



Sveučilište u Zagrebu  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
Kemijski odsjek

Marija Cvetnić,  
studentica 1. godine Poslijediplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

# **Kaliksareni kao ionofori u potenciometrijskim mjerenjima**

## **Kemijski seminar 1**

Smjer: Fizikalna kemija

Mentor rada: doc. dr. sc. Nikola Bregović  
Voditelj smjera: prof. dr. sc. Branimir Bertoša

Ishodišni znanstveni članak:  
D. T. Jackson, P. N. Nelson, *J. Mol. Struct.* **1182** (2019) 241-259.

Zagreb, 2021. godina

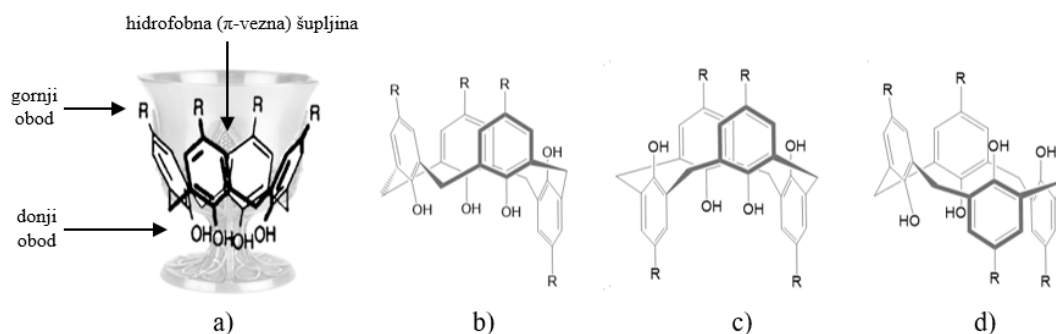


## Sadržaj

<b>§ 1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME .....</b>	<b>3</b>
2.1. Komponente i priprema kompozitnih ion-selektivnih elektroda.....	3
2.2. Teorija potenciometrijskog odziva .....	4
2.3. Određivanje konstante stabilnosti kompleksa iona s ionoforom u membrani – sendvič metoda .....	8
2.4. Mjera selektivnosti ion-selektivnih elektroda.....	10
2.5. Potraga za optimalnim ionoforom za ISE za određeni ion.....	13
2.6. Usporedba termodinamike kompleksiranja iona kaliksarenima u otopini i ISE membrani .....	16
2.7. Kaliksarenske ISE za katione .....	18
2.8. Kaliksarenske ISE za anione.....	22
2.9. Primjer primjene kaliksarenske ISE u farmaceutskoj industriji.....	23
<b>§ 3. LITERATURNI IZVORI.....</b>	<b>XXV</b>

## § 1. UVOD

Potenciometrijski senzori iona, odnosno ion-selektivne elektrode (ISE) pripadaju elektrokemijskim sensorima. Detekcija ionâ, osobito u malenim količinama, odnosno koncentracijama „u tragovima“, od iznimne je važnosti u mnogim područjima: medicinskoj kemiji (analiza krvi, tjelesnih tekućina), kemiji okoliša (vode, tla), kozmetičkoj industriji, agrokulturi, kontroli kemijskih procesa itd.<sup>1,2</sup> Prednosti ISE s obzirom na druge analitičke tehnike detekcije i kvantifikacije ionskih vrsta (atomska apsorpcijska spektroskopija, UV/Vis spektrofotometrija – kompliciranije molekule, ICP-MS, voltametrijske metode, ...) su: jeftina izrada, minimalno trošenje energije, brz odziv i mobilnost – mogućnost *in situ* mjerenja bez posebne pripreme uzorka.<sup>1-3</sup> Iako su do danas razvijene ISE za više od 100 ionskih vrsta, za neke i s mjernim rasponom od 8 redova veličine, odnosno s moći detekcije nano- i pikomolarnih koncentracija, potreba za stvaranjem još boljih (osjetljivijih i selektivnijih) ISE ne jenjava, čak ni u slučajevima gdje postoje metode detekcije izvrsnih radnih svojstava, ali koje su same vrlo skupe i/ili se proizvode od opasnih tvari kojih nema puno na svijetu (npr. u detekciji teških metala voltametrija skidanja anode sa živinim filmom).<sup>3</sup>



**Slika 1.** Konformacijski izomeri kaliks[4]arena: a) stožac, b) djelomičan stožac, c) 1,3-djelomičan stožac, d) 1,2-djelomičan stožac.

Kaliksareni su makrociklički oligomeri sastavljeni od fenolnih podjedinica povezanih metilenskim mostovima u *orto*-položaju fenola.<sup>4-6</sup> Najčešće se sintetiziraju i istražuju derivati kaliksarenâ s 4, 6 i 8 monomera jer se njihovi kosturi jednostavno mogu prirediti bazno kataliziranom kondenzacijom *p*-tert-butilfenola i formaldehida uz odgovarajuće reakcijske

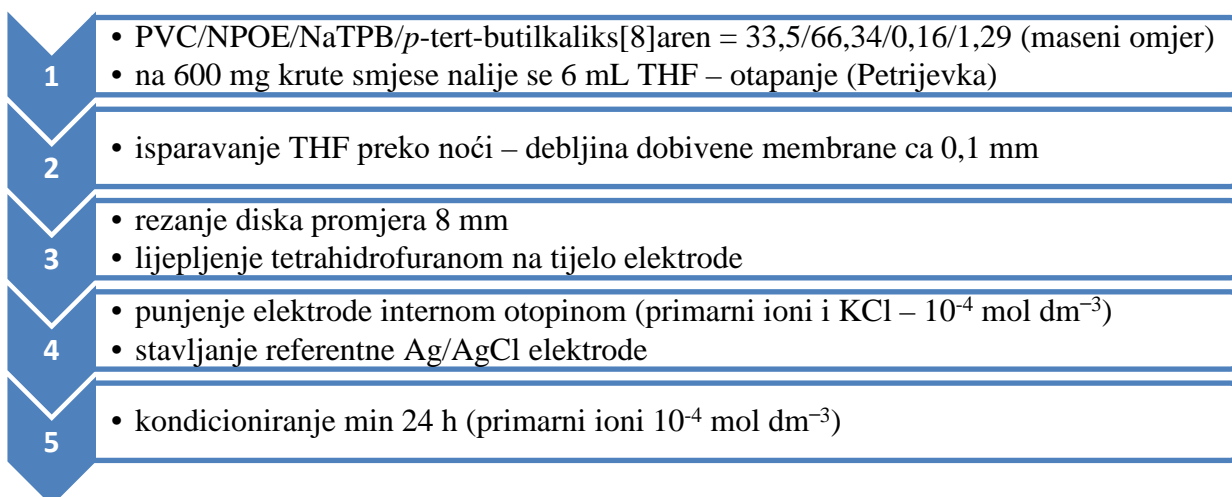
uvjete i stehiometrijski odnos reaktanata.<sup>4</sup> Prikladnom derivatizacijom gornjeg i/ili donjeg oboda kaliksarena, oni postaju odlični receptori kationa, aniona ili ionskih parova, dok zahvaljujući hidrofobnoj šupljini mogu vezati neutralne kemijske vrste.<sup>4-6</sup> Nefunkcionalizirani kaliksareni podliježu velikim konformacijskim promjenama (slika 1), što je još jedan dokaz važnosti funkcionalizacije tih spojeva u svrhu vezanja željenih molekula ili iona. Konformacija stošca ostvarena uvođenjem amidnih i esterskih skupina na donji obod kaliks[4]arena pokazala se izvrsnom strategijom za vezanje metalnih kationa.<sup>4,5</sup> S druge strane, ureidne i tioureidne skupine pogodne su za kompleksiranje aniona.<sup>7</sup>

U okviru ovog rada prikazana je praktična i teorijska pozadina ion-selektivnih elektroda, nedavno objavljeni način pretrage pogodnih ionofora za ISE, nekoliko primjera kaliksarenskih ISE te usporedba kompleksiranja iona kaliksarenima u ISE membrani u odnosu na otopinu.

## § 2. PRIKAZ ODABRANE TEME

### 2.1. Komponente i priprema kompozitnih ion-selektivnih elektroda

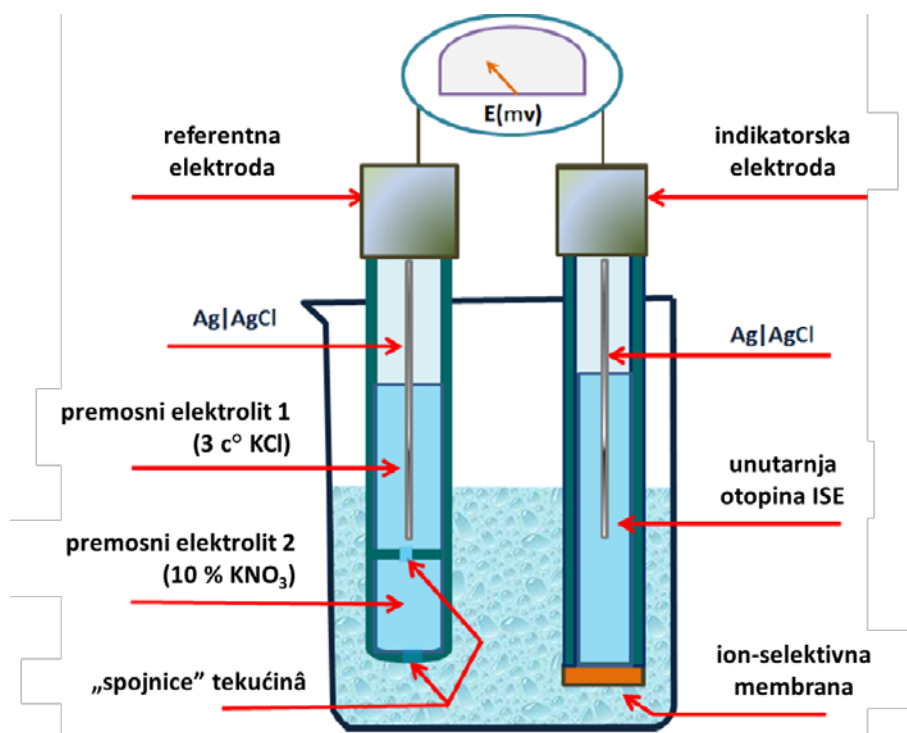
Prve ISE, nakon pH elektrode koja je u širu primjenu ušla 1930-ih, napravljene su 1960-ih godina i funkcionirale su na principu ionske izmjene korištenjem ugljikovodičnih ( $C_{10}$ - $C_{12}$ ) polimernih tekućih membrana s fosfatnim derivatima ili kristalima dopiranim elementima rijetkih zemalja.<sup>1</sup> Nešto kasnije u pripremu ISE uključeni su i spojevi poput kruna-etera i kaliksarena, zajedničkim imenom ionofori, čija struktura omogućuje visoku selektivnost vezanja ciljanog iona.



