

# Priprava i karakterizacija koordinacijskih spojeva nekih esencijalnih metala s karnozinom i odabranim organskim kiselinama

---

Štakić, Kristijan

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:865488>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-29**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
Kemijski odsjek

Kristijan Štakić

**PRIPRAVA I KARAKTERIZACIJA  
KOORDINACIJSKIH SPOJEVA NEKIH  
ESENCIJALNIH METALA S KARNOZINOM  
I ODABRANIM ORGANSKIM KISELINAMA**

**Diplomski rad**

predložen Kemijskom odsjeku  
Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu  
radi stjecanja akademskog zvanja  
magistra kemije

Zagreb, 2021. godina.



Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za opću i anorgansku kemiju Kemijskog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Draginje Mrvoš-Sermek i neposrednim voditeljstvom mr. sc. Marine Tašner.

Diplomski rad izrađen je u okviru projekta *Sinteza i strukturna karakterizacija organskih i kompleksnih spojeva; struktura proteina*, Sveučilište u Zagrebu; voditelj prof. dr. sc.

Dubravka Matković-Čalogović



## Zahvale

*Hvala mentorici izv. prof. dr. sc. Druginji Mrvoš-Sermek na pruženoj prilici za izradu ovoga rada, iznimnoj susretljivosti te svom vremenu koje mi je posvetila.*

*Hvala neposrednoj voditeljici mr. sc. Marini Tašner na ugodnoj radnoj atmosferi i korisnim savjetima u vezi eksperimentalnog dijela.*

*Hvala prof. dr. sc. Dubravki Matković-Čalogović na pomoći oko rješavanja kristalnih struktura.*

*Hvala dr. sc. Darku Vušaku za prikupljanje difraksijskih podataka na sinkrotronu i nesebičnoj tehničkoj pomoći.*

*Hvala mojim prijateljima i kolegama na podršci, korisnim savjetima te pomoći kada bi zatrebala.*

*Hvala mojim roditeljima na velikoj podršci tijekom svih ovih godina.*



# Sadržaj

|                                                                                                                                                                               |             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>SAŽETAK.....</b>                                                                                                                                                           | <b>X</b>    |
| <b>ABSTRACT .....</b>                                                                                                                                                         | <b>XIII</b> |
| <b>§ 1. UVOD.....</b>                                                                                                                                                         | <b>1</b>    |
| <b>§ 2. LITERATURNI PREGLED .....</b>                                                                                                                                         | <b>3</b>    |
| <b>2.1. Esencijalni metali i njihovi koordinacijski spojevi.....</b>                                                                                                          | <b>3</b>    |
| 2.1.1. Nikal i koordinacijski spojevi nikla.....                                                                                                                              | 3           |
| 2.1.2. Bakar i koordinacijski spojevi bakra.....                                                                                                                              | 4           |
| 2.1.3. Cink i koordinacijski spojevi cinka.....                                                                                                                               | 5           |
| <b>2.2. Aminokiseline.....</b>                                                                                                                                                | <b>5</b>    |
| 2.2.2. Struktura i svojstva aminokiselina.....                                                                                                                                | 5           |
| 2.2.3. $\beta$ -alanin.....                                                                                                                                                   | 7           |
| 2.2.4. L-histidin.....                                                                                                                                                        | 8           |
| <b>2.3. Karnozin.....</b>                                                                                                                                                     | <b>8</b>    |
| 2.3.1. Struktura i svojstva karnozina.....                                                                                                                                    | 8           |
| 2.3.2. Biosinteza i metabolizam karnozina.....                                                                                                                                | 10          |
| 2.3.3. Biološko djelovanje karnozina.....                                                                                                                                     | 11          |
| <b>2.4. Koordinacijski spojevi i molekulske soli karnozina.....</b>                                                                                                           | <b>12</b>   |
| 2.4.1. Koordinacijski spojevi bakra(II) s karnozinom.....                                                                                                                     | 13          |
| 2.4.2. Koordinacijski spojevi cinka(II) s karnozinom.....                                                                                                                     | 14          |
| 2.4.3. Molekulske soli karnozina s organskim kiselinama GRAS skupine.....                                                                                                     | 16          |
| 2.4.4. Koordinacijski spojevi metala s organskim kiselinama GRAS skupine.....                                                                                                 | 18          |
| <b>2.5. Metode sinteze.....</b>                                                                                                                                               | <b>21</b>   |
| 2.5.1. Otopinska sinteza.....                                                                                                                                                 | 21          |
| 2.5.2. Solvotermalna sinteza.....                                                                                                                                             | 21          |
| 2.5.3. Mehanokemijska sinteza.....                                                                                                                                            | 22          |
| <b>2.6. Metode karakterizacije.....</b>                                                                                                                                       | <b>23</b>   |
| 2.6.1. Rentgenska strukturna analiza.....                                                                                                                                     | 23          |
| 2.6.2. Infracrvena spektroskopija.....                                                                                                                                        | 25          |
| <b>§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO .....</b>                                                                                                                                         | <b>27</b>   |
| <b>3.1. Materijali i metode .....</b>                                                                                                                                         | <b>27</b>   |
| <b>3.2. Sinteza koordinacijskih spojeva esencijalnih metala s karnozinom.....</b>                                                                                             | <b>28</b>   |
| 3.2.1. Sinteza spoja $[\text{Cu}_2(\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1).....                                   | 28          |
| 3.2.2. Pokušaj sinteze koordinacijskih spojeva nikla(II) s karnozinom u stehiometrijskom omjeru 1:1 i 2:1 (2a) i (2b).....                                                    | 28          |
| 3.2.3. Pokušaj sinteze koordinacijskih spojeva nikla(II) s karnozinom LAG metodom (2c).....                                                                                   | 28          |
| 3.2.4. Pokušaj sinteze koordinacijskih spojeva nikla(II) s karnozinom u stehiometrijskom omjeru 1:1, 1,5:1 i 2:1 (2d), (2e), (2f).....                                        | 29          |
| <b>3.3. Sinteza koordinacijskih spojeva esencijalnih metala s karnozinom i organskim kiselinama GRAS skupine.....</b>                                                         | <b>29</b>   |
| 3.3.1. Pokušaj sinteze koordinacijskih spojeva nikla(II) s karnozinom i organskim kiselinama GRAS skupine (sukcinska, adipinska i pimelinska kiselina) (3a), (3b) i (3c)..... | 29          |

|                                                                                                                                                                               |             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| 3.3.2. Pokušaj sinteze koordinacijskih spojeva bakra(II) s karnozinom i organskim kiselinama GRAS skupine (sukcinska, adipinska i pimelinska kiselina) (4a), (4b) i (4c)..... | 30          |
| 3.3.3. Pokušaj sinteze koordinacijskih spojeva cinka(II) s karnozinom i organskim kiselinama GRAS skupine (sukcinska, adipinska i pimelinska kiselina) (5a), (5b) i (5c)..... | 30          |
| 3.3.4. Solvotermalna sinteza (6a), (6b), (6c) i (6d).....                                                                                                                     | 31          |
| <b>3.4. Metode karakterizacije.....</b>                                                                                                                                       | <b>32</b>   |
| 3.4.1. Difrakcija rentgenskog zračenja na polikristalnom uzorku.....                                                                                                          | 32          |
| 3.4.2. Spektroskopske metode.....                                                                                                                                             | 32          |
| 3.4.3. Rentgenska strukturna analiza.....                                                                                                                                     | 32          |
| <b>§ 4. REZULTATI I RASPRAVA .....</b>                                                                                                                                        | <b>35</b>   |
| 4.1. Strukturna karakterizacija spoja (1).....                                                                                                                                | 35          |
| 4.2. Karakterizacija produkata sinteze (2a), (2b), (2c), (2d), (2e) i (2f).....                                                                                               | 39          |
| 4.3. Karakterizacija produkata sinteze (4a) i (4c).....                                                                                                                       | 39          |
| 4.4. Strukturna karakterizacija spoja (5c).....                                                                                                                               | 42          |
| 4.5. Karakterizacija produkata sinteze (6a) i (6d).....                                                                                                                       | 46          |
| <b>§ 5. ZAKLJUČAK .....</b>                                                                                                                                                   | <b>47</b>   |
| <b>§ 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA.....</b>                                                                                                                              | <b>48</b>   |
| <b>§ 7. LITERATURNI IZVORI.....</b>                                                                                                                                           | <b>49</b>   |
| <b>§ 8. DODATAK .....</b>                                                                                                                                                     | <b>XIV</b>  |
| <b>§ 9. ŽIVOTOPIS .....</b>                                                                                                                                                   | <b>XXIV</b> |





Sveučilište u Zagrebu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
**Kemijski odsjek**

Diplomski rad

## SAŽETAK

### PRIPRAVA I KARAKTERIZACIJA KOORDINACIJSKIH SPOJEVA NEKIH ESENCIJALNIH METALA S KARNOZINOM I ODABRANIM ORGANSKIM KISELINAMA

Kristijan Štakić

U sklopu ovog diplomskog rada istražena je mogućnost nastajanja koordinacijskih spojeva nikla(II), bakra(II) i cinka(II) s karnozinom te s karnozinom i jednom od odabranih organskih kiselina (sukcinska, adipinska, pimelinska). U tu svrhu proveden je niz otopinskih, solvotermalnih i mehanokemijskih sintetskih reakcija. Dobiveni produkti analizirani su difrakcijom rentgenskog zračenja na polikristalnom uzorku i infracrvenom spektroskopijom. Za dva spoja za koje su priređeni kvalitetni jedinični kristali određena je kristalna i molekulska struktura metodom difrakcije rentgenskog zračenja na jediničnom kristalu čime je utvrđeno da je nastao spoj  $[\text{Cu}_2(\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ , koji ima dinuklearnu strukturu dok spoj  $[\text{Zn}(\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4)]_n$  ima strukturu polimerne trodimenzijske mreže.

(51 + xxv stranica, 42 slike, 12 tablica, 53 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj kemijskoj knjižnici Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Horvatovac 102a, Zagreb i Repozitoriju Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Ključne riječi: esencijalni metali, karnozin, koordinacijski spojevi, organske kiseline, rentgenska strukturna analiza

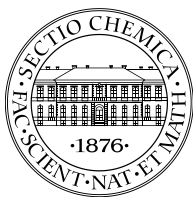
Mentor: izv. prof. dr. sc. Draginja Mrvoš-Sermek  
Neposredni voditelj: mr. sc. Marina Tašner

Ocjenitelji:

1. izv. prof. dr. sc. Draginja Mrvoš-Sermek
  2. prof. dr. sc. Iva Juranović Cindrić
  3. doc. dr. sc. Morana Dulić
- Zamjena: prof. dr. sc. Dubravka Matković-Čalogović

Datum diplomskog ispita: 23. veljače 2021.





University of Zagreb  
Faculty of Science  
**Department of Chemistry**

Diploma Thesis

## ABSTRACT

### PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF COORDINATION COMPOUNDS OF SOME ESSENTIAL METALS WITH CARNOSINE AND SELECTED ORGANIC ACIDS

Kristijan Štakić

Within this thesis, the possibility of the formation of coordination compounds of nickel(II), copper(II) and zinc(II) with carnosine and with carnosine and one of the selected organic acids (succinic, adipic, pimelic) was investigated. For this purpose, a series of solution, solvothermal and mechanochemical sintetic reactions were performed. The obtained products were analyzed by powder X-ray diffraction and infrared spectroscopy. For two compounds single crystals were prepared and the crystal and molecular structure was determined by X-ray diffraction. It was found that the compound  $[\text{Cu}_2(\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$  has a dinuclear structure while compound  $[\text{Zn}(\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4)]_n$  forms a polymeric three-dimensional network.

(51 + xxv pages, 42 figures, 14 tables, 53 references, original in: croatian)

Thesis deposited in Central Chemical Library, Faculty of Science, University of Zagreb, Horvatovac 102a, Zagreb, Croatia and in Repository of the Faculty of Science, University of Zagreb.

Keywords: carnosine, coordination compounds, essential metals, organic acids, X-ray structural analysis

Mentor: Dr. Draginja Mrvoš-Sermek, Associate Professor  
Assistant mentor: Mr. sc. Marina Tašner

Reviewers:

1. Dr. Draginja Mrvoš-Sermek, Associate Professor
  2. Dr. Iva Juranović Cindrić, Professor
  3. Dr. Morana Dulić, Assistant Professor
- Substitute: Dr. Dubravka Matković-Čalogović, Professor

Date of exam: 23th February 2021.



## § 1. UVOD

Karnozin ( $\beta$ -alanil-L-histidin) je endogeni dipeptid, u velikim količinama prisutan u skeletnim mišićima i mozgu te je iznimno važan za biološke sustave zbog njegovog višefunkcionalnog djelovanja. Služi kao fiziološki pufer, kelator metalnih iona, neurotransmiter, antioksidans i antiglikacijski agens. Molekula karnozina može stvarati koordinacijske spojeve s bakrovim, cinkovim, kobaltovim, vanadijevim, niklovim i manganovim ionima. U interakciji s metalnim ionima, molekula karnozina je polidentatni ligand sa šest potencijalnih veznih mjesta: dva dušikova atoma imidazolnog prstena, jedan kisikov atom karboksilatne skupine, jedan dušikov atom amino-skupine te kisikov i dušikov atom peptidne veze.<sup>1</sup> Opisano je svega nekoliko struktura koordinacijskih spojeva biogenih metala s karnozinom u čvrstom stanju. Najviše su istraživani koordinacijski spojevi bakra(II) i cinka(II) s karnozinom zbog njihove biološke važnosti. Malobrojne opisane kristalne strukture biogenih iona metala i molekula karnozina kao endogenih poveznica s histidinskom podjedinicom i imidazolnim prstenom poticaj su sintezi i strukturnoj karakterizaciji potencijalnih poroznih sustava metal-karnozin.<sup>2,3</sup>

Karnozin s organskim kiselinama iz skupine „općenito opisane kao sigurne“ (GRAS, engl. *Generally Regarded As Safe*) gradi soli koje se mogu koristiti kao nutraceutici zbog mnogih pogodnih svojstava: pojačano antioksidativno djelovanje, bolja topljivost, smanjenje unosa iona natrija s pripravcima soli čistih kiselina, stabilnost pripravka i dr.<sup>4</sup> Koordinacijski spojevi iona esencijalnih metala s molekulskim solima karnozina i GRAS organskih kiselina slabo su istraženi.

Cilj ovog rada je sinteza koordinacijskih spojeva nikla(II), bakra(II) i cinka(II) s karnozinom te karnozinom i nekim organskim kiselinama GRAS skupine (sukcinska, adipinska i pimelinska kiselina) s ciljem određivanja povoljnih uvjeta sinteze, preferiranog koordinacijskog okruženja iona metala i moguće uloge odabranih liganada kao poveznica u potencijalno poroznim sustavima metal-karnozin i metal-karnozin-organska kiselina. Koristit će se otopinska, solvotermalna i mehanokemijska sinteza (NG–suho mljevenje i LAG–mljevenje potpomognuto tekućinom). Priređeni produkti analizirati će se metodom IR (ATR) spektroskopije i difrakcijom rentgenskog zračenja na polikristalnom uzoraku (PXRD)

---

odnosno na jediničnom kristalu (SCXRD) za produkte za koje se prirede pogodni jedinični kristali.

## § 2. LITERATURNI PREGLED

### 2.1. Esencijalni metali i njihovi koordinacijski spojevi

Esencijalni metali imaju iznimnu važnost za žive organizme jer su sastavni dio brojnih bioloških molekula te svojim djelovanjem omogućuju odvijanje važnih biokemijskih procesa. Primjerice, ioni željeza kao sastavni dio metaloproteina hemoglobina vežu molekulu kisika te time omogućuju prijenos kisika u krvi, ioni kobalta sastavni su dio molekule kobalamina (vitamin B<sub>12</sub>) koji sudjeluje kao koenzim u brojnim reakcijama, ioni bakra se nalaze u aktivnom mjestu enzima superoksid-dismutaze koji je odgovoran za razgradnju toksičnog superoksidnog iona, dok cinkovi ioni kao sastavni dio više od 80 metaloproteina osim katalitičke, često imaju i strukturnu ulogu. U esencijalne metale ubrajaju se i natrij, magnezij, kalij, kalcij, vanadij, krom, mangan, nikal i molibden. Esencijalni metali neophodni su za pravilno funkcioniranje organizma te njihova smanjena količina ili odsutstvo mogu uzrokovati mnoge bolesti te nepopravljivu štetu organizmu.

#### 2.1.1. Nikal i koordinacijski spojevi nikla

Nikal je metal 10. skupine periodnog sustava elemenata s elektronskom konfiguracijom atoma [Ar] 3d<sup>8</sup>4s<sup>2</sup>. U prirodi se uglavnom nalazi u obliku ruda od kojih su najpoznatije pentladit (Ni,Fe)<sub>9</sub>S<sub>8</sub>, nikelin NiAs i garnierit [(Ni,Mg)<sub>6</sub>Si<sub>4</sub>O<sub>10</sub>(OH)<sub>8</sub>]. Najstabilnije oksidacijsko stanje atoma nikla je II, dok je vrlo malo spojeva u oksidacijskom stanju III i IV. Reagira s halogenim kiselinama pri čemu nastaju odgovarajući halogenidi NiX<sub>2</sub>. Reagira sa svim halogenima, dušikom, fosforom i većinom nemetala pri povišenoj temperaturi.<sup>5</sup>

Koordinacijski spojevi nikla mogu imati kvadratnu (koordinacijski broj 4) i oktaedarsku (koordinacijski broj 6) geometriju. Oktaedarski spojevi pokazuju paramagnetična svojstva, a kvadratni dijamagnetična. Najpoznatiji koordinacijski spoj nikla je kalijev heksafluoronikelat(IV) K<sub>2</sub>[NiF<sub>6</sub>] zbog jakog oksidacijskog djelovanja. Zagrijavanjem prelazi u kalijev heksafluoronikelat(III) K<sub>3</sub>[NiF<sub>6</sub>] koji je također jak oksidans.<sup>5</sup> Nikal je prisutan i u biološkim sustavima kao dio aktivnog mjesta enzima ureaze koji katalizira razgradnju uree.

### 2.1.2. Bakar i koordinacijski spojevi bakra

Bakar je metal 11. skupine periodnog sustava elemenata s elektronskom konfiguracijom atoma  $[Ar] 3d^{10}4s^1$ . U prirodi se nalazi i kao elementarna tvar i u obliku sulfidnih ruda od kojih su najpoznatije halkopirit,  $CuFeS_2$ , kovelit,  $CuS$ , halkozin  $Cu_2S$  i bornit,  $Cu_5FeS_4$ . Stvara brojne anorganske i koordinacijske spojeve u kojima ima oksidacijska stanja I i II, dok su spojevi s oksidacijskim stanjem III vrlo rijetki. Stabilnost  $Cu(I)$  i  $Cu(II)$  iona u vodenim otopinama ovisi o prirodi aniona ili drugog liganda.<sup>6</sup>

Spojevi bakra(I) su dijamagnetični i većinom obojeni zbog pomanjkanja d-d prijelaza. Koordinacijski spojevi bakra(I) mogu se sintetizirati direktnom interakcijom liganda s bakrovim(I) halidima ili redukcijom odgovarajućeg koordinacijskog spoja bakra(II) u prisutnosti liganda. Time mogu nastati spojevi s različitim brojem bakrovih atoma u molekuli: monomeri, dimeri, trimeri i tetrameri. Koordinacijski broj iona bakra u ovim kompleksima varira od 2 do 6.<sup>5,7</sup>

Bakrov(II) ion u koordinacijskim spojevima ima  $[Ar] 3d^9$  elektronsku konfiguraciju. Za tu elektronsku konfiguraciju karakteristična je Jahn-Tellerova distorzija iz pravilne oktaedarske u tetraedarsku simetriju koja ima efekt i na stereokemiju. Tipična distorzija za koordinacijski broj 6 je produljenje jedne od četiri osi te je u kompleksu planarni raspored od četiri kratke bakar-ligand veze i dvije trans duge veze. Kompleksi u kojima je koordinacijski broj atoma bakra 4 imaju uglavnom kvadratno-planarnu koordinacijsku geometriju. Kompleksi su uglavnom obojeni plavo ili zeleno. Ponekad mogu biti crveni ili smeđi zbog tranzicije prijenosa naboja koja se odvija uslijed jake UV apsorpcije. Bakar(II) stvara mnogo binarnih kompleksa s halidima ili solima oksokiselina kao što je  $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ . Bakrovi(II) ioni i kompleksi mogu sudjelovati ili katalizirati oksidacijske reakcije. Također stvaraju perokso- i superokso-komplekse. Ioni bakra(II) stvaraju brojne komplekse s dušikovim donorskim ligandima (polidentatnim alifatskim aminskim ligandima i heterocikličkim dušikovim donorskim ligandima) i kisikovim donorskim ligandima (derivati fenola i alkohola).<sup>6</sup> Bakar ima značajnu ulogu u biološkim sustavima jer  $Cu(II)$  ioni i njihovi spojevi kataliziraju brojne oksidacijske reakcije.  $Cu(II)$  ion je prisutan u gotovo svim tkivima u tijelu i sudjeluje u proizvodnji hemoglobina, mijelina, kolagena i melanina.<sup>5,7</sup> Bakrovi ioni sudjeluje u metabolizmu kao sastavni dio mnogih metalnih koenzima, uključujući tirozinazu, monoamin-oksidadu, diamin-oksidadu i Cu-Zn superoksid-dismutazu.<sup>7</sup>

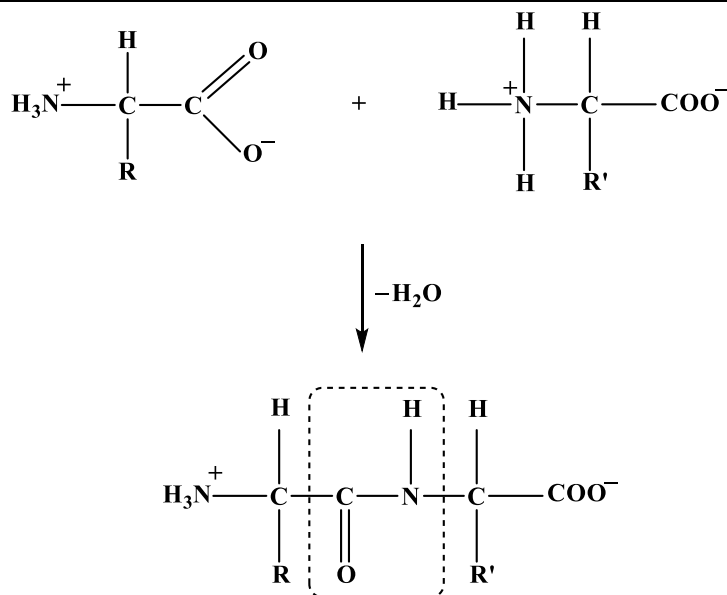
### 2.1.3. Cink i koordinacijski spojevi cinka

Cink je metal 12. skupine periodnog sustava elemenata s elektronskom konfiguracijom atoma  $[\text{Ar}] 3d^{10}4s^2$ . Budući da ima popunjenu d podljusku, ne ubraja se među prijelazne elemente. U prirodi je relativno rijedak element te je prisutan u obliku ruda od kojih su najpoznatije sfalerit ( $\text{ZnS}$ ) i smitsonit ( $\text{ZnCO}_3$ ). Cink gradi mnoge anorganske i koordinacijske spojeve u kojima je najčešće u oksidacijskom stanju II. Najpoznatiji anorganski spojevi cinka su soli izvrsno topljive u vodi: cinkov(II) sulfat heptahidrat,  $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , cinkov(II) nitrat heksahidrat,  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , te cinkov klorid,  $\text{ZnCl}_2$ , sol koja otapanjem u vodi stvara kiselu otopinu. Cink također stvara brojne koordinacijske spojeve te ima jak afinitet za ligande koji sadrže amino-skupine ili kisik.<sup>6</sup> Cinkov ion može imati koordinacijski broj od 2 do 6, no najčešća geometrija je trigonska bipiramida u kojoj je koordinacijski broj cinkovog atoma 5.<sup>7</sup> Cink ima veliki biološki značaj budući da je po zastupljenosti drugi metal (nakon željeza) u ljudskom tijelu i nedostatak cinka može uzrokovati brojne bolesti. Sastavni je dio više od 80 metaloenzima. Koordinacijski spojevi cinka s ditiokarbamatima se koriste kao antioksidansi i antiabrazivi u motornim uljima.<sup>6</sup> Cinkovi koordinacijski spojevi koriste se za liječenje gljivičnih infekcija, a cinkov sulfat monohidrat se uzima kao dodatak prehrani u slučaju nedostatka cinka u organizmu.<sup>5,7</sup>

## 2.2. Aminokiseline

### 2.2.1. Struktura i svojstva aminokiselina

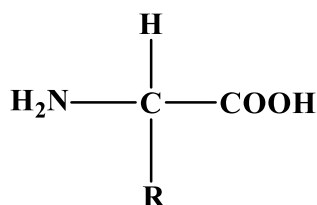
Aminokiseline su monomerne jedinice koje grade proteine (polimere aminokiselinskih ostataka). Proteini su molekule od iznimne važnosti za biološke sustave budući da djeluju kao katalizatori, prenose i pohranjuju ostale molekule (npr. kisik), osiguravaju mehaničku potporu i imunološku zaštitu, prenose živčane impulse te kontroliraju rast i diferencijaciju stanica. Molekule aminokiselina izgrađuju proteine međusobnim povezivanjem na način da se  $\alpha$ -karboksilna skupina jedne aminokiseline veže s  $\alpha$ -amino-skupinom druge. Taj tip veze naziva se peptidna veza. Nastanak peptidne veze između dviju aminokiselina povezan je s gubitkom molekule vode (slika 1). U većini uvjeta ravnoteža ove reakcije leži na strani hidrolize. Prema tome, za biosintezu peptidne veze potreban je unos energije. Unatoč tome, peptidna veza je prilično kinetički stabilna, jer je brzina hidrolize vrlo spora.<sup>8</sup>



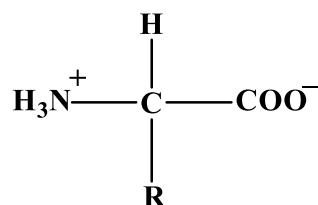
Slika 1. Prikaz nastajanja peptidne veze.

