

Molekulske i kristalne strukture derivata hidroksamske kiseline

Veličković, Doris

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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:217:187867>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-26**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijски odsjek

Doris Veličković

**MOLEKULSKA I KRISTALNA
STRUKTURA DERIVATA HIDROKSAMSKE
KISELINE**

Diplomski rad

predložen Kemijском odsjeku
Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
radi stjecanja akademskog zvanja
diplomirani inženjer kemije

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za opću i anorgansku kemiju Kemijskog odsjeka
Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod mentorstvom
doc. dr. sc. Ivice Đilovića.

Zahvale

Najiskrenije zahvaljujem doc. dr. sc. Ivici Điloviću na savjetima i strpljenju iskazanom tijekom izrade i pisanja ovog rada.

Sadržaj

SAŽETAK.....	IX
ABSTRACT	XI
§ 1. UVOD.....	1
§ 2. LITERATURNI PREGLED	2
2.1. Osnove kristalografije.....	2
2.2. Rendgenske zrake	4
2.3. Difrakcija rendgenskih zraka na kristalu.....	7
2.4. Određivanje molekulskih i kristalnih struktura	9
2.5. Hidroksamska kiselina i njeni derivati	14
§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO	18
3.1. Sinteza N,N',N'' -tribenziloksidikarbonimidnog diamida	18
3.2. Određivanje molekulske i kristalne strukture N,N',N'' -tribenziloksidikarbonimidnog diamida.....	19
§ 4. REZULTATI I RASPRAVA	20
§ 5. ZAKLJUČAK	25
§ 6. LITERATURNI IZVORI.....	26
§ 7. ŽIVOTOPIS	XXVII



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Kemijski odsjek

Diplomski rad

SAŽETAK

MOLEKULSKA I KRISTALNA STRUKTURE DERIVATA HIDROKSAMSKE KISELINE

Doris Veličković

Hidroksamske kiseline su slabe organske kiseline koje se rabe u farmaceutskoj industriji, prehrambenoj industriji i metalurgiji. Poznati su kelatori iona metala te se koriste u njihovoj ekstrakciji iz okoline, a u novije vrijeme rabe se u liječenju brojnih bolesti.

Cilj ovoga rada bio je sintetizirati novi derivat hidroksamske kiseline i odrediti njegovu molekulsku i kristalnu strukturu. Rendgenskom strukturnom analizom na jediničnom kristalu utvrđeno je da derivat hidroksamske kiseline, *N,N',N''*-tribenziloksidikarbonimidni diamid kristalizira u triklinskom sustavu te da su u asimetričnoj jedinici pronađene dvije simetrijski neovisne molekule slične konformacije. Duljine veza i valentni kutevi u skladu su s već opaženima za slične spojeve. Karakteristično za priređeni spoj jest da njegove molekule posjeduju unutarmolekulsku vodikovu vezu koja „zaključava“ konformaciju središnjeg dijela molekule, tj. čini ga planarnim. U kristalnoj strukturi, molekule su povezane u centrosimetrične dimere koji su vodikovim i slabijim interakcijama povezani u lance.

(26+XIII stranica, 14 slika, 4 tablica, 15 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

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

Ključne riječi: derivat, hidroksamska kiselina, rendgenska strukturna analiza, struktura

Mentor: doc. dr. sc. Ivica Đilović

Ocjenitelji:

1. doc. dr. sc. Ivica Đilović
 2. izv. prof. dr. sc. Sanda Rončević
 3. izv. prof. dr. sc. Vesna Petrović Peroković
- Zamjena: prof. dr. sc. Dubravka Matković-Čalogović

Datum diplomskog ispita: 30. rujna 2019.



University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Chemistry

Diploma Thesis

ABSTRACT

MOLECULAR AND CRYSTAL STRUCTURE OF HYDROXAMIC ACID DERIVATIVE

Doris Veličković

Hydroxamic acids are weak organic acids that are used in the pharmaceutical or food industries and metallurgy. They are known as good metal ion chelators which is particularly useful in extraction from the environment or in the treatment of many diseases.

The aim of this study was to synthesize a new hydroxamic acid derivative and to determine its molecular and crystal structure. X-ray structural analysis on a single crystal revealed that the hydroxamic acid derivative, namely, *N, N',N''*-tribenzyloxydicarbonimide diamide crystallizes in the triclinic system with two symmetrically independent molecules (of similar conformation) in the asymmetric unit. The bond lengths and valence angles are comparable to those found in the literature. Characteristic of the prepared compound is that its molecules have an intramolecular hydrogen bond that "locks" the conformation of the central part of the molecule, i.e., makes it planar. In the crystal structure, the molecules are linked into centrosymmetric dimers that are linked into chains by hydrogen and weak interactions.

(26+XIII pages, 14 figures, 4 tables, 15 references, original in Croatian)

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

Keywords: derivative, hydroxamic acid, structure, X-ray structural analysis

Mentor: Dr. Ivica Đilović, Assistant Professor

Reviewers:

1. Dr. Ivica Đilović, Assistant Professor
 2. Dr. Sanda Rončević, Associate Professor
 3. Dr. Vesna Petrović Peroković, Associate Professor
- Substitute: Prof. Dubravka Matković-Čalogović

Date of exam: September 30th, 2019

§ 1. UVOD

Hidroksamske kiseline su slabe organske kiseline koje se rabe u farmaceutskoj industriji, prehrambenoj industriji i metalurgiji. Poznati su kelatori iona metala te se koriste u njihovoj ekstrakciji iz okoline. Desferrioksamin B, tris-hidroksaminska kiselina te hidroksiurea i njezini derivati su najvažniji spojevi koji sadrže hidroksamatnu skupinu, a rabe se u liječenju mnogih bolesti (talsemija, melanom, kronična mijelocitna leukemija, karcinom jajnika, a odnedavno i u liječenju HIV-a).

Cilj ovoga rada bio je sintetizirati nove derivat hidroksamsle kiseline i odrediti njegovu molekulsku i kristalnu strukturu. Vrijedna saznanja o strukturnim karakteristikama derivata pomoći će u dizajniranju i sintezi novih spojeva s potencijalnom primjenom.

§ 2. LITERATURNI PREGLED

2.1. Osnove kristalografije

Kristalografija je znanost koja proučava strukturu, oblike i svojstva kristala te načine njihova stvaranja. Kristali su uglavnom pravilna geometrijska tijela omeđena dijelovima zamišljenih ravnina, a koja daju diskretnu difrakcijsku sliku. Sve plohe pojedinog kristala se sijeku u bridovima, a kutovi među istovrsnim plohama su stalni i nepromjenjivi bez obzira na veličinu i oblik kristala. Pravilna unutrašnja građa diktira vanjsku simetriju kristala, koja se očituje u glatkim pravilnim plohama. Osnovni strukturni motiv, atom, molekula ili ion, koji se ponavlja i čijom se translacijom kroz prostor može izgraditi čitavi kristal naziva se jedinična ili elementarna ćelija.¹

Jedinična ćelija definira se sa šest parametara: tri osi (a, b, c) i tri kuta (α, β, γ) koje osi međusobno zatvaraju. Duljine osi i kutevi određuju kristalni sustav u koji kristal spada. Postoji sedam kristalnih sustava, a odnosi osi i kutova prikazani su u tablici 1. Zamišljene točke unutar jedinične ćelije mogu biti razmještene na četrnaest različitih načina, tzv. četrnaest Bravaisovih rešetaka.

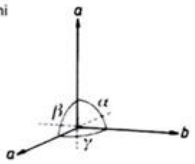
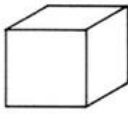

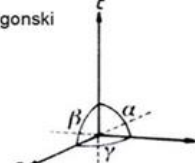


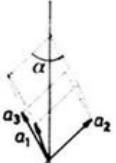
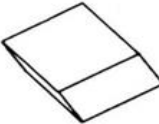

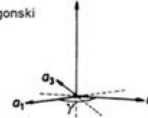
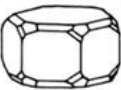

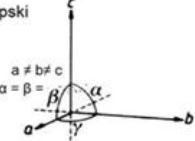


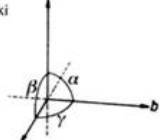


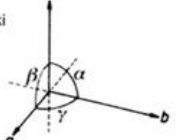


Razlikujemo tri jednostavna elementa simetrije:

- ravnina simetrije, koje posjeduje kristal ako se može zamišljenom ravninom podijeliti na polovice koje se odnose kao predmet i njegova zrcalna slika,
- rotacijska os koju posjeduje kristal ako se rotacijom oko zamišljenog pravca za $2\pi/n$ ($n = 2, 3, 4, 6$) pojave istovrsni objekti (molekula, ion ili atom), bridovi i kutovi kao na kristalu u prvobitnom položaju,
- centar simetrije, koji posjeduje kristal kada svakom objektu kristala odgovara paralelni objekt na suprotnoj strani kristala;

