

# Uloga fleksibilnih receptora u koordinacijskoj kemiji aniona

---

Kelemen, Karla

Undergraduate thesis / Završni rad

2017

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:217:472030>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-22**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
Kemijski odsjek

Karla Kelemen

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

# **ULOGA FLEKSIBILNIH RECEPTORA U KOORDINACIJSKOJ KEMIJI ANIONA**

**Završni rad**

Rad je izrađen u Zavodu za opću i anorgansku kemiju

Mentor rada: doc. dr. sc. Ivica Đilović

Zagreb, 2017.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:

15. srpnja 2017.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

13. rujna 2017.

Mentor rada: doc. dr. sc. Ivica Đilović

Potpis:

# Sadržaj

<b>§ SAŽETAK.....</b>	<b>IV</b>
<b>§ 1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Koordinacijski spojevi.....</b>	<b>1</b>
1.1.1. Povijesni razvoj kemije koordinacijskih spojeva .....	1
1.1.2. Koordinacijska kemija kationa i aniona .....	2
<b>1.2. Anionski receptori.....</b>	<b>2</b>
<b>§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME .....</b>	<b>4</b>
<b>2.1. Klasifikacija anionskih receptora prema karakteristikama veznog mjesta .....</b>	<b>4</b>
2.1.1. Receptori s amidnom skupinom .....	4
2.1.2. Receptori koji sadrže ureu i tioureu.....	6
2.1.3. Receptori koji sadrže indolne i pirolne fragmente .....	9
2.1.4. Receptori koji sadrže hidroksilnu skupinu .....	12
2.1.5. Receptori koji sadrže amino skupinu .....	13
<b>2.2. Primjena sintetskih anionskih receptora .....</b>	<b>17</b>
2.2.1. Optički anionski senzori.....	17
2.2.2. Transport aniona.....	18
2.2.3. Organokataliza.....	20
2.2.4. Ekstrakcija i separacija aniona .....	20
<b>§ 3. LITERATURNI IZVORI.....</b>	<b>XXIII</b>

## § Sažetak

Velik je broj spojeva koji spadaju u domenu koordinacijske kemije aniona otkriven, okarakteriziran i primijenjen u kratkom razdoblju. Iako se koordinacijska kemija aniona razvila kasnije od one kationa, vrlo brzo je zaživjela kao zasebno područje istraživanja koje i dalje pobuđuje veliki interes (ne samo kemičara već i znanstvenika koji se bave zaštitom okoliša). Uvjet koji kompleks mora ispuniti kako bi se pridružio „društvu“ anionskih koordinacijskih spojeva jest da se sastoji od molekule receptora (domaćina) koji u svojoj strukturi sadrži donore vodikovih veza, te aniona koji akceptira vodikovu vezu (taj uvjet vrijedi za većinu slučajeva). Vezanju receptora s gostom doprinose i ostale međumolekulske interakcije, naboj, geometrija molekula itd.<sup>1</sup>

Neki se receptori ne vole obvezati jednoj vrsti aniona, već mijenjaju svoju konformaciju kako bi mogli vezati anione različitih veličina, geometrija i rasporeda akceptorskih atoma. Takvi su receptori fleksibilni, i iako smanjene selektivnosti, pobuđuju veliko zanimanje svojom prilagodljivošću i organizacijom u supramolekulske strukture.<sup>3</sup>

Osim bioloških molekula koje su selektivne prema anionima, a imaju ulogu npr. transporta, sintetski receptori se primjenjuju kao optički senzori, u nano-sustavima te u razne analitičke svrhe itd.<sup>4</sup>

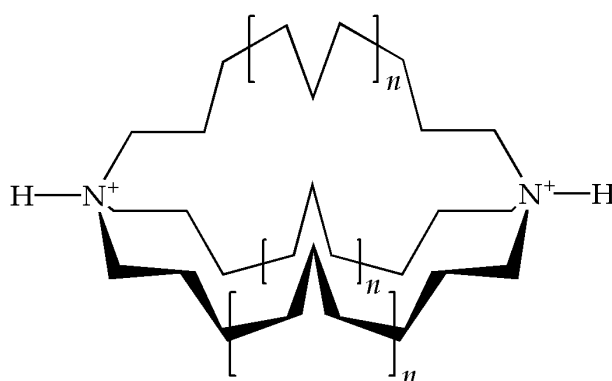
## § 1. UVOD

### 1.1. Koordinacijski spojevi

#### 1.1.1. Povijesni razvoj kemije koordinacijskih spojeva

Jedan od izazova za kemičare s početka 19. stoljeća bili su takozvani molekularni spojevi koji sadrže ione prijelaznih metala. Ioni prijelaznih metala u tim spojevima pokazivali su mnogo više valencije nego u ostalim tada poznatim spojevima tih metala. Rješenje misterija prirode veze u takvim spojevima prvi je ponudio Alfred Werner, a zaslugom za isto postao je dobitnikom Nobelove nagrade 1913. Dotadašnje tumačenje valencije, ono što danas nazivamo oksidacijskim brojem, Werner je nazvao *primarnom valencijom*, a *sekundarnu* je definirao kao ukupan broj atoma vezanih na centralni ion prijelaznog metala (koordinacijski broj). Osim revolucionarne ideje o novoj vrsti vezanja i redefinicije valencije, Werner je uočio i mogućnost koordinacijske nezasićenosti te ulogu simetrije u koordinacijskim spojevima. Njegovim je zaslugama započeo razvoj novog područja istraživanja – kemija koordinacijskih spojeva.

Pedesetak godina nakon toga, C. H. Park i H. E. Simmons su otkrili mogućnost povezivanja halogenidnih iona s dvostruko protoniranim bickličkim katapinandima (slika 1). Tim je otkrićem započeo značajan razvoj supramolekulske kemije aniona koju je poznati nobelovac Jean-Marie Lehn 1978. nazvao koordinacijskom kemijom aniona.



Slika 1. Molekula katapinanda ima šupljinu koja je određena duljinom lanaca koji povezuje atome dušika. Ti se atomi lako hidroniraju čime postaju dobri donori vodikovih veza (pogotovo u slučaju halogenidnih iona koje lako „zarobe“ i vežu.

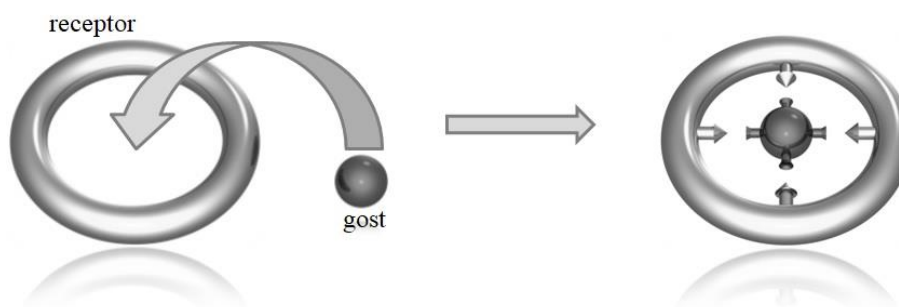
### 1.1.2. Koordinacijska kemija kationa i aniona

Kao što je već spomenuto, koordinacijska kemija aniona većim svojim dijelom spada u područje supramolekulske kemije gdje se kemijske vrste međusobno povezuju nekovalentnim interakcijama. Svakako najznačajniji tip interakcije kojim se povezuju receptori i anioni je vodikova veza, čija jakost i prostorni razmještaj znatno utječu na afinitet i selektivnost vezanja.

Analogiji koordinacijske kemije aniona s koordinacijskom kemijom prijelaznih metala nedostaje nekoliko terminoloških korekcija. Naime, u konceptu kiselina i baza, ligand koordiniran na centralni ion (prijelaznog metala) je Lewisova baza jer donira jedan ili više elektronskih parova centralnom metalnom ionu (koji je Lewisova kiselina jer prima elektrone) što rezultira nastajanjem kovalentne veze. Prilikom vezanja, ligandi, odnosno receptori „primaju“ elektronski par od aniona, na način da se stvara vodikova veza između aniona i receptora. Tako pojam liganda u anionskoj koordinacijskoj kemiji podrazumijeva Lewisovu kiselinu, dok se koordinacija odnosi na ukupan broj nekovalentnih interakcija. Pritom su svakako najznačajnije i najučestalije vodikove veze. Najčešće se kao donori vodikovih veza (ligandi) koriste mono- ili poliamini te amidi. Intuitivno, veliki utjecaj na način vezanja aniona imaju naboj te geometrija molekula receptora i aniona.<sup>1</sup>

## 1.2. Anionski receptori

Osim „wernerovski“, koordinacijski spojevi aniona mogu se opisati modelom domaćina i gosta. Općenito, kako bi došlo do interakcije dviju kemijskih vrsta, njihove molekulske i elektronske strukture moraju biti komplementarne. Područje molekule ili iona koje je optimalno za interakciju s nekom drugom kemijskom vrstom naziva se veznim mjestom. Molekula ili ion čije interakcije u kompleksu konvergiraju prema gostu naziva se receptor (domaćin), dok se molekula ili ion čije interakcije u kompleksu divergiraju prema receptoru naziva gost (slika 2).<sup>2</sup>



Slika 2. Smještanjem molekule gosta u vezno mjesto receptora nastaje kompleks receptor-gost.

Iako se uglavnom koristi za opis interakcije enzima sa supstratom, ovaj model iznimno je primjenjiv na supramolekulske koordinacijske spojeve u kojima se anioni ponašaju kao gosti, a receptori su molekule liganda koje mogu ostvarivati vodikove veze s gostom. Neka od svojstava aniona koja valja uzeti u obzir prilikom dizajna receptora su geometrija (koja je ovisna o pH-vrijedosti otopine), veličina, naboj, intramolekulske interakcije itd.