Svaka  $\alpha$ -aminokiselina sastoji se od središnjeg ugljikovog atoma, koji se naziva  $\alpha$ -ugljikov atom, na koji su vezani amino-skupina, karboksilna skupina, vodikov atom te specifični bočni ogranak R (slika 2). Zbog četiriju različitih skupina vezanih na  $\alpha$ -ugljikov atom,  $\alpha$ -aminokiseline su kiralne molekule: one mogu postojati u dvama zrcalno simetričnim oblicima, kao L-izomeri i D-izomeri. Proteine izgrađuju samo L-aminokiseline. Kod gotovo svih aminokiselina L-izomer ima apsolutnu konfiguraciju *S*. Aminokiseline u otopini čija je pH-vrijednost jednaka izoelektričnoj točki (pI) aminokiseline postoje uglavnom kao zwitterioni (slika 2), dipolarni ioni u kojima je amino-skupina protonirana (pozitivno nabijena), a karboksilna skupina deprotonirana (negativno nabijena). Ionizacijsko stanje aminokiseline mijenja se s pH-vrijednošću otopine. U otopinama čija je pH-vrijednost značajno manja od pI aminokiseline protonirane su i karboksilna i amino-skupina. Kako se pH-vrijednost povećava prva disocira karboksilna skupina, a zatim i amino-skupina. Tako su u otopini čija je pH-vrijednost značajno veća od pI aminokiseline deprotonirane i karboksilna i amino-skupina. Aminokiseline koje grade proteine mogu sadržavati dvadeset različitih bočnih ogranka, koji se međusobno razlikuju po obliku, naboju, sposobnosti za stvaranje vodikovih veza, hidrofobnosti i kemijskoj reaktivnosti. Prema vrsti bočnog ogranka aminokiseline se dijele na: *nepolarne* (glicin, alanin, valin, leucin, izoleucin, metionin,

prolin), *aromatske* (fenilalanin, tirozin, triptofan), *polarne* (serin, cistein, treonin, asparagin, glutamin), *bazične* (lizin, arginin, histidin) i *kisele* (aspartat, glutamat).<sup>8</sup>



(a)

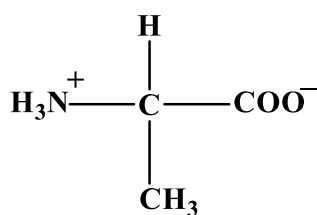


(b)

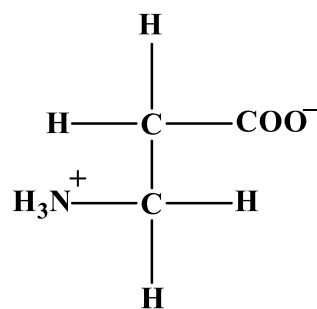
Slika 2. Opća strukturna formula molekule aminokiseline u neutralnom obliku (a) i obliku zwitteriona (b).

### 2.2.2. $\beta$ -alanin

Alanin (2-aminopropionska kiselina) je nepolarna aminokiselina koja sadrži metilnu skupinu kao bočni ogranak. To je aminokiselina koja se u biološkim sustavima nalazi u dva oblika:  $\alpha$ -alanin i  $\beta$ -alanin. Razlika između  $\alpha$ -alanina i  $\beta$ -alanina je u položaju amino-skupine u molekuli (slika 3). Kod  $\beta$ -alanina amino-skupina nalazi se na  $\beta$ -ugljikovom atomu.  $\beta$ -alanin je u velikim koncentracijama prisutan u mozgu. Sportaši ga često koriste kao dodatak prehrani jer povećava koncentraciju karnozina u organizmu, što je važno zbog održavanja fiziološke pH-vrijednosti u mišićnim stanicama.<sup>9</sup>



(a)

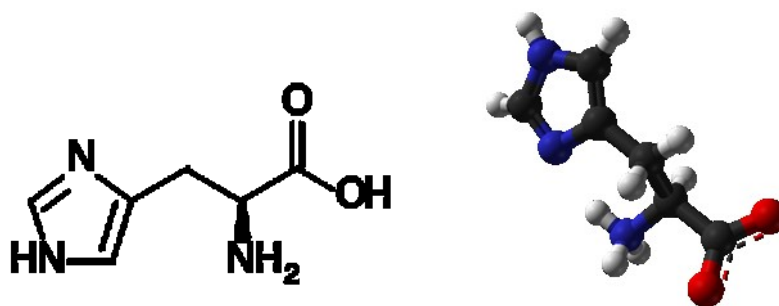


(b)

Slika 3. Strukturna formula molekule  $\alpha$ -alanina (a) i  $\beta$ -alanina (b).

### 2.2.3. *L*-histidin

Histidin (2-amino-3-imidazol-propionska kiselina) je  $\alpha$ -aminokiselina koja u bočnom ogranku sadrži imidazolni prsten (slika 4). Ubraja se u skupinu bazičnih aminokiselina koje sadrže dodatnu bazičnu skupinu i daju molekuli proteina pozitivne naboje. Imidazolni prsten histidina sadrži dva atoma dušika koji mogu biti protonirani odnosno deprotonirani ili se mogu vezati na metalni ion, stoga je imidazolni bočni ogranak histidina vrlo čest ligand u metaloproteinima i dio katalitičkog mjesta u određenim enzimima. Predstavlja iznimno stabilno mjesto za vezanje metala u fiziološkom rasponu pH-vrijednosti. Imidazolna skupina nalazi se u gotovo svim Zn(II) i Co(II) enzimima.<sup>10</sup> Histidin je posebno važan za enzime kao što su kimotripsin, tripsin i elastin jer u njima imidazolni dio ima ulogu sredstva prijenosa protona.<sup>7</sup>



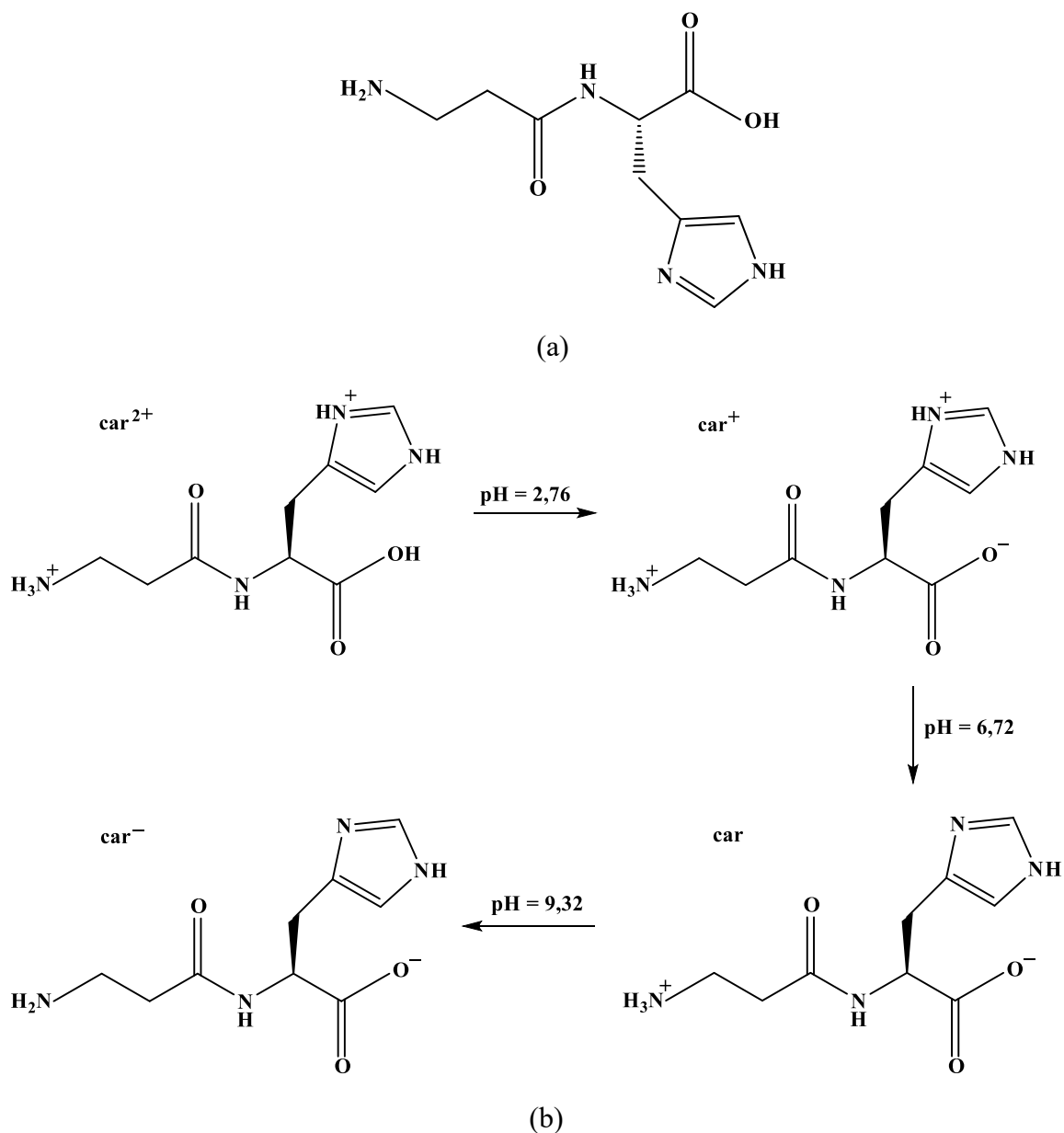
Slika 4. Strukturna formula i prostorni model molekule histidina.<sup>10</sup>

## 2.3. Karnozin

### 2.3.1. *Struktura i svojstva karnozina*

Karnozin (2-[(3-aminopropanoil)amino]-3-(1H-imidazol-4-il) propionska kiselina) je endogeni dipeptid koji se sastoji od aminokiselinskih ostataka  $\beta$ -alanina i *L*-histidina (slika 5). To je bijeli prah molekulske formule  $C_9H_{14}N_4O_3$  i molarne mase  $226,23 \text{ g mol}^{-1}$ .<sup>11</sup> Karnozin je izuzetno dobro topljiv u vodi (pri temperaturi  $25^\circ\text{C}$  moguće je otopiti 1 mol karnozina u 3,2 mola vode), a netopljiv je u etanolu i većini organskih otapala. Međutim, moguće je pripremiti otopinu karnozina u nekim organskim otapalima tako da se karnozin prvo otopi u vodenom mediju i dobivena otopina se zatim doda u organsko otapalo.<sup>12</sup> Na molekuli karnozina nalaze se tri protonirajuće skupine: karboksilna skupina ( $pK_a = 2,76$ ), dušikov atom imidazolnog prstena ( $pK_a = 6,72$ ) i amino-skupina ( $pK_a = 9,32$ ). Karnozin je u neutralnoj otopini prisutan uglavnom u obliku zwitteriona u kojemu je amino-skupina protonirana, a karboksilna skupina deprotonirana (slika 5).<sup>13</sup> Karnozin je prirodna baza i ima kapacitet

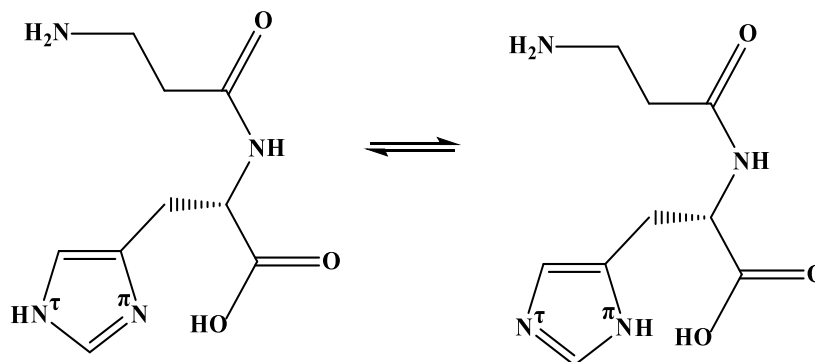
pufera pri pH-vrijednostima od 5,4 do 6,5. Njegovu pufersku aktivnost regulira dušikov atom imidazolnog prstena.<sup>14</sup>



Slika 5. Strukturna formula molekule karnozina (a), strukturne formule molekule karnozina (car) i pripadni nabojni brojevi u pojedinim područjima pH-vrijednosti (b) (prilagođeno prema ref. 15).

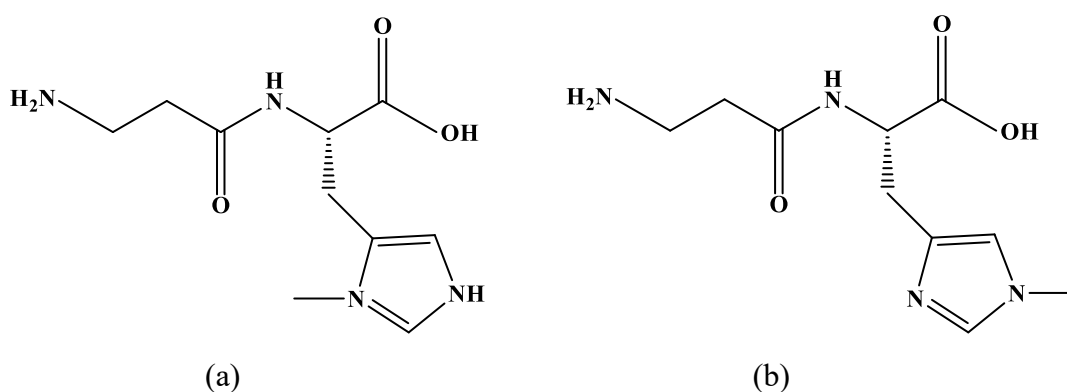
Molekula karnozina u neutralnom mediju postoji u dva tautomerna oblika ovisno o tome koji dušikov atom na imidazolnom prstenu je protoniran (slika 6): N $\tau$  protonirani (tautomer I) i N $\pi$

protonirani oblik (tautomer II). Stabilniji je tautomer I te u otopini ima tri puta veću koncentraciju.<sup>14</sup> Tijekom kompleksiranja metalnih iona ravnoteža se pomiče prema tautomeru II budući da je N $\tau$  uključen u kompleksiranje.<sup>16</sup>



Slika 6. Tautomerni oblici karnozina.

Karnozin ima raznoliku primjenu, koristi se u prehrambenoj industriji kao dodatak hrani te u kozmetičkoj i farmaceutskoj industriji. Nalazi se u velikim koncentracijama u moždanom, mišićnom i gastrointestinalnom tkivu svih kralježnjaka. Osim karnozina u biološkim sustavima prisutni su i njegovi derivati ofidin i anserin (slika 7). To su metilirani analozi karnozina.<sup>16</sup>



Slika 7. Strukturne formule molekula ofidina (a) i anserina (b); (prilagođeno prema ref. 16).

### 2.2.2. Biosinteza i metabolizam karnozina

Karnozin se u biološkim sustavima sintetizira iz  $\beta$ -alanina i L-histidina pomoću enzima karnozin-sintetaze. Ovom enzimu kao kofaktori potrebni su Mg(II) ion i ATP. Sinteza započinje tako da  $\beta$ -alanin, ATP i karnozin-sintetaza u prisutnosti Mg<sup>2+</sup> iona stvaraju  $\beta$ -alanin

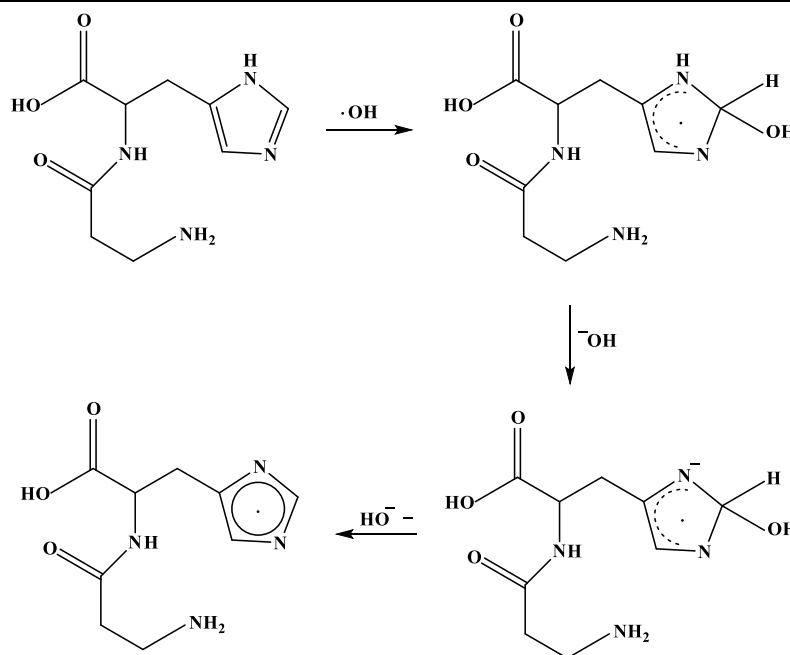
adenilatni kompleks koji zatim reagira s L-histidinom čime nastaje karnozin. Također karnozin se može i razgraditi na  $\beta$ -alanin i L-histidin pomoću enzima karnozinaze.<sup>12</sup> To je enzim koji hidrolizira peptidnu vezu u karnozinu, a stabiliziran je pomoću divalentnih metalnih iona  $Zn^{2+}$  i  $Mn^{2+}$ .<sup>17</sup> Količina karnozina u organizmu regulirana je inhibicijom karnozin-sintetaze. Najdjelotvorniji inhibitor karnozin-sintetaze je 3-aminopropansulfonska kiselina (APS), čija je molekula analogna  $\beta$ -alaninu. Sinteza karnozina također može biti inhibirana pomoću 2-aminoetil fosfonske kiseline, *o*-fosfoetanolamina, nipekotinske kiseline, aminooctene kiseline, 1-metilhistidina i 3-metilhistidina, no navedene tvari pokazuju slabije inhibitorsko djelovanje od APS.<sup>12</sup>

### 2.3.2. *Biološko djelovanje karnozina*

Karnozin u biološkim sustavima ima brojne uloge kao što su puferska aktivnost, antioksidacijsko djelovanje i kelatiranje metalnih iona. Zbog dobre topljivosti u vodi može stvarati komplekse s hidroksilnim ( $\cdot OH$ ) i superoksidnim radikalom ( $O_2^-$ ), molekulom singletnog kisika te spojevima prijelaznih metala koji su također topljivi u vodi, a koji su jaki oksidansi u citoplazmi ako su prisutni u većoj koncentraciji. Također je dokazano da sprječava peroksidaciju staničnih membrana. Zbog svog mehanizma djelovanja karnozin se uspoređuje s poznatim antioksidansima kao što su vitamin E ili  $\alpha$ -tokoferol.<sup>16</sup>

Puferska aktivnost karnozina najviše je izražena u kontroli koncentracije  $H_3O^+$  iona u mišićnim stanicama. Prilikom anaerobnog vježbanja, u citoplazmi mišićnih stanica dolazi do nakupljanja  $H_3O^+$  iona i snižavanja pH-vrijednosti što utječe na nekoliko metaboličkih funkcija.  $pK_a$  vrijednost karnozina iznosi 7,01 što je blizu normalne pH-vrijednosti citoplazme i zbog toga karnozin ima veliki kapacitet puferiranja te na taj način doprinosi održavanju normalne pH-vrijednosti u mišićnim stanicama.<sup>16</sup>

Poznato je da karnozin svojim antioksidacijskim djelovanjem usporava proces starenja na više načina: štiti stanične membrane od procesa peroksidacije, što je posebno važno za stanične membrane eritrocita, crvenih krvnih stanica koje su zadužene za prijenos kisika u tijelu. Eritrociti su stanice koje su najviše izložene reaktivnim kisikovim radikalima, a njihove membrane sadrže polinezasićene masne kiseline, koje su dobri supstrati za reakcije peroksidacije, stoga je djelovanje karnozina presudno za njihovu zaštitu. Djelovanje karnozina protiv hidroksilnog i superoksidnog radikala temelji se na stvaranju kompleksa s prijenosom naboja, koji smanjuje reaktivnost čestice radikala (slika 8).<sup>11</sup>



Slika 8. Mehanizam reakcije molekule karnozina s hidroksilnim radikalima; (prilagođeno prema ref. 16).

Sposobnost keliranja metalnih iona također je od velike biološke važnosti. Stvaranjem kompleksa s  $\text{Ca(II)}$  ionima, karnozin utječe na metabolizam  $\text{Ca(II)}$  iona u mišićnim stanicama, vezanjem  $\text{Zn(II)}$  iona karnozin kontrolira njihovu funkciju u živčanim i moždanim stanicama, a budući da  $\text{Cu(II)}$  ioni u većim koncentracijama izazivaju toksičnost, karnozin kelatiranjem uspješno smanjuje koncentraciju  $\text{Cu(II)}$  iona.<sup>16</sup>

## 2.4. Koordinacijski spojevi i molekulske soli karnozina

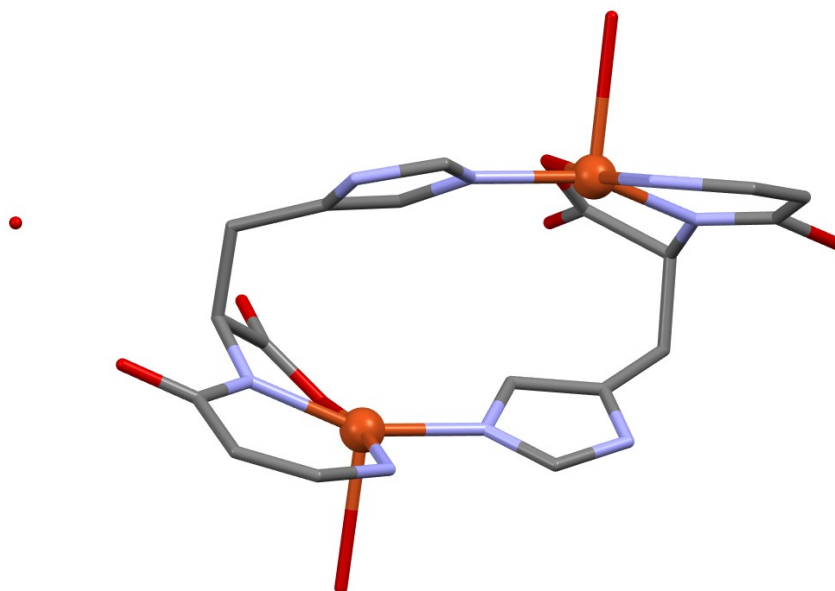
Molekula karnozina je izvrstan ligand za kompleksiranje metalnih iona budući da sadrži šest potencijalnih koordinacijskih mjesta: dva dušikova atoma imidazolnog prstena, kisikov atom karboksilatne skupine, dušikov atom terminalne amino-skupine te dušikov i kisikov atom peptidne veze. Koordinacija oko metalnog iona ovisi o omjeru metalnog iona i liganda, pH-vrijednosti i ionskoj jakosti otopine. Osim dvovalentnih kationa, karnozin može stvarati komplekse i s jednovalentnim te trovalentnim kationima. Najbolje su istraženi kompleksi karnozina s  $\text{Cu(II)}$  i  $\text{Zn(II)}$  ionima.<sup>13,16</sup>

U literaturnom pregledu ovog diplomskog rada bit će opisani oni spojevi čije strukture sadrži strukturna baza podataka Cambridge Structural Database (CSD)<sup>18</sup>, a koji sadrže karnozin kao ligand. Baza podataka je pretraživana programom ConQUEST.<sup>19</sup> Pretraživanjem

CSD baze za spojeve koji sadrže karnozin uz uvjet da struktura mora sadržavati ione prijelaznih metala, pronađeno je pet struktura od kojih četiri sadrže cinkove(II) ione, a jedna bakrov(II) ion.

