

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
KEMIJSKI ODSJEK

Karla Kelemen

**PREPOZNAVANJE I VEZANJE MALIH
KARBOKSILNIH DIKISELINA U ČVRSTOM
STANJU**

Zagreb, 2018.

Ovaj rad izrađen na Zavodu za opću i anorgansku kemiju Kemijskog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Ivice Đilovića i predan je na natječaj za dodjelu Rektorove nagrade u akademskoj godini 2017./2018.

Popis kratica

| | |
|--------------------------|--|
| ATP | adenozin trifosfat |
| CSD | kristalografska baza podataka (engl. <i>Cambridge Structural Database</i>) |
| KL2 | receptor |
| IR | infracrvena spektroskopija (engl. <i>infrared spectroscopy</i>) |
| ATR | prigušena totalna refleksija (engl. <i>attenuated total reflection</i>) |
| Et | etilna skupina |
| Boc | <i>tert</i> -butoksikarbonil |
| ¹H-NMR | nuklearna magnetska rezonancija (engl. <i>nuclear magnetic resonance</i>) |
| FT-IR | infracrvena spektroskopija uz Fourierovu transformaciju (engl. <i>Fourier-transform infrared spectroscopy</i>) |
| UATR | unverzalna prigušena totalna refleksija (engl. <i>universal attenuated total reflection</i>) |
| MeOH | metanol |
| EtOH | etanol |
| CCD | vrsta detektora (engl. <i>charge-coupled device</i>) |
| RAHB | rezonancijom potpomognuta vodikova veza (engl. <i>resonance assisted hydrogen bond</i>) |
| CAHB | nabojem potpomognuta vodikova veza (engl. <i>charge assisted hydrogen bond</i>) |
| API | aktivna farmaceutska tvar (engl. <i>active pharmaceutical ingredient</i>) |

Sadržaj

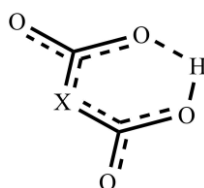
| | |
|---|-----------|
| 1. UVOD | 1 |
| 2. LITERATURNI PREGLED | 2 |
| 2.1. Receptori za anione | 2 |
| 2.2. Klasifikacija i primjena anionskih receptora | 3 |
| 3. EKSPERIMENTALNI DIO | 10 |
| 3.1. Sinteza i karakterizacija receptora i njegovih kompleksa s hidrogenmalonatnom | 10 |
| 3.1.1. Difrakcija rentgenskog zračenja na praškastom uzorku..... | 11 |
| 3.1.2. Infracrvena spektroskopija..... | 11 |
| 3.1.3. Kristalizacijski eksperimenti | 11 |
| 3.1.4. Difrakcija rentgenskog zračenja na jediničnom kristalu | 11 |
| 3.2. Mljevenje receptora i binarnih smjesa dikarboksilnih kiselina..... | 13 |
| 4. REZULTATI I RASPRAVA | 14 |
| 4.1. Sinteza i karakterizacija receptora KL2..... | 14 |
| 4.2. Kompleksi KL2 s hidrogenmalonatnim ionom | 16 |
| 4.3. Kompeticija aniona dikarboksilnih kiselina za vezanje na receptor u čvrstom stanju | 21 |
| 5. ZAKLJUČAK | 25 |
| 6. LITERATURNI IZVORI | 26 |
| 7. SAŽETAK | 28 |
| 8. ABSTRACT | 29 |
| 9. ŽIVOTOPIS | 30 |
| 10. DODATAK | 31 |

1. UVOD

Dizajn i primjena receptora spada u područje istraživanja koje zovemo supramolekulska kemija. Molekula idealnog receptora, kako bi bila maksimalno primjenjiva, mora biti selektivna, odnosno, mora prepoznati određenu kemijsku vrstu u „moru“ drugih i vezati je na specifičan način. Nadalje, takva molekula mora biti konformacijski prilagodljiva kako bi svakoj vrsti (molekuli ili ionu) koju veže mogla osigurati najpovoljnije okruženje – **kemijska komplementarnost**. Specifična konformacija molekule receptora predstavlja svojevrsan signal koji daje informaciju o tome koja je vrsta selektivno vezana.

Ipak, za širu primjenu receptora, osim selektivnosti i prilagodljivosti, bilo bi dobro slijediti pravila zelene kemije. Prema R. A. Sheldonu „*najbolje otapalo je bez otapala, ali ako je neizbježno, voda je dobar kandidat*“.¹ Osim umanjene štetnosti za okoliš, izbjegavanje korištenja organskih otapala te jednostavna i brza sinteza povećavaju ekonomičnost receptora. Stoga bi idealni receptor trebao biti jednostavan za priređivanje i biti selektivan u čvrstom stanju ili barem u vodenom mediju. Mnogi čimbenici sudjeluju u procesu prepoznavanja i vezanja molekule gosta, od kojih su svakako najznačajnije nekovalentne interakcije, posebice vodikove veze. Pritom, dodatni strukturni i elektronski elementi, poput rezonancijom potpomognute vodikove veze ili preorganizacije molekule receptora mogu značajno pomoći.²

Cilj ovog istraživanja je ispitati ulogu duljine i prirode strukturne razmaknice (X, shema 1) između karboksilnih skupina dikiselina (malonska, maleinska, fumarna, sukcinjska) u prepoznavanju i selektivnom vezanju na molekule receptora.



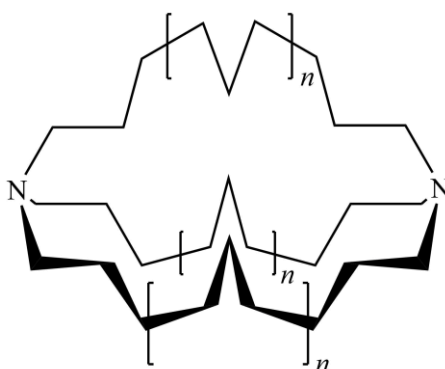
Shema 1.

Također, kao svojevrsnu potvrdu koncepta, željeli smo ispitati je li lakoća deprotonacije kiseline presudna u vezanju ili dodanu vrijednost daju strukturni elementi molekule gosta. Kako su ispitivane kiseline česti kofomeri aktivnih farmaceutskih pripravaka te stoga i poželjni kandidati za uklanjanje iz krutih smjesa, željeli smo ispitati mogućnost uklanjanja pojedinačne kiseline iz njezinih binarnih (krutih) smjesa.

2. LITERATURNI PREGLED

2.1. Receptori za anione

Anionska koordinacijska kemija ostala je u sjeni kationske sve do otkrića molekula kriptanada čija su geometrija i karakteristične skupine omogućavali ugradnju halogenidnih aniona u specifičnu strukturu kriptanada vezanjem nekovalentnim interakcijama (slika 1). Kriptandi posjeduju molekulsku šupljinu koja je određena duljinom lanca koji povezuje atome dušika koji se mogu protonirati čime postaju izvrsni donori za stvaranje vodikovih veza. Struktura jednog od prvih spojeva, gdje je $n = 9$, s kloridnim ionima bila je određena pomoću rentgenske strukturne analize.³

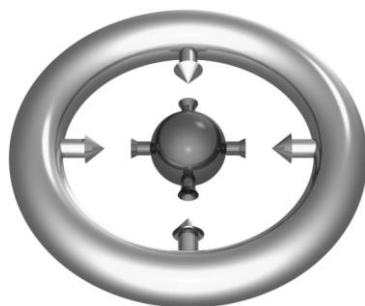


Slika 1. Halogenidi se vežu u takozvanoj *in,in*-geometriji u kojoj su obje amino skupine protonirane, a $(N-H)^+$ skupine usmjerene prema središtu šupljine.

Tim su otkrićem 1968. C. H. Park i H. E. Simmons otvorili vrata novom području supramolekulske kemije: istraživanju anionskih receptora. Njihovo je glavno obilježje sposobnost da međumolekulskim interakcijama vežu anione u određena mjesta u svojoj strukturi. No, iz razlika u odnosu na koordinacijsku kemiju kationa proizašla je potreba za redefiniranjem i uvođenjem novih pojmova za opisivanje koordinacijske kemije aniona.⁴

Kako bi nastao koordinacijski spoj, između molekula liganda i aniona mora doći do ostvarivanja nekovalentnih interakcija, uglavnom vodikovih veza. Stvaranje takvih supramolekulskih vrsta znatno ovisi o kiselinsko-baznim svojstvima svake od molekula. Interakcija aniona s ligandom ostvaruje se tako da anion „donira“ elektronski par molekuli liganda što ligand čini Lewisovom kiselinom, a anion Lewisovom bazom.⁵

Osim sklonosti da „primaju“ ili „doniraju“ elektrone, na način vezanja molekula uvelike utječu naboj i geometrija molekula. Da bi došlo do vezanja molekula liganda na anion u molekuli mora postojati mjesto koje je geometrijom i elektronskom strukturom komplementarno s drugom molekulom. Taj dio strukture molekule, koji je od najvećeg interesa za koordinacijsku kemiju aniona, naziva se **vezno mjesto**. U veznom mjestu ostvaruju se interakcije koje konvergiraju od molekule ili iona receptora (domaćina) prema molekuli ili ionu gosta (čije interakcije divergiraju prema receptoru, slika 2). Ukoliko su poznati navedeni parametri (broj elektron-donorskih/akceptorskih atoma, geometrija, naboj) moguće je predvidjeti koje će se nekovalentne interakcije ostvarivati između molekula receptora i gosta i način njihovog povezivanja, pa čak i jakost interakcija i način slaganja molekula u kristalnoj strukturi. Na temelju tih informacija mogu se ciljano sintetizirati receptori sa željenim svojstvima.^{6,7}

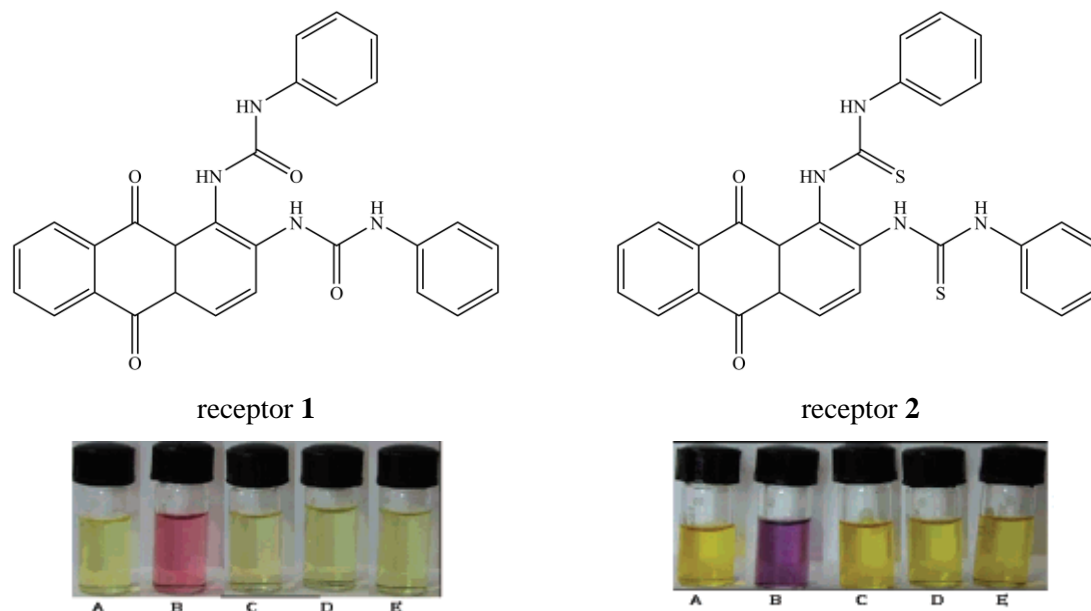


Slika 2. Ulaskom molekule gosta (tamno siva kuglica) u vezno mjesto molekule receptora (svijetlo sivi prsten) i ostvarivanjem međumolekulskih interakcija nastaje kompleks receptor-gost.

