Domaćin-gost kompleksi

Sermek, Nikolina

Undergraduate thesis / Završni rad

2019

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:182:363782

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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

Repository / Repozitorij:

Repository of the Department of Chemistry, Osijek







Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku
Odjel za kemiju
Preddiplomski studij kemije

Nikolina Sermek

DOMAĆIN-GOST KOMPLEKSI

Završni rad

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Berislav Marković
Neposredni voditelj rada: Jelena Brdarić, mag. educ. chem.

Osijek, 2019.

Sadržaj

§ SAŽETAK V
§ ABSTRACT VI
§ 1. UVOD 1
1.1. Što je supramolekulska kemija? 1
1.2. Supramolekulske interakcije 2
1.3. Kratki povijesni pregled 4
1.4. Podjela supramolekulske kemije 5
1.4.1. Molekulsko samoudruživanje (eng.self-assembly) 6
1.5. Domaćin-gost kemija 6
1.5.1. Klasifikacija supramolekulskih domaćin-gost spojeva 7
§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME 10
2.1. Klatrati 10
2.1.1. Klorov hidrat 12
2.1.2. β-hidrokinon 13
2.1.3. Metanski klatrat (metanski hidrat) 14
2.1.4. Urea/tiourea klatrati 19
2.2. Ciklodekstrin 23
2.2.1. Struktura ciklodekstrina 24
2.2.2. Svojstva ciklodekstrina 27
2.2.3. Uporaba ciklodekstrina 29
2.3. Metal-organske mreže (MOFs) 30
2.3.1. Sinteza i svojstva metal-organskih mreža 31
2.3.2. Uporaba metal-organskih mreža 34
§ 3. ZAKLJUČAK 37
§ 4. LITERATURNI IZVORI 38

§ SAŽETAK

Supramolekulska kemija definirana je kao „kemija molekularnih sustava i intermolekulskih veza“ ili jednostavnije kao „kemija iznad molekule“. Ona je "mlada" znanstvena disciplina koja se počela značajnije razvijati krajem 1960-ih i početkom 1970-ih godina prošlog stoljeća.

Supramolekulska kemija je multidisciplinarno područje sa središtem proučavanja međumolekulske interakcije i supramolekulskih agregata čija je gradivna jedinica molekula ili molekulska vrsta. Supramolekulski agregat je vrsta koju na okupu drže nekovalentne interakcije između dva ili više kovalentno povezanih molekula ili iona.

Može se podijeliti u dvije široke kategorije: domaćin-gost kemija i molekulsko samoudruživanje ili samorganizacija. U ovom radu detaljnije će se opisati domaćin-gost kemija i pripadajući spojevi.

Domaćin je najčešće molekula koja posjeduje konvergentnu centralnu šupljinu određene veličine. Gost može biti kation, jednostavni anorganski anion, ionski par ili sofisticiranija molekula poput hormona, feromona ili neurotransmitera koji posjeduje divergentno vezujuće mjesto.

Domaćin-gost kompleksi kreću se od vrlo jednostavnih (klorov hidrat, metanski klatrat) do puno složenijih (ciklodekstrin, zeoliti, metal-organske mreže) struktura koje objedinjuju organsku i anorgansku kemiju zajedno s biokemijom, nanotehnologijom i kemijskim inžinjerstvom.

Supramolekulska kemija, a samim time i domaćin-gost kemija, razvija se ubrzano tijekom ovih 30 i više godina. Danas je karakterizira širok raspon i raznolikost spojeva koji su primjenjivi u biokemijskim, farmaceutskim, ekološkim, kozmetičkim, prehrambenim i mnogim drugim industrijama te ima još puno prostora za napredak.

Ključne riječi: supramolekulska kemija, domaćin-gost kompleksi, nekovalentne interakcije, klatrati, ciklodekstrin, metal-organske mreže (MOF-ovi)

§ ABSTRACT

Supramolecular chemistry is defined as the “chemistry of molecular systems and intermolecular connections” or simply as “chemistry above the molecule”. It is a "young" scientific discipline that began to develop significantly in the late 1960s and early 1970s.

Supramolecular chemistry is a multidisciplinary field with the focus on intermolecular interactions and supramolecular aggregates whose building blocks are molecules. The supramolecular aggregate is a compound which is held by non-covalent interactions between the two or more covalently linked molecules or ions.

It can be divided into two broad categories: host-guest chemistry and self-assembly or molecular self-organization. In this paper more detailed description will be given of host-guest chemistry and related compounds.

The host is most often a molecule possessing a convergent centered cavity of a certain size. A guest can be a cation, a simple inorganic anion, an ion pair, or a sophisticated molecule such as a hormone, a pheromone or a neurotransmitter possessing a divergent binding site.

The host-guest complexes range from very simple (chlorine hydrate, methane clathrate) to much more complex (cyclodextrin, zeolites, metal-organic framework) structures that combine organic and inorganic chemistry together with biochemistry, nanotechnology and chemical engineering.

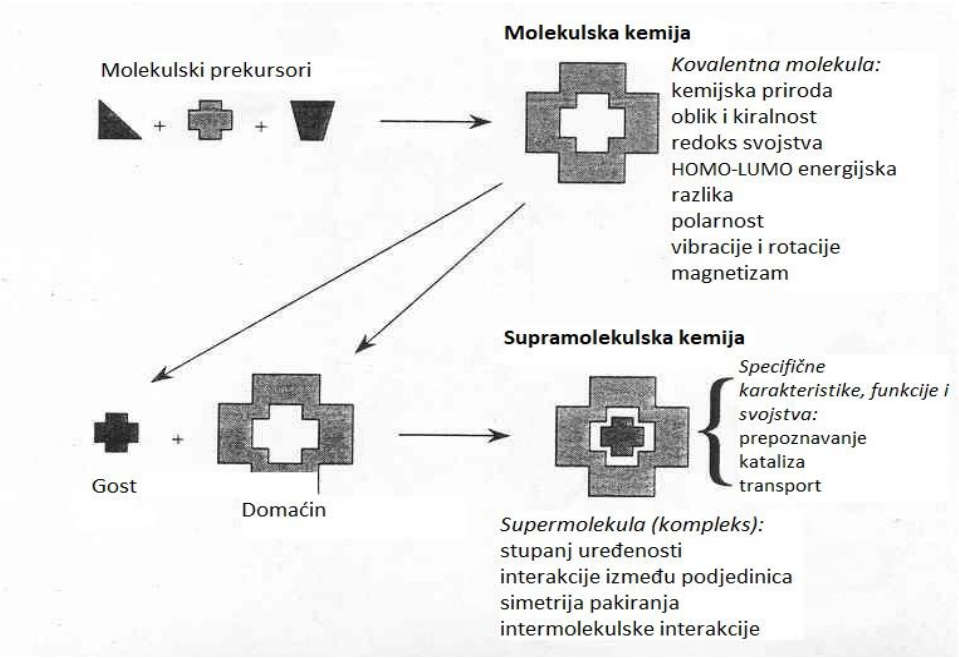
Supramolecular chemistry, and therefore the host-guest chemistry, is developing rapidly over these 30 years and over. Today, it is characterized by a wide range and variety of compounds that are applicable in biochemical, pharmaceutical, ecological, cosmetic, nutritional and many other industries and there is still plenty of room for improvement.

Key words: supramolecular chemistry, host-guest complexes, noncovalent interaction, clathrate, cyclodextrin, metal-organic framework (MOFs)

§ 1. UVOD

1.1. Što je supramolekulska kemija?

Jedno od novijih područja eksperimentalne kemije koje se sve više širi i dobiva sve veću važnost je nazvano supramolekulskom kemijom. Supramolekulsku kemiju definira jedan od vodećih zagovornika Jean-Marie Lehn, koji je 1987. godine dobio Nobelovu nagradu za svoj rad na tom području kao „kemiju molekularnih sustava i intermolekulskih veza“ ili jednostavnije kao „kemija iznad molekule“ (slika 1).[12]



Slika 1. Usporedba područja molekularne i supramolekulske kemije prema Lehn-u (ilustracija preuzeta i prilagođena prema literaturnom izvoru) [12]

Supramolekulska kemija razvila se krajem 1960-ih godina, iako su primjeri supramolekularnih sustava uočeni već početkom 19.stoljeća (Sir Humphrey Davy, 1810., klorov hidrat; $Cl_2 \cdot H_2O$).[1] Za razliku od "klasične" kemije u čijem su središtu proučavanja atom i kovalentna veza, središte proučavanja supramolekulske kemije su međumolekulske interakcije i supramolekulski agregati čija je gradivna jedinica molekula ili molekulska vrsta.

Principi supramolekulske kemije su molekulsko prepoznavanje i samoudruživanje koji se primjenjuju u njezinoj sintezi. Tu dva ili više spoja stupaju u međusobnu interakciju kroz različite međumolekulske veze čime nastaju velike molekulske nakupine ili tzv. „supermolekule“.[13]

Supramolekulska kemija je multidisciplinarno područje koje obuhvaća klasična područja organske i anorganske kemije (potrebne za sintezu prekursora), fizikalnu kemiju (za razumijevanje svojstava supramolekulskih sustava), računalno modeliranje (za razumijevanje kompleksnog supramolekulskog ponašanja) te biokemiju, kristalokemiju, kemiju čvrstog stanja i nanotehnologiju.[12]

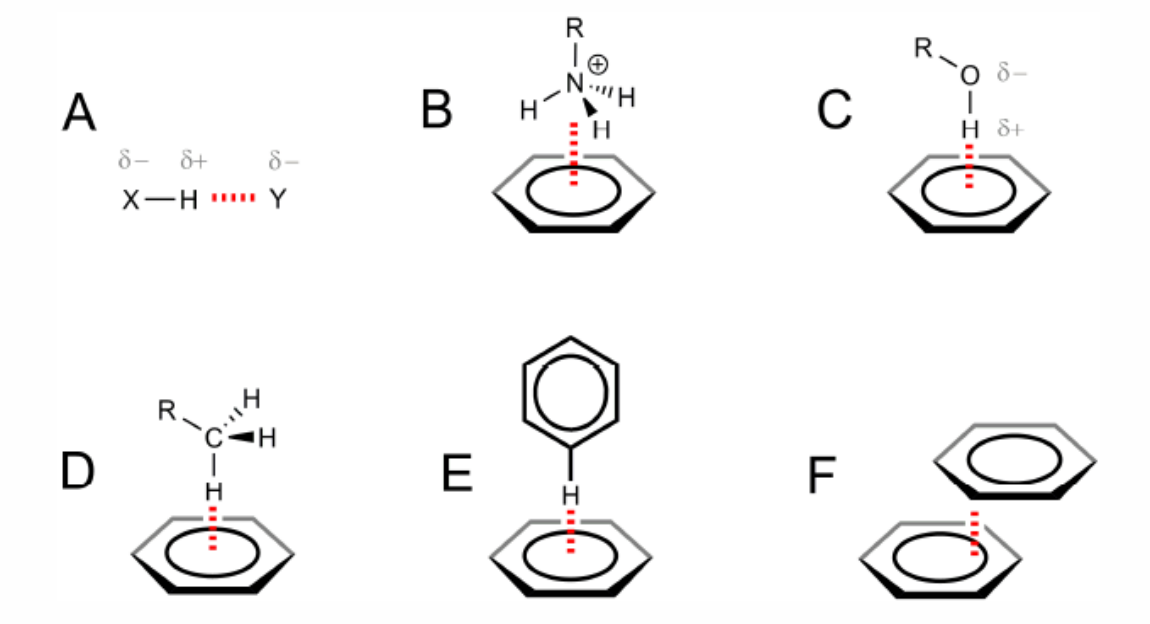
Inspiracije za mnoge supramolekulske vrste koje su osmislili i razvili kemičari dolaze od bioloških sustava (enzimi, DNA, RNA...). Jedan od primjera jest molekula DNA, dva lanca se samoudružuju pomoću intermolekulskih i intramolekulskih vodikovih veza te tvore poznatu strukturu dvostruke zavojnice. Stoga, možemo reći da supramolekulska kemija nije izključivo plod laboratorijskih sinteza već kao jedna mlada grana znanosti ima veliku važnost i potencijal, te nam daje brojne mogućnosti u daljnjem razvoju.