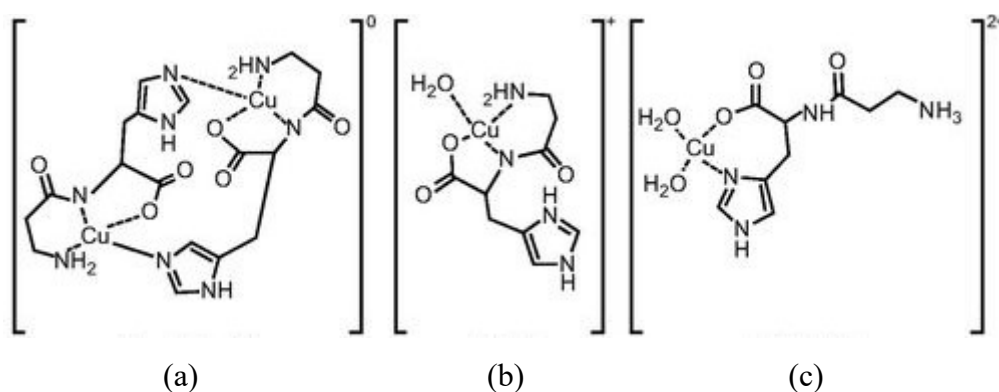
#### 2.4.1. Koordinacijski spojevi bakra(II) s karnozinom

Koordinacijski spoj bakra(II) s karnozinom,  $[\text{Cu}_2(\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ , sintetizirali su Freeman i Szymanski 1967. godine sporim isparavanjem vodene otopine bakrovog(II) hidroksida i karnozina pri sobnoj temperaturi. Za spoj je karakteristično da može nastati samo u lužnatoj sredini te pH-vrijednost otopine mora biti ugođena do 8,0. U nastalom dinuklearnom kompleksu (*o.a.* koji će se u radu nazivati i dimer) svaki bakrov ion ima koordinacijski broj 5. Četiri koordinacijska mjesta zauzimaju dušikov atom terminalne amino-skupine, dušikov atom peptidne veze i kisikov atom karboksilatne skupine iz jedne molekule karnozina i dušikov atom na 3-položaju imidazolnog prstena iz druge molekule karnozina u dimeru. Svaka molekula karnozina je stoga vezana na dva bakrova iona. Peti ligand na svakom bakrovom ionu koji upotpunjuje kvadratno piramidalnu geometriju je molekula vode (slika 9). Dimeri su povezani mrežom vodikovih veza koja uključuje i molekulu kristalne vode po jediničnoj formuli.<sup>20</sup>



Slika 9. Prikaz strukture spoja  $[\text{Cu}_2(\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$  (CSD kod ALHICU10)<sup>20</sup>

Istraživanja su pokazala postojanje ravnoteže između mononuklearnog (*o.a.* koji će se u radu nazivati i monomer) i dinuklearnog oblika kompleksa u vodenoj otopini. Korištenjem različitih analitičkih tehnika uključujući ESI-MS, IR i Ramanovu spektroskopiju dokazano je da u otopinama koje sadrže Cu(II) i karnozin u stehiometrijskom omjeru 1:1 pri neutralnoj i bazičnim pH-vrijednostima, najzastupljenija vrsta je dimer  $[\text{Cu}_2(\text{car}^{2-})_2]$  koji je u ravnoteži s mononuklearnim vrstama. Mononuklearni kompleksi  $[\text{Cu}(\text{car}^-)(\text{H}_2\text{O})]^+$  i  $[\text{Cu}(\text{car})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$  zastupljeniji su u otopinama nižih pH-vrijednosti (slika 10). Navedene strukture nisu prisutne u CSD budući da kristalne strukture koje bi bile potvrda postojanja navedenih monomera i dimera u kristalnom stanju nisu određene.<sup>16</sup>



Slika 10. Predložene strukture dinuklearnog i mononuklearnih kompleksa bakra(II) i karnozina (car) u otopini (preuređeno prema ref. 16):  $[\text{Cu}_2(\text{car}^{2-})_2]$  (a),  $[\text{Cu}(\text{car}^-)(\text{H}_2\text{O})]^+$  (b),  $[\text{Cu}(\text{car})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$  (c); označavanje liganda u skladu sa Slikom 5.

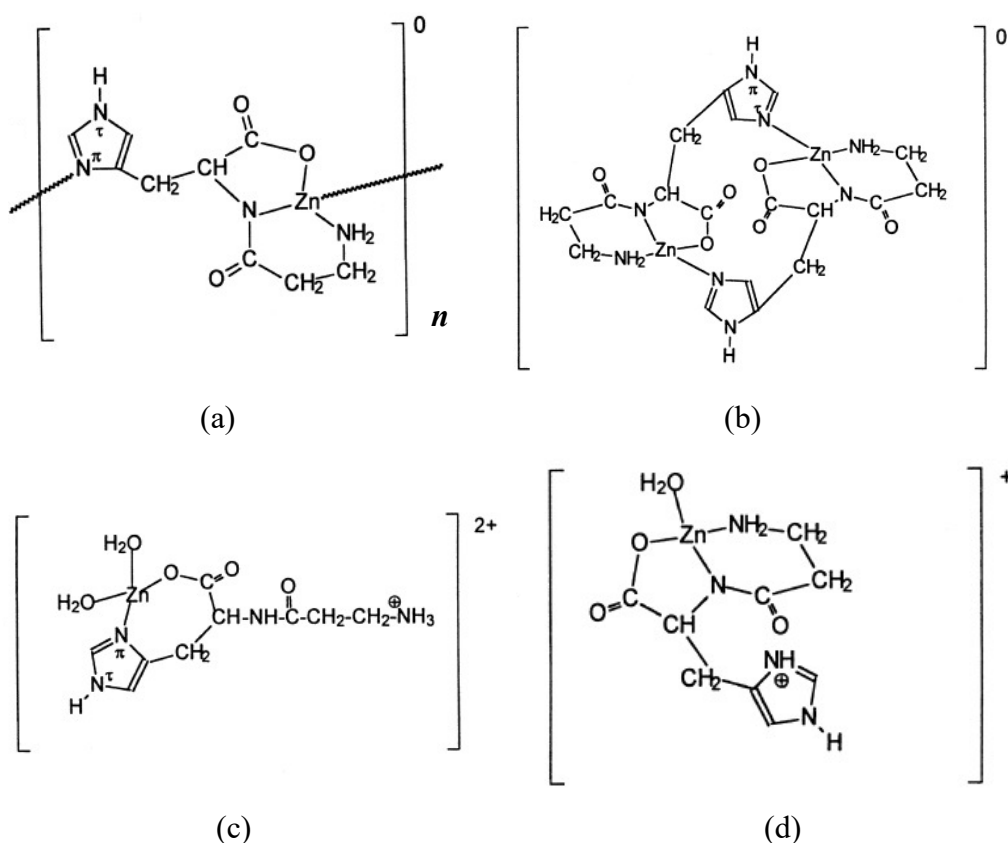
Dimer je u ravnoteži s monomerom u razrijeđenoj otopini, ali u zasićenoj otopini ne disocira čak ni pri povišenoj temperaturi. U biološkim sustavima nastaju uglavnom mononuklearni kompleksi zbog male koncentracije bakrovih(II) iona. Kompleks ima slabije izraženo antioksidacijsko djelovanje te pokazuje stereospecifično vezanje na DNA održavajući njezinu strukturu nepromijenjenom.<sup>13</sup>

#### 2.4.2. Koordinacijski spojevi cinka(II) s karnozinom

Koordinacijski spoj cinka(II) s karnozinom,  $[\text{Zn}(\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3)]_n$ , moguće je dobiti reakcijom karnozina i cinkovog acetata u metanolnoj otopini u prisutnosti natrijevog metoksida ili direktnom interakcijom liganda sa suspenzijom cinkovog(II) hidroksida u vodi.<sup>13</sup> Nastajanje ovog kompleksa moguće je u uskom rasponu pH-vrijednosti. Kompleks počinje nastajati pri pH-vrijednosti 6, a iznad pH-vrijednosti 7,5 dolazi do taloženja ako je ligand prisutan u

suvišku.<sup>13</sup> U dobivenom spoju molekula karnozina je koordinirana na cink(II) kao tetradentatni ligand. Način vezanja karnozina sličan je kao u dinuklearnom kompleksu bakra(II) s karnozinom,  $[\text{Cu}_2(\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ , no cinkov kompleks nema jednostavnu dimernu strukturu bakrovog kompleksa, već složeniju polimernu.<sup>13,21</sup> U tetrakoordiniranom kompleksu nije moguće da sva koordinacijska mjesta Zn(II) iona zauzmu atomi jedne molekule karnozina zbog velike strukturne napetosti liganda.<sup>21</sup>

Ovaj kompleks poznat je i pod trivijalnim nazivom *Polaprezinc* te ima vrlo značajnu farmakološku primjenu. On razrjeđuje gastritičnu sluz te je vrlo djelotvoran protiv bakterije *Helicobacter pylori*, uzročnika čira na želucu. Također pokazuje antioksidacijsko djelovanje te pomaže kod zacjeljivanja rana i u tretmanu protiv hepatitisa.<sup>22</sup>

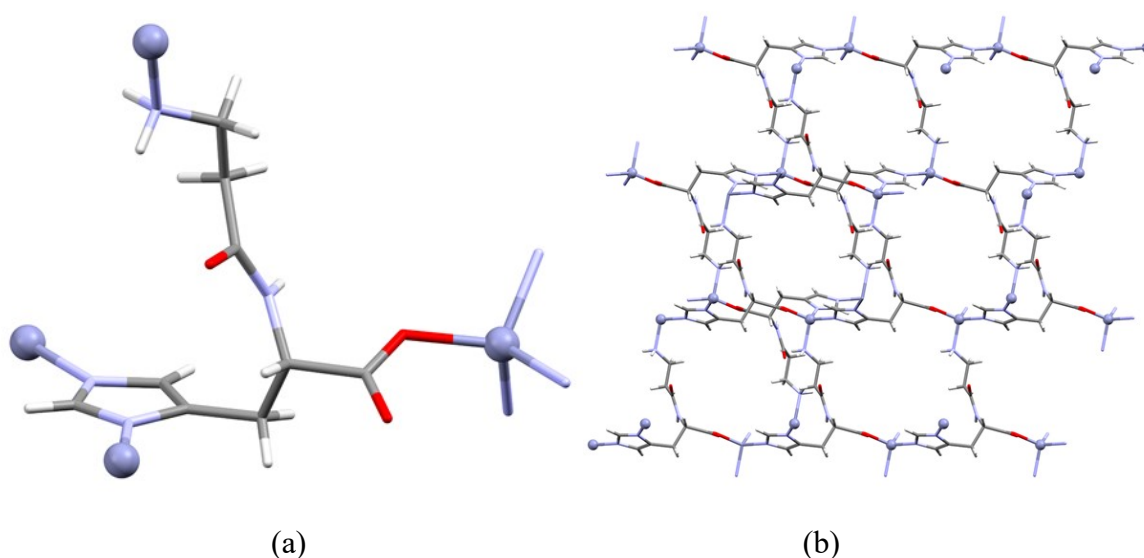


Slika 11. Predložene strukture koordinacijskih spojeva cinka(II) i karnozina (car) u čvrstom stanju (a) i otopini (b), (c) i (d) (preuređeno prema ref. 23):  $[\text{Zn}(\text{car}^{2-})]_n$  (a),  $[\text{Zn}_2(\text{car}^{2-})_2]$  (b),  $[\text{Zn}(\text{car})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$  (c),  $[\text{Zn}(\text{car})(\text{H}_2\text{O})]^+$  (d); označavanje liganda u skladu sa Slikom 5.

Koordinacijski spojevi cinka(II) i karnozina u otopini istraživani su IR i Ramanovom spektroskopijom pri različitim pH-vrijednostima i različitim omjerima metala i liganda. Pri neutralnoj i bazičnim pH-vrijednostima dinuklearni kompleks  $[\text{Zn}_2(\text{car}^{2-})_2]$  je najzastupljenija

vrsta i u ravnoteži je s pozitivno nabijenim mononuklearnim kompleksom  $[\text{Zn}(\text{car})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$  u kojemu je cinkov  $\text{Zn}(\text{II})$  ion koordiniran na  $\text{N}\pi$  dušikov atom imidazolnog prstena. Pri kiselim pH-vrijednostima je kao najzastupljenija vrsta potvrđen mononuklearni kompleks  $[\text{Zn}(\text{car}^-)(\text{H}_2\text{O})]^+$  (slika 11).<sup>15,23</sup> Strukture mononuklearnih i dinuklearnog kompleksa nisu prisutne u CSD budući da kristalne strukture navedenih kompleksa nisu određene.

U novijoj literaturi opisana su četiri solvata koordinacijskog spoja cinka(II) i karnozina,  $[\text{Zn}(\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3)]_n$ , koji je sintetiziran reakcijom cinkovog(II) nitrata heksahidrata i karnozina. Struktura mu je određena difrakcijom rentgenskog zračenja na jediničnom kristalu i značajno se razlikuje od one opisane za *Polaprezinc*. Spoj ima polimernu strukturu u kojoj je svaki  $\text{Zn}(\text{II})$  ion tetraedarski koordiniran s četiri molekule karnozina. Svaka molekula karnozina koordinirana je na četiri različita  $\text{Zn}(\text{II})$  iona pomoću kisikovog atoma karboksilatne skupine, dušikovog atoma amino-skupine i oba dušikova atoma imidazolnog prstena. Takav način povezivanja uključuje stvaranje polimerne trodimenzijske mreže (slika 12).<sup>24</sup>



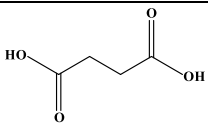
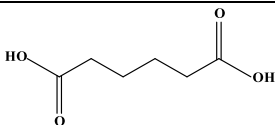
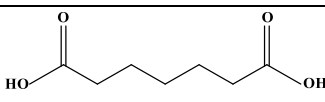
Slika 12. Prikaz dijela polimerne strukture spoja  $[\text{Zn}(\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3)]_n$  u kojoj svaka molekula liganda (karnozina) koordinira četiri  $\text{Zn}(\text{II})$  iona (CSD kod FIPWUY)<sup>24</sup> što se značajno razlikuje od predložene strukture prikazane na Slici 11 (a); prikaz pakiranja spoja  $[\text{Zn}(\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3)]_n$  duž kristalografske osi *b*.

#### 2.4.3. Molekulske soli karnozina i organskih kiselina GRAS skupine

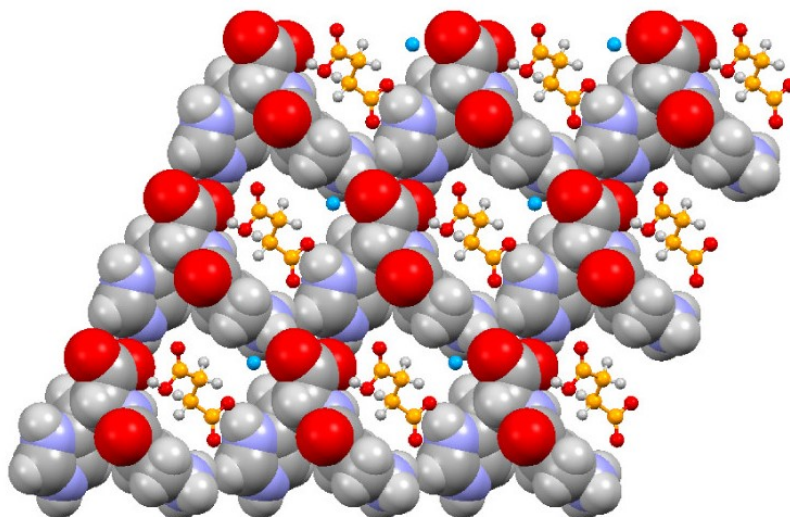
Karnozin također može reagirati s brojnim organskim kiselinama svrstanim u „općenito opisane kao sigurne“ (eng. *Generally Regarded As Safe*; GRAS) pri čemu stvara stabilne

molekulske soli. Soli karnozina i organskih kiselina GRAS skupine imaju značajnu farmakološku primjenu budući da pokazuju pojačano antioksidativno djelovanje i pogodne su za uporabu jer se njima ne unose u organizam natrijevi ioni koji su uobičajeni u pripravcima soli kiselina GRAS skupine. Poznato je jedanaest kristaliničnih soli koje su dobivene reakcijom karnozina i odabrane organske kiseline u omjeru 1:1 isparavanjem iz vodene otopine pri sobnoj temperaturi. Pripravljene su monohidratne soli karnozina s fumarnom, maleinskom, salicilnom i sukcinskom kiselinom i bezvodne soli karnozina s glutarinskom, glikolinskom i azelinskom kiselinom. Soli karnozina s adipinskom, pimelinskom i suberinskom kiselinom su također sintetizirane, no svi pokušaji njihove strukturne karakterizacije bili su neuspješni budući da je osim soli istaložilo dosta neizreagiranog polaznog materijala.<sup>4</sup>

Tablica 1. Odabrane organske kiseline GRAS skupine i molekulske soli s karnozinom

| KISELINA   | STRUKTURNA FORMULA                                                                  | SOL S KARNOZINOM                                                                                            |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sukcinska  |  | $[(\text{car}^+)(\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_4^-)] \cdot \text{H}_2\text{O}$                               |
| Adipinska  |  | Djelomično karakterizirana, formula nepoznata                                                               |
| Pimelinska |  | Djelomično karakterizirana, pretpostavljena formula $[(\text{car}^+)(\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_4^-)]$ |

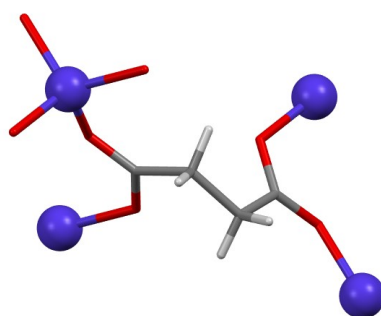
Molekulske soli karnozina i organskih kiselina GRAS skupine uglavnom imaju strukturu 3D-porozne mreže. Primjerice, monohidratna sol dobivena reakcijom karnozina i sukcinske kiseline ima strukturu u kojoj su  $(\text{car}^+)$  kationi povezani vodikovim vezama između protoniranog dušikovog atoma imidazolnog prstena i kisikovog atoma karboksilatne skupine. Na taj način stvaraju poroznu trodimenzijsku mrežu: beskonačni kanali  $(\text{car}^+)$  kationa protežu se paralelno s kristalografskom *c*-osi i ispunjeni su hidrogensukcinatnim anionima i molekulama vode (slika 13).<sup>4</sup>



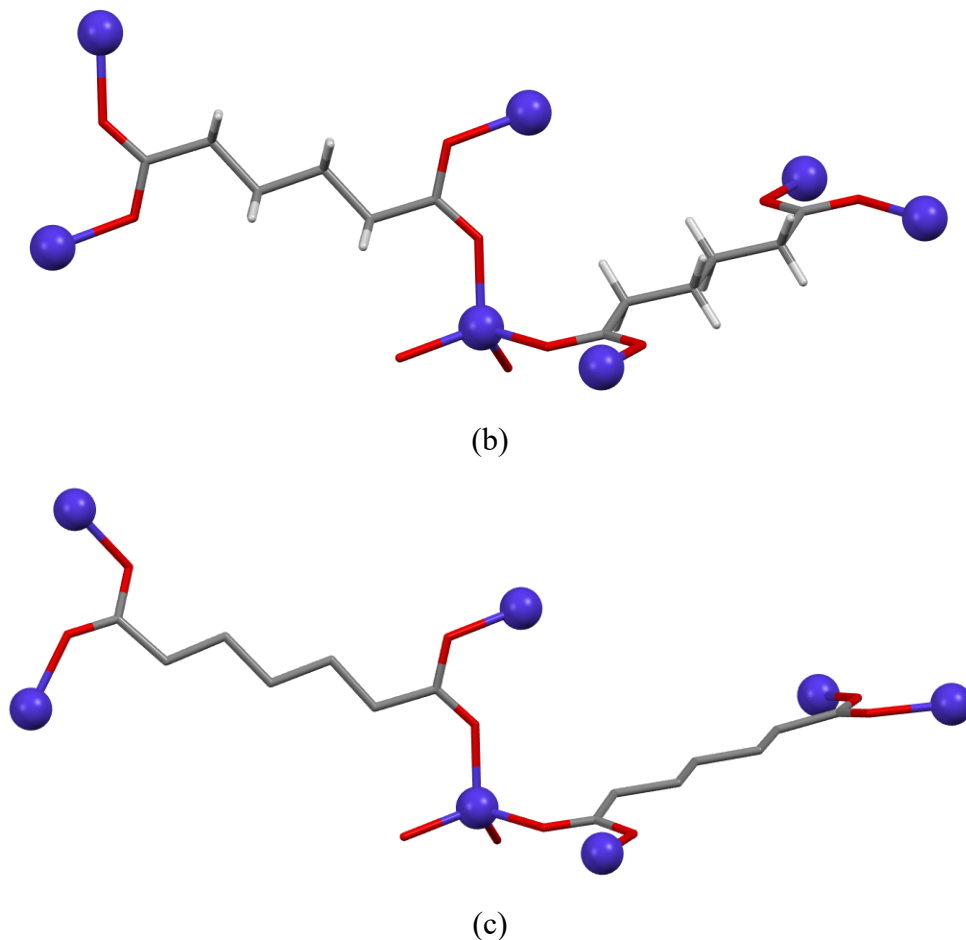
Slika 13. Struktura soli  $[(car^+)(C_4H_5O_4^-)] \cdot H_2O$  duž kristalografske  $c$  osi; kationski kanali ispunjeni su hidrogensukcinatnim anionima i molekulama vode.<sup>4</sup>

#### 2.4.4. Koordinacijski spojevi metala s organskim kiselinama GRAS skupine

S ciljem uvida u dio koordinacijskih spojeva iona metala i organskih kiselina GRAS skupine i izučavanja njihove strukture provedeno je pretraživanje CSD baze za spojeve koji sadrže jednu od odabranih organskih kiselina (sukcinska, adipinska, pimelinska) uz uvjet da struktura mora sadržavati ione prijelaznih metala.<sup>19</sup> Za sve spojeve koji u svojoj strukturi sadrže ion prijelaznog metala i jednu od odabranih organskih kiselina karakteristično je da molekula organske kiseline koordinira ion metala pomoću jednog kisikovog atoma karboksilatne skupine, odnosno jedna organska kiselina pomoću četiri kisikova atoma koordinira četiri iona metala (slika 14). Takav način povezivanja uključuje stvaranje polimernih 3D-mreža.

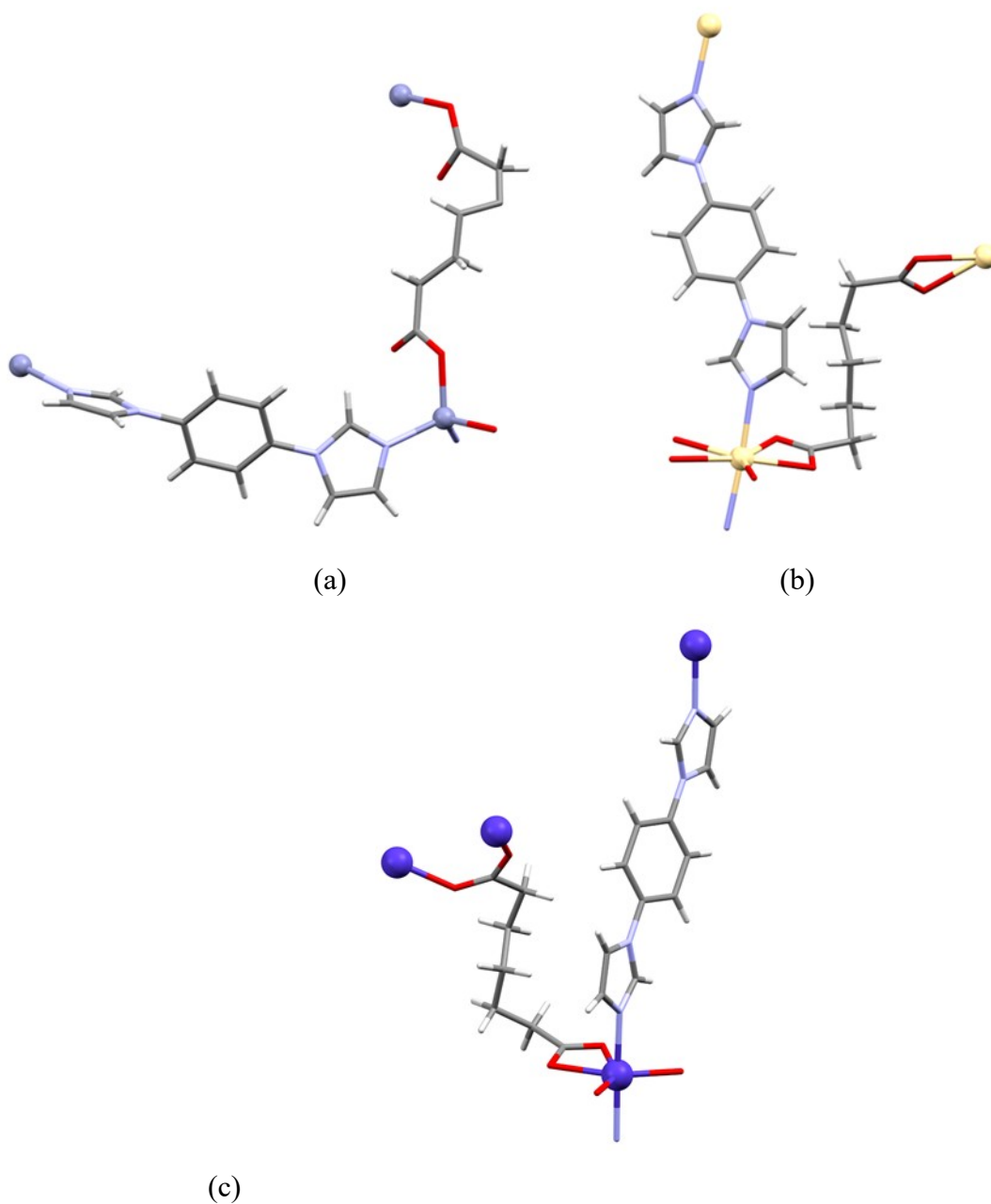


(a)



Slika 14. Prikaz dijela polimerne strukture iona Co(II) i tri različite organske kiseline GRAS skupine: sukcinska u spoju  $[\text{Co}(\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4)]_n$  (CSD kod BEZSEG)<sup>25</sup> (a); adipinska u spoju  $[\text{Co}(\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_4)]_n$  (CSD kod MAQZUB)<sup>26</sup> (b); pimelinska u spoju  $[\text{Co}(\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4)]_n$  (CSD kod XOYCET)<sup>27</sup> (c)

Često je na metalni ion osim molekule organske kiseline GRAS skupine koordiniran i neki drugi ligand, a među njima i ligandi koji sadrže imidazolnu ili histidinsku podjedinicu (slika 15). U navedenim spojevima ligand koji sadrži imidazolnu ili histidinsku podjedinicu je na metalni ion koordiniran pomoću dušikovog atoma imidazalnog prstena, a organska kiselina može se koordinirati na različite načine: monodentatno, didentatno (kelatno) i premosno. Kristalna struktura u kojoj je na metalni ion uz molekulu organske kiseline GRAS skupine koordinirana i molekula karnozina nije određena što je poticaj sintezi i strukturnoj karakterizaciji potencijalnih koordinacijskih spojeva esencijalnih metala s karnozinom i odabranim organskim kiselinama GRAS skupine.



