

# Kompleksi bakra(II) s aminokiselinama

---

**Hadrović, Lucija**

**Undergraduate thesis / Završni 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://urn.nsk.hr/um:nbn:hr:217:047087>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-04-25**



*Repository / Repozitorij:*

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





Sveučilište u Zagrebu

PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
Kemijski odsjek

Lucija Hadrović

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

## KOMPLEKSI BAKRA(II) S AMINOKISELINAMA

### Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za opću i anorgansku kemiju

Mentor rada: prof. dr. sc. Biserka Prugovečki

Zagreb, 2021.



Datum predaje prve verzije Završnog rada: 9. srpnja 2020.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita: 28. rujna 2021.

Mentor rada: prof. dr. sc. Biserka Prugovečki

Potpis:



## Sadržaj

<b>§ SAŽETAK.....</b>	<b>VII</b>
<b>§ 1. UVOD.....</b>	<b>8</b>
<b>§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME .....</b>	<b>10</b>
<b>2.1. Kemija bakra.....</b>	<b>10</b>
<b>2.2. Aminokiseline .....</b>	<b>11</b>
<b>2.3. Bis(aminokarboksilatni) kompleksi bakra(II) .....</b>	<b>15</b>
<b>2.3.1. Strukturne karakteristike kompleksa bis(glicinato)bakra(II).....</b>	<b>16</b>
<b>2.3.2 Strukturne karakteristike kompleksa bis(L-histidinato)bakra(II).....</b>	<b>18</b>
<b>2.3.3 Strukturne karakteristike kompleksa bis(L-izoleucinato)bakra(II).....</b>	<b>20</b>
<b>2.3.4 Strukturne karakteristike kompleksa bis(L-metioninato)bakra(II) .....</b>	<b>22</b>
<b>§ 3. LITERATURNI IZVORI.....</b>	<b>25</b>



## § Sažetak

Bakar se pojavljuje u oksidacijskim stanjima od +I do +IV te je jedini element prve prijelazne serije metala *d*-bloka kojemu je oksidacijsko stanje +I stabilno. Rijetko se pojavljuje kao Cu(III) i Cu(IV), a najstabilniji je Cu(II) ion koji gradi komplekse s raznim ligandima, među ostalim i s aminokiselinama. 20 je standardnih aminokiselina koje grade proteine, a one se razlikuju u bočnom ogranku. Aminokiseline možemo podijeliti prema svojstima bočnog ogranka na nepolarne, alifatske, aromatske, polarne nenabijene, pozitivno nabijene i negativno nabijene. Bakar(II) tvori kompleksne spojeve s gotovo svim standardnim aminokiselinama. Do sada nije određena jedino kristalna struktura bakra(II) s L-cisteinom.

U ovom radu ograničili smo se na pregled strukturnih karakteristika koordinacijskih spojeva bakra(II) s odabranim bis(aminokarboksilatima), tj. na komplekse u kojima su na bakar(II) vezane dvije standardne aminokiseline i to najčešće didentatno preko amino- i karboksilatne skupine. U kristalnim strukturama kompleksa bakra(II) s bis(aminokarboksilatima) koordinacijsko okruženje oko bakrovih(II) iona je kvadratnopiramidalno, kvadratno-planarno ili oktaedarsko. Kvadratno-piramidalni koordinacijski spojevi najčešće su *cis*-izomeri pri čemu su oba aminokarboksilata vezana u ekvatorijalnoj ravnini, dok apikalnu poziciju u većini *cis*-izomera zauzima molekula vode (rijetko kad karboksilatna skupina susjednog kompleksa ili drugi ion). U kompleksima kvadratno-planarne geometrije oba aminokarboksilata vezana su u ekvatorijalnoj ravnini, i to pretežno u *trans*-položaju. U kompleksima oktaedarske geometrije u aksijalnim su položajima vezane dvije molekule vode, molekula vode i karboksilatna skupina susjednog kompleksa ili pak dvije karboksilatne skupine iz susjednih kompleksa.

U ovom radu pobliže su opisane strukture odabranih kompleksa bakra(II) s bis(aminokarboksilatima): bis(glicinato)bakra(II), bis(L-histidinato)bakra(II), bis(L-izoleucinato)bakra(II) i bis(L-metioninato)bakra(II).

## § 1. UVOD

Bakar je element prve prijelazne serije koji se pojavljuje u oksidacijskim stanjima od +I do +IV. Rijetko se pojavljuje kao Cu(III) i Cu(IV), a najstabilniji je Cu(II) ion koji radi komplekse s raznim ligandima, među ostalim i s aminokiselinama. Bakar je esencijalan metal te sudjeluje u procesima prijenosa tvari u stanicama i međustaničnom prostoru, kroz interakciju s aminokiselinama i drugim biološki važnim tvarima. Također je otkriveno da bakar ima značajnu ulogu u razvoju nekih bolesti (Parkinsonova, Wilkinsonova bolest).<sup>1</sup> 20 je standardnih aminokiselina koje grade proteine, a one se razlikuju u bočnom ogranku. Prvi kompleksni spoj bakra(II) s aminokiselom glicinom priređen je davne 1841. godine.<sup>2</sup> Bakra(II) tvori kompleksne spojeve s gotovo svim standardnim aminokiselinama.<sup>3</sup> Do sada nije određena jedino kristalna struktura bakra(II) s L-cisteinom.

Cilj ovog rada bio je načiniti pregled strukturnih karakteristika odabranih koordinacijskih spojeva bakra(II) s bis(aminokarboksilatima), tj. kompleksa u kojima su na bakra(II) vezane dvije standardne aminokiseline i to najčešće didentatno preko amino- i karboksilatne skupine. U kristalnim strukturama kompleksa bakra(II) s bis(aminokarboksilatima) koordinacijsko okruženje oko bakrovih(II) iona je kvadratnopiramidalno, kvadratno-planarno ili oktaedarsko. Kvadratno-piramidalni koordinacijski spojevi su najčešće *cis*- izomeri pri čemu su oba aminokarboksilata vezana u ekvatorijalnoj ravnini, dok apikalnu poziciju u većini *cis*- izomera zauzima molekula vode (rijetko kad karboksilatna skupina susjednog kompleksa ili drugi ion).<sup>4-7</sup> U kompleksima kvadratnoplanarne geometrije oba aminokarboksilata vezana su u ekvatorijalnoj ravnini, i to pretežno u *trans*- položaju. U kompleksima oktaedarske geometrije su u aksijalnim položajima vezane dvije molekule vode<sup>8</sup> ili molekula vode i karboksilatna skupina susjednog kompleksa ili pak dvije karboksilatne skupine susjednih kompleksa.<sup>9-11</sup> U ovom radu pobliže su opisane strukture kompleksa bakra(II) s bis(aminokarboksilatima): bis(glicinato)bakra(II), bis(L-histidinato)bakra(II), bis(L-izoleucinato)bakra(II) i bis(L-metioninato)bakra(II).

