# Određivanje supramolekulskih sintona u kristalnim strukturama oksa-aza makrocikličkih spojeva

**Lastrić, Adrijana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of Chemistry / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za kemiju**

*Permanent link / Trajna poveznica:* https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:182:535109

*Rights / Prava:* In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-03-29**

*Repository / Repozitorij:*

Repository of the Department of Chemistry, Osijek









Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Odjel za kemiju

Diplomski studij kemije

Adrijana Lastrić

# Određivanje supramolekulskih sintona u kristalnim strukturama *oksa-aza* makrocikličkih spojeva

Diplomski rad

Osijek, 2021.

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Odjel za kemiju

Diplomski studij kemije

Adrijana Lastrić

# Određivanje supramolekulskih sintona u kristalnim strukturama *oksa-aza* makrocikličkih spojeva

Diplomski rad

Mentor: doc. dr. sc. Tomislav Balić

Osijek, 2021.

*Zahvala*

*Prvenstveno se zahvaljujem mentoru doc.dr.sc. Tomislavu Baliću na velikoj pomoći, dobroj volji i uloženom trudu koji su pomogli pri izradi ovog diplomskog rada. Posebno se zahvaljujem na iskazanom strpljenu i odgovorima na moja neumorna pitanja, a isto tako na brojnim savjetima i pristupačnosti ne samo prilikom pisanja ovog rada već i za vrijeme cijelog studiranja.*

*Posebno Hvala mami, tati i bratu na nevjerojatnoj potpori, bezuvjetnoj ljubavi i razumijevanju. Uvijek ste bili uz mene u svim mojim usponima i padovima, vjerovali u moja postignuća, podržavali me i ohrabrivali onda kada to sama nisam mogla. Volim Vas najviše na svijetu <3*

*Hvala mojoj prijateljici Lari Županić na velikoj motivaciji, veselom društvu u vrijeme ispitnih rokova i neumornom slušanju mojih patnji. Učenje zajedno i život u Osijeku ću pamtiti ! Također veliko Hvala prijateljici Larisi Musić, na dugim razgovorima i velikoj podršci kad je bilo najteže. Prave riječi i čašica muškata puno znače! ☺ Hvala mojim dragim prijateljicama Valentini Novački i Ani Kolarić što smo doslovno svaki ispit, muku i plač prolazile zajedno. Nastavljamo sva naša druženja i zabave ! Volim Vas Puno !*

*Također Hvala kolegi Stjepanu Šariću što si izdržao s nama curama sve ove godine ☺ !! Isto tako Hvala cijeloj našoj maloj ekipici na svakodnevnom druženju, i ispijanju kava u pauzi u Campusu, ali i na svim podijeljenim materijalima i bilješkama. Najbolji ste !*

*Na kraju, htjela bih ovaj diplomski rad posvetit svojoj baki Ani jer je prolazila svaki ispit sa mnom, pružala mi podršku, ljubav i sreću koju ću pamtiti cijeli život. <3*

**TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA** **Diplomski rad**

**Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera**
**Odjel za kemiju**
**Diplomski studij kemije**
**Znanstveno područje: Prirodne znanosti**
**Znanstveno polje: Kemija**

# Određivanje supramolekulskih sintona u kristalnim strukturama *oksa-aza* makrocikličkih spojeva

**Adrijana Lastrić**

**Rad je izrađen:** Odjel za kemiju, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera

**Mentor:** doc. dr. sc. Tomislav Balić

**Sažetak :**
Markociklički spojevi najčešće su korišteni spojevi supramolekulske kemije. Primjenom koncepta supramolekulske kemije na čvrsto agregatno stanje govorimo o kristalnom inženjerstvu. Kristalno pakiranje povezano je s prirodom međumolekulskih interakcija. Klasična vodikova veza primjer je jake međumolekulske interakcije i ima značajnu ulogu u stvaranju supramolekulskih kristala. Snaga vodikovih veza ovisi o vrsti elektronegativnog atoma na koji je atom vodika pričvršćen i geometriji vodikovih veza. Supramolekulski sintoni su strukturne jedinice sastavljene od molekulskih i supramolekulskih elemenata, koje u kristalnoj strukturi čine mrežu motiva. Neki sintoni korisniji su od drugih sintona i kao takvi imaju puno veći utjecaj na pakiranje molekula u kristalnoj strukturi. Za jednostavno opisivanje sintona koristi se graf-set nomenklatura. Graf-set se prvo primjenjuje na motiv a zatim na mrežu. CSD baza podataka sadrži korisne informacije za ispitivanje sintona i međumolekulskih interakcija.

**Diplomski rad obuhvaća:** 52 stranice, 34 slike, 8 tablica, 17 literaturnih navoda, 1 prilog

**Jezik izvornika:** Hrvatski

**Ključne riječi:** : graf-set / kemijsko inženjerstvo / međumolekulske interakcije / makrocikli / supramolekulski sintoni / vodikova veza

**Rad prihvaćen:** 1.9.2021.

**Stručno povjerenstvo za ocjenu:**

**1.** doc.dr.sc. Olivera Galović, predsjednik povjerenstva
**2.** doc.dr.sc. Tomislav Balić, mentor i član
**3.** doc.dr.sc. Ana Amić, član

**Rad je pohranjen:** Knjižnica PTFOS, Franje Kuhača 18, 31000 Osijek

**BASIC DOCUMENTATION CARD** **Diploma Thesis**

**Josip Juraj Strossmayer University of Osijek**
**Department of Chemistry**
**Graduate Study of Chemistry**
**Scientific Area: Natural Sciences**
**Scientific Field: Chemistry**

# Determination of supramolecular synthons in crystal structures of oxa-aza macrocyclic compounds

**Adrijana Lastrić**

**Thesis completed at:** Department of Chemistry, Josip Juraj Strossmayer University

**Supervisor:** Assist.Prof. Tomislav Balić

**Abstract:**
Macrocyclic compounds are the most used compounds of supramolecular chemistry. By applying the concept of supramolecular chemistry to a solid-state, we are talking about crystal engineering. The crystal packing is related to the nature of intermolecular interactions. The classical hydrogen bond is an example of a strong intermolecular interactions and plays a significant role in the formation of supramolecular crystals. The strength can vary between different systems and depend on the type of electronegative atom to which the hydrogen atom is attached and the geometry that hydrogen bond forms in the structure. Supramolecular synthons are structural units composed of molecular and supramolecular elements, which in the crystal structure form a network of motifs. Some synthons are more useful than other synthons and as such have a much greater impact on the packing of crystal structures. A graph-set nomenclature is used to simplify the description of synthon. Usually the graph-set is applied first to the motive and then to the network. The CSD database contains useful information for examining synthons and intermolecular interactions.

**Thesis includes:** 52 pages, 34 figures, 8 tables, 17 references, 1 appendix

**Original in:** Croatian

**Keywords:** graph-set / chemical engineering / intermolecular interactions / macrocycles / supramolecular synthons / hydrogen bond

**Thesis accepted:** 1.9.2021.

**Reviewers:**
**1.** Assist.Prof. Olivera Galović, chariman of the commission
**2.** Assist.Prof. Tomislav Balić, mentor and member
**3**. Assist.Prof. Ana Amić, member

**Thesis deposited in:** Library of PTFOS, Franje Kuhača 18, 31000 Osijek

# Sadržaj

**1.UVOD** ..... 2

**2. LITERATURNI PREGLED:** ..... 2

**2.1. MAKROCIKLIČKI SPOJEVI** ..... 2

**2.2. SUPRAMOLEKULSKA KEMIJA I KEMIJSKO INŽENJERSTVO** ..... 4

**2.3. MEĐUMOLEKULSKE INTERAKCIJE** ..... 5

2.3.1. Svojstva međumolekulskih interakcija ..... 5

2.3.2.Vodikova veza ..... 6

2.3.3. Geometrija i svojstva vodikovih veza ..... 8

2.3.3.1. Geometrija vodikovih veza ..... 8

2.3.3.2. Kooperativnost vodikove veze ..... 10

2.3.3.3. Jakost vodikove veze ..... 11

**2.4. SUPRAMOLEKULSKI SINTONI** ..... 13

2.4.1. Pojednostavljenje kristalne strukture ..... 15

2.4.2. Smetnje i robusnost sintona ..... 16

2.4.3. Obilježja korisnog sintona ..... 16

2.4.4. Graf-set analiza ..... 18

2.4.4.1. Primjena graf-seta na motiv ..... 20

2.4.4.2. Primjena graf-seta na mreže ..... 21

2.4.5. Kristalografska baza podataka *(CSD)* ..... 22

**3. EKSPERIMENTALNI DIO** ..... 24

3.1. Spojevi za analizu ..... 24

3.2. Računalna analiza (Mercury) ..... 26

3.2.1.Postupak Graf-set analize spojeva u Mercury-u ..... 26

3.2.1.1. Definiranje parametra za strukturu m1 ..... 26

3.2.1.2. Definiranje parametra za strukturu m2 ..... 27

3.2.1.3. Definiranje parametra za strukturu m3 ..... 27

3.2.1.4. Definiranje parametra za strukturu m4 ..... 27

**4. REZULTATI I RASPRAVA** ..... 28

4.1. Rezultati graf-set analize za spoj m1 ..... 28

4.2. Rezultati graf-set analize za spoj m2 ..... 30

4.3. Rezultati graf-set analize za spoj m3 ..... 33

4.4. Rezultati graf-set analize za spoj m4 ..... 36

4.5. Usporedba dobivenih rezultata makrocikla m1, m2, m3 i m4 ..... 36

**5. ZAKLJUČAK** ..... 38

**6. LITERATURA** ..... 39

**7. DODATAK** ..... 41

7.1. Pravila za dodjelu prioriteta vodikove veze (CIP pravila) ..... 41

7.2. Prikaz struktura makrocikla m2 i m3 (konformer 2 ) ..... 42

7.3. Dodatni sintoni i interakcije graf-set analize makrocikličkih spojeva ..... 43

7.3.1. Spoj m1 ..... 43

7.3.2. Spoj m2 ..... 45

7.3.3. Spoj m3 ..... 46

7.4. Tablice ..... 48

7.4.1. Prikaz svih interakcija dobivenih graf-set analizom spojeva m1, m2,m3 i m4 ..... 48

7.4.2. Faktori koji utječu na kristalno pakiranje ..... 49

**7. ŽIVOTOPIS** ..... 51

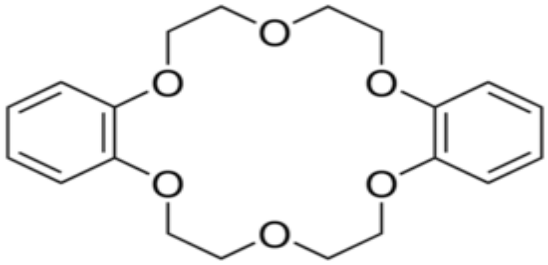
# 1.UVOD

Posljednjih 20-ak godina uvođenjem novih računalnih metoda analize strukture supramolekulskih spojeva i bolje poznavanje međumolekulskih interakcija omogućilo je ekspresan napredak kristalnog inženjerstva. Kristalno inženjerstvo grana je kemijske znanosti koja koristi znanja o međumolekulskim interakcijama i primjenjuje ih u svrhu dizajniranja molekulskih kristala. U kristalnom inženjerstvu pogled na supramolekulu i međumolekulske interakcije analogan je molekuli i kovalentnoj vezi u klasičnoj kemiji. Ova analogija predstavlja odstupanje od klasične kemije, jer supramolekula nije samo skup molekula. Strukturna i fizikalno kemijska svojstva supramolekula razlikuju se od agregatnih svojstva sastavnih molekulskih vrsta. Strukturni kemičari i kristalografi ubrzo su shvatili da je kristal ogranskog spoja savršena supramolekula, te da se sastoji od milijuna manjih molekula koji se pakiraju specifično i s visokim stupnjem preciznosti. Stoga, ako su kristali supramolekulski ekvivalenti molekula, onda je kristalno inženjerstvo supramolekulski ekvivalent organske sinteze. Nadalje, kako bi se formirali kristali željenih kemijsko-fizikalnih svojstva znanstvenici su razvijali strategije za formiranje manjih gradivnih jedinica koje su bile podložne manipulaciji. Gradivne jedinice prozvane su molekulskim sintonima. Kasnije je razvijena općenita definicija sintona kao najmanje strukturne jedinice koja se periodički ponavlja u kristalnoj strukturi i formira posebne geometrijske oblike. Za razumijevanje formiranih geometrijskih interakcija bila je potrebna posebna nomenklatura, danas znana kao graf-set nomenklatura. Graf-set metoda primarno se koristi za analizu vodikovih veza u kristalnim strukturama, međutim definiranjem posebnih parametra moguće je detektirati i ostale vrste međumolekulskih interakcija. Rezultati graf-set analize pružaju nam uvid u kristalnu strukturu u smislu malih gradivnih jedinica koje se u svijetu kemijske industrije mogu iskoristi kao glavni „*alat*“ za razvijanje novih materijala. Ovaj rad analizira upravo takve malene gradivne jedinice, a za potrebe računalne analize odabrani su oksa-aza makrociklički spojevi. Molekule makrocikličkih spojeva primarno se povezuju van der Waalsovim međumolekulskim interakcijama, međutim zbog jake usmjerenosti vodikove veze najviše utječu na kristalno pakiranje supramolekulskih spojeva. Stoga ovaj rad najveću pažnju posvećuje upravo vodikovim vezama sintona.

# 2. LITERATURNI PREGLED:

## 2.1. MAKROCIKLIČKI SPOJEVI

1967. godine američki kemičar Charles John Pedersen prvi je sintetizirao makrocikličke polietere, tj krunske etere. Pedersenov krunski eter, dibenzo-18-kruna-6 eter (***slika 1***), ciklički je spoj 18 atoma, od kojih su 6 atomi kisika koji imaju sposobnost koordiniranja metalnih kationa u unutrašnjost prstena [1].



Slika 1. Strukturni prikaz dibenzo-18-kruna-6 etera [1].

Makrociklički spojevi velike su cikličke makromolekule koje sadrže tri ili više potencijalna donorska atoma i prsten s najmanje devet atoma koji čine organski „okvir“. Zbog svojih karakterističnih svojstva i strukture mogu se promatrati kao potencijalni ligandi, te imaju sposobnost vezanja različitih kemijskih vrsta u unutrašnjost molekule [2]. Pedersenovo otkriće krunskih etera nije izazvalo velik interes među znanstvenicima zato što je sintetizirani spoj sadržavao samo atome kisika. Međutim, daljnjim istraživanjem znanstvenika otkrivena je mogućnosti dizajniranja makrocikličkih liganda s drugim vrstama donorskih atoma poput dušika i sumpora. Različiti donorski atomi imaju različit afinitet za vezanje metalnih atoma, prema tome upotrebom određenih donorskih atoma unutar makrocikličkog sustava, može se pretpostaviti prema kojim metalnim vrstama će biti povećan afinitet za vezanje [3].

Donorski atomi mogu utjecati i na veličinu makrocikličkog prstena koja se može mijenjati povećanjem broja donorskih atoma ili povećanjem ugljikovih mostova. Promjena broja donorskih atoma je najefikasniji način manipulacije veličinom makrocikličkog prstena [3]. Isto tako važno je da se veličina makrocikličkog prstena, odnosno slobodni vezni prostor donekle poklapa s veličinom metalnog iona, jer poklapanje utječe na stabilnost kompleksa. Karaktersitika svih makrocikla je povećana kinetička i termodinamička stabilnost u odnosu na

njihove analogne acikličke spojeve, što se u principu definira kao *markociklički efekt*. Također svojstva kao što su koordinacija metalnog iona, selektivnost i vezanje ponajviše ovise o donornim atomima (odnosno njihovom položaju i prirodi), utjecaj ima i sama priroda metalnog iona, nije zanemariva konformacijska fleksibilnost liganda, planarnost i trodimenzionalna struktura samog makrocikla [4].

Makrociklički sustavi dijele se u dvije kategorije s obzirom na vrstu i broj donorskih atoma. Prvu kategoriju čine makrociklički spojevi koji sadrže atome sumpora, fosfora, dušika i selena. Ova skupina makrocikla pokazuje značajan afinitet povezivanja s kationima prijelaznih metala i drugih teških metala. Drugu skupinu karakteriziraju makrocikli u čijem sustavu se nalaze isključivo atomi kisika kao donorni, te pokazuju karakterstiku formiranja stabilnih kompleksa s ionima alkalijskih i zemnoalkalijskih metala (atom kisika povećava afinitet povezivanja s atomima 1. i 2. skupine). Afinitet vezanja s prijelaznim metalima je u ovom slučaju smanjen. Ova pojava može se objasniti HSAB (engl. Hard and Soft Acid and Bases) principom prema kojem amino skupine, imino skupine (N) te tioeterska skupina (S) spadaju u meke baze, dok eterska skupina (O) pripada isključivo tvrdim bazama. Stoga meke baze imaju afinitet vezanja mekih kiselina, a tvrde baze pokazuju afinitet vezanja prema tvrdim kiselinama [2,4].

U posljednje vrijeme razvijena je još jedna kategorija koja izaziva velik interes znanstvenika. Radi se o skupini makrocikličkih spojeva s mješovitim vrstama donornih atoma (*NO*-donorni makrociklički spojevi). U ovom diplomskom radu biti će promatrani upravo mješoviti *oksa-aza* makrociklički spojevi, što upućuje na to da sadrže donorne atome dušika (-*aza*) i kisika (-*oksa*) kao ligande [2].