Slika 15. Prikaz motiva koordinacijskog okruženja metalnih iona kada su ligandi pimelinska kiselina i derivat imidazola. Pimelinska kiselina u svakom od prikazanih spojeva na različit način sudjeluje u stvaranju koordinacijskog spoja: monodentatno (CSD kod HAWDAM)<sup>28</sup>(a); didentatno (CSD kod HAWDEQ)<sup>28</sup>(b); didentatno i premosno (CSD kod HAWCUF)<sup>28</sup>(c)

---

## 2.5. Metode sinteze

### 2.5.1. Otopinska sinteza

Najstarija metoda sinteze koordinacijskih spojeva je otopinska sinteza. Za sintezu pomoću ove metode potrebno je odabrati pogodno otapalo, u kojemu su svi reaktanti dobro topljivi te otopiti reaktante u količini potrebnoj da nastane prezasićena otopina ili otopina koja je blizu prezasićenja. Prezasićenje je moguće postići na nekoliko načina: isparavanjem otapala, zagrijavanjem ili hlađenjem otopine, dodatkom otapala u kojemu je produkt manje topljiv. Najjednostavniji i najčešće korišten način je isparavanje otapala. Nastajanje produkta u otopini ovisi o brojnim parametrima: pogodnom stehiometrijskom omjeru reaktanata, vrsti otapala, različitoj topljivosti reaktanata, pH-vrijednosti otopine. Optimizacijom reakcijskih parametara mogu se odrediti idealni uvjeti za nastanak određenog produkta.<sup>29,30</sup>

### 2.5.2. Solvothermalna sinteza

Solvothermalna sinteza odnosi se na reakcije koje se odvijaju u zatvorenom sustavu uz upotrebu nekog otapala pri temperaturi većoj od vrelišta otapala (100–1000 °C) i pri povišenom tlaku (1-100 MPa). Kao reakcijski sustav upotrebljava se autoklav, koji se sastoji od vanjskog čeličnog ili aluminijskog kućišta u kojemu se nalazi reakcijska posuda koja se ispuni s otopinom reaktanata (slika 16). Čelično kućište pogodnije je za sinteze pri visokim temperaturama i tlakovima, dok se aluminijsko može koristiti pri temperaturama 100–150 °C. Sama reakcijska posuda mora biti od materijala koji je nereaktivan prema reaktantima i otapalu te otporan na reakcijske uvjete. Najčešće se koriste reakcijske posude od teflona. Mogu se koristiti autoklavi različitih volumena ovisno o potrebama sinteze. Na solvothermalne reakcije utječe nekoliko parametara: vrsta otapala, pH-vrijednost otopine, temperatura i tlak. Utjecaj otapala je izuzetno velik jer o njemu ovisi topljivost spojeva (nisu svi reaktanti jednako topljivi), otapalo i samo može poslužiti kao reaktant, može se koordinirati na metalne ione i tada je rezultat sinteze drugačiji nego uz prisutnost drugog otapala. Osim toga, vrsta otapala u solvothermalnoj sintezi može utjecati na veličinu i oblik kristala. Ako su na jednoj plohi molekule otapala jače vezane, rast kristala bit će brži na drugoj plohi. Ovisno o pH-vrijednosti otopine može se dogoditi protonacija ili deprotonacija liganada što utječe na način koordinacije na metalni centar. Povećanjem temperature i tlaka, smanjuje se viskoznost, gustoća i dielektrična konstanta otapala čime se mijenja solvatacija i

topljivost reaktanata. Optimizacijom reakcijskih parametara mogu se odrediti idealni uvjeti za nastanak određenog produkta.<sup>31,32</sup>



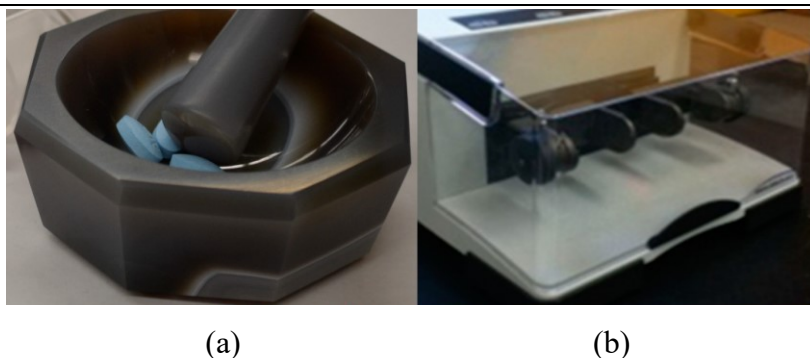
(a)

(b)

Slika 16. Prikaz zatvorenog autoklava (a) i dijelova autoklava (b)<sup>32</sup>

### 2.5.3. Mehanokemijska sinteza

Mehanokemijska sinteza odnosi se na reakcije tvari u čvrstom stanju potaknute mehaničkom silom. Najčešće se provodi mljevenjem i usitnjavanjem krutih tvari. Mljevenje je općeniti pojam koji opisuje mehaničko djelovanje tvrde površine na reaktante u svrhu smanjenja veličine čestica i povećanja njihove dodirne površine. Može se provoditi ručno korištenjem tarionika i tučka ili upotrebom vibracijskog mlina (slika 17). Postoji nekoliko metoda mljevenja: NG (suho mljevenje), LAG (mljevenje uz dodatak katalitičke količine tekućine), ILAG (mljevenje uz dodatak katalitičke količine tekućine i jednostavnih ionskih spojeva) i SEAG (mljevenje uz dodatak klice željenog produkta). NG se pokazala kao najlošija metoda budući da je u produktima često prisutno dosta amorfno materijala. Reakcije provedene LAG metodom često su uspješnije budući da tekućina povezuje čestice reaktanata te omogućuje njihovu bržu difuziju. Ovom metodom postižu se veća iskorištenja te veća kristaliničnost produkta. U mnogo slučajeva je mehanokemijska sinteza organskih i koordinacijskih spojeva, uspješnija i selektivnija u usporedbi s klasičnom otopinskom sintezom. Mehanokemijska sinteza je brza i čista, lako izvediva te ekološki i energetski prihvatljiva. Upotreba otapala svodi se na najmanju moguću mjeru, utrošak električne energije je minimalan, a za razliku od otopinske sinteze koja može trajati danima, mehanokemijska sinteza traje do nekoliko sati. Iskorištenja mehanokemijskih reakcija u pravilu su vrlo visoka.<sup>33–36</sup>



Slika 17. Tarionik s tučkom (a) i vibracijski mlin (b) <sup>37</sup>

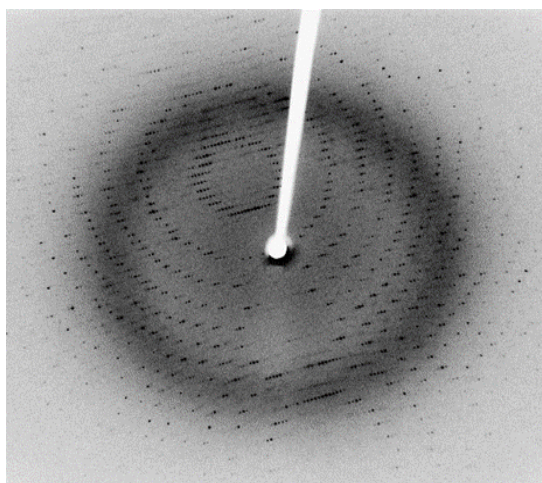
## 2.6. Metode karakterizacije

### 2.6.1. Rentgenska strukturna analiza

Rentgenska strukturna analiza je najvažnija i najmoćnija metoda za određivanje strukture tvari u čvrstom stanju. Temelji se na interakciji rentgenskog zračenja s kristalom pri čemu dolazi do difrakcije upadnog zračenja što se bilježi pomoću detektora. Rentgensko zračenje je elektromagnetsko zračenje valnih duljina od 0,01 do 10 nm. Izvor rentgenskog zračenja najčešće je klasična rentgenska cijev koja se sastoji od katode koja je električki zagrijana volframska nit i stacionarne anode. Najčešće se kao anode koriste metali poput bakra, molibdena i kroma. Rentgensko zračenje nastaje sudaranjem brzih elektrona s anodom rentgenske cijevi. Elektrone otpušta zagrijana katoda, a ubrzavaju se primjenom visokog napona. Ubrzani elektroni u sudaru s anodom izbiju dio elektrona atomima anode, a dio elektrona u atomima anode pobude u viša stanja. Pobuđeni elektroni iz viših energijskih razina prelaze u niže, a njihovim prijelazima emitira se rentgensko zračenje. Valna duljina ovisi o razlici energijskih razina u atomu, stoga je karakteristična za pojedini metal. Kada se elektromagnetsko zračenje propusti kroz pukotinu ili mrežicu dolazi do difrakcije. Na tom principu funkcionira difrakcija rentgenskog zračenja na kristalu, gdje kristal služi kao optička rešetka. <sup>38</sup>

Ovisno o vrsti uzorka koji se analizira rentgenska strukturna analiza dijeli se na difrakciju na polikristalnom uzorku (PXRD) i difrakciju na jediničnom kristalu (SCXRD). Difrakcija rentgenskog zračenja na polikristalnom uzorku koristi se za određivanje molekulske i kristalne strukture spojeva koji se ne mogu prirediti u obliku jediničnog kristala zadovoljavajuće kvalitete i veličine. Najčešće se koristi za kvalitativnu i kvantitativnu faznu analizu, a rjeđe za određivanje molekulske i kristalne strukture.

Difrakcija rentgenskog zračenja na jediničnom kristalu koristi se za određivanje trodimenzijske strukture spoja odnosno trodimenzijskog razmještaja atoma u kristalu (slika 18). Kristal može biti definiran kao čvrsta tvar građena od čestica koje su uredno i periodički raspoređeni u prostoru. Udaljenosti između čestica u kristalu su konstantne i karakteristične za pojedini materijal. Zakonitosti po kojima se raspored istovrsnih čestica ponavlja u prostoru opisuje kristalna rešetka, dok jedinična (elementarna) ćelija predstavlja najmanji dio prostorne rešetke koji ponovljen u tri dimenzije tvori kristalnu strukturu. Jedinični kristal zamišljen je kao idealan kristal čija struktura se može predvidjeti kristalnom rešetkom, bez praznog prostora i tada se sastoji od jedne domene. Upravo zbog ravnomjernog, periodičnog rasporeda čestica, kristali imaju specifična svojstva koja omogućuju točno određivanje njihove strukture i njihovu identifikaciju i analizu. Jedinični kristali pogodni za analizu difrakcijom rentgenskog zračenja dobivaju se kristalizacijom. *Kristalizacija* je proces nastajanja kristala koji može nastati iz pare, kapljevine ili otopine. Mehanizam stvaranja kristala je podijeljen u nekoliko faza, a to su prezasićenje, nukleacija i rast kristala. Osnovne metode kristalizacije u otopini su metoda isparavanja otapala, metoda difuzije kroz tekuću fazu, metoda difuzije preko plinovite faze, metoda promjene temperature, kristalizacije kemijskom reakcijom i kristalizacija u gelu. Ukoliko je cilj jedinični kristal relativno velikih dimenzija, brzinu nukleacije je potrebno smanjiti npr. povećanjem topljivosti, a brzinu rasta kristala povećati.<sup>38</sup>

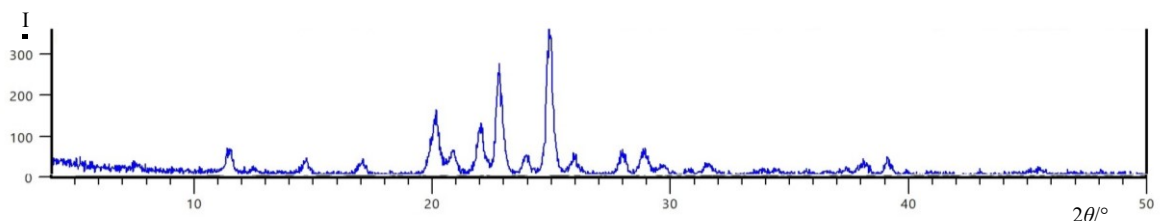


Slika 18. Difrakcijska slika monokristalnog uzorka<sup>38</sup>

Difrakcija rentgenskog zračenja može se opisati Braggovim zakonom. Do difrakcije dolazi na elektronima atoma samo na onim ravninama kristaličnog uzorka međumrežnog razmaka  $d$  koje su orijentirane prema upadnoj zruci tako da zadovoljavaju Braggov zakon.

$$2d\sin\theta = n\lambda$$

Difraktogram polikristalnog uzorka prikazuje ovisnost intenziteta difraktiranog zračenja (kao sinonim za difrakcijski maksimum koristi se riječ „pik”) o difrakcijskom kutu  $2\theta$ .



Slika 19. Difraktogram praha karnozina

Elementarne tvari i kemijski spojevi imaju svoju karakterističnu difrakcijsku sliku, stoga se difraktogram može koristiti za kvalitativnu analizu uzorka (slika 19). PXRD se također može koristiti za određivanje prosječne veličine kristala, za proučavanje naprezanja u materijalu te preferirane orijentacije kristalita ili teksture. Osim toga, prednost ove metode je što daje informacije o sastavu uzoraka čime se mogu identificirati i višekomponentne smjese, za razliku od difrakcije na jediničnom kristalu kojom se analizira samo jedan izdvojeni kristal.<sup>38</sup>

### 2.6.2. Infracrvena spektroskopija

Infracrvena spektroskopija (IR) je analitička metoda koja se temelji na interakciji tvari i elektromagnetskog zračenja u rasponu valnih brojeva  $12\,500\text{--}10\text{ cm}^{-1}$ , odnosno valnih duljina  $0,8\text{--}1000\text{ }\mu\text{m}$ . IR spektar pokazuje ovisnost apsorpcije ili transmitancije o valnoj duljini ili valnom broju, a molekulske vibracije se u spektru vide kao apsorpcijski maksimumi ili vrpce. IR spektar može biti transmisijski (ovisnost transmitancije o valnom broju) koji se koristi u rutinskim ispitivanjima te apsorpcijski (ovisnost apsorpcije o valnom broju) koji se koristi u kvantitativnoj analizi. Područje IR spektra može se podijeliti na blisko ( $12500\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$ ), srednje ( $4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$ ) i daleko ( $400\text{--}10\text{ cm}^{-1}$ ). Srednje područje infracrvenog zračenja dijeli se na područje funkcijskih skupina ( $4000\text{--}1400\text{ cm}^{-1}$ ) u kojemu se mogu opaziti vibracijske vrpce pojedinih dijelova molekule i područje otiska prsta ( $1400\text{--}400\text{ cm}^{-1}$ ) koje je karakteristično za svaku molekulu. IR detektira vibracije do kojih dolazi uslijed apsorpcije

elektromagnetskog zračenja. U spektru će biti prisutne samo one vibracije kod kojih dolazi do promjene električnog dipolnog momenta. IR je pogodnija i korisnija metoda kod molekula s polarnim skupinama jer imaju jači intenzitet maksimuma. Položaj i intenzitet vrpce (apsorpcijskog maksimuma) definira se pomoću Hookovog zakona koji govori da je valni broj proporcionalan konstanti sile  $k$ , a obrnuto proporcionalan reduciranoj masi.

$$\tilde{\nu} = \frac{1}{2\pi c} \sqrt{\frac{k}{\mu}}$$

Ako je veza jača, odnosno kraća, apsorpcijski maksimum je pomaknut prema većim valnim brojevima. Kada raste konstanta sile-jača veza, raste i valni broj vrpce. Što je veća reducirana masa valni brojevi vibracije se smanjuju. Intenzitet vrpce ovisi o polarnosti skupine, što je skupina polarnija, veći je intenzitet vrpce u spektru. IR je metoda pogodna za analizu uzoraka u svim agregacijskim stanjima. Najpogodnija tehnika za snimanje IR spektara koordinacijskih spojeva je prigušena totalna refleksija (ATR) koja se temelji na mjerenju totalne unutrašnje refleksije, odnosno interakciji totalno reflektiranog infracrvenog zračenja koje dolazi iz optički gušćeg medija (ATR kristal) s optički rjeđim medijem (uzorak). Uzorak je u kontaktu s refleksijskim elementom (ATR kristal) pri čemu apsorbira IR zračenje u svakoj refleksijskoj točki.<sup>39</sup>

## § 3. EKSPERIMENTALNI DIO

### 3.1. Materijali

Za otopinsku, mehanokemijsku i solvotermalnu sintezu kompleksnih spojeva bakra(II), nikla(II) i cinka(II) s karnozinom i organskim kiselinama GRAS skupine korišteni su bez pročišćavanja polazni spojevi navedeni u tablici 2.

Tablica 2. Podrijetlo i čistoća polaznih spojeva

| NAZIV SPOJA                   | KEMIJSKA FORMULA                                     | $M_r$  | PROIZVOĐAČ     | ČISTOĆA |
|-------------------------------|------------------------------------------------------|--------|----------------|---------|
| Niklov(II) sulfat heptahidrat | $\text{NiSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$            | 280,86 | Kemika Zagreb  | p. a.   |
| Niklov(II) nitrat heksahidrat | $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ | 290,80 | Kemika Zagreb  | p. a.   |
| Bakrov(II) sulfat pentahidrat | $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$            | 249,69 | T.T.T.d.o.o.   | 99 %    |
| Bakrov(II) nitrat trihidrat   | $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ | 241,61 | Kemika Zagreb  | p. a.   |
| Cinkov(II) sulfat heptahidrat | $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$            | 287,57 | Sigma Aldrich  | 99 %    |
| Cinkov(II) nitrat heksahidrat | $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ | 297,51 | Sigma Aldrich  | 99 %    |
| Karnozin                      | $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$        | 226,24 | Acros Organics | 98 %    |
| Sukcinska kiselina            | $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_4$                     | 118,08 | Acros Organics | 99 %    |
| Adipinska kiselina            | $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_4$                  | 146,14 | Acros Organics | 99 %    |
| Pimelinska kiselina           | $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_4$                  | 160,16 | Acros Organics | 98 %    |
| Natrijev hidroksid            | $\text{NaOH}$                                        | 39,99  | Scarlab S. L.  | 97 %    |
| Demineralizirana voda         | $\text{H}_2\text{O}$                                 | 18,01  |                |         |

Osim navedenih spojeva korišteni su: (a) niklov(II) hidroksid koji je priređen reakcijom otopine niklovog(II) sulfata (2,5 g niklovog(II) sulfata heptahidrata u 25 mL demineralizirane vode) i natrijeve lužine (1,5 g natrijevog hidroksida u 15 mL demineralizirane vode) i (b) bakrov(II) hidroksid pripremljen reakcijom otopine bakrovog(II) sulfata (2, 5 g bakrovog(II) sulfata pentahidrata u 25 mL demineralizirane vode) i natrijeve lužine (1,5 g natrijevog hidroksida u 15 mL demineralizirane vode).

### 3.2. Sinteza koordinacijskih spojeva esencijalnih metala s karnozinom

U svrhu sinteze koordinacijskih spojeva bakra(II) i nikla(II) s karnozinom provedene su mehanokemijske reakcije bakrovog(II) hidroksida te niklovog(II) sulfata heptahidrata s karnozinom. Mehanokemijske sinteze provedene su miješanjem reaktanata u različitim stehiometrijskim omjerima u ahatnom tarioniku. Eksperiment je načinjen sa i bez dodatka otapala. Kod mehanokemijske sinteze niklovog(II) hidroksida i karnozina korišten je vibracijski mlin *Retch MM200*, uz frekvenciju 25 Hz, u teflonskim posudicama volumena 14 mL s po jednom čeličnom kuglicom promjera 8 mm.

#### 3.2.1. Sinteza spoja $[Cu_2(C_9H_{12}N_4O_3)_2(H_2O)_2] \cdot H_2O$ (**1**)

Pomiješani su bakrov(II) hidroksid (0,0488 g; 0,5 mmol) i karnozin (0,1131 g; 0,5 mmol) u stehiometrijskom omjeru 1:1. Reaktanti su miješani LAG metodom uz dodatak šest kapi demineralizirane vode. Dobiveni produkt sušen je u sušioniku na 80 °C tri sata. Prekristalizacijom iz otopine NaOH ( $c = 0,1 \text{ mol dm}^{-3}$ ) dobiveni su ljubičasti kristali iz kojih je izdvojen jedinični kristal za eksperiment difrakcije rentgenskog zračenja na jediničnom kristalu.

#### 3.2.2. Pokušaj sinteze koordinacijskih spojeva nikla(II) s karnozinom u stehiometrijskom omjeru 1:1 i 2:1 (**2a**) i (**2b**)

Pomiješani su niklov(II) sulfat heptahidrat (0,123 g; 0,5 mmol) i karnozin (0,113 g; 0,5 mmol) u stehiometrijskom omjeru 1:1. Reaktanti su miješani NG metodom i dobiven je svjetlozeleni praškasti produkt.

Pomiješani su niklov(II) sulfat heptahidrat (0,2809 g; 1 mmol) i karnozin (0,1131 g; 0,5 mmol) u stehiometrijskom omjeru 2:1. Reaktanti su miješani NG metodom i dobiven je svjetlozeleni praškasti produkt.

#### 3.2.3. Pokušaj sinteze koordinacijskih spojeva nikla(II) s karnozinom LAG metodom (**2c**)

Pomiješani su niklov(II) sulfat heptahidrat (0,123 g; 0,5 mmol) i karnozin (0,1131 g; 0,5 mmol) u stehiometrijskom omjeru 1:1. Reaktanti su miješani LAG metodom uz dodatak šest kapi demineralizirane vode. Dobivena je tamnozeleno ljepljiva pasta koja je zagrijavana u sušioniku na 80 °C pet sati nakon čega je dobiven tamnozeleni praškasti produkt. Difrakcijom

rentgenskog zračenja na prahu utvrđeno je da se radi o amorfnom spoju. Produkt je otopljen u razrijeđenoj sumpornoj kiselini ( $c = 0,25 \text{ mol dm}^{-3}$ ) i nakon nekog vremena su dobiveni svjetlozeleni kristali.

*3.2.4. Pokušaj sinteze koordinacijskih spojeva nikla(II) s karnozinom u stehiometrijskom omjeru 1:1, 1,5:1 i 2:1 (2d), (2e), (2f)*

Pomiješani su niklov(II) hidroksid (0,0464 g; 0,5 mmol) i karnozin (0,1131 g; 0,5 mmol) u stehiometrijskom omjeru 1:1. Reaktanti su miješani NG metodom pri čemu je dobiven je svjetlozeleni praškasti produkt.

Pomiješani su niklov(II) hidroksid (0,0695 g; 0,75 mmol) i karnozin (0,1131 g; 0,5 mmol) u stehiometrijskom omjeru 1,5:1. Reaktanti su miješani NG metodom pri čemu je dobiven svjetlozeleni praškasti produkt.

Pomiješani su niklov(II) hidroksid (0,0928 g; 1 mmol) i karnozin (0,1131 g; 0,5 mmol) u stehiometrijskom omjeru 2:1. Reaktanti su miješani NG metodom pri čemu je dobiven svjetlozeleni praškasti produkt.

### **3.3. Sinteza koordinacijskih spojeva esencijalnih metala s karnozinom i organskim kiselinama GRAS skupine**

Za pripravu koordinacijskih spojeva nikla(II), bakra(II) i cinka(II) s karnozinom i organskim kiselinama GRAS skupine kao polazni spojevi, korištene su vodene otopine niklovog(II) sulfata heptahidrata, bakrovog(II) nitrata trihidrata, cinkovog(II) sulfata heptahidrata, karnozin, a od organskih kiselina sukcinska, adipinska i pimelinska kiselina. Za svaki metal priređene su po tri otopine od kojih je svaka sadržavala različitu organsku kiselinu. Dobivene otopine ostavljene su isparavati pri sobnoj temperaturi.

*3.3.1. Pokušaj sinteze koordinacijskih spojeva nikla(II) s karnozinom i organskim kiselinama GRAS skupine (sukcinska, adipinska i pimelinska kiselina) (3a), (3b) i (3c)*

Niklov(II) sulfat heptahidrat (0,0281 g; 0,1 mmol), karnozin (0,0226 g; 0,1 mmol) i sukcinska kiselina (0,0118 g; 0,1 mmol) otopljeni su u 4 mL demineralizirane vode te je dobivena

svjetlozelena bistra otopina. Isparavanjem otapala pri sobnoj temperaturi nije došlo do kristalizacije te je nastao gel zelene boje.

Niklov(II) sulfat heptahidrat (0,0281 g; 0,1 mmol), karnozin (0,0226 g; 0,1 mmol) i adipinska kiselina (0,0146 g; 0,1 mmol) otopljeni su u 4 mL demineralizirane vode te je dobivena svjetlozelena bistra otopina. Isparavanjem otapala pri sobnoj temperaturi nije došlo do kristalizacije te je nastao gel zelene boje.

Niklov(II) sulfat heptahidrat (0,0281 g; 0,1 mmol), karnozin (0,0226 g; 0,1 mmol) i pimelinska kiselina (0,0160 g; 0,1 mmol) otopljeni su u 4 mL demineralizirane vode te je dobivena svjetlozelena bistra otopina. Isparavanjem otapala pri sobnoj temperaturi nije došlo do kristalizacije te je nastao gel zelene boje.

*3.3.2. Pokušaj sinteze koordinacijskih spojeva bakra(II) s karnozinom i organskim kiselinama GRAS skupine (sukcinska, adipinska i pimelinska kiselina) (4a), (4b) i (4c)*

Bakrov(II) nitrat trihidrat (0,0242 g; 0,1 mmol), karnozin (0,0226 g; 0,1 mmol) i sukcinska kiselina (0,0118 g; 0,1 mmol) otopljeni su u 4 mL demineralizirane vode. Dobivena je zelenoplava otopina u kojoj je odmah došlo do taloženja zelenoplavog praškastog produkta.