**Shema 1.** Hodogram pripreve ISE s *p*-tert-butylkaliks[8]aren za propantelinski kation (prema postupku opisanom u ref. 8)

Osim ionofora kompozitne ISE sadrže i matricu, plastifikator te komponentu za isključivanje vezanja kationa ili aniona.<sup>1,9</sup> Za potporni materijal (matricu) obično se koristi materijal koji je kemijski inertan, niskotoksičan, velike molekulske mase i čvrstoće. Sve navedene karakteristike posjeduje polivinil-klorid (PVC) koji se najviše koristi u pripravi ISE. Za otapanje ionofora u matrici ključan je plastifikator. On utječe na absorpciju iona na membranu. Kemijska struktura, dielektrična konstanta te koncentracija plastifikatora uvelike može utjecati na ponašanje i odziv ISE. Često korišteni plastifikatori za ISE su: NPOE (2-nitrofeniloktil eter), DOS (*bis*(2-etilheksil)sebakoat), DBP (dibutilftalat), FPNPE (2-fluorofenil-2-nitrofenil eter) i dr. Kako bi se izbjeglo vezanje protuiona (iz uzorka) na ISE, ona

sadrži veliki lipofilni kation poput tetrabutilamonijevog (ISE za katione) ili anion poput tetra(alkil/aril)boratnog (ISE za anione). Primjer uobičajene pripreve kaliksarenske ISE za jedan netipičan, veći kation nalazi se na shemi 1, dok je na slici 2 prikazan sastav potenciometrijskog članka koji sadrži tu ISE. Kako bi se izbjegao neravnotežni difuzijski potencijal koji potječe od različite mobilnosti iona, u referentnoj elektrodi potenciometrijskog članka napravljen je *kvazi* solni most primjenom dvaju premosnih elektrolita (slika 2).



**Slika 2.** Shema potenciometrijskog članka s kaliksarenskom ISE za propantelinski kation. (prilagođeno prema ref. 8)

## 2.2. Teorija potenciometrijskog odziva

Klasični modeli potenciometrijskog odziva su idealizirani kako bi se izbjegle matematičke, numeričke i računске poteškoće koje proizlaze iz rješavanja nelinearnih jednadžbi, inherentnih naprednijim modelima. Dok je klasične modele lakše razumjeti, napredniji su često neintuitivni, ali općenitiji; vode ka fundamentalnom razumijevanju odziva senzora. Ključna razlika između klasičnih i naprednih modela je u tome što klasični zanemaruju migraciju iona unutar jedne faze pa time ne predviđaju dovoljno dobro prostorno-vremenske karakteristike odziva senzora što je shematski prikazano na shemi 2.<sup>3,10</sup>

Za sve modele potenciometrijskog odziva, podrazumijeva se sljedeće: <sup>3,10</sup>

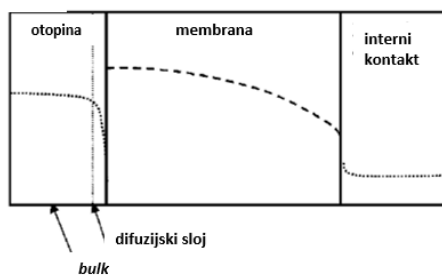
- potenciometrijski odziv modeliran je u otvorenom strujnom krugu,
- senzor je građen od odvojenih, homogenih, ionski vodljivih faza koje formiraju dobro definirane, ravne površine,
- površine faza slobodno podliježu ionskim procesima prijenosa naboja,
- faze senzora karakterizirane su kemijskim potencijalima komponenti te ionskim mobilnostima invarijantnima u prostoru i vremenu,
- jedine pogonske sile za ionske tokove su gradijenti ionskih koncentracija te električnih potencijala (1D formulacija),
- tlak i temperatura su konstantni,
- osmotski efekti (tok otapala) su zanemarivi,
- modeli vrijede za čiste ion-izmjenjivačke membrane, ali i za one s neutralnim nosačima na kojima se odvijaju procesi kompleksiranja/asocijacije.

#### a) Koncentracijski profili

##### modeli totalne ravnoteže

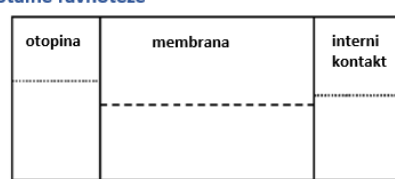


##### napredni modeli



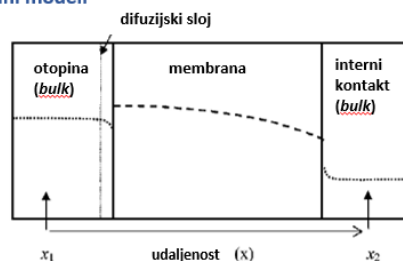
#### b) Profili električnog potencijala

##### modeli totalne ravnoteže



$$E_M = E_{PB(1)} + E_D + E_{PB(2)}$$

##### napredni modeli



$$E_M(x, t) = \int_{x_1}^{x_2} E(x, t) dx$$

**Shema 2.** Koncentracijski profili te profili električnog potencijala na ISE membrani iz perspektive klasičnih modela totalne ravnoteže te iz perspektive naprednih modela.  $E_{PB}$  = el. potencijal na granici dviju faza.  $E_D$  = difuzijski el. potencijal unutar membrane.  $E_M$  = ukupni mjereni el. potencijal ISE. (prilagođeno prema ref. 10)



U klasičnim modelima električni potencijal ionskog senzora ( $E_M$ ) jednak je sumi dvaju graničnih potencijala ( $E_{PB1}$  na granici uzorak/membrana i  $E_{PB2}$  na granici membrana/unutarnji elektrolit) te difuzijskog potencijala u membrani ( $E_D$ ). Često se u jednostavnijim modelima arbitrarno uzima da je  $E_{PB2} = 0$ . U najjednostavnijim, ali i dalje najviše korištenim, modelima totalne ravnoteže uzimaju se i sljedeće pretpostavke:<sup>3,10</sup>

- elektroneutralnost membrane – pretpostavka da su sve ionske mobilnosti jednake zbog čega je moguće zanemariti migracijske efekte u membrani ( $E_D = 0$ ),
- potpuna elektrokemijska ravnoteža na granici uzorak/membrana – razlika u kemijskim potencijalima svakog iona koji može prijeći granicu balansirana je razlikom u unutarnjim električnim potencijalima.

Navedene idealizacije omogućuju primjenu Guggenheimovog koncepta elektrokemijskog potencijala iona  $i$  u određenoj fazi F (uzorak ili membrana):

$$\tilde{\mu}_{i,F} = \mu_{i,F}^\circ + RT \ln a_{i,F} + z_i F \phi_F, \quad (1)$$

pri čemu se  $\mu_{i,F}^\circ$  odnosi na standardne uvjete,  $a_{i,F}$  je aktivitet, a  $z_{i,F}$  nabojni broj iona  $i$ , dok je  $\phi_F$  električni potencijal faze F. Uvođenjem daljnjih pojednostavljenja:<sup>10</sup>

- savršena ion-selektivnost (samo ion  $i$  može prijeći iz uzorka u membranu i obratno),
- prijenos iona je brz i reverzibilan,
- potpunanemogućnost miješanja faza,
- idealni uvjeti faze za ione (aktivitet iona jednak je koncentraciji),
- nepropusnost otapala kroz granicu faza,

moguće je iskoristiti izraz (1) za izvod  $E_M = E_{PB1}$  kao funkcije koncentracije iona  $i$  u uzorku,  $c_i$ :

$$E_M = \frac{RT}{z_i F} \ln k_{i,M} + \frac{RT}{z_i F} \ln \frac{c_i}{c_{i,M}}. \quad (2)$$

Pritom je  $c_{i,M}$  koncentracija iona  $i$  vezanog na membranu M, a  $k_{i,M}$  konstanta razdjeljenja iona  $i$  između uzorka i membrane definirana preko  $\mu_i^\circ$  i  $\mu_{i,M}^\circ$ . Opisanim se konceptom razmišljanja prvi vodio Nikolskii 1937. g. u modeliranju odziva pH osjetljive staklene membrane uronjenu u otopinu  $H^+$  te  $Na^+$  (interferirajućih) iona:<sup>11</sup>

$$E_M = konst + \frac{RT}{z_{H^+} F} \ln \left( c_{H^+} + K_{H^+, Na^+} c_{Na^+} \right), \quad (3)$$

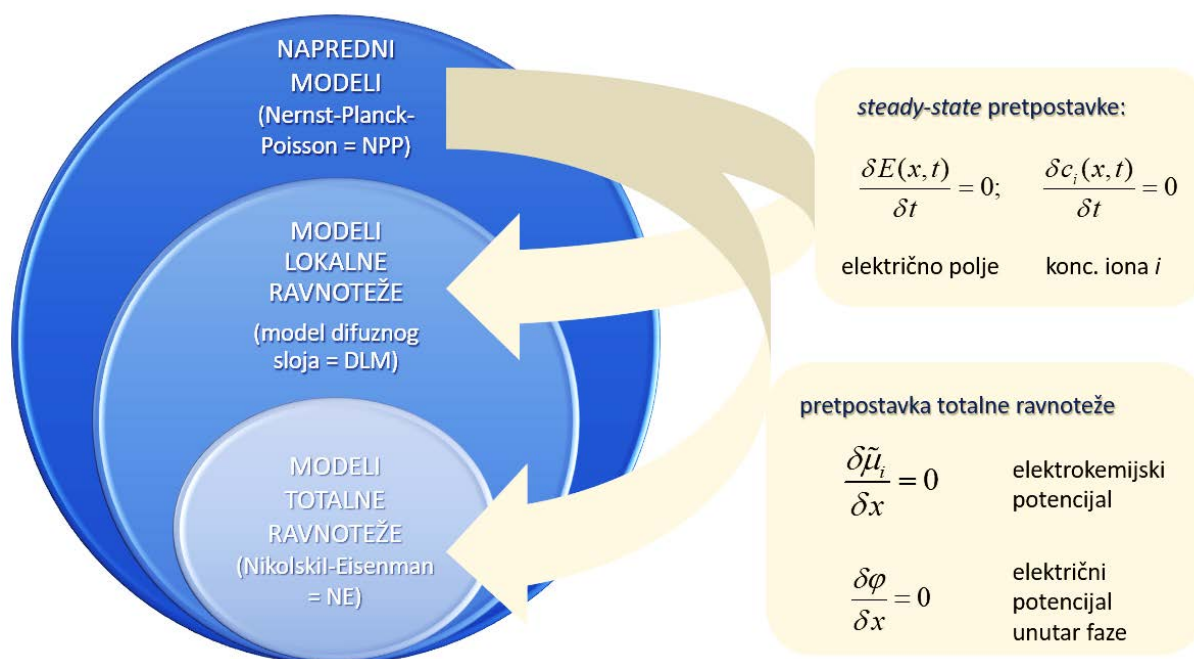
pri čemu je ravnotežna koncentracijska konstanta  $K(H^+, Na^+) = k(Na^+) / k(H^+)$  za reakciju izmjene iona otopina/membrana M:



Tri desetljeća kasnije Eisenman je proširio Nikolskijevu jednadžbu (3) na slučaj kad je  $E_D \neq 0$  te je u račun uzeo i različite mobilnosti različitih iona u membrani. Međutim, analitičko rješenje bilo je moguće samo za slučaj kad su glavni i interferentni ioni bili jednakih naboja. Na IUPACovu inicijativu 1994. g. objedinjeni su svi navedeni izrazi za EM pod općenitu semiempirijsku jednadžbu kojom je potrebno opisati svaku ISE.<sup>3,10</sup> Ta je jednadžba poznata kao Nikolski-Eisenman (NE) jednadžba:

$$E_M = konst' + \frac{RT}{z_i F} \log \left( c_i + K_{i,j}^{pot} c_j^{z_i/z_j} \right). \quad (5)$$

U posljednjoj jednadžbi  $i$  je oznaka primarnog iona za čiju je detekciju ISE napravljena,  $j$  je interferentni ion, a  $K_{i,j}^{pot}$  je konstanta selektivnosti ISE za ion  $i$  s obzirom na  $j$  te uključuje ravnotežnu konstantu reakcije ionske izmjene  $i$  i  $j$  (ion-izmjenjivačke ISE) ili konstante stabilnosti kompleksa  $i$  i  $j$  s ionoforom (ionoforne ISE) te različite mobilnosti iona  $i$  i  $j$  u membrani ISE.



