

Molekulsko samoudruživanje i prijepis strukture supramolekulskih gelova u polimere aminokiselinskih amidnih derivata fumarne kiseline

Gregorić, Tomislav

Doctoral thesis / Disertacija

2022

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:217:713626>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-20**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu

PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Tomislav Gregorić

**MOLEKULSKO SAMOUDRUŽIVANJE I PRIJEPIS
STRUKTURE SUPRAMOLEKULSKIH GELOVA U
POLIMERE AMINOKISELINSKIH AMIDNIH DERIVATA
FUMARNE KISELINE**

DOKTORSKI RAD

Mentor: dr. sc. Leo Frkanec

Zagreb, 2022



University of Zagreb

FACULTY OF SCIENCE

Tomislav Gregorić

**MOLECULAR SELF-ASSEMBLING AND
TRANSCRIPTION OF SUPRAMOLECULAR GEL
STRUCTURE INTO POLYMERS OF FUMARIC ACID
AMINO ACID DERIVATIVES**

DOCTORAL THESIS

Supervisor: dr. sc. Leo Frkanec

Zagreb, 2022

Ova disertacija je izrađena u Laboratoriju za supramolekulsku kemiju, u Zavodu za organsku kemiju i biokemiju, na Institutu Ruđer Bošković u Zagrebu, pod vodstvom prof. dr. sc. Lea Frkanca. U sklopu poslijediplomskog studija Kemije smjer Organska kemija, Prirodoslovnog-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Doktorsku disertaciju financirala je Hrvatska zaklada za znanost u sklopu projekata: „Supramolekulska sinteza samo-organizirajućih funkcionalnih nanomaterijala i kompleksnih kemijskih sustava“ (IP-2013-11-7387) i Sinteza supramolekulskih samo-udruženih nanostruktura za izgradnju naprednih funkcionalnih materijala (IP-2018-01-6910)

Ponajviše se zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Leu Frkancu na pruženoj prilici za izradu doktorske disertacije te na svim savjetima, sugestijama te prenesenom znanju i iskustvu.

Hvala i suradnicima iz Laboratorija za supramolekulsku kemiju, posebice dr. sc. Janji Makarević što me uvela u svijet supramolekulskih gelova i dr. sc. Tomislavu Portadi na pomoći u imenovanju sintetiziranih spojeva.

Zahvala i svim kolegama iz Instituta Ruđer Bošković koji su na bilo koji način pomogli prilikom izrade doktorskog rada.

A najviše hvala mojoj supruzi Jurji i obitelji na nesebičnoj podršci i ljubavi tijekom života.

Sadržaj

SAŽETAK.....	XI
ABSTRACT	XIII
§ 1. UVOD.....	1
§ 2. LITERATURNI PREGLED.....	3
2.1. Supramolekulska kemija	3
2.2. Molekulsko samoudruživanje	5
2.3. Supramolekulski gelovi.....	10
2.4. Polimerizacija supramolekulskih gelova.....	22
2.5. Polimerizacija inicirana gama i UV zračenjem	28
§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO	33
3.1. Uvod	33
3.2. Priprema spojeva bis-aminokiselinskih derivata fumarne kiseline.....	35
3.3. Priprema spojeva mono-aminokiselinskih derivata fumarne kiseline	45
§ 4. REZULTATI I RASPRAVA	55
4.1. Priprema bis-aminokiselinskih derivata fumarne kiseline.....	55
4.2. Priprema mono-aminokiselinskih derivata fumarne kiseline	58
4.3. Gelirajuća svojstva sintetiziranih spojeva	60
4.4. Određivanje struktura molekulskog samoudruživanja u gelovima	67
4.5. Morfologija supramolekulskih gelova TEM i AFM mikrografijom	98
4.6. Polimerizacija supramolekulskih gelova.....	107
4.7. Svojstva dobivenih polimera	134
§ 5. ZAKLJUČAK	139
§ 6. POPIS OZNAKÂ, KRATICÂ I SIMBOLÂ.....	141
§ 7. DODATAK.....	143
§ 8. ŽIVOTOPIS	147
§ 9. LITERATURNI IZVORI.....	149



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Kemijski odsjek

Doktorska disertacija

SAŽETAK

Molekulsko samoudruživanje i prijepis strukture supramolekulskih gelova u polimere aminokiselinskih amidnih derivata fumarne kiseline

Tomislav Gregorić
Institut Ruđer Bošković, Bijenička cesta 54, 10000 Zagreb

Pripremljeni su novi bis-aminokiselinski (Valin i Leucin) i monoaminokiselinski (Valin i Leucin) derivati fumaramida koji u svojoj strukturi na kiselinskom kraju sadrže vinilnu skupinu u obliku vinilnog estera. Novo sintetizirani derivati dobri su supramolekulski gelatori organskih otapala kao što su toluen, acetonitril, *o*-, *m*- i *p*-ksileni i smjese voda/DMF i voda/DMSO. Molekule gelatora se samoudružuju nekovalentnim interakcijama, ponajviše vodikovim vezama između amidne skupine (CONH) i karboksilatne skupine (COO), tvoreći vlakna i gelsku mrežu. Iz studije morfologije vidljivo je da gelovi sadržavaju nitastu strukturu nanometarskih dimenzija isprepletenu u trodimenzionalnu mrežu. Pripremljeni derivati u svojoj strukturi sadrže reaktivne alilne skupine pogodne za provođenje reakcije polimerizacije inicirane pomoću gama ili ultraljubičastog zračenja u supramolekulskim agregatima odabranih gelova. Utvrđeno je da se reakcije polimerizacije događaju samo u gelskoj mreži te ovise o strukturi agregata odnosno blizini i orijentaciji dvostrukih veza u gelskoj mreži. Polimeri nastaju prilikom izlaganja gelova gama i ultraljubičastom zračenju u toluenu i acetonitrilu te u smjesi otapala (voda/DMF) s prijepisom strukture niti supramolekulskih gelova u polimere. Polimeri koji nastaju u otopini su amorfne prirode i ne pokazuju nitastu strukturu kao u slučaju polimerizacije u gelu. Za istraživanje i karakterizaciju supramolekulskih gelova primijenjeno je više instrumentalnih metoda, koje uključuju temperaturnu NMR i FTIR spektroskopiju, a za istraživanje morfologije gelova i polimera korištena je TEM, SEM i AFM mikroskopija.

(165 stranica, 112 slika, 6 shema, 14 tablica, 112 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj kemijskoj knjižnici, Horvatovac 102a, Zagreb i Nacionalnoj i sveučilišnoj knjižnici, Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb.

Ključne riječi: supramolekulski gelovi/gama zračenje/polimerizacija/prijepis strukture/ UV zračenje

Mentor: dr. sc. Leo Frkanec, znanstveni savjetnik

Rad prihvaćen: 12.01.2022

Ocjenitelji:

1. prof. dr. sc. Ines Primožič
2. dr. sc. Davor Margetić, znanstveni savjetnik u trajnom zvanju
3. dr. sc. Nikola Basarić, znanstveni savjetnik



University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Chemistry

Doctoral Thesis

ABSTRACT

MOLECULAR SELF-ASSEMBLING AND TRANSCRIPTION OF SUPRAMOLECULAR GEL STRUCTURE INTO POLYMERS OF FUMARIC ACID AMINO ACID AMIDE DERIVATIVES

Tomislav Gregorić
Ruđer Bošković Institut, Bijenička cesta 54, 10000 Zagreb.

Novel bis-amino acids (Valine and Leucine) and mono-amino acids (Valine and Leucine) fumaramide derivatives have been prepared which contain a vinyl group in the form of a vinyl ester in their structure at the acid end. The newly synthesized derivatives are good supramolecular gelators of organic solvents such as toluene, acetonitrile, *o*, *m*, *p*-xylene and mixtures of water / DMF and water / DMSO. The gelator molecules self-assemble by non-covalent interactions, mainly by hydrogen bonds between the amide group (CONH) and the carboxyl group (COO), thus forming a gel network. Morphology studies show that the gels contain a filamentous structure of nanometer dimensions exhaustive in a three-dimensional network. The prepared derivatives in their structure contain reactive alkyl groups suitable for carrying out the polymerization reaction initiated by gamma or ultraviolet radiation in the supramolecular aggregates of selected gels. It was found that polymerization reactions occur only in the gel network and depend on the structure of the aggregate, ie the proximity and orientation of double bonds in the gel network. Polymers were formed by exposure to gamma and ultraviolet radiation in toluene, acetonitrile and water / DMF gels with transcripts of gel structure into polymers. The polymers formed in the solution do not show the structure of polymer as in the case of gel polymerization. Several instrumental methods have been applied to investigate and characterize supramolecular gels, which include temperature NMR and FTIR spectroscopy, and TEM, SEM, and AFM microscopy have been used to investigate the morphology of gels and polymers.

(165 pages, 112 figures, 6 scheme, 14 tables, 111 references, original in croatian)

Thesis deposited in Central Chemical Library, Horvatovac 102A, Zagreb, Croatia and National and University Library, Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb, Croatia.

Keywords: supramolecular gels / gamma radiation / polymerization / structure transcription / UV radiation

Supervisor: dr.sc Leo Frkanec

Thesis accepted: 12.01.2022.

Reviewers:

Prof. Dr. Ines Primožić
Dr. Davor Margetić, Senior Research Associate
Dr. Nikola Basarić, Senior Research Associate

§ 1. UVOD

Istraživanje novih materijala zahtijeva nove ideje i pristupe za razvoj modernih tehnologija uslijed velike potrebe za naprednijim materijalima¹. Multidisciplinarni pristup dovodi do otkrića koja imaju potencijal stvarati nove tehnologije, tako i u kemiji, čiji je doprinos fundamentalan u stvaranju novih materijala. Područje ovog rada je supramolekulska kemija, dio kemije koje se posebno bavi nekovalentnim interakcijama² između molekula, iona, atoma i drugih komponenti u promatranom sustavu. Vrlo važnu primjenu supramolekulska kemija pronašla je u sintezi novih materijala jer dobrim upravljanjem nekovalentnim interakcijama, moguće je na molekularnoj razini kontrolirati strukturu i time predvidjeti svojstva novih materijala. Supramolekulski materijal koji će biti detaljnije obrađen u ovom istraživanju su supramolekulski gelovi. Gel je materijal³ koji se sastoji od krute faze (organska molekula) i tekuće faze (otapalo), s time da se kruta faza međusobno povezuje nekovalentnim interakcijama dok je tekuća faza imobilizirana zbog stvaranja gelske mreže od strane krute faze. Supramolekulski gel je mekani materijal (eng. soft material) vrlo termolabilnih svojstava, ali i reverzibilan materijal, jer povećanje temperature (ili neka druga fizikalna promjena) djeluje destruktivno na nekovalentnim veze između komponenti u sustavu. Hlađenjem se opet uspostavljaju nekovalentnim veze između molekula u promatranom sustavu. Time se donekle ograničava primjena gelova kao novih materijala, ali gelovi su pronašli svoju primjenu u raznim uvjetima gdje nije potrebna temperaturno stabilan materijal kao na primjer medij za rast stanica, optičke i senzorne primjerne, prijenos lijekova i mnogi drugi primjeri. Za poboljšanje temperaturnih i mehaničkih svojstva gelova potrebno je raditi postmodifikacijske reakcije⁴ na supramolekulskim gelovima. Jedna od postmodifikacijskih reakcija je unakrsna polimerizacija gelske mreže, to jest kovalentnog povezivanja krute faze gela. Gelovi nakon toga prelaze u polimere uz prijepis strukture s poboljšanim mehaničkim i temperaturnim svojstvima te nekim novim svojstvima koje supramolekulski gelovi nemaju. Postmodifikacijske reakcije, odnosno polimerizaciju, može se potaknuti kemijski putem, ultraljubičastim ili gama-zračenjem. Pri tome je potrebno krutu fazu tako dizajnirati da se omogući polimerizacija, a to znači uvesti funkcijske skupine koje polimeriziraju (kao na primjer dvostruke veze), a te iste skupine moraju biti dovoljno blizu i pravilne orijentacije za polimerizacijske reakcije, što je ekvivalent reakcijama u kristalu (eng. *Solid state reactions*). Sukladno tome, male promjene u strukturi

molekula ili u strukturi agregata dolazi do povoljnijeg ili nepovoljnijeg slaganja male organske molekule u gelu utječući na ishod polimerizacije. Ako se polimerizacija događa u gelskoj mreži, a ne u tekućoj fazi gela, tada dolazi do prijepisa strukture gelske mreže u polimernu mrežu. To se događa zbog polimerizacije u krutom stanju jer se reakcija događa u samoudruženoj gelskoj mreži gdje se molekule nekovalentnim interakcijama povezuju na definirani način, a time posljedično se prepisuje položaj molekula u gelskoj mreži u položaj molekula u novonastaloj polimernoj mreži.

Sukladno tome, glavni ciljevi ovog rada su dizajnirati i sintetizirati nove supramolekulske sustave i agregate kao nove funkcionalne materijale i razviti nove materijale s poboljšanim fizikalno-kemijskim svojstvima. Navedeni sustavi mogli bi se primijeniti u medicini i biotehnologiji za prijenos i kontrolirano otpuštanje lijekova ili u staničnom inženjerstvu za rast i diferencijaciju stanica. Za tu svrhu su dizajnirani i sintetizirali novi supramolekulski gelatori temeljeni na bis-aminokiselinskim i mono-aminokiselinskim derivatima fumaramida s potencijalom polimerizacije odnosno unakrsnog povezivanja vinilnih funkcionalnih skupina unutar gelske mreže.

Hipoteza navedenih istraživanja je da će se polimerizacija zbivati u gelskoj mreži, uslijed povoljne blizine i pogodne orijentacije, te će se pobuđene molekule gelatora kovalentno povezati i omogućiti zadržavanje supramolekulske organizacije i prijepis u polimer te na taj način stabilizirati gelsku mrežu. Poput topokemijskih reakcija⁵, nastajanje polimera ovisit će o morfologiji supramolekulske mreže, a kao pokretač polimerizacije koristit će se ultraljubičasto zračenje i gama-zračenje. Navedeni supramolekulski sustavi karakterizirat će se spektroskopskim metodama (poput spektroskopije NMR i FTIR) ili rendgenskom difrakcijom praha, a morfologija gelske mreže odredit će se mikroskopskim metodama TEM i SEM te drugima.

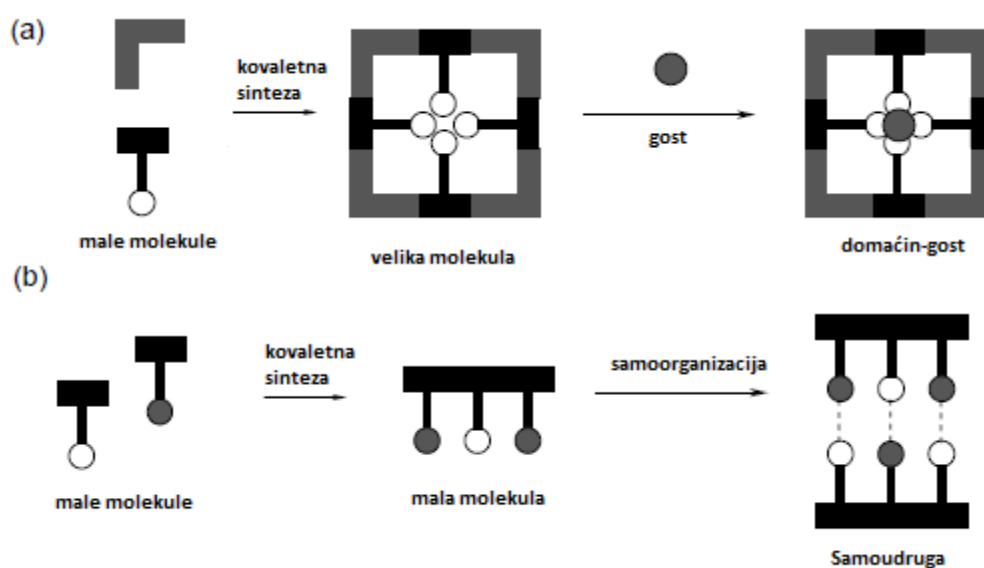
§ 2. LITERATURNI PREGLED

2.1. Supramolekulska kemija

Znanstvena disciplina u području kemije koja je u posljednje vrijeme zauzela veliku pozornost znanstvenika je supramolekulska kemija, koja se bavi multikomponentnim sustavima atoma, molekula, iona koji se međusobno povezuju nekovalentnim interakcijama poput vodikove veze, van der Waalsove sile, hidrofobne interakcije, π - π interakcije i druge⁶. U supramolekularnoj kemiji ključ povezivanja komponenata sustava su nekovalentne interakcije između molekula, atoma ili iona unutar sustava dok same tvari u sustavu mogu biti raznih struktura, oblika te na različite načine povezane. Samim time može se zaključiti postojanje velike mogućnosti kombiniranja i povezivanja molekula s ciljanim svojstvima koji proizlaze iz svojstava pojedinih komponenti u tom sustavu, a također i novim aditivnim svojstvima koji su rezultat svojstva cjelokupnog sustava. Interakcije koje će se ostvarivati ponajviše ovise o dizajnu pojedinih komponenti u sustavu, to jest, ako je jedna molekula bogata funkcijskim skupinama koje su donor vodikove veze, a druga sadržava funkcijske skupine koje su akseptori vodikove veze, tada je velika vjerojatnost da će se te dvije molekule unutar sustava međusobno povezivati. Tako pomnim odabiranjem funkcijskih skupina možemo predvidjeti interakcije i načine povezivanja molekula unutar ispitivanog sustava. Moguće ostvarive interakcije ovise i o otapalu, agregacijskom stanju sustava, ionskoj jakosti i mnogim drugim čimbenicima što daje široku paletu mogućnosti i kombinacija.

Kako su nekovalentne interakcije (veze) puno slabije od kovalentnih veza između atoma i molekula, samim time osjetljivije su na fizikalne promjene, za razliku od kovalentnih veza gdje je potrebna veća energija za cijepanje kovalentne veze između atoma. Fizikalne promjene za rastavljanje nekovalentnih interakcija mogu biti: promjena temperature, pH, male promjene strukture uz pomoć reakcija oksidacije ili redukcije i pomoću nekih vanjskih podražaja. Primjenom fizikalnih promjena u sustavu dolazi do razaranja veznih interakcija, a primjenom tih istih promjena u suprotnom smjeru (grijanje-hlađenje) postoji mogućnost reverzibilnosti sustava i ponovnog ostvarivanja istih nekovalentnih interakcija⁷.

Područje supramolekulske kemije moguće je podijeliti u dva područja istraživanja (Slika 1): domaćin-gost (*eng. host-guest*) i molekulsko samoudruživanje (*eng. self-assembly*)⁸. Za oba područja istraživanja za njihove principe i zakonitosti inspiraciju možemo naći u prirodi, ponajviše u živim organizmima, biološko-kemijskim procesima u sustavima unutar stanica, a savršeni primjer su enzimi koji kao prirodni katalizatori djeluju u živim organizmima. Enzimi djeluju poput supramolekulskih domaćina i gosta (ključ i brava), tvorbom kompleksa, a sama enzimska/proteinska struktura je primjer samoudruživosti.



Slika 1. Podjela supramolekulske kemije, a) domaćin-gost, b) samoudruživanje¹⁰

Intenzivnije istraživanje supramolekulske kemije počinje s Pedersenovom⁹ sintezom krunastih etera krajem 1960. godine. U početku, istraživanja supramolekulske kemije su bila poglavito u dijelu istraživanja domaćin-gost jer krunasti eteri u svojoj strukturi sadržavaju šupljinu u kojoj se može smjestiti mala molekula ili ion ostvarujući nekovalentne interakcije c kisikovim atomima krunastog etera. Otkriveno je da je taj princip sličan vezanju metalnih iona u šupljinu prirodnih ionofora zaduženih za transport u staničnim membranama, ili vezivanju supstrata na aktivno mjesto enzima. U kasnijim istraživanjima sintetizirani su mnogi drugi derivati krunastih etera te su pripremljeni kriptandi, sferandi, rotaksani, kaliksareni i ciklodekstrini. Njihovo je zajedničko svojstvo da imaju mogućnost vezivanja raznih neutralnih molekula ili iona u svojoj strukturi¹⁰. Istraživanja ovog područja teže sve većoj specifičnosti prema molekuli koju se želi smjestiti u veznom mjestu. Svaka od spomenutih molekula ima specifična svojstva, kriptandi i sferandi su derivati krunastih etera, ali strukturalna razlika je da

je krunasti eter dvodimenzijska kavezasta molekula, kriptand je trodimenzijska dok je sferand kavezasta molekula i sadrži kiralnu informaciju. Povećanjem prostornih dimenzija dobiva se na krutosti ili zakočenosti molekule, a time i boljoj specifičnosti za određenu malu molekulu. Vještijim korištenjem znanja iz supramolekulske kemije i poznavanjem sustava moguće je u šupljinama navedenih molekula, koja se također nazivaju i vezna mjesta, zarobiti specifično samo jednu vrstu molekule.

Ovaj rad se temelji na samoudruživanju malih molekula gdje se molekule između sebe prepoznaju i samoudružuju zbog svoje kompatibilnosti za ostvarivanje povoljnih nekovalentnih interakcija. Pravi primjer iz prirode je molekula DNA gdje se dvolančana dvostruka uzvojnica DNA povezuje uz pomoć vodikovih veza između komplementarnih nukleinskih baza tvoreći tako temelj života na Zemlji¹¹. Danas je supramolekulska kemija našla primjenu¹² u mnogim područjima kao što je sinteza¹³, biomaterijali¹⁴, dostava lijekova¹⁵, elektronički uređaji¹⁶ i u mnogim drugima.

2.2. Molekulsko samoudruživanje

Već u prethodnom poglavlju podijelili samo supramolekulsku kemiju na dva područja istraživanja domaćin–gost i molekulsko samoudruživanje. U ovom će se dijelu literaturnog pregleda pobliže pojasniti proces samoudruživanja jer je to temelj znanstvenog istraživanja problematike ove doktorske disertacije. Definicija¹⁷ molekulskog samoudruživanja glasi da su to sustavi koji spontanom i reverzibilnim asocijacijama (udruživanjima) molekula ili iona tvore velike ili više kompleksne supramolekulske sustave, sadržavajući informaciju od samih molekula u sustavu. Ovdje se radi o molekulama koje mogu prepoznati drugu molekulu, najčešće spomenutim nekovalentnim interakcijama, tvoreći jednu novu „nadmolekulu“ ili „zajednicu“ s novim karakteristikama.

Molekule se između sebe samoudružuju nekovalentnim interakcijama koje su energijski slabe, ali ako se generiraju u dovoljnom velikom broju, zbog velikog broja asociiranih molekula u sustavu, tada postaju važan čimbenik u dinamici, čvrstoći i ravnoteži sustava. Koristeći principe samoudruživanja u sintetskoj organskoj kemiji, mogu se izgraditi strukture od pojedinačnih malih građevnih blokova koji su komplementarne tvoreći tako veće strukture (Lego-kockice), a ta metoda sinteze poznata je pod nazivom pristup odozdo prema gore¹⁸ (eng. *bottom up approach*). Poznavanjem i korištenjem procesa samoudruživanja moguće je stvarati i upravljati strukturama na razini molekula (nanometarska skala) koje će se međusobno povezati

na definirani način¹⁹. Viša razina samoudruživanja su supramolekulske asocijacije koje se sastoje od interakcija između pojedinačnih agregata tvoreći kolektivno ponašanje sustava.

Samoudruživanje se može podijeliti u nekoliko kategorija²⁰:

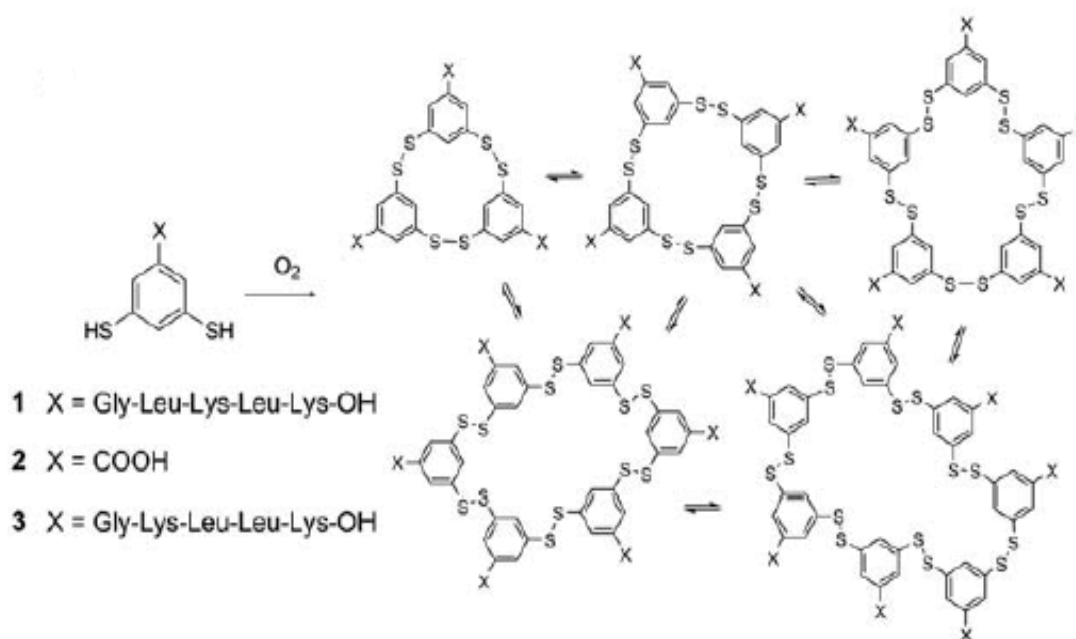
- reverzibilno samoudruživanje (*eng. strict self-assembly*)
 - samoudruživanje koje nastaje spontanim procesima u danim uvjetima temperature, pH, koncentracije..., procesi u ovoj samoudruzi su reverzibilni.
- irreverzibilno samoudruživanje (*eng. irreversible self-assembly*)
 - samoudruživanje koje se irreverzibilno povezuje s kovalentnim interakcijama.
- predmodifikacijsko samoudruživanje (*eng. precursor modification followed by self-assembly*)
 - samoudruživanje u kojoj komponente ne sudjeluju u samoudruzi dok se kemijski ne modificiraju.
- postmodifikacijsko samoudruživanje (*eng. self-assembly with postmodification*)
 - reverzibilno samoudruživanje koja se postmodificira kovalentnim vezama i time se zaključava struktura.
- potaknuto samoudruživanje (*eng. assisted self-assembly*)
 - upotreba katalizatora za ostvarivanje samoudruživanja
- usmjereno samoudruživanje (*eng. directed self-assembly*)
 - za samoudruživanje potrebna je *templatna* struktura po kojoj će se molekule samoudružiti
- kombinirano samoudruživanje (*eng. self-assembly with intermittent processing*)
 - kombinacija prethodnih klasa

Svojstva samoudruživih sustava su:

- dinamičnost i mogućnost raznih kombinacija s različitim gradivnim jedinicama
- uređenost strukture
- dobar odgovor na vanjske utjecaje
- jednostavna sinteza
- mogućnost samoispravka (*eng. self-healing*)
- mogućnost samoreplikacije (*eng. self-replication*)

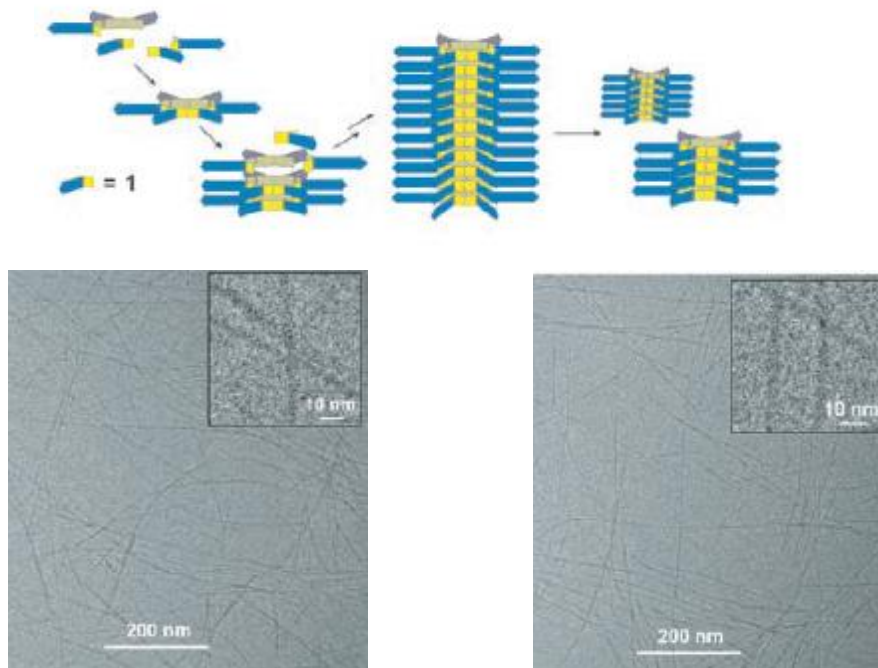
2.2.1. Laboratorijski primjer molekuskog samoudruživanja

Samoudruživanje je vrlo zanimljivo područje istraživanja sa širokim spektrom mogućnosti i kombinacija. Teško je spomenuti sve moguće dosege ovog područja. Znanstveni rad²¹ Otta Sijbrena sa suradnicima govori o samoreplicirajućim agregatima koji tvore dinamično-ravnotežni sustav koji može pobliže razjasniti početak stvaranja života na zemlji i važnih molekula kao oligopeptida, proteina te nukleinskih kiselina^{22,23,24,25,26}. Sustav koji je priređen prikazan je na Slici 2, a sastoji se od male molekule ditiolfenila koji još u položaju 1 ima pentapeptidni.



Slika 2. Dinamički sustav priređen reakcijom stvaranjem disulfidnih veza u prisustvu zraka²¹. Ako se početni sustav (Slika 2.) s malom molekulom izloži prisustvu zraka i miješanju, početna molekula podliježe procesu oksidacije stvarajući disulfidne veze između početnih molekula tako stvarajući cikličke molekule različitih veličina prstena i broja gradivnih blokova u cikličkoj strukturi. Pri tome sustav je u mogućnosti proizvesti samo cikličke molekule s 3–7 gradivnih jedinica koje se nalaze u dinamičkoj ravnoteži i organizirati ih u gelska vlakna određene duljine (Slika 3.). Ključ stvaranja ovih cikličkih struktura je u supramolekularnoj kemiji odnosno u nekovalentnim interakcijama i katalitičkim procesima. Gradivna jedinica sustava gelskih vlakana je prstenasta molekula koja je sastavljena od početnih molekula u kojoj se nalaze funkcijske skupine koje mogu između cikličkih molekula ostvarivati nekovalentne interakcije. Te funkcijske skupine u početnoj molekuli, a posljedično i u cikličkoj molekuli, nakon stvaranja

disulfidnih veza su peptidna skupina koja stvara vodikove veze, aromatski prsten koji ostvaruje π - π interakcije te tiolna skupina kao most između početnih molekula u prstenu. Ovaj sustav tvori vlakna sastavljena od cikličkih molekula raznih veličina, a prolongacija cikličkih struktura u vlakna je omogućena zbog interakcija prethodno nabrojanih funkcijskih skupina. Najznačajnije su interakcije između aromatskih prstena koji kad se cikličke molekule slažu jedna na drugu povezuju se π - π interakcijama²⁷. Vodikove veze također sudjeluju u samoudruživanju jer je peptidni lanac (plava boja, Slika 3.) izabran s takvim slijedom aminokiselina (Gly-Leu-Lys-Leu-Lys-OH) da se može povezivati s drugima peptidnim lancem nalik na β -naboranu ploču u proteinima²⁸ te povezivati u vlakna. Naime, stvaranjem jedne cikličke strukture potiče se stvaranje druge te se stvaraju samoreplicirajući sustavi, i na taj se način prolongira nastajanje vlakana, uslijed interakcija između molekula unutar vlakana.



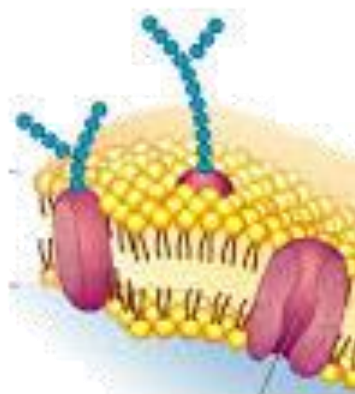
Slika 3. Stvaranje gelskih vlakana i TEM mikrografija gelskih vlakana²¹

Veličina prstena je u dinamičnoj ravnoteži i ovisi o primijenjenim uvjetima jer na početku miješanja ili reakcije najviše nastaju prstenovi s dvije i tri početne molekule dok nakon dvadeset dana miješanja dolazi do uspostavljanja ravnoteže sustava gdje su najviše zastupljeni makrociklički prsteni sa šest i sedam gradivnih jedinica početne molekule. Makrociklički prsteni sa samo šest gradivnih jedinica nastanu kada je brzina miješanja 500 okretaja u minuti dok sa samo sedam gradivnih jedinica nastane kad je brzina miješanja 1200 okretaja u minuti,

što pokazuje različit odaziv sustava na brzinu miješanja²¹. Još jedan važan pojam koji se može objasniti kroz ovaj rad je templat²⁹, to jest ako se prilikom miješanja doda neka količina već prije sintetiziranog makrocikličkog prstena, s na primjer šest gradivnih blokova, ravnoteža će se pomaknuti prema stvaranju toga makrocikličkog prstena zbog toga što je sustav samoreplicirajući i samoudružujući. Na ovom jednom primjeru možemo uočiti veliku dinamiku sustava, kompleksnost organizacije, te brzi odaziv sustava na djelovanje raznih vanjskih podražaja. Autori ovog rada povlače paralelu s postankom života na Zemlji gdje je također bio uvjet da su molekule poput aminokiselina, nukleinskih baza i više strukture kao oligopeptidi, proteini, nukleinske kiseline trebale biti samoreplicirajuće i samoorganizirajuće da bi prevladale u kompleksnom sustavu nastanka života.

2.2.2. Prirodni primjer molekulskog samoudruživanja

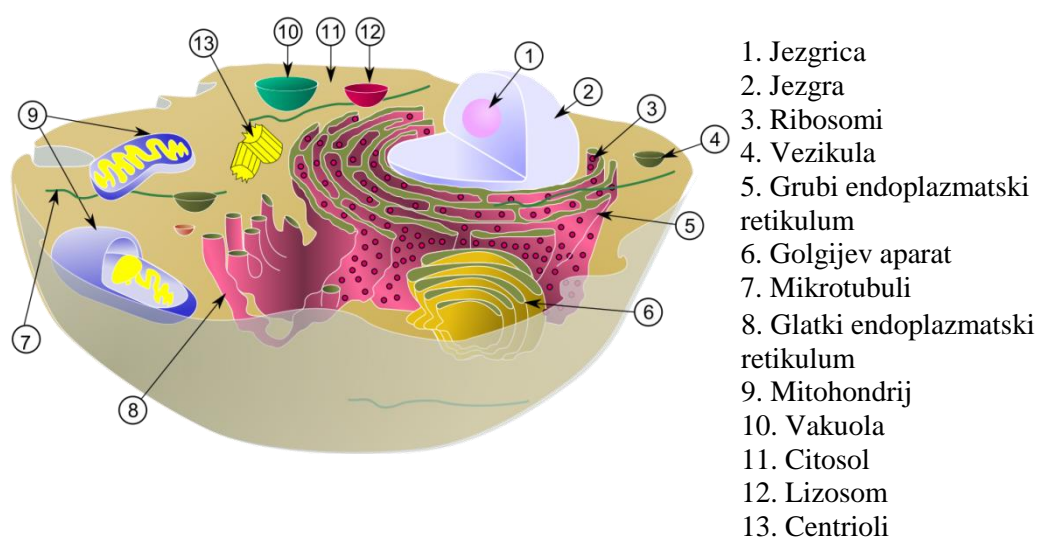
Živa stanica je jedna od osnovnih gradivnih jedinica života, a sastoji se od više manjih agregata³⁰ koje su u mogućnosti funkcionirati i pružiti mnoge procese važne za održavanje života³¹. Membrana stanice ima zadaću štititi stanicu, pružati propusnost za izmjenu tvari, međusobno povezivanje s drugim stanicama te je³² i jedna je od prvih primjera samoudruživanja u postanku života.



Slika 4. Shematski prikaz stanične membrane.

Stanična membrana je agregat fosfolipidnog dvosloja (Slika 4) u kojoj su hidrofobni ugljikovodični repovi fosfolipida okrenuti jedan prema drugom dok je fosfatni hidrofilni dio okrenut prema vodenoj otopini s obje strane membrane. Time je stanična membrana samoudružena barijera na temelju hidrofobnih i hidrofilnih interakcija između fosfolipida i stanične tekućine, a zbog ugrađenih membranskih proteina, oligosaharida i mnogi drugih

spojeva, stanična membrana postaje izrazito selektivno propusna. Unutar stanične membrane se nalaze još preciznije i definiranije nakupine (Slika 5) kao ribosomi, mitohondriji, kromosomi, DNA, a svi oni se nalaze u staničnoj matrici koja se u najvećem dijelu sastoji od vode i tvari kao što su peptidi, polisaharidi te proteini tako tvoreći određenu viskoznost koja je vrlo važna za prijenos tvari. Bitno je naglasiti da se ekstracelularna stanična tekućina u kojoj se nalaze međusobno organizirane stanice sastoji od polisaharida, kolagena, elastina i drugih tvari koje u vodenim sustavima tvore supramolekulske gelove. Zbog tih molekula ekstracelularna tekućinu čini stanični gelski matriks³³. Stanice se zapravo nalaze u gelu određene viskoznosti. Znajući taj podatak, upotreba sintetskih supramolekulskih gelova kao staničnog medija ima široku primjenu u biomedicini za uzgoj stanica, diferencijaciju stanica i druge primjene. Priroda je puna primjera supramolekulskih agregata, samoorganizacija i vječna je inspiracija za znanstvenike koji se bave tim područjem³⁴.



Slika 5. Agregati unutar eukariotske stanice.

2.3. Supramolekulski gelovi

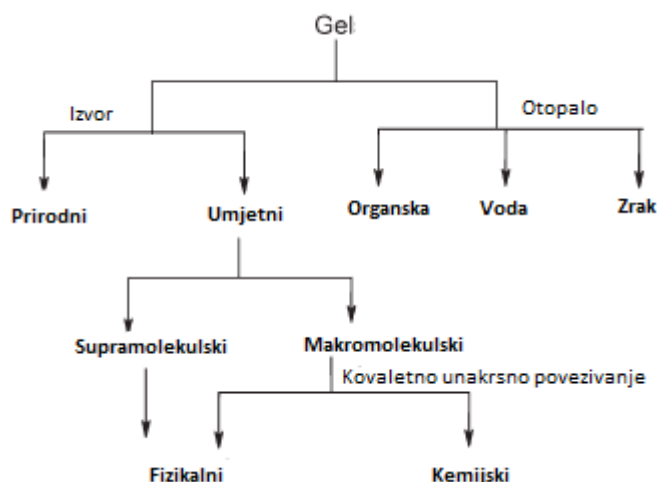
Dobar primjer samoudruženih sustava su supramolekulski gelovi jer molekule svojim međusobnim povezivanjem tvore trodimenzijsku mrežu³⁵ imobilizirajući otapalo u kojem se nalaze. Naravno, kako je u cijeloj supramolekulskoj kemiji naglasak na nekovalentnim interakcijama međusobno povezanih molekula, dodatni parametri za stvaranja gela odnosno procese geliranja u sustavu su otapalo, koncentracije molekula, struktura molekula i mnogi drugi.

Gel^{36,37} je koloidno stanje tvari, a sastoji se od krute faze (molekula gelatora) dimenzije širine niti od nanometarskih do mikrometarskih (trodimenzijska mreža molekule gelatora) i tekuće faze (otapalo) u kojoj se nalazi dio otopljenih molekula krute faze. Gel je zapravo prijelazno stanje između krute i tekuće faze pa zbog toga sustav ima dinamičko ponašanje između gela i otopine, a koje je moguće modulirati fizikalnim ili kemijskim promjenama kao na primjer promjenom temperature, pH, ultraljubičastim zračenjem, strukturnim promjenama itd³⁸. Osnovi uvjet da neka molekula stvara supramolekulski gel je da ta molekula bude tek djelomično topljiva u nekom otapalu te da ima potencijal (funkcijske skupine) za ostvarivanje nekovalentnih interakcija.

Supramolekulski gelovi moraju imati ova osnovna svojstva³⁹:

- jedna ili više komponentni u otapalu manjih masenih koncentracija (reda veličine 2 %) koje mogu imobilizirati veliki volumen otapala naspram količine tvari koja uzrokuje geliranje,
- kontinuirana struktura makroskopskih dimenzija,
- reološko ponašanje kao krute tvari.

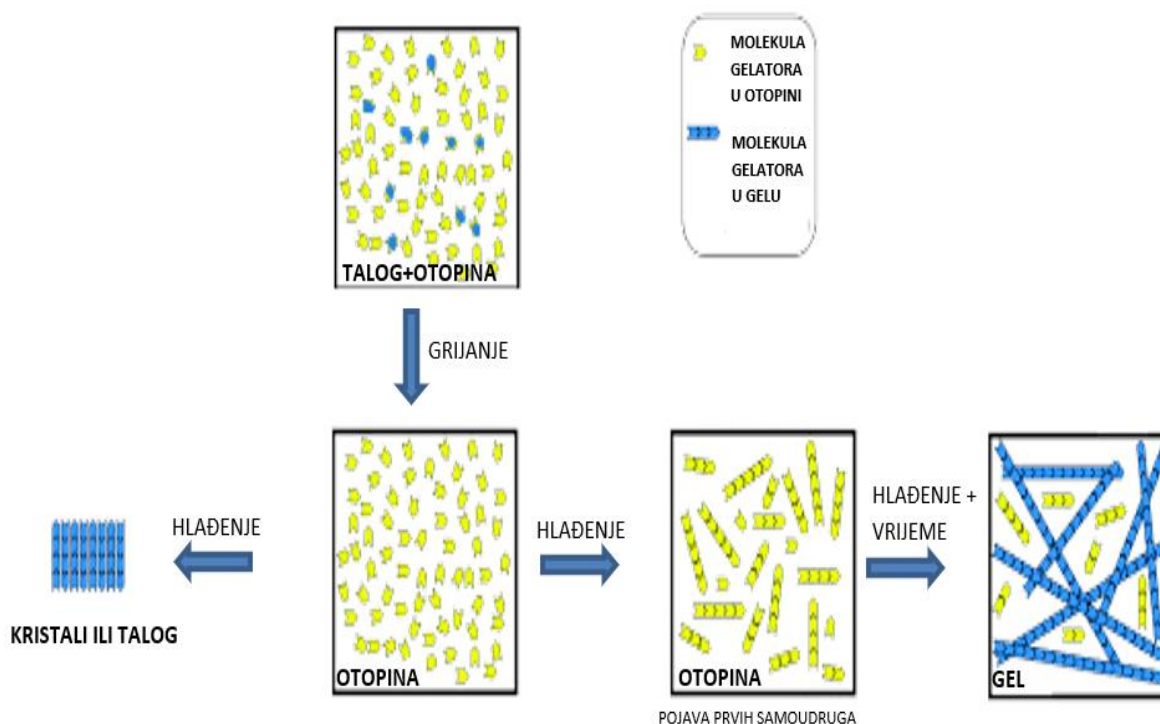
Osnovna podjela (Slika 6.) supramolekulskih gelova je na fizikalne i kemijske gelove. Fizikalni gelovi su termoreverzibilni, i temelje se na nekovalentnim interakcijama, dok kemijski gelovi nastaju kovalentnim povezivanjem molekula tvoreći s otapalom termoreverzibilnu mrežu koja može još navući na sebe određenu količinu otapala procesom bubrenja. Podjela prema otapalu razlikuje organogelatore (gelatore koji geliraju organska otapala), hidrogelatore (geliraju vodu) i aerogelove (plinovi kao tekuća faza). Prema molekuli koja uzrokuje geliranje razlikujemo organske molekule male molekulske mase, velike organske molekule, polimerne molekule, metalogelove (molekule poslagane kao u metalu)³⁵.



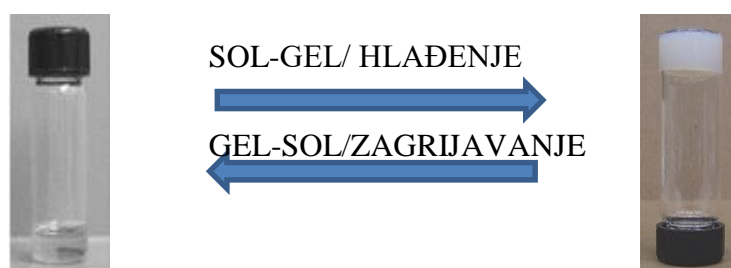
Slika 6. Podjela gelova prema izvoru i prema otapalu.

Unutar ovoga doktorskog rada bit će prikazano područje koje se bavi fizikalnim (termoreverzibilnim) supramolekulskim organogelatorima u kojima je uzrok geliranja organska molekula male molekulske mase u organskim otapalima, ali i kemijskim gelovima koji nastaju nakon provedene reakcije polimerizacije. Osnovni preduvjeti da neka molekula male molekulske mase bude gelator je da postoje funkcijske skupine koje ostvaruju nekovalentne interakcije te da je molekula tek djelomično topljiva (tj. slabo topljiva) u otapalu. Naime, kako je već ranije rečeno, organske molekule male molekulske mase dizajnirane su s funkcijskim skupinama u svojoj strukturi koje mogu ostvariti međusobno nekovalentne interakcije kao naprimjer vodikove veze ($C=O \cdots HN$)⁴⁰, hidrofobne interakcije (alkilni lanci)⁴¹, π - π interakcije (aromatske skupine)⁴² ili utjecaj kiralnosti⁴³. Zagrijavanjem suspenzije (Slika 7.), koja nastaje zbog djelomične topljivosti u izabranom otapalu, dolazi do potpunog otapanja molekula gelatora i homogeniziranja, a zatim prilikom hlađenja (može se reći početak taloženja) molekule iz otopine se međusobno prepoznaju odnosno povezuju s nekovalentnim interakcijama. U tom procesu dolazi do njihovog samoudruživanja i povezivanja u trodimenzijsku mrežu te nastaju gelska vlakna i imobilizira se otapalo u kojem se molekule nalaze. Dokaz metastabilnosti gela, odnosno činjenice da postoji više lokalnih energijskih minimuma je da prilikom hlađenja vruće otopine mogu nastaju kristali ili talog ako nisu zadovoljeni uvjeti za stvaranje gela (koncentracija, aditivi, nečistoće), a ako jesu, dolazi do procesa stvaranja gela jer se pri određenim uvjetima potiče anizotropan rast jednodimenzijske niti (zakočena kristalizacija u dva smjera) tvoreći gelsku mrežu. Treba također reći da u otapalu, kada se formira gel, ostane dio otopljenih molekula gelatora u otopini. Prethodno spomenuti

gelski agregati su metastabilni i nisu termodinamički produkti nego kinetički ovisni⁴⁴. Prva potvrda da je nastao gel je gravitacijski test gdje okretanjem epruvete ili bočice sadržaj pod utjecajem gravitacije ne pada prema dolje te možemo s velikom sigurnošću reći da je nastao gel (Slika 8.).



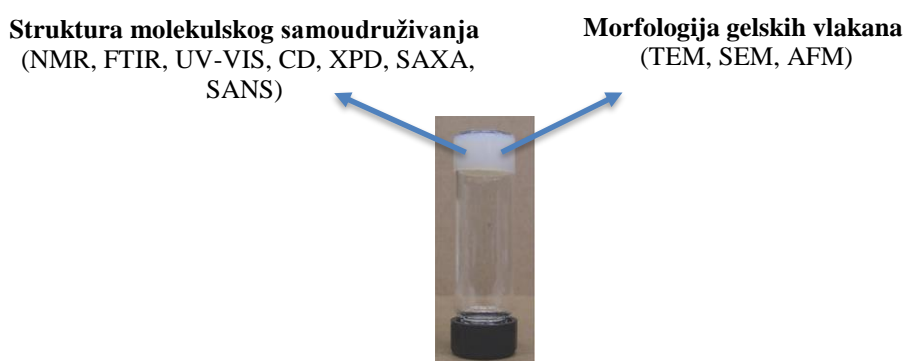
Slika 7. Prikaz nastajanje supramolekulskog gela⁴⁵



Slika 8. Prikaz reverzibilnog prijelaza sol-gel

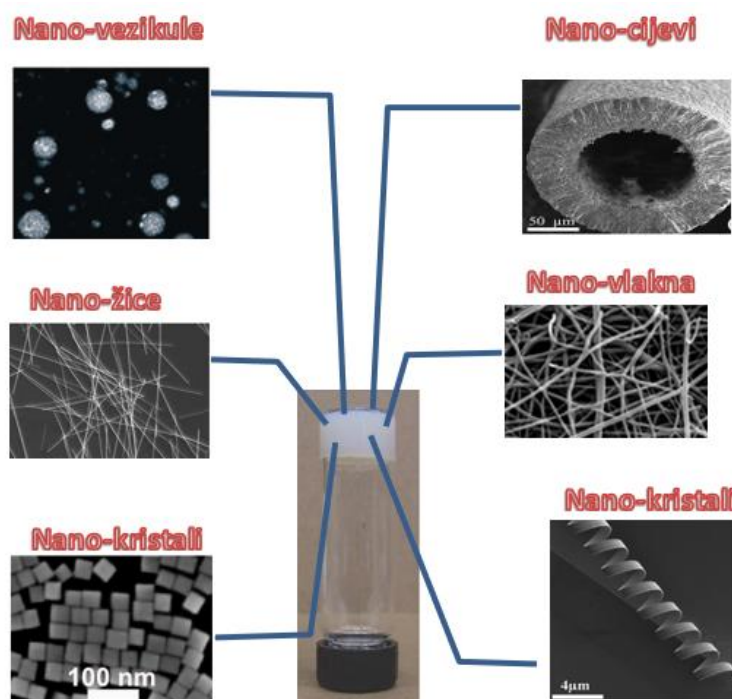
Tijekom intenzivnijih istraživanja supramolekulskih gelova razvijene su mnoge metode potvrđivanja te istraživanja struktura agregata i svojstava supramolekulskih gelova⁴⁶ (Slika 9.). Od najjednostavnijih spektroskopskih metoda treba spomenuti temperaturnu nuklearnu magnetsku rezonanciju (NMR)⁴⁷ i infracrvenu spektroskopiju (FTIR)⁴⁸ koje mogu dati detaljnije informacije o samoudruzi unutra gelske strukture proučavajući interakcije između

funkcijskih skupina koje sudjeluju u nekovalentnim interakcijama. To je moguće jer prilikom zagrijavanjem gela dolazi do pucanja nekovalentnih interakcija, posebno vodikovih veza, koje se mogu uočiti spomenutim metodama. Koristeći spektroskopske metode tipa UV-VIS spektroskopije^{49,50} ako molekula gelatora sadrži kromoforne funkcijske skupine, moguće je istraživati promjene UV-VIS spektara zbog procesa geliranja te istražiti primjenu supramolekulskih gelova u senzorskoj tehnologiji. Za gelatorske molekule koje sadržavaju kiralne centre i kromoforne skupine može se koristiti metoda zakretanja linearnog polariziranog svjetla odnosno upotrebnom spektroskopije cirkularnog dikroizma (CD) može se tada uočiti kiralnost ili heličnost gelskih vlakana⁵¹. Metode za detaljnije proučavanje samoudruženosti molekula u gelu su difrakcijske metode kao difrakcija rendgenskog zračenja na monokristalu⁵², difrakcija rendgenskog zračenje praha ili osušenog gela (kserogel)⁵², raspršenja X-zraka pod malim kutom (SAXS)⁵³, raspršenje neutrona (SANS)⁵⁴. Ove metode daju podatke na atomskoj ili molekulskoj razini o samoudruzi. Izgled, veličina i struktura gelskih niti (morfologija gela) može se odrediti mikroskopskim tehnikama kao što su transmisijska elektronska mikroskopija (TEM)⁵⁵, pretražena elektronska mikroskopija (SEM)⁵⁶ i mikroskopija atomskih sila (AFM)⁵⁷. Supramolekulski gelovi su takozvani meki materijali (*eng. soft materials*) te možemo na njima istraživati reološka svojstva⁵⁸, dok proučavajući deformacije materijala i toka tvari primjenom naprezanja možemo saznati o razlici u čvrstoći materijala raznih gelskih mreža i promjeni u čvrstoći materijala naknadnim umrežavanjem gelskih vlakana što se može postići kovalentnim povezivanjem samoudruženih molekula u mreži.



Slika 9. Instrumentne metode za proučavanje agregiranja supramolekulskih gelova

Vrlo je zanimljivo da gelska mreža može imati različite strukture osim spomenutih vlakana, tako mogu se pripremiti nano-žice, nano-cijevi, nano-trake, nano-vezukule i mnoge druge⁵⁹.



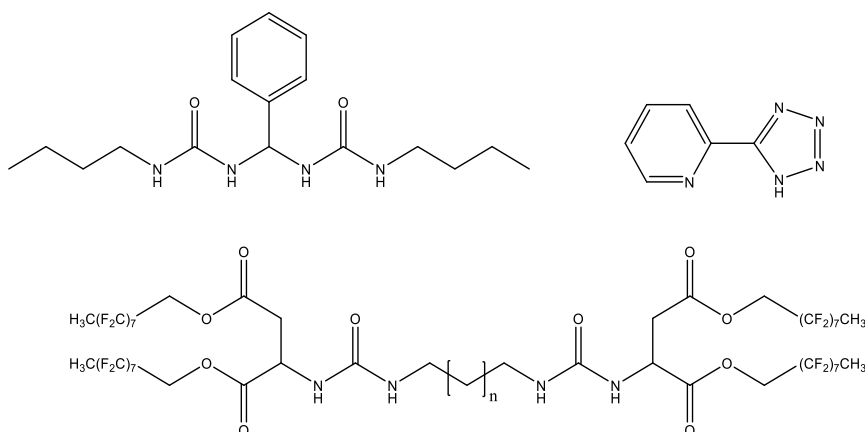
Slika 10. Razne nanostrukture nastale samoudruživanjem.

Na Slici 10. u gelskim mrežama nastaju vrlo zanimljive nano-strukture, a još zanimljivija je i njihova primjena u katalizi⁶⁰, medicini⁶¹, kozmetičkoj industriji⁶², novih mekih materijala⁶³, prijenosu i kontroliranom otpuštanju lijekova⁶⁴, optičkoj⁶⁵ i senzornoj⁶⁶ industriji. Procesi geliranja i samoudruživanja vrlo su složeni i ovise o mnogo čimbenika (temperatura, prisutnost aditiva, koncentracija, izbor otapala ili smjese otapala...), a sve se temelji na dobrom dizajnu molekule za koju želimo da se samoudruži s drugom molekulom, bilo identičnom ili nekom strukturno drugačijom. Molekule bogate funkcijskim skupinama koje mogu ostvarivati nekovalentne interakcije imaju veću mogućnost prepoznati kompatibilne funkcijske skupine druge molekule. Mogu se također pripremiti i dvokomponentni gelovi ili višekomponentni gelovi⁶⁷ gdje su strukturno različite molekule kompatibilno nekovalentnim vezama povezane između sebe. Treba uzeti u obzir da male promjene u strukturi, konformaciji ili konfiguraciji često imaju znatan utjecaj na svojstva geliranja i na vjerojatnost geliranja otapala. Nakon više od tri desetljeća intenzivnih istraživanja fenomena geliranja i sinteze mnogih molekula gelatora ostvaren je napredak u predviđanju i razumijevanju molekulskih struktura koje imaju potencijal za geliranje.

Funkcijske skupine uzrokuju geliranje (ostvaruju nekovalentne interakcije) su:

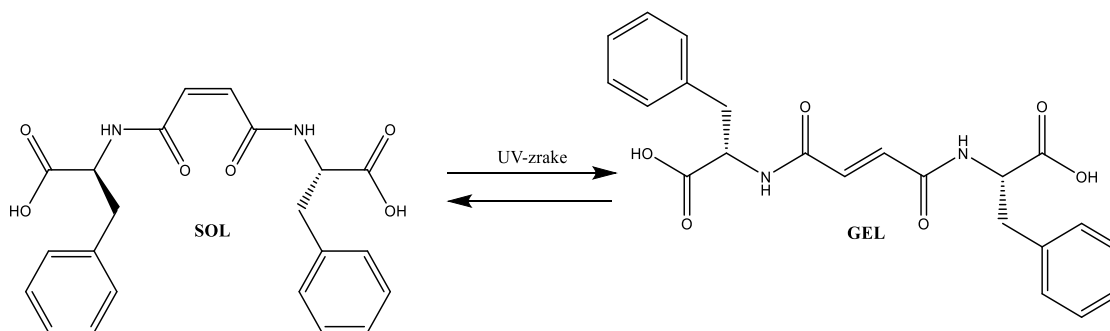
- amidi, aminokiseline, hidroksilne skupine
- aromatske skupine
- dugi alifatski lanci
- ugljikohidrati

Procese geliranja, osim funkcijskim skupinama, moguće je potaknuti i dodatkom aditiva koji su u interakciji s funkcijskim skupinama gdje djeluju kao most između dvije molekule pa ih na taj način približavaju jedne drugima, tako tvoreći gelsku mrežu. Ioni, kao na primjer ion kalcija, $(Ca^{2+})^{68}$ može kao most povezivati dvije molekule ugljikohidrata.

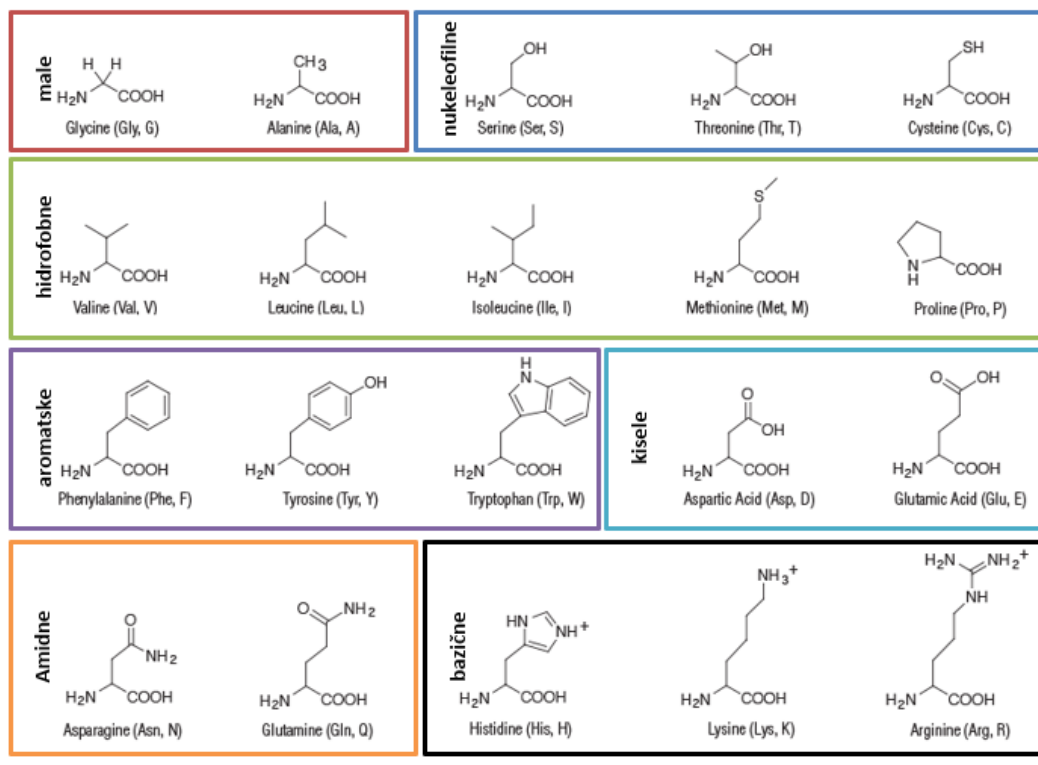


Slika 11. Primjeri molekula gelatora.

Na Slici 11. prikazane su neke organske molekule koji su gelatori raznih organskih otapala s funkcijskim skupinama koje omogućuju geliranje. Na Shemi 1. je prikazana reakcija izomerizacije dvostruke veze kojom je moguće potvrditi hipotezu da male promjene u konformaciji mijenjaju svojstvo geliranja.

Shema 1. Reakcije *cis-trans* izomerizacije.

Poznato je da derivat maleinske kiseline ne tvori gelsku mrežu u otapalu, dok nakon djelovanja ultraljubičastih zraka „*in situ*“ s bromom (Br_2) kao katalizatorom dolazi do promjene konfiguracije (*cis-trans*) u fumarni derivat koji može stvarati supramolekulsku gelsku mrežu pri određenim koncentracijama⁶⁹. Znakovito je spomenuti da je taj sustav otkriven u Laboratoriju za supramolekulsku kemiju na Institutu Ruđer Bošković gdje se vremenom formirala ekspertna grupa u području supramolekulske kemije specifično za supramolekulske gelove temeljene na aminokiselinskim oksalamidnim i fumaramidim derivatima. U jednostavnim molekulama gelatora često se nalaze aminokiseline kao dipeptidi, tripeptidi ili oligopeptidi koje sudjeluju u stvaranju gelskih mreža jer aminokiseline sadrže karboksilnu skupinu (COO) i amidnu skupinu (CONH), funkcijske skupine koje su donori vodikove veze i akceptori vodikove veze.



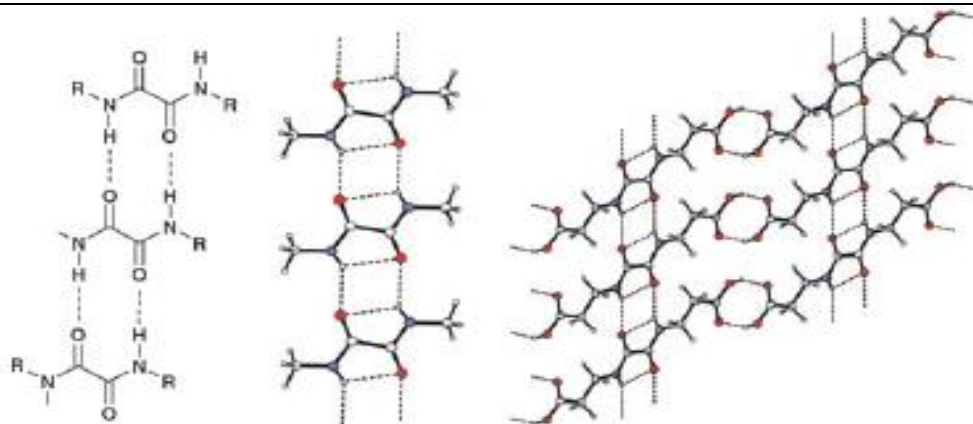
Slika 12. Prirodne L-aminokiseline grupirane prema svojstvima bočnih lanaca.

Razlog upotrebe aminokiselina kao građevnih jedinica u gelatorima leži u povoljnim fizikalno-kemijskim svojstvima aminokiselina. U prirodi nalazimo dvadeset aminokiselina koje su osnovne gradivne jedinice proteina, a protein je najbolji primjer samoudruživanja aminokiselina u kompleksnu strukturu. Dijelovi proteina kao beta naborana ploča ili alfa-zavojnica primjeri su kako se uz pomoć nekovalentnih interakcija ostvaruje sekundarna struktura proteina.

Bočni lanci aminokiselina imaju različita svojstva te ih možemo podjeli u tri osnovne grupe: one s nepolarnim bočnim lancima (G, A, V, L, I, M, F, W, P), s polarnim bočnim lancima (S, T, C, Y, N, Q) te s nabijenim bočnim lancima (D, E, K, R, H). Unutar tih grupa opet može ih se dalje podijeliti (Slika 12.) jer različiti bočni lanci drugačije doprinose fizikalnim svojstvima. Tako aromatske aminokiseline (F, W, Y) omogućuju π - π interakcije između aromatskih prstenova, dok nepolarni bočni ogranci sudjeluju u hidrofobnim interakcijama. Nabijene aminokiseline stvaraju dipol-dipolne interakcije između suprotnih naboja, približavajući tako molekule zajedno, dok isti naboji odbijaju molekule jednu od druge. Postoje i aminokiseline

koje imaju specifična svojstva kao histidin (H) koji može vezati katione metala, a cistein sadržava tiolnu skupinu (SH) koja može sudjelovati u umrežavanju intra- i intermolekulskim disulfidnim vezama⁷⁰.

Ekspertiza u Laboratoriju za supramolekulsku kemiju Instituta Ruđer Bošković pokazala je da su bis-derivati aminokiselina s oksalnom kiselinom kovalentno povezanom s peptidnom vezom, gdje je oksalna kiselina okosnica molekule i služi kao poveznica između dviju molekula aminokiselina,⁷¹ dobar primjer supramolekulskih gelatora. Sintetizirani su mnogi strukturni analozi navedenih aminokiselinskih derivata te je dokazano da su ti derivati dobri gelatori organskih otapala, a također su dobri gelatori smjese organskih otapala. Vrlo je zanimljivo da su riješene i kristalne strukture, time i način slaganja samoudruženih molekula oksalamidnih aminokiselinskih derivata. Ti su rezultati vrlo važni za realizaciju ovog doktorskog rada jer u doktorskome radu istražuju se svojstva i polimerizacija supramolekulskih gelatora aminokiselinskih derivata fumarne kiseline (strukturni analog oksalne kiseline). Povezivanje aminokiselinskih derivata oksalne kiseline ostvaruje se kroz vodikove veze između oksamidnih dijelova molekule tako da stvaraju vodikovu vezu između karbosilne skupine (COO) i amidnog dušika na oksalnoj kiselini (CONH). Tako oksamidni dio molekule postaje središte agregatae u prve dvije dimenzije tvoreći nit ili vlakno, dok aminokiselinski dio, točnije njegov bočni ogranak, pridonosi na različite načine zbog svojih različitih fizikalno-kemijskih svojstava. Na primjer, kod aminokiseline fenilalanina, aromatski prsteni doprinose nekovalentnim π - π aromatskim veznim interakcijama u trećoj dimenziji prilikom stvaranja supramolekulskog gela, tvoreći na opisan način primarnu, sekundarnu i tercijarnu strukturu gelske mreže. (Slika 13.).