Bakrov(II) nitrat trihidrat (0,0242 g; 0,1 mmol), karnozin (0,0226 g; 0,1 mmol) i adipinska kiselina (0,0146 g; 0,1 mmol) otopljeni su u 4 mL demineralizirane vode te je dobivena zelenoplava bistra otopina. Isparavanjem otapala pri sobnoj temperaturi nije došlo do kristalizacije te je nastao gel zelenoplave boje.

Bakrov(II) nitrat trihidrat (0,0242 g; 0,1 mmol), karnozin (0,0226 g; 0,1 mmol) i pimelinska kiselina (0,0160 g; 0,1 mmol) otopljeni su u 4 mL demineralizirane vode. Dobivena je zelenoplava otopina u kojoj je odmah došlo do taloženja zelenoplavog kristaliničnog produkta.

*3.3.3. Pokušaj sinteze koordinacijskih spojeva cinka(II) s karnozinom i organskim kiselinama GRAS skupine (sukcinska, adipinska i pimelinska kiselina) (5a), (5b) i (5c)*

Cinkov(II) sulfat heptahidrat (0,0288 g; 0,1 mmol), karnozin (0,0226 g; 0,1 mmol) i sukcinska kiselina (0,0118 g; 0,1 mmol) otopljeni su u 4 mL demineralizirane vode te je dobivena

bezbojna bistra otopina. Isparavanjem dobivene otopine pri sobnoj temperaturi nije došlo do kristalizacije te je nastao bezbojan gel.

Cinkov(II) sulfat heptahidrat (0,0288 g; 0,1 mmol), karnozin (0,0226 g; 0,1 mmol) i adipinska kiselina (0,0146 g; 0,1 mmol) otopljeni su u 4 mL demineralizirane vode te je dobivena bezbojna bistra otopina. Isparavanjem dobivene otopine pri sobnoj temperaturi nije došlo do kristalizacije te je nastao bezbojan gel.

Cinkov(II) sulfat heptahidrat (0,0288 g; 0,1 mmol), karnozin (0,0226 g; 0,1 mmol) i pimelinska kiselina (0,0160 g; 0,1 mmol) otopljeni su u 4 mL demineralizirane vode. Dobivena je bezbojna otopina u kojoj je odmah došlo do taloženja bijelog kristaliničnog produkta iz kojeg je izdvojen jedinični kristal (**5c**) za eksperiment difrakcije rentgenskog zračenja na jediničnom kristalu.

#### 3.3.4. Solvothermalna sinteza (**6a**), (**6b**), (**6c**) i (**6d**)

Za pripravu koordinacijskih spojeva nikla(II), bakra(II) i cinka(II) s karnozinom i organskim kiselinama GRAS skupine, kod solvothermalne sinteze, kao polazni spojevi korištene su otopine niklovog(II) nitrata heksahidrata, bakrovog(II) nitrata trihidrata, cinkovog(II) nitrata heksahidrata, karnozin, a od organskih kiselina sukcinska, adipinska ili pimelinska kiselina. Sinteze su provedene prema postupku opisanom u literaturi ali s prilagođenim temperaturnim i vremenskim intervalom.<sup>40</sup> Solvothermalne sinteze provedene su u čeličnom autoklavu s teflonskom posudicom volumena 25 mL. Autoklav je zagrijavan u sušioniku pri temperaturi od 120 °C.

Niklov(II) nitrat heksahidrat (0,0291 g; 0,1 mmol), karnozin (0,0226 g; 0,1 mmol) i adipinska kiselina (0,0146 g; 0,1 mmol) otopljeni su u 10 mL demineralizirane vode te je dobivena svjetlozelena bistra otopina. Sinteza je provedena u autoklavu zagrijavanjem 6 sati pri temperaturi 120 °C. Hlađenjem je nastao sitan bijeli talog

Niklov(II) nitrat heksahidrat (0,0291 g; 0,1 mmol), karnozin (0,0226 g; 0,1 mmol) i pimelinska kiselina (0,0160 g; 0,1 mmol) otopljeni su u 10 mL demineralizirane vode te je dobivena svjetlozelena bistra otopina. Sinteza je provedena u autoklavu zagrijavanjem 6 sati i 20 minuta pri temperaturi 120 °C. Zagrijavanjem nije došlo do reakcije budući da je nakon zagrijavanja u autoklavu i dalje bila svjetlozelena bistra otopina.

Bakrov(II) nitrat trihidrat (0,0242 g; 0,1 mmol), karnozin (0,0226 g; 0,1 mmol) i adipinska kiselina (0,0146 g; 0,1 mmol) otopljeni su u 10 mL demineralizirane vode te je

dobivena plava bistra otopina. Sinteza je provedena u autoklavu zagrijavanjem 1 sat i 40 minuta pri temperaturi 120 °C. Hlađenjem je nastala tamnozeleno otopina i crvenosmeđi talog za koji je utvrđeno da je elementarni bakar budući da je pri visokoj temperaturi i tlaku došlo do redukcije bakrovih(II) iona u elementarni bakar.

Cinkov(II) nitrat heksahidrat (0,0298 g; 0,1 mmol), karnozin (0,0226 g; 0,1 mmol) i pimelinska kiselina (0,0160 g; 0,1 mmol) otopljeni su u 10 mL demineralizirane vode te je dobivena bezbojna bistra otopina. Sinteza je provedena u autoklavu zagrijavanjem 1 sat i 40 minuta pri temperaturi 120 °C. Hlađenjem je nastao bijeli talog.

### 3.4. Metode karakterizacije

#### 3.4.1. Difrakcija rentgenskog zračenja na polikristalnom uzorku

Difraktogrami svih polikristalnih uzoraka snimljeni su na rentgenskom difraktometru *PHILIPS PW 1840* koristeći  $\text{CuK}_\alpha$  zračenje ( $\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$ ). Za upravljanje difraktometrom i prikupljanje podataka korišten je programski paket *Philips X'Pert data Collector 1.3e*.<sup>41</sup> Prije mjerenja uzorak je usitnjen u ahatnom tarioniku, nanesen na nosač i poravnat pomoću predmetnog stakalca. Difraktogrami su snimljeni u  $2\theta$  području 5–40°, uz korak pomicanja detektora od 0,03° te vremenom mjerenja od 0,2 s po pojedinom koraku. Radni napon cijevi iznosio je 40 kV, a katoda je grijana strujom jakosti 40 mA. Za obradu i usporedbu izmjerenih difraktograma korišten je program *HighScore Plus*.<sup>42</sup>

#### 3.4.2. Spektroskopske metode

Uzorci dijela priređenih produkata analizirani su infracrvenom spektroskopijom na uređaju *Perkin Elmer FT-IR Spectrofotometer Spectrum Two* tehnikom ATR. Spektri su snimani u području valnih brojeva 4000–400  $\text{cm}^{-1}$  uz rezoluciju 4  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 3.4.3. Rentgenska strukturna analiza jediničnih kristala (SCXRD)

Produkt mehanokemijske reakcije bakrovog(II) hidroksida i karnozina, spoj (1) i produkt otopinske sinteze cinkovog(II) sulfata heptahidrata, karnozina i pimelinske kiseline, spoj (5c) analizirani su metodom difrakcije rentgenskog zračenja na jediničnom kristalu. Difrakcijski podaci za spoj (1) prikupljeni su na uređaju *Oxford Diffraction Xcalibur* s molibdenskom anodom, grafitnim monokromatorom, kolimatorom promjera 1 mm i CCD-detektorom

*Sapphire 3* koristeći  $\text{MoK}_\alpha$  zračenje ( $\lambda = 0,7107 \text{ \AA}$ ). Difrakcijski podaci za spoj (**5c**) zbog monokristala iznimno malih dimenzija prikupljeni su na uređaju *Elettra sinkrotron linija XRDI* u Trstu koristeći sinkrotronsko zračenje ( $\lambda = 0,7000 \text{ \AA}$ ) i CMOS Dectris Pilatus 6M detektor. Difrakcijski podaci za spoj (**1**) i spoj (**5c**) obrađeni su i reducirani u programskom paketu CrysAlisPRO.<sup>43</sup> Rješavanje, utočnjavanje i analiza kristalnih struktura provedena je u programskom paketu WinGX sustava.<sup>44</sup> Kristalne strukture riješene su direktnim metodama programom SHELXS<sup>45</sup>, a utočnjene metodom najmanjih kvadrata programom SHELXL<sup>46</sup>. Nevodikovi atomi utočnjeni su anizotropno. Vodikovi atomi u ligandima i kristalizacijskim molekulama otapala smješteni su u izračunate položaje na temelju geometrije molekula i rezidualne elektronske gustoće. U spoju (**1**) koji sadrži nered u kristalnoj strukturi okupacije pojedinih atoma utočnjene su na temelju elektronske gustoće tako da je ukupna okupacija za pojedini položaj atoma podešena na 1. Geometrijski parametri riješenih kristalnih struktura izračunati su pomoću računalnog programa PLATON<sup>47</sup>, a grafički prikazi molekula načinjeni su pomoću programa *Mercury*<sup>48</sup> i obrađeni programom POV-Ray.<sup>49</sup> Kristalografski podaci analiziranih spojeva prikazani su u tablici 3.

Tablica 3. Kristalografski podaci za spoj (1),  $[\text{Cu}_2(\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$  i spoj (5c)  $[\text{Zn}(\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4)]_n$

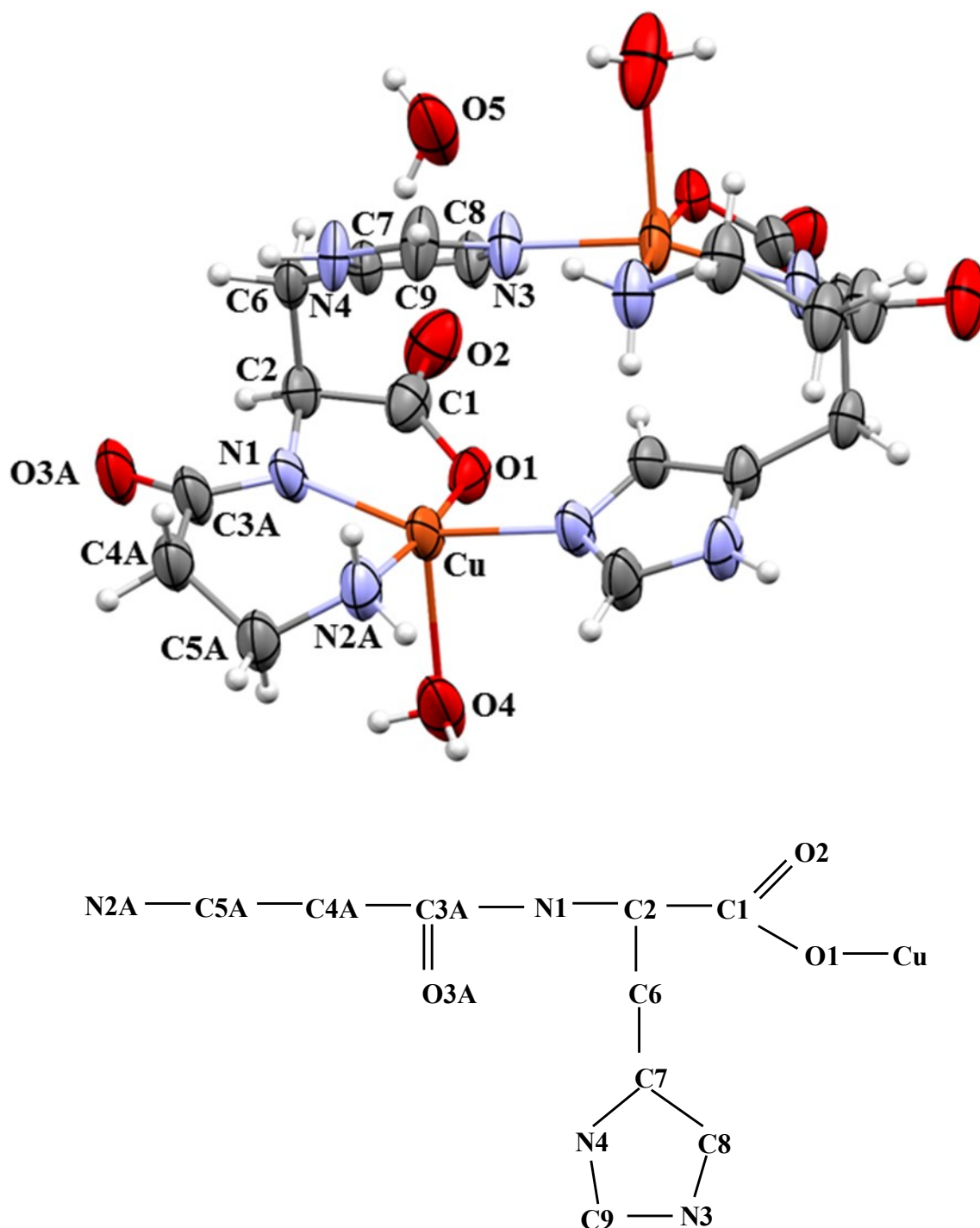
|                                                                               | Spoj (1)                                                            | Spoj (5c)                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Kemijska formula                                                              | $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5\text{Cu}$              | $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4\text{Zn}$                       |
| Relativna molekulska masa, $M_r$                                              | 323,80                                                              | 223,52                                                             |
| Kristalni sustav                                                              | trigonski                                                           | rompski                                                            |
| Prostorna grupa                                                               | $P3_121$                                                            | $Pcca$                                                             |
| Parametri jedinične ćelije:                                                   |                                                                     |                                                                    |
| $a / \text{\AA}$                                                              | 8,560(5)                                                            | 37,3017(10)                                                        |
| $b / \text{\AA}$                                                              | 8,560(5)                                                            | 4,73150(10)                                                        |
| $c / \text{\AA}$                                                              | 30,576(5)                                                           | 9,2517(3)                                                          |
| $\alpha / ^\circ$                                                             | 90                                                                  | 90                                                                 |
| $\beta / ^\circ$                                                              | 90                                                                  | 90                                                                 |
| $\gamma / ^\circ$                                                             | 120                                                                 | 90                                                                 |
| Volumen jedinične ćelije, $V / \text{\AA}^3$                                  | 1940(2)                                                             | 1632,86(8)                                                         |
| Broj formulskih jedinki u jediničnoj ćeliji, $Z$                              | 6                                                                   | 8                                                                  |
| Gustoća, $D_{\text{calc}} / \text{g cm}^{-3}$                                 | 1,663                                                               | 1,818                                                              |
| Zračenje                                                                      | $\text{MoK}_\alpha$                                                 | sinkrotron                                                         |
| Valna duljina zračenja, $\lambda / \text{\AA}$                                | 0,71073                                                             | 0,7000                                                             |
| Linearni apsorpcijski koeficijent, $\mu / \text{mm}^{-1}$                     | 1,711                                                               | 2,977                                                              |
| Temperatura / K                                                               | 293(2)                                                              | 293(2)                                                             |
| $F(000)$                                                                      | 1002                                                                | 912                                                                |
| Minimalna i maksimalna vrijednost indeksa sakupljenih refleksa ( $hkl$ )      | $-11 \leq h \leq 11$<br>$-11 \leq k \leq 9$<br>$-40 \leq l \leq 40$ | $-45 \leq h \leq 45$<br>$-5 \leq k \leq 5$<br>$-10 \leq l \leq 10$ |
| Minimalna i maksimalna vrijednost kuta snimanja, $\theta / ^\circ$            | $4,32 \leq \theta \leq 27,99$                                       | $2,15 \leq \theta \leq 24,98$                                      |
| Broj opaženih refleksa                                                        | 10150                                                               | 17491                                                              |
| Broj neovisnih refleksa                                                       | 3098                                                                | 1474                                                               |
| $R^a$ ; $wR^b$ [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]                                        | 0,0499; 0,1138                                                      | 0,0845; 0,2145                                                     |
| Prikladnost modela, $S^c$                                                     | 1,026                                                               | 1,111                                                              |
| $\Delta\rho_{\text{min}} / \Delta\rho_{\text{max}} / \text{e}\text{\AA}^{-3}$ | -0,947/0,759                                                        | -0,624/2,718                                                       |
| Flackov parameter                                                             | -0,002(8)                                                           | —                                                                  |

<sup>(a)</sup>  $R = \Sigma||F_o| - |F_c|| / \Sigma|F_o|$ ; <sup>(b)</sup>  $wR = [\Sigma(F_o^2 - F_c^2)^2 / \Sigma w(F_o^2)^2]^{1/2}$ ; <sup>(c)</sup>  $S = \Sigma[w(F_o^2 - F_c^2)^2 / (N_{\text{obs}} - N_{\text{param}})]^{1/2}$

## § 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Strukturna karakterizacija spoja (1)

Analizom produkta sinteze (1) difrakcijom rentgenskog zračenja na polikristalnom uzorku (Dodatak, slika 1) ustanovljeno je da je kod miješanja reaktanata u stehiometrijskom omjeru 1:1 došlo do vezanja karnozina i nastajanja novog spoja čija je molekulska struktura određena difrakcijom na monokristalu. Spoj  $\text{bis}[\mu\text{-(}\beta\text{-alanil-L-histidin)}]\text{diakva-bakar(II)-voda (1/1)}$ ,  $[\text{Cu}_2(\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ , kristalizira u trigonskom sustavu u prostornoj grupi  $P3_121$ . Iz prikaza molekulske strukture (slika 20) može se uočiti da je dobiveni spoj dinuklearni kompleks koji je građen od dva Cu(II) iona, dvije deprotonirane molekule karnozina ( $\text{car}^{2-}$ ) i dvije molekule vode. Koordinacijsko okruženje oko bakrovih iona ima nepravilnu kvadratno-piramidalnu geometriju. Svaki Cu(II) ion koordiniran je kisikovim atomom karboksilatne skupine, dušikovim atomom terminalne amino-skupine te dušikovim atomom peptidne veze iz jedne molekule karnozina i dušikovim atomom na 3-položaju imidazolnog prstena iz druge molekule karnozina u dimeru. Svaka molekula karnozina je prema tome premošćujući ligand između dva bakrova iona u dimeru. Peto apikalno koordinacijsko mjesto na svakom od dva bakrova iona zauzima molekula vode. Dvije mononuklearne podjedinice povezane su preko osi simetrije drugog reda u dinuklearnu molekulu. Duljine veza i vezni kutovi u molekuli spoja (1) navedeni u tablici 4 i tablici 5, u skladu su s geometrijom molekule istovrsnog spoja koji su otopinskom sintezom priredili i difrakcijom rentgenskog zračenja na monokristalu strukturno karakterizirali Freeman i Szymanski 1967. godine. Razlika postoji u duljini veze Cu(II)–O<sub>4</sub>(molekula vode) 2,483 Å prema 2,388(7) Å u spoju (1) koja je ujedno i učestalija vrijednost u statističkom pregledu spojeva sličnih koordinacijskih geometrija u CSD. Ovim radom pokazano je da se isti spoj može dobiti i mehanokemijskom LAG sintezom, a kristalna struktura utočnjena je s manjim faktorom nepouzdanosti. Bez obzira na način sinteze i uvjete kristalizacije u strukturi postoji statistički nered (eng. *disorder*) jednog dijela β-alanil podjedinice. Konformacijski poremećaj čest je u proteinskim strukturama, a atomi u kristalnim strukturama proteina mogu imati dva ili više alternativnih, ravnotežnih položaja jedan blizu drugog. Isti efekt vidljiv je i u opisanoj strukturi spoja (1) u podjedinici dipeptida karnozina.



Slika 20. Molekulska struktura produkta sinteze (1),  $[\text{Cu}_2(\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ , sa shemom numeriranja atoma asimetrične jedinice. Vodikovi atomi prikazani su sferama proizvoljnog polumjera, a nevodikovi atomi elipsoidima pomaka, uz razinu vjerojatnosti 50 %. Na slici je prikazan ravnotežni položaj dijela  $\beta$ -alanil podjedinice liganda (C3A, O3A, C3A, C4A, C5A, N2A) koji ima okupaciju 0,60, dok je drugi položaj s okupacijom 0,4 izuzet zbog jasnoće prikaza.

Tablica 4. Duljine veza u spoju (1)  $[\text{Cu}_2(\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ 

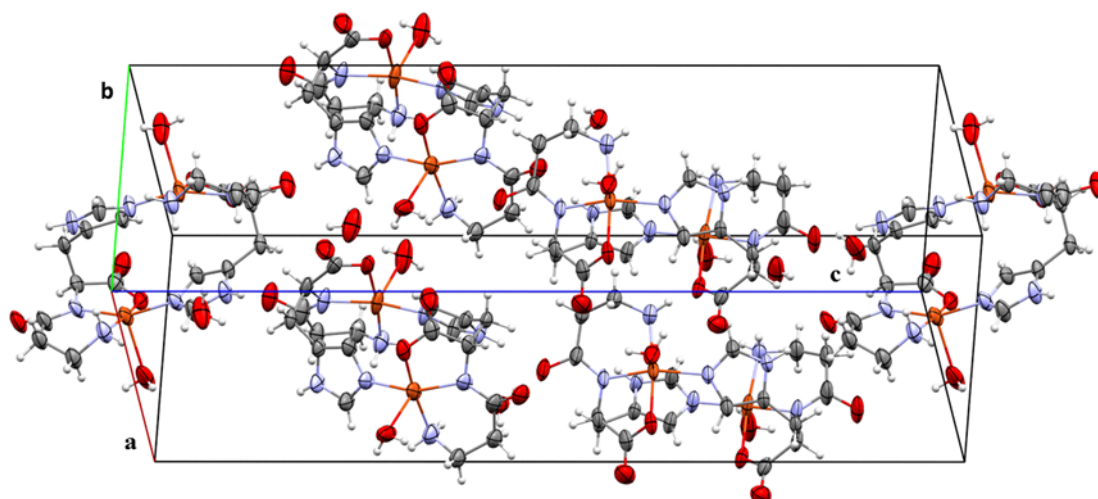
| Atomi veze           | $d / \text{\AA}$ | Atomi veze | $d / \text{\AA}$ |
|----------------------|------------------|------------|------------------|
| Cu–O1                | 1,981(6)         | C3A–C4A    | 1,528(6)         |
| Cu–N1                | 1,954(4)         | C4A–C5A    | 1,527(6)         |
| Cu–N2A               | 2,096(12)        | C5A–N2A    | 1,488(6)         |
| Cu–N3 <sup>(i)</sup> | 1,992(4)         | C2–C6      | 1,536(9)         |
| Cu–O4                | 2,388(7)         | C6–C7      | 1,497(8)         |
| C1–O1                | 1,283(7)         | C7–N4      | 1,360(8)         |
| C1–O2                | 1,226(8)         | N4–C9      | 1,345(7)         |
| C1–C2                | 1,522(8)         | C9–N3      | 1,304(8)         |
| C2–N1                | 1,459(7)         | N3–C8      | 1,366(8)         |
| N1–C3A               | 1,316(6)         | C7–C8      | 1,366(7)         |
| C3A–O3A              | 1,300(6)         |            |                  |

Simetrijski operator:(i)  $y, x, -z$ Tablica 5. Odabrani vezni kutovi [ $^\circ$ ] u spoju (1),  $[\text{Cu}_2(\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ 

| Atomi veznog kuta        | kut / $^\circ$ |
|--------------------------|----------------|
| O1–Cu–N1                 | 82,77(18)      |
| O1–Cu–N3(i)              | 88,4(2)        |
| O1–Cu–N2A                | 173,6(3)       |
| O1–Cu–O4                 | 90,5(2)        |
| N1–Cu–N2A                | 90,8(3)        |
| N1–Cu–O4                 | 109,2(2)       |
| N1–Cu–N3 <sup>(i)</sup>  | 156,1(2)       |
| N2A–Cu–O4                | 91,6(4)        |
| N3 <sup>(i)</sup> –Cu–O4 | 93,0(2)        |

Simetrijski operator:(i)  $y, x, -z$ 

Pakiranje dimernih molekula spoja (1) u jediničnoj ćeliji prikazano je na Slici 21.



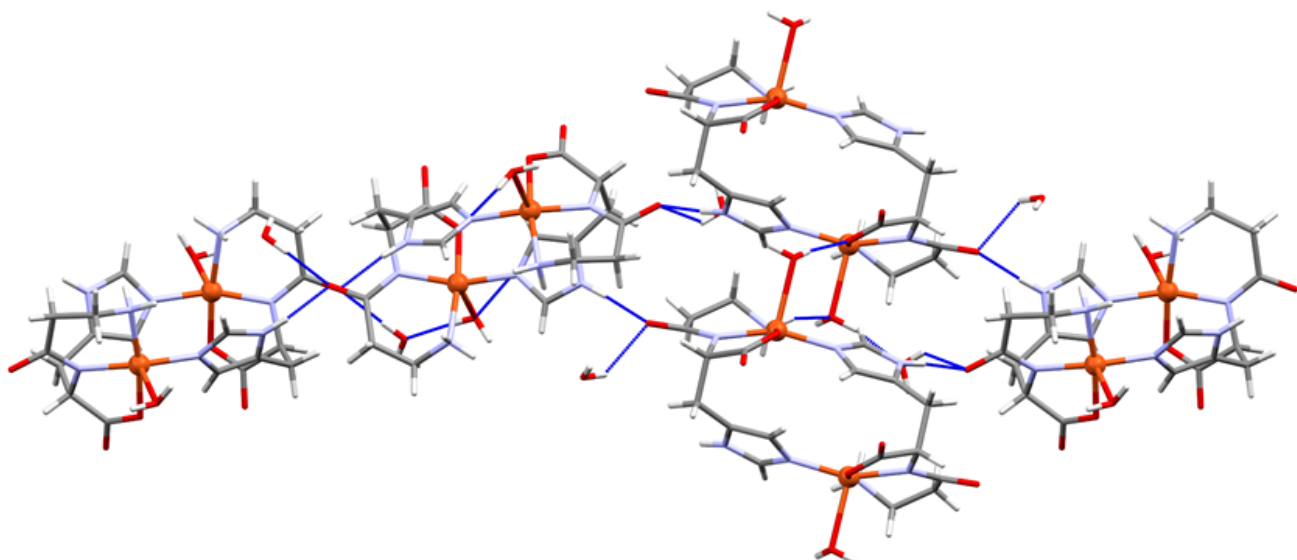
Slika 21. Prikaz pakiranja molekula produkta sinteze (**1**),  $[\text{Cu}_2(\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ , u jediničnoj ćeliji.