2.2. Klasifikacija i primjena anionskih receptora

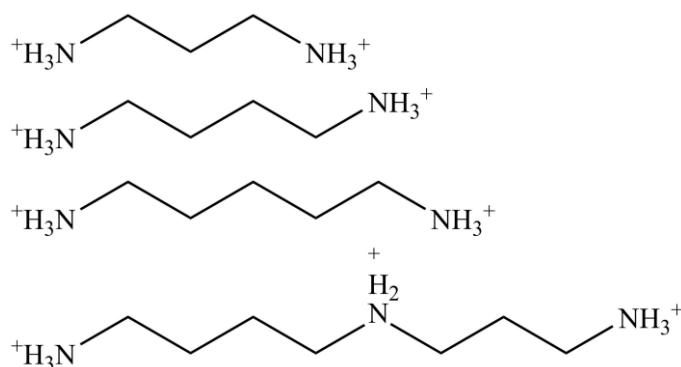
Ugrubo, receptore možemo klasificirati na dva načina: prema **karakterističnim skupinama** ili prema **načinu postizanja idealne geometrije** veznog mjesta. Ukoliko promatramo receptore prema karakterističnoj skupini u veznom mjestu, najistraženije su molekule koji posjeduju amidnu skupinu koja služi kao donor vodikovih veza.⁷ Njihova je glavna prednost sklonost amidne skupine da prima elektrone što omogućuje stvaranje vodikovih veza i ostalih međumolekulskih reakcija, a amidni spojevi u pravilu su lako dostupni i njihova sinteza nije zahtjevana. Osim amidnih, veliku primjenu kao optički senzori nalaze derivati uree i tiouree. Uz pažljivo izabrane supstituente, kromofore, takvi spojevi prilikom vezanja specifičnog aniona

daju makroskopski odaziv: dolazi do promjene boje ili fluorescencije (slika 3), što se može koristiti za detekciju toksičnih ili aniona štetnih za okoliš u vrlo niskim koncentracijama.



Slika 3. *Vežanje receptora 1 i 2 s halogenidnim ionima u otopini DMSO. A bez dodanih iona, B s fluoridima, C s kloridima, D s bromidima, E s jodidima. Promjena boje i snažno selektivno vežanje ostvareno je samo u slučaju miješanja receptora 1 i 2 s fluoridima što omogućuje primjenu receptora kao optičkih senzora za fluoride.⁸*

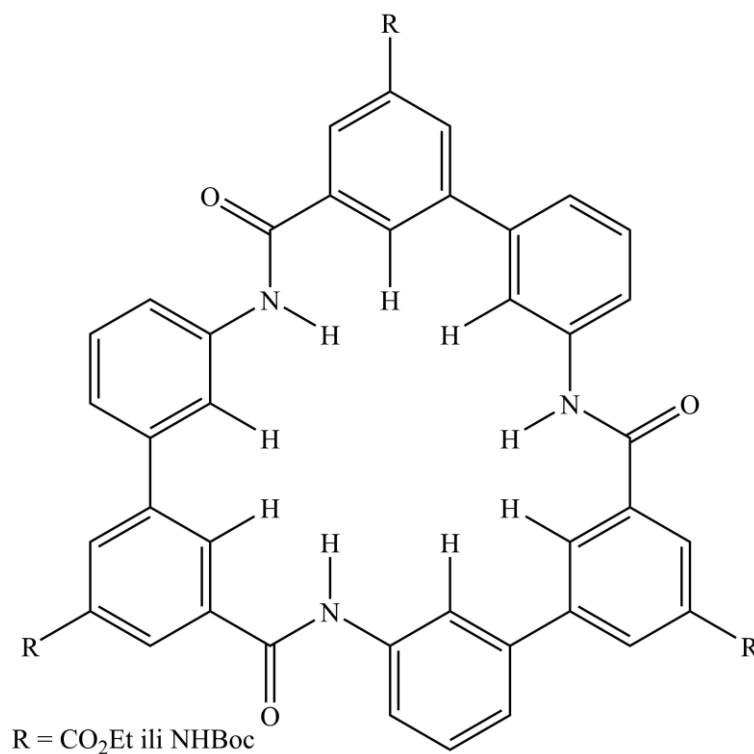
Anionski receptori široko su rasprostranjeni u biološkim sustavima pa se biomimetičkim dizajnom nastoje pronaći sintetske molekule koji bi mogle obavljati istu funkciju i npr. zamijeniti oštećene proteinske anionske receptore te pomoći u liječenju nekih bolesti. Od posebnog su interesa receptori koji mogu selektivno vezati ATP, hidrogenfosfatne i fosfatne anione. Takvu receptorsku specifičnost pokazali su derivati indola i pirola, te linearni poliamini (slika 4).^{9,10} Svi nabrojani receptori ostvaruju vodikove veze preko amino skupine što opravdava intenzivno istraživanje spojeva koji u veznom mjestu sadrže upravo tu funkcionalnu skupinu.



Slika 4. Jednostavni linearni diamini (redom: 1,3-diaminopropan, putrescin, kadaverin i spermidin) igraju važnu ulogu u diobi stanica kao receptori za aminokiseline.¹⁰

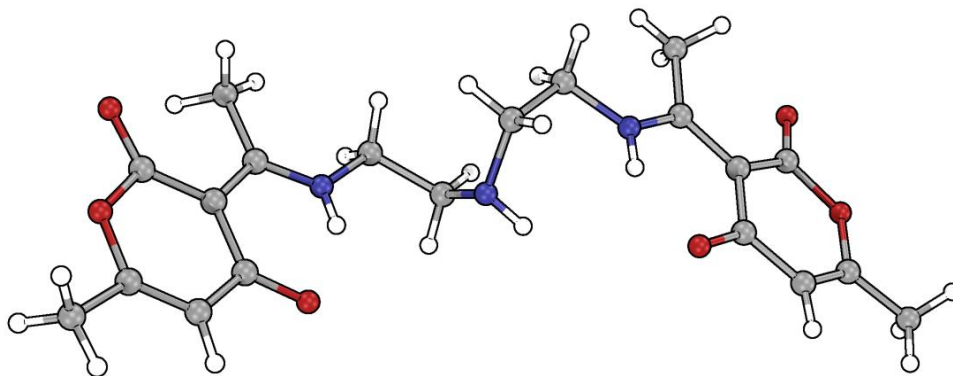
No, osim vodikovih veza, i ostale međumolekulske interakcije doprinose nastajanju kompleksa receptor-gost. Van der Waalsove i Londonove disperzne sile, halogenske veze, π - π interakcije mogu odrediti koju će konformaciju zauzeti receptor ili pomoći u udruživanju više molekula receptora s ciljem što boljeg vezanja anionskog gosta. Zbog toga se prilikom dizajna receptora osim funkcionalnih skupina u veznom mjestu mora voditi računa i o terminalnim skupinama (aromatski, halogenski, supstituenti koordinirani na metalni centar itd.) koje mogu biti direktno uključene u interakcije ili utjecati na kiselinsko-bazna svojstva ili izloženost skupina koje su u međudjelovanju s drugim molekulama. Nadalje, periferija može sudjelovati u odzivu, odnosno, slanju signala o tome koja je vrsta vezana.

Na receptore možemo gledati i iz druge perspektive: dok su neki spremni maksimalno mijenjati svoju konformaciju ovisno o gostu koji im „prilazi“, neki ostaju „vjerni“ specifičnom anionu. S obzirom na svojstvo strukturne prilagodljivosti anione možemo podijeliti na fleksibilne i rigidne. Oni receptori koji, kao što je spomenuto, vrlo selektivno i specifično vežu određeni anion imaju konformaciju koja odgovara samo tom anionu i ne može se mijenjati. Vezno mjesto dizajnirano je kako bi specifični anion „ušao“ u njega poput jedinstvenog ključa u bravu. Osim selektivnosti, glavna prednost rigidnih receptora je veliki broj interakcija s gostom, a samim time i čvrsto vezanje što omogućuje selektivnu izolaciju aniona pomoću rigidnih receptora. No specifičnost također ograničava primjenu rigidnih receptora, a i sinteza je znatno zahtjevnija i nerijetko skuplja u odnosu na fleksibilne receptore. Rigidnost je uglavnom posljedica cikličnosti strukture, a primjer takvog receptora prikazan je na slici 5.



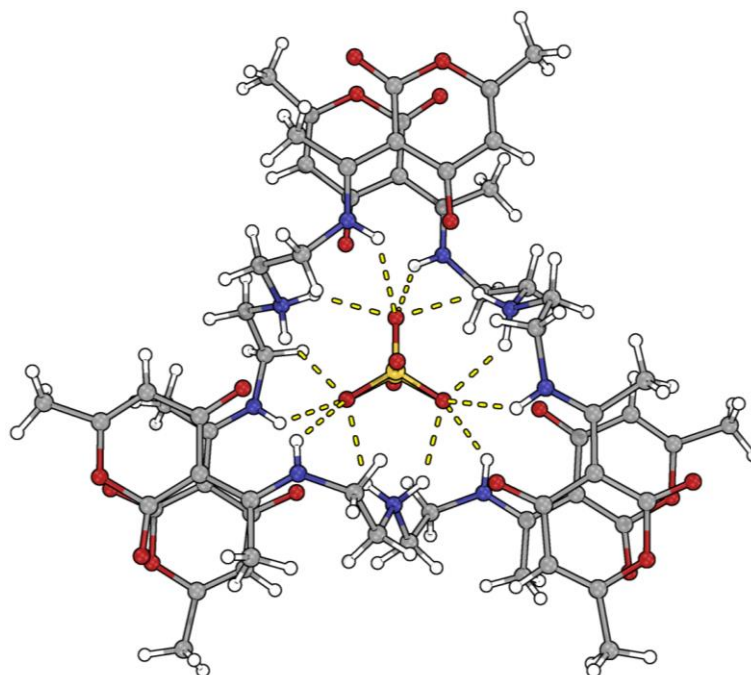
Slika 5. Primjer rigidnog makrocikličkog triamida koji može vezati jodidni anion u središnju šupljinu u strukturi.¹¹

Fleksibilni receptori ipak nisu potpuna suprotnost rigidnima. Njihova selektivnost svakako može biti značajna, čak i prema anionima vrlo slične geometrije i naboja. Ključna razlika u odnosu na rigidne receptore je to što se fleksibilni receptori iznimno „trude“ prilagoditi anionima koje vežu. Ukoliko molekula receptora ne može sama osigurati povoljno okruženje i vezno mjesto za gosta, podliježe samoudruživanju u supramolekulske strukture. To rezultira različitim konformacijama i kristalnim strukturama kompleksa receptor-gost koji djeluju kao jedinstveni „otisak prsta“ koji ukazuje na vezanje određenog aniona iz smjese. Iako je sinteza brža i jeftinija od one rigidnih receptora, jednom sintetizirani fleksibilni receptor ima i širu primjenu jer prepoznaje više vrsta aniona dajući za svaki određeni signal.⁷ Jedan od primjera fleksibilnog receptora, a koji će biti predmet istraživanja ovog rada je receptor **KL2**, odnosno *N,N'*-azapentan-1,5-bis[3-(1-aminoetiliden)-6-metil-3*H*-piran-2,4-dion, čija je priprava i struktura opisana u radu P. Gilli *et al.* 2000. godine (slika 6).²



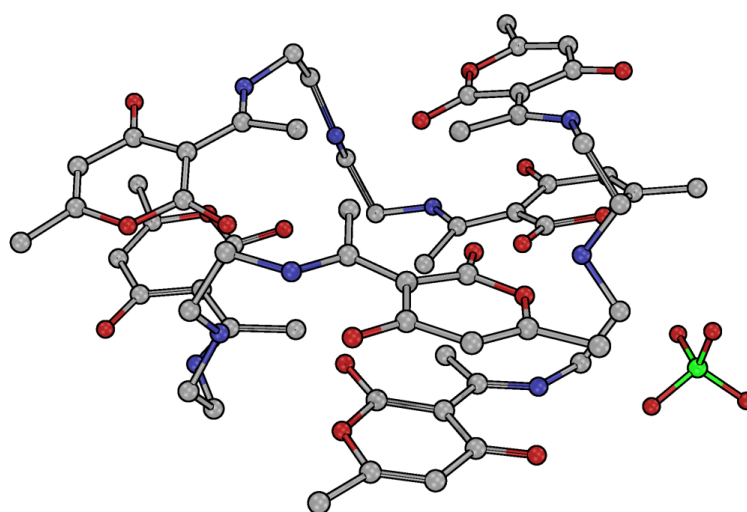
Slika 6. Prikaz molekulske strukture receptora **KL2** koja je određena rentgenskom strukturnom analizom. Atomi ugljika prikazani su kao sive, atomi vodika bijele, atomi dušika plave, a atomi kisika crvene kuglice. Receptor se u čvrstom stanju nalazi u tzv. *syn-Z* konformaciji.²

Kad je protonitan, središnji atom dušika je najbolji donor vodikove veze, ali i preostala dva atoma dušika mogu ostvarivati intermolekulske vodikove veze s anionskim gostom ili intramolekulske vodikove veze s atomima kisika koji su vezani na pironski prsten. Osim vodikovih veza, **KL2** može ostvarivati i π - π interakcije s molekulom gosta putem spomenutih prstenova. Dodatni potencijal za receptorsko djelovanje ovog imina daje konformacijska fleksibilnost omogućena rotacijom oko C–C i C–N veza u alifatskom dijelu molekule. Istraživanje receptorskih svojstava **KL2** započelo je vezanjem receptora s anionima velike gustoće naboja; sulfatnim i nitratnim. Takvi anioni preferiraju biti okruženi s velikim brojem donora vodikovih veza što potvrđuju strukture kompleksa receptor-gost (slika 7).