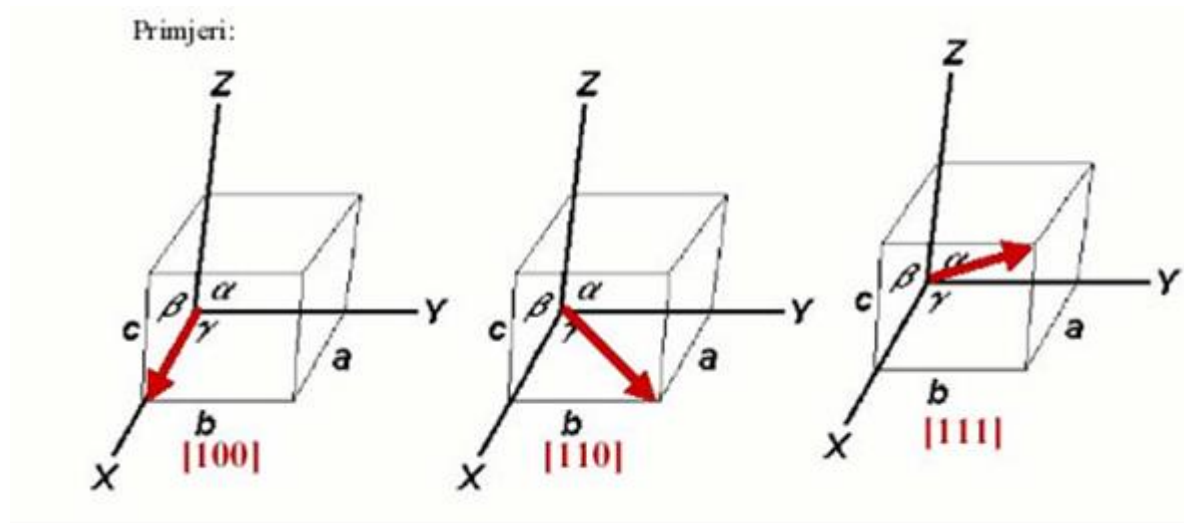
te elemente simetrije koji uključuju translaciju, primjerice:

- klizna ravnina simetrije, kada se struktura zrcali preko ravnine i translacija paralelno s ravninom
- helikoidalna os, struktura se rotira za kut koji odgovara stupnju rotacijske osi i translacija paralelno s rotacijskom osi.

Tablica 1. Sedam kristalnih sustava.

<p>Kubični</p>  <p>$a = b = c$ $\alpha = \beta = \gamma$</p> 	 <p>Halit (NaCl)</p>
<p>Tetragonski</p>  <p>$a = b \neq c$ $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$</p> 	 <p>Apofit (KCa₂[F(Si₃O₁₀)] · H₂O)</p>
<p>Trigonski</p>  <p>$a_1 = a_2 = a_3$ $\alpha_1 = \alpha_2 = \alpha_3 \neq 90^\circ$</p> 	 <p>Kalcit (CaCO₃)</p>
<p>Heksagonski</p>  <p>$a_1 = a_2 = a_3 \neq c$ $\alpha = \beta = 90^\circ; \gamma = 120^\circ$</p> 	 <p>Gips (CaSO₄ · 2 H₂O)</p>
<p>Rompski</p>  <p>$a \neq b \neq c$ $\alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ$</p> 	 <p>Aragonit (CaCO₃)</p>
<p>Monoklinski</p>  <p>$a \neq b \neq c$ $\alpha = \gamma = 90^\circ; \beta \neq 90^\circ$</p> 	 <p>Gips (CaSO₄ · 2 H₂O)</p>
<p>Triklinski</p>  <p>$a \neq b \neq c$ $\alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$</p> 	 <p>Albit (Na[AlSi₃O₈])</p>

Svaki kristal se može razvrstati u jednu od 32 točkine grupe, dobivene kombinacijom kristalografskih elemenata simetrije. Kombiniranjem 32 točkine grupe, 14 Bravaisovih rešetaka i translacijskih elemenata simetrije dobiveno je 230 prostornih grupa kojima se u potpunosti opisuje kristalna struktura.



Slika 1. Primjeri smjerova opisanih Millerovim indeksima.

Međusoban odnos ploha opisuje se Millerovim indeksima h , k i l . Za odabranu jediničnu ćeliju moguće je definirati ravninu paralelnu s plohom kristala koja na bridovima jedinične ćelije čini odsječke a/h , b/k i c/l (h , k i l su cijeli brojevi). Primjeri smjerova opisanih Millerovim indeksima su prikazani na slici 1.

2.2. Rendgenske zrake

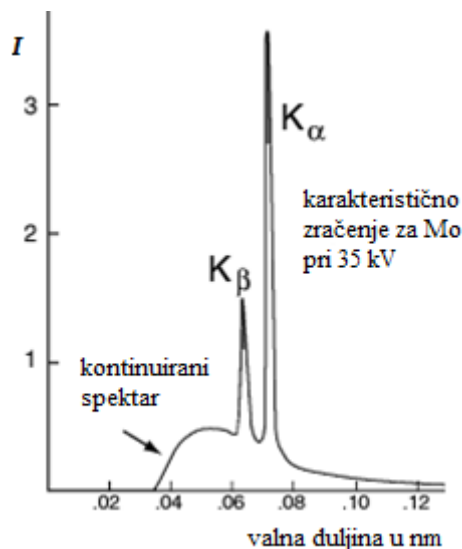
W. C. Röntgen je 1895. u Crookesovoj modificiranoj cijevi otkrio nevidljive zrake koje izazivaju fluorescenciju (slika 2). Te zrake prolaze kroz materiju, te se ne otklanjaju magnetskom polju. Röntgen je te zrake nazvao X-zrakama zbog njihove nepoznate prirode, a danas ih znamo i kao rendgenske zrake. Valne duljine tog zračenja nalazi u rasponu su od 10 do 0,010 nanometare što odgovara frekvencijama od 30 do 30 000 PHz. Da bi se neko elektromagnetsko zračenje proglasilo rendgenskim potrebno je znati mehanizam njihovog nastanka. Zračenje emitirano prijelazima unutarnjih elektrona po definiciji je rendgensko.



Slika 2. Fotografija rendgenske cijevi iz 1909.

U rendgenskoj cijevi se nalazi vakuum. S jedne strane je anoda, a s druge katoda kao žarna nit, koja se pri protoku struje užari. U rendgensku cijev se na elektrode dovodi visoki napon i zbog toga dolazi do ubznanja elektrona. Elektroni velikom brzinom udaraju u anodu te stvaraju X-zrake koje se šire kroz prostor. Anoda mora biti napravljena od materijala čije karakteristično zračenje želimo dobiti, poput molibdena ili bakra, a ujedno se može vrtjeti kako bi imala što bolje hlađenje. Slobodni elektroni se stvaraju na katodnoj spirali rendgenske cijevi. Katodna spirala se zagrijava pomoću (katodnog) transformatora i pri usijavanju čak i do 2500 °C oslobađa elektrone. Visoki napon ubrzava elektrone i daje im potrebnu kinetičku energiju. Brzina elektrona je u funkciji napona rendgenske cijevi. Visoki napon od 50-100kV prebacuje katodne elektrone prema anodi brzinom i do 165 000 km s⁻¹. Elektroni pod visokim naponom lete velikom brzinom prema anodi i pri sudaru s atomima molibdena anode se velika kinetička energija elektrona transformira. Najveći dio se pretvara u toplinu (99 %), a samo mali dio (1 %) odlazi u ionizirajuće zračenje, koje se odbija pod pravim kutem i izlazi kroz mali otvor na rendgenskoj cijevi. Otvor je izrađen od berilija jer je on u potpunosti transparentan za rendgensko zračenje.

Karakteristično rendgensko zračenje se sastoji iz više serija, koje se označavaju slovima K, L, M, N itd. Ako je izbačen elektron iz K orbitale njegovo mjesto mogu popuniti elektroni sa bilo koje vanjske orbitale, što znači da može nastati serija karakterističnog zračenja orbitale K. Ovu seriju prate i druge serije, jer se popunjavanjem elektrona orbitale K elektronom npr. orbitale L javlja upražnjeno mjesto, sada na orbitali L, koje popunjava elektron s orbitale M i tako redom.