1.2. Supramolekulske interakcije

Supermolekula je vrsta koju na okupu drže slabe nekovalentne interakcije između dva ili više kovalentno povezanih molekula ili iona. Također se može opisati kao „Lego™ kemija“ u kojem svaka lego kockica predstavlja molekulski građevni blok. Ti blokovi se međusobno drže nekovalentnim međumolekulskim interakcijama (vezama) kako bi se formirao supramolekulski agregat. Međumolekulske interakcije određuju odnos strukture i funkcije molekula. Glavni su čimbenici u procesu prepoznavanja molekula tijekom njihove interakcije kao i organiziranja molekula u složenije strukture (slika 2). Međumolekulske interakcije uglavnom uključuju elektrostatske interakcije (ion-ion, ion-dipol, dipol-dipol), vodikove veze, π-π interakcije, van der Waalsove interakcije, disperzijske interakcije i hidrofobne odnosno solvatacijske učinke (tablica 1).[11]

Tablica 1. Vrste međumolekulskih interakcija s pripadajućim energijama[11]

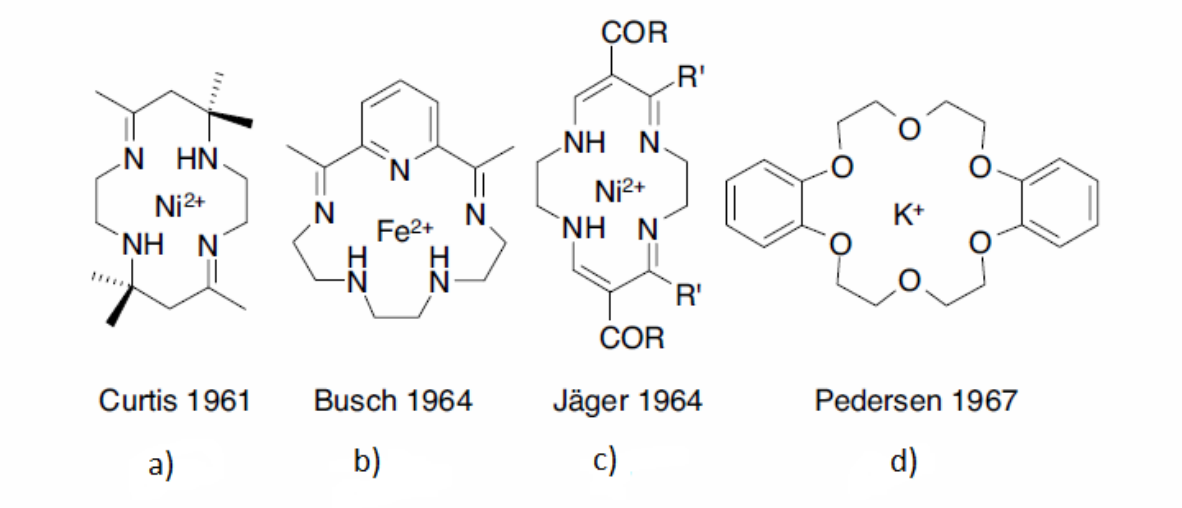
Interakcije	Energija interakcije/ kJmol^{-1}
Ion-ion	200-300
Iod-dipol	50-200
Dipol-dipol	5-50
Vodikove veze	4-120
Kation-π	5-80
π-π	0-50
Van der Waalsove	<5 (ovisno o površini molekulske tvari)
Hidrofobne	ovisi o otapalo-otapalo interakciji



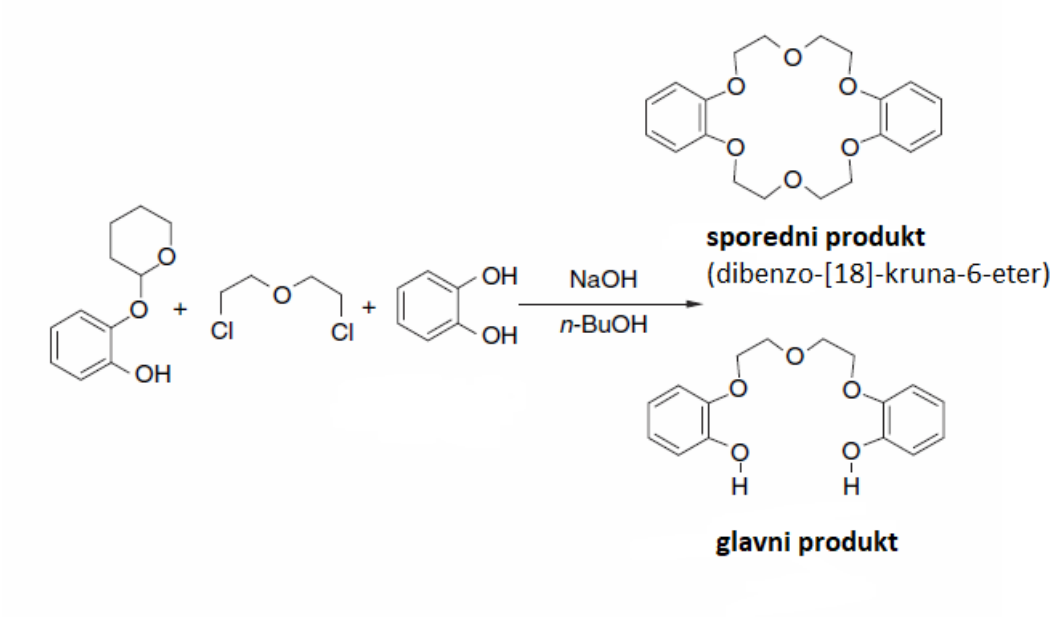
Slika 2. Pojednostavljeni shematski prikaz nekih od spomenutih nekovalentnih interakcija važnih u supramolekulskoj kemiji; a) vodikova veza, b) kation-*π* interakcija, c) polarna-*π* interakcija, d) CH-*π* interakcija, e) aromatska CH-*π* interakcija ili T- oblik slaganja, f) *π*-*π* interakcija slaganja paralelno posmaknuta [12]

1.3. Kratki povijesni pregled

Supramolekulska kemija, kao što je već spomenuto, je "mlada" znanstvena disciplina koja se počela značajnije razvijati krajem 1960-ih i početkom 1970-ih godina prošlog stoljeća. Većina supramolekulske kemije proizašla je iz razvoja makrocikličke kemije sredinom i krajem 1960-ih, osobito razvoj makrocikličkih liganada za metalne katione. Prepoznajemo četri sustava od temeljne važnosti, pripremaju ih Curtis, Busch, Jäger, Pedersen i njihovi suradnici (slika 3, 4), od kojih su kod tri korištena Schiffova bazna kondenzacijska reakcija aldehida s aminom da bi se dobio imin. Njima se još može dodati ogroman doprinos Jean-Marie Lehn koji je pripremio kriptande kasnih 1960-ih godina i od tada oblikovao mnoge skorašnje događaje u ovom području kemije.[12]



Slika 3. Neke od prvih supramolekula na samom početku razvoja supramolekulske kemije; a) prva makrociklička Schiffova baza sintetizirana iz acetona i etilen diamina, b) i c) primjeri makrocikličkih Schiffovih baza, d) dibenzo-18-kruna-6-eter, jedan od prvih takvih spojeva [12]

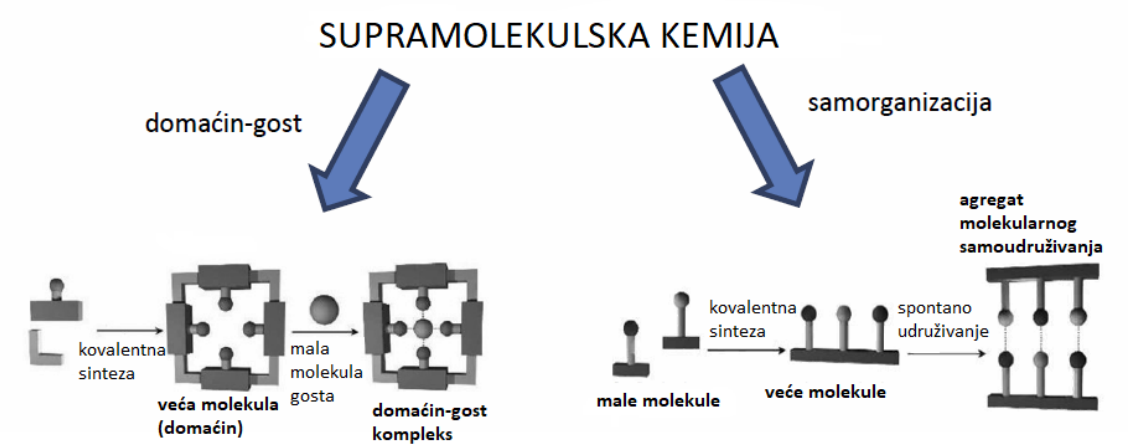


Slika 4. Charles J. Pedersen je slučajno otkrio dibenzo-[18]-kruna-6-eter (18-člani prsten s 6 donora atoma kisika) dobiven kao sporedni produkt prilikom pokušaja priprave bis(fenol) derivata zbog alkalne baze u tragovima koja je sadržavala metal[11]

Međutim, ideje i mnogi jednostavni (i kompleksniji) supramolekulski sustavi mogu se pratiti gotovo do samih početaka moderne kemije. Počevši 1810. godine sa Sir Humphry Davyem i otkrićem kloridnog hidrata, 1823. godine kada je Michael Faraday predstavio formulu kloridnog hidrata, 1893. godine Alfred Werner i pojam koordinacijska kemija, do 1894. godine Emil Fischer koji uvodi „ključ-brava koncept“ i 1953. godine kada su Watson i Crick otkrili strukturu DNA.[12]

1.4. Podjela supramolekulske kemije

Supramolekulska kemija se može podijeliti u dvije široke kategorije: domaćin-gost kemija i molekulsko samoudruživanje ili samorganizacija. Glavna razlika između tih područja je pitanje veličine i oblika molekula (slika 5).



Slika 5. Prikaz dva principa supramolekulske kemije[11]

1.4.1. Molekulsko samoudruživanje (eng.self-assembly)

Molekulsko samoudruživanje, u svojem najopćenitijem smislu, je spontano i reverzibilno udruživanje dva ili više molekulskih vrsta (molekula ili iona) radi formiranja većih i složenijih nekovalentno vezanih supramolekulskih agregata u skladu s informacijama sadržanim u komponentama. Ova definicija se poprilično proširila tokom vremena kako bi uključila mnoge aspekte biokemije i nanokemije koji upotrebljavaju osnovne principe samoudruživanja uz neke male modifikacije.[11]

1.5. Domaćin-gost kemija

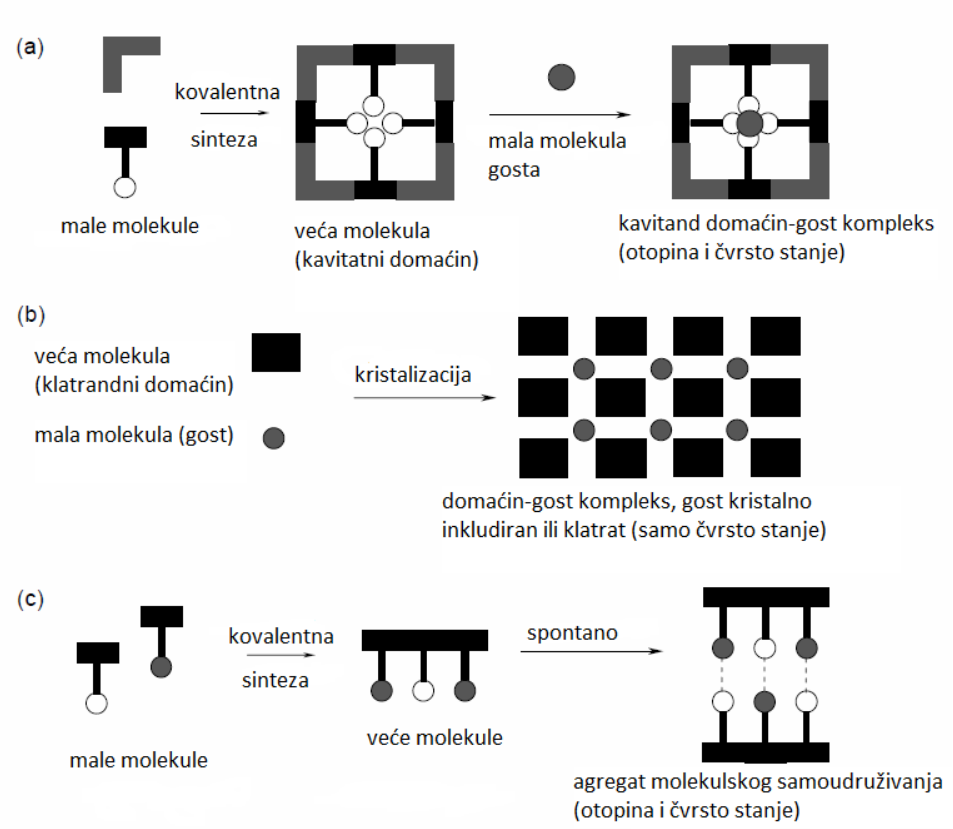
Domaćin-gost kemija uključuje dizajn, sintezu i istraživanje jednostavnijih organskih i anorganskih spojeva koji oponašaju radne značajke spojeva koje se pojavljuju u prirodi. Domaćin-gost kompleksi su supramolekulski agregati gdje molekula domaćina veže molekulu gosta, stabilizirani nekovalentnim interakcijama. Prisutni su u biokemijskim, farmaceutskim, ekološkim, kozmetičkim, prehrambenim i mnogim drugim kemijskim sustavima i primjenama.

Domaćin je obično velika molekula (npr. enzim ili sintetički ciklički spoj) koja posjeduje konvergentnu centranlu šupljinu ili rupu određene veličine. Gost može biti kation, jednostavni anorganski anion, ionski par ili sofisticiranija molekula poput hormona, feromona ili neurotransmitera koji posjeduje divergentno vezujuće mjesto.[12]

1.5.1. Klasifikacija supramolekulskih domaćin-gost spojeva

Tijekom vremena domaćin-gost kompleksi postaju kompleksniji i raznovrsniji pa je u suvremenoj domaćin-gost kemiji korisno podijeliti spojeve domaćina u dvije glavne kategorije prema relativnom odnosu između gosta i domaćina (slika 6).