Ovi spojevi mogu poslužiti kao modelni spojevi za proučavanje interakcije esencijalnih metala s proteinima i drugim biološki važnim molekulama.<sup>12,13</sup> Također se proučavanju različiti izomeri navedenih kompleksa (*cis*- i *trans*- izomeri) u vodenim

otopinama i u čvrstom stanju.<sup>14,15</sup>

## § 2. PRIKAZ ODABRANE TEME

### 2.1. Kemija bakra

Bakar je kemijski element 11. skupine u periodnome sustavu elemenata i nosi simbol Cu (lat. *cuprum*). Atomski, tj. protonski broj mu je 29, a atomska masa mu iznosi 63,546. Gustoća mu je  $8,92 \text{ g cm}^{-3}$ , a talište  $1083^\circ\text{C}$ . Elementarni bakar je metal crvenkastosmeđe boje i kristalizira u plošno centriranoj kubičnoj kristalnoj rešetki. Nakon srebra najbolji je vodič topline i elektriciteta. Otporan je na koroziju, vodu i relativno je postojan na zraku. Bakar se najčešće dobiva iz ruda u kojima je količina bakra relativno mala, stoga se mora prethodno koncentrirati uklanjanjem jalovine. Koncentriranje se vrši postupkom flotacije tako da se fino samljevena ruda pomiješa s puno vode u koju je dodano sredstvo za pjenjenje (posebna vrsta ulja).<sup>16</sup>



Slika 1. Elementarni bakar. Preuzeto iz literaturnog izvora 16.

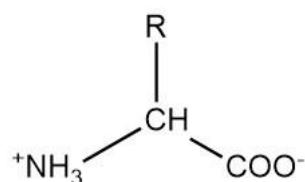
Bakar se pojavljuje u oksidacijskim stanjima od +I do +IV te je jedini element prve prijelazne serije metala *d*-bloka kojemu je oksidacijsko stanje +I stabilno. Rijetko se pojavljuje kao Cu(III) i Cu(IV), a najstabilniji je Cu(II) ion koji radi komplekse s raznim ligandima. Elektronska konfiguracija bakrovih(II) iona je  $d^9$  te je moguća pojava Jahn-Tellerovog efekta. Taj efekt događa se kod elektronske konfiguracije s nejednolikom popunjениm orbitalama gdje se geometrija kompleksa deformira kako bi se uklonila degeneriranost dalnjim cijepanjem energijskih nivoa.<sup>16</sup>

Bakar je najmanje reaktivni kemijski element prve periode prijelaznih kemijskih elemenata. Zbog pozitivnog redoks potencijala ( $E^\circ = +0,34 \text{ V}$ ), bakar se ne otapa u

razrijeđenim kiselinama. U odsutnosti zraka ne reagira s neoksidirajućim kiselinama, odnosno s kiselinama koje nemaju izražena oksidacijska svojsta poput klorovodične, fosforne ili oksalne kiseline. Reagira s dušičnom kiselinom i vrućom koncentriranom sumpornom kiselinom. U prisutnosti zraka reagira s razrijeđenim kiselinama. Reagira s vodenom otopinom amonijaka, pri čemu daje ione  $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ . Elementarni bakar pri visokim temperaturama s molekulama kisika daje  $\text{Cu}_2\text{O}$ . U vodenim otopinama stabilni su samo spojevi u kojima je bakar dvovalentan jer se  $\text{Cu}^+$  ioni u vodi odmah disproporcionaliraju na  $\text{Cu}^{2+}$  ione i elementarni bakar ( $2 \text{ Cu}^+(\text{aq}) \rightarrow \text{Cu}^{2+}(\text{aq}) + \text{Cu}(\text{s})$ ).<sup>16</sup> Vodena otopina  $\text{Cu}^{2+}$  iona sadrži  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$  ione. Bakar je esencijalni element kojeg u organizam unosimo pomoću hrane kao što su iznutrice i zeleno lisnato povrće. Odrasloj osobi potrebno je oko 1,2 mg bakra dnevno koji potpomaže prijenos energije u stanice. Iako je on esencijalan element, njegov suvišak izaziva toksičnost. Wilsonova bolest je nasljedna bolest kod koje dolazi do poremećaja u skladištenju i nagomilavanju bakra u stanicama jetre, mozga i bubrega. Simptomi su degenerativne promjene u mozgu i ciroza jetre.<sup>17</sup>

## 2.2. Aminokiseline

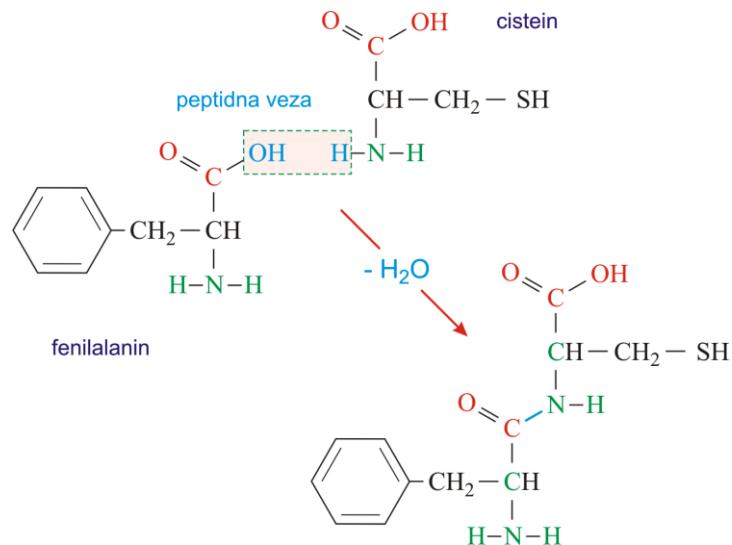
Gledajući opću strukturu aminokiselina koja je prikazana na slici 2, možemo zaključiti da su aminokiseline molekule koje sadrže amino-skupinu ( $-\text{NH}_2$ ), karboksilnu skupinu ( $-\text{COOH}$ ) te bočni ogranak koji se obilježava sa R (ostatak). Sve strukture aminokiselina prikazane na slici 2 te slikama 4–8 nacrtane su u programu ChemDraw.<sup>18</sup>



**Slika 2.** Opća struktura aminokiselina

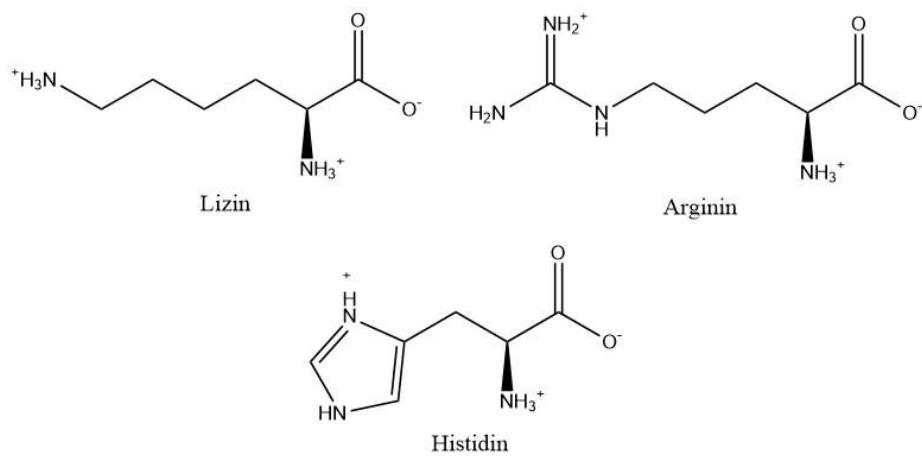
Sve aminokiseline osim glicina su kiralne molekule, što znači da su optički aktivne jer zakreću ravninu polarizirane svjetlosti. Glicin nema kiralni centar jer njegov bočni ogranak sadrži samo atom vodika. Povezivanjem dviju aminokiselina formira se peptidna veza, a to je veza između karboksilne skupine jedne aminokiseline i amino-skupine druge aminokiseline.