Slika 3. Spektar zračenja

Rendgenske zrake odlikuju sljedeća svojstva:

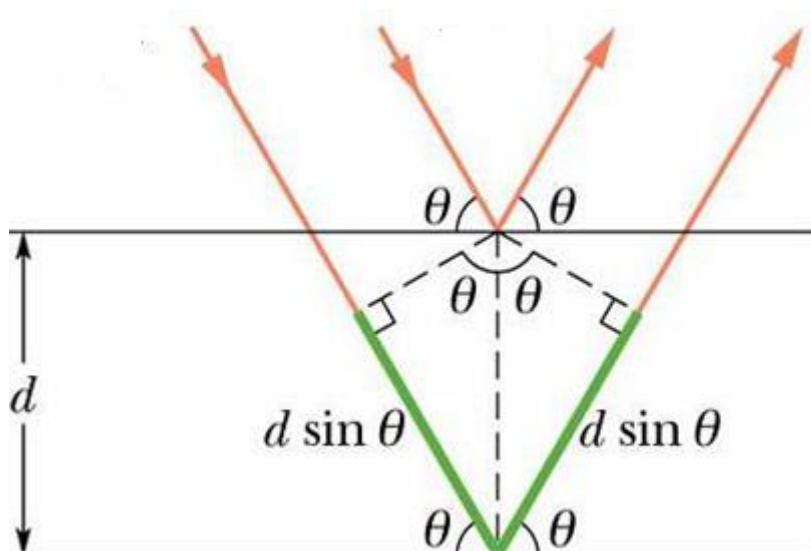
- imaju sposobnost prodiranja u materiju,
- izazivaju izvjesne materije da pod njihovim djelovanjem emitiraju svjetlost (efekt luminiscencije)
- izazivaju promjenu fotografske emulzije, koja se poslije razvijanja manifestira zatamnjenjem (fotokemijski efekt)
- ionizacija plinova (efekt ionizacije)
- izazivaju promjenu u živim organizmima (biološki efekt)
- prostiru se pravocrtno u svim smjerovima
- njihov intenzitet opada obrnuto proporcionalno s kvadratom udaljenosti.

S obzirom na veličine atoma i međuatomske udaljenosti reda veličine rendgenskih zraka, to se zračenje počelo primijenjivati u svrhe kristalografskih istraživanja. Do otkrića X-zračenja, kristalografske metode su se svodile na proučavanje morfologije kristala i na temelju toga su se izvodili zaključci o pravilnoj unutrašnjoj građi.

2.3. Difrakcija rendgenskih zraka na kristalu

Njemački fizičar Max von Laue je 1912. otkrio difrakciju rendgenskih zraka na kristalima, odnosno difrakciju rendgenskih zraka na trodimenzionalnoj rešetki – kristalu, po analogiji rešetke i difrakcije vidljivog svjetla.

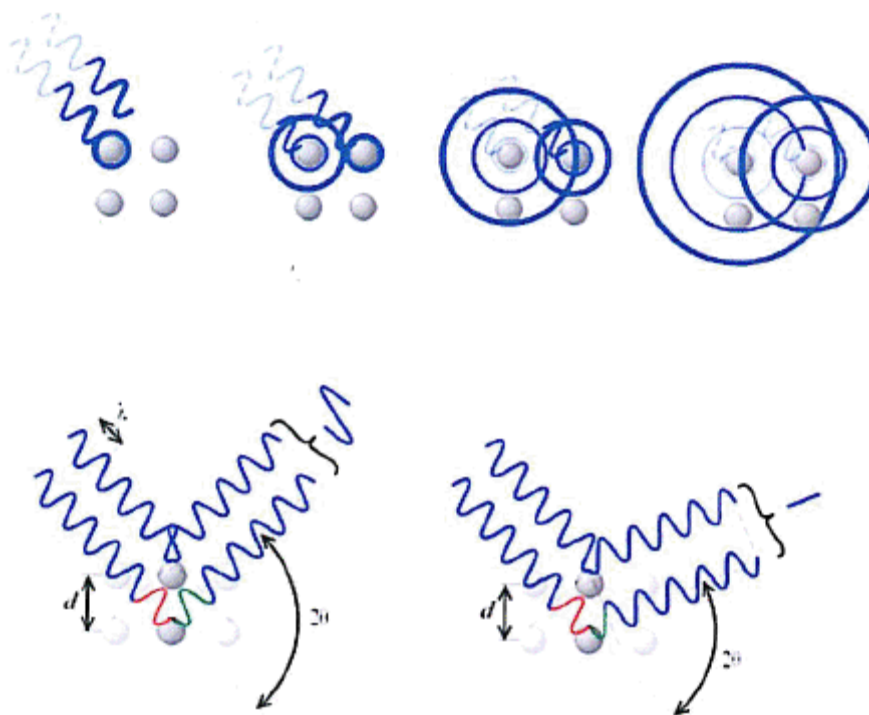
Difrakcija rendgenskih zraka na kristalu je kristalografska tehnika u kojoj se pomoću raspršenja i interferencije rendgenskih zraka na atomima u kristalu detektira elektronska gustoća i analiziraju se dobiveni podaci o uzorku, kako bi se otkrila točna priroda kristalne rešetke. Raspršenje i interferencija daju difrakciju. To dovodi do razumijevanja materijala i molekularne strukture analizirane supstance. Udaljenosti unutar kristalne rešetke mogu se odrediti pomoću Braggova zakona. W. H. Bragg i W. L. Bragg su 1912. prezentirali metodu kojom su odredili strukturu kristala natrijevog klorida (NaCl) i način na koji zrake stupaju u interakciju sa materijalom (slika 5).



Slika 4. Grafički prikaz Braggova zakona

Kada rendgenske zrake pogode atom, elektronski se oblak pomiče kao svaki elektromagnetski val. Pomicanje tih naboja ponovo emitira valove iste frekvencije. Taj fenomen je poznat kao Rayleighovo zračenje. Ta reemitirajuća valna polja interferiraju jedno s drugim konstruktivno ili destruktivno. Valovi koji se preklapaju mogu se zbrajati i tako davati val većeg intenziteta ili se oduzimati do određene granice i davati slabiji pik. Posljedica toga je nastajanje difrakcijskih maksimuma, difrakcijske slike, na detektoru ili filmu. Uzorak

rezultirajućih valova je baza za difrakcijsku analizu. Valne duljine neutronske i rendgenske zračenja se mogu usporediti s međuatomskim udaljenostima.



Slika 5. Prikazi interakcije zračenja sa materijom i interferencije

Ta je tehnika široko primjenjiva za određivanje struktura različitih anorganskih i organskih molekula, molekula raznih proteina i DNA. Difrakcija rendgenskih zraka se zbiva na monokristalu ili na polikristalu, to jest prahu, ovisno o svojstvima proučavanog materijala. Interferencija je konstruktivna kada je fazni pomak jednak 2π , a taj se uvjet može izraziti Braggovim zakonom:

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

Kod difrakcije na kristalu proporcionalnost između $\sin\theta$ i d nije direktna, nego obrnuta, pa se zbog toga koristi recipročna rešetka. Svakoj realnoj rešetki se pripisuje njezina vlastita recipročna rešetka koja se definira pomoću normale na sve ravnine (hkl) u realnoj rešetki. Svaka normala ima ishodište gdje i realne rešetke, a završetak na udaljenosti $1/d_{hkl}$ od ishodišta.

$$\frac{1}{d(hkl)} = 2 \frac{\sin\theta}{\lambda}$$

2.4. Određivanje molekulskih i kristalnih struktura

Postupak rješavanja strukture kristala odvija se u sljedećim koracima:

- rast kristala
- odabir kristala za snimanje
- mjerenje intenziteta difrakcijskih maksimuma dobivenih difrakcijom rendgenskih zraka
- određivanje faze za neke reflekse (rješavanje strukture Pattersonovom metodom ili direktnim metodama)
- računanje elektronske gustoće pomoću Fourierovog reda na osnovi mjerenih intenziteta i procijenjenih faza
- odabiranje maksimuma za stvaranje mape elektronskih gustoća koje će biti interpretirani kao atomi u strukturi (određivanje položaja atoma u strukturi)
- utočnjavanje strukture
- izračunavanje geometrijskih parametara strukture i standardnih pogrešaka
- interpretacija dobivenih rezultata

Najvažniju ulogu u određivanju strukture imaju strukturni faktori. Strukturni faktor je rezultat j valova raspršenih u smjeru refleksa hkl na j atoma elementarne ćelije ($j = 1, 2, \dots, n$). Gustoća elektronskog oblaka određuje jačinu difrakcije, jer se ona i događa na elektronskom oblaku. Najjača difrakcija je, stoga, na mjestima gdje se nalaze atomi, a najmanja (jednaka nuli) u međuatomskom prostoru. Elektronska gustoća ρ na mjestu nalaženja atoma, u točki (xyz) definirana je kao broj elektrona po jediničnom volumenu, $\rho(xyz)dV$. Val raspršen na tom mjestu u smjeru $[hkl]$ je:

$$\rho(xyz) = \frac{1}{V} \sum_h \sum_k \sum_l F(hkl) e^{-2\pi i(hx+ky+lz)+i\phi(hkl)}$$

Rezultantni val raspršen na svim elementima jedinične ćelije, koji je ujedno strukturni faktor, je integral po volumenu:

$$F(hkl) = V \iiint_V \rho(xyz) e^{-2\pi i(hx+ky+lz)} dx dy dz$$

Pri odabiru kristala treba pokušati pronaći što pravilniji kristal (iako izgledom loš kristal može biti jednako dobar za snimanje i obrnuto), jer sraslaci ili oštećeni ili onečišćeni kristali neće dati dobre podatke za obradu. Mora biti veličinom u točno određenom rasponu koji odgovara promjeru snopa rendgenskih zraka.