Molekule obuhvaćene širokim pojmom anionskih receptora mogu se odlikovati, a na temelju tog svojstva i svrstati, rigidnošću ili pak fleksibilnošću. Rigidni receptori čvrsto vežu anion, a upravo iz rigidnosti proizlazi visoka selektivnost takvih receptora. No, za razliku od fleksibilnih, sinteza takvih receptora vremenski je zahtjevnija i skuplja. S druge strane, receptori koji u interakciji s anionom mijenjaju svoju konformaciju kako bi povećali kompatibilnost s anionom nazivaju se fleksibilnima. Njihova prilagodljivost ujedno je i prednost, jer prepoznaju veći broj aniona, ali i mana, jer su znatno manje selektivni od rigidnih receptora.<sup>3</sup> Iako obje vrste receptora pružaju mnogo „prostora za igru“, daljnji je tekst uglavnom posvećen odabranim primjerima sintetskih fleksibilnih receptora, a klasifikacija je napravljena prema karakterističnoj skupini u veznom mjestu receptora.<sup>4</sup>



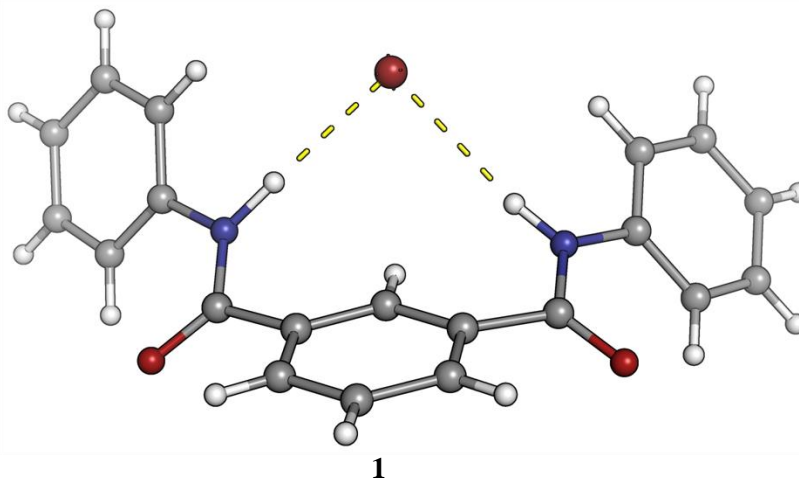
## § 2. PRIKAZ ODABRANE TEME

### 2.1. Klasfikacija anionskih receptora prema karakteristikama veznog mjesta

#### 2.1.1. Receptori s amidnom skupinom

Amidna skupina jedna je od najčešće korištenih donora vodikovih veza u sastavu sintetskih receptora. Cikličke molekule s amidnim skupinama orijentiranima prema unutrašnjosti molekule služe kao rigidni amidni receptori, dok su fleksibilni amidni receptori acikličke molekule.<sup>5</sup>

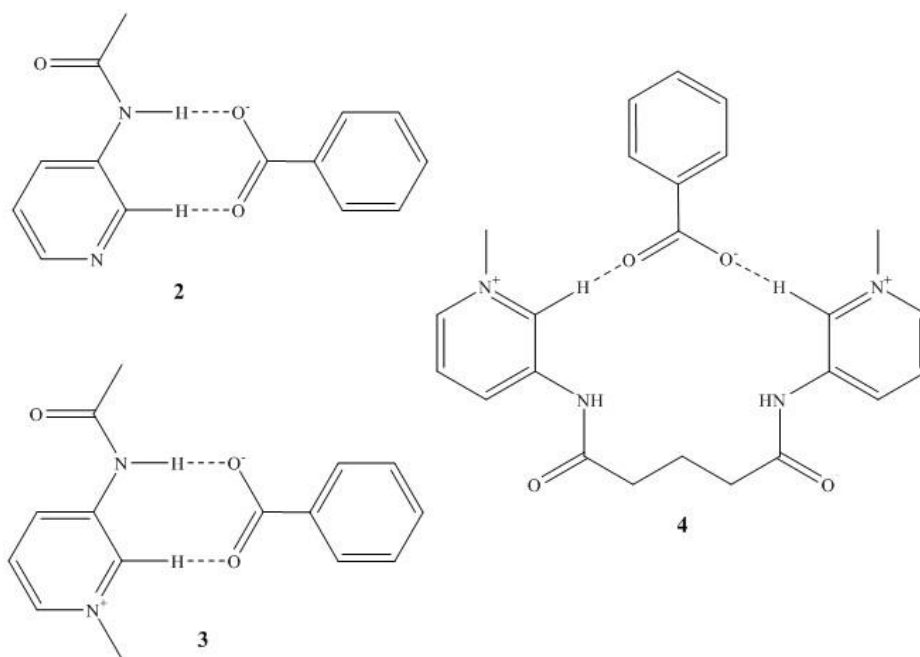
Koristeći receptore čija sinteza nije skupa ni zahtjevna, a iskorištenje je zadovoljavajuće, Crabtree i suradnici<sup>6</sup> su ukazali na važnost fleksibilnosti receptora u prepoznavanju aniona. Dva derivata izoftalamida koordinirala su s halogenidnim ionima stvarajući 1 : 1 komplekse i to na način da se receptor **1** orijentirao u inače nepovoljnu *syn-syn* konformaciju kako bi s bromidnim ionom ostvario dvije vodikove veze s obje amidne skupine (slika 3). Time je postignuto čvršće vezanje aniona upravo zahvaljujući fleksibilnosti receptora.



Slika 3. Receptor **1** u kompleksu s bromidnim ionom.

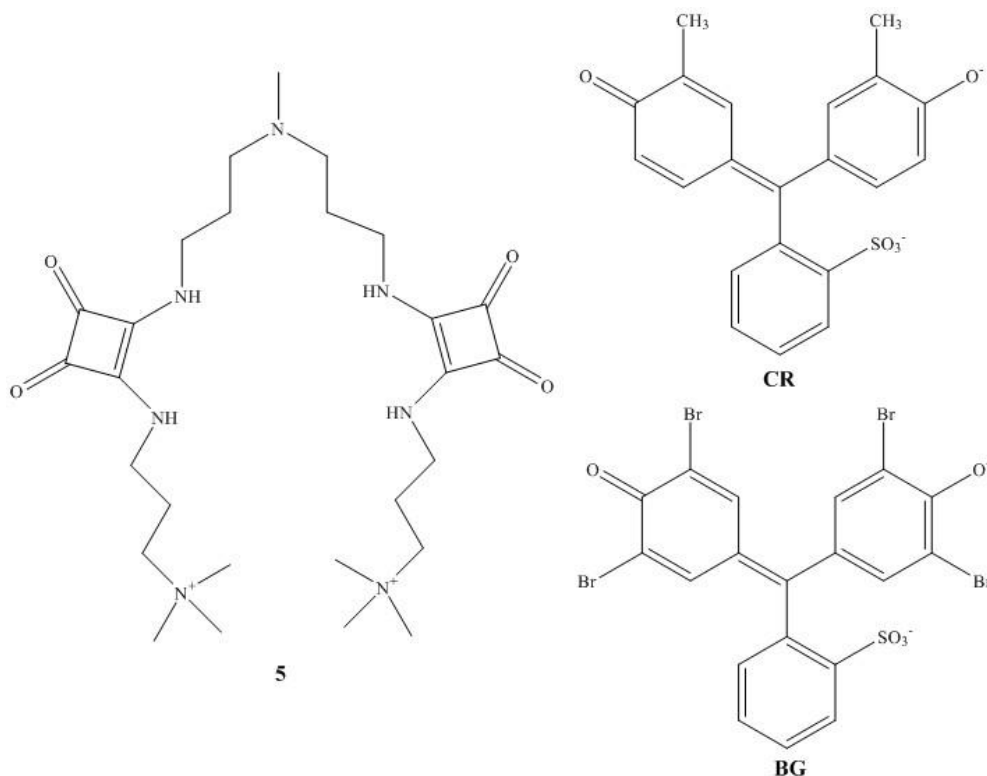
U svrhu istraživanja uloge vodikovih veza C–H···O i N–H···O tipa u vezanju aromatskih karboksilata u polarnim otapalima, priređeni su piridinski receptori **2-4** (slika 4). Svaki receptor vezalo je benzoate (u DMSO), no razlika u jačini vezanja je značajna. Receptor **2** ostvario je najslabije vezanje s gostom. Vezanjem metilne skupine na atom dušika piridinskog prstena,

povećana je kiselost atoma vodika vezanih na amidni atom dušika i atome ugljika iz prstena i ostvarene su jače vodikove veze. Konačno, uvođenjem dvije dodatne amidne skupine na bispiridinsku osnovicu došlo je do ostvarivanja višestrukih vodikovih veza i snažnijih interakcija receptora **4** s anionom benzojeve kiseline.<sup>7</sup>



Slika 4. Sažeti strukturalni prikazi kompleksa receptora **2-4** s benzoatnim anionom.

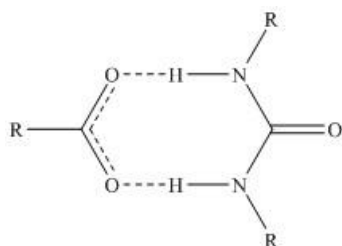
Costa i suradnici sintetizirali su amide skvarne kiseline koji su se pokazali selektivnima za sulfate. Receptor **5** korišten je s indikatorima krezol-crveno (**CR**) i bromkrezol-zeleno (**BG**) u svrhu razvijanja optičkih senzora (slika 5). Oba indikatora u razrijeđenim etanolnim otopinama stvaraju 1 : 1 komplekse s receptorom **5**. U vodenim otopinama opažene su promjene boje uslijed dodatka fosfatnih i sulfatnih aniona (dodatkom ostalih anionskih vrsta nije došlo do promjene boje). Koncentracija fosfatnih i sulfatnih aniona prisutnih u otopini uspješno je određena korištenjem obaju optičkih senzora.<sup>8</sup>



Slika 5. Sažeti strukturni prikazi molekule receptora **5** i indikatora koji su korišteni.