Slika 7. Receptor se orijentira prema sulfatnom anionu tako da su donori vodikovih veza maksimalno izloženi, ostvaruje se čak 12 vodikovih veza što je usporedivo broju interakcija sulfata s proteinskim receptorima.¹²

Nadalje, kad je receptor pak izložen anionima manje gustoće naboja (perkloratni, perjodatni, hidrogensulfatni, heksafluorofosfatni, heksafluoroantimonatni) došlo je do drugačijeg udruživanja receptora. Dobri donori vodikovih veza „okrenuli“ su se od molekula gosta, a vezano mjesto ostvareno je preko slabijih donora vodikove veze (slika 8).



Slika 8. Molekule receptora se udružuju i prilagođavaju konformaciju kako bi anionu osigurale interakciju sa slabijim donorima vodikovih veza. Atomi vodika su izostavljeni zbog jasnoće.¹³

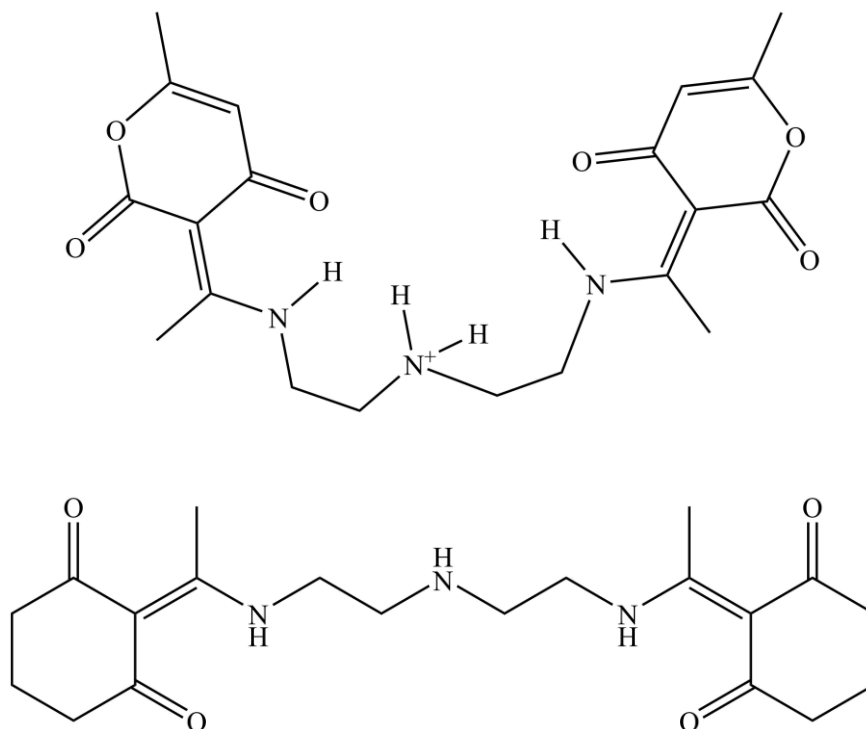
Istraživanje je prošireno na karboksilne dikiseline kao goste te selektivno vezanje u čvrstom stanju. Pokazalo se da mljevenjem krutih kiselina i receptora dolazi do vezanja (i to selektivnog) te da ovisno o geometriji i gustoći naboja kiselina dolazi do specifičnog načina slaganja molekula receptora oko aniona. Upravo način slaganja molekula u strukturi predstavlja signal receptora koji daje informaciju o tome koji je anion vezan u kompleks. Isto tako, kako bismo bolje predvidjeli ponašanje **KL2** u blizini određenih aniona, potrebno je ustanoviti koji parametri aniona dirigiraju samoorganizaciju receptora. U tom smjeru kreće se i istraživanje u sklopu ovog rada. Na kraju je važno istaknuti sljedeće: kad molekula receptora sama ne uspijeva osigurati idealno vezno mjesto, može se samoudružiti u složenije receptorske vrste koje onda služe kao gost.^{12,13,14}

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Sinteza i karakterizacija receptora i njegovih kompleksa s hidrogenmalonatom

Receptor **KL2** (shema 2, iznad) sintetiziran je iz ekvimolarnih količina kupovne dehidracetne kiseline i dietilentriamina (oba spoja je proizveo *Acros Organics*).² Odvage reaktanata otopljene su u 96 %-tnoj vodenoj otopini etanola (*Kefo*), tj. oko 25,0 mL za 0,10 mmol svakog od reaktanata. Reakcijska smjesa zagrijavana je uz povratno hladilo i miješanje oko sat vremena. Nastala otopina ostavljena je da stoji na sobnoj temperaturi nekoliko dana do kristalizacije produkta. Talog produkta je ofiltriran i prekrizaliziran iz etanola. Iskorištenje reakcije je 50 %.

Drugi dio istraživanja bio je posvećen pronalaženju nove generacije receptora te je sintetiziran novi spoj kojemu je struktura određena pomoću ¹H-NMR-a iz kloroforma (shema 2, ispod). Taj se spoj razlikuje po tome što je dehidracetna kiselina zamijenjena 2-acetilcikloheksan-1,3-dionom.



Shema 2. Prikaz protonirane molekule receptora **KL2** (iznad) i molekule novosintetiziranog spoja (ispod).

Međutim, u reakciji s izabranim karboksilnim dikiselinama dobivane su smolasti ili uljasti produkti koje je bilo teško analizirati (a nastali su tako što veliki dio molekule receptora obiluje C–H skupinama koje najčešće sudjeluju u slabijim C–H···H–C interakcijama).

3.1.1. Difrakcija rentgenskog zračenja na praškastom uzorku

Dobiveni uzorak homogeniziran je i nanesen na nosač koji je umetnut u za to predviđeni držač na goniometru. Za prikupljanje podataka korišten je difraktometar Philips PW 3710 u Bragg-Brentanovoj izvedbi s proporcionalnim detektorom. Zračenje se generira rentgenskom cijevi s bakrenom anodom ($\lambda(\text{Cu-K}\alpha 1) = 1,54056 \text{ \AA}$ i $\lambda(\text{Cu-K}\alpha 2) = 1,54439 \text{ \AA}$, $I(\text{K}\alpha 2)/I(\text{K}\alpha 1) = 0,500$), a monokromator je nikleni. Napon je iznosio 40 kV, a struja 40 mA. Za obradu podataka i slika korišten je program HighScore Plus.¹⁵

3.1.2. Infracrvena spektroskopija

Svi FT-IR spektri su snimljeni na PerkinElmer Spectrum Two spektrometru s Diamond UATR dodatkom u rasponu od 4000 do 450 cm^{-1} pri rezoluciji od 2 cm^{-1} . IR spektar analiziran je programom.¹⁶

3.1.3. Kristalizacijski eksperimenti

Odvagane su ekvimolarne mase receptora **KL2** i malonske kiseline (*Tokyo Chemical Industry*) i otopljene u 5 mL metanola (*Alkaloid*), odnosno etanola. Smjese su blago zagrijane do otapanja taloga i tako dobivene otopine ostavljene pri sobnoj temperaturi da otapalo hlapi pri čemu dolazi do kristalizacije. Na taj način priređeni su spojevi **1·MeOH** i **2·EtOH** (iz rezultata rentgenske strukturne analize utvrđeno je da se radi o solvatima kompleksa receptora i malonske kiseline).

3.1.4. Difrakcija rentgenskog zračenja na jediničnom kristalu

Difrakcijski podaci za odabrane jedinične kristale prikupljeni su pri 100 K na Oxford Diffraction Xcalibur 3 Kappa CCD četverokružnom difraktometru s monokromatskim $\text{MoK}\alpha$ zračenjem (grafitni monokromator, $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). Radni napon cijevi iznosi 50 kV, jakost struje 40 mA. Za prikupljanje i obradu podataka korišten je programski paket CrysAlisPro.¹⁷ Molekulske i kristalne strukture spojeva **1·MeOH** i **2·EtOH** određene su direktnim metodama pomoću programa SHELXS97, a utočnjene su metodom najmanjih kvadrata pomoću programa SHELXL97.¹⁸ Osnovni kristalografski podatci o strukturama **1·MeOH** i **2·EtOH** nalaze se u tablici 1. Svi proračuni te slike molekulskih i kristalnih struktura izvedeni su programima iz

WinGX¹⁹ kristalografskog programskog paketa. Položaji atoma vodika određeni su na temelju stereokemijskih pravila (postavljeni su na računane položaje). Teški atomi (N, C, O) utočnjeni su anizotropno. U obje strukture, otapalo se nalazi u šupljinama koje nastaju slaganjem lanaca. Iz mape elektronske gustoće bilo je teško odrediti točne položaje molekula otapala te su one utočnjavane kao kruto tijelo (svemu doprinosi i lošija kvaliteta difrakcijskih podataka). Sve slike izrađene su u programima Mercury i PyMOL.^{20, 21}

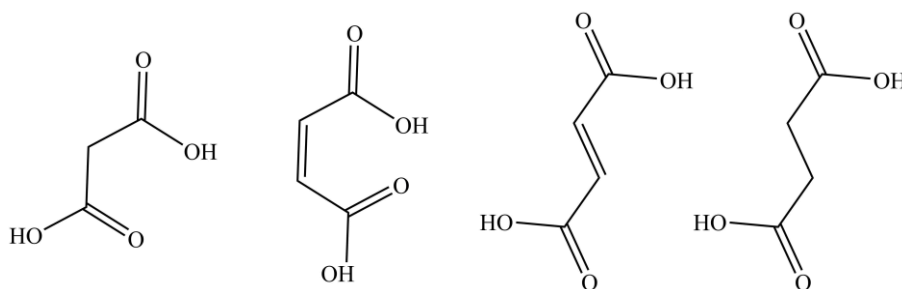
Tablica 1. Osnovni kristalografski podatci za **1·MeOH** i **2·EtOH**.

| kemijska formula | 1·MeOH | 2·EtOH |
|---|--|--|
| relativna molekulska masa, M_r | 539,53 | 745,56 |
| kristalni sustav | rompski | rompski |
| prostorna grupa | <i>Pbam</i> | <i>Pbam</i> |
| parametri jedinične ćelije | | |
| a (Å) | 15,8127(4) | 15,8732(4) |
| b (Å) | 15,9793(3) | 16,0225(6) |
| c (Å) | 19,6637(4) | 19,9047(8) |
| volumen jedinične ćelije, V (Å ³) | 4968,54(19) | 5062,3(3) |
| broj formulskih jedinki u jediničnoj ćeliji, Z | 8 | 8 |
| izračunata gustoća, ρ_{calc} (g cm ⁻³) | 1,443 | 1,956 |
| linearni apsorpcijski koeficijent, $\mu(\text{Mo-K}\alpha)$ (mm ⁻¹) | 0,115 | 0,170 |
| veličina kristala (mm ³) | 0,10 x 0,15 x 0,20 | 0,10 x 0,20 x 0,25 |
| temperatura, T (K) | 100 | 100 |
| valna duljina zračenja, λ (Å) | 0,71073 | 0,71073 |
| raspon difrakcijskih kuteva | $3,77^\circ \leq \theta \leq 24,98^\circ$ | $4,15^\circ \leq \theta \leq 25,99^\circ$ |
| raspon vrijednosti Millerovih indeksa | $-18 \leq h \leq 18$ $-18 \leq k \leq 19$ $-23 \leq l \leq 22$ | $-19 \leq h \leq 19$ $-19 \leq k \leq 19$ $-24 \leq l \leq 24$ |
| ukupni broj prikupljenih difrakcijskih maksimuma | 37946 | 82287 |
| broj jedinstvenih difrakcijskih maksimuma | 4500 | 5105 |
| broj parametara koji su se utočnajvali | 367 | 368 |
| broj opaženih difrakcijskih maksimuma [$I \geq 2\sigma(I)$] | 3587 | 3989 |
| faktor nepouzdanosti, R^a [$I \geq 2\sigma(I)$] | 0,1023 | 0,1554 |
| težinski faktor nepouzdanosti, wR^b [za sve podatke] | 0,2907 | 0,4056 |
| faktor slaganja, S^c | 1,116 | 1,212 |
| minimalna rezidualna elektronska gustoća (e Å ⁻³) | -0,685 | -0,922 |
| maksimalna rezidualna elektronska gustoća (e Å ⁻³) | 1,482 | 1,76 |

^a $R = \sum |F_o| - |F_c| / \sum F_o$; ^b $w = 1 / [\sigma^2(F_o^2) + (g_1 P)^2 + g_2 P]$ gdje je $P = (F_o^2 + 2F_c^2) / 3$; ^c $S = \sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2 / (N_{\text{obs}} - N_{\text{param}})]^{1/2}$

3.2. Mljevenje receptora i binarnih smjesa dikarboksilnih kiselina

Binarne smjese dikarboksilnih kiselina priređene su vaganjem i miješanjem ekvimolarnih količina krutih kupovnih kiselina (shema 3): malonske i maleinske (*Merck*), malonske i fumarne (*Sigma Aldrich*), te malonske i sukcinke (*Tokyo Chemical Industry*).