## 2.2. SUPRAMOLEKULSKA KEMIJA I KEMIJSKO INŽENJERSTVO

Novija grana kemije koja je izazvala velik interes na području moderne kemije je supramolekulska kemija. Često nosi naziv „kemija izvan molekule“ pri čemu se supramolekula definira kao vrsta koja se drži na okupu nekovalentnim interakcijama [5]. Stoga, supramolekulska kemija se definira kao kemija međumolekulskih interakcija i temelji se na međusobnom prepoznavanju i povezivanju pojedinih molekulskih vrsta u složenije supramolekulske vrste. Iako se pojam supramolekulske kemije nazire još od 30-tih godina 20-stoljeća, glavna prekretnica javlja se 60-tih godina kada je francuski kemičar Jean-Marie Lehn prvi puta uveo pojam supramolekulske kemije i predstavio analogiju između supramolekule i molekule na novoj razini. Usporedio je supramolekule s molekulama, te pojasnio da je odnos supramolekule, molekule i međumolekulskih interakcija analogan odnosu između molekule, atoma i kovalentnih veza [6,7]. Stoga, važno je moći razlikovati supramolekulski sustav od sustava koji to nije. Supramolekula je kemijska vrsta koja se može pocijepati na velik broj jednostavnijih molekulskih vrsta bez da se pritom kidaju kovalentne veze i ona kao takva može postojati zasebno. Kod „obične“ molekule to nije slučaj, cijepanjem molekule kidaju se kovalntne veze i dobivaju se atomi kao kemijske vrste [6].

Primjenom koncepta supramolekulske kemije na čvrsto agregatno stanje govorimo o kristalnom inženjerstvu. Kristalno inženjerstvo naglašava važnost potpunog razumijevanja međumolekulskih interakcija u smislu kristalnog pakiranja i primjenu tih znanja kod dizajniranja kristala sa željenim fizikalnim i kemijskim svojstvima. Na velikom broju kristalnih struktura primijećeni su određeni ponavljajući uzorci povezivanja različitih molekula preko funkcionalnih skupina kao što su hidroksilne, karboksilne ili amidne skupine. Ponavljajući uzorci rezultat su međumolekulskih interakcija i kao takvi upotrebljavaju se za ciljano dizajniranje kristalnih krutina koje imaju točno određenu topologiju. U pravilu kristalne strukture se mogu smatrati mrežama, u kojima su molekule definirane kao čvorovi, a međumolekulske interakcije kao veze koje povezuju čvorove u mreži. Analizom kristalnih struktura u sve tri dimenzije otkriva se sličnost između kristalnih struktura molekula s vrlo različitim molekulskim strukturama. Dakle, iz sveg navedenog, može se zaključiti da su glavni ciljevi kristalnog inženjerstva potpuno razumijevanje međumolekulskih interakcija u kontekstu kristalnog pakiranja, dizajniranje ciljanih kristala točno određenih svojstva te razvoj novih i

unaprjeđenje već postojećih strategija za povezivanje molekula u kristale željenih struktura [5,6].

## 2.3. MEĐUMOLEKULSKE INTERAKCIJE

Kristalno pakiranje povezano je s prirodom međumolekulskih interakcija. Definiraju se kao sile koje posreduju interakciju među molekulama, uključujući sile odbijanja ili privlačenja među molekulama i drugih susjednih čestica kao što su primjerice atomi ili ioni. Međumolekulske interakcije se u kristalima nazivaju i *ne-kovalentne interakcije* jer su slabije u odnosu na kovalentne veze koje drže atome u molekuli na okupu. Možemo reći da takve sile djeluju kao „*supramolekulsko ljepilo*“ između molekula jer imaju ključnu ulogu u formiranju supramolekulskih sustava, odnosno složenenih molekulskih kristala. Dakle, molekulske kristale izgrađuju strukturni obrasci koji se u prostoru periodički ponavljaju u sve tri dimenzije, a povezuju ih upravo slabe međumolekulske interakcije. Formiranje složenog molekulskog kristala ovisi o svojstvima međumolekulskih interakcija pa tako usmjerenost u prostoru, duljina i jakost najvažnija su svojstva međumolekulskih interakcija [5,8].

### 2.3.1. Svojstva međumolekulskih interakcija

Usmjerenost interakcije ključno je svojstvo međumolekulskih interakcija u kontekstu dizajniranja kristala. Ovo svojstvo daje mogućnost postizanja specifičnih orijentacija molekula i unaprijed željenih orijentacija molekula u kristalu. S obzirom na usmjerenost, međumolekulske interakcije se dijele na izotropne (neusmjeravajuće) ili anizotropne (usmjeravajuće). Izotropne interakcije odgovorne su za gusto pakiranje molekula u kristalu i obuhvaćaju vrlo uobičajene interakcije kao što su C···C, C···H, H···H i čisto ionske interakcije, dok anizotropne interakcije posjeduju specifičnu raspodjelu elektronske gustoće oko donorskih/akceptorskih atoma i upravo ta vrsta interakcija odgovorna je za razvoj strategija dizajniranja kristala srodnih molekula. Najvažnija usmjerena interakcija u molekulskim kristalima je vodikova veza o kojoj će biti riječi kasnije u radu [8].

Nadalje, drugo svojstvo međumoleksluskih interakcija jest njihova ovisnost o udaljenosti između akceptorskih i donorskih atoma u molekulama [8]. Mogu se kategorizirati kao interakcije kratkog i dugog dometa. U interakcijama dugog dometa, poput elektrostatičkih, indukcijskih i disperzijskih sila, energija interakcije smanjuje se obrnuto proporcionalno

udaljenosti između molekula koje djeluju. Dok u interakcijama kratkog dometa energija se eksponencijalno smanjuje s povećanjem udaljenosti [9]. Stoga, interakcije poput vodikove veze imaju postupniji pad s daljinom od interakcija s disperzivnim karakterom, kao što su primjerice van der Waalsove interakcije. Ovisnost interakcije o udaljenosti između akceptorskih i donorskih atoma važna je za procese koji prethode nukleaciji i kristalizaciji kristala [8].

Jakost interakcija je najvažnije i najistaknutije svojstvo međumolekulskih interakcija [6]. To su slabe interakcije u usporedbi s kovalentnim vezama i energije takvih interakcija iznose od 2 kJ/mol za disperzijske interakcije do 300 kJ/mol za ion-ion interakcije. Širok raspon međumolekulskih interakcija i njihovih energija prikazan je u ***Tablici 1***. [5].

Tablica 1. Tipovi međumolekulskih interakcija i raspon njihovih energija [5]

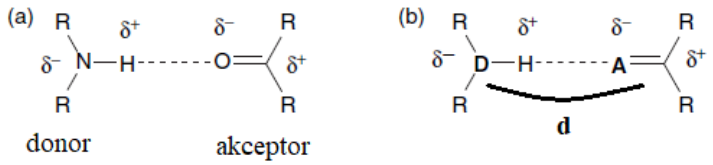
| Međumolekulska interakcija | Jakost interakcije ( kJ $mol^{-1}$ ) |
|---|---|
| ion-ion | 200-300 |
| ion -dipol | 50-200 |
| dipol-dipol | 5-50 |
| vodikova veza | 4-120 |
| kation - π | 5-80 |
| π -π kontakti | 0-50 |
| van der waals | < 5 |

Klasična vodikova veza primjer je jake međumolekulske interakcije i ima značajnu ulogu u stvaranju supramolekulskih kristala s energijama veze od 4 do 120 kJ/mol, međutim i ostale slabe interakcije imaju važnu ulogu u kristalnom pakiranju, pa tako kad se sve koriste zajedno stvara se stabilan supramolekulski kompleks [5].

### 2.3.2. Vodikova veza

Vodikove veze najznačajnije su usmjerene nekovalentne interakcije u supramolekulskoj kemiji. Postojanje vodikovih veza poznato je dugi niz godina, pa se njihova definicija kontinuirano nadograđuje i proširuje. Jednu od prvih definicija dao je američki kemičar Linus Carl Pauling gdje navodi da je vodikova veza ionske prirode te da pod određenim uvjetima atom vodika privlače jake sile dva susjedna elektronegativnija atoma (

primjerice O, F i N ) i da atom vodika „leži “ između njih, odnosno djeluje kao veza između dva elektronegativna atoma [8]. Pauling i znastvenici predloženu definiciju razvili su na primjerima interakcija poput O–H···O, N–H···N, F–H···F te N–H···O koje su u ono vrijeme bile jedine poznate vodikove veze, a u današnje vrijeme ove interakcije poznate su kao najjače vodikove veze. Općenitiju definiciju vodikove veze dali su Steiner i Saenger, definirali su je kao privlačnu interakciju, D–H···A u kojoj vodikov atom nosi pozitivan naboj, a A atom negativan naboj ( djelomičan ili puni naboj ) i gdje je D atom ima negativniji naboj od vodikova atoma [10]. Danas se vodikove veze najjednostavnije definiraju kao interakcije između donora ( D–H ) i akceptora (A–Y). Veza nastaje između vodikova atoma vezanog za D atom u jednoj molekuli i atoma A u drugoj molekuli ( ili drugom dijelu molekule). Takva veza se tada označava sa tri točkice između atoma vodika i akceptora , odnosno D–H···A (***Slika 2***) [11]. Duljina vodikove veze (*d*) definira se kao udaljenost od atoma donora D do atoma akceptora A, što je vidljivo iz sheme vodikove veze na ***slici 2***. Vodikove veze elektrostatske su prirode zbog razlike u elektronegativnosti atoma donora i akceptora. Atom vodika nosi parcijalno pozitivan naboj, a atom akceptora nosi parcijalno negativan naboj. Iako je vodikova veza elektrostatske prirode, uvijek postoji neka mala količina kovalentnog karaktera i disperzivno-odbojnog karaktera. Kovalentnost je izraženija kad su uključeni vrlo moćni donori i akceptori, dok van der Waalsova priroda dolazi do izražaja kad su donori i akceptori slabiji, odnosno kad su njihove elektronegativnosti prigušenije [6,8]. Dakle, sve navedene karakteristike vodikove veze daju joj sposobnost da se koristi kao moćan alat u kristalnom inženjerstvu [8].

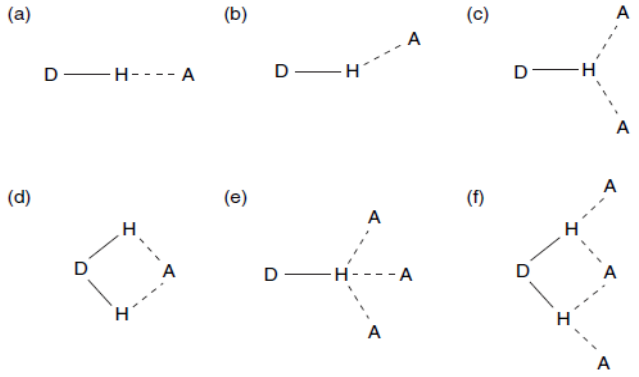



Slika 2 . Shema vodikove veze; a) karbonil je akceptor i prihvaća vodikovu vezu od donora koji je sekundarni amin b) Prikaz vodikove veze točkicama, D označava atom donora; A označava atom akceptora; d –označava duljinu vodikove veze [6]

## 2.3.3. Geometrija i svojstva vodikovih veza

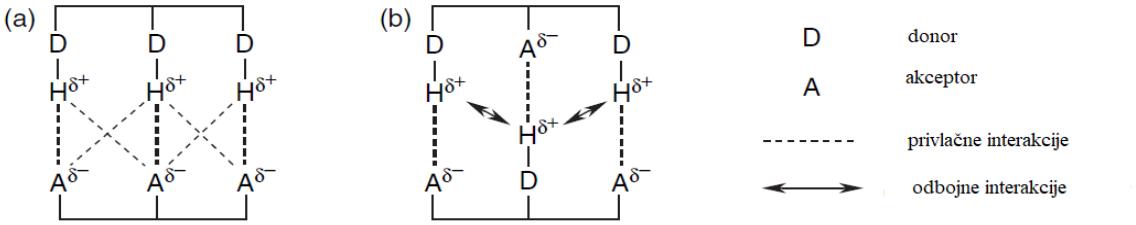
### 2.3.3.1. Geometrija vodikovih veza

Geometrija vodikovih veza promatra se kao linearna i kut vodikovih veza ( $\theta$ ) teži prema 180 º kao što je prikazano na ***slici 3a)***. To se događa zato što je učinkovitost pozitivno nabijenog atoma vodika koji zasjenjuje svojim pozitivnim nabojem negativne naboje približavajućih elektronegativnih atoma donora i akceptora, na makismumu kad leži u linearnoj ravnini koja povezuje atome donora i akceptora, odnosno kad je kut veze 180 º. Međutim s obzirom na udaljenost i jakost vodikovih veza geometrija može varirati jer u kristalnoj strukturi postoje i druge okolne interakcije različitih snaga, kutova i karakteristika koje mogu pogađati vodikove veze i utjecati na njihovu geometriju [8]. Stoga, grubo geometriju vodikovih veza možemo klasificirati na *primarne vodikove veze* i *sekundarne vodikove veze*. *Primarne vodikove veze* uključuju geometrije u kojima postoji izravna interakcija između donora i akceptora. To su primjerice linearna i blago savinuta geometrija vodikovih veza, te multicentrične vodikove veze prikazane na ***slici 3***. Multicentrične vodikove veze nastaju zato što se atomu vodika često približava više od jednog akceptorskog atoma, te se na taj način formiraju bifurkirane ( trocentrične) ili trifurkirane veze (četverocentrične). U bifurkiranim sustavima dva su atoma akceptora u interakciji s atomom vodika, dok u trifurkiranim sustavima tri su atoma akceptora u interakciji s atomom vodika (***slika 3.***) [7,10]. Isto tako jedan akceptroski atom može biti okružen s nekoliko donornih atoma,primjerice dva, te pritom nastaje geometrija obrnute bifurkacije (***slika 3d.***).Ovakvi sustavi vodikovih veza često se pojavljuju u organskim kristalnim strukturama koje su bogate akceptorskim atomima i siromašne donorskim atomima. Dakle, umjesto formiranja jednostavnih (dvocentričnih) veza, molekule radije poprimaju multicentričnu geometriju veze [8].




Slika 3.Različite geometrije vodikovih veza: a) linearna geometrija, b) savijena geometrija veze, c) bifurkirani akceptor, d) obrnuta bifurkacija, e)trifurkirani akceptor, f) trocentrična bifurkacija [6]

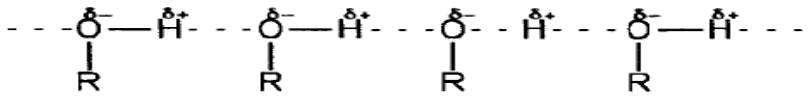
*Sekundarne interakcije* su interakcije koje uzimaju u obzir i susjedne skupine koje donorima i akceptorima djeluju na primarne interakcije. Djelomični naboji na susjednim atomima mogu povećati afinitet vezanja zahvaljujući interakciji privlačenja između suprotnih naboja ili smanjiti afinitet vezanja zbog odbijanja između sličnih naboja. Na ***slici 4***. prikazane su vodikove veze u kojima su nizovi donora i akceptora u neposrednoj blizini. Privlačne interakcije između susjednih skupina rezultiraju većem afinitetu vezanja (***slika 4a)***), dok kod miješanih nizova akceptora/donora dolazi do interakcija odbijanja te smanjenog afiniteta vezanja (***slika 4b.***) [7].




Slika 4. a) Sekundarne privlačne interakcije između susjednih skupina u DDD nizovima i AAA nizovima i b)odbojne interakcije miješanih nizova donora /akceptora [7].

### 2.3.3.2. Kooperativnost vodikove veze

Nadalje, zanimljivo i veoma korisno svojstvo koje se povezuje s vodikovim vezama je svojstvo *kooperativnosti*. Svojstvo kooperativnosti proizlazi iz sposobnosti prijenosa naboja duž molekule i polarizabilnosti molekula. Prema tome, suma energija pojedinačnih veza manja je od energije vezanja svih vodikovih veza u agregate. Primjerice, molekula alkohola (ROH) tvori vodikovu vezu s drugom molekulom alkohola, te je kiselost slobodnog vodikovog atoma u dimeru (O–H···O–H) veća od kiselosti vodikova atoma u izoliranoj skupini O–H, što ukazuje na to da dimeri tvore vodikovu vezu lakše nego monomeri, isto tako trimeri tvore vodikovu vezu lakše nego dimeri [11]. Sukladno tome, kooperativnost omogućuje formiranje stabilnijih vodikovih veza tvoreći pritom beskonačne dvodimenzionalne ili trodimenzionalne strukture, lance, dimere i trimere (***slika 5.***) [8,10].



Slika 5. Svojstvo kooperativnosti vodikovih veza između molekula alkohola (ROH) [10].

### 2.3.3.3. Jakost vodikove veze

Bilo koja kristalna struktura rezultat je kompromisa između mnogih i različitih interakcija koje se odvijaju u kristalu. Snaga vodikovih veza može se razlikovati između različitih sustava i ovisi o vrsti elektronegativnog atoma na koji je atom vodika pričvršćen i geometriji koju vodikova veza formira u strukturi. Jakost, kut i duljina veze, vodikovu vezu dijele u tri zasebne kategorije: vrlo jake vodikove veze, jake vodikove veze i slabe vodikove veze (Tablica 2.) [7,12].