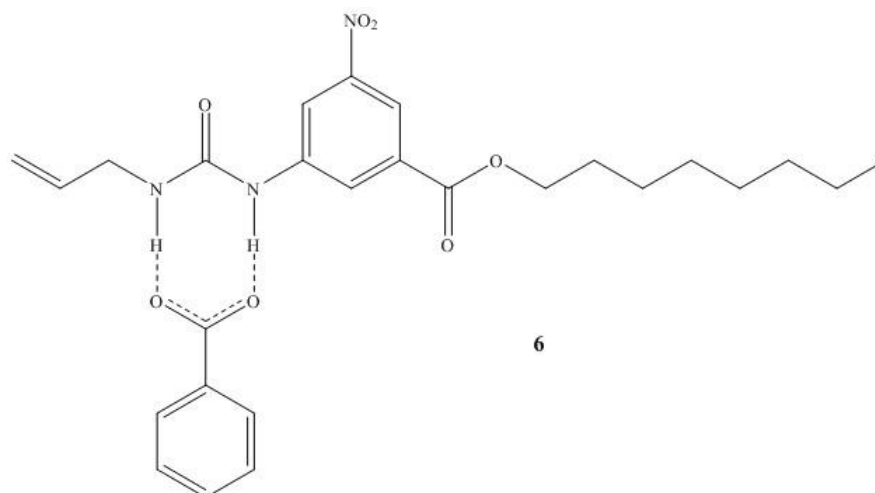
### 2.1.2. Receptori koji sadrže ureu i tioureu

Derivati uree i tiouree pokazali su se vrlo pogodnima za vezanje okso-aniona, pri čemu tvore osmeročlane prstenove između donora i akceptora vodikovih veza (slika 6), a odigrali su i važnu ulogu u razvitku kemije koordinacijskih spojeva aniona kao zasebnog područja istraživanja.



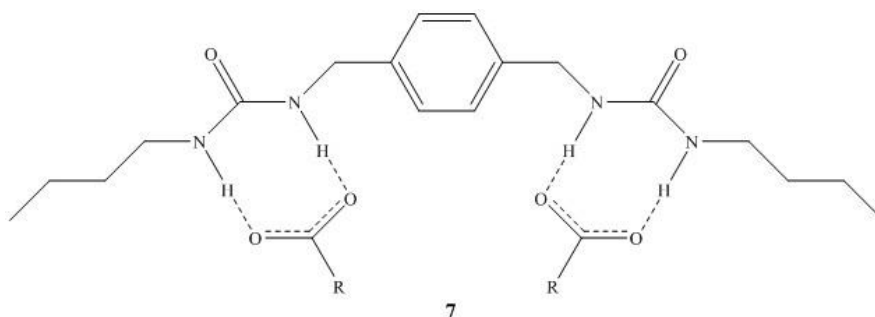
Slika 6. Jedan od načina povezivanja karboksilatne skupine s derivatom uree.

Početakom devedesetih godina 20. stoljeća, Wilcox je opazio da derivat uree **6** stvara 1 : 1 komplekse s fosfonatnim, sulfatnim i karboksilatnim anionima ostvarujući dvostruke N–H⋯O vodikove veze pri čemu je u nepolarnim otapalima najbolje povezivanje ostvareno s benzoatnim anionima (slika 7).<sup>9</sup>



Slika 7. Predložen način vezanja benzoata i receptora 6.

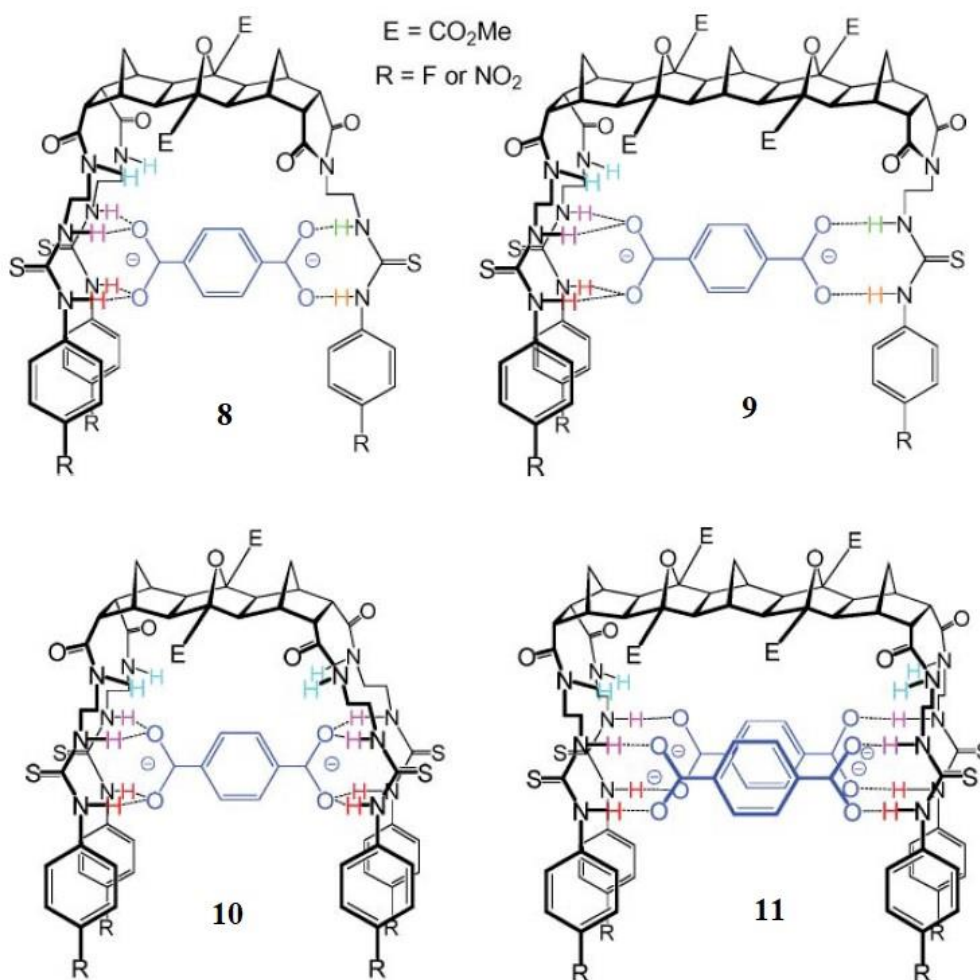
Ubrzo su potvrđeni i kompleksi derivata uree s anionskim vrstama u polarnim otapalima, i to koristeći kao receptore spojeve relativno jednostavne strukture, npr. *N,N'*-dimetilurea, te spojeve koji sadrže dvije strukturne jedinice uree, npr. receptor 7 (slika 8), pa samim time ostvaruju višestruke vodikove veze s anionskim gostima za koje su korišteni acetatni i glutamatni anion.<sup>10</sup>



Slika 8. Ponavljajući motiv uree u strukturi receptora 7 omogućuje interakciju jedne molekule receptora s više aniona, ali i koordinacijsku zasićenost aniona koji sadrži veći broj akceptora vodikovih veza jednom molekulom receptora.

U interakciji s vrlo elektronegativnim gostima može doći do deprotonacije molekule receptora izvedenih iz tiouree i takvi se kompleksi više ne nalaze u domeni supramolekulskih anionskih receptora. U takvim slučajevima između aniona i receptora dominiraju ionske interakcije.<sup>11</sup> Unatoč tome, sintetiziran je znatan broj derivata tiouree koji služe kao anionski receptori. Lowe i Pfeiffer sintetizirali su niz polinorboranskih derivata tiouree 8-11 kojima ta

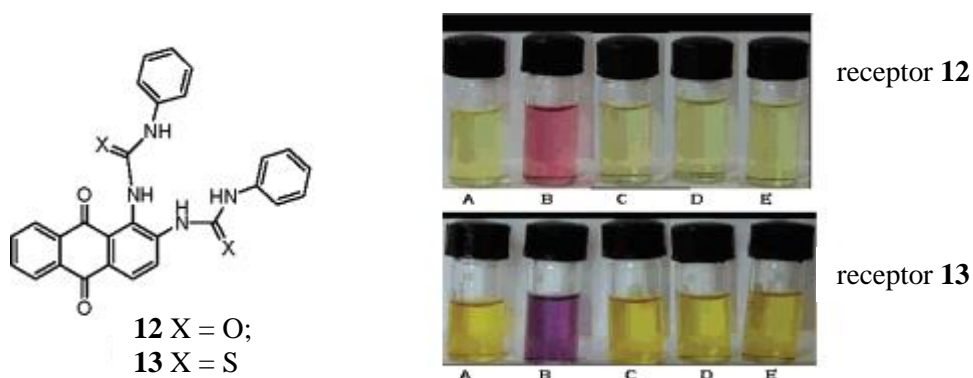
skupina služi kao „ruka za hvatanje“ aniona (slika 9). Svaki receptor ostvario je višestruke vodikove veze s tereftalatnim anionom, no uočeno je bolje vezanje aniona s receptorima s 4-nitrofenilnim dodatkom (ti derivati imaju izraženiji donorski karakter u usporedbi s 4-fluoro derivatima tiouree). Još je veći utjecaj na jačinu vezanja imala veličina vezne šupljine te prilagodba receptora na veličinu i oblik gosta, tj. fleksibilnost receptora. Tako su se idealnim receptorima za tereftalat pokazali derivati [5]polinorborana **9** i **11**.<sup>12</sup>



Slika 9. Sažeti strukturalni prikaz polinorboranskih derivata tiouree **8-11** u kompleksima s tereftalatom.<sup>12</sup>

Derivati uree i tiouree pokazuju mogu se primijeniti kao kolorimetrijski neutralni kemosenzori za anione. Takvi receptori se sastoje od kromofornog aromatskog dijela, koji je zaslužan za boju otopine, te neutralnog receptora koji može selektivno vezati točno određeni

anion. Dosad je najviše istraživano vezanje s fluoridnim ionima koji se zbog svojih svojstava najsnažnije veže s receptorom (drugim riječima, vezanje je selektivno).<sup>13</sup> Slični su receptori **12** i **13** koji se sastoje od antrakinonskog dijela, zaslužnog za apsorpciju elektromagnetskog zračenja u vidljivom dijelu spektra, te dijela s ureom tj. tioureom koja služi kao vezno mjesto za anion (slika 10). Reakcije u DMSO otopinama pokazale su da receptor s vrlo slabim afinitetom veže kloridne, bromidne i jodidne anione, dok je vezanje s fluoridnim anionom izrazito jako i selektivno, a prati ga i promjena boje otopine (slika 10).<sup>14</sup>