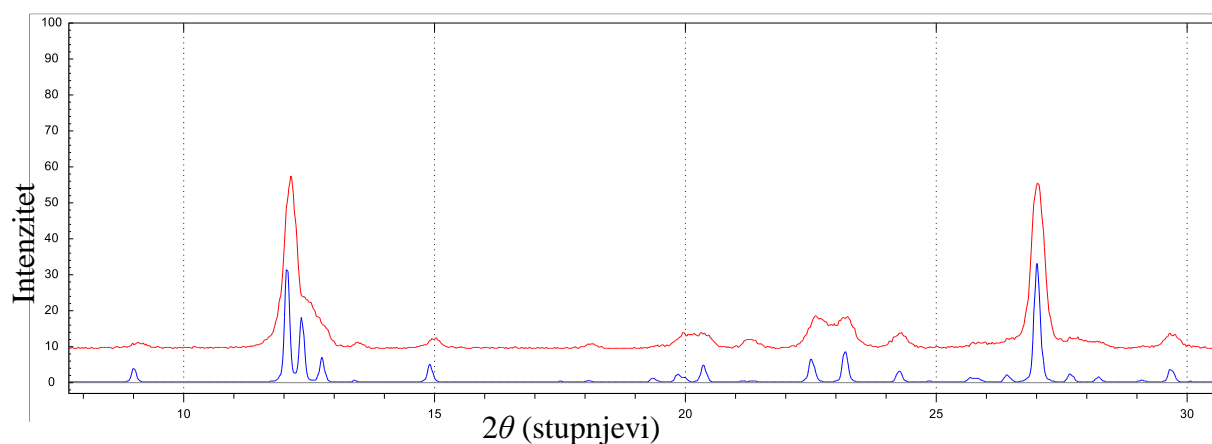
Shema 3. S lijeva na desno: malonska, maleinska, fumarna i sukcinna kiselina.

Također, odvagana je jednaka množina receptora **KL2**. Za mljevenje su korištene posudice od pleksiglasa u koje su uz po jednu kuglicu od nehrđajućeg čelika (promjer 7 mm) stavljene sljedeće smjese: **KL2** i malonska kiselina, **KL2**, malonska i fumarna kiselina, **KL2**, malonska i sukcinna kiselina, **KL2** malonska i maleinska kiselina [sve u stehiometrijskom omjeru 1:1(:1)]. Mljevenje je potpomognuto kapljevinom (engl. *liquid assisted grinding*),²² odnosno 100 μ L metanola, a provedeno je kugličnim mlinom (Retsch MM 200) u trajanju od 30 minuta uz frekvenciju 25 Hz. Sastavi konačne reakcijske smjese kvalitativno su okarakterizirane difrakcijom rentgenskog zračenja na polikristalnom uzorku.

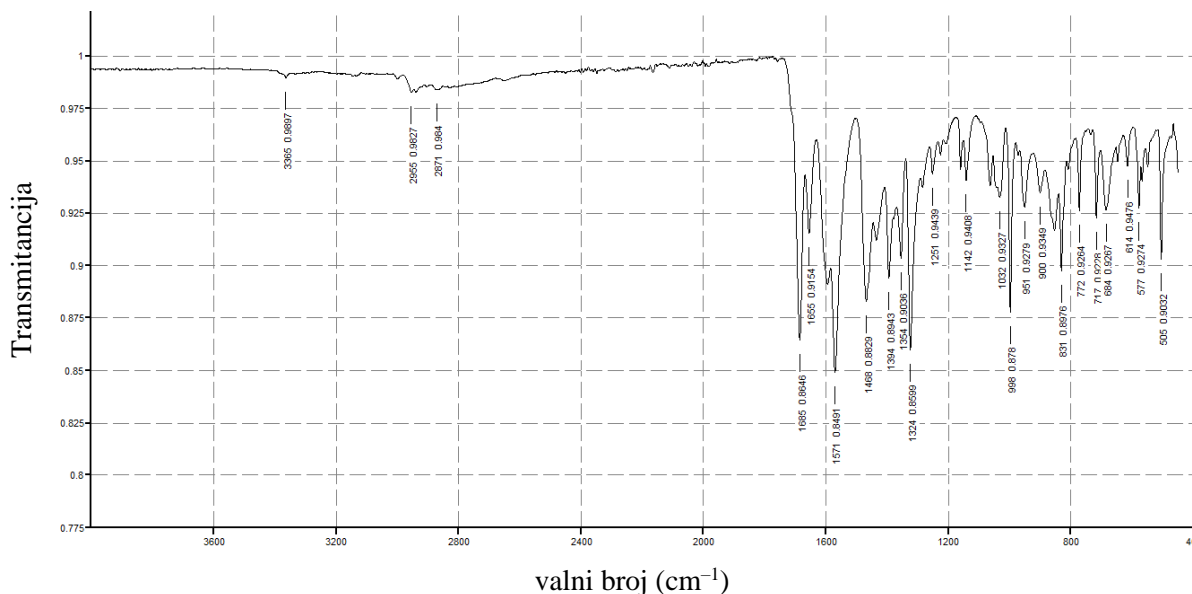
4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Sinteza i karakterizacija receptora KL2

U reakciji dehidracetne kiseline s dietilentriaminom (u omjeru 2:1) nastaje receptor **KL2**. Nakon provedene sinteze i prekrystalizacije, prikupljeni su difrakcijski podaci praškastog uzorka (slika 9) i snimljen je infracrveni spektar uzorka ATR tehnikom (slika 10). Potvrđeno je da je sintetiziran željeni produkt. U IR-spektru vidljive su vrpce istezanja pri 3432 cm^{-1} [široko, $\nu(\text{N-H})$; RAHB]; 3366 cm^{-1} [oštro, $\nu(\text{N-H})$ centralni], 1688 cm^{-1} , 1656 cm^{-1} , 1636 cm^{-1} , 1574 cm^{-1} , 1472 cm^{-1} [svi ν (istezanja), miješano C–O i C=C].

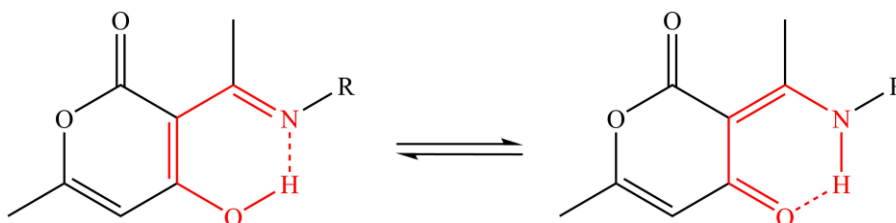


Slika 9. Izmjereni difraktogram praha sintetiziranog **KL2** (crveno) i praha izračunatog iz određene kristalne strukture.² S obzirom na potpunu podudarnost difrakcijskih maksimuma, potvrđeno je da je sintetiziran željeni receptor.



Slika 10. Snimljeni IR-spektar pripravljenog receptora.

Receptor **KL2** nastaje reakcijom pri čemu nastaje diimin, no zbog specifičnog svojstva pironskog prstena vezanog na alifatski dio molekule (shema 2) može doći do ketoamino-enolimino tautomerije (slika 11).²³ Iz spektra je također vidljivo da se molekule priređenog spoja nalaze u ketoamino tautomernom obliku (slika 11, desno).



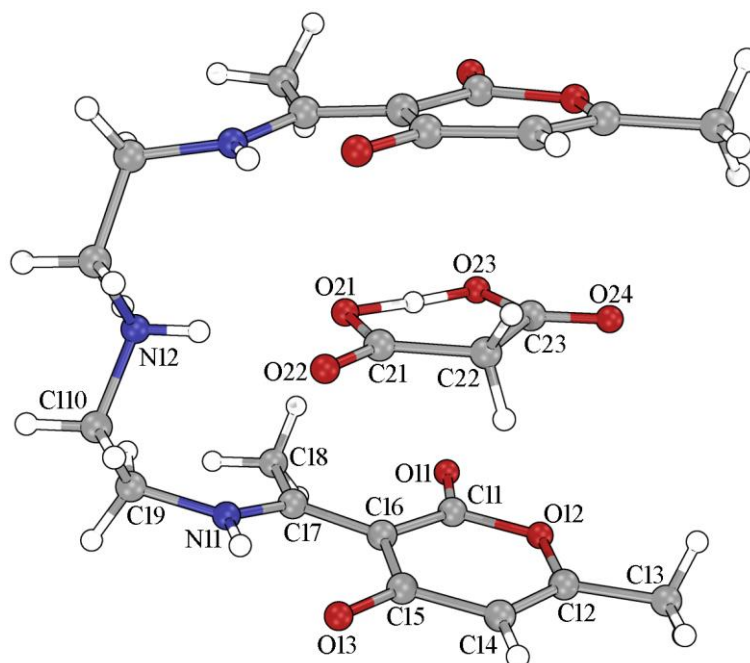
Slika 11. Enolimino-ketoamino tautomerija u molekuli receptora.

Osim na kiselinsko-bazna svojstva donora/akceptora vodikovih veza, tautomerni oblik molekule utječe na njezinu fleksibilnost. U ketoamino obliku omogućena je rotacija oko C–C jednostruke veze koja spaja pironski i preostali dio molekule. Ukoliko je raspodjela elektronske gustoće takva da je karakter spomenute C–C veze dvostruki, molekula receptora je manje fleksibilna, ali na taj način otvara mogućost dodatnih interakcije (primjerice, u nekoj od konformacija, paralelni položaj pironskih prstenova može stvoriti tzv. π -pincetu u koju se može smjestiti anion (kao što je slučaj u kompleksima s hidrogenmaleinatnim anionima).¹⁵ Također,

unutarmolekulska vodikova veza rezultat je i sprezanja π -delokalizacije elektrona što dovodi do znatnog povećanja energije te veze. Sličan efekt se može postići i kod deprotoniranih molekula dikiseline čime nastaju djelomično aromatski fragmenti (shema 1).

4.2. Kompleksi KL2 s hidrogenmalonatnim ionom

Iz kristalizacijskih smjesa odabrani su jedinični kristali za difrakcijski pokus (kristali nisu dugo stabilni na zraku). Određene su strukture kompleksa **KL2** s hidrogenmalonatnim ionom u metanolu (**1·MeOH**) i etanolu (**2·EtOH**) kao otapalu. Oba spoja su solvati i kristaliziraju u rompskom sustavu (prostorna grupa *Pbam*, tablica 1). S obzirom da su molekulske strukture kompleksa **1·MeOH** i **2·EtOH** iz metanola i etanola izostrukturalne, u daljnjem tekstu opisivat će se kristalna struktura kompleksa dobivenog iz etanola.