U kristalnoj strukturi dimeri su međusobno povezani mrežom vodikovih veza koja uključuje i molekulu kristalne vode (slika 22). Donori u vodikovim vezama su: molekula vode koordinirana na bakrov ion (O4), protonirani dušikov atom imidazolnog prstena (N4) i dušikov atom terminalne amino skupine (N2A). Molekula vode koordinirana na bakrov ion (O4) stvara dvije vodikove veze: jednu u kojoj je akceptor kisikov atom iz molekule kristalne vode (O5) i jednu u kojoj je akceptor kisikov atom karboksilatne skupine (O1) iz druge molekule dimera. Dušikov atom imidazolnog prstena (N4) stvara vodikovu vezu u kojoj je akceptor kisikov atom peptidne veze (O3A). Dušikov atom terminalne amino skupine (N2A) stvara vodikovu vezu u kojoj je akceptor kisikov atom iz molekule vode koordinirane na bakrov atom (O4). Geometrijski parametri vodikovih veza u spoju (**1**) prikazani su u tablici 6.

Tablica 6. Geometrijski parametri vodikovih veza u kompleksnom spoju (**1**)

| D–H···A                     | D–H / Å | H···A / Å | D···A / Å | D–H···A / ° |
|-----------------------------|---------|-----------|-----------|-------------|
| N2–H2A···O4 <sup>(i)</sup>  | 0,89    | 2,31      | 2,968(2)  | 131         |
| O4–H4A···O1 <sup>(i)</sup>  | 0,89    | 2,11      | 2,989(2)  | 172         |
| O4–H4B···O5 <sup>(ii)</sup> | 0,89    | 1,89      | 2,737(2)  | 159         |
| N4–H···O3A <sup>(iii)</sup> | 0,86    | 1,83      | 2,686(2)  | 173         |

Simetrijski operator: (i)  $-1+y, x, -z$ ; (ii)  $x, 1+y, z$ ; (iii)  $1-x, -x+y, 1/3-z$



Slika 22. Prikaz pakiranja spoja (**1**),  $[\text{Cu}_2(\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ , duž osi *b*, motiv vodikovih veza označen je tamnoplavo.

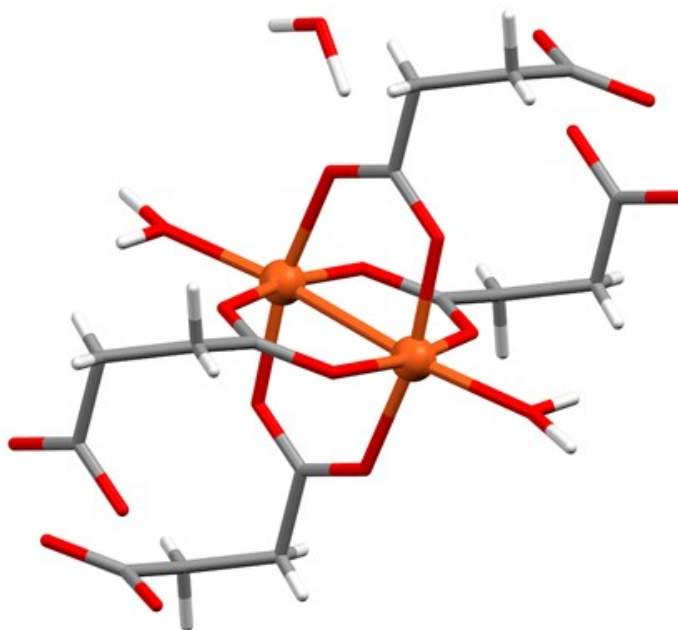
#### 4.2. Karakterizacija produkata sinteze (**2a**), (**2b**), (**2c**), (**2d**), (**2e**) i (**2f**)

Na temelju analitičkih metoda (difrakcija rentgenskog zračenja na polikristalnom uzorku, infracrvena spektroskopija) ustanovljeno je da su produkti sinteze (**2a**) i (**2b**) smjesa neizreagiranih polaznih spojeva; karnozina i niklovog(II) sulfata heptahidrata. Za produkt sinteze (**2c**) ustanovljeno je da je iskristalizirao kao polazni spoj niklov(II) sulfat heptahidrat. Difrakcijom rentgenskog zračenja na prahu (Dodatak, slika D4) dobivenih produkata sinteze (**2d**), (**2e**) i (**2f**) ustanovljena je prisutnost neizreagiranog karnozina.

#### 4.3. Karakterizacija produkta sinteze (**4a**) i (**4c**)

Produkt sinteze (**4a**) analiziran je difrakcijom rentgenskog zračenja na polikristalnom uzorku (Dodatak, slika D6 i D7) i utvrđeno je da se radi o novom spoju. Usporedbom s izračunatim difraktogramom praha trodimenzijskog koordinacijskog polimera bakra(II) i sukcinke kiseline pohranjenim u CSD (kod CUSUCC)<sup>50</sup> može se uočiti da difraktogram praha dobivenog uzorka sadrži sve difrakcijske maksimume izračunatog difraktograma. To potvrđuje da je karnozin ostao u otopini i nije ušao u koordinacijsku sferu bakrovog(II) iona, te da je ovom sintezom dobiven trodimenzijski koordinacijski polimer *katena*(bis(akva- $\mu_4$ -sukcinato-*O,O',O'',O'''*)-bakar(II)–voda (2/1),  $[\text{Cu}_2(\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n \cdot \text{H}_2\text{O}$ .

Navedeni spoj pripravili su O'Connor i Masler 1965. godine sporim uvođenjem ureje u otopinu sukcinjske kiseline i bakrovog sulfata, a ovim radom pokazano je da se isti spoj može prirediti kada je umjesto ureje u reakcijski sustav dodan karnozin iako to nije bio željeni ishod. Odabrani kristalografski podatci i geometrijski parametri navedeni su u tablici 7.<sup>50</sup> Iz prikaza molekulske strukture (slika 23) može se uočiti da je svaki Cu(II) ion koordiniran s četiri kisikova atoma karboksilatne skupine sukcinjske kiseline, kisikovim atomom molekule vode te drugim Cu(II) ionom s kojim je povezan metal-metal vezom. Sva četiri karboksilatna kisikova atoma koordinirana na jedan Cu(II) ion potječu iz četiri različite molekule sukcinjske kiseline što ukazuje da je sukcinjska kiselina koordinirana kao premošćujući ligand između četiri Cu(II) iona. Takav način vezanja dovodi do stvaranja trodimenzijskog koordinacijskog polimera, odnosno 3D-mreže Cu(II) iona premoštenih molekulama sukcinjske kiseline.



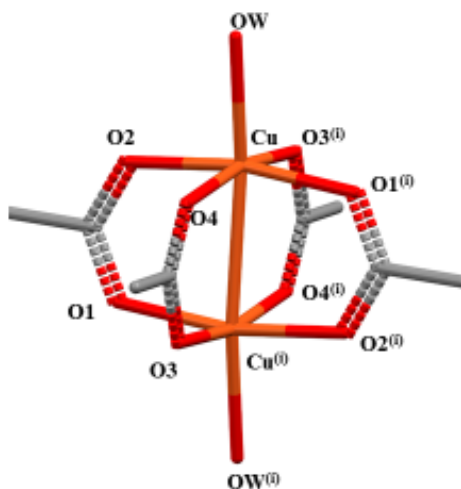
Slika 23. Prikaz strukture spoja (**4a**),  $[\text{Cu}_2(\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_2]_n \cdot \text{H}_2\text{O}$ , (CSD kod CUSUCC)<sup>50</sup>

Tablica 7. Odabrani kristalografski podaci i geometrijski parametri za spoj (**4a**)<sup>50</sup>

| [Cu <sub>2</sub> (C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> ·H <sub>2</sub> O(CSD kod CUSUCC) <sup>50</sup> ; ( <b>4a</b> ) |              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Odabrani kristalografski podaci                                                                                                                                                              |              |
| Relativna molekulska masa spoja, $M_r$                                                                                                                                                       | 215,67       |
| Kristalni sustav                                                                                                                                                                             | Triklinski   |
| Prostorna grupa                                                                                                                                                                              | $P1$ (No. 2) |
| Parametri jedinične ćelije:                                                                                                                                                                  |              |
| $a / \text{\AA}$                                                                                                                                                                             | 6,437(11)    |
| $b / \text{\AA}$                                                                                                                                                                             | 7,623 (4)    |
| $c / \text{\AA}$                                                                                                                                                                             | 8,081(5)     |
| $\alpha / ^\circ$                                                                                                                                                                            | 103,54(8)    |
| $\beta / ^\circ$                                                                                                                                                                             | 73,30(21)    |
| $\gamma / ^\circ$                                                                                                                                                                            | 98,37(13)    |
| Volumen jedinične ćelije, $V / \text{\AA}^3$                                                                                                                                                 | 367,6        |
| Broj formulskih jedinki u jediničnoj ćeliji, $Z$                                                                                                                                             | 2            |
| $R$ -faktor                                                                                                                                                                                  | 0,095        |

| Odabrani geometrijski parametri  |                         |
|----------------------------------|-------------------------|
| Vezne udaljenosti / $\text{\AA}$ | Vezni kutovi / $^\circ$ |

|                       |          |
|-----------------------|----------|
| Cu <sup>(i)</sup> –O1 | 1,962(7) |
| Cu–O2                 | 1,990(7) |
| Cu <sup>(i)</sup> –O3 | 1,975(7) |
| Cu–O4                 | 1,975(6) |
| Cu–OW                 | 2,102(7) |
| Cu–Cu <sup>(i)</sup>  | 2,610(1) |



|                                                         |          |
|---------------------------------------------------------|----------|
| O1–Cu <sup>(i)</sup> –OW <sup>(i)</sup>                 | 90,4(3)  |
| O4 <sup>(i)</sup> –Cu <sup>(i)</sup> –OW <sup>(i)</sup> | 94,5(3)  |
| O2 <sup>(i)</sup> –Cu <sup>(i)</sup> –O3                | 89,5(3)  |
| O4 <sup>(i)</sup> –Cu <sup>(i)</sup> –O1                | 91,0(3)  |
| O2 <sup>(i)</sup> –Cu <sup>(i)</sup> –O1                | 168,5(3) |
| O4 <sup>(i)</sup> –Cu <sup>(i)</sup> –O3                | 166,4(3) |
| Cu–Cu <sup>(i)</sup> –O2 <sup>(i)</sup>                 | 88,1(1)  |
| Cu–Cu <sup>(i)</sup> –O3                                | 84,7(1)  |

Produkt sinteze (4c) analiziran je metodom difrakcije rentgenskog zračenja na polikristalnom uzorku. Usporedbom rentgenskih difraktograma (Dodatak, slika D5) praškastih uzoraka liganada (karnozina i pimelinske kiseline) i produkta (4c) dobivenog otopinskom sintezom može se pretpostaviti da je nastao novi spoj što je potvrđeno IR spektroskopijom.

U prilog potpunijoj identifikaciji priređenog produkta snimljen je IR spektar uzorka na temelju kojega je moguće pretpostaviti da se na Cu(II) ion koordinirala pimelinska kiselina. Karakteristične frekvencije vibracija prikazane su u tablici 8.

Tablica 8. Opaženi apsorpcijski maksimumi ( $\text{cm}^{-1}$ ) u IR-spekttru pimelinske kiseline i spoja (4c)

| Spoj                | $\nu(\text{O-H})$ | $\nu_{\text{asim}}(\text{COO}^-)$ | $\nu_{\text{sim}}(\text{COO}^-)$ |
|---------------------|-------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Pimelinska kiselina | 2936              | 1686                              | 1470                             |
| Spoj (4c)           | 2934              | 1583                              | 1465<br>1444                     |

U IR-spekttru spoja (4c) priređenog otopinskom sintezom uočava se vrpca pri valnom broju  $2934 \text{ cm}^{-1}$  što ukazuje na prisutnost vrpce O–H istezanja. Vrpce antisimetričnog i simetričnog istezanja karboksilatne skupine pomaknute su prema nižim valnim brojevima u odnosu prema slobodnom karboksilatnom ionu. Separacija  $\Delta\nu$  manja je nego u slučaju ionskih karboksilata, što je samo pokazatelj da se radi o kelatnom ili premosnom karboksilatu. Prema ovom podatku ne može se sa sigurnošću doći do zaključka o strukturi spoja.<sup>51</sup>

#### 4.4. Strukturna karakterizacija spoja (5c)

Produkt sinteze (5c) analiziran je metodom difrakcije rentgenskog zračenja na polikristalnom uzorku. Usporedbom rentgenskih difraktograma (Dodatak, slika D8) praškastih uzoraka spoja (5c) dobivenog otopinskom sintezom i liganada (karnozin i pimelinska kiselina) može se pretpostaviti da je došlo do vezanja pimelinske kiseline i nastajanja novog spoja.

U prilog potpunijoj identifikaciji priređenog produkta snimljen je IR spektar uzorka. Karakteristične frekvencije vibracija prikazane su u tablici 9.

Tablica 9. Opaženi apsorpcijski maksimumi ( $\text{cm}^{-1}$ ) u IR-spektru pimelinske kiseline i dobivenog kompleksa (**5c**)

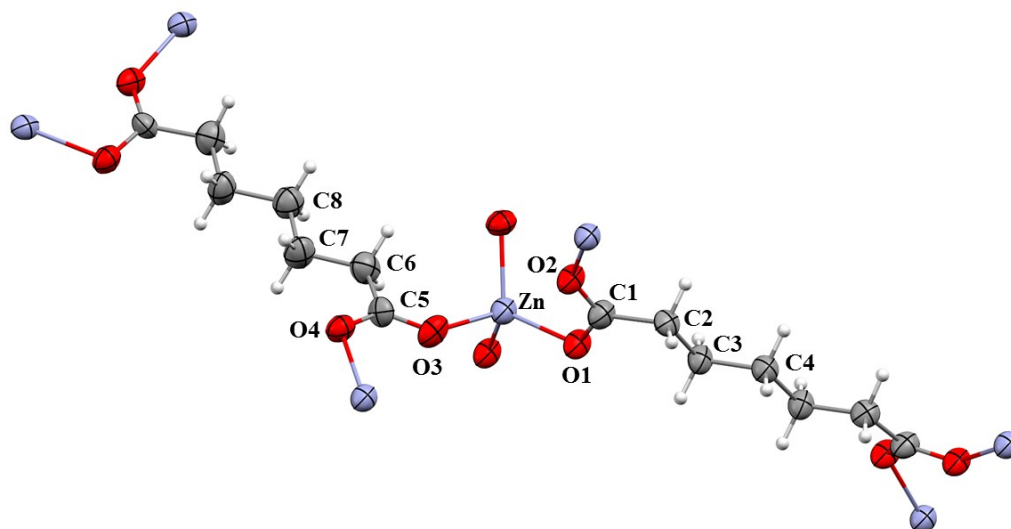
| Spoj                                               | $\nu(\text{O}-\text{H})$ | $\nu_{\text{asim}}(\text{COO}^-)$ | $\nu_{\text{sim}}(\text{COO}^-)$ |
|----------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Pimelinska kiselina                                | 2936                     | 1686                              | 1470                             |
| $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_4$                |                          |                                   | 1407                             |
| $[\text{Zn}(\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4)]_n$ | –                        | 1650                              | 1398                             |
| Spoj ( <b>5c</b> )                                 |                          | 1556                              | 1322                             |

U valnom području na približno  $3000 \text{ cm}^{-1}$  uočava se kod slobodne pimelinske kiseline široki maksimum O–H istezne vibracije zajedno s isteznim vibracijama C–H skupine alifatskog lanca. Vrpca antisimetričnog istezanja karboksilatne skupine,  $\nu_{\text{asim}}(\text{COO}^-)$ , pojavljuje se pri  $1686 \text{ cm}^{-1}$ , dok se vrpca simetričnog istezanja karboksilatne skupine,  $\nu_{\text{sim}}(\text{COO}^-)$ , javlja pri  $1470$  i  $1407 \text{ cm}^{-1}$ .

U priređenom spoju (**5c**) uočava se izostanak vrpce O–H istezanja i pomak vrpce antisimetričnog i simetričnog istezanja karboksilatne skupine prema nižim valnim brojevima što ukazuje da se pimelinska kiselina koordinirala na metalni ion.<sup>52,53</sup>

Rentgenskom strukturnom analizom potvrđena je molekulska struktura  $[\text{Zn}(\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4)]_n$  koja je pretpostavljena na temelju vibracijske spektroskopije.

Spoj *katena*-( $\mu_4$ -pimelato-*O,O'*)cink(II),  $[\text{Zn}(\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4)]_n$ , kristalizira u rompskom sustavu u prostornoj grupi *Pcca*. Iz prikaza molekulske strukture (slika 24) može se uočiti tetraedarska koordinacija iona cinka koju čini s četiri kisikova atoma karboksilatnih skupina. Svaki od četiri kisikova atoma koordinirana na jedan cinkov ion potječu iz četiri različite molekule pimelinske kiseline. Budući da geometrija karboksilatne skupine u kojoj je udaljenost između dva kisikova atoma vrlo kratka ( $2,190(5) \text{ \AA}$ ) nije prikladna za stvaranje tetraedarskog okruženja oko jednog iona metala, pimelinska kiselina je koordinirana kao premošćujući ligand između četiri cinkova iona. Takav način vezanja dovodi do stvaranja polimerne strukture, odnosno trodimenzijske mreže cinkovih tetraedara premoštenih molekulama pimelinske kiseline.<sup>27</sup> Pakiranje spoja u jediničnoj ćeliji prikazano je na slici 25. Duljine veza i vrijednosti vevnih kutova u spoju (**5c**) navedeni u tablici 10, u skladu su s vrijednostima u spoju  $[\text{Co}(\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4)]_n$  (slika 14)<sup>27</sup> i nepravilnom tetredarskom kordinacijom.



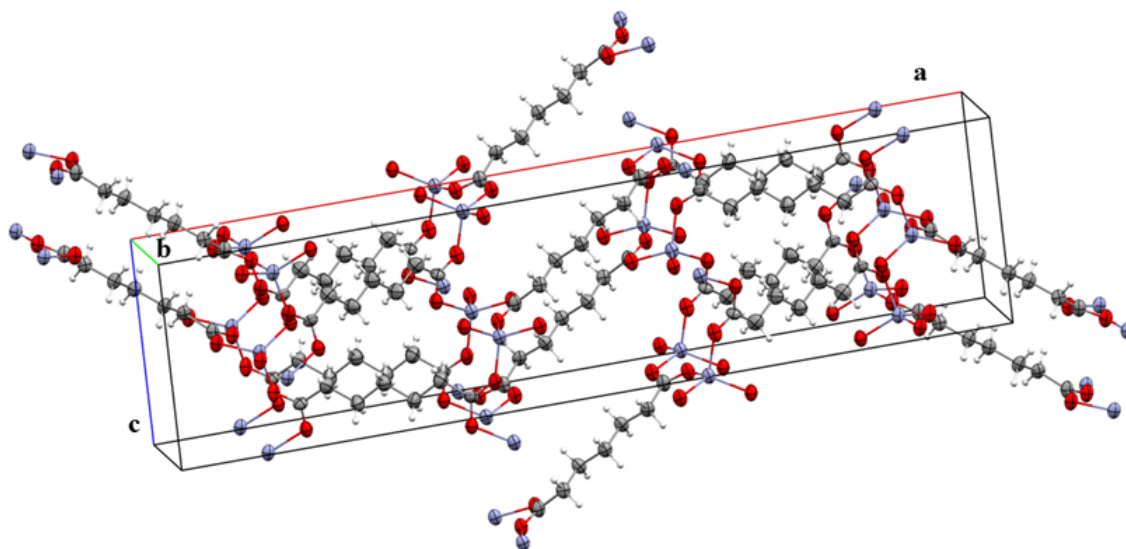
Slika 24. Prikaz dijela polimerne strukture spoja (**5c**),  $[\text{Zn}(\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4)]_n$ . Molekule pimelinske kiseline imaju simetriju osi drugog reda pa atomi C4 i C8 leže i u kristalnoj strukturi na tom elementu simetrije.

Tablica 10. Duljine veza u spoju (**5c**),  $[\text{Zn}(\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4)]_n$

| Atomi veze             | $d / \text{\AA}$ | Atomi veznog kuta                         | kut / $^\circ$ |
|------------------------|------------------|-------------------------------------------|----------------|
| Zn1–O1                 | 1,948(5)         | O1–Zn1–O3                                 | 113,0(3)       |
| Zn1–O3                 | 1,953(7)         | O1–Zn1–O2 <sup>(i)</sup>                  | 107,0(2)       |
| Zn1–O2 <sup>(i)</sup>  | 1,955(5)         | O3–Zn1–O2 <sup>(i)</sup>                  | 101,3(3)       |
| Zn1–O4 <sup>(ii)</sup> | 1,970(6)         | O1–Zn1–O4 <sup>(ii)</sup>                 | 115,0(3)       |
| O1–C1                  | 1,261(10)        | O3–Zn1–O4 <sup>(ii)</sup>                 | 103,6(3)       |
| O2–C1                  | 1,257(10)        | O2 <sup>(i)</sup> –Zn1–O4 <sup>(ii)</sup> | 116,2(3)       |
| C1–C2                  | 1,496(12)        | C1–O1–Zn1                                 | 115,9(5)       |
| C2–C3                  | 1,516(11)        | O2–C1–O1                                  | 120,2(8)       |
| C3–C4                  | 1,519(10)        | O2–C1–C2                                  | 121,1(7)       |
| O3–C5                  | 1,244(10)        | O1–C1–C2                                  | 118,6(7)       |
| O4–C5                  | 1,252(11)        | C5–O3–Zn1                                 | 129,6(6)       |
| C5–C6                  | 1,521(12)        | O3–C5–O4                                  | 122,5(8)       |
| C6–C7                  | 1,515(13)        | O3–C5–C6                                  | 119,7(8)       |
| C7–C8                  | 1,526(13)        | O4–C5–C6                                  | 117,8(8)       |

Simetrijski operator:(i)  $x, y - 1, z$

(ii)  $x, -y + 1, z - 1/2$

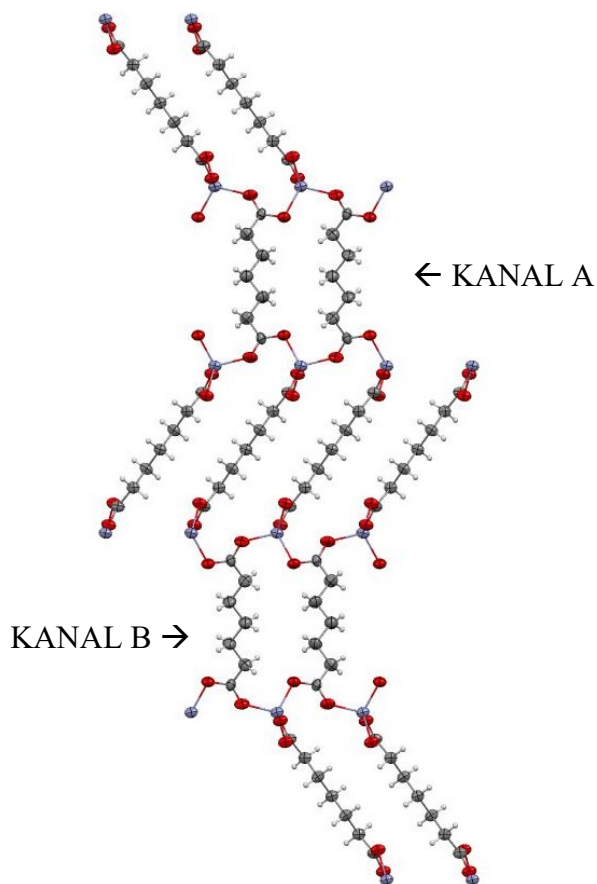


Slika 25. Prikaz pakiranja spoja (**5c**),  $[\text{Zn}(\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4)]_n$ , u jediničnoj ćeliji.

Povezivanje u trodimenzijsku mrežu uključuje stvaranje dvije vrste malih kanala duž  $b$  osi: kanal A omeđen s 20 atoma i kanal B omeđen s 28 atoma (slika 26). Hidrofobni ugljikovodični lanci stvaraju zid kanala i generiraju otvorenu strukturu. Međutim, udaljenost između ugljikovih atoma dvaju paralelnih lanaca iznosi oko 4 Å te je preuska da bi bila moguća insercija molekule gosta.<sup>27</sup>

Spoj  $[\text{Zn}(\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4)]_n$  izostrukturan je koordinacijskom spoju kobalta(II) i pimelinske kiseline  $[\text{Co}(\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4)]_n$ . Oba spoja kristaliziraju u rompskom sustavu u prostornoj grupi  $Pcca$ . U oba spoja ion metala ima tetraedarsku koordinaciju te su na njega pomoću kisikovih atoma karboksilatne skupine vezane četiri molekule pimelinske kiseline. Spojevi  $[\text{Zn}(\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4)]_n$  i  $[\text{Co}(\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4)]_n$  su koordinacijski polimeri u kojima ligandi služe kao razmaknice između metalnih centara i stvaraju trodimenzijske porozne mreže s dvije vrste malih kanala.<sup>27</sup>

Spoj  $[\text{Zn}(\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4)]_n$  sintetiziran je u ovom radu dvjema različitim metodama: solvotermalnom sintezom (**6d**), kao i spoj  $[\text{Co}(\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4)]_n$ , ali i kristalizacijom iz otopine pri sobnoj temperaturi (**5c**). Mogućnost dobivanja spoja  $[\text{Co}(\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4)]_n$  kristalizacijom iz otopine nije potvrđena.