Kod interpretacije difrakcijskih maksimuma koriste se opaženi strukturni faktor F_o i računati strukturni faktor F_c . Opaženi strukturni faktor F_o , odnosno kvadrat modula opaženog strukturnog faktora, proporcionaln je izmjernom intenzitetu:

$$I(hkl) = k|F_o(hkl)|^2$$

gdje je k konstanta proporcionalnosti. Izračunati strukturni faktor F_c definiran je izrazom:

$$F_c(hkl) = \sum_{j=1}^n f_j(hkl)e^{[2\pi i(hx_j+ky_j+lz_j)]}$$

Omjer amplitude vala raspršenog na atomu u mirovanju i amplitude vala raspršenog na elektronu u centru tog atoma naziva se atomski faktor raspršenja $f_j(hkl)$:

$$f_j(hkl) = \int_r \rho(r)(hkl)e^{[2\pi i r \cdot S]}$$

a faza vala je definirana faznim kutom $\varphi_j(hkl)$ za val raspršen na atomu j s koordinatama x_j , y_j i z_j :

$$\varphi_j(hkl) = 2\pi(hx_j + ky_j + lz_j)$$

Gibanje atoma utječe na intenzitet raspršenog zračenja. Stoga je za što točnije rješavanje strukture poželjno da snimanje bude pri što nižoj temperaturi. Povećanjem termičkih vibracija povećava se udarni presjeka atoma i raspršeno zračenje je slabijeg intenziteta. S obzirom da pri rješavanju nepoznate strukture vibracije nisu poznate cijelom se strukturi pripisuje isti izotopni atomski faktor pomaka (prije se još i nazivao temperaturni faktor), koji uključuje pretpostavku da svi atomi vibriraju jednako u svim smjerovima. Opis izotopnog temperaturnog faktora atoma j u smjeru $[hkl]$ daje izraz:

$$T_j(hkl) = e^{\left[\frac{-8\pi^2 U_j \sin^2 \theta}{\lambda^2}\right]}$$

gdje je U_j^2 srednje odstupanje atoma duž normale na reflektirajuću ravninu. U slučaju velike vrijednosti faktora atomskog pomaka atom ima veću mobilnost, a kao posljedicu toga smanjenu rezoluciju strukture. Atomi u kristalima vibriraju anizotropno, različito u svakom smjeru, pa se takvo gibanje aproksimira elipsoidom koji opisuje pomake atoma od srednjeg položaja. Anizotropno gibanje atoma ovisi o šest parametara i daje ukupni anizotropni temperaturni faktor za svaki nevodikov atom.

Određivanje strukture molekule u kristaliziranom uzorku zahtijeva poznavanje amplitude i faze valova, koji se difraktirani s uzorka. Današnja tehnologija omogućava emitiranje rendgenskih zraka koje su monokromatske, ali ne i koherentne. Difraktirane zrake

daju informaciju o intenzitetu, ali ne i o fazi te je rješavanje faznog problema nezaobilazno. Postoji više metoda kojima se mogu izračunati faze, a odabir metode ovisi o karakteristikama zadanog problema.

Fourierova sinteza i analiza su matematički postupci kojima se računa struktura. Fourierovom analizom se određuju koeficijenti za razvoj zadane funkcije u Fourierov red. Fourierovom sintezom se dobivaju vrijednosti funkcija i njezinih maksimuma, odnosno izračunaju se mape elektronske gustoće. Funkcija pomoću koje se provodi sinteza naziva se Fourierov transformat. Pretpostavlja se da svaka periodička funkcija može prikazati u obliku beskonačne sume i razviti u Fourierov red, a svaka neperiodička funkcija se može prikazati u obliku limesa konačne sume, Fourierovog integrala pomoću transformata. Fourierovim redom se opisuje elektronska gustoća, broj elektrona po jediničnom volumenu:

$$\rho(xyz) = \frac{1}{V} \sum_h \sum_k \sum_l F_o(hkl) e^{[-2\pi i(hx+ky+lz)+i\phi(hkl)]}$$

gdje se kao koeficijenti Fourierovog reda koriste opaženi strukturni faktori, $F_o(hkl)$ za refleks (hkl) . Fourierov transformat, funkcija pomoću koje se provodi Fourierova sinteza, povezuje intenzitete refleksa u realnom prostoru sa strukturnim faktorima definiranim u recipročnom prostoru.

Jedan način za rješavanje faznog problema uveo je A. L. Patterson 1934. godine. Za primjenu metode nije potrebno poznavanje faza, nego se eksperimentalno određuje intenzitet raspršenog zračenja. Prvo se određuju položaji teških atoma, koji služe kao fazni model za određivanje položaja svih atoma. U koordinatnom sustavu uvw Pattersonova funkcija za koeficijente u Fourierovom redu koristi kvadrate opaženih strukturnih faktora:

$$P(uvw) = \frac{1}{V} \sum_h \sum_k \sum_l |F_o(hkl)|^2 e^{[-2\pi i(hu+kv+lw)]}$$

Za svaki par atoma realne ćelije postoji par vektora suprotne orijentacije. Amplitude Pattersonove funkcije sa relativnim koordinatama uvw označavaju postojanje dva atoma u kristalu, s koordinatama x_1, y_1 i z_1 te x_2, y_2 i z_2 za koje vrijedi:

$$u = x_1 - x_2$$

$$v = y_1 - y_2$$

$$w = z_1 - z_2$$

Zapravo se, poznavajući radij-vektore pojedinog maksimuma, dobivaju udaljenosti između pojedinih atoma u realnoj strukturi. Pattersonova i realna jedinična ćelija su istih dimenzija, ali

je Pattersonova ćelija centrosimetrična i ne posjeduje translacijske elemente simetrije. Ona u ishodištu generira maksimum, a vektori koji ga povezuju s ostalim maksimumima u mapi su translirani vektori međuatomske udaljenosti. Metoda je točnija što su atomi zadane strukture sličnije mase. Kada je jedan atom puno teži od ostatka molekule, nesigurnost određivanja koordinata se povećava. Potrebno je napraviti korekciju mape zbog temperaturnih vibracija ili korekciju utjecaja atoma u specijalnim simetrijskim položajima. Kada su poznate koordinate atoma mogu se izračunati faze pojedinih refleksa i elektronska gustoća, čime se provjerava model strukture.

Direktnim se metodama fazu jednog vala može prikazati pomoću intenziteta drugih valova. Nizom složenih matematičkih operacija i statističkim proračunima na temelju podataka koji su sadržani u eksperimentalnim podacima dobivaju se proračuni faza. Za ovu su metodu sve potrebne informacije intenziteti raspršenog zračenja. Međutim, dva uvjeta moraju biti zadovoljena:

1. raspodjela elektronske gustoće u kristalu je realna, kontinuirana, pozitivna i koncentrirana u gotovo kuglastim područjima,
2. funkcija elektronske gustoće sastavljena je od diskretnih atoma.

Svi se strukturni faktori moraju normalizirati na zajedničku bazu, kako bi se koristili u računu direktnih metoda. Normirani strukturni faktor jednak je:

$$|E_{hkl}| = \frac{|F(hkl)|}{\sqrt{\varepsilon \sum_j f_j^2 T^2}}$$

gdje je f_j atomski faktor raspršenja za j -ti atom, a ε je cijeli broj i karakteristika je prostorne grupe, a T je Debye-Wallerov faktor cijele strukture.