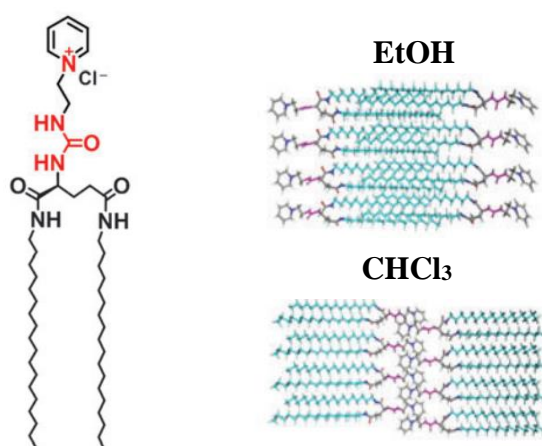


Slika 13. Prikaz samoudruživanja oksamidnih derivata⁷¹.

Rezultat nekovalentnih interakcija između oksamidnih molekula je supramolekulski gel temeljen na vodikovim vezama, približavajući molekule jedne prema drugima, tvoreći gelsku 3D mrežu. Udaljenost između dviju molekula u gelskoj mreži zbog vodikovih veza između funkcijskih skupina $N-H\cdots C=O$ iznosi 2,197 Å. Nevalentne interakcije dovode molekule bliže jedne drugima tvoreći gelsku mrežu, omogućavajući tako naknadne reakcije unutar gelske mreže. Reakcije između molekula ili funkcijskih skupina ili dijelova molekula koje inače ne bi bile moguće u otopini selektivno reagirati jer se molekule nalaze u nepovoljnim orijentacijama udaljene jedna od druge. Zbog blizine i povoljne orijentacije molekula u gelskoj mreži povećava se mogućnost polimerizacije gelskih vlakana koji zadržavaju prvotnu supramolekulsku strukturu.

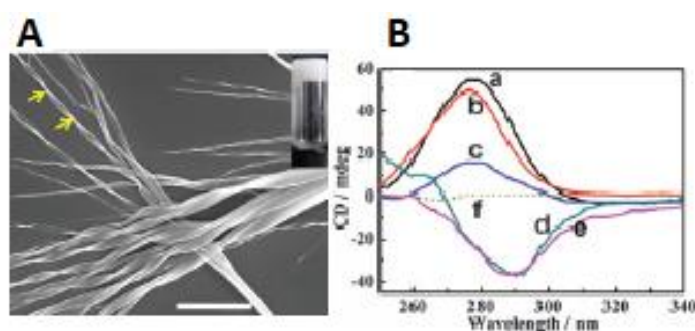
U sljedeća dva znanstvena rada^{72,73} detaljno je opisano samoudruživanje molekula gelatora, to jest orijentacija međusobno povezanih molekula i mogućnosti međusobnih interakcija. Ta su dva rada značajna jer prikazuju način slaganja molekula gelatora u supramolekulskim gelovima koje su strukturno vrlo slične molekulama istraživanima u ovom radu. Radi se o amfifilnim molekulama, koje imaju hidrofobni dio i hidrofilni dio, što uzrokuje različito ponašanje u različitim otapalima. Prvi rad⁷² objavljen je 2014. godine, a opisuje samoudruživanje dugolančanih derivata aminokiseline glutamida u polarnom protičnom (etanol) i manje polarnom aprotičnom otapalu (kloroform). Dodatkom vode u navedenim otapalima derivat glutamida stvara helične gelske strukture ili gelska vlakna. Poznato je da se amfifilne molekule organiziraju na način da se najviše moguće smanji energija odbijanja u sustavu na taj način da se molekule samoudružuju, najčešće u obliku micela, dvosloja ili vlakana. Ako se molekula samoudružuje u obliku vlakana tada se u polarnom otapalu dio molekule koji je hidrofilan nalazi na površini zbog povoljnih interakcija s otapalom dok je

hidrofobni dio u unutrašnjosti zbog nepovoljnih interakcija. Ta je ista molekula u nepolaranom otapalu obrnuto orijentirana. Prijedlog samoudruživanja molekula derivata glutamida iz navedenih istraživanja prikazan je na Slici 14.



Slika 14. Prijedlog strukture agregata u dva različita otapala⁷².

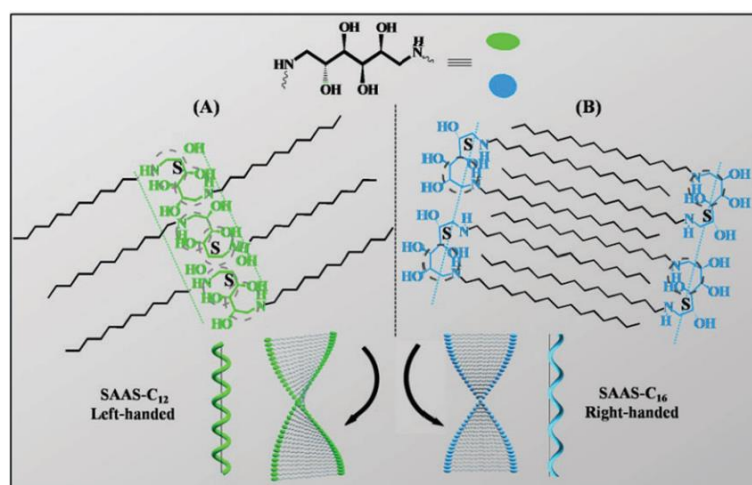
Nadalje, navedeni derivati stvaraju helične supramolekulske gelove, a to znači da gelska vlakna (snopovi) pokazuju svojstvo zakretanja vlakana u određenom smjeru (desno ili lijevo). Heličnost struktura autori su proučavali uz pomoć SEM-a i cirkularnog dikroizma gdje pozitivan Cottonov efekt pokazuje gel koji je priređen u polarnom otapalu dok u nepolaranom pokazuje negativan Cottonov efekt pri 260 nm (Slika 15).



Slika 15. a) Heličnost gelske mreže b) Spektri CD heličnih agregata⁷².

Sljedeći važan rad⁷³ koji je vezan uz ovu problematiku opisuje amfifilne molekule koje su gelatori organskih otapala s time da se u ovom radu jasnije definira heličnost vlakana odnosno povezanost signala u cirkularnom dikroizmu sa zakretanjem vlakana. Autori su proučavali dugolančane derivate sorbitola s amfifilnim karakterom, tako da su mijenjali

lipofilnost molekule varirajući duljinu alkilnog lanca (12 ili 16 ugljikovih atoma, Slika 16.). Mijenjajući lipofilnost molekula, opaženi su različiti agregati navedenih molekula. Upotrebljavajući NMR studije jasnije je proučen način vezanja, slaganja i orijentacije molekula u gelu. Promatrajući signale CH_2 -skupine alkilnog lanca u C_{12} -sorbitolu i C_{16} -sorbitolu primijećeno je da su signali CH_2 skupine C_{16} -sorbitola pomaknuti prema višem magnetskom polju u odnosu na CH_2 -skupine C_{12} -sorbitola, što ima za posljedicu da CH_2 -skupine iz lanca u C_{16} -sorbitolu ostvaruju hidrofozne interakcije. Pomak u spektru NMR CH_2 -skupine iz lanca posljedica je hidrofoznih interakcija jer dolazi do zasjenjena elektronske gustoće CH_2 -skupina u C_{16} -lancu i time pomicanja signala prema višem magnetskom polju. Nadalje, cirkularnim dikroizmom je proučavana heličnost te je opaženo da C_{12} -sorbitol pokazuje negativan Cottonov efekt dok C_{16} -sorbitol pokazuje pozitivan Cottonov efekt pri 205 nm.



Slika 16. Način slaganja agregata: a) derivat s lancem od 12 ugljikovih atoma b) derivat s lancem od 16 ugljikovih atoma.

2.4. Polimerizacija supramolekulskih gelova

Sinteza novih i funkcionalnih materijala danas je potrebna i zahtjevna disciplina. Tehnologije koje se ubrzano razvijaju i koje će se u budućnosti razviti u potrazi su za novim materijalima, pogotovo materijalima s predvidljivim svojstvima koji mogu reagirati na vanjske podražaje, s mogućnošću samoispravka, ili jednom riječju, pametnim materijalima (eng. *smart materials*). Supramolekulska kemija ima značaj u mnogim granama industrije, a dobar dio primjene odnosi se na sintezu novih materijala jer pozitivna svojstva supramolekulskih materijala su definirana struktura, dobar odaziv materijala na vanjske podražaje, a sve temeljeno na nekovalentnim interakcijama unutar molekulskih sustava. Upotreba supramolekulskih gelova kao novih

materijala ima svoja ograničenja zbog toga što su to meki materijali slabe čvrstoće i slabo su otporni na temperaturu jer se grijanjem razbijaju nekovalentne interakcije. Ako se umjesto molekula male molekulske mase kao molekulu gelatora upotrebljava polimerni gelator tada se znatno može povećati čvrstoću gela, jer naravno, polimerne molekule su same po sebi veće i čvršće molekule. Postavlja se pitanje, kako je moguće učvrstiti supramolekulske gelove, da postanu bolji i čvršći materijali za upotrebu, a pri tome zadržavajući neka bitna svojstva gela kao što su dobro definirana vlakna i niti u nanodimenzijama i samoudruženost sustava? Promjenom otapala ne može se znatnije utjecati na čvrstoću gelova, već je potrebno koristiti postmodifikacijske metode na molekulama koje su uzrok geliranja u supramolekulskom gelu. Princip postmodifikacije gelova zasniva se na mogućnosti da se određenim kovalentnim povezivanjem (kemijskim reakcijama) dodatno umreži molekule gelatora u već postojećoj gelskoj mreži. U prethodnom poglavlju opisani su primjeri i načini povezivanja molekula gelatora koji vode do međusobnog udruživanja, a time i do približavanja i orijentacije molekula u točno definiran položaj.

Kada želimo provoditi postmodifikacijske reakcije u gelu, struktura agregata može biti poticajni faktor postmodifikacije ili otežavajući ako u slaganju molekule nisu pravilno orijentirane. Reakcije u gelu možemo usporediti s reakcijama u kristalu odnosno u krutom stanju (*eng. solid state reaction*)⁷⁴. Uspješnost reakcija ovisi o tome kako su molekule posložene i orijentirane u kristalnoj strukturi. Posebice ovdje valja istaknuti reakcije polimerizacije^{75,76} dvostrukih veza jer tema doktorskog rada je upravo polimerizacija gelova koji sadržavaju molekule s dvostrukim vezama. Ranijim dugogodišnjim istraživanjem reakcija polimerizacije dvostrukih veza u kristalu došlo se do zaključka da dvostruke veze reagiraju (polimeriziraju) u kristalu samo ako je njihova udaljenost manja od 4,2 Å⁷⁷ i uz zadovoljen uvjet povoljne orijentacije.

Uvjete reakcija polimerizacije unutar kristalne strukture i supramolekulskih gelova nije moguće u potpunosti uspoređivati. Supramolekulski gelovi sastoje se od krute faze (gelska mreža) koja je samoudružena na točno određeni način, poput molekula u kristalu. Međutim, važno je ponoviti da gelovi imaju i tekuću fazu u kojoj se nalazi dio otopljene krute faze te treba uzeti u obzir mogućnost da do postmodifikacijskih (polimerizacijskih) reakcija dolazi u gelovima i u tekućoj fazi, dok kod kristala to nije moguće, jer tamo je jednoznačno definirano da postoji samo kruta faza. Za uspješnu reakciju polimerizacije, kao i u kristalu potrebno je da gelatorska molekula sadržava dvostruke veze ili druge funkcijske skupine za provođenje

reakcije polimerizacije i potrebno je ugraditi u molekulu skupine potrebne za uspostavljanje nekovalentnih interakcija koje će omogućavati nastajanje molekulskih agregata i naposljice nastajanje gela. Kao zaključak nameće se činjenica da je potrebno dobro dizajnirati molekulu gelatora kako bi zadovoljila sve navedene uvjete. Način na koji će se provoditi reakcija polimerizacije dvostrukih veza prvenstveno će ovisiti o dizajnu molekule, njenim svojstvima i primijenjenim uvjetima reakcije te načinu iniciranja polimerizacije. Često se kao inicijatori upotrebljavaju ultraljubičasto zračenje, gama-zračenje, katalizatori ili kemijski reagensi.

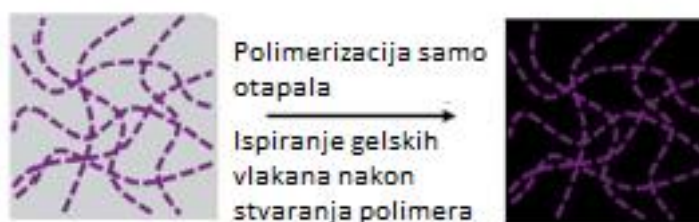
U skladu s literaturom, problematiku polimerizacije unutar gelova moguće je podijeliti u pet kategorija, na temelju toga u kojem se sustavu organska molekula male molekulske mase nalazi⁷⁸:

- polimerizacija gelskih vlakana u organskom otapalu (unakrsno povezivanje gelske mreže)



Slika 17. Ilustracija polimerizacije gelskih vlakana⁷⁸.

- polimerizacija otapala koji sadržava organsku molekulu koja tvori u tom otapalu gelsku mrežu

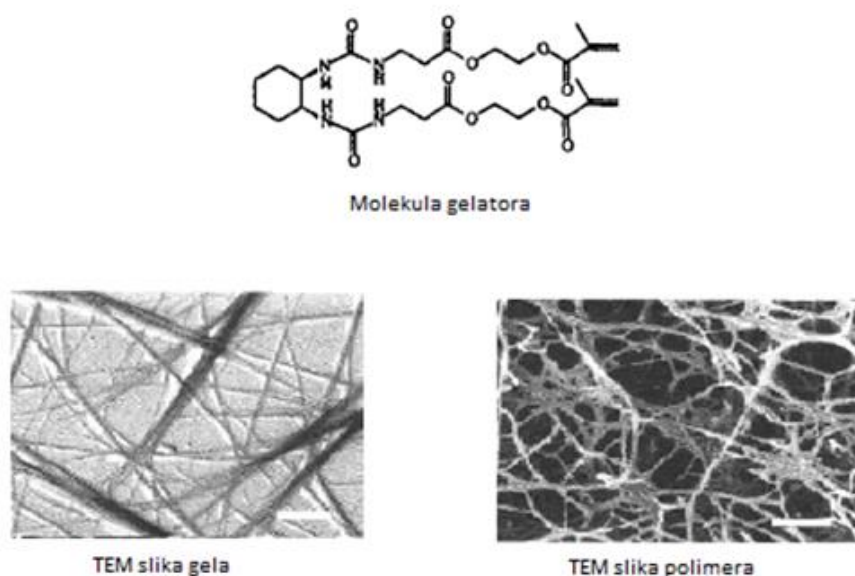


Slika 18. Ilustracija polimerizacije otapala u gelskoj mreži⁷⁸.

- dodatak negelirajućeg polimera u supramolekulski gel
- direktna interakcija između polimera i organske molekule male molekulske mase
- kombinacija prethodno navedenih

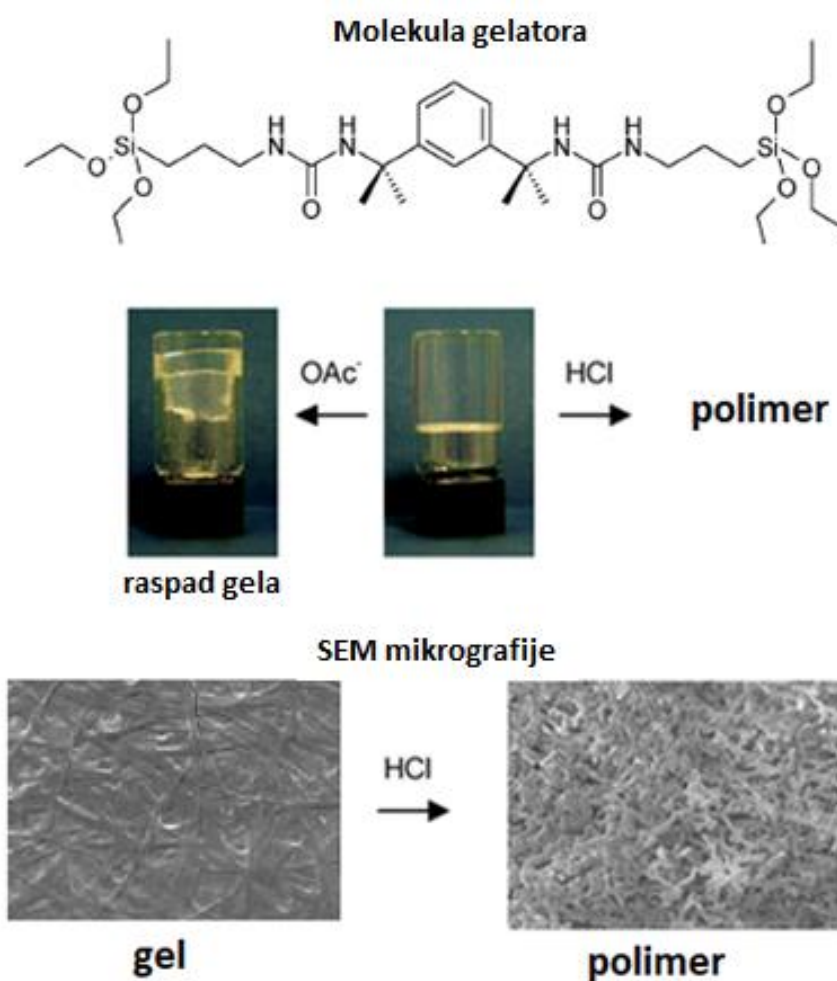
Svaka navedena kategorija ima svoje prednosti i mane, a s time imaju i različitu primjenu. Na primjer, u drugoj kategoriji na prikazanoj Slici 18. polimerizira se otapalo u kojemu se nalazi gelska mreža, dok gelska mreža ne sudjeluje u reakciji polimerizacije. Nakon polimerizacije samog otapala, mala organska molekula (gelator) se ispere. Nakon ispiranja, u strukturi novosintetiziranog polimera ostaju nanopore od zaostatka gelske mreže jer se samo oko gelske mreže događala polimerizacija. Upotrebom različitih gelskih mreža mogu se sintetizirati novi materijali koji imaju željenu veličinu i oblik nanopora. Za potrebe ovog rada posebna pažnja bit će posvećena prvoj kategoriji, polimerizaciji gelskih vlakna u otapalu, a posebice u organskom.

Prvi rad⁷⁹ iz tematike unakrskog povezivanja gelske mreže objavljen je 1997. godine. Autori Ben Feringa i suradnici opisali su polimerizaciju supramolekulskih gelova baziranih na ureidnim derivatima cikloheksana koji sadržavaju dvostruke veze. Djelovanjem ultraljubičastog zračenja na supramolekulski gel dolazi do kovalentnog povezivanja dvostrukih veza unutar gelske mreže, a time i stabilizacije gela i nastanka polimera. Pri tome temperatura mekšanja, koja se kod supramolekulskog gela tipično kreće u rasponu od 30 °C–85 °C jer ovisi o koncentraciji, nakon provedene polimerizacije gela poraste na 130 °C bez obzira na to iz koje je koncentracije gela pripremljen polimer. Navedena promjena posljedica je toga što više u polimeru nema nekovalentnih interakcija nego je polimer kovalentno povezan te zbog toga dolazi do povećanja stabilnosti i tališta. Još jedan od dokaza da se polimerizacija događa upravo u krutoj fazi gela je činjenica da polimer zadržava strukturu gelskih niti što se može vidjeti uspoređujući TEM slike gelskih vlakana i polimernih vlakana (Slika 19.).



Slika 19. Prijepis strukture gela u polimer polimerizacijom gelatora UV-zračenjem⁷⁹.

J. Steed i suradnici⁸⁰ koristili su reakcije hidrolize kao pokretače polimerizacije na svojim derivatima trietoksisilana koji tvore supramolekulske gelove. Spomenuti derivati, bisureidi trietoksisilana, dobri su gelatori otapala poput toluena, *o*-, *m*-, *p*-ksilena, cikloheksana. te smjesa otapala kloroforma i toluena u omjeru 1 : 9 i 2 : 8, pokazujući dobra reološka svojstva poglavito u smjesi kloroforma i toluena. Proučavajući utjecaj kiseline i baze, kemijskog stresa na gel, došlo se do otkrića da spomenuti derivati polimeriziraju u kiselom mediju, dok u baznom mediju dolazi do raspadanja gela. Poznato je da su sililni esteri podložni reakciji hidrolize u kiselom mediju, ali zbog povoljne orijentacije gelskih vlakana, odnosno molekula koje tvore gelska vlakna, dolazi do reakcije polimerizacije između molekula koje su dobro orijentirane za intermolekulsku reakciju. Glavni uzrok približavanja i povoljne orijentacije molekula su nekovalentne interakcije između molekula. Gelska vlakna služe kao templatna struktura za sintezu novog polimera, a polimer će biti podjednake strukture kao i gelska mreža, uzrokovano činjenicom da se polimerizacija događa u gelskoj mreži zbog povoljnog samoudruživanja molekula. Autori također naglašavaju povezanost između gelskih vlakana i vlakana polimera gdje dolazi do prijepisa strukture jer SEM slikagela i polimera prikazuju karakterističnu vlaknastu strukturu (Slika 20.).



Slika 20. Polimerizacija molekula gelatora u kiselom mediju rezultira prijelomom strukture gela u polimer⁸⁰.

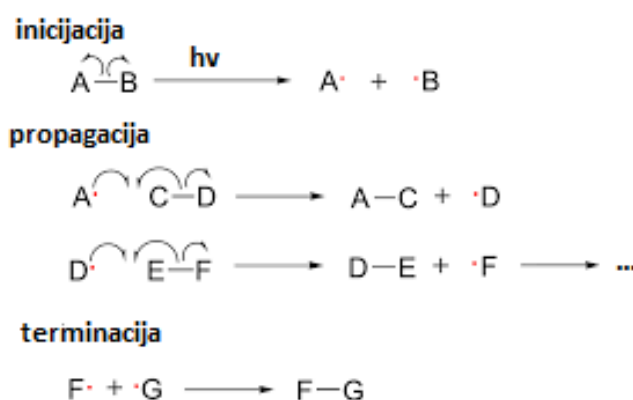
Još jedan važan rad iz ove tematike je rad Smitha sa suradnicama,⁸¹ također je vezan uz polimerizaciju samoudruženih struktura gela gdje je pokretač polimerizacije Grubbsov katalizator druge generacije, katalizator koji polimerizira dvostruke veze. Polimerizacija kao i u prethodnim slučajevima ovisi o tome kako su molekule posložene u supramolekulskoj gelskoj strukturi, ako su povoljno složene onda katalizator inicira polimerizaciju, a naknadna propagacija polimerizacije se ostvaruje zbog povoljne blizine i orijentacije molekulskog okruženje ponajviše dvostrukih veza. Inovativnost kod ovoga rada je primijenjena metoda kojom je iznad supramolekulskog gela koji sadržava molekulu gelatora s dvostrukim vezama nadslojena otopina katalizatora, da ne dođe do narušavanja konzistencije gela. Difuzijom kroz 24 h otopina katalizatora prolazi kroz gel inicirajući polimerizaciju te dajući polimer s

prepisanom strukturom gela. Sintetizirani polimer ima svojstvo da može navući dodatne količine organskog otapala kao što je toluen bubrenjem.

Proučavajući navedene radove može se zaključiti da polimerizacija gelskih vlakana ili unakrsno kovalentno povezivanje gela najviše ovisi o tome kako su molekule samoudružene u proučavanom gelu. Kao nositelj polimerizacije, molekule gelatora moraju sadržavati skupine koje polimeriziraju, najčešće dvostruke veze, dok pokretači polimerizacije mogu biti kemijske reakcije, polimerizacijski katalizatori, te gama ili ultraljubičasto zračenje. Za istraživanje polizimerizacije supramolekulskih gelova u ovom radu odabrani su aminokiselinski derivati fumarne kiseline. Postoje aminokiselinski derivati fumarne kiseline koji su istraženi kao biorazgradivi polimeri,⁸² ali nije poznata njihova sinteza iz supramolekulskih gelova nego iz otopinskih reakcija te postpolimerizacijskih reakcija u otopini. Zaključno, potrebno je istražiti nepoznanice vezane uz reakcije polimerizacije u gelovima, poput utjecaj otapala, kiralnosti i heličnost gelskih vlakana, utjecaja predviđene strukture na reaktivnost i mnoge druge.

2.5. Polimerizacija inicirana gama i UV zračenjem

Polimerizacija je kemijska reakcija velikog broja monomera, kovalentno povezivajući ih u polimere⁸³. Polimerizacija je lančana reakcija koja se sastoji od nekoliko stupnjeva: prvi stupanj je inicijacija (započinjanje reakcije), zatim slijede propagacija (širenje reakcije), te konačno terminacija (prekid reakcije)⁸⁴ (Slika 21.).



Slika 21. Stupnjevi u slijednoj radikalskoj polimerizaciji.

Ultraljubičasto i gama-zračenje u reakcijama polimerizacije mogu imati ulogu inicijatora (pokretača) reakcije. Ultraljubičasto zračenje i gama-zračenje su elektromagnetsko zračenje, a razlikuju se po valnoj duljini i energiji. Gama-zračenje⁸⁵ su elektromagnetski valovi visoke frekvencije i energije u području valnih duljina 0,0001–1 nm, a energija se kreće u

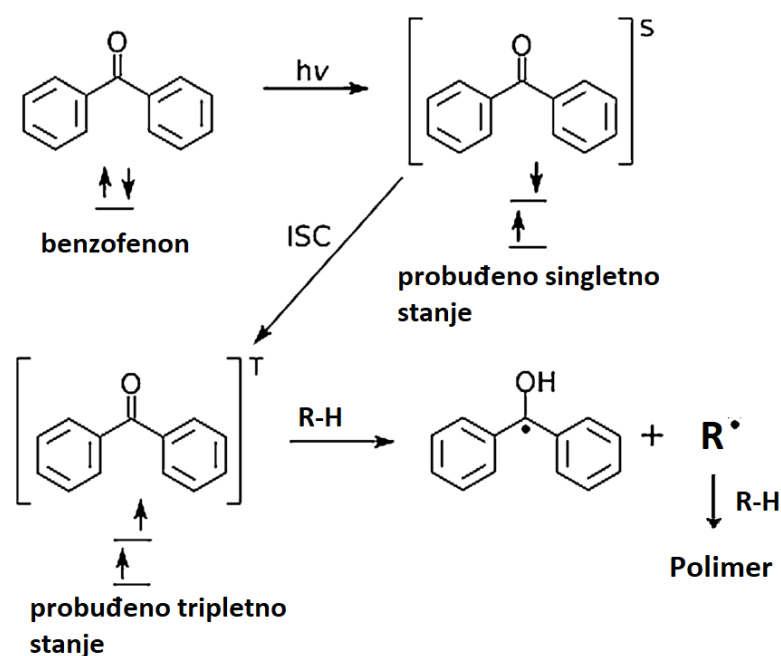
rasponu od 10 keV do 17,6 MeV. Upotrebom gama-zračenja u kemiji razvila se radijacijska kemija koja istražuje fizikalno-kemijske promjene nastale kao posljedica apsorpcije viskoenergijskog ionizirajućeg zračenja. Česti izvor gama-zračenja koje se koristi je radionuklid ^{60}Co . Radionuklid kobalt-60 s vremenom poluraspada 5,26 godina je izvor gama-zračenja, kobalt-60 raspada se na nikal-60, a prilikom toga emitira se elektron (β^- -raspad) u 0,12 % slučajeva dajući prvo pobuđeno stanje ^{60}Ni na 1,332 MeV, a u 99,88 % slučajeva raspada se na drugo pobuđeno stanje ^{60}Ni na 2,505 MeV. Pobuđena stanja ^{60}Ni su kratkotrajna (oko 10^{-12} s) te se vraćaju u osnovno stanje ^{60}Ni emisijom fotona energije 1,173 MeV iz prvog pobuđenog, a 1,332 MeV iz drugog pobuđenog stanja. Ionizirajuće zračenje nije specifično jer elektron izbačen s energijom 1 MeV prije nego se zaustavi može uzrokovati otprilike 80 000 ekscitacija i 40 000 ionizacija. Dva pojma je važno objasniti vezana uz radijacijsku kemiju, a to su doza i brzina doze. Doza je količina apsorbiranog zračenja koje je primio materijal, a mjeri se u grejima ($\text{Gy} = \text{J kg}^{-1}$) prema britanskom fizičaru Louisu Haroldu Grayu. Brzina doze govori nam o brzini isporučene doze na materijal, mjeri se u grejima po minuti (Gy min^{-1}). Upotreba ionizirajućeg zračenja u reakcijama polimerizacije uzrokuje u monomerima generiranje reaktivnih čestica i to elektrona, kationa i aniona te važnih slobodnih radikala, a sve te čestice mogu dalje uzrokovati lančanu polimerizaciju. Jedan od dominantnih mehanizama polimerizacije u gama-zračenja odvija se preko slobodnih radikala, vrlo reaktivnih čestica s jednim ili više nesparenih elektrona. Te reaktivne čestice uzrokuju prvi stupanj polimerizacije, odnosno inicijaciju polimerizacije. Uz inicijaciju gama-zračenjem možemo koristiti i druge tvari za inicijaciju polimerizacije, vrlo često koristi se voda jer može generirati slobodne radikale. Kako je gama-zračenje visokoenergetsko zračenje, ono generira puno različitih reaktivnih čestica, a mogu se dodavati različiti aditivi za kontroliranje mehanizma reakcije, kao naprimjer dušikov(I) oksid koji osigurava radikalski mehanizam polimerizacije jer reagira s generiranim elektronima stvarajući nove radikale. Od najvažnijih primjena gama-zračenja je u medicinskoj sterilizaciji i sterilizaciji hrane jer gama-zračenje inaktivira sve mikroorganizme.

Ultraljubičasto zračenje⁸⁶ je također elektromagnetsko zračenje niže energije od gama-zračenje, a kreću se od 3 eV do 124 eV dok valna duljina zračenja je od 10 do 400 nm. Sukladno tome drugačije je ponašanje molekula pod uvjetima izlaganja ultraljubičastom zračenju. Zbog manje energije od gama-zračenja, ultraljubičasto zračenje ne može ionizirati molekulu (osim visokoenergetskog ultraljubičastog zračenja), već indirektnim naknadnim pregradnjama molekula može generirati reaktivne čestice koje će uzrokovati lančanu polimerizaciju

monomera. Ultraljubičasto zračenje može molekulu procesima apsorpcije svjetla probuditi u pobuđena⁸⁷ singletna stanja. Energija fotona koja je potrebna za taj proces ovisi o elektronskoj konfiguraciji molekule, odnosno o energijskim razlikama između elektronskih stanja u molekuli i mora se podudarati s energijom pobuđivanja. Elektroni apsorpcijom energije mogu iz bilo koje popunjene orbitale prijeći u nepopunjenu. Najlakši prijelaz je između HOMO i LUMO orbitala, a procesima relaksacije (deaktivacije) molekula se ponovo vraća u osnovno stanje. Pritom može emitirati fotone određenih energija procesom fluorescencije i fosforescencije ili se može deaktivirati procesima bez zračenja kao što su unutarnja pretvorba ili međusustavno križanje pri čemu prelazi iz singletnog pobuđenog stanja u tripletno. Procesi deaktivacije iz pobuđenog stanja bez zračenja uključuju i kemijske reakcije koje se mogu odvijati kako iz singletnih, tako i iz tripletnih pobuđenih stanja⁸⁷. Način na koji će se molekula relaksirati iz pobuđenog stanja ovisi o strukturi i energiji pojedine molekule. Molekule kojima se želi izazvati promjene s ultraljubičastim zračenjem moraju sadržavati kromoforne funkcijske skupine koje apsorbiraju navedeno svjetlo, kao na primjer konjugirane dvostruke veze, aromatski sustavi te mnogi drugi. Jedne od najčešćih promjena⁸⁸ u molekuli koja kao funkcijsku skupinu sadržava dvostruke veze prilikom izlaganja ultraljubičastom zračenju su izomeracija *cis-trans*, pericikličke reakcije kao što su cikloadicija, elektrocikličke reakcije te sigmatropni pomaci i reakcije polimerizacije.

U polimerizacijama koje su inducirane ultraljubičastim zračenjem često se koriste fotoinicijatori⁸⁹. To su fotokemijski reaktivne molekule koje iniciraju polimerizaciju tako da prilikom njihovog izlaganja UV-svjetlu generiraju radikale, tripletno probuđeno stanje, ione i druge čestice koje će potaknuti polimerizaciju monomera. Samim time imamo različite mehanizme polimerizacije ovisno o načinu inicijacije. Radikalska polimerizacija je polimerizacija koja se inicira pomoću vrlo reaktivne čestice koja ima nespareni elektron, a naziva se (slobodni) radikal. Kako što je već spomenuto, vrlo često se koriste fotoinicijatori u UV-polimerizacijskim reakcijama zbog bolje kontrole reakcija (mala koncentracija inicijatora) i zbog slabe fotokemijske reaktivnosti monomera. Čest radikalski inicijator⁹⁰ je AIBN (α,α' -azobisisobutironitril) koji nakon djelovanja ultraljubičastog zračenja svojim raspadom generira dva radikala i molekulu dušika. Maksimum apsorpcije AIBN-a je na 345 nm, pa se svjetlo te valne duljine može koristiti za inicijaciju polimerizacije.

U ovom radu koristili smo fotoinicijator benzofenon koji ima vrlo zanimljiv način generiranja slobodnih radikala. Benzofenon⁹¹ ima ketonsku funkcijsku skupinu koja je fotokemijski reaktivna. Benzofenon apsorbira UV-zračenje valne duljine 350 nm. Pritom se molekula pobuđuje u singletno pobuđeno stanje. Nevezni spareni elektron atoma kiska na keto-skupini pobuđuje se u LUMO orbitalu ($n-\pi^*$ prijelaz), a zatim relaksacijom pobuđenog stanja međusustavnim križanjem populira se tripletno pobuđeno stanje. Ako se u blizini nađe molekula koja je dobar donor atoma vodika dolazi do apstrakcije vodikova atoma i stvaraju se radikalski parovi. Nastali radikali mogu reagirati s monomerom generirajući tako monomerski radikal koji će dalje polimerizirati ostale monomere zbog njihove veće koncentracije nego što je koncentracija benzofenona koji se nalazi u katalitičkoj koncentraciji u sustavu (Slika 22.).



Slika 22. Reakcije benzofenona u pobuđenom stanju.

U literarnom pregledu istaknuta su najvažnija poglavlja vezana uz tematiku i problematiku ovog doktorskog rada. Opisano je nastajanje, te svojstva i primjena supramolekulskih gelova. Navedene su najčešće funkcijske skupine za ostvarivanje nekovalentnih interakcija koje su vrlo važne za dizajniranje novih supramolekulskih gelatora. Zatim su izneseni primjeri iz recentne literature za pripremu novih polimera dobivenih iz supramolekulskih gelova koji zadržavaju prepisanu strukturu iz supramolekulskih gelova. Nadalje, pobliže su opisani procesi i reakcije prilikom sinteze polimera inicirane gama-

zračenjem ili primjenom ultraljubičastog zračenja. Potvrde literaturnih paradigmi i uvođenje novih iz ovog područja istraživanja bit će navedene u eksperimentalnom dijelu i u raspravi ovoga rada.

§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Uvod

Otapala su pročišćena metodama opisanim u literaturi. Sintetizirane molekule kromatografski su pročišćene, a tankoslojna kromatografija izrađena je na pločicama silikagela Merck 60 F₂₅₄, vizualizacija je omogućena upotrebom UV lampe (254 nm) ili parama joda. Točke tališta određene su na Koflerovom mikroskopu i nisu korigirane. Spektri ¹H i ¹³C NMR snimljeni su na spektrometru Bruker Avance DPX 300 i 600 (300/75 Hz i 600/150 MHz). Kemijski pomaci (δ) izraženi su u ppm u odnosu na tetrametilsilan (TMS) ili deuterirano otapalo u kojem je molekula otopljena, a konstante sprege (J) u Hercima (Hz). Dvodimenzijski COSY (engl. Correlation Spectroscopy) te NOESY (engl. Nuclear Overhauser Effect) spektri snimljeni su uz upotrebu standardnog programskog paketa Bruker. FTIR-spektri snimljeni su na spektrometrima Bruker Equinox 55 i Bomen MB 102. Optička rotacija mjerena je na polarimetru AA-10 pri valnoj duljini od 589,3 nm. UV/Vis spektri snimljeni su na spektrofotometru Varian Cary 100 Bio, a spektri cirkularnog dikroizma snimljeni su na spektrofotometru JASCO J815. Maseni spektri (MS/MS) snimljeni su na uređaju Agilent 1200 series, Agilent 6410. Tablica geliranja je izrađena s odabranim otapalima u standardiziranim epruvetama promjera 10 mm načinjenima od stakla otpornog na nagle promjene temperature. Morfologija gelskih niti određena je transmisijskom elektronskom mikroskopijom (TEM, Zeiss EM 10A, napon ubrzanja 60 kV). Uzorci gela za potrebe snimanja TEM-om kontrastirani su sjenčanjem paladijem. Morfologija polimera određena je pretražnom elektorskom mikroskopijom na viskokorezolucijskom pretraženom elektronskom mikroskopu JSM 7000F proizvođača JEOL. Također, koristio se mikroskop atomskih sila (AFM) proizvođača Bruker, a proba se sastojala od poluge sa šiljkom (SiN₃, SiO₂, C-nanotube). Gelatorska svojstva određena su tako da se u epruveti (standardizirana epruveta promjera 1 cm) odvagne 5-10 mg ispitivanog spoja te se u malim obrocima dodaje otapalo (oko 50-100 μ L). Nakon svakog dodavanja otapala smjesa se zagrije do homogeniziranja odnosno otapanja spoja te se zatim ispitivan uzorak (otopina) ohladi na sobnu temperaturu. Nakon svakog hlađenja provodi se test geliranja tako da se ohlađena epruveta okrene obrnuto te ako smjesa krene curiti smatra se da nije nastao gel, dok ako smjesa ostane imobilizirana na zatvorenom kraju epruvete smatra se da je nastao gel jer je uzorak prošao gravitacijski test. Gravitacijski test je vizualni test, stoga je

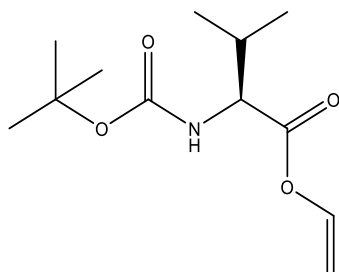
potrebno u kasnijim ispitivanjima dokazati supramolekulsku organizaciju u gelu. Efikasnost geliranja prikazuje se kao maksimalni volumen otapala (V_{\max}) ili smjese otapala koja može imobilizirati 10 mg spoja. Svi gelovi su termorevezibilni (sol-gel prijelaz) te su stabilni kroz više tjedana. Epruvete u kojima su provedena sva ispitivanja geliranja standardiziranih su dimenzija: promjera 1 cm te duljine 18 cm.

Kao pokretače polimerizacije koristilo se gama-zračenje radionuklida kobalt-60 (^{60}Co), a vrijednost doze bila je 200 kGy, brzina doze 14 kGy h⁻¹ i 25 kGy h⁻¹.

Kod ultraljubičastog zračenja koristila se visokotlačna Hg-lampa jakosti 100 W s fotoinicijatorom benzofenonom u množinskom udjelu od 5 %. Reakcija se provodila u kvarcnoj epruveti u otapalima degaziranim ultrazvukom i propuhivanjem argonom.

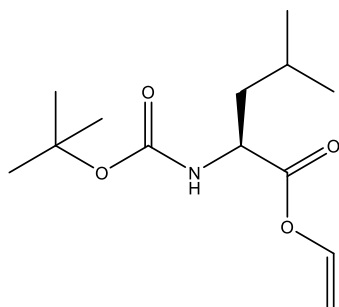
3.2. Priprema spojeva bis-aminokiselinskih derivata fumarne kiseline.

Vinilni ester *N*-(*tert*-butoksikarbonil)-*L*-valina (**1**)



Boc-Val-OH (217,3 mg, 1 mmol) otopljen je u vinil-acetatu (5 mL, 47,2 mmol). Toj je otopini dodan KOH (5,61 mg, 0,1 mmol), Pd(OAc)₂ (2,24 mg, 0,01 mmol) i *p*-benzokinon (2,16 mg, 0,02 mmol). Reakcijska smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 36 sati. Reakcija je praćena TLC-om. Nakon 36 sati u reakcijsku je smjesu dodan NaBH₄ (2,25 mg, 0,06 mmol) i ostavljeno je miješati još pola sata te je reakcijska smjesa filtrirana kroz Celite i isprano sa EtOAc. Nakon filtriranja otopina je uparena do suha zatim ostatak je otopljen u EtOAc i ispran s 2 × NaHCO₃ (10 % otopina), 1 × NaCl (aq). Organski sloj je sušen iznad bezvodnog MgSO₄ te je nakon filtracije otopina uparena do suha. Dobiveno je bijedo-žuto ulje spoja **1** (233,6 mg, 96 %).

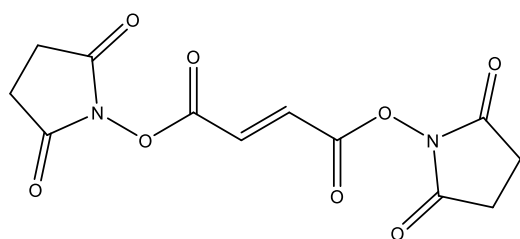
¹H NMR (d₆-dmsO, 300 MHz), δ = 7,34 (1H, d, NH, J = 7,5 Hz), 7,21 (1H, dd, CH=, J_1 = 13,9 Hz, J_2 = 6,2 Hz), 4,93 (1H, dd, CH₂=, J_1 = 13,9 Hz, J_2 = 1,6 Hz), 4,71 (1H, dd, CH₂=, J_1 = 6,2 Hz, J_2 = 1,2 Hz), 3,89 (1H, t, C*H, J = 7,1 Hz), 2,25–1,99 (1H, m, CH), 1,39–1,29 (9H, m, CH₃), 0,87 (6H, dd, CH₃, J_1 = 6,7 Hz, J_2 = 4,0 Hz) ppm.
¹³C NMR (d₆-dmsO, 75 MHz), δ = 169,6 (C=O), 155,8 (C=O), 141,1 (CH=), 98,8 (CH₂=), 78,3 (C–C=O), 59,7 (C*H), 30,1 (CH), 28,1 (CH₃), 27,2 (CH₃), 18,8 (CH₃), 18,4 (CH₃) ppm.
Dobiveni spektri odgovaraju literaturnim podacima⁹².

Vinilni ester *N*-(*tert*-butoksikarbonil)-L-leucina (2)

Analogno sintezi prethodnog spoja **1**, sintetiziran je spoj **2**: Boc-Leu-OH (231,3 mg, 1 mmol), vinil-acetat (5 mL, 47,2 mmol), KOH (5,61 mg, 0,1 mmol), Pd(OAc)₂ (2,24 mg, 0,01 mmol), *p*-benzokinon (2,16 mg, 0,02 mmol). Dobiveno je bijedo-žuto ulje spoja **2** (241,9 mg, 94 %).

¹H NMR (d₆-dmsO, 600 MHz), δ = 7,37 (1H, d, NH), 7,19 (1H, dd, CH=, J_1 = 13,9 Hz, J_2 = 6,2 Hz), 4,92 (1H, dd, CH₂=, J_1 = 13,9 Hz, J_2 = 1,5 Hz), 4,70 (1H, dd, CH₂=, J_1 = 6,2 Hz, J_2 = 1,4 Hz), 4,05–4,01 (1H, m, C*H), 1,65–1,57 (2H, m, CH₂), 1,48–1,44 (1H, m, CH), 1,36 (9H, s, CH₃-C), 0,87 (6H, dd, CH₃, J_1 = 18,9 Hz, J_2 = 6,6 Hz) ppm.
¹³C NMR (d₆-dmsO, 75 MHz), δ = 170,6 (C=O), 155,6 (C=O), 141,3 (CH=), 98,7 (CH₂=), 78,3 (C-C=O), 59,7 (C*H), 38,9 (CH₂), 28,1 (CH₃), 27,2 (CH₃), 24,2 (CH), 22,7 (CH₃), 21,1 (CH₃) ppm.

Dobiveni spektri odgovaraju literaturnim podacima⁹².

Bis(2,5-dioksopirolidin-1-il)-fumarat (3)

Pod atmosferom argona otopila se fumarna kiselina (116,1 mg, 1 mmol) u DMF-u (5 mL) i suhom piridinu (1 mL) i dodao se *N*-hidroksisukciminid (575,4 mg, 5 mmol) Zatim je reakcijska smjesa stavljena na ledenu kupelj te je dokapavan anhidrid trifluoroacetne kiseline (0,9 mL, 6 mmol). Reakcija je ostavljena uz miješati preko noći na sobnoj temperaturi. Nakon toga

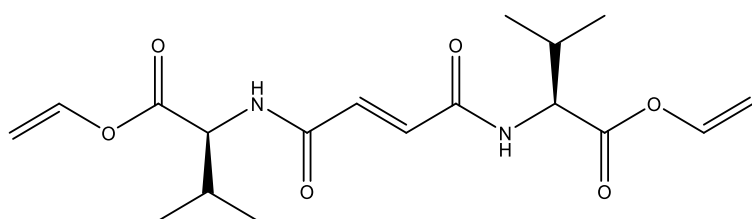
reakcijska je smjesa koncentrirana te je dodan EtOAc za taloženje produkta. Dobiven je bijeli talog spoja **3** (310,2 mg, 49 %).

^1H NMR (d_6 -dmsO, 300 MHz), $\delta = 7,48$ (2H, s, CH=CH), 2,87 (8H, s, CH₂) ppm.

^{13}C NMR (d_6 -dmsO, 75 MHz), $\delta = 170,3$ (C=O), 160,4 (C=O), 132,4 (CH₂=CH₂), 26,0 (CH₂) ppm.

Dobiveni spektri odgovaraju literaturnim podacima⁹³.

N,N'-bis[(2*S*)-1-viniloksi-3-metil-1-oksobutan-2-il]fumaramid (**4**)

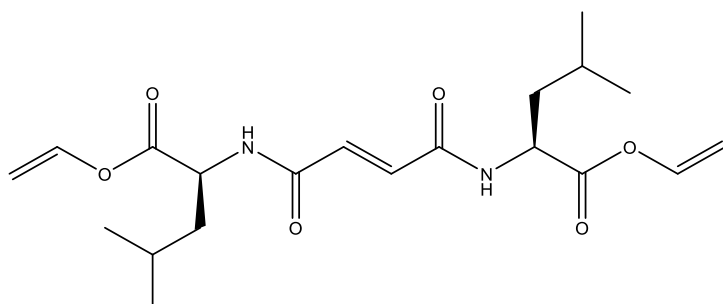


Prethodno sintetizirani spoj **1** (243,3, mg, 1 mmol) otopljen je u 5 mL suhog diklormetana te se stavi u ledenu kupelj i doda se trifluoroctena kiselina (TFA, 1 mL) i ostavi se miješati 1 h na 0 °C i 3 h na sobnoj temperaturi. Reakcija je praćena TLC-om. Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa je uparena do suha. Ostatak je otopljen u suhom CH₂Cl₂ i doda se Et₃N (0,56 mL, 4 mmol) i spoj **3** (155,1 mg, 0,5 mmol). Reakcijska smjesa je ostavljena preko noći uz miješanje. Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa je isprana s 1 × NaHCO₃ (10 % aq), 1 × H₂O i 1 × NaCl (aq). Organski sloj sušen je iznad bezvodnog MgSO₄ i nakon filtracije organski sloj je ukoncentriran te dodano je otapalo *n*-heksan i istaložen je spoj **4** (102,6 mg, 56 %, $t_f = 175$ – 176 °C, $[\alpha]_D = -68,5^\circ$ ($\gamma = 1$ g/mL, MeOH)) u obliku bijelog praha.

^1H NMR (d_6 -dmsO, 600 MHz), $\delta = 8,85$ (2H, d, NH, $J = 7,6$ Hz), 7,28 (2 H, dd, OCH=CH₂ $J = 6,2$ Hz, $J = 13,9$ Hz), 7,12 (2H, s, HC=CH), 5,02 (2H, dd, OCH=CHAHB, $J_1 = 1,9$ Hz, $J_2 = 13,9$ Hz), 4,79 (2H, dd, OCH=CHAHB, $J_1 = 1,9$ Hz, $J_2 = 6,2$ Hz), 4,39 (2H, dd, CH α , $J_1 = 6,2$ Hz, $J_2 = 7,6$ Hz), 2,24–2,17 (2H, m, CH), 1,00 (12H, dd, CH₃, $J_1 = 6,2$ Hz, $J_2 = 9,2$ Hz) ppm.

^{13}C NMR (d_6 -dmsO, 151 MHz), $\delta = 168,7$ (C=O), 164,8 (NHC=O), 141,1 (OCH=CH₂) 132,6 (HC=CH), 99,1 (OCH=CH₂), 57,6 (CH α), 29,6 (CH), 18,8 (CH₃), 18,1 (CH₃) ppm.
IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1} = 3267$ (NH), 1750 (OC=O), 1637 (HNC=O, amid I), 1553 (HNC=O, amid II).

HRMS: m/z [M+H]⁺: za C₁₈H₂₆N₂O₆, izračunato: 367,1869, pronađeno: 367,1870.

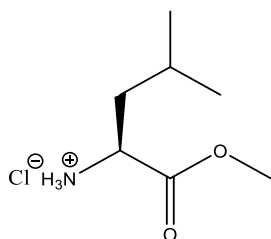
***N,N'*-bis[(2*S*)-1-viniloksi-4-metil-1-oksopentan-2-il]fumaramid (5)**

Prethodno sintetizirani spoj **2** (258,1 mg, 1 mmol) otopljen je u suhom diklormetanu (CH₂Cl₂, 5 mL) te se stavi u ledenu kupelj i doda se trifluoroctena kiselina (TFA, 1 mL) i ostavi se miješati 1 h na 0 °C i 3 h na sobnoj temperaturi. Reakcija je praćena TLC-om. Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa se upari do suha. Ostatak se otopi u suhom CH₂Cl₂ i doda se Et₃N (0,56 mL, 4 mmol) i spoj **3** (155,1 mg, 0,5 mmol). Reakcijska smjesa se ostavi miješati preko noći. Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa je isprana sa 1 × NaHCO₃ (10 % aq), 1 × H₂O i 1 × NaCl (aq). Organski sloj sušen je iznad bezvodnog MgSO₄ i nakon filtracije organski sloj je ukoncentriran te dodano otapalo n-heksan i istaložen je spoj **5** (197,2 mg, 56 %, *t*_f = 177–179 °C, [α]_D = -54,5° (*γ* = 1 g/mL, MeOH) u obliku bijelog praha.

¹H NMR (d₆-dmsO, 600 MHz): δ = 8,95 (2H, d, NH, *J* = 6 Hz), 7,21 (2H, dd, OCH=CH₂ *J*₁ = 6,2 Hz, *J*₂ = 13,9 Hz), 6,92 (2H, s, HC=CH), 4,96 (2H, dd, OCH=CH_AH_B, *J*₁ = 1,9 Hz, *J*₂ = 13,9 Hz), 4,73 (2H, dd, OCH=CH_AH_B, *J*₁ = 1,9 Hz, *J*₂ = 6,2 Hz), 4,43–4,39 (2H, m, CH_α), 1,67–1,56 (6H, m, CH₂, b i CH *γ*), 0,92 (6H, dd, *J* = 6,2 Hz, CH₃), 0,87 (6H, dd, *J* = 6,2 Hz, CH₃) ppm.

¹³C NMR (d₆-dmsO, 75 MHz): δ = 170,1 (C=O), 164,3 (HNC=O), 141,7 (OCH=CH₂), 132,9 (HC=CH), 99,6 (OCH=CH₂), 51,0 (CH_α), 39,6 (CH₂), 24,8 (CH_γ), 23,1, 21,6 (CH₃) ppm. IR (KBr) *v*_{max}/cm⁻¹ = 3320 (NH), 1755 (OC=O), 1630 (HNC=O, amid I), 1538 (HNC=O, amid II).

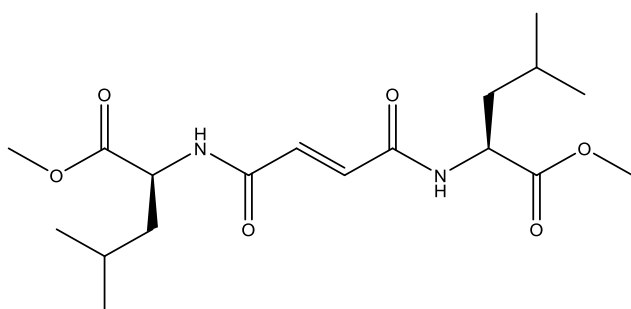
HRMS: *m/z* [M+Na]⁺: za C₂₀H₃₀N₂O₆, izračunato: 417,2002, pronađeno: 417,2006.

Hidroklorid metilnog estera L-valina (6)

L-Leu-OH (131,2 mg, 1 mmol) je otopljen u suhom metanolu (2 mL) i uronjen u ledenu kupelj. Polagano je dokapan SOCl_2 (0,2 mL, 3 mmol) i reakcijska smjesa je ostavljena uza miješanje preko noći na sobnoj temperaturi. Zatim je reakcijska smjesa zagrijana do refluksa na 5 minuta te je uparena uz postupno dodavanje dietil-etera za taloženje. Istaložen je bijeli spoj **6** (173,0 mg, 95 %).

^1H NMR (d_6 -dmsO, 600 MHz): $\delta = 8,68$ (3H, s, NH_3^+), 3,92 (1H, t, CH_α , $J = 7,1$ Hz), 3,74 (3H, s, OCH_3), 1,82–1,73 (1H, m, CH_β), 1,78–1,62 (2H, m, CH_2), 0,90 (6H, t, CH_3 , $J = 6,0$ Hz) ppm.
 ^{13}C NMR (d_6 -dmsO, 151 MHz): $\delta = 170,3$ (C=O), 52,6 (CH_3), 50,4 (CH_α), 39,1 (CH_2), 23,7 (CH_β), 22,1 (CH_3), 21,9 (CH_3) ppm.

Dobiveni spektri odgovaraju literaturnim podacima⁹⁴.

***N,N'*-bis[(2*S*)-1-metoksi-3-metil-1-oksobutan-2-il]fumaramid (7)**

Prethodni spoj **6** (181,7 mg, 1 mmol) otopljen je u suhom CH_2Cl_2 (6 mL) te je dodan trietilamin (0,42 mL, 3 mmol). Tako pripravljena smjesa miješana je na ledenoj kupelji. Nakon toga u reakcijskoj smjesu se dokapa fumaril-klorid (0,05 ml, 0,5 mmol) razrijeđen u suhom CH_2Cl_2 . Ostavi se miješati preko noći na sobnoj temperaturi te je reakcijska smjesa isprana s 1 × otopinom octene kiseline (1,5 %), 1 × NaHCO_3 (5 %) i 1 × NaCl (aq). Organski sloj se suši

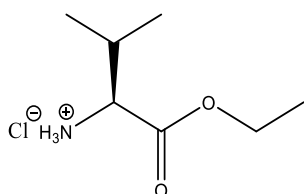
iznad bezvodnog $\text{MgSO}_4(\text{s})$ i nakon filtracije otopina je uparena do suha. Ostatak je pročišćen kromatografski uz eluens $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10 %). Dobiven je bijeli spoj **7** (35,2 mg, 19 %, $t_f = 218\text{--}219$ °C, $[\alpha]_D = -46,8^\circ$ ($\gamma = 1$ g/mL, MeOH)).

^1H NMR (d_6 -dmsO, 300 MHz.): $\delta = 8,80$ (2H, d, NH, $J = 7,7$ Hz), 6,90 (2H, s, HC=CH), 4,41–4,34 (2H, m, CH_α), 3,32 (6H, s, OCH_3) 1,63–1,52 (2H, m, CH_β i CH_2), 0,87 (12H, dd, CH_3 , $J_1 = 6,2$ Hz, $J_2 = 14,5$ Hz) ppm.

^{13}C NMR (d_6 -dmsO, 75 MHz.): $\delta = 172,6$ (C=O), 163,7 (NHC=O), 132,5 (HC=CH), 51,9 (CH_α), 50,5 (OCH_3), 39,8 (CH_2), 29,6 (CH_β), 22,6 (CH_3), 21,1 (CH_3) ppm. IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1} = 3300$ (NH), 1751 (OC=O), 1732 (OC=O), 1633 (HNC=O, amid I), 1534 (HNC=O, amid II).

HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: za $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$, izračunato: 371,2182, pronađeno: 371,2164.

Hidroklorid etilnog estera L-valina (**8**)

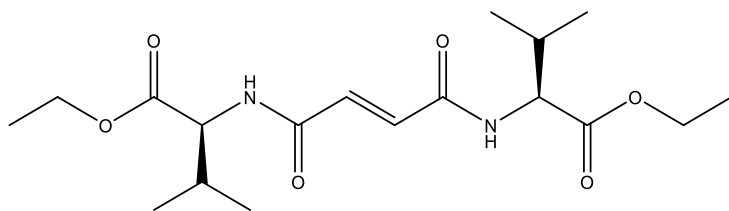


L-Val-OH (117,1 mg, 1 mmol) otopljen je u suhom etanolu (2 mL) i otopina je ohlađena nad ledenoj kupelji. Polagano je dokapan SOCl_2 (0,2 mL, 3 mmol) i reakcijska smjesa je ostavljena uz miješanje preko noći na sobnoj temperaturi. Zatim je reakcijska smjesa zagrijana do refluksa na 5 minuta te je uparena uz postupno dodavanje dietil-etera za taloženje. Istaložen je bijeli talog spoja **8** (176,2 mg, 97 %).

^1H NMR (d_6 -dmsO, 300 MHz): $\delta = 8,55$ (3H, s, NH_3^+), 4,27–4,17 (2H, m, OCH_2), 3,80 (1H, t, CH_α , $J = 4,5$ Hz), 1,68–1,63 (2H, m, CH_2), 1,24 (3H, t, CH_3 , $J = 7,0$ Hz) 1,00–0,94 (6H, m, CH_3) ppm.

^{13}C NMR (d_6 -dmsO, 75 MHz.): $\delta = 170,1$ (C=O), 61,5 (CH_2), 57,2 (CH_α), 29,2 (CH_β), 17,6 (CH_3), 17,4 (CH_3), 13,9 (CH_3) ppm.

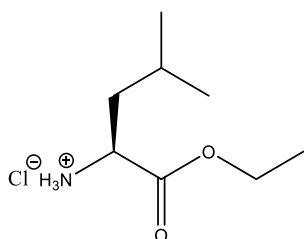
Dobiveni spektri odgovaraju literaturnim podacima⁹⁴.

***N,N'*-bis[(2*S*)-1-etoksi-3-metil-1-oksobutan-2-il]fumaramid (**9**)**

Prethodni spoj **8** (181,7 mg, 1 mmol) otopljen je u suhom CH₂Cl₂ (13 mL) te se dodao trietilamin (0,42 mL, 3 mmol) i ostavljeno je miješati nad ledenoj kupelji. Nakon toga u reakcijskoj smjesi dodan je spoj **3** (0,05 mL, 0,5 mmol) razrijeđen u suhom CH₂Cl₂. Ostavljeno je na miješanje preko noći na sobnoj temperaturi te je reakcijska smjesa ispere s 1× otopinom octene kiseline (1,5%), 1× NaHCO₃ (5%) i 1× NaCl (aq). Organski sloj se suši iznad MgSO₄ (s) i nakon filtracije otopina je uparena do suha. Ostatak je pročišćen prekrizacijom u EtOAc. Dobiven je bijeli talog spoja **9** (225,9 mg, 61 %, *t*_f = 193–195 °C, [α]_D = –52,4 ° (*γ* = 1 g/mL, MeOH)).

¹H NMR (d₆-dmsO, 300 MHz): δ = 8,73 (2H, d, NH, *J* = 8,2 Hz), 7,11 (2H, s, HC=CH), 4,32 (2H, dd, CH_α, *J*₁ = 8,1 Hz, *J*₂ = 6,1 Hz), 4,24–4,13 (4H, m, OCH₂), 2,20–2,05 (2H, m, CH_β), 1,28–1,22 (6H, m, OCH₂CH₃), 0,96 (12H, dd, CH₃, *J*₁ = 6,8 Hz, *J*₂ = 3,6 Hz) ppm.
¹³C NMR (d₆-dmsO, 151 MHz): δ = 171,1 (C=O), 163,9 (NHC=O), 132,5 (HC=CH), 60,5 (OCH₂), 57,6 (CH_α), 29,8 (CH_β), 18,8 (CH₃), 18,0 (CH₃), 14,0 (OCH₂CH₃) ppm.
IR (KBr) *v*_{max}/cm⁻¹ = 3307 (NH), 1729 (OC=O), 1632 (HNC=O, amid I), 1533 (HNC=O, amid II).

HRMS: *m/z* [M+H]⁺: za C₁₈H₃₀N₂O₆, izračunato: 371,2182, pronađeno: 371,2184.

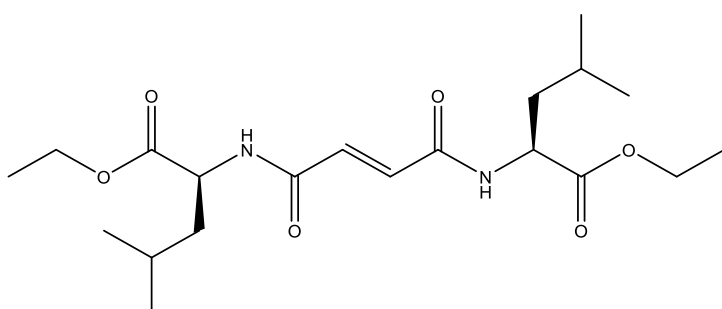
Hidroklorid etilnog estera L-leucina (10)

L-Leu-OH (131,2 mg, 1 mmol) otopljen je u suhom etanolu (2 mL). Otopina je uronjena u ledenu kupelj. Polagano je dokapan SOCl_2 (0,2 mL, 3 mmol) i reakcijska smjesa je ostavljena uz miješanje preko noći na sobnoj temperaturi. Zatim je reakcijska smjesa zagrijana do refluksa na 5 minuta te je uparena uz postupno dodavanje dietil-etera za taloženje. Istaložen je bijeli talog spoja **10** (172,2 mg, 88 %).

^1H NMR (d_6 -dmso, 300 MHz): $\delta = 8,64$ (3H, s, NH_3^+), 4,25–4,17 (2H, m, OCH_2), 3,90 (1H, t, CH_α , $J = 7,0$ Hz), 1,80–1,73 (1H, m, CH_β), 1,68–1,63 (2H, m, CH_2), 1,24 (3H, t, CH_3 , $J = 7,0$ Hz) 0,91–0,89 (6H, m, CH_3) ppm.

^{13}C NMR (d_6 -dmso, 75 MHz): $\delta = 170,3$ (C=O), 62,1 (CH_2), 50,9 (CH_α), 39,6 (CH_2), 24,1 (CH_β), 22,6 (CH_3), 22,4 (CH_3), 14,3 (CH_3) ppm.

Dobiveni spektri odgovaraju literaturnim podacima⁹⁵.

***N,N'*-bis[(2*S*)-1-etoksi-4-metil-1-oksopentan-2-il]fumaramid (11)**

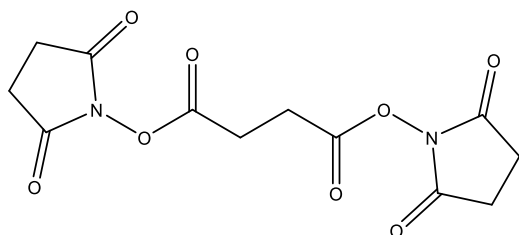
Prethodni spoj **10** (195,7 mg, 1 mmol) otopljen je u suhom CH_2Cl_2 (13 mL) te se dodao trietilamin (0,42 mL, 3 mmol) i stavilo se miješati na ledenoj kupelji. Nakon toga u reakcijskoj smjesu dodan je spoj **3** (316,5 mg, 0,5 mmol) razrijeđen u suhom CH_2Cl_2 . Ostavljeno je miješati

preko noći na sobnoj temperaturi te nakon toga reakcijska smjesa ispere s 1×otopinom octene kiseline (1,5%), 1×NaHCO₃ (5%) i 1×NaCl (aq). Organski sloj se suši iznad MgSO₄ (s) i nakon filtracije otopina je uparena do suha. Ostatak je pročišćen prekrizacijom u EtOAc, Dobiven je bijeli talog spoja **11** (243,9 mg, 61 %, $t_f = 155-156$ °C, $[\alpha]_D = -49,5^\circ$ ($\gamma = 1$ g/mL, MeOH)).

¹H NMR (d₆-dmsO, 600 MHz): $\delta = 8,76$ (2H, d, NH, $J = 7,7$ Hz), 6,90 (2H, s, HC=CH), 4,37–4,33 (2H, m, CH α), 4,12–4,08 (4H, m, OCH₂), 1,64–1,51 (6H, m, CH β i CH₂), 1,18 (6H, t, OCH₂CH₃), 0,90 (6H, d, CH₃, $J = 6,5$ Hz), 0,85 (6H, d, CH₃, $J = 6,5$ Hz) ppm.
¹³C NMR (d₆-dmsO, 75 MHz): $\delta = 172,1$ (C=O), 163,7 (NHC=O), 132,5 (HC=CH), 60,5 (OCH₂), 50,6 (CH α), 39,8 (CH₂), 24,3 (CH β), 22,6 (CH), 21,1 (CH₃), 14,0 (OCH₂CH₃) ppm.
IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1} = 3307$ (NH), 1729 (OC=O), 1632 (HNC=O, amid I), 1533 (HNC=O, amid II).