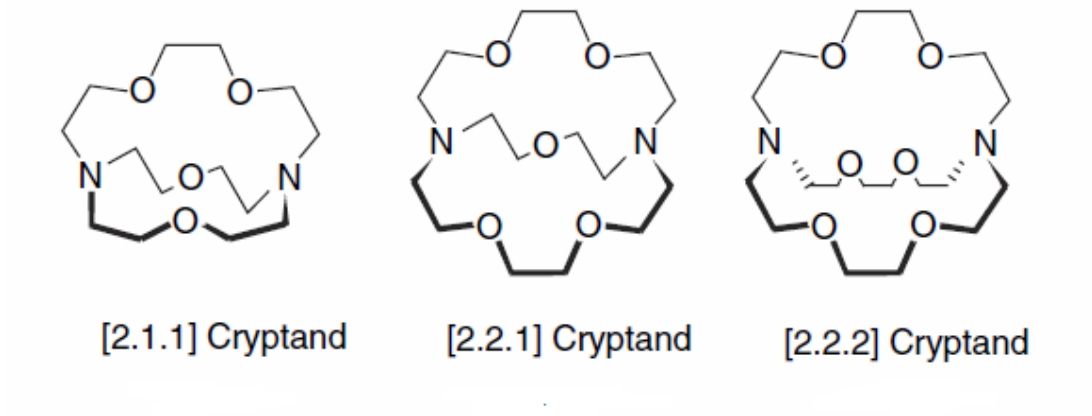
Kavitandi (*eng.* cavitand) mogu biti opisani kao domaćini koji posjeduju stalne intramolekulske šupljine. To znači da je unutarnja šupljina isključivo dostupna samo za vezanje gosta i postoji u otopini i u čvrstom stanju (npr. ciklodekstrin, kruna eteri, kaliksareni). Suprotno, klatrandi (*eng.* clathrand) su domaćini s intermolekulskim šupljinama (šupljina u suštini predstavlja razmak između dvije ili više molekula domaćina) i postoje samo u kristalnom ili čvrstom stanju (npr. voda/led, zeoliti, MOF-ovi).[12]



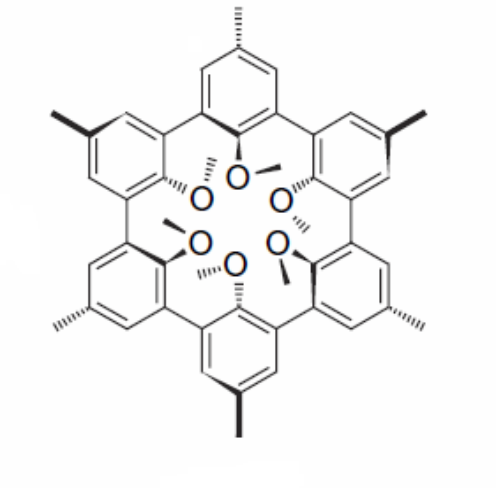
Slika 6. Shematski prikaz razlike između a) kavitata gdje je molekula gosta ušla u šupljinu molekule domaćina i b) klatrata gdje se molekula gosta inkludirala u šupljine tj. rešetke koje tvore molekule domaćina; c) sinteza i samoudruživanje supramolekulskog agregata koji se razlikuje od klasičnog domaćin-gost kompleksa (ilustracija preuzeta i prilagođena prema literaturnom izvoru)[12]

Nadalje, domaćin-gost agregate možemo podijeliti prema silama koje su prisutne između domaćina i gosta. Ako se domaćin-gost agregat drži prvenstveno elektrostatskim interakcijama (ion-dipol, dipol-dipol, vodikove veze itd.) koristi se izraz kompleks. Ako se vrste drže zajedno manje specifičnim (često slabijim), neusmjerenim interakcijama kao što su van der Walsove, hidrofobne ili efekt kristalnog pakiranja, tada se koriste pojmovi kavitat i klatrat. Često se ne mogu dovoljno dobro definirati i primijeniti razlike između tih pojmova pa se najčešće korisi izraz kompleks.[12]

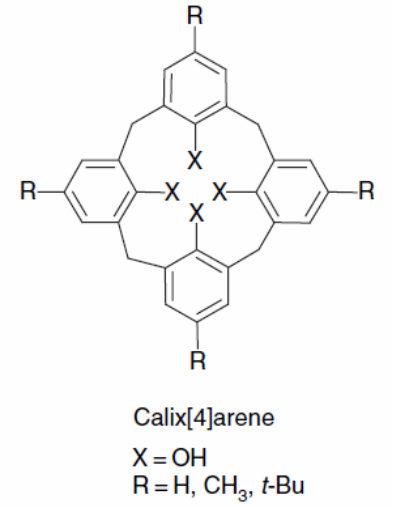
Još jedna ključna podjela unutar supramolekulske domaćin-gost kemije odnosi se na stabilnost domaćin-gost kompleksa u otopini. Polje proučavanja klatrata ili općenitije inkluzijskih spojeva odnosi se na domaćine koji su često stabilni samo u čvrstom (kristalnom) stanju. U ovu kategoriju također pripadaju plinoviti hidrati, klatrati uree i širok spektar kristalnih klatrata. S druge strane, molekulski domaćini kao što su kruna eteri, kriptandi i sferandi (domaćini za pozitivno nabijene goste) ili domaćini za neutralne molekule kao što su karcerandi i kriptofani su stabilni i u čvrstom stanju i u otopini (slike 7-11).[12]



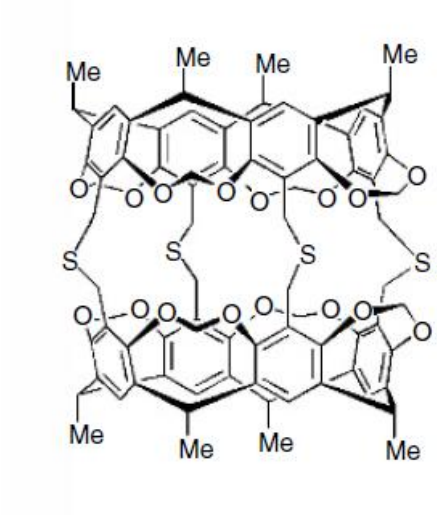
Slika 7. Kriptandi[11]



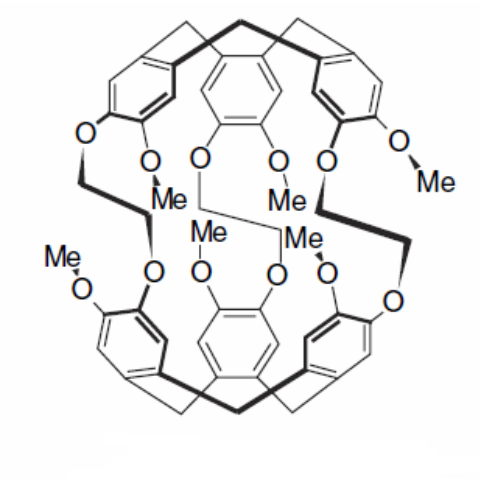
Slika 8. Sferand[11]



Slika 9. Kaliksaren[11]



Slika 10. Karcerand[11]



Slika 11. Kriptofan[11]

§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME

2.1. Klatrati

Izraz "klatrat" potječe od latinske riječi *clatratus* što znači s rešetkama ili rešetkom. Klatrati su spojevi u kojima jedan kemijski sastojak (domaćin) ima kavezastu kristalnu strukturu, sa šupljinama u kojima su smještene molekule ili atomi drugog sastojka (gosta) i to bez stvaranja kemijskih veza. Klatrati, koji se formiraju pod odgovarajućim uvjetima temperature i tlaka, pokazuju samo slabe vodikove veze i van der Waalsove interakcije između molekula gosta i domaćina.

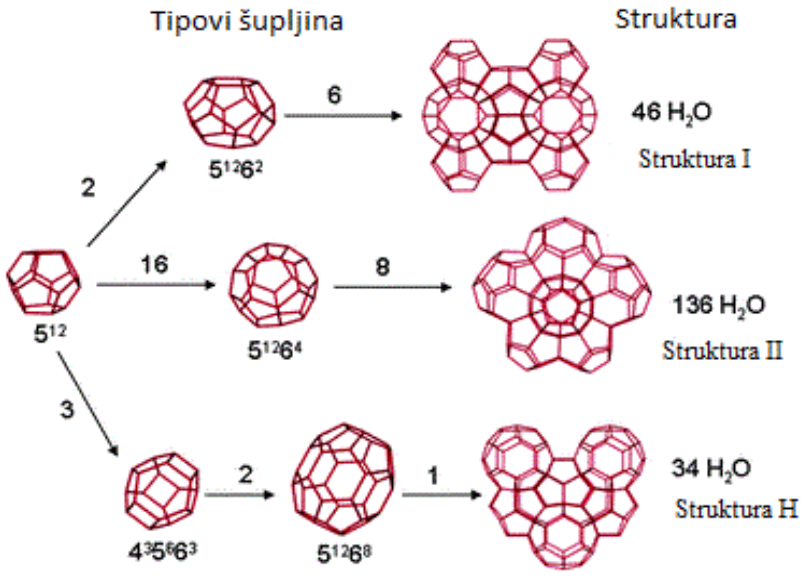
Najčešći klatrati su kristalni hidrati (kristalna tvar je voda - led) u kojima su atomi plemenitih plinova (Ar, Xe, Kr) ili male molekule (Cl_2, CH_4, SO_2, CO_2...) uklopljeni u labav kostur nastao povezivanjem molekula vode s pomoću vodikovih veza. Led kristalizira u heksagonskom sustavu, svaki atom kisika je okružen s 4 atoma vodika i tako čini kostur sa šupljinama. U te šupljine mogu ući razne molekule: Cl_2, O_2, N_2, CH_4, CO, Ar, Xe itd. Osim vode kostur klatrata tvore i druge tvari kao urea, toluen, fenol, hidrokinon, ciklodekstrin (tablica 2).

Tablica 2. Primjeri klatrata tj. mogućih kombinacija molekula gosta i domaćina[9]

DOMAĆIN	GOST
urea	ravnolančani ugljikovodici
tiourea	razgranati i cikličkі ugljikovodici
dinitrodifenil	derivati difenila
fenol	acetilen, HCl, SO_2
voda (led)	halogeni, plemeniti plinovi, sumpor, heksafluorid, manji ugljikovodici, CO_2, SO_3
niklov dicijanobenzen	benzen, kloroform
mineralne gline (molekulska sita)	hidrofilne tvari
zeoliti	široki raspon adsorbiranih tvari
grafit	kisik, ugljikovodici, alkalijski metali
celuloza	voda, ugljikovodici, boje, jod

Klatrati su stabilni pri niskim temperaturama i visokom tlaku, te se većina raspada već na sobnoj temperaturi. Samo nastajanje klatrata ovisi o strukturi molekula tj. kristalnoj strukutri domaćina, veličini molekula gosta itd.

U skladu s veličinom zarobljene molekule, primijećene su tri kategorije struktura plinskih hidrata: kubična I (struktura I), kubična II (struktura II) i heksagonalna (struktura H). Plinovi manjih molekulskih masa (npr. metan ili etan) relativno lako ulaze u strukturu klatratnih hidrata (slika 12).[12]



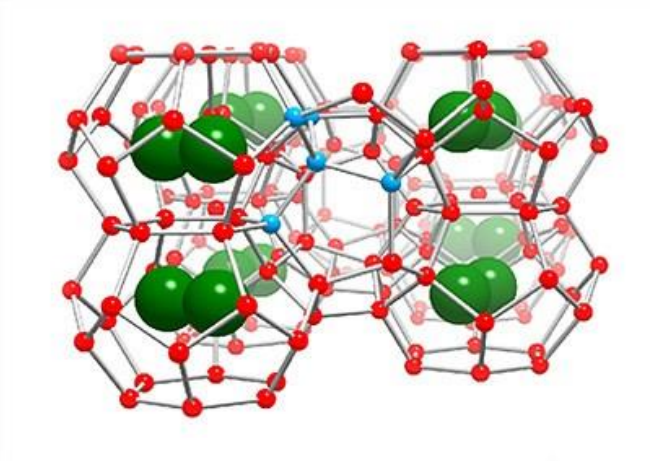
Slika 12. Ovisno o veličini molekule gosta postoje tri vrste struktura kod plinskih hidrata, dvije kubične (struktura I i struktura II) i heksagonalna (struktura H)[12]

Tijekom posljednjih desetljeća sve više se istražuju hidrati prirodnog plina (pretežno metana) u Zemljinoj kori, a rezultati istraživanja ukazuju da se radi o količinama koje bi mogle dati visok doprinos u budućoj energetskoj opskrbi. Osim toga, istražuju se mogućnosti stvaranja plinskih hidrata iz prirodnog plina, kako bi se olakšao transport prirodnog plina od nalazišta do krajnjeg korisnika. Zalihe hidrata prirodnog plina predstavljaju i potencijalnu prijetnju okolišu, prvenstveno emisijom u atmosferu, čime doprinose pojačanju efekta staklenika tj. globalnom zatopljavanju. Nadalje, klatratni hidrati nude visoku latentnu toplinu disocijacije koja se može koristiti za rashladne primjene kao što je hlađenje ili klimatizacija.[9]

2.1.1. Klorov hidrat

Najstariji poznati hidrat koji u svojem sastavu sadrži molekule plina tzv. plinski hidrat je klorov hidrat. Prvi ga je otkrio Sir Humphry Davy 1811.godine kada je struju klora hladio preko vodene otopine pri 10°C, a okarakterizirao ga je Michael Faraday 1823.godine. Davy je primijetio da se vodena otopina klora zamrzava lakše nego čista voda, ali čisti plin sušen preko kalcijeva klorida nije doživio nikakve promjene na temperaturama ispod -30°C.[12] Nakon ovog otkrića počinje intenzivni razvoj kemije klorova hidrata i općenito klatratnih hidrata.

Uobičajna formula klorova hidrata je $Cl_2 \cdot 7{,}30H_2O$ ($6Cl_2 \cdot 46H2O$). Kristalizira u obliku svijetložutih kristalića koji se na sobnog temperaturi relativno brzo raspadaju (10-15 minuta). Njegova struktura sastoji se od molekula vode povezanih vodikovom vezom koji tako čine kavez sa šupljinama u koje se smiještaju molekule klora. Kisikovi atomu definiraju kuteve kaveza, koji se sastoji od poliedara s 12 i 14 strana u omjeru 3:2. Molekule klora okupiraju poliedre s 14 strana.[15] Važno je napomenuti da struktura klatrata može biti stabilna iako sve šupljine nisu popunjene (slika 13).



Slika 13. Kristalna struktura klorova hidrata[16]

Najčešći način priprave klorova hidrata je reakcija plinovitog klora s vodom koja se intenzivno hladi. S takvim načinom priprave susreli smo se u praktikumu. Klor se generira tako da se na kalijev permanganat dokapava koncentrirana klorovodična kiselina. Struja dobivenog klora uvodi se u tikvicu s destiliranom vodom koja je uronjena u ledenu kupelj. Nastaju svijetložuti kristali klorova heksahidrata $Cl_2 \cdot 6H_2O$. Drugi halogeni elementi kao što su brom i jod također mogu praviti analogne spojeve (npr. I_2/THF).