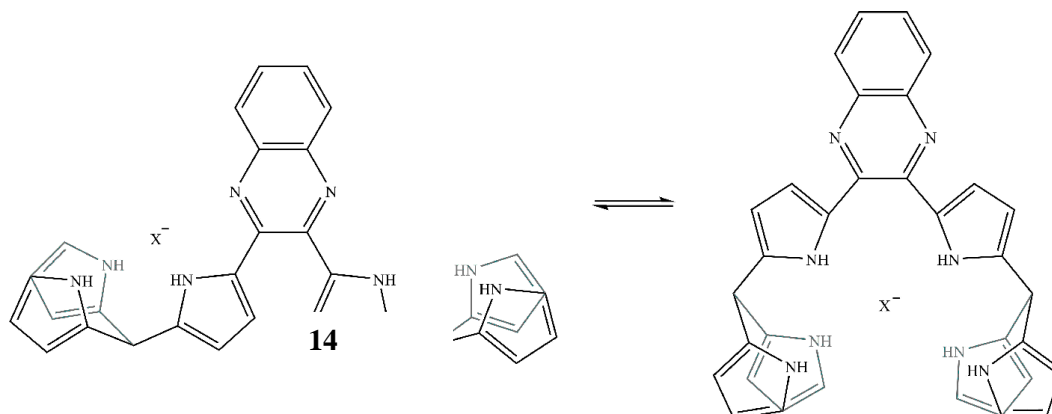


Slika 10. Vezanje receptora **12** i **13** s halogenidnim ionima u otopini DMSO. **A** bez dodanih iona, **B** s fluoridima, **C** s kloridima, **D** s bromidima, **E** s jodidima. Promjena boje i snažno selektivno vezanje ostvareno je samo u slučaju miješanja receptora **12** i **13** s fluoridima.<sup>14</sup>

### 2.1.3. Receptori koji sadrže indolne i pirolne fragmente

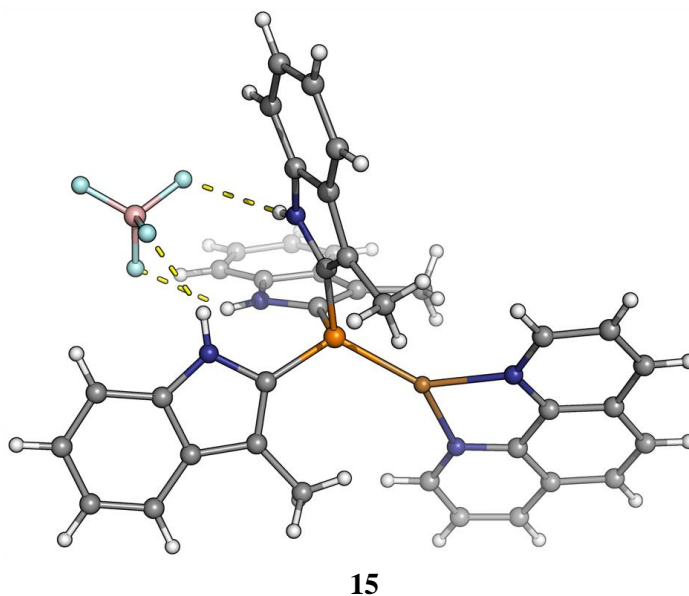
Prednost pirolnih i indolnih prstenova u odnosu na amidnu skupinu ili ureu u veznom mjestu je što posjeduju samo jedan N–H donor vodikovih veza pa nema opasnosti od intramolekulskih vodikovih veza N–H···O tipa koje bi mogle ugroziti povezivanje s gostom.<sup>4</sup>

Premda je posjedovanje samo jednog donora vodikovih veza prednost pirolnih receptora, takvo monodentatno vezanje na anion nije učinkovito kao polidentatno. Stoga se uz pirolni prsten u receptore često uvode dodatni donori vodikovih veza poput amino skupine. Fleksibilni derivat kinoksalina s oligopirolnim „klješćima“ pokazali su se dobrim receptorima fluoridnih, kloridnih i dihidrogenfosfatnih aniona u diklormetanu. Receptor **14** pokazao se posebno zanimljivim zbog svoje sklonosti promjeni konformacije kako bi se što bolje prilagodio gostu (slika 11).<sup>15</sup>



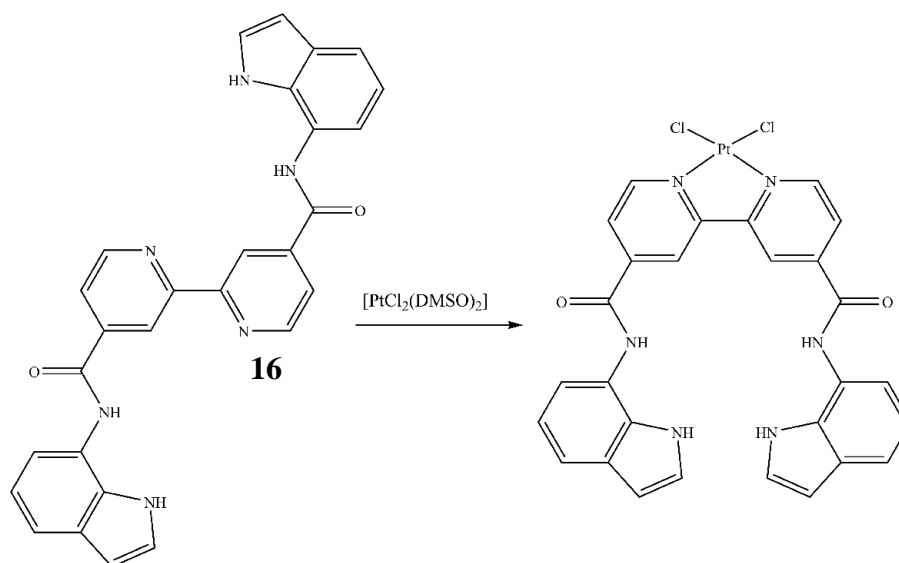
Slika 11. Mogući načini povezivanja fleksibilnog receptora **14** s halogenidnim ionom.

Indolna skupina je bolji donor vodikove veze od pirolne pa je veza s gostom nerijetko jača.<sup>16</sup> Yu i suradnici sintetizirali su  $C_3$ -simetrične fosfine s indolnim supstituentima koji putem N–H skupina indolnih supstituenata mogu koordinirati anione, dok fosforni centar može koordinirati ione prijelaznih metala ili druge Lewisove kiseline. Receptor **15** se pokazao izvrsnim za vezanje kloridnih, bromidnih i acetatnih iona u diklormetanu stvarajući 1 : 1 komplekse (slika 12).<sup>17</sup>



Slika 12. Rendgenskom strukturnom analizom određena je struktura kompleksa receptora **15** s  $\text{BF}_4^-$  anionom. Cu(I) ion koordiniran je 1,10-fenantrolinom i atomom fosfora, a anion je koordiniran N–H skupinama.

Zbog svoje biološke uloge, neutralni receptori koji mogu vezati ATP, ADP, AMP, hidrogenfosfatni, dihidrogenfosfatni i/ili fosfatni ion su od posebnog interesa. S tom nakanom sintetiziran je derivat biperidila **16** s dva fleksibilna amidoindolna „privjeska“ koji se mogu orijentirati tako da maksimalno izlože svoje donore vodikovih veza prema gostu. Takav receptor vezao je kloridne i acetatne ione, no nije se iskazao u vezanju dihidrogenfosfatnih iona. Afinitet prema fosfatnim vrstama je poboljšan na način da je receptor „natjeran“ u početnu konformaciju koja je slična optimalnoj za vezanje gosta. To je postignuto kompleksiranjem receptora **16** s  $\text{Pt}(\text{DMSO})_2\text{Cl}_2$  u acetonitrilu pri čemu je 2,2'-bipiridinu onemogućena rotacija jer njegovi atomi dušika, zajedno s dva klorida, koordiniraju Pt(II) ion. U takvom su kompleksu amidoindolni supstituenti orijentirani u povoljnu konformaciju za vezanje aniona i prije same interakcije s anionom pa je ostvarivanje vodikovih veza olakšano (slika 13). Rezultat takve predorganizacije (eng. *pre-organisation*) receptora je izrazito povećan afinitet prema dihidrogenfosfatnim, ali i fluoridnim anionima. Ovaj receptor je prvi neutralni receptor čiji je afinitet prema anionskom gostu povećan predorganizacijom koja uključuje kompleksiranje s metalnim ionom.<sup>18</sup>