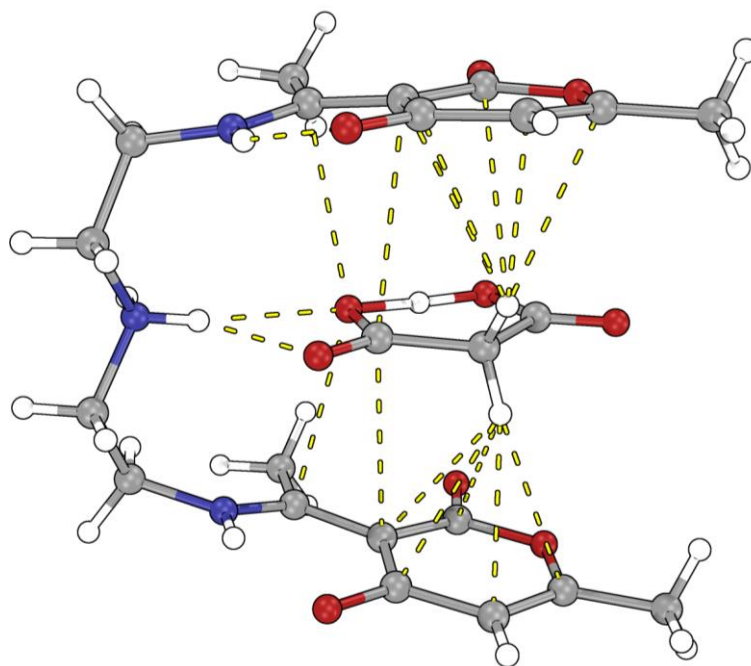
Slika 12. Molekulska struktura kompleksa receptora i hidrogenmalonata. Atomi ugljika prikazani su kao sive, atomi vodika kao bijele, atomi dušika plave, a atomi kisika crvene kuglice proizvoljne veličine. U oba spoja numeracija atoma je identična.

U kompleksu **KL2** s hidrogenmalonatnim ionom, receptor je prisutan u već spomenutoj konformaciji tzv. π -pincete. Prstenasti dijelovi strukture orijentirani su paralelno i to na „syn“ način, odnosno na način da su metilni supstituenti iz alifatskog dijela molekule okrenuti na istu stranu. Molekule receptora nalaze se u ketoamino formi (duljine veza iz tablica D1 i D3 iz

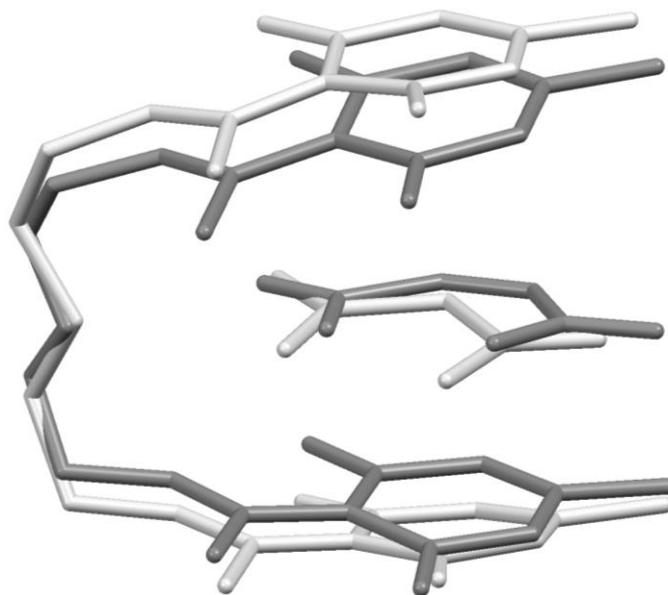
Dodatka odgovaraju onima iz literature za tu formu),²⁴ a diferentna mapa Fourierove gustoće potvrđuje da je N12 protoniran. Između atoma kisika O13 i atoma dušika N11 prisutna je rezonancijom potpomognuta vodikova veza [$d(\text{N11}\cdots\text{O13}) = 2,576(1) \text{ \AA}$] koja povećava planarnost perifernog dijela molekule (i izvan pironskog prstena).

Ključnu ulogu u osiguravanju povoljnog veznog mjesta i prepoznavanju molekule gosta ima središnji atom dušika (N12) koji je najbolji donor vodikove veze. N12 je protoniran i prema vezanom hidrogenmalonatnom anionu djeluje kao bifurkirani donor (vodikovih veza). Na taj način, najbolji donor vodikove veze (N12 s vezanim atomima vodika, H12A i H12B) s najboljim akceptorima vodikove veze (atomi kisika O21 i O22) tvori jake vodikove veze [$d(\text{N12}\cdots\text{O21}) = 2,947(1) \text{ \AA}$, $d(\text{N12}\cdots\text{O42}) = 3,096(1) \text{ \AA}$]. Osim prepoznavanja i vezanja molekule gosta vodikovim vezama, povoljno vezno mjesto i stabilizaciju kompleksa receptor-gost pospješuju i međumolekulske interakcije aniona s planarnim dijelom molekule. S obzirom da je karakter tog fragmenta djelomično aromatski, dolazi do ostvarivanja π - π i C-H $\cdots\pi$ interakcija koje orijentiraju molekulu gosta i pospješuju vezanje u kompleks (slika 13).

Konformacija „*syn* π -pincete“ receptora i analogan način povezivanja s gostom, osim s malonskom, uočen je i kod kompleksa receptora **KL2** s maleinskom kiselinom (slika 14).¹⁵ S obzirom na male razlike u strukturi maleinske i malonske kiseline, sličnosti u povezivanju s receptorom su očekivane. Također, u oba aniona, hidrogenmaleatu i hidrogenmalonatu, ostvaruje se nabojem pomognuta unutar molekulska vodikova veza koja utječe na način vezanja s receptorom. No ipak dolazi do drugačijeg smještanja gosta u vezno mjesto i utjecaja na geometriju receptora.



Slika 13. Prikaz međumolekulskih interakcija u kompleksu **KL2** i hidrogenmalonatnog iona. Žutom crticama prikazane su sve interakcije. Anion je usidren vodikovom vezom, a dodatna stabilizacija konformacijâ receptora i aniona postignuta je interakcijama između planarnog dijela molekule receptora i aniona.



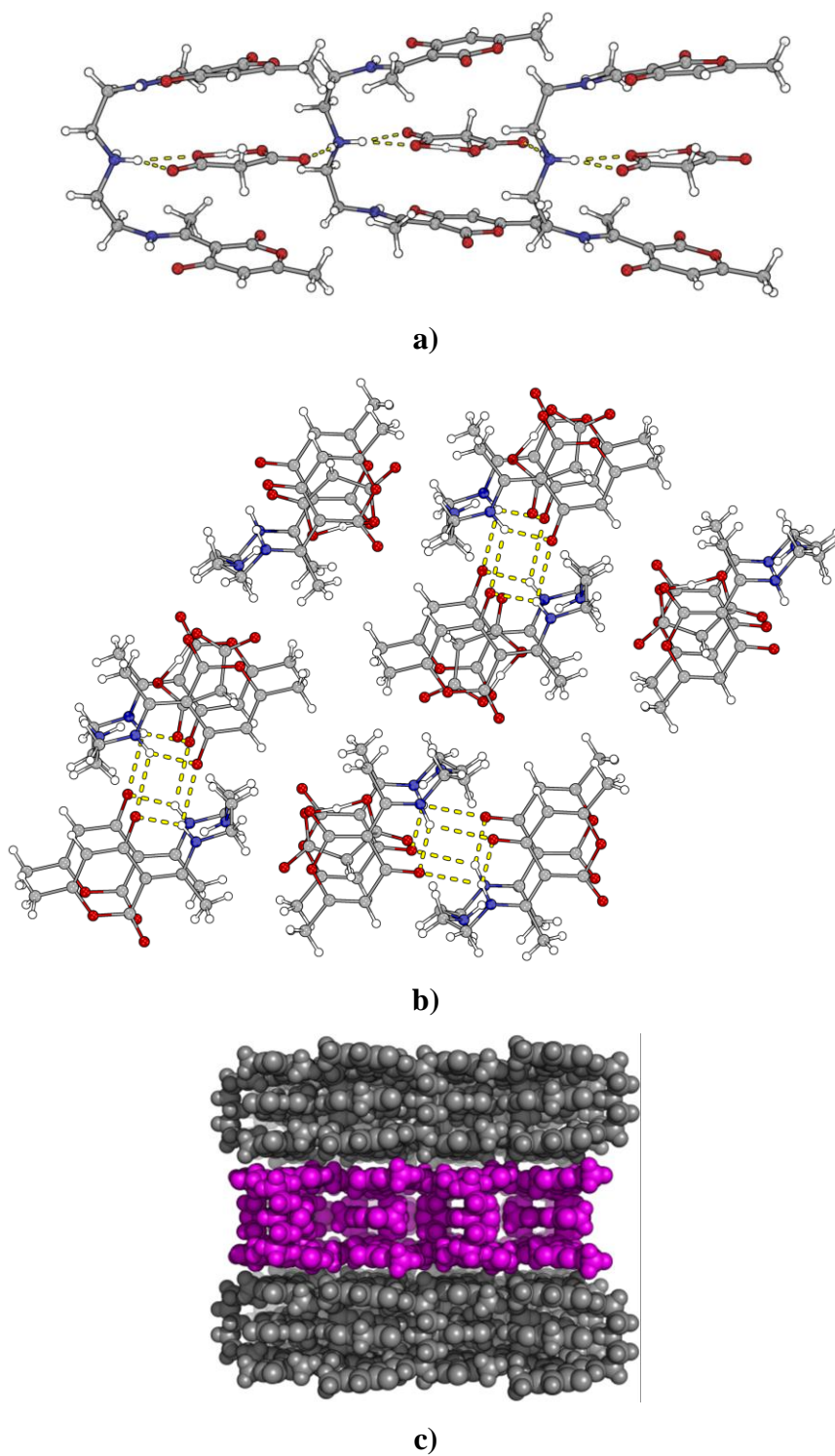
Slika 14. Preklapanje molekulskih strukturâ kompleksa receptora s hidrogenmalonatom (svijetlo sivo) i hidrogenmaleinatom. Atomi vodika izostavljeni su zbog jasnoće prikaza.

Maleinska kiselina je nezasićena i u svojem središnjem dijelu (razmaknica) atomi vodika se nalaze u ravnini koja je definirana položajima četiriju atoma ugljika. Takva molekulska i

elektronska struktura smanjuje steričko i elektrostatsko ometanje vezanja i približavanja perifernih prstenova receptora prema anionu. Rezultat toga je razlika u udaljenosti centroida pironskih prstenova molekule receptora: u kompleksu s hidrogenmaleatom ta udaljenost iznosi 6,77(1) Å, a u kompleksu s hidrogenmalonatom ta udaljenost iznosi 7,21(1) Å. S obzirom da je aminoalifatska razmaknica između planarnih dijelova molekule receptora u oba kompleksa ista, razlika u udaljenosti od molekule gosta mora imati za posljedicu „otvaranje π -pincete“ u slučaju kompleksa s hidrogenmalonatom. To je vidljivo i iz vrijednosti kuta između ravnina koje su definirane položajima atoma u pironskim prstenovima. U kompleksu s hidrogenmalonatom kut između ravnina je 13,7(1)°, a u kompleksu s hidrogenmaleinatom 10,3(1)° (slika 14).

Također, molekule hidrogenmalonata i hidrogenmaleata različito orijentiraju svoje akceptore vodikovih veza prema donoru, protoniranoj amino skupini receptora (N12). U oba slučaja N12–H djeluje kao bifurkirani donor vodikove veze; no dok su u kompleksu s hidrogenmaleatom duljine veza znatno različite [$d(\text{N12}\cdots\text{O21}) = 3,482(1)$ Å, $d(\text{N12}\cdots\text{O22}) = 2,764(2)$ Å], karboksilna skupina hidrogenmalonata veže se relativno simetrično, no vrijednosti su veće nego za kraću vezu u kompleksu s hidrogenmaleatom [$d(\text{N12}\cdots\text{O21}) = 2,947(1)$ Å, $d(\text{N12}\cdots\text{O22}) = 3,096(1)$ Å]. Nadalje, ove vrijednosti upućuju i na poziciju hidrogenmaleata koji je bliži donoru vodikovih veza, no manje se preklapa s pironskim prstenovima. Kut između centroida prstenova receptora i gosta za hidrogenmalonatni kompleks iznosi 142°, dok za hidrogenmaleatni kompleks iznosi 162° što je bliže potpunom preklapanju od 180°. To je u skladu s očekivanjima jer je bolja interakcija djelomično aromatskih dijelova ukoliko se ne nalaze jedan iznad drugoga (ukoliko postoji manji pomak, engl. *off-set*).