2.1.2. β-hidrokinon

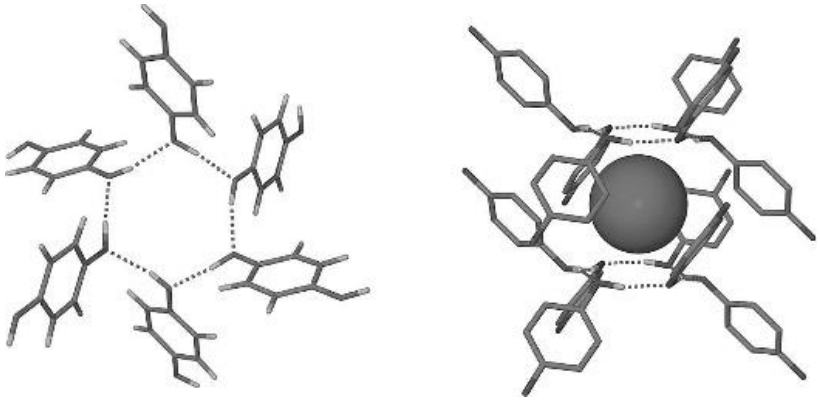
Niz od nekoliko fenolskih derivata formiraju klatratne strukture koji uključuju heksagonalne prstenove povezane vodikovom vezom između fenolnih hidroksilnih grupa. Jedan takav fenolski derivat je hidrokinon koji postoji u više oblika u čvrstom stanju (α, β, γ), ali jedino β-hidrokinon formira klatrate (slika 14).



Slika 14. Struktura hidrokinona[18]

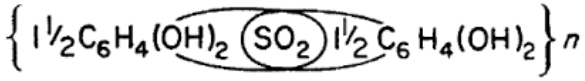
Općenita formula ovakvih klatrata je $[C_6H_4(OH)_2]_3 \cdot xG$ gdje G predstavlja molekulu gosta, a x je faktor zauzetosti mjesta tj. koliko gost zauzima šupljina. Čimbenik zauzetosti mjesta, u kojoj mjeri je udio šupljina ispunjen, ne mora biti jedinstven (tj. situacija u kojoj je svaki kavez zauzet, tada je x = 1). Struktura klatrata može biti stabilna s nekim praznim šupljinama. Za primjer možemo uzeti ksenon kao molekulu gosta, njegov faktor zauzetosti mjesta je 0,866 tj. ksenon zauzima nešto manje od 87% šupljina.[11]

Veličina i oblik šupljine vrlo su osjetljivi na promjene, ovisno o gostu koji je prisutan. Mali kuglasti gosti, kao što su Xe ili H_2S, čine vrlo simetričnu strukturu *tipa* I. Nešto veći, nesferični gosti poput metanola, SO_2 ili HCl, čine šupljinu produljenijom i simetrija se smanjuje, dajući strukturu *tipa II* (slika 15).



Slika 15. a) Heksagonalni raspored fenolskih grupa u strukturi *tipa I* klatrata β-hidrokinona, b) prikaz jedne šupljine s atomom ksenona u ulozi gosta[11]

U praktikumu smo se susreli s pripravom hidrokinon-sumporova(IV) oksida. Sumporov dioksid se generira tako da se na natrijev sulfit Na_2SO_3 (ili kalijev disulfit $K_2S_2O_5$) dokapava koncentrirana sumporna kiselina. Struja sumporova dioksida propušta se kroz tikvicu s vodenom otopinom hidrokinona koja je prethodno zagrijana do 50°C. Zatim se otopina hladi u ledenoj kupelji te se naposlijetku dobiju žuti kristali $[C_6H_4(OH)_2]_3 \cdot SO_2$ (slika 16).



Slika 16. Formulacija okruženja koja ilustrira zarobljavanje gostujuće molekule unutar kaveza koje pružaju dvije međusobno povezane mreže koje se beskonačno protežu u kristalu hidrokinona[10]

2.1.3. Metanski klatrat (metanski hidrat)

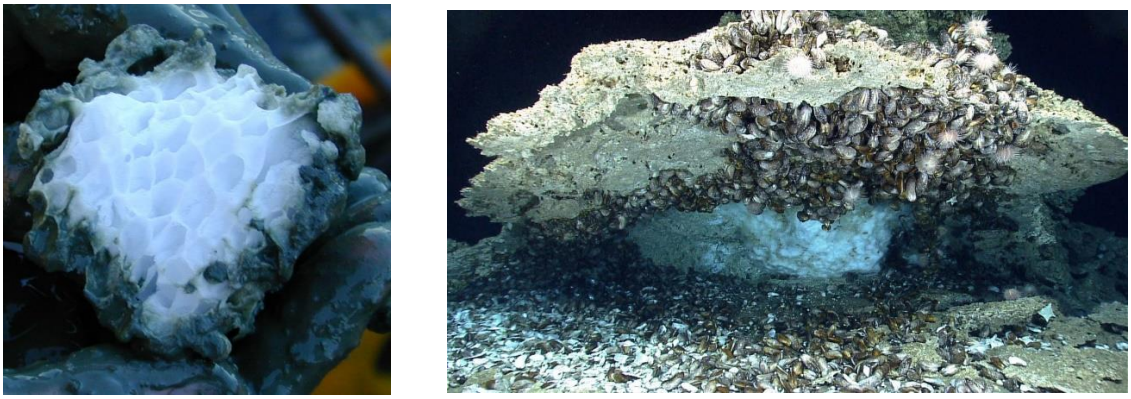
Metanski klatrat (metanski hidrat, „led koji gori“) je kristalna krutina koja se sastoji od molekula metana okruženih molekulama vode koje tvore kavez. Metanski hidrat je "led" koji se prirodno pojavljuje samo u podzemnim naslagama gdje su uvjeti temperature i tlaka povoljni za njegovo stvaranje. "Led" postaje nestabilan ako se ukloni iz takvih uvjeta i zbog toga su depoziti metanskog hidrata vrlo zahtjevni za proučavanje. Također, većina nalazišta uz metanski klatrat sadrži male količine drugih ugljikovodičnih hidrata kao što su propan hidrat i etan hidrat (slika 17).



Slika 17. Led koji gori[19]

Metanski hidrat je sastavni dio plitke morske geosfere (litosfera; manje od 2000 m dubine), može se nalaziti kao dio sedimentnih stijena ili kao samostalni dio na dnu oceana. Vjeruje se da nastaju pomicanjem metana iz dubokih Zemljinih slojeva, na mjestima gdje nastaju rasjedi, taloženjem i kristalizacijom, u dodiru uzlaznih plinskih struja s hladnom morskom vodom.

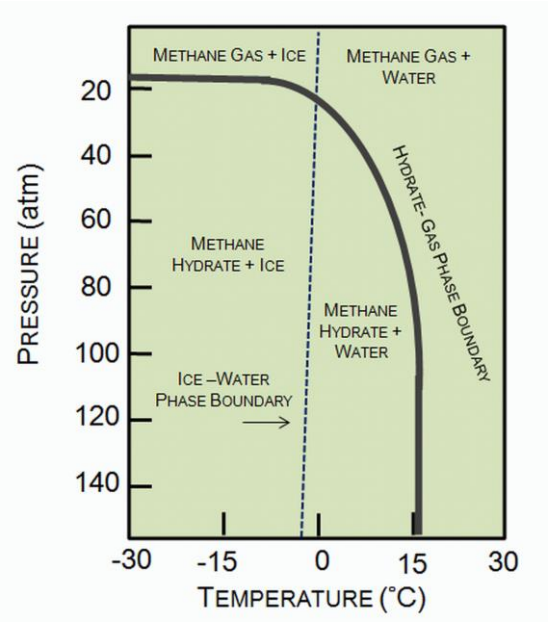
Metanski hidrati također su prisutni na Antartici, gdje su pronađeni u uzorcima leda, starosti i do 800 000 godina i služe za ispitivanje klimatskih promjena. Uvjeti potrebni za nastanak metanskog klatrata u polarnim kontinentalnim sedimentnim stijenama je temperatura površine ispod 0ºC, a u sedimentima na dnu mora (dubina veća od 300 metara), temperatura mora na dnu oko 2 ºC (slika 18). Osim toga, možemo ga naći u dukoboj ledenoj slatkoj vodi jezera, primjer je Bajkalsko jezero u Rusiji.[19]



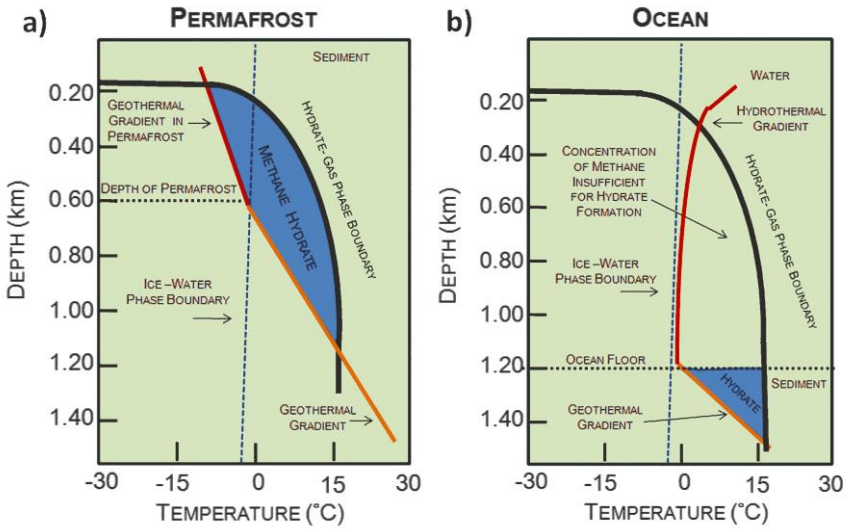
Slika 18. Nalazišta metanskog hidrata u prirodi kao dio sedimentnih stijena i na morskom dnu[19,20]

Plinski hidrati nastaju u visokotlačnim, niskotemperaturnim uvjetima gdje je prisutno dovoljno plina i vode. *Slika 19* prikazuje fazni dijagram za formiranje metan hidrata. Zahtjevi za stvaranje hidrata ograničavaju pojavu prirodnih plinskih hidrata na dva tipa geoloških mjesta: a) pod permafrostom na

polarnim kontinentalnim polvima i b) u sedimentu ispod oceana. Plavi dijelovi prikazani na *slici 20* ilustriraju područja u permafrostu i oceanskim sedimentima gdje su uvjeti tlaka, temperature i koncentracija plina metana unutar područja stvaranja i stabilnosti hidrata.[2]



Slika 19. Fazni dijagram formiranja metanskog hidrata[2]



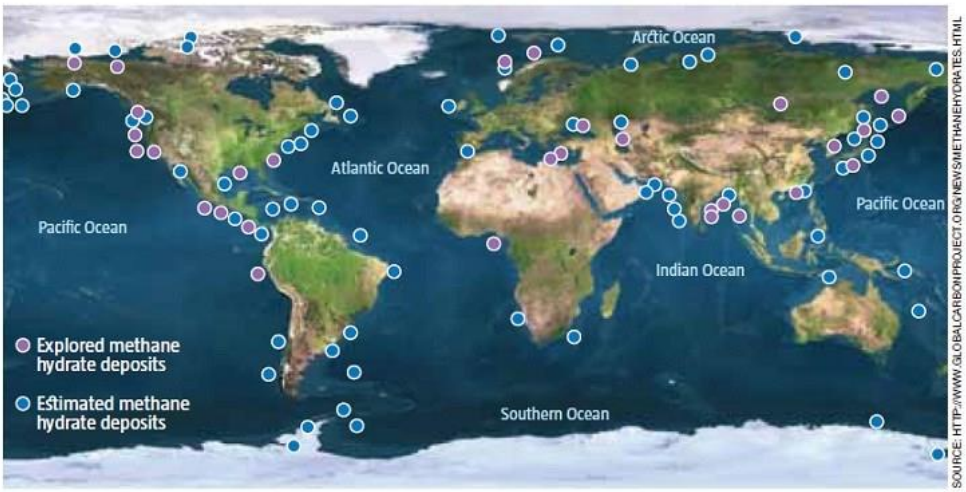
Slika 20. Zone stabilnosti metanskog hidrata (plavo) u (a) permafrostu i (b) oceanu[2]

Kontinentalna nalazišta su pronađena u Sibiru, sjevernoj Kanadi i na Aljasci, u pješčenjaku i ležištima mulja, dubljim od 800 metara.

Oceanska nalazišta su široko rasprostranjena u epikontinentalnim pojasevima ili mogu pokrivati plinska polja zemnog plina. Postoje dvije različite vrste oceanskih nalazišta.

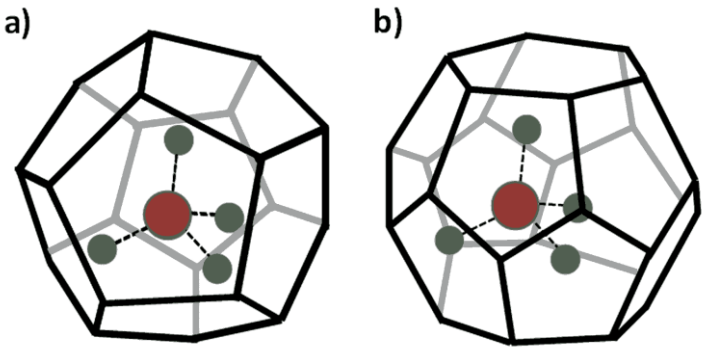
Najčešći (99%) je metanski hidrat koji kristalizira po tipu strukture *tipa I*. Te klatrate su stvorili mikrobi *Archaee* ili prabakterije koji stvaraju metan, jer su svojstva metana u klatratu i u okolini jednaka. Dubina nalazišta je između 300 i 500 metara.[22]

Druga vrsta nalazišta predstavlja metanski hidrat strukture *tipa II*. Pretpostavlja se da potječe iz dubljih nalazišta metana, koji je nastao raspadanjem organske tvari. Primjeri se mogu naći u Meksičkom zaljevu i u Kaspijskom jezeru (slika 21).[22]

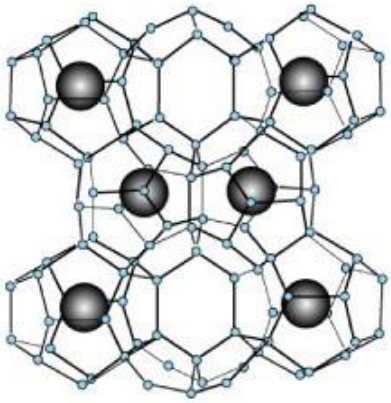


Slika 21. Prikaz globalnog inventara depozita metanskog hidrata; ljubičaste točke predstavljaju istražene naslage metanskog hidrata dok plave točke pretpostavljaju moguća nalazišta[23]