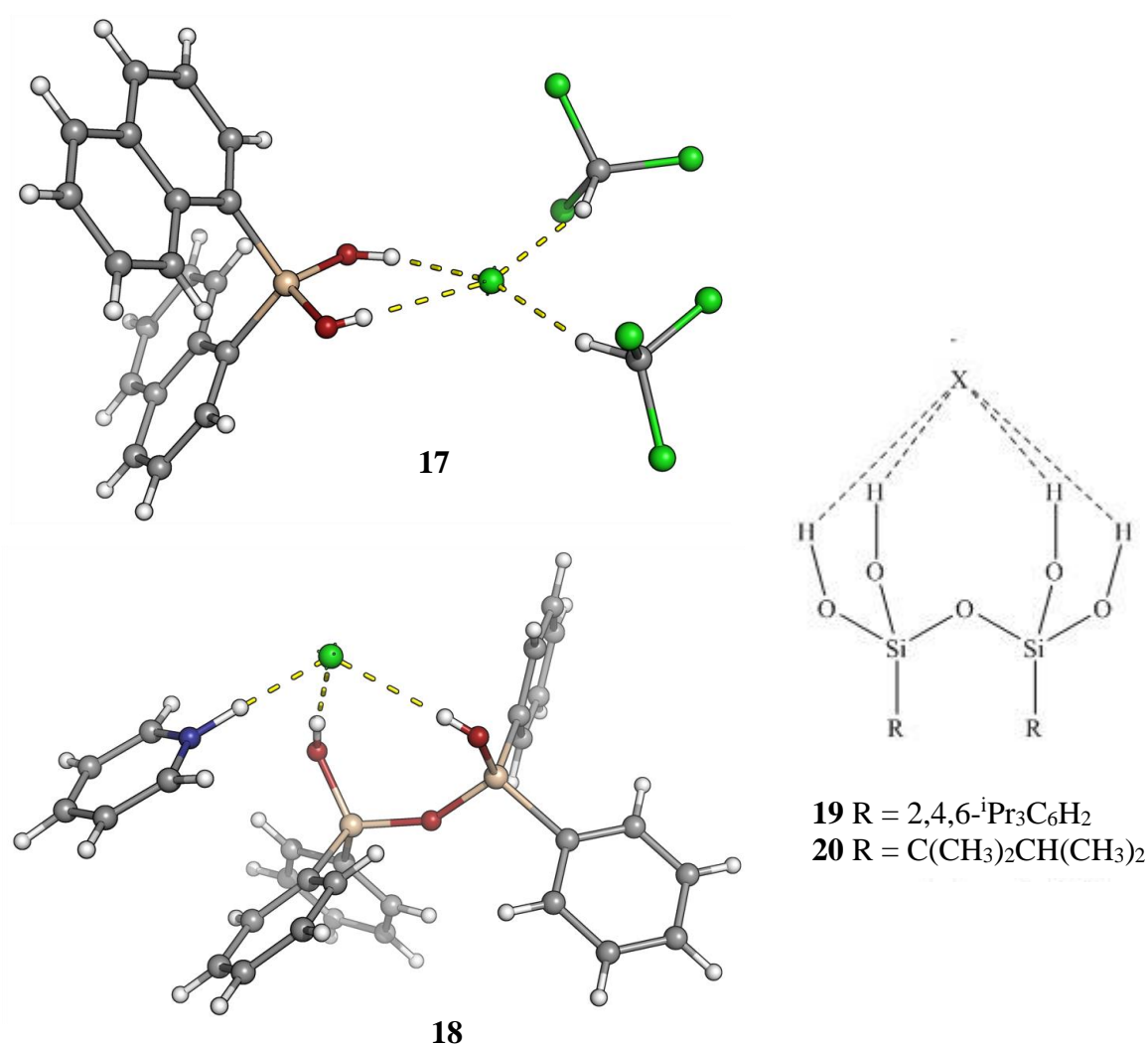


Slika 13. Nastajanje kompleksa receptora **16** s  $\text{Pt}(\text{DMSO})_2\text{Cl}_2$  u acetonitrilu rezultira smanjenjem fleksibilnosti molekule i konformacijom s većim afinitetom za anionske goste.<sup>18</sup>



## 2.1.4. Receptori koji sadrže hidroksilnu skupinu

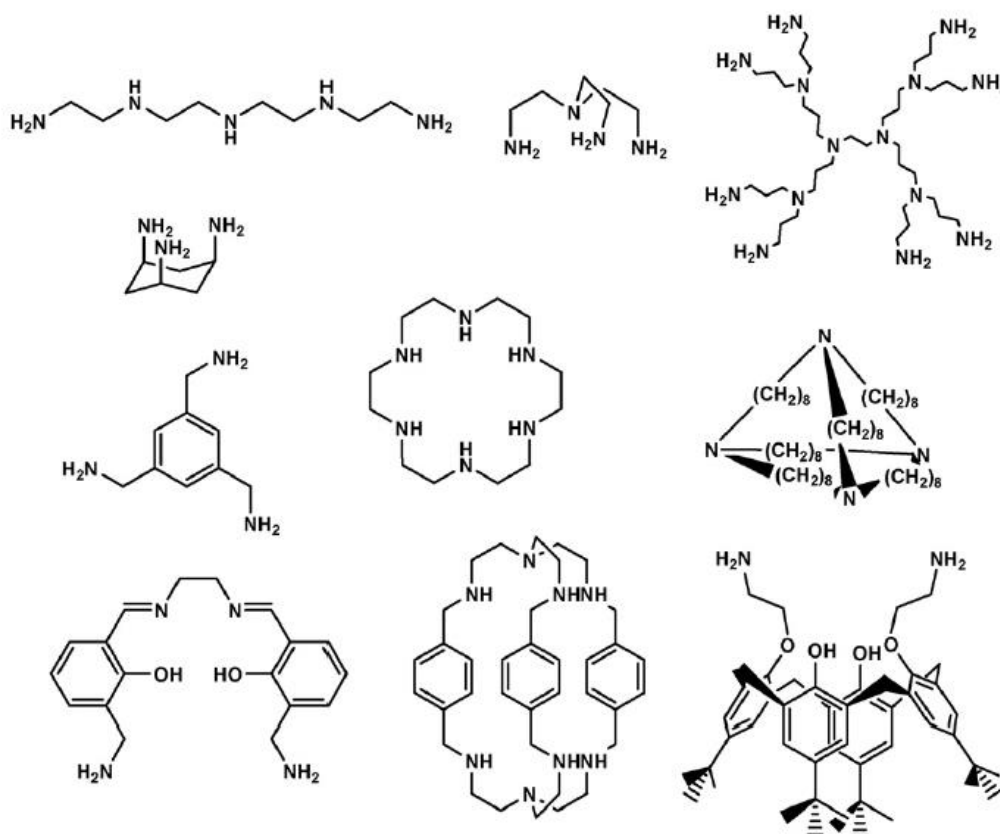
Hidroksilne skupine su u anionskim receptorima vezane su na atom silicija, jer su analozi silanolnih spojeva s ugljikom manje stabilni i skloni stvaranju unutarmolekulskih vodikovih veza.<sup>19-21</sup> Istraživana su anion-receptorska svojstva *gem*-silandiola (**17**) i 1,3-disiloksan-1,3-diola (**18**) te uspoređivana s receptorima **19** i **20** (slika 14). Svi su receptori pokazali znatan afinitet prema halogenidnim anionima, no receptori **19** i **20**, koji sadrže četiri hidroksilne skupine, očekivano su ih najjače vezali. Ovi spojevi mogli bi se pokazati primjenjivima u izradi ion-selektivnih elektroda ili kao transporteri kloridnih iona kroz membranu.<sup>19</sup>



Slika 14. Receptor **17** ostvaruje dvije vodikove veze s kloridnim anionom, koji je koordiniran i dvjema molekulama kloroforma. Protonirane molekule otapala (piridina) dio su kristalne strukture kompleksa receptora **18** s kloridnim ionom. Receptori **19** i **20** ostvaruju četiri vodikove veze s halogenidnim ionima bez „asistencije“ molekula otapala.

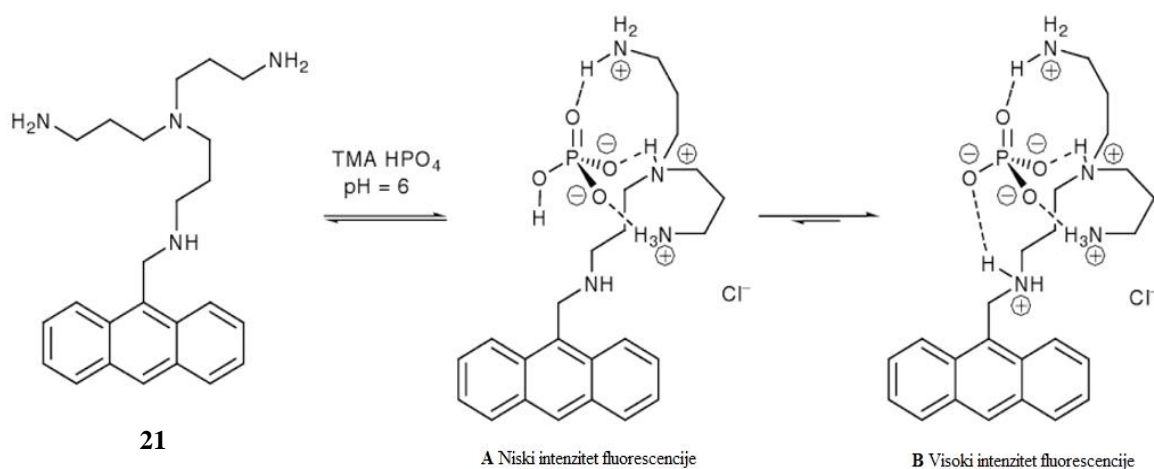
## 2.1.5. Receptori koji sadrže amino skupinu

Amino skupina čest je motiv u strukturi bioloških anionskih receptora. Uglavnom su to protonirani linearni poliamini s različitim razmaknicama (eng. *spacers*, dijelovi molekule koji ne sudjeluju direktno u interakciji s gostom, već omogućuju optimalnu geometriju veznog mjesta premošćivanjem donora vodikovih veza) s važnom ulogom u regulaciji rasta i diferencijacije stanica. Oni djeluju na način da tvore čvrste, ali reverzibilne interakcije s fosfatnim dijelovima DNA.<sup>22,23</sup> Također, poliaminsku okosnicu imaju i anionski receptori iz toksina nekih paukova, a koji djeluju kao inhibitori receptora za glutamat.<sup>24</sup> Sintetski poliaminski receptori dizajnirani su kako bi ostvarivali optimalan omjer vodikovih veza i elektrostatskih interakcija s ciljanim anionom ili više njih. Reprezentativni strukturni motivi poliaminskih receptora prikazani su na slici 15.<sup>24</sup>

Slika 15. Primjeri često korištenih poliaminskih receptora.<sup>24</sup>

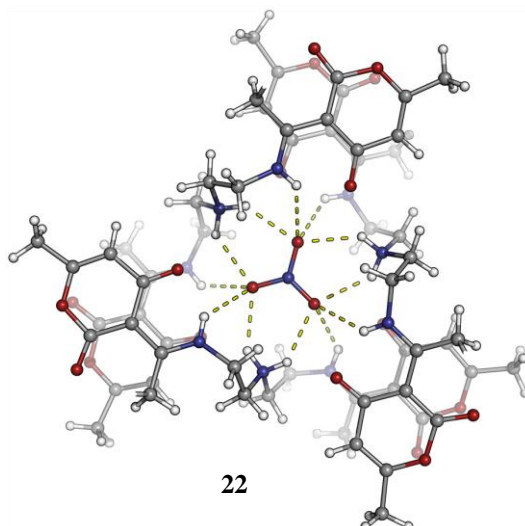
Czarnik i suradnici sintetizirali su antrilpoliamin **21** koji pri pH-vrijednosti 6 ima ukupni naboj 3+ jer su amino skupine protonirane (slika 16). Kad se pri tim uvjetima receptoru dodaju oksoanioni poput hidrogenfosfata dolazi do porasta intenziteta fluorescencije (najizraženiji

porast intenziteta se detektira kod kompleksa receptora s hidrogenfosfatnim anionom). S druge strane, nastajanjem kompleksa istog receptora s ATP-om i dimetilfosfatom dolazi do smanjenja intenziteta fluorescencije. Takve pojave ukazuju na razlike u strukturi kompleksa receptora s hidrogenfosfatnim i ostalim anionima. Supramolekulski kompleks receptor-hidrogenfosfat egzistira u formi B (slika 16), u kojoj su sve amino skupine receptora **21** uključene u vodikove veze s hidrogenfosfatnim anionom. Time je spriječeno intermolekularno gašenje fluorescencije. Forma A sadrži jednu slobodnu amino skupinu koja dozvoljava intermolekularno gašenje fluorescencije što se očituje u padu intenziteta fluorescencije kod tih kompleksa.<sup>25,26</sup>