Utočnjavanje modela je posljednja faza određivanja strukture kristala. Nakon što je riješen problem faza i definiran osnovni strukturni model, potrebno je postići što veću podudarnost izračunatih i opaženih strukturnih faktora. Pri tomu treba voditi računa da model ne odstupa od prirode kemijskih znanosti. Da bi se smanjio veliki broj parametara treba se poslužiti poznatim stereokemijskim informacijama kao što su duljine veza i karakteristični kutovi između veza. Postupak utočnjavanja je iterativni postupak, temelji se na metodi najmanjih kvadrata ili Fourierovim metodama, sva dok razlika između opaženih i izračunatih strukturnih faktora ne postane nula. Točnost pretpostavljenog modela opisuje dva faktora. Faktor slaganja S i faktor nepouzdanosti R . Za što točnije riješenu strukturu potrebno je postići

što manju vrijednost faktora nepouzdanosti (*R*-faktor obično manji od 5 % za točno riješene strukture):

$$R = \frac{\sum ||F_o(hkl)| - |F_c(hkl)||}{|F_o(hkl)|}$$

koji ne bi smio puno odstupati od težinskog *R*-faktora:

$$wR = \sqrt{\frac{\sum w[F_o(hkl) - F_c(hkl)]^2}{\sum w[F_o(hkl)]^2}}$$

Faktor slaganja *S* će biti približno jednak jedinici za što točnije riješenu strukturu:

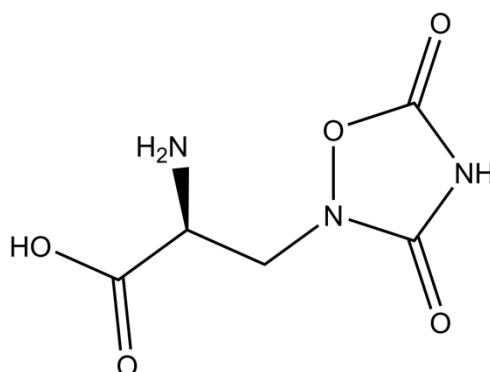
$$S = \sqrt{\frac{\sum w[F_o(hkl) - F_c(hkl)]^2}{N - P}}$$

gdje je *N* broj podataka (refleksa), *P* je broj utočnjavanih parametara, a *w* statistička težina. Preko statističke težine uključena je i standardna devijacija.¹

2.5. Hidroksamska kiselina i njeni derivati

Hidroksaminske kiseline su grupa slabih organski kiselina opće strukture RCO-NH-OH. Prvi put su opisane 1959. u radovima Wahlroosa i Virtonena te su odmah privukle puno pozornosti zbog svojih farmakoloških i toksikoloških svojstava. U prirodi te kiseline kao i velik broj njihovih derivata možemo naći u tkivima biljaka te metabolizmu bakterija i gljivica. Tako su soli hidroksaminske kiseline važan faktor rasta tj. vitamin za neke mikrobe. Kako su poznati kelatori metala, koriste se u transportu željeza i njegovoj ekstrakciji iz okoline u kojoj ga nema dovoljno. Neki derivati hidroksaminske kiseline poput tris-hidroksaminske kiseline poznate pod imenom desferrioksamin B (Desferol) se koriste u medicini za liječenje potencijalno fatalnog viška željeza koji je posljedica transfuzije krvi kod pacijenata sa talasemijom – genetskom bolešću krvi karakteriziranom smanjenjem sinteze normalnog hemoglobina.

Hidroksaminske kiseline reagiraju s proteinima i nukleinskim kiselinama te su jaki inhibitori za cijeli niz enzima poput ureaza, peroksidaza, prostaglandina H sinteze. Ta inhibicijska svojstva su posljedica njihove reaktivnosti prema sulfohidrilnoj grupi proteina. Na taj način DIMBOA (2,4-dihidroksi-7-metoksi-1,4-benzooksazin-3-on) ireverzibilno inhibira proteazu papain.

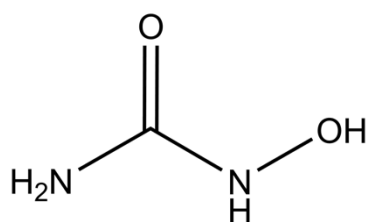


Slika 6. Struktura DIMBOA

Nedavno je opisana i inhibicija metaloproteinaza iz matriksa (eng. *matrix metalloproteinase*, MMP) što je izuzetno zanimljivo za istraživanje razvoja tumora. Naime, metaloproteinaze su grupa enzima koji sadrže cink i koji su nužni za degradaciju staničnog matriksa i rast tkiva te su uključeni u rast tumorskih stanica. Kako hidroksaminske kiseline mogu vezati Zn i Ni pokazalo se da imaju potencijal kao jaki inhibitori ove grupe enzima te se mogu koristiti u liječenju tumora. Tako je lijek Marimastat, baziran na hidroksaminskoj kiselini trenutno uključen u klinička ispitivanja kao inhibitor rasta tumorskih stanica. Nedavno je grupa

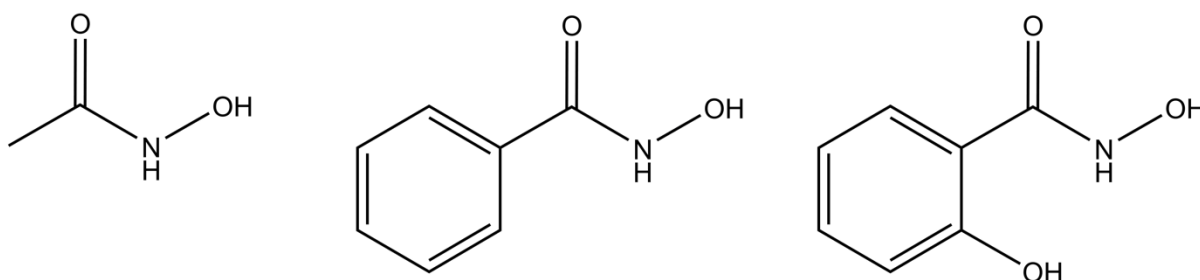
znanstvenika pokazala da su hidroksaminske kiseline učinkoviti NO donori što je i dokazano u istraživanjima prijenosa NO na rutenijeve(III) komplekse. U istom je radu dokazano da hidroksaminske kiseline mogu izazvati relaksaciju krvnih žila preko NO aktivacije guanilat ciklaze, enzima koji sadrži Fe.

Zapravo je tek nekoliko posljednjih godina više pažnje posvećeno istraživanju inhibitorских svojstava ove grupe molekula. Tako se npr. pokazalo da derivati hidroksaminske kiseline mogu inhibirati DNA jer deaktiviraju enzim ribonukleinsku reduktazu koja omogućuje promjenu ribonukleotida u deoksiribonukleotide. Stoga se može očekivati da bi se i derivati s ovim svojstvima mogli koristiti u anti tumorskim terapijama. Spoj hidroksiurea koji sadrži –CONHOH grupu je poznati anti tumorski lijek koji inhibira sintezu DNA onemogućavajući aktivnost rionukleotidne reduktaze. No, iako je njena učinkovitost dokazana, ipak ima velik broj štetnih popranih pojava pa su stoga istraživanja ostalih derivata više nego zanimljiva i potrebna.



Slika 7. Struktura hidoroksiuree

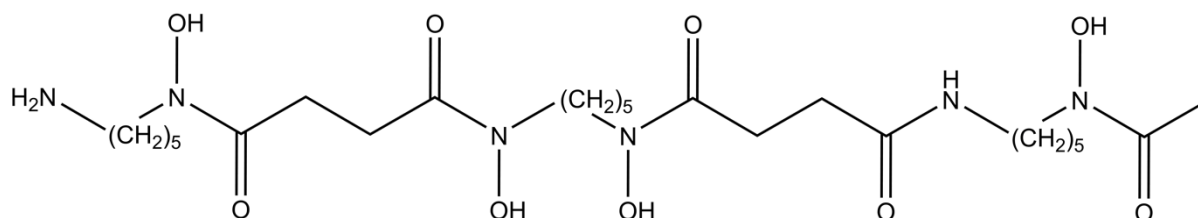
Tako su do danas dokazana i antitumorska svojstva nekih alifatskih i aromatskih hidrosaminskih kiselina (slika 8.)



Slika 8. Acetohidroksaminska kiselina, benzohidroksaminska kiselina, salicihidroksaminska kiselina

Jedan od derivata, klorohidroksaminska kiselina uspješno je korišten u kliničkim ispitivanjima te je pokazao antitumorsko djelovanje na stanice Ehrlich karcinoma utječući na sintezu DNA i proteina, a bez štetnih popratnih pojava. Do sada je dokazano da je upravo ovaj derivat jedan od najdjelotvornijih, no potrebno je provesti i istraživanja njegove djelotvornosti na stanice ostalih tumora. Salicidihidroksaminska kiselina dokazala se djelotvornom u liječenju talasemije, u inhibiciji rasta virusa i inhibiciji sinteze DNA.

Velika se pažnja posvećuje proučavanju trihidroksaminskih kiselina koje bi se mogle koristiti u selektivnoj terapiji nekih oboljenja. Tako se već spomenuti desferioksamin, prirodna trihidroksaminska kiselina, koja kelatira željezove, aluminijske i ione drugih metala, već koristi kao standard u liječenju predoziranja željezom koje je često kod nekih genetskih oboljenja ili trovanja željezom često prisutnom kod pacijenata oboljelih od AIDS-a.



Slika 9. Desferioksamin B

S druge strane, kelatna svojstva desferioksamina, kao i ostalih hidroksamina, služe u neutraliziranju citotoksičnog efekta vodikovog peroksida te utječe na deaktivaciju određenih mehanizama u HIV-1 transkripciji. Desferioksamin B se također koristi u uklanjanju viška aluminija kod pacijenata koji su na hemodijalizi.