Ukoliko pogledamo „širu sliku“, središnja protonirana amino skupina ostvaruje još dvije vodikove veze i to s anionom koji je vezan susjednom molekulom receptora. Na taj način se jedinice kompleksa **KL2**-hidrogenmalonat povezuju u lance duž kristalografske osi *b* (slika 15a). Lanci su pak povezani vodikovim vezama u $R_2^2(12)$ motive (slika 15b) i čine slojeve koji se međusobno povezuju disperznim silama (slika 15c). Takav način slaganja ostavlja šupljine koje zauzimaju oko 4,3 % volumena jedinične ćelije (**2·EtOH**). Taj volumen dovoljan je da se u kristalnu strukturu ugrade molekule otapala i to po svakoj jedinici kompleksa receptor-gost jedna molekula otapala etanola (isto vrijedi i za spoj **1·MeOH**, samo što je volumen šupljina nešto manji). Molekule otapala nisu povezane nekim značajnijim interakcijama pa su kristali spojeva **1·MeOH** i **2·EtOH** nestabilni pri duljem izlaganju zraku (duljem od 60 minuta).

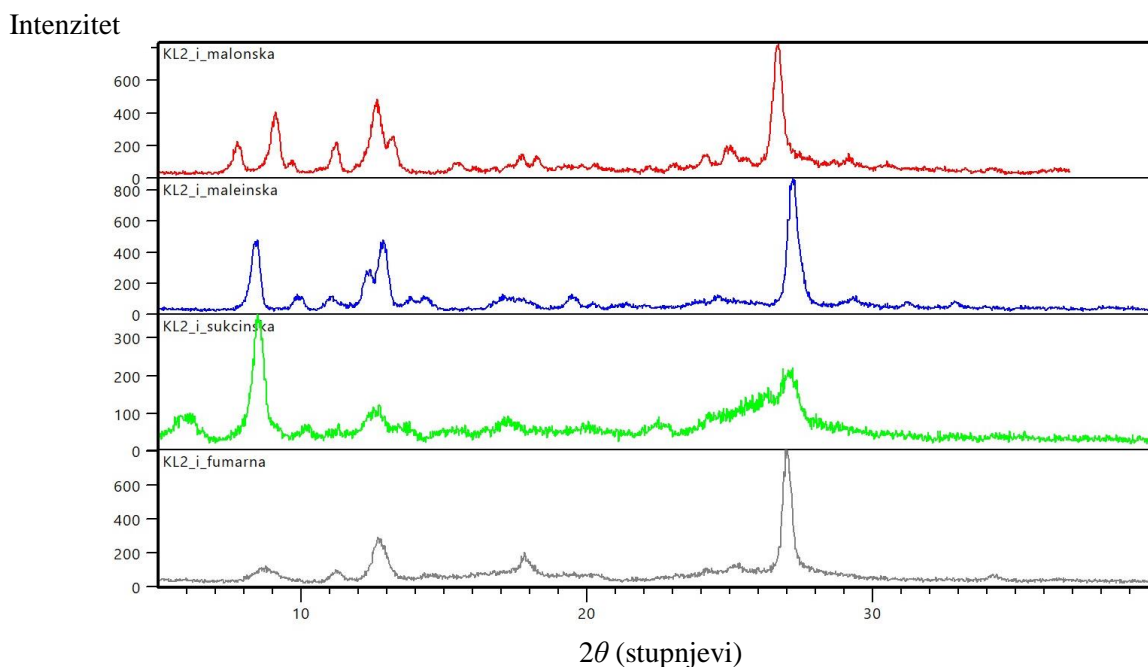


Slika 15. *a) Protonirani atomi dušika N12 sudjeluju u vezanju dvaju aniona u komplekse čime se stvaraju lanci paralelni s kristalografskom osi b. b) Lanci su vodikovim vezama N–H···O tipa [na $R_2^2(12)$ način] međusobno povezani u slojeve u čijim se šupljinama nalaze molekule otapala (nisu prikazane). c) Slaganje slojeva u kristalnoj strukturi prikazano je kalotnim modelom (jednako orijentirani slojevi prikazani su istom bojom).*

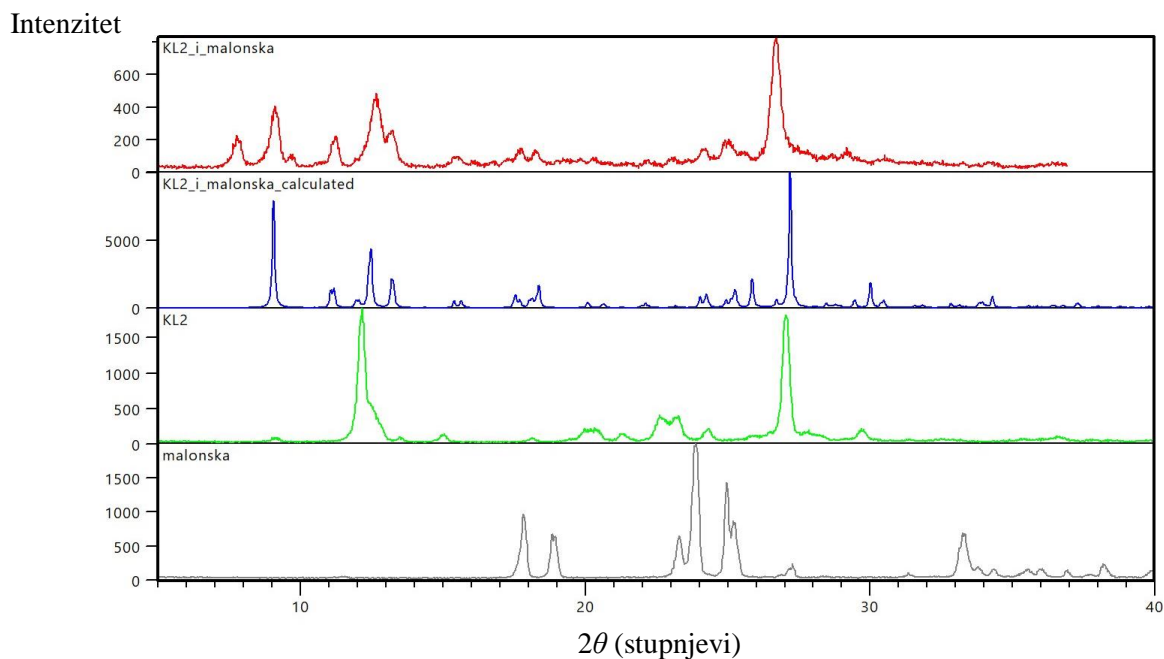
4.3. Kompeticija aniona dikarboksilnih kiselina za vezanje na receptor u čvrstom stanju

Kako bi se ustanovio trend selektivnosti receptora prema strukturno srodnim karboksilnim dikiselinama (shema 2, malonska, maleinska, sukcijska, fumarina), provedeno je mljevenje receptora s binarnim (krutim) smjesama dikiselina. Ispitivane kiseline česti su koformeri aktivnih farmaceutskih pripravaka (API) te stoga i poželjni kandidati za uklanjanje iz krutih smjesa. Nakon kapljevino (metanolom) potpomogutog mljevenja, prikupljeni su difrakcijski podaci dobivenih praškastih uzoraka.

Mljevenje receptora s bilo kojom dikiselinom u ekvimolarnom omjeru rezultira nastankom kompleksa receptor-gost (slika 16). To je potvrđeno usporedbom difraktograma produkta s difraktogramima reaktanata pri čemu se uočava da, primjerice, u difraktogramu produkta mljevenja s malonskom kiselinom izostaju specifični difrakcijski maksimumi malonske kiseline. Prisutni su neki specifični difrakcijski maksimumi receptora, no većinom se pojavljuju maksimumi kojih nema u difraktogramima reaktanata (slika 17). Time je potvrđeno da nastaje kompleks receptor-hidrogenmalonat reakcijom u čvrstom stanju, te da zaostaje dio neizreagirano receptora.



Slika 16. Izmjereni difraktogrami praha nastalog mljevenjem receptora i malonske (crveni), maleinske (plavi), sukcijske (narančasti) i fumarne kiseline (sivi).



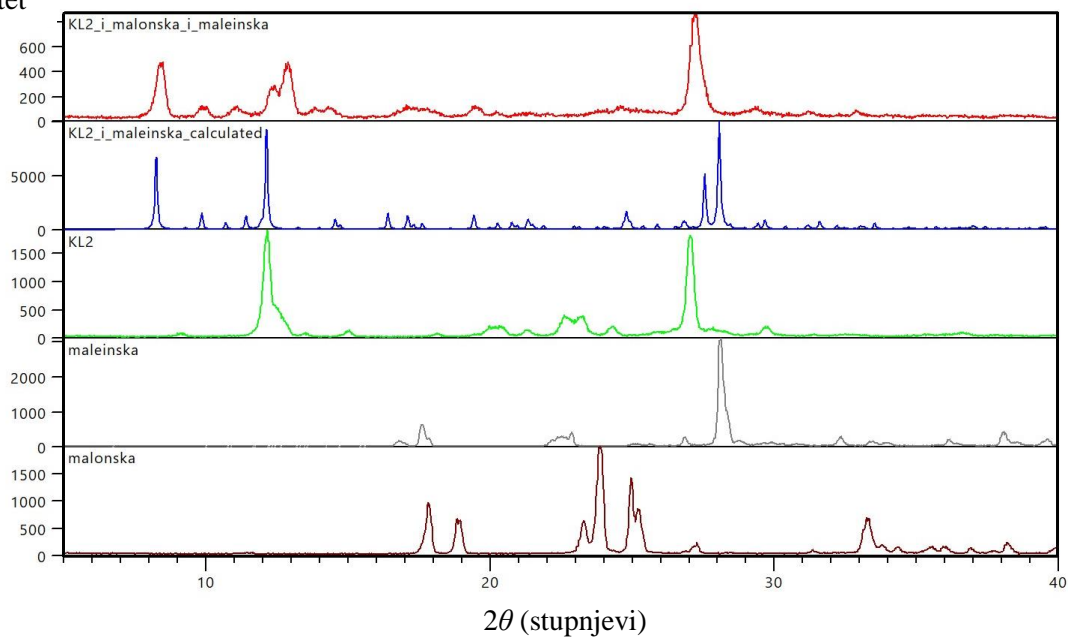
Slika 17. Izmjereni difraktogrami praha malonske kiseline (sivi), receptora (narančasti) i produkta mljevenja receptora s malonskom kiselinom (crveni), te računati (engl. calculated) difraktogram kompleksa receptora s hidrogenmalonatom (**1·MeOH**, plavi).

Rezultat kompeticijskog mljevenja receptora s malonskom i maleinskom kiselinom prikazan je na slici 18. Iz difraktograma praha vidljivo je da se troše reaktanti (njihovi difrakcijski maksimumi izostaju u difraktogramu produkta), no difraktogram se ne poklapa s onim kompleksa receptora s hidrogenmalonatom (slika 18). Afinitet receptora za vezanje veći je prema maleinskoj nego prema malonskoj kiselini stoga preferirano dolazi do nastanka receptor-hidrogenmaleat kompleksa.

Sljedeća kiselina kojom smo željeli potvrditi trend selektivnosti jest succinska. Ovoga puta, difraktogram produkta mljevenja poklapa se s difraktogramom kompleksa receptor-hidrogenmalonat. Prisutni su i dodatni maksimumi koji odgovaraju neizreagiranoj succinskoj kiselini (slika 19).