**Shema 3.** Hijerarhija teorijskih modela potenciometrijskog odziva.

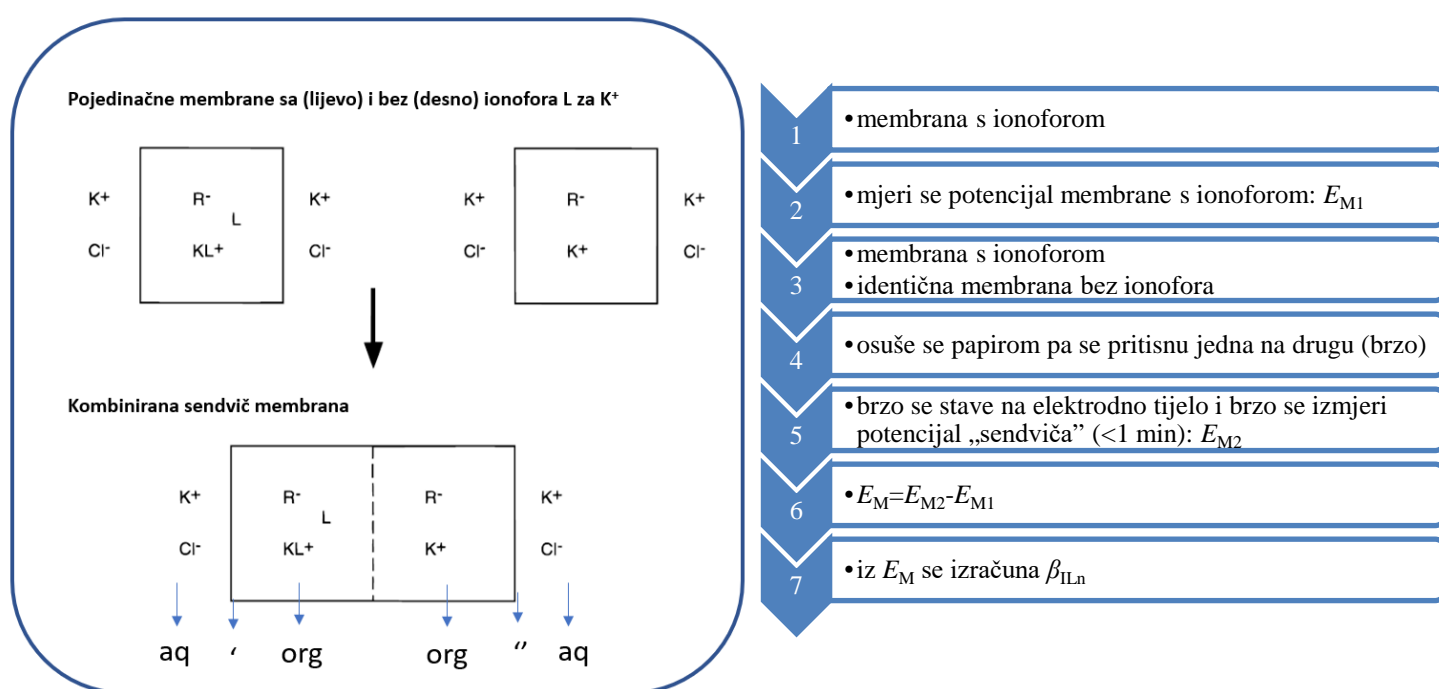
Oznake:  $x$  = položaj; udaljenost,  $t$  = vrijeme.

U opisu ISE i dalje se najčešće koriste modeli totalne ravnoteže upravo zbog jednostavnosti te načelne sličnosti s modeliranjem u otopinskoj kemiji formiranja kompleksa, premda tu treba biti vrlo oprezan, o čemu će više riječi biti u nastavku. Iako trenutno najopćenitiji NPP model

(shema 3) daje detaljne prostorne i vremenske karakteristike elektrodnog odziva kao i uvid u migracijske efekte iona u membrani, njenu permitivnosti te uzima u obzir ograničenu brzinu prijenosa iona, vrlo se malo koristi u opisu odziva ISE vjerojatno zbog matematičke zahtjevnosti.

### 2.3. Određivanje konstante stabilnosti kompleksa iona s ionoforom u membrani – sendvič metoda

Najkorištenija metoda određivanja konstante stabilnosti kompleksa iona s ionoforom u ISE membrani je tzv. sendvič metoda, razvijena od strane ruskih znanstvenika 90-ih godina prošlog stoljeća.<sup>12</sup> Uvođenjem dobro definiranih ionskih koncentracijskih profila na dvjema membranama postiže se učinkovito odvajanje graničnih potencijala (shema 4) koje omogućuje da se iz razlike potencijala sendvič membrane i membrane bez ionofora izračuna kumulativna konstanta stabilnosti kompleksa iona (I) i ionofora (L) u membrani ( $\beta_{ILn}$ ):



**Shema 4.** Hodogram (desno) primjene *sendvič-metode* za određivanje konstanti stabilnosti kompleksa ionofora i ciljanog iona (npr. K<sup>+</sup>) u membrani ISE te pripadno grafičko pojašnjenje (lijevo). Oznake: aq = vodena otopina, org = organska faza, ', " = granice faza.

Potencijal sendvič membrane koja je u kontaktu s 2 vodene otopine primarnog iona I bez interferirajućih iona (shema 4), može se zapisati preko aktiviteta na sljedeći način:

$$E_M = \frac{RT}{z_1 F} \ln \frac{a_1(aq)' a_1(org)''}{a_1(org)' a_1(aq)''} = \frac{RT}{z_1 F} \ln \frac{a_1(org)''}{a_1(org)'}. \quad (7)$$

Do poveznice između  $E_M$  i  $\beta_{IL_n}$  dolazi se iz:

- termodinamičke definicije  $\beta_{IL_n}$ ,
- pretpostavke da je samo jedna stehiometrija kompleksa ( $IL_n$ ; n nije nužno  $n_{max}$ ) relevantna (što vrijedi u mnogo slučajeva)
- aproksimacije da je koeficijent aktiviteta neutralnog L približno jednak 1,
- raspisa aktiviteta nabijenih vrsta I i  $IL_n$  pri čemu za membrane iste ionske jakosti vrijedi aproksimacija jednakosti koeficijenata aktiviteta I i  $IL_n$ ,
- bilance mase i naboja pri čemu je  $R_T$  ukupna koncentracija lipofilne soli (aditiva ionskih mjesta), a  $L_T$  ukupna koncentracija ionofora u membrani.

Prema tome, dobije se da je kumulativna konstanta stabilnosti kompleksa iona (I) i ionofora/liganda (L) bez ionskog sparivanja u membrani s odzivom membrane  $E_M$  povezana sljedećom funkcijom:<sup>12</sup>

$$\beta_{IL_n} = \frac{a_{IL_n}}{a_I c_L^n} = \left( L_T - \frac{nR_T}{z_I} \right)^{-n} \exp\left( \frac{E_M z_I F}{RT} \right). \quad (8)$$

U slučaju da je membrana vrlo nepolarna, u obzir je potrebno uzeti i ionsko sparivanje

$$\beta_{IL_n} = \left( L_T - nR_T \right)^{-n} \sqrt{\frac{K_{IL_n R}}{K_{IR}}} \exp\left( \frac{E_M F}{RT} \right), \quad (9)$$

gdje je  $K_{IL_n R}$  konstanta ionske asocijacije nabijenog kompleksa  $IL_n$  i R, a  $K_{IR}$  konstanta ionske asocijacije iona I i lipofilnog iona R. Kako bi se utvrdilo je li potrebno u obzir uzimati ionsko sparivanje mjeri se odziv membrane bez ionofora. Naime, ako dolazi do ionskog sparivanja, tada iz temeljnih termodinamičkih relacija koje opisuju taj proces (jednadžbe 10 i 11), slijedi da nagib odziva treba biti jednak polovici Nernstovog nagiba (izraz 12).<sup>12</sup>

$$I^{z_I} + R^{z_R} \rightarrow (IR)^{z_I+z_R} \quad K_{(IR)^{z_I+z_R}} = \frac{c_{(IR)^{z_I+z_R}}}{a_{I^{z_I}} a_{R^{z_R}}} = \frac{c_{(IR)^{z_I+z_R}}}{a_{I^{z_I}}^2} \quad (10)$$

$$\Delta_r G^\circ = -RT \ln K^\circ = -z E^\circ F \quad (11)$$

$$E_M = \frac{RT}{2F} \ln \frac{c_{IR}''}{c_{IR}'} \quad (12)$$

## 2.4. Mjera selektivnosti ion-selektivnih elektroda

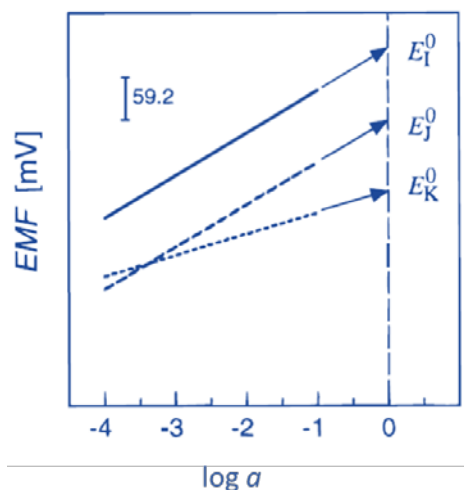
Razlike u odzivu ISE uronjene u otopinu samo primarnih iona (za čiju je detekciju namijenjena) te one uronjene u realni uzorak koji redovito sadrži i interferentne ione, direktno su povezane s koeficijentima selektivnosti, a čije je određivanje nužno za točno i precizno predviđanje odziva ISE. U tu svrhu najčešće se koriste 2 metode opisane u nastavku.

### 2.4.1. Metoda odvojenih otopina (SSM)

Za ISE dizajniranu za detekciju iona I u prisutnosti interferentnog iona J, koeficijent selektivnosti  $K_{IJ}^{\text{pot}}$  definiran je na sljedeći način (sukladan NE jednadžbi (5)):

$$K_{IJ}^{\text{pot}} = \frac{a_I}{a_J^{z_I/z_J}} \exp\left(\frac{E_J - E_I}{RT} z_I F\right) = \exp\left(\frac{E_J^\circ - E_I^\circ}{RT} z_I F\right). \quad (13)$$

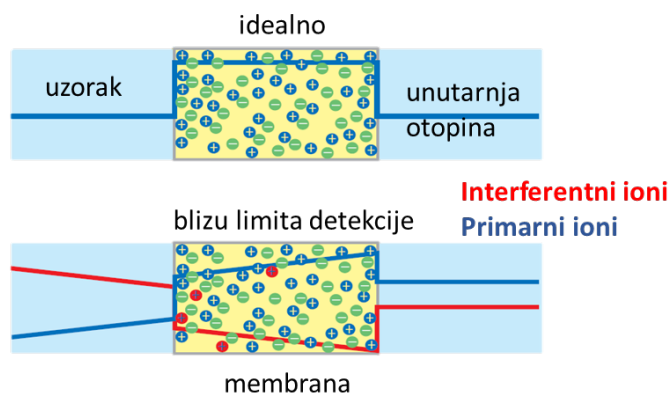
Prema tome, do  $K_{IJ}^{\text{pot}}$  je moguće doći zasebnim (tj. *odvojenim*) mjerenjem napona ISE u ovisnosti o aktivitetu iona I te zasebnim mjerenjem napona ISE u ovisnosti o aktivitetu iona J. Ukoliko ISE pokazuje Nernstov odziv za oba iona, moguće je ekstrapolirati dobivene pravce (slika 3) na standardne uvjete ( $a = 1$ ) te grafički iščitati  $E_J^\circ$  i  $E_I^\circ$  potrebne za izračun  $K_{IJ}^{\text{pot}}$ .<sup>3,13</sup> Važno je primijetiti kako u slučaju različitih nabojnih brojeva dvaju interferentnih iona (J i K na slici 3), koeficijente selektivnosti  $K_{IJ}^{\text{pot}}$  i  $K_{IK}^{\text{pot}}$  nije moguće direktno uspoređivati.