Hidroksaminske kiseline, uz svoja antitumorska svojstva, mogu djelovati kao insekticidi. Tako je pokazano da se neke kiseline prisutne u različitim tipovima raži i pšenice djeluju na rast insekta *Metopolophium dirhodum* koji je dio tog biosustava. Kako su biljke starije, tako se smanjuje postotak prirodnih hidroksaminskih kiselina što s druge strane utječe na rast spomenutog insekta. Kada se ti insekti hrane umjetnom hranom s povećanim postotkom DIMBOA kiseline, imaju manji životni vijek nego insekti u čijoj se hrani ne nalaze hidroksaminske kiseline.

Sličan efekt primijećen je kod insekata koji žive u biosustavu kukuruza. Tako je zanimljivo otkriće da stabljike kukuruza koje su napali insekti imaju povećanu razinu hidroksaminskih kiselina što ukazuje na to da upravo te kiseline imaju insekticidna svojstva.

Isto je pokazano u slučaju anti gljivičnih i anti bakterijskih svojstava. Tako su već 1959. Wahlross i Virtanen pokazali da gljivice hranjene na mediju koji sadrži DIMBOA hidroksaminsku kiselinu rastu sporije nego kontrolna grupa u čiji medij nije dodana hidroksaminska kiselina.

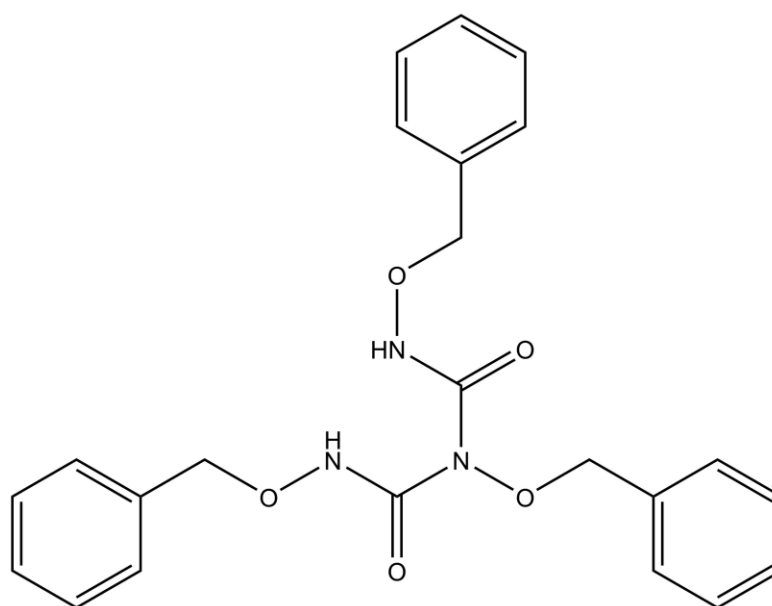
Kasnije je pokazano da je isti efekt prisutan i kod nekih bakterija, a danas su anti gljivična i anti bakterijska svojstva hidroksaminskih kiselina poznata i koriste se u različite svrhe. Uzimajući u obzir sva izuzetno zanimljiva svojstva tih kiselina ne iznenađuje da se velik broj znanstvenika bavi proučavanjem njihova djelovanja kao i sintezom novih još djelotvornijih derivata.²⁻⁸

§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Sinteza *N,N',N''*-tribenziloksidikarbonimidnog diamida

Smjesa od 3,19 g (0,02 mol) *o*-benziloksiamina hidroklorida i trifosgena u 50 ml toluena grijana je dva sata pri 393 K. Suvišak otapala uklonjen je pod sniženim tlakom, a nastali benziloksikarbamoil klorid je upotrijebljen u sljedećem reakcijskom koraku bez daljnjeg pročišćavanja. Otopini benziloksikarbamoil klorida u dioksanu (kap po kap) dodavana je u otopina *o*-benziloksiamin hidroklorida (1,59 g; 0,01 mol) i trietilamina (3,03 g, 0,03 mol) u 50 mL dioksana pri 273-288 K u periodu od 15 minuta. Nakon trosatnog miješanja pri sobnoj temperaturi, bijeli talog (trietilamin hidroklorid) uklonjen je filtracijom, a filtrat je uparen pod sniženim tlakom. Iz dobivene uljne smjese dodatkom vode iskristalizirao je željeni spoj (shema 1). Nakon prekriztalizacije iz smjese dietil-etera i cikloheksana izoliran je čisti bijeli spoj (3,79 g, uz iskorištenje od 91 %) čije je talište 351 K. Čistoća je dodatno provjerena tankoslojnom kromatografijom (aceton-heksan, 1: 2, $R_f = 0,71$), NMR i FT-IR (KBr pastila) spektroskopijom.

Jedinični kristali dobiveni su iz otopine dietilnog etera, laganim uparavanjem pri sobnoj temperaturi. Čaša je bila prekrivena aluminijskom folijom da se uspori isparavanje. Kristali dobre kvalitete dobiveni su nakon tri tjedana, a bili su stabilni mjesecima.



Shema 1.

3.2. Određivanje molekulske i kristalne strukture *N,N',N''*-tribenziloksidikarbonimidnog diamida

Difrakcijski podaci za odabrani jedinični kristal prikupljeni su pri 295 K (sobnoj temperaturi) na Oxford Diffraction Xcalibur 3 difraktometru s CCD-detektorom i MoK α zračenjem ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). Radni napon cijevi iznosio je 50 kV, a jakost struje 40 mA. Za prikupljanje i obradu podataka korišten je programski paket CrysAlisPro.⁹ Molekulska i kristalna strukture spojeva određene je direktnim metodama pomoću programa SHELXS-97,¹⁰ a utočnjena je metodom najmanjih kvadrata pomoću programa SHELXL-97.¹⁰ Osnovni kristalografski podaci nalaze su u Tablici 2.

Svi proračuni te molekulskih i kristalnih struktura izvedeni su programima koji su dio programskog paketa WinGX.¹¹ Položaji atoma vodika određeni su iz diferentne Fourierove mape. Atomske faktori pomaka težih atoma (N, C, O) modelirani su anizotropno. Sve slike izrađene su u programu Mercury.¹²

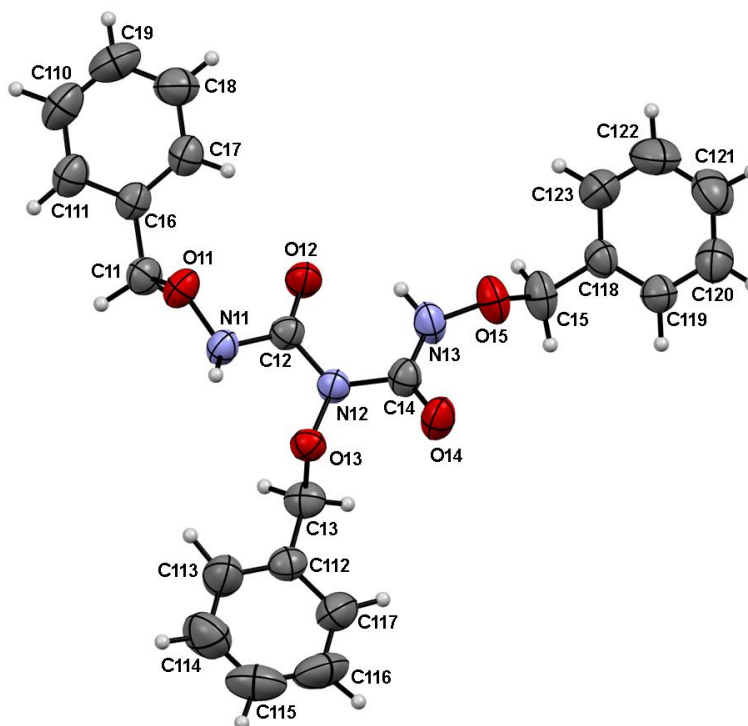
Tablica 2. Odabrani kristalografski podaci.

Molekulska formula	C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₅
Relativna molekulska masa	421,44
Kubični sustav	Triklinski
Prostorna grupa	<i>P</i> -1
Dimenzije jedinične ćelije	$a = 8,9947(17) \text{ \AA}$ $b = 13,820(3) \text{ \AA}$ $c = 18,714(3) \text{ \AA}$ $\alpha = 100,76(14)^\circ$ $\beta = 90,45(14)^\circ$ $\gamma = 107,23(16)^\circ$
Volumen jedinične ćelije	2177,9(8) \AA^3
Broj molekula u jediničnoj ćeliji	$Z = 4$
Gustoća spoja (g cm^{-3})	1,285
Linearni apsorpcijski koeficijent (mm^{-1})	0,09
Temperatura	295 K
Područje snimanja, θ	4,6-27,5
R, wR, S	0,048; 0,149; 1,04

§ 4. REZULTATI I RASPRAVA

N,N,N''-tris(benziloksi)dikarbonimidni diamid (Shema 1) sintetiziran je u sklopu istraživanja i razvoja novih derivata hidroksamskih kiselina i hidroksiureja za procjenu njihove kemijske i svojstva vezanja metala. Spoj je dizajniran na način da kombinira glavne karakteristike obje skupine spojeva te su tri hidroksamatne skupine ugrađene u molekulu. Također, nedavno je objavljen rad sa strukturom kloridne soli betainohidroksamske kiseline u kojem je istražena povezanost elektronskih svojstva hidroksamatnih supstituenata i duljini C–N veze u hidroksamatima.¹²⁻¹⁵

Asimetrična jedinica (Slika 10) sastoji se od dvije kristalografski neovisne molekule. Na postoji značajna razlika u konformaciji tih molekula.