Tablica 2. Klasifikacija i svojstva vodikovih veza [7,12].

| **Vodikove veze** | ***Vrlo jake veze*** | ***Jake veze*** | ***Slabe veze*** |
|---|---|---|---|
| **Energija veze / kcal/mol** | 15 – 40 | 4 – 15 | < 4 |
| **Primjeri vodikovih veza** | $[F–H\cdots F]^-$<br>$[N–H\cdots N]^+$<br>P–OH···O=P | O–H···O=C<br>N–H···O=C<br>O–H···O–H | C–H···O<br>N–H···F–C<br>O–H···π |
| **d/ Å** | D–H ≈ H···A | D–H < H···A | D–H << H···A |
| **Duljina vodikove veze D···A / Å** | 2,2 – 2,5 | 2,5 – 3,0 | 3,0 – 4,5 |
| **H···A / Å** | 1,2 – 1,5 | 1,5 – 2,2 | 2,2 – 3,5 |
| **Kut vodikove veze, $\theta$ / º** | 175 – 180 | 130 – 180 | 90 – 180 |
| **Efikasnost kristalnog pakiranja** | Značajan | dominantan | varijabilni |
| **Karakter interakcije** | Povećan udio kovalentnog karaktera | Većim dijelom elektrostatska | elektrostatska |

Vrlo jake vodikove veze uključuju interakcije koje imaju atome donora i akceptora poput O, F i N (atome vrlo visoke elektronegativnosti). Ove veze teže većinom linearnoj geometriji gdje je kut veze $\theta$ između 175 º i 180 º**.** Duljina veze (D–H···A) je kratka, između 2,2 i 2,5 Å,

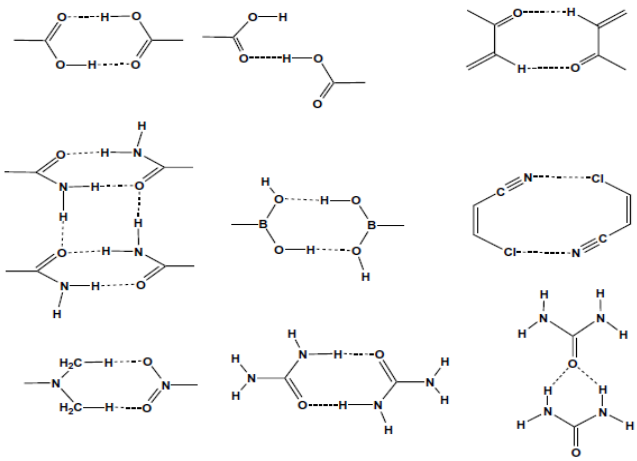
međutim često zbog velike privlačnosti atoma vodika od strane atoma akceptora, D–H veza se izdužuje. Stoga je udaljenost (D–H) približno jednaka (H···A), drugim riječima udaljenost atoma vodika od atoma donora približno je jednaka udaljenosti atoma vodika od atoma akceptora [8,12].

Jake vodikove veze su nešto slabije od vrlo jakih vodikovih veza, međutim imaju jednako značajan utjecaj na efikasnost kristalnog pakiranja kao i vrlo jake vodikove veze [12]. Najčešći donori i akceptori u jakim vodikovim vezama su atomi kisika i/ili dušika. Često linearna geometrija nije moguća zbog okolnog utjecaja drugih interakcija i funkcionalnih skupina u kristalu. Kod vrlo jakih i jakih vodikovih veza taj utjecaj u kristalu je umanjen i nema značajnog odstupanja od linearnosti ($\theta \approx 180$ °). Međutim, jake vodikove veze mogu podlijeći blagom savijanju jer se javljaju na širim rasponima udaljenosti ( duljina veze između 2,5 i 3,0 Å), a kut veze obično varira između 130 i 180 º [8,12].

U slabim vodikovim vezama (C–H···O) elektronegativnosti atoma donora i akceptora su manje u odnosu na atome donora i akceptora u jakim i vrlo jakim vodikovim vezama. U većini slučajeva donor vodikove veze je atom ugljika (C–H), a akceptor je aromatski prsten ili višestruka veza poput C=C ili C≡C veze. Slabe vodikove veze imaju veća odstupanja od svojstva linearnosti (kut veze može varirati između 90° i 180°), jer podliježu utjecaju okolnih funkcionalnih skupina i interakcija u kristalu u odnosu na vrlo jake vodikove veze te mogu imati nespecifične geometrijske strukture, odnosno deformirane strukture. Duljina veze je između 3,0 i 4,5 Å, što može biti veće od sume van der Waalsovih radijusa atoma donora i akceptora [8]. Stoga, ove vrste interakcija imaju sporednu ulogu u prisustvu vrlo jakih i jakih interakcija, u pravilu služe im kao neka vrsta potpore, ali isto tako u odsutnosti jačih vodikovih veza, slabe vodikove veze se mogu koristi zasebno kao usmjeravajuće interakcije u dizajnu željenih kristala [12].

## 2.4. SUPRAMOLEKULSKI SINTONI

Kristalno inženjerstvo i molekularno prepoznavanje supramolekulski su ekvivalenti tradicionalne organske sinteze. Umjesto izgradnje molekulskih kristala s atomima i kovalentnim vezama, grade se supramolekulski kristali s molekulama i nekovalentnim interakcijama, gdje se pritom uočavaju određeni ponavljajući motivi interakcija ili *supramolekulski sintoni*. Američki kemičar Elias James Corey je 1967.godine uveo pojam *sintona* kao strukturne jedinice u molekulama koje se mogu oblikovati i/ili sastaviti poznatim ili zamišljenim sintetskim operacijama koje uključuju međumolekulske interakcije. Sinton je obično manji i manje složen od ciljane molekule, ali opet sadrži većinu stereokemijskih informacija koje su potrebne za sintezu ciljane tvari. Suprotno sintetičkoj analizi, retrosintetičkom analizom kompleksne molekule mogu se rastaviti na jednostavne sintone kidanjem različitih veza u kristalu [7]. Tridesetak godina kasnije G. Desiraju primijenio je Coreyevu definiciju sintona na supramolekulski sustav i definirao *supramolekulske sintone* kao strukturne jedinice sastavljene od molekulskih i supramolekulskih elemenata, koje u kristalnoj strukturi čine mrežu motiva, a mreža se sastoji od čvorova (molekula) i veza (interakcija). Supramolekulski sintoni mogu se jednostavnije definirati kao ponavljajući motivi u kristalu, gdje motiv može biti specifičan samo za određeni kristal koji sadrži određene funkcionalne skupine ili se može uočiti i u drugim kristalima sličnih funkcionalnih skupina. Ponavljajući motivi u kristalu sastoje se najčešće od jakih i/ili usmjerenih interakcija koje imaju značajnu ulogu u strategijama dizajniranja kristala, a neki od najčešće uočenih motiva prikazani su na **slici 6**. [8].

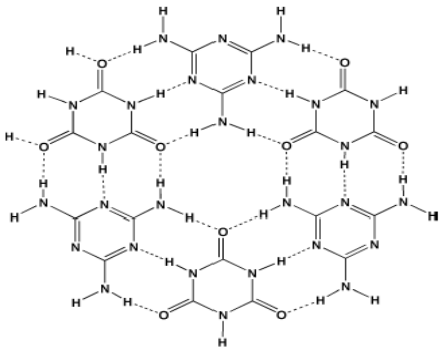


Slika 6. Značajni supramolekulski sintoni [8].

Karboksilni dimer vrlo je čest motiv O-H□□□O interakcija u kristalima i proučavan od strane znanstvenika detaljnije od bilo kojeg drugog sintona. Sinton je karakterističan za benzojevu kiselinu čija se kristalna struktura sastoji od bliskog pakiranja karbokslinih dimera koji se mogu promatrati u nultoj, jednodimenzionalnoj strukturi (kao linerana traka), 2D strukturi (planarna žica) i 3D strukturi (mreža vodikovih veza). Iako je općenito poznato da karboksilne skupine formiraju dimere, u nekim slučajevima karboksilne skupine umjesto dimera mogu formirati beskonačne nizove O-H□□□O interakcija koji se nazivaju *katemeri* . Katemeri se često pojavljuju u kiselinama poput octene kiseline i njihovo formiranje potpomognuto je C-H□□□O interakcijama koje je potrebno samostalno predvidjeti. Isto tako, prisutnost drugih donora (OH-skupina) i akceptora ($NO_2$-skupina ili heterociklički atom) vodikovih veza u nekim slučajevima sprječavaju stvaranje dimer-sintona u kristalu na način da uzrokuju strukturne smetnje koje nisu poželjne u kristalnom inženjerstvu.

Usko povezan sintonom karbokslinog dimera je ciklički amidni sinton koji se formira interakcijama N-H□□□O primarnih amida. Međutim, iako se primarno formira ciklički supramolekulski sinton, „dodatni" vodikov atom na dušikovom atomu također stvara vodikovu vezu s drugom molekulom benzamida te se ciklički sinton može proširiti u supramolekulsku strukturu linearne trake. Analogno amidnom sintonu, vrlo sličan ponavljajući motiv može se pronaći u bornim kiselinama.

Sinton s motivom prepoznavanja u tri točke, jednom N-H□□□N vezom i dvije N-H□□□O veze između fragmenta imida i diaminopiridina poprima strukturu rozete. Ovaj sinton se gotovo uvijek nalazi u molekulama koje sadrže ove funkcionalne skupine i vjerojatnost da se nalazi u kristalnim strukturama takvih molekula je vrlo visoka. Jedan od najpoznatijih primjera uporabe ovog sintona je molekulski kompleks koji nastaje između molekula melamina i cijanurne kiseline prikazan na ***slici 7***. [7,8].



Slika 7. Motiv rozete [8].

Navedeni primjeri prikazuju važnost identifikacije sintona u kristalnim strukturama. Takva identifikacija pomaže u analizi složenih kristalnih struktura i dizajnu novih željenih kristalnih struktura. Općenito, razmatranje kristalne strukture u smislu supramolekuslkih sintona pojednostavljeno je te se samim time olakšava usporedba s drugim naizgled različitim strukturama. Nadalje, smetnje između značajnih supramolekulskih sintona trebaju biti minimalizirane i potrebno ih je shvatiti kao alat koji se može iskoristiti u strategiji kristalnog inženjerstva [13].

### 2.4.1. Pojednostavljenje kristalne strukture

Pojednostavljeni oblik pakiranja vrlo je moćno sredstvo molekulskog prepoznavanja koje se u kristalima općenito odvija na način da supramolekulski fragmenti kristalne strukture imaju jednostavnije oblike od molekulskih vrsta, te se sukladno tome njihovi oblici pakiranja mogu lakše predvidjeti. Dvije kristalne strukture ne moraju biti identične, ali mogu biti poprilično slične s istom simetrijom, usporedivim parametrima ćelije te istim motivom pakiranja (interakcije koje formiraju isti motiv mogu imati različit put formiranja). Svojstvo pojednostavljenog oblika pakiranja može se jednostavno objasniti na kristalnim strukturama benzojeve kiseline i *p*-terfenila. Strukture pokazuju isti motiv pakiranja (riblje kosti ), međutim put formiranja motiva zbog različitih funkcionalnih skupina nije isti, što ujedno ukazuje na pojedine razlike u strukturi. Ovakvo razmatranje osobito je važno u sintezi kristala, posebno kristalnih kompleksa. Brojna istraživanja znanstvenika ukazuju na to da su sintoni potpuno modularni te da ih je moguće umetnuti, maknuti i zamijeniti po vlastitoj volji za dizajniranje novog kristala. Ista geometrija motiva, odnosno sintona može biti zamijenjena ili umetnuta, a da se pritom značajno ne mijenja geometrija kristalne strukture. Bitno je naglasiti da pritom

treba uzeti u obzir okolinu u kojoj se sinton nalazi, odnosno utjecaj okolnih interakcija i funkcionalnih skupina [13].

### 2.4.2. Smetnje i robusnost sintona

Smetnje između sintona predstavljaju problem kako u sintezi, tako i u kristalnom pakiranju. Kristalna struktura je kompromis između interakcija različite jakosti, usmjerenja i udaljenosti. Ponekad interakcije i funkcionalne skupine koje formiraju pojedine sintone mogu utjecati na okolne sintone u kristalnoj strukturi što dovodi do problema u strategijama kristalnog inženjerstva. *Robusnost* sintona, odnosno sposobnost uporabe istog sintona u raznim kristalnim strukturama minimalizira te smetnje. Robusni sintoni utječu na stabilnost i kristalno pakiranje spojeva. Što je sinton robusniji, njegova stabilnost i stabilnost strukture je veća te je kristalno pakiranje učinkovitije, a time i smetnje između sintona minimalizirane. Primjerice karboksilni dimer čest je primjer robusnog sintona kojeg većinom sadrže alifatske i aromatske karboksline kiseline, $RCO_2H$, u svojim kristalnim strukturama, jer njegova stabilnost i učinkovitost pakiranja nije pod utjecajem R skupine. Drugim riječima, R skupina je dovoljno udaljena da ne djeluje na sinton [13].

### 2.4.3. Obilježja korisnog sintona

Analiza kristalne strukture i identifikacija pojedinog supramolekulskog sintona potpuno su subjektivni. Iz bilo koje dane strukture mogu se identificirati različiti obrasci sintona koji cijelokupno pridonose boljem razumijevanju kristalnih struktura, međutim njihov značaj u toj strukturi nije posve isti. Isto tako ne postoji konkretan limit u definiranju novih sintona neke kristalne strukture, definiranje sintona je proizvoljno i ovisi o kemičaru i njegovoj mašti [8,13]. Međutim, neki sintoni korisniji su od drugih sintona i kao takvi imaju puno veći utjecaj na pakiranje kristalne strukture. Postoji nekoliko obilježja koja ukazuju na koristan sinton :

1) *Sinton je korisniji ako se češće javlja u danoj skupini spojeva*. Učestalost sintona povezana je sa snagom međumolekulskih interakcija, njihovom usmjerenosti i uobičajenim funkcionalnim skupinama koje se nalaze u spojevima. Ovakvi sintoni često se koriste u dizajniranju novih kristalnih struktura i uglavnom su to motivi koji se ostvaruju vodikovim vezama i halogenskim vezama.

2) *Sinton je korisniji ako je njegovo stvaranje specifično*. Ovdje se misli na vjerojatnost nastanka određenog sintona u kristalnoj strukturi molekule koja sadrži potrebne funkcionalne skupine, sa ili bez drugih kemijskih funkcionalnosti.

3) *Sinton je korisniji ako se njegovom retrosintetičkom analizom dobiju korisni fragmenti za upotrebu u sintezi kristala*.

4*) Najbolji sintoni kombiniraju veličinu s prekomjernim strukturnim informacijama*. Mali sintoni su češći i vrlo često se pojavljuju u novim strukturama, ali oni ne sadrže mnogo specifičnih strukturnih informacija, stoga se ne mogu učinkovito koristiti u planiranju kristalne strukture. Veliki složeni sintoni sadrže mnogo strukturnih podataka, međutim oni su strukturno ograničavajući pa se ne promatraju toliko često. Zato najbolji sinton je zlatna sredina razumno malog sintona koji sadrži mnogo korisnih strukturnih informacija i vrlo je poželjan u kemijskom inženjerstvu za dizajniranje kristalnih spojeva.

5) *Sinton je korisniji kada su strukturne interakcije sintona iste u svim dimenzijama.* Sintoni definiraju strukturne motive u nultoj, prvoj i drugoj dimenziji. Ovi motivi mogu biti kombinirani ili sastavljeni da bi se postigla veća dimenzija, odnosno trodimenzionalno pakiranje kristalne strukture u kojoj su interakcije jače i usmjerenije. Moguće je ostvariti dvodimenzionalnu, pa čak i trodimenzionalnu strukturu kada strukturne interakcije sintona nisu iste kao i u prethodnim dimenzijama ( nultoj i prvoj dimenziji), međutim u takvim strukturama interakcije su manje usmjerene i postepeno slabe kako sinton postaje veći [8].

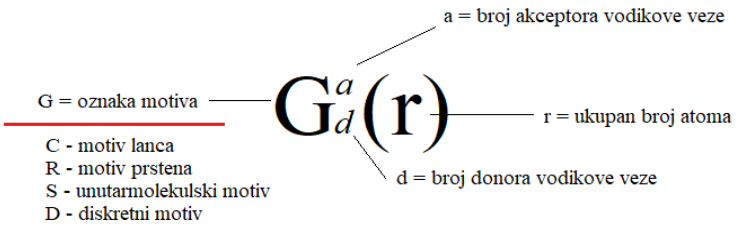
### 2.4.4. Graf-set analiza

Američki znanstvenik William Firth Wells prvi je prepoznao važnost motiva vodikovih veza i predložio prvu klasifikacijsku shemu za opisivanje struktura vodikovih veza u anorganskim spojevima na temelju razmatranja molekula kao pojedinačnih točaka i vodikovih veza kao linija koje proizlaze iz tih točaka. Shema za opisivanje struktura vodikovih veza kasnije je proširena na klasifikaciju vodikovih mreža s dva ključna broja N i M, gdje je N broj vodikovih veza po točki, a M broj molekula koje su povezane s točkom vodikovim vezama [14]. Nadalje, Margaret Etter je proširila Wellsovu ideju i primijenila teoriju grafova (engl. *graph theory* ) na uzorke vodikovih veza u organskim kristalnim strukturama i na taj način opisala povezanost i topologiju supramolekulskih sintona [8].