Pritom se atom ugljika veže za atom dušika uz izdvajanje molekule vode kao što je prikazano na slici 3. Peptidna veza po svojoj kemijskoj prirodi je amidna veza.

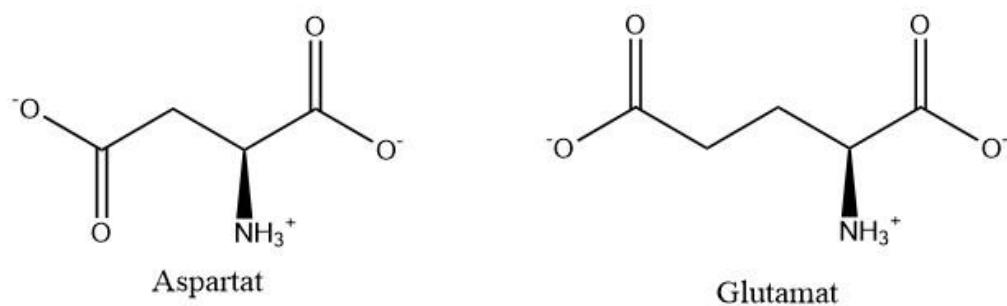


**Slika 3.** Shematski prikaz nastajanja peptidne veze. Preuzeto iz literaturnog izvora 19.

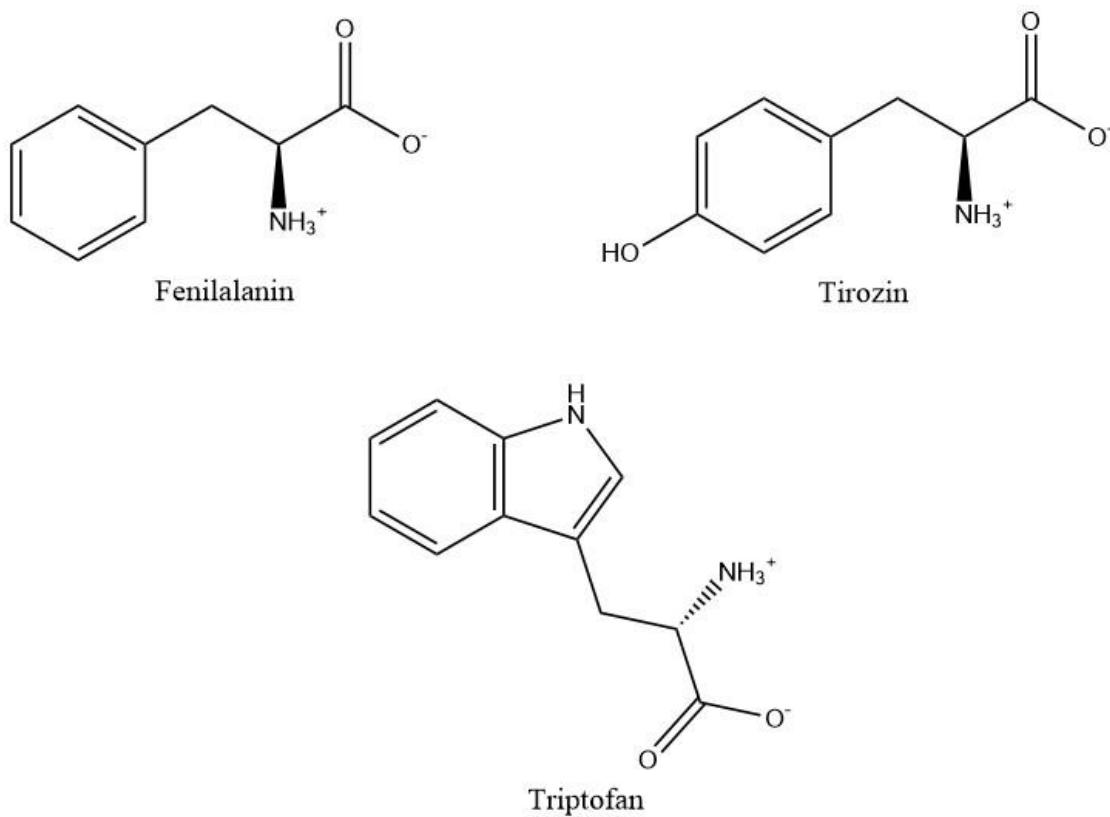
Aminokiseline možemo podijeliti prema svojstvima bočnog ogranka na nepolarne alifatske, aromatske, polarne nenabijene, pozitivno nabijene i negativno nabijene (slika 4–8).



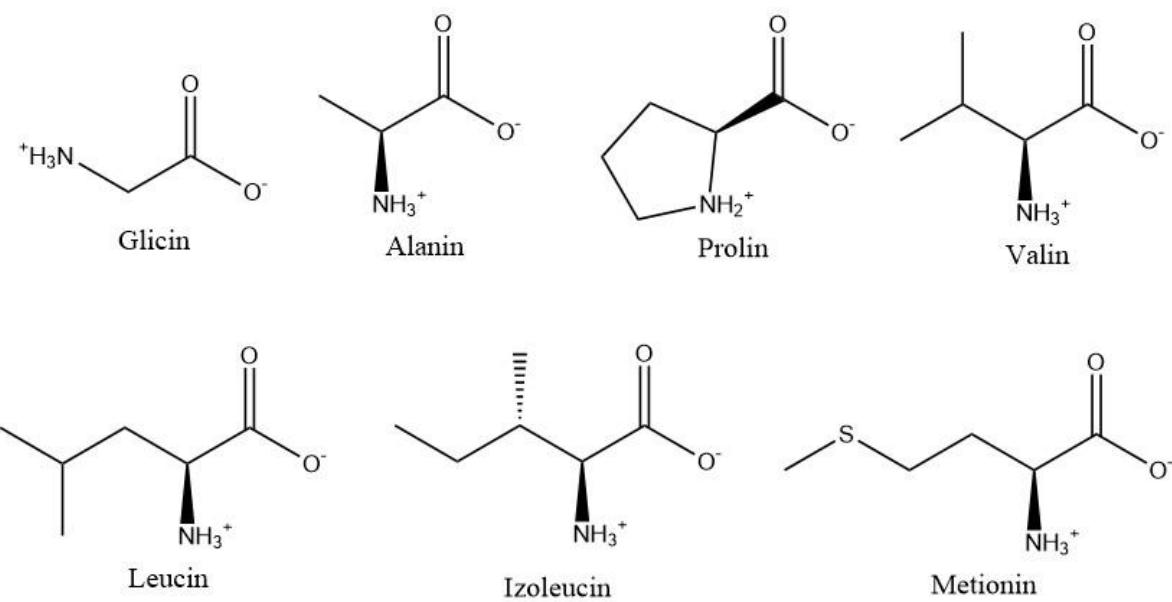
**Slika 4.** Aminokiseline s pozitivno nabijenim bočnim ogrankom