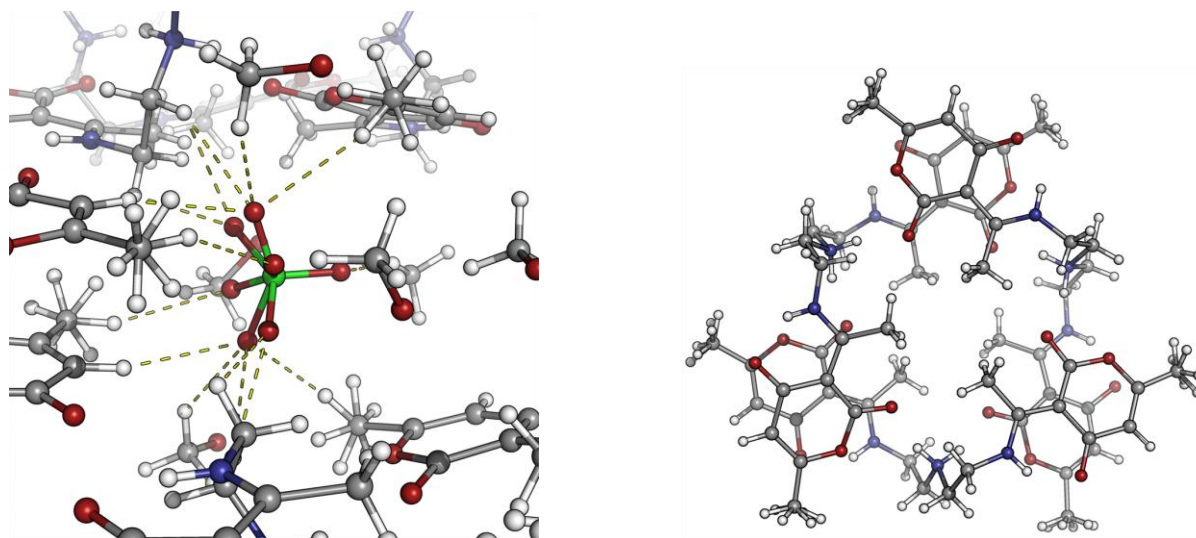
Slika 16. Protonacija receptora **21** hidrogenfosfatnim anionom.<sup>26</sup>

Jednostavni fleksibilni amini pokazali su se vrlo prilagodljivima u interakciji s anionima različite veličine i naboja (gustoća naboja). Sintetiziran je receptor **22**, aciklički amin, te su iz metanolnih otopina kristalizirani kompleksi tog receptora s anionima različite gustoće naboja. Oko aniona velike gustoće naboja, nitrata (trigonska planarna geometrija) i sulfata (tetraedarska geometrija), omotala su se tri jednostruko protonirane molekule receptora tvoreći dvanaest vodikovih veza, što je neobično veliki broj vodikovih veza za povezivanje sulfata tj. nitrata sa sintetskim anionskim receptorima (slika 17).



Slika 17. Molekulska struktura kompleksa receptora 22 s nitratom. Tri molekule receptora smotale su se oko aniona čineći jedinstveno vezno mjesto u kojem je broj vodikovih veza usporediv s proteinima koji ih selektivno vežu.

Kompetitivnom kristalizacijom ustanovljeno je i da je receptor izrazito selektivan prema nitratnim ionima, čak i kad su komponenti (kloridni, acetatni, oksalatni, karbonatni, boratni, fosfatni) prisutni u visokim koncentracijama u otopini. Receptor je prema sulfatnim ionima selektivan manje nego prema nitratnim, no i dalje dolazi do selektivnog vezanja sulfata pred halogenidima i fosfatima prisutnih u otopini.<sup>27</sup>



Slika 18. Topološki jedinstveno vezno mjesto receptora 22 (3D hidrofobni džep) u koje je smješten perkloratni anion.

Istraženo je i međudjelovanje receptora **22** s anionima manje gustoće naboja: hidrogensulfatom, perkloratom, perjodatom, koji su međusobno slične veličine i geometrije, te većim heksafluorofosfatom i heksafluoroantimonom(V). Ponovno je došlo do udruživanja triju protoniranih molekula **22** u supramolekulsku vrstu koja je poslužila kao receptor. Najbolji donori vodikovih veza su se povezali s najboljim akceptorima, u ovom slučaju to su bile molekule **22**, a slabiji donori vodikovih veza povezali su se s anionima. Prilikom udruživanja molekula receptora u svrhu vezanja iona male gustoće naboja, šupljina koja nastaje između tri povezana receptora premala je da primi anion pa se on smješta u, za njega mnogo povoljniji, hidrofobni džep u nastaloj kristalnoj strukturi (slika 18, lijevo). Prema anionima heksafluoroantimonatu(V), heksafluorofosfatu i perkloratu receptor pokazuje znatno veći afinitet nego prema kloridu, bromidu, acetatu, oksalatu, boratu, hidrogenkarbonatu, dihidrogenfosfatu i citratu. Pokazano je da kad molekula fleksibilnog receptora nije u stanju samostalno osigurati anionu optimalno okruženje, ona će se udružiti u supramolekulsku vrstu koja postaje novi receptor (slika 18, desno).<sup>28</sup>

## 2.2. Primjena sintetskih anionskih receptora

Iako su neka potencijalno korisna svojstva konkretnih anionskih receptora već spomenuta, nije naodmet istaknuti neke od primjena i važnost anionskih receptora te predvidjeti budućnost razvitka koordinacijske kemije aniona.

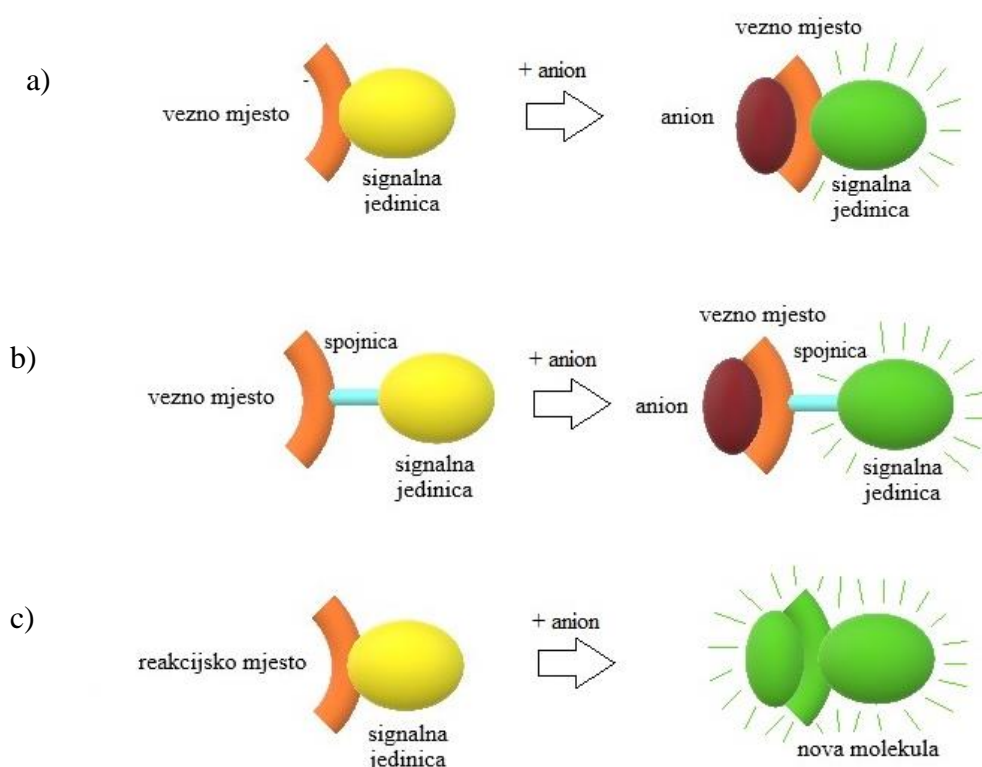
### 2.2.1. Optički anionski senzori

Senzori za anione baziraju se na interakciji aniona s receptorom koja inducira neki odziv, bilo optički (promjena boje ili fluorescencije), elektrokemijski, ili sol-gel prijelaz. Kompleksi koji prilikom vezanja pokazuju takve makroskopske promjene mogu biti izuzetno korisni u detekciji potencijalno toksičnih aniona (npr. cijanida), aniona koji uzrokuju onečišćenje okoliša (npr. nitrata) ili u medicinskoj dijagnostici.<sup>36,37</sup>

Najistraženije područje anionskih senzora su optički senzori zato što su takvi sustavi vrlo osjetljivi, što omogućava detekciju aniona koji su prisutni u vrlo niskim koncentracijama u otopini, te zato što imaju potencijal u praćenju aniona u biološkim sustavima direktnim detekcijskim metodama spektrofotometrije ili čak golim okom uslijed promjene apsorbancije ili fluorescencije zbog interakcije receptora s anionima. Senzori su uglavnom molekule koje se sastoje od veznog mjesta za anion koje je kovalentno vezano na signalnu jedinicu (npr. fluorofor) na način da je signalna jedinica vezana direktno na vezno mjesto koje postaje dio konjugiranog  $\pi$ -sustava kromofora (slika 19a) ili na način da je signalna jedinica na receptor povezana preko kratke kovalentne spojnice (eng. *linker*) (slika 19b). Osim nekovalentno, anion i receptor mogu stupiti u kemijsku reakciju koja rezultira optički aktivnom molekulom, a takvi se optički senzori nazivaju kemidozimetrima (slika 19c). Osim diskretnih molekula koje djeluju kao senzori, u tu su svrhu razvijene su i supramolekulske strukture koje također imaju svojstvo promjene apsorbancije ili fluorescencije uslijed interakcije s anionima.