Slika 10. ORTEP prikaz jedne molekule iz asimetrične jedinice s pripadajućim oznakama. Atomski faktori pomaka prikazani su kao elipsoidi s vjerojatnošću 50 %, a atomi vodika prikazani su kao bijele kuglice. Atomi ugljika prikazani su sivom, atomi kisika crvenom, a atomi dušika plavom bojom. Atomi u drugoj molekuli numerirani su jednako, samo što numeracija počinje brojem 2 (primjerice, atom N11 u jednoj označen je kao N21 u drugoj molekuli).

U Tablici 2 prikazane su odabrane duljine veza iz kojih je vidljivo da se one $\approx 1,2 \text{ \AA}$ mogu tretirati kao dvostruke, a one $> 1,4 \text{ \AA}$ kao jednostruke. Dakle, veze između karbonilnih atoma ugljika i kisika su dvostruke. Ostali geometrijski parametri (duljine i kutovi veze) su usporedivi s onima u sličnim strukturama¹³⁻¹⁵ i s onima koji se mogu pronaći u kristalografskoj bazi podataka CSD.¹² S obzirom na alifatski karakter središnjeg dijela molekule za očekivati je da molekula može zauzeti bilo koju konformaciju. Međutim, unutarmolekulska vodikova veza (N13–H13N \cdots O12) čini središnji dio molekule planarnim (slike 10 i 11).

Tablica 3. Odabrane duljine veza u \AA .

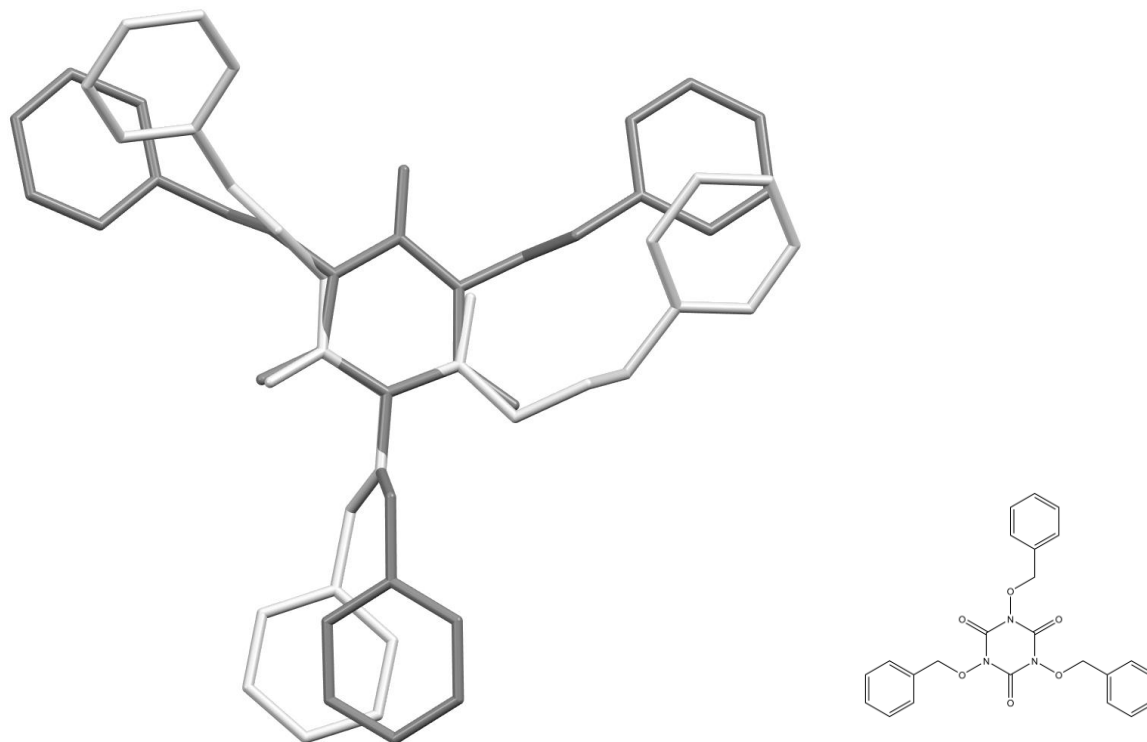
C12–O12	1,219(2)	C24–N22	1,426(2)
C12–N11	1,360(3)	C22–O22	1,216(2)
C12–N12	1,397(2)	C22–N21	1,358(3)
C14–O14	1,207(2)	C22–N22	1,407(2)
C14–N13	1,354(3)	N12–O13	1,4040(19)
C14–N12	1,418(2)	N13–O15	1,409(2)
C24–O24	1,209(2)	N22–O23	1,4022(19)
C24–N23	1,355(3)	N21–O21	1,411(2)

U kristalnoj strukturi molekule su povezane vodikovim vezama (Tablica 4). na slici 12 prikazani su karakteristični centrosimetrični dimeri koji su povezani jakim jakim vodikovim vezama N–H \cdots O tipa .

Tablica 3. Gometrija vodikovih veza u \AA i $^\circ$.

D–H \cdots A	D–H	H \cdots A	D \cdots A	D–H \cdots A
N13–H13N \cdots O12	0,88(3)	1,92(3)	2,627(2)	136(2)
N23–H23N \cdots O22	0,90(3)	1,90(3)	2,650(2)	140(2)
N11–H11N \cdots O13 ⁱ	0,89(2)	2,75(3)	3,286(1)	119(1)
N11–H11N \cdots O14 ⁱ	0,89(2)	2,05(3)	2,896(2)	158(2)
N21–H21N \cdots O24 ⁱⁱ	0,90(2)	2,06(3)	2,926(2)	160(2)
N21–H21N \cdots O23 ⁱⁱ	0,90(2)	2,66(3)	3,275(2)	126(2)

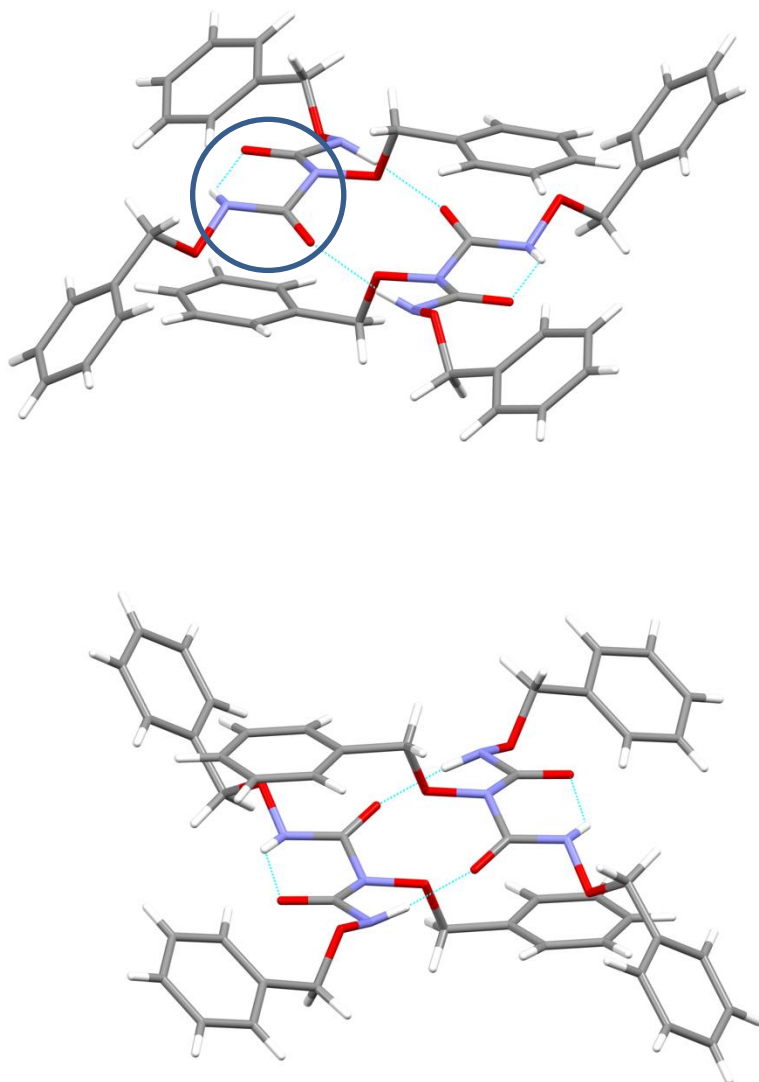
Simetrijski operatori: (i) $-x$; $-y + 1$; $-z$; (ii) $-x + 1$; $-y + 1$; $-z + 1$.