Danas, za opis motiva vodikovih veza dobivenih supramolekulskim interakcijama koristi se *graph-set* nomenklatura. Graph-set pokazuje koliko donora i akceptora sudjeluje u uzorku vodikove veze, te određuje prirodu uzorka vodikove veze. Pojmovi koji su usko povezani sa graf-setom i koje je potrebno razlikovati su niz, motiv i mreža. Skup molekula koji se analizira naziva se *niz* (engl. *array*) i sve ili neke molekule u nizu povezane su vodikovim vezama. *Mreža* je podskup niza u kojem je svaka molekula povezana sa svakom drugom molekulom preko barem jedne vodikove veze i može sadržavati bilo koji broj različitih vrsta vodikovih veza. Posebna vrsta mreže u kojoj skup molekula vezan vodikovom vezom sadrži samo jednu vrstu vodikove veze naziva se *motiv*. Motiv se konstruira identificiranjem svih pojava jednog od tipova vodikove veze, a tip vodikove veze definiran je kemijskom prirodom donora i akceptora koji se koriste u vodikovoj vezi [8].

Graph-set nomenklatura specificirana je oznakama *G, r, a* i *d*, gdje je *G* deskriptor, označava motiv, *r* označava ukupan broj atoma koji sudjeluje u stvaranju motiva, *d*-broj donora i *a*-broj akceptora (***Slika 8***). Graf-set analizom vodikove veze u kristalima opisuju se pomoću četiri osnovna obrasca, odnosno oznakama S, C, R i D. S (stoji sam za sebe) označava unutarmolekulsku vodikovu vezu, međutim ovom nomenklaturom ne može se točno specificirati ovakva vrsta obrasca. C se odnosi na beskonačne lance povezane vodikovim vezama, R na prstenove, dok se D odnosi na nekičke dimere i druge skupove vezane vodikovom vezom. Parametar *r* odnosi se na stupanj uzorka vodikove veze, s tim da je ili broj atoma u prstenu ili duljina u lancu koja se ponavlja. U prstenu, za R ili S skup vodikovih veza, stupanj je definiran kao broj atoma u prstenu. Broj atoma u prstenu broji se na način da se

uzima najkraći lanac kovalentnih i vodikovih veza, broji se prelaskom prstena u jednom smjeru sve dok svi atomi nisu jednom prebrojani u prstenu. Za lanac C, stupanj je duljina ponavljanja monomernih jedinica u lancu, tj. broj nadolazećih atoma koji imaju najkraći put od atoma vodika jedne vodikove veze na prihvatni atom sljedeće. Za D motive, stupanj je broj atoma koji se nalazi u cijeloj duljini skupa vodikovih veza, počevši s vodikom prve vodikove veze, nastavljajući najkraćim putem sve do akceptorskog atoma zadnje vodikove veze. Ako postoji samo jedna vodikova veza u motivu, tada je stupanj od D uzorka 2. Budući da se ovaj uzorak pojavljuje vrlo često, $r = 2$ smatra se zadanim stupnjem vrijednosti za D uzorak i često nije naveden. Parametri *d* i *a*, odnose se na različit broj donora i akceptora koji se koriste u uzorku vodikove veze te im je zadana vrijednost obično 1. Kad su sve molekule u skupu iste *d* i *a* su broj donora i akceptora koji sudjeluju u vezi po molekuli. No kada je skup koji se analizira sastavljen od različitih molekula, *d* i *a* predstavljaju zbroj donora i akceptora koji sudjeluju iz različitih molekula [8,14].




Slika 8. Prikaz graf-set oznaka

Graf-set nomenklaturom definiraju se jednostavni i složeni sustavi vodikovih veza, te se prema tome graf-set prvo primjenjuje na motive koji su jednostavniji, a zatim na mreže koje su kompleksniji sustavi vodikovih veza [14].

### 2.4.4.1. Primjena graf-seta na motiv

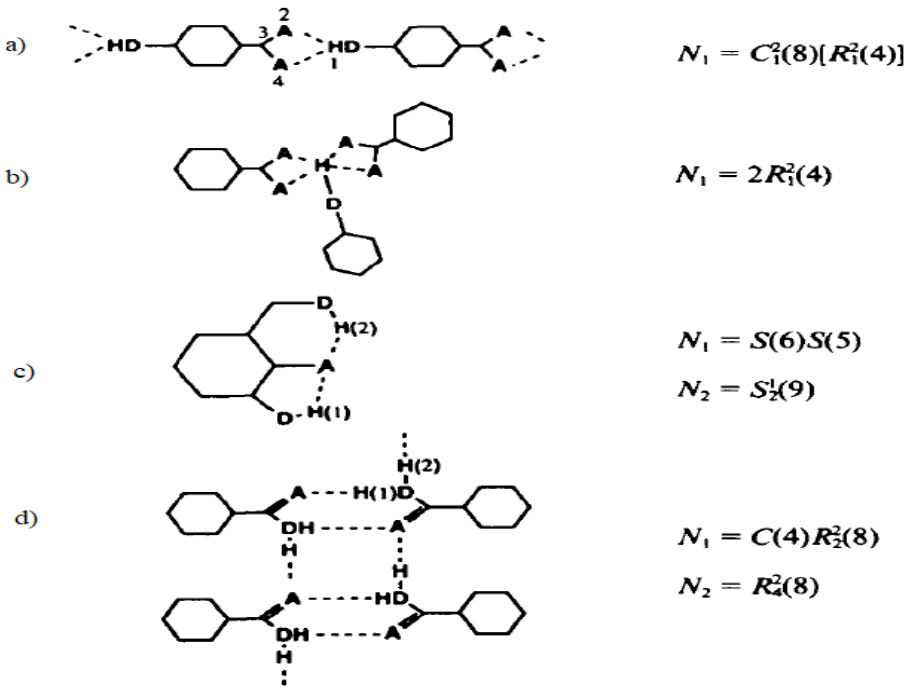
Primjena graf-seta na motive izvodi se u 4 koraka. U prvom koraku određuju se tipovi vodikovih veza u skupu molekula koji se analizira. Drugi korak klasificira vodikove veze prema prioritetu, a prioritet veze određuje se pomoću CIP pravila koja su proširena tako da uključuju vodikove veze. Treći korak smatra se ključnim u ovom postupku jer se u tom koraku generira motiv (oznaka *M*), odnosno supramolekulski sinton. Motiv se kreira određivanjem vodikove veze najvišeg prioriteta, H(1) i pronalaženjem ostalih vodikovih veza ovog tipa u nizu. Jedna se molekula uzima kao početna te se prema njoj identificiraju sve ostale molekule koje su za nju vezane vodikovom vezom najvišeg prioriteta, odnosno H(1) vezom. Postupak se nastavlja polazeći od svake od ovih molekula do svih ostalih molekula koje su vezane H(1) vezom na njih, i tako dalje sve dok se ne naiđe na molekule na kojih nema više dodatnih vezanih molekula ili dok se ne uspostavi da je skup molekula, odnosno niz koji se identificira, beskonačan. U pravilu postupak se jednostavnije može objasniti kao postupak lijepljena određenih molekula zajedno u nizu s H(1) ljepilom, nadalje jedna molekula izvuče se iz niza a molekule koje su lijepljene na nju mogu tvoriti beskonačan skup (C) ili konačan skup molekula (S, R ili D). U četvrtom koraku primjenjuje se graf-set na motiv, pritom treba voditi računa da se H(1) nekad može pojaviti u lancu i prstenu istovremeno (tada je prsten naznačen kao podskup i piše se u uglatim zagradama), isto tako ako se vodikov atom iz vodikove veze nalazi u dva ista prstena istovremeno, graf-set dodijeljen jednom motivu prstena se udvostručuje. Na kraju cjelokupnog postupka primjene graf-seta na motiv, treći i četvrti korak ponavljaju se sve dok graf-set ne bude primijenjen na sve tipove vodikovih veza u spoju. Na ***slici 9.*** prikazani su primjeri aplikacije graf-set postupka na motive i mreže [14].

## 2.4.4.2. Primjena graf-seta na mreže

Primjena graf-seta na mreže proizlazi iz prethodne primjene na motiv, što je objašnjeno u prethodnom odlomku. Mreža kao supramolekulski sinton može sadržavati više vrsta, odnosno tipova vodikovih veza, te s obzirom na to mogu se formirati mreže prvog reda i mreže višeg reda. Mreža prvog reda, $N_1$, predstavlja uzastopni popis motiva poredan po prioritetu vodikove veze, a $M_1$ je motiv koji sadrži vodikovu vezu najvišeg prioriteta :

$$N_1 = M_j...M_3M_2M_1$$

Ako u skupu molekula postoji samo jedna vrsta vodikove veze, mreža prvog reda tada sadrži samo jedan motiv, odnosno mreža prvog reda jednaka je motivu koji sadrži vodikovu vezu najvišeg prioriteta, $N_1=M_1$. Mreže višeg reda (***Slika 9***.) proizlaze iz kombinacije dviju ili više različitih tipova vodikovih veza koje tvore poseban obrazac ( novi motiv koji u ovom slučaju može sadržavati više različitih tipova vodikovih veza) kojem se dodjeljuje jedan novi graf-set. Motiv najnižeg stupnja ima najveći prioritet i dodjeljuje se prvi, međutim ako postoje dva motiva s istim prioritetom ( npr. ako imamo dva različita lanca s istim stupnjem, r) rangiranje ovisi o kemičaru [14].




Slika 9. Prikaz motiva i mreža graf-set analizom [14].

Graf-set postupci mogu biti računski izvedeni i uvedeni u softvere koji su često povezani s kristalografskim bazama podataka. Softveri omogućuju jednostavno korištenje graf-set postupka, pomažu u identifikaciji kristalnih struktura, te identifikaciji strukturne sličnosti između različitih struktura [8,14].

### 2.4.5. Kristalografska baza podataka *(CSD)*

Analiza kristalne strukture pojedinog spoja daje geometrijske informacije o toj strukturi. Dobivene informacije mogu se arhivirati zajedno s ostalim informacijama svih drugih analiziranih spojeva, te se dobiva kristalografska baza podataka. Kristalografske baze podataka posebno su korisne u kristalnom inženjerstvu jer se svojstva međumolekulskih interakcija i pakiranje različitih vrsta struktura mogu detaljnije ispitati i predvidjeti.

Strukturna baza podataka, CSD (*engl. Cambridge Structutal Database*) osnovana je 1965. godine i glavni je repozitorij podataka za kristalne strukture organskih i metalo-organskih spojeva. Danas, CSD sadrži točne kristalne strukture više od milijun spojeva koji su najčešće određeni metodom difrakcije rentgenskog zračenja u jediničnom kristalu ili polikristalnom uzorku te neutronskom difrakcijom. Svaka kristalna struktura prije upisa u CSD bazu podataka prolazi detaljne provjere, brojna ispitivanja i analize od strane kemičara, stručnjaka i brojnih kristalografa što ukazuje na visoku kvalitetu podataka koje ova baza osigurava. Bitno je naglasiti da se CSD baza neprestano ažurira novim kristalnim strukturama, te se također nadopunjuju i unaprjeđuju informacije već unesenih struktura [8]. Ono što ovu bazu podataka čini još poželjnijom je njezina jednostavnost korištenja i pretraživanja podataka, mogućnost vizualizacije kristalnih struktura, kristalnog pakiranja, te mogućnost povezivanja s različitim aplikacijskim softverima. Općenito cjelokupni paket CSD ( *CSD –Enterprise*) ima različite module (*CSD-Materials, CSD-System, CSD-Materials*) koji su međusobno povezani i u stalnom su napretku. Konkretno CSD-*System* modul sadrži baze podataka koje proučavaju međumolekulske (*IsoStar*) i unutarmolekulske interakcije (*Mogul*), te aplikacijske softvere *Mercury* i *Hermes* koji primarno služe za 3D vizualizaciju kristalnih struktura malih i velikih molekula. Oba programa povezana su s drugim modulima CSD-*Enterprisa* pa se isto tako mogu koristiti u kristalnom inženjerstvu, dizajnu kristala, određivanju struktura i supramolekulskih sintona. Supramolekulski sintoni proučavaju se i određuju preko CSD-

*Materials* modula koji sadrži opciju analize motiva vodikovih veza traženje motiva, statistiku pojavljivanja tog motiva u spojevima, procjenu polimorfizma i dr.). Korisnik može odabrati unaprijed definirani motiv iz arhive ili generirati novi motiv. Upisom traženog motiva u opciju pretraživanja CSD-a, dobivaju se sve kristalne strukture koje sadrže takav motiv i motiv alternativnih motiva. Za generiranje motiva potrebno je skicirati funkcionalnu skupinu u programu, odabrati atome funkcionalne skupine koji sudjeluju u kontaktu/kontaktima, definirati međuatomsku udaljenost, odabrati tip motiva (lanac, prsten ili diskretni motiv) i broj kontakta unutar motiva. Rezultat prikazuje motive s brojem pronađenih pogodaka i učestalosti pojavljivanja ili kristalne strukture s motivom za svaki pronađeni pogodak.

S obzirom da je ovaj rad usmjeren na utvrđivanje motiva vodikovih veza u organskim molekulama, CSD bazom podataka moguće je pronaći motive sličnih funkcionalnih skupina te pobliže i točnije odrediti željene motive, a samim time i strukture analiziranih spojeva. Također, moguće je provjeriti jakost, usmjerenost i duljinu pojedinih interakcija sličnih ili istih funkcionalnih skupina, učestalost takvih reakcija u određenim organskih spojevima ili spojevima sličnih struktura, te mnoge druge potrebne informacije koje pomažu prilikom samostalnog proučavanja i utvrđivanja suprmolekulskih sintona [15].

# 3. EKSPERIMENTALNI DIO

## 3.1. Spojevi za analizu

Spojevi uzeti za analizu supramolekulskih sintona :

m1 = 1,5-diaza-2,4:7,8:16,17-tribenzo-9,15-dioksa-ciklooktadeka-1,5-dien

m2 = 1,5-diaza-2,4:7,8:15,16-tribenzo-9,14-dioksa-cikloheptadeka-1,5-dien

m3 = 1,5-diaza-2,4:7,8:17,18-tribenzo-9,16-dioksa-ciklonanodeka-1,5-dien

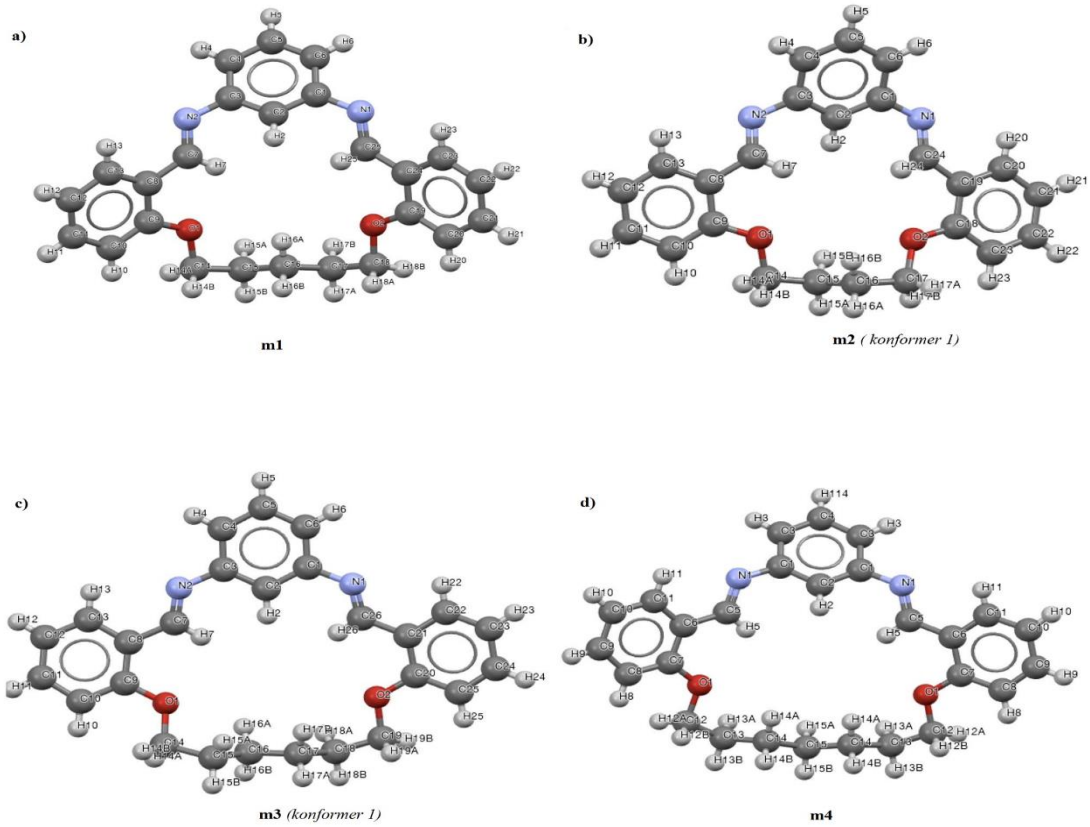
m4 = 1,5-diaza-2,4:7,8:18,19-tribenzo-9,17-dioksa-cikloikoza-1,5-dien

Prije samog određivanja supramolekulskih sintona potrebno je prikupiti kristalografske podatke koji opisuju makrocikličke kristalne strukture i daju informacije poput kristalnog pakiranja, kemijskog sastava, prostorne grupe, parametara ćelije i dr. Iz ovih podataka možemo znati kakve interakcije i sintone možemo očekivati te potvrditi pakiranje kristalne strukture dobivenim sintonima. U ***tablici 3***. prikazani su kristalografski podaci koji su relevantni za analizirane spojeve i prikupljeni su iz izvora [16,17] i programa Mercury.