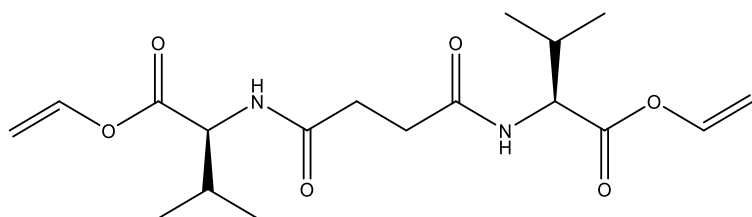
HRMS: m/z [M+H]⁺: za C₂₀H₃₄N₂O₆, izračunato: 417,2002, pronađeno: 417,2006.

Bis(2,5-dioksopirolidin-1-il)-sukcinat (12)



U atmosferi argona otopljena je jantarna kiselina (118,1 mg, 1 mmol) u DMF-u (5 mL) i suhom piridinu (1 mL). Tako pripremljenoj otopini dodan je *N*-hidroksisukciminid (575,5 mg, 5 mmol). Zatim je reakcijska smjesa uronjena u ledenu kupelj te je dokapavan anhidrid trifluoroacetne kiseline (0,85 mL, 6 mmol). Reakcijska je smjesa ostavljena uz miješanje preko noći na sobnoj temperaturi. Nakon toga reakcijska smjesa je ukoncentrirana i dodan je EtOAc za taloženje produkta. Dobiven je bijeli talog spoja **12** (165,5 mg, 53 %).

¹H NMR (d₆-dmsO, 300 MHz): $\delta = 3,07$ (4H, s, CH₂-CH₂), 2,81 (8H, s, CH₂CH₂) ppm.
¹³C NMR (d₆-dmsO, 75 MHz): $\delta = 170,4$ (NC=O), 168,2 (C=O), 25,8 (CH₂) 25,6 (CH₂) ppm.
Dobiveni spektri odgovaraju literaturnim podacima⁹⁶.

***N,N'*-bis[(2*S*)-1-viniloksi-3-metil-1-oksobutan-2-il]sukcinamid (13)**

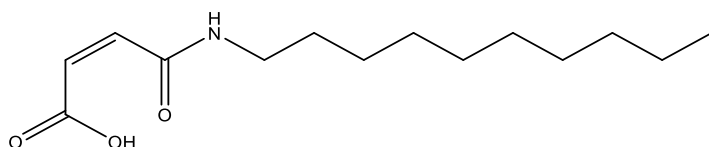
Prethodni spoj **2** (257,3 mg, 1 mmol) otopljen je u suhom CH₂Cl₂ (13 mL) te je dodan trietilamin (0,42 mL, 3 mmol). Smjesa je miješana na ledenoj kupelji. Nakon toga u reakcijsku smjesu je dodan spoj **12** (156,13 mg, 0,5 mmol) razrijeđen u suhom CH₂Cl₂, Ostavi se miješati preko noći na sobnoj temperaturi, reakcijska smjesa ispere se 1 × s otopinom octene kiseline (1,5 %), 1 × NaHCO₃ (5 %) i 1 × NaCl (aq). Organski sloj je sušen iznad bezvodnog MgSO₄(s) i nakon filtracije organski sloj je ukoncentriran te je dodano otapalo *n*-heksan i istaložen je spoj **13** (195,3 mg, 53 %, *t*_f = 124–126 °C, [α]_D = –50,1° (*γ* = 1 g/mL, MeOH)) u obliku bijelog taloga.

¹H NMR (d₆-dmsO, 600 MHz): δ = 8,31 (2H, d, NH, *J* = 7,6 Hz), 7,26 (2H, dd, CH=CH₂O, *J*₁ = 6,2 Hz, *J*₂ = 13,9 Hz), 5,01 (2H, dd, OCH₂=CH, *J*₁ = 1,7 Hz, *J*₂ = 13,9 Hz), 4,77 (2H, dd, OCH₂=CH, *J*₁ = 1,7 Hz, *J*₂ = 6,2 Hz), 4,24 (2H, dd, C*H, *J*₁ = 6,4 Hz, *J*₂ = 7,6 Hz), 2,15–2,10 (2H, m, CH_β), 0,97 (12H, dd, CH₃, *J*₁ = 6,8 Hz, *J*₂ = 11,9 Hz) ppm.
¹³C NMR (d₆-dmsO, 151 MHz), δ = 171,9(NC=O), 169,1 (OC=O), 141,1 (OCH=), 99,1 (CH₂=), 57,4(CH_α), 30,1 (CH₂-CH₂), 29,6 (CH_β) 18,8 (CH₃), 18,1 (CH₃) ppm.
IR (KBr) *v*_{max}/cm⁻¹ = 3298 (NH), 1753 (OC=O), 1649 (HNC=O, amid I), 1539 (HNC=O, amid II).

HRMS: *m/z* [M+H]⁺: za C₁₈H₂₈N₂O₆, izračunato: 369,2026, pronađeno: 369,2029.

3.3. Priprema spojeva mono-aminokiselinskih derivata fumarne kiseline

(2Z)-3-decilkarbamoilprop-2-enska kiselina (**14**)

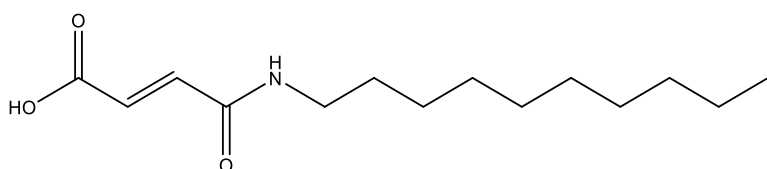


Anhidrid maleinske kiseline (98,6 mg, 1 mmol) suspendiran je u suhom CH₂Cl₂ (1 mL) u atmosferi argona i stavljen je miješati se nad ledenom kupelji. Kroz lijevak za dokapavanje dodan je decilamin (0,2 mL, 1 mmol) otopljen u suhom CH₂Cl₂ (1 mL). Otopina decilamina je polagano dokapana, a smjesa je ostavljena miješati se preko noći na sobnoj temperaturi. Talog je odfiltriran i prekrizaliziran u smjesi otapala MeOH:H₂O (3:1). Dobiven je bijeli talog spoja **14** (155,8 mg, 62 %).

¹H NMR (d₆-dmsO, 300 MHz), δ = 15,25 (1H, s, OH), 9,12 (1H, s, NH), 6,41 (1H, d, CH=CH, J = 12,0 Hz), 6,24 (1H, d, CH=CH, J = 12,0 Hz), 3,17 (2H, dd, N-CH₂, J_1 = 7,0 Hz, J_2 = 12,8 Hz), 1,49–1,44 (2H, m, CH₂), 1,25 (14H, s, CH₂), 0,86 (3H, t, CH₃, J = 6,6 Hz) ppm.
¹³C NMR (d₆-dmsO, 75 MHz), δ = 165,8 (HNC=O), 165,8 (HOC=O), 133,6 (C=C), 132,2 (C=C), 39,6 (N-CH₂), 31,7 (CH₂), 29,4 (CH₂), 29,1 (CH₂), 29,1 (CH₂), 28,7 (CH₂), 26,8 (CH₂), 22,5 (CH₂), 14,4 (CH₃) ppm.

Dobiveni spektri odgovaraju literaturnim podacima⁹⁷.

(2E)-3-decilkarbamoilprop-2-enska kiselina (**15**)

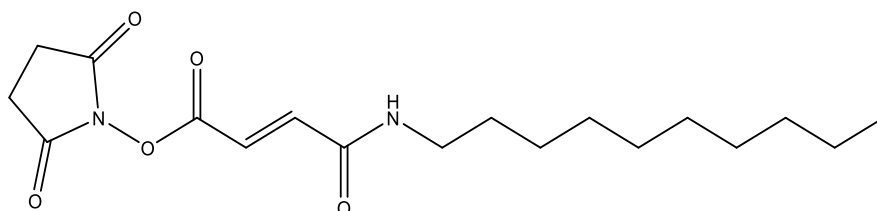


Prethodni dobiveni spoj **14** (251,3 mg, 1 mmol) suspendiran je u etil-acetatu (3 mL), dodana je tiourea (2,3 mg, 0,03 mmol) te metansulfonska kiselina (0,01 mL, 0,11 mmol). Smjesa je

stavljena na refluks jedan sat. Nakon što je reakcija završila, nakon hlađenja talog je od filtriran. Dobiven je spoj **15** (214,5 mg, 84 %) u obliku bijelog taloga.

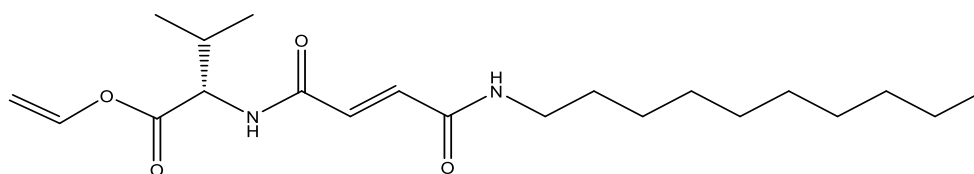
^1H NMR (d_6 -dmso, 300 MHz), δ = 12,84 (1H, s, OH), 8,44 (1H, t, NH, J = 5,5 Hz), 6,92 (1H, d, CH=CH, J = 15,5 Hz), 6,49 (1H, d, CH=CH, J = 15,5 Hz), 3,13 (2H, dd, HN-CH₂, J_1 = 6,7 Hz, J_2 = 12,7 Hz), 1,43 (2H, m, CH₂), 1,24 (14H, s, CH₂), 0,86 (3H, t, CH₃, J = 6,6 Hz) ppm.
 ^{13}C NMR (d_6 -dmso, 151 MHz), δ = 166,5 (HNC=O), 163,0 (HOC=O), 137,1 (HC=CH), 129,3 (HC=CH), 38,8 (CH₂), 31,2 (CH₂), 28,9 (CH₂), 28,9 (CH₂), 28,7 (CH₂), 28,6 (CH₂), 28,6 (CH₂), 26,3 (CH₂), 22,0 (CH₂), 13,9 (CH₃) ppm.
Dobiveni spektri odgovaraju literaturnim podacima.

2,5-dioksopirolidin-1-ilni ester (*2E*)-3-decilkarbamoilprop-2-enske kiseline (**16**)



Prethodni spoj **15** (255,4 mg, 1 mmol) otopljen je u ledenoj kupelji u suhom DMF-u (1 mL) i suhom piridinu (0,3 mL). Dodan je *N*-hidroksisukciminid (575,4 mg, 5 mmol) te je dokapavan anhidrid trifluorooctene kiseline (0,9 mL, 5 mmol). Smjesa je ostavljena miješati se preko noći na sobnoj temperaturi. Nakon završetka reakcije, smjesa je ukoncentrirana na uparivaču. Smjesi se dodao *n*-heksan koji uzrokuje taloženje spoja. Talog se profiltrirao i otopio u CH₂Cl₂ te je ispran s 2 × NaHCO₃ (aq, 10 %), 1 × NaCl(aq), organski sloj se suši iznad bezvodnog MgSO₄. Nakon uparavanja otapala dobiven je spoj **16** (232,6 mg, 66 %) kao sivo-bijeli talog.

^1H NMR (d_6 -dmso, 300 MHz), δ = 8,66 (1H, t, NH, J = 5,5 Hz), 7,31 (1H, d, CH=CH, J = 15,6 Hz), 6,82 (1H, d, CH=CH, J = 15,6 Hz), 3,18 (2H, dd, CH₂N, J_1 = 6,7, J_2 = 12,7 Hz), 2,85 (4H, s, CH₂), 1,52–1,38 (2H, m, CH₂), 1,25 (14H, s, CH₂), 0,85 (3H, t, CH₃, J = 6,6 Hz) ppm.
 ^{13}C NMR (d_6 -dmso, 151 MHz), δ = 173,1 (C=O), 166,6 (HNC=O), 163,3 (NC=O), 136,8 (HC=CH), 129,5 (HC=CH), 38,8 (CH₂NH), 31,1 (CH₂), 28,7 (CH₂), 28,7 (CH₂), 28,7 (CH₂), 28,5 (CH₂), 28,5 (CH₂), 28,5 (CH₂), 26,2 (CH₂), 25,1 (CH₂), 21,9 (CH₂), 13,8 (CH₃) ppm.

***N*-decil-*N'*-[(2*S*)-1-viniloksi-3-metil-1-oksobutan-2-il]fumaramid (17)**

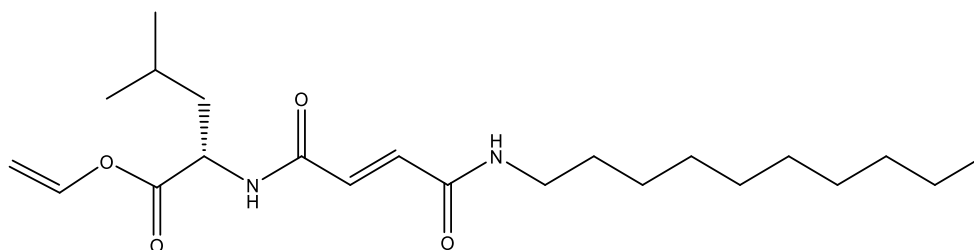
Prethodno sintetizirani spoj **1** (217,3 mg, 1 mmol) otopljen je u suhom CH₂Cl₂ (5 mL) te je stavljen u ledenu kupelj. Dodana je trifluoroctena kiselina (1 mL) i smjesa je ostavljena miješati se 1 h na 0 °C i 3 h na sobnoj temperaturi. Reakcija je praćena TLC-om. Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa se uparila do suha. Ostatak se otopio u suhom CH₂Cl₂ i doda se Et₃N (0,42 mL, 4 mmol) i spoj **3** (58,1 mg, 0,5 mmol). Reakcijska smjesa ostavljena je preko noći na sobnoj temperaturi uz miješanje. Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa je isprana s 1 × NaHCO₃ (10 % aq), 1 × H₂O i 1 × NaCl(aq). Organski sloj je sušen nad bezvodnim MgSO₄ i nakon filtracije organski sloj je koncentriran uparavanjem otapala te dodano je otapalo *n*-heksan i istaložen je spoj **17** (167,4 mg, 44 %, *t*_f = 134–136 °C, [α]_D = -41,99° (γ = 1 g/mL, MeOH)) u obliku bijelog praha.

¹H NMR (d₆-dmso, 300 MHz), δ = 8,75 (1H, d, NH, *J* = 7,5 Hz), 8,39 (1H, t, NH, *J* = 5,5 Hz), 7,22 (1H, dd, CH=, *J*₁ = 6,2 Hz, *J*₂ = 13,9 Hz), 7,02 (1H, d, CH=CH, *J* = 15,2 Hz), 6,80 (1H, d, CH=CH, *J* = 15,2 Hz), 4,96 (1H, dd, CH₂=, *J*₁ = 1,7 Hz, *J*₂ = 13,9 Hz), 4,73 (1H, dd, CH₂=, *J*₁ = 1,7 Hz, *J*₂ = 6,2 Hz), 4,33–4,28 (1H, m, C*H), 3,17–3,10 (2H, m, NCH₂), 2,19–2,08 (1H, m, CH β), 1,42 (2H, s, CH₂), 1,24 (12H, s, CH₂), 0,92 (6H, dd, CH₃, *J*₁ = 6,6 Hz, *J*₂ = 5,2 Hz), 0,85 (3H, t, CH₃, *J* = 6,6 Hz) ppm.

¹³C NMR (d₆-dmso, 151 MHz), δ = 169,7 (OC=O), 164,8 (HNC=O), 163,9 (HNC=O), 141,6 (CH=), 134,1 (CH=CH), 132,0 (CH=CH), 99,6 (CH₂=CH), 58,2 (C*H), 39,2 (CH₂N), 31,7 (CH₂), 30,1 (CH β), 29,4 (CH₂), 29,4 (CH₂), 29,3 (CH₂), 29,2 (CH₂), 26,9 (CH₂), 22,5 (CH₂), 19,3 (CH₃), 18,5 (CH₃), 14,4 (CH₃) ppm.

IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ = 3291 (NH), 1753 (OC=O), 1636 (HNC=O, amid I), 1546 (HNC=O, amid II), 997 (CH=CH), 938 (CH=), 865 (CH=).

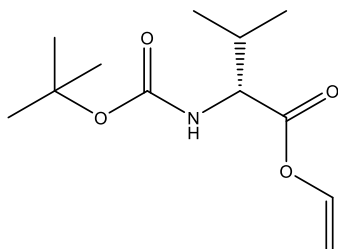
HRMS: *m/z* [M+Na]⁺: za C₂₁H₃₆N₂O₄, izračunato: 403,2573, pronađeno: 403,2561.

***N*-decil-*N'*-[(2*S*)-1-viniloksi-4-metil-1-oksopentan-2-il]fumaramid (18)**

Prethodno sintetizirani spoj **2** (257,3 mg, 1 mmol) otopljen je u suhom CH₂Cl₂ (5 mL) te je stavljen u ledenu kupelj i dodana je trifluoroctena kiselina (1 mL) i ostavi se miješati 1 h na 0 °C i 3 h na sobnoj temperaturi. Reakcija je praćena TLC-om. Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa uparena je do suha. Ostatak se otopi u suhom CH₂Cl₂ i doda se Et₃N (0,42 mL, 4 mmol) i spoj **3** (58,1 mg, 0,5 mmol). Reakcijska smjesa je ostavljena uz miješanje preko noći na sobnoj temperaturi. Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa je isprana s 1 × NaHCO₃ (10 % aq), 1 × H₂O i 1 × NaCl(aq). Organski sloj je sušen iznad bezvodnog MgSO₄ i nakon filtracije organski sloj je ukoncentriran uparavanjem otapala te dodano je otapalo *n*-heksan i istaložen je spoj **18** (138,1 mg, 35 %, *t*_t = 135–138 °C, [α]_D = –40.75° (*γ* = 1 g/mL, MeOH)) u obliku bijelog praha.

¹H NMR (d₆-dmsO, 300 MHz), δ = 8,88 (1H, d, NH, *J* = 7,2 Hz), 8,40 (1H, t, NH, *J* = 5,5 Hz), 7,20 (1H, dd, CH=, *J*₁ = 6,2 Hz, *J*₂ = 13,9 Hz), 6,87 (2H, d, CH=CH, *J*₁ = 6,0 Hz, *J*₂ = 15,2 Hz), 4,96 (1H, dd, CH₂=, *J*₁ = 1,7 Hz, *J*₂ = 13,9 Hz), 4,73 (1H, dd, CH₂=, *J*₁ = 1,7 Hz, *J*₂ = 6,2 Hz), 4,44–4,37 (1H, m, CH_α), 3,14 (2H, dd, NCH₂, *J*₁ = 6,6 Hz, *J*₂ = 12,6 Hz), 1,74–1,55 (2H, m, CH₂), 1,45–1,41 (2H, m, CH₂), 1,25 (14H, s, CH₂), 0,94–0,84 (9H, m, CH₃) ppm.
¹³C NMR (d₆-dmsO, 151 MHz), δ = 170,2 (OC=O), 164,6 (HNC=O), 163,8 (HNC=O), 141,7 (OCH=), 134,2 (CH=CH), 131,8 (CH=CH), 99,5 (CH₂=CH), 51,0 (CH_α), 39,2 (CH₂N), 31,7 (CH₂), 30,1 (CH_β), 29,4 (CH₂), 29,4 (CH₂), 29,3 (CH₂), 29,2 (CH₂), 26,9 (CH₂), 24,8 (CH), 23,1 (CH₃), 22,5 (CH₂), 21,6 (CH₃), 14,4 (CH₃) ppm.
IR (KBr) *v*_{max}/cm^{–1} = 3299 (NH), 1755 (OC=O), 1630 (HNC=O amid I), 1546 (HNC=O, amid II), 997 (CH=CH), 938 (CH=), 865 (CH=).

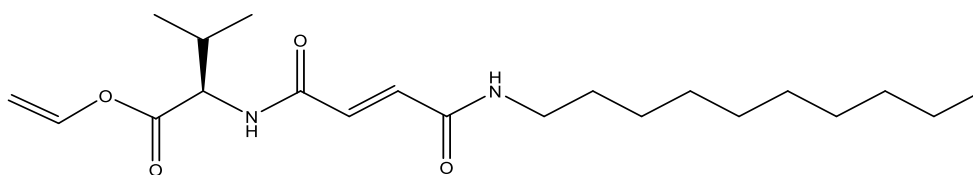
HRMS: *m/z* [M+Na]⁺: za C₂₂H₃₈N₂O₄, izračunato: 417,2729, pronađeno: 417,2744.

Vinilni ester *N*-(*tert*-butoksikarbonil)-*D*-valina (19)

Boc-*D*-Val-OH (213,3 mg, 1 mmol) otopljen je u vinil-acetatu (47,2 mmol) te je dodan KOH (5,61 mg, 0,1 mmol), Pd(OAc)₂ (2,24 mg, 0,01 mmol), *p*-benzokinon (2,16 mg, 0,02 mmol). Reakcijska smjesa ostavljena je na miješanje 36 sati. Reakcija je praćena TLC-kromatografijom. Nakon 36 sati u reakcijsku smjesu je dodan NaBH₄ (2,25 mg, 0,06 mmol) i ostavljeno je miješati još pola sata te je reakcijska smjesa filtrirana kroz Celite i isprano sa EtOAc. Nakon filtriranja otopina je uparena do suha zatim ostatak je otopljen u EtOAc i ispran s 2 × NaHCO₃ (10 % otopina), 1 × NaCl(aq). Organski sloj je sušen iznad bezvodnog MgSO₄ te nakon filtracije otopina je uparena do suha i dobiveno je bijedo-žuto ulje spoja **19** (214,1 mg, 88 %)

¹H NMR (d₆-dms_o, 600 MHz), δ = 7,37 (1H, d, NH), 7,19 (1H, dd, CH=, *J*₁ = 13,9 Hz, *J*₂ = 6,2 Hz), 4,92 (1H, dd, CH₂=, *J*₁ = 13,9 Hz, *J*₂ = 1,5 Hz), 4,70 (1H, dd, CH₂=, *J*₁ = 6,2 Hz, *J*₂ = 1,4 Hz), 4,05–4,01 (1H, m, C*H), 1,65–1,57 (2H, m, CH₂), 1,48–1,44 (1H, m, CH), 1,36 (9H, s, CH₃-C), 0,87 (6H, dd, CH₃, *J*₁ = 18,9 Hz, *J*₂ = 6,6 Hz) ppm.

¹³C NMR (d₆-dms_o, 75 MHz), δ = 170,6 (C=O), 155,6 (C=O), 141,3 (CH=), 98,7 (CH₂=), 78,3 (C-C=O), 59,7 (C*H), 38,9 (CH₂), 28,1 (CH₃), 27,2 (CH₃), 24,2 (CH), 22,7 (CH₃), 21,1 (CH₃) ppm.

***N*-decil-*N'*-[(2*R*)-1-viniloksi-3-metil-1-oksobutan-2-il]fumaramid (20)**

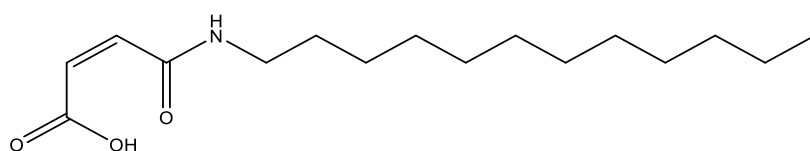
Prethodno sintetizirani spoj **19** (243,3 mg, 1 mmol) otopljen je u suhom CH₂Cl₂ (5 mL) te je uronjen u ledenu kupelj. Dodana je trifluoroctena kiselina (1 mL). Smjesa je mijena 1 h na 0 °C i 3 h pri sobnoj temperaturi. Reakcija je praćena TLC-om. Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa se upari do suha. Ostatak se otopi u suhom CH₂Cl₂ i dodan je Et₃N (0,42 mL, 4 mmol) i spoj **3** (58,1 mg, 0,5 mmol). Reakcijska smjesa je ostavljena preko noći uz miješanje. Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa je isprana sa 1 × NaHCO₃ (10 % aq), 1 × H₂O i 1 × NaCl (aq). Organski sloj je sušen iznad bezvodnog MgSO₄ i nakon filtracije organski sloj je ukoncentriran uparavanjem otapala te je dodano otapalo *n*-heksan i istaložen je spoj **20** (58,2 mg, 15,3 %, *t*_f = 132–134 °C, [α]_D = +39.7 (*γ* = 1 g/mL, MeOH)) u obliku bijelog taloga.

¹H NMR (d₆-dmsO, 300 MHz), δ = 8,75 (1H, d, NH, *J* = 7,6 Hz), 8,38 (1H, t, NH, *J* = 5,6 Hz), 7,22 (1H, dd, CH=, *J*₁ = 6,2 Hz, *J*₂ = 13,9 Hz), 7,02 (1H, d, CH=CH, *J* = 15,2 Hz), 6,84 (1H, d, CH=CH, *J* = 15,2 Hz), 4,96 (1H, dd, CH₂=, *J*₁ = 1,7 Hz, *J*₂ = 13,9 Hz), 4,73 (1H, dd, CH₂=, *J*₁ = 1,7 Hz, *J*₂ = 6,2 Hz), 4,33–4,28 (1H, m, CH_α), 3,13 (2H, dd, NCH₂, *J*₁ = 6,6 Hz, *J*₂ = 12,8 Hz), 2,19–2,08 (1H, m, CH_β), 1,42 (2H, s, CH₂), 1,24 (12H, s, CH₂), 0,93 (6H, dd, CH₃, *J*₁ = 5,1 Hz, *J*₂ = 6,7 Hz), 0,85 (3H, t, CH₃, *J* = 6,6 Hz) ppm.
¹³C NMR (d₆-dmsO, 151 MHz), δ = 169,3 (OC=O), 164,8 (HNC=O), 163,8 (HNC=O), 141,6 (CH=), 134,1 (CH=CH), 132,0 (CH=CH), 99,6 (CH₂=CH), 58,2 (CH_α), 39,2 (CH₂N), 31,7 (CH₂), 30,1 (CH_β), 29,4 (CH₂), 29,4 (CH₂), 29,3 (CH₂), 29,1 (CH₂), 26,8 (CH₂), 22,5 (CH₂), 19,3 (CH₃), 18,5 (CH₃), 14,4 (CH₃) ppm.

IR (KBr) *v*_{max}/cm⁻¹ = 3294 (NH), 1753 (OC=O), 1638 (HNC=O, amid I), 1547 (HNC=O, amid II), 997 (CH=CH), 938 (CH=), 865 (CH=).

HRMS: *m/z* [M+Na]⁺: za C₂₁H₃₆N₂O₄, izračunato: 403,2573, pronađeno: 403,2563.

(2Z)-3-dodecilkarbamoilprop-2-enska kiselina (21)



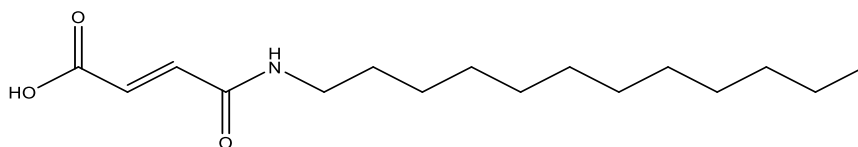
Anhidrid maleinske kiseline (98,1 mg, 1 mmol) suspendiran je u suhom CH₂Cl₂ (1 mL) u atmosferi argona i stavljen je miješati se nad ledenom kupelji. U lijevku za dokapavanje dodao

se dodecilamin (185,3 mg, 1 mmol) otopljen u suhom CH₂Cl₂ (1 ml). Otopina dodecilamina je polagano dokapana i ostavljena miješati se preko noći na sobnoj temperaturi. Talog je od filtriran i prekrizaliziran u smjesi otapala MeOH:H₂O (3:1). Dobiven je bijeli talog spoja **21** (148,2 mg, 52,3 %).

¹H NMR (d₆-dmsO, 300 MHz), δ = 15,22 (1H, s, OH), 9,13 (1H, s, NH), 6,40 (1H, d, CH=CH, J = 12,6 Hz), 6,24 (1H, d, CH=CH, J = 12,6), 3,17 (2H, dd, N-CH₂, J_1 = 6,8 Hz, J_2 = 12,8 Hz), 1,49–1,44 (2H, m, CH₂), 1,24 (18H, s, CH₂), 0,85 (3H, t, CH₃, J = 6,6 Hz) ppm.
¹³C NMR (d₆-dmsO, 75 MHz), δ = 165,8 (HNC=O), 165,8 (HOC=O), 133,5 (C=C), 132,1 (C=C), 39,6 (N-CH₂), 31,7 (CH₂), 29,5 (CH₂), 29,5 (CH₂), 29,4 (CH₂), 29,4 (CH₂), 29,2 (CH₂), 29,1 (CH₂), 28,8 (CH₂), 26,8 (CH₂), 22,5 (CH₂), 14,4 (CH₃) ppm.

Dobiveni spektri odgovaraju literaturnim podacima⁹⁷.

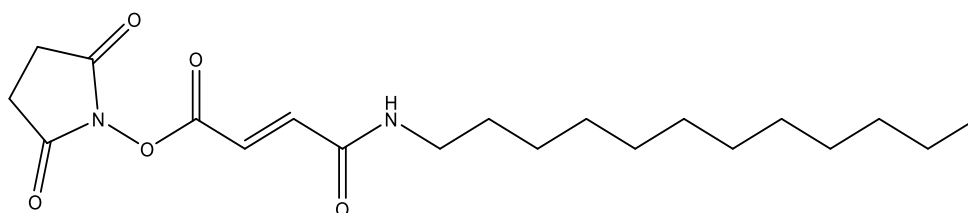
(2E)-3-dodecilkarbamoilprop-2-enska kiselina (**22**)



Prethodni dobiveni spoj **23** (1,2 g, 1 mmol) suspendiran je u etil-acetatu (3 mL), dodan je tiourea (2,3 mg, 0,03 mmol) te metansulfonska kiselina (0,01 mL, 0,11 mmol). Smjesa je stavljena na refluks jedan sat. Nakon što je reakcija završila nakon hlađenja talog je od filtriran. Dobiven je spoj **22** (250,5 mg, 88,4 %) kao bijeli talog.

¹H NMR (d₆-dmsO, 300 MHz), δ = 12,70 (1H, s, OH), 8,43 (1H, t, NH, J = 5,6 Hz), 6,91 (1H, d, CH=CH, J = 15,5 Hz), 6,50 (1H, d, CH=CH, J = 15,5), 3,13 (2H, dd, N-CH₂, J_1 = 6,9 Hz, J_2 = 12,8 Hz), 1,44–1,41 (2H, m, CH₂), 1,24 (18H, s, CH₂), 0,85 (3H, t, CH₃, J = 7,0 Hz) ppm.
¹³C NMR (d₆-dmsO, 151 MHz), δ = 166,4 (HNC=O), 162,9 (HOC=O), 137,1 (C=C), 129,2 (C=C), 38,7 (N-CH₂), 29,0 (CH₂), 29,0 (CH₂), 28,9 (CH₂), 28,9 (CH₂), 28,7 (CH₂), 28,6 (CH₂), 28,6 (CH₂), 26,3 (CH₂), 22,0 (CH₂), 13,9 (CH₃) ppm.

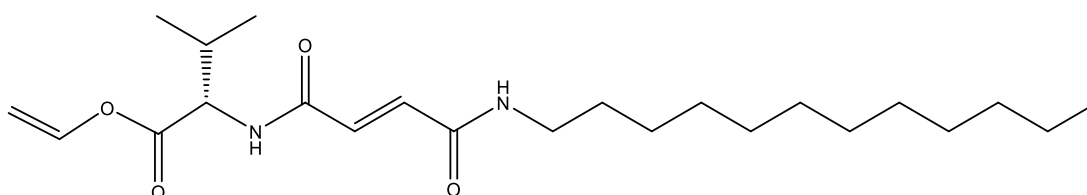
Dobiveni spektri odgovaraju literaturnim podacima⁹⁷.

2,5-dioksopirolidin-1-ilni ester (2E)-3-dodecilkarbamoilprop-2-enske kiseline (23)

Prethodni spoj **22** (283,4 mg, 1 mmol) je otopljen u ledenoj kupelji u suhom DMF-u (1 mL) i suhom piridinu (0,3 mL). Dodan je *N*-hidroksisukciminid (575,4 mg, 5 mmol) te se dokapao anhidrid trifluoroctene kiseline (0,9 mL, 5 mmol) i ostavljena je miješati preko noći na sobnoj temperaturi. Nakon završetka reakcije, smjesa je ukoncentrirana na uparivaču. Smjesi je dodan *n*-heksan koji uzrokuje taloženje spoja. Talog se profiltrira i otopi u CH₂Cl₂ te je ispran s 2 × NaHCO₃ (aq, 10 %), 1 × NaCl (aq), organski sloj se suši iznad bezvodnog MgSO₄. Nakon uparavanja otapala dobiven je spoj **23** (224,5 mg, 59 %) kao sivo-bijeli talog.

¹H NMR (d₆-dms_o, 300 MHz), δ = 8,67 (1H, t, NH, J = 5,4 Hz), 7,32 (1H, d, CH=CH, J = 15,6 Hz), 6,83 (1H, d, CH=CH, J = 15,6 Hz), 3,19 (2H, dd, CH₂N, J_1 = 6,7, J_2 = 12,7 Hz), 2,86 (4H, s, CH₂), 1,48–1,44 (2H, m, CH₂), 1,25 (18H, s, CH₂), 0,86 (3H, t, CH₃, J = 6,6 Hz) ppm.

¹³C NMR (d₆-dms_o, 151 MHz), δ = 170,0 (C=O), 161,6 (HNC=O), 161,2 (NC=O), 142,6 (HC=CH), 122,0 (HC=CH), 38,9 (CH₂NH), 31,3 (CH₂), 29,0 (CH₂), 29,0 (CH₂), 28,9 (CH₂), 28,9 (CH₂), 28,7 (CH₂), 28,6 (CH₂), 26,3 (CH₂), 25,5 (CH₂), 22,1 (CH₂), 13,9 (CH₃) ppm.

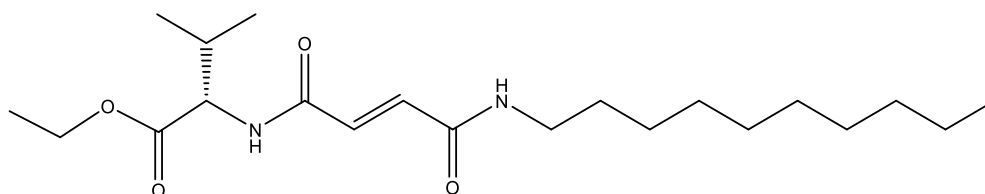
***N*-dodecil-*N'*-[(2*S*)-1-viniloksi-3-metil-1-oksobutan-2-il]fumaramid (24)**

Prethodno sintetizirani spoj **1** (243,3 mg, 1 mmol) otopljen je u suhom CH₂Cl₂ (5 mL) te se stavi u ledenu kupelj i doda se trifluoroctena kiselina (TFA, 1 mL) i ostavi se miješati 1 h na 0 °C i 3 h na sobnoj temperaturi. Reakcija je praćena TLC-om. Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa se upari do suha. Ostatak se otopi u suhom CH₂Cl₂ i doda se Et₃N (0,42 mL, 4 mmol) i spoj **23** (190,2 mg, 0,5 mmol). Reakcijska smjesa se ostavi miješati preko noći na

sobnoj temperaturi. Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa je isprana sa $1 \times \text{NaHCO}_3$ (10 % aq), $1 \times \text{H}_2\text{O}$ i $1 \times \text{NaCl}$ (aq). Organski sloj je sušen iznad MgSO_4 i nakon filtracije organski sloj je koncentriran uparavanjem otapala te dodano je otapalo *n*-heksan i istaložen je spoj **24** (179,3 mg, 43,9 %, $t_f = 154\text{--}156$ °C, $[\alpha]_D = -20.90^\circ$ ($\gamma = 1$ g/mL, MeOH)) u obliku bijelog taloga.

^1H NMR (d_6 -dms O , 300 MHz), $\delta = 8,76$ (1H, d, NH, $J = 7,5$ Hz), 8,40 (1H, t, NH, $J = 5,6$ Hz), 7,22 (1H, dd, CH=, $J_1 = 6,2$ Hz, $J_2 = 13,9$ Hz), 7,02 (1H, d, CH=CH, $J = 15,2$ Hz), 6,80 (1H, d, CH=CH, $J = 15,2$ Hz), 4,96 (1H, dd, CH_2 =, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 13,9$ Hz), 4,73 (1H, dd, CH_2 =, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 6,2$ Hz), 4,30 (1H, dd, CH_α , $J_1 = 6,4$ Hz, $J_2 = 7,2$ Hz), 3,16–3,10 (2H, m, NCH_2), 2,16–2,11 (1H, m, CH_β), 1,43–1,41 (2H, m, CH_2), 1,24 (18H, s, CH_2), 0,93 (6H, dd, CH_2 , $J_1 = 6,9$ Hz, $J_2 = 10,0$ Hz), 0,85 (3H, t, CH_3 , $J = 6,9$ Hz) ppm. ^{13}C NMR (d_6 -dms O , 151 MHz), $\delta = 168,8$ (OC=O), 164,3 (HNC=O), 163,3 (HNC=O), 141,1 (CH=), 133,6 (CH=CH), 131,5 (CH=CH), 99,1 (CH_2 =CH), 57,6 (CH_α), 38,7 (CH_2N), 31,3 (CH_2), 29,5 (CH_β), 29,0 (CH_2), 29,0 (CH_2), 29,0 (CH_2), 28,8 (CH_2), 28,7 (CH_2), 26,3 (CH_2), 22,1 (CH_3), 18,8 (CH_3), 18,0 (CH_3), 13,9 (CH_3) ppm. IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1} = 3291$ (NH), 1754 (OC=O), 1625 (HNC=O, amid I), 1547 (HNC=O, amid II), 990 (CH=CH), 947 (CH=), 869 (CH=). HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: za $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4$, izračunato: 409,3066, pronađeno: 409,307.

N-decil-*N'*-[(2*S*)-1-etoksi-3-metil-1-oksobutan-2-il]fumaramid (**25**)



Prethodno sintetizirani spoj **8** (181,6 mg, 1 mmol) otopljen je u suhom CH_2Cl_2 (5 mL) i dodan je Et_3N (0,21 mL, 2 mmol) i spoj **16** (176,2 mg, 0,5 mmol). Reakcijska smjesa se ostavi miješati preko noći. Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa je isprana sa $1 \times \text{NaHCO}_3$ (10 % aq), $1 \times \text{H}_2\text{O}$ i $1 \times \text{NaCl}$ (aq). Organski sloj je sušen iznad bezvodnog MgSO_4 i nakon filtracije organski sloj je ukoncentriran uparavanjem otapala te dodano je otapalo *n*-heksan i istaložen je

spoj **25** (162,2 mg, 42 %, $t_t = 145\text{--}146\text{ }^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D = -39.7^\circ$ ($\gamma = 1\text{ g/mL}$, MeOH)) u obliku bijelog taloga.

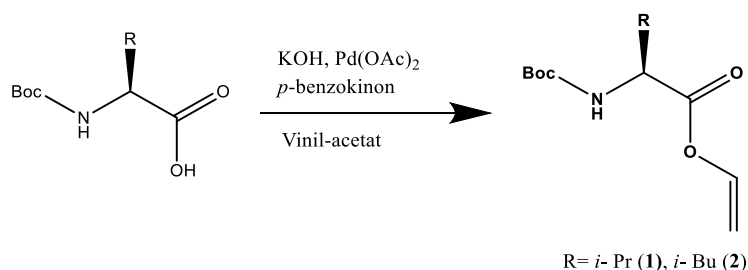
^1H NMR (d_6 -dmsO, 300 MHz), $\delta = 8,62$ (1H, d, NH, $J = 8,1$ Hz), 8,36 (1H, t, NH, $J = 5,5$ Hz), 7,02 (1H, d, CH=CH, $J = 15,2$ Hz), 6,82 (1H, d, CH=CH, $J = 15,2$ Hz), , 4,24 (1H, dd, CH α , $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 6,1$ Hz), 4,33–4,28 (2H, m, OCH₂), 3,13(2H, dd, NCH₂, $J_1 = 12,8$ Hz, $J_2 = 6,6$ Hz), 2,13–2,02 (1H, m, CH β), 1,44–1,40 (2H, s, NCH₂CH₂), 1,24 (14H, s, CH₂), 0,93 (3H, t, CH₃, $J = 7,1$ Hz), 0,92-0,83 (9H, m, CH₃) ppm.
 ^{13}C NMR (d_6 -dmsO, 151 MHz), $\delta = 171,1$ (OC=O), 164,1 (HNC=O), 163,5 (HNC=O), 133,4 (CH=CH), 131,8 (CH=CH), 60,4 (OCH₂), 57,8 (CH α), 38,7 (CH₂N), 31,2 (CH₂), 29,8 (CH β), 28,9 (CH₂), 28,9 (CH₂), 28,8 (CH₂), 28,6 (CH₂), 28,6 (CH₂), 26,3 (CH₂), 22,0 (CH₂), 18,8 (CH₃), 18,0 (CH₃), 14,4 (CH₃), 13,9 (CH₃) ppm.
IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1} = 3290$ (NH), 1753 (OC=O), 1640 (HNC=O, amid I), 1543 (HNC=O, amid II).

HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: za $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$, izračunato: 383,2910, pronađeno: 383,2913.

§ 4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Priprema bis-aminokiselinskih derivata fumarne kiseline

Bis-aminokiselinski derivati fumarne kiseline u obliku vinilnog estera (**4** i **5**) pripremljeni su organskom sintezom u nekoliko sintetskih koraka. Osnovna strukturna ili funkcijska karakteristika novih sintetiziranih derivata je ta da su „bogati“ dvostrukim vezama jer osnovni cilj ovog doktorskog rada je sinteza supramolekulskih gelova koji će se polimerizirati pod određenim uvjetima u polimere. Prema pretpostavljenoj hipotezi ta polimerizacija će se događati u gelskoj mreži. Zato su strukturni motivi u sintetiziranim derivati fumarna kiselina i vinilni esteri, oba elementa sadrže dvostruke veze. Odabrane su aminokiseline koje će se koristiti u sintezi, a to su L-valin i L-leucin koje su komercijalno dostupne. Korištene su komercijalno dostupne aminokiseline s kemijski zaštićenom skupinom na *N*-dijelu aminokiseline prilikom prvih koraka u sintezi. Kao zaštitna skupina amino-skupine korištena je *tert*-butoksikarbonilna skupina ili Boc-zaštita. Prvi korak u sintezi je esterifikacija karboksilne skupine, priprema odabrane aminokiseline (Boc-L-Val i Boc-L-Leu) u obliku vinilnog estera (**1** i **2**) na C-terminalnom dijelu u blagim uvjetima bez utjecaja na *N*-terminalni dio. Iz navedenog razloga odabrane su Boc-zaštićene aminokiseline. Reakcija esterifikacije provedena je na sobnoj temperaturi tri dana u uvjetima: odabrana aminokiselina (Val ili Leu), baza kalijev hidroksid (KOH), katalizator Pd(OAc)₂, *p*-benzokinon i vinil-acetat kao otapalo i reagens (Shema 2.).

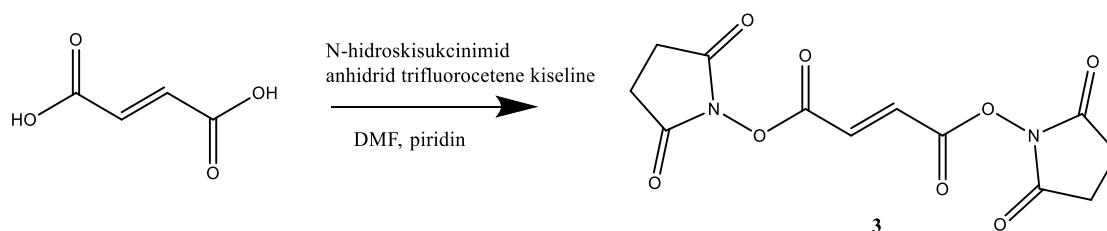


Shema 2. Sinteza spoja **1** i **2**.

Iz literature je poznato da se paladijev(II) acetat koristi u sintezi estera kao katalizator⁹⁸. Kako se katalizator koristi u malim količinama, da se u ovoj reakciji osigura dovoljna količina Pd(II), koristi se *p*-benzokinon koji djeluje na način da oksidira Pd(0) nastao u reakciji esterifikacije u

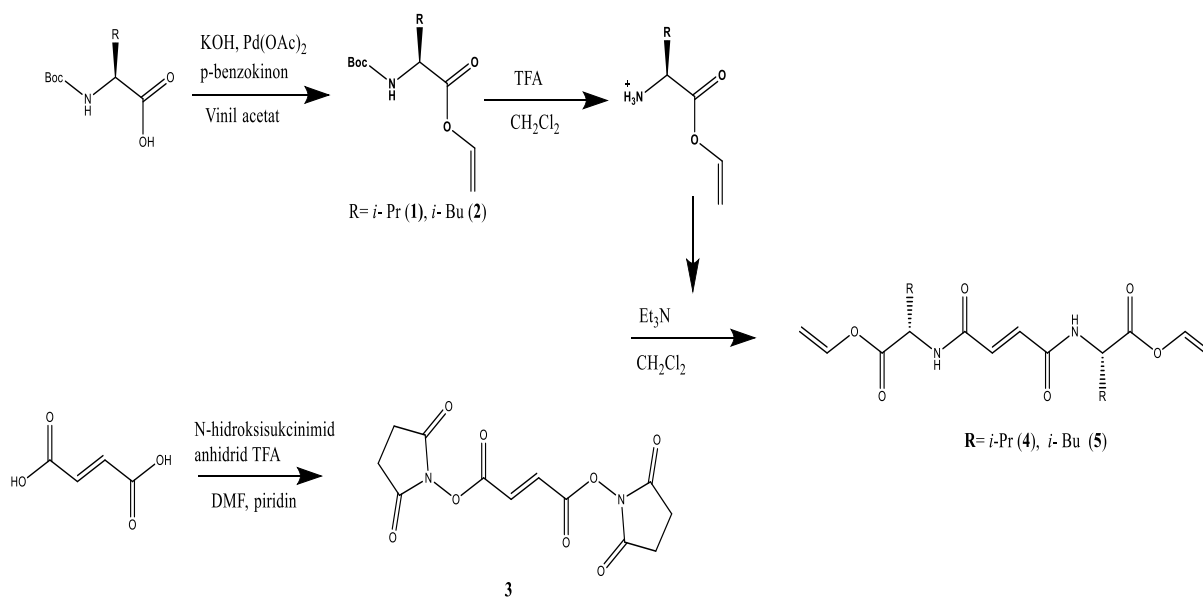
Pd(II) koje je opet spreman za novi katalitički ciklus. U ovom slučaju je *p*-benzokinon korišten kao regeneratorkatalizatora.

Sljedeći korak u sintezi (Shema 3.) je aktivacija fumarne kiseline za reakciju s esterificiranom aminokiselinom iz prethodne reakcije. Odabrani aktivirani oblik fumarne kiseline je ester *N*-hidroksisukcinimida koji će se u sljedećem koraku pokazati kao dobra odlazeća skupina prilikom sinteze amida.



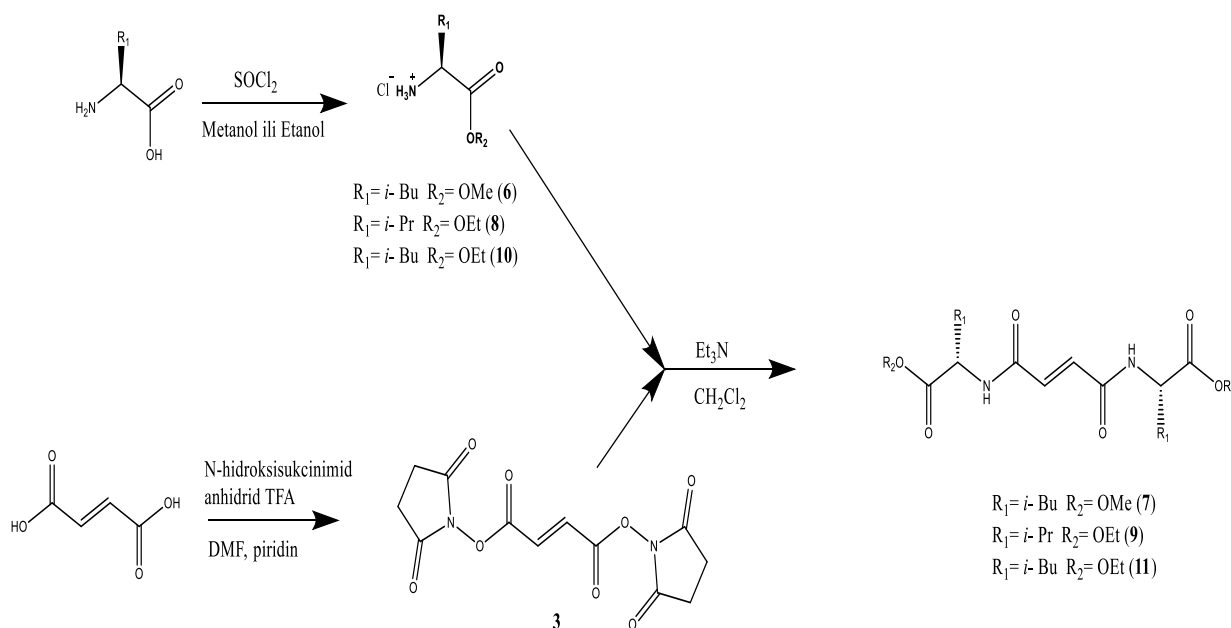
Shema 3. Sinteza spoja 3.

Zadnji korak sinteze je stvaranje amidne veze (OC=NH) između sukcinimidnog derivata fumarne kiseline i esterificirane aminokiseline. S aminokiseline u obliku vinilnog estera potrebno je prije reakcije ukloniti zaštitnu skupinu Boc na *N*-terminalnom dijelu, kako bi *N*-kraj mogao reagirati stvarajući amidnu vezu s aktiviranim esterom fumarne kiseline. Boc-zaštita se lako skida u blagim uvjetima uz pomoć trifluoroctene kisline (TFA). Nakon skidanja zaštite nije potrebno izolirati produkt u obliku amina nego samo nastaviti reakciju *in situ* uz prethodno uklanjanje otapala. Potrebno je naglasiti da u reakciji sinteze amida prilikom skidanja Boc-zaštite dodaje kiselina koja stvara sol sa slobodnom aminokiselinom kojoj je skinuta zaštita. Zbog toga je u sintezi amida dodaje baza trietilamin (Et₃N) da neutralizira višak TFA i već na spomenutu sol aminokiseline nakon skidanja zaštite prevede u povoljan oblik za nukleofilni napad na aktivirani oblik fumarne kiseline. Na opisan način sintetizirani su željeni derivati 4 i 5. Nakon sinteze i pročišćavanja dobiveni su produkti u iskorištenju oko 50 % za derivat 4 i 5 (Shema 4.).

Shema 4. Sinteza konačnih spojeva **4** i **5**.

Prikazani sintetski put (Shema 4.) odabran je zbog dobrog iskorištenja i zbog netopljivosti same fumarne kiseline u ponekim organskim otapalima. Umjesto pripremanja aktivirane fumarne kiseline sa sukcinimidom, moguće je kao reagens za stvaranje amidne veze s pripremljenom aminokiselinom koristiti fumaril-klorid. Također za tu reakciju moguće je koristiti i kondenzacijska sredstva poput DCC (*N,N'*-dicikloheksilkarbodiimid), ali za pripravu navedenih derivata, spojeva **4** i **5**, opisan sintetski put (Shema 4.) osigurava najbolja iskorištenja.

Sintetizirani su spojevi **7**, **9** i **11** (Shema 5.) vrlo slični derivatima **4** i **5**, ali su u strukturnom obliku metilnog estera leucina (**7**) i etilnog estera valina (**9**) i leucina (**11**). Esterificirane aminokiseline **8** i **10** u reakciji s aktiviranom fumarnom kiselinom **3** u prisutnosti baze daju željene spojeve **7**, **9** i **11**. Treba napomenuti da u navedenom sintetskom putu nisu korištene zaštićene aminokiseline jer reakcijski uvjeti dopuštaju da se reakcija provodi samo na C-dijelu aminokiseline. Ako bi se koristila Boc-zaštićena aminokiselina, tada je potrebno promijeniti uvjete reakcije tako da se koristi kao otapalo DMF, a kao reagens metil-jodid ili etil-jodid u prisutnosti K₂CO₃, ovisno o tome koji se ester želi dobiti.

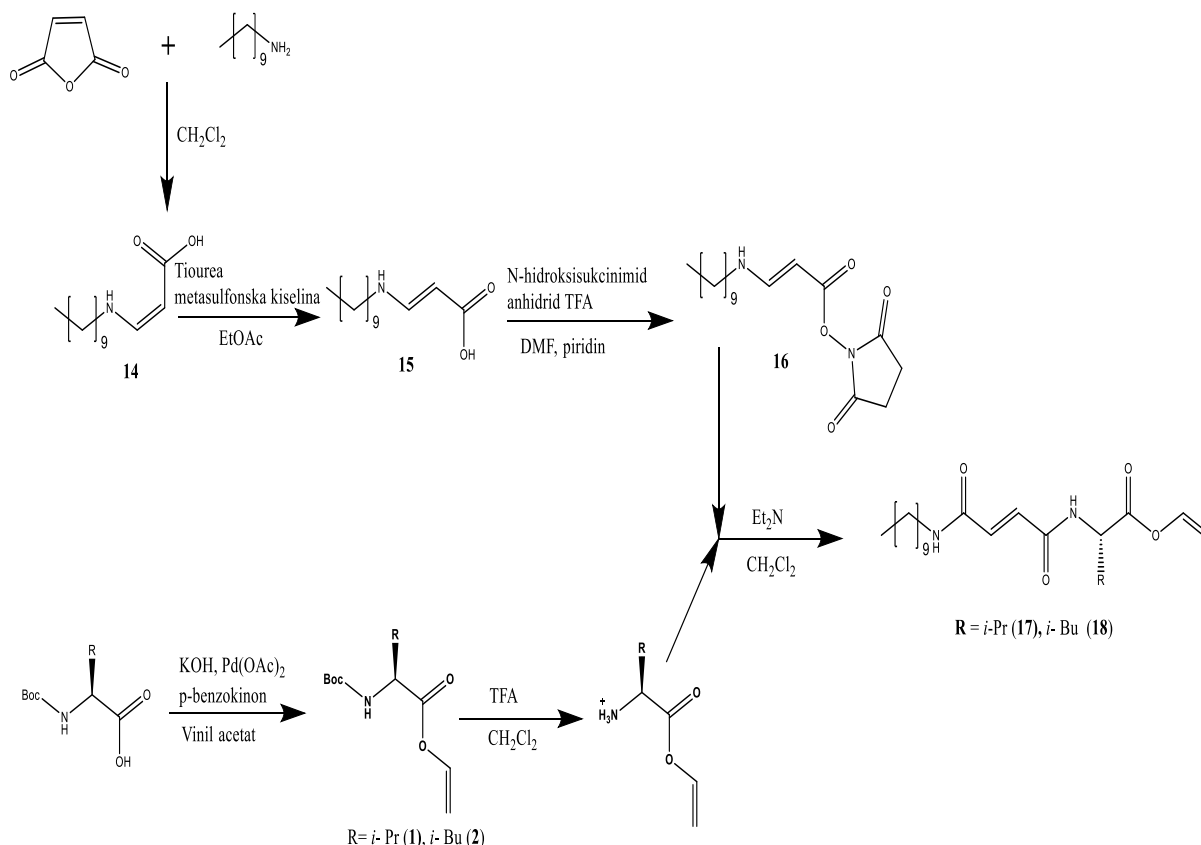


Shema 5. Sintetski put za dobivanje spojeva **7,9 i 11**.

U ovoj seriji spojeva sintetiziran je i spoj **13** koji kao središnji dio molekule umjesto fumarne kiseline sadržava jantarnu kiselinu koja nema dvostruku vezu između dvije karbonilne skupine. Sintetski postupak je isti kao i prethodno prikazan, samo je umjesto fumarne kiseline korištena jantarna kiselina. Završnim sintetiziranim spojevima (**4, 5, 7, 9, 11 i 13**) ispitana je mogućnost stvaranja supramolekulskih gelova, gelovi su karakterizirani stakla zbog njegove anisotropije te su ispitane reakcije polimerizacije gelova potpomognute gama i ultraljubičastim zračenjem (UV).

4.2. Priprema mono-aminokiselinskih derivata fumarne kiseline

Proučavajući literaturu supramolekulskih gelova pristupljeno je sintezi novih supramolekulskih gelatora strukturno sličnih spojevima iz prvog dijela. Aminokiseline koje su se koristile su ostale iste (L-Valin, L-Leucin), koje pokazuju dobru mogućnost ostvarivanja nekovalentnih interakcija za stvaranje supramolekulskih gelova i polimera u uvjetima gama i UV zračenja. Novi derivati sadržavat će već spomenute aminokiseline u obliku vinilnog estera i fumarne kiseline, a novi dodatak u strukturi je dugolančana alkilna skupina. Dodatno svojstvo ovih molekula je amfifilni karakter što znači da ima jasno izražen polarni dio molekule (aminokiselina) i nepolarni dio (dugi alkilni lanac).

Shema 6. Sintetski put za pripremu spojeva **17**, **18**.

Priprema aminokiselina u obliku vinilnog estera jednaka je kao i u prethodnim sintezama, a za pripremu derivata fumarne kiseline **17** i **18** uveden je novi sintetski put (Shema 6.). Konačne molekule dizajnirane su tako da su bogate dvostrukim vezama koje će se koristiti u reakcijama polimerizacije.

Prikazani sintetski put (Shema 6.) kreće od reakcije nastajanja amidne veze između anhidrida maleinske kiseline i decilamina. Dobiveni produkt je amid maleinske kiseline **14**. Strukturna transformacija *cis*-forme maleinske kiseline u *trans*-formu fumarne kiseline **15** provedena je uz katalizatore tiourea i metansulfonsku kiselinu. Zatim su provedene transformacije na karboksilnom dijelu fumarne kiseline kondenzacijama sa željenom aminokiselinom u odgovarajuće amide. U toj reakciji ponovno je korištena metoda aktivirane kiseline s *N*-hidroksisukcinimidnim esterom **16**. Kondenzacijom s vinilnim esterima odabranih aminokiselina dobiveni su konačni spojevi **17** i **18**. Odabrani sintetski put pokazao se optimalnim za sintezu ovih spojeva jer su korištene poznate kemijske reakcije koje su rezultirale visokim iskorištenjima završnih spojeva uz relativno jednostavnu izolaciju. Spoj **20** je derivat fumarne kiseline koji na kiralnom centru ima suprotnu konfiguraciju, umjesto L-valina ima D-

valin, dobiven je analognim sintetskim putem. Također sintetizirani spoj **24**, derivat koji sadrži lanac od 12 ugljikovih atoma, priređen je opisanim postupkom, samo što je umjesto početnog decilamina kao reagens korišten dodecilamin. Spoj **25** je izmijenjen tako da na karboksilnom kraju aminokiseline umjesto vinilnog estera sadržava etilni ester.

4.3. Gelirajuća svojstva sintetiziranih spojeva

U literaturnom pregledu prikazano je kako, zašto, te pod kojim uvjetima nastaju supramolekulski gelovi. Za sve nove gelatore ispitana je mogućnost geliranja vode i različitih organskih otapala te smjese različitih otapala, što je prikazano u tablici geliranja. Efikasnost geliranja prikazuje se kao maksimalni volumen otapala (V_{\max}) ili smjese otapala koja može imobilizirati 10 mg spoja. Svi gelovi su termorevezibilni (sol-gel prijelaz) te su stabilni kroz više tjedana.

Tablica 1. Tablica geliranja spojeva 4, 5 i 13.

Otapalo	V_{\max} / mL		
	4	5	13
H₂O	nije topljivo	nije topljivo	0,41
H₂O/DMSO	6,2/5,3 (mutni gel)	kristaliničan talog	0,40/0,31 (mutni gel)
H₂O/DMF	kristaliničan talog	0,44/0,48 (mutani gel)	topljivo
EtOH	kristaliničan talog	topljivo	topljivo
(±)-2-oktanol	kristaliničan talog	topljivo	topljivo
THF	topljivo	0,26+2,8 UZ*	topljivo
Dioksan	topljivo	topljivo	topljivo
Aceton	kristaliničan talog	0,1+1,3UZ*	topljivo
EtOAc	kristaliničan talog	0,2+1,2UZ*	topljivo
CH₂Cl₂	topljivo	kristaliničan talog	topljivo
CH₃CN	kristaliničan talog	kristaliničan talog	topljivo
Toluen	1,6 (transparentni gel)	0,2 (transparentni gel)	topljivo
<i>o</i>-ksilen	1,8 (transparentni gel)	0,9 (transparentni gel)	topljivo
<i>m</i>-ksilen	1,6 (transparentni gel)	kristaliničan talog	topljivo
<i>p</i>-ksilen	1,1 (transparentni gel)	0,4 (transparentni gel)	topljivo
<i>n</i>-heksan	nije topljivo	nije topljivo	nije topljivo

* UZ = hlađenje (geliranje) u ultrazvučnoj kupelji

* Efikasnost geliranja prikazuje se kao maksimalni volumen otapala (V_{\max}) ili smjese otapala koja može imobilizirati 10 mg spoja

Rezultati prikazani u Tablici 1. u kojoj su sakupljena svojstva geliranja spojeva **4**, **5** i **13** derivata vinilnog estera aminokiselina i fumarne kiseline **4** i **5** odnosno jantarne kiseline **13** ukazuju na otapala i smjese otapala u kojima ovi spojevi stvaraju supramolekulske gelove. Zajedničko otapalo za geliranje spojeva **4** i **5** je toluen, a po efikasnosti geliranja spoj **4** je bolji gelator od spoja **5**. Spojevi **4** i **5** strukturno se razlikuju samo po aminokiselini, valinu i leucinu. Spoj **5** gelira brojčano više organskih otapala kao što su tetrahidrofuran (THF), aceton, etil-acetat (EtOAc). Geliranje je potpomognuto ultrazvučnim valovima koji svojim miješanjem prilikom hlađenja pospješuju inicijalizaciju i povezivanje molekula u samoudružene strukture. Od smjese otapala kao što su H₂O/DMSO i H₂O/DMF spoj **4** gelira smjesu H₂O/DMSO u velikoj količini dok spoj **5** gelira smjesu H₂O/DMF u puno manjoj količini. Navedene smjese u stvari fino podešavaju topljivost gelatora, kao što je to prikazano u Tablicu 1, spojevi uglavnom nisu topljivi u vodi dok su dobro topljivi u DMSO i DMF. U različitim smjesama ta dva otapala moguće je prirediti sustav u kojem je spoj samo djelomično topljiv što je i sam cilj nastajanja molekulskih samoagregata jer će se pod utjecajem otapala aktivirati samoudruživanje molekula tvorbom nekovalentnih interakcija između molekula.

U preostalim otapalima spojevi **4** i **5** tvore kristalinične taloge ili su dobro topljivi, kao na primjer u diklormetanu ili dioksanu.

Spoj **13** je strukturni derivat vinilnog estera aminokiselina i jantarne kiseline. Sukladno tome, strukturna razlika između prethodnih derivata je u jednoj središnjoj dvostrukoj vezi koje u spoju **13** nema. Međutim, spoj se potpuno drugačije ponaša prilikom ispitivanja svojstva geliranja. Naime, spoj **13** je loš gelator jer gelira samo vodu i smjesu otapala vode i DMSO, dok je u ostalim organskim otapalima spoj **13** dobro topljiv. Uzrok ovakvog ponašanja može se pripisati spomenutoj strukturnoj promjeni jer između dvije karbonilne skupine sada se nalazi jednostruka veza koja se može rotirati oko osi te će stoga molekula puno teže ostvariti nekovalentne interakcije. Zbog mogućnosti vrtnje, struktura nije toliko rigidna i ne može se „zakočiti“ tako da funkcionalne skupine za gradnju vodikovih veza (karbinilni atom kisika i amidni atom vodika) nisu u pogodnim orijentacijama te se ne ostvaruju nekovalentne interakcije između dva sukcinamida kao što je to kod fumaramida gdje dvostruka veza sprječava rotaciju oko dulje osi molekule. Stoga se može zaključiti iz karakterizacija samoudruživanja navedenih spojeva da je fumarni dio molekule vrlo važan i odgovoran za ostvarivanje nekovalentnih interakcija za pripravu supramolekulskih gelova.

Tablica 2. Tablica geliranja spojeva **7**, **9** i **11**

Otapalo	V_{\max} / mL		
	7	9	11
H₂O	kristaliničan talog	nije topljivo	nije topljivo
H₂O/DMSO	kristaliničan talog	kristaliničan talog	kristaliničan talog
H₂O/DMF	kristaliničan talog	kristaliničan talog	kristaliničan talog
EtOH	topljivo	topljivo	topljivo
(±)-2-oktanol	topljivo	topljivo	topljivo
THF	topljivo	topljivo	topljivo
Dioksan	topljivo	topljivo	topljivo
Aceton	kristaliničan talog	topljivo	topljivo
EtOAc	kristaliničan talog	topljivo	topljivo
CH₂Cl₂	topljivo	topljivo	topljivo
CH₃CN	kristaliničan talog	topljivo	topljivo
Toluen	kristaliničan talog	topljivo	topljivo
<i>o</i>-ksilen	kristaliničan talog	kristaliničan talog	kristaliničan talog
<i>m</i>-ksilen	kristaliničan talog	kristaliničan talog	kristaliničan talog
<i>p</i>-ksilen	kristaliničan talog	kristaliničan talog	kristaliničan talog
<i>n</i>-heksan	nije topljivo	nije topljivo	nije topljivo

Spojevi **7**, **9** i **11** su vrlo loši gelatori, s ispitivanim otapalima nisu pokazali stvaranje supramolekulskih gelova (Tablica 2.). U većini otapala spojevi su dobro topljivi te samo u nekima dolazi do taloženja kao što su ksileni, toluen i smjese vode s DMFi s DMSO. Strukturno, spojevi su slični derivatima **4** i **5**, samo što su esterificirani derivati aminokiselina u obliku metilnog **7** i etilnog estera **9** i **11**.