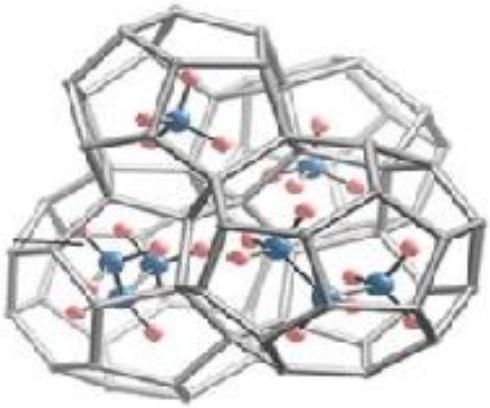
Metanski klatrat najčešće stvara strukturu *tipa I* s 2 dodekaedra (12 ploha i time 12 molekula vode) i 6 tetradekaedra (14 molekula vode) u jednoj jediničnoj ćeliji (slika 22,23). Rijeđa je struktura *tipa II* koja se sastoji od 24 poliedarskog kaveza s 8 velikih i 6 malih kaveza u jediničnoj ćeliji (slika 24).[12]



Slika 22. Prikaz (a) malog dodekaedarskog i (b) velikog tetradekaedarskog kaveza za strukturu *tipa I* s molekulom metana kao gostom[2]



Slika 23. Struktura metanskog hidrata koji kristalizira po strukturi *tipa I* [5]



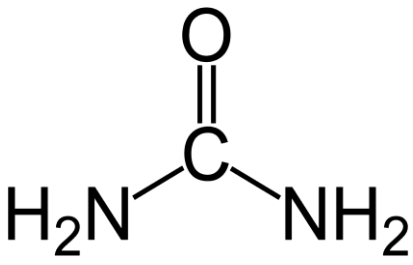
Slika 24. Prikaz 4 kaveza (2 velika i 2 mala) metanskog hidrata koji kristalizira po strukturi *tipa II* [5]

Metanski klatrati prvi puta su pronađeni 1960-tih godina i veličina nalazišta još nije točno utvrđena. Pretpostavlja se da bi nalazišta metanskog hidrata mogla biti duplo veća od svih fosilnih nalazišta na Zemlji. U prosjeku, 1 mol metana se veže na 5,75 molova vode i gustoća je oko 0,91 g/cm^3. Tako jedna litra ledenog metanskog klatrata ima oko 168 litara metana pri standardnim uvjetima (0°C, 101 kPa) i 0,87 litara vode. Pod visokim pritiskom, može biti stabilan i do 18ºC. Procjene globalnih akumulacija metanskog hidrata variraju u tri reda veličine $0{,}15 \cdot 10^{15}$ - $3{,}05 \cdot 10^{18}$ m^3 metana pri standardnim uvjetima.[2,10]

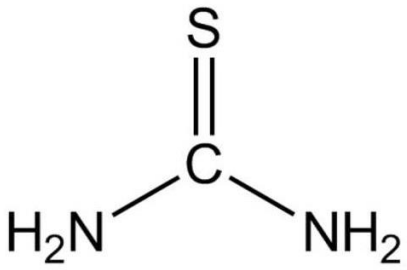
Iako se smatraju glavnim izvorom ugljikovodika za budućnost, depoziti plinovitih hidrata pa tako i metanskog hidrata mogu predstavljati stvarnu prijetnju okolišu. Iskorištavanje ovih izvora u nepovoljnim okolnostima moglo bi drastično mijenjati morski ekosustav pa čak i generirati podvodne plinove. Destabilizirajući sedimenti hidrata imaju neosporivu ulogu u klimatskim promjenama, posebno su kritična ležišta metanskih klatrata u permafrostu. Blago globalno zatopljenje povećava temperaturu hidrata iznad točke ravnoteže, što uključuje disocijaciju i oslobađanje velike količine metana. Mol metana je oko 24 puta učinkovitiji za apsorpciju infracrvenog zračenja od ugljičnog dioksida što bi uvelike utjecalo na klimatske promjene.[21]

2.1.4. Urea/tiourea klatrati

Urea i tiourea (slika 25, 26) poznati su od 1940. godine kao klatratni spojevi koji tvore šupljine poput spiralnih šupljih cijevi, kanala. Njihova sposobnost formiranja šupljina povezana je sa snažnom mogućnošću vezanja vodika iz NH_2 skupine uree. U klatratu uree molekule uree se povezuju samo s NH···O=C interakcijama. Interakcije s tioureom još su jače kao rezultat prisutnog atoma sumpora i povećane bazičnosti vodikove veze (veza C=S je duža pa čini atom sumpora dostupnijim iako je manje elektronegativan od kisika).[12]



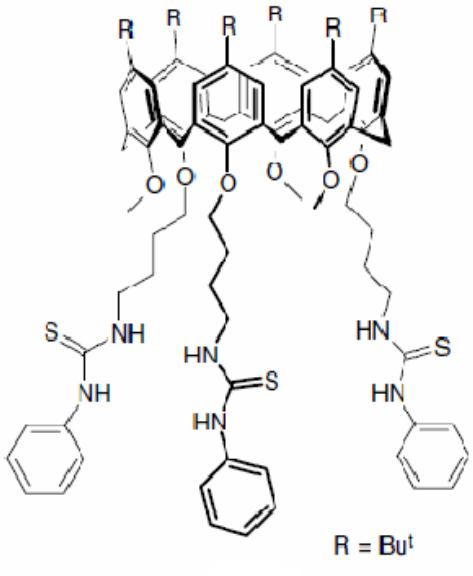
Slika 25. Molekula uree[22]



Slika 26. Molekula tiouree[23]

Derivati uree iznimno su korisni u konstrukciji anionskih domaćina. Sterična veličina i krutost višenamjenskih anionskih receptora znači da samoudruživanje uree nije značajno i zbog toga njihovo snažno vezanje vodika rezultira velikim afinitetom prema anionu. Štoviše, uree se vrlo lako sintetiziraju reakcijom izocianata s aminom i stoga su vrlo univerzalna vezna mjesta za anion. Afinitet prema anionu ovisi o Brønstedovoj bazičnosti i naboju gosta (što je naboj veći to bolje), iako varijacije nisu veoma velike.

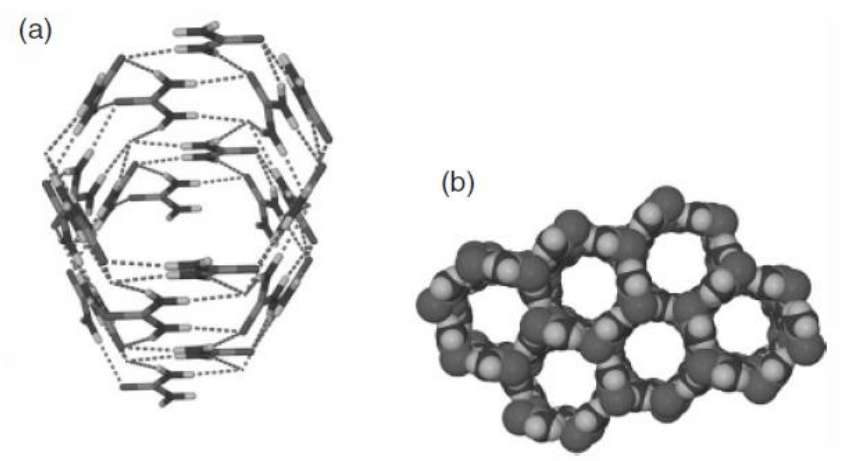
U dizajnu domaćina ovakvog tipa, mašta kemičara ograničena je samo njegovom sintetskom sposobnošću, a poznati su mnogi hibridni domaćini koji nose sposobnost vezanja vodika ili različite makrocikličke i makrobicikličke ljestve. Dobar primjer je derivat tiouree kaliks-[6]-aren, koji koristi veliki kaliksaren kako bi prostorno organizirao tri „privjeska“ tiouree u trostruko simetričnom rasporedu (slika 27).[12]



Slika 27. Molekula kaliks-[6]-aren derivata tiouree[12]

Urea i njezin sumporni analog tiourea tvore klatrate u čvrstom stanju s dugolančanim ugljikovodicima kao što su *n*-alkani. Urea se može ponašati kao domaćin zbog jakih intermolekulskih vodikovih veza između kiselih protona NH_2 skupina i atoma kisika ili sumpora susjednih molekula. To rezultira stvaranjem kiralne, spiralne šuplje cijevi molekula uree od minimalnog van der Waalsovog promjera 5,5-5,8 Å, u koje gosti malog radijusa mogu ući. Ovaj spiralni raspored, nazvan heksagonalna- ili β- urea, omogućuje svakoj molekuli ureje da sa svim svojim NH protonima sudjeluje u vodikovoj vezi, maksimizirajući intermolekularne interakcije. To znači da svaki atom kisika (ili sumpora) mora prihvatiti ukupno četiri vodikove veze. Tiourea gradi slične, ali veće kanale s više varijacija u njihovom promjeru omogućavajući tako inkluziju razgranatih ugljikovodika i malih organometalnih spojeva, ali ne i *n*-alkana. Također, molekule veličine benzena ili cikloheksana su obično prevelike da bi bile prikladni gosti.

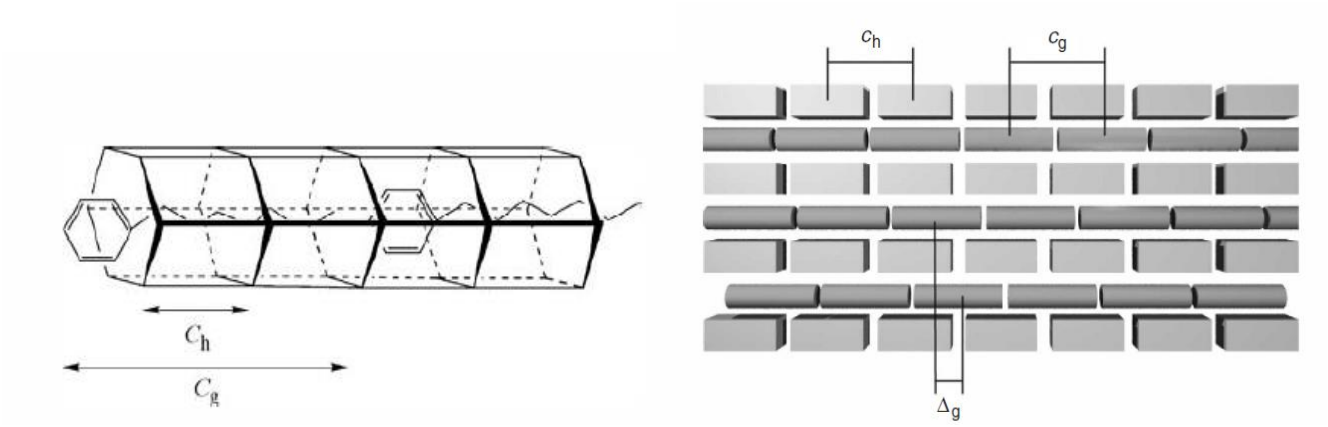
Heksagonalna urea može se općenito smatrati sastavljenom od prilično glatkih kanala sličnih tunelu budući da molekule uree nemaju nikakvu dodatnu skupinu koja nudi mogućnost vezanja vodikovom vezom što rezultira slabijim vezanjem molekule gosta, najčešće van der Waalsovim interakcijama. Kanali tiouree kao domaćina su više nalik kavezu (slika 28). Bez obzira na vrstu molekule gosta, zadržava se prosječna heksagonalna simetrija rešetke.[12]



Slika 28. a) Struktura spiralnog kanala sličnog tunelu molekule domaćina uree koja pokazuje visok stupanj vezanja vodikovom vezom među molekulama uree, b) način na koji se šest kanala međusobno povezuju kako bi se dobila struktura saća[11]

Kanali kod klatrata uree/tiouree su uistinu porozni materijali u smislu da se molekule gosta mogu lako zamijeniti s drugim vrstama molekula gosta u čvrstom stanju bez urušavanja okosnice uree. Kako nema neke jače interakcije između molekule domaćina i molekule gosta koji se može slobodno kretati ili rotirati kroz kanal, kompleksi su često nestehiometrijski tj. nema nekog stalnog odnosa u broju molekula gosta i domaćina (slika 29). Za takav odnos kažemo da je neproporcionalan (*eng*. non-commensurate). To znači da nema jednostavnog odnosa između ponavljanja jedinica domaćina i gosta, a to dosta otežava karakterizaciju (analiza rendgenskim zračenjem).[11]

Dakle, rešetkasta okosnica uree stabilna je za izmjenu gosta sve dok je neprekidno popunjena molekulama gosta. Međutim, u odsustvu gostujućih molekula (npr. uklanjanje gosta s vakuumom) okvir domaćina se mijenja u tetragonalnu- ili α- ureu koja je gušće pakirana i ne uključuje molekulu gosta.[12]



Slika 29. Shematski prikaz klatrata uree kao domaćina koji tvori kanal i inkludirane molekule gosta (desno); udaljenosti molekula gosta c_h i molekula donaćina c_g koji se nalaze paralelno u kanalima nisu nužno iste, gdje su c_h i c_g periodički ponavljane udaljenosti (lijevo) te čine takozvanu „non-commensurate“ strukturu[11]

Jedan od glavnih interesa u kemiji klatrata uree i tiouree je njihova potencijalna primjena u razdvajanju linearnih i razgranatih ugljikovodika u naftnoj industriji. Budući da je promjer kanala kod uree tek neznatno veći od van der Waalsovog promjera linearnog ugljikovodika, može se tolerirati samo mala količina grananja, a time i sama specifičnost razdvajanja.