Tablica 3. Kristalografski podaci analiziranih spojeva.

| Spoj | m1 | m2 | m3 | m4 |
|---|---|---|---|---|
| Formula spoja | $C_{25}H_{24}N_2O_2$ | $C_{24}H_{22}N_2O_2$ | $C_{26}H_{26}N_2O_2$ | $C_{27}H_{28}N_2O_2$ |
| Molekulska masa | 384,46 | 370,44 | 398,49 | 412,51 |
| Kristalna sustav | Monoklinski | Monoklinski | Monoklinski | Ortorompski |
| Prostorna grupa | P $2_1$/n | P $2_1$/c | P $2_1$/c | P nam |
| T (K) | 294 | 294 | 293 | 293 |
| a (Å) | 15,493 | 15,671 | 24,322 | 8,0121 |
| b (Å) | 7,889 | 7,4720 | 10,953 | 15,5284 |
| c (Å) | 16,783 | 33,315 | 16,463 | 18,920 |
| $\beta$ (°) | 91,136 | 92,029 | 99,072 | - |
| V(Å$^3$) | 2050,9 | 3898,5 | 4330,9 | 2353,9 |
| Z | 4 | 8 | 8 | 4 |
| CCD broj | 1039600 | 1039601 | 1445995 | 1445992 |

Vizualizacijom kristalnih struktura u Mercury-u (***slika 10***.) možemo vidjeti da se analizirane kristalne strukture sastoje od istih funkcionalnih skupina, 3 benzenska prstena, donorskih atoma ( atomi kisika i dušika) te alifatskog lanca koji se mijenja u spojevima m1, m2, m3 i m4. Donorski atomi kisika i dušika promatrat će se kao potencijalni atomi akceptora u vodikovoj vezi, a vodikovi atomi metilne skupine alifatskog lanca kao potencijalni atomi donora u formiranju strukturnih jedinica. Pretpostavka je da će se vodikove veze primarno formirati između dušikovih atoma i atoma vodika na alifatskim lancima, jer su dušikovi atomi orijentirani egzodentatno, a kisikovi atomi endodentatno, međutim ne isključuje se mogućnost formiranja vodikove veze i preko kisikovih atoma. Prilikom određivanja sintona potrebno je uzeti u obzir konformere molekula, blizinu benzenskih prstenova i duljinu alifatskog lanca, jer ti faktori mogu utjecati na određivanje međumolekulskih interakcija, odnosno supramolekulskih sintona. Strukture konformera 2 spojeva m2 i m3 prikazane su u dodatku (*dodatak 6.2*).




Slika 10. Prikaz struktura spojeva: a) m1, b) m2 (*konformer 1*), c)m3 (*konformer 1*) i d) m4

## 3.2. Računalna analiza (Mercury)

Postupak određivanja supramolekulskih sintona rađen je računalno u programu Mercury. Mercury program, u sklopu CSD-a nudi opciju interpretacije međumolekulskih interakcija odnosno vodikovih veza koje formiraju sintone. Analiza sintona provodi se graf-set postupkom koji dodjeljuje posebnu nomenklaturu za opisivanje sintona (nomenklatura graf-seta objašnjena je u literaturnom dijelu rada 2.4.4.).

### 3.2.1.Postupak Graf-set analize spojeva u Mercury-u

Postupak analize kreće uvođenjem posebne cif. datoteke u program. Datoteka sadrži strukturu molekule kojoj je potrebno odrediti sintone. Nakon uvođenja datoteke u Mercury programu otvori se struktura spoja za analizu. Otvori se opcija Calculate, koja nam otvara opciju za graf-set postupak. U prozoru graf-seta nalazi se opcija Options te H-bond definitions u kojoj se prije analize definiraju parametri geometrije vodikove veze (H-bond Geometry) i parametri odabira atoma za vodikovu veza (H-bond Atom Types). Parametri geometrije vodikove veze uključuju duljinu od atoma vodika do akceptora (H…A distance range, Actual distance) gdje se definira minimum i maksimum duljine te kut vodikove veze (D-H..A angle > = x) koji mora biti veći ili jednak kutu koji upisujemo za tražene interakcije. Kod odabira atoma vodikove veze (H-bond Atom Types) definiraju se atomi donora (Donor atom types) i akceptra (Acceptor atom types) koji sudjeluju u stvaranju sintona. Parametre je potrebno definirati proizvoljno, odnosno vlastitom procjenom ovisno o analiziranom spoju. Nakon što se definiraju svi potrebni parametri za analizu, kreće sama analiza koju provodi računalo i kao rezultat u graf-setu prozoru dobivamo interpretirane vodikove interakcije i međumolekulske interakcije graf-set nomenklaturom, te na glavnoj radnoj površini motive međumolekulskih interakcija, odnosno supramolekulske sintone.

#### 3.2.1.1. Definiranje parametra za strukturu m1

Duljina od atoma vodika do akceptora (H…A distance range) :
Minimum = 2,00 Å
Maksimum = 3,50 Å
Kut vodikove veze: D-H..A angle > = 120 º
Odabir atoma vodikove veze (H-bond Atom Types) : svi atomi donora i akceptora

### 3.2.1.2. Definiranje parametra za strukturu m2

Duljina od atoma vodika do akceptora (H…A distance range) :

Minimum = 2,00 Å

Maksimum = 3,00 Å

Kut vodikove veze: D-H..A angle > = 120 º

Odabir atoma vodikove veze (H-bond Atom Types) : svi atomi donora i akceptora

### 3.2.1.3. Definiranje parametra za strukturu m3

Duljina od atoma vodika do akceptora (H…A distance range) :

Minimum = 2,00 Å

Maksimum = 3,50 Å

Kut vodikove veze: D-H..A angle > = 120 º

Odabir atoma vodikove veze (H-bond Atom Types) : svi atomi donora i akceptora

### 3.2.1.4. Definiranje parametra za strukturu m4

Duljina od atoma vodika do akceptora (H…A distance range) :

Minimum = 2,50 Å

Maksimum = 4,00 Å

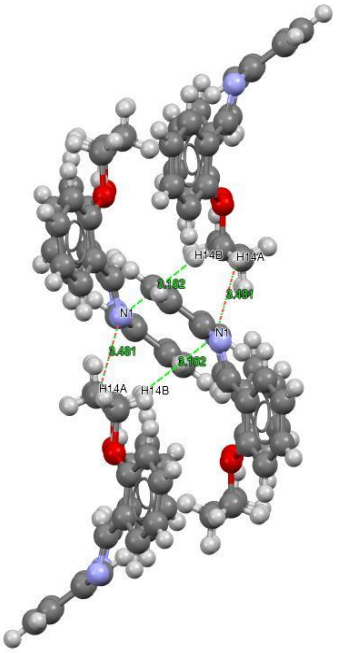
Kut vodikove veze: D-H..A angle > = 120 º

Odabir atoma vodikove veze (H-bond Atom Types) : svi atomi donora i akceptora

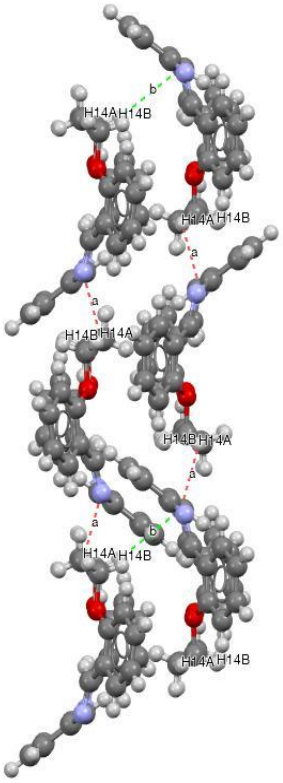
# 4. REZULTATI I RASPRAVA

## 4.1. Rezultati graf-set analize za spoj m1

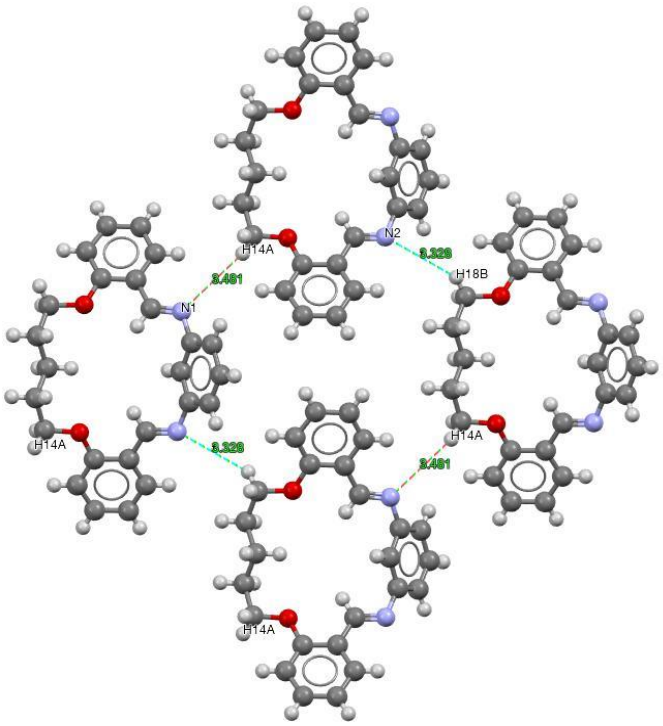
Rezultati graf-set analize pokazali su da se molekule u spoju m1 ne povezuju vodikovim vezama već putem van der Waals-ovih interakcija. Razlog tome je sama struktura molekule. Orijentacija alifatskog lanca, 3 benzenska prstena (dvostrani kutovi između prstena benzena, velika elektronska gustoća benzenskih prstena), kontrakcija prstena te veličina unutarnjeg prstena stavljaju molekulu u položaj velikog odstupanja od planarnosti. Molekule koje pokazuju veliko odstupanje od planarnosti ne povezuju se jakim međumolekulskim interakcijama, već zbog velike udaljenosti nastupaju slabe van der Waalsove interakcije. Na ***slici 11***. prikazan je motiv prstena slabih međumolekulskih interakcija tipa [a] i [b], duž *a* osi. Uočen je i puno veći motiv prstena izmjeničnih slabih interakcija tipa [a] i [b] prikazan na ***slici 12***. Ovakvi motivi pakiranja duž osi *a* ponavljaju se periodički te su mogući i drugi tipovi interakcija, primjerice [e] i [f] te [b] i [f] (*dodatak 6.3.1.*). Graf-set $R_4^4(26)$[>a>f<a<f] duž *b* osi opisuje motiv prstena koji formiraju slabe interakcije [a] i [f] prikazane na ***slici 13***. Ovaj motiv periodičkim ponavljanjem formira mrežu van der Waalsovih interakcija, a moguć je i motiv prstena prikazan na ***slici 14***. Sveukupni rezultati graf-set analize prikazani su u *dodatku 6.4.1.*(u ***tablici 4***.).



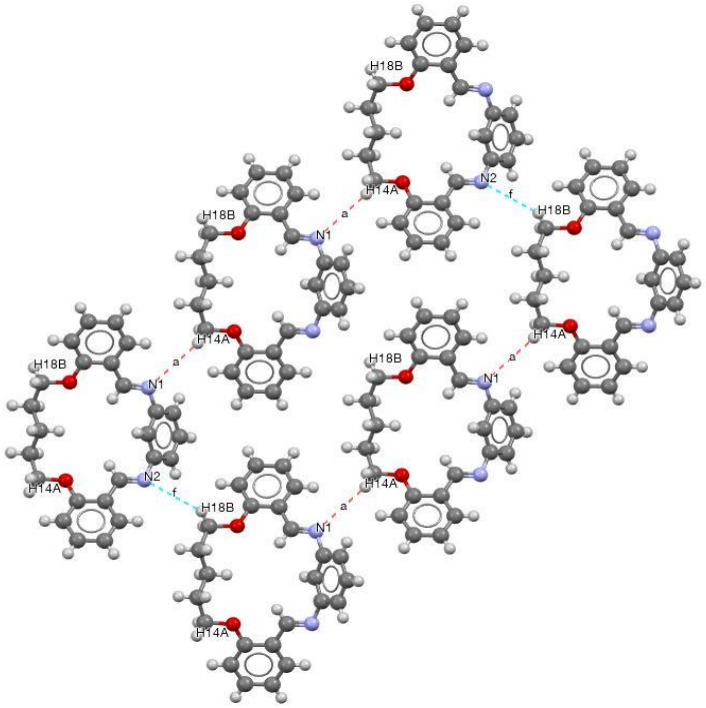

Slika 11. Sinton graf-seta $R_4^2$ (8)[>a<b>a<b] duž *a* osi.




Slika 12. Sinton graf-seta $R_6^5\,(48)$[>a>a>b>a>a>b] duž *a* osi.



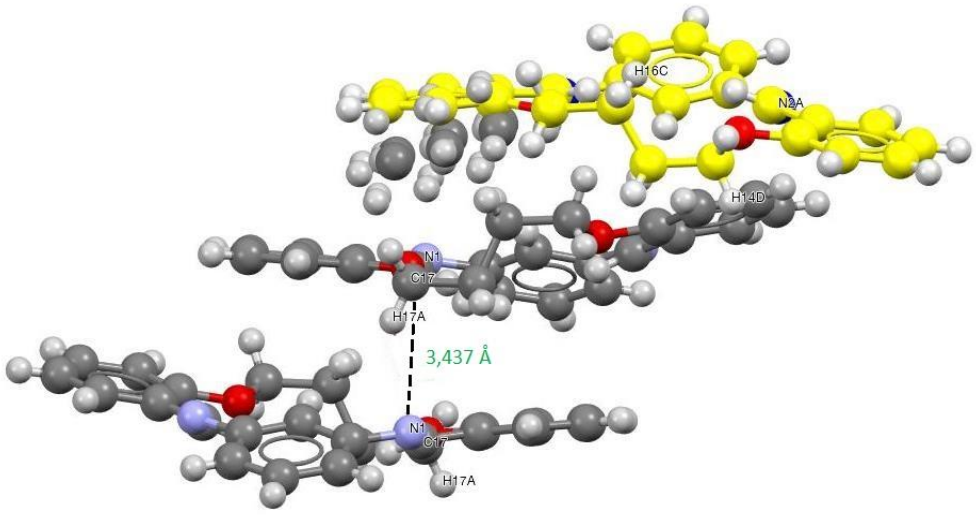

Slika 13. Sinton graf-seta $R_4^4(26)$[>a>f<a<f] duž *b* osi.




Slika 14. Sinton graf-seta $R_6^6(48)$[>a>a>f<a<a<f] duž *b* osi.

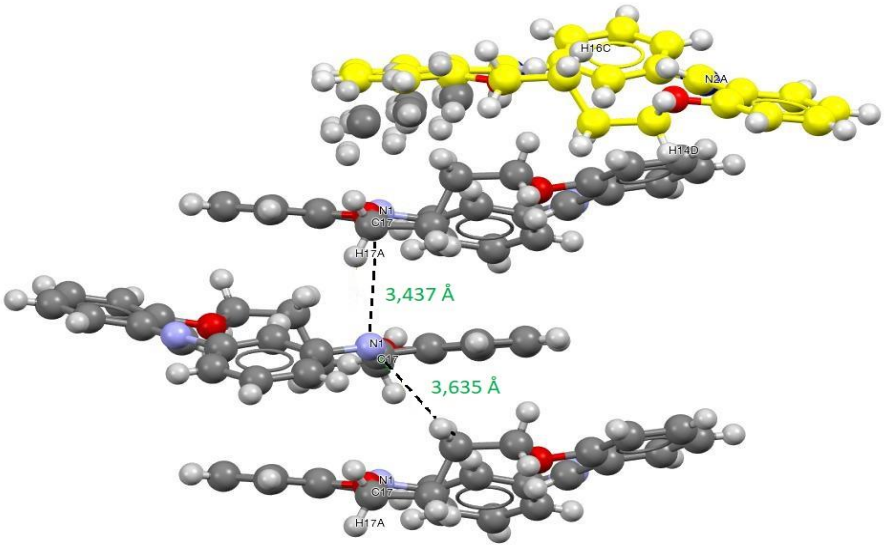
## 4.2. Rezultati graf-set analize za spoj m2

Rezultati graf-set analize pokazali su da se spoj m2 sastoji od dva simetrično neovisna konformera ( *struktura konformera u dodatku 6.2*.), odnosno konformera 1 i konformera 2. Konformeri se razlikuju u orijentaciji alifatskog lanca te torzijskim kutovima između benzenskih prstena. Orijentiranost oba donorska atoma ista je u obje strukture konformera, dakle dušikovi atomi imaju *egzo*-orijentaciju a, kisikovi atomi imaju *endo*-orijentaciju. Molekula spoja m2 pokazuje puno manje odstupanje od planarnosti, drugim riječima struktura m2 je više „*spljoštena*“ te je moguće graf-setom detektirati slabe C-H···N interakcije prikazane na ***slici 15***.

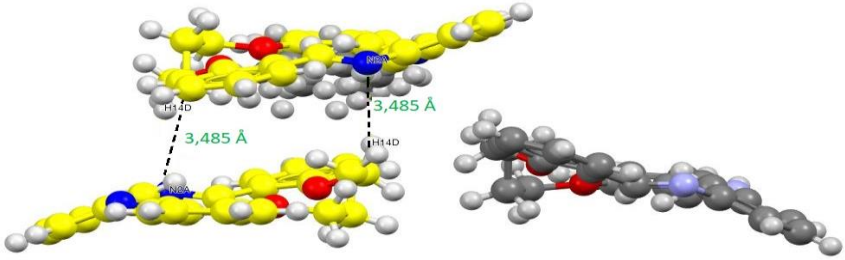



Slika 15. Prikaz međumolekulske interakcije graf set analizom $C_1^1(7)$[a] duž osi *c* (žuto obojena molekula je konfomer 2).