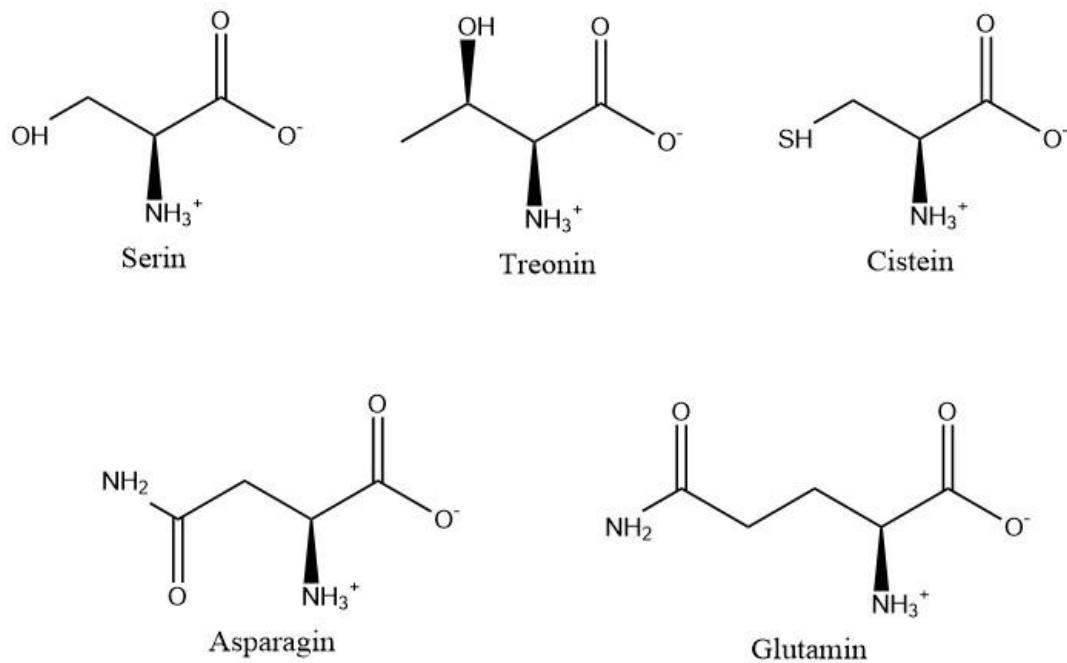
**Slika 5.** Aminokiseline s negativno nabijenim bočnim ogrankom



**Slika 6.** Aminokiseline s aromatskim bočnim ogrankom



**Slika 7.** Aminokiseline s nepolarnim alifatskim bočnim ogrankom i prolin koji u svojoj strukturi sadrži peteročlani prsten

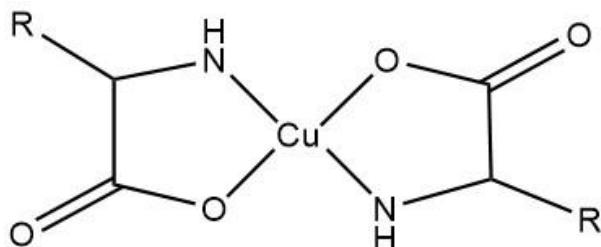


**Slika 8.** Aminokiseline s polarnim nenabijenim bočnim ogrankom

### 2.3. Bis(aminokarboksilatni) kompleksi bakra(II)

Bakar(II) tvori kompleksne spojeve s gotovo svim standardnim aminokiselinama. Do sada nije određena jedino kristalna struktura bakra(II) s L-cisteinom. Najveći broj kristalnih struktura kompleksa bakra(II) s aminokarboksilatima određen je s: glicinom, alaninom, argininom i triptofanom. U ovom radu ograničili smo se na pregled strukturnih karakteristika odabralih koordinacijskih spojeva bakra(II) s bis(aminokarboksilatima), tj. na komplekse u kojima su na bakar(II) vezane barem dvije standardne aminokiseline.

U kristalnim strukturama kompleksa bakra(II) s bis(aminokarboksilatima) koordinacijsko okruženje oko bakrovih(II) iona može biti kvadratno-piramidalno, kvadratno-planarno ili oktaedarsko. Kvadratno-piramidalni koordinacijski spojevi najčešće su *cis*-izomeri pri čemu su oba aminokarboksilata vezana u ekvatorijalnoj ravnini, dok apikalnu poziciju u većini *cis*-izomera zauzima molekula vode ( rijetko kad karboksilatna skupina susjednog kompleksa ili drugi ion). U kompleksima kvadratno-planarne geometrije oba aminokarboksilata vezana su u ekvatorijalnoj ravnini i to pretežno u *trans*- položaju. U kompleksima oktaedarske geometrije u aksijalnim su položajima vezane dvije molekule vode, molekula vode i karboksilatna skupina susjednog kompleksa ili pak dvije karboksilatne skupine susjednih kompleksa.



**Slika 9.** Općeniti prikaz strukture kompleksa bakra(II) s bis(aminokarboksilatima). Slika je napravljena u programu ChemDraw Pro<sup>18</sup>

### 2.3.1. Strukturne karakteristike kompleksa bis(glicinato)bakra(II)

Glicin je najjednostavnija aminokiselina i jedina aminokiselina koja je akiralna (slika 7). Neesencijalna je aminokiselina i nalazimo ju u mesu, ribi, mliječnim proizvodima, te povrću. Glicin se koristi za liječenje raznih bolesti poput shizofrenije, moždanog udara i nekih rijetkih metaboličkih poremećaja. Također, koristi se za zaštitu bubrega od nekih lijekova koji se koriste nakon transplantacije organa, kao i jetre od štetnih učinaka alkohola. Druge uporabe uključuju prevenciju raka i poboljšanje pamćenja.<sup>20</sup>

Poznate su kristalne strukture četiri forme bis(glicinato)bakra(II), i to *cis*- i *trans*- s molekulom vode (koordiniranom, odnosno kristalizacijskom) te bezvodni *cis*- i *trans*-izomeri.

U CSD bazi pohranjene su strukture *cis*-[Cu(Gly)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)] (CSD kod CUGLYM) i *trans*-[Cu(Gly)<sub>2</sub>] (CSD kod AYISAD).

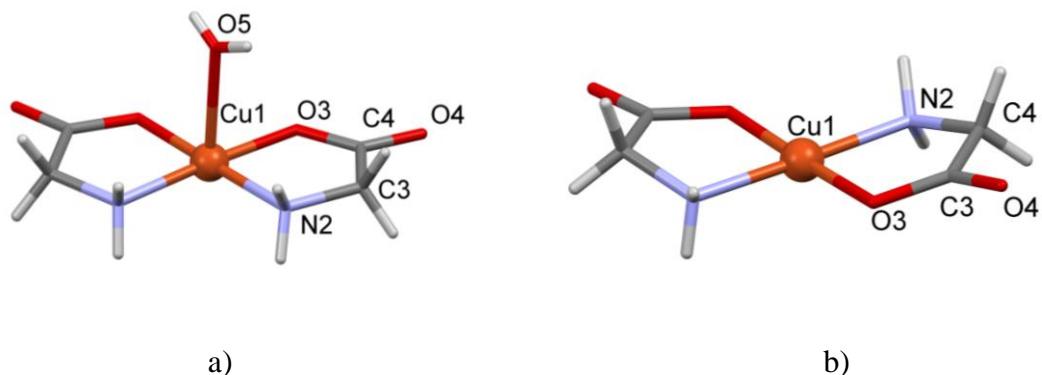
Kristalna struktura *cis*-akvabis(glicinato)bakar(II) određena je davne 1964 godine<sup>23</sup> i nanovo utočnjena 2004 godine.<sup>24</sup> U kristalnoj strukturi *cis*-[Cu(Gly)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)] (slika 10a) koordinacijsko okruženje oko bakrovog(II) atoma je izduženo oktaedarsko pri čemu su oba glicinata vezana kao didentatni ligandi (preko dušikovog atoma iz amino- skupine i kisikovog atoma iz karboksilatne skupine) u ekvatorijalnoj ravnini, dok su u aksijalnim položajima vezane jedna molekula vode na udaljenosti 2,373(4) Å i jedna karboksilatna skupina susjednog kompleksa na udaljenosti od 2,655(3) Å.