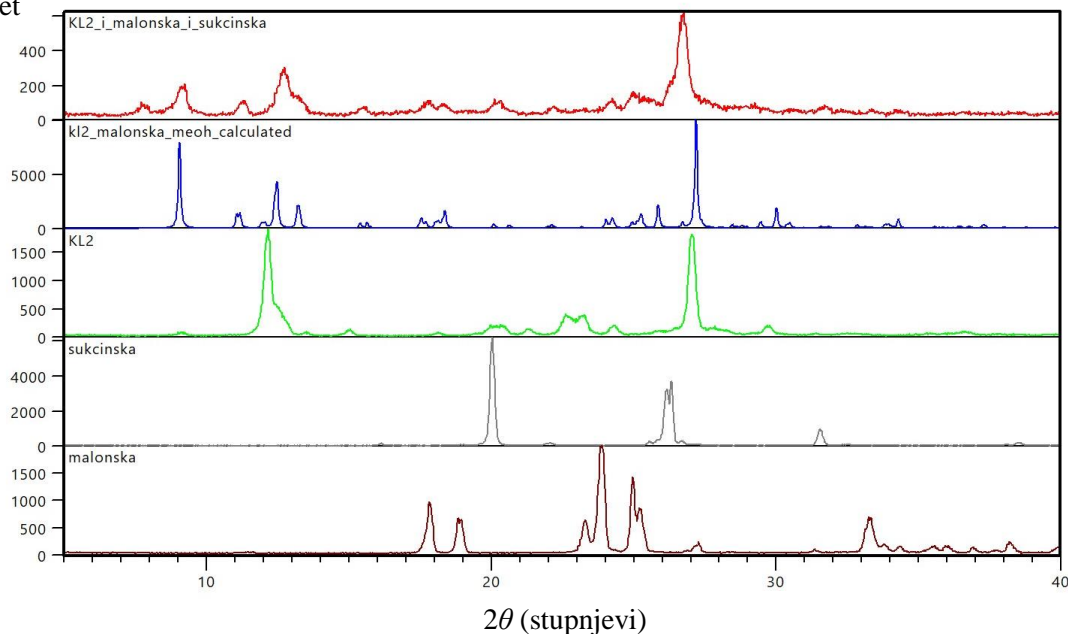
Osim sa succinskom, i produkt mljevenja receptora s fumarnom kiselinom daje difraktogram koji se poklapa s onim kompleksa s hidrogenmalonatom, osim maksimuma koji su karakteristični za neizreagiranu fumarnu kiselinu (slika 20).

Intenzitet

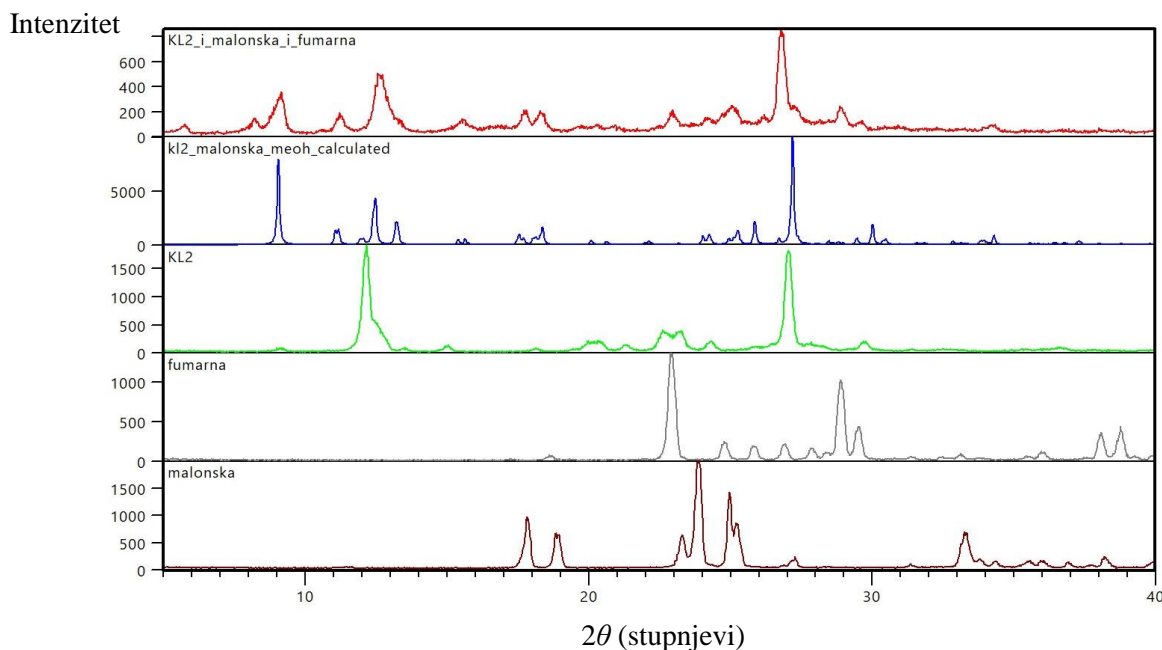


Slika 18. Izmjereni difraktogrami praha malonske kiseline, maleinske kiseline (sivi), receptora i produkta mljevenja receptora s binarnom smjesom malonske i maleinske kiseline (crveni), te računati (engl. calculated) difraktogram kompleksa receptora s hidrogenmaleatom (plavi).

Intenzitet

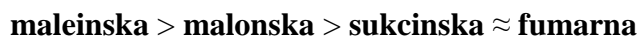


Slika 19. Izmjereni difraktogrami praha malonske kiseline, sukcinke kiseline, receptora i produkta mljevenja receptora s binarnom smjesom malonske i sukcinke kiseline, te računati (engl. calculated) difraktogram kompleksa receptora s hidrogenmalonatom.



Slika 20. Izmjereni difraktogrami praha malonske kiseline, fumarne kiseline, receptora i produkta mljevenja receptora s binarnom smjesom malonske i fumarne kiseline, te računati (engl. calculated) difraktogram kompleksa receptora s hidrogenmalonatom.

Na temelju analize rezultata kompeticijskog mljevenja i literaturnih podataka,¹⁵ ustanovljen je trend selektivnosti receptora prema karboksilnim dikiselinama u čvrstom stanju:



Ovaj trend potvrđuje našu pretpostavku: receptor selektivno veže monoanione (kiselina) čija je planarna prstenasta konformacija stabilizirana rezonancijom potpomognutom vodikovom vezom. Maleinska kiselina formira sedmeročlani prsten čijoj djelomičnoj aromatičnosti i planarnosti značajno doprinosi dvostruka veza. Malonska kiselina stvara manji, šesteročlani prsten, no elektronska gustoća je slabije delokalizirana zbog zasićenosti veza (metilenska skupina). Male strukturne promjene fumarne i sukcinke kiseline u odnosu na malonsku i maleinsku dovoljne su da utječu na selektivnost receptora. Iako je zasićena kao i malonska, produljenje lanca za jedan ugljikov atom povećava fleksibilnost sukcinke kiseline što onemogućava nastajanje povoljne *syn*-konformacije π -pincete za vezanje na receptor. „Problem“ zauzimanja povoljne konformacije fumarnoj kiselini predstavlja *trans* položaj karboksilnih skupina čime je onemogućena intramolekulska rezonancijom potpomognuta vodikova veza koja maleinskoj kiselini osigurava planarnost.

5. ZAKLJUČAK

Razmatrajući sve rezultate ovoga rada, kao i prethodno proučene sustave, uočeni su parametri koji igraju ključnu ulogu u molekulskom prepoznavanju i vezanju receptora i gosta u kompleks. Protonacija molekule receptora ključan je i prvi korak za ostvarivanje vodikovih veza receptora s anionom. Prijenos protona s molekule kiseline na središnju amino skupinu receptora poboljšava svojstvo donora vodikove veze, a time je omogućeno i efikasnije (bifurkirano) vezanje aniona, te povezivanje jedinki kompleksa u slojeve. Također, istovremena deprotonacija aniona utječe na njegovu konformaciju kiseline uslijed povezivanja karboksilnih skupina nabojem potpomognutom vodikovom vezom. Na taj se način optimiraju kiselinsko-bazna svojstva i konformacija molekula receptora i gosta što rezultira povećanjem kompatibilnosti i lakšim prepoznavanjem molekula.

Osim vodikovih veza, u formiranju veznog mjesta sudjeluju i π - π interakcije. Njihovo ostvarivanje omogućeno je nastankom keto-amino forme receptora u kojoj pironski prstenovi imaju aromatski karakter, a strukturi je povećana rigidnost i stabilizirana konformacija „*syn* π -pincete“. Takvo vezno mjesto receptora preferira molekule gosta koje će ostvariti maksimalan broj interakcija i biti geometrijski kompatibilne. Idealni gost, trebao bi protonirati receptor, imati dobre akceptore vodikovih veza te biti planaran i (djelomično) aromatičan kako bi se mogle ostvarivati π - π interakcije s pironskim prstenovima receptora. Od ispitanih, te uvjete najbolje ispunjavaju maleinska i malonska kiselina što se očituje u najizraženijoj selektivnosti receptora prema tim kiselinama, a potvrđuje pretpostavku ovog rada o ulozi duljine razmaknice u molekuli dikiseline u ostvarivanju rezonancijom potpomognute vodikove veze.

Osim u otopini (što je potvrđeno strukturnom analizom kompleksa **1**·MeOH i **2**·EtOH), dolazi do molekulskog prepoznavanja i u čvrstom stanju. Mehanokemijski nastaju kompleksi receptor-gost što dokazuje da mljevenje osigurava dovoljno energije i mobilnosti za prijenos protona s kiselina na receptor i prilagodbu konformacija. Također, eliminira se problem topljivosti svih reaktanata u istom otapalu koji se javlja prilikom kristalizacije kompleksa iz otopina. Štoviše, upravo zbog razlika u topljivosti kiselina i kompleksa, moguće je nakon mljevenja ispiranjem dobivene smjese etanolom odijeliti neizreagirane reaktante od kompleksa receptora sa selektivno vezanom kiselinom, što otvara vrata primjeni receptora za selektivno izdvajanje kiselina iz smjese.

6. LITERATURNI IZVORI

1. R. A. Sheldon, *J. Chem. The. Biotechnol.* **68** (1997) 381.
2. P. Gilli, V. Bertolasi, V. Ferretti, G. Gilli, *J. Am. Chem. Soc.* **122** (2000) 10405-10417.
3. K. Bowman-James, *Acc. Chem. Res.* **38** (2005) 671-678.
4. C. H. Park, H. E. Simmons, *J. Am. Chem. Soc.* **90** (1968) 2431-2433.
5. M. S. Silberberg, *Chemistry: The Molecular Nature of Matter and Change*, 3. izdanje, McGraw-Hill, New York, SAD, 2003.
6. J. W. Steed, D. R. Turner, K. Wallace, *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*, J. WILEY & SONS, Chichester, UK, 2007.
7. P. A. Gale, *Chem. Soc. Rev.* **39** (2009) 3746-3771.
8. D. A. Jose, D.K. Kumar, B. Ganguly, A. Das, *Org. Lett.* **6** (2004) 3445-3448.
9. C. Caltagirone, A. Mulas, F. Isaia, V. Lippolis, P. A. Gale, M. E. Light, *Chem. Commun.* **41** (2009) 6279-6281.
10. L. van Dam, N. Korolev, L. Nodenskiold, *Nucl. Acids Res.* **30** (2002) 419-428.
11. K. Choi, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **125** (2003) 10241-10249.
12. K. Užarević, I. Đilović, D. Matković-Čalogović, D. Šišak, M. Cindrić, *Angew. Chem. Int. Ed.* **47** (2008) 7022-7025.
13. K. Užarević, I. Đilović, N. Bregović, V. Tomišić, D. Matković-Čalogović, M. Cindrić, *Chem Eur. J.* **17** (2011) 10889-10897.
14. K. Užarević, I. Đilović et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **52** (2013) 5504-5508.
15. X'Pert HighScore Plus package, Panalytical B.V., Almelo, The Netherlands, 2003.
16. PerkinElmer, Inc. Application Version: 10.4.2.279
17. Rigaku, 2015, CrysAlisPro Software System, Version 1.171.38.41. Rigaku Oxford Diffraction.
18. G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.* **A64** (2008) 112-122.
19. L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* **45** (2012) 849-854.
20. C. F. Macrae, I. J. Bruno, J. A. Chisholm, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, L. Rodriguez-Monge, R. Taylor, M. Towler, J. Van der Streek, P. A. Wood, *J. Appl. Cryst.* **41** (2008) 466-470.

21. The PyMOL Molecular Graphics System (2002) DeLano Scientific, Palo Alto, CA, USA.
<http://www.pymol.org>
22. T. Friščić, et al., *Angew. Chem.* **118** (2006) 7708-7712.
23. J. F. Stephen, E. Marcus, *The Journal of Organic Chemistry* **34** (1969): 2527-2534.
24. P. Müller, R. Herbst-Irmer, A. L. Spek, T. R. Schneider, M. R. Sawaya, *Crystal Structure Refinement: A Crystallographer's Guide to SHELXL*, Oxford University Press, Oxford, 2006.