Da bi neka molekula bila dobar senzor, važno je da je selektivna prema jednom anionu i da se optički odziv javlja samo u slučaju vezanja tog određenog aniona. Najviše sintetiziranih i okarakteriziranih optičkih senzora su selektivni prema fluoridnim, cijandinim i fosfatnim anionima. To je i razumljivo s obzirom na važnost tih iona u kozmetici i menadžmentu otpadnih voda.<sup>36</sup>

Trenutno vrlo aktivno područje istraživanja optičkih senzora orijentirano je na sustave koji selektivno „osjećaju“ anione u vodenim otopinama. Osim molekulskih, razvijaju se i sustavi koji koriste nanočestice i gelove (eng. *smart materials*).



Slika 19. Shematski prikaz vrsta diskretnih molekula koje djeluju kao optički senzori.

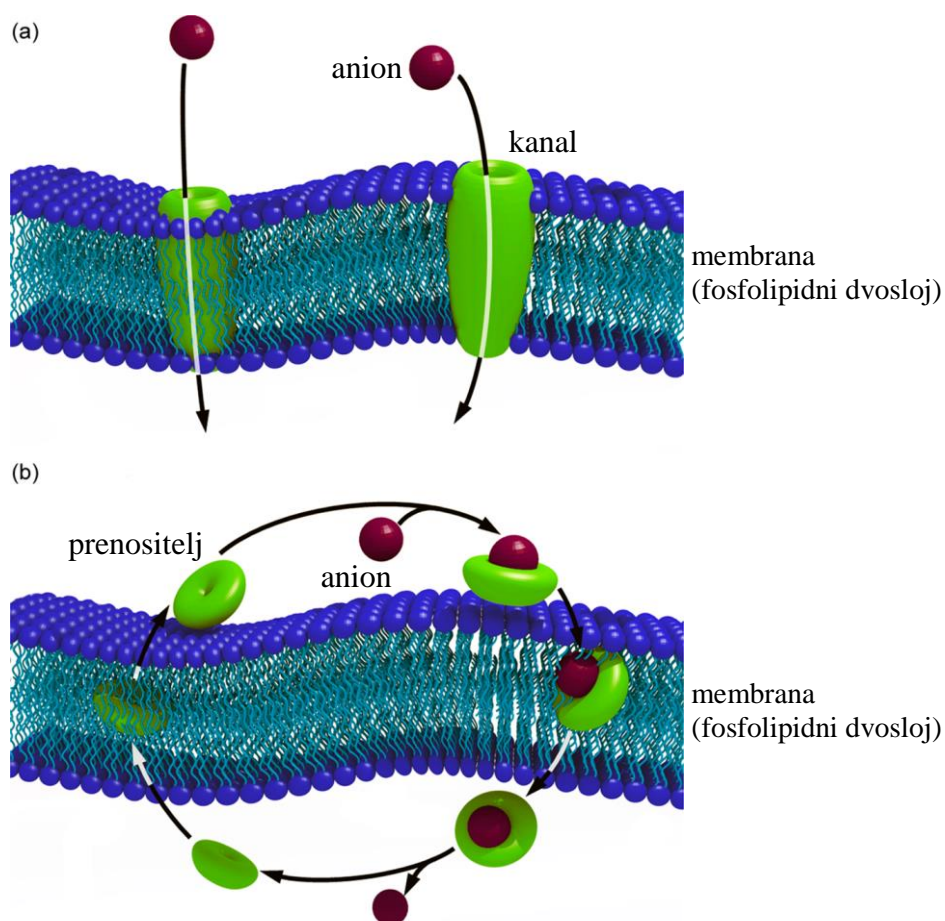
### 2.2.2. Transport aniona

Stanične membrane živih organizama okružene su fosfolipidnim membranama koje onemogućuju slobodnu difuziju polarnih molekula i iona. Stoga su za transport aniona kroz membranu potrebni specijalizirani transmembranski proteini koji kontroliraju koncentraciju aniona u pojedinim dijelovima stanice. No takvi proteini podložni su promjenama koje rezultiraju nemogućnošću transporta aniona što može biti uzrok teških bolesti poput cistične fibroze,<sup>38</sup> Pendredova sindroma,<sup>39</sup> Dentove bolesti<sup>40</sup> i drugih genetskih bolesti. U liječenju tih bolesti mogli bi pomoći i sintetski anionski transporteri koji bi zamijenili disfunkcionalne transportere u membranama. Općenito, transporteri se dijele na kanale i prenositelje, iako postoje primjeri anionskih transportera koji djeluju putem drugačijih mehanizama. Kanali su molekule ili molekulski kompleksi koji tvore šuplje strukture integrirane u membranu, pri čemu je unutrašnjost šupljine polarna i omogućava difuziju polarnih molekula kroz membranu. Prenositelji pak vežu anion na jednoj strani membrane, u obliku anion-receptor kompleksa putuju do druge strane membrane gdje otpuštaju anion. Kanali omogućuju brži prijenos aniona, no dizajn sintetskih prenositelja lakši je jer je uloga interakcije aniona s receptorom mnogo

važnija u mehanizmu djelovanja prenositelja. Prilikom dizajna sintetskih prenositelja važno je imati na umu da ukupni prijenos aniona mora biti elektroneutralan pa transport mora biti u sklopu antiporta (prijenos dvaju aniona u suprotnim smjerovima) ili simporta (prijenos aniona i kationa u istom smjeru).

Jedna od strategija sinteze kanala za anione uključuje dizajn kratkih peptida po uzoru na biološke peptide koji imaju ulogu kanala. Drugi pristup uključuje sintezu rigidnih štapićastih struktura i tubularnih struktura jedne molekule ili supramolekulskih kompleksa.

Prenositelji aniona su generalno manje molekule od kanala za anione. Kao i prilikom dizajna kanala, jedna opcija je oponašanje prirodnih prenositelja, dok je druga, mnogo zahtjevnija, opcija je optimizacija molekula koje su pokazale željena anion-receptorska svojstva. Potrebno je receptorsku molekulu učiniti fleksibilnom i lipofilnom bez promjene sposobnosti vezanja aniona kako bi mogla funkcionirati u lipidnom dvosloju.



Slika 20. Shematski prikaz transmembranskog prijenosa aniona putem (a) kanala i (b) prenositelja.<sup>36</sup>



Dizajn sintetskih anionskih transportera razvio se u veliko područje istraživanja unutar supramolekulske kemije. Dosad sintetizirani transporteri uključuju jednostavne derivate (tio)uree i amida skvarne kiseline, kao i metalne komplekse, donore halogenskih veza te velike transmembranske strukture. Također, potvrđena je važnost optimalne lipofilnosti i jačine vezanja aniona, koje ne smije biti ni preslabo ni prejako. Sljedeći korak za sintetske anionske transportere je primjena u biološkim sustavima, a rezultati preliminarnih istraživanja su obećavajući.<sup>36</sup>

### 2.2.3. Organokataliza

Kao i u prethodnim slučajevima, ovo područje primjene anionskih receptora nadahnuto je prirodnim analogima. Iako je enzimski kataliza u biološkim sustavima vrlo učinkovita i precizna, na industrijskoj skali (kolokvijalno, na veliko) enzimi nisu uspješno primijenjeni kao katalizatori. Tome je tako iz nekoliko razloga – većina enzima zahtijeva vodeno okruženje koje često nije povoljan medij za industrijske sinteze. Stoga se dizajn molekula koje oponašaju prirodne enzime razvio do te mjere da je postao zasebno područje istraživanja nazvano biomimetičkom kemijom.<sup>41,42</sup>

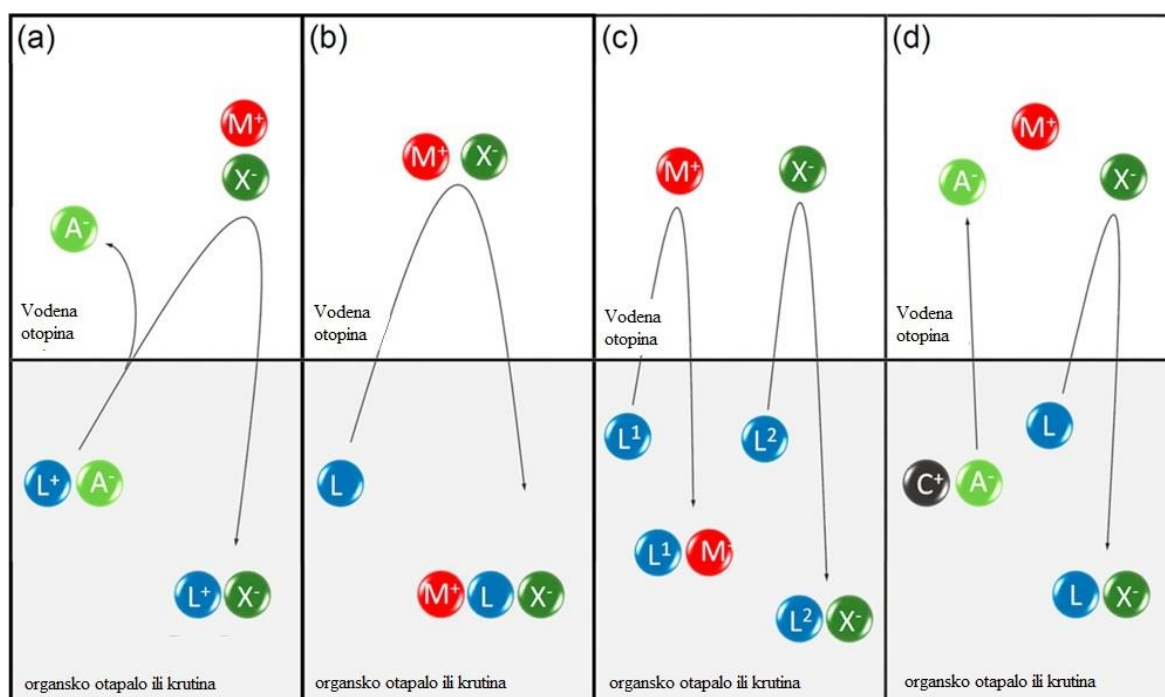
Kao i prirodni, sintetski organokatalizatori temelje se na molekulskom prepoznavanju i povezivanju nekovalentnim interakcijama kao što su vodikove veze, anion $\cdots\pi$ -interakcije, hidrofobni i ionski efekti. Anioni čine većinu supstrata i kofaktora bioloških enzima,<sup>43</sup> no doprinos anionskih receptora u sintezi organokatalizatora tek je nedavno prepoznat.<sup>44,45</sup>