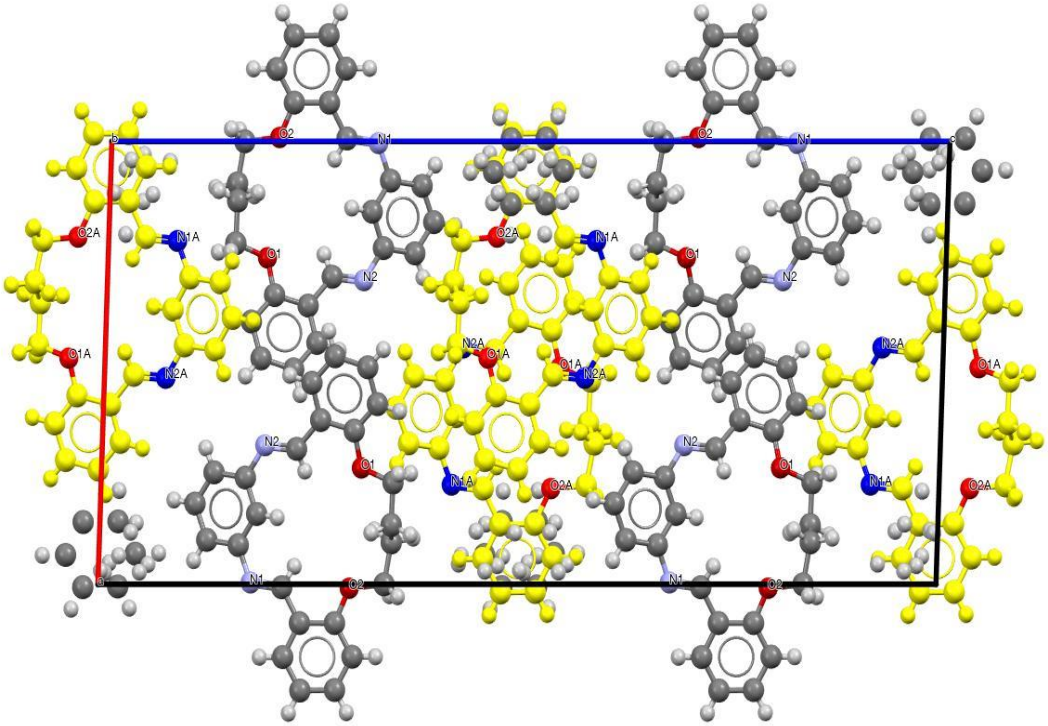
Dobiveni rezultati pokazali su da oba konformera pokazuju vrlo slične motive interakcije, odnosno sintone prstena (R) i lanca (C). Koformer 1 pokazuje da slaba interakcija vodikove veze (C17-H17A···N1) i slaba van der Waalsova interakcija (C15-H15B···N1) formiraju motiv lanca duž osi *c* (***slika 16***). Slabe C-H···N (C14A-H14D···N2A) interakcije pronađene su i kod konformera 2 s motivom prstena (***slika 17***.), a u kombinaciji sa slabim van der Waalsovim interakcijama (C16A-H16C···N2A) tvore motiv lanca (*dodatak 6.3.2.*). Između konformera 1 i konformera 2 nisu pronađeni specifični sintonski obrasci, međutim s obzirom na strukturu spoja te kristalno pakiranje pretpostavlja se da se povezuju nizom slabih van der Waalsovih interakcija. Ostali rezultati graf -set analize prikazani su u *dodatku 6.4.1.* (***tablica 5***.), a primjeri struktura dodatnih sintona prikazani su u *dodatku 6.4.3.*




Slika 16. Sinton graf-seta $C_2^1(6)$[>a<c] u konformeru 1 duž osi *c*.




Slika 17. Sinton graf-seta $R_2^2(14)$[>d>d] u konformeru 2 slabim vodikovim vezama duž *c* osi.

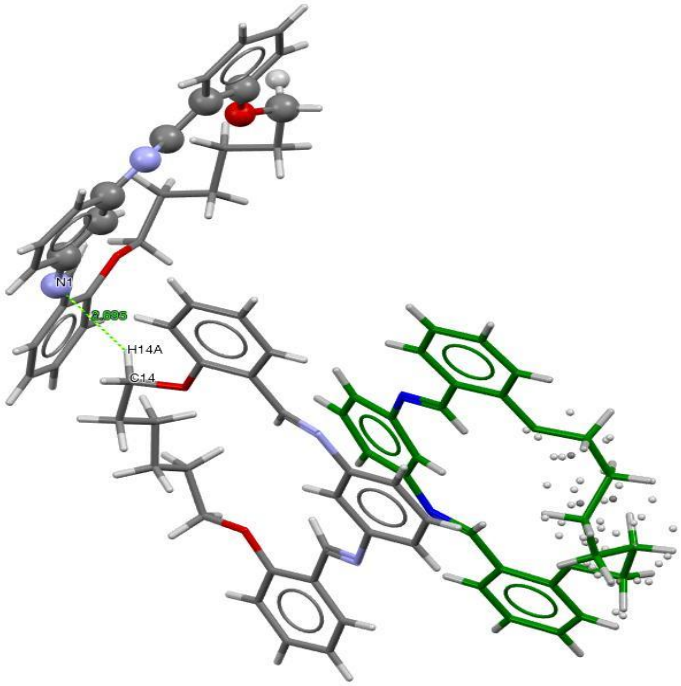


Slika 18. Prikaz kristalnog pakiranja spoja m2 duž osi *b*.

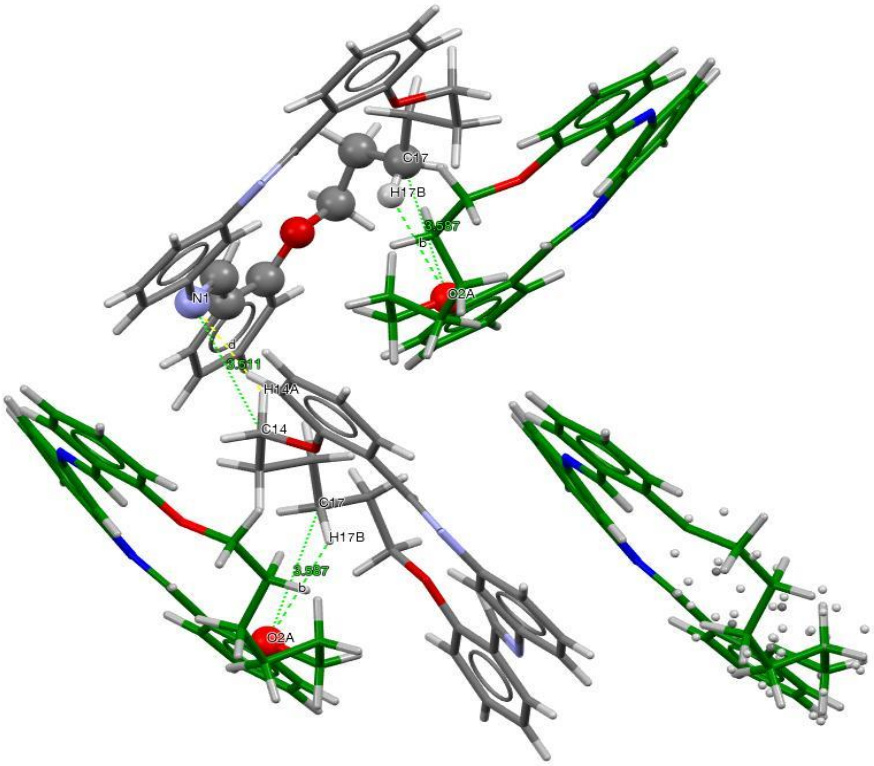
## 4.3. Rezultati graf-set analize za spoj m3

Makrociklički spoj m3 također se sastoji od dva simetrično neovisna konformera ( konformer 1 i konformer 2). Ova dva konformera pokazuju znatnu razliku u orijentaciji alifatskog lanca i međuplošnim kutovima. Orijentiranost oba donorska atoma ista je u obje strukture konformera, dakle dušikovi atomi imaju *egzo*-orijentaciju a, kisikovi atomi imaju *endo*-orijentaciju. Analiza rezultata pokazala je da oba donorska atoma sudjeluju u formiranju interakcija između molekula. Molekule konformera 1 povezuju se slabim C-H···N interakcijama formirajući lančaste motive (***slika 19***.), dok se molekule koformera 2 povezuju nizom slabih van der Waalsovih interakcija. Van der Waalsove interakcije u konformeru 2 rezultat su dezorijentiranosti alifatskog lanca u prostoru i dvostranih kutova benzenskih prstena. Između konformera 1 i 2 graf-set analizom pronađeni su diskretni obrasci povezivanja slabim C-H-O interakcijama (*van der Waalsove interakcije*) od 2,820 Å. Na ***slici 20***. prikazan je motiv povezivanja molekula u konformeru 1, konformeru 2 te međusobno povezivanje konformera 1 i 2 slabim interakcijama vodikove veze i van der Walsa. Analizom je pronađeno

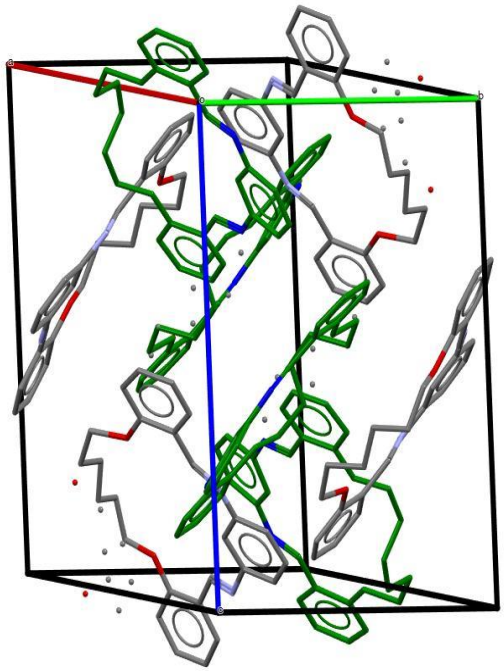
da se ovakav sinton periodički ponavlja kroz kristalno pakiranje (***slika 21***.), a nazvan je motivom „stepenica“. Ostali primjeri sintona i interakcija prikazani su u *dodatku 6.3.3*., a sveukupni rezultati graf-set analize prikazani su u *dodatku 6.4.1*. (***tablica 6.***).




Slika 19. Prikaz međumolekulske interakcije graf-set nomenklaturom $C_1^1(11)$[d] duž osi *a*.




Slika 20. Sinton graf-seta $D_3^3(17)$[<b>d>b] duž osi *a* (motiv „stepenica“).



Slika 21. Kristalno pakiranje makrocikla m3 (primijećen motiv „stepenica“).

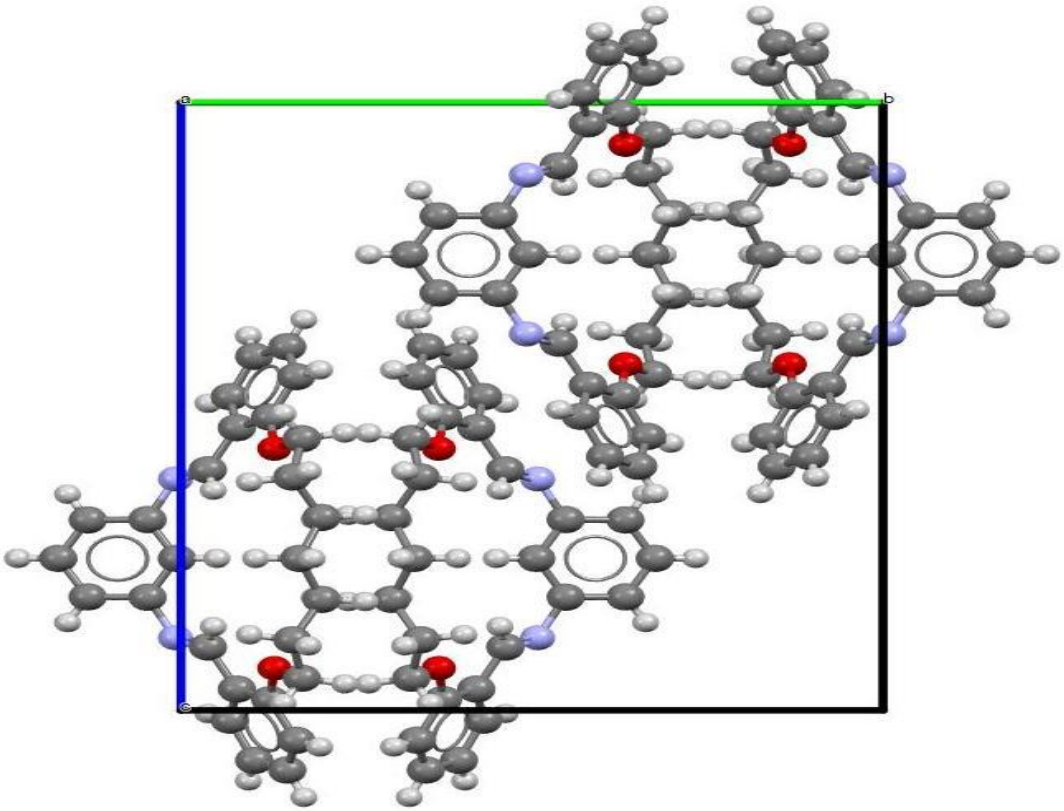
## 4.4. Rezultati graf-set analize za spoj m4

Makrociklički spoj m4 pokazuje veliko odstupanje od planarnosti koje se može pripisati razlici u međuplošnim kutovima benzenskih prstenova, velikoj elektronskoj gustoći benzenskih prstena te puno većoj duljini alifatskog lanca. Rezultati graf-set analize pokazali su da se molekule spoja m4 povezuju isključivo van der Waalsovim privlačnim silama, međutim nijedan klasičan međumolekulski motiv interakcije nije bio detektiran graf-set metodom. Na ovakav rezultat analize može utjecati veličina unutarnje šupljine prstena, orijentiranost alifatskog lanca i elektronska gustoća benzenskih prstena.

## 4.5. Usporedba dobivenih rezultata makrocikla m1, m2, m3 i m4

Spojevi m1, m2, m3 i m4 makrociklički su spojevi koji u svojoj strukturi svi imaju alfatski lanac, tri benzenska prstena te donorske atome kisika i dušika ($N_2O_2$ donorni atomi). Donorski atomi pokazuju istu orijentaciju u sva četiri makrociklička spoja. Atomi dušika orijentirani su egzodentatno (od unutrašnjosti prstena prema van), a atomi kisika endodentatno (prema unutrašnjosti prstena). Razlika u strukturi ovih spojeva utječe na način na koje će se molekule povezivati u kristalnom pakiranju. Strukture spojeva pokazuju različitu orijentaciju alifatskog lanca, broj atoma u unutarnjem prstenu, veličinu unutarnjeg prstena te različitu blizinu benzenskih prstena (međuplošni kutovi benzenskih prstenova). Struktura m1 pokazuje znatno veće odstupanje od planarnosti od spoja strukture m2, isto tako struktura m3 pokazuje veće odstupanje od planarnosti od strukture m4. Međutim ako se usporede sve 4 strukture zajedno, može se zamijetiti da veličina rupe makrocikličkog prstena raste s brojem metilnih skupina u alifatskom lancu makrocikla. Prema tome rupa makrocikličkog prstena najveća je u m4 strukturi (20 atoma u unutarnjem prstenu) što ukazuje da m4 ima najveću kontrakciju prstena, odnosno odstupanje od planarnosti. Ista pojava odstupanja primijećena je i kod strukture m1, međutim ne u toj mjeri, jer je veličina rupe markocikličkog prstena ipak manja (18 atoma u unutrašnjoj strani prstena). Strukture spojeva m2 i m3 imaju manja odstupanja od planarnosti zbog svojih konformera koji stabiliziraju kristalno pakiranje i daju strukturama na neki način „spljošten“ oblik.

Graf-set analizom vodikove veze nisu pronađene u spojevima makorcikla m1,m2,m3 i m4. Molekule spojeva m1 i m4 primarno se povezuju putem van der Waalsovih interakcija. Graf-set analizom, spoj m4 jedini nije dao ni jedan specifični motiv povezivanja, što objašnjava razliku kristalnog pakiranja u odnosu na ostale spojeve. Kristalni sustavi spojeva m1, m2 i m3 su monoklinski, dok je kristalni sustav spoja m4 rompski (***slika 22.***). Usporedba veličine prstena, broj atoma u unutarnjem prstenu, dvostrani kutovi između benzenskih prstena te amplituda kontrakcije prstena dani su u ***tablicama 7. i 8***. koje su prikupljene iz izvora [15,16] ( *dodatak 6.4.2.).*




Slika 22. Rompski kristalni sustav makrocikla m4.