Tablica 3. Tablica geliranja spojeva **17** i **18**.

Otapalo	V_{\max} / mL	
	17	18
H₂O	nije topljivo	nije topljivo
H₂O/DMSO	0,77/1,28 (mutni gel)	0,75/1,21 (mutni gel)
H₂O/DMF	1,22/0,81 (mutni gel)	0,79/0,94 (mutni gel)
EtOH	topljivo	topljivo
±2-oktanol	topljivo	topljivo
THF	topljivo	topljivo
Dioksan	topljivo	topljivo
Aceton	topljivo	topljivo
EtOAc	kristaliničan talog	kristaliničan talog
CH₂Cl₂	topljivo	topljivo
CH₃CN	0,93+1,05 UZ* (mutni gel)	0,52+0,94 UZ* (mutni gel)
Toluen	0,93 (transparentni gel)	0,43 (transparentni gel)
<i>o</i>-ksilen	1,25 (transparentni gel)	0,75 (transparentni gel)
<i>m</i>-ksilen	1,48 (transparentni gel)	0,77 (transparentni gel)
<i>p</i>-ksilen	1,47 (transparentni gel)	0,96 (transparentni gel)
<i>n</i>-heksan	nije topljivo	nije topljivo

* UZ = hlađenje (geliranje) u ultrazvučnoj kupelji

Spojevi **17** i **18** pokazuju dobra gelirajuća svojstva (Tablica 3). Spojevi **17** i **18** su dobri gelatori organskih otapala poput acetonitrila, toluena, *p*-, *m*- i *o*-ksilena te smjese otapala vode i DMF i vode i DMSO. U ostalim otapalima navedeni spojevi ne stvaraju gel, već su topljivi ili netopljivi u otapalu kao su voda i *n*-heksan. Važno svojstvo ovih molekula je da imaju polarni i nepolarni dio što im daje amfifilni karakter. Navedeno svojstvo se ističe i kod svojstva geliranja. Ovi

spojevi su gelatori polarnih otapala (MeCN, voda/DMF i voda/DMSO) i nepolarnih (toluen, ksileni). U nepolarnim organskim otapalima stvaraju transparentan gel, a u polarnim otapalima opalescetan do mutan gel. Strukturna razlika između ova dva spoja je zapravo samo u aminokiselini što ne uzrokuje veliku razliku gelatorskim svojstava osim u količini imobiliziranog otapala. Derivat **17** s ugrađenim valinom pokazao se boljim gelatorom u svim zajedničkim otapalima. Važno je napomenuti da za stvaranje gela u nepolarnim otapalima potreban je određen duži period nastajanja gela, a traje u periodu od 1 do 2 sata, dok za stvaranje gela u polarnim otapalima potrebno je kraće vrijeme otprilike 1 minutu.

U sljedećoj Tablici 4. prikazana su gelirajuća svojstva spojeva **20**, **24** i **25**. Kako bismo mogli uspješno tumačiti njihova svojstva geliranja, potrebno je vrijednosti za svaki spoj zasebno usporediti s vrijednostima prikazanim u prethodnoj Tablici 3. Spoj **20** je stereoizomer (enantiomer), istovjetan je po svojoj molekularnoj strukturi spoju **17**, osim što **20** ima ugrađen D-valin umjesto L-valina. Promjena je samo u konfiguraciji na stereogenom centru aminokisline, dok su ostale strukturne komponente ostale iste. Za spoj **20**, uspoređujući ga s enantiomerom **17**, primijećeno je da je zadržao svojstva geliranja prema istim organskim otapalima u kojim se stvara supramolekulski gel uz vidljivu promjenu u efikasnosti geliranja. Poglavitito, promjena u količini imobiliziranog otapala opažena je u geliranju nepolarnih otapala iz serije ksilena gdje je povećanje u količini za otprilike tri puta. Nadalje, utvrđeno je za spoj **20** da se je količina vezanog otapala kod acetonitrilskog gela smanjila. Navedeni rezultati nisu u skladu s očekivanim kemijskim i fizikalnim svojstvima enantiomera, u kojima su prisutne slične ili iste intermolekularne i intramolekulske sile u oba izomera, značajnije razlike bi se mogle pojaviti jedino u doticaju s kiralnim medijem. Spojevima **17** i **20** određene su približno ista tališta **17** $t_f = 134\text{--}136\text{ }^\circ\text{C}$ i **20** $t_f = 132\text{--}134\text{ }^\circ\text{C}$, i izmjerene su slične vrijednosti za specifično optičko skretanje koje iznosi za spoj **17** $[\alpha]_D = -41,99$ ($\gamma = 1\text{ g/mL}$, MeOH), a za **20** $[\alpha]_D = +39,7$ ($\gamma = 1\text{ g/mL}$, MeOH). Moguće je pretpostaviti da razlike u svojstvu geliranja, u ovom slučaju, mogu biti posljedica male razlike u čistoći izoliranih spojeva. Nadalje, potrebno je provesti dodatna ispitivanja kako bi se objasnila uočena razlika na svojstva geliranja, te istražiti dodatne parametre koji utječu na rezultate geliranja, poput preciznog mjerenja temperature nastajanja gela ili točnog vremena trajanja postupka za pripravu gela, a koji u ovom slučaju nisu bili provedeni.

Tablica 4. Tablica geliranja spojeva **20**, **24** i **25**.

Otapalo	V_{\max} / mL		
	20	24	25
H₂O	nije topljivo	nije topljivo	nije topljivo
H₂O/DMSO	0,65/1,10 (mutni gel)	0,45/1,5 (mutni gel)	0,30/0,91 (mutni gel)
H₂O/DMF	1,30/0,90 (mutni gel)	0,53/1,1 (mutni gel)	0,63/0,95 (mutni gel)
EtOH	topljivo	topljivo	topljivo
(±)-2-oktanol	topljivo	topljivo	topljivo
THF	topljivo	topljivo	topljivo
Dioksan	topljivo	topljivo	topljivo
Aceton	topljivo	topljivo	topljivo
EtOAc	kristaliničan talog	topljivo	kristaliničan talog
CH₂Cl₂	topljivo	topljivo	topljivo
CH₃CN	0,6 UZ* (mutni gel)	1,92 (mutni gel)	0,55+0,74 UZ* (mutni gel)
Toluen	1,2 (transparentni gel)	3,33 (transparentni gel)	0,43 (transparentni gel)
<i>o</i>-ksilen	4,3 (transparentni gel)	2,5 (transparentni gel)	0,46 (transparentni gel)
<i>m</i>-ksilen	4,8 (transparentni gel)	2,5 (transparentni gel)	0,77 (transparentni gel)
<i>p</i>-ksilen	5,6 (transparentni gel)	3,4 (transparentni gel)	0,50 (transparentni gel)
<i>n</i>-heksan	nije topljivo	nije topljivo	nije topljivo

* UZ = hlađenje (geliranje) u ultrazvučnoj kupelji

Drugi navedeni spoj **24** u Tablici 4. je strukturni derivat spoja **17**, samo što **24** u svojoj strukturi ima lanac od 12 ugljikovih atoma što povećava lipofilnost molekule u usporedbi s molekulama s 10 ugljikovih atoma u lancu. Kako se to održava na gelatorska svojstva može se vidjeti u Tablici 4. gdje spoj **24** pokazuje veću efikasnost geliranja svih proučavanih otapala. Spoj **25** je zadržao gelatorska svojstva kao i spojevi **17** i **18**, bez obzira na strukturnu promjenu u etilni ester.

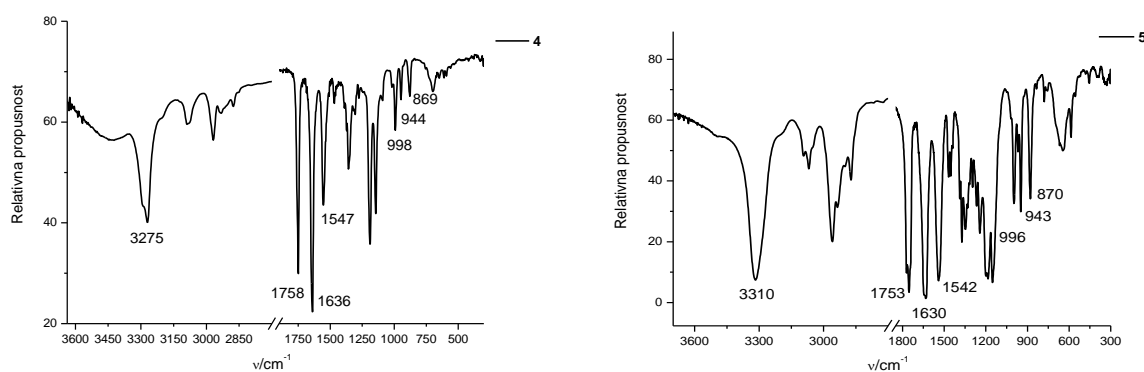
Uspoređivajući rezultate gelirajućih svojstava spojeva bis-aminokiselinskih derivata i mono-aminokiselinskih derivata, može se zaključiti da su se gelovi mono-aminokiselinskih derivata po raznolikosti i efikasnosti geliranja pokazali kao učinkovitiji. Naime, gelovi mono-aminokiselinskih derivata geliraju više organskih otapala nego bis-aminokiselinski derivati. Gledajući prema strukturnim karakteristikama, obje vrste spojeva imaju potencijala za nekovalentne interakcije, koje su nužne za stvaranje gela, poglavito za vodikove veze (amidna skupina te karboksilna skupina). Dodatna prednost mono-aminokiselinskih derivata je ta što imaju lipofilni lanac od 10 i 12 ugljikovih atoma što im daje mogućnost za hidrofobne i hidrofilne interakcije između samih molekula, ali i između otapala i molekula.

4.4. Određivanje struktura molekulskog samoudruživanja u gelovima

Nakon sinteze, izrade tablice geliranja i snimanja gelske mreže TEM-om, bilo je potrebno prikazati ili dokazati način slaganja molekula u gelovima, kao i definirati funkcijske skupine u molekuli koje su odgovorne i sudjeluju u nekovalentnim veznim interakcijama. Metode koje su najviše korištene u tu svrhu su spektroskopske, poput temperaturne spektroskopije NMR u gelu, korištenje dvodimenzijske NOESY NMR spektroskopije u gelu i otopini, te temperaturna FTIR-spektroskopija. Pomoću navedenih metoda moguće je na atomskoj ili molekulskoj razini utvrditi sudjelovanje skupina u nekovalentnim interakcijama, prateći spektroskopske promjene koje nastaju uslijed njihovog stvaranja i razaranja. Ranije je izneseno da su supramolekulski gelovi reverzibilni na neke fizikalno-kemijske promjene poput grijanja i hlađenja. Naime, prateći temperaturne promjene u NMR ili FTIR-spekrima pripremljenog gela, gdje dolazi do razaranja nekovalentnih interakcija, a samim time dolazi i do razaranja gela jer dolazi do promjene faza iz gela u otopinu (gel-sol prijelaza). Pomoću navedenih metoda moguće je pratiti intenzitet i uključenost funkcijskih skupina u strukturama molekula koje sudjeluju u interakcijama uslijed njihovih pomaka u spektrima prilikom temperaturne promjene. Korištenjem tehnike NMR moguće je studirati samoudruživanje gelskih niti koje su kruta faza gela. Gel je dinamički sustav između krute i tekuće faze tako da se u tekućoj fazi nalaze također manji otopljeni agregati molekula, isti kako i u gelskoj mreži, zbog dinamičke izmjene i interakcije između krute i tekuće faze. Stoga je moguće snimati tekućinske spektre NMR i pomoću njih proučavati i karakterizirati molekulske agregate. Kod temperaturnog snimanja FTIR-spektara potrebno je pripremiti gel u ćeliji od kalcijeva fluorida (CaF_2) stakla zbog njegove transparentnosti u području od 50000 do 1025 cm^{-1} .

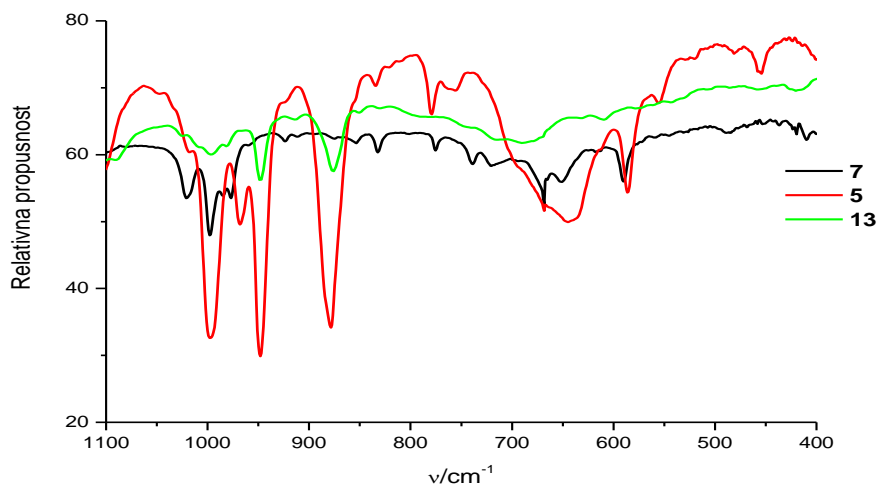
4.4.1. Samoudruživanje molekula u gelovima spojeva 4 i 5.

Bis-aminokiselinski derivati fumarne kiseline **4** i **5** zanimljivi su jer u organskim otapalima tvore gelove, a sadržavaju dvostruke veze koje su važne prilikom polimerizacije. Pogledom u strukturu molekule nalaze se funkcijske skupine kao: karboksilna skupina (COO), amidna (CONH), dvostruke veze, esterska skupina, amin (NH). Već prema tome, intuitivno se može zaključiti da nekovalentne veze koje će biti dominantno uključene u samoudruživanje bit će vodikove veze jer se u strukturi nalaze donori vodikove veze (NH) i akceptori vodikove veze (C=O). Navedene funkcijske skupine bit će podložne najvećim promjenama u temperaturno ovisnim spektrima FTIR i NMR.



Slika 23. FTIR-spektri spojeva **4** i **5**.

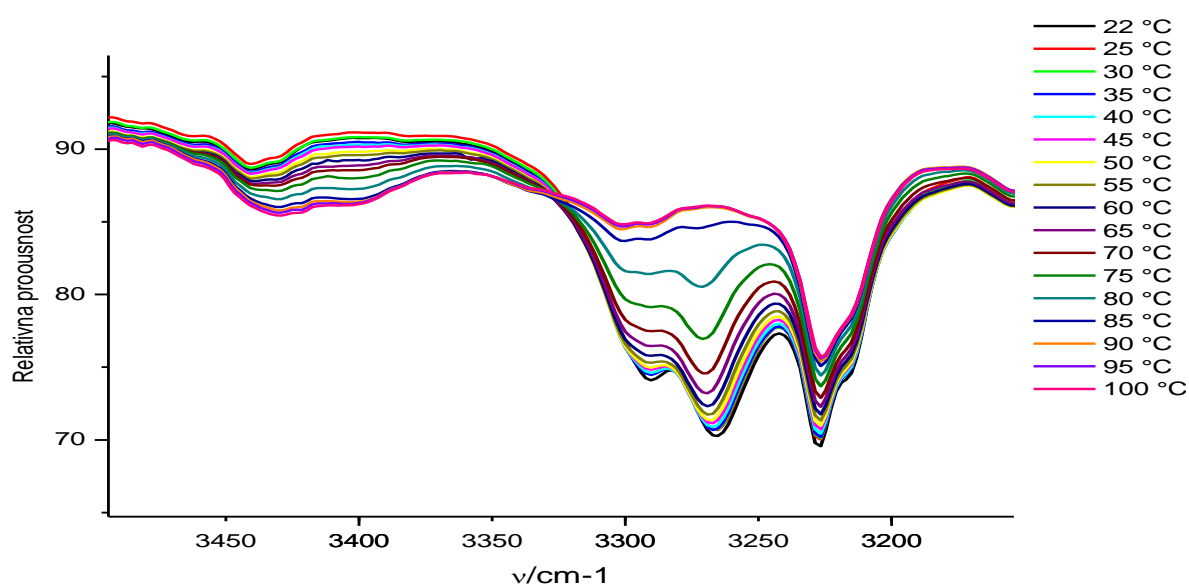
Na Slici 24. prikazani su FTIR-spektri spojeva **4** i **5** iz praha s najvažnijim vrpčama funkcijskih skupina. U području oko 3300 cm⁻¹ nalazi se funkcijska skupina NH, oko 1750 cm⁻¹ nalaze se vrpce funkcijske skupine estera, dok je oko 1640 cm⁻¹ amidno vibracijsko istezanje⁹⁹ poznato kao amid I i oko 1547 cm⁻¹ amidno istezanje poznato kao amid II. Između 1000 i 850 cm⁻¹ nalaze se tri vrpce od dvostrukih veza, od toga ona pri 998 cm⁻¹ pripada dvostrukoj vezi fumarne kiseline, a istezanja oko 944 i 869 cm⁻¹ (Slika 25.) pripisuju se dvostrukoj vezi vinilne skupine. Ako se pogleda Slika 25. gdje se uspoređivalo FTIR spektre spojeva **5**, **7** i **13** asignirale su se vrpce dvostrukih veza. Naime, spoj **5** sadržava dvostruke veze vinilne i fumarne funkcijske skupine. Sukladno tome, FTIR-spektar pokazuje sve tri vrpce dvostrukih veza u području 1000–800 cm⁻¹. Zatim, spoj **7** pokazuje samo jednu vrpču na 998 cm⁻¹, a sadržava samo dvostruku vezu fumarne kiseline. Spoj **13** sadržava samo dvostruke veze vinilne skupine te ima vrpce na oko 944 cm⁻¹ i 870 cm⁻¹.



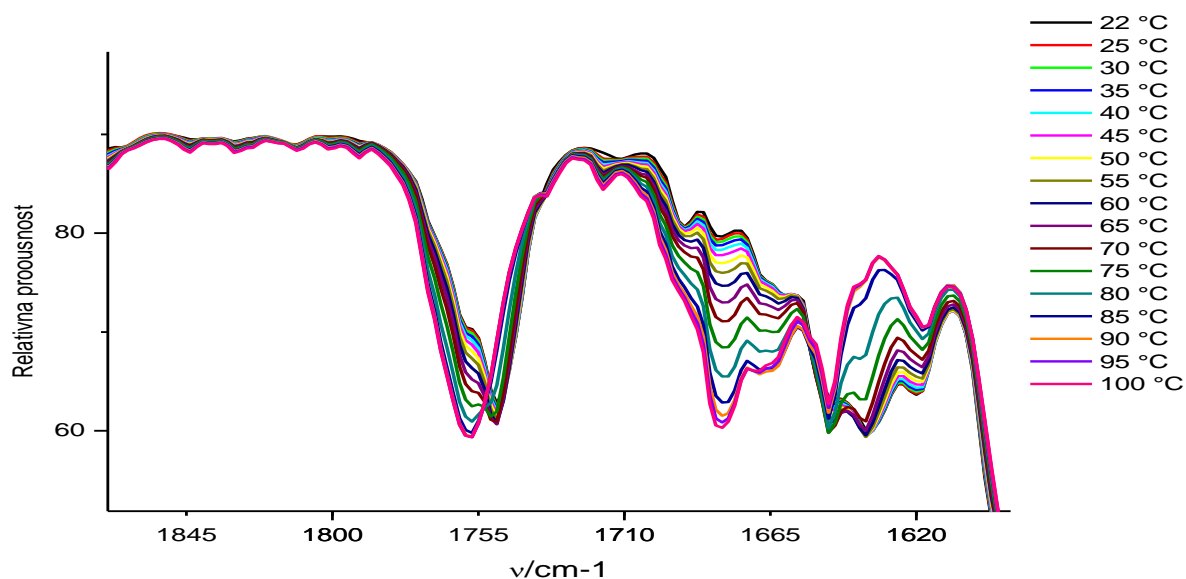
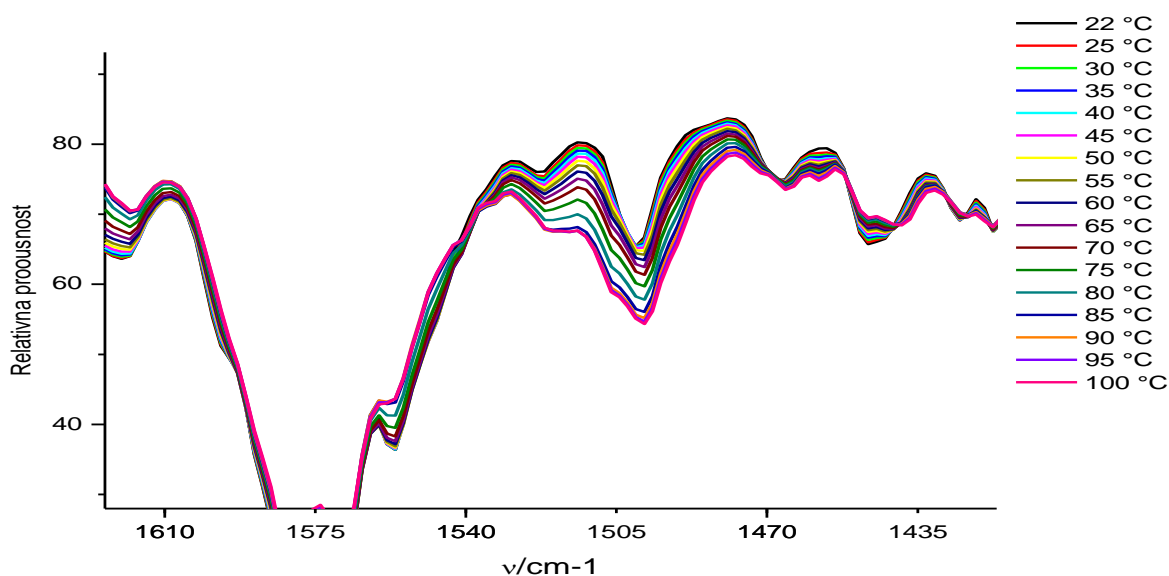
Slika 24. Usporedba FTIR-spektara spojeva **5**, **7** i **13** (KBr pastila) u području 1100–400 cm^{-1} .

4.4.1.1. Molekulska samoudruživanje spoja **4** u toluenskom gelu.

Nakon asignacije vrpci u spektru IR određenim funkcijskim skupinama, pristupilo se analizi temperaturnih FTIR-spektara koji daju detaljniji uvid u strukturu agregata te informaciju koje funkcijske skupine sudjeluju u nekovalentnim interakcijama.



Slika 25. FTIR spektri spoja **4** u toluenskom gelu pri različitim temperaturama.

Slika 26. FTIR spektri spoja **4** u toluenskom gelu pri različitim temperaturama.Slika 27. FTIR spektri spoja **4** u toluenskom gelu pri različitim temperaturama.

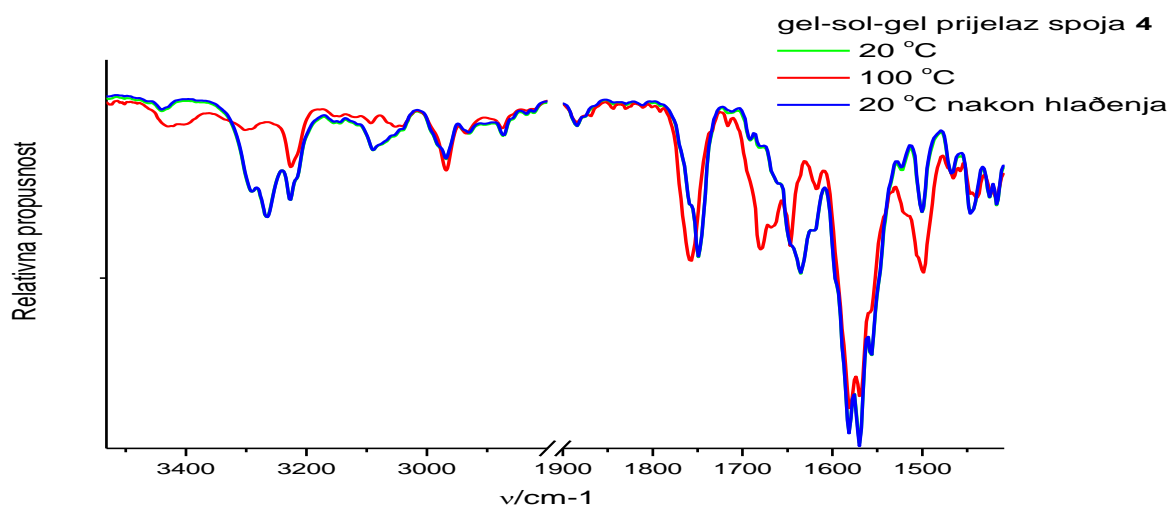
Na prikazanim slikama 26, 27 i 28. su temperaturni spektri toluenskog gela spoja **4** koncentracije $4,20 \times 10^{-2}$ M u d_8 -toluenu. Koristio se deuterirani toluen zbog boljeg razlučivanja funkcijskih skupina između otapala i ispitivanog spoja koji se u slučaju d_8 -toluena ne poklapaju s vrpčama spoja. Spektri su snimljeni u temperaturnom rasponu od 22 do 100 °C s razmacima od 5 °C. Kao što je predviđeno, signali funkcijskih skupina koje sudjeluju u nekovalentnim interakcijama prilikom zagrijavanja se pomiču, a gel se prilikom zagrijavanja otapa i fazno prelazi u sol-stanje, rušeći tako nekovalentne interakcije i stvoreni agregat. Na Slici 26. prikazana je vrpca za istežanje NH-skupine na 3262 cm^{-1} (vezna NH-vrpca) koja se smanjuje

prilikom zagrijavanja, dok prilikom zagrijavanja dolazi do porasta široke vrpce na 3422 cm^{-1} (slobodna NH-vrpca). Sukladno predviđanjima, ako NH sudjeluje u vodikovoj vezi tada zagrijavanjem dolazi do razaranja vodikove veze (topljenje gela) te porasta vibracijske energije odnosno pomaka u FTIR-spektru, dok kada se nalazi u veznom stanju odnosno u gelu na sobnoj temperaturi tada ima slabiju vibracijsku energiju.

Signal esterske skupine spoja **4** pripisan je vrpci oko 1750 cm^{-1} i na Slici 27. primjećuje se blagi pomak u vrpci, ali ne dolazi do nestajanja vrpce kao u prethodnim slučajevima. Iz toga se može zaključiti da se esterska skupina nalazi u manjoj mjeri u vodikovoj vezi u pripremljenom gelu. Na toj istoj slici vidljivo je kako dolazi do značajne promjena vrpce amida I prilikom zagrijavanja. Intenzitet vrpce na 1635 cm^{-1} opada prilikom zagrijavanja, dok intenzitet vrpce na 1679 cm^{-1} raste kako zagrijavamo gel i kako se pretvara u otopinu. Nadalje, ustanovljeno je da karbonil amidne skupine sudjeluje u vodikovoj vezi jer dolazi do promjene odgovarajućeg signala na 1635 cm^{-1} prilikom zagrijavanja gela.

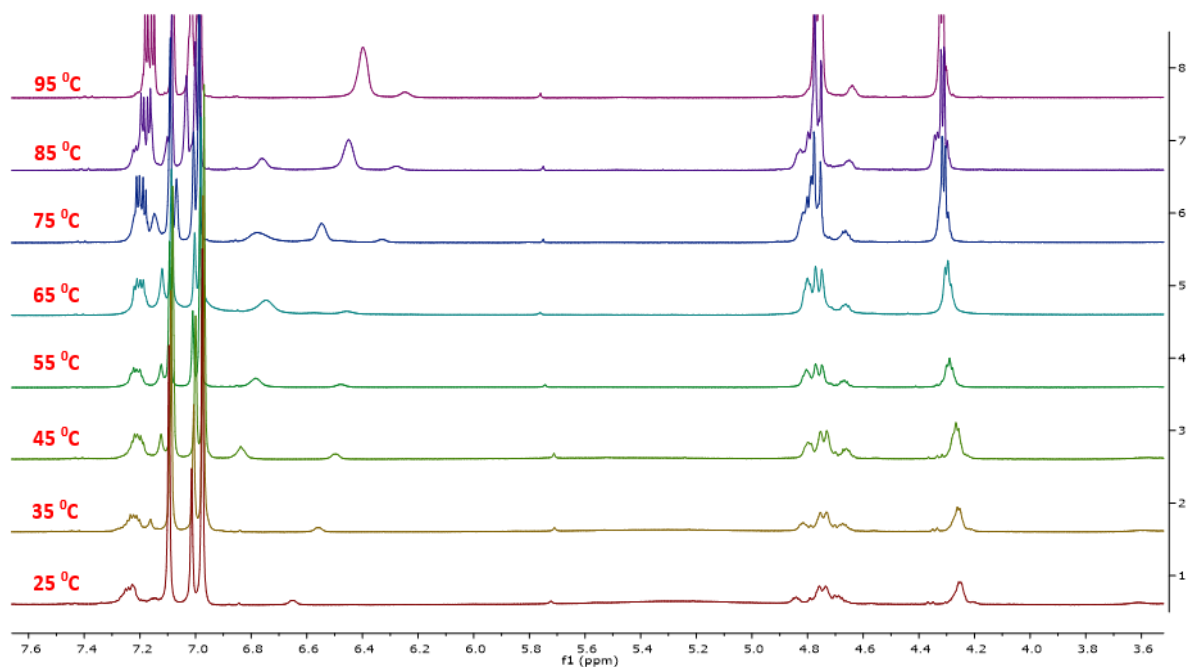
U području vibriranja vrpce amida II na Slici 28. vidi se samo rast vrpce oko 1516 cm^{-1} što odgovara slobodnom istezanju amida II kao i kod vrpce istezanja amida I što potvrđuje prethodni zaključak da OCNH-skupina sudjeluje u vodikovoj vezi.

Istražen je gel-sol-gel prijelaz temperaturnim IR-om te je ustanovljeno da je gel spoja **4** reverzibilnog karaktera jer u ciklusu grijanja gela do otopine, pa zatim hlađenjem iste otopine do sobne temperature, dolazi do ponovnog uspostavljanja nekovalentnih veza to jest gelske mreže (Slika 29.).

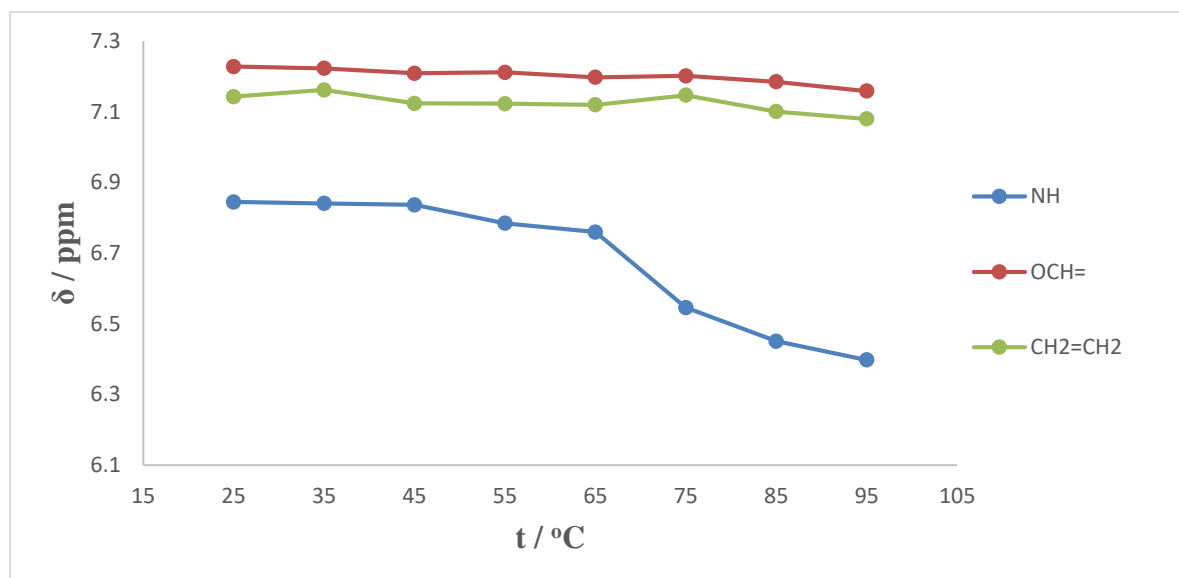


Slika 28. Ciklus grijanja i hlađenja spoja 4 u toluenskom gelu u FTIR-spektru.

Spektri temperaturnog NMR-a (Slika 30.) pomažu nam prilikom raščlanjivanja koje skupine sudjeluju u vodikovim vezama, na isti način kao i temperaturni FTIR. Snimljeni su spektri ^1H NMR u temperaturnom rasponu od 25 do 100 °C u razmacima od 10 °C. Signali onih H-atoma koji sudjeluju u vodikovoj vezi pokazuju ovisnost kemijskih pomaka o temperaturi. Za tu svrhu pripremljen je gel spoja 4 u deuteriranom toluenu koncentracije $4,20 \times 10^{-2}$ M.



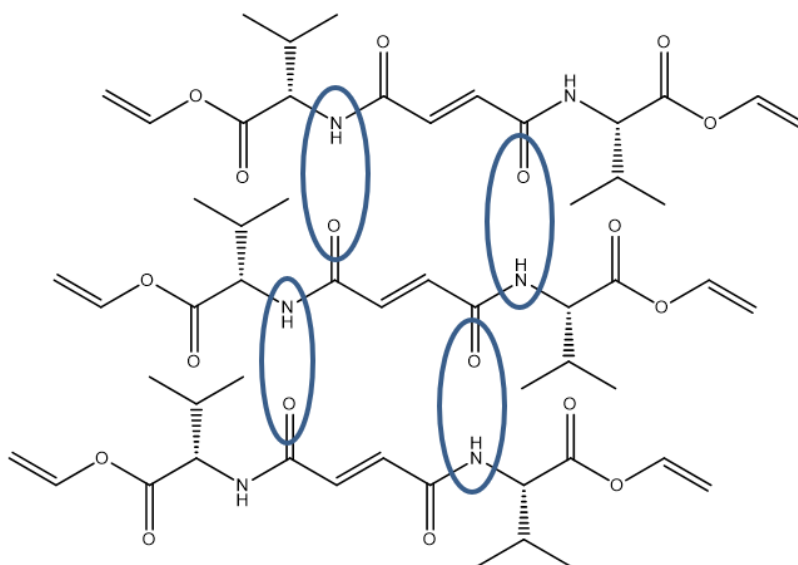
Slika 29. Temperaturna ovisnost spektra ^1H -NMR spoja 4 u toluenskom gelu.



Slika 30. Ovisnost kemijskih pomaka skupina (NH, OCH= i CH₂=CH₂) u ¹H NMR o temperaturi za toluenski gel spoja **4**

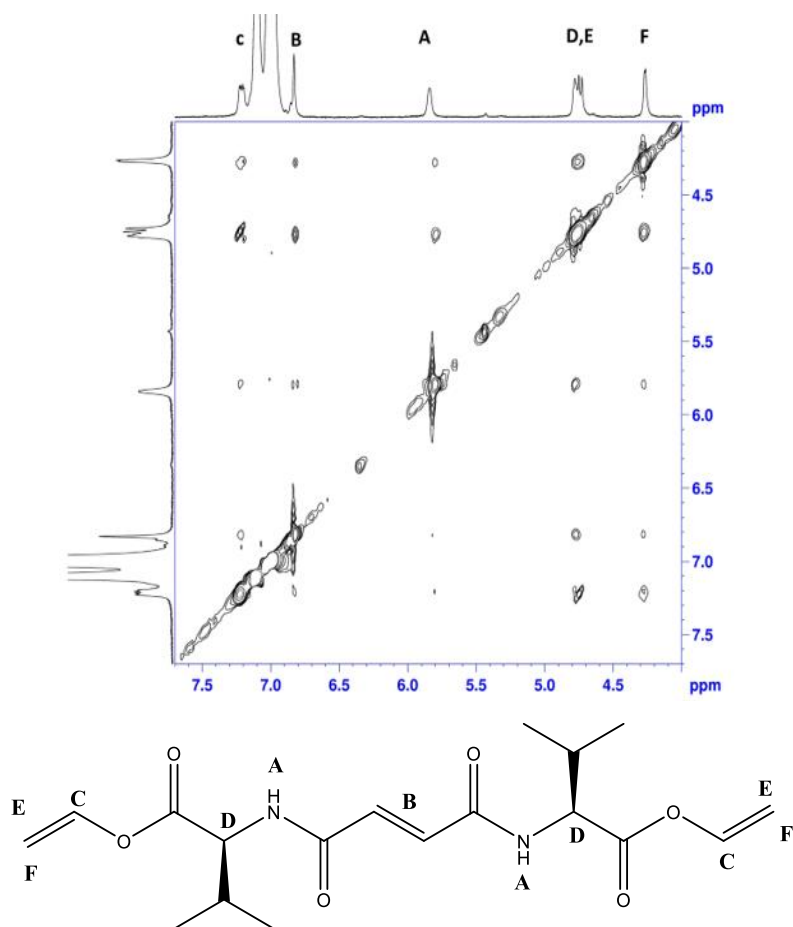
Iz podataka temperaturnog NMR-a (Slika 30. i Slika 31.) vidljivo je da samo vodikovi atomi NH-skupine sudjeluju u vodikovoj vezi jer se kemijski pomaci vodikovog atoma porastom temperature pomiču prema višim poljima. Kemijski pomak u spektru NMR je u rasponu od 6,85 do 6,39 ppm. Zagrijavanjem dolazi do otapanja gela, a time i narušavanja nekovalentnih interakcija, dok signali vodikovih atoma iz ostalih funkcijskih skupina gelatora ne pokazuju promjene.

Prema ovim navedenim rezultatima iz temperaturnog IR-a, NMR-a, te pregledom literature⁷¹ sličnih sintetiziranih spojeva može se predložiti motiv slaganja spoja **4** u toluenskom gelu. Na Slici 32. plavom su bojom označene skupine koje sudjeluju u vodikovoj vezi, a što je dokazano metodama temperaturnog IR-a i NMR-a.



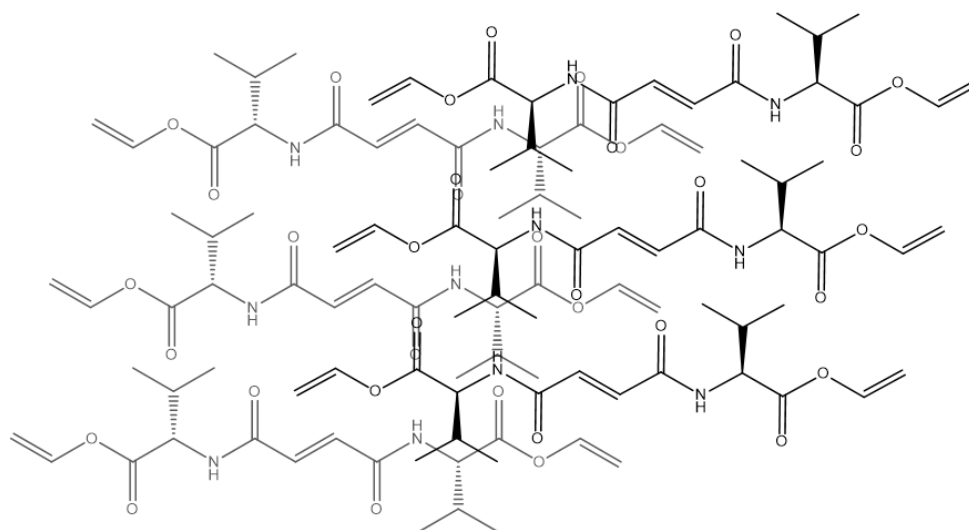
Slika 31. Prijedlog strukture samoudruživanja spoja **4** u toluenskom gelu.

Predloženi način slaganja sastoji se od pojedinačnih molekula povezanih nekovalentnim interakcijama, točnije vodikovim vezama, preko karboksilne skupine fumarnog dijela molekule te NH-skupine nadolazeće molekule u niz za koji se smatra da tvori niti u gelskoj mreži. Već je poznato da slični oksamidni gelatori tvore ovakvu prikazanu okosnicu. Može se primijetiti da je prikazana samo jedna dimenzija agregata spoja **4** u toluenskom gelu. Da bismo ušli dublje u samoudruživanje potrebno je snimiti NOESY-spektre gela te iz tako prikupljenih podataka odrediti važne prostorne interakcije. NOESY-spektri prikazuju interakciju između vodikovih atoma koji su na prostornoj udaljenosti (ne kroz veze) na oko 2–4 Å. Time je spektroskopija NMR uspješno primijenjena u razrješavanju struktura nepoznatih spojeva, a unazad nekoliko godina i u razrješavanju složenih struktura proteina¹⁰⁰.



Slika 32. NOESY-spektar spoja **4** u toluenskom gelu.

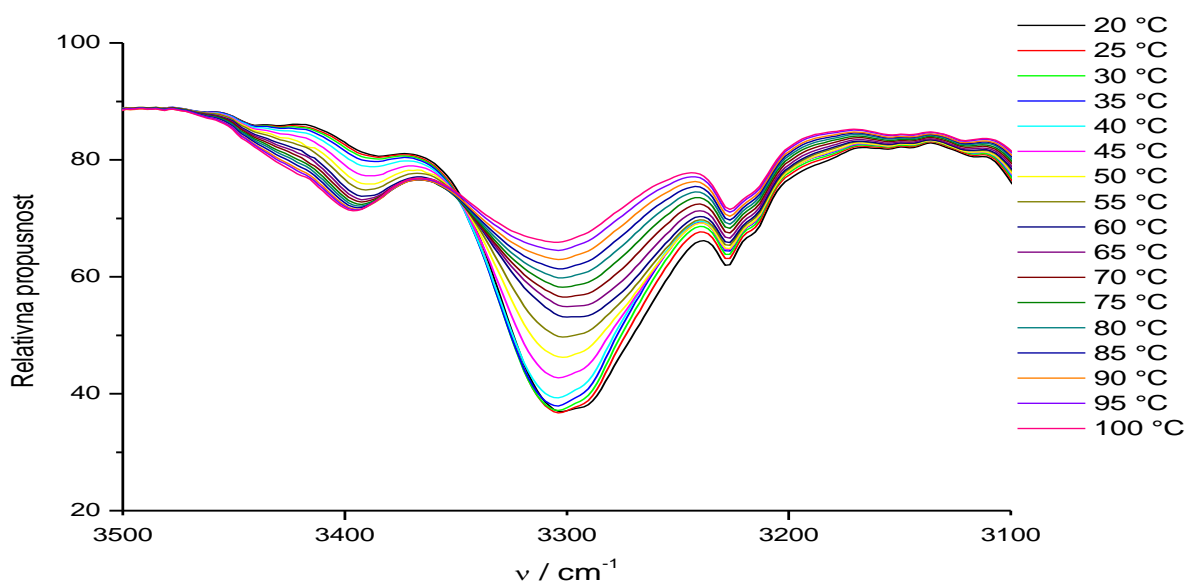
Na Slici 33. prikazan je NOESY (8,0 ppm – 4,0 ppm) spektar spoja **4** u toluenskom gelu te su prikazane prostorne interakcije vodikovih atoma. Osim signala koji ukazuju na prostorne intramolekulske interakcije kao između vodikovih atoma A–D, C–F, C–E (Slika 33.) postoji i interakcija između B–C, B–F, B–E, točnije između vodikovih atoma dvostrukih veza fumarne i vinilne skupine u prikazanoj molekuli. Ta interakcija nije moguća unutar iste molekule zbog udaljenosti između skupina, a i nije u skladu s prikazanim motivom samoudruživanja na Slici 32., što upućuje na to da je ta interakcija između dva niza niti. Tu se dolazi do konačnog prijedloga slaganja molekula spoja **4** u toluenskom gelu u samoudruženim agregatima (Slika 34.).



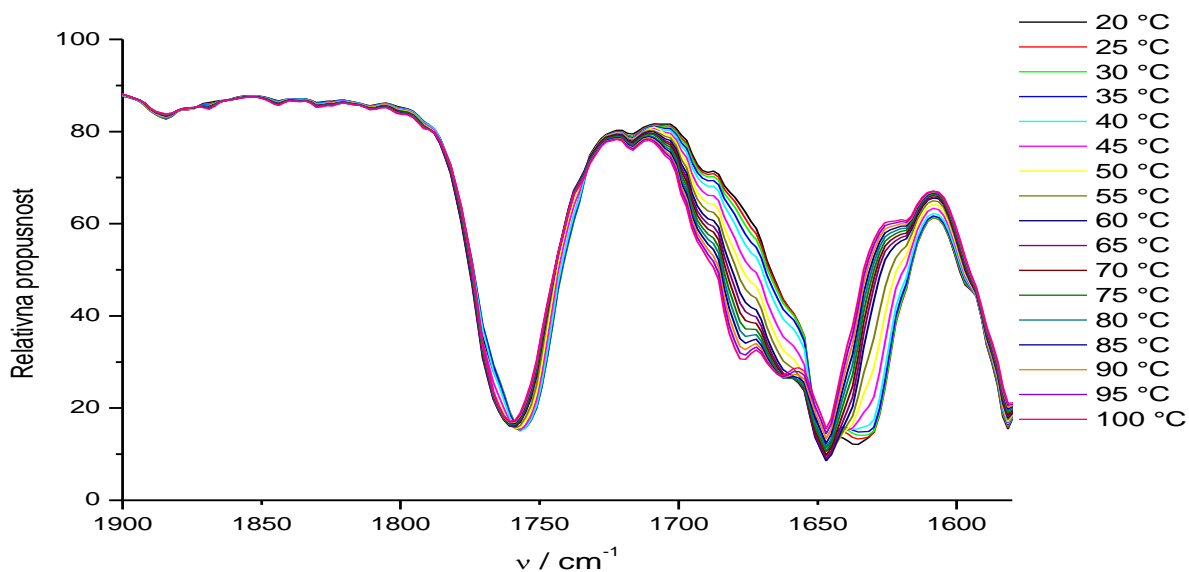
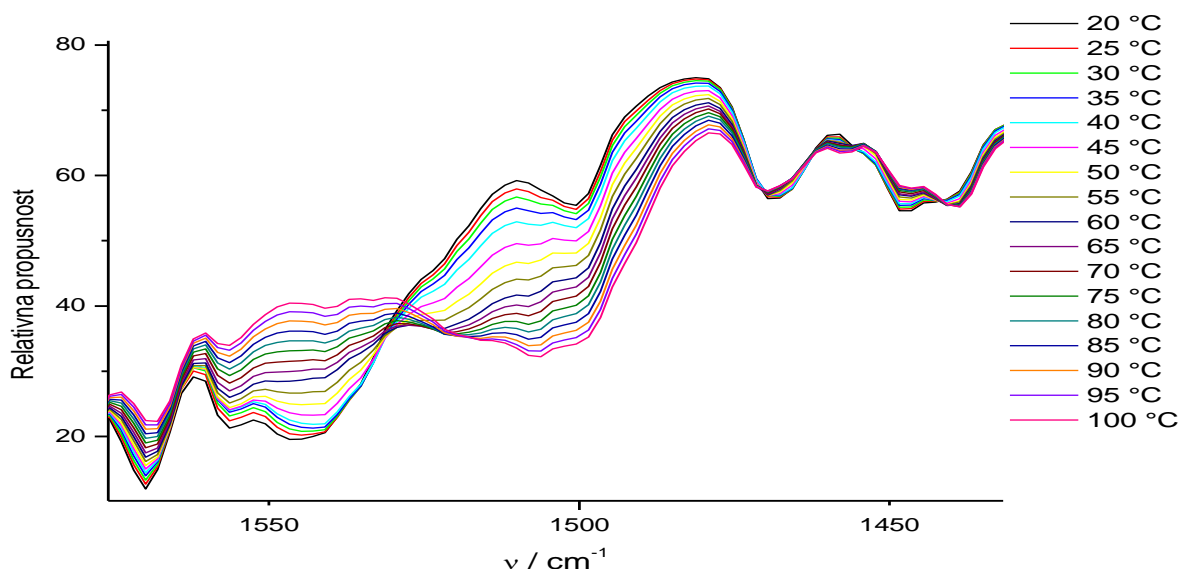
Slika 33. Konačan prijedlog strukture samoudruženih agregata spoja **4** u toluenskom gelu.

4.4.1.2. Molekulsko samoudruživanje spoja **5** u toluenskom gelu

Na isti je način proučeno samoudruživanje spoja **5** u toluenskom gelu pri koncentraciji od 0,23 M jer je spoj **5** slabiji gelator toluena nego spoj **4** pa je potrebno pripremiti veću koncentraciju. Kao i u prethodnoj analizi prikazat će se temperaturne FTIR, NMR te NOESY spektre te prikazati konačno samoudruživanje spoja **5** u gelu.



Slika 34. FTIR spektri spoja **5** u toluenskom gelu pri različitim temperaturama.

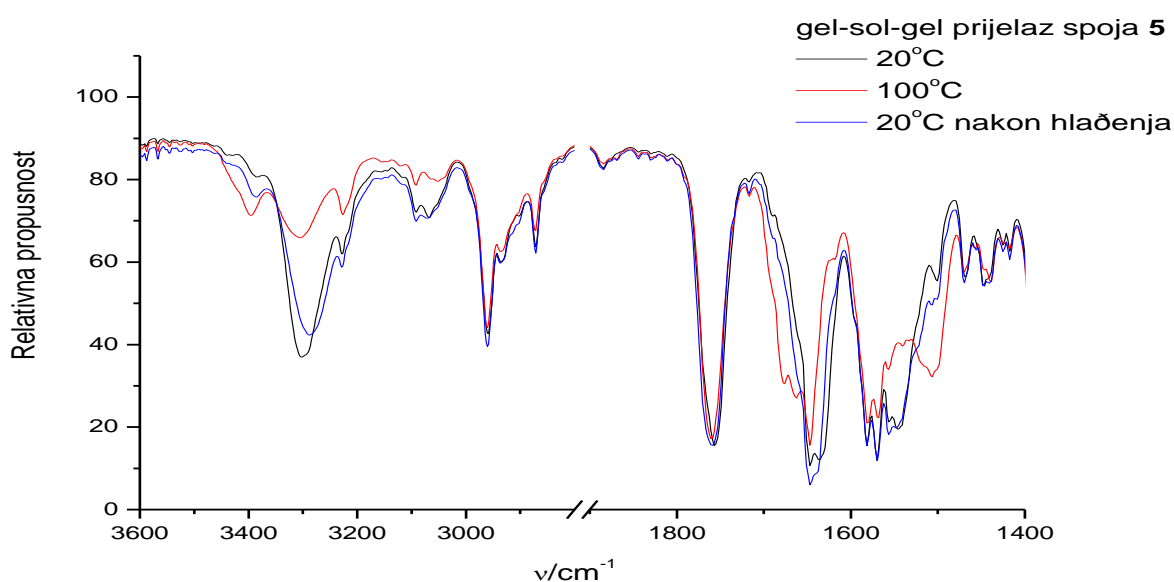
Slika 35. FTIR spektri spoja **5** u toluenskom gelu pri različitim temperaturama.Slika 36. FTIR-spektri spoja **5** u toluenskom gelu pri različitim temperaturama.

Prikazani su temperaturni spektri toluenskog gela spoja **5** koncentracije 0,21 M u d_8 -toluenu snimajući spektar svakih 5 °C u temperaturnom rasponu od 20 do 100 °C. Intenzitet vrpce koja se pripisuje istezanju NH-skupine na 3310 cm^{-1} (vezna NH-vrpca) se smanjuje prilikom zagrijavanja, a sukladno tome raste intenzitet vrpce na 3396 cm^{-1} (slobodna NHvrpca) ukazujući da NH-skupina sudjeluje u vodikovoj vezi za stvaranje gela (Slika 35.).

Vrpca esterske skupina spoja **5** nalazi se na 1760 cm^{-1} i ne dolazi do pomaka vrpce prilikom zagrijavanja gela te se može reći da esterska skupina ne sudjeluje u nekovalentnim interakcijama (Slika 36.). Kod vrpce istezanja amida I dolazi do promjene prilikom

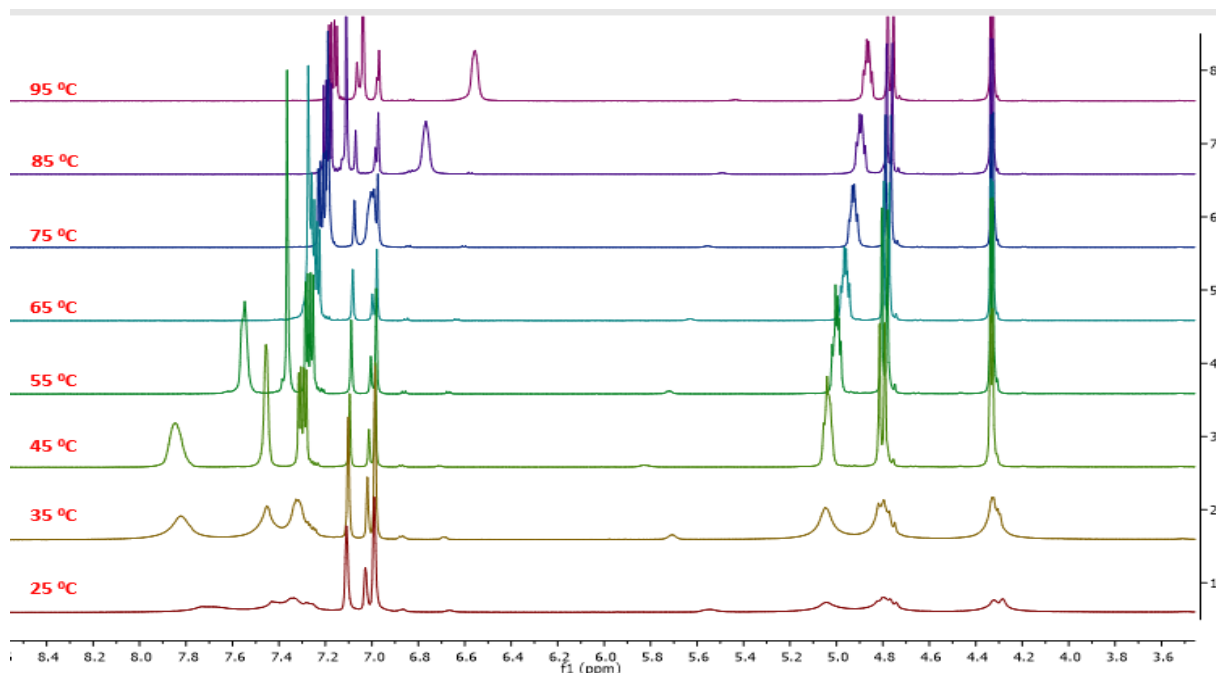
zagrijavanja. Prilikom zagrijavanja dolazi do pomicanja vrpce na 1635 cm^{-1} na vrijednost oko 1645 cm^{-1} dok paralelno s time dolazi do prorasta intenziteta vrpce na 1675 cm^{-1} . Ti podaci ukazuju na to da karboksila skupina amida sudjeluje u stvaranju nekovalentnih interakcija u gelu. Kako i kod spoja **4** prilikom zagrijavanja promjena vrpce amida I je puno bolje izražena, a što se može objasniti time da je spoj **5** puno lošiji gelator organskog otapala toluena, što pokazuje i tablica geliranja (Tablica 1).

U području vibriranja vrpce amida II na Slici 37. primjećuje se smanjivanje intenziteta vrpce oko 1543 cm^{-1} i rast vrpce na 1505 cm^{-1} što potvrđuje sudjelovanje karboksilne skupine peptidne veze u vodikovoj vezi. Toluenski gel spoja **5** također ima svojstvo reverzibilnosti (Slika 38.).

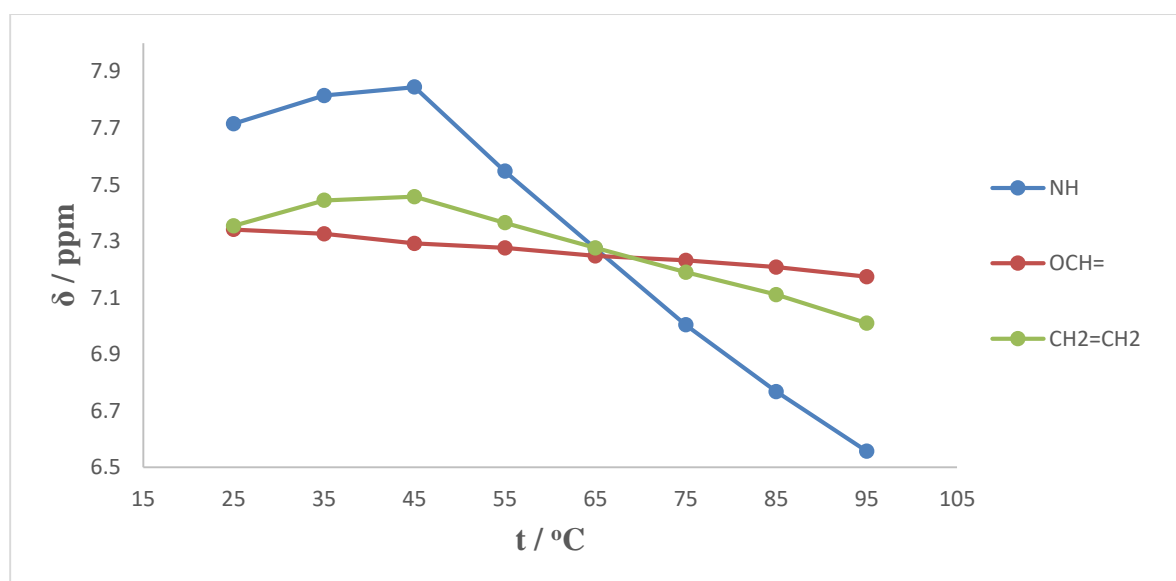


Slika 37. Ciklus grijanja i hlađenja spoja **5** u toluenskom gelu.

Temperaturni NMR (Slika 39.) spoja **5** u toluenskom gelu također potvrđuje ranije zaključke da se vodikove veze ostvaruju samo s vodikovim atomima NH-skupine jer dolazi do pomicanja signala u spektru NMR porastom temperature. Promjena kemijskog pomaka za NH-skupinu je u rasponu od 7,71 do 6,56 ppm, što je razlika od 1,15 ppm, dok je kod spoja **4** u istom gelu ta razlika 0,46 ppm. Na taj način moguće je zaključiti da su vodikove veze kod spoja **5** jače nekog kod spoja **4**, uspoređivajući ih u istom otapalu.

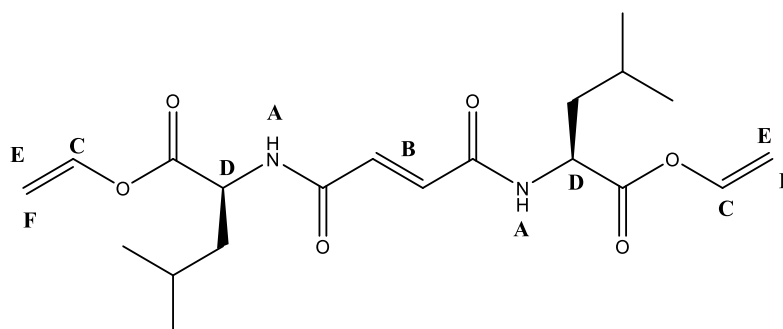
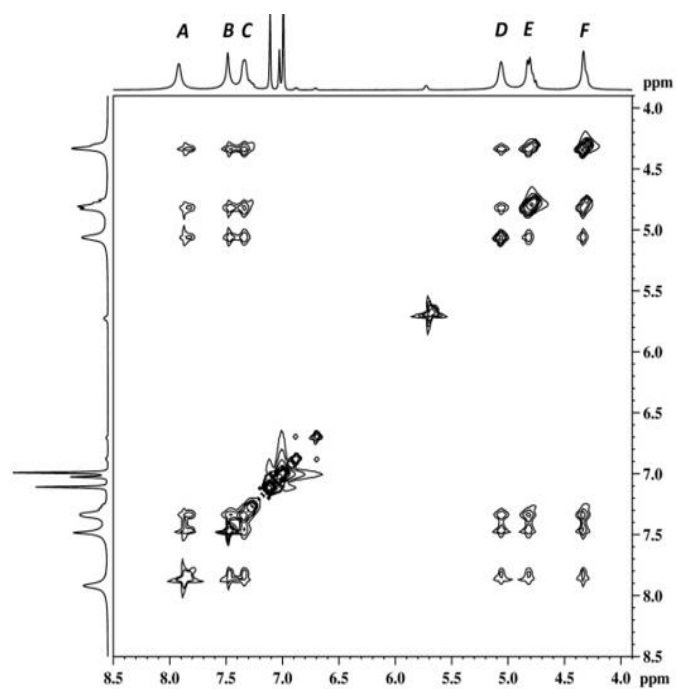


Slika 38. Temperaturna ovisnost spektra $^1\text{H-NMR}$ spoja **5** u toluenskom gelu.

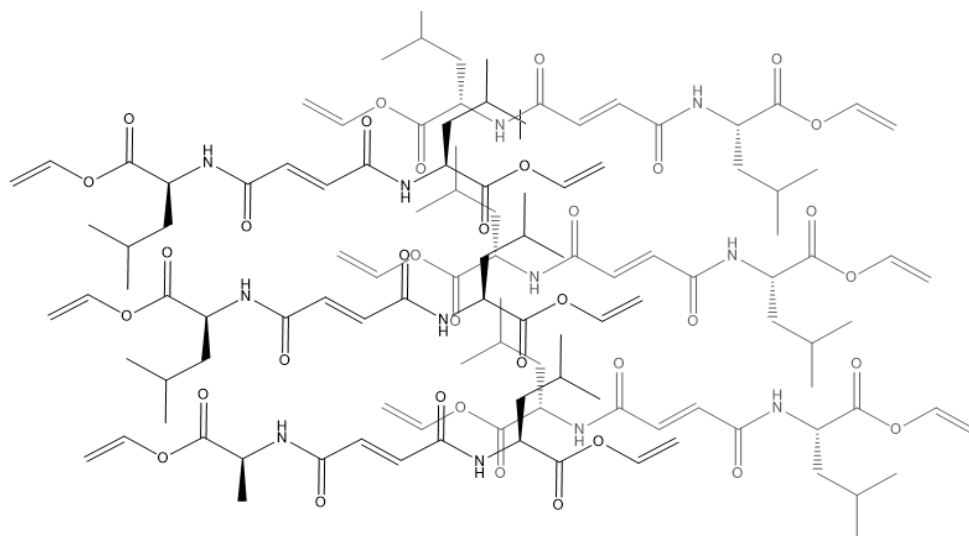


Slika 39. Ovisnost kemijskih pomaka skupina (NH, OCH=, CH₂=CH₂) u spektru $^1\text{H-NMR}$ o temperaturi za toluenski gel spoja **5**.

Kao i kod spoja **4** snimljen je NOESY-spektar spoja **5** u toluenskom gelu (Slika 41.) te su prikupljeni podaci o interakcijama H-atoma kroz prostor u gelu. Jedna od važnijih interakcija koja je primijećena je isto kao u spoju **4** između dvostruke veze vinilnih skupina i dvostruke veze fumarne skupine (B-E, B-F) te NH-skupine i vinilne skupine (A-E i A-F), što pokazuje da su opažene interakcije u prostoru između dvije molekule spoja **5**, a ne unutar iste.

Slika 40. NOESY spektar spoja **5** u toluenskom gelu

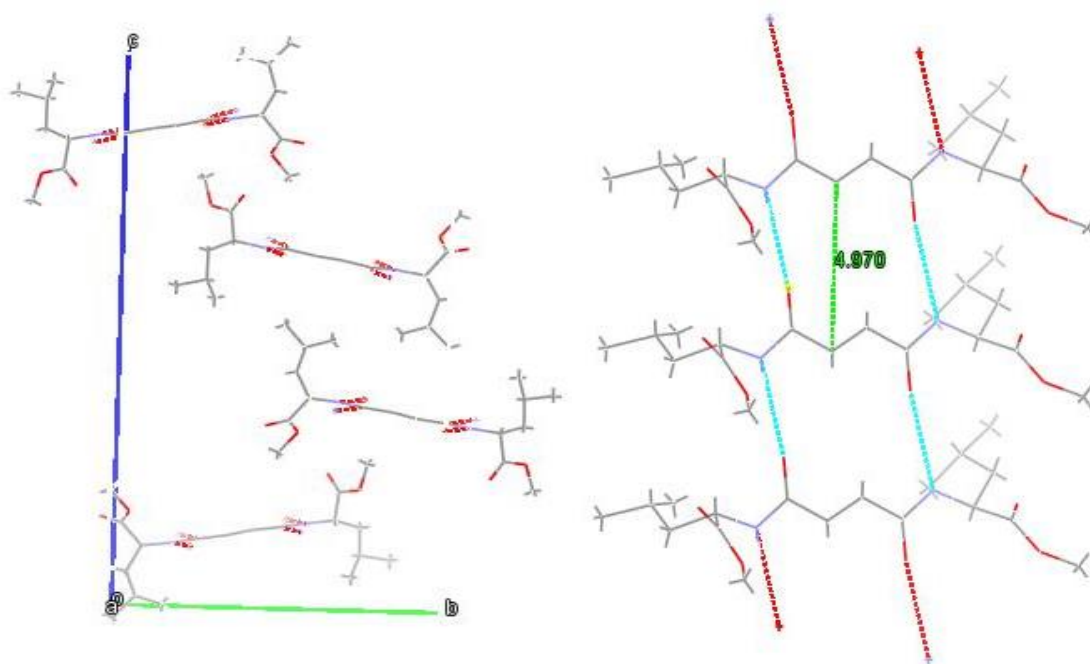
Zaključno, prema rezultatima iz temperaturnog FTIR-a, NMR-a i NOESY-spektara, spojevi **4** i **5** ne razlikuju se u načinu slaganja u gelu te se pretpostavlja da molekule spojeva **4** i **5** samoudružuju na isti ili sličan način (Slika 42).