Susjedni kompleksi povezani su vodikovim vezama između kisikovog atoma koordinirane molekule vode i nekoordiniranog karboksilatnog kisikovog atoma te dušikovog atoma amino- skupine s koordiniranim i nekoordiniranim karboksilatnim kisikovim atomom (slika 11a). Pažljivim zagrijavanjem *cis*-[Cu(Gly)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)] pri temperaturi nižoj od 140 °C kroz nekoliko sati, dolazi do dehidratacije kompleksa uz nastajanje *cis*-[Cu(Gly)<sub>2</sub>].

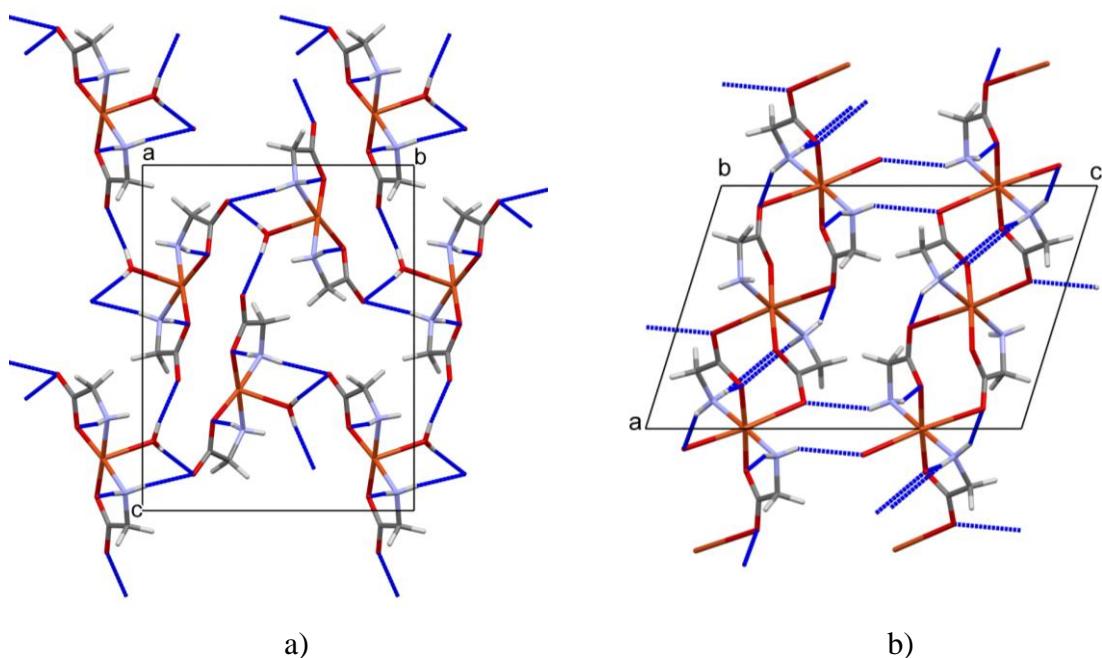
Zagrijavanjem bezvodnog ili hidratiziranog *cis*- izomera pri temperaturi iznad 160 °C dolazi do izomerizacije te se dobiva bezvodni *trans*-[Cu(Gly)<sub>2</sub>] (slika 10b). U *trans*- izomeru bakrov(II) atom je oktaedarski koordiniran pri čemu su u ekvatorijalnoj ravnini koordinirana dva glicinata, a u aksijalnim položajima karboksilatne skupine susjednih kompleksa na udaljenostima od 2,628(2) i 2,837(2) Å.<sup>11</sup>

Susjedni kompleksi povezani su vodikovim vezama između dušikovog atoma amino- skupine te koordiniranog i nekoordiniranog karboksilatnog kisikovog atoma (slika 11b). Spoj

*trans*-[Cu(Gly)<sub>2</sub>]·H<sub>2</sub>O dobiven je izlaganjem *trans*-[Cu(Gly)<sub>2</sub>] vodenoj pari ili zagrijavanjem suspenzije *cis*-[Cu(Gly)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)] na vodenoj kupelji.<sup>25,26</sup>



**Slika 10.** Molekulska struktura a) *cis*-[Cu(Gly)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)], b) *trans*-[Cu(Gly)<sub>2</sub>]. Za prikaz je koristen program Mercury.<sup>27</sup>



**Slika 11.** Kristalno pakiranje u a) *cis*-[Cu(Gly)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)] i b) *trans*-[Cu(Gly)<sub>2</sub>]. Vodikove veze tipa O–H…O i N–H…O prikazane su isprekidanim plavim linijama. Za prikaz je korišten program Mercury.<sup>27</sup>

### 2.3.2 Strukturne karakteristike kompleksa bis(-histidinato)bakra(II)

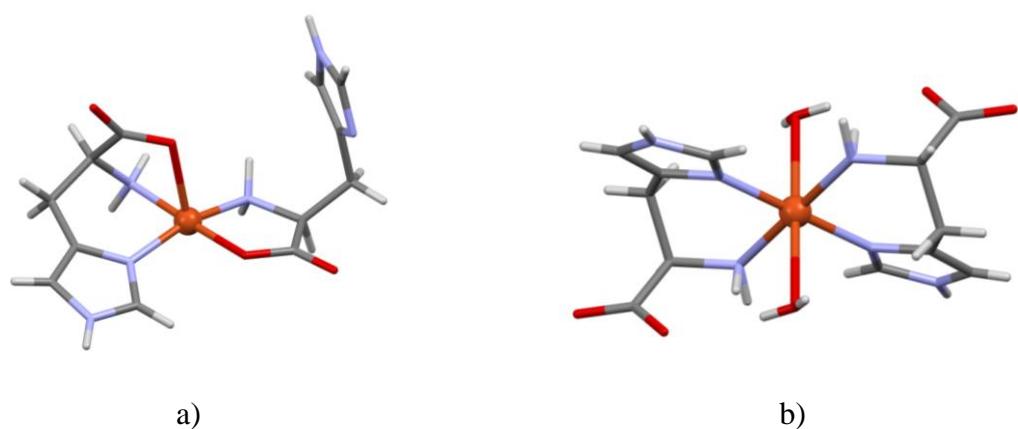
Histidin je esencijalna aminokiselina koja sadrži pozitivno nabijeni bočni ogrank (slika 4). Izolirao ga je njemački liječnik Albrecht Kossel 1896. godine i nalazimo ga u voću poput banana, mesu i mlječnim proizvodima. Nalazi se u skeletnim mišićima, jetri i mozgu te je esencijalna aminokiselina za razvoj dojenčadi i djece.<sup>28</sup>

U kompleksnim spojevima s bakrom histidin može biti didentatni ili tridentatni ligand. Može koordinirati metalni ion preko kisikovih atoma iz karboksilatne skupine, te preko dušikova atoma iz amino- i/ili imidazolne skupine. Kompleks bakra i L-histidina otkriven je 1966. godine u ljudskoj krvi i od tada se ispituje uloga histidina u prijenosu bakra u stanice. Istraživanja su pokazala da je kompleks uključen u prijenos bakra do staničnog transportnog sustava.<sup>28</sup>