# 5. ZAKLJUČAK

Supramolekulski sintoni u *oksa-aza* makrocikličkim spojevima određeni su računalo graf-set analizom putem programa Mercury. Primarni zadatak ovog rada bio je pronaći sintone koji se formiraju putem snažnih i usmjerenih vodikovih veza, međutim rezultati graf-set analize pokazali su da se ovi makrocikli povezuju putem slabih van der Waalsovih interakcija i slabih C-H···N interakcija. Rezultati graf-set analize spoja m2 i m3 pokazali su sintone van der Waalsovih interakcija i jedne C-H···N, dok struktura m1 sadrži u svom kristalnom pakiranju samo sintone van der Waalsovih interakcija. Graf-set rezultati strukture m4 nisu pokazali obrasce pakiranja značajnih međumolekulskih interakcija, međutim može se pretpostaviti da se molekule m4 povezuju nizom slabih van der Waalsovih interakcija putem benzenskih prstena. Razlog dobivenih rezultata bio bi zbog same strukture makrocikličkih spojeva, koja sadrži tri benzenska prstena i veliki alifatski lanac te je pretpostavka da se većina ovakvih markocikla povezuje putem C-H···π interakcija, odnosno putem benzenskih prstena. Iz rezultata je vidljivo da veličina unutarnjeg prstena i kontrakcija prstena veoma utječu na kristalno pakiranje, pa tako iz tablice kristalografskih podataka (***tablica 3***.) možemo vidjeti da se molekule strukture m1, m2 i m3 pakiraju u monoklinskom sustavu i pokazuju slične obrasce pakiranja, dok se molekule strukture m4 pakiraju u rompskom sustavu i ne pokazuju značajne obrasce pakiranja, što se može objasniti i drugačijim kristalnim pakiranjem iako su sve 4 kristalne strukture istog kemijskog sastava.

Prednost sintotskog pristupa je u tome što se olakšava usporedba naizgled različitih struktura, smetnje između supramolekulskih sintona mogu se strateški minimalizirati i znatno se pojednostavljuje razumijevanje kristalnih struktura u kontekstu kristalnog pakiranja. Uporaba sintona postaje sve raširenija u kemijskoj industriji, posebice u farmaceutskoj industriji gdje modularnost sintona ima veliki značaj.

# 6. LITERATURA


1. C. J. Pedersen, *The Discovery of Crown Ethers*, Science, 24-I (1988), 536-540
2. T. Balić, *Priprava i strukturna karakterizacija novih NO-donornih makrocikličkih Schiffovih baza i njihovih kompleksa,* Doktorski rad, Prirodoslovno matematički fakultet, Zagreb, 2013
3. J.E.Y. Sumani, *Synthesis and characterisation of macrocyclic ligands with hydroxyalkyl and thiol pendant arms tethered on 1,5,9-triazacyclododecane and their complex formation chemistry,* Graduation thesis, University of Stellenbosch, 2010
4. M. Korica, *Priprava i karakterizacija poroznih makrocikličkih Schiffovih baza*, Diplomski rad, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera, Osijek, 2015
5. J. W. Steed, D.R. Turner, K.J. Wallace, *Core and Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*, Jon Wiley & Sons Ltd, England, 2007
6. I. Gregorović, *Utjecaj acetilacetonatnih supstituenata na koordinaciju i supramolekulsko povezivanje amidnih koordinacijskih spojeva bakra (II)*, Diplomski rad, Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb, 2018
7. A. Nangia, G.R. Desiraju, *Supramolecular Synthons and Patter Recognition*, Chemistry, 198(1998), 58-65
8. R.G. Desiraju, J.J. Vittal, A. Ramanan, *Crystal Engieering: A Textbook,* World Scientific Publishing, New Jersey, 2011
9. Merina K. Corpinot, D. K. Bučar, *A Practical Guide to the Design of Molecular Crystals*, Crystal Growth & Design, ACS Publications, Washington, 2018
10. G.R. Desiraju (ur.), *The Crystal as a Supramolecular Entity*, Vol. 2, John Wiley & Sons Ltd, West Sussex, 1996
11. D. Grdenić, *Molekule i kristali*, Školska knjiga, Zagreb, 2005
12. R.G. Desiraju (ur.) *Crystal Design: Structure and Function*, Vol. 7, John Wiley & Sons Ltd., West Sussex, 2003
13. G.R. Desiraju, *Supramolecular Synthons in Crystal Engineering*, Angew.Chem., 34 (1995), 2311-2327
14. M.C. Etter, J.C. McDonald, J. Bernstein, *Graph-set analysis of hydrogen-bond Patterns in ogranic crystals*, Acta Crys., B46(1990), 256-262
15. A.V. Vologzhanina, *Inermolecular Interactions in Functional Crystalline Materials: From dana to Knowledage*, Crystals, 9 (2019), 2-8

*16.* T. Balić, B. Marković, J. Jaroslaw, D.M. Čalogović, *Synthesis and structural characterization of new $N_2O_2$-donor Schiff base macrocycles and their silver(I) coordination polymers,* Inorganica Chimica Acta 435 (2015) 289-291

*17.* T. Balić, B. Matasović, B. Marković, A. Šter, M. Štivojević, D.M. Čalogović, *Sinthesis, structtual characterization and extraction studies of 17-,18-,19- and 20-membered $N_2O_2$-donor macrocyclic Schiff bases*, J Incl Phenom Macrocycl Chem, Springer Science, Original article, 2020

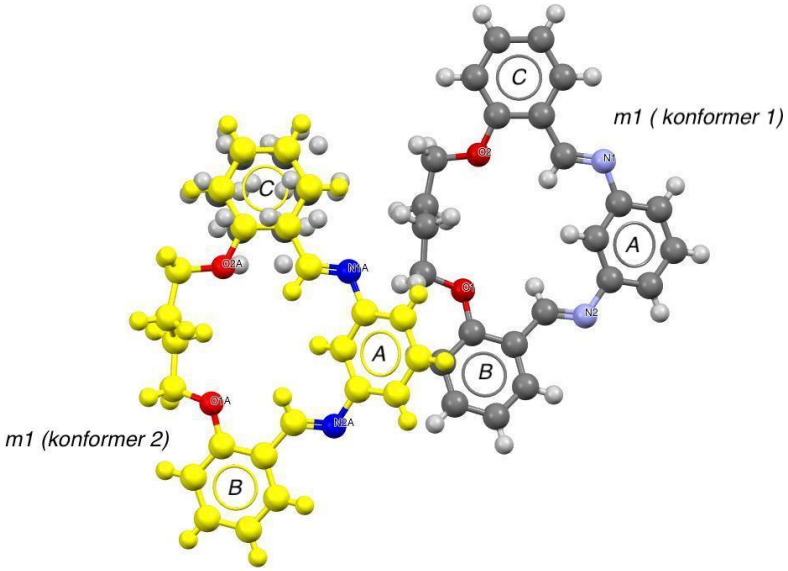
# 7. DODATAK

## 7.1. Pravila za dodjelu prioriteta vodikove veze (CIP pravila)

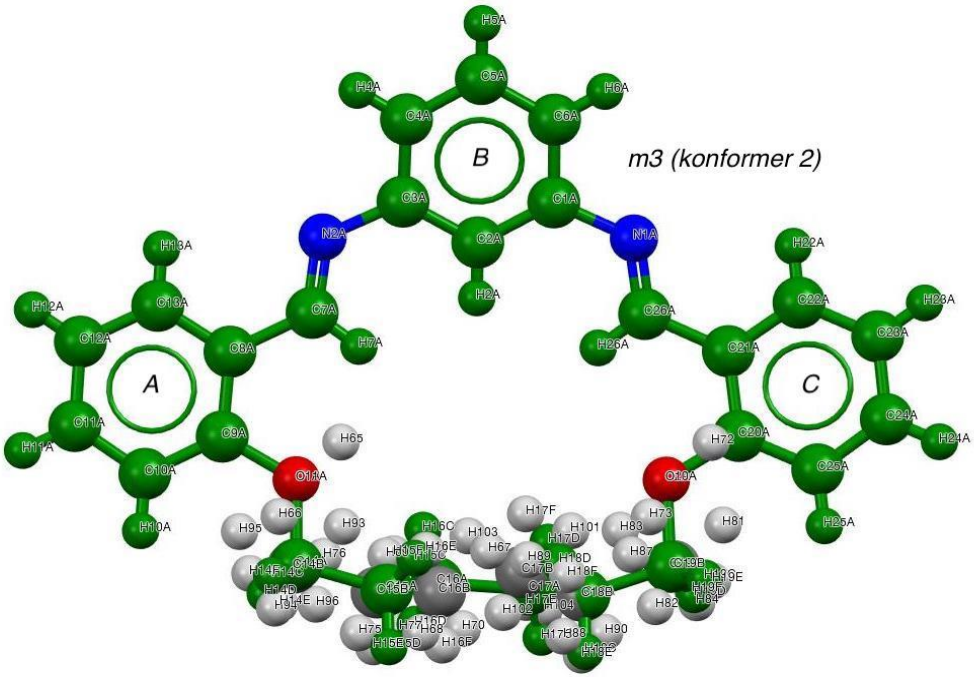
CIP pravila bave se prioritetima skupina povezanih s atomom ugljika, međutim mogu se koristiti kao smjernice i kod određivanja prioriteta vodikovih veza na temelju prvo prioriteta atoma vodika u vodikovim vezama a zatim na akceptorskim atomima i na samom kraju na ostalim kriterijima vodikove veze.

1. Primarni amidi – cis atom vodika ima veći prioritet od trans atoma vodika
2. Primarni amini – atom vodika na strani prioriteta molekule ima veći prioritet
3. U karboksilnoj kiselini je atom vodika s cis geometrijom veći prioritet od onog s trans geometrijom
4. Atom vodika u međumolekulskoj vodikovoj vezi ima prioritet nad atomom vodika u unutarmolekulskoj vodikovoj vezi
5. CIP prioriteti akceptorskih atoma u vodikovim vezama koriste se za određivanje prioriteta atoma vodika kada su dva atoma vodika identična po svim ostalim gore navedenim kriterijima.
6. Kad su donorski i akceptorski atomi u dvije vodikove veze identični, tada se primjenjuju sljedeći kriteriji:
    a) Usamljeni parovi elektrona tretiraju se kao akceptori. Usamljeni par s najvećim prioritetom nalazi se na strani s najvišim prioritetom molekule.
    b) Vodikov atoma u dvostrukoj vezi ima veći prioritet od onog u jednostrukoj vezi. Isto tako vodikovi atomi u multicentričnim vezama imaju još veće prioritete.
    c) Atom vodika u kratkoj vodikovoj vezi ima prednost u odnosu na dužu vezu

## 7.2. Prikaz struktura makrocikla m2 i m3 (konformer 2 )



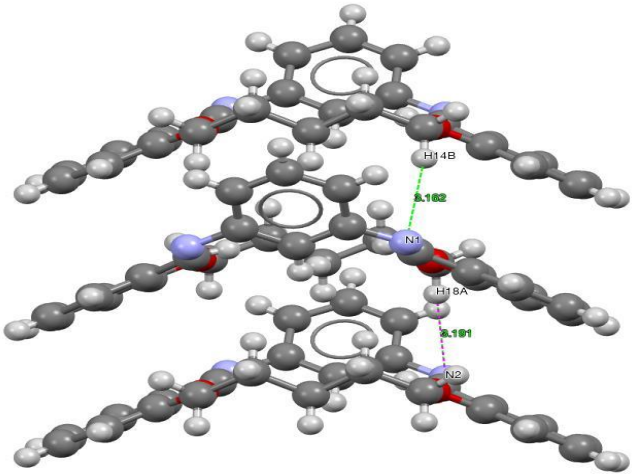

Slika 23. Prikaz strukture konformera 1  siva molekula) i konformera 2  žuta molekula) markocikla m2 u Mercury-u.



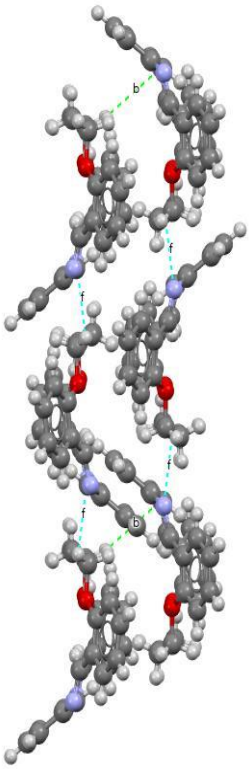

Slika 24. Prikaz strukture konformera 2 makrocikla m3 u Mercury-u.

## 7.3. Dodatni sintoni i interakcije graf-set analize makrocikličkih spojeva

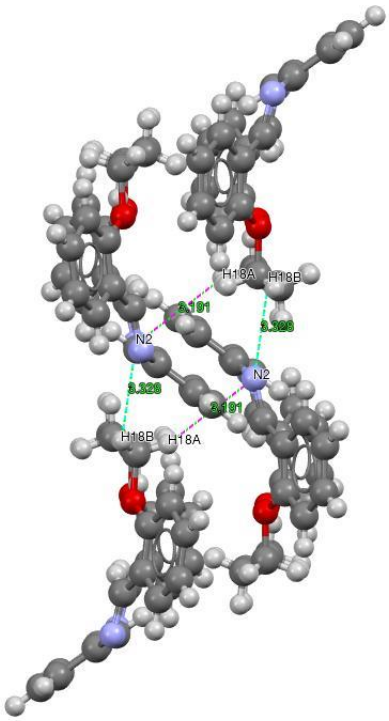
### 7.3.1. Spoj m1



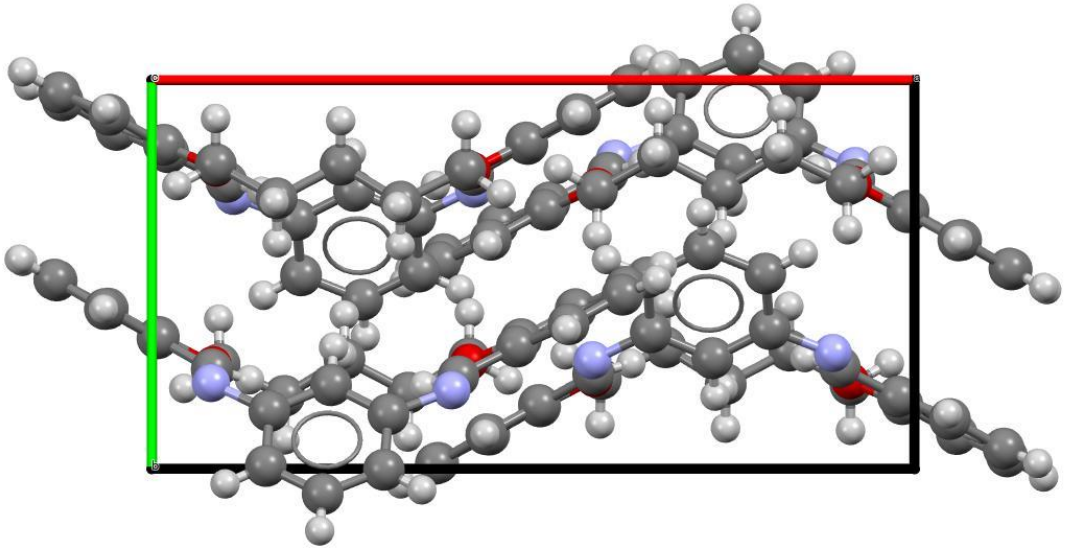

Slika 25. Sinton graf-seta $C_2^2$ (14)[>b>e] duž *c* osi.




Slika 26. Sinton graf-seta $R_6^6$ (48)[>b>f>f<b>f>f] duž *a* osi.

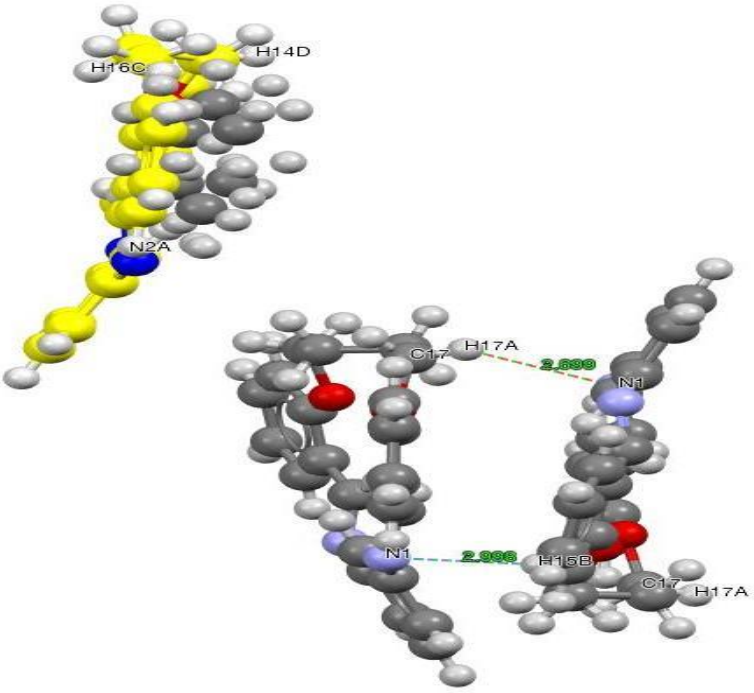



Slika27. Sinton graf- seta $R_4^2(8)$[>b>f>f<b>f>f] duž *a* osi.