Slika 41. Prijedlog načina samoudruživanja spoja **5** u toluenskom gelu.

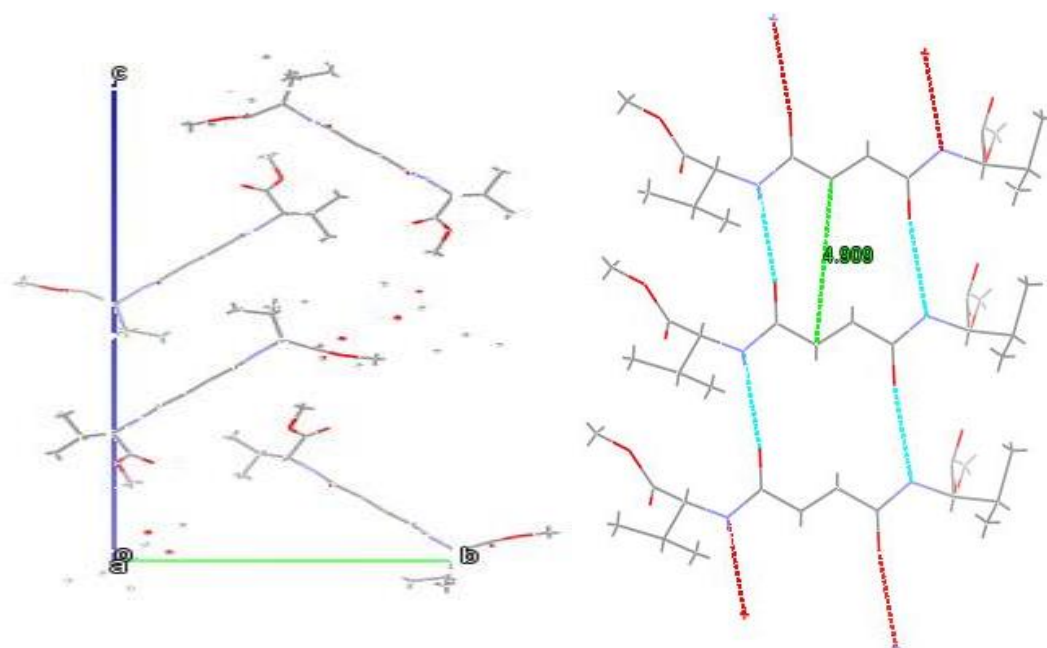
4.4.1.3. Kristalne strukture spojeva **7** i **9**.

Spojevi **7** i **9** uspješno su kristalizirani iz metanola. Metodom rendgenske difrakcije na jediničnom kristalu određena je molekulska struktura u kristalu spoja **9**, dok je kristalna struktura spoja **7** poznata otprije¹⁰¹. Difrakcijska mjerenja provedena su u Laboratoriju za kemijsku i biološku kristalografiju Zavoda za fizičku kemiju Instituta Ruđer Bošković. Rezultate spektroskopskih strukturnih sudija bis(amidnih) derivata fumarne kiseline u gelu bilo je vrijedno usporediti s molekulskim strukturama određenim u kristalu.



Slika 42. Kristalno pakiranje spoja 7 (kristalizirano iz metanola).

Kristalno pakiranje spoja 7¹⁰¹ prikazano je na slici 43., moguće je zapaziti da se spoj 7 organizira u kristalu pomoću vodikovih veza kroz okosnicu fumarne kiseline između NH i karboksilne skupine tvoreći niz molekula, dok se između dva niza ostvaruju van der Waalsovi kontakti. Udaljenost za vodikove veze između NH----OC iznosi 2,04 Å.



Slika 43. Kristalno pakiranje spoja 9 (kristalizirano iz metanola).

Na Slici 44. prikazana je kristalna struktura spoja **9**, također iz metanola. Isto kao i u kristalu spoja **7**, **9** se samudružuje preko vodikovih veza kroz fumarne okosnice i između niza preko Van der Waalsovih kontakata, te može se vidjeti da je na taj način pakiranje slično onom spoja **7** u kristalu.

Tablica 5. Odabrani kristalni podaci za kristale **7** i **9** dobivenih iz metanola.

<i>Podaci</i>	7 ¹⁰¹	9
<i>Formula</i>	C ₁₈ H ₃₆ N ₂ O ₆	C ₁₆ H ₂₆ N ₂ O ₆
<i>molarna masa</i>	370,44	342,39
<i>kristalna forma</i>	ortorompska	ortorompska
<i>prostorna grupa</i>	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
<i>a/Å</i>	14,440 (5)	4,909(3)
<i>b/Å</i>	4,852 (2)	13,121(12)
<i>c/Å</i>	27,377(11)	30,031(3)
<i>A</i>	90	90
<i>B</i>	90	90
<i>Γ</i>	90	90
<i>Z</i>	4	4

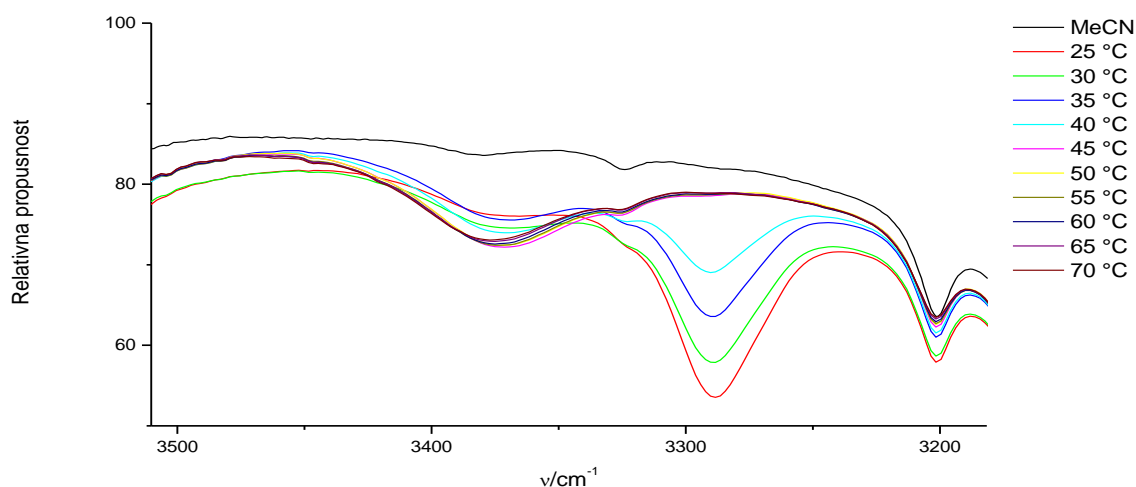
*Parametri: *A*, *B*, *Γ* (kutovi rešetke), *a*, *b*, *c* (duljina stranica rešetke), *Z* (broj molekula u rešetki)

Za bis(aminokiselinske) derivate fumarne kiseline važno je reći da oni samoudruživanje ostvaruju pomoću vodikovih veza između NH-skupine i C=O skupine fumarne kiseline tako da stvaraju niz molekula koje makroskopski tvore gelsku mrežu. Zajedničko otapalo u kojem su se istražili gelovi bio je organsko otapalo toluen. Druga otapala koje ovi spojevi geliraju su smjese vode i DMF ili vode i DMSO. Budući da su za samoudruživanje odgovorne samo nekovalentne interakcije, pripremljeni gelovi su lako promjenjivi, poglavito pod utjecajem temperature, što nam je poslužilo prilikom istraživanja istih. Kao što je tema ovog rada da se polimerizira gelska mreža (reakcije u krutoj fazi), spomenuti derivati, spojevi **4** i **5**, prema istraženoj morfologiji zadovoljavaju uvijete te polimerizacije. Naime, derivati **4** i **5** tvore gel u organskom otapalu, te prema istraženim rezultatima iz organizacije samoudruženih molekula dvostruke veze su dovoljno blizu da su moguće reakcije polimerizacije uspostavom kovalentnih veza. U NOESY-spektru potvrđena je interakcija, unutar 4 Å, između dvostrukih veza vinilne skupine i fumarne skupine (Slika 33. i Slika 41.), a u prikazanoj organizaciji molekula u gelu moguće je vidjeti da su u nizu molekula dvostruke veze smještene dovoljno blizu kako bi reagirale, što je u skladu s rasporedom i pakiranjem molekula u kristalnim strukturama spojeva **7** i **9** (Slika 44. i Slika 43.).

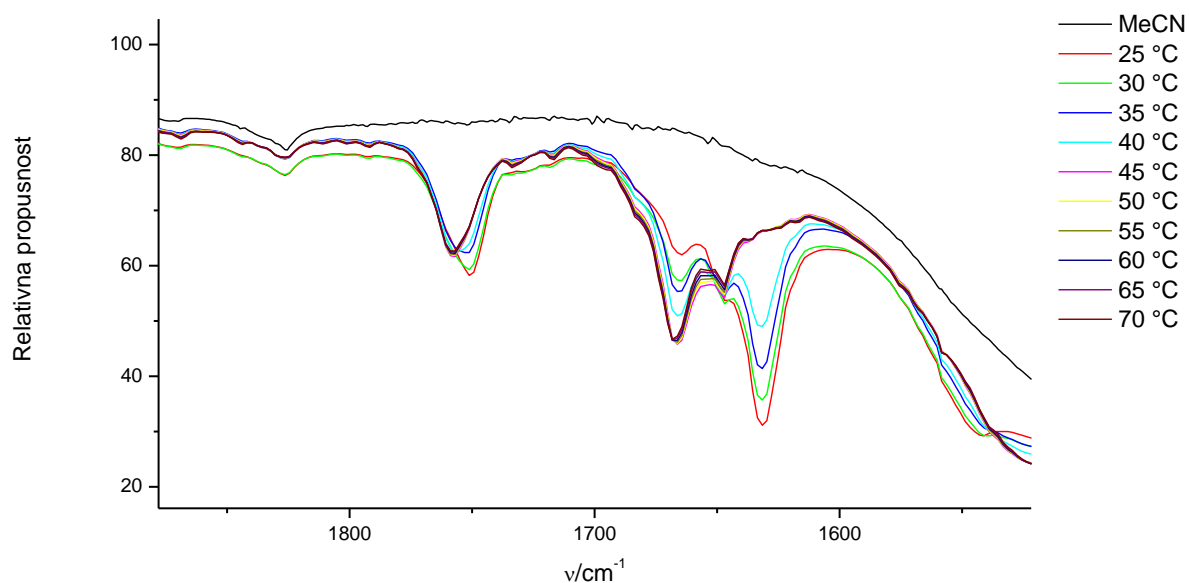
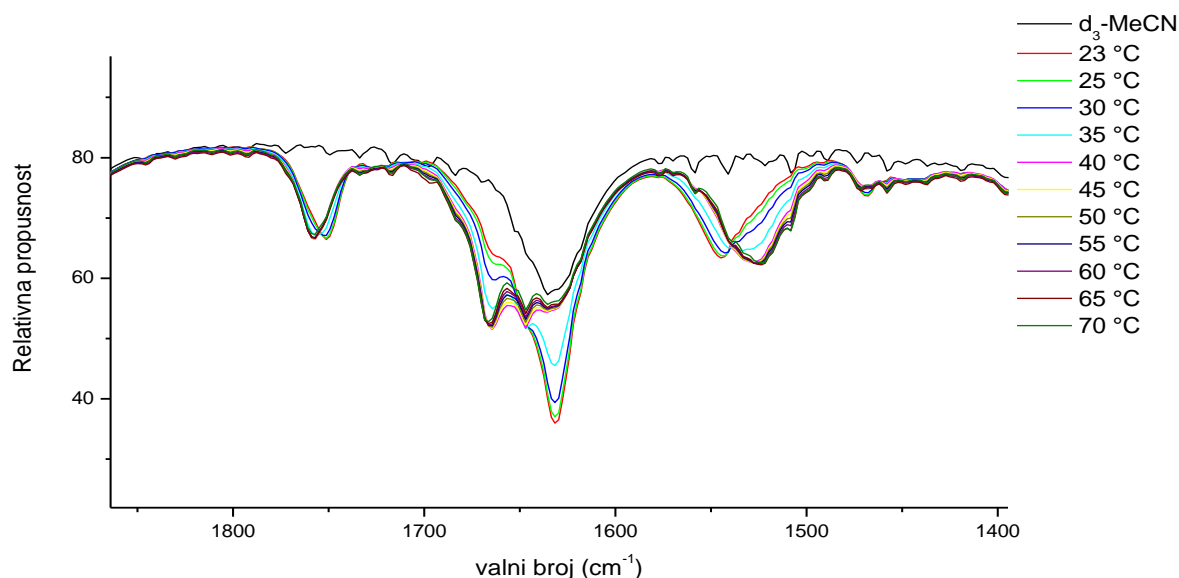
4.4.2. Samoudruživanje molekula mono-aminokiselinskih derivata

Spojevi mono-aminokiselinskih derivata u usporedbi s bis-aminokiselinskim derivatima su strukturno različiti, a samim time se i gelska svojstva razlikuju, ali moguće je pretpostaviti da će u određenoj mjeri njihovo samoudruživanje biti slično. Glavni strukturni elementi ili funkcijske skupine u molekulama su iste ili slične. Mono-aminokiselinski derivati također sadržavaju iste aminokiseline (valin i leucin), središte molekule je i dalje fumarna kiselina. Stoga je moguće pretpostaviti da će i u ovoj seriji spojeva glavni pokretač interakcija za stvaranja gelova biti vodikove veze. Treba spomenuti da mono-aminokiselinski derivati imaju polarni dio molekule i nepolarni dio molekule iz čega proizlazi mogućnost geliranja kako polarnih, tako i nepolarnih organskih otapala, pri čemu se može očekivati da će u proces prepoznavanja i samoorganiziranja molekula biti uključene i hidrofobne interakcije iz nepolarnog dijela molekule. Otapala koji ovi spojevi geliraju su acetonitril (MeCN), toluen, smjesa vode i DMF, te vode i DMSO.

4.4.2.1. Samoudruživanje spoja **17** u MeCN gelu ($c = 0,04 \text{ mol dm}^{-3}$)



Slika 44. FTIR-spektri spoja **17** MeCN gelu pri različitim temperaturama.

Slika 45. FTIR-spektri spoja **17** MeCN gelu pri različitim temperaturama.Slika 46. FTIR-spektri spoja **17** MeCN gelu pri različitim temperaturama.

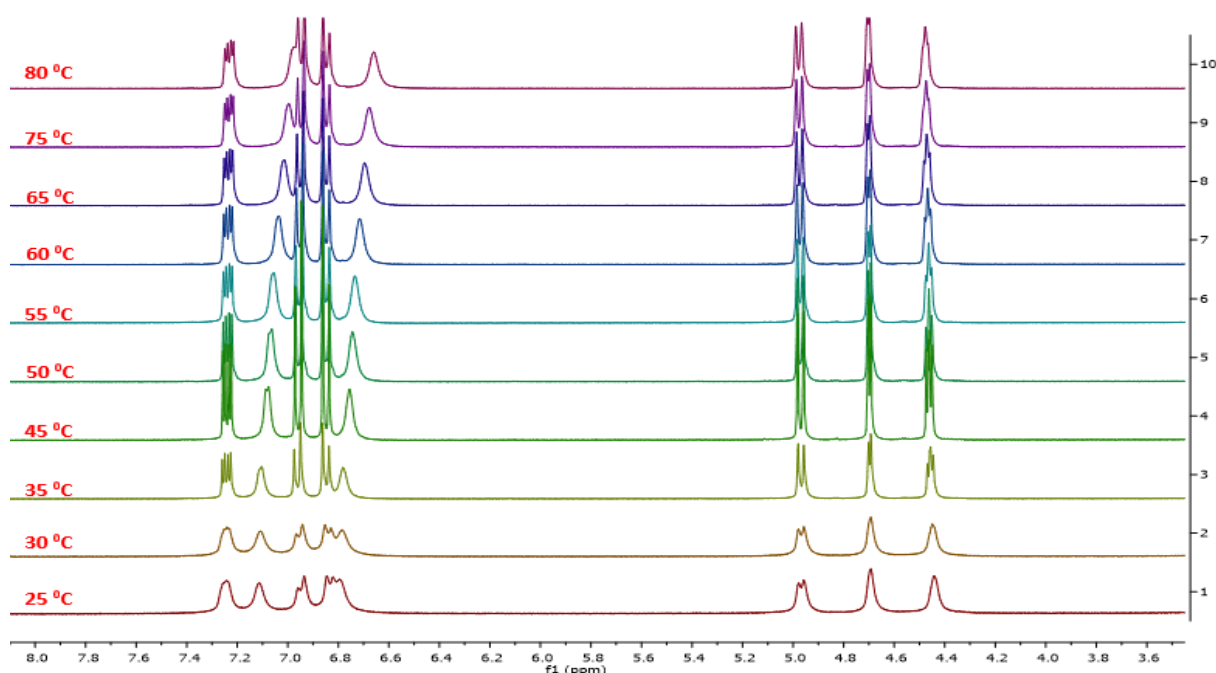
Na prikazanim slikama 45–47. su spektri temperaturnog FTIR-a spoja **17** u MeCN gelu. Vrpca istezanja NH pokazuje promjenu prilikom zagrijavanja jer se intenzitet vrpce na 3290 cm^{-1} smanjuje, a povećava se vrpca na 3370 cm^{-1} što ukazuje na to da NH-skupina sudjeluje u nekovalentnim interakcijama (Slika 45.).

Vrpca esterske karbonilne skupine nalazi se na 1751 cm^{-1} te prilikom zagrijavanja dolazi do pomaka na 1758 cm^{-1} , ali prilikom toga ne dolazi do smanjenja jedne vrpce i rasta druge. To se može tumačiti tako da ova skupina ne sudjeluje u velikoj mjeri u nekovalentnim interakcijama (Slika 46.).

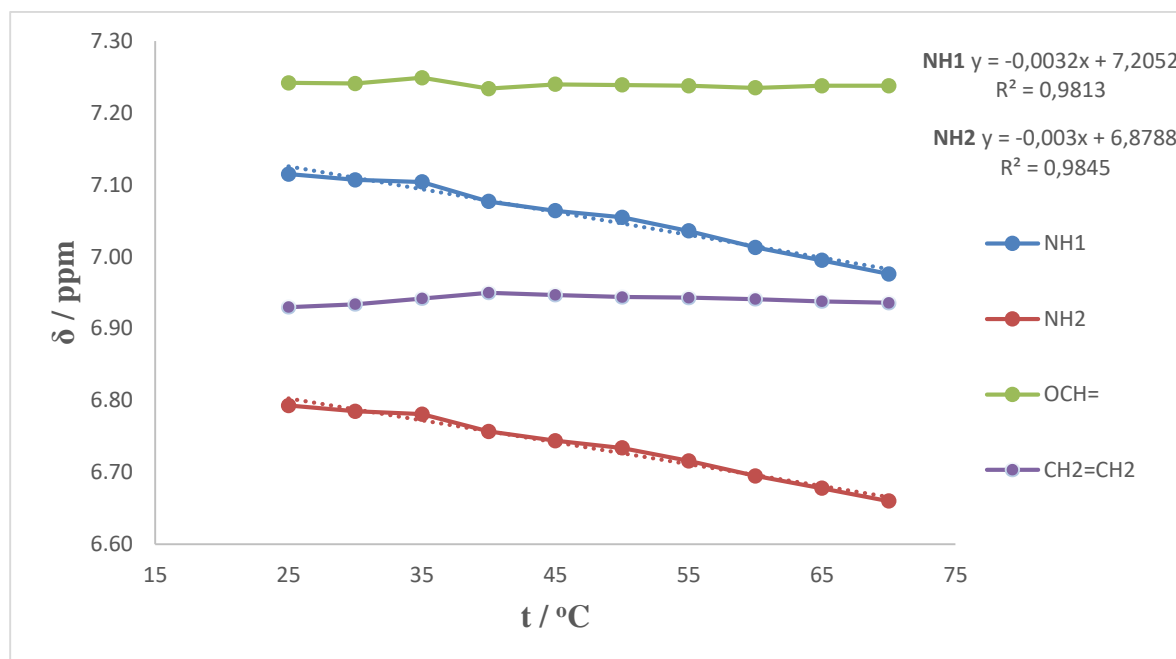
Vrpca karboksilne skupine fumaramida (amid I) u punoj mjeri mijenja energiju istežanja s 1631 cm^{-1} na 1668 cm^{-1} zbog sudjelovanja u vodikovoj vezi.

Promjene vrpce amida II dobivene su iz temperaturno ovisnog istraživanja FTIR gela u deuteriranom MeCN ($d_3\text{-MeCN}$) jer u tom području $d_3\text{-MeCN}$ ne prekriva željenu vrpcu gela/spoja. Promjena vrpce je s 1546 cm^{-1} na 1525 cm^{-1} je dodatna potvrda za sudjelovanje karboksilne skupine fumaramida u vodikovoj vezi (Slika 47.).

Hlađenjem otopine nakon zagrijavanja gela dolazi do ponovnog uspostavljanja nekovalentnih interakcija, to jest do formiranja supramolekulskog gela.

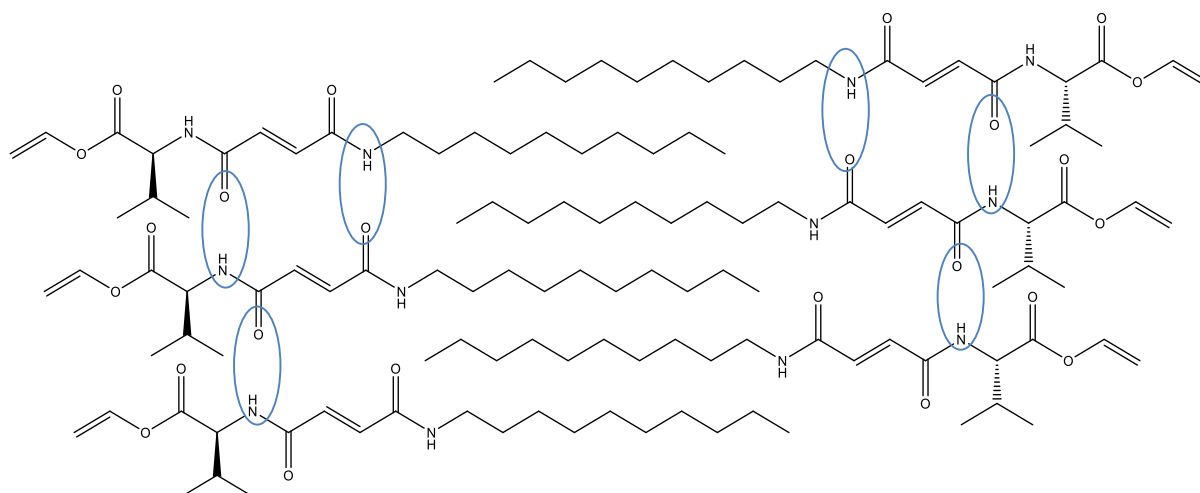


Slika 47. Temperaturna ovisnost spektra NMR spoja **17** u MeCN gelu.



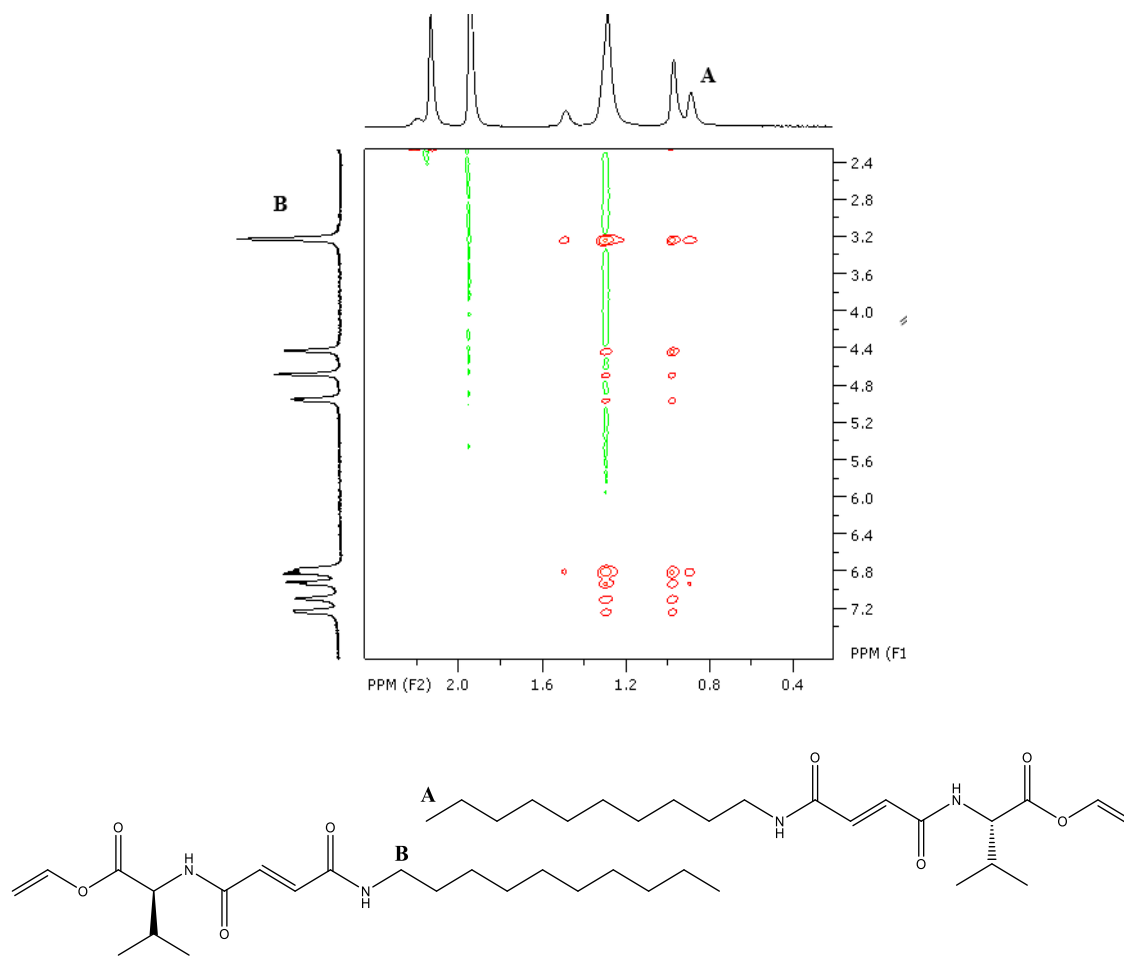
Slika 48. Ovisnost kemijskih pomaka skupina (NH, OCH=, CH₂=CH₂) u ¹H NMR o temperaturi za MeCN gel spoja **17**.

Iz rezultata dobivenih iz temperaturno ovisnih spektara ¹H NMR (Slika 48. i 49.) može se potvrditi da samo vodikovi atomi NH-skupine sudjeluju u vodikovoj vezi jer pokazuju različite kemijske pomake prilikom zagrijavanja. U gelovima mono-aminokiselinskih derivata postoje dvije različite NH-skupine, jedna kao dio aminokiseline (NH¹) te jedna na početku alifatskog lanca (NH²), a obje su vezane na fumarni dio molekule. Raspon kemijskog pomaka prilikom zagrijavanja gela za NH¹ je od 7,12 do 6,98 ppm, a za NH² je 6,79 do 6,66 ppm. Prema nagibu pravca za obje NH-skupine ne postoji velika razlika, što sugerira jednako sudjelovanje NH-skupina u vodikovim vezama. U literaturnom pregledu obrađena su dva rada^{72,73} vezana uz samoudruživanje amfifilnih molekula kao i u mono-aminokiselinskim gelovima te uz ta saznanja i iz dobivenih eksperimentalnih podataka može se predložiti motiv samoudruživanja spoja **17** u MeCN gelu.



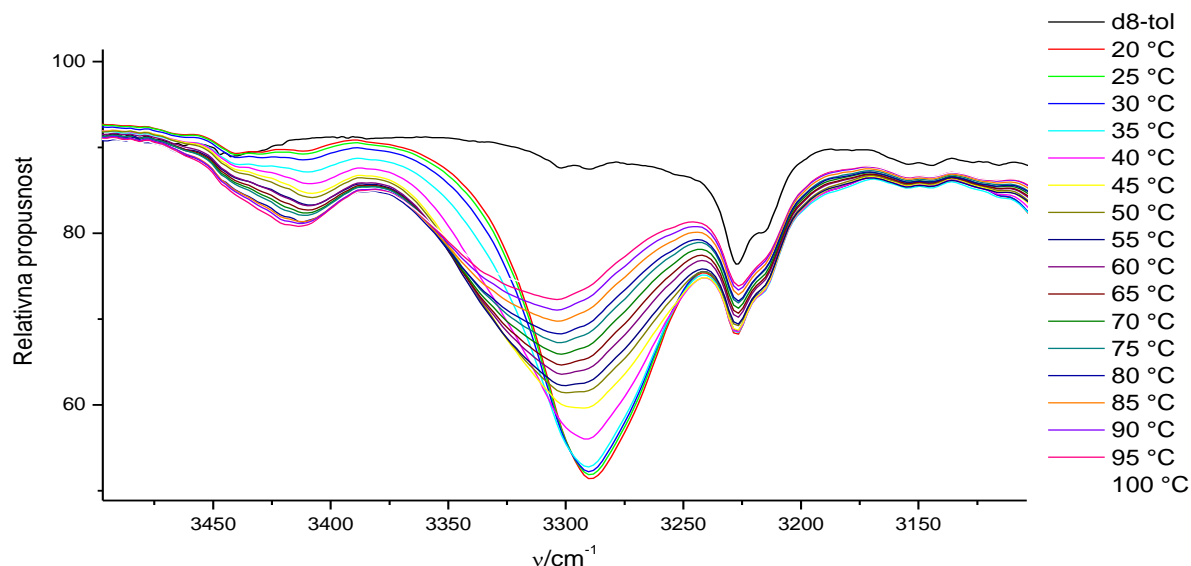
Slika 49. Prijedlog načina samoudruživanja spoja **17** u MeCN gelu.

Ovakav (Slika 50.) način slaganja ili samoudruživanja predlaže se iz više razloga. Naime, MeCN je polarno otapalo, a spoj **17** je amfifilna molekula. Logično je očekivati da će se uslijed interakcija s otapalom molekule **17** organizirati tako da se što više smanji broj interakcija između polarnog otapala i nepolarnog dijela molekule (lanac), a poveća broj interakcija između polarnog otapala i polarnog dijela molekule. Kao što je prikazano na Slici 50, lanac je što više u interakciji s drugim lancima u unutarnjem dijelu samoudružene niti, dok je ostatak molekule orijentiran prema vanjskom dijelu agregata. Polarni dio molekule u koji spada aminokiselina i fumarna okosnica organizira se uz pomoć vodikovih veza koje su istražene pomoću temperaturno ovisnog FTIR-a i NMR-a. Pokazano je da se vodikove veze uspostavljaju između NH-skupina i karboksilne skupine fumaramida. Potvrda predložene strukture dobivena je i iz NOESY spektra (Slika 51.) koji ukazuje na interakciju između NHCH_2 (lanca) s CH_3 (lanca) što nije moguće ostvariti unutar iste molekule nego samo sa susjednim molekulama u sklopu agregata.

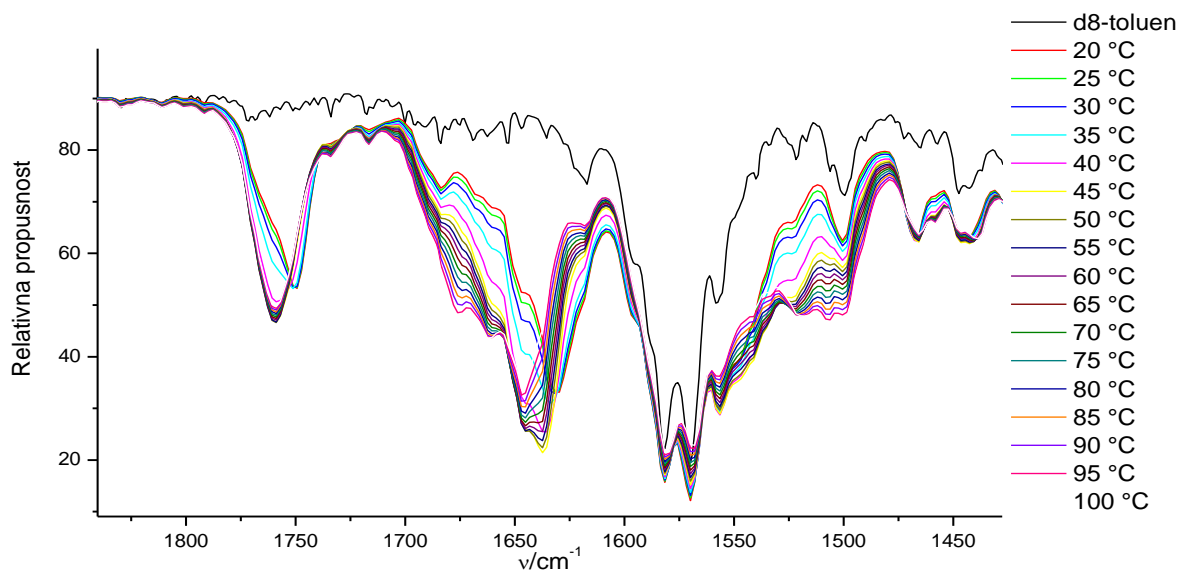
Slika 50. NOESY-spektar spoja **17** u MeCN gelu.

4.4.2.2. Molekulsko samoudruživanje spoja **17** u toluenskom gelu ($c = 0,08 \text{ mol dm}^{-3}$).

Na isti način istraženo je samoudruživanje spoja **17** u toluenskom gelu kao u prethodnom slučaju (u MeCN gelu).



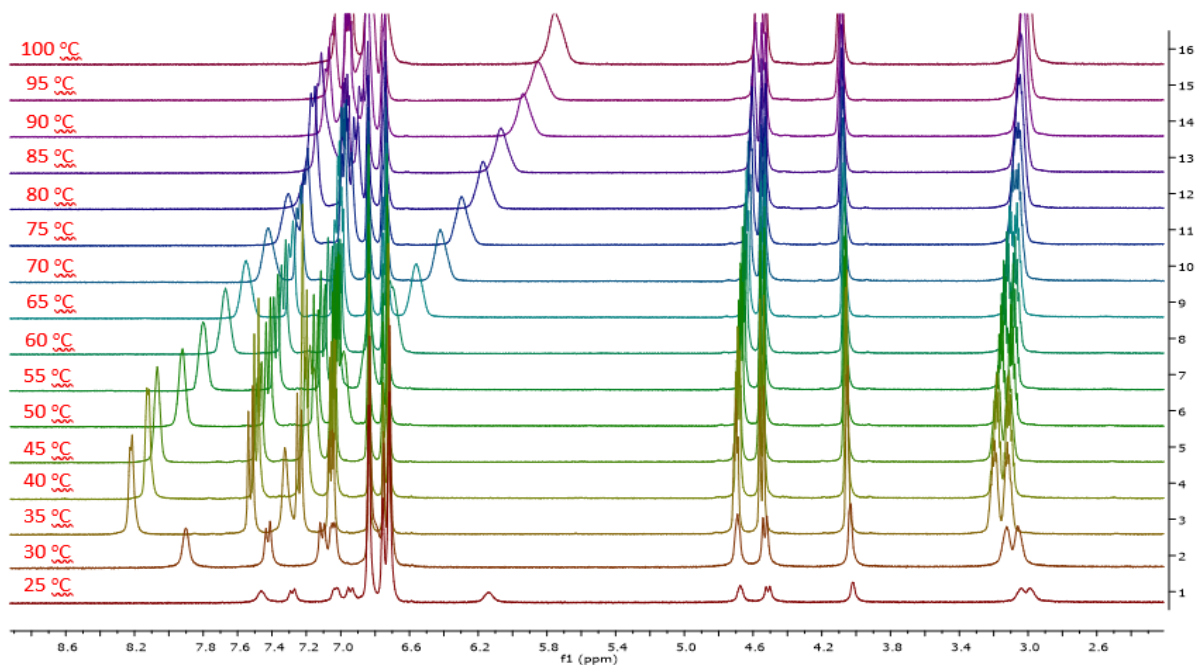
Slika 51. FTIR-spektri spoja **17** u toluenskom gelu pri različitim temperaturama.



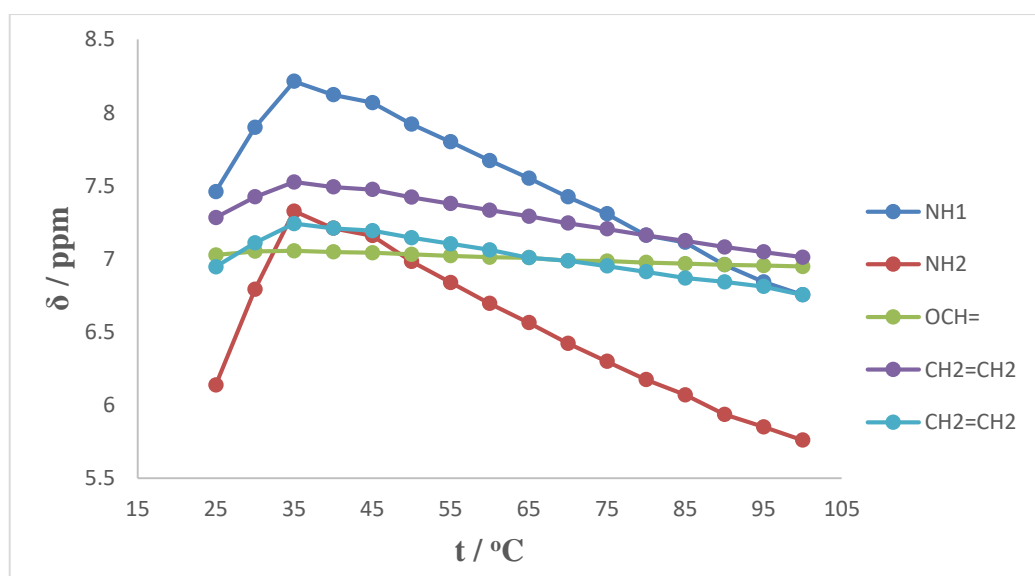
Slika 52. FTIR-spektri spoja **17** u toluenskom gelu pri različitim temperaturama.

Rezultati temperaturne FTIR-spektroskopije ukazuju da se spoj **17** u toluenskom gelu organizira preko nekovalentnih interakcija, točnije preko vodikove veze. Može se vidjeti da se intenzitet vrpce istezanja NH-skupine na 3290 cm^{-1} smanjuje, a dolazi do povećanja vrpce na 3420 cm^{-1} (Slika 52.). U području vrpce esterske skupine oko 1750 cm^{-1} prilikom zagrijavanja dolazi do blagog pomaka na 1760 cm^{-1} . U području karakterističnom za istezanje amida I dolazi

do smanjenja intenziteta vrpce na 1633 cm^{-1} i pomaka na 1645 cm^{-1} te porasta u području 1675 cm^{-1} (Slika 53). U području karakterističnom za istežanje amida II dolazi do smanjenja vrpce na 1550 cm^{-1} i rasta u području 1508 cm^{-1} , što ukazuje na sudjelovanje u vodikovoj vezi (Slika 53.).



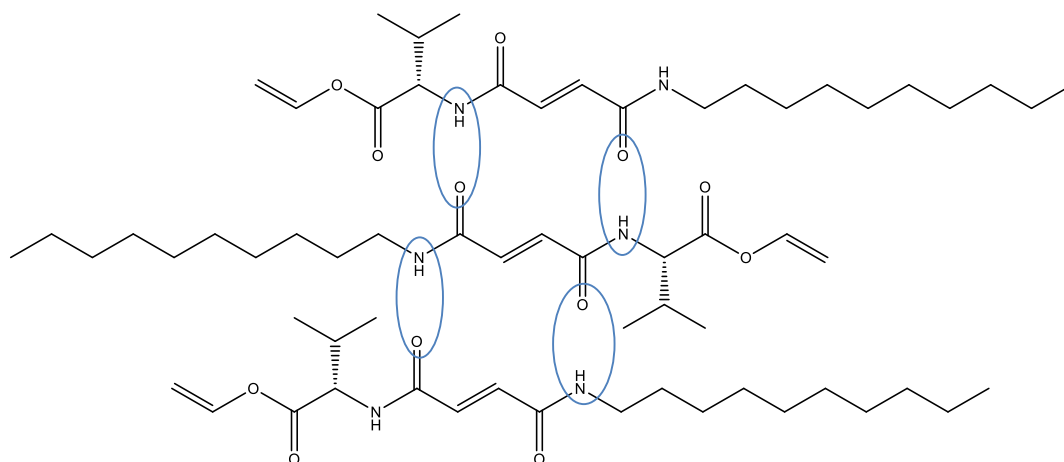
Slika 53. Temperaturna ovisnost spektra ^1H NMR spoja **17** u toluenskom gelu.



Slika 54. Ovisnost kemijskih pomaka skupina (NH, OCH=, CH₂=CH₂) u spektrima ^1H NMR o temperaturi za toluenski gel spoja **17**.

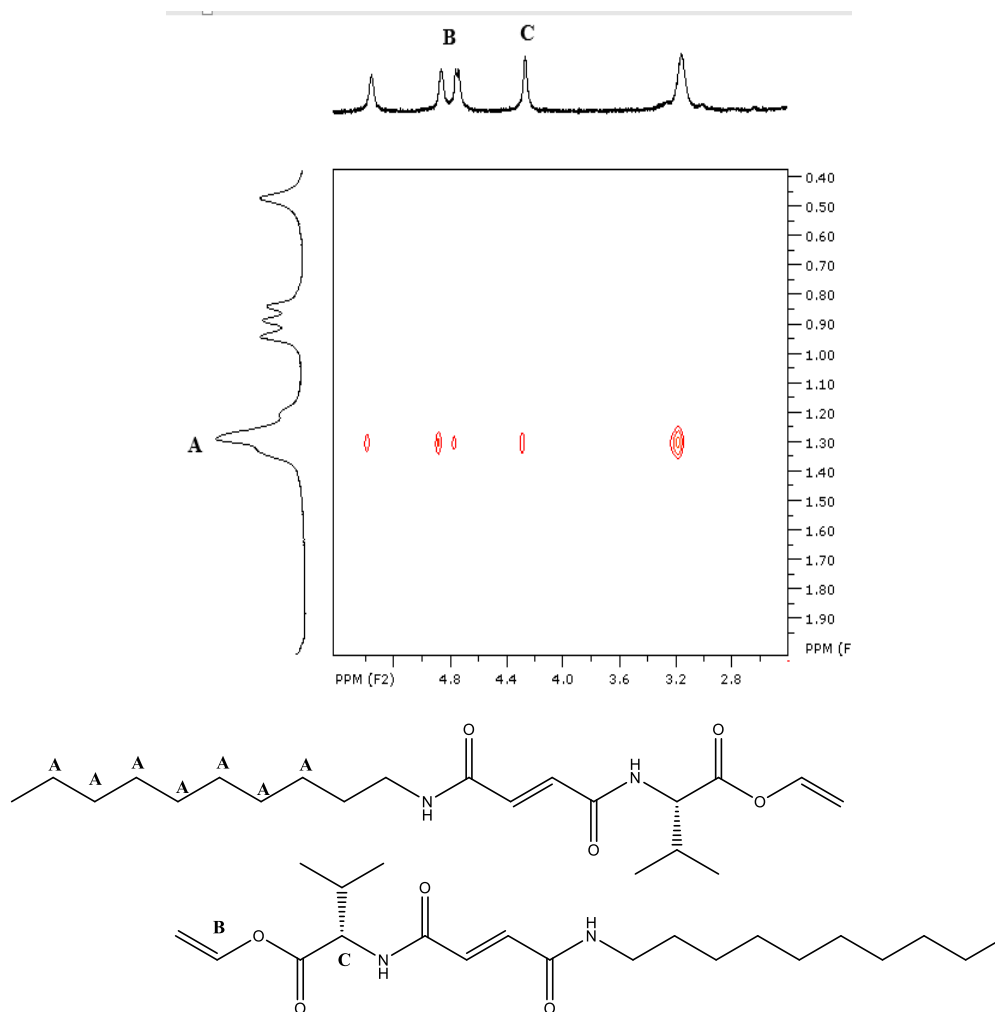
Prema rezultatima temperaturnog NMR-a (Slika 54. i Slika 55.) vidi se da prilikom zagrijavanja pripremljenog gela određene funkcijske skupine pokazuju ovisnost kemijskih

pomaka o temperaturi. Kao i u prethodnim gelovima, dominantna skupina za stvaranje vodikovih veza je NH-skupina. Raspon kemijskog pomaka za NH-skupinu od aminokiseline je od 7,46 do 6,75 ppm, a za NH-skupinu na lancu je od 6,13 do 5,76 ppm. Nagib pravca je u obje NH-skupine jednak, te ne postoji značajna razlika između skupina. Uspoređujući s rasponom i nagibom pravca za isti spoj u acetonitrilu, može se reći da su vodikove veze izraženije u toluenskom gelu nego u acetonitrilom (Slika 49. i Slika 55.), što je sukladno činjenici da su u nepolarnim otapalima vodikove veze jače. To je u skladu i s našim opažanjima prema kojima pripremljeni spojevi tvore agregate. Kod spoja **17** u toluenskom gelu dolazi do povećanja polarnih interakcija (vodikove veze) jer sustav želi smanjiti interakcije otapala (nepolarno) i polarnog dijela molekule pa se polarni dio molekule drži bliže drugom i povećava se vjerojatnost za vodikove veze. Zbog toga možemo vidjeti u spektrima NMR jači anizotropan utjecaj na alkenisku CH-skupinu nego u ostalim primjerima. Jedini način da to ovaj sustav postigne je taj da polarni dio molekule bude u unutarnjem dijelu agregata dok su lanci u vanjskom dijelu jer preferiraju interakciju s otapalom. Kao i u slučaju u acetonitrilnom gelu, uspoređujući rezultate s dostupnim literaturnim podacima sličnih^{72,73} može se predložiti strukturu agregata spoja **17** u organskom otapalu toluenu.



Slika 55. Prijedlog načina samoudruživanja spoja **17** u toluenskom gelu.

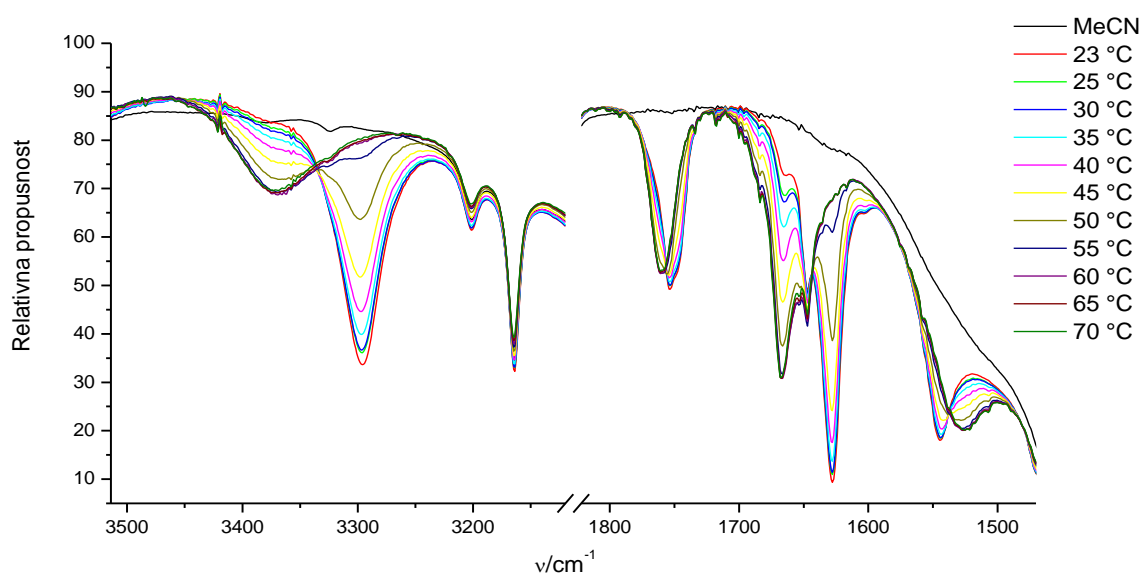
Prikazani način samoudruživanja (Slika 56.) temelji se na vodikovim vezama između NH-skupina i karboskilnih skupina fumarne kiseline. Orijentacija molekula je takva da se minimaliziraju nepovoljne interakcije između otapala i dijelova molekula. NOESY-spektri (Slika 57.) dodatno potvrđuju ovaj model jer je opažena interakcija između vodikovih atoma vinilne skupine (B) i dugih lanaca (A).

Slika 56. NOESY-spektar spoja **17** u toluenskom gelu.

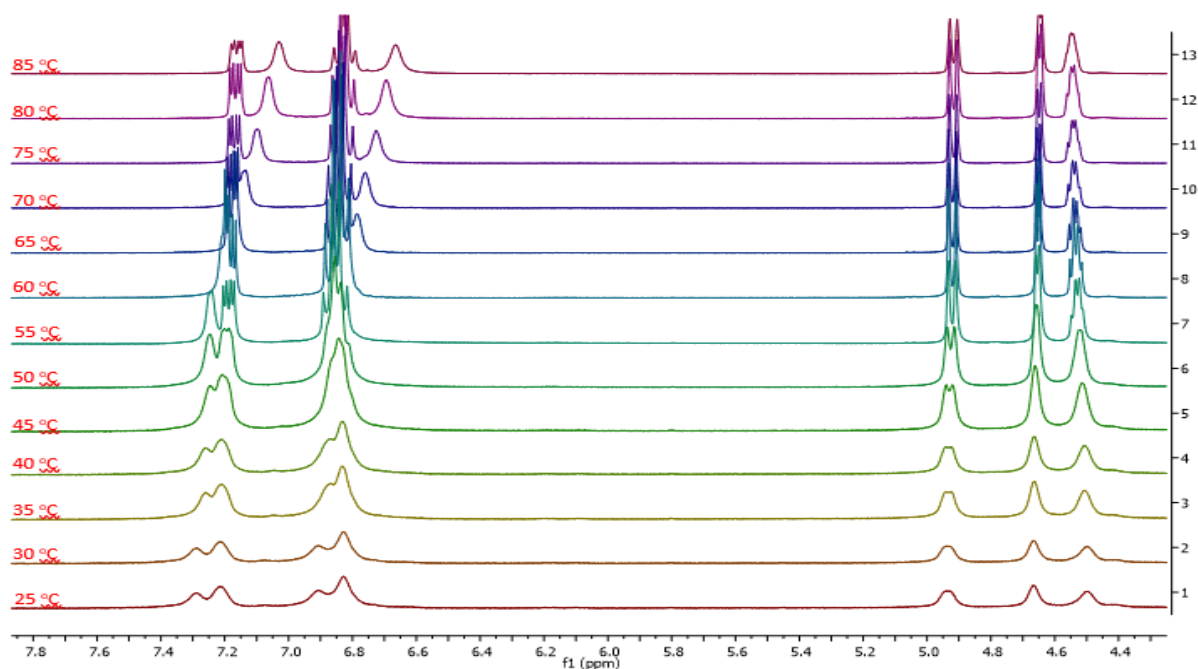
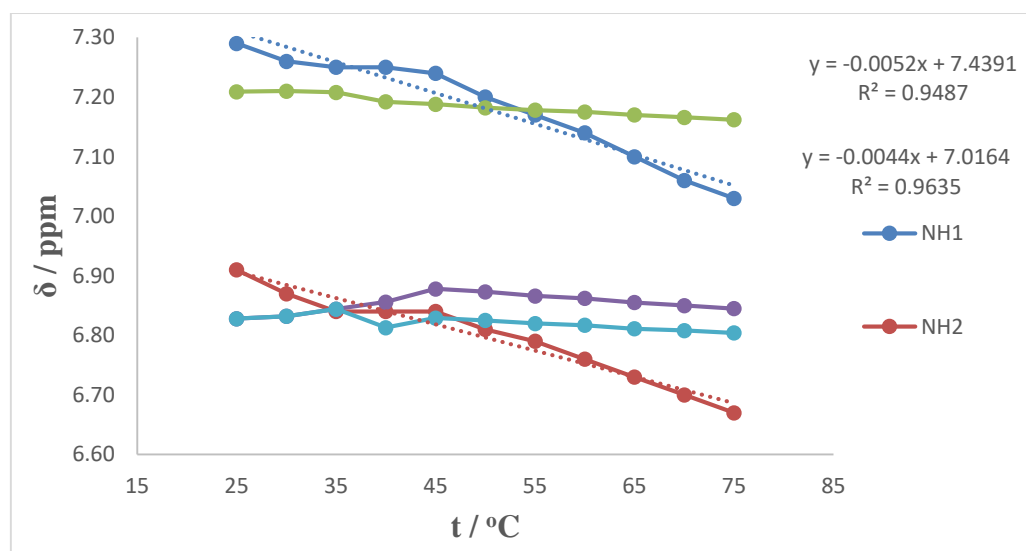
Uspoređujući motive samoorganizacije molekula u acetonitrilskom i toluenskom gelu spoja **17** može se zaključiti da su za stvaranje supramolekulskog gela dominantne nekovalentne interakcije. Stvaranju gela također doprinose lipofilni utjecaj otapala zbog strukture molekule. Razlike u načinu samoorganiziranja molekula dolazi zbog različite amfifilnosti molekula u dva različita otapala. Valja napomenuti da su se interakcije u NOESY-spektrima u gelu pokazale važnim za potvrdu navedene strukture koja uključuje intermolekulske interakcije. Dodatni dokaz za takvo tumačenje je NOESY-spektar snimljen pri 40 °C, dakle na temperaturi pri kojoj ne postoje samoudružene, nego samo slobodne molekule. Iz tog je spektra vidljivo da više ne postoje signali koji se mogu pripisati interakcijama između molekula nego su ostale samo interakcije unutar iste molekule.

4.4.2.3. Molekulsko samoudruživanje spoja **18** u acetonitrilskom i toluenskom gelu

U gelovima bis(aminokiselinskih) derivata **4** i **5** za ostvarivanje supramolekulskih interakcija nije bitno utjecala promjena aminokiseline iz L-valina u L-leucin. Za očekivati je da neće biti razlike u načinu slaganja spoja **18** u usporedbi sa spojem **17** u istim otapalima. U ovom odlomku će biti diskutirani (raspravljeni) rezultati temperaturnih FTIR-a (Slika 58.) i spektara NMR (Slika 59. i Slika 60.) koji ukazuju na jednak način samoudruživanja spoja **18**, kao što je to utvrđeno za spoj **17** u istim otapalima.

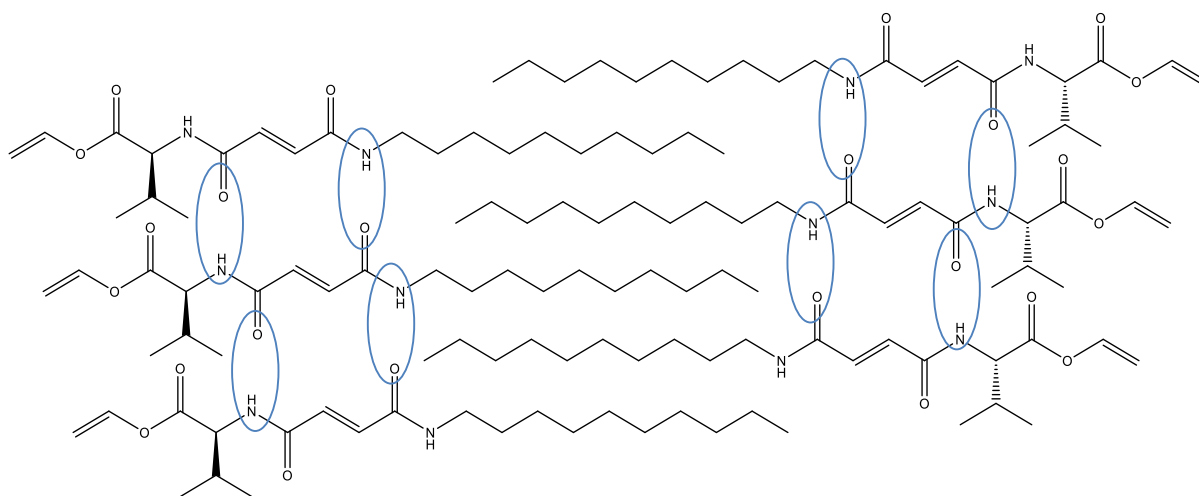


Slika 57. FTIR-spoja **18** u MeCN gelu pri različitim temperaturama.

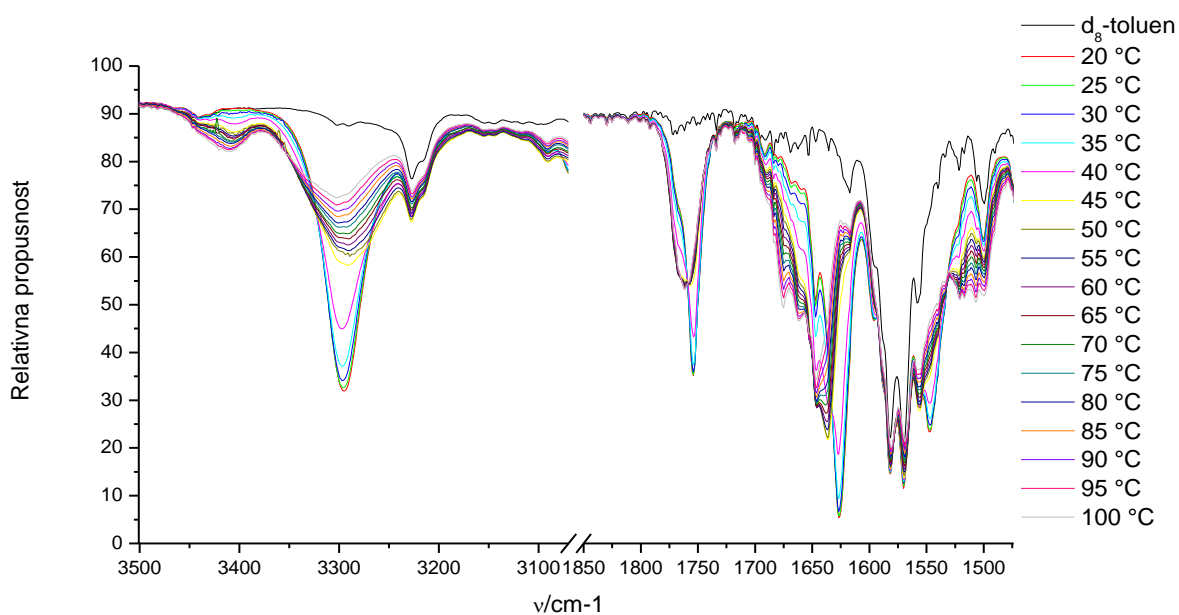
Slika 58. Temperaturna ovisnost spektra NMR spoja **18** u MeCN gelu.Slika 59. Ovisnost kemijskih pomaka skupina (NH i OCH) u spektrima ^1H NMR o temperaturi u MeCN gelu spoja **18**.

Spoj **18** se samoudružuje u acetonitrilnom gelu (Slika 61.) preko vodikovih veza karboksilnih skupina fumaramida i NH-skupina. To je potvrđeno iz studiranja promjena signala u temperaturno ovisnim FTIR i NMR spektrima. Prema nagibu pravca raspona kemijskog pomaka NH-skupina ne primjećuje se razlika između jakosti vodikove veze dok ostale skupine

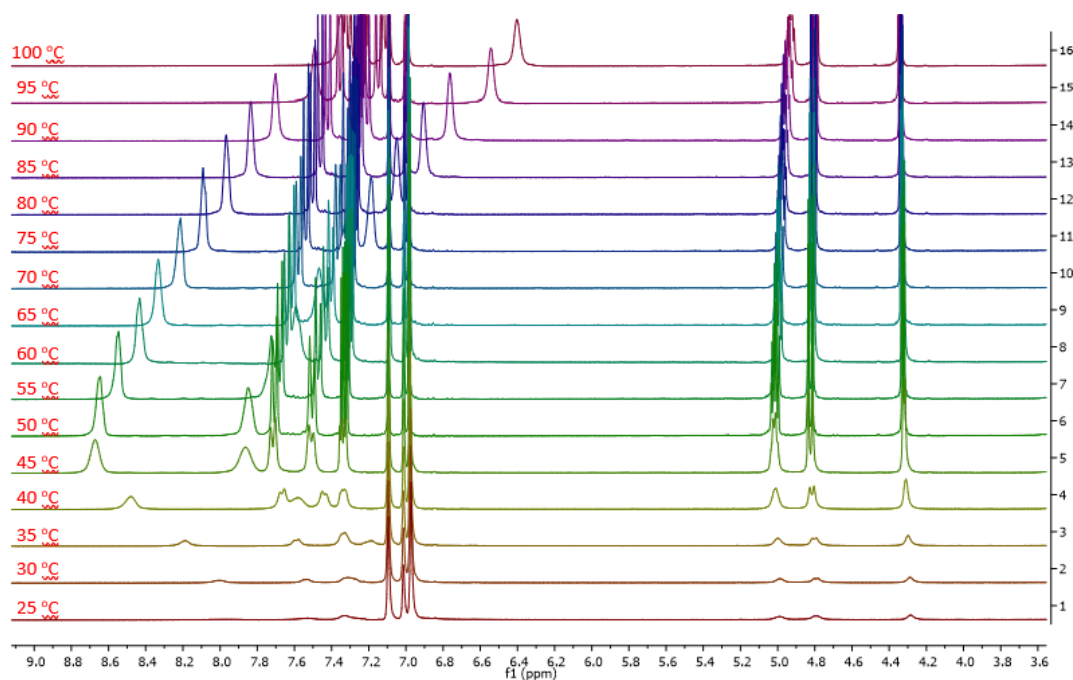
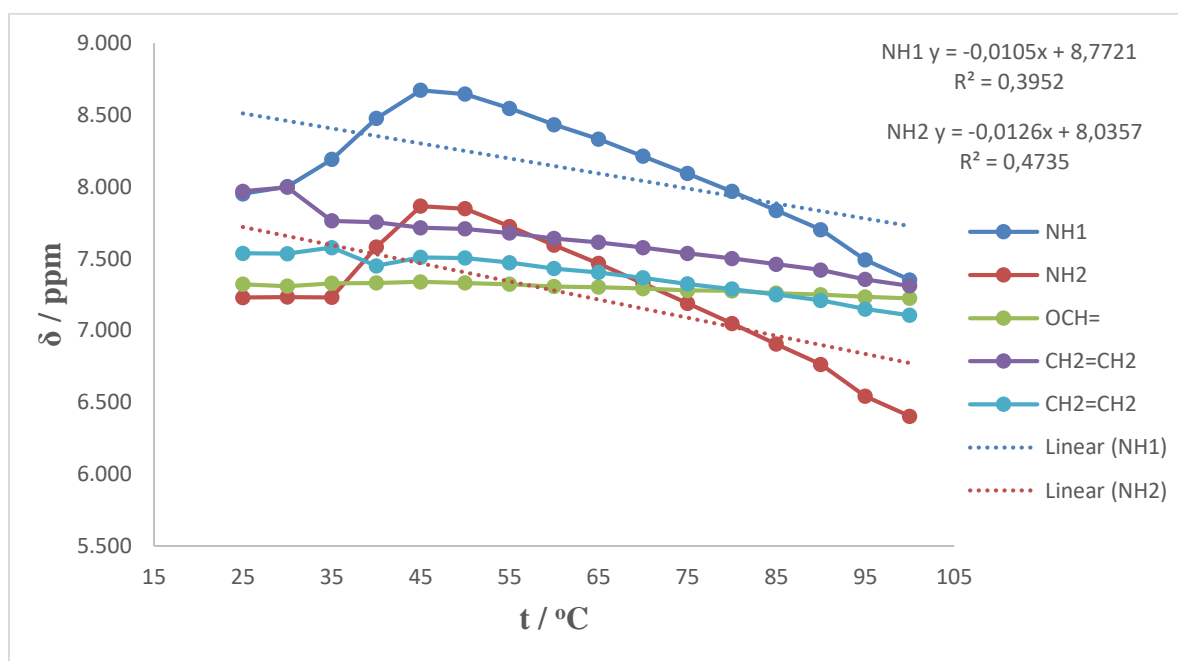
ne sudjeluju u vodikovoj vezi. Uspoređujući dobivene rezultate s prethodnima, moguće je ustanoviti da se spoj **18** samoudružuje na isti način kao i spoj **17**.



Slika 60. Prijedlog načina samoudruživanja spoja **18** u MeCN gelu.