Slika 26. Prikaz pakiranja spoja (**5c**),  $[\text{Zn}(\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4)]_n$  duž kristalografske osi  $b$ .

#### 4.5. Karakterizacija produkata sinteze (**6a**) i (**6d**)

Produkt sinteze (**6a**) analiziran je metodom difrakcije rentgenskog zračenja na polikristalnom uzorku. Na Slici D10 u Dodatku prikazana je usporedba difraktograma praha produkta dobivenog solvotermalnom sintezom iz niklovog(II) nitrata heksahidrata, karnozina i adipinske kiseline, spoj (**6a**) s difraktogramima praha karnozina i adipinske kiseline.

Produkt sinteze (**6d**) analiziran je metodom difrakcije rentgenskog zračenja na polikristalnom uzorku. Na slici D9 (u Dodatku) prikazana je usporedba difraktograma praha produkta dobivenog otopinskom sintezom iz cinkova(II) sulfata heptahidrata, karnozina i pimelinske kiseline u stehiometrijskom omjeru 1:1:1, spoj (**5c**), te produkta (**6d**) dobivenog solvotermalnom sintezom iz kojeg je vidljivo da je u oba slučaja nastao isti spoj.

## § 5. ZAKLJUČAK

Istražena je mogućnost vezanja karnozina, odnosno karnozina i odabrane organske kiseline GRAS skupine (sukcinska, adipinska ili pimelinska kiselina) na nikal(II), bakar(II) i cink(II) provođenjem niza mehanokemijskih, otopinskih i solvotermalnih sintetskih reakcija.

Pokušaji sinteze koordinacijskih spojeva nikla(II) s karnozinom te nikla(II) s karnozinom i organskim kiselinama GRAS skupine nisu bili uspješni jer su u svim sintezama nastali ili amorfni produkti ili smjese neizreagiranih polaznih spojeva.

Mehanokemijskom reakcijom bakrovog(II) hidroksida s karnozinom dobiven je spoj  $[\text{Cu}_2(\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$  (**1**) kojemu je određena kristalna i molekulska struktura. Spoj kristalizira u trigonskom sustavu u prostornoj grupi  $P3_121$  i jednake je strukture s otopinski priređenim dinuklearnim kompleksom opisanom u literaturi, ali sa značajno manjim faktorom nepouzdanosti  $R$ . Kristalizacijom iz otopine koja je sadržavala bakrov(II) nitrat trihidrat, karnozin i pimelinsku kiselinu dobiven je zelenoplavi kristalinični produkt (**4c**), no nije nastao kristal pogodan za rentgensku strukturnu analizu. Na temelju IR analize dobivenog produkta pretpostavljeno je da je nastao koordinacijski spoj bakra(II) i pimelinske kiseline no nije moguće utvrditi na koji način je molekula pimelinske kiseline koordinirana na bakrov(II) ion.

Kristalizacijom iz otopine koja je sadržavala cinkov(II) sulfat heptahidrat, karnozin i pimelinsku kiselinu dobiven je spoj (**5c**)  $[\text{Zn}(\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4)]_n$  kojemu je određena kristalna i molekulska struktura. Dobiveni spoj kristalizira u rompskom sustavu u prostornoj grupi  $Pcca$ . Isti spoj dobiven je i solvotermalnom sintezom iz cinkovog(II) nitrata heksahidrata, karnozina i pimelinske kiseline (**6d**) i izostrukturan je literaturno poznatom spoju kobalta(II) i pimelinske kiseline,  $[\text{Co}(\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4)]_n$ . Oba spoja grade trodimenzijske otvorene mreže koje stvaraju dvije vrste malih kanala.

---

## § 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

pI – izoelektrična točka

ATP – adenzin trifosfat

APS – 3-aminopropansulfonska kiselina

PXRD – difrakcija rentgenskog zračenja na polikristalnom uzorku

SCXRD – difrakcija rentgenskog zračenja na jediničnom kristalu

IR – infracrvena spektroskopija

ATR – prigušena totalna refleksija

$M_r$  – relativna molekulska masa

GRAS – skupina organskih kiselina „općenito opisane kao sigurne“, eng. *Generally Regarded As Safe*

$T$  – temperatura

NG – suho mljevenje

LAG – mljevenje potpomognuto tekućinom

ILAG – mljevenje uz dodatak katalitičke količine tekućine i jednostavnih ionskih spojeva

SEAG – mljevenje uz dodatak klice željenog produkta

$I$  – intenzitet difrakcijskog maksimuma

p. a. – eng. *pro analysis*

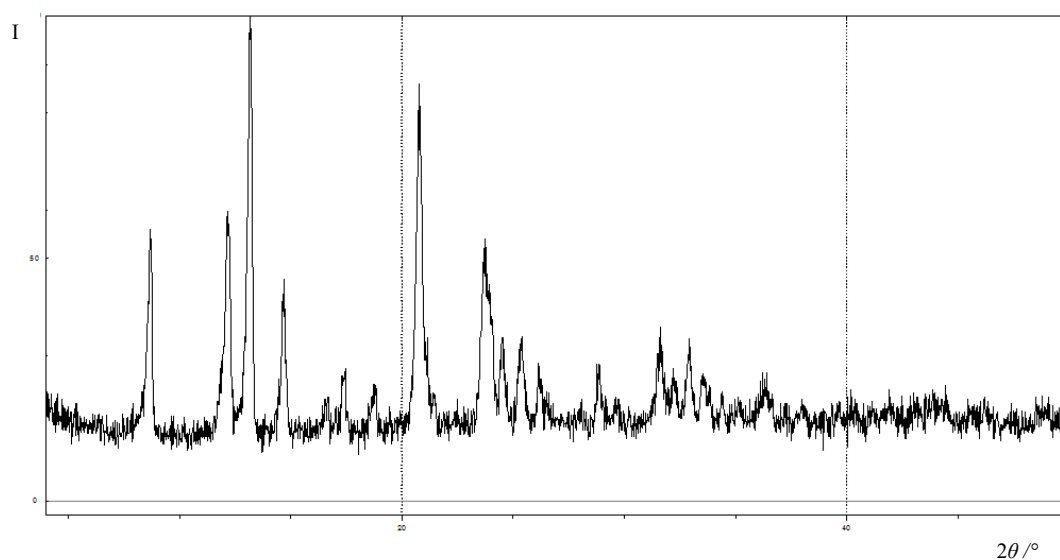
## § 7. LITERATURNI IZVORI

1. F. Bellia, V. Oliveri, E. Rizzarelli, G. Vecchio, *Eu. J. Medicinal Chem.* **70** (2013) 225–232.
2. S. Rojac, T. Devic, P. Horcajada, *J. Mater. Chem. B.* **5** (2017) 2056–2573.
3. Z.-J. Lin, J. Lu, M. Hong, R. Cao, *Chem. Soc. Rev.* **43** (2014) 5867–5895.
4. O. Shemchuk, V. André, M. T. Duarte, P. Taddei, K. Rubini, D. Braga, F. Grepioni, *Cryst. Growth Des.* **17** (2017) 3379–3386.
5. I. Filipović, S. Lipanović, *Opća i anorganska kemija*, II. dio, IX. Izdanje, Školska knjiga, Zagreb, 1995.
6. M. K. Buczkowska, *Synthesis, characterization, antitumor and antimicrobial activities of heterocyclic transition metal complexes*, Inauguraldissertation, Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, 2001.
7. N. Maynooth, *Metal complexes of imidazole schiff base and oxazine ligands: synthesis and antimicrobial activity*, Master of science, Department of Chemistry, National university of Ireland, 2012.
8. J. M. Berg, J. T. Tymoczko, L. Strayer, *Biochemistry*, W. H. Freeman, 2002.
9. M. Drulak, *Kompleksi metala i karnozina*, Diplomski rad, Odjel za kemiju, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, 2017.
10. A. Gabud, *Priprava i karakterizacija kompleksa cinka(II) i bakra(II) s imidazolom*, Diplomski rad, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2015.
11. M. Mihaljević, *Elektrokemijska karakterizacija L-karnozina*, Diplomski rad, Odjel za kemiju, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, 2017.
12. P. Manhiani, *Carnosine content and antioxidant activity from poultry co-products, protein meal and stressed poultry tissues*, A Dissertation, Clemson University, 2011.
13. E. J. Baran, *Biochemistry (Moscow)* **65** (2000) 789–797.
14. [https://puneetlabs.com/pdf/Zinc\\_carnosine-Brochure.pdf](https://puneetlabs.com/pdf/Zinc_carnosine-Brochure.pdf) (datum pristupa 10. rujna 2020.)
15. M. Jozanović, N. Sakač, D. Jakobović, M. Sak-Bosnar, *Int. J. Electrochem. Sci.* **10** (2015) 5787–5799.
16. A. A. Boldyrev, G. Aldini and W. Derave, *Physical Review* **93** (2013) 1803–1845.

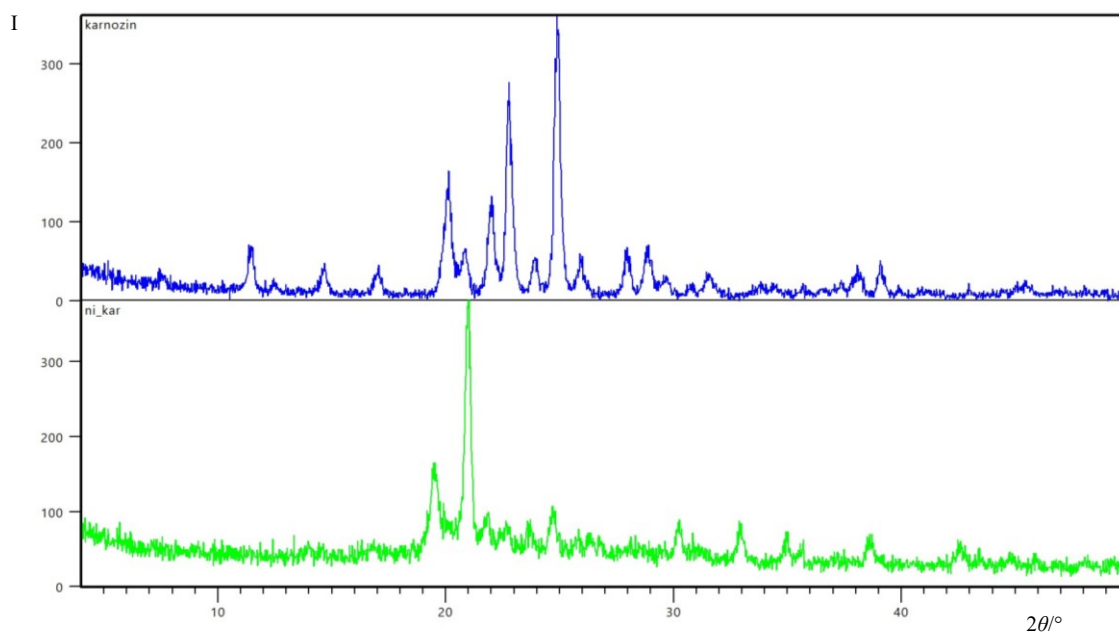
- 
17. G. R. Lenz, A. E. Martell, *Biochemistry* **3** (1964) 750–753.
  18. C. R. Groom, I. J. Bruno, M. P. Lightfoot and S. C. Ward, *Acta Cryst. Sect. B* **72** (2016) 171–179.
  19. I. J. Bruno, J. C. Cole, P. R. Edgington, M. Kessler, C. F. Macrae, P. McCabe, J. Pearson, R. Taylor, *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci.* **58** (2002) 389–397.
  20. H. C. Freeman, J. T. Szymanski, *Acta Cryst.* **22** (1967) 406–417.
  21. T. Matsukura, T. Takahashi, Y. Nishimura, T. Ohtani, M. Sawada, K. Shibata, *Chem. Pharm. Bull.* **38** (1990) 3140–3146.
  22. H. Hiraishi, T. Sasai, T. Oinuma, T. Shimada, H. Sugaya, A. Terano, *Aliment Pharmacol Ther* **13** (1999) 261–269.
  23. A. Torreggiani, S. Bonora, G. Fini, *Biopolymers (Biospectroscopy)* **57** (2000) 352–364.
  24. A. P. Katsoulidis, K. S. Park, D. Antypov, C. Martí-Gastaldo, G. J. Miller, J. E. Warren, C. M. Robertson, F. Blanc, G. R. Darling, N. G. Berry, J. A. Purton, D. J. Adams, M. J. Rosseinsky, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **53**(1) (2014) 193–198.
  25. S. Demir, G. K. Kantar, Y. Topcu, Q. Li, *Transit. Met. Chem.* **37** (2012) 257–263.
  26. P. J. Saines, P. T. Barton, P. Jaing, A. K. Cheetham, *CrystEngComm* **14** (2012) 2711–2720.
  27. C. Livage, C. Egger, M. Nogues, G. Férey, *C. R. Acad. Sci. Paris, Chimie* **4** (2001) 221–226.
  28. F.-H. Zhao, Y.-X. Che, J.-M. Zheng, *Inorg. Chem. Comm.* **17** (2012) 99–103.
  29. G. Coquerel, *Chem. Soc. Rev.* **43** (2014) 2286–2300.
  30. J. Hulliger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **33** (1994) 143–162.
  31. A. Rabenau, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **24** (1985) 1026–1040.
  32. S.-H. Feng, G.-H. Li, *Modern Inorganic Synthetic Chemistry*, Jilin University, Changchun, China, 2017.
  33. S. L. James, C. J. Adams, C. Bolm, D. Braga, P. Collier, T. Friščić, F. Grepioni, K. D. M. Harris, G. Hyett, W. Jones, A. Krebs, J. Mack, L. Maini, A. G. Orpen, I. P. Parkin, W. C. Shearouse, J. W. Steed, D. C. Waddelli, *Chem. Soc. Rev.* **41** (2012) 413–447.
  34. T. Friščić, A. V. Trask, W. Jones, W. D. S. Motherwell, *Angew. Chem. Int. Ed.* **45** (2006) 7546–7550.
  35. T. Friščić, *J. Mater. Chem.* **20** (2010) 7599–7605.
  36. D. Cinčić, I. Brekalo, B. Kaitner, *Cryst. Growth Des.* **12** (2012) 44–48.

- 
37. C. Mottillo, T. Frišćić, *Molecules* **22** (2017) 144–182.
  38. B. Prugovečki, E. Meštrović, *Difrakcija rentgenskog zračenja u polikristalnom uzorku*, Zagreb, 2011.
  39. P. Novak, T. Jednačak, *Strukturna analiza spojeva spektroskopskim metodama*, I. izdanje, Varaždin, 2013.
  40. S.-S. Chen, Z.-S. Bai, Fan, J. Lv, Z. Su, M.-S. Chen, W.-Y. Sun, *CrystEngComm* **12** (2010) 3091–3104.
  41. Philips X'Pert Data Collector 1.3e, Philips Analytical B. V. Netherlands, 2001; Philips X'Pert Graphic & Identify 1.3e Philips Analytical B. V. Netherlands, 2001; Philips X'Pert Plus 1.0, Philips Analytical B. V. Netherlands, 1999.
  42. T. Degen, M. Sadki, E. Bron, U. König, G. Nénert, *Powder Diffraction*, Supplement S2, **29** (2014) S13–S18.
  43. *CrysAlisPRO* (2015) Oxford Diffraction Ltd., Abingdon, UK
  44. L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* **45** (2012) 849–854.
  45. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A Found. Crystallogr.* **64** (2008) 112–122.
  46. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* **71** (2015) 148–155.
  47. A. L. Spek, *Acta Crystallogr. Sect. D Biol. Crystallogr.* **65** (2009) 148–155.
  48. C. F. Macrae, I. J. Bruno, J. A. Chisholm, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, L. Rodriguez-Monge, R. Taylor, J. van de Streek, P. A. Wood, *J. Appl. Crystallogr.* **41** (2008) 466–470.
  49. POV-Ray, version 3.6; Persistence of Vision Pty. Ltd., Persistence of Vision Raytracer, (2004)
  50. B. H. O'Connor, E. N. Maslen, *Acta Crystallogr. Sect. C* **20** (1966) 824–835.
  51. K. Nakamoto, *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination compounds*, J. Wiley & Sons, Inc. New York, 2009.
  52. V. Zelenák, Z. Vargová, K. Györyová, *Spectrochim. Acta Part A* **66** (2007) 262–267.
  53. T. Mitra, G. Sailakshami, A. Gnanamani, A. B. Mandak, *Int. J. Polym. Mater. Polym. Biomater.* **62** (2012) 572–582.

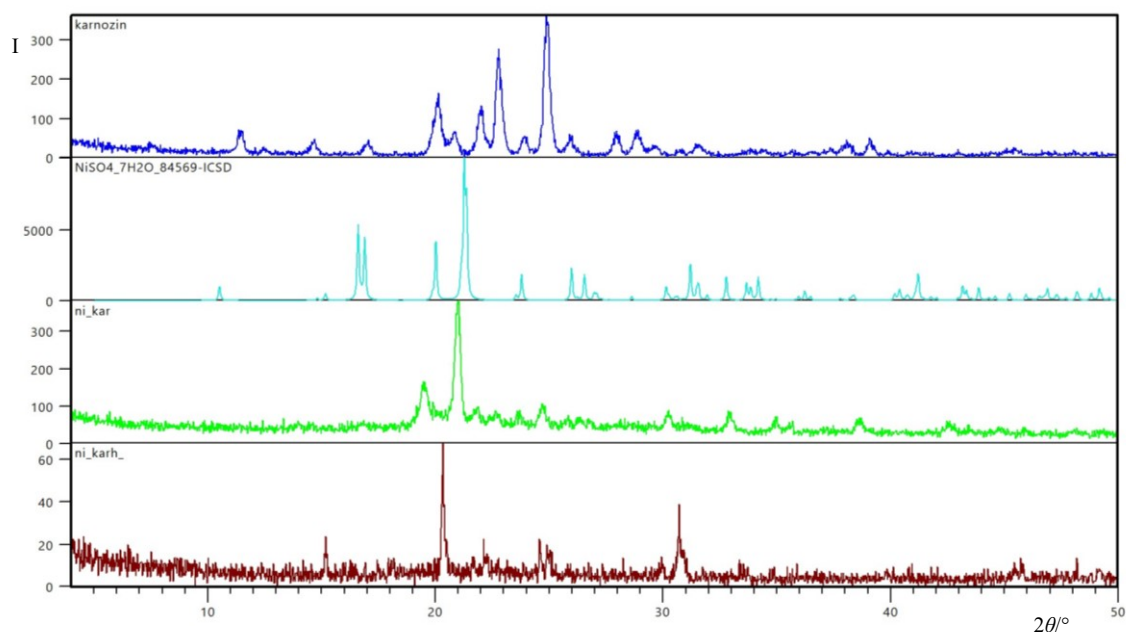
## § 8. DODATAK



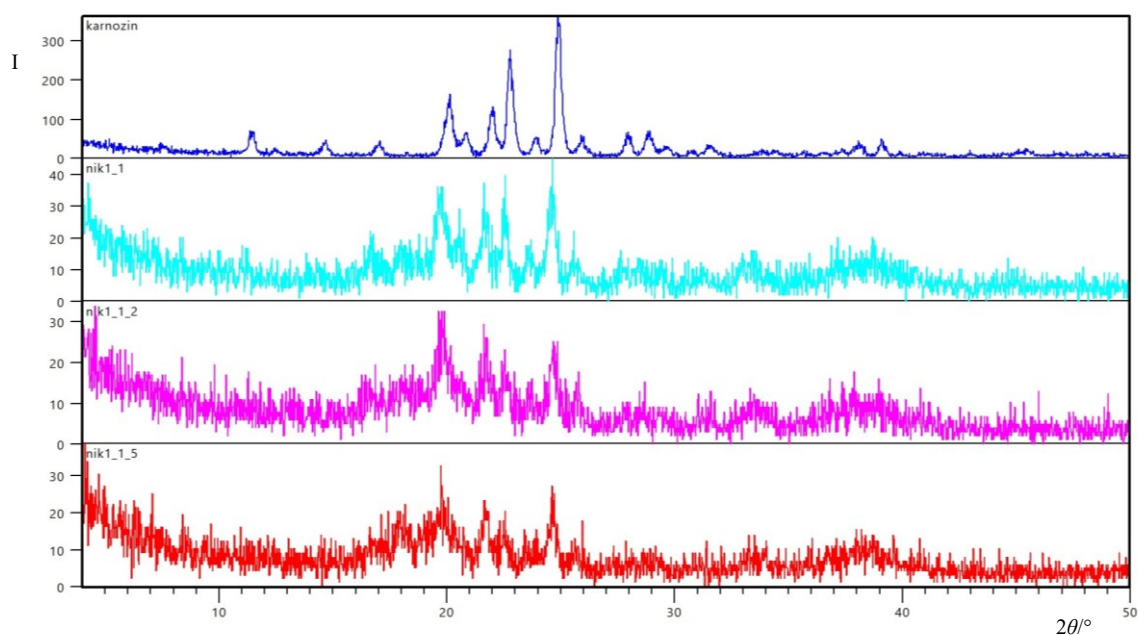
Slika D1. Difraktogram praha spoja (1)



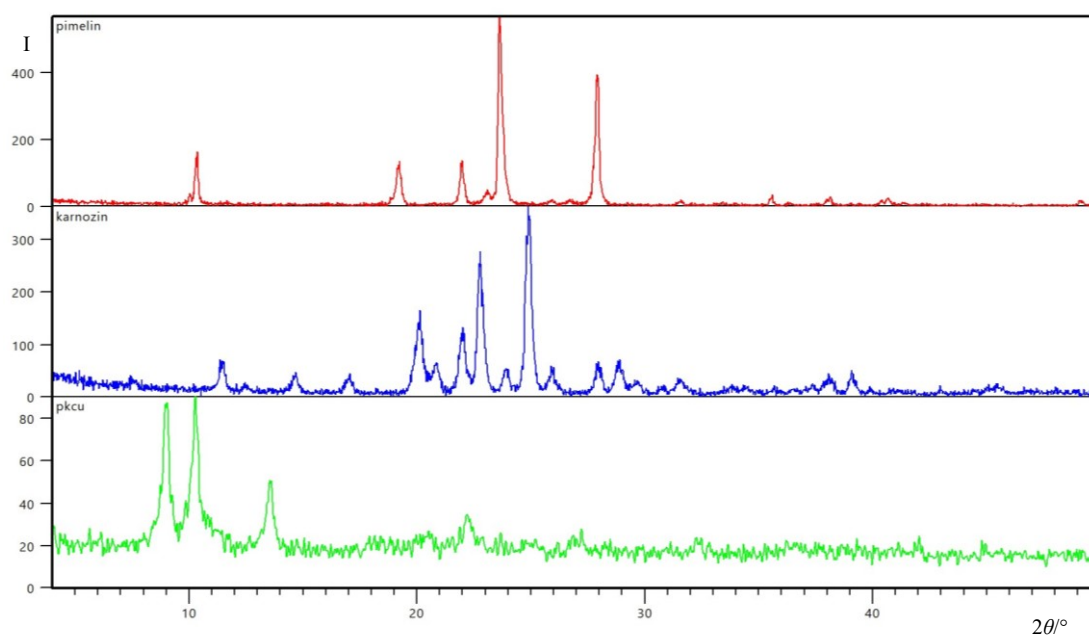
Slika D2. Usporedba difraktograma praha produkta sinteze (2a), (zeleno) s difraktogramom praha karnozina (plavo)



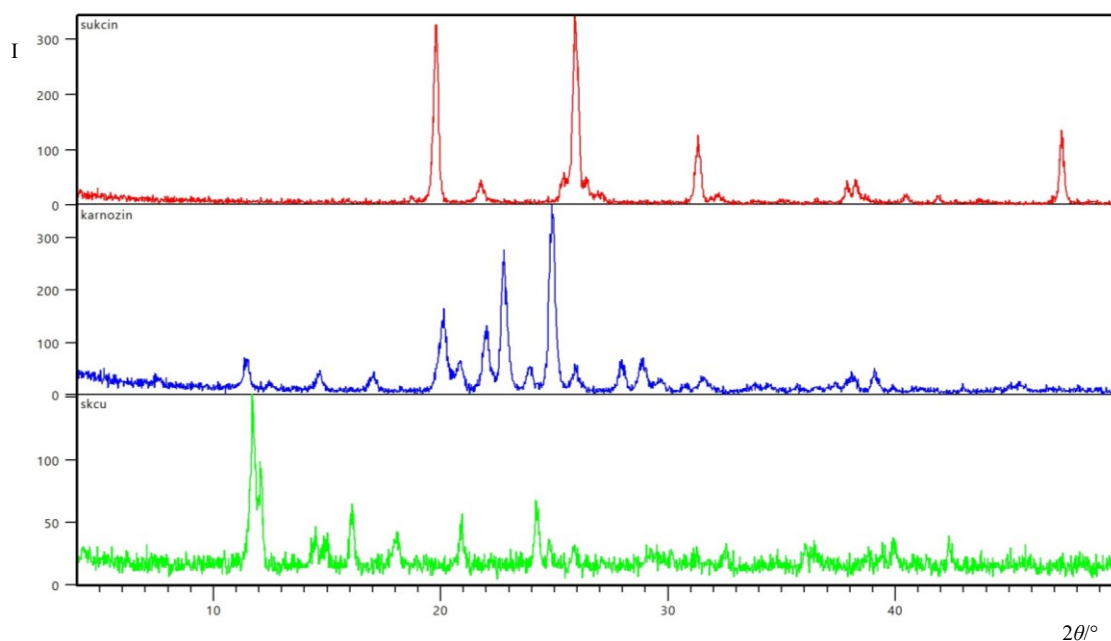
Slika D3. Usporedba difraktograma praha produkta sinteze (2a); (zeleno) i difraktograma praha produkta sinteze (2c), (tamnocrveno) s difraktogramom praha niklovog(II) sulfata heptahidrata (svjetloplavo) i difraktogramom praha karnozina (tamnoplavo)



