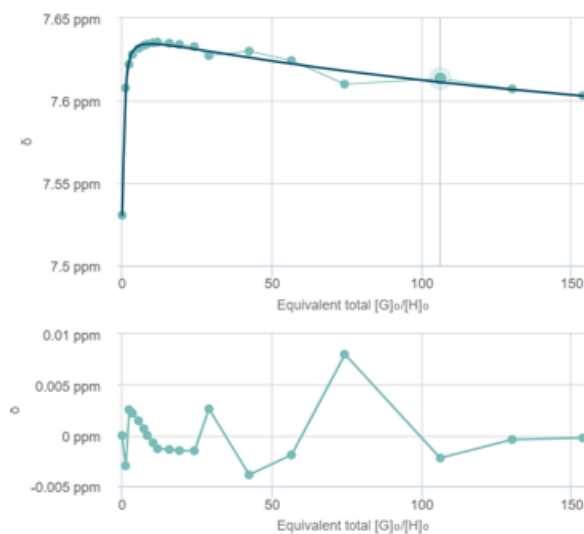
## LISA 10 "KÜLALISE" 4 BINDFIT GRAAFIK (2:1) SIDESTUMINE



Parameter (bounds)	Optimised	Error	Initial
$K_{11} (0 \rightarrow \infty)$	123.72 M <sup>-1</sup>	± 10.9782 %	1000.00 M <sup>-1</sup>
$K_{21} (0 \rightarrow \infty)$	15256.77 M <sup>-1</sup>	± 6.5037 %	100.00 M <sup>-1</sup>

Joonis 10 LISA 10 "Külalise" 4 (aniliin hüdrokloriid) Bindfit graafik (2:1) sidestumine

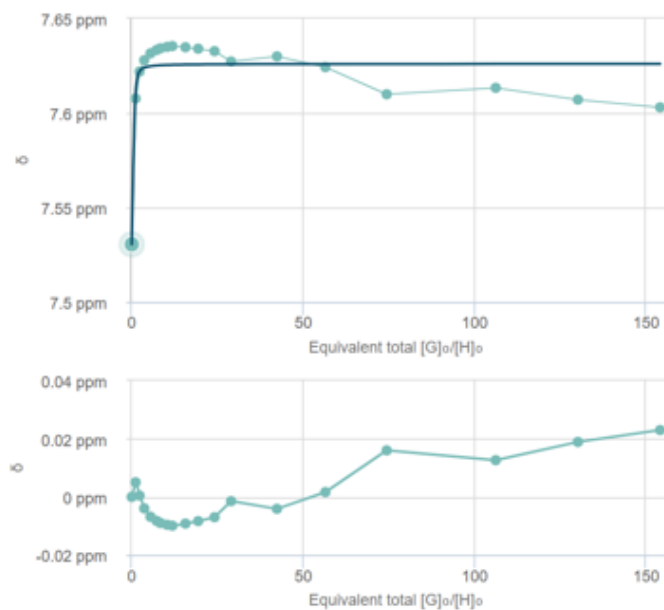
## LISA 11 "KÜLALISE" 4 BINDFIT GRAAFIK (1:2) SIDESTUMINE



Parameter (bounds)	Optimised	Error	Initial
$K_{11}$ ( $0 \rightarrow \infty$ )	4620.76 $M^{-1}$	$\pm 26.2311$ %	1000.00 $M^{-1}$
$K_{12}$ ( $0 \rightarrow \infty$ )	4.72 $M^{-1}$	$\pm 13.1393$ %	100.00 $M^{-1}$

Joonis 11 LISA 11 "Külalise" 4 (aniliin hüdrokloriid) Bindfit graafik (1:2) sidestumine

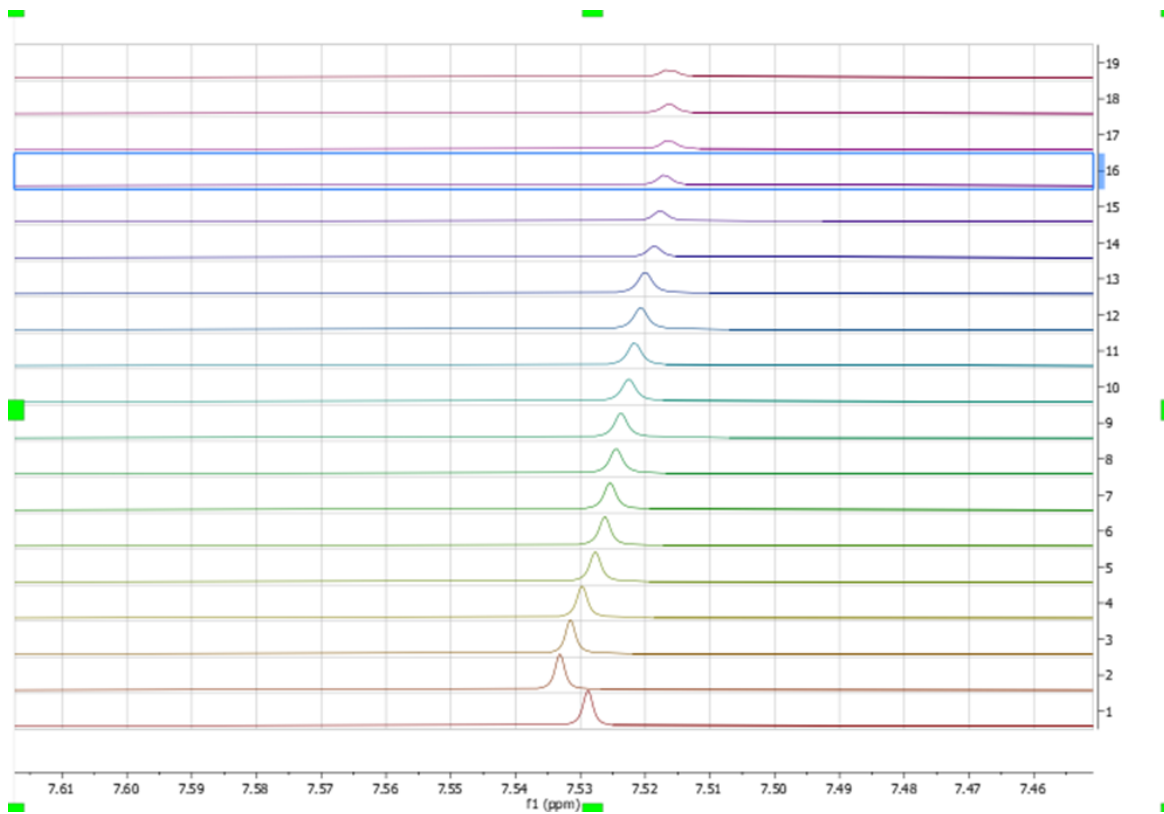
## LISA 12 "KÜLALISE" 4 BINDFIT GRAAFIK (1:1) SIDESTUMINE



Parameter (bounds)	Optimised	Error	Initial
K ( 0 → ∞ )	20866.36	± 241.8040	100.00
	M <sup>-1</sup>	%	M <sup>-1</sup>

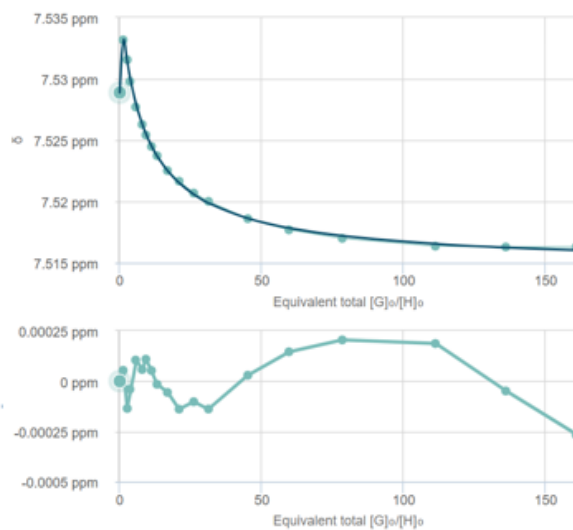
Joonis 12 LISA 12 "Külalise" 4 (aniliin hüdrokloriid) Bindfit graafik (1:1) sidestumine