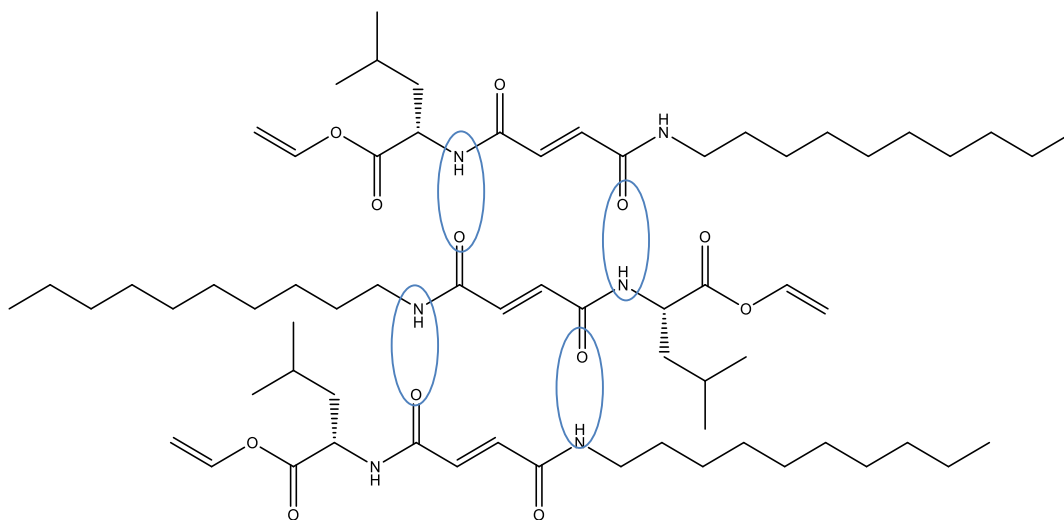


Slika 61. FTIR-spoja **18** u toluenskom gelu pri različitim temperaturama.

Slika 62. Temperaturna ovisnost spektra NMR spoja **18** u toluenskom gelu.Slika 63. Ovisnost kemijskih pomaka skupina (NH, OCH, CH₂=CH₂) u spektrima ¹H NMR o temperaturi za spoj **18** u toluenskom gelu.

Spoj **18** u toluenskom gelu (Slike 62-65.) stvara između molekula nekovalentne interakcije između karboksilne skupine fumaramida i NH-skupine, tvoreći motiv samoudrživanja sličan spoju **17** u toluenskom gelu. Također, u toluenskom gelu primjećuje se povećanje broja

vodikovih veza jer polarni dio molekula organizira se na način da smanji interakciju s nepolarnim otapalom.



Slika 64. Prijedlog načina samoudruživanja spoja **18** u toluenskom gelu.

4.5. Morfologija supramolekulskih gelova TEM i AFM mikrografijom

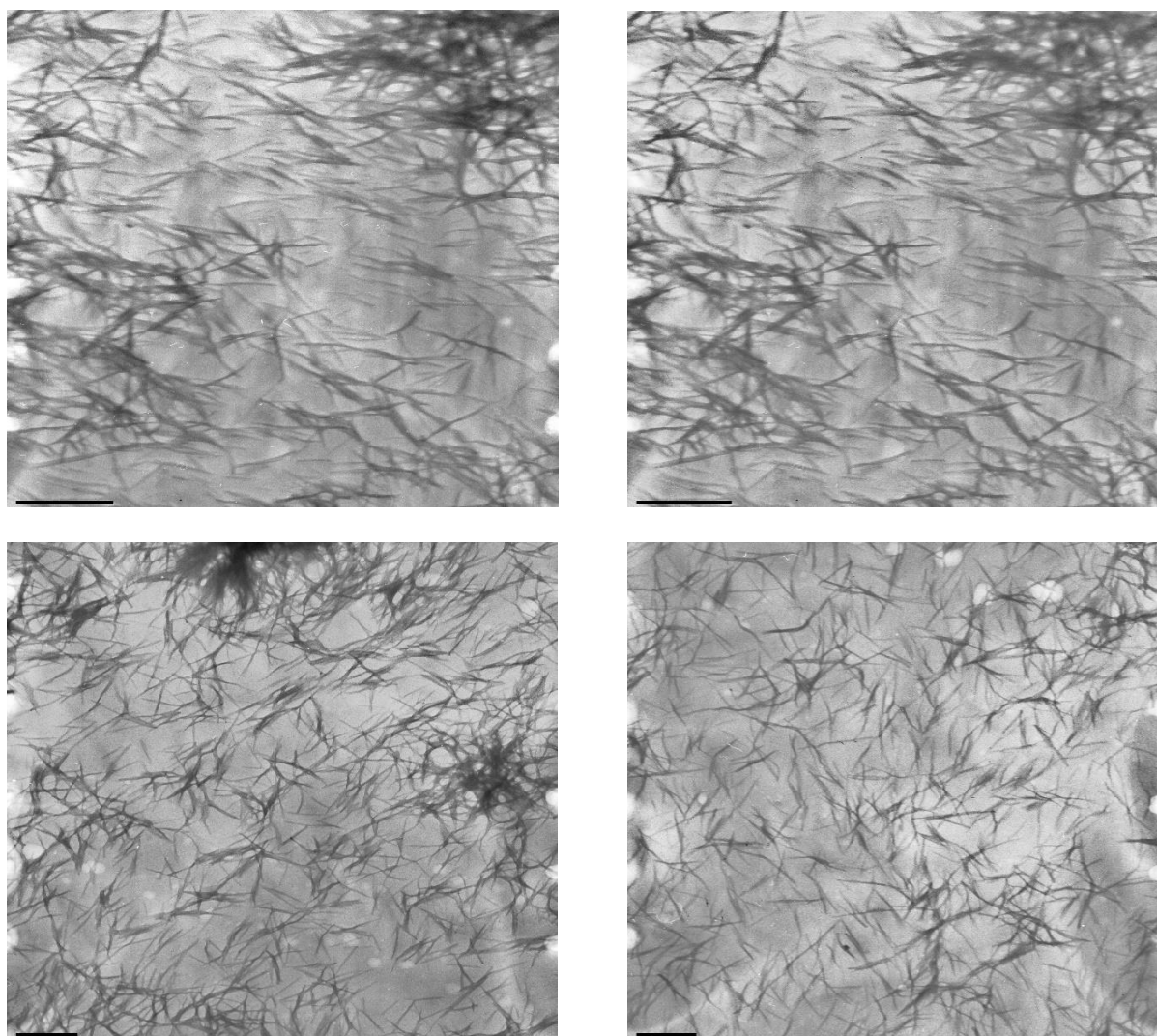
Objašnjavajući nastajanje supramolekulskih gelova, spomenuto je nastajanje trodimenzijske gelske mreže (kruta faza gela) koja imobilizira otapalo pretvarajući sustav u gel. Ta gelska mreža može biti raznolikih dimenzija i struktura. Gelska mreža poprima strukture poput niti, tubula, vezikula te traka. Mreža može biti račvasta, ravna, uvinuta, isprepletana te na još mnoge načine raspoređena u gelu. Dimenzije mogu biti različite, od nanometarskih do mikrometarskih, a najčešći promjer gelskih niti je u rasponu od 10 do 1000 nm. Efikasnost geliranja, čvrstoća i stabilnost geliranja usko su povezani s morfologijom gelske mreže. Moguće su i naknadne promjene u strukturi gelske mreže koje nastaju pod utjecajem vanjskih faktora tipa atmosferskih prilika, dodatak aditiva, rotacije i vremena.

Da bismo vidjeli finu strukturu gelske mreže nanometarskih i mikrometarskih dimenzija, potrebno je koristiti se raznim mikroskopskim tehnikama. Na raspolaganju su tri vrste elektronskih mikroskopa sa svojim raznim dodacima ili varijantama, a to su: transmisijski elektronski mikroskop (TEM), skenirajući elektronski mikroskop (SEM), te mikroskop atomskih sila (AFM). Za određivanje morfologije ovdje prikazanih gelova najbolji rezultati dobiveni su primjenom transmisijskog elektronskog mikroskopa koji koristi snop elektrona kojima je valna duljina 10^5 puta manja od valne duljine svjetlosti, a time se postiže znatno veće

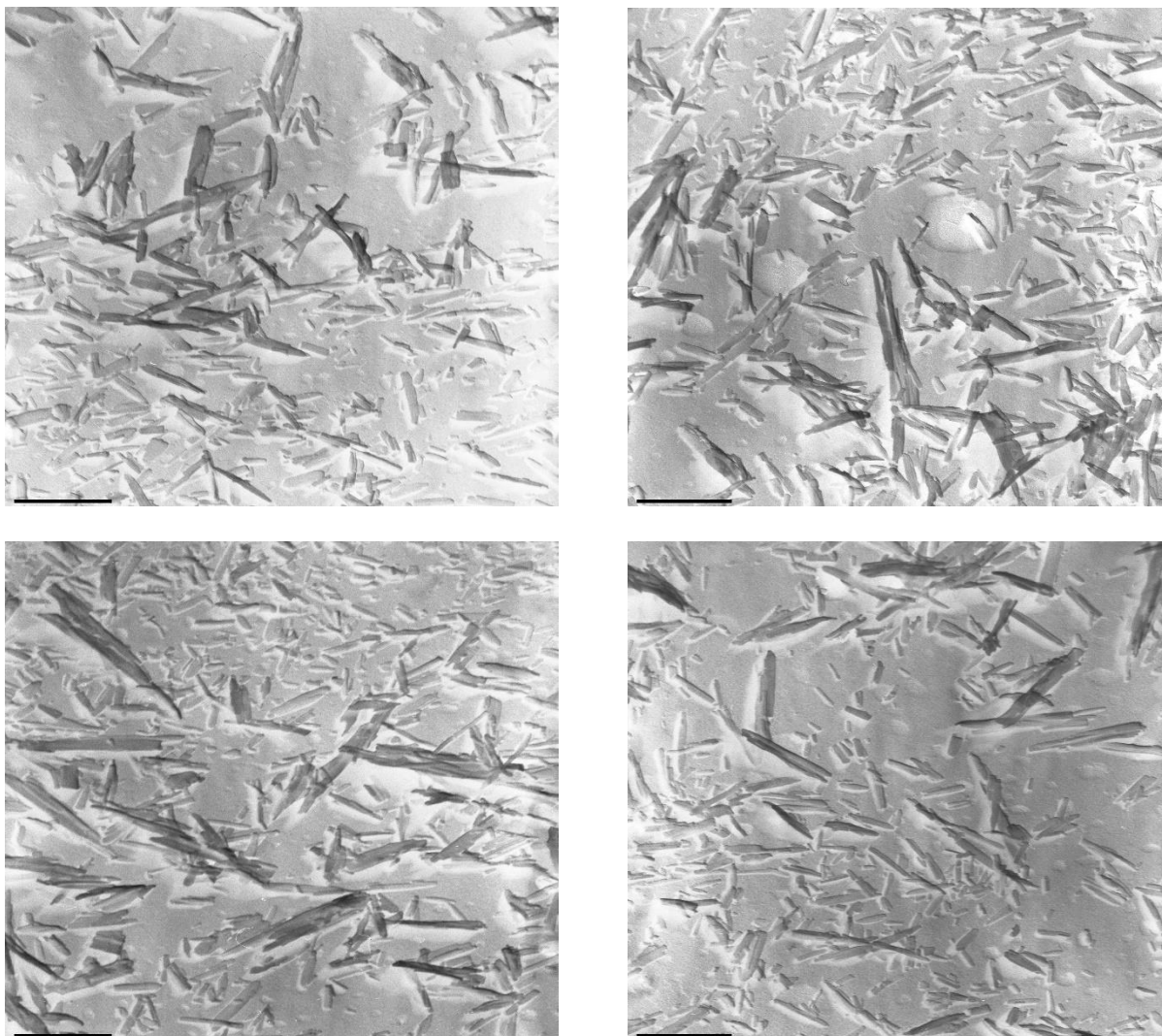
povećanje od svjetlosnog mikroskopa. Za oslikavanje organskih spojeva pomoću TEM-a potrebno je koristiti kontrast kao što je kalijeva sol polivolframfosforne kiseline (pWk) ili sjenčanje s paladijem ili platinom, jer organski spojevi slabo zaustavljaju ili otklanjaju elektrone. TEM-slika se generira od elektrona koji prolaze kroz uzorak.

4.5.1. TEM-mikrografije gelova spojeva 4 i 5

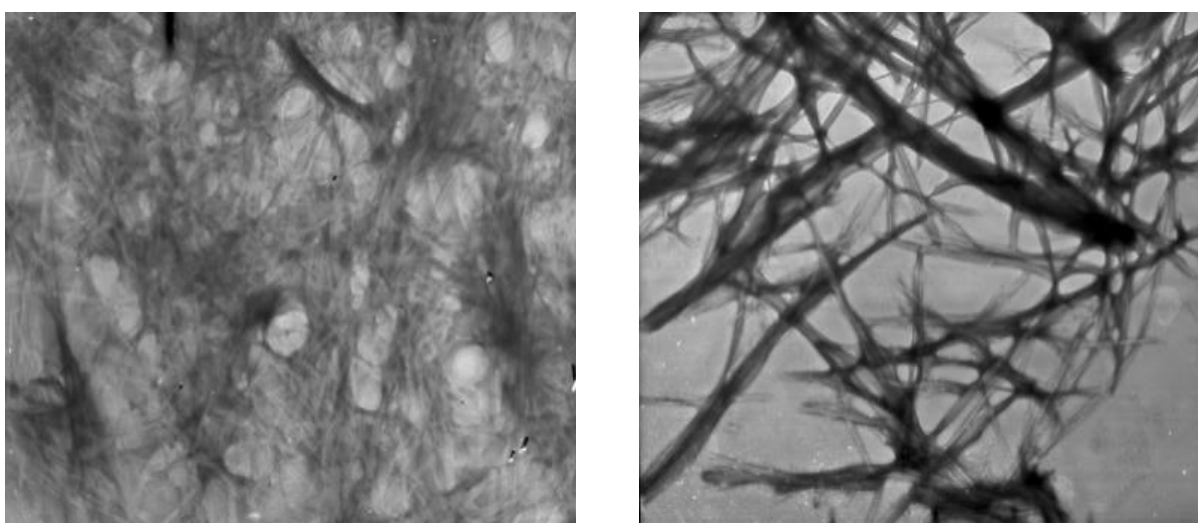
U TEM-mikrografijama prikazana je gelska mreža spoja 4 pripremljena u organskom otapalu toluenu. Vidi se da spoj 4 stvara nitastu trodimenzijsku i gusto raspoređenu mrežu (Slika 66.). Raspon promjera niti je od 0,5 μm od 1,6 μm .



Slika 65. TEM-mikrografija toluenskog gela spoja 4.



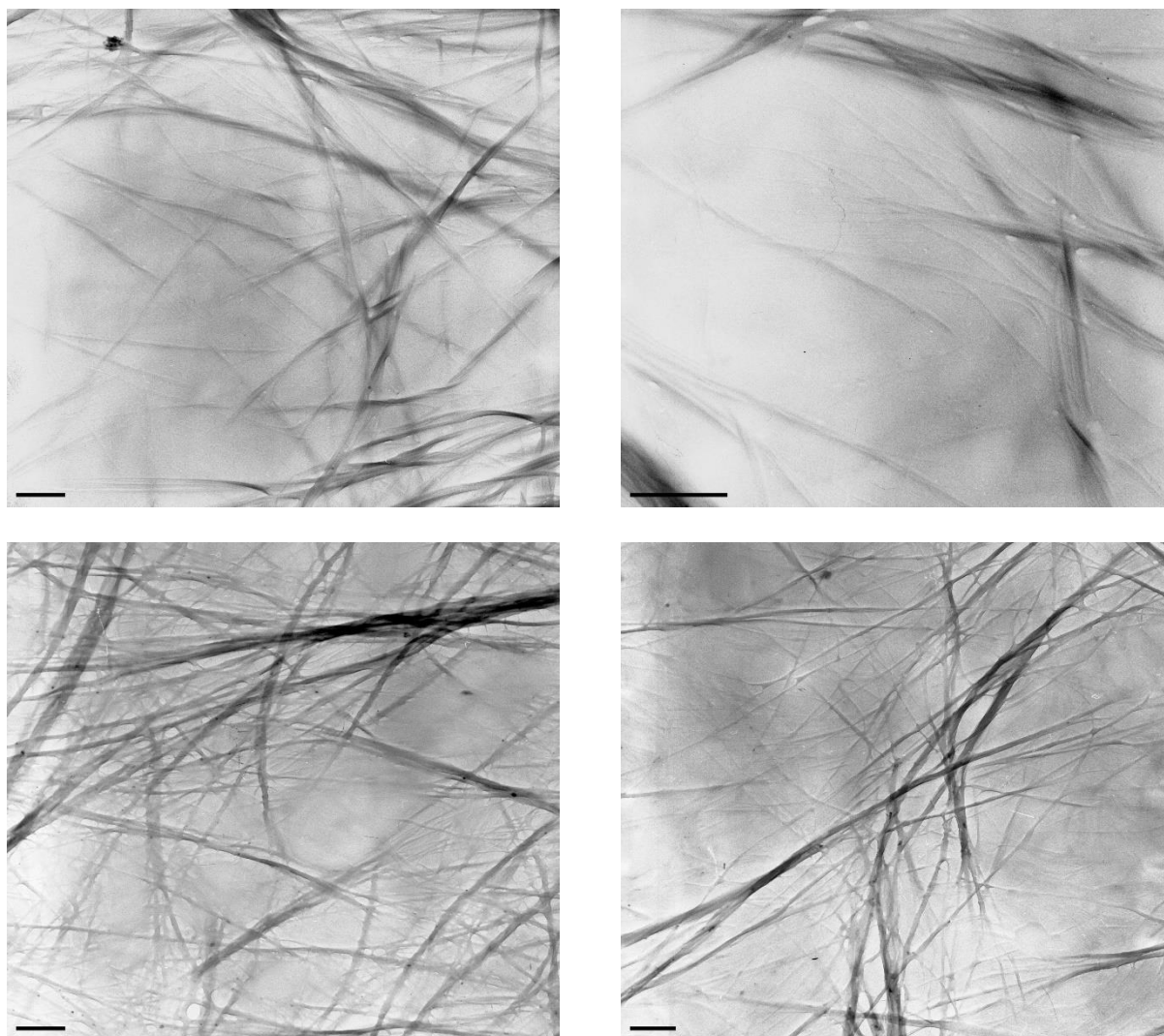
Slika 66. TEM-mikrografija toluenskog gela spoja 5.



Slika 67. TEM mikrografija gel spoja 5 u smjesi vode i DMF

Spoj **5** u toluenskom gelu i gelu u smjesi otapala voda/DMF stvara sličnu trodimenzijsku mrežu. Ta je gelska mreža nitaste strukture, odnosno vlaknaste strukture (Slika 67. i Slika 68.), i promjeri vlakana su nanometarskih do mikrometarskih dimenzija.

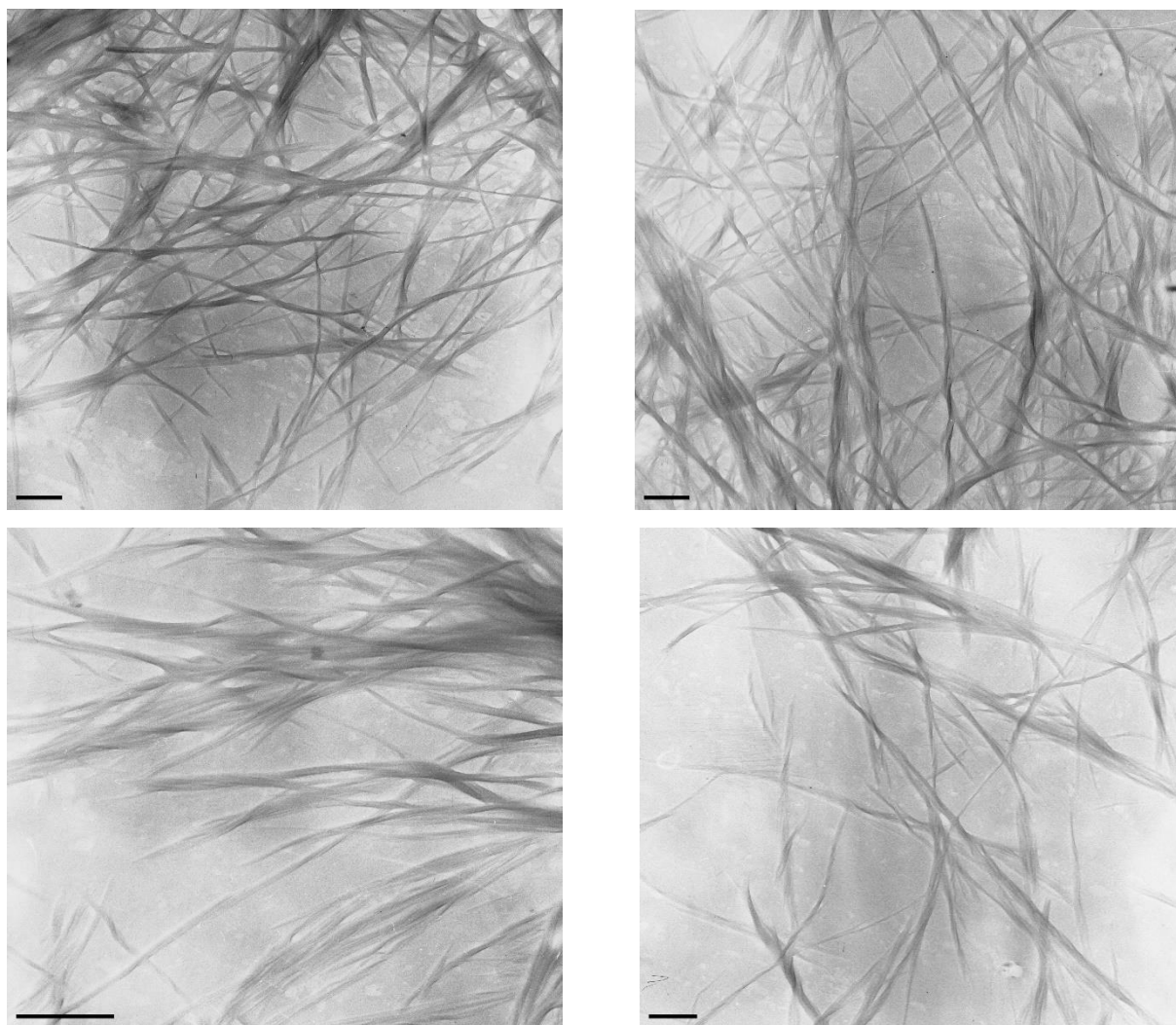
4.5.2. TEM-mikrografije gelova spojeva **17**, **18**, **20** i **24**.



Slika 68. TEM-mikrografija gela spoja **17** u MeCN.

Prikazane su TEM-mikrografije (Slika 69.) acetonitrilskog gela spoja **17**. Slike pokazuju gelsku mrežu u obliku niti koje se međusobno isprepleću, račvaju te uvijaju. Također, može se primijetiti da se niti isprepleću te da postoje i pojedinačne niti. Promjer niti je oko 30–200 nm.

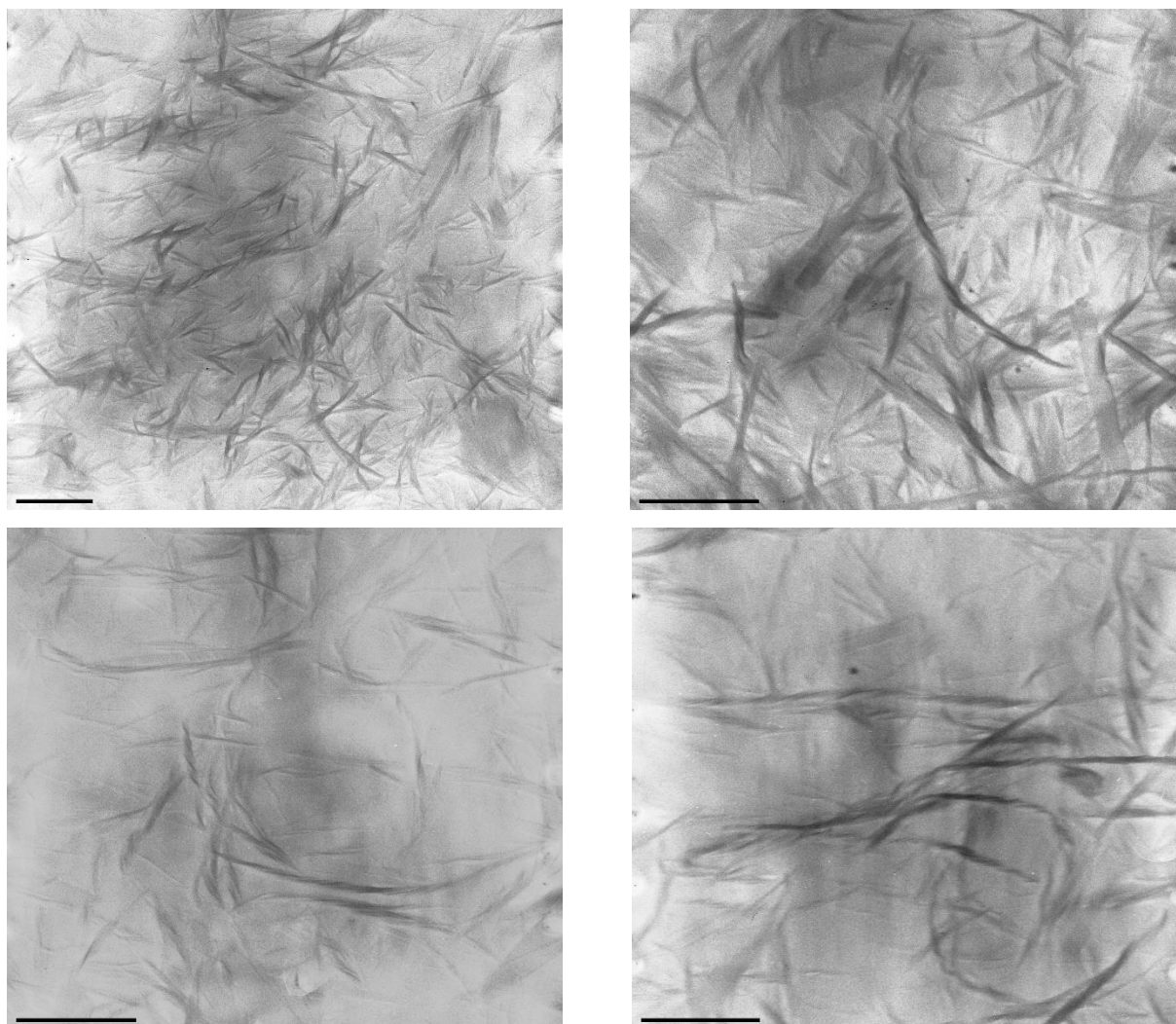
U sljedećim slikama (Slika 70.) prikazane su TEM-mikrografije toluenskog gela spoja **17**. Može se primijetiti da toluenski gel sadržava puno više isprepletenih niti, odnosno da je mreža puno gušća. Promjer niti je u području oko 60–400 nm. U efikasnosti geliranja nema velike razlike osim što toluenski gel transparentan dok je acetonitrilski gel spoja **17** mutan.



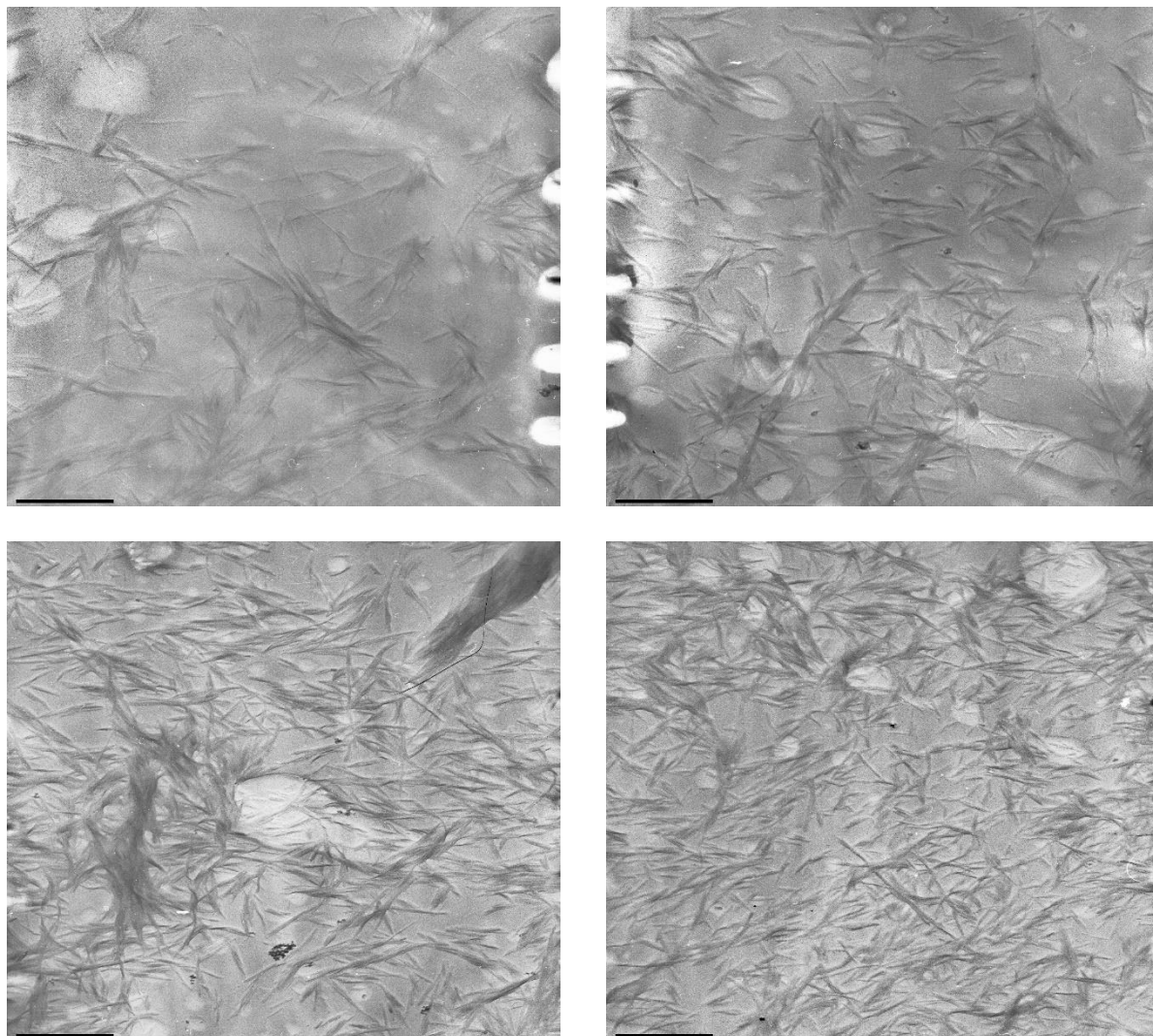
Slika 69. TEM-mikrografija toluenskog gela spoja **17**.

U sljedećem nizu prikazane su mikrografije (Slika 71. i Slika 72.) gelova spoja **18** i to u acetonitrilskom gelu i toluenskom gelu. Također i ovi gelski sustavi sastoje se od niti koje se isprepliću, blago račvaju te uvijaju. Razlika između prethodnih TEM-gelskih slika spoja **17** je ta što se gelovi spoja **18**, odnosno gelska mreža, sastoje od puno manjih niti gledajući po duljini gdje su gelske niti od spoja **18** puno kraće. Tu se može povući paralelu s efikasnošću geliranja, jer spoj **17** s duljim nitima je nešto efikasniji gelator istih otapala (Tablica 3). Promjeri niti u

acetonitrilskom gelu su oko 30–200 nm dok su kod toluenskog gela 40–100 nm te nemaju tendenciju skupljanja u snopove.

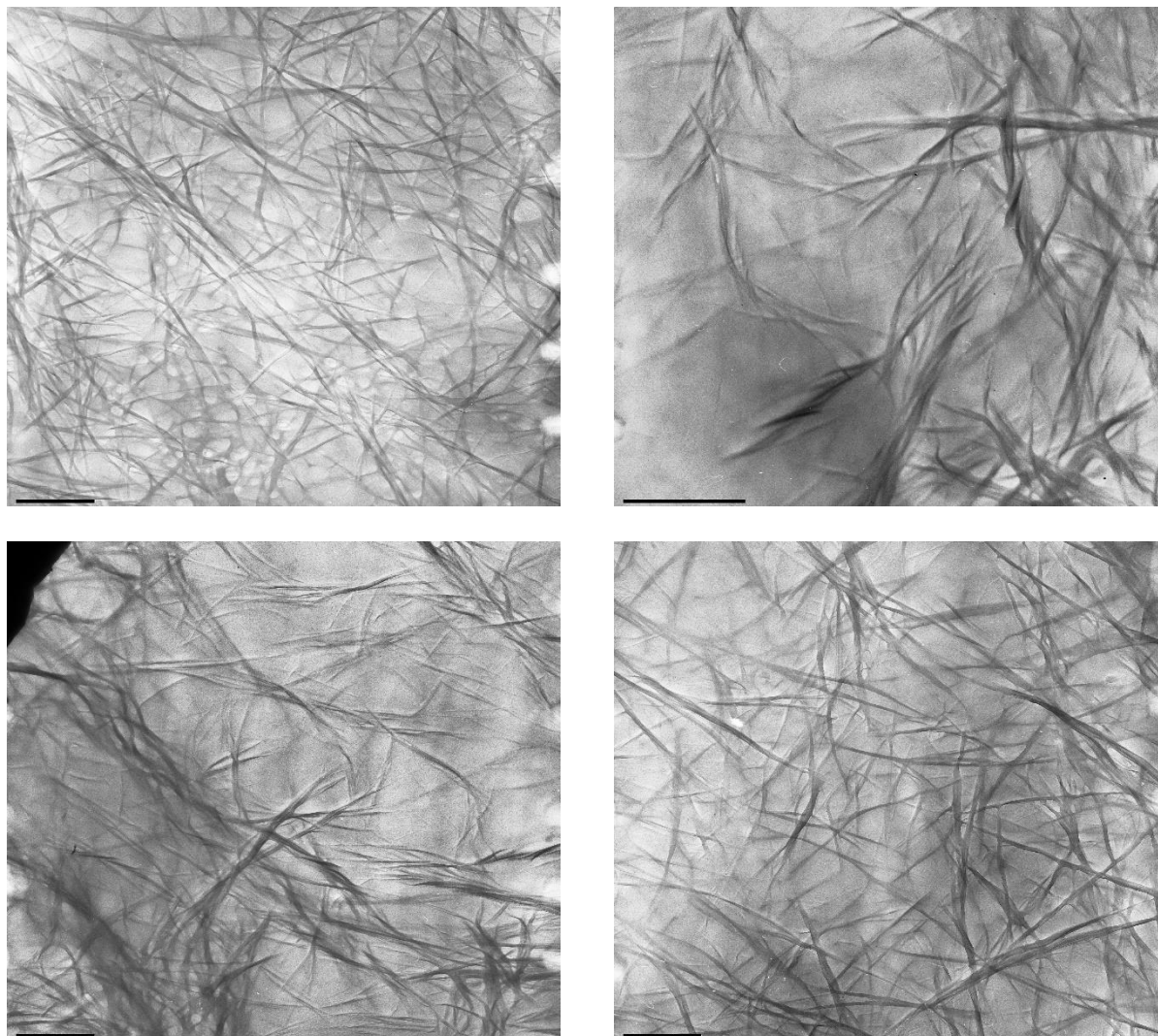


Slika 70. TEM-mikrografija gela spoja **18** u MeCN.



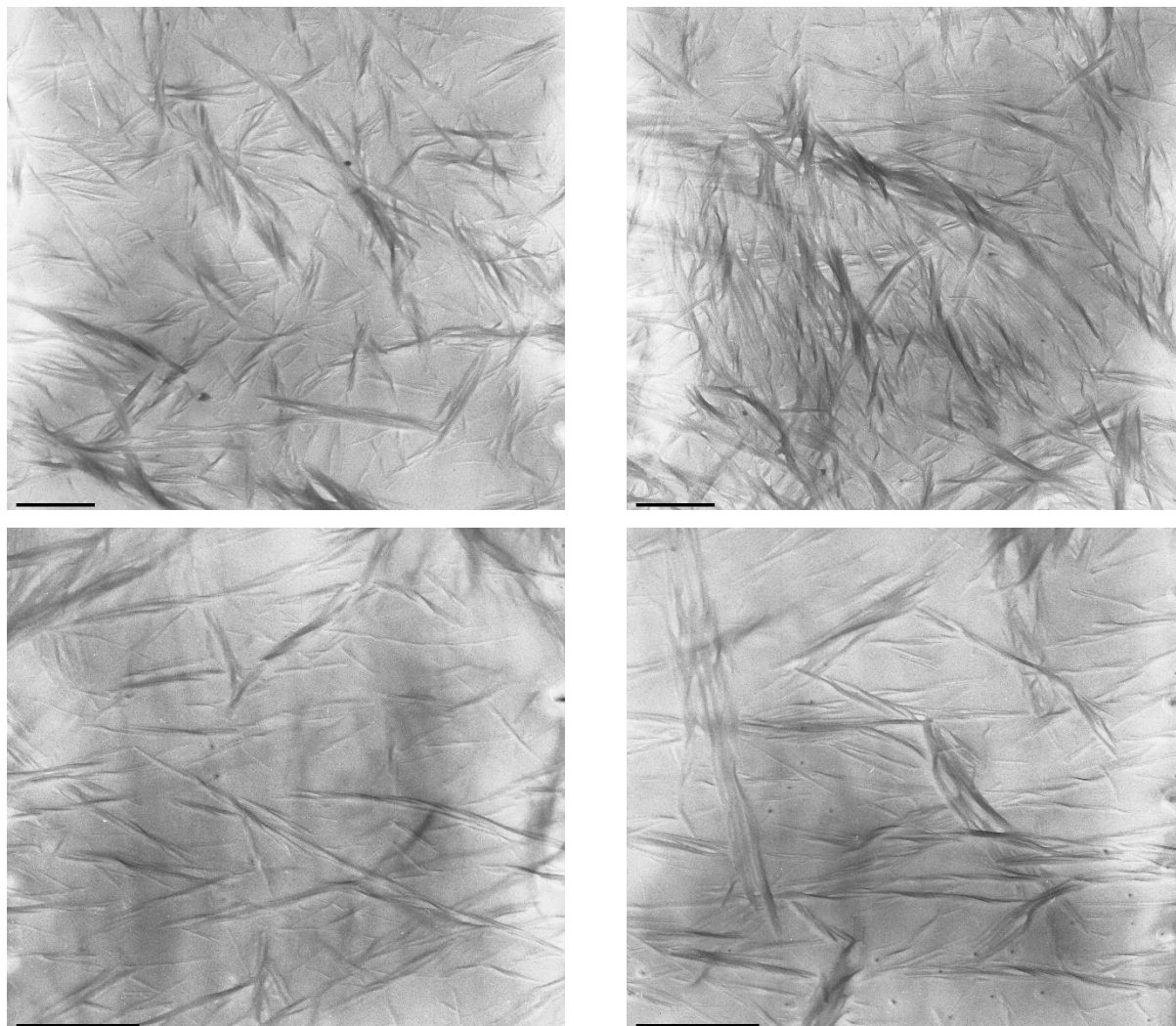
Slika 71. TEM mikrografija toluenskog gela spoja **18**.

Kod spoja **20** koji je sadržava D-aminokiselinu ne očekujemo veliku promjenu u odnosu na analogni spoj **17**. Promjer niti je u rasponu od 50 do 300 nm (Slika 73.).



Slika 72. TEM-mikrografije gela spoja **20** u MeCN.

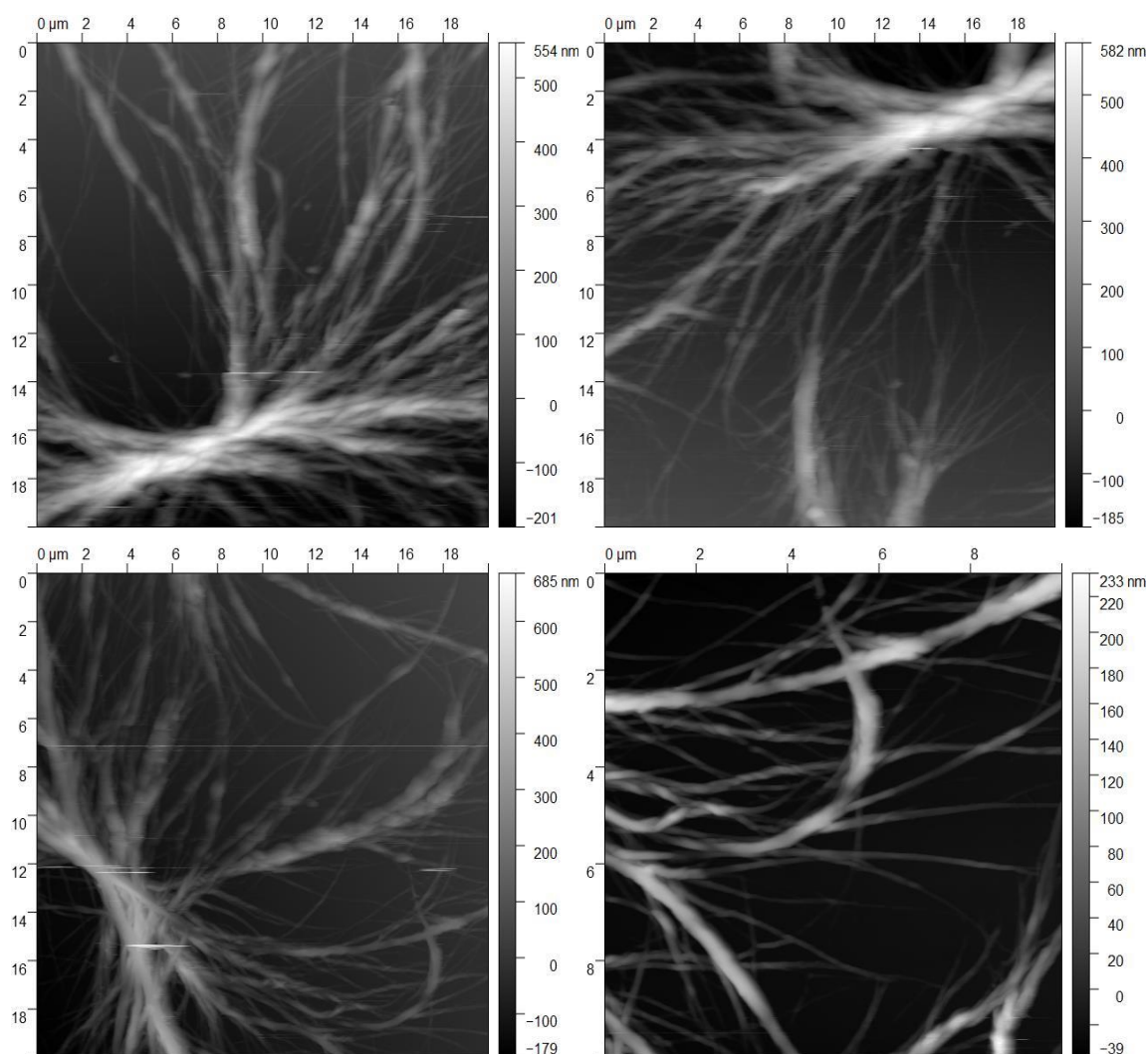
TEM-mikrografije (Slika 74.) spoja **24** također u acetonitrilnom gelu pokazuju nitastu strukturu manjih duljine niti te i manje isprepletenih niti. Promjer niti je u rasponu od 50–100 nm s tendencijom skupljanje u snopove.



Slika 73. TEM-mikrografija gela spoja **24** u MeCN.

4.5.3. AFM–mikrografije

AFM ili mikroskop atomskih sila radi na principu mjerenja interakciju između površine i vrlo oštrog šiljka koji je na savitljivoj poluzi. Na taj način se mapira željena površina. Metoda je nedestruktivna i može se raditi u prirodnoj formi materijala bez sjenčanja uzorka kao što je bilo potrebno kod TEM-a. Na Slici 75. prikazuje se AFM-mikrografije acetonitrilskog gela spoja **17**.

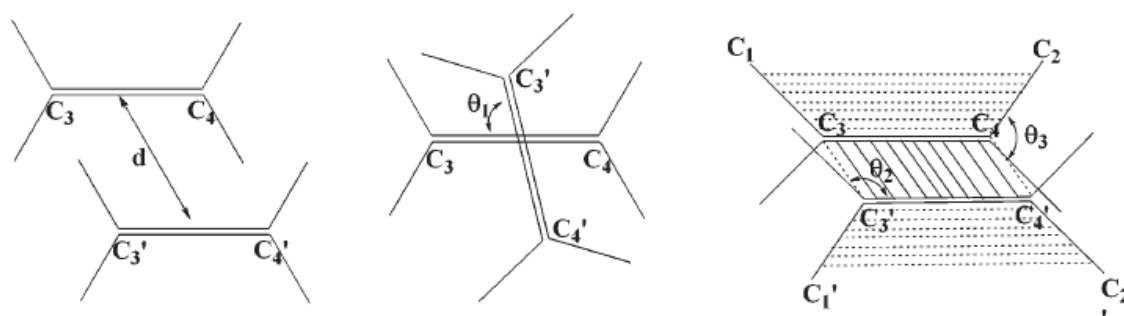


Slika 74. AFM-mikrografije gela spoja **17** u MeCN.

4.6. Polimerizacija supramolekulskih gelova

U nastavku rasprave slijede rezultati pokusa polimerizacije gelova. Glavni cilj ovog doktorskog rada je polimerizacija gelova prethodno sintetiziranih organskih spojeva. Proveden je pametan

dizajn molekula da omogući reakciju polimerizacije tako da povoljno slaganje molekula u gelu omogućuje povoljnu udaljenost i orijentacije dvostrukih veza u strukturi. U teorijskom dijelu ovoga rada naznačena je mogućnost polimerizacije, ali sad će se ukratko još približiti. Naime, gel se sastoji od krute i tekuće faze, a u tekućoj fazi je otapalo i mali dio otopljenih molekula (količina ovisi o topljivosti te molekule u tom otapalu) dok se veći dio molekula nalazi u krutoj samoudruženoj fazi. Vrlo je interesantna ta kruta faza jer sadrži molekulske agregate složene na određeni način. Ovisno o strukturi agregata, dvostruke veze se mogu približiti jedna drugoj i omogućiti reakciju polimerizacije potpomognutu s gama ili ultraljubičastim zračenjem. To su reakcije u krutoj fazi, ili u ovom slučaju topokemijske reakcije, koje ovise o topologiji ili morfologiji same trodimenzijske gelske mreže. Kako reakcija ovisi o slaganju mreže, tako i nastali polimer, ako se reakcija događa u krutoj fazi, mora sadržavati strukturu gela jer prilikom reakcije reaktanti se nalaze u „zakočenom položaju“. To se još naziva i transkripcija gela u polimer. Zato je bilo potrebno nakon sinteze i izrade tablice geliranja proučiti na koji način se molekule slažu, pogotovo kakvi su odnosi između dvostrukih veza te njihova udaljenost koje je bitna za propagiranje reakcije polimerizacije, a važna je i pravilna orijentacija. Da bi dvostruke veze reagirale mora doći do preklapanja molekulskih orbitala što je moguće kod paralelne orijentacije. Idealni uvjeti¹⁰² za reakciju polimerizacije dvostrukih veza u krutoj fazi su: $d = < 4.2 \text{ \AA}$, $\theta_1 = 0^\circ$, $\theta_2 = 90^\circ$, $\theta_3 = 90^\circ$ (Slika 76.).



Slika 75. Geometrijski parametri između dviju dvostrukih veza koji određuju uspješnost polimerizacije u niti gela¹⁰².

4.6.1. Polimerizacija gelova bis-aminokiselinskih derivata fumarne kiseline

Važne strukturne značajke molekula bis(aminokiselinskih) derivata fumarne kiseline su da sadržavaju tri dvostruke veze u svojoj strukturi. Time se omogućuje ili povećava mogućnost reakcije polimerizacije putem nastajanja kovalentnih veza između molekula. Pokazano je da

molekule spojeva **4** i **5** stvaraju gelove u smjesama otapala voda/DMSO spoj **4**, voda/DMF spoj **5**, toluen spojevi **4** i **5**, EtOAc spoj **5**, aceton spoj **5**. Zajedničko otapalo za usporedbu spojeva **4** i **5** je toluen u kojem oba spoja stvaraju gel. Spojevi **4** i **5** u toluenskom gelu stvaraju, prema eksperimentalnim podacima, molekulske samorganizacije, stoga se može zaključiti da imaju potencijal za transkripciju gela u polimer. Prema pretpostavljenim strukturama (Slika 34. i Slika 42.) u molekulskim samoudruženjima spojeva **4** i **5** njihove dvostruke veze su dovoljno blizu kako bi mogle reagirati, ostvariti kovalentnu vezu između dviju molekula u topokemijskoj reakciji. Kako se ti spojevi nalaze u mreži, time je omogućen dovoljan broj molekula u nizu koje će propagirati u reakciji polimerizacije u željeni polimer. Važna potvrda mogućnosti polimerizacije, to jest blizine dvostrukih veza, uočena je interakcija u NOESY-spektrima gelova između dvostruke veze fumarnog dijela molekule i dvostruke veze vinilne skupine između dviju molekula. Može se procijeniti da je udaljenost između tih veza 2–4 Å jer to je vrijednost koja se može detektirati u NOESY-spektrima, a što je dovoljno da bi iste reagirale (Schmidtovo pravilo $d < 4,2 \text{ \AA}$ ⁷⁷).

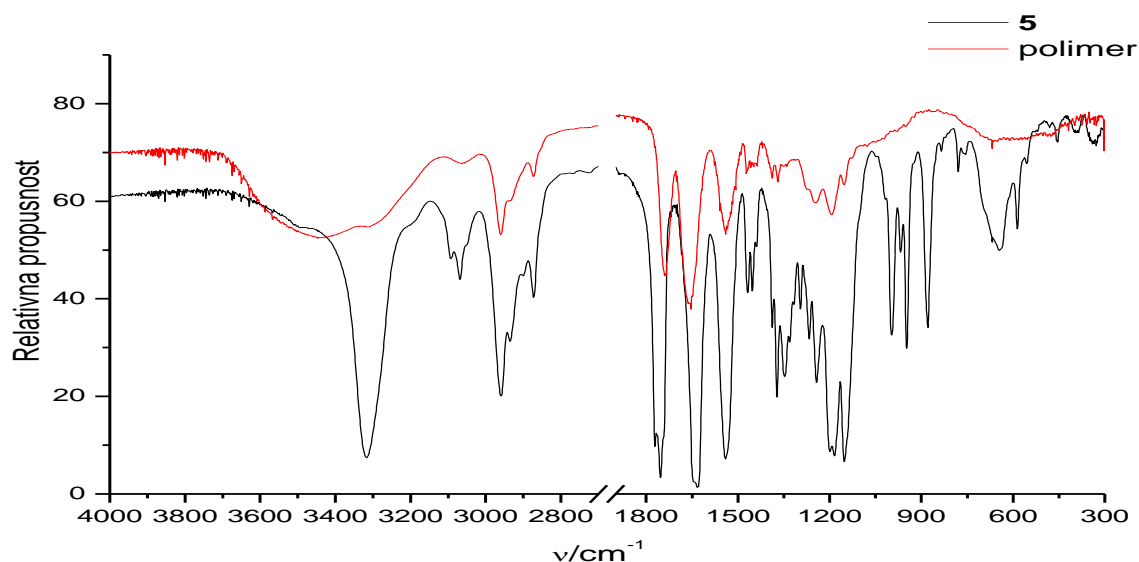
Tablica 6. Rezultati ozračivanja gama-zračenjem gelova spojeva **4** i **5**.

<i>Otapalo</i>	<i>Zračenje</i>	
	<i>Toluen (gel)</i>	<i>H₂O/DMF (gel)</i>
4	nema polimerizacije	nema polimerizacije
5	polimerizacija (prijepis strukture gela)	polimerizacija (prijepis strukture gela)

U prikazanoj Tablici 6. uočava se da iz leucinskog derivata **5**, nakon inicijacije gama-zračenjem gela ($c(\mathbf{5}) = 0,21 \text{ mol dm}^{-3}$) nastaje polimer, dok valinski derivat **4** ne polimerizira. Nastali polimeri iz gelova spoja **5** nisu topljivi niti u jednom od uobičajenih organskih otapala te je bilo moguće nastanak polimera potvrditi FTIR-om (Slika 77.), a morfologiju polimerne mreže odrediti SEM-om (Slika 78.).

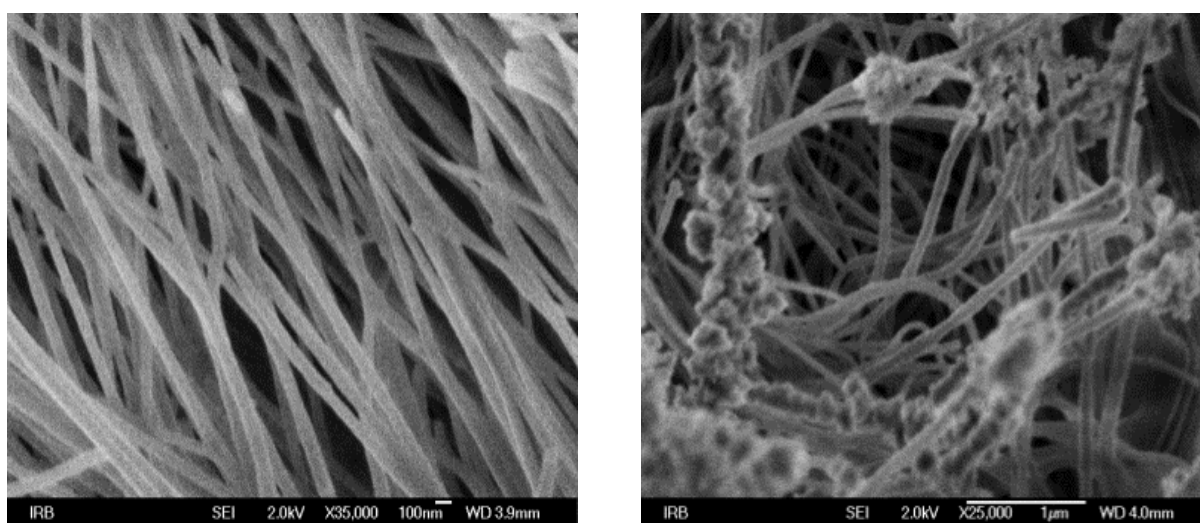
Usporedbom s početnim FTIR-spektrima spoja **5** najveća razlika vidljiva je kod spektra polimera gdje nisu opažene vrpce u području od 1000 do 800 cm^{-1} koje se pripisuju istezanju dvostrukih veza dok su vidljive u spektrima početnog spoja **5**. Kako nema vrpce istezanja svih

dvostrukih veza, moguće je utvrditi da iz spoja **5** u toluenskom gelu, u koncentraciji od 0,2 M, izlaganjem gama-zračenju u totalnoj dozi od 200 kGy i brzini doze od 14 kGy/h, nastaje polimer reakcijom polimerizacije dvostrukih veza vinilne skupine i dvostruke veze fumarnog dijela molekule.



Slika 76. Usporedba FTIR-spektara spoja **5** i polimera nastalog gama-zračenjem spoja **5** iz toluenskog gela.

SEM-mikrografije polimera pokazuju da dolazi do transkripcije supramolekulskog gela u polimer jer morfologija polimera sadržava također nitaste strukture koje su po promjeru nešto deblje od niti ishodnog gela (Slika 66. i Slika 78.).



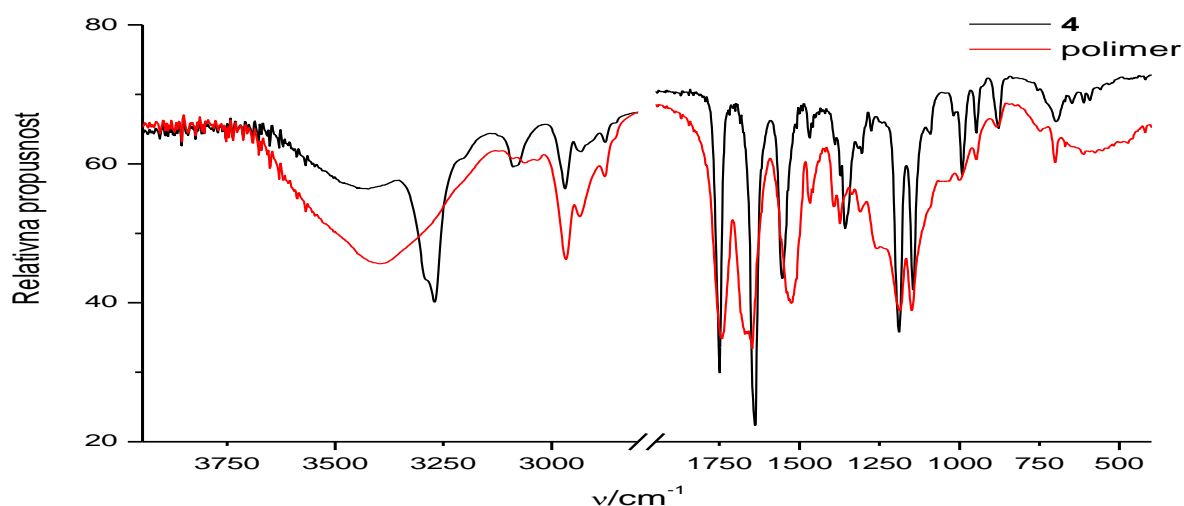
Slika 77. Prikaz vlakna polimera nastalog iz toluenskog gela spoja **5** gama-zračenjem.

Kao što je prikazano u Tablici 6. i usporedbom rezultata polimerizacije spojeva **4** i **5** moguće je zaključiti da se spoj **5** u gelu nalazi samoudružen u povoljnijoj orijentaciji nego spoj **4** koja omogućuje nastajanje kovalentnih veza i reakciju polimerizacije. Zbog asociраних molekula omogućuje se propagacija polimerizacije bez obzira na to što eksperimentalni podaci za karakterizaciju i motiv njihovog molekulskog samoudruživanja ukazuju sličan način slaganja spojeva **4** i **5** u gelovima.

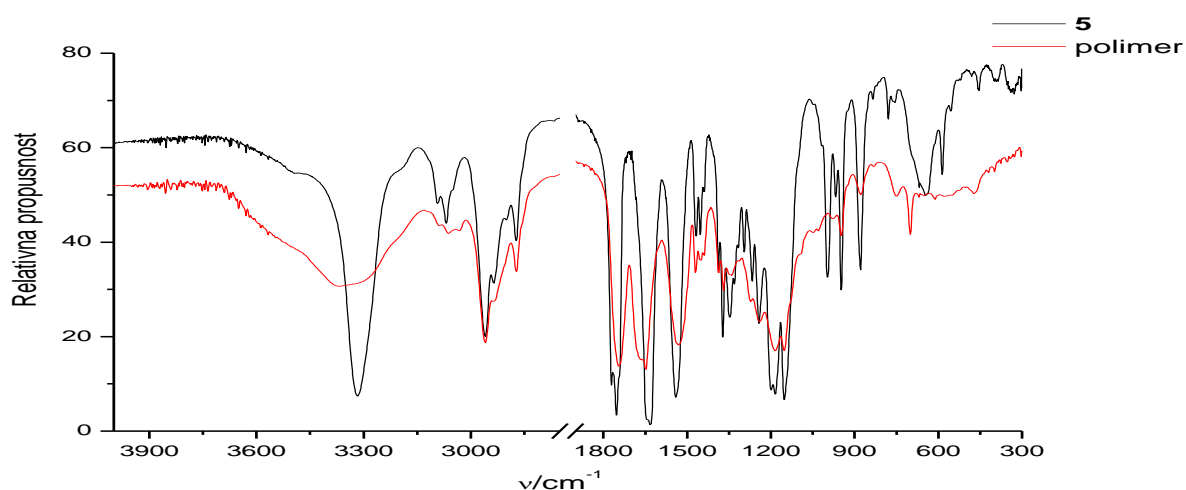
Tablica 7. Rezultati UV-polimerizacije spojeva **4** i **5** u gelu

Zračenje	UV zračenje (5% mol benzofenona)	
	Otapalo	
4	Toluen (gel)	H ₂ O/DMF (gel)
	polimerizacija (nema prijepisa strukture gela)	nema polimerizacije
5	polimerizacija (prijepis strukture gela)	polimerizacija (prijepis strukture gela)

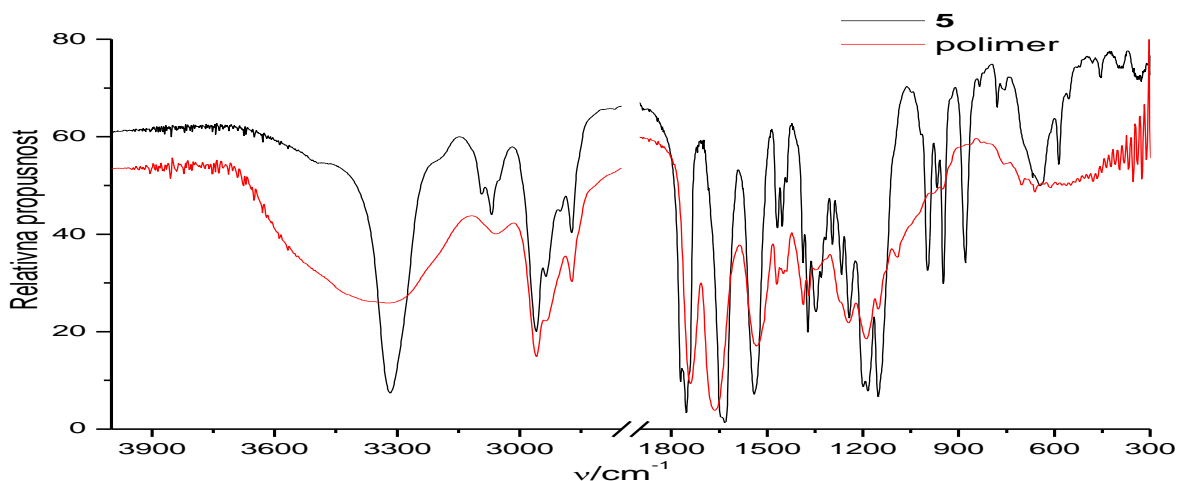
Rezultati pokazuju da u toluenskom gelu spoj **4** ($c = 4,2 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) i **5** ($c = 0,21 \text{ mol dm}^{-3}$), a također i gel spoja **5** u smjesi otapala voda/DMF ($c = 0,04 \text{ mol dm}^{-3}$) nakon UV-zračenja u trajanju od 10 h polimeriziraju. Nastali polimeri su netopljivi u uobičajenim organskim otapalima te je njihovo nastajanje potvrđeno FTIR-spektrima.



Slika 78. Usporedba FTIR-spektara spoja **4** i polimera nastalog UV-zračenjem spoja **4** iz toluenskog gela.

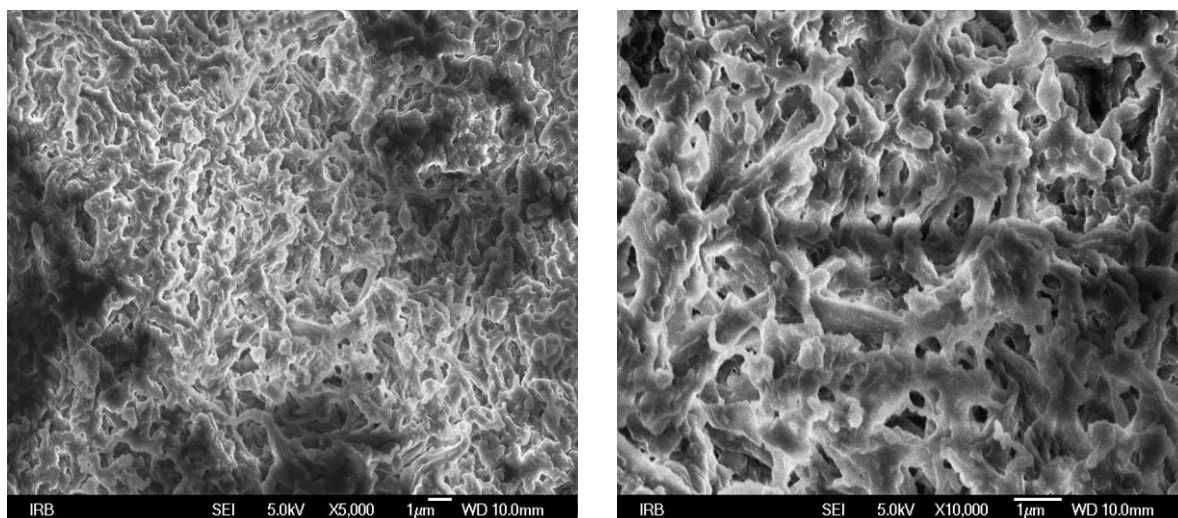


Slika 79. Usporedba FTIR-spektara spoja **5** i polimera nastalog UV-zračenjem spoja **5** iz toluenskog gela.

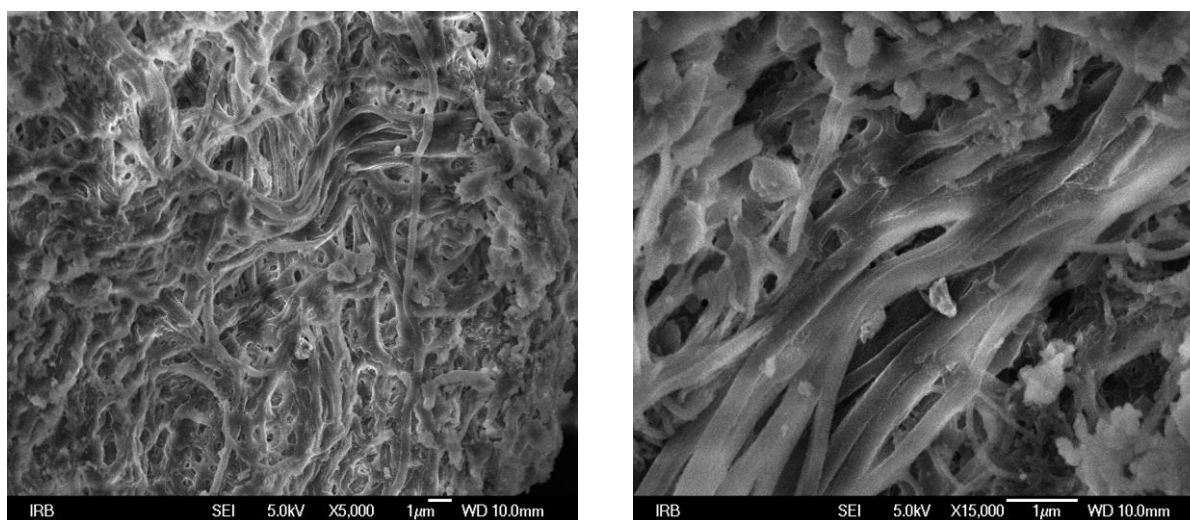


Slika 80. Usporedba FTIR-spektara spoja **5** i polimera nastalog UV-zračenjem spoja **5** iz $\text{H}_2\text{O}/\text{DMF}$ gela.