Već je spomenuto da su kod klatrata uree preferirani gosti molekule n-alkana. Zanimljiva karakteristika alkanskih gostiju je dodatna stabilizacija koja se javlja uz povećanje duljine lanca. Izračunato je da svaka dodana metilenska grupa (-CH_2-) dodaje približno 10 kJ mol^{-1} kompleksirajućoj entalpiji. Ova dodatna stabilizacija može imati važne posljedice na vrste gostiju koji su inkludirani u

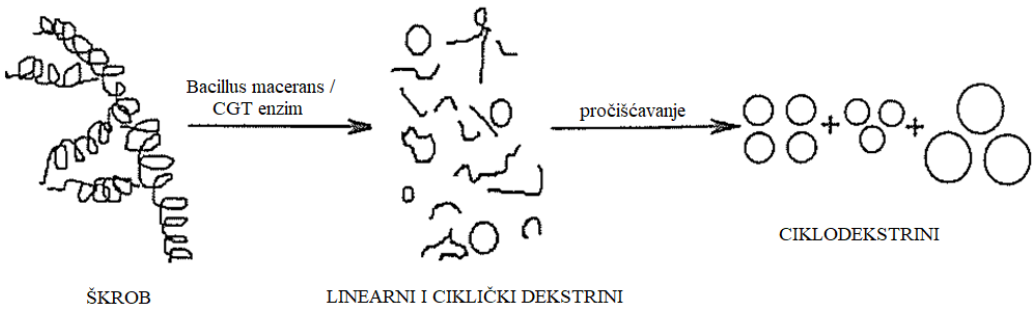
kanale tako da se toleriraju prisutnosti većih grupa sve dok duljina lanca kompenzira destabilizirajući efekt.[11]

Veći kanali unutar okosnice klatrata tiouree omogućavaju reakcije unutar kanala, za što uporaba manjih analoga koji sadrže kisik nije prikladna. Ograđeni prosotri kao kanali tvore jedinstvene reakcijske spremnike koje je lagano kontrolirati. Strogim steričkim ograničenjima domaćina nametnuta je velika količina stereo i regioselektivnosti tijekom reakcije, što utječe na ishod reakcije na predvidljiv način. Cilindrični oblik kanala klatrata tiouree idealan je za stvaranje dugih ravnih lanaca, budući da reaktanti mogu međusobno djelovati samo na kraju molekule u uskom prostoru.[11]

2.2. Ciklodekstrin

A.Villiers je 1891. godine prvi izolirao i opisao ciklodekstrin, tada zvan "celulozin". Ubrzo nakon toga, austrijski znanstvenik F. Schardinger je uspješno izolirao te identificirao tri prirodno prisutna ciklodekstrina -α, -β, i -γ. Između 1911. i 1935., Pringsheim u Njemačkoj bio je vodeći istraživač na ovom području, pokazujući da ciklodekstrini formiraju stabilne vodene komplekse s mnogim drugim kemikalijama. Sredinom sedamdesetih, svaki od prirodnih ciklodekstrina bio je strukturno i kemijski karakteriziran, a mnogo je drugih kompleksa proučavano. Od sedamdesetih godina prošlog stoljeća, Szejtli i drugi istražuju mogućnosti primjene ciklodekstrina i njegovih derivata za industrijske i farmakološke primjene.[11]

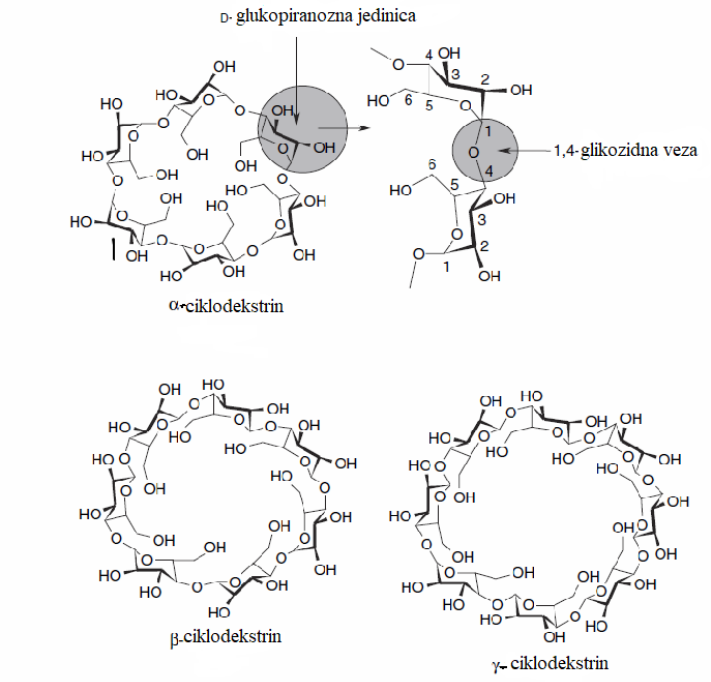
Škrob služi kao početna supstanca za dobivanje ciklodekstrina. Hidrolitičkom razgradnjom škroba, kataliziranom različitim enzimima, dobivaju se dekstrini. Razgradnju dekstrina katalizira enzim ciklodekstrin glukoziltransferaza (CGT), kojeg proizvode mikroorganizmi roda *Bacillus macerans.* Primarni produkt razgradnje dekstrina, linearni, oligosaharid, podliježe intramolekularnoj ciklizaciji u odsustvu vode, pri čemu nastaju ciklodekstrini (slika 30).[1] Točnije, djelovanjem enzima CGT na škrob nastaje smjesa α-, β- i γ- ciklodekstrina. Sinteza se može usmjeriti prema željenom derivatu dodatkom određenih tvari (npr. toluen za nastajanje β-ciklodekstrina; dekan za nastajanje α-ciklodekstrina, α-naftol i metilketon za nastajanje γ-ciklodekstrina) te kontrolom pH i temperature reakcijskog medija.[5]



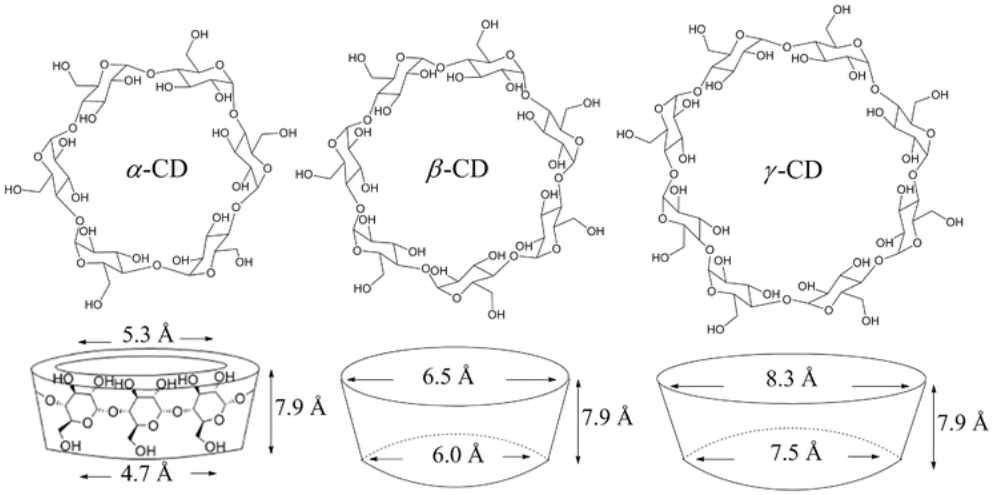
Slika 30. Shematski prikaz dobivanja ciklodekstrina iz škroba djelovanjem enzima CGT[1]

2.2.1. Struktura ciklodekstrina

Ciklodekstrini su makrolitički spojevi iz skupine cikličkih nereducirajućih oligosaharida. Građeni su od 6, heksamer, (α-ciklodekstrin); 7, heptamer, (β-ciklodekstrin); 8, oktamer, (γ-ciklodekstrin); ili više glukopiranoznih jedinica vezanih α-1-4-glikozidnom vezom (slika 31, 32). Ciklodekstrini s manje od 6 glukopiranoznih jedinica ne mogu nastati zbog steričkih razloga, dok ciklodekstrini s više od 8 glukopiranoznih jedinica nemaju farmaceutski značaj. Kako raste broj glukopiranoznih jedinica, raste i promjer centralne šupljine molekule ciklodekstrina.[11]

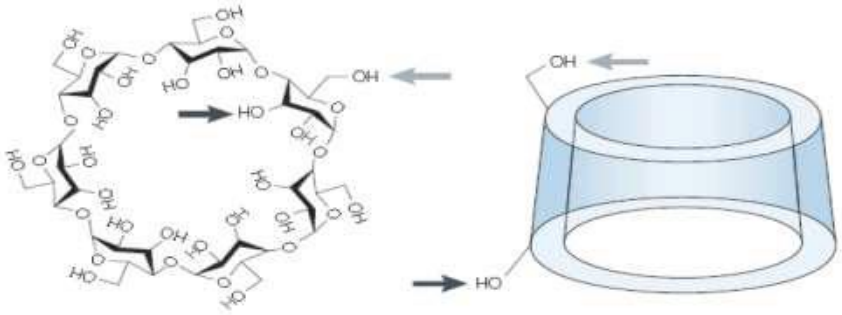


Slika 31. Struktura prirodnih derivata ciklodekstrina (α, β i γ ciklodekstrini)[12]



Slika 32. Dimenzije prirodnih derivata ciklodekstrina (α, β i γ ciklodekstrini)[12]

Najstabilnija konfiguracija ciklodekstrina je konfiguracija krnjeg stošca s centralnom šupljinom (slika 33). Takva struktura je posljedica konformacije glukopiranoznih jedinica koje se nalaze u konformaciji stolice. Zbog rigidne strukture kao i nemogućnosti slobodne rotacije oko α-1,4 veze, primarne i sekundarne hidroksilne skupine nalaze se na suprotnim krajevima šupljine te su orijentirane prema vanjskoj strani molekule i to sekundarne na velikom, a primarne na malom otvoru molekule. Zbog slobodne rotacije primarnih hidroksilnih grupa smanjuje se promjer šupljine na strani primarnih hidroksilnih skupina pa nastaje oblik krnjeg stošca.[5]



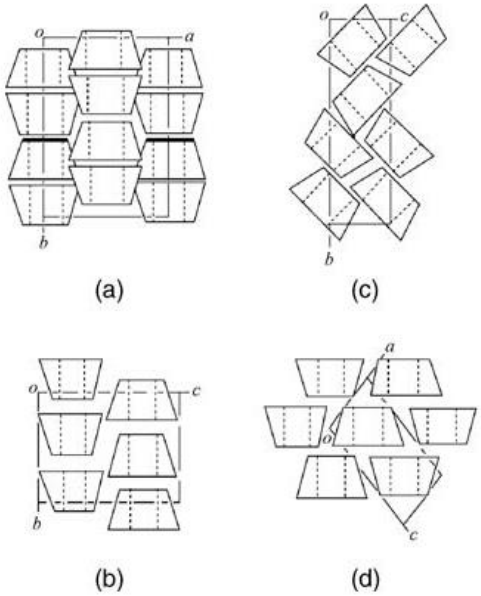
Slika 33. Oblik krnjeg stožca s centralnom šupljinom i orijentacija hidroksilnih skupina unutar molekule ciklodekstrina[5]

Unutrašnjost molekule ciklodekstrina omeđena je atomima ugljika i kisika eterskih veza glukopiranoznih jedinica (C-C, C-H i C-O-C veze), što daje lipofilni karakter šupljini i sposobnost stvaranja inkluzijskih kompleksa s različitim hidrofobnim molekulama (molekularno kapsuliranje) pri čemu dolazi do promjene fizikalno-kemijskih svojstava inkludirane molekule.

Površina ciklodekstrina je hidrofilna, zbog velikog broja hidroksilnih skupina, što omogućava relativno dobru topljivost ciklodekstrina u vodi, a samim tim i kompleksa. Topljivost prirodnih ciklodekstrina u vodi značajno je manja od analognih linearnih dekstrina, što je posljedica stvaranja intramolekulskih vodikovih veza između hidroksilnih skupina susjednih glukopiranoznih jedinica u molekuli ciklodekstrina. Takvim se vezanjem dodatno stabilizira kristalna rešetka molekule ciklodekstrina te se smanjuje potencijal hidroksilnih skupina za stvaranje vodikovih veza s okolnim molekulama vode. Nastankom većeg broja intermolekulskih vodikovih veza, smanjuje se broj hidroksilnih skupina slobodnih za interakciju s molekulama vode, a to smanjuje topljivost molekule. Najtopljiviji je γ-ciklodekstrin, zatim slijedi α-ciklodekstrin te β-ciklodekstrin.[12]

Zbog veličine centralne šupljine, jednostavnog načina dobivanja te ekonomskih razloga, najčešće se koristi β-ciklodekstrin. Uslijed njegove slabe topljivosti u vodi i sklonosti stvaranja kompleksa ograničene topljivosti, sintetiziran je cijeli niz derivata ovog ciklodekstrina.

Kompleksi ciklodekstrina u čvrstom stanju općenito spadaju u tri široke kategorije – tip kanala, kaveza i sloja, ovisno o orijentacijama ciklodekstrinskog dijela i povezanosti između šupljina (slika 34). Strukture tipa kaveza promatrane su kada je molekula gosta dovoljno malena da se potpuno zatvori.

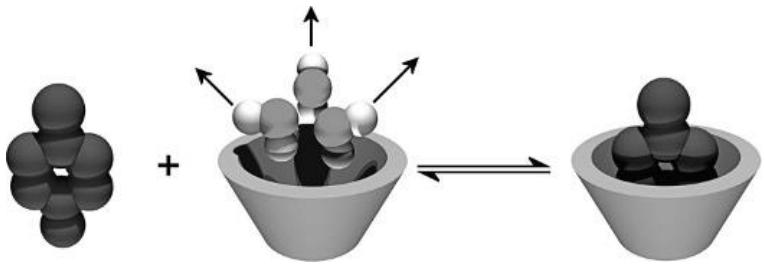


Slika 34. Shematski prikaz pakiranja ciklodekstrinskih struktura; a) i b) tip kanala, c) tip kaveza i d) tip sloja[11]

Ciklodekstrini se mogu smatrati praznim kapsulama molekularne veličine (domaćin) koje mogu u svoju lipofilnu šupljinu uklopiti slabo polarnu molekulu (npr. lijeka) ili neki njezin dio (gost).

Ciklodekstrini stvaraju inkluzijske komplekse u otopini i u čvrstom stanju s velikim brojem molekula različite kemijske strukture i agregatnog stanja. Na nastajanje inkluzijskih kompleksa najveći utjecaj imaju lipofilnost i geometrija same molekule gosta.