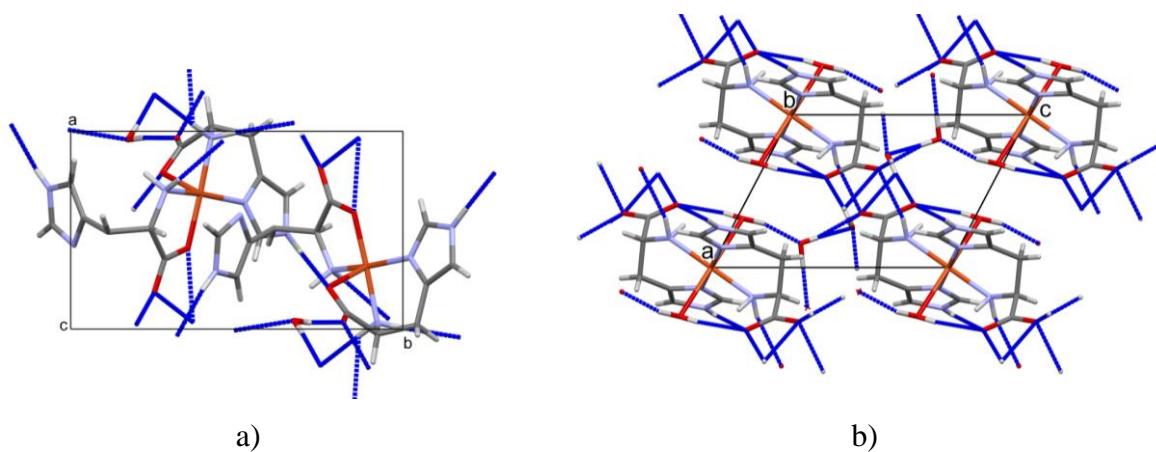
Kristalna struktura  $[\text{Cu}(\text{L-His})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$  (CSD kod EBAJUN, slika 12a) pokazuje da je okruženje bakrovih(II) iona kvadratno-piramidalno. Jedan histidinatni anion je didentatni ligand koordiniran preko dušikovog atoma iz amino- skupine te karboksilatnog kisikovog atoma. Drugi histidinatni anion je tridentatni ligand koordiniran preko kisika iz karboksilata te dušikovih atoma iz amino- i imidazolne skupine.

U kristalnoj strukturi kompleksne vrste povezane su međusobno vodikovim vezama tipa  $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$  dok su s kristalizacijskom molekulom vode povezane  $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$  i  $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$  vodikovim vezama (slika 13a).

Struktura kompleksa  $[\text{Cu}(\text{D-His})(\text{L-His})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (CSD kod HISTCV) određena je davne 1978 godine.<sup>29</sup> Bakrov atom je koordiniran s jednim D- i jednim L-histidinatom u ekvatorijalnoj ravnini preko dušikova atoma iz amino- i imidazolne skupine. Aksijalno su na bakar vezane dvije molekule vode, tako da je bakrov atom oktaedarski koordiniran. (slika 12b). U kristalnoj strukturi kompleksne vrste povezane su međusobno vodikovim vezama tipa  $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$  i  $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$  dok su s kristalizacijskim molekulama vode povezane  $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$  i  $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$  vodikovim vezama (slika 13b).



**Slika 12.** Struktura kompleksa a)  $[\text{Cu}(\text{L-His})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ , b)  $[\text{Cu}(\text{D-His})(\text{L-His})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2 \text{ H}_2\text{O}$  (kristalizacijske molekule vode su izostavljene zbog bolje preglednosti). Za prikaz je korišten program Mercury.<sup>27</sup>



**Slika 13.** Kristalno pakiranje u: a)  $[\text{Cu}(\text{L-His})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ , b)  $[\text{Cu}(\text{D-His})(\text{L-His})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2 \text{ H}_2\text{O}$ . Vodikove veze tipa  $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$  i  $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$  prikazane su isprekidanim plavim linijama. Za prikaz je korišten program Mercury.<sup>27</sup>

### 2.3.3 Strukturne karakteristike kompleksa bis(L-izoleucinato)bakra(II)

Izoleucin je aminokiselina koja ima razgranati i hidrofobni alifatski bočni ogranki (slika 7). Slabo je topljiv u alkoholima, a nešto bolje u vodi. To je esencijalna aminokiselina koju ljudski organizam mora unijeti preko hrane jer se ne može sintetizirati u organizmu. Također, potiče oporavak mišića nakon tjelesne aktivnosti i neophodan je za stvaranje hemoglobina i regulaciju razine šećera u krvi. Najviše ga nalazimo u mesu, ribi, siru, jajima te većini sjemenki i orašastih plodova. Izoleucin je konstitucijski izomer leucina, stoga imaju istu molekulsku formulu  $C_6H_{13}NO_2$ , ali različita svojstva. Izoleucin je uz treonin jedina standardna aminokiselina s dva kiralna centra (slika 7), stoga postoji četiri stereoizomera izoleucina. U živim bićima najprisutniji stereoizomer izoleucina je L-izoleucin, odnosno (2S,3S)-izoleucin.<sup>31,32</sup>

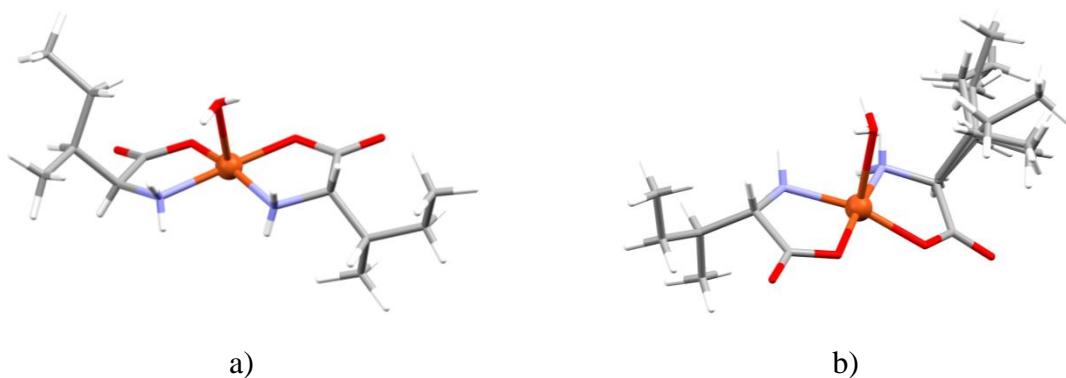
Tek je nekoliko kristalnih struktura kompleksa izoleucina s bakrom(II) određeno rendgenskom difrakcijom na jediničnom kristalu jer nije jednostavno prirediti kristale odgovarajuće kvalitete. Kompleksi akva-bis(L-izoleucinato)bakra(II) poznati su u dva polimorfna oblika, rompskom i monoklinskom, pri čemu oba imaju *cis*- konfiguraciju.<sup>33</sup> U ovim spojevima L-izoleucinat djeluje kao didentatni ligand. Oba izoleucinatna liganda vezana su za bakar(II) atomom dušika iz amino- skupine i jednim atomom kisika iz karboksilatne skupine, dok je molekula vode koordinirana u aksijalnom položaju.

Kristalizacijom iz vodene otopine dobiveni su kristali rompskog polimorfa *cis*-akvabis(L-izoleucinato)bakra(II), čija je kristalna struktura određena 1969. godine.<sup>34</sup> U asimetričnoj jedinici nalazi se jedan kompleks (slika 14a), a kompleksi se međusobno povezuju vodikovim vezama u 2D slojeve. Slojevi su omeđeni hidrofobnim ograncima pa među njima djeluju slabe disperzijske interakcije (slika 15a).