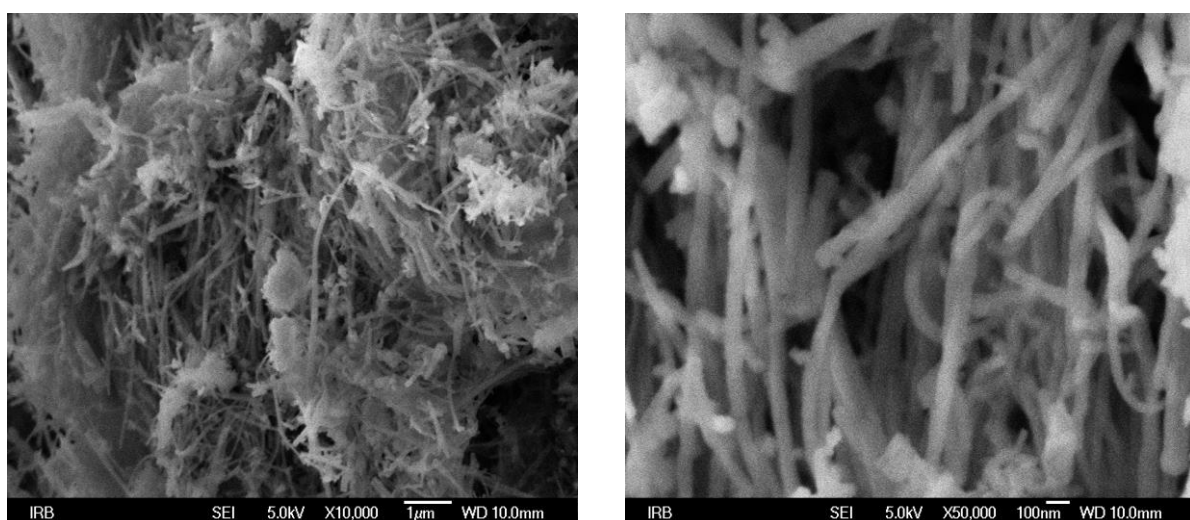
Svi nastali polimeri iz prikazanih gelova nastaju reakcijom polimerizacije svih dvostrukih veza u molekuli jer FTIR-spektri ne pokazuju vrpce istezanja dvostrukih veza u usporedbi s početnim molekulama (Slika 79., Slika 80. i Slika 81.). U usporedbi s gama-zračenjem, spoj **4** ne stvara polimere iz pripremljenih gelova dok prilikom UV-zračenja dolazi do polimerizacije. Razjašnjenje toga dijela nalazi se u morfologiji polimera. Na Slici 82 moguće je vidjeti da ne postoji jasno određena nitasta struktura, što se može desiti ako se polimerizacija događala u ne posve formiranoj stabilnoj fazi gela, već u vrijeme prelaska u tekućoj fazi gela. Kod spoja **5** je i iz toluenskog gela i voda/DMF gela jasno vidljiva prenesena nitasta struktura gelske mreže (Slika 83. i Slika 84.). Time je moguće potvrditi da kod spoja **5** nastali polimer potječe od pripadajućeg početnog supramolekulskog gela, odnosno procesom transkripcije gelske mreže u procesu polimerizacije.



Slika 81. Prikaz vlakna polimera nastalog iz toluenskog gela spoja 4 UV-zračenjem.



Slika 82. Prikaz vlakna polimera nastalog iz toluenskog gela spoja 5 UV-zračenjem



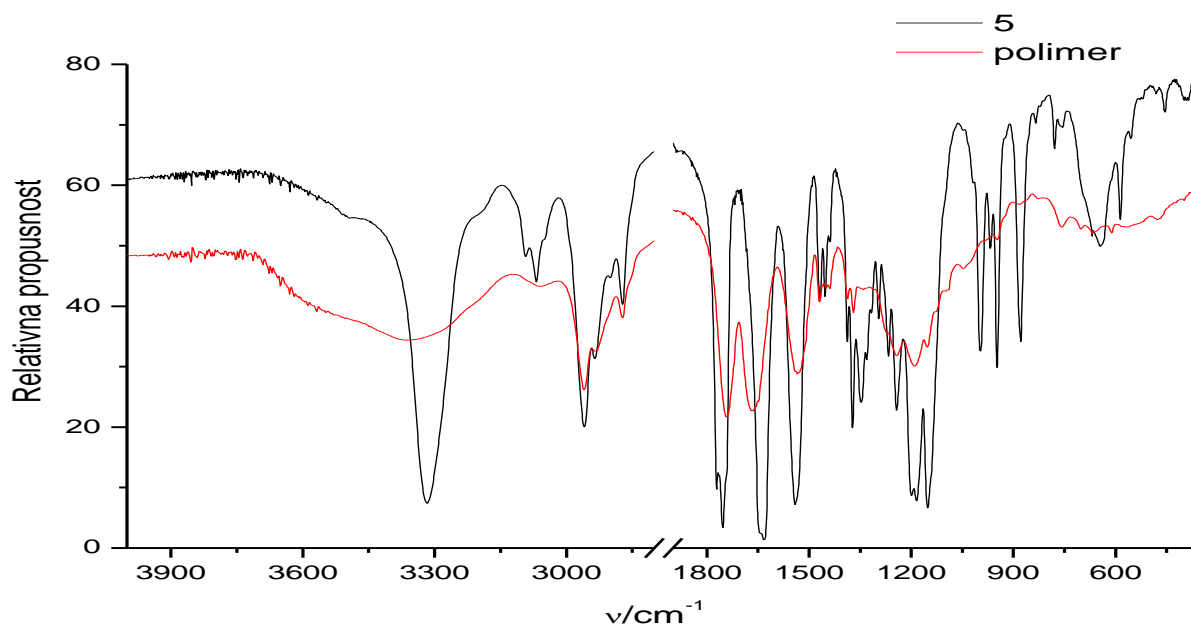
Slika 83. Prikaz vlakna polimera nastalog iz voda/DMF gela spoja 5 UV-zračenjem.

Kako bi bilo moguće isprvno razlučiti rezultate polimerizacije i potvrditi hipotezu da se polimerizacija događa samo u gelskoj mreži, proučavala se polimerizacija u prisutnosti UV-zračenja u otopini. Iz navedenog razloga sintetizirani su spojevi **7**, **9** i **13** kako bi moguće pojasnili utjecaj vinilne skupine na polimerizaciju i udio fumarnog dijela na tijek reakcije polimerizacije.

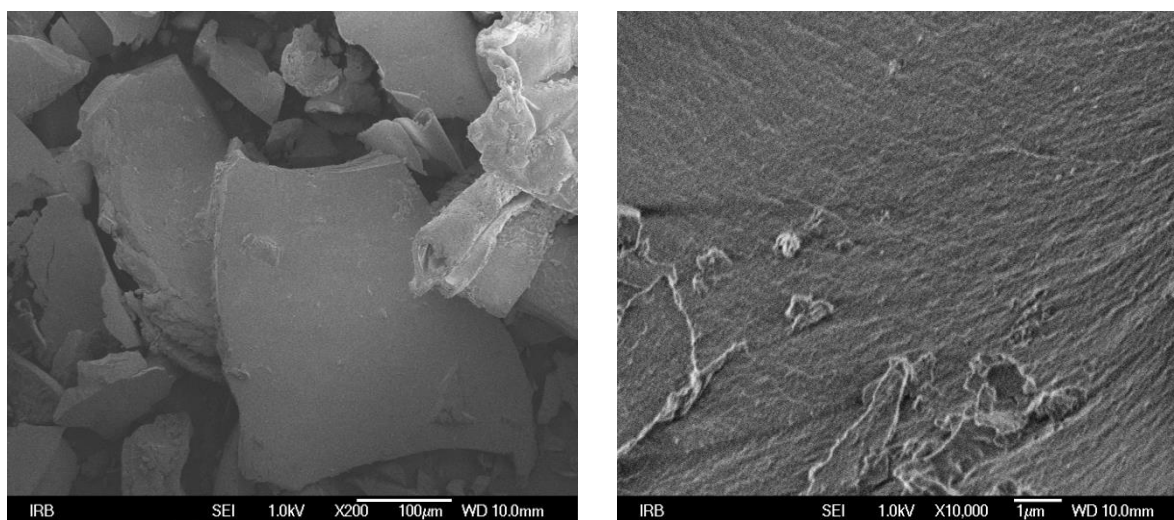
Tablica 8. Rezultati UV-polimerizacije spojeva **4**, **5**, **7** i **13** u otopini.

<i>Zračenje</i>	UV zračenje (5% mol benzofenona)		
	Toluen (otopina)	H₂O/DMF (otopina)	CH₂Cl₂ (otopina)
4	djelomično topljivo	djelomično topljivo	polimerizacija (c=0,04 moldm ⁻³) nema polimerizacije (c= 1,3×10 ⁻³ moldm ⁻³)
5	djelomično topljivo	djelomično topljivo	polimerizacija (c=0,04 moldm ⁻³) nema polimerizacije (c= 1,3×10 ⁻³ moldm ⁻³)
7	[2+2]-cikloadicija (c = 0,04 mol dm ⁻³); 1,0×10 ⁻³ mol dm ⁻³)	[2+2]-cikloadicija (c = 0,04 mol dm ⁻³); 1,0×10 ⁻³ mol dm ⁻³)	[2+2]-cikloadicija (c = 0,04 mol dm ⁻³); 1,0×10 ⁻³ mol dm ⁻³)
13	polimerizacija (c = 0,04 moldm ⁻³)	nije ispitano	polimerizacija (c = 0,04 mol dm ⁻³) nema polimerizacija (c = 1,0×10 ⁻³ mol dm ⁻³)

Spojevi **4** i **5** topljivi su u CH₂Cl₂ te su podvrgnuti fotokemijskoj reakciji uz UV-zračenje s 5 % mol benzofenona kao fotoinicijatorom. Prethodno je iz otapala uklonjen otopljeni kisik propuhavanjem s argonom te je otopina osvijetljena UV-zrakama (visokotlačna živina lampa, Pyrex filter) uz miješanje, u vremenskom periodu od 10 h. Prema dobivenim rezultatima, reakcija polimerizacija događa se samo u koncentriranim otopinama, dok u razrijeđenim nisu utvrđeni produkti polimerizacije. Nadalje, polimerizacija se ne događa kada nema miješanja reakcijske smjese (Tablica 8.). Nastali polimeri su netopljivi u uobičajenim organskim otapalima te su isti ispitani FTIR-om (Slika 85.) i snimljeni SEM-om (Slika 86.).



Slika 84. Usporedba FTIR-spektara spoja **5** i polimera nastalog UV-zračenjem spoja **5** iz otopine CH_2Cl_2 ($c = 0,04 \text{ mol dm}^{-3}$).

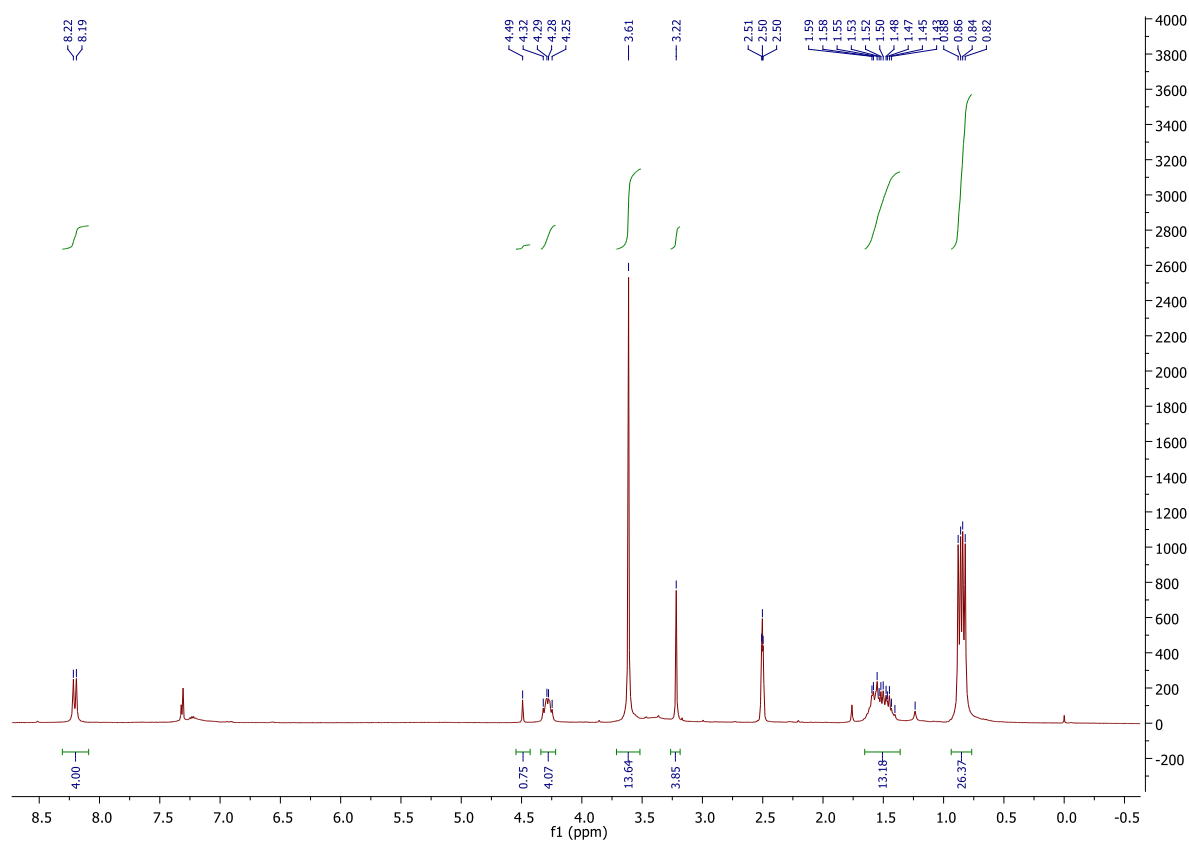


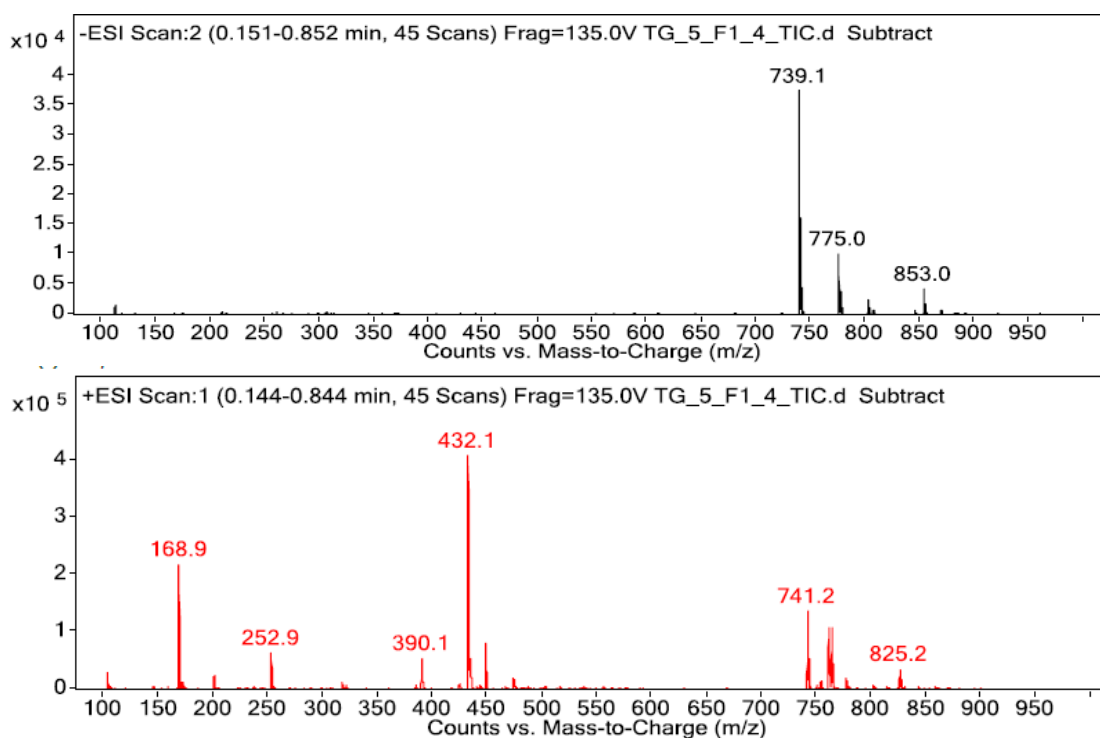
Slika 85. Prikaz morfologije polimera nastalog iz CH_2Cl_2 otopine spoja **5** UV-zračenjem.

Iz FTIR-spektara (Slika 85.) može se potvrditi da je nastao polimer reakcijom polimerizacije dvostrukih veza ishodišnog spoja, dok je morfologija nastalog polimera drugačija iz više razloga. Morfologija dobivenog polimera je amorfne strukture bez nitastih struktura, suprotno od polimera nastalih iz supramolekulskih gelova. Jedan od razloga je taj što se polimerizacija odvijala u otopini gdje ne postoje veća molekulska samoudruženja spoja **5** koja bi usmjerila tijekom polimerizacije, već dolazi do nasumične polimerizacije. Ovi rezultati potvrđuju da se prethodni zaključci vezani uz polimerizaciju supramolekulskih gelova ispravni, jer rezultati ukazuju da ako se polimerizacija gelova odvija u tekućoj fazi bez utjecaja molekulskog

samoudruživanja na polimerizaciju, tada je morfologija nastalih polimera uglavnom amorfne prirode i izgleda kao i polimeri nastali iz CH_2Cl_2 otopina (Slika 86.). Rezultati za fotokemijske polimerizacije u otopini uz UV-zračenje spoja **4** istovjetni su sa spojem **5**.

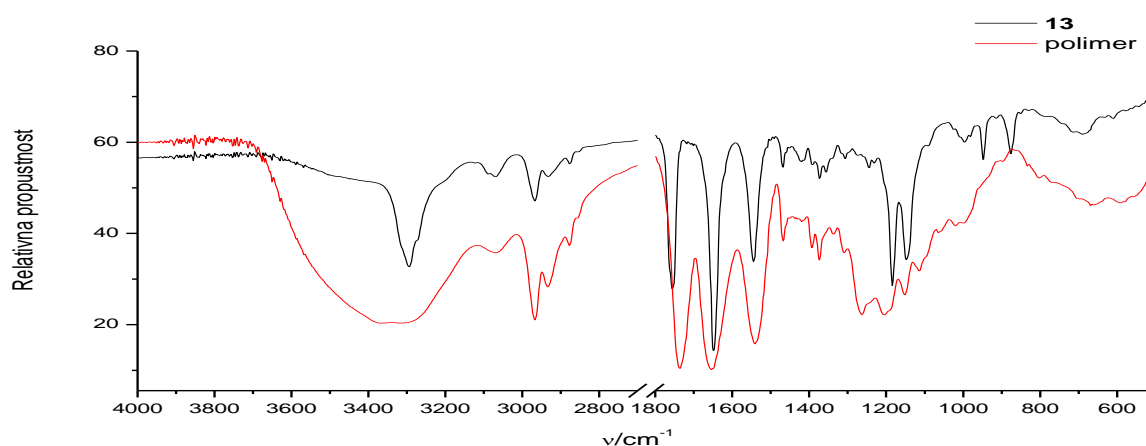
U Tablici 8. prikazani su rezultati polimerizacije spoja **7** koji je derivat spoja **5** samo što je u obliku metilnog estera, to jest na krajevima molekule nema dvostrukih veza. Jedina dvostruka veza je u središnjem dijelu molekule od fumarne kiseline. Reakcije su provedene također samo u otopini pomoću izlaganja UV-zračenju, jer je za spoj **7** utvrđeno da nije gelator niti jednog otapala. Za spoj **7** je dokazano da u svim otopinama prilikom izlaganja UV-zračenju dolazi do reakcije [2+2]-cikloadicije i nastajanja ciklobutanskog produkta koji je izoliran. Struktura fotoproducta dokazana je pomoću NMR-a, postojanjem signala pripisanog ciklobutanskim protonima (na $\delta = 3,22$ ppm) i masenom spektrometrijom (detektiran molekularni ion M^+ pri 740,9) (Slika 87).



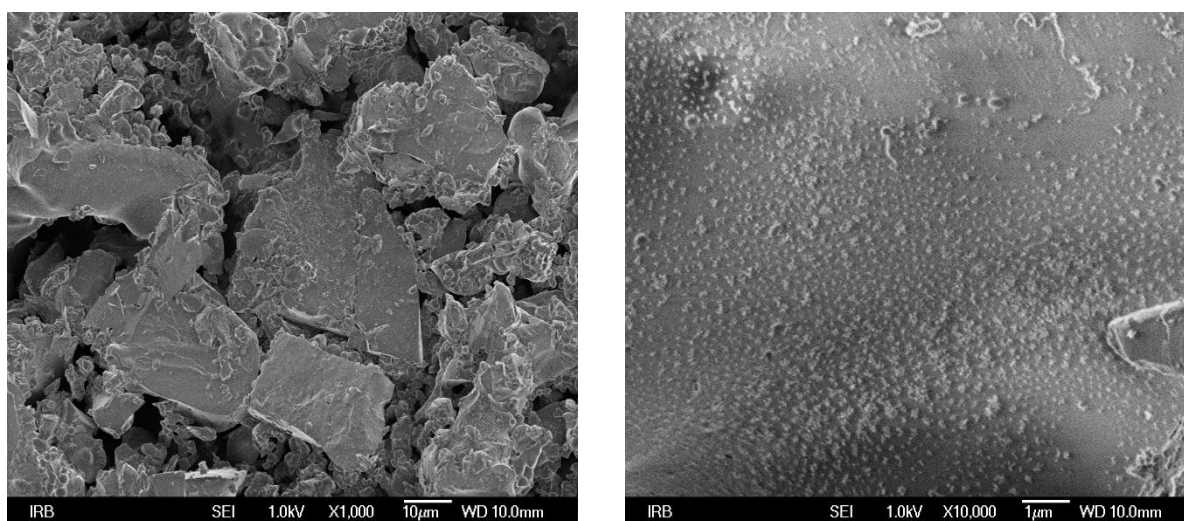


Slika 86. Spektri ^1H NMR i MS reakcijske smjese nakon ozračivanja UV-om spoja **7** u CH_2Cl_2 otopini.

Priređen je i spoj **13**, derivat koji je strukturni analog spoja **4**, a koji umjesto središnje fumarne kiseline sadrži jantarnu kiselinu koja nema dvostruku vezu nego jednostruku vezu između dvije karboksilne skupine petidne veze. Spoj **13** ima u svojoj strukturi samo dvostruke veze na krajevima molekule kao vinilne estere. Rezultati (Slika 88–89.) UV–zračenja u otopini toluena i CH_2Cl_2 pokazuju da dolazi do polimerizacije u otopini u koncentraciji od 0,04 M dok u koncentraciji od $1,0 \times 10^{-3}$ M nema polimerizacije. Ovaj rezultat pokazuje da su za reakciju polimerizacije jako važne bočne dvostruke veze u strukturi molekule, jer na primjer spoj **7** ne polimerizira jer nema bočne dvostruke veze te se događa samo [2+2]-cikloadicija.



Slika 87. Usporedba FTIR-spektara spoja **13** i polimera nastalog UV-zračenjem spoja **13** iz toluenske otopine toluena ($c = 0,04 \text{ mol dm}^{-3}$).



Slika 88. Prikaz morfologije polimera nastalog iz toluenske otopine spoja **13** UV-zračenjem.

Zaključno, za reakcije polimerizacije supramolekulskih gelova i otopina, spojeva bis(aminokiselinskih) derivata fumarne kiseline moguće je reći da su izabrani i sintetizirani spojevi koji se u gelovima organiziraju na takav način koji omogućuje polimerizaciju u krutoj fazi gela. To je najbolje pokazao spoj **5** koji u toluenskom i H₂O/DMF gelu s gama i UV-zračenjem stvara nove materijale, to jest polimere, i prilikom polimerizacije gelova dolazi do prijepisa strukture iz gela jer se reakcija događa u krutoj fazi gela odnosno gelskoj mreži. Istraživanjem reakcija koje se odvijaju u otopini UV-zračenjem dobiven je zaključak da je za uspješnu polimerizaciju sintetiziranih spojeva važna bočna vinilna skupina. Sintetizirani polimeri iz otopine su amorfne strukture bez jasno definiranih struktura za razliku od polimera

dobivenih polimerizacijom supramolekulskih gelova koji su preuzeli morfologiju/strukturu gelske mreže.

4.6.2. Polimerizacija gelova mono-aminokiselinih derivata fumarne kiseline

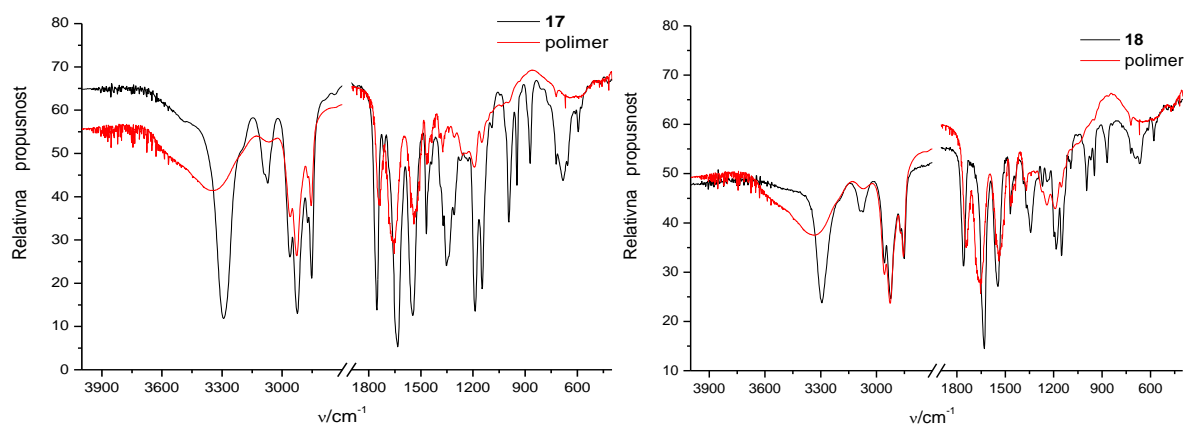
Strukturne karakteristike gelova mono-aminokiselinskih derivata su amfifilnost molekule. One sadržavaju dvije dvostruke veze, jednu na fumarnom dijelu molekule, a drugu na aminokiselinskom dijelu molekule u obliku vlnog estera. Te dvije dvostruke veze su potencijalne funkcijske skupine za provođenje reakcija polimerizacije. Spojevi **17**, **18**, **20**, **24** te **25** su gelatori organskih otapala i smjesa otapala kao naprimjer acetonitrila, toluena, ksilena te smjese voda/DMF, voda/DMSO. Može se i ovdje spomenuti da ovi spojevi geliraju polarna i nepolarna organska otapala tako će biti zanimljiva usporedba polimerizirajućih svojstava gelova u raznim otapalima. Prvo je istraženo samoudruživanje molekula spojeva **17** i **18** u gelovima kako bi se prema strukturi agregata mogla procijeniti mogućnost polimerizacije u gelskoj mreži odnosno međusobne udaljenosti i orijentacije dvostrukih veza. Prema toj procjeni iz gelova spomenutih spojeva koji su priređeni u polarnim otapalima (acetonitril), način samoudruživanja molekula omogućava polimerizaciju dok je struktura gelske mreže i orijentacija molekula u nepolarnim otapalima nepovoljna, te ne omogućava polimerizaciju. Važno je napomenuti da osim samoudruživanja molekula, na rezultate polimerizacije i tijekom polimerizacije uz gama i UV-zračenje mogu utjecati i drugi čimbenici.

Tablica 9. Rezultati gama zračenja za spojeve **17**, **18**, **20** i **24** u gelu.

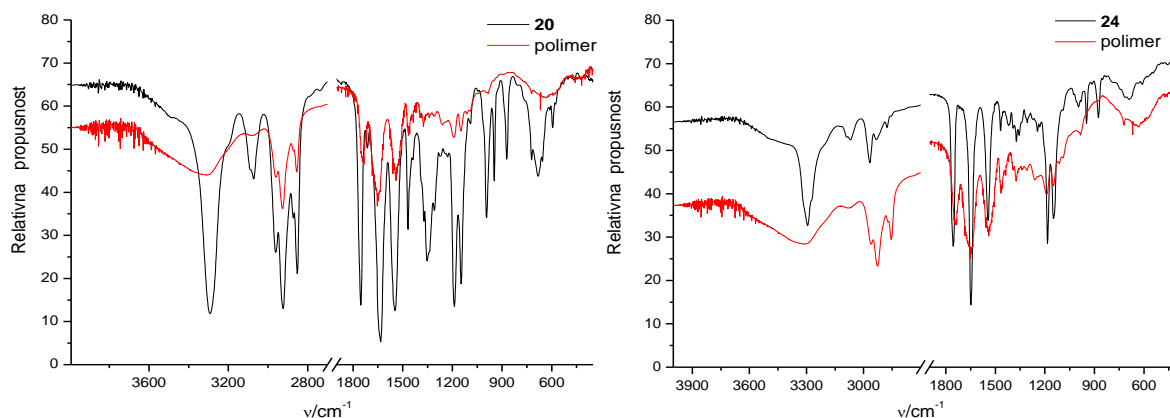
Zračenje	Gama-zračenje		
	Otapalo	Toluen (gel) ($c = 0,08 \text{ mol dm}^{-3}$)	MeCN (gel) ($c = 0,04 \text{ mol dm}^{-3}$)
17	nema polimerizacije	polimerizacija (prijepis strukture gela)	polimerizacija (prijepis strukture gela)
18	nema polimerizacije	polimerizacija (prijepis strukture gela)	nije ispitano
20	nema polimerizacije	polimerizacija (prijepis strukture gela)	nije ispitano
24	nema polimerizacije	polimerizacija (prijepis strukture gela)	nije ispitano

U Tablici 9. prikazani su rezultati polimerizacije u gelu za spojeve **17**, **18**, **20** i **24** u uvjetima gama-zračenja (ukupna doza: 200 kGy, brzina doze: 14 kGy/h). Rezultati pokazuju da se

polimerizacija događa samo u acetonitrilnim gelovima, dok se u toluenskim gelovima polimerizacija ne događa. Ti su rezultati u skladu s pretpostavljenim strukturama molekulskih agregata koje su istražene i prikazane u prethodnim poglavljima. Molekulska samoudruženja u polarnim otapalima omogućavaju povoljnije slaganje dvostrukih veza bliže jedna drugoj tako da mogu reagirati u topokemijskim reakcijama. Dobiveni polimeri su također netopljivi uobičajenim organskim otapalima te je njihovo nastajanje dokazano FTIR-spektroskopijom (Slika 90., Slika 91.).



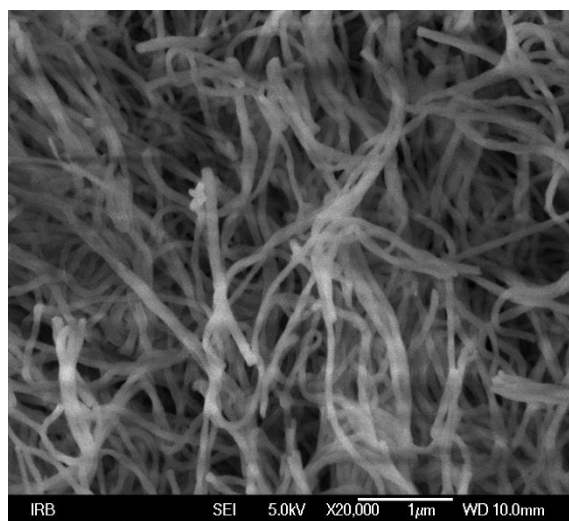
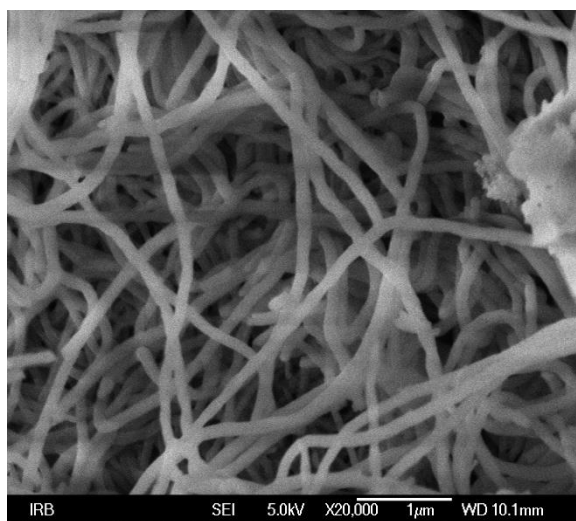
Slika 89. Usporedba FTIR-spektara spoja **17** i **18** te njihovih polimera nastalih gama-zračenjem spoja acetonitrilskih gelova ($c = 0,04 \text{ mol dm}^{-3}$).



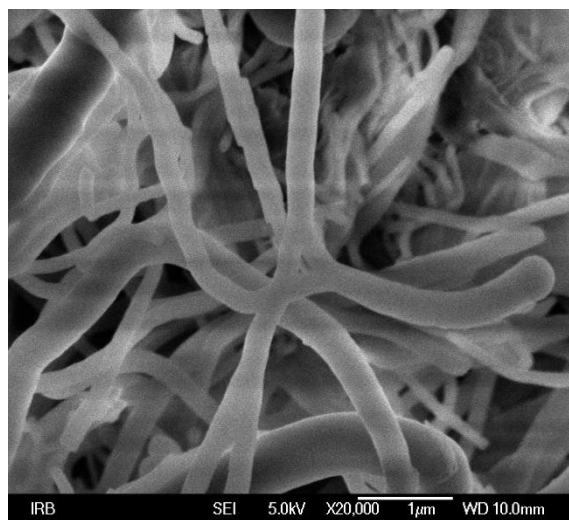
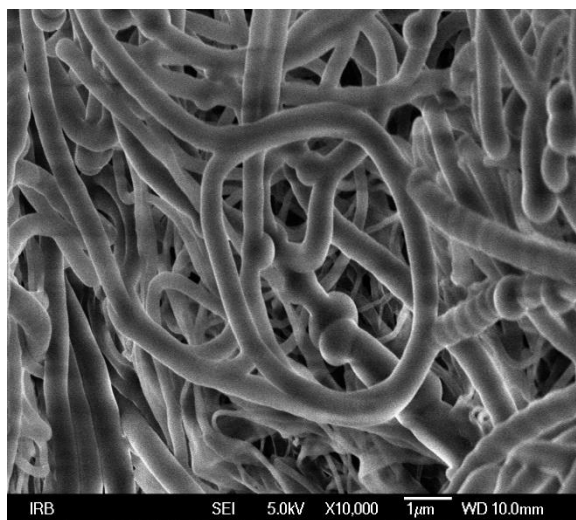
Slika 90. Usporedba FTIR-spektara spoja **20** i **24** te njihovih polimera nastalih gama-zračenjem spoja acetonitrilskih gelova ($c = 0,04 \text{ mol dm}^{-3}$).

Prikazani FTIR-spektri pokazuju da su polimeri nastali reakcijom polimerizacije dvostrukih veza početnih spojeva, zbog gubitka vrpci u FTIR spektru u području istezanja dvostrukih veza ($1000\text{--}800 \text{ cm}^{-1}$). SEM-mikrografije pokazuju prijepis morfologije gelske

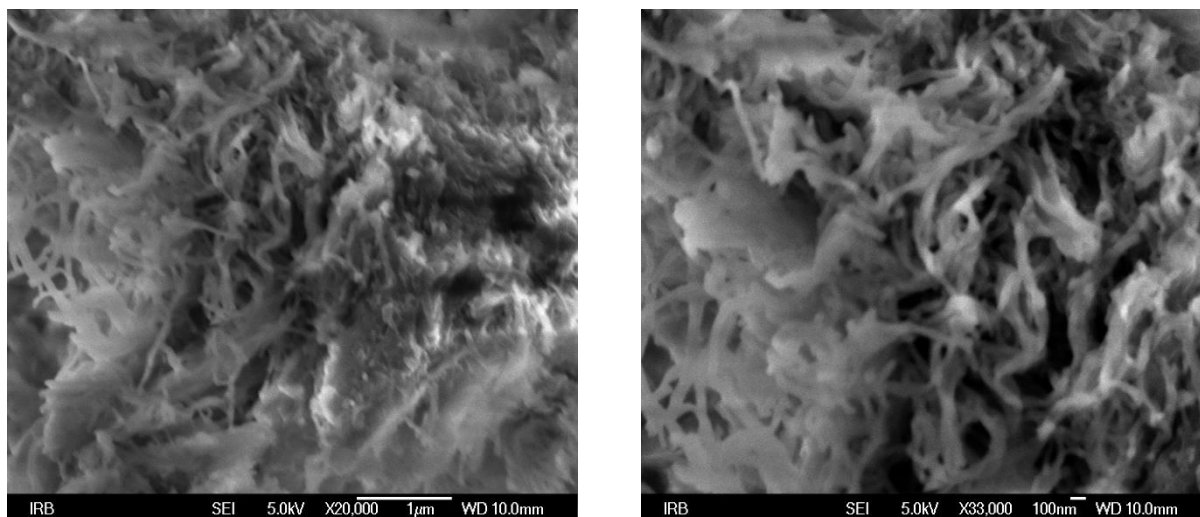
mreže jer polimeri imaju vlaknastu strukturu promjera nanometarskih do mikrometarskih dimenzija, kao što to prikazano na slikama 92–95.



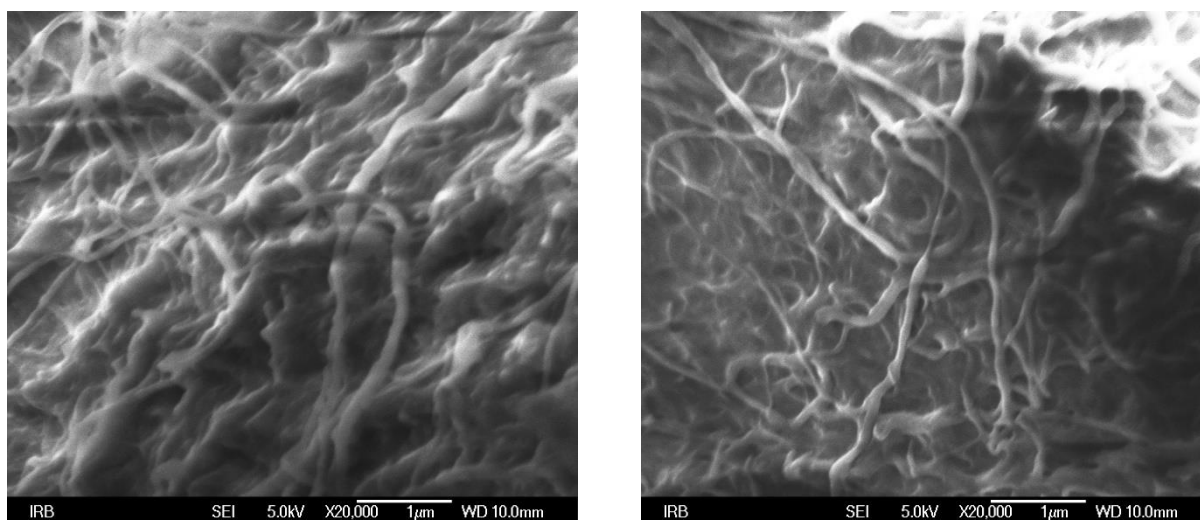
Slika 91. Prikaz morfologije polimera nastalog iz acetonitrilskog gela spoja **17** gama-zračenjem.



Slika 92. Prikaz morfologije polimera nastalog iz acetonitrilskog gela spoja **18** gama-zračenjem.



Slika 93. Prikaz morfologije polimera nastalog iz acetonitrilskog gela spoja **20** gama-zračenjem.



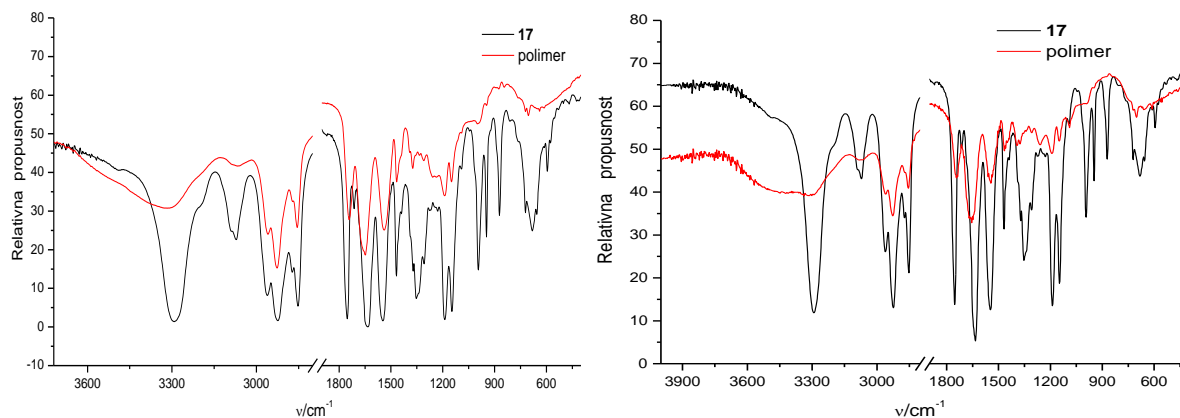
Slika 94. Prikaz morfologije polimera nastalog iz acetonitrilskog gela spoja **24** gama-zračenjem.

Tablica 10. Rezultati UV polimerizacije spojeva **17**, **18**, **20**, **24** i **25** u gelu.

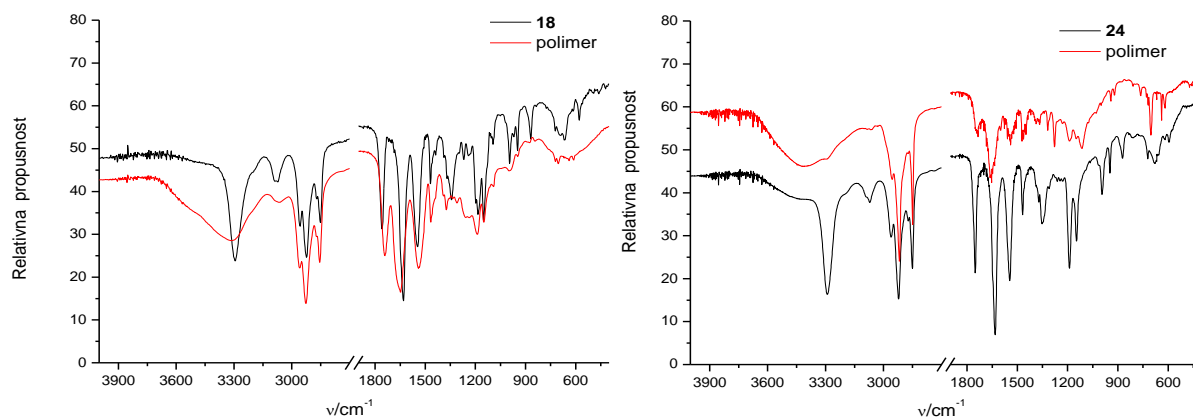
<i>Zračenje</i>	<i>UV-zračenje (5 % mol benzofenona)</i>		
	<i>Otapalo</i>	Toluen (gel) ($c = 0,08 \text{ mol dm}^{-3}$)	MeCN (gel) ($c = 0,04 \text{ mol dm}^{-3}$)
17	nema polimerizacije	polimerizacija (prijepis strukture gela)	polimerizacija (prijepis strukture gela)
18	nema polimerizacije	polimerizacija (prijepis strukture gela)	polimerizacija (prijepis strukture gela)
20	nema polimerizacije	polimerizacija (prijepis strukture gela)	nije ispitano
24	nema polimerizacije	polimerizacija (prijepis strukture gela)	nije ispitano
25	nije ispitano	nema polimerizacije	nije ispitano

Ponašanje gela u uvjetima UV-zračenja identično je ponašanju istih gelova u uvjetima gama-zračenja (Tablica 10.). Polimeri su nastali izlaganjem UV-zračenju acetonitrilskih gelova spojeva **17**, **18**, **20**, **24** te u voda/DMF gelovima spojeva **17** i **18**. Izlaganje UV-zračenju toluenskih gelova nije rezultiralo sintezom polimera. Nadalje, spoj **25**, derivat u obliku etilnog estera, ispitan je u reakcijama polimerizacije u acetonitrilnom gelu te je ustanovljeno da nema polimerizacije u acetonitrilnom gelu. Sintetizirani polimeri su netopljivi u uobičajenim organskim otapalima te su isti ispitani FTIR-spektroskopijom i SEM-analizom radi utvrđivanja prijepisa morfologije gelske mreže kao potvrda da su sintetizirani polimeri proizašli iz pripadajućih gelova. Dobiveni polimeri nastali su uz polimerizaciju svih dvostrukih veza u molekuli što je vidljivo iz FTIR-spektara (Slika 96., Slika 97.) i usporedbom početnih spojeva i proizašlih polimera. Naime, u spektrima dobivenih snimanjem polimerima ne postoji vrpca za istežanje dvostrukih veza u području u ($1000\text{--}800 \text{ cm}^{-1}$). SEM-mikrografije (Slika 98., Slika

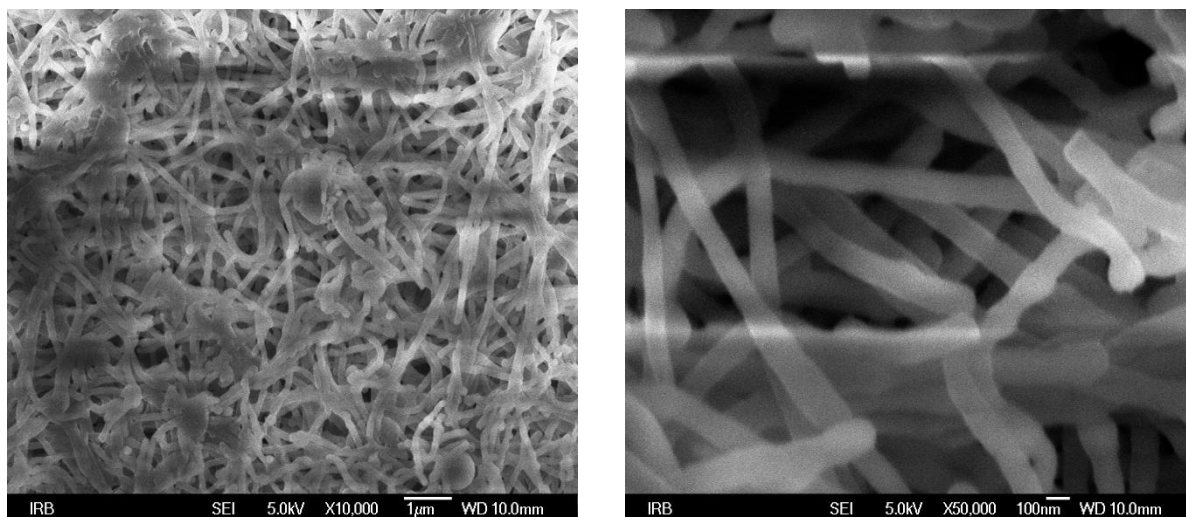
99., Slika 100., Slika 101.) pokazuju da su nastali polimeri proizašli iz gelske mreže zbog prijepisa morfologije gela, jer morfologije polimera sadržavaju karakteristične nitaste strukture namometarskih do mikrometarskih dimenzija.



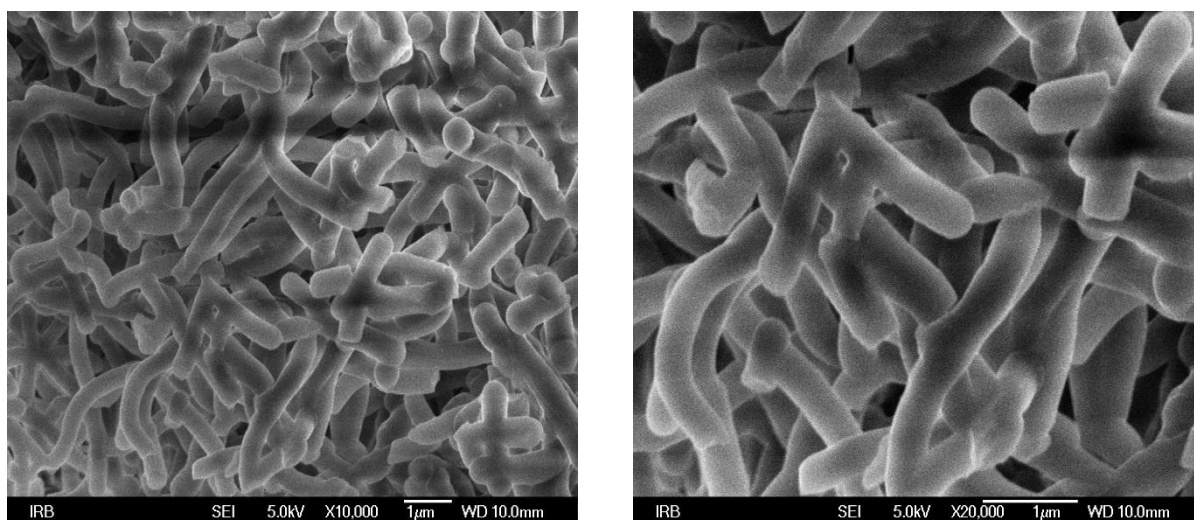
Slika 95. Usporedba FTIR-spektara spoja **17** u acetonitrilnom gelu ($c = 0,04 \text{ mol dm}^{-3}$) i voda/DMF ($c = 0,01 \text{ mol dm}^{-3}$) gelu te njihovih polimera nastalih UV-zračenjem spoja ($c = 0,04 \text{ mol dm}^{-3}$).



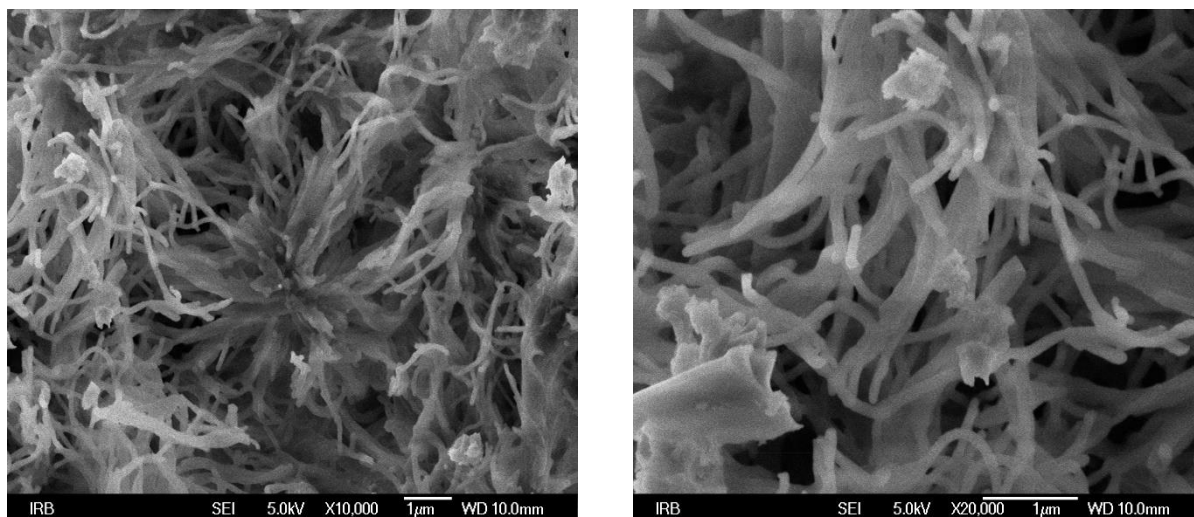
Slika 96. Usporedba FTIR-spektara spoja **18** i **24** te njihovih polimera nastalih UV-zračenjem spoja acetonitrilskih gelova ($c = 0,04 \text{ mol dm}^{-3}$).



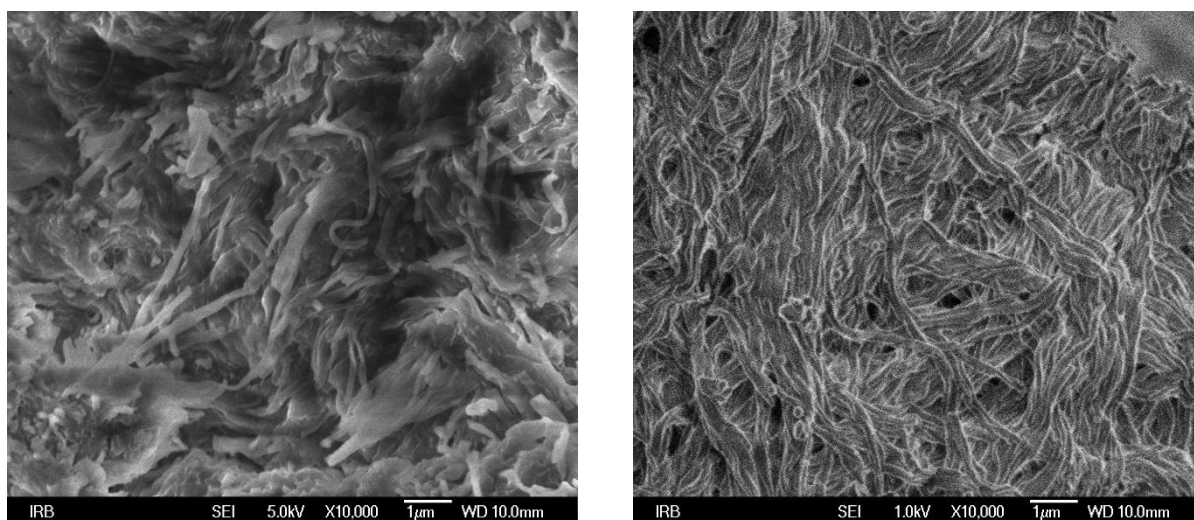
Slika 97. Prikaz morfologije polimera nastalog iz acetonitrilskog gela spoja **17** UV-zračenjem.



Slika 98. Prikaz morfologije polimera nastalog iz acetonitrilskog gela spoja **18** UV-zračenjem.



Slika 99. Prikaz morfologije polimera nastalog iz acetonitrilskog gela spoja **24** UV-zračenjem.



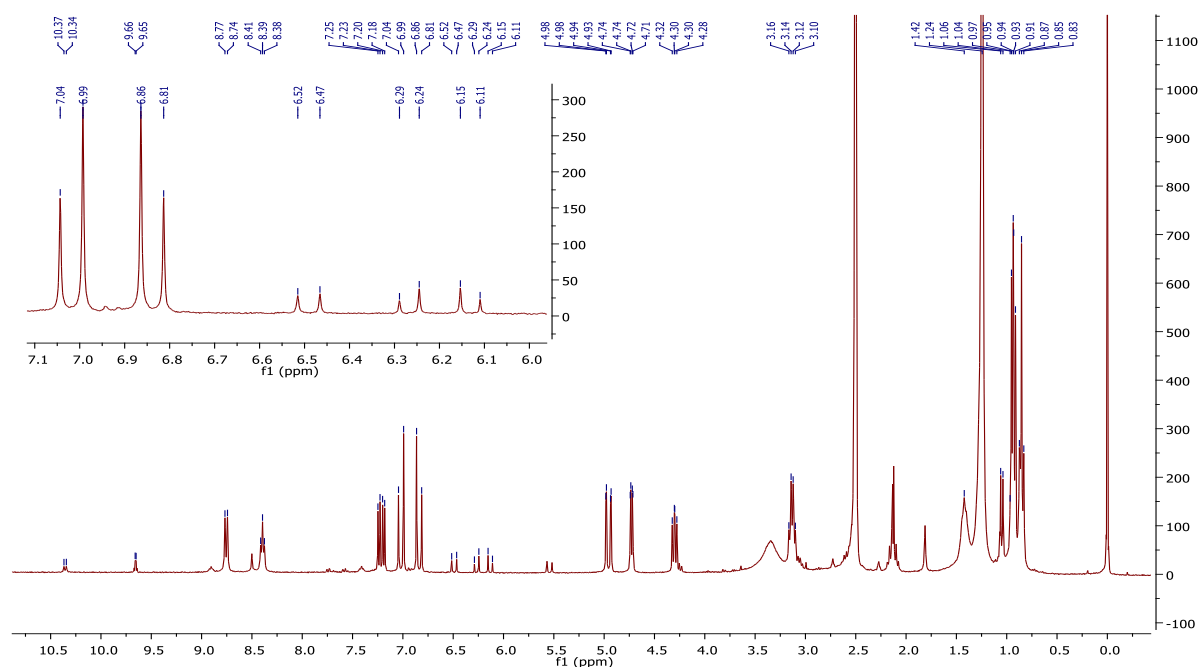
Slika 100. Prikaz morfologije polimera nastalog iz voda/DMF gela spoja **24** UV-zračenjem.

Tablica 11. Rezultati UV-polimerizacije spojeva **17** i **18** u otopini.

Zračenje UV-zračenje (5 % mol benzofenona)

Otopalo	CH ₂ Cl ₂ (otopina) ($c = 0,04 \text{ mol dm}^{-3}$)	CH ₂ Cl ₂ (otopina) ($c = 1,3 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$)
17	nema polimerizacije	nema polimerizacije
18	nema polimerizacije	nema polimerizacije

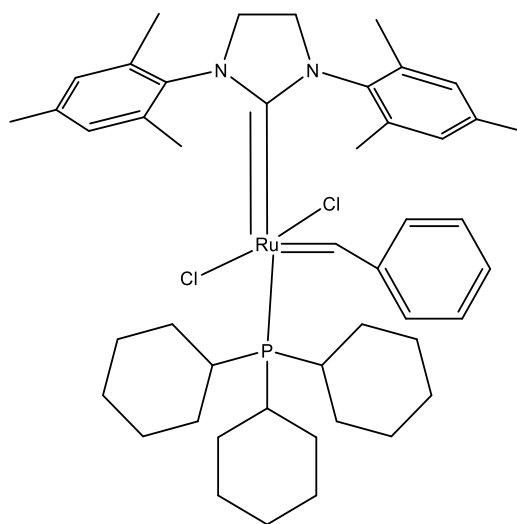
Rezultati (Tablica 11.) UV-polimerizacije u otopini spojeva **17** i **18** pokazuju da polimerizacija u otopini ovih spojeva nije moguća kao što je u otopinama spojeva **4** i **5**, već dolazi do *trans-cis* izomerizacije molekula na središnjoj dvostrukoj vezi i uspostavljanja fotostacionarnog stanja. Slika 102. pokazuje spektar NMR reakcijske smjese nakon pokušaja polimerizacije potaknute UV-zračenjem spoja **17** u CH₂Cl₂ otopini.

Slika 101. Spektar NMR reakcijske smjese nakon UV-polimerizacije spoja **17** u CH₂Cl₂ otopini.

U području između 7,1 i 6,8 ppm te 6,3 i 6,1 ppm javljaju se dva skupa signala koje povezujemo s dvostrukim vezama. Pri tome je konstanta spreznja za signale u području od 7,1 do 6,8 ppm 15,2 Hz, tipična za singale alkena u *trans*-vezi,¹⁰³ dok konstanta spreznja u područje od 6,3 do 6,1 ppm iznosi 13,2 Hz, tipično za *cis*-alkene.

4.6.3. Polimerizacija gelova mono-aminokiselinih derivata fumarne kiseline uz Grubbsov katalizator II. generacije

U literaturi je opisana polimerizacija gelova uz pomoć Grubbsova katalizatora II. generacije.¹⁰⁴ Za tu svrhu pripremljeni gel nadslojen je otopinom Grubbsovog katalizatora II. generacije koji je iz literature poznat kao inicijator polimerizacije dvostruke veze. Time se željela istražiti mogućnost da se polimerizacije gelske mreže provede na drugi načini tako dobiti još jednu potvrdu da se polimerizacija događa samo u gelskoj mreži, samo zbog toga što su se molekule povoljno orijentirane da bi omogućile reakciju polimerizaciju. U tu svrhu istraženi su već postojeći gelovi, koji su bili uspješni u polimerizaciji s gama i UV-zračenjem. Za to je bilo potrebno pripremiti gelove i nadslojiti (Slika 104.) ih otopinom Grubbsovog katalizatora II. generacije (Slika 103.) u toluenu, u 20 % koncentraciji od gela nad kojim se nadsloji. Konačna količina Grubbsovo katalizatora je bila 10 % mol prema količini molekula koja su sudjelovale u polimerizaciji.



Slika 102. Grubbsov katalizator II. generacije

Tablica 12. Rezultati polimerizacije izabranih gelova s Grubbsovim katalizatorom II. generacije

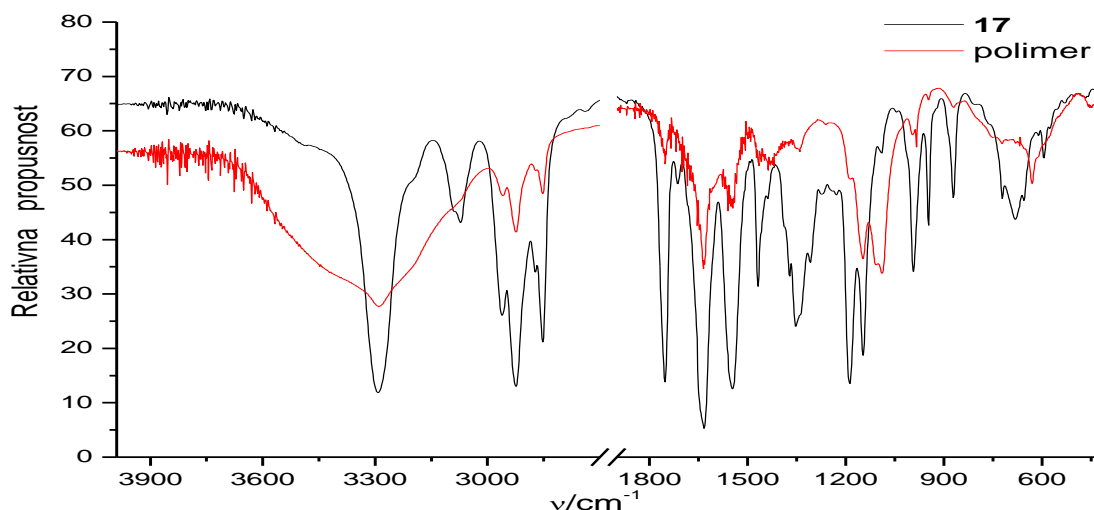
<i>Gel</i>	ISHOD
<i>4/toluen gel</i>	nema polimerizacije
<i>5/toluen gel</i>	nema polimerizacije
<i>17/MeCN gel</i>	polimer
<i>18/MeCN gel</i>	nema polimerizacije



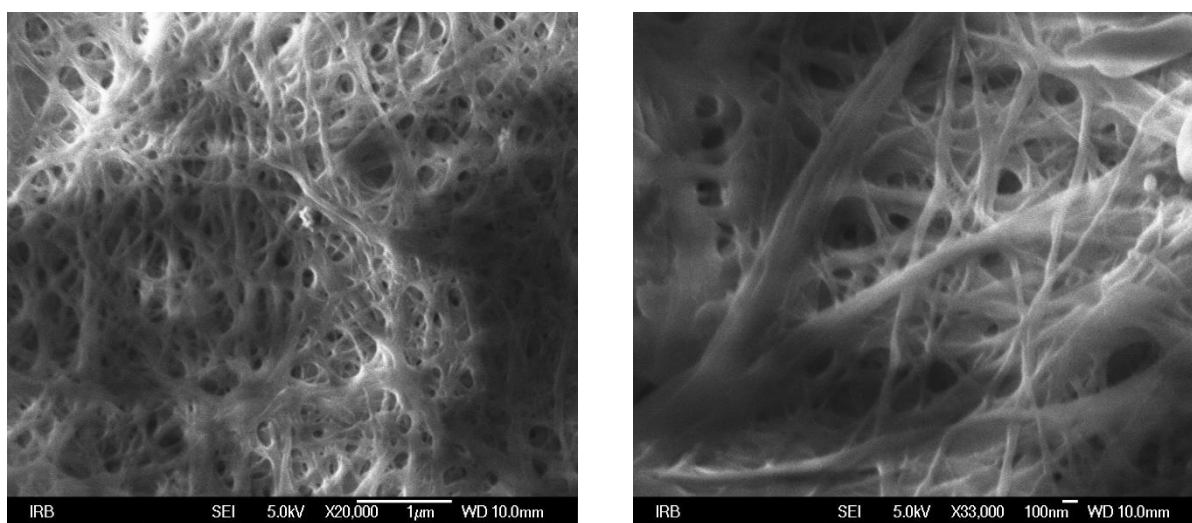
Slika 103. MeCN gel spoja **17** nadslojen otopinom Grubbsovog katalizatora II. generacije.

Ispitano je više reakcija, a dobiven je polimer samo u jednom slučaju, u acetonitrilnom gelu spoja **17**. Polimer je nastao polimerizacijom dvostrukih veza u gelskoj mreži što je pokazano FTIR-spektrima (Slika 105.) gdje je vidljiv nedostatak vrpce istezanja dvostrukih veza. SEM-

mikrografije (Slika 106.) pokazuju prijelis gelske mreže u polimernu mrežu jer je na slikama zapažena karakteristična nitasta struktura polimera.