Ciklodekstrini obično formiraju komplekse molarnog odnosa 1:1, iako su mogući i kompleksi 1:2 i 2:2. Stvaranje kompleksa ovisi o polarnosti molekule gosta. U vodenoj otopini se hidrofobna šupljina napuni vodom koja je relativno nestabilna zbog nepovoljnih polarnih interakcija, pa se molekule vode mogu lako zamijeniti s manje polarnom molekulom gosta (slika 35).[12]



Slika 35. Shema stvaranja 1:1 inkluzijskog kompleksa ciklodekstrina s 1,4-dimetilbenzenom (p-ksilen) u vodi[11]

Pri nastajanju inkluzijskih kompleksa ne dolazi do nastajanja niti do kidanja postojećih kemijskih veza. Nastankom inkluzijskog kompleksa dolazi do van der Waalsovih i hidrofobnih interakcija između molekule gosta i šupljine ciklodekstrina, a u slučaju nekih molekula i do nastajanja vodikovih veza. Važno je naglasiti da je proces stvaranja kompleksa (CDG) između ciklodekstrina (CD) i gosta (G) reverzibilan, posebice u vodenim otopinama gdje postoji stalna i brza izmjena između vezanog i nevezanog oblika.

2.2.2. Svojstva ciklodekstrina

Ciklodekstrini pripadaju skupini biorazgradivih molekula. U čvrstom agregacijskom stanju nalaze se u obliku sitnih bijelih kristalića karakterističnih za svaki tip ciklodekstrina. Molekule ciklodekstrina mogu kristalizirati s različitim brojem molekula vode ovisno o uvjetima kristalizacije i broju gradivnih glukopiranoznih jedinica, odnosno o molekulskoj masi (tablica 2). Gustoća ciklodekstrina iznosi 1,42 – 1,45 g/cm^3, zavisno o količini vezane vode. Tališta α, β i γ-ciklodekstrina iznose između 240°C i 265°C. Relativno visoka tališta su posljedica stabilne kristalne strukture ciklodekstrina.[1,4]

Ciklodekstrini se otapaju u vodi i nekolicini organskih otapala. Od organskih otapala u kojima su pojedine vrste ciklodekstrina topljive ističu se dimetilformamid, dimetilsulfoksid, piridin i etilen-glikol. Temperatura ima pozitivan učinak na topljivost ciklodekstrina, povećanjem temperature dolazi do značajnog povećanja topljivosti ciklodekstrina. Uzrok relativno slabe topljivosti ciklodekstrina, u usporedbi s linearnim analozima, je prilično velik broj intramolekulskih vodikovih veza između susjednih gradivnih glukopiranoznih jedinica čime je stvorena relativno stabilna kristalna struktura.[4] Takvim se vezanjem dodatno stabilizira kristalna rešetka molekule ciklodekstrina te se smanjuje potencijal hidroksilnih skupina za stvaranje vodikovih veza s okolnim molekulama vode. Nastankom većeg broja intermolekulskih vodikovih veza, smanjuje se broj hidroksilnih skupina slobodnih za interakciju s molekulama vode, a to smanjuje topljivost molekule.[5,11]

U molekuli α-ciklodekstrina iz steričkih razloga nastaje samo 5 od mogućih 6 vodikovih veza pa je stoga topljiviji od β-ciklodekstrina koji posjeduje 7 intramolekulskih vodikovih veza. Najtopljiviji od prirodnih ciklodekstrina je γ-ciklodekstrin (232 g/dm^3, 25°C). Razlog vrlo dobre topljivosti γ-ciklodekstrina u vodi leži u njegovoj neplanarnoj građi i manje rigidnoj strukturi zbog čega je u mogućnosti ostvariti veći broj vodikovih veza s molekulama otapala. Veliki volumen šupljine koju zatvaraju glukopiranozne jedinice γ-ciklodekstrina daje dodatnu fleksibilnost strukturi što se očituje u većoj topljivosti te vrste u odnosu na α i β-ciklodekstrin (tablica 3).[1,5]

Tablica 3. Pregled opisanih svojstva α, β i γ-ciklodekstrina[3]

	α-ciklodekstrin	β-ciklodekstrin	γ-ciklodekstrin
BROJ GLUKOPIRANOZNIH JEDINICA PO MOLEKULI	6	7	8
M (g mol^{-1})	972	1135	1297
PROMJER CENTRALNE ŠUPLJINE (Å)	4,7 – 5,3	6,0 – 6,5	7,5 – 8,3
TOPLJIVOST U VODI (g/100 mL, 25°C)	14,5	1,85	23,2
KOLIČINA KRISTALNO VEZANE VODE (w/%)	10,2	13,2-14,5	8,13-17,7
VOLUMEN KAVEZA (Å^3)	174	262	427

Od kemijskih svojstva ciklodekstrina važno je spomenuti sposobnost stvaranja inkluzijskih kompleksa. Ciklodekstrini su podložni reakcijama supstitucije i slabe kisele hidrolize. Nadalje, ciklodekstrini imaju povoljne biološke karakteristike. Njihova niska toksičnost čini ih idealnim supstratima u farmakološkim pripravcima.

Zbog veličine centralne šupljine, jednostavnog načina dobivanja te ekonomskih razloga, najčešće se koristi β-ciklodekstrin. Uslijed njegove slabe topljivosti u vodi i sklonosti stvaranja kompleksa ograničene topljivosti, sintetiziran je cijeli niz derivata ovog ciklodekstrina.[5]

2.2.3. Uporaba ciklodekstrina

Ciklodekstrini se naveliko koriste u farmaceutskoj industriji. Nastajanjem inkluzijskog kompleksa mijenjaju se fizikalna, kemijska i biološka svojstva uklopljene molekule lijeka. U tom kontekstu, ciklodekstrini mogu povećati bioraspoloživost lijekova, kemijski stabilizirati lijek te spriječiti njegovu enzimatsku razgradnju, a u nekim slučajevima mogu utjecati i na permeabilnost lijekova kroz biološke membrane. Stoga se ciklodekstrini koriste za modifikaciju svojstava lijeka, kao što je agregatno stanje, topljivost, brzina oslobađanja iz ljekovitog oblika, stabilnost te bioraspoloživost.[5]

Ciklodekstrini se također primjenjuju u prehrambenoj industriji, kao aditivi za hranu. Velik dio hrane sadrži pojačivače okusa. Takve umjetne arome su općenito nestabilne, lako se raspadaju, ograničavaju rok trajanja i povećavaju troškove. Stoga mnoge namjernice sadrže različite količine ciklodekstrina, posebice β-ciklodekstrina, kako bi se formirali stabilni kompleksi sa sredstvima za poboljšanje okusa, čime se značajno povećava rok trajanja i uklanja potreba za drugim konzervansima. Na primjer, kompleks β-ciklodekstrina i arome iz korice limuna se pomiješaju sa šećerom u prahu za pripravu kolača. Druga primjena ciklodekstrina koji se vežu za neutralnu molekulu je u pripremi emulzije ulja i vode što susrećemo kod dresinga za salatu. Jedan od najelegantnijih primjera uporabe ciklodekstrina je uklanjanje kolesterola iz maslaca, tehnikom separacije koja se uobičajeno koristi u Belgiji. U tom postupku, β-ciklodekstrin je dodan u mješavinu rastopljenog maslaca koji tvori stabilni kompleks s kolesterolom. Ovaj kompleks se lako uklanja iz smjese kako bi se proizveo maslac sa značajno smanjenim udjelom kolesterola.[11]

Uporaba ciklodekstrina u kozmetičkoj industriji je također značajna. Većina vitamina tvori stabilne komplekse s ciklodekstrinima. Utvrđeno je da ovi kompleksi povećavaju bioraspoloživost spojeva kao što su vitamin A i retinol, a dodatna je prednost zaštita vitamina A i retinola protiv

oksidacije.[11] Također, ciklodekstrin se primjenjuje u parfemima i detergentima za inkludiranje mirisa i njihovo kontrolirano otpuštanje, te u proizvodnji krema za sunčanje kako bi se umanjile moguće nuspojave tako da ograničavaju interakcije između kože i UV zračenja.[1]

Ciklodekstrini imaju primjenu u katalizi kemijskih reakcija. Mogu sudjelovati u kiselinsko-baznoj, kovalentnoj i nekovalentnoj katalizi. U kovalentnoj katalizi, hidroksilne skupine ciklodekstrina stupaju u interakciju sa supstratom i tvore kovalentni intermedijer. Jedan od primjera kovalentne katalize je hidroliza aromatskog estera fenil-acetata. Fenil-acetat je relativno mali supstrat stoga se lako smješta u ciklodekstrinsku šupljinu. Nakon što se supstrat nađe u odgovarajućoj poziciji sekundarne hidroksilne skupine domaćina izvrše nukleofilni napad na karbonilni kisikov atom supstrata pri čemu nastaje acetil-ciklodekstrin, dok fenolna skupina izlazi iz šupljine. U daljnjem koraku dolazi do hidrolize intermedijera, potpomognute molekulom vode, pri čemu kao produkt izlazi octena kiselina, a ciklodekstrin se regenerira.[1] Također, ciklodekstrini su se pokazali kao efikasni katalizatori u reakciji raspada molekule RNA. Raspad RNA molekule katalizirane disupstituiranim β-ciklodekstrinom je primjer kiselinsko-bazne katalize.

Ciklodekstrin i njegovi derivati su pronašli primjenu i u analitičkoj kemiji, posebno u kromatografskim metodama kao što je tankoslojna kromatografija, plinska kromatografija, kapilarna elektroforeza i tekućinska kromatografija (HPLC). Uloga ciklodekstrina je opet u stvaranju kompleksa s analitima koji se proučavaju. Prisutnost ciklodekstrina bilo kao aditiva u pokretnoj fazi, ili kemijski vezana na stacionarnu fazu, može poboljšati efikasnost razdvajanja (odvajanje izomera, naročito enantiomera), brzinu analize te smanjiti troškove nekih analiza (npr. HPLC razdvajanje enantiomera korištenjem kiralnih kolona).[11]

2.3. Metal-organske mreže (MOFs)

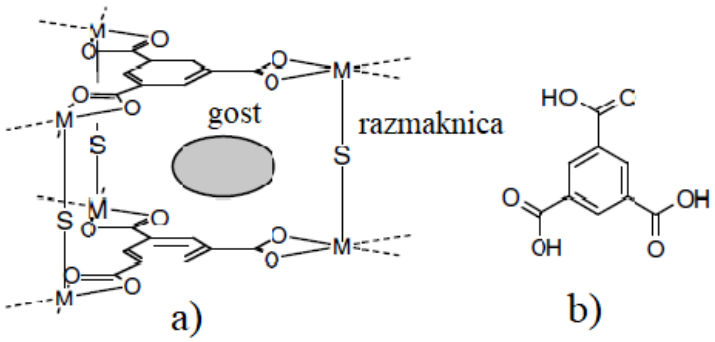
Sredinom devedesetih godina prošlog stoljeća veliki su interes znanstvenika privukle metal-organske mreže (eng. *metal-organic frameworks*, MOFs), porozne trodimenzionalne mreže koje uključuju metalne klastere i organske ligande. To su sintetski dobivene porozne mreže koje po svojim svojstvima jako nalikuju zeolitima. Dok su zeoliti čisto anorganski spojevi, robusni te sastavljeni od negativno nabijenog aluminosilikatnog okvira koji može služiti kao domaćin kationskim i neutralnim molekulskim gostima, MOF-ovi pripadaju organsko-anorganskim hibridnim materijalima.

Metal-organske mreže (MOFs) se svrstavaju u skupinu koordinacijskih polimera, vrsta koje sadrže i metale i organske ligande. Općenito, koordinacijski polimeri se sastoje od beskonačnih nizova

metalnih iona međusobno povezanih premošćujućim ligandima te se najčešće prikazuju kao mreža u kojoj su čvorovi metalni ioni, a premošćujući ligandi spojnice. Zbog predvidive koordinacijske geometrije i lakše kontrole dimenzionalnosti polimera, kao čvorovi se najčešće koriste metali d-bloka. Izraz "koordinacijski polimer" obuhvaća širok raspon arhitektura, od jednodimenzionalnih lanaca s malim premošćujućim ligandima poput cijanida do velikih, poroznih, trodimenzionalnih organometalnih mreža.[7]

2.3.1. Sinteza i svojstva metal-organskih mreža

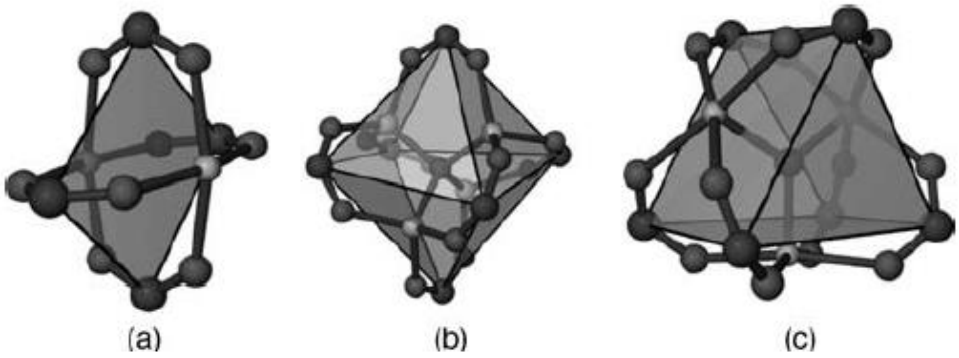
Prva metal-organska mreža (MOF) sintetizirana je 1995. od strane grupe Omar Yaghi-a u SAD-u i tako postigla ključan rezultat na području poroznih materijala. Ti su istraživači pripremili slojeviti koordinacijski polimer na osnovi benzen-1,3,5-trikarbaldehida ($C_9H_6O_3$) s dva piridinska liganda kao razdjelnim jedinicama (S) (slika 36). Cijeli sustav tako čini dvozimenzionalni koordinacijski polimer gdje svaka ploha s onom iznad i ispod sebe ostvaruje slabu π-π interakciju piridinskih aromatskih prstenova. Termogravimetrijska analiza pokazuje da dobivena struktura može reverzibilno otpustiti molekule gosta s aromatskim prstenom iz svojih kanala na 190°C, dok se sveukupna kristalna struktura domaćina zadržava do 350°C. [12]