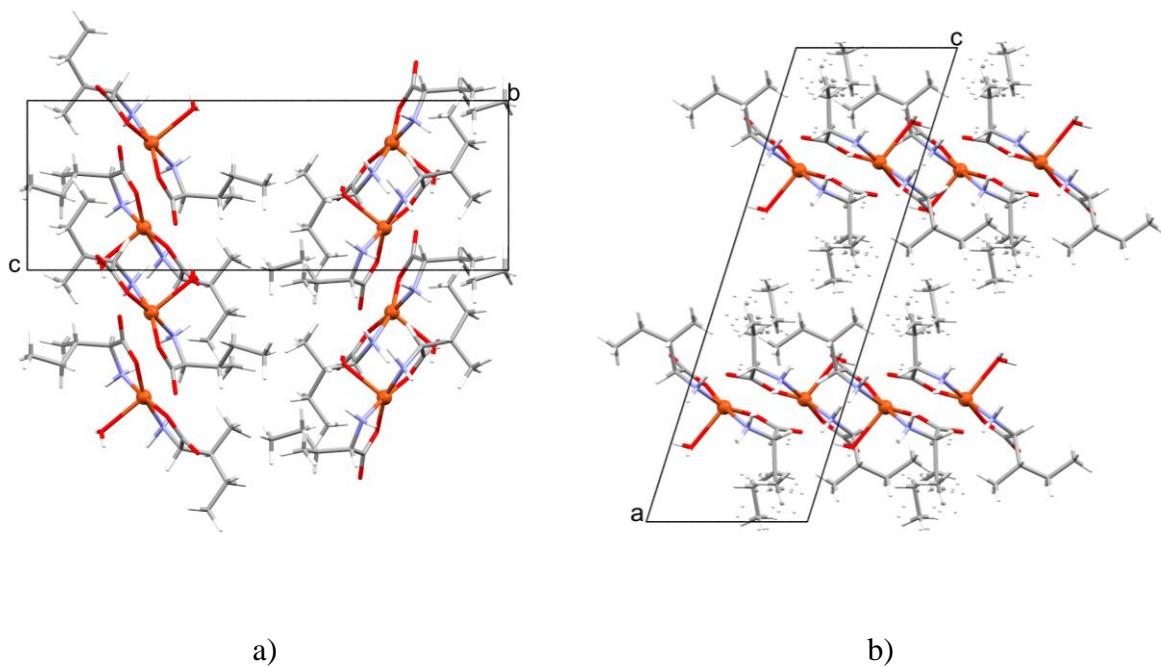
Monoklinski polimorf *cis*-akvabis(L-izoleucinato)bakra(II) dobiven je prekristalizacijom rompskog polimorfa *cis*-akvabis(L-izoleucinato)bakra(II) iz smjese octene kiseline i vode. U kristalnoj strukturi monoklinskog polimorfa u bočnom ogranku jednog L-izoleucinata prisutan je trostruki nered, odnosno sadrži tri konformacije bočnog ogranka nasumično raspoređene u kristalu (slika 14b). Povezivanje kompleksa slično je onome u rompskom polimorfu te također vodikovim vezama tvore 2D slojeve omeđene hidrofobnim ograncima (slika 15b).

Iako su eksperimentalno dobiveni samo *cis*- izomeri bis(L-izoleucinato)bakra(II), proračuni molekulske mehanike u vakuumu i vodenoj otopini predviđaju stabilnost i *trans*-

bis(L-izoleucinato)bakra(II).<sup>33</sup> Istraženi su i kompleksi bakra(II) s D-*allo*-izoleucinom ((2*R*,3*S*)-izoleucin) i smjesom D-*allo*- i L-izoleucina. Priređena su četiri kompleksa, od kojih su tri *cis*-izomeri općenite formule *cis*-[Cu(D-*allo*-Ile)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)], dok je jedan *trans*-izomer formule *trans*-[Cu(D-*allo*-Ile)(L-Ile)] te je trenutno jedini strukturno okarakterizirani *trans*-izomer bis(izoleucinato)bakra(II).<sup>34</sup>



**Slika 14.** Molekulska struktura: a) rompskog polimorfa,<sup>35</sup> b) monoklinskog polimorfa<sup>33</sup> *cis*-akvabis(L-izoleucinato)bakra(II). Na slici b) vidljiv je trostruki nered bočnog ogranka jednog simetrijski neovisnog L-izoleucinata. Za prikaz je korišten program Mercury.<sup>27</sup>



**Slika 15.** Kristalno pakiranje 2D slojeva kompleksa u: a) rompskom polimorfu<sup>35</sup> i b) monoklinskom polimorfu<sup>33</sup> *cis*-akvabis(L-izoleucinato)bakra(II). Za prikaz je korišten program Mercury.<sup>27</sup>

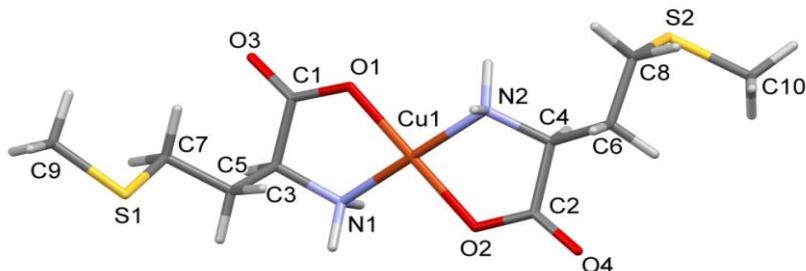
#### 2.3.4 Strukturne karakteristike kompleksa bis(L-metioninato)bakra(II)

Metionin je esencijalna aminokiselina s hidrofobnim i polarnim bočnim ogrankom (slika 7). To je jedina standardna aminokiselina uz cistein koja u svojoj strukturi sadrži atom sumpora. Također, to je jedna od dvije aminokiseline koja je kodirana samo jednim kodonom, tj. start kodonom (AUG) u genetskom kodu. U metabolizmu čovjeka služi kao donor metilne skupine.<sup>36</sup>

Prva kristalna struktura bakrova(II) kompleksa s aminokiselom koja sadrži atom sumpora (metionin) pokazala je da atom sumpora u tom kompleksu nije koordiniran na metalni ion bakra(II).<sup>37</sup> To je ukazalo na mogućnost korištenja takvih kompleksa u rekcijama *trans*-metilacije. Metalni kelati aminokiseline metionina pokazuju antibakterijsko djelovanje i mogu biti uključeni u sintezu cisteina.

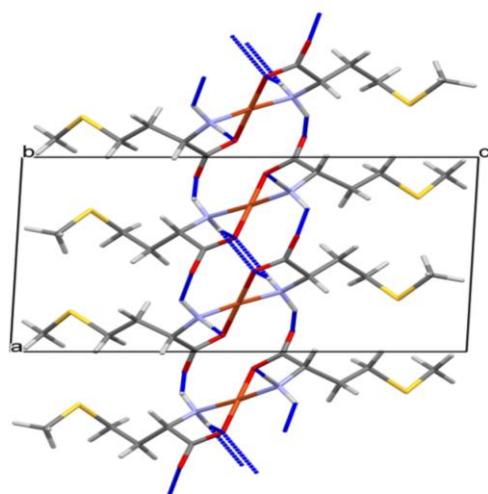
Kristali *trans*-bis(L-metioninato)bakra(II) proučavani su rendgenskom difrakcijom na jediničnom kristalu,<sup>37</sup> a riješena struktura pokazala je da metionin koordinira bakrov(II) ion pomoću jednog atoma kisika iz karboksilatne skupine i pomoću jednog atoma dušika iz amino-skupine (slika 16). Prema tome možemo reći da je metionin didentatni ligand. Bakrov

atom je dodatno aksijalno koordiniran sa dva kisikova atoma iz karboksilata susjednih kompleksa.