Dosad su sintetizirani organokatalizatori koji se temelje na interakcijama s halogenidnim, cijanidnim, karboksilatnim, nitronatnim i drugim oksoanionima i to ostvarujući uglavnom vodikove veze, no dizajnirani su i prvi umjetni enzimi koji ostvaruju halogenske veze i anion $\cdots\pi$ -interakcije sa supstratom što otvara vrata za nova područja istraživanja.<sup>36</sup>

### 2.2.4. Ekstrakcija i separacija aniona

Ekstrakcija i separacija aniona važan je dio uklanjanja štetnih tvari iz okoliša, npr. uklanjanje nitrata i fosfata u svrhu prevencije rasta algi,<sup>46</sup> pročišćavanje vode od radioaktivnih aniona poput  $\text{TcO}_4^-$ ,<sup>47</sup> te uklanjanje toksičnih cijanidnih i arsenatnih aniona iz bioloških sustava. Ekstrakcija metalatnih aniona receptorima koristi se za pročišćavanje u metalurgiji.<sup>48</sup> Tehnike koje se koriste za ekstrakciju i separaciju aniona temelje se većinom na tekućinskim ekstrakcijskim metodama, no u modernije tehnike temelje se i na ekstrakciji u čvrstoj fazi te

selektivnoj kristalizaciji. Često se ekstrakcija aniona vrši u vodenim otopinama pa pri dizajnu receptora valja voditi računa o hidrofilitnosti i receptora i aniona koji se ekstrahira. Također, proces ekstrakcije iz jedne faze u drugu mora biti elektoneutralan što se može postići korištenjem receptora koji izmjenjuje protuanion s anionom koji se ekstrahira, receptora koji može vezati i anion i kation (metalni kation ili proton), kombinacije receptora za anione i receptora za katione ili kombinacije neutralnog receptora i lipidnog kationa čiji se protuanion može osloboditi u vodenu fazu (slika 21).



Slika 21. Različite metode očuvanja elektroneutralnosti prilikom ekstrakcije aniona ligandima iz vodene otopine u organsko otapalo ili krutinu. (a) Korištenje pozitivno nabijenog liganda  $L^+$ . (b) Korištenje liganda  $L$  koji može vezati i anione i katione (c) Korištenje smjese liganda za katione  $L^1$  i liganda za anione  $L^2$ . (d) Korištenje smjese lipofilnog kationa  $C^+$  i neutralnog liganda  $L$ .<sup>36</sup>

Tekućinska ekstrakcija najrasprostranjenija je metoda za separaciju aniona iz otopina. Najčešće se provodi ekstrakcija iz vodene u organsku fazu. Kao što je već spomenuto, koristi se za separaciju oksoaniona (pri čemu je veliki izazov sinteza receptora koji su selektivni prema sulfatnim anionima u konkurenciji s nitratnim), halogenidnih aniona (u svrhu prevencije korozije) i metalata. Kruto-tekućinska ekstrakcija provodi se prevođenjem aniona iz (vodene)

otopine u krutu fazu. To se može postići korištenjem krutih anionskih receptora koji mogu apsorbirati anione, anionskih receptora koji su integrirani u membrane ili selektivnom kristalizacijom, tj. dodatkom anionskih receptora u otopinu aniona i kristalizacijom anion-receptor kompleksa. Kruto-tekućinska ekstrakcija svoj razvoj duguje rastućem području istraživanja metalo-organskih mreža (MOF-ova) koje su vrlo primjenjive kao selektivni receptori za anione u čvrstoj fazi.<sup>36</sup> Osim MOF-ova, i „klasični“ anionski receptori nude raznolikost u primjeni, a još više prostor za istraživanje novih receptora i njihovih svojstava u vezanju s anionima i povezivanju u funkcionalne supramolekulske strukture.

## § 3. LITERATURNI IZVORI

1. K. Bowman-James, *Acc. Chem. Res.* **38** (2005) 671–678.
2. J. W. Steed, D. R. Turner, K. Wallace, *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*, J. WILEY & SONS, Chichester, 2007.
3. R. Custelcean, *Chem. Soc. Rev.* **39** (2010) 3675–3685.
4. P. A. Gale, *Chem. Soc. Rev.* **39** (2009) 3746–3771.
5. C. R. Bondy, S. J. Loeb, *Coord. Chem. Rev.* **240** (2003) 77–99.
6. K. Kavallieratos, S. R. de Gala, D. J. Austin, R. H. Crabtree, *J. Am. Chem. Soc.* **119** (1997) 2325–2326.
7. K.-S. Jeong, Y.L. Cho, *Tetrahedron Lett.* **38** (1997) 3279–3282.
8. M. N. Pina, B. Soberats, C. Rotger, P. Ballester, P. M. Deya, A. Costa, *New J. Chem.* **32** (2008) 1919–1923.
9. P. J. Smith, M. V. Reddington, C. S. Wilcox, *Tetrahedron Lett.* **33** (1992) 6085–6088.
10. E. Fan, S. A. van Arman, S. Kincaid, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **115** (1993) 369–370–.
11. D. E. Gomez, L. Fabbrizzi, M. Licchelli, E. Monzani, *Org. Biomol. Chem.* **3** (2005) 1495–1500.
12. A. J. Lowe, F. M. Pfeffer, *Org. Biomol. Chem.* **7** (2009) 4233–4240.
13. D. E. Gomez, L. Fabbrizzi, M. Licchelli, *J. Org. Chem.* **70** (2005) 5717–5720.
14. D. A. Jose, D.K. Kumar, B. Ganguly, A. Das, *Org. Lett.* **6** (2004) 3445–3448.
15. J. L. Sessler, H. Maeda, T. Mizuno, V. M. Lynch, H. Furuta, *Chem. Commun.* **8** (2002) 862–863.
16. F. G. Bordwell, G. E. Drucker, H. E. Fried, *J. Org. Chem.* **46** (1981) 632–635.
17. J. O. Yu, C. S. Browning, D. H. Farrar, *Chem. Commun.* **8** (2008) 1020–1022.
18. C. Caltagirone, A. Mulas, F. Isaia, V. Lippolis, P. A. Gale, M. E. Light, *Chem. Commun.* **41** (2009) 6279–6281.
19. S. Kondo, N. Okada, R. Tanaka, M. Yamamura, M. Unno, *Tetrahedron Lett.* **50** (2009) 2754–2757.
20. S. Kondo, T. Suzuki, Y. Yano, *Tetrahedron Lett.* **43** (2003) 7059–7061.
21. S. Kondo, T. Harada, R. Tanaka, M. Unno, *Org. Lett.* **8** (2006) 4621–4624.

22. L. van Dam, N. Korolev, L. Nodenskiold, *Nucl. Acids Res.* **30** (2002) 419–428.
23. G. Karagiannis, D. Papaioannou, *Eur. J. Org. Chem.* **10** (2000) 1841–1863.
24. K. Wichmann, B. Antonioli, T. Söhnle, M. Wenzel, K. Gloe, M. Schröder, *Coord. Chem. Rev.* **250** (2006) 2987–3003.
25. M. E. Huston, E. U. Akkaya, A. W. Czarnik, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 8735–8737.
26. J. L. Sessler, P. A. Gale, W. S. Cho, *Anion receptor chemistry*, Royal Society of Chemistry, 2006.
27. K. Užarević, I. Đilović, D. Matković-Čalogović, D. Šišak, M. Cindrić, *Angew. Chem. Int. Ed.* **47** (2008) 7022–7025.
28. K. Užarević, I. Đilović, N. Bregović, V. Tomišić, D. Matković-Čalogović, M. Cindrić, *Chem. Eur. J.* **17** (2011) 10889–10897.
29. L. Pedzisa, B. P. Hay, *J. Org. Chem.* **74** (2009) 2554–2560.
30. O. B. Berryman, A. C. Sather, B. P. Hay, J. S. Meisner, D. W. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **130** (2008) 10895–10897.
31. S. J. Dickson, E. V. B. Wallace, A. N. Swinburne, M. J. Paterson, G. O. Lloyd, A. Beeby, W. J. Belcher, J. W. Steed, *New J. Chem.* **32** (2008) 786–789.
32. A.R. Kennedy, R.E. Mulvey, R.B. Rowlings, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **37** (1998) 3180.
33. P. A. Gale, *Coord. Chem. Rev.* **213** (2001) 79–128.
34. R. Pal, D. Parker, L. C. Costello, *Org. Biomol. Chem.* **7** (2009) 1525–1528.
35. Y. Kim, F. P. Gabbai, *J. Am. Chem. Soc.* **131** (2009) 3363–3369.
36. N. Busschaert, C. Caltagirone, W. Van Rossom, P. A. Gale, *Chemical reviews* **115** (2015) 8038–8155.
37. P. A. Gale, C. Caltagirone, *Chemical Society Reviews* **44** (2015) 4212–4227.
38. M. J. Welsh, A. E. Smith, *Cell* **73** (1993) 1251–1254.
39. D. A. Scott, R. Wang, T. M. Kreman, V. C. Sheffield, L. P. Karniski, *Nat. Genet.* **21** (1999) 440–443.
40. S. E. Lloyd, S. H. Pearce, S. E. Fisher, K. Steinmeyer, B. Schwappach, S. Scheinman, B. Harding, A. Bolino, M. Devoto, P. Goodyer, S. P. A. Rigden, O. Wrong, T. J. Jentsch, I. Craig, R. V. A. Thakker, *Nature* **379** (1996) 445–449.
41. R. Breslow, *Chem. Soc. Rev.* **1** (1972) 553–580.
42. R. Breslow, *Science* **218** (1982) 532–537.

43. A. Bianchi, K. Bowman-James, E. Garcia-Espana, *Supramolecular Chemistry of Anions*, Wiley-VCH, New York, 1997.
44. Z. Zhang, P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **38** (2009) 1187–1198.
45. S. Beckendorf, S. Asmus, O. G. Mancheño, *ChemCatChem* **4** (2012) 926–936.
46. D. W. Schindler, *Science* **184** (1974) 897–899.
47. R. E. Wildung, K. M. McFadden, T. R. Garland, *J. Environ. Qual.* **8** (1979) 156–161.
48. A. M. Wilson, P. J. Bailey, P. A. Tasker, J. R. Turkington, R. A. Grant, J. B. Love, *Chem. Soc. Rev.* **43** (2014) 123–134.