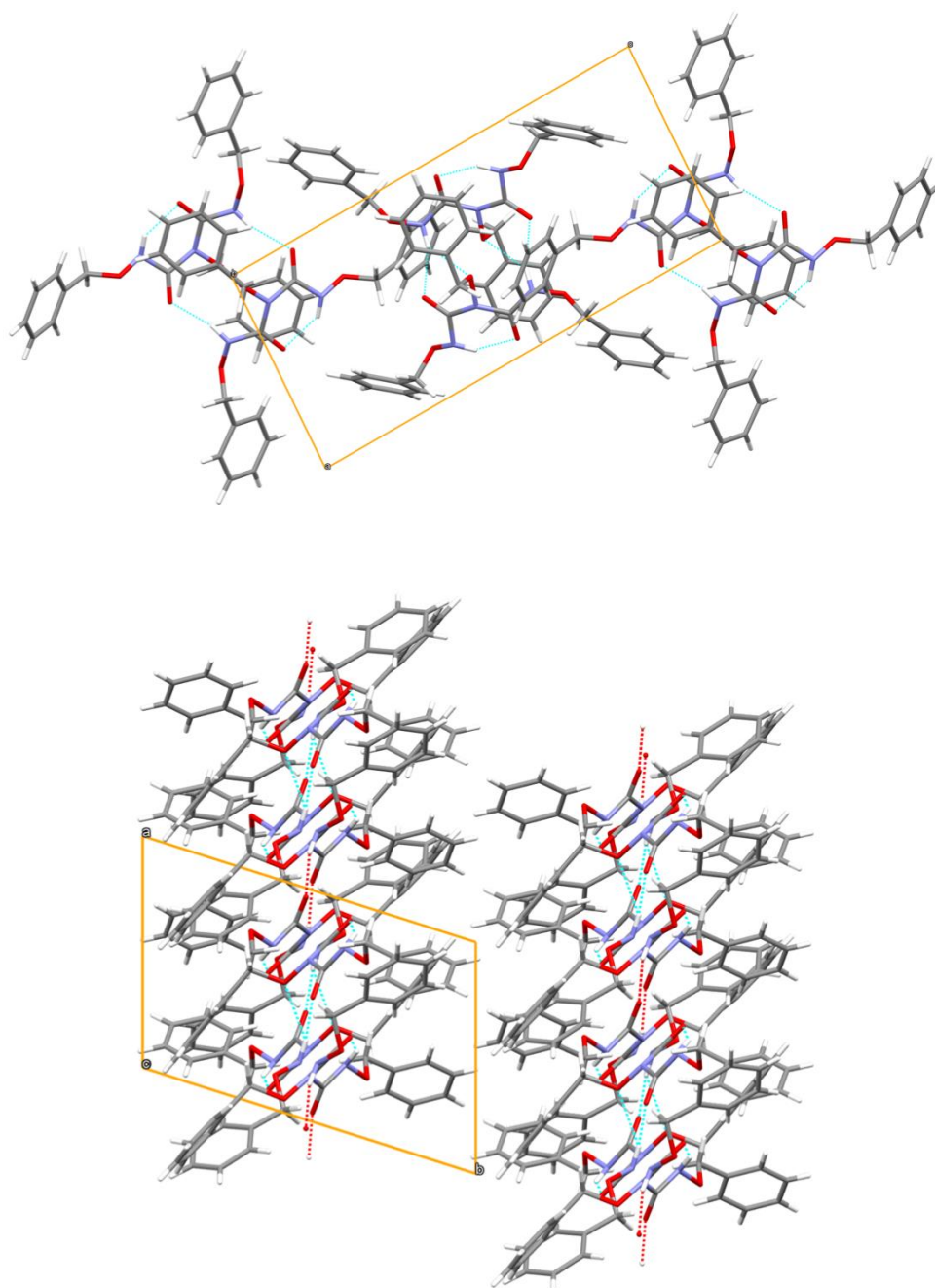
Slika 11. Preklapanje molekulskih struktura *N,N,N''*-tris(benziloksi)dikarbonimidnog diamida (svijetlosiva) sa strukturom drugog derivata hidroksamske kiseline (siva boja).

Usporedbom molekulske strukture s derivatom u čijoj su strukturi središnji atomi dušika i ugljika povezani kovalentnim vezama može se primijetiti koliko je, već spomenuta, unutarmolekulska vodikova veza odgovorna za konformaciju molekula u čvrstom stanju.

U kristalnoj strukturi mogu se pronaći i nešto slabije vodikove veze C–H \cdots O tipa i mnoštvo bliskih H \cdots H kontakata (slike 13 i 14). Dalje, u kristalnoj strukturi molekule spoja su povezane vodikovim vezama između karbonilnih i amino-skupina u dimere. Dimeri su povezani u lance C–H \cdots π i C–H \cdots O interakcijama (slika 14, gore). Lanci su međusobno povezani hidrofobnijim, H \cdots H interakcijama (slika 14, dolje).



Slika 13. U kristalnoj strukturi molekule su vodikovim vezama povezane u dimere (isprekidane linije). Za molekulu spoja karakteristična je unutarmolekulska vodikova veza (označena plavim krugom u gornjem prikazu).



Slika 14. Slaganje molekula u kristalnoj strukturi. Gore: prikaz je projiciran duž kristalografske osi a , odnosno duž kristalografske osi c (dolje).

§ 5. ZAKLJUČAK

Jednostavnom sintezom pripremljen je željeni derivat hidroksamske kiseline (*N,N',N''*-tribenziloksidikarbonimidni diamid). Pomoću podataka dobivenih difrakcijom rendgenskog zračenja na jediničnom kristalu spoju je određena molekulska i kristalna struktura. Strukture su temeljito opisane i uspoređene sa sličnim strukturama. Za molekule ovog spoja izuzetno su važne unutarmolekulske vodikove veze koje „zaključavaju” konformaciju molekule što rezultira planarnošću središnjeg dijela, odnosno rigidnošću dijela molekule. Nadamo se da će razumijevanje strukture ovih biološki i industrijskih spojeva pomoći u razvoju novih ideja i spojeva s poboljšanim svojstvima.

§ 6. LITERATURNI IZVORI

1. C. Giacovazzo (ur.), *Fundamentals of crystallography*, Oxford University Press, Oxford, 2011.
2. S. Bertrand, J. J. Helesbeux, G. Larcher, O. Duval, *Mini Rev. Med. Chem* **13** (2013) 1311–1320.
3. T. Johann, J. Keth, M. Bras, H. Frey, *Chem. Sci* **10** (2019) 7009–7022.
4. K Bhatt, Y. K. Agrawal, *Synth. React. Inorg. Met. Org. Chem* **2** (1972) 175–179.
5. P. Karson, *Biokemija*, Školska knjiga, Zagreb, 1993.
6. J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Biochemistry (5th edition)*, Freeman, New York, 2002.
7. I. Filipović, S. Lipanović, *Opća i anorganska kemija*, Školska knjiga, Zagreb, 1995.
8. I. G. Bertini, B. Harry, S. J. Lippard, J. S. Valentine, *Bioinorganic Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, CA., 1994, str. 1–35.
9. Rigaku, 2015, CrysAlisPro Software System, Version 1.171.38.41. Rigaku Oxford Diffraction.
10. G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.* **A64** (2008) 112–122.
11. L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* **45** (2012) 849–854.
12. C. F. Macrae, I. J. Bruno, J. A. Chisholm, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, L. Rodriguez-Monge, R. Taylor, M. Towler, J. Van der Streek, P. A. Wood, *J. Appl. Cryst.* **41** (2008) 466–470.
13. I. Đilović, D. Matković-Čalogović, I. Kos, M. Biruš, M. Jadrijević-Mladar Takač, *Acta Cryst.* **E62** (2006) o1016–o1018.
14. I. Đilović, D. Matković-Čalogović, I. Kos, M. Biruš, M. Jadrijević-Mladar Takač, *Acta Cryst.* **C63** (2007) o45–o47
15. I. Đilović, D. Matković-Čalogović, I. Kos, M. Biruš, *Acta Cryst.* **C64** (2008) o434–o436.

§ 7. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci

Ime i prezime: Doris Veličković

Datum rođenja: 12. prosinca 1976.

Mjesto rođenja: Rijeka

Obrazovanje

1983.–1991. Osnovna škola Vežica, Rijeka

1991.–1995. Medicinska škola u Rijeci (smjer farmaceutski tehničar)

1995.–2019. Prirodoslovno-matematički fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Kemijski odsjek, smjer: dipl. inženjer kemije.