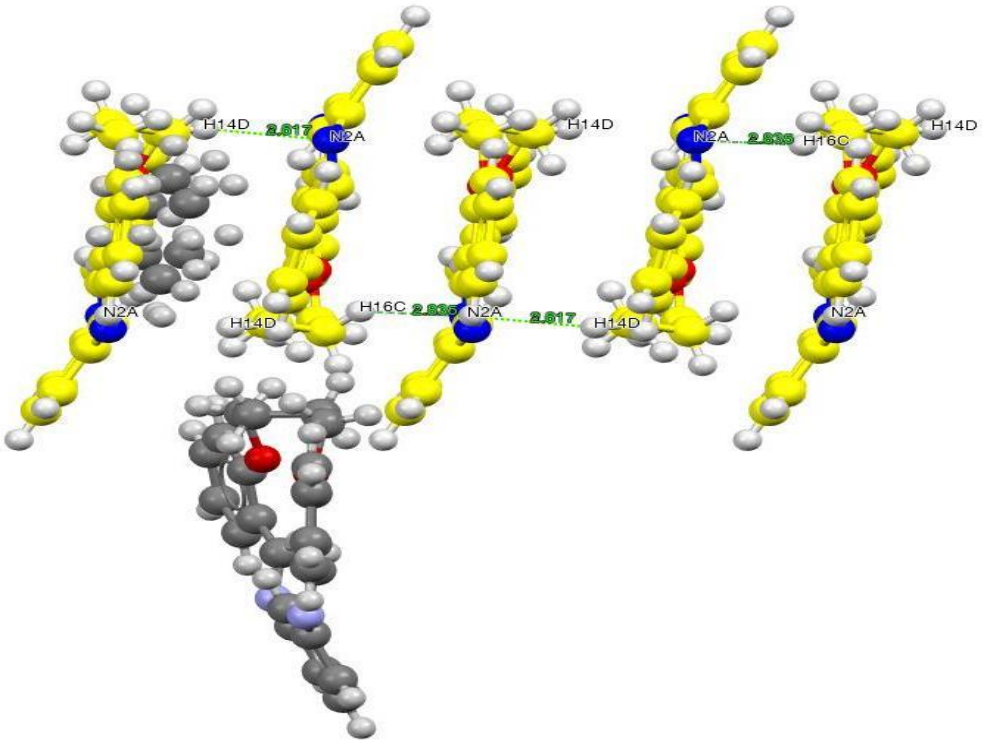


Slika 28. Molekula m1 pakira se u monoklinskom kristalnom sustavu pogled duž osi *c*).

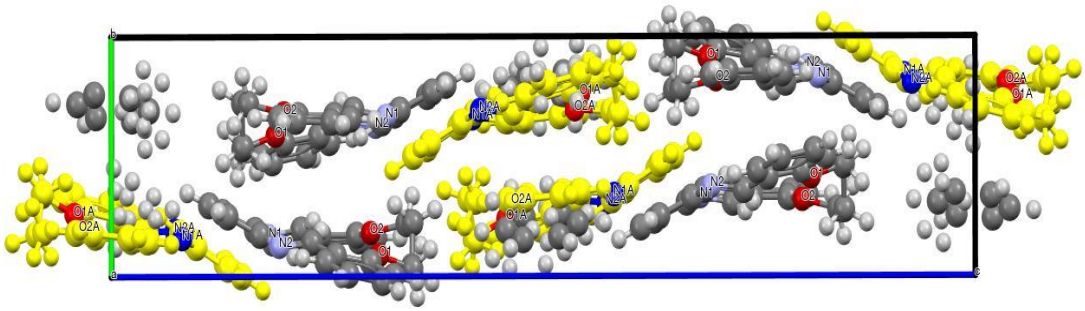
## 7.3.2. Spoj m2




Slika 29. Sinton graf-seta $R_2^2(16)$[>a>c] duž *a* osi.

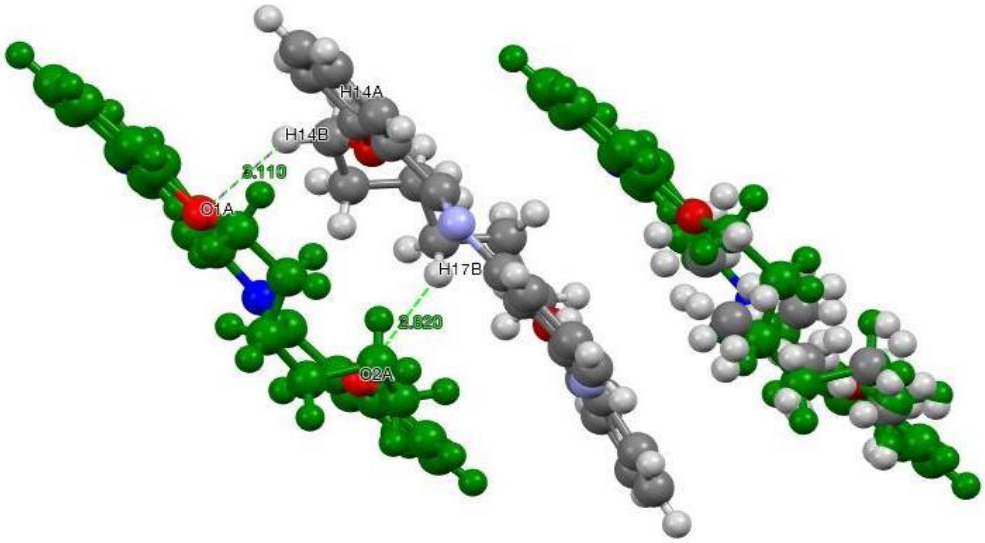



Slika 30. Sinton graf-seta $R_4^3(22)$[>d>3<d<e] duž *a* osi.

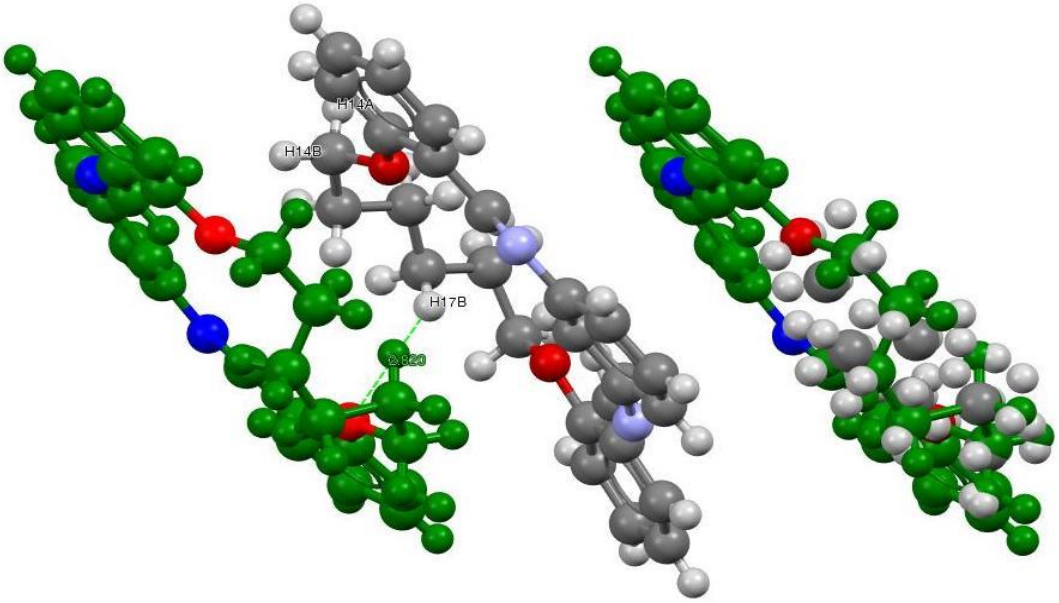


Slika 31. Molekula m2 pakira se u monoklinskom kristalnom sustavu  pogled duž osi *c*).

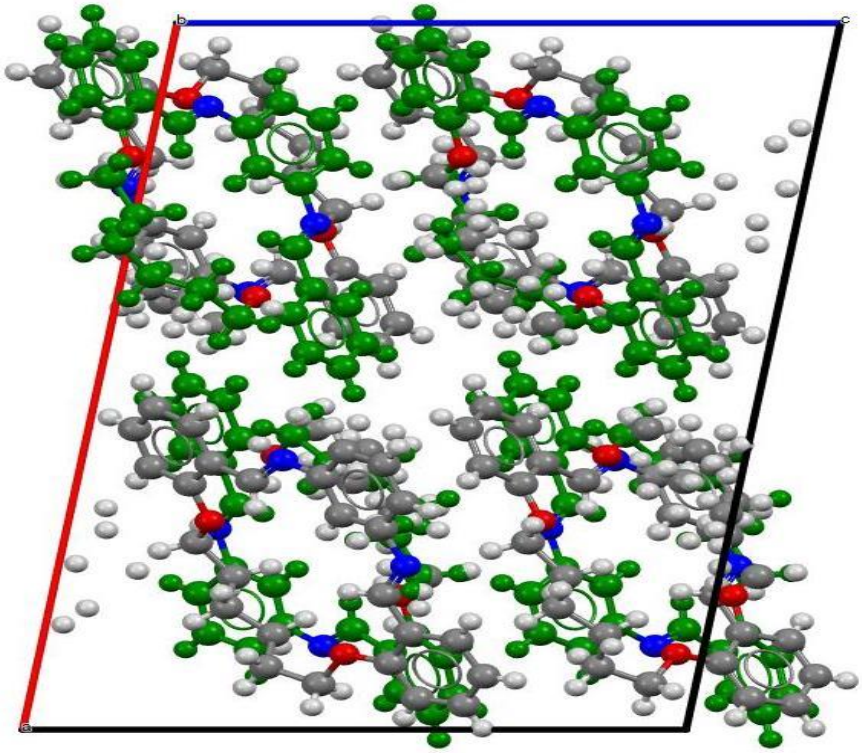
### 7.3.3. Spoj m3




Slika 32. Sinton graf-seta $R_4^2(14)$[>b<e]  duž *a* osi.




Slika 33. Van der Waalsova interakcija graf-seta $D_1^1(2)$[b] duž *a* osi.



Slika 34. Monoklinsko pakiranje m3 makrocikla duž *a* osi.

## 7.4. Tablice

### 7.4.1. Prikaz svih interakcija dobivenih graf-set analizom spojeva m1, m2,m3 i m4

Tablica 4. *Prikaz tipova interakcija i graf-set rezultata spoja m1.*

| Tipovi ineterakcija | Interakcije | Duljina interakcije |
|---|---|---|
| C1,1(11) a | C14-H14A…N1 | 4,215 Å |
| C1,1(11) b | C14-H14B…N1 | 4,093 Å |
| C1,1(11) e | C18-H18A…N2 | 4,113 Å |
| **C1,1(11) f** | C18H18B…N2 | 4,049 Å |
| **Graf-set inetrakcije** | | |
| R2,4(8) >a<b>a<b | | |
| C3,4(26) >a>b<a<b | | |
| R4,4(44) >a>b>a>b | | |
| R5,6(48) >a>a>b>a>a<b | | |
| R5,6(48) >a>b>b<a>b>b | | |
| R4,4(20) >a>d>a>d | | |
| C4,4(26) >a>d<a<d | | |
| R4,4(32) >a<d>a<d | | |
| R6,6(40) >a>d>d<a>d>d | | |
| R6,6(48) >a>a>d>a>a<d | | |
| R4,4(24) >a<e>a<e | | |
| C4,4(26) >a>e<a<e | | |
| R4,4(28) >a>e>a>e | | |
| R6,6(48) >a>a>e>a>a<e | | |
| R6,6(48) >a>e>e<a>e>e | | |
| C2,2(12) >a<f | | |
| C2,2(14) >a>f | | |
| R4,4(26) >a>f<a<f | | |
| R6,6(48) >a>a>f<a<a<f | | |
| R6,6(48) >a>f>f<a<f<f | | |
| R2,2(12) >b<e | | |
| C2,2(14) >b>e | | |
| R4,4(24) >b<f>b<f | | |
| C4,4(26) >b>f<b<f | | |
| R4,4(28) >b>f>b>f | | |
| R6,6(48) >b>b>f>b>b<f | | |
| R6,6(48) >b>f>f<b>f>f | | |
| R2,4(8) >e<f>e<f | | |
| C3,4(26) >e>f<e<f | | |
| R4,4(44) >e>f>e>f | | |
| R5,6(48) >e>e>f>e>e<f | | |
| R5,6(48) >e>f>f<e>f>f | | |

Tablica 5. *Prikaz tipova interakcija i graf-set rezultata spoja m2.*

| Tipovi interakcija | Interakcije | Duljina interakcije |
|---|---|---|
| C1,1(7) a | C17-H17A...N1 | 3,437 Å |
| D1,1(2) b | C14-H14A...N1A | 3,635 Å |
| C1,1(9) c | C15-H15B...N1 | 3,676 Å |
| R2,2(14) >d>d | C14A-H14D...N2A | 3,485Å |
| R2,2(18) >e>e | C16A-H16C...N2A | 3,632Å |
| **Graf-set interakcija** | | |
| D3,3(18) <b>a>b | | |
| C1,2(6) >a<c | | |
| R2,2(16) >a>c | | |
| D3,3(16) <b>c>b | | |
| D3,3(17) >b>d<b | | |
| D3,3(15) >b>e<b | | |
| C1,2(6) >d<e | | |
| C2,2(16) >d>e | | |
| C3,4(22) >d>e<d<e | | |

Tablica 6. *Prikaz tipova interakcija i graf-set rezultata spoja m3.*

| Tipovi interakcija | Interakcije | Duljinainterakcije |
|---|---|---|
| D1,1(2) b | C17-H17B...O2A | 3,587 Å |
| C1,1(11) d | C14-H14A...N1 | 3,511 Å |
| D1,1(2) e | C14-H14B...O1A | 3,876 Å |
| **Graf-set interakcije** | | |
| D3,3(17) <b>d>b | | |
| R2,2(14) >b<e | | |
| D3,3(16) <e>d>e | | |

## 7.4.2. Faktori koji utječu na kristalno pakiranje

Tablica 7. *Međuplošni kutovi između benzenskih prstena.*

| Spoj | A/B | A/C | B/C |
|---|---|---|---|
| m1 | 53,16 º | 59,41 º | 56,09 º |
| m2 (konformer 1) | 16,76 º | 26,28 º | 21,34 º |
| m2 (konformer 2) | 17,38 º | 24,3 º | 14,3 º |
| m3 ( konformer 1) | 6,13 º | 14,40 º | 11,41 º |
| m3 ( konformer 2) | 17,64 º | 3 41 º | 20,49 º |
| m4 | 42,23 º | 37,39 º | 47,23 º |

Tablica 8. *Svojstva kristalnih struktura makrocikla m1,m2,m3 i m4.*

| **Spoj** | **m1** | **m2** | **m3** **(Konformer 1/konformer2)** | **m4** |
|---|---|---|---|---|
| Broj atoma u unutrašnjem makrocikličkom prstenu | 18 | 17 | 19 | 20 |
| Skup donorskih atoma | N2O2 | N2O2 | N2O2 | N2O2 |
| Relativna veličina unutrašnje šupljine prstena / Å | 2,43-2,61 | 2,35-2,44 | 2,45-3,04 /2,45-3.07 | 2,82-3,14 |
| Orijentacija donorskih atoma | N-egzo, O-endo | N-egzo, O-endo | N-egzo, O-endo | N-egzo, O-endo |
| Kontrakcija prstena | 1,843 Å | 1,299 Å | 1,452 Å / 1,350 Å | 1,709 Å |

# 7. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Datum rođenja: 04.11.1991

Državljanstvo: Hrvatsko

Adresa: Petra Svačića 28, HR
48000 Koprivnica

Tel/Mob: +38548 222 772
+38599 365 0164

Email: lastricadrijana@gmail.com

O MENI

Magistra kemije spremna na početak rada i nove izazove u svijetu kemijske industrije. Ambiciozna, komunikativna i vedra sam osoba, te sam spremna svojom željom za dokazivanjem, predanim radom i entuzijazmom još više naučiti i doprinijeti razvoju, te daljnjoj budućnosti kemijske industrije.

RADNO ISKUSTVO

STUDENTSKA PRAKSA/BELUPO
2016

- Sektor Istraživanja i razvoja
- Upoznata s raznim laboratorijskim instrumentima, laboratorijskom opremom i uvjetima rada u laboratoriju na siguran način.
- Rad s ljudima, timski rad , predanost poslu
- Stjecanje novih znanja i želja za napredovanjem

SUDJELOVANJE NA SVEUČILIŠNOJ SMOTRI
2019/2020

- Rad s ljudima, timski rad
- Kontinuirana razmjena iskustva s drugim studentima iste struke i stjecanje novih znanja
- Približiti kemiju mlađim naraštajima na kreativan način

## OBRAZOVANJE

- Magistra kemije ( mag.chem.)/istraživački smjer analitika-anorganska / Sveučilište J.J.Strossmayera /23.rujan 2021 /Osijek /Hrvatska
- Sveučilišna prvostupnica kemije (univ.bacc.chem.) /Sveučilište J.J.Strossmayera /27.rujan 2019 /Osijek /Hrvatska
- Prirodoslovno-matematička gimnazija ”Fran Galović” /srednja škola /21.svibanj 2010. / Koprivnica /Hrvatska

## ZNANJA I VJEŠTINE

- Iskustva rada u laboratoriju stečena tijekom studija i prakse, izvrsno snalaženje laboratorijskom opremom i uvjetima rada u laboratoriju.
- Rad na siguran način
- Dobro poznavanje programa za rješavanje kristalnih struktura SHELXT i Mercury
- Poznavanje rada na pojedinim instrumentima laboratorija ( FTIR)
- Osnove rada na računalu, poznavanje rada u Microsoft Office paketu
- Vozačka dozvola B kategorije

## JEZICI

- Hrvatski ( materinski jezik )
- Engleski ( čitanje, pisanje, interakcijski govor )