Slika 104. Usporedba FTIR-spektara spoja **17** i polimera nastalog polimerizacijom s Grubbsovim katalizatorom II. generacije u acetonitrilskom gelu spoja **17** ($c = 0,04 \text{ mol dm}^{-3}$).



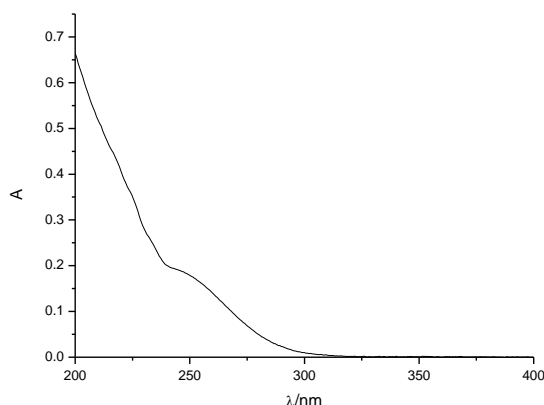
Slika 105. Prikaz morfologije polimera nastalog iz acetonitrilnog gela spoja **17** Grubbsovim katalizatorom II. generacije

Iz svih sakupljenih rezultata reakcija polimerizacije, potvrđena je hipoteza da se polimerizacija unutar niti gelske mreže događa zbog toga što je povoljna struktura i orijentacija molekula gelatora koja na kraju omogućuje polimerizaciju. Poglavitito u spojevima monoaminokiselinskih derivata fumarne kiseline jasno se vidi ta razlika između gelova u polarnom otapalu i gelova u nepolarnom otapalu. Naime, ti spojevi u toluenskim gelovima ne

polimeriziraju i prema istraživanju strukture agregata, molekule se nepovoljno povezuju nekovalentnim vezama za polimerizaciju dvostrukih veza. U slučaju acetronitrilnih gelova, te interakcije su povoljnije za približavanje dvostrukih veza i time struktura agregata pospješuje reakciju polimerizacije. Prilikom reakcija polimerizacije dolazi do prijepisa strukture (morfologije) gela u morfologiju polimera što se pokazalo usporedbom TEM-mikrografijama gelova i SEM-mikrografija polimera. Jasno se vidi poveznica između nanometarske nitaste strukture gelske mreže i nitaste nanometarske morfologije polimerne mreže.

Rezultate polimerizacije potaknute gama i UV-zračenjem vrlo je teško uspoređivati jer se radi o dva različita izvora energije i mehanizma iniciranje polimerizacije. Kod gama-zračenja molekule otapala se ioniziraju što dovodi do stvaranja radikala koji iniciraju reakciju polimerizacije. Kod UV-zračenja kao fotoinicijator koristio se benzofenon koji je tripletni senzibilizator, a za koji je također poznato da podliježe reakcijama intermolekulskog oduzimanja atoma vodika pri čemu nastaju radikali koji mogu pokrenuti reakciju polimerizacije.

Kako bi se dobio uvid u mogući mehanizam reakcije fotoinducirane polimerizacije te potencijalno detektirali tripletna pobuđena stanja molekula ili reaktivne međuprodukte poput radikala, koristili smo tranzijentnu apsorpcijsku spektroskopiju¹⁰⁵. Za proučavanje mehanizma polimerizacije odabran je spoj **17** u prisutnosti benzofenona kao fotoinicijatora, a mjerenja su trebala ukazati na ulogu benzofenona u procesu polimerizacije. Snimljen je apsorpcijski spektar (Slika 107.) u acetonitrilnoj otopini spoja **17** iz kojeg se vidi i da spoj apsorbira zračenje kraćih valnih duljina od 320 nm. Stoga je za pobudu spoja koršten četvrti harmonik Nd-Yag lasera na 266 nm. Pobuđivanjem molekula na 266 nm nije primijećen niti jedan tranzijent. Taj podatak odgovara literaturnim navodima¹⁰⁶ jer je na sličnim strukturama fumaramida eksperimentalno izmjereno vrijeme života tripletnog pobuđenog stanja u pikosekundama, što je ispod vremenske rezolucije korištenog instrumenta za lasersku pulsnu fotolizu. Pretpostavljamo da je izostanak detekcije tranzijenata posljedica vrlo brze i učinkovite relaksacije singletnog i tripletnog pobuđenog stanja uslijed *E/Z*-fotoizomerizacije.

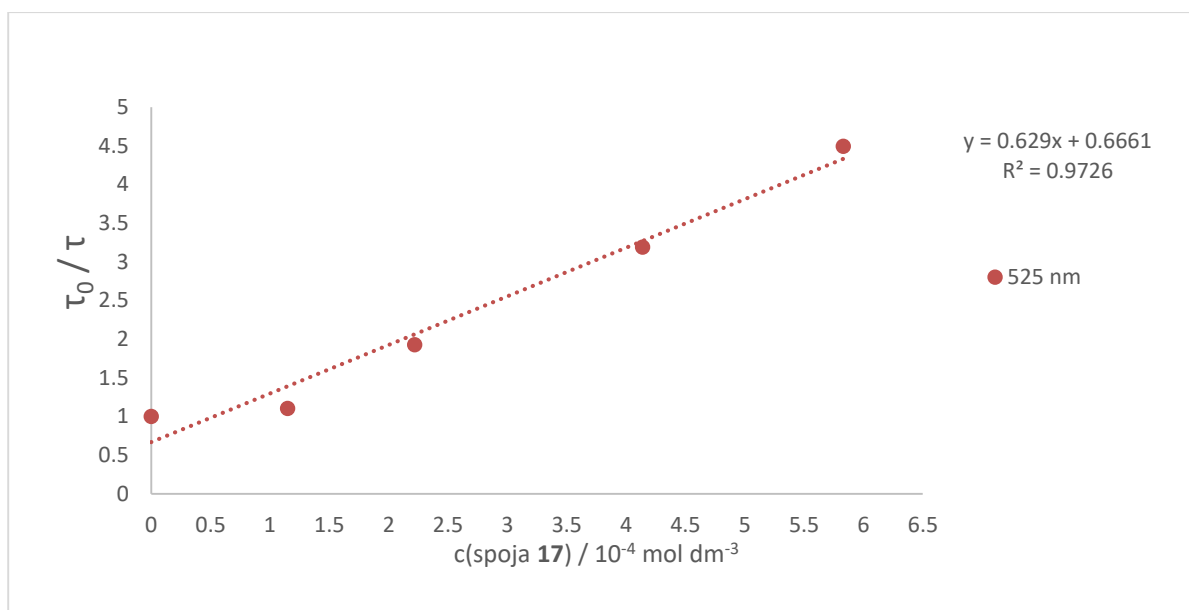


Slika 106. Apsorpcijski spektar spoja **17** ($c = 4,38 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u acetonitrilu.

Ranije je spomenuto da je fotokemija benzofenona dobro poznata (Slika 29.), u apsorpcijskom spektru postoji maksimum na 350 nm što odgovara prijelazu iz osnovnog n u π^* singletno pobuđeno stanje. Međutim, benzofenon vrlo brzo (unutar 1 ps) međusustavnim križanjem populira tripletno pobuđeno stanje koje se lako može detektirati pulsnom laserskom fotolizom s vremenom razlučivanja u nanosekundama. U acetonitrilnoj otopini benzofenona zasićenoj dušikom uz pobudu s drugim harmonikom Nd-Yag lasera na 355 nm detektirano je tripletno pobuđeno stanje benzofenona, a karakterizira ga apsorpcija $T_1 \rightarrow T_n$ s maksimumima na 350 i 525 nm. U eksperimentu je promatrano opadanje intenziteta ΔA na valnoj duljini od 525 nm te je određeno vrijeme života tripletnog pobuđenog stanja $\tau = 5,2 \pm 0,2 \mu\text{s}$. U prisutnosti spoja **17** dolazi do gašenja tripletnog pobuđenog stanja benzofenona, te je proveden Stern-Volmerov eksperiment gašenja uz različitu koncentraciju gasioca (Tablica X). Iz Tablice 13. vidljivo je da s porastom koncentracije spoja **17** u promatranom sustavu dolazi do gašenja tripletnog pobuđenog stanja benzofenona, odnosno skraćivanja vremena života, a to je pripisano prijenosu energije na spoj **17**. Koristeći Stern-Volmerovi jednadžbu¹⁰⁷, iz nagiba pravca, ovisnosti vremena života tripletnog pobuđenog stanja sa spojem **17** i bez njega, i koncentracije spoja **17** (Slika 108.) moguće je odrediti konstanta brzine prijenosa energije s benzofenona na spoj **17**. Navedena konstanta brzine prijenosa energije iznosi $(1,2 \pm 0,1) \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$. Senzibilizacijom spoja **17** također nisu primijećeni tranzijenti koji bi odgovarali spoju **17**, što je u skladu s pretpostavljenim kratkim vremenom života tripletnog pobuđenog stanja. Naime, nakon što se tripletno stanje spoja **17** populira senzibilizacijom s benzofenomom, u otopini se vrlo brzo vjerojatno deaktivira u procesu *E/Z*-izomerizacije.

Tablica 13. Vremena života tripletnog pobuđenog stanja benzofenona u prisutnosti spoja **17**.

$c(\text{spoj } 17) / \text{mol dm}^{-3}$	$\tau / \mu\text{s}$
0	$5,2 \pm 0,1$
$1,15 \times 10^{-4}$	$4,68 \pm 0,01$
$2,22 \times 10^{-4}$	$2,68 \pm 0,01$
$4,14 \times 10^{-4}$	$1,62 \pm 0,01$
$5,83 \times 10^{-4}$	$1,15 \pm 0,01$

Slika 107. Stern-Volmerov graf gašenja tripletnog pobuđenog stanja spoja **17** s benzofenonom u CH_3CN .

Na temelju eksperimenta tranzijentne apsorpcijske spektroskopije može se predložiti mogući mehanizam polimerizacije potaknute UV-zračenjem u prisutnosti benzofenona. Početno dolazi do pobuđivanja benzofenona u singletno stanje koje međusustavnim križanjem vrlo učinkovito generira tripletno pobuđeno stanje. Benzofenon u tripletnom pobuđenom stanju u principu može reagirati u intermolekulskim reakcijama oduzimanja atoma vodika kojim se generiraju slobodni radikali koji bi mogli potaknuti reakciju polimerizacije. Međutim, konstante brzine prijenosa atoma vodika na tripletno pobuđeno stanje su reda veličine $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$,^{108,109} što je nekoliko redova veličine sporije od prijenosa energije na molekulu spoja **17**. Stoga benzofenon u reakciji polimerizacije najvjerojatnije ima ulogu tripletnog senzibilizatora. Pri tome, ako se u tripletno pobuđeno stanje prevedu molekule **17** koje su udružene u gelu, do brze neradijativne

izomerizacije oko središnje dvostruke veze neće moći doći zbog zakočenosti strukture vodikovim vezama. Umjesto toga, dvostruka veza u tripletnom pobuđenom stanju ragiraju s obližnjim vinilnim skupinama čime se generiraju tripletni biradikali, a time inicira proces polimerizacije.

Kako se benzofenon dodaje u 5 %-tnom molanom dodatku, istražilo se ima li ta količina utjecaj na strukturu gelova, jer poznato je da razni dodaci mogu promijeniti strukturu gelske mreže. Temperaturni FTIR-spektri pokazali su jednake nekovalentne interakcije kao i bez benzofenona te je time potvrđeno da nema utjecaja na strukturu samoudruživanje molekula što je sukladno literaturnim podacima⁷⁹. Ispitani su i drugi fotoinicijatori, kao što je primarno radikalski fotoinicijator AIBN (2,2'-azobis(2-metilpropionitril)) koji prilikom osvjetljavanja UV-zračenjem generira slobodne radikale i tako inicira polimerizaciju. On se nije pokazao kao dobar inicijator polimerizacije u opisanim sustavima jer nije rezultirao dobivanjem polimera. Istražen je i fotoinicijator acetofenon koji je u tekućem agregatnom stanju i u tom obliku negativno je utjecao na geliranje i stabilnost gela jer je vodio raspadanju gela. Za reakciju polimerizacije gledajući s aspekta strukture spojeva može se zaključiti da su vinilne skupine nužne za polimerizaciju. Naime, kada u strukturi nema vinilne skupine, nego samo dvostruka veza fumarne kiseline, dolazi do reakcije [2+2]-cikloadicije i nisu uočeni produkti polimerizacije, dok kod spoja **13** u kojem postoje samo krajne vinilne skupine, dolazi do polimerizacije.

4.7. Svojstva dobivenih polimera

U ovom dijelu iznesena su neka svojstva polimera koji su pripremljeni reakcijom polimerizacije iz supramolekulskih gelova. Svi pripremljeni polimeri su netopljivi u uobičajnim organskim otapalima, također ni na povišenoj temperaturi. Netopljivost polimera ne ograničava njihovu karakterizaciju. Svi polimeri imaju točku tališta veću od 300 °C, za razliku od početnih spojeva koji se kreću od 150–220 °C, što je znatno poboljšanje u termičkim svojstvima materijala.

Zanimljivo svojstvo koje je karakteristično za sve polimere je bubrenje (upijanje) određene količine organskog otapala. Svi polimeri sintetizirani pomoću gama-zračenja acetonitrin gelova spojeva **17**, **18** i **24**, pokazali su svojstvo bubrenja. Povećanje volumena polimera (materijala) događa se zbog aposbiranja većeg volumena otapala bez otapanja materijala. Količina ovisi o gustoći unakrsnog povezanog polimera (*eng. cross-link density*) i

interakcija otapala i polimera. Gustoća unakrsnog povezivanja utječe i na reološka svojstva materijala¹¹⁰. Važno je napomenuti da je navedeno svojstvo bubrenja primijećeno samo kod polimera dobivenih pomoću gama-zračenja. Stoga je moguće pretpostaviti da je razlika u gustoći unakrsnog povezivanja polimera, tj. u broju uspostavljenih kovalentnih veza, znatno veća kod polimera dobivenih gama-zračenjem nego kod polimera dobivenog uz UV-zračenjem.

Rezultati istraživanja bubrenja polimera prikazani su u tablici bubrenja 13, a izražen je kao postotak bubrenja, to jest kao omjer količine (mase) otapala i mase suhog polimera (materijala). Taj broj pokazuje koliko puta veću masu spoja može apsorbirati od mase suhog spoja. Formula¹¹¹ po kojoj je izračunat % bubrenja glasi:

$$\text{postotak bubrenja (\%)} = \frac{(\text{masa bubrenog polimera} - \text{masa suhog polimera})}{\text{masa suhog polimera}} \times 100$$

Jednadžba 1: Formula za izračunavanje postotka bubrenja¹¹¹.

Tablica 14. Rezultati bubrenja polimera dobivenih polimera gama-zračenja.

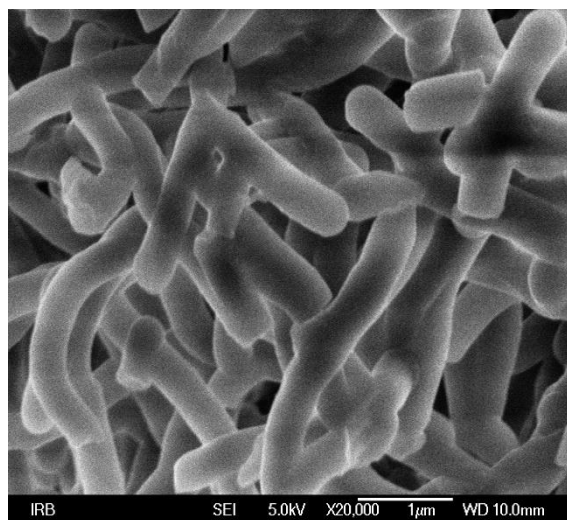
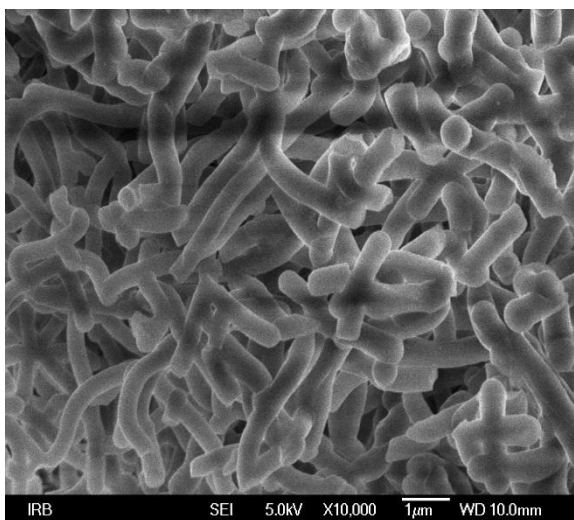
	Postotak bubrenja (%)		
OTAPALO	17	18	24
<i>CH₂Cl₂</i>	291	637	156
<i>MeOH</i>	162	290	419
<i>EtOAc</i>	174	388	250
<i>MeCN</i>	79	237	462
<i>acetone</i>	186	411	425
<i>toluen</i>	112	94	122
<i>p-ksilen</i>	153	273	275
<i>m-ksilen</i>	185	248	612
<i>o-ksilen</i>	187	389	381
<i>dioksan</i>	285	738	1019
<i>THF</i>	152	370	525
<i>petrol-eter</i>	300	455	669

Uzimajući u obzir samo ove rezultate moguće je zaključiti da je gustoća unakrsnog povezivanja najveća u polimeru dobivenom iz spoja **24** jer postotak bubrenja u većini otapala veći od svih ostalih polimera. Polimer spoja **17** dobiven gama-zračenjem je pokazao najslabija svojstva bubrenja jer može apsorbirati samo manju količinu organskih otapala. Iz snimljenih SEM-mikrografa prije i nakon bubrenja moguće je pratiti utjecaj bubrenja na morfologiju polimerne

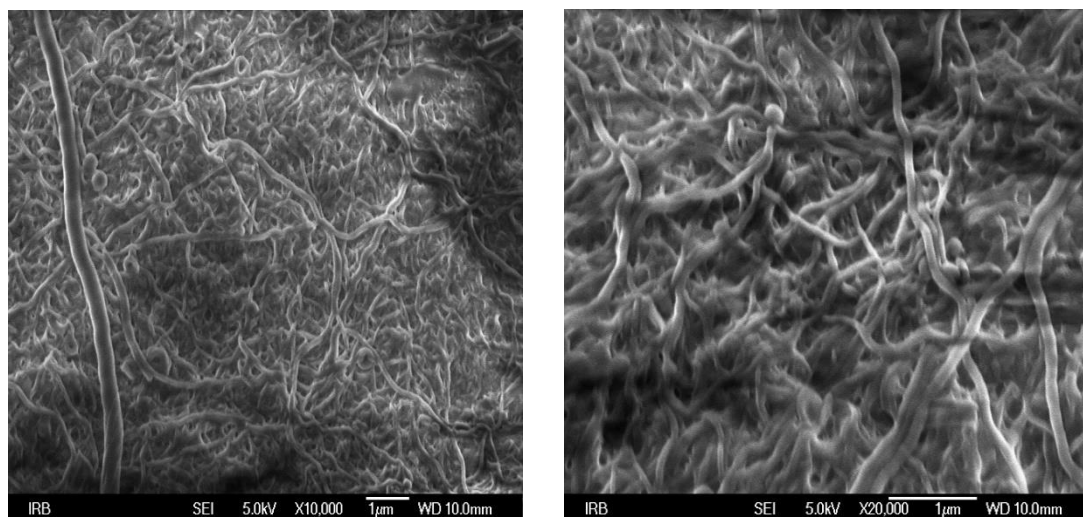
mreže. Na Slici 107. prikazan je polimer prije bubrenja i polimer nakon bubrenja gdje je vidljivo da dolazi do povećanja volumena. Zbog načina snimanja SEM-mikrografija, prije samog snimanja polimeri se moraju osušiti nakon bubrenja. Prema SEM-mikrografijama (Slika 108–110.) može se zaključiti da je nakon bubrenja polimerna mreža zadržala nitastu strukturu te ne dolazi do narušavanja iste. Procesi bubrenja su revezibilni i ponovljivi te ne uzrokuju otapanje materijala.



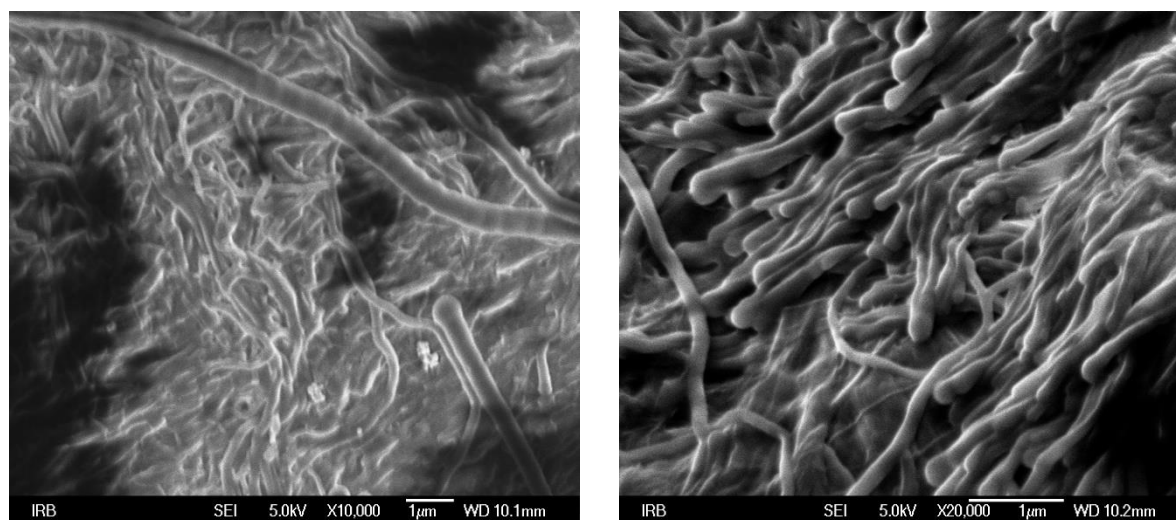
Slika 108. Slika polimera spoja **18** dobivenog gama-zračenjem prije i poslije procesa bubrenja.



Slika 109. SEM-mikrografije polimera spoja **18** dobivenog gama-zračenjem, prije procesa bubrenja



Slika 110. SEM-mikrografije polimera spoja **18** dobivenog gama-zračenjem, nakon procesa bubrenja u CH₂Cl₂.



Slika 111. SEM-mikrografije polimera spoja **18** dobivenog gama-zračenjem, nakon procesa bubrenja u EtOAc.

§ 5. ZAKLJUČAK

Pripravljani su bis(amidni) derivati fumare kiseline koji su u svojoj strukturi sadržavali aminokiseline leucin i valin u obliku vinilnog, metilnog i etilnog estera. Posebnu skupinu spojeva činili su monosupstituirani amidni derivati koji sadržavaju aminokiseline na jednom kraju (Leu i Val) i dugačke alifatske lance na drugom kraju fumaratne okosnice. Svi novi spojevi sintetizirani su metodama klasične organske sinteze i sinteze peptida u otopini. Za dobivanje vinilnih estera aminokiselina korištena je reakcija esterifikacije s Pd(OAc)₂ kao katalizatorom. Fumarna kiselina je aktivirana prevođenjem u sukcinimidne estere u reakciji s *N*-hidroksisukcinimidom, a koji je služio kao dobra odlazeća skupina u nastajanju amidne veze između fumarne kiseline i derivatiziranih aminokiselina. Korištenjem opisanih sintetskih postupaka priređeni su simetrični bis(derivati) fumarne kiseline (**3–13**) i asimetrični derivati fumarne kiseline (**14–25**) koji su s jedne strane supstituirani alkilnim lancima od **10** i **12** ugljikovih atoma. Sinteza asimetričnih derivata fumarne kiseline započinje supstitucijom anhidrida maleinske kiseline, te naknadnom izomerizacijom, iz *cis*-forme u *trans*-oblik fumarne kiseline. Sve sinteze provedene su u dobrom iskorištenju, izabrani su sintetski putevi koje su se pokazali najpovoljnijima za sintezu, poput dobavlјivosti reaktanata, blagih reakcijskih uvjeta, jednostavnosti izolacije produkata i toplјivosti reaktanata u organskim otapalima.

Završnim derivatima bis(aminokiselinskih) fumaramida (spojevi **4**, **5**, **13**, **7**, **9**, **11**) i monoaminokiselinskih derivata fumaramida (spojevi **17**, **18**, **20**, **24**, **25**) ispitali smo svojstva geliranja vode, uobičajenih organskih otapala i smjesa otapala kao što su voda/DMF i voda/DMSO. Spojevi **4** i **5**, simetrični derivati fumaramida s aminokiselinama (L-Leu i L-Val) u obliku vinilnog estera su se pokazali kao dobri gelatori toluena, kao i smjese vode i DMSO. Monosupstituitani derivati, spojevi **17**, **18**, **20**, **24** i **25**, pokazali su bolja gelatorska svojstva prema organskim otapalima od spojeva **4**, **5**, **13**, **7**, **9** i **11**. Zbog svojih strukturnih karakteristika ti spojevi posjeduju izražena amfifilna svojstva jer u svojoj strukturi sadrže polarni dio molekule (aminokiselina) i nepolarni dio (dugi alifatski lanac) što im omogućuje geliranje polarnih i nepolarnih otapala. Tako geliraju otapala poput toluena, *o*-, *m*- i *p*-ksilena, acetonitrila, etil-acetata te smjese voda/DMF i voda/DMSO. Proučavajući morfologiju pripremljenih gelova pomoću TEM-a uočeno je da se gelska mreža sastoji od niti i vlakana nanometarskih i mikrometarskih dimenzija.

Spektroskopskim metodama poput temperaturnog FTIR-a i dvodimenzijske spektroskopije NMR (NOESY) proučavao se način međusobnog vezanja molekula i struktura agregata na molekulskoj razini. Osim što su pomoću spektroskopije dobivene informacije o tome koje funkcionalne skupine sudjeluju u ostvarivanju nekovalentnih interakcija za stvaranje molekulskih samoorganizacija unutar gela, važno je bilo utvrditi i jesu li dvostruke veze u tim molekulskim agregatima povoljne orijentacije i udaljenosti za reakcije polimerizacije u krutom stanju. Ispitani gelovi (**4** i **5**) u toluenu nastaju ostvarivanjem vodikovih veza između karbonilne skupine fumarne kiseline i amidne skupine peptidne veze, tvoreći tako niz molekula koji sadržava fumarnu kiselinu kao središte okosnice niti. Iz kristalnih struktura metilnih estera bis(amidnih) derivata fumarne kiseline (Val i Leu, spojeva (**7** i **9**)) u kojima su molekule također međusobno povezane vodikovim vezama i paralelno orijentirane, utvrđeno je da udaljenost dvostukih veza između molekula u kristalu iznosi od 4,4 do 4,9 Å. Za razliku od bis(amidnih) derivata, monosupstituirani fumaramidni derivati **17** i **18** tvore gelove u nepolarnim (toluen) i polarnim (acetonitril) otapalima. Studiran je način slaganja i istražena je struktura agregata u obje vrste otapala. Utvrđeno je da su između molekula u ovim gelovima također ostvarene vodikove veze između karbonilne skupine fumarne kiseline i amino-skupine aminokiselina, a zbog amfifilnog karaktera veliki utjecaj imaju hidrofobne ili hidrofilne interakcije s otapalima. U gelovima s monaminokiselinskim derivatima fumaramida u polarnim otapalima orijentacija i blizina dvostrukih veza je povoljnija za reakcije polimerizaciju nego u nepolarnim otapalima. Polimerizacija pripremljenih gelova inicirala se gama-zračenjem ^{60}Co i UV-zračenjem visokotlačne živine lampe s benzofenonom kao fotoinicijatorom. Karakterizacijom izoliranog materijala nakon reakcije potvrđeno je da su dobiveni novi polimeri iz gela spoja **5** u toluenu i smjese DMF/voda, te gelova spojeva **17**, **18**, **20** i **24** u acetonitrilu i smjese DMF/voda uz inicijaciju gama i UV-zračenjem. Nadalje, spoj **17** je u gelu s acetonitrilom dao polimer s prijepisom strukture u katalizi s Grubbsovim katalizatorom II. generacije. Stoga je moguće donijeti zaključak da samo one samoudružene molekule gelatora koje imaju povoljnu udaljenost i orijentaciju dvostrukih veza mogu polimerizirati, što je neposredni dokaz da se polimerizacija događa samo u krutoj fazi gela, a ne u otopini. Morfologija polimera određena je SEM-om te je na taj način potvrđeno da je polimer nastao polimerizacijom unutar supramolekulskih gelskih vlakana, te da je morfologija gelske mreže prepisana u polimer jer je vidljivo da polimeri sadrže niti i vlakna sličnih nanometarskih do mikrometarske dimenzija.

§ 6. POPIS OZNAKÂ, KRATICÂ I SIMBOLÂ

A – apsorbancija

AFM – spektroskopija atomskih sila (*eng.* Atomic Force Microscopy)

Boc – *tert*-butiloksikarbonilna zaštitna skupina

Boc-Leu-OH – *N*-(*tert*-Butksikarbonil)-L-Leucin

Boc-Val-OH – *N*-(*tert*-Butksikarbonil)-L-Valin

CD – cirkularni dikroizam

DCC – *N,N'*-dicikloheksilkarbodiimid

dd – dublet dubleta u spektroskopiji NMR

DMF – *N,N*-dimetilformamid

DMSO – dimetil-sulfoksid

dt – dublet tripleta u spektroskopiji NMR

EtOAc – etil-acetat

EtOH – etanol

FTIR – infracrvena spektroskopija s Fourierovom transformacijom (*eng.* Fourier Transform Infrared)

MeCN – acetonitril (CH₃CN)

MS – masena spektrometrija

NMR – nuklearna magnetska rezonancija

NOESY – nuklearni Overhauserov efekt (*eng.* Nuclear Overhauser Effect)

SANS – neutronske raspršenje pod malim kutom (*eng.* Small-angle Neutron Scattering)

SAXS – rentgenske raspršenje pod malim kutom (*eng.* Small-angle X-ray Scattering)

SEM – pretražna elektronska mikroskopija

t – triplet u spektroskopiji NMR

TEM – transmisijska elektronska mikroskopija

TFA – trifluoroctena kiselina

t_i – talište (temperatura taljenja)

UV/VIS – ultraljubičasto/vidljivo elektromagnetsko zračenje

XRD – *eng.* X-ray Diffraction

δ – kemijski pomak u spektroskopiji NMR

§ 7. DODATAK

POPIS SLIKA

Slika 1. Podjela supramolekulske kemije, a) domaćin-gost, b) samoudruživanje	4
Slika 2. Dinamički sustav priređen reakcijom stvaranjem disulfidnih veza u prisustvu zraka. .	7
Slika 3. Stvaranje gelskih vlakana i TEM mikrografija gelskih vlakana	8
Slika 4. Shematski prikaz stanične membrane.	9
Slika 5. Agregati unutar eukariotske stanice.	10
Slika 6. Podjela gelova prema izvoru i prema otapalu.	12
Slika 7. Prikaz nastajanje supramolekuskog gela	13
Slika 8. Prikaz reverzibilnog prijelaza sol-gel	13
Slika 9. Instrumentne metode za proučavanje agregiranja supramolekulskih gelova.....	14
Slika 10. Razne nanostrukture nastale samoudruživanjem.	15
Slika 11. Primjeri molekula gelatora.	16
Slika 12. Prirodne L-aminokiseline grupirane prema svojstvima bočnih lanaca.	18
Slika 13. Prikaz samoudruživanja oksamidnih derivata.....	20
Slika 14. Prijedlog strukture agregata u dva različita otapala.	21
Slika 15. a) Heličnost gelske mreže b) Spektri CD heličnih agregata.	21
Slika 16. Način slaganja agregata: a) derivat s lancem od 12 ugljikovih atoma b) derivat s lancem od 16 ugljikovih atoma.	22
Slika 17. Ilustracija polimerizacije gelskih vlakana.	24
Slika 18. Ilustracija polimerizacije otapala u gelskoj mreži.....	24
Slika 19. Prijepis strukture gela u polimer polimerizacijom gelatora UV-zračenjem.	26
Slika 20. Polimerizacija molekula gelatora u kiselom mediju rezultira prijevrsom sktrukture gela u polimer.	27
Slika 21. Stupnjevi u slijednoj radikalskoj polimerizaciji.....	28
Slika 22. Reakcije benzofenona u probuđenom stanju.	31
Slika 24. FTIR-spektri spojeva 4 i 5	68
Slika 25. Usporedba FTIR-spektara spojeva 5 , 7 i 13 (KBr pastila) u području 1100–400 cm^{-1}	69
Slika 26. FTIR spektri spoja 4 u toluenskom gelu pri različitim temperaturama.	69
Slika 27. FTIR spektri spoja 4 u toluenskom gelu pri različitim temperaturama.	70
Slika 28. FTIR spektri spoja 4 u toluenskom gelu pri različitim temperaturama.	70
Slika 29. Ciklus grijanja i hlađenja spoja 4 u toluenskom gelu u FTIR-spektru.....	72
Slika 30. Temperaturna ovisnost spektra $^1\text{H-NMR}$ spoja 4 u toluenskom gelu.....	72
Slika 31. Ovisnost kemijskih pomaka skupina (NH , OCH= i $\text{CH}_2=\text{CH}_2$) u $^1\text{H NMR}$ o temperaturi za toluenski gel spoja 4	73
Slika 32. Prijedlog strukture samoudruživanja spoja 4 u toluenskom gelu.	74
Slika 33. NOESY-spektar spoja 4 u toluenskom gelu.	75
Slika 34. Konačan prijedlog strukture samoudruženih agregata spoja 4 u toluenskom gelu...	76
Slika 35. FTIR spektri spoja 5 u toluenskom gelu pri različitim temperaturama.	76
Slika 36. FTIR spektri spoja 5 u toluenskom gelu pri različitim temperaturama.	77
Slika 37. FTIR-spektri spoja 5 u toluenskom gelu pri različitim temperaturama.	77
Slika 38. Ciklus grijanja i hlađenja spoja spoja 5 u toluenskom gelu.	78

Slika 39. Temperaturna ovisnost spektra $^1\text{H-NMR}$ spoja 5 u toluenskom gelu.	79
Slika 40. Ovisnost kemijskih pomaka skupina (NH, OCH=, CH ₂ =CH ₂) u spektru $^1\text{H NMR}$ o temperaturi za toluenski gel spoja 5	79
Slika 41. NOESY spektar spoja 5 u toluenskom gelu.	80
Slika 42. Prijedlog načina samoudruživanja spoja 5 u toluenskom gelu.	81
Slika 43. Kristalno pakiranje spoja 7 (kristalizirano iz metanola).	82
Slika 44. Kristalno pakiranje spoja 9 (kristalizirano iz metanola).	82
Slika 45. FTIR-spektri spoja 17 MeCN gelu pri različitim temperaturama.	84
Slika 46. FTIR-spektri spoja 17 MeCN gelu pri različitim temperaturama.	85
Slika 47. FTIR-spektri spoja 17 MeCN gelu pri različitim temperaturama.	85
Slika 48. Temperaturna ovisnost spektra NMR spoja 17 u MeCN gelu.	86
Slika 49. Ovisnost kemijskih pomaka skupina (NH, OCH=, CH ₂ =CH ₂) u $^1\text{H NMR}$ o temperaturi za MeCN gel spoja 17	87
Slika 50. Prijedlog načina samoudruživanja spoja 17 u MeCN gelu.	88
Slika 51. NOESY-spektar spoja 17 u MeCN gelu.	89
Slika 52. FTIR-spektri spoja 17 u toluenskom gelu pri različitim temperaturama.	90
Slika 53. FTIR-spektri spoja 17 u toluenskom gelu pri različitim temperaturama.	90
Slika 54. Temperaturna ovisnost spektra $^1\text{H NMR}$ spoja 17 u toluenskom gelu.	91
Slika 55. Ovisnost kemijskih pomaka skupina (NH, OCH=, CH ₂ =CH ₂) u spektrima $^1\text{H NMR}$ o temperaturi za toluenski gel spoja 17	91
Slika 56. Prijedlog načina samoudruživanja spoja 17 u toluenskom gelu.	92
Slika 57. NOESY-spektar spoja 17 u toluenskom gelu.	93
Slika 58. FTIR-spoja 18 u MeCN gelu pri različitim temperaturama.	94
Slika 59. Temperaturna ovisnost spektar NMR spoja 18 u MeCN gelu.	95
Slika 60. Ovisnost kemijskih pomaka skupina (NH i OCH) u spektrima $^1\text{H NMR}$ o temperaturi u MeCN gelu spoja 18	95
Slika 61. Prijedlog načina samoudruživanja spoja 18 u MeCN gelu.	96
Slika 62. FTIR-spoja 18 u toluenskom gelu pri različitim temperaturama.	96
Slika 63. Temperaturna ovisnost spektra NMR spoja 18 u toluenskom gelu.	97
Slika 64. Ovisnost kemijskih pomaka skupina (NH, OCH, CH ₂ =CH ₂) u spektrima $^1\text{H NMR}$ o temperaturi za spoj 18 u toluenskom gelu.	97
Slika 65. Prijedlog načina samoudruživanja spoja 18 u toluenskom gelu.	98
Slika 66. TEM-mikrografija toluenskog gela spoja 4	99
Slika 67. TEM-mikrografija toluenskog gela spoja 5	100
Slika 68. TEM mikrografija gel spoja 5 u smjesi vode i DMF.	100
Slika 69. TEM-mikrografija gela spoja 17 u MeCN.	101
Slika 70. TEM-mikrografija toluenskog gela spoja 17	102
Slika 71. TEM-mikrografija gela spoja 18 u MeCN.	103
Slika 72. TEM mikrografija toluenskog gela spoja 18	104
Slika 73. TEM-mikrografije gela spoja 20 u MeCN.	105
Slika 74. TEM-mikrografija gela spoja 24 u MeCN.	106
Slika 75. AFM-mikrografije gela spoja 17 u MeCN.	107
Slika 76. Geometrijski parametri između dviju dvostrukih veza koji određuju uspješnost polimerizacije u niti gela.	108
Slika 77. Usporedba FTIR-spektara spoja 5 i polimera nastalog gama-zračenjem spoja 5 iz toluenskog gela.	110
Slika 78. Prikaz vlakna polimera nastalog iz toluenskog gela spoja 5 gama-zračenjem.	110

Slika 79. Usporedba FTIR-spektara spoja 4 i polimera nastalog UV-zračenjem spoja 4 iz toluenskog gela.....	111
Slika 80. Usporedba FTIR-spektara spoja 5 i polimera nastalog UV-zračenjem spoja 5 iz toluenskog gela.....	112
Slika 81. Usporedba FTIR-spektara spoja 5 i polimera nastalog UV-zračenjem spoja 5 iz H ₂ O/DMF gela.	112
Slika 82. Prikaz vlakna polimera nastalog iz toluenskog gela spoja 4 UV-zračenjem.	113
Slika 83. Prikaz vlakna polimera nastalog iz toluenskog gela spoja 5 UV-zračenjem.	113
Slika 84. Prikaz vlakna polimera nastalog iz voda/DMF gela spoja 5 UV-zračenjem.	113
Slika 85. Usporedba FTIR-spektara spoja 5 i polimera nastalog UV-zračenjem spoja 5 iz otopine CH ₂ Cl ₂ (c = 0,04 mol dm ⁻³).	115
Slika 86. Prikaz morfologije polimera nastalog iz CH ₂ Cl ₂ otopine spoja 5 UV-zračenjem. .	115
Slika 87. Spektri ¹ H NMR i MS reakcijske smjese nakon ozračivanja UV-om spoja 7 u CH ₂ Cl ₂ otopini.....	117
Slika 88. Usporedba FTIR-spektara spoja 13 i polimera nastalog UV-zračenjem spoja 13 iz toluenske otopine toluena (c = 0,04 mol dm ⁻³).	118
Slika 89. Prikaz morfologije polimera nastalog iz toluenske otopine spoja 13 UV-zračenjem.	118
Slika 90. Usporedba FTIR-spektara spoja 17 i 18 te njihovih polimera nastalih gama-zračenjem spoja acetonitrilskih gelova (c = 0,04 mol dm ⁻³).	120
Slika 91. Usporedba FTIR-spektara spoja 20 i 24 te njihovih polimera nastalih gama-zračenjem spoja acetonitrilskih gelova (c = 0,04 mol dm ⁻³).	120
Slika 92. Prikaz morfologije polimera nastalog iz acetonitrilskog gela spoja 17 gama-zračenjem.	121
Slika 93. Prikaz morfologije polimera nastalog iz acetonitrilskog gela spoja 18 gama-zračenjem.	121
Slika 94. Prikaz morfologije polimera nastalog iz acetonitrilskog gela spoja 20 gama-zračenjem.	122
Slika 95. Prikaz morfologije polimera nastalog iz acetonitrilskog gela spoja 24 gama-zračenjem.	122
Slika 96. Usporedba FTIR-spektara spoja 17 u acetonitrilnom gelu (c = 0,04 mol dm ⁻³) i voda/DMF (c = 0,01 mol dm ⁻³) gelu te njihovih polimera nastalih UV-zračenjem spoja (c = 0,04 mol dm ⁻³).	124
Slika 97. Usporedba FTIR-spektara spoja 18 i 24 te njihovih polimera nastalih UV-zračenjem spoja acetonitrilskih gelova (c = 0,04 mol dm ⁻³).	124
Slika 98. Prikaz morfologije polimera nastalog iz acetonitrilskog gela spoja 17 UV-zračenjem.	125
Slika 99. Prikaz morfologije polimera nastalog iz acetonitrilskog gela spoja 18 UV-zračenjem.	125
Slika 100. Prikaz morfologije polimera nastalog iz acetonitrilskog gela spoja 24 UV-zračenjem.	126
Slika 101. Prikaz morfologije polimera nastalog iz voda/DMF gela spoja 24 UV-zračenjem.	126
Slika 102. Spektar NMR reakcijske smjese nakon UV-polimerizacije spoja 17 u CH ₂ Cl ₂ otopini.....	127
Slika 103. Grubbsov katalizator II. generacije.....	128
Slika 104. MeCN gel spoja 17 nadslojen otopinom Grubbsovog katalizatora II. generacije.	129

Slika 105. Usporedba FTIR-spektara spoja 17 i polimera nastalog polimerizacijom s Grubbsovim katalizatorom II. generacije u acetonitrilskom gelu spoja 17 ($c = 0,04 \text{ mol dm}^{-3}$).	130
Slika 106. Prikaz morfologije polimera nastalog iz acetonitrilnog gela spoja 17 Grubbsovim katalizatorom II. generacije.....	130
Slika 107. Apsorpcijski spektar spoja 17 ($c = 4,38 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u acetonitrilu.....	132
Slika 108. Stern-Volmerov graf gašenja tripletnog pobuđenog stanja spoja 17 s benzofenonom u CH_3CN	133
Slika 109. Slika polimera spoja 18 dobivenog gama-zračenjem prije i poslije procesa bubrenja.....	136
Slika 110. SEM-mikrografije polimera spoja 18 dobivenog gama-zračenjem, prije procesa bubrenja.....	136
Slika 111. SEM-mikrografije polimera spoja 18 dobivenog gama-zračenjem, nakon procesa bubrenja u CH_2Cl_2	137
Slika 112. SEM-mikrografije polimera spoja 18 dobivenog gama-zračenjem, nakon procesa bubrenja u EtOAc.....	137

POPIS TABLICA

Tablica 1. Tablica geliranja spojeva 4, 5 i 13	61
Tablica 2. Tablica geliranja spojeva 7, 9 i 11	63
Tablica 3. Tablica geliranja spojeva 17 i 18	64
Tablica 4. Tablica geliranja spojeva 20, 24 i 25	66
Tablica 5. Odabrani kristalni podaci za kristale 7 i 9 dobivenih iz metanola.	83
Tablica 6. Rezultati ozračivanja gama-zračenjem gelova spojeva 4 i 5	109
Tablica 7. Rezultati UV-polimerizacije spojeva 4 i 5 u gelu	111
Tablica 8. Rezultati UV-polimerizacije spojeva 4, 5, 7 i 13 u otopini.....	114
Tablica 9. Rezultati gama zračenja za spojeve 17, 18, 20 i 24 u gelu.....	119
Tablica 10. Rezultati UV polimerizacije spojeva 17, 18, 20, 24 i 25 u gelu.....	123
Tablica 11. Rezultati UV-polimerizacije spojeva 17 i 18 u otopini.....	127
Tablica 12. Rezultati polimerizacije izabranih gelova s Grubbsovim katalizatorom II. generacije	129
Tablica 13. Vremena života tripletnog pobuđenog stanja benzofenona u prisutnosti spoja 17	133
Tablica 14. Rezultati bubrenja polimera dobivenih polimera gama-zračenja.....	135

POPIS SHEMA

Shema 7. Reakcije <i>cis-trans</i> izomerizacije.....	17
Shema 8. Sinteza spoja 1 i 2	56
Shema 9. Sinteza spoja 3	56
Shema 10. Sinteza konačnih spojeva 4 i 5	57
Shema 11. Sintetski put za dobivanje spojeva 7,9 i 11	58
Shema 12. Sintetski put za pripremu spojeva 17, 18	59

§ 8. ŽIVOTOPIS

Tomislav Gregorić, mag. appl. chem.

DATUM ROĐENJA: 26/08/1992

KONTAKT: Slavonska 9, 10430 Samobor, Hrvatska; tgregoric8@gmail.com (+385) 977081017

RADNO ISKUSTVO

10/05/2021 – danas

Aplikativno-servisni inženjer, AlphaChrom d.o.o

17/10/2016 – 17/10/2020

Doktorand, Institut Ruđer Bošković, Laboratorij za supramolekularnu kemiju, voditelj: prof. dr. sc. Leo Frkanec

03/2013 – 06/2016

Student istraživač, FKIT; Zavod za organsku kemiju; voditelj: prof. dr. sc. Silvana Raić-Malić
08/2013 – 09/2013

Stručna praksa, Institut Ruđer Bošković; Laboratorij za sintetsku organsku kemiju, voditelj: dr. sc. Nikola Basarić

OBRAZOVANJE I OSPOSOBLJAVANJE

11/2016 – TRENUTAČNO – Zagreb, Hrvatska

Poslijediplomski studiji Kemije, smjer Organska kemija, Prirodoslovno-matematički fakultet
09/2014 – 06/2016 – Zagreb, Hrvatska,

Diplomski studij: smjer primijenjene kemije, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije
10/2011 – 07/2014 – Zagreb, Hrvatska

Preddiplomski studij: smjer primijenjene kemije, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije
2007 – 2011 – Zagreb, Hrvatska

Farmaceutski tehničar, Zdravstveno učilište

VOZAČKA DOZVOLA

Vozačka dozvola: AM / Vozačka dozvola: B / Vozačka dozvola: C1 / Vozačka dozvola: C

POČASTI I NAGRADE

3. mjesto u izlaganju znanstvenog rada, Tehnologijada 2016, Rovinj 2.5-8.5.2016

Rektorova nagrada za rad "Sinteza i molekulska modeliranje novih hibrida 1,2,3-triazola i pirimidina s potencijalnim protutumorskim djelovanjem" (2015.)

POSLOVNE VJEŠTINE

Marljivost, brza prilagodba, timski duh, upornost, pouzdanost, odgovornost

OSTALE VJEŠTINE

2016. godina - stjecanje čina "Vatrogasni dočasnik"

2015. godina - pripadnik Državne intervencijske postrojbe civilne zaštite za spašavanje iz ruševina

2013. godina - stjecanje čina "Vatrogasac I. klase"

2011. godina - temeljna obuka za dobrovoljnog vatrogasca

POPIS RADOVA

T. Gregorić, J. Makarević, M. Žinić, L. Frkanec, Gamma radiation-induced and ultraviolet-induced polymerization of bis(amino acid) fumaramide self-assemblies, *Polymers* **14** (2022), 214

T. Gregorić, M. Sedić, P. Grbčić, A. T. Paravić, S. Kraljević Pavelić, M. Cetina, R. Vianello, S. Raić-Malić, Novel pyrimidine-2,4-dione-1,2,3-triazole and furo[2,3-d]pyrimidine-2-one-1,2,3-triazole hybrids as potential anticancer agents: synthesis, computational and X-ray analysis, and biological evaluation, *Eur. J. Med. Chem.* **125** (2017) 1247-1267.

A. Meščić, A. Šalić, T. Gregorić, B. Zelić, S. Raić-Malić, Continuous flow-ultrasonic synergy in click reactions for the synthesis of novel 1, 2, 3-triazolyl appended 4, 5-unsaturated L-ascorbic acid derivatives, *RSC Adv.* **7** (2017) 791-800.

§ 9. LITERATURNI IZVORI

- ¹ K.M. Herbert, S. Schretti, S.J.Rowan i C.Weder, *Macromolecules* **50** (2017) 8845-8870.
- ² J.M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **29** (1990) 1304–1319.
- ³ K. Almdal, J. Dyre, S. Hvidt, O. Kramer, *Polym. Gels Netw.* **1**(1993) 5-17.
- ⁴ J.Y. Zhang, L. H. Zeng, J. Feng, *Chin. Chem. Lett.*, **28** (2017) 168-183.
- ⁵ E. Jahnke, I. Lieberwirth, N. Severin, J. P. Rabe . H. Frauenrath, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45** (2006), 5383 – 5386.
- ⁶ J. W. Steed i J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, 2nd Edition, Wiley, United Kingdom, 2009, str. 27.
- ⁷ E. Mattia i S. Otto. *Nat. Nanotechnol.* **10** (2015) 111-119.
- ⁸ F. M. Menger, *PNAS*, **99** (2002) 4818-4822.
- ⁹ C. J. Pedersen, *Science* **241** (1988) 536-540.
- ¹⁰ J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, 2nd Edition, Wiley, United Kingdom, 2009, str. 106.
- ¹¹ J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, 2nd Edition, Wiley, United Kingdom, 2009, str. 86.
- ¹² I. V. Kolesnichenko i E. V. Anslyn, *Chem. Soc. Rev.*, **46** (2017) 2385-2390.
- ¹³ C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.*, **89** (1967), 7017–7036.
- ¹⁴ T. Pospišil, L. F. Hamzić, L. B. Ahmed, M. Lovrić, S. Gajović i L. Frkanec, *Biomater. Sci.*, **4** (2016) 1412-1416.
- ¹⁵ T. Loftsson i M. E. Brewster, *J. Pharm. Pharmacol.*, **62** (2010) 1607–1621.
- ¹⁶ B. C. Crane, N. P. Barwell, P. Gopal, M. Gopichand, T. Higgs, T. D. James, C. M. Jones, A. Mackenzie, K. P. Mulavisa i W. Paterson, *J. Diabetes Sci. Technol.*, **9** (2015) 751–761.
- ¹⁷ J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, 2nd Edition, Wiley, United Kingdom, 2009, str. 592.
- ¹⁸ J. Pérez-Moreno, I. Asselberghs, K. Song, K. Clays, Y. Zhao, H. Nakanishi, S. Okada, K. Nogi, O. K. Kim, J. Je, J. Mátrai, M. De Maeyer i M.G. Kuzyk, *J. Chem. Phys.* **127** (2007) 74705-74716.
- ¹⁹ S. I. Stupp i L. C. Palmer, *Chem. Mater.*, **26** (2014) 507–518.
- ²⁰ J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, 2nd Edition, Wiley, United Kingdom, 2009, str. 595-596.
- ²¹ J. M. A. Carnall, C. A. Waudby, A. M. Belenguer, M. C. A. Stuart, J.J.P. Peyralans i S. Otto., *Science* **327** (2010) 1502-1506
- ²² L. E. Orgel, *Nature* **358** (1992) 203–209.
- ²³ L. E. Orgel, *Acc. Chem. Res.* **28** (1995) 109–118.
- ²⁴ E. Szathmáry i J. Maynard Smith, *J. Theor. Biol.* **187** (1997) 555–571.
- ²⁵ G. von Kiedrowski, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **25** (1986) 932–935.
- ²⁶ G. von Kiedrowski, B. Wlotzka, J. Helbing, M. Matzen i S. Jordan, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **30** (1991) 423-426.
- ²⁷ C. A. Hunter i J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.*, **112** (1990) 5525–5534.
- ²⁸ W. A. Loughlin, J. D. A. Tyndall, M. P. Glenn i D. P. Fairlie, *Chem. Rev.*, **104** (2004) 6085–6118.
- ²⁹ B. Bibal, C. Mongina i D. M. Bassani, *Chem. Soc. Rev.*, **43** (2014) 4179-4198.
- ³⁰ T. Misteli, *J Cell Biol.* **155** (2001) 181–186.
- ³¹ K. Jakab, C. N. B. Damon, F. Marga, A. Neagu, C. L. Besch-Williford, A. Kachurin, K. H. Church, H. Park, V. Mironov, R. Markwald, G. Vunjak-Novakovic i G. Forgacs, *Tissue Eng Part A.* **14** (2008) 413-421.
- ³² F. M. Goñi, *Biochim Biophys Acta.*, **1838** (2014) 1467-1476.
- ³³ M. W. Tibbitt i K. S. Anseth, *Biotechnol Bioeng.* **103** (2009) 655–663.
- ³⁴ K. Petkau-Milroya i L. Brunsveld, *Org. Biomol. Chem.*, **11** (2013) 219-232.
- ³⁵ P. Terech i R. G. Weiss, *Chem. Rev.*, **97** (1997) 3133–3160.
- ³⁶ R. G. Weiss, P. Terech, *Molecular Gels Materials with Self-Assembled Fibrillar Networks*, Springer, 2006, Dordrecht, Netherlands
- ³⁷ J. Zhang, Y. Hu, L. Yongguang, *Gel Chemistry Interactions, Structures and Properties*, Chemistry, Springer Nature Singapore, 2018.
- ³⁸ A. R. Hirst, B. Escuder, J. F. Miravet i D. K. Smith, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **42** (2008) 8002-8018.

- ³⁹ P. D. Beer, D. P. Cormode i J. J. Davis, *Chem. Commun.* **0** (2004) 414–415.
- ⁴⁰ M. Rajeswara Rao i Shih-Sheng Sun, *Langmuir*. **29** (2013) 15146–15158.
- ⁴¹ A. Pal i J. Dey, *Langmuir*, **29** (2013) 2120–2127.
- ⁴² E. Gazit E, *FASEB J.* **16** (2002) 77-83.
- ⁴³ V. Čaplar, L. Frkanec, N. Šijaković Vujičić i M. Žinić, *Chem. Eur. J.* **16** (2010) 3066-3086.
- ⁴⁴ J. Raeburn, A. Zamith Cardoso i D. J. Adams, *Chem. Soc. Rev.*, **42** (2013) 5143-5156.
- ⁴⁵ B. Escuder i J.F. Miracet (Eds.), *Functional Molecular Gels*, RSC, Cambridge, 2014, pp, 1-29.
- ⁴⁶ G. Yu, X. Yan, C. Han i Feihe Huang, *Chem. Soc. Rev.*, **42** (2013) 6697-6722.
- ⁴⁷ B. Escuder, M. LLusar i J. F. Miravet, *J. Org. Chem.*, **71** (2006) 7747–7752.
- ⁴⁸ M. Suzuki, M. Yumoto, H. Shirai, and K. Hanabusa, *Chem. Eur. J.* **14** (2008) 2133 – 2144.
- ⁴⁹ I. Hisaki, H. Shigemitsu, Y. Sakamoto, Y. Hasegawa, Y. Okajima, K. Nakano, N. Tohnai i M. Miyata, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **48** (2009) 48 5465-5469.
- ⁵⁰ N. S. S. Kumar, S. Varghese, G. Narayan i S. Das, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **45** (2006) 45 6317-6323.
- ⁵¹ F. Rodri'guez-Llansola, J. F. Miravet i B. Escuder, *Chem. Commun.*, **0** (2009) 209-211.
- ⁵² I. Hwang, W. S. Jeon, H. J. Kim, D. Kim, H. Kim, N. Selvapalam, N. Fujita, S. Shinkai i K. Kim, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **46** (2007) 46 210-213.
- ⁵³ B. Huang, A. R. Hirst, D. K. Smith, V. Castelletto i I. W. Hamley, *J. Am. Chem. Soc.*, **127** (2005) 127 9113-9121.
- ⁵⁴ M. George, G. P. Funkhouser, P. Terech i R. G. Weiss, *Langmuir*, **22** (2006) 7885-7893.
- ⁵⁵ P. Mukhopadhyay, N. Fujita, A. Takada, T. Kishida, M. Shirakawa i S. Shinkai, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **49** (2010) 6338-6342.
- ⁵⁶ E. Krieg, E. Shirman, H. Weissman, E. Shimoni, S. G. Wolf, I. Pinkas i B. Rybtchinski, *J. Am. Chem. Soc.*, **131** (2009) 14365-14373.
- ⁵⁷ K. V. Rao, K. Jayaramulu, T. K. Maji i S. J. George, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **49** (2010) 4218-4222.
- ⁵⁸ H. D. Lu, M. B. Charati, I. L. Kim i J. A. Burdick, *Biomaterials*, **33** (2012) 2145-2153.
- ⁵⁹ 22. X. Yan, P. Zhu i J. Li, *Chem. Soc. Rev.* **39** (2010) 1877-1890, I.W. Hamley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **53** (2014) 6866-6881, J. Wang, K. Liu, L. Yan, A. Wang, S. Bai i X. Yan, *ACS Nano*. **10** (2016) 2138-2143.
- ⁶⁰ F. Rodriguez-Llansola, B. Escuder i J. F. Miravet, *J. Am. Chem. Soc.* **131** (2009) 11478–11484.
- ⁶¹ B. V. Slaughter, S. S. Khurshid, O. Z. Fisher, A. Khademhosseini i N. A. Peppas, *Adv Mater.* **21** (2009) 3307–3329.
- ⁶² M.E. Parente, A. Ochoa Andrade, G. Ares, F. Russo i A. Jiménez-Kairuz, *Int. J. Cosmet. Sci.* **37** (2015) 511-518.
- ⁶³ R. Iwaura i T. Shimizu, *Angew. Chem., Int. Ed.* **45** (2006) 4601–4604.
- ⁶⁴ J. Li i D. J. Mooney, *Nat. Rev. Mater.* **12** (2016) 16071-16109.
- ⁶⁵ S. S. Babu, S. Prasanthkumar i S. Ajayaghosh, *Angew. Chem., Int. Ed.* **5** (2012) 1766–1776.
- ⁶⁶ W. Weng, J.B. Beck, A. Jamieson i S. J. Rowan, *J. Am. Chem. Soc.* **128** (2006) 11663–11672.
- ⁶⁷ E. R. Draper i D. J. Adams, *Chem. Soc. Rev.*, **47** (2018) 3395-3405.
- ⁶⁸ J. Shi, Y. Gao, Y. Zhang, Y. Pan i B. Xu, *Langmuir*, **27** (2011) 14425-14431.
- ⁶⁹ L. Frkanec, M. Jokić, J. Makarević, K. Wolsperger i M. Žinić, *J. Am. Chem. Soc.*, **124** (2002) 9716–9717.
- ⁷⁰ R.V. Ulijn, A i M. Smith, *Chem. Soc. Rev.* **37** (2008) 664-675.
- ⁷¹ L. Frkanec i M. Žinić, *Chem. Commun.*, **46** (2010) 522-537.
- ⁷² C. Liu, Q. Jin, K. Lv, L. Zhang i M. Liu, *Chem. Commun.*, **50** (2014) 3702-3705.
- ⁷³ P. Zhang, J. Ma, X. Kang, H. Liu, C. Chen, Z. Zhang, J. Zhanga i B. Han, *Chem. Commun.*, **53** (2017) 2162-2165.
- ⁷⁴ Y. Sonoda, *Molecules* **16** (2011) 119-148.
- ⁷⁵ M. George i R. G. Weiss, *Chem. Mater.* **15** (2003) 2879-2888.
- ⁷⁶ D. D. Di'az, K. Rajagopal, E. Strable, J. Schneider i M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.* **128** (2006) 6056-6057.
- ⁷⁷ G. M. J. Schmidt, *Pure Appl. Chem.*, **27** (1971) 647–678.
- ⁷⁸ D. J. Cornwell i D. K. Smith, *Mater. Horiz.*, **2** (2015) 279-293.
- ⁷⁹ 3. M. de Loos, J. van Esch, I. Stokroos, R. M. Kellogg i B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **119** (1997), 12675-12676.
- ⁸⁰ M.M. Piepenbrock, N. Clarke, J. A. Foster i J.W. Steed, *Chem. Commun.*, **47** (2011) 2095–2097.
- ⁸¹ J.R. Moffat, I. A. Coates, F.J. Leng, i D.K. Smith, *Langmuir*, **25** (2009) 8786–8793.
- ⁸² E. Chkhaidze, D. Tugushi, D. Kharadze, Z. Gomurashvili. C. Chang Chu i R. Katsarava, *J. Macromol. Sci A*, **48** (2011) 544-555.

- ⁸³ A.D. Jenkins, P. Kratochvil, R.F.T. Stepto, U.W. Suter, *Pure & Appl. Chem.*, **68** (1996) 2287-2311.
- ⁸⁴ <https://www.masterorganicchemistry.com/2013/09/06/initiation-propagation-termination/> (preuzeto 20.11.2019)
- ⁸⁵ D.Ražem, Tehnička enciklopedija, Knjiga XI, Leksikografski zavod Miroslava Krleže, Zagreb, 1988, 374-386.
- ⁸⁶ <https://www.britannica.com/science/ultraviolet-radiation> (preuzeto 20.11.2019)
- ⁸⁷ I. Odak, I. Škorić, *Organska fotokemija*, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2017, 21-30.
- ⁸⁸ I. Odak, I. Škorić, *Organska fotokemija*, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2017, 77-112.
- ⁸⁹ H. F. Gruber, *Prog. Polym. Sci.*, **17** (1992) 953-1044.
- ⁹⁰ M. Chen, M. Zhong i J. A. Johnson, *Chem. Rev.* **116** (2016) 10167-10211.
- ⁹¹ Y. Yagci, S. Jockusch i N. J. Turro, *Macromolecules*, **43** (2010) 6245-6260.
- ⁹² G. B. Thomas, C. E. Lipscomb i M. K. Mahanthappa, *Polym. Chem.*, **3** (2012) 741-750.
- ⁹³ N. M. Leonard i J. Brunckova, *J. Org. Chem.* **76** (2011) 9169-9174.
- ⁹⁴ P.K. Mandal i J. S. McMurray, *J. Org. Chem.* **72** (2007) 6599-6601.
- ⁹⁵ S. Jhaumeer-Laulloo, A. Khodabocus, A. Jugoo, D. Jheengut i S. Sobha, *J. In.Chem.Soc* **8** (2003) 765-768.
- ⁹⁶ S.M.Andreev, L.A. Pavlova, Yu.A. Davidovich, S.V. Rogozhin, *Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya* **5** (1980) 1078-1081.
- ⁹⁷ O.Sklyut, R. Prip, N. Azar, R. Callahan i R. Rothchild, *Spectrosc Lett.* **5** (2004) 493-519.
- ⁹⁸ A.A. Ketterling, A. S. Lisitsyn, A. V. Nosov i V.A. Likholobov, *Appl. Catal.* **66** (1990) 123-132.
- ⁹⁹ Y. Ji, X. Yang, Z. Ji, L. Zhu, N. Ma, D. Chen, X. Jia, J. Tang i Y. Cao, *ACS Omega.* **5** (2020) 8572-8578.
- ¹⁰⁰ T. Sugiki, N. Kobayashi i T. Fujiwara, *Comput. Struct. Biotec.* **15** (2017) 328-339.
- ¹⁰¹ P.W. Baures, A. M. Beatty, M. Dhanasekarari, B. A. Helfrich, W. Perez-Segarra i J. Desper, *J.Am.Chem.Soc.* **124** (2002) 11315-11323.
- ¹⁰² Q. Fan, X. Duan, H. Yan, *Cryst. Eng. Comm.* **20** (2018) 1151-1157.
- ¹⁰³ [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Supplemental_Modules_\(Organic_Chemistry\)/Alkenes/Properties_of_Alkenes/Nuclear_Magnetic_Resonance_\(NMR\)_of_Alkenes](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Supplemental_Modules_(Organic_Chemistry)/Alkenes/Properties_of_Alkenes/Nuclear_Magnetic_Resonance_(NMR)_of_Alkenes) (preuzeto 11.09.2020)
- ¹⁰⁴ J.R. Moffat, I. A. Coates, F.J. Leng i D. K. Smith, *Langmuir*, **25** (2009) 8786-8793.
- ¹⁰⁵ J. C. Scaiano, Nanosecond Laser Flash Photolysis: A Tool for Physical Organic Photochemistry, in *Reactive Intermediate Chemistry*, Eds. R. A. Moss, M. S. Platz, M. Jones, Jr., John Wiley / Sons, Hoboken, 2004, pp 847.
- ¹⁰⁶ P. Altoe, N. Haraszkiwicz, F. Gatti, P.G. Wiering, C. Frochot, A. M. Brouwer, G. Balkowski, D. Shaw, S. Woutersen, W. J. Buma, F. Zerbetto, . Orlandi, D. A Leigh i M. Garavell, *J. Am. Chem. Soc.* **131** (2009) 104-117.
- ¹⁰⁷ I. Odak, I. Škorić, *Organska fotokemija*, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2017, 48-49.
- ¹⁰⁸ N. J. Turro, V. Ramamurthy, J.C. Scaiano, *Modern Molecular Photochemistry of Organic Molecules*, University Science Books, Sausalito, CA 2010.
- ¹⁰⁹ Y.M.A Naguib, C. Steel, S.G. Cohen, M. A. Young, M A, *J. Phys. Chem.* **91** (1987) 3033-3036.
- ¹¹⁰ H.Senff i W. Richtering, *Colloid.Polym.Sci.*, **278** (2000) 830-840
- ¹¹¹ D. J. Buckley M. Berger i D. Poller, *J. Polym. Sci.*, **56** (1962), 163-174.