Slika 36. a) Slojeviti koordinacijski polimer pripremljen od strane grupe Omar Yaghi (1995.), b) osnovna gradivna jedinica: benzen-1,3,5-trikarbaldehid ($C_9H_6O_3$)[12]

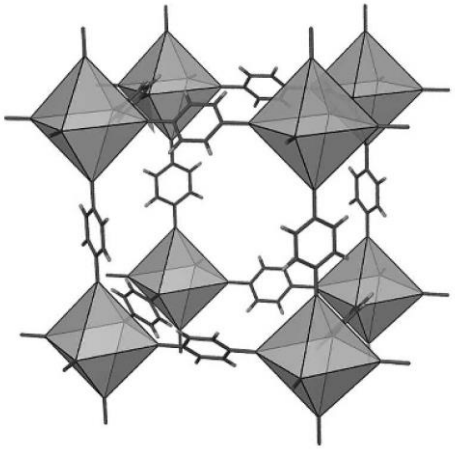
Četiri godine kasnije (1999.), skupina Omara Yaghija izvijestila je o novom trodimenzionalnom MOF-u nazvanom MOF-5 koji je u godinama koje slijede postao osnova za sintezu niza važnih MOF-ova i njihovu proizvodnju u komercijalne svrhe. MOF-5 se temelji na oktaedarskoj cink(II) oksocentriranoj sekundarnoj građevnoj jedinici tj. SBU-u (slika 37) koja zauzima vrhove

kubične rešetke i premošćujućem benzen-1,4-dikarboksilatu.[12] Općenito, primjenom retikularne sinteze u kombinaciji s dugim ligandima ili velikim čvorovima moguće je dobiti metal-organske mreže velikih šupljina. Retikularna sinteza je proces slaganja sekundarnih gradivnih jedinica u mrežu. Sekundarne gradivne jedinice (SBU) su kompleksne strukture, često klasteri, koje tvore neki geometrijski motiv i služe kao čvorovi u mreži umjesto metalnih kationa.[7]



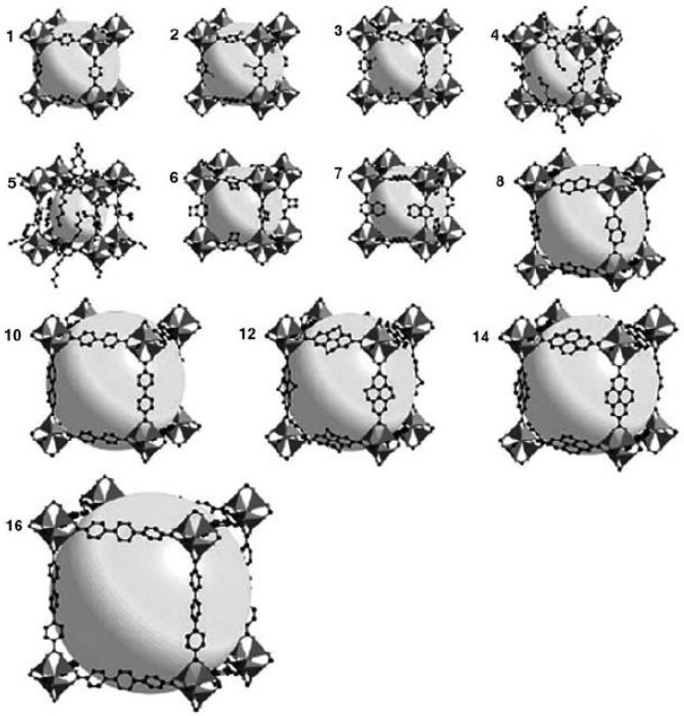
Slika 37. Sekundarne građevne jedinice (SBU), koriste karboksilate s čvrstom geometrijskom koordinacijom koji zamjenjuju metalne ione kao vrhove u MOF-ovima; a) struktura zupčanika ili fenjera, b) oktaedralni "osnovni cinkov acetat" SBU korišten u MOF-5, c) trigonalni prizmatični okso-centrirani trimer[12]

Spoj se priprema kvazi solvotermalno, reakcija dobivanja kristalnih spojeva iz njihovih prekursora (najčešće metalnih soli) u autoklavu pri 100°C ili više gdje prekursori nisu u otopini već u nekoj drugoj fazi s vrlo jednostavnim optimiziranim uvjetima. Otopina *N,N*-dietilformamida, $Zn(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$ i benzen-1,4-dikarboksilata zagrijava se između 85-105°C u zatvorenoj posudi dajući kristalni MOF-5 s prinosom od 90% (slika 38). Upotreba okatedarskog SBU-a koji nastaje u uvjetima sinteze, umjesto oktaedarskog metalnog središta ima efekt primjetnog širenja strukture, a zbog svoje veličine smanjuje stupanj međusobnog ulaska mreža metalnih iona ili klastera povezanih organskim ligandima koje čine samu strukturu spoja (*eng.* interpenetration).



Slika 38. Struktura MOF-5 sintetizirana pomoću benzen-1,4-dikarboksilata s oktaedarskim Zn-karboksilatnim klasterima kao čvorne točke[11]

Struktura se dalje može proširiti upotrebom većih, linearnih dikarboksilatnih liganada da nastanu strukture s mrežama ekvivalentne topologije nazvane IRMOF (slika 39). Ova serija MOF-ova ima kvadratne šupljine promjera 19,1 Å, dok su unutarnje promjera do 28,6 Å. Veličina MOF-a može se kontrolirati izborom duljine aromatičnog područja dikarboksilatnog liganda.[12]



Slika 39. Monokristalne rendgenske strukture IRMOF-n (n=1-7, 8, 10, 12, 14 i 16). MOF-5 je u ovoj seriji ponovno imenovan kao IRMOF-1. Zn(II) tetraedar prikazan kao poliedri. Velike sfere predstavljaju najveće van der Waalsove sfere koje se nalaze u šupljinama bez dodirivanja okvira mreže[12]

Ovakvi okviri IRMOF-a općenito pokazuju zamjetnu stabilnost čak i pri visokim temperaturama (~300°C), a stabilni su i u odsustvu molekule gosta, pa su uistinu porozni. Nadalje, izuzetno su učinkoviti za skladištenje plinova poput metana nakon uklanjanja otapala (molekula gosta). Najučinkovitija mreža, IRMOF-6, apsorbira 240 cm^3 po gramu MOF-a metana pri standardnoj temperaturi i tlaku.[12]

Kao što je prethodno spomenuto, metal-organske mreže su robusne i porozne. Zadržavaju svoju strukturu ili se tek neznatno izmjene pri visokim temperaturama, reverzibilnoj izmjeni molekule gosta ili potpunom uklanjanju gosta (*eng.* dynamic frameworks). Za razliku od zeolita, koji su ograničeni zbog svojih sastavnih dijelova, umjetni sustavi poput MOF-ova puno su fleksibilniji u vidu izgradnje strukture i prilagodbi na veličinu molekule gosta te su njihova svojstva prilagodljivija uz mogućnost uključivanja širokog spektra funkcionalnih skupina u porozne kanale. Kontrolom veličine šupljine postiže se određena selektivnost mreže čime se otvara mogućnost pohrane malih molekula poput N_2, H_2, CH_4, CO_2. Koordinacijske veze unutar MOF-ova, iako slabije od Si-Al-Si ili Al-O veza koje se nalaze u zeolitima, najčešće su jake i potpomognute slabijim interakcijama kao što su vodikove veze i π-interakcije.[7,11] U pogledu veličine površine MOF-ovi imaju vrlo obećavajuća svojstva. Najveća, trenutno poznata površina za mikroporozni materijal je MOF-177, materijal koji koristi oktaedralni "osnovni cinkov acetat" SBU u kombinaciji s trikarboksilatom.[12]

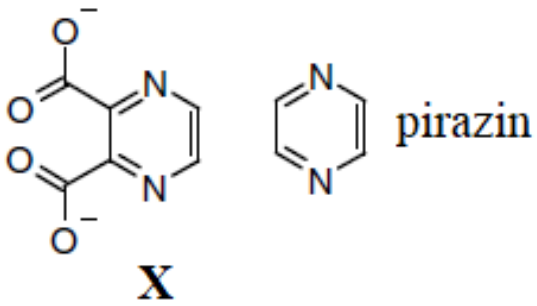
2.3.2. Uporaba metal-organskih mreža

Metal-organske mreže se u velikoj mjeri koriste kao domaćin-gost kompleksi kod reverzibilne adsorpcije plinova (male molekule N_2, H_2, CH_4, CO_2), izmjene aniona i kemijskog odvajanja u komercijalne svrhe. Od posebnog su značaja u posljednje vrijeme načini skladištenja vodika i metana s ciljem da se pronađe način za skladištenje i transport ekoloških goriva poput H_2 pri sobnoj temperaturi i atmosferskom tlaku.

Primjer mreža koji mogu držati veliku količinu metana su MOF-ovi na bazi karboksilata formule $[Cu(O_2C\text{-}L\text{-}CO_2)(DABCO)_{0,5}]_n$ gdje je DABCO = diazabiciklooktan, a L = C_6H_4, CH=CH, C_6H_4–C_6H_4 i C_6H_4–CH=CH. Kada je L = C_6H_4–C_6H_4 mreža može držati 212 $cm^3\ g^{-1}$ metana pri 298 K i 35 atm. Budući cilj je skladištenje metana, ali i ostalih plinova pri nižim tlakovima od atmosferskog.[11]

MOF-5 može skladištiti više različitih plinova uključujući H_2. Pri 78 K i 20 atm struktura sadrži oko 17 molekula vodika po jedinici formule i zadržava četvrtinu ove vrijednosti pri sobnoj temperaturi.[11]

Još jedan zanimljivi porozni materijal je MOF na bazi pirazina [Cu_2X_2(pirazin)], gdje je X = spoj na *slici 40*, s trajnim jednodimenzijskim šupljinama dimenzija 4 x 6 Å.

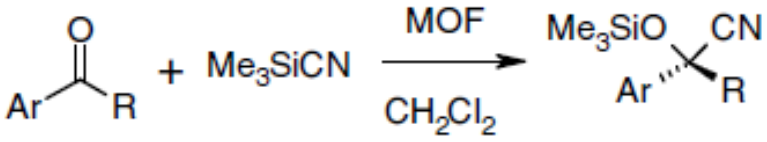


Slika 40. Molekula spoja X i molekula pirazina korištena u sintezi MOF-a [Cu_2X_2(pirazin)][12]

Ovaj MOF ima bazični kisik u veznom mjestu koji vodikovom vezom reagira s molekulom gosta-vodom. Voda se može ukloniti bez mijenjanja okvira mreže, a prazan domaćin dokazuje selektivno adsorbiranje kiselih gostiju (vezanje vodikovom vezom) kao što je acetilen za razliku od CO_2. Acetilen (C_2H_2) je korisna kemijska sirovina, ali često je onečišćena drugim plinovima poput CO_2. Vrlo je reaktivan, ne može se komprimirati iznad 20 atmosfera i eksplodira u odsutnosti kisika na sobnoj temperaturi. Stoga su materijali za sigurno odvajanje i skladištenje acetilena od velikog značaja. Kapacitet adorpcije acetilena u spomenutom MOF-u iznosi 42 cm^3 pri standardnim uvjetima po gramu poroznog materijala što odgovara jednoj molekuli acetilena po jedinici formule mreže. Vezanje vodikovom vezom za nekoordinacijske atome kisika osigurava molekulama acetilena da su na periodičnoj udaljenosti unutar šupljina. To omogućava stabilno skladištenje acetilena 200 puta veće gustoće od granice sigurne kompresije slobodnog plina pri sobnoj temperaturi.[12]

MOF-ovi se mogu koristiti kao kruti katalizatori na analogan način zeolitima sa svim pratećim prednostima heterogene katalize poput jednostavnog odvajanja proizvoda i katalizatora uz dodatnu prednost prilagodljivosti koju nude metal-organske mreže, uključujući kiralnost mreže. Međutim, katalizu mnogih kemijskih reakcija pomoću MOF-a nije trivijalno postići jer zahtijeva ugradnju katalitički aktivnih mjesta u MOF. Aktivno mjesto mora biti u mogućnosti izvesti željenu reakciju, pritom da ne reagira s aktivnim mjestima na MOF-u niti izgubi svoju aktivnost nakon dužeg izlaganja drugim potencijalnim molekulama gosta. Poznato je da MOF $Mn_3[(Mn_4Cl)_3(BTT)_8(CH_3OH)_{10}]_2$, gdje je H_3BTT = benzen-1,3,5-tristetrazol-5-il), djeluje kao efikasan H_2 sorbent zbog velikih pora. Ovaj MOF također ima Mn^{2+} ione izložene prema površini mreže koji djeluju kao katalitička mjesta

(Lewisove kiseline). Otkriveno je da ovaj MOF katalizira reakciju cianosiliranja aromatskih aldehida i ketona te provodi i Mukaiyama-aldol reakciju. Budući da se reakcija događa unutar šupljina mreže MOF-a, dobiven je značajan stupanj selektivnosti veličina u dobivenim produktima koji je u skladu s poznatim dimenzijama šupljina metal-organske mreže (slika 41). [12]



Slika 41. MOF katalizirana reakcija cianosililacije, kada je Ar = fenil ili naftil produkt može slobodno proći kroz pore dajući prinos preko 90%, ako je Ar = 4-fenoksifenil ili bifenil iskorištenje je ispod 20% jer su molekule veće i teško prolaze kroz šupljine mreže[12]

§ 3. ZAKLJUČAK

Supramolekulska kemija, a samim time i domaćin-gost kemija, razvija se ubrzano unazad trideset i više godina. Inspiraciju crpi iz prirode koja nas okružuje, gdje je život i sve što ga tvori jedna velika supramolekulska arhitektura. Danas je karakterizira širok raspon i raznolikost spojeva koji su primjenjivi u biokemijskim, farmaceutskim, ekološkim, kozmetičkim, prehrambenim i mnogim drugim industrijama te ima još puno prostora za napredak.

Počevši od jednostavnih kompleksa kao što su klatrati. Spojevi u kojima