**Slika 16.** Molekulska truktura *trans*-[Cu(L-Met)<sub>2</sub>]. Za prikaz je korišten program Mercury.<sup>27</sup>

Lanci molekula *trans*-bis(L-metioninato)bakra(II) međusobno se povezuju N–H···O vodikovim vezama i tvore molekulske slojeve (slika 17). Slojevi molekula naslaguju se jedni na druge i povezuju slabim van der Waalsovim interakcijama.<sup>39</sup>



**Slika 17.** Kristalno pakiranje u *trans*-bis(L-metioninato)bakru(II). Za prikaz je korišten program Mercury.<sup>27</sup>

Budući da u ovom kompleksu atom sumpora ne koordinira bakrov atom, skupina –  $\text{SCH}_3$  dostupna je za daljnje reakcije, tj. za reakcije *trans*-metilacije. Prema tome, reakcije *trans*-metilacije koje uključuju aminokiselinu metionin sposobne su koristiti bakrov kelat kao međuproduct. To su reakcije kod kojih se metilna skupina prenosi s jednog spoja na drugi, a primjer reakcije *trans*-metilacije je nastanak metionina iz homocisteina.<sup>38</sup>

### § 3. LITERATURNI IZVORI

1. R. A. Festa i D. J. Thiele, *Curr. Biol.* **21** (2011) R877–R883.
2. J.-B. Boussingault, *Ann. Chim. Phys.* **3** (1841) 257–270.
3. C. R. Groom, I. J. Bruno, M. P. Lightfoot i S. C. Ward, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci. Cryst. Eng. Mater.* **72** (2016) 171–179.
4. R. D. Gillard, R. Mason, N. C. Payne i G. B. Robertson, *J. Chem. Soc. A* (1969) 1864–1871.
5. S. M. Moussa, R. R. Fenton, B. J. Kennedy i R. O. Piltz, *Inorganica Chim. Acta* **288** (1999) 29–34.
6. R. Hu, Q. Yu, F. Liang, L. Ma, X. Chen, M. Zhang, H. Liang i K. Yu, *J. Coord. Chem.* **61** (2008) 1265–1271.
7. D. van der Helm i M. B. Hossain, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.* **25** (1969) 457–463.
8. O. Versiane, J. Felcman, J. L. de Miranda, R. A. Howie i J. M. S. Skakle, *Acta Crystallogr. Sect. E: Struct. Reports Online* **61** (2005) m2517–m2519.
9. H. Hemissi, M. Nasri, S. Abid, S. S. Al-Deyab, E. Dhahri, E. K. Hlil i M. Rzaigui, *J. Solid State Chem.* **196** (2012) 489–497.
10. B. M. Casari, A. H. Mahmoudkhani i V. Langer, *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Reports Online* **60** (2004) m1949–m1951.
11. F. Gschwind i M. Jansen, *Acta Crystallogr.* **E67** m1218–m1219.
12. X. Le, S. Liao, X. Liu i X. Feng, *J. Coord. Chem.* **59** (2006) 985–995.
13. S. R. Liao, X. Y. Le i X. L. Feng, *J. Coord. Chem.* **61** (2008) 847–856.
14. R. D. Gillard i S. H. Laurie, *J. Chem. Soc. D Chem. Commun.* (1969) 489–490.
15. D. Vušak, *Strukturne transformacije u kompleksima kobalta, nikla i bakra s odabranim α-aminokiselinama i njihovim derivatima*, Doktorski rad, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2020.
16. <https://en.wikipedia.org/wiki/Copper> (datum pristupa 24. rujna 2021.)
17. <https://www.healthline.com/health/wilsons-disease> (datum pristupa 24. rujna 2021.)
18. ChemDraw Professional, Version 15.0.0.106, PerkinElmer Informatics
19. [https://www.periodni.com/gallery/peptidna\\_veza.png](https://www.periodni.com/gallery/peptidna_veza.png) (datum pristupa 24. rujna 2021.)

20. [http://www.dlchem.com/Biochemical\\_Chemical/482.html?gclid=CjwKCAjwy7CKBhBMEiwA0Eb7ar1Hf9sVN-iOJkOC0mXpP9o190mjNLzsx3SBE2up-QQ6XEpl2wspdRoCcU8QAvD\\_BwE](http://www.dlchem.com/Biochemical_Chemical/482.html?gclid=CjwKCAjwy7CKBhBMEiwA0Eb7ar1Hf9sVN-iOJkOC0mXpP9o190mjNLzsx3SBE2up-QQ6XEpl2wspdRoCcU8QAvD_BwE)  
(datum pristupa 23. rujna 2021.)
21. <http://1chemistry.blogspot.com/2013/02/preparation-of-cis-bisglycinatocopperii.html>  
(datum pristupa 3.lipnja 2020.)
22. <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/quimica-en/glycinate-complex>(datum pristupa 3.lipnja 2020.)
23. C. Freeman i M. R. Snow, *Acta Cryst.* **17** (1964) 1463–1470.
24. B. M. Casari, A. H. Mahmoudkhani i V. Langer, *Acta Cryst.* **E60** (2004) m1949–m1951.
25. A. K. Saxena, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* **28(10)** (1998) 1653–1663.
26. F. Gschwind i M. Jansen, *Acta Cryst.* **E67** (2011) m1218–m1219.
27. *Mercury* 4.2.0. Copyright CCDC
28. M. Drulak, A. Stanković, M. Medvidović-Kosanović, *Kem. Ind.* **67** [13] [2018] P65–P71.
29. N. Camerman, J. K. Fawcett, T. P. A. Kruck, B. Sarkar i A. Camerman, *Journal of the American Chemical Society* (1978) 2690–2693.
30. P. Deschamps, P. P. Kulkarni i B. Sarkar, *Inorg. Chem.* **43** (2004) 3338–3340.
31. <https://en.wikipedia.org/wiki/Isoleucine> (datum pristupa 24. rujna 2021.)
32. <https://www.worldofmolecules.com/life/isoleucine.htm> (datum pristupa 4. kolovoza 2021.)
33. M. Marković, D. Milić, J. Sabolović, *Cryst. Growth Des.* **12** (2012) 4116–4129.
34. J. Pejić, D. Vušak, G. Szalontai, B. Prugovečki, D. Mrvoš-Srmek, D. Matković-Čalogović i J. Sabolović, *Cryst. Growth Des.* **18** (2018) 5138–5154.
35. C. M. Weeks, A. Cooper i D. A. Norton, *Acta Crystallogr.* **B25** (1969) 443–450.
36. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Methionine> (datum pristupa 24. rujna 2021.)
37. M. V. Veidis, G.J.Palenik, *J.Chem.Soc.D: Chem. Comm.* (1969) 1277.
38. <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/transmethylation> (datum pristupa 24. rujna 2021.)
39. I. Mikulić, *Metioninski i cisteinski kompleksi bakra(II)*, Diplomski rad, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2016.