## LISA 13 "KÜLALISE" 5 MESTRENOVA SPEKTRID



Joonis 13 LISA 13 "Küalaise" 5 (etüülamiin hüdrokloriid) MestReNova spektrid

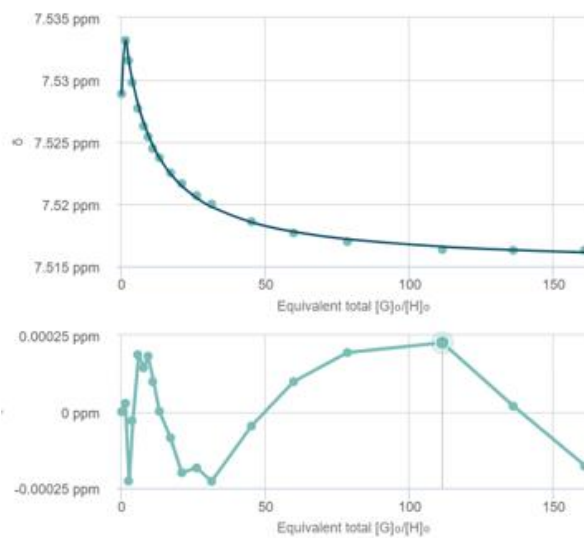
## LISA 14 "KÜLALISE" 5 BINDFIT GRAAFIK (2:1) SIDESTUMINE



Parameter (bounds)	Optimised	Error	Initial
$K_{11} (0 \rightarrow \infty)$	926.42 M <sup>-1</sup>	± 8.2206 %	1000.00 M <sup>-1</sup>
$K_{21} (0 \rightarrow \infty)$	2836.22 M <sup>-1</sup>	± 7.4944 %	100.00 M <sup>-1</sup>

**Joonis 14 LISA 14 "Külalise" 5 (etüülamiin hüdrokloriid) Bindfit graafik (2:1) sidestumine**

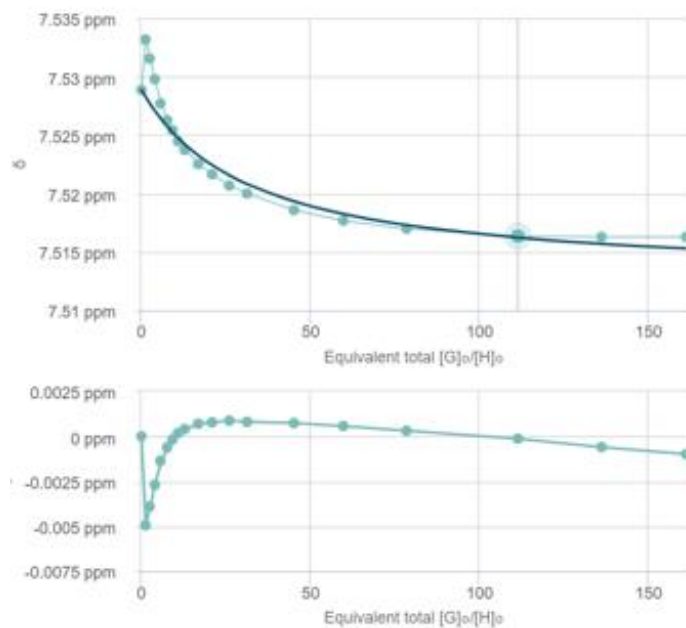
## LISA 15 "KÜLALISE" 5 BINDFIT GRAAFIK (1:2) SIDESTUMINE



Parameter (bounds)	Optimised	Error	Initial
$K_{11}$ ( $0 \rightarrow \infty$ )	735692.02 $M^{-1}$	$\pm 1120.7904$ %	1000.00 $M^{-1}$
$K_{12}$ ( $0 \rightarrow \infty$ )	122.23 $M^{-1}$	$\pm 2.6309$ %	100.00 $M^{-1}$

**Joonis 15 LISA 15 "Külalise" 5 (etüülamiin hüdrokloriid Bindfit graafik) (1:2) sidestumine**

## LISA 16 "KÜLALISE" 5 BINDFIT GRAAFIK (1:1) SIDESTUMINE

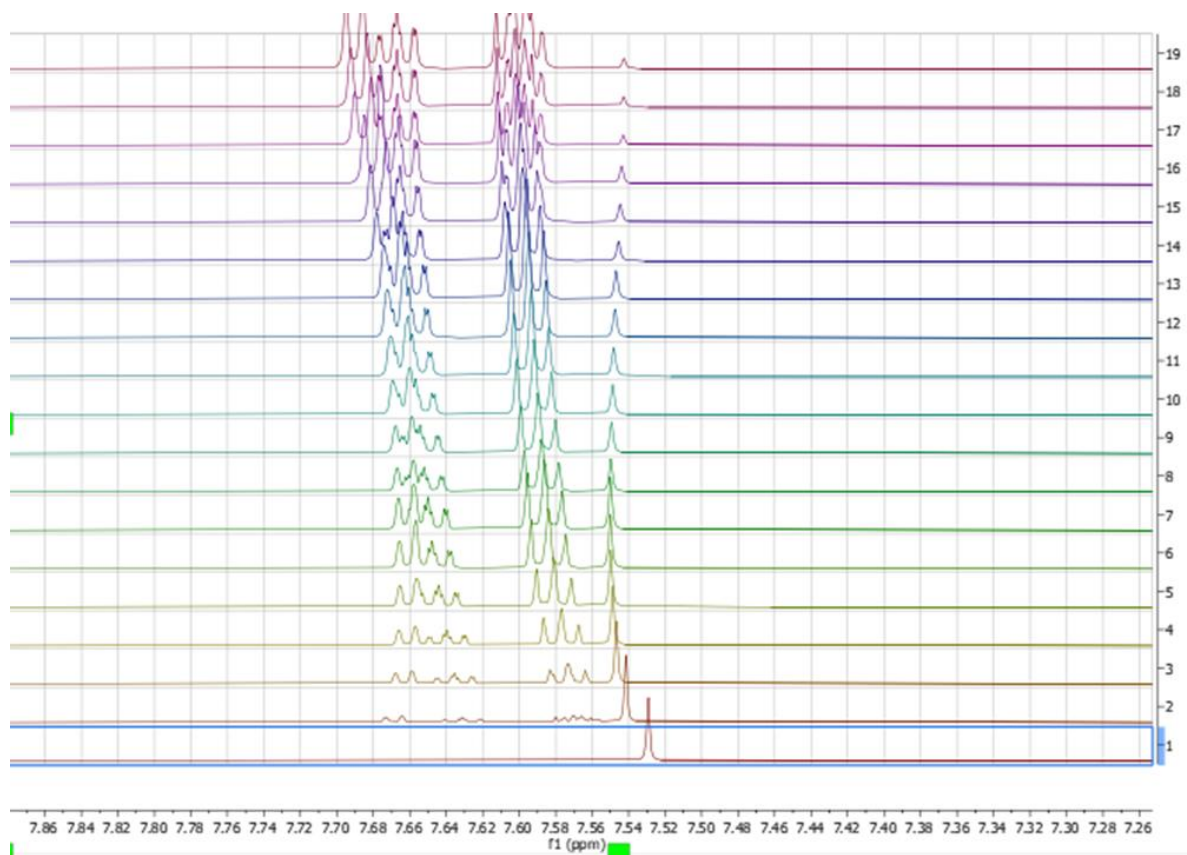


Parameter (bounds)	Optimised	Error	Initial
$K ( 0 \rightarrow \infty )$	$39.75 \text{ M}^{-1}$	$\pm 30.6757$ %	$100.00$ $\text{M}^{-1}$

Joonis 16 LISA 16 "Külalise" 5 (etüülamiin hüdrokloriid) Bindfit graafik (1:1) sidestumine

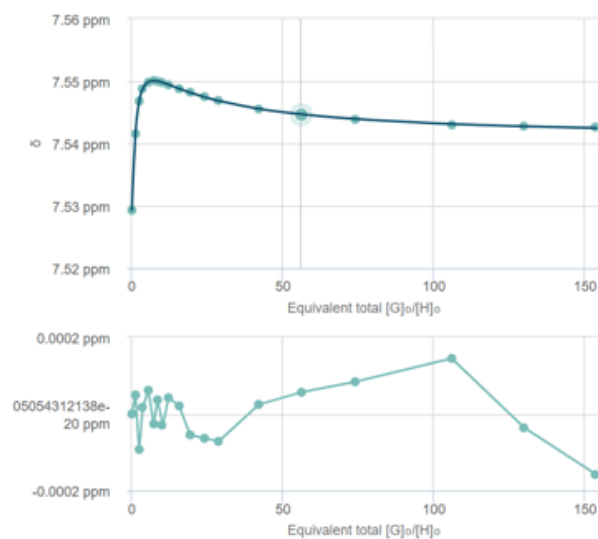


## LISA 17 "KÜLALISE" 6 MESTRENOVA SPEKTRID



Joonis 17 LISA 17 "Küalise" 6 ((R)-(+)-1-(1-naftüül)etüülamiin hüdrokloriid)  
MestReNova spektrid