7. SAŽETAK

Karla Kelemen

PREPOZNAVANJE I VEZANJE MALIH KARBOKSILNIH DIKISELINA U ČVRSTOM STANJU

Prepoznavanje i vezanje aniona na receptor ostvaruje se nekovalentnim interakcijama i predstavlja značajno područje istraživanja unutar supramolekulske kemije. Sintetički anionski receptori mogu se razlikovati u rigidnosti strukture što rezultira razlikom u selektivnosti i jačini vezanja aniona. Fleksibilni receptori prilagođavaju svoju konformaciju, a mogu se i samoudruživati u složenije vrste s ciljem osiguravanja što boljeg veznog mjesta za anion. Fleksibilnost receptora omogućuje i vezanje više vrsta aniona, no uz određeni trend selektivnosti. Osim u otopini, do molekuskog prepoznavanja i nastanka kompleksa receptorgost može doći i u čvrstom stanju.

Istraživano je vezanje malonske kiseline s fleksibilnim receptorom u alkoholnim otopinama. Difrakcijom rentgenskog zračenja na jediničkom kristalu određene su dvije nove strukture ($1 \cdot \text{MeOH}$ i $2 \cdot \text{EtOH}$) koje potvrđuju utjecaj rezonancijom i nabojem potpomognute vodikove veze na nastajanje kompleksa s receptorom. Kompeticijskim mljevenjem receptora s binarnim smjesama strukturno sličnih karboksilnih dikiselina ispitana je selektivnost receptora u čvrstom stanju. Na temelju snimljenih difraktograma praha, ustanovljen je trend selektivnosti: **maleinska** > **malonska** > **sukcinska** \approx **fumarna**, koji je objašnjen utjecajem (djelomične) aromatičnosti i kiselinsko-baznih svojstava dikiselina na vezanje s receptorom.

Ključne riječi: anionski receptori, molekuskog prepoznavanje, karboksilne dikiseline, mljevenje, selektivnost

8. ABSTRACT

Karla Kelemen

RECOGNITION AND BINDING OF SMALL DICARBOXYLIC ACIDS IN THE SOLID STATE

Anion recognition and binding is usually accomplished by noncovalent interactions and represents important field in supramolecular chemistry research. Synthetic receptors can differ in the rigidity of their molecular structure that results in the selectivity towards some anions. On the other hand, flexible receptors can either adopt their conformation or self-assemble in complex supramolecular species in order to respond to the anion demands (chemical complementarity). Furthermore, receptor flexibility allows binding of several anions, but with different selectivity. Except in solution, molecular recognition and selective binding can take place even in the solid state.

Herein we report the results of the self-assembly process involving flexible receptor and small dicarboxylic acids in alcoholic solutions. Single crystal X-ray studies revealed two completely new structures (**1·MeOH** and **2·EtOH**) that confirm that the length of the spacer unit (in acid molecule) as well as the aromatic nature of anion play crucial role in recognition and binding. Competitive milling experiments showed that recognition and binding can be performed in the solid state with the selectivity trend: **maleic** > **malonic** > **succinic** \approx **fumaric** which is explained by the influences of both vicinity of carboxylic groups and partial aromaticity of explored anions.

Key words: anion receptors, molecular recognition, dicarboxylic acids, milling, selectivity

9. ŽIVOTOPIS

Karla Kelemen rođena je 8. siječnja 1996. u Varaždinu gdje je pohađala VI. OŠ Varaždin i Prvu gimnaziju Varaždin. Tijekom osnovnoškolskog i srednjoškolskog obrazovanja redovno je sudjelovala na županijskim i državnim natjecanjima iz kemije, matematike i filozofije. Dobitnica je dva Oskara znanja Agencije za odgoj i obrazovanje, te druge nagrade na natjecanju Školski laboratorij British Councila. Preddiplomski studij kemije na PMF-u Sveučilišta u Zagrebu upisuje 2014., a završava 2017. Trenutno je redovan student 1. godine diplomskog studija istraživačkog smjera kemije. Uz redovan studij, aktivno sudjeluje u znanstveno-popularizacijskim manifestacijama Otvoreni dan kemije, Smotra Sveučilišta i Otvoreni dan Instituta Ruđer Bošković. Uključena je i u znanstveni rad na Zavodu za opću i anorgansku kemiju. Dosad je tri puta sudjelovala na Simpoziju studenata kemičara, od toga jednom s usmenim priopćenjem, te na Solid State Science and Research konferenciji 2017. Od 2015. stipendist je Grada Varaždina. U slobodno vrijeme volontira i pjeva u nekoliko vokalnih sastava i zborova.

10. DODATAK

Tablica D1. *Odabrane duljine veza u 1-MeOH.*

| X-Y | $d(X-Y)/\text{Å}$ | X-Y | $d(X-Y)/\text{Å}$ |
|------------|-------------------|------------|-------------------|
| O11-C11 | 1,2106(1) | N32-C310_b | 1,4984(1) |
| O12-C11 | 1,4084(1) | O21-C21 | 1,2874(1) |
| O12-C12 | 1,3493(1) | O22-C21 | 1,1970(1) |
| O13-C15 | 1,2585(1) | O23-C23 | 1,2073(1) |
| N11-C17 | 1,3141(1) | O24-C23 | 1,1517(1) |
| N11-C19 | 1,4612(1) | C31-C36 | 1,4445(1) |
| N12-C110 | 1,4888(1) | C32-C33 | 1,4830(1) |
| N12-C110_a | 1,4888(1) | C32-C34 | 1,3411(1) |
| C11-C16 | 1,4468(1) | C34-C35 | 1,4351(1) |
| C12-C14 | 1,3430(1) | C35-C36 | 1,4448(1) |
| C12-C13 | 1,4818(1) | C36-C37 | 1,4414(1) |
| C14-C15 | 1,4420(1) | C37-C38 | 1,4853(1) |
| C15-C16 | 1,4319(1) | C39-C310 | 1,5253(1) |
| C16-C17 | 1,4331(1) | C21-C22 | 1,5206(1) |
| C17-C18 | 1,4810(1) | C22-C23 | 1,7417(1) |
| C19-C110 | 1,5120(1) | O41-C41 | 1,2994(1) |
| O31-C31 | 1,2110(1) | O42-C41 | 1,2259(1) |
| O32-C32 | 1,3578(1) | O43-C43 | 1,2773(1) |
| O32-C31 | 1,4021(1) | O44-C43 | 1,2512(1) |
| O33-C35 | 1,2688(1) | C41-C42 | 1,5287(1) |
| N31-C39 | 1,4574(1) | C42-C43 | 1,5244(1) |
| N31-C37 | 1,3092(1) | O51-C51 | 1,3054(1) |
| N32-C310 | 1,4984(1) | | |

Tablica D2. Geometrija vodikovih veza u *1-MeOH*.

| A-H...D | $d(A-H)/\text{Å}$ | $d(H...D)/\text{Å}$ | $d(D...A)/\text{Å}$ | $\angle(D-H...A)/^\circ$ | Simetrijski operator |
|----------------|-------------------|---------------------|---------------------|--------------------------|--------------------------------------|
| N11-H11...O13 | 0,8800 | 1,8300 | 2,5724(1) | 141,00 | |
| N11-H11...O13 | 0,8800 | 2,4800 | 3,0882(1) | 126,00 | $-x, -y, z$ |
| N12-H12A...O51 | 0,9100 | 2,3100 | 3,0346(1) | 137,00 | |
| N12-H12A...O24 | 0,9100 | 2,0700 | 2,9269(1) | 156,00 | $\frac{1}{2}-x, -\frac{1}{2}+y, 1-z$ |
| N12-H12B...O21 | 0,9100 | 2,2100 | 3,0486(1) | 154,00 | |
| N12-H12B...O22 | 0,9100 | 2,1300 | 2,9321(1) | 147,00 | |
| O21-H21...O23 | 1,1400 | 1,1800 | 2,3152(1) | 169,00 | |
| N31-H31...O33 | 0,8800 | 1,8200 | 2,5761(1) | 143,00 | |
| N31-H31...O33 | 0,8800 | 2,5000 | 3,0944(1) | 126,00 | $-x, 1-y, z$ |
| N32-H32A...O43 | 0,9100 | 2,5400 | 2,9863(1) | 111,00 | $-\frac{1}{2}+x, \frac{1}{2}-y, -z$ |
| N32-H32A...O44 | 0,9100 | 1,9600 | 2,8605(1) | 169,00 | $-\frac{1}{2}+x, \frac{1}{2}-y, -z$ |
| N32-H32B...O41 | 0,9100 | 2,1800 | 3,0296(1) | 155,00 | |
| N32-H32B...O42 | 0,9100 | 2,1800 | 2,9664(1) | 144,00 | |
| O41-H41...O43 | 1,1900 | 1,2000 | 2,3942(1) | 179,00 | |

Tablica D3. *Odabrane duljine veza u 2·EtOH.*

| X-Y | $d(X-Y)/\text{Å}$ | X-Y | $d(X-Y)/\text{Å}$ |
|------------|-------------------|------------|-------------------|
| O11-C11 | 1,2179(1) | N22-C210 | 1,5033(1) |
| O12-C11 | 1,412(5) | N22-C210_b | 1,5033(1) |
| O12-C12 | 1,348(5) | C21-C26 | 1,4580(1) |
| O13-C15 | 1,2719(1) | C22-C24 | 1,3568(1) |
| N11-C17 | 1,3117(1) | C22-C23 | 1,4716(1) |
| N11-C19 | 1,4593(1) | C24-C25 | 1,4448(1) |
| N12-C110 | 1,4844(1) | C25-C26 | 1,4446(1) |
| N12-C110_a | 1,4844(1) | C26-C27 | 1,4353(1) |
| C11-C16 | 1,4517(1) | C27-C28 | 1,5074(1) |
| C12-C14 | 1,3431(1) | C29-C210 | 1,5484(1) |
| C12-C13 | 1,4862(1) | O31A-C31A | 1,3106(1) |
| C14-C15 | 1,4515(1) | O32A-C31A | 1,1857(1) |
| C15-C16 | 1,4202(1) | O33A-C33A | 1,2351(1) |
| C16-C17 | 1,4462(1) | O34A-C33A | 1,1552(1) |
| C17-C18 | 1,4981(1) | C32A-C33A | 1,6610(1) |
| C19-C110 | 1,5328(1) | O41-C41 | 1,2400(1) |
| O22-C21 | 1,2048(1) | O42-C41 | 1,2751(1) |
| O23-C22 | 1,3495(1) | O43-C43 | 1,2670(1) |
| O23-C21 | 1,4073(1) | O44-C43 | 1,2349(1) |
| O24-C25 | 1,2749(1) | C41-C42 | 1,5200(1) |
| N21-C29 | 1,4456(1) | C42-C43 | 1,5311(1) |
| N21-C27 | 1,3252(1) | C31A-C32A | 1,4926(1) |

Tablica D4. Geometrija vodikovih veza u *2-EtOH*.

| A-H···D | $d(\text{A-H})/\text{\AA}$ | $d(\text{H}\cdots\text{D})/\text{\AA}$ | $d(\text{D}\cdots\text{A})/\text{\AA}$ | $\angle(\text{D-H}\cdots\text{A})/^\circ$ | Simetrijski operator |
|-----------------|----------------------------|--|--|---|--------------------------------------|
| N11-H11···O13 | 0,8600 | 1,8500 | 2,5761(1) | 142,00 | |
| N11-H11···O13 | 0,8600 | 2,5100 | 3,1027(1) | 127,00 | $1-x, -y, z$ |
| N12-H12A···O34A | 0,8900 | 2,0200 | 2,8687(1) | 158,00 | $\frac{1}{2}-x, -\frac{1}{2}+y, 1-z$ |
| N12-H12B···O31A | 0,8900 | 2,2700 | 3,0964(1) | 155,00 | |
| N12-H12B···O32A | 0,8900 | 2,1600 | 2,9477(1) | 147,00 | |
| N21-H21···O24 | 0,8600 | 1,8600 | 2,5986(1) | 142,00 | |
| N21-H21···O24 | 0,8600 | 2,4800 | 3,0780(1) | 127,00 | $1-x, 1-y, z$ |
| N22-H22A···O41 | 0,8900 | 2,2000 | 2,9748(1) | 145,00 | |
| N22-H22A···O42 | 0,8900 | 2,1900 | 3,0199(1) | 155,00 | |
| N22-H22B···O43 | 0,8900 | 2,6000 | 3,0336(1) | 111,00 | $\frac{1}{2}+x, \frac{1}{2}-y, -z$ |
| N22-H22B···O44 | 0,8900 | 1,9600 | 2,8310(1) | 167,00 | $\frac{1}{2}+x, \frac{1}{2}-y, -z$ |
| O31A-H31···O33A | 1,1200 | 1,1500 | 2,2685(1) | 174,00 | |