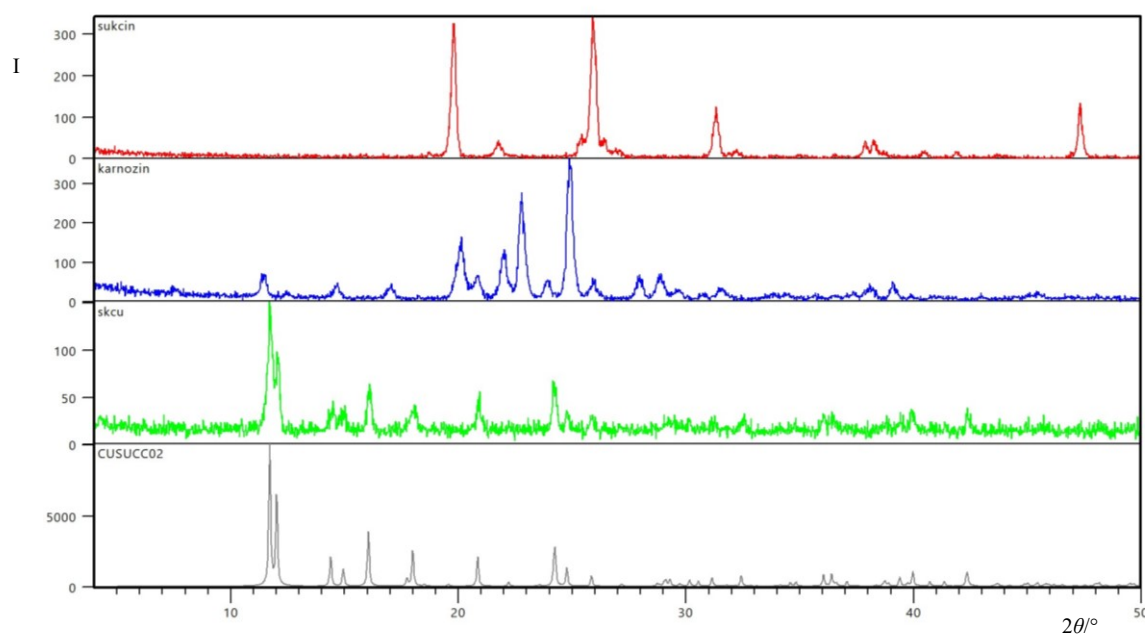
Slika D4. Usporedba difraktograma praha produkata (2d), (svjetloplavo), (2f), (ljubičasto) i (2e), (crveno) s difraktogramom praha karnozina (tamnoplavo)



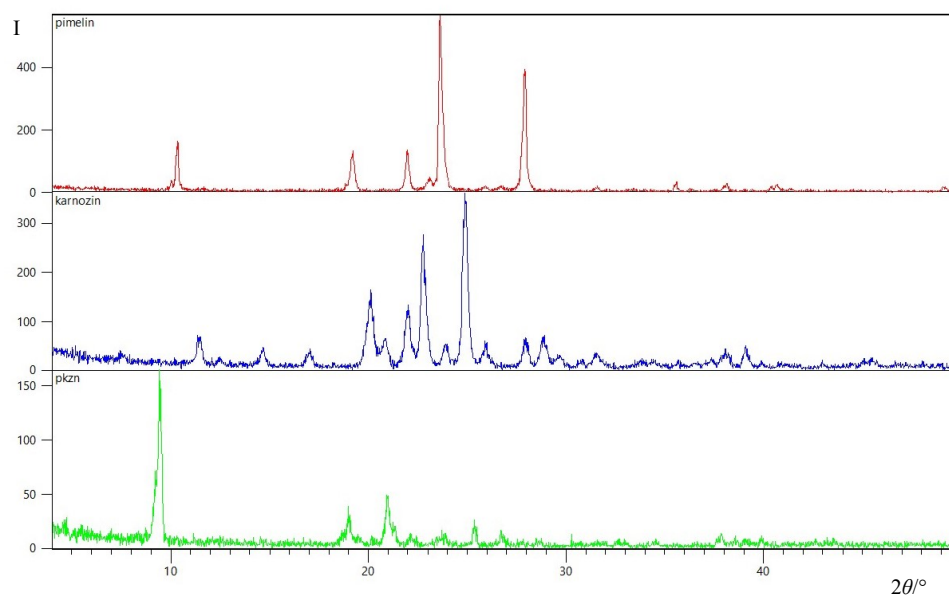
Slika D5. Usporedba difraktograma praha produkta sinteze (**4c**), (zeleno) s difraktogramima praha karnozina (plavo) i pimelinske kiseline (crveno)



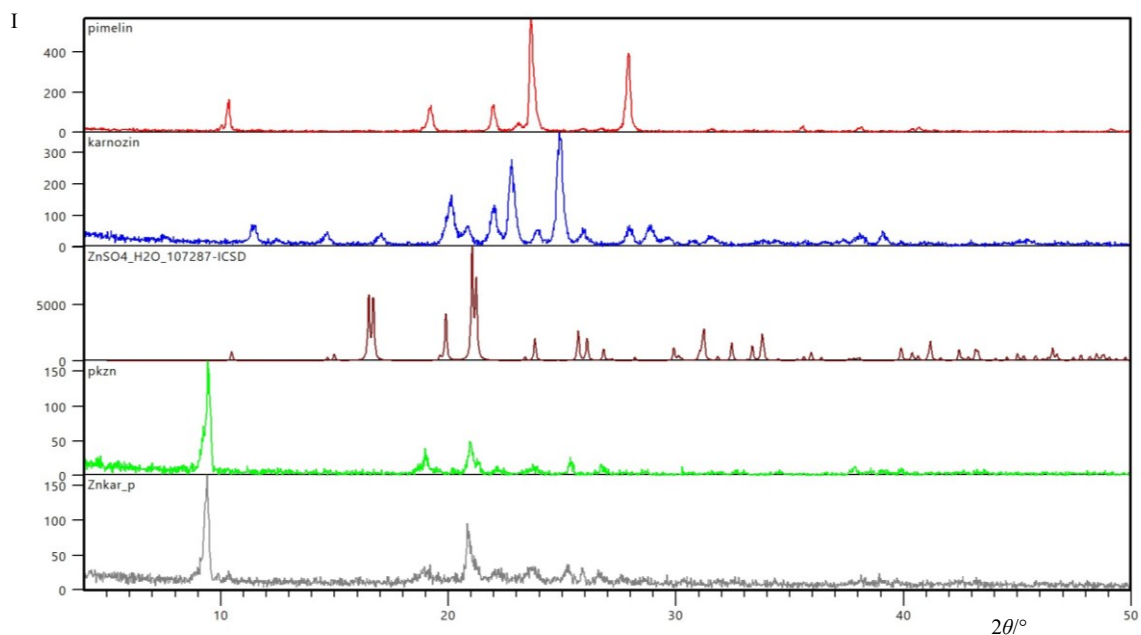
Slika D6. Usporedba difraktograma praha produkta sinteze (**4a**), (zeleno) s difraktogramima praha karnozina (plavo) i sukcinke kiseline (crveno)



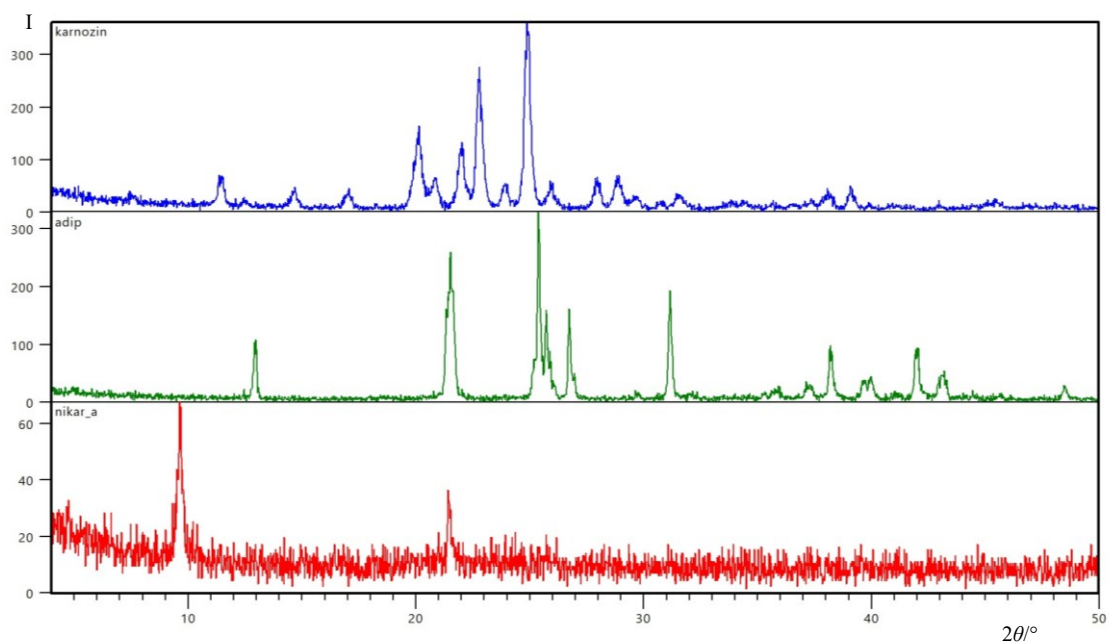
Slika D7. Usporedba difraktograma praha produkta sinteze (**4a**), (zeleno) s difraktogramima praha karnozina (plavo), sukcinske kiseline (crveno) te izračunatim difraktogramom praha polimorfa karnozina i sukcinske kiseline iz CSD kod CUSUCC (sivo); kristalna struktura na Slici 23



Slika D8. Usporedba difraktograma praha produkta sinteze (**5c**), (zeleno) s difraktogramima praha karnozina (plavo) i pimelinske kiseline (crveno)



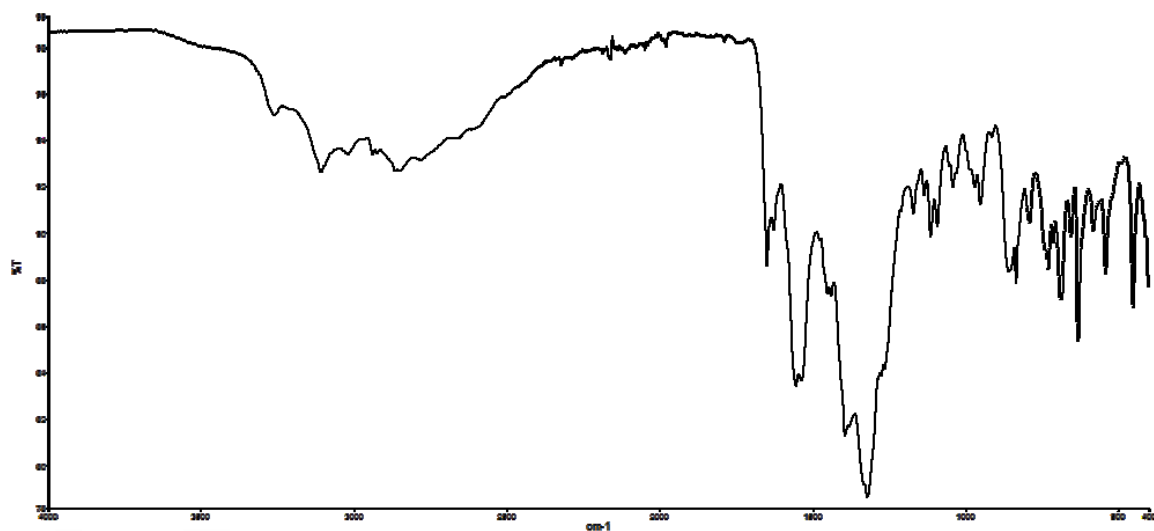
Slika D9. Usporedba difraktograma praha produkta sinteze (**5c**), (zeleno) te sinteze (**6d**), (sivo) s difraktogramima praha karnozina (plavo), pimelinske kiseline (crveno) i difraktogramom praha cinkovog(II) sulfata heptahidrata (tamnocrveno)



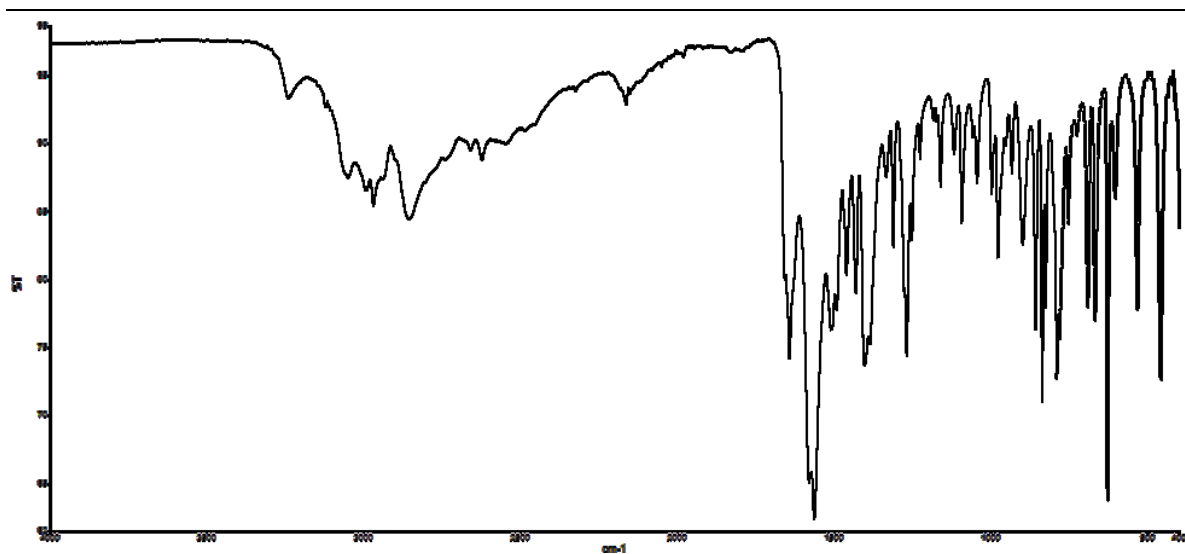
Slika D10. Usporedba difraktograma praha produkta sinteze (**6a**), (crveno) s difraktogramima praha karnozina (plavo) i adipinske kiseline (zeleno)



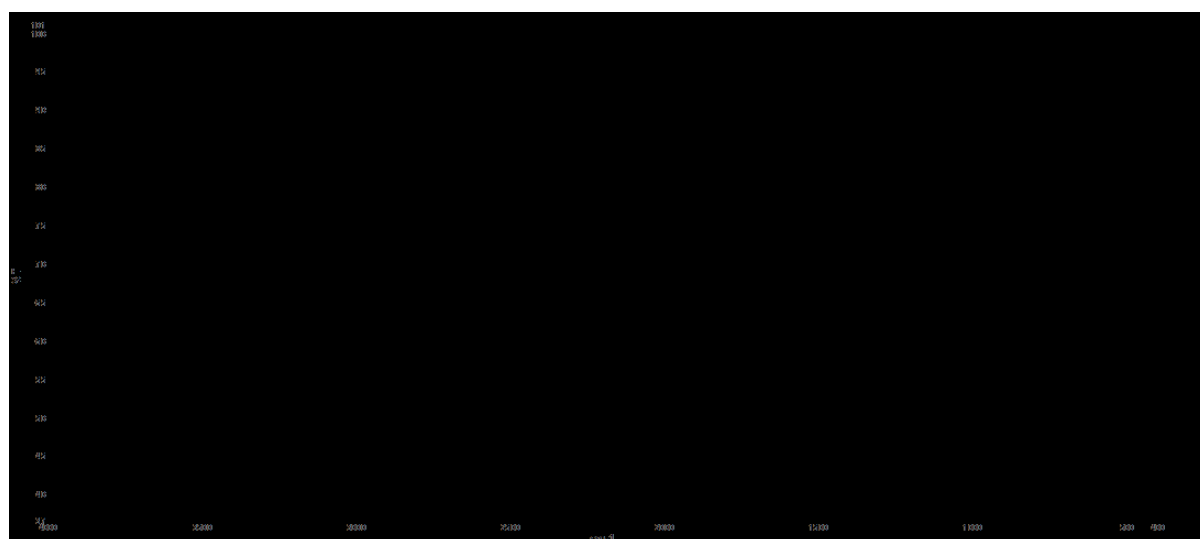
Slika D11. IR (ATR) spektar pimelinske kiseline



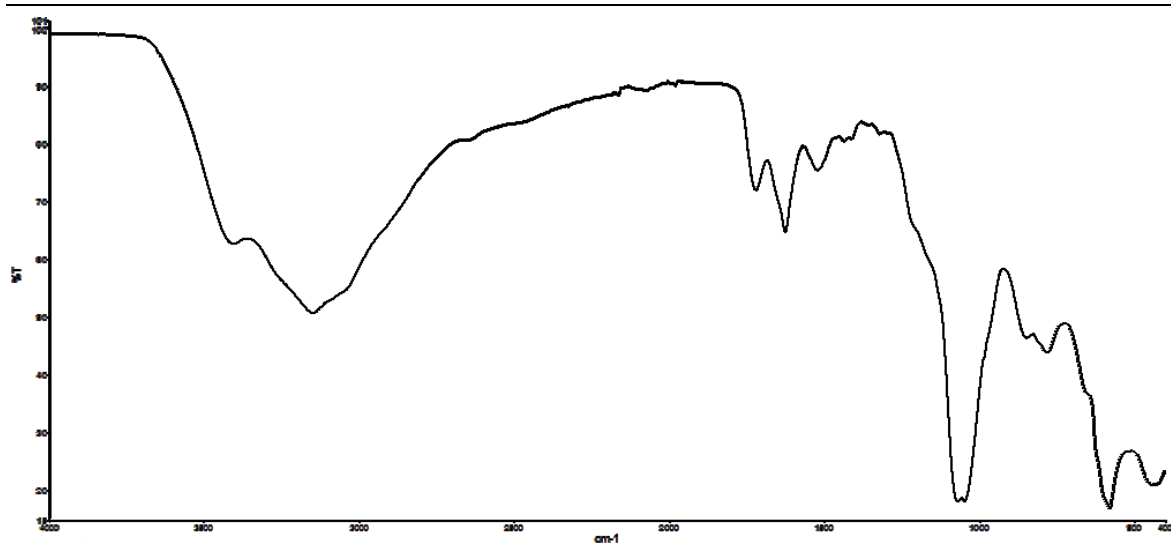
Slika D12. IR (ATR) spektar produkta sinteze (5c)



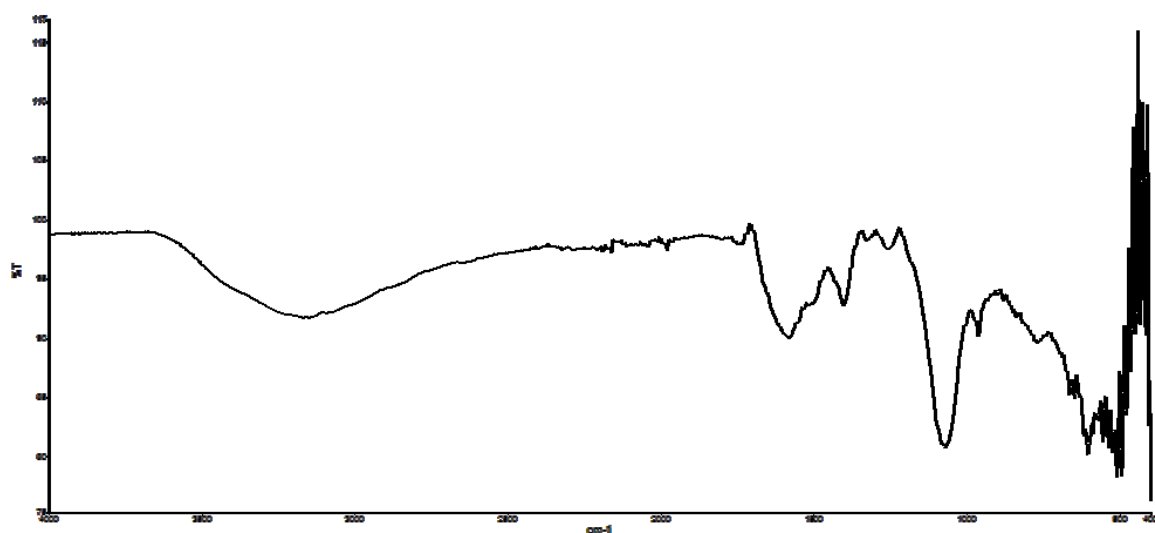
Slika D13. IR (ATR) spektar karnozina



Slika D14. IR (ATR) spektar produkta sinteze (**4c**)



Slika D15. IR (ATR) spektar produkta sinteze (2c)



Slika D16. IR (ATR) spektar produkta sinteze (2a)

Tablica D1. Atomske koordinate ( $\times 10^4$ ) i ekvivalentni parametri izotropnog pomaka ( $\times 10^2 \text{ \AA}^2$ ) za spoj (1)  $[\text{Cu}_2(\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,  $U(\text{eq})$  definira se kao trećina traga ortogonalnog  $U_{ij}$  tenzora

|       | $x$       | $y$       | $z$     | $U(\text{eq})$ |
|-------|-----------|-----------|---------|----------------|
| C(1)  | 7723(9)   | -779(8)   | 5957(2) | 47(1)          |
| C(2)  | 7965(8)   | 418(9)    | 5565(2) | 43(1)          |
| N(1)  | 7126(7)   | 1504(8)   | 5659(1) | 51(1)          |
| C(3A) | 6778(17)  | 2260(15)  | 5326(2) | 58(2)          |
| C(4A) | 6330(16)  | 3764(15)  | 5391(2) | 55(2)          |
| C(5A) | 5511(15)  | 3820(20)  | 5831(3) | 55(2)          |
| N(2A) | 6738(16)  | 4050(17)  | 6201(3) | 54(2)          |
| O(3A) | 6540(20)  | 1463(19)  | 4950(3) | 69(3)          |
| C(3B) | 6430(20)  | 1870(20)  | 5318(3) | 61(3)          |
| C(4B) | 5200(20)  | 2590(20)  | 5468(4) | 56(2)          |
| C(5B) | 6070(30)  | 4070(20)  | 5818(4) | 54(2)          |
| N(2B) | 6030(30)  | 3330(30)  | 6260(4) | 58(3)          |
| O(3B) | 7070(30)  | 2150(30)  | 4924(4) | 53(3)          |
| C(6)  | 9973(8)   | 1633(9)   | 5457(2) | 39(1)          |
| C(7)  | 9002(8)   | 1996(8)   | 7528(2) | 39(1)          |
| N(3)  | 7612(7)   | 2066(8)   | 6913(1) | 49(1)          |
| O(1)  | 6979(5)   | -566(6)   | 6299(1) | 48(1)          |
| O(2)  | 8239(8)   | -1880(7)  | 5940(2) | 65(1)          |
| O(4)  | 3718(9)   | 13(11)    | 6471(2) | 83(2)          |
| O(5)  | 11648(10) | -1136(11) | 5733(2) | 86(2)          |
| C(9)  | 7433(11)  | 3064(10)  | 7208(2) | 55(2)          |
| N(4)  | 8245(8)   | 3050(8)   | 7584(2) | 49(1)          |
| C(8)  | 8574(8)   | 1378(9)   | 7108(2) | 44(1)          |
| Cu    | 6847(1)   | 1678(1)   | 6288(1) | 51(1)          |

Tablica D2. Atomske koordinate ( $\times 10^4$ ) i ekvivalentni parametri izotropnog pomaka ( $\times 10^2 \text{ \AA}^2$ ) za spoj (**5c**),  $[\text{Zn}(\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4)]_n$ ,  $U(\text{eq})$  definira se kao trećina traga ortogonalnog  $U_{ij}$  tenzora

|      | $x$     | $y$       | $z$      | $U(\text{eq})$ |
|------|---------|-----------|----------|----------------|
| Zn1  | 3793(1) | 4475(2)   | 5691(1)  | 36(1)          |
| O(1) | 4223(1) | 6602(11)  | 5192(7)  | 39(1)          |
| O(2) | 3913(2) | 10470(11) | 5501(7)  | 40(1)          |
| O(3) | 3671(2) | 4714(11)  | 7741(8)  | 44(2)          |
| O(4) | 3352(2) | 4270(12)  | 9711(7)  | 42(1)          |
| C(1) | 4178(2) | 9209(16)  | 4970(11) | 40(2)          |
| C(2) | 4449(2) | 10750(15) | 4072(10) | 36(2)          |
| C(3) | 4722(2) | 8906(17)  | 3308(10) | 38(2)          |
| C(4) | 5000    | 10640(20) | 2500     | 38(3)          |
| C(5) | 3396(2) | 3913(18)  | 8383(9)  | 37(2)          |
| C(6) | 3105(2) | 2370(20)  | 7550(12) | 50(2)          |
| C(7) | 2801(2) | 1200(20)  | 8461(12) | 53(2)          |
| C(8) | 2500    | 0         | 7530(18) | 53(3)          |

## § 9. ŽIVOTOPIS

### Osobni podatci

Ime i prezime: Kristijan Štakić

Datum rođenja: 5. ožujka 1993.

Mjesto rođenja: Virovitica

### Obrazovanje

1999.–2007. Osnovna škola Ivane Brlić-Mažuranić, Virovitica

2007.–2011. Gimnazija Petra Preradovića, Virovitica

2011.–2017. Preddiplomski sveučilišni studij kemije, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagrebu