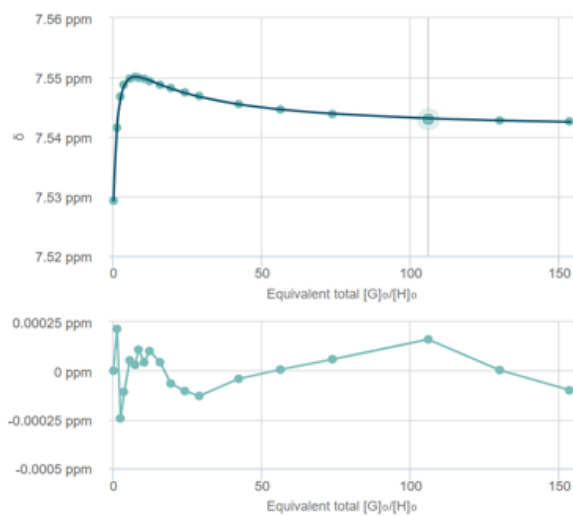
## LISA 18 "KÜLALISE" 6 BINDFIT GRAAFIK (1:2) SIDESTUMINE



Parameter (bounds)	Optimised	Error	Initial
$K_{11} (0 \rightarrow \infty)$	1464.88 M <sup>-1</sup>	± 2.0525 %	1000.00 M <sup>-1</sup>
$K_{12} (0 \rightarrow \infty)$	61.69 M <sup>-1</sup>	± 1.7485 %	100.00 M <sup>-1</sup>

**Joonis 18 LISA 18 "Külalise" 6 ((R)-(+)-1-(1-naftüül)etüülamiin hüdrokloriid) Bindfit graafik (1:2) sidestumine**

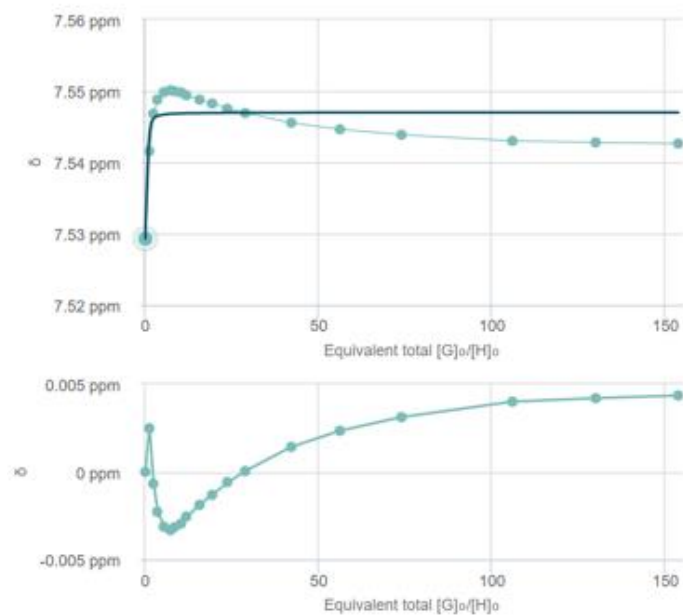
## LISA 19 "KÜLALISE" 6 BINDFIT GRAAFIK (2:1) SIDESTUMINE



Parameter (bounds)	Optimised	Error	Initial
$K_{11} (0 \rightarrow \infty)$	$287.73 \text{ M}^{-1}$	$\pm 2.1279$ %	$1000.00 \text{ M}^{-1}$
$K_{21} (0 \rightarrow \infty)$	$496.23 \text{ M}^{-1}$	$\pm 0.8216$ %	$100.00 \text{ M}^{-1}$

Joonis 19 LISA 19 "Küalise" 6 ((R)-(+)-1-(1-naftüül)etüülamiin hüdrokloriid) Bindfit graafik (2:1) sidestumine

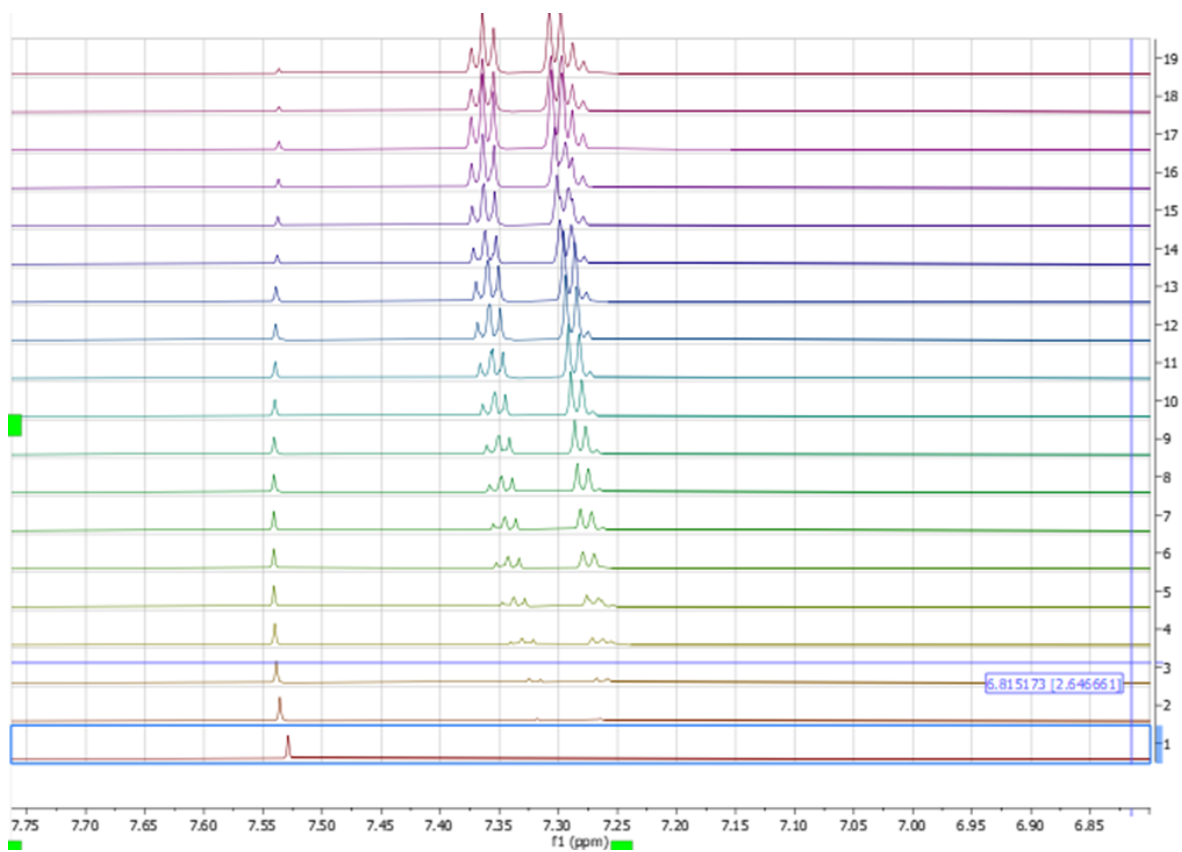
## LISA 20 "KÜLALISE" 6 BINDFIT GRAAFIK (1:1) SIDESTUMINE



Parameter (bounds)	Optimised	Error	Initial
K ( 0 → ∞ )	16056.78	± 293.6345	100.00
	M <sup>-1</sup>	%	M <sup>-1</sup>

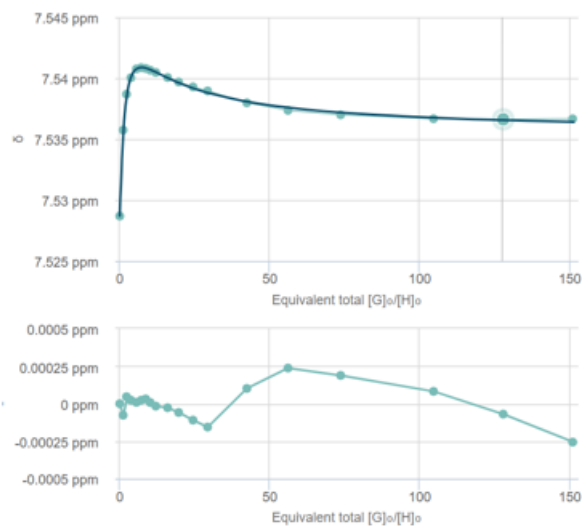
Joonis 20 LISA 20 "Külalise" 6 ((R)-(+)-1-(1-naftüül)etüülamiin hüdrokloriid) Bindfit graafik (1:1) sidestumine

## LISA 21 "KÜLALISE" 7 MESTRENOVA SPEKTRID



Joonis 21 LISA 21 "Küalise" 7 (2-fentüületüülamiin hüdrokloriid) MestReNova spektrid

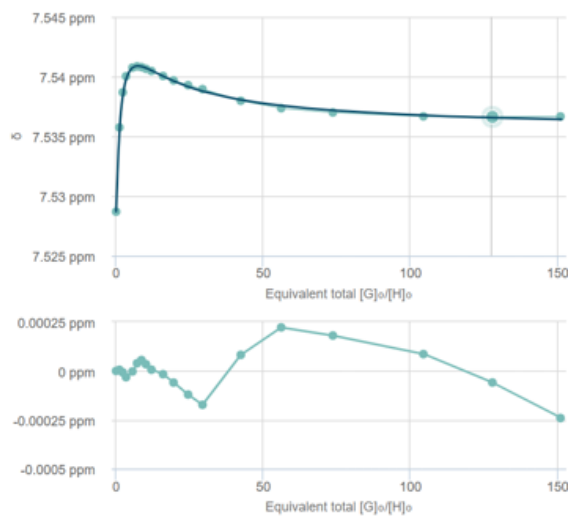
## LISA 22 "KÜLALISE" 7 BINDFIT GRAAFIK (1:2) SIDESTUMINE



Parameter (bounds)	Optimised	Error	Initial
$K_{11} (0 \rightarrow \infty)$	1108.17 $M^{-1}$	$\pm 5.1367$ %	1000.00 $M^{-1}$
$K_{12} (0 \rightarrow \infty)$	76.50 $M^{-1}$	$\pm 4.5863$ %	100.00 $M^{-1}$

**Joonis 22 LISA 22 "Külalise" 7 (2-fentüületüülamiin hüdrokloriid) Bindfit graafik (1:2) sidestumine**

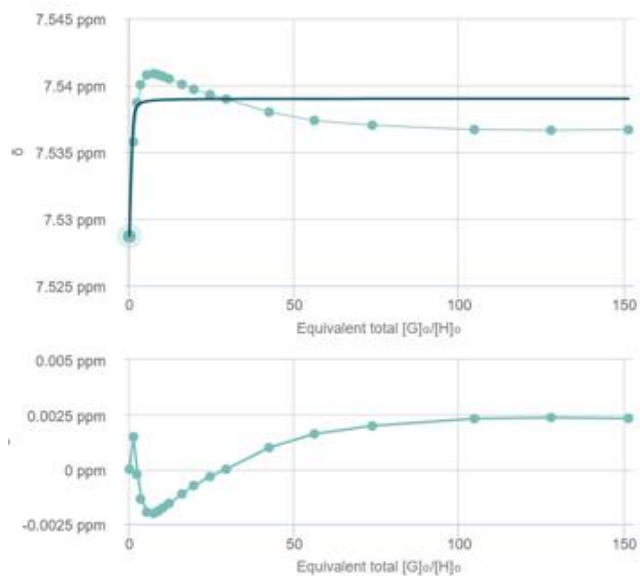
## LISA 23 "KÜLALISE" 7 BINDFIT GRAAFIK (2:1) SIDESTUMINE



Parameter (bounds)	Optimised	Error	Initial
$K_{11} (0 \rightarrow \infty)$	272.57 M <sup>-1</sup>	± 3.4378 %	1000.00 M <sup>-1</sup>
$K_{21} (0 \rightarrow \infty)$	260.69 M <sup>-1</sup>	± 1.2744 %	100.00 M <sup>-1</sup>

**Joonis 23 LISA 23 "Külalise" 7 (2-fentüületüülamiin hüdrokloriid) Bindfit graafik (2:1) sidestumine**

## LISA 24 "KÜLALISE" 7 BINDFIT GRAAFIK (1:1) SIDESTUMINE

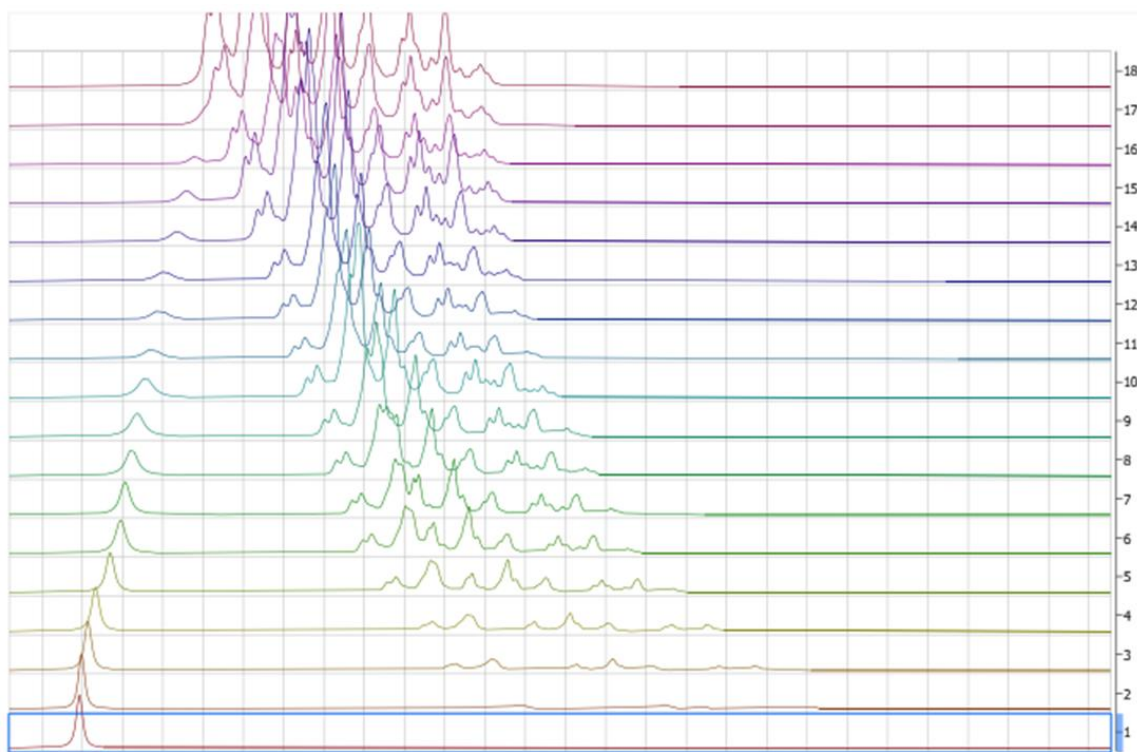


Parameter (bounds)	Optimised	Error	Initial
K ( 0 → ∞ )	13946.96 M <sup>-1</sup>	± 286.7611 %	100.00 M <sup>-1</sup>

Joonis 24 LISA 24 "Küalise" 7 (2-fentüületüülamiin hüdrokloriid) Bindfit graafik (1:1) sidestumine

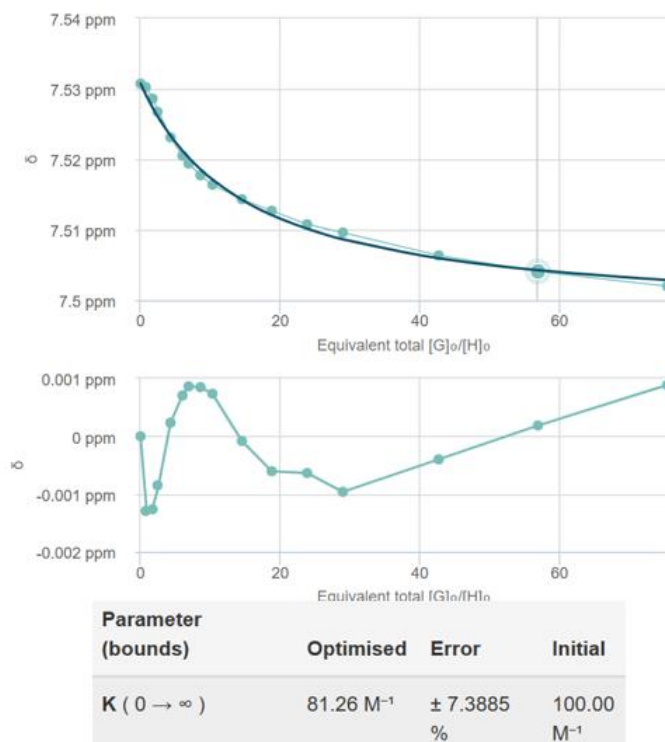


## LISA 25 "KÜLALISE" 8 MESTRENOVA SPEKTRID



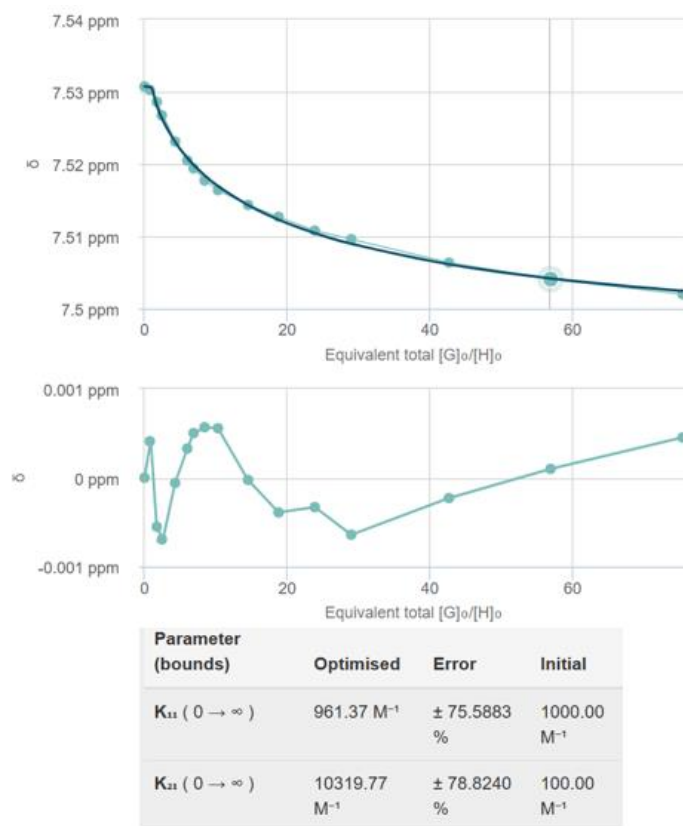
Joonis 25 LISA 25 "Küalise" 8 (bensüülamiin hüdrokloriid) MestReNova spektrid

## LISA 26 "KÜLALISE" 8 BINDFIT GRAAFIK (1:1) SIDESTUMINE



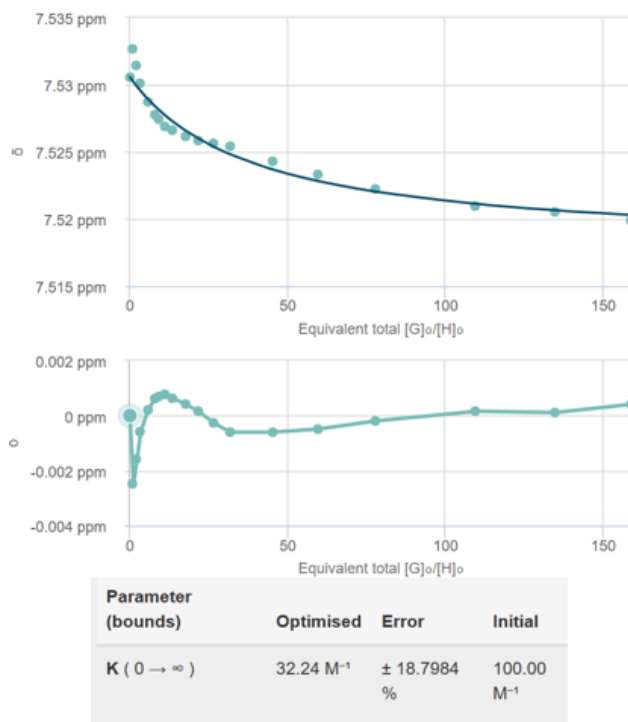
Joonis 26 LISA 26 "Küalalise" 8 (bensüülamiin hüdrokloriid) Bindfit graafik (1:1) sidestumine

## LISA 27 "KÜLALISE" 8 BINDFIT GRAAFIK (2:1) SIDESTUMINE



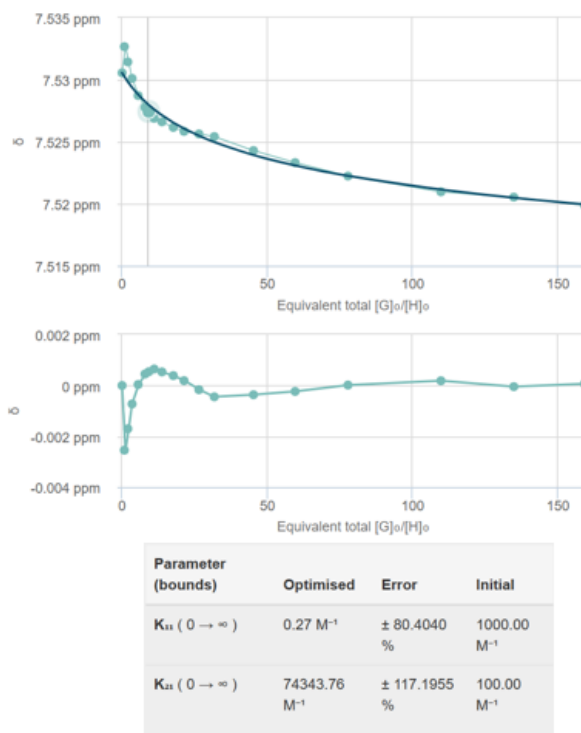
Joonis 27 LISA 27 "Külalise" 8 (bensüülamiin hüdrokloriid) Bindfit graafik (2:1) sidestumine

## LISA 28 "KÜLALISE" 9 BINDFIT GRAAFIK (1:1) SIDESTUMINE



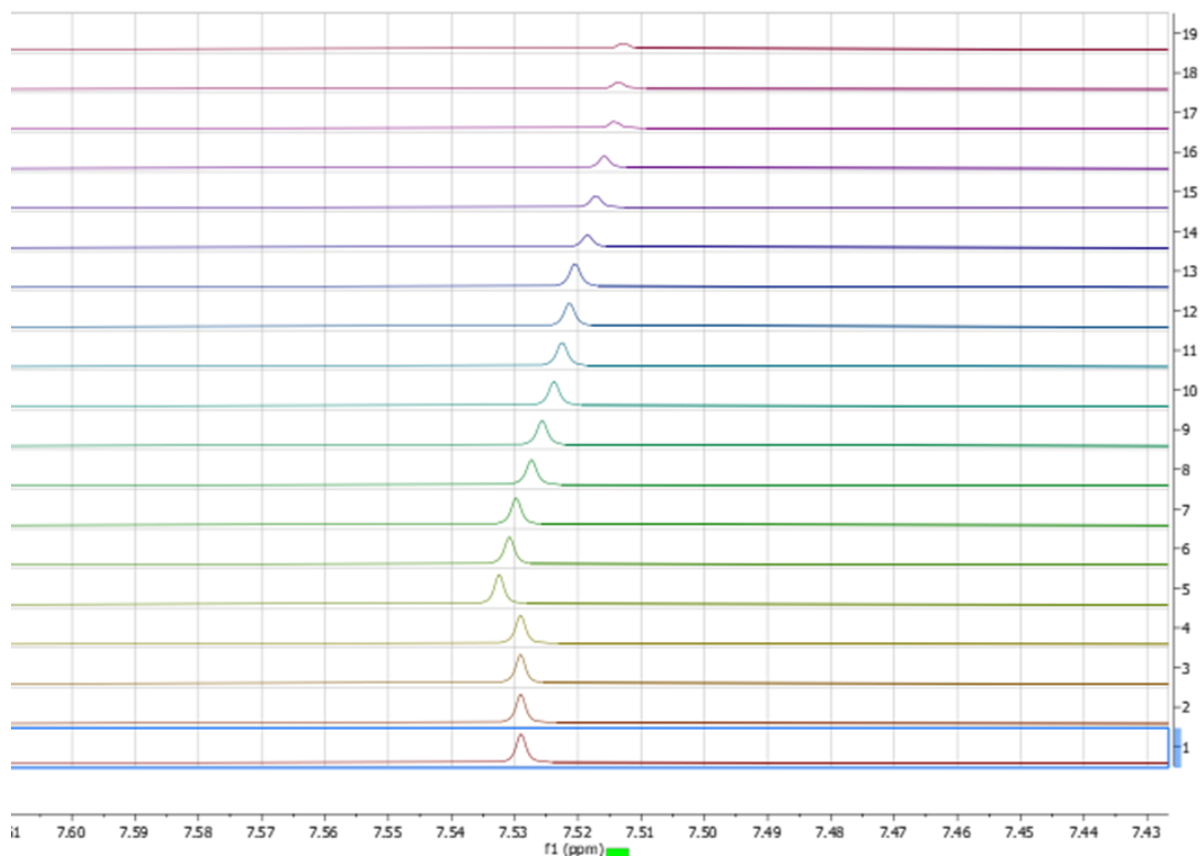
**Joonis 28 LISA 28 "Küalise" 9 (aminometüül tsüklopentaan hüdrokloriid) Bindfit graafik (1:1) sidestumine**

## LISA 29 "KÜLALISE" 9 BINDFIT GRAAFIK (2:1) SIDESTUMINE



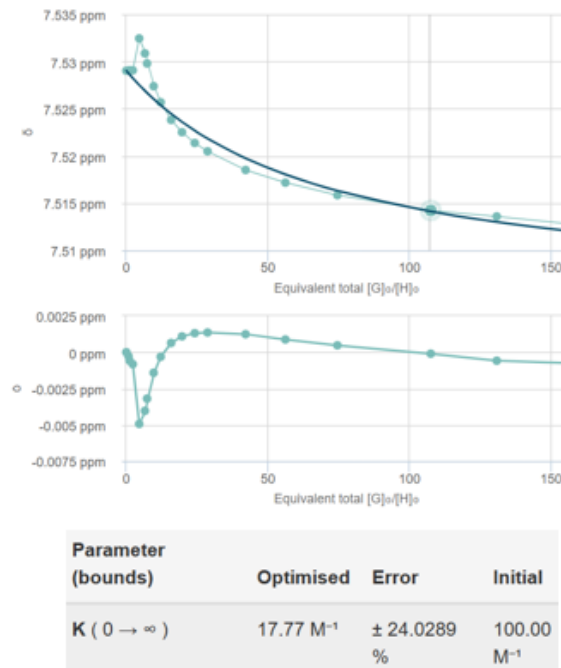
**Joonis 29 LISA 29 "Külalise" 9 (aminometüül tsüklopentaan hüdrokloriid) Bindfit graafik (2:1) sidestumine**

## LISA 30 "KÜLALISE" 10 MESTRENOVA SPEKTRID



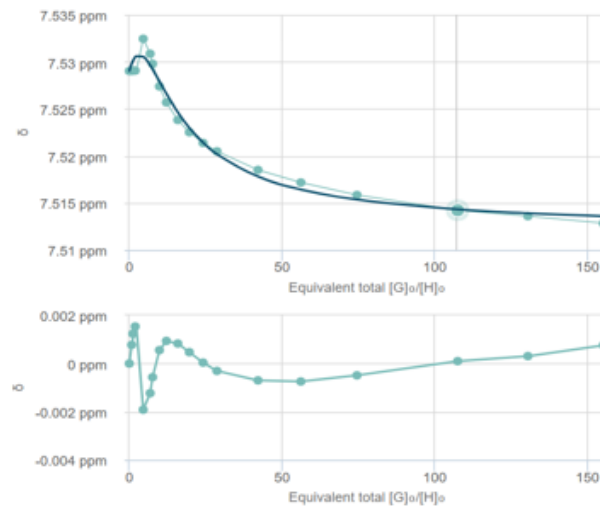
Joonis 30 LISA 30 "Küalaise" 10 (propüülamiin hüdrokloriid) MestReNova spektrid

## LISA 31 "KÜLALISE" 10 BINDFIT GRAAFIK (1:1) SIDESTUMINE



**Joonis 31 LISA 31 "Külalise" 10 (propüülamiin hüdrokloriid) Bindfit graafik (1:1) sidestumine**

## LISA 32 "KÜLALISE" 10 BINDFIT GRAAFIK (1:2) SIDESTUMINE

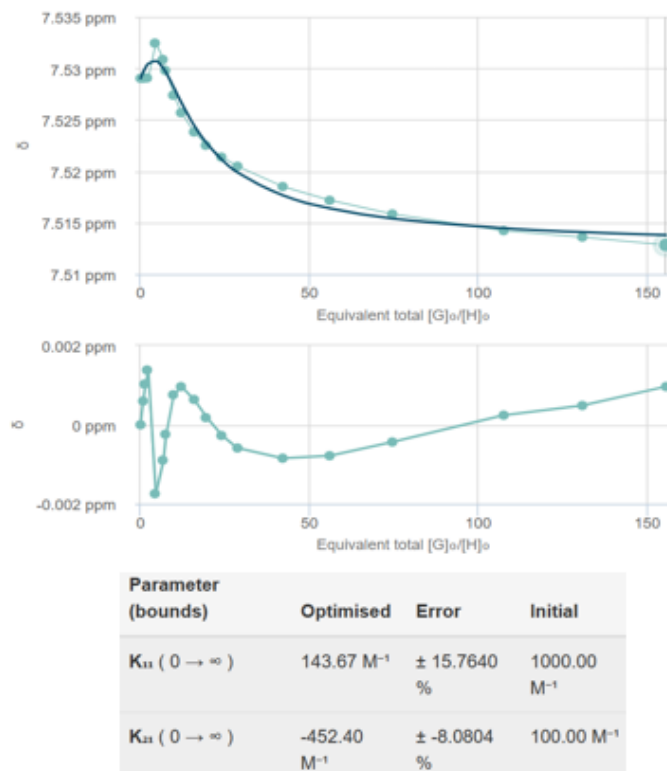


Parameter (bounds)	Optimised	Error	Initial
$K_{11}$ ( $0 \rightarrow \infty$ )	101.00 M <sup>-1</sup>	± 84.1209 %	1000.00 M <sup>-1</sup>
$K_{12}$ ( $0 \rightarrow \infty$ )	153.45 M <sup>-1</sup>	± 14.0431 %	100.00 M <sup>-1</sup>

**Joonis 32 LISA 32 "Külalise" 10 (propüülamiin hüdrokloriid) Bindfit graafik (1:2) sidestumine**

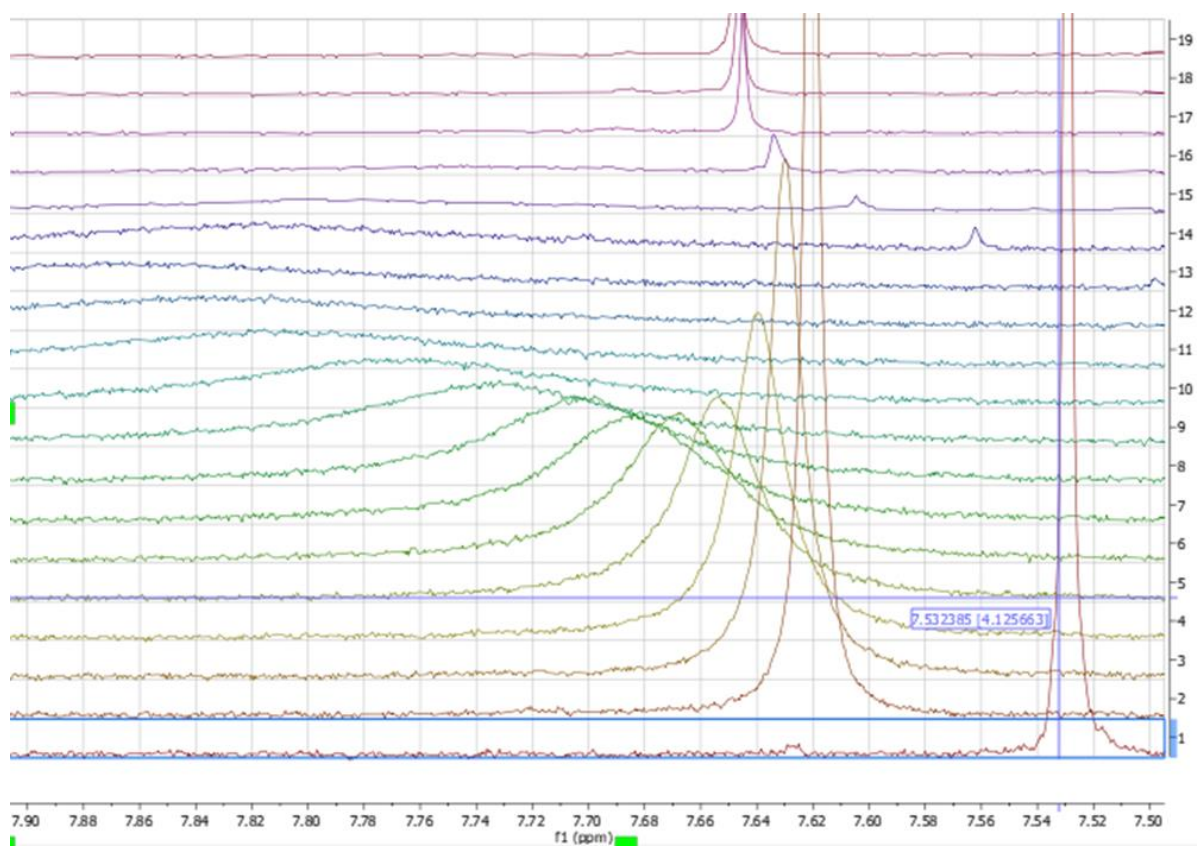


## LISA 33 "KÜLALISE" 10 BINDFIT GRAAFIK (2:1) SIDESTUMINE



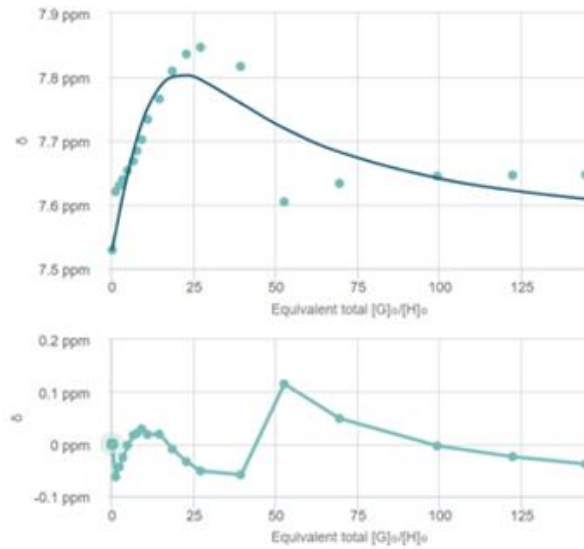
Joonis 33 LISA 33 "Külalise" 10 (propüülamiin hüdrokloriid) Bindfit graafik (2:1) sidestumine

## LISA 34 "KÜLALISE" 11 MESTRENOVA SPEKTRID



Joonis 34 LISA 34 "Küalise" 11 (4-nitroaniliin hüdrokloriid) MestReNova spektrid

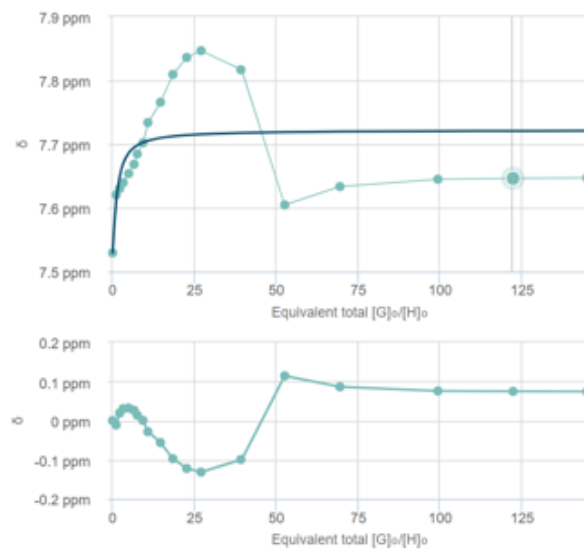
## LISA 35 "KÜLALISE" 11 BINDFIT GRAAFIK (1:2) SIDESTUMINE



Parameter (bounds)	Optimised	Error	Initial
$K_{11}$ (0 $\rightarrow$ $\infty$ )	0.15 M <sup>-1</sup>	$\pm 27.7722$ %	1000.00 M <sup>-1</sup>
$K_{12}$ (0 $\rightarrow$ $\infty$ )	21774.67 M <sup>-1</sup>	$\pm 30.5662$ %	100.00 M <sup>-1</sup>

Joonis 35 LISA 35 "Külalise" 11 (4-nitroaniliin hüdrokloriid) Bindfit graafik (1:2) sidestumine

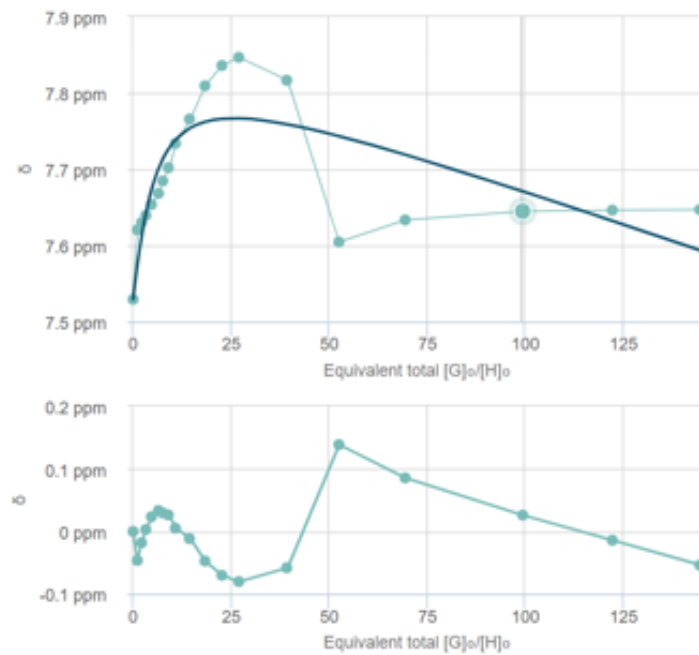
## LISA 36 "KÜLALISE" 11 BINDFIT GRAAFIK (1:1) SIDESTUMINE



Parameter (bounds)	Optimised	Error	Initial
$K ( 0 \rightarrow \infty )$	1209.71	$\pm 199.9449$	100.00
	$M^{-1}$	%	$M^{-1}$

**Joonis 36 LISA 36 "Külalise" 11 (4-nitroaniliin hüdrokloriid) Bindfit graafik (1:1) sidestumine**

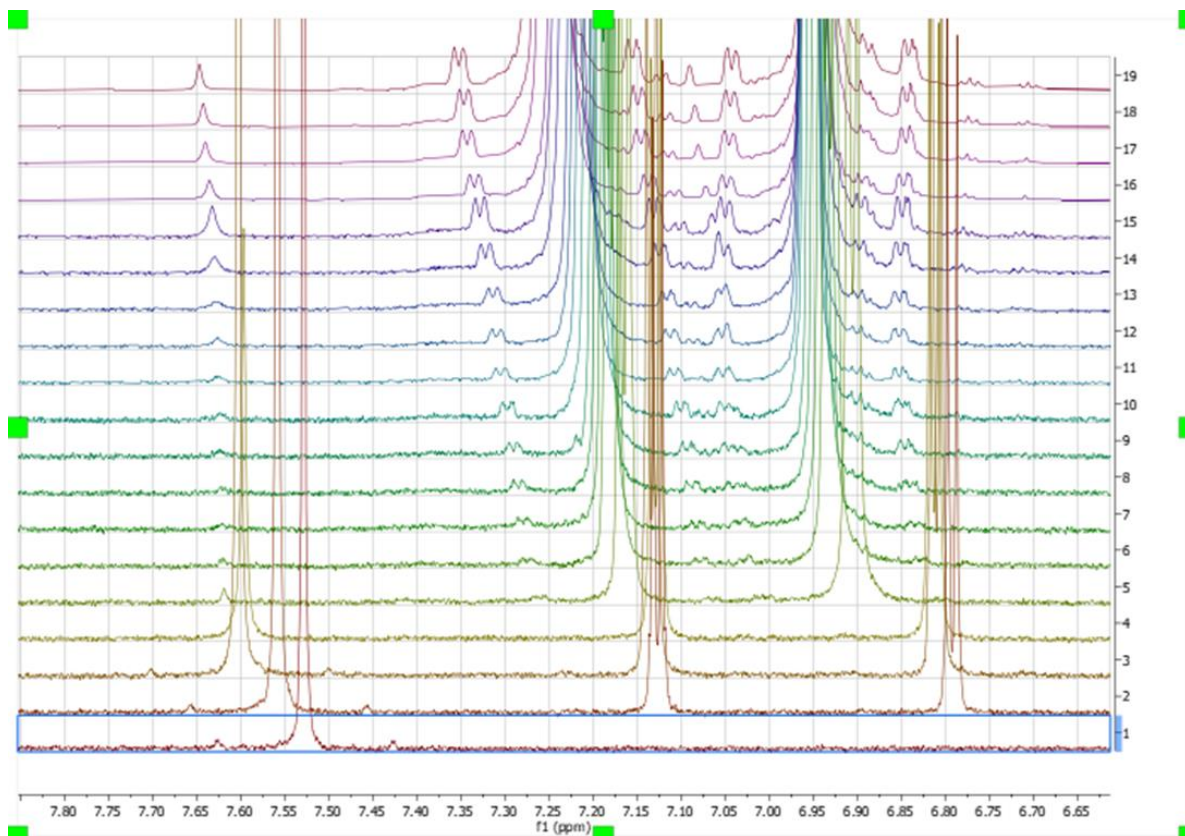
## LISA 37 "KÜLALISE" 11 BINDFIT GRAAFIK (2:1) SIDESTUMINE



Parameter (bounds)	Optimised	Error	Initial
$K_{11} (0 \rightarrow \infty)$	-217.96 $M^{-1}$	$\pm$ -25.8014 %	1000.00 $M^{-1}$
$K_{21} (0 \rightarrow \infty)$	-353.87 $M^{-1}$	$\pm$ -5.7173 %	100.00 $M^{-1}$

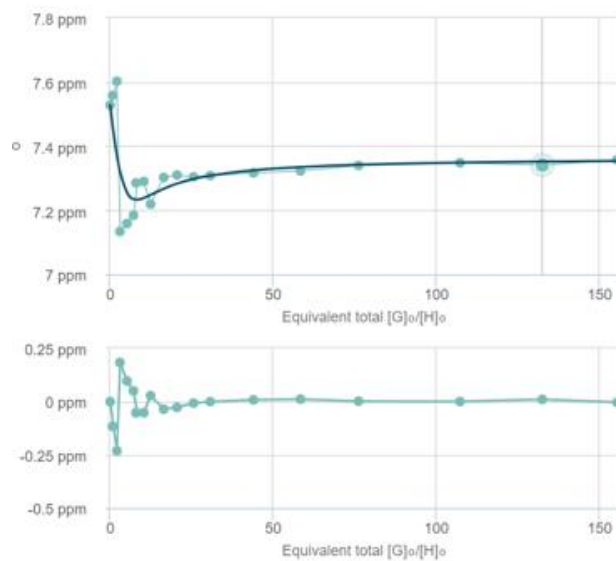
Joonis 37 LISA 37 "Külalise" 11 (4-nitroaniliin hüdrokloriid) Bindfit graafik (2:1) sidestumine

## LISA 38 "KÜLALISE" 12 MESTRENOVA SPEKTRID



Joonis 38 LISA 38 "Külalise" 12 ((1S,2S)-1,2-bis(4-metoksüfenüül)etüleendiamiin dihidrokloriidi) MestReNova spektrid

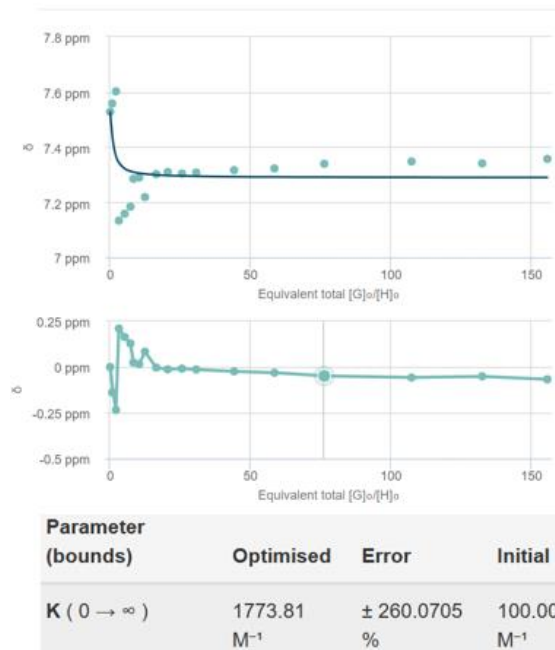
## LISA 39 "KÜLALISE" 12 BINDFIT GRAAFIK (1:2) SIDESTUMINE



Parameter (bounds)	Optimised	Error	Initial
$K_{11}$ ( $0 \rightarrow \infty$ )	0.34 M <sup>-1</sup>	± 86.1083 %	1000.00 M <sup>-1</sup>
$K_{12}$ ( $0 \rightarrow \infty$ )	212554.02 M <sup>-1</sup>	± 99.5723 %	100.00 M <sup>-1</sup>

Joonis 39 LISA 39 "Külalise" 12 ((1S,2S)-1,2-Bis(4-metoksüfenüül)etüleendiamiin dihidrokloriid) Bindfit graafik (1:2) sidestumine

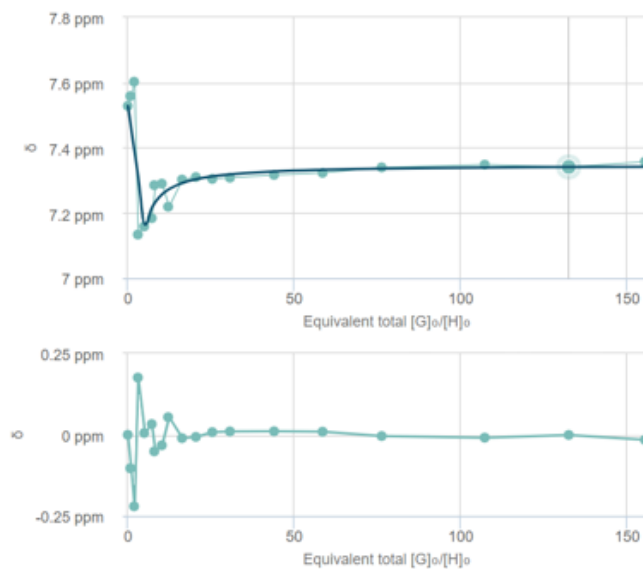
## LISA 40 "KÜLALISE" 12 BINDFIT GRAAFIK (1:1) SIDESTUMINE



**Joonis 40 LISA 40 "Külalise" 12 ((1S,2S)-1,2-Bis(4-metoksüfenüül)etüleendiamiin dihidrokloriid) Bindfit graafik (1:1) sidestumine**



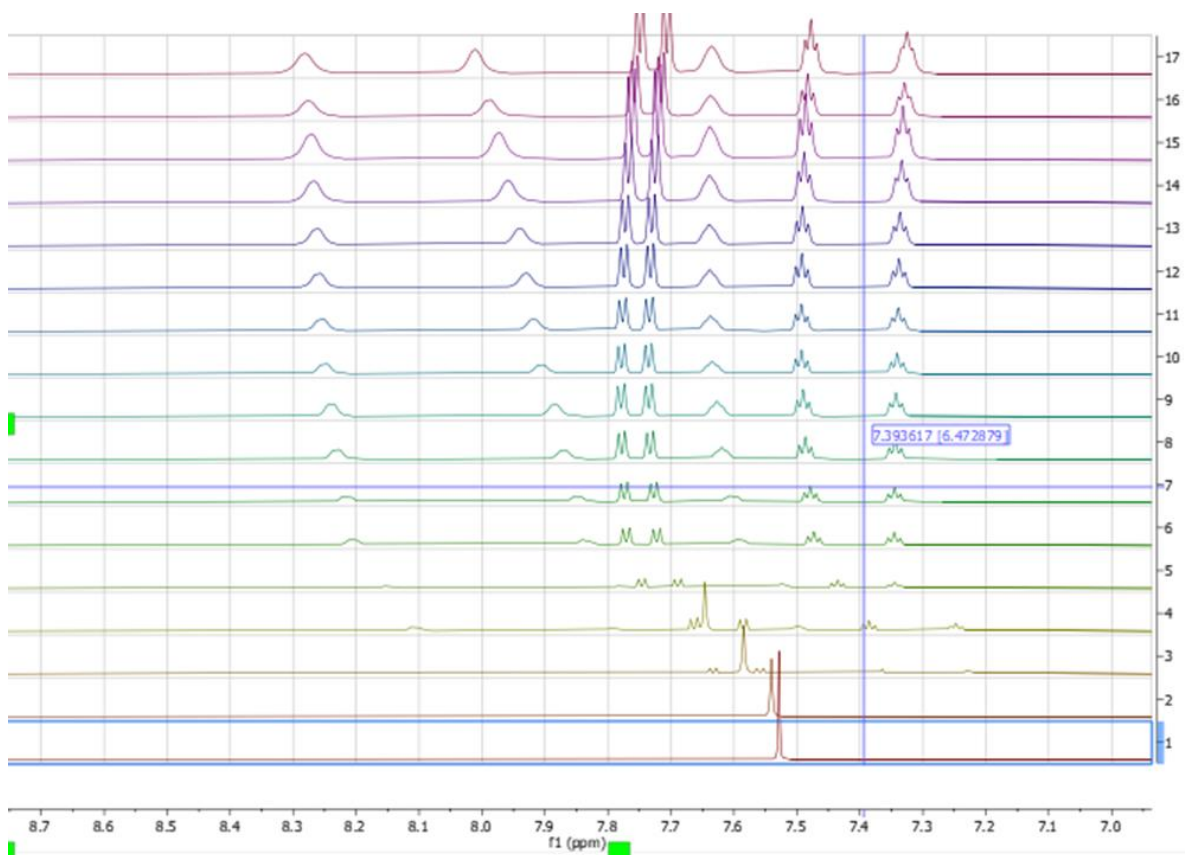
## LISA 41 "KÜLALISE" 12 BINDFIT GRAAFIK (2:1) SIDESTUMINE



Parameter (bounds)	Optimised	Error	Initial
$K_{11} (0 \rightarrow \infty)$	262.89 M <sup>-1</sup>	± 9.8179 %	1000.00 M <sup>-1</sup>
$K_{21} (0 \rightarrow \infty)$	-615.12 M <sup>-1</sup>	± -9.8179 %	100.00 M <sup>-1</sup>

Joonis 41 LISA 41 "Külalise" 12 ((1S,2S)-1,2-Bis(4-metoksüfenüül)etüleendiamiin dihidrokloriid) Bindfit graafik (2:1) sidestumine

## LISA 42 "KÜLALISE" 13 MESTRENOVA SPEKTRID



Joonis 42 LISA 42 "Külalise" 13 ((1S,2S)-1,2-di-1-naftüül-etüleendiamiin dihidrokloriid) MestReNova spektrid