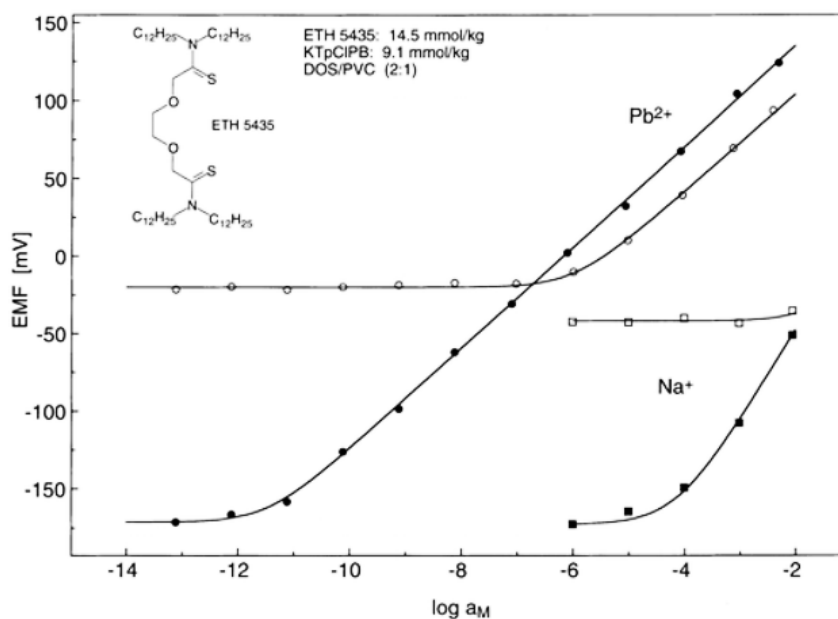
**Slika 3.** Određivanje parametara potrebnih za račun koeficijenta selektivnosti između iona I i J te I i K za općenitu ISE za ion I metodom odvojenih otopina.<sup>13</sup>

Često su u nešto starijoj literaturi  $K_{IJ}^{\text{pot}}$  precijenjeni zbog curenja primarnih iona iz elektrode pri mjerenjima blizu limita detekcije (slika 4). Međutim, tom se problemu može doskočiti upotrebom kompleksirajućeg agensa poput EDTA u unutarnjem elektrolitu ISE. Primjerice, odziv ISE za  $\text{Pb}^{2+}$  s jednim unutarnjim elektrolitom (1:1 mješavina  $10^{-3} \text{ mol dm}^{-3} \text{ PbCl}_2(\text{aq})$  i

0,1 mol dm<sup>-3</sup> MgCl<sub>2</sub>(aq)) dao je  $\log K_{\text{PbNa}}^{\text{pot}} = -2,2$ , dok je iz odziva iste ISE ali s drugačijim unutarnjim elektrolitom (1 mL 0,1 mol dm<sup>-3</sup> Pb(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(aq) na 100 mL 0,05 mol dm<sup>-3</sup> EDTA-Na<sub>2</sub>, pH 4,34) izračunana  $\log K = -4,7$ . Točnost potonje vrijednosti potvrđuje Nernstov nagib za interferirajući Na<sup>+</sup> (slika 5).



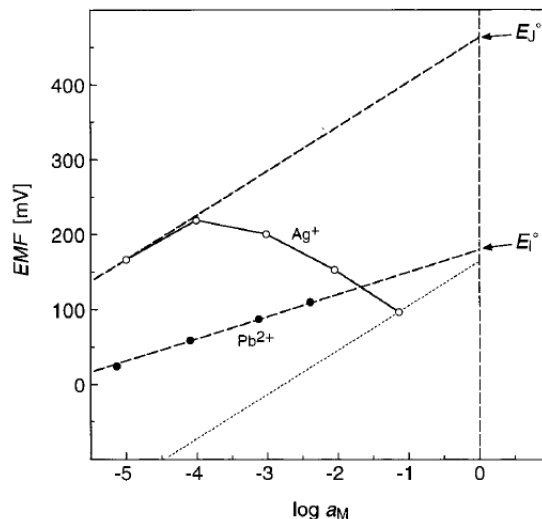
**Slika 4.** Koncentracijski profili primarnih (plavo) i interferentnih (crveno) iona blizu membrane ISE u idealnom slučaju te blizu limita detekcije. (prilagođeno prema ref. 3)



**Slika 5.** Primjer eliminacije pogrešnog (bijeले točke) određivanja niskog limita detekcije ISE za Pb<sup>2+</sup> primjenom unutarnjeg elektrolita s EDTA (crne točke).<sup>14</sup>

Do pogrešnog određivanja  $K_{\text{IJ}}^{\text{pot}}$  može doći i pri mjerenjima ISE potencijala pri većim koncentracijama analita. U tom slučaju ponekad pravac odziva glavnog ili interferirajućeg iona promijeni predznak nagiba (slika 6). Uzrok takve pojave je gubitak permselektivnosti membrane pri višim koncentracijama, odnosno dolazi do koekstrakcije protuiona sa željenim

ionom.<sup>13</sup> Ipak,  $K_{IJ}^{\text{pot}}$  se i tada može ispravno odrediti ukoliko se ekstrapoliraju samo Nernstovi dijelovi kalibracijskih krivulja iona I i J ( $E_I^\circ$ ,  $E_J^\circ$  na slici 6).



**Slika 6.** Primjer moguće pogreške na gornjekoncentracijskoj granici kada dolazi do koekstrakcije aniona i kationa iz uzorka u ISE membranu.<sup>13</sup>

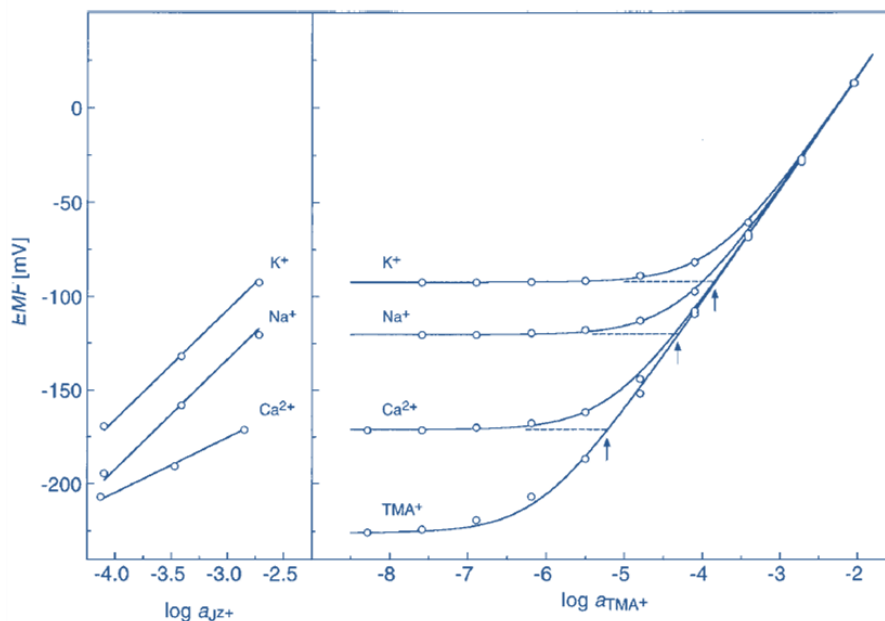
#### 2.4.2. Metoda fiksnog interferenta (FIM)

Metoda fiksnog interferenta također se zasniva na određivanju  $E_I^\circ$  i  $E_J^\circ$ , no na malo drugačiji način. Naime, u otopinu konstantne koncentracije jednog interferirajućeg iona sukcesivno se dodaje primarni ion u obrocima dok se ne uoči Nernstov nagib za primarni ion. Tada je potrebno ekstrapolirati linearno područje odziva do potencijala koji odgovara samo pozadinskom interferentu (strelice na desnom dijelu slike 7).<sup>13</sup> Aktivitet primarnog iona  $a_I(\text{LD})$  pri limitu detekcije (LD) zajedno s konstantnim aktivitetom interferentnog iona u pozadini (POZ),  $a_I(\text{POZ})$ , određuju koeficijent selektivnosti iona I i J na sljedeći način:

$$\log K_{IJ}^{\text{pot}} = \log \frac{a_I(\text{LD})}{a_J(\text{POZ})^{z_I/z_J}} \quad (14)$$

Prethodno je važno provjeriti pokazuju li interferentni ioni Nernstov nagib, što je često zanemarivano u prošlosti.

Za kvantifikaciju selektivnosti ISE koristi se još i metoda usklađenih potencijala (MPM). Međutim, njome se ne određuju koeficijenti selektivnosti koji su usporedivi s SSM i FIM, već oni ovise o eksperimentalnim uvjetima pod kojima su izmjereni. MPM se uglavnom koristi za netipične ISE koje ne pokazuju Nernstov odziv za primarne ione, a uz koeficijent selektivnosti koji se njome određuje, puno veću vrijednost imaju kalibracijske krivulje.



**Slika 7.** Određivanje parametara potrebnih za račun koeficijenta selektivnosti između primarnog iona TMA<sup>+</sup> te K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup> i Ca<sup>2+</sup> za ISE za TMA<sup>+</sup> metodom fiksnog interferenta.<sup>13</sup>

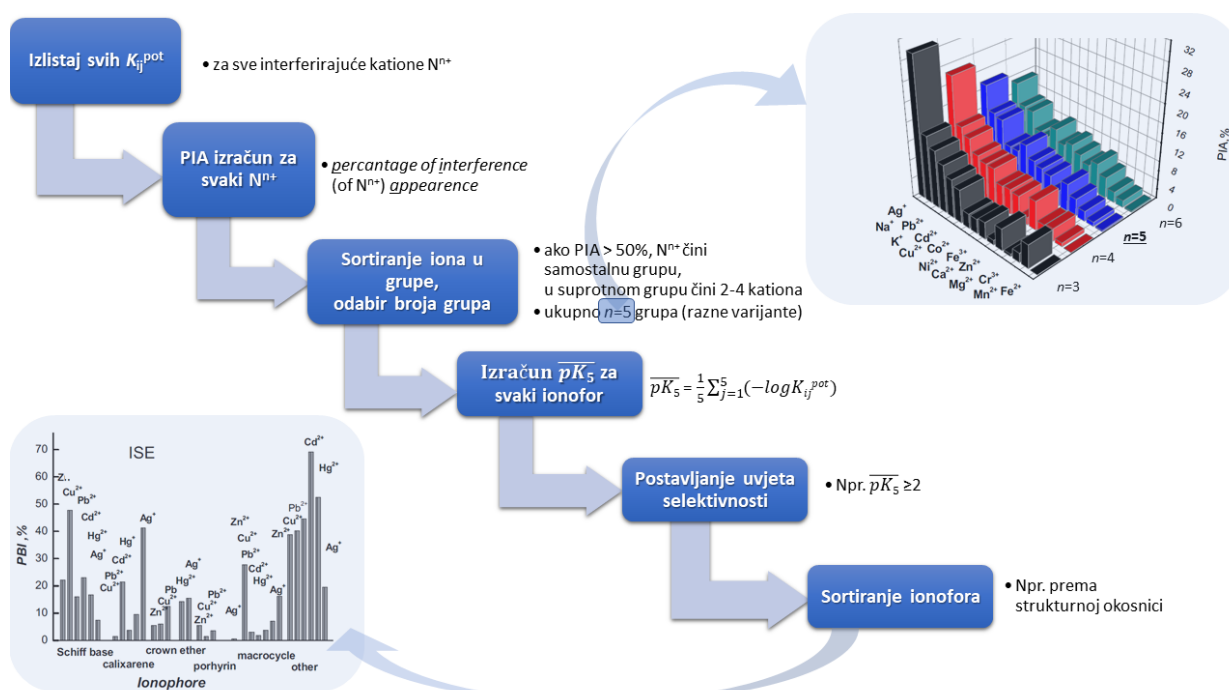
## 2.5. Potraga za optimalnim ionoforom za ISE za određeni ion

Od mnoštva publikacija vrlo varijabilne kvalitete dostupnih za različite ionoforne membranske ISE, bilo bi zgodno imati jednostavnu metodu za pronalazak idealnog ionofora u ISE za određeni ion. Naime, imamo li 2-3 ISE od kojih želimo odabrati najbolju za neku svrhu, neće nam biti problem usporediti njihove kalibracijske krivulje, koeficijente selektivnosti za 10-20 interferentnih iona, konstante stabilnosti kompleksa ionofor-ion u membrani, vrijeme odziva, djelatni pH-raspon itd. Međutim, vidimo da tih karakteristika ISE na koje treba obratiti pažnju zapravo ima mnogo. Dodatan problem predstavlja činjenica da nisu za sve ISE ispitani svi parametri ili pak jesu, ali nepotpuno ili čak netočno, što je najočitije u slučaju koeficijenata selektivnosti. Stoga su Sun i sur. 2016. g. (ref. 15) odlučili barem djelomično pojednostaviti problem pretrage optimalnih ionofora za ISE za određeni ion uvođenjem samo jednog parametra komparacije, tzv.  $\overline{pK_5}$  vrijednosti koja unificira selektivnost ISE prema svim interferentnim ionima u jedan broj.

Na shemi 5 prikazan je algoritam Sunove potrage za optimalnim ionoforom, odnosno određivanja kvalitete određenog ionofora za određeni ion M<sup>m+</sup>. Iako istraživanje obuhvaća ISE za katione teških metala, primjerice M<sup>m+</sup> = Ag<sup>+</sup>, princip pretrage je univerzalan za sve ione. Prvo je potrebno popisati koeficijente selektivnosti svih interferirajućih kationa N<sup>n+</sup> iz svih ISE za M<sup>m+</sup>. Potom se za svaki interferirajući ion računa PIA vrijednost temeljem koje se kationi



svrstavaju u grupe. Što je PIA vrijednost veća za određeni kation, to se više ionofora ponaša slično spram tog iona. Broj grupa ( $n$ ) interferentnih iona određen je grafički (slika gore-desno na shemi 5) odabirom najmanjeg broja potrebnog za ublažavanje razlika PIA vrijednosti između blago interferirajućih iona (rastu s porastom  $n$ ) te jako interferirajućih iona (padaju s porastom  $n$ ). Potom se iz koeficijenta selektivnosti izračuna  $\overline{pK}_5$  vrijednost za svaki ionofor. U konačnici, postavljanjem uvjeta optimalne selektivnosti (npr.  $\overline{pK}_5 \geq 2$ ), odredi se najbolji ionofor/ISE za  $M^{m+}$  ili uzak skup ionofora/ISE koji se onda detaljnije može razmotriti kako bi se odabrao onaj koji je najbolji za određenu funkciju s obzirom na brojne druge važne parametre osim koeficijenta selektivnosti. Naposljetku, želi li osmisliti novi ionofor u ISE za npr.  $Ag^+$ , a ne zna se od koje strukturne skupine liganada krenuti, sve literaturno dostupne ionofore za  $Ag^+$  sa zadovoljenim kriterijem selektivnosti moguće je sortirati prema strukturnoj okosnici te pobrojati koliko je dobrih ionofora za  $Ag^+$  unutar jedne klase spojeva u odnosu na ostale (slika dolje-lijevo na shemi 5). Tako je, primjerice, vidljivo da se u ISE za  $Ag^+$  kao najčešći dobri ionofori pojavljuju kaliksareni.



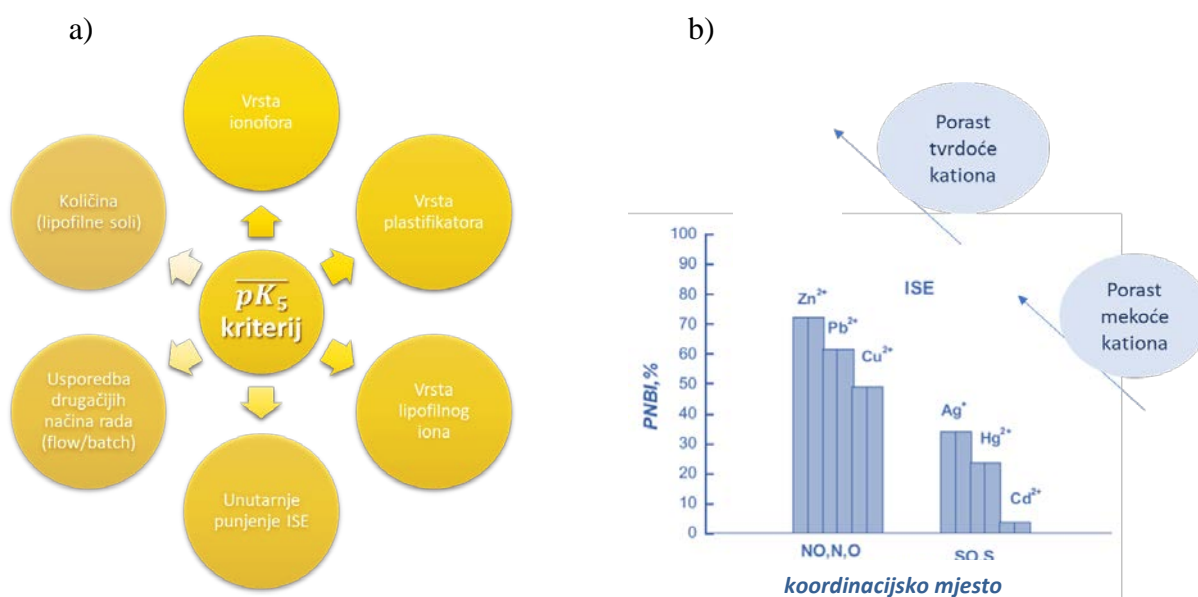
**Shema 5.** Algoritam određivanja kvalitete jednog konkretnog ionofora ili skupine ionofora (npr. kaliksarena) kao ISE za određeni kation  $M^{m+}$  osmišljen u ref. 15.

Osim što se kriterij  $\overline{pK}_5$  može uspješno koristiti za pronalaženje najboljeg literaturno već poznatog ionofora za određeni ion, primjerice vrlo popularni tioamidni derivat kaliks[4]arena pokazao se najboljim (najselektivnijim) ionoforom za  $\text{Pb}^{2+}$  (tablica 1), taj kriterij omogućuje i optimizaciju mnogih drugih karakteristika ISE (tablica 2, slika 8.a).

**Tablica 1.** Kvalifikacija ranije istraživanih različitih ionofora u ISE za  $\text{Pb}^{2+}$ .

(prema ref. 15, prilagođeno)

elektroda	ionofor	$-\log K_{ij}^{pot}$ *	Metoda*	$\overline{pK}_{5A}$	Referenca
$\text{Pb}^{2+}$ -ISE	kaliks[4]aren	$\text{Na}^+ : 5.4; \text{K}^+ : 5.6; \text{Ca}^{2+} : 6.0; \text{Mg}^{2+} : 5.1; \text{Cu}^{2+} : 5.0; \text{Zn}^{2+} : 6.5; \text{Cd}^{2+} : 5.5; \text{Co}^{2+} : 6.4; \text{Ni}^{2+} : 6.2$	SSM	5.64	J.Hazard. Mater.2011,186,1131.
$\text{Pb}^{2+}$ -ISE	benzo-18-kruna-6	$\text{Ca}^{2+} : 5.2; \text{Mg}^{2+} : 6.3; \text{Cu}^{2+} : 4.7; \text{Zn}^{2+} : 4.9; \text{Cd}^{2+} : 5.6$	SSM	5.34	Chem. Commun.2011,47,2438.
$\text{Pb}^{2+}$ -ISE	diamid	$\text{K}^+ : 3.7; \text{Ca}^{2+} : 5.3; \text{Sr}^{2+} : 5.2; \text{Cu}^{2+} : 5.1; \text{Ba}^{2+} : 4.8; \text{Zn}^{2+} : 5.2; \text{Cd}^{2+} : 3.7; \text{NH}_4^+ : 3.9; \text{Mn}^{2+} : 5.7$	SSM	3.74	Anal. Chem.1984,56,1127.
$\text{Pb}^{2+}$ -ISE	monociklički diamid	$\text{K}^+ : 3.9; \text{Ca}^{2+} : 2.3; \text{Sr}^{2+} : 1.7; \text{Cu}^{2+} : 3.9; \text{Co}^{2+} : 4.2; \text{Zn}^{2+} : 4.4; \text{Cd}^{2+} : 4.2; \text{NH}_4^+ : 3.63; \text{Ni}^{2+} : 4.7; \text{Ag}^+ : -0.1$	SSM	2.84	Analyst 1990,115,1085.
$\text{Pb}^{2+}$ -ISE	poli(etilenoksi)etanolni derivat	$\text{K}^+ : 2.0; \text{Ca}^{2+} : 3.6; \text{Ni}^{2+} : 4.2; \text{Cd}^{2+} : 3.9; \text{Ba}^{2+} : 0.5; \text{Zn}^{2+} : 3.5$	FIM	2.84	Analyst 1988,113,1409.



**Slika 8.** a) Prikaz mogućnosti optimizacije ISE primjenom  $\overline{pK}_5$  kriterija.

b) Rezultat primjene  $\overline{pK}_5$  metode u istraživanju korelacije strukture koordinacijskog mjesta i kationa teških metala u ISE – potvrda HSAB-principa. (prilagođeno prema ref. 15)

**Tablica 2.** Optimizacija vrste derivata kaliks[4]arena kao ionofora za  $\text{Hg}^{2+}$ .

(prema ref. 15, prilagođeno)

elektroda	predmet optimizacije	kompozicija PVC membrane: ionofor/plastifikator/lipofilna sol	$\log K_{ij}^{pot}$																$\overline{pK}_{54}$	referenca iz koje su preuzeti koeficijenti selektivnosti
			Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Ca <sup>2+</sup>	Mg <sup>2+</sup>	Cu <sup>2+</sup>	Pb <sup>2+</sup>	Zn <sup>2+</sup>	Cd <sup>2+</sup>	Hg <sup>2+</sup>	Ag <sup>+</sup>	Co <sup>2+</sup>	Ni <sup>2+</sup>	Fe <sup>3+</sup>	Cr <sup>3+</sup>	Mn <sup>2+</sup>	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>		
Hg <sup>2+</sup> -ISE -E1	vrsta ionofora	Calix[4]arene derivative I/DOS/NaTPB	1.27	1.23	3.22	3.14	3.16	3.09	3.08	-	-3.75	3.20	2.61	2.60		1.15	3.13	1.00	Table 2 in Sens.Actuators B 2008,130. 290-294.	
Hg <sup>2+</sup> -ISE *-E2	vrsta ionofora	Calix[4]arene derivative II/DOS/NaTPB	0.99	1.18	3.18	3.36	3.12	3.04	3.19	-	-3.88	2.23	2.61	2.25		1.03	3.13	0.71		
Hg <sup>2+</sup> -ISE -E3	vrsta ionofora	Calix[4]arene derivative III/DOS/NaTPB	1.00	1.35	3.22	3.50	2.93	3.07	3.39	-	-3.92	3.21	3.34	2.31		1.31	3.52	0.89		

Vjerodostojnost metode  $\overline{pK}_5$  potvrđuje i usklađenost rezultata dobivenih primjenom iste nad skupom dosad istraženih ionofora/ISE, sortiranih prema strukturi koordinacijskog mjesta (slika 8.b), s HSAB (*hard/soft acid/base*)-principom. Kao što je i bilo očekivano, dobiveno je da ionofori s mekim bazičnim sumporovim atomima u koordinacijskom mjestu vežu meke kisele katione teških metala ( $\text{Ag}^+$ ,  $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ), dok ionofori s tvrdim bazičnim dušikovim atomima u koordinacijskom mjestu vežu tvrde kisele katione teških metala ( $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ). Također je razuman i rast postotka (tzv. PNBI vrijednosti) dobrih ionofora s određenim koordinacijskim mjestom (npr. NO, N, O) unutar svih dobrih ionofora za promatrani kation s porastom tvrdoće kationa za tvrdo vezno mjesto, odnosno s porastom mekoće kationa za meko vezno mjesto. Manje PNBI vrijednosti za meko koordinacijsko mjesto sukladne su slabijem tipu veza SA-SB u usporedbi s HA-HB, a time i manjoj specifičnosti i selektivnosti.

## 2.6. Usporedba termodinamike kompleksiranja iona kaliksarenima u otopini i ISE membrani

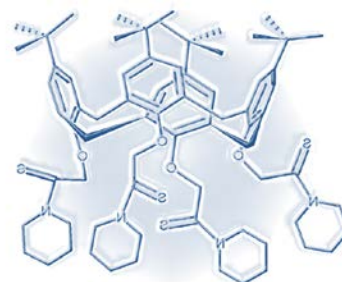
Nerijetko se u istraživanjima kompleksiranja iona raznim ligandima, pa tako i kaliksarenima, u organskim otapalima, navodi kako bi rezultati svoju primjenu mogli naći u ISE. Međutim, i intuitivno je jasno kako kruta PVC membrana s raznim nužnim i arbitrarnim dodatcima ne može biti jednaka okolini koju pruža neko organsko otapalo. Ipak, usporedba termodinamike kompleksiranja iona ionofornim spojem u otopini i ISE membrani pogodna je obzirom da se kompleksiranje u otopini može puno jednostavnije analizirati. Stoga je i povijesno gledano priča o ionofornim ISE krenula od istraživanja termodinamike vezanja iona u otopini. Ostavi li se sami identitet organskog otapala malo po strani, termodinamika kompleksiranja iona raznim

spojevima daje uvid u pogodnost i selektivnost određene strukture za pojedini ion, za što se ipak očekuje da će biti određena polazna točka za ISE istraživanja.

Već u prethodnom poglavlju prikazan je tioamidni derivat kaliks[4]arena kao izvrstan selektivni ionofor u ISE za  $Pb^{2+}$ . U sklopu tablice 3 vidljiva je struktura malo kompliciranijeg ionofora iz iste klase spojeva, čija je termodinamika kompleksiranja kationa teških metala istraživana i u otopini i u ISE membrani.<sup>16</sup> UV/Vis spektrofotometrijskim titracijama u acetonitrilu određena je stehiometrija vezanja metalni kation (M) : ligand (L) = 1 : 2 za sva 3 navedena primjerna kationa, a izračunane su i pripadne konstante stabilnosti takvih kompleksa: stabilnost pada u nizu  $PbL_2^{2+} > CuL_2^{2+} > CdL_2^{2+}$ . Sljedeći pokazatelj afiniteta vezanja metalnog kationa u organskom otapalu jest postotak ekstrakcije metalnog pikrata iz vode u diklorometan kaliksarenom, što se određuje iz razlike apsorbancije vodenog sloja pri  $\lambda_{max}$  (pikrat, aq) = 355 nm prije i nakon ekstrakcije. Ekstrakcijska metoda u diklorometanu također je pokazala kako stabilnost istraživanih kompleksâ slijedi isti trend kao i u acetonitrilu. Metodom sendvič membrane određene su konstante stabilnosti kompleksa kation-ionofor u dvjema ISE membranama koje su se razlikovale po plastifikatoru (NPOE vs. BBPA). Iako su kvantitativno  $\log \beta$  vrijednosti vrlo različite za 2 korištena plastifikatora, a i veće (znatno, za NPOE) su od onih dobivenih u otopini, kvalitativno gledano zadržan je niz pada stabilnosti kompleksa  $Pb^{2+} > Cu^{2+} > Cd^{2+}$ .

**Tablica 3.** Usporedba konstanti stabilnosti kompleksa kationa teških metala s tioamidnim kaliks[4]arenom određenih u otopini te u membrani ISE za  $Pb^{2+}$ . (podatci iz ref. 16)

metoda	$Pb^{2+}$	$Cu^{2+}$	$Cd^{2+}$
UV/Vis spektrofotometrija u MeCN ( $\log \beta$ )	11,5 (ML <sub>2</sub> )	10,4 (ML <sub>2</sub> )	8,6 (ML <sub>2</sub> )
% ekstrakcije metalnog pikrata kaliksarenom iz vode u DCM	66,4	29,4	/
sendvič metoda (NPOE) ( $\log \beta$ )	21,1	14,2	13,6
sendvič metoda (BBPA) ( $\log \beta$ )	13	12,2	9,59



Premda postoje slučajevi, obično kod kationskih ISE, kada je barem kvalitativno zadržan trend stabilnosti kompleksa u organskom otapalu i selektivnosti odgovarajuće ISE, sljedeći primjer ureidne kaliksarenske ISE za nitrat pokazuje suprotno. Titracijama  $^1H$  NMR u  $CDCl_3$  određene su sljedeće konstante stabilnosti kaliksarena (L) i aniona:  $K(LCl^-) = 1500$  ( $mol\ dm^{-3}$ )<sup>-1</sup>,  $K(LNO_3^-) = 1150$  ( $mol\ dm^{-3}$ )<sup>-1</sup>.<sup>17</sup> Međutim, u ISE membrani izmjeren je FIM metodom

koeficijent selektivnosti  $\log K_{\text{NO}_3^-, \text{Cl}^-}^{\text{pot}} = -3,41 \pm 0,06$  i takva elektroda pokazala se selektivnijom za nitrat u odnosu na klorid od komercijalno dostupnih za  $\Delta \log K_{\text{NO}_3^-, \text{Cl}^-}^{\text{pot}} = 0,51$ . Prema tome, treba biti vrlo oprezan u predviđanju selektivnosti ionofora u ISE membranama pomoću termodinamičkih istraživanja u otopinama.

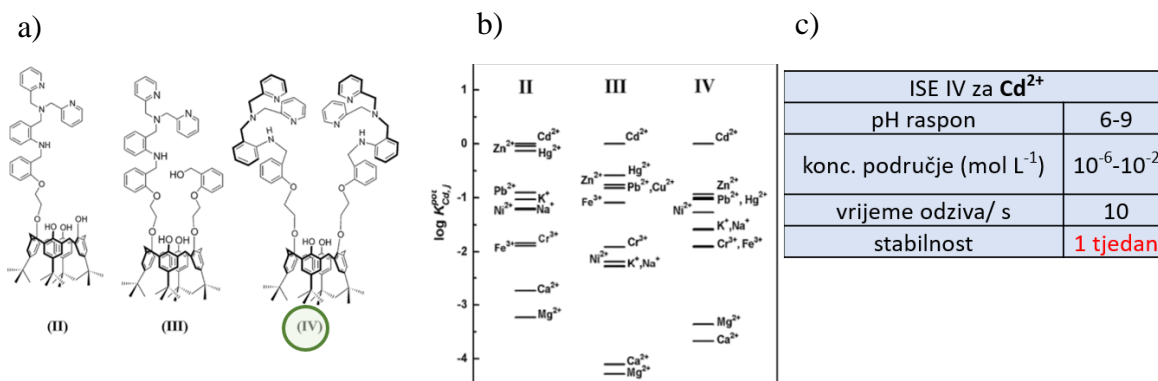
## 2.7. Kaliksarenske ISE za katione

Istraživanja ion-selektivnih elektroda s kaliksarenima kao ionoforima za katione bila su popularna 1990-ih i 2000-tih godina, a mnoga od njih sumirana su u preglednim znanstvenim radovima (refs. 1,6,9,18). Primjerice, Kulesza i Bochenska (ref. 18) su 2011. g. popisale značajnije kalikstioamide kao receptore kationa teških metala u ekstraktantima, kemijskim ion-senzitivnim tranzistorima i ISE – temi koja je dotaknuta i u poglavlju 2.5 ovog rada. Zaključile su kako kaliksareni s SC=S skupinom dobro ekstrahiraju  $\text{Au}^{3+}$ ,  $\text{Pd}^{2+}$  i  $\text{Hg}^{2+}$ , dok kaliksareni s tioamidnom skupinom (NC=S) predstavljaju obećavajuće ionofore za selektivno kompleksiranje kationa poput:  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Ag}^+$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ . Nashar i sur. napravili su 2009. g. opširni pregled (ion / derivat kaliksarena / potporna elektroda / metoda detekcije / uvjeti / interferenti / literaturni izvor) dotad istraženih kaliksarena u funkciji elektrokemijskih senzora iona, ali i neutralnih molekula.<sup>9</sup> Iako je potenciometrija najčešće korištena metoda detekcije, vjerno ju prati i voltometrija te njezine naprednije varijante.

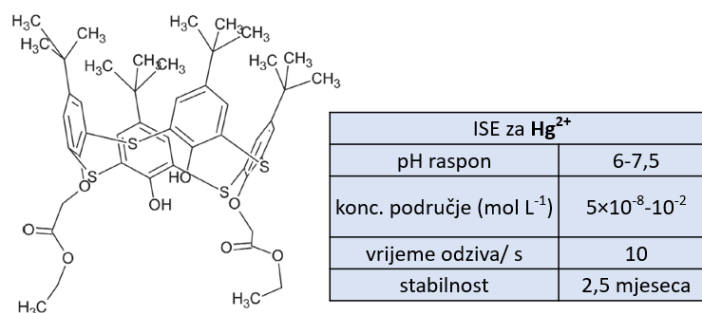
U nastavku je predstavljeno nekoliko zanimljivih primjera kaliksarenskih ISE za katione. Na slici 9. a) prikazani su kaliksarenski ionofori s N i/ili O donorskim mjestima.<sup>19</sup> Kaliksaren IV pokazao se najboljim pri ispitivanju selektivnosti prema vezanju  $\text{Cd}^{2+}$  (slika 9. b). Očito samo jedan tercijarni amin na donjem obodu *p*-tertbutilnog kaliks[4]arena (kaliksaren III) nije dovoljan za selektivno vezanje kadmijeva kationa. ISE s kaliksarenom s dvije tripodalnoaminske jedinice (IV) pokazala se izvrsnom i jeftinijom zamjenom za: a) FAAS metodu u detekciji  $\text{Cd}^{2+}$  nastalog oksidacijom CdS kvantnih točaka\* sa  $\text{H}_2\text{O}_2$ , b) ICP-AES metodu u detekciji  $\text{Cd}^{2+}$  u otpadnim vodama. Unatoč vrlo dobrim performansama, mana joj je kratak životni vijek (slika 9. c).

---

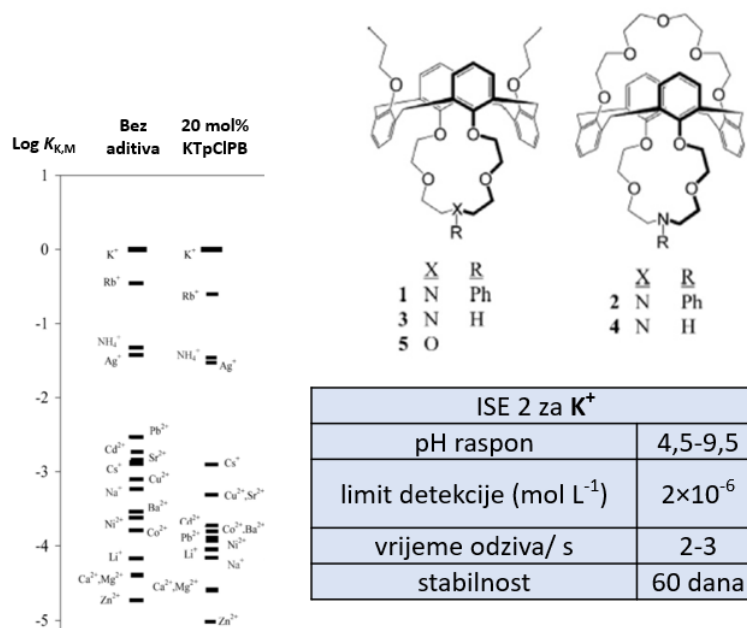
\*Kvantne točke su sintetski kristalici nano-veličine sa sposobnošću da pretvaraju ulaznu svjetlost u svjetlost drugačije valne duljine koja ovisi o njihovoj veličini.



**Slika 9.** a) Strukture i b) koeficijenti selektivnosti kaliksarena ispitivanih u ISE za Cd<sup>2+</sup> te c) karakteristike ISE s kaliksarenom IV.<sup>19</sup>



**Slika 10.** Struktura i karakteristike diester-tiakaliks[4]arenske ISE za Hg<sup>2+</sup>.<sup>20</sup>



**Slika 11.** a) Strukture 1,3-alternirajućih kaliks[4]arena ispitivanih u ISE za K<sup>+</sup> te b) koeficijenti selektivnosti najboljeg (2) kaliksarena u ISE bez i sa kalijevim tetrakis(4-kloro)tetrafenilboratom. c) Karakteristike ISE za posljednji=najbolji slučaj.<sup>21</sup>

Gupta i sur. su 2013. g. odlučili testirati tiakaliks[4]aren prikazan na slici 10, kao ionofor u ISE za  $\text{Hg}^{2+}$  na što su ih potaknula obećavajuća istraživanja njihovih sunarodnjaka s istim spojem u otopini UV/Vis i titracijama  $^1\text{H}$  NMR.<sup>20,22</sup> Doista, nakon optimizacije (količine) ostalih komponentni ISE membrane, rezultati su bili odlični kako po pitanju tehničkih značajki (slika 10. desno), tako i po pitanju selektivnosti:  $-\log K_{\text{Hg}^{2+}, \text{M}^{m+}}^{\text{pot}} > 3$  (za sve ispitivane katione  $\text{M}^{m+}$ ).

Kalijev kation pokretač je brojnih enzimskih procesa u ljudima, stoga ne čudi važnost mogućnosti precizne kontrole njegove količine u kliničkoj kemiji. U tu svrhu razvijene su razne ISE membrane s kruna-eterima koji su strukturno jednostavniji, a dobro oponašaju prirodne antibiotske ionofore za  $\text{K}^+$  od kojih je najpoznatiji valinomycin.<sup>1</sup> Jednom kad je otkrivena pogodnost cikličkih etera za vezanje alkalijskih i zemnoalkalijskih kationa, kemičari su ih krenuli inkorporirati u druge klase receptora pa su tako Kim i sur. 2003. g. dizajnirali (bis)(aza)krunakaliks[4]arene u 1,3-alternirajućoj konformaciji (slika 11).<sup>21</sup> U seriji ionofora čiju su osjetljivost i selektivnost za  $\text{K}^+$  testirali u ISE membranama, najboljim se pokazao kaliksaren **2** – s 2 eterska lanca, dušikom u jednom od njih te dodatnom fenilnom skupinom. Premda radu nedostaju strukturna istraživanja, presudnim faktorima u utrci za najbolji ionofor za  $\text{K}^+$  proglašeni su: lipofilnost i  $\text{p}K_a$  vrijednost spoja te broj eterskih lanaca.

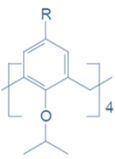
Zanimljiv i zahtjevan kation za detekciju pomoću ISE je  $\text{Tl}^+$ . Obzirom da nema okusa ni mirisa, talij se koristio kao otrov, a namjerna i slučajna trovanja tim teškim metalom događaju se i danas. Zbog navedene toksičnosti, jasna je važnost njegove detekcije u okolišu. Kako talij posjeduje svojstva i tvrdih i prijelazno mekih/tvrdih metala, razvoj ionofora za  $\text{Tl}^+$  uključivao je kruna etere, koji su patili od (zemno)alkalijskih interferenata, i tiasupstituirane spojeve, čiji su glavni interferenti bili kationi teških metala – prvenstveno  $\text{Ag}^+$ . Navedeni je problem potaknuo korištenje drugačijih spojeva za ISE za  $\text{Tl}^+$ . Vođeni mišlju kako će kaliksareni prikazani na slici u okviru tablice 4 selektivnije vezati  $\text{Tl}^+$  zahvaljujući aromatičnim  $\pi$ -elektronima te izostanku tvrdih i mekših donorskih skupina (karbonili, esteri, amidi i tiaskupine) kojima se inače kationski kaliksarenski ionofori rese, Chester i sur. su ispitivali svojstva ISE s navedenim kaliksarenima.<sup>23</sup> Ionofor **2** je zbog premale lipofilnosti precipitirao tijekom sendvič-mjerenja, stoga je odbačen. Ionofori **1**, **3** i **4** pokazali su se selektivnijima za **1** – **2** reda veličine od literaturno opisanih ionofora ta  $\text{Tl}^+$  (tablica 4. b). I dalje je  $\text{Ag}^+$  glavni i nezanemarivi interferent, no, prema autorima rada, za sve analitičke primjene  $\text{Tl}^+$ -ISE očekuje se zanemariva koncentracija  $\text{Ag}^+$  u uzorku. Optimizacijom sastava unutarnjeg elektrolita

(uvođenjem kompleksa talij(I)-EDTA) i načina kondicioniranja ISE (niža koncentracija  $\text{TiNO}_3$  potrebna kako ne bi došlo do koekstrakcije u membranu te oslobađanja ekstrahirane količine pri niskim koncentracijama  $\text{Ti}^+$  u uzorku), limit detekcije poboljšan je do čak  $8 \times 10^{-9} \text{ mol dm}^{-3}$ . Zanimljivo je usporediti konstante stabilnosti  $\text{Ti}^{4+}$  s onima za tipične karbonilne kaliks[4]arene korištene za vezanje  $\text{Na}^+$ . Naime, razlika u konstantama je veća od 1 reda veličine, što također potvrđuje kako se vezanje  $\text{Ti}^+$  ostvaruje slabijim interakcijama od vezanja  $\text{Na}^+$  na uobičajeniji kaliksaren (tablica 4. a). Novi ionofori evaluirani su i u ISE čvrstog kontakta (SC), međutim nisu se pokazale boljima od običnih ISE.<sup>23</sup>

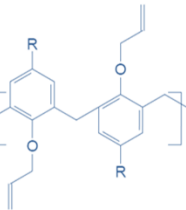
**Tablica 4. a)** Usporedba konstanti stabilnosti kompleksa  $\text{Ti}^+$  i  $\text{Na}^+$  s kaliksarenom **4** te uobičajenog (karbonilnog) kaliksarenskog kompleksa s  $\text{Na}^+$ . Desno: strukture istraživanih kaliksarena kao ISE za  $\text{Ti}^+$ . b) SSM mjereni koeficijenti selektivnosti ISE ( $\log K_{\text{Ti}^+, \text{M}^{m+}}^{\text{pot}}$ ) pripremljenih u ref. 23 u usporedbi s tipičnim literaturnim vrijednostima za postojeće  $\text{Ti}^+$ -ISE.

a)

	$\Delta\text{EMF}/\text{mV}$	$\text{Log } \theta_{\text{IL}}$
Kaliksaren <b>4</b> s $\text{Ti}^+$ s $\text{Na}^+$	$216,8 \pm 3$	$5,85 \pm 0,05$
Tipični kaliksaren za $\text{Na}^+$	$3,97 \pm 2$	$2,24 \pm 0,03$
	$329,2 \pm 6$	$7,89 \pm 0,10$



(1) R = tert-butil  
(2) R = H



(3) R = tert-butil  
(4) R = H

b)

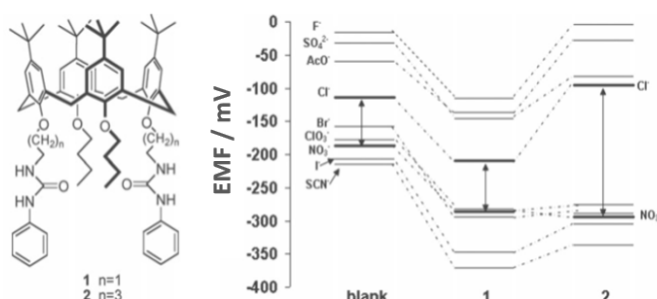
Ion	NaTFPB	Kaliksaren (1)	Kaliksaren (3)	Kaliksaren (4)	literatura
$\text{Ag}^+$	-0.54	-1.26	-0.89	-1.16	-1.5
$\text{N}(\text{Et})_4^+$				-1.25	-
$\text{Cs}^+$	0.02	-3.03	-2.75	-2.17	-
$\text{NH}_4^+$	-0.47	-3.57	-3.20	-2.71	-2.15
$\text{K}^+$	-0.17	-3.33	-3.13	-2.77	-2.06
$\text{H}^+$	-0.61	-3.70	-3.62	-3.66	-3.01
$\text{Na}^+$	-0.77	-3.64	-3.55	-3.74	-3.24
$\text{Li}^+$	-1.07	-4.43	-3.93	-3.97	-2.21
$\text{Pb}^{2+}$	-1.67	-4.84	-4.32	-4.52	-3.10
$\text{Al}^{3+}$	-2.56	-5.84	-5.64	-5.62	-4.72
$\text{Cd}^{2+}$	-3.14	-6.19	-5.83	-5.57	-4.4
$\text{Cu}^{2+}$	-2.75	-5.89	-5.51	-5.81	-4.4
$\text{Ba}^{2+}$	-3.01	-6.03	-5.90	-5.84	-4.3
$\text{Ca}^{2+}$	-3.28	-5.93	-6.08	-6.01	-4.5
$\text{Zn}^{2+}$	-3.40	-6.14	-6.16	-6.12	-3.65



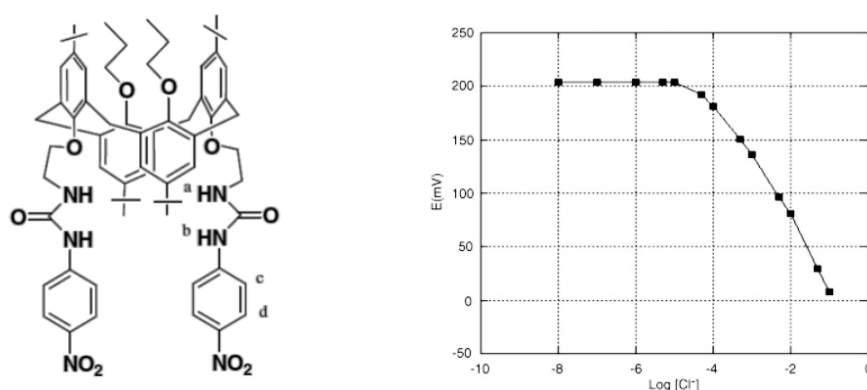
## 2.8. Kaliksarenske ISE za anione

Za razliku od kationskih kaliksarenskih ISE kojih ima doista mnogo, anionske su znatno rjeđe. Uzrok tome su kompetitivni solvatacijski efekti. Naime, u vodenim otopinama, teže je nadvladati dominantne mehanizme izmjene/ekstrakcije temeljene na ionskoj lipofilnosti, što je posebice slučaj za anione, a što onda vodi prema Hofmeisterovom redu odziva:  $\text{ClO}_4^- > \text{SCN}^- > \text{NO}_3^- > \text{I}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^- > \text{F}^- > \text{HCO}_3^- > \text{SO}_4^{2-}$ .<sup>14</sup> Česte funkcionalne skupine u neutralnim anionskim receptorima su uree i tiouree zbog usmjerenosti, kiselosti i afiniteta za vodikove veze. Stoga će u nastavku biti dana 2 primjera ureidnih kaliksarenskih ISE za anione.

Ureidna kaliksarenska ISE za nitrat (slika 12) spomenuta je već u poglavlju 2.6. Iako su nitrati esencijalni nutrijenti biljaka, pretjerano antropogeno trošenje nitrata može imati negativne posljedice, zbog čega je praćenje razine tog iona neophodno u rijekama, morima i podzemnim vodama.<sup>17</sup> Nedostatak komercijalnih ISE za nitrat baziranih na ion-izmjenjivačkim solima jest manjak selektivnosti prema prema nitratu tj. značajna interferencija mnogih aniona koji su blizu nitrata u Hofmeisterovoj seriji. Glavni prirodni interferent nitrata u vodama jest klorid koji srećom nije blizu nitrata u spomenutom nizu aniona poredanih po lipofilnosti. Iz slike 12 vidljiva je prednost ionofora s duljom poveznicom, kao i činjenica da je tek vezanje aniona iznad bromidnog u Hofmeisterovoj seriji kontrolirano ionoforom, a ne ionskom izmjenom. Zanimljivo, prva ISE 2 dala je Nernstov odziv prema  $\text{Cl}^-$ , ali super-Nernstov prema  $\text{NO}_3^-$ . Potonji je objašnjen Hulanickijevim efektom, odnosno neravnotežnim stanjem u blizini ISE membrane obzirom na ostatak uzorka, budući da je ISE bila punjena i kondicionirana s  $\text{NaCl}$  (aq).<sup>17</sup> Kad je za istu svrhu korištena vodena otopina  $\text{NaNO}_3$  (aq,  $0,01 \text{ mol dm}^{-3}$ ), izmjeren je nagib puno bliži Nernstovom ( $-53,1 \text{ mV dekada}^{-1}$ ) u koncentracijskom području  $10^{-5} - 10^{-1} \text{ mol dm}^{-3} \text{ NO}_3^-$ .



**Slika 12.** Struktura i grafička ilustracija karakteristika ISE membrane bez ionofora (blank) te s ionoforom 1 ili 2 u obliku promjene elektromotivnosti pri uranjanju ISE u otopinu indiciranih aniona ( $\log a = -3$ ).<sup>17</sup>



**Slika 13.** Struktura ureidnog derivata kaliks[4]arena te krivulja odziva njegove ISE na Cl<sup>-</sup>.<sup>24</sup>

Babu je sa sur. istražio ureidnu kaliksarensku ISE za kloride (slika 13). Područje njezinog linearnog odziva je  $1 \times 10^{-5} - 1 \times 10^{-1} \text{ mol dm}^{-3}$  s nagibom bliskim Nernstovom ( $-55,69 \text{ mV}$ ) limit detekcije  $2,51 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ , sigurno pH područje primjene 3,3 – 6,9.<sup>24</sup> Selektivnost opisane ISE istražena FIM metodom također se pokazala jako dobrom (tablica 5). Iako rad ne sadrži konstante stabilnosti kompleksa s kaliksarenom u membrani, kompleksiranje je istraženo u THF UV/Vis- (kvantitativno) te u CDCl<sub>3</sub> - spektroskopijom <sup>1</sup>H NMR (kvalitativno). Objema metodama utvrđen je najveći afinitet ispitivanog kaliksarena prema Cl<sup>-</sup>. UV/Vis titracijama određene su sljedeće stehiometrije vezanja i kumulativne konstante asocijacije kompleksa:  $\log \beta (L_2Cl) = 6,54$ ,  $\log \beta (LX^-, X=Br, I, NO_3) \in [3, 3.31]$ . Prema tome, za razliku od primjera diskutiranog i u poglavlju 2.6, u ovom su istraživanju mjerenja s ionoforom u organskom otapalu dobro potkrijepila rezultate s ionoforom u ISE.

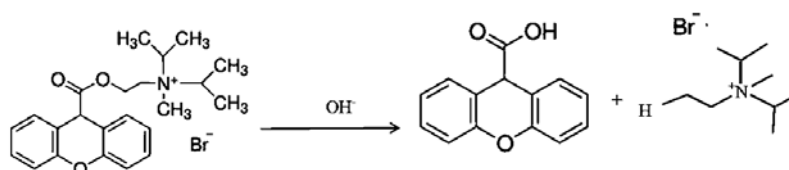
**Tablica 5.** Koeficijenti selektivnosti ISE membrane s ionoforom prikazanim na slici 13.<sup>24</sup>

Secondary ions	NO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Tartrate	Citrate	CO <sub>3</sub> <sup>2-</sup>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	OAc <sup>-</sup>	NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	NCS <sup>-</sup>	SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	OH <sup>-</sup>	F <sup>-</sup>	N <sub>3</sub> <sup>-</sup>	ClO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	Br <sup>-</sup>	I <sup>-</sup>
$\log K_{A,B}^{\text{pot}}$	-3.00	-3.75	-4.31	-3.65	-2.70	-3.00	-2.60	-1.40	-4.00	-2.10	-2.65	-2.50	-2.70	-1.30	-1.80

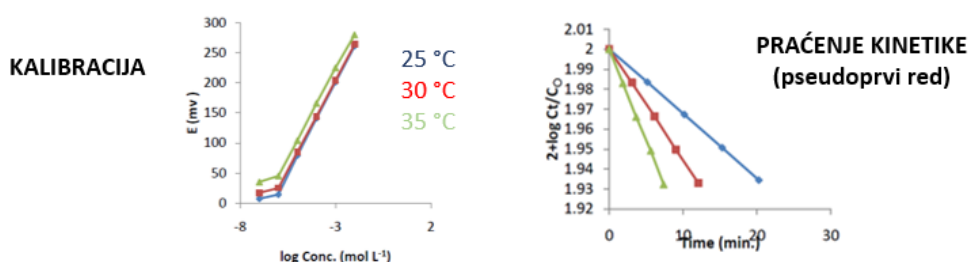
## 2.9. Primjer primjene kaliksarenske ISE u farmaceutskoj industriji

Za kraj, vraćamo se na početak, konkretno do poglavlja 2.1, kako bismo vidjeli prednosti korištenja kaliksarenskih ISE ne samo u najčešće opisivanim područjima okolišne i kliničke kemije, već u farmaceutskoj industriji, u *in situ* praćenju hidrolize antikolinergičnog lijeka propantelin bromida (slika 14). ISE građena od *p*-tertbutilkaliks[8]arena brzinom, mogućnošću kontinuiranog mjerenja, točnošću i ekonomičnošću pretječe u tom primjeru uobičajene metode za praćenje takvog procesa (HPLC-UV, TLC denzimetrija).<sup>8</sup> Vrijeme odziva te elektrode je 6 s, stabilna je mjesec dana, limit detekcije je  $1 \times 10^{-7} \text{ M}$ , a nagib je Nernstov. Određeni su i

koeficijenti selektivnosti ( $-\log K_{PB, X}^{pot}$ ) navedene ISE prema strukturno sličnim spojevima (X): piridostigminu, neostigminu i rivastigminu i svi su  $> 2$ , dok razgradni produkti nisu pokazivali nikakav odziv. Hidroliza propantelin bromida praćena je pomoću kaliksarenske ISE pri 3 različite pH vrijednosti stabilizirane BRB puferom te za svaku vrijednost pri 3 različite temperature. Primjenom modela pseudoprvo reda obzirom na supstrat te Arrheniusove jednadžbe na podatke izmjerene s ISE, izračunana je energija aktivacije hidrolize farmakološki važnog supstrata. Dobivena vrijednost od 20,77 kCal/mol odgovara literaturnim vrijednostima izračunanim za hidrolize raznih estera, što dodatno potvrđuje kredibilitet pripravljene ISE.



Slika 14. Bazna hidroliza propantelin bromida.



Slika 15. Lijevo: Kalibracija *p*-tertbutilkaliks[8]arenske ISE za propantelin bromid pri različitim temperaturama. Desno: praćenje kinetike hidrolize propantelin bromida pri pH 9,5 pri 25, 30 i 35 °C.<sup>8</sup>

## § 3. LITERATURNI IZVORI

1. D. T. Jackson, P. N. Nelson, *J. Mol. Struct.* **1182** (2019) 241-259.
2. C. Zuliani, D. Diamond, *Electrochim. Acta* **84** (2012) 29-34.
3. E. Bakker, E. Pretsch, *Anal. Chem.* **74**(15) (2002) 420A-426A.
4. D. Gutsche, *Calixarenes: An Introduction*, 2. izd, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2008.
5. Z. Asfari, V. Böhmer, J. Harrowfield, and J. Vicens, *Calixarenes* 2001, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 2001.
6. B. S. Creaven, D. F. Donlon, J. McGinley, *Coord. Chem. Rev.* **253** (2009) 893-962.
7. P. D. Beer, P. A. Gale, *Angew. Chem. Int. Ed.* **40** (2001) 486-516.
8. M. E. Abd El-Rahman, H. E. Zaazaa, N. B. Eldin, A. A. Moustafa, *Talanta*, **132** (2014), 52-58.
9. R. M. El Nashar, H. A. A. Wagdy, H. Y. Aboul-Enein, *Curr. Anal. Chem.* **5** (2009) 249-270.
10. J. Bobacka, A. Ivaska, A. Lewenstam, *Chem. Rev.* **108** (2008) 329-351.
11. B. P. Nikolskii, *J. Phys. Chem.* **10** (1937) 495.
12. Y. Mi, E. Bakker, *Anal. Chem.* **71** (1999) 5279-5287.
13. E. Bakker, E. Pretsch, P. Bühlmann, *Anal. Chem.* **72** (2000) 1127-1133.
14. T. Sokalski, A. Ceresa, T. Zwickl, E. Pretsch, *J. Am. Chem. Soc.* **119** (1997) 11347.
15. L. Sun, C. Sun, X. Sun, *Electrochim. Acta* **220** (2016) 690-698.
16. J. Kulesza, M. Guzinski, V. Hubscher-Bruder, F. Arnaud-Neu, *Polyhedron* **30** (2011) 98-105.
17. B. Schazman, D. Diamond, *New J. Chem.* **31** (2007) 587-592.
18. J. Kulesza, M. Bocheńska, *Eur. J. Inorg. Chem.* (2011) 777-783.
19. U. Khamjumphol, S. Watchasit, C. Suksai et al, *Anal. Chim. Acta* **704** (2011) 73-86.
20. V. K. Gupta et al, *J. Mol. Liq.* **117** (2013) 114-118.
21. S. Kim et al, *Talanta* **61** (2003) 709-716.
22. T. Sreeja, V. B. Ganga, L. Praveen, R. L. Varma, *Ind. J. of Chem.* **50B** (2111) 704-714.
23. R. Chester, M. Sohail, M. I. Ogden, M. Mocerino, E. Pretsch, R. De Marco, *Anal. Chim. Acta* **851** (2014) 78-86.

24. J. N. Babu, V. Bhalla, M. Kumar, R. K. Mahajan, R. K. Puri, *Tetrahedron Lett.* **49** (2008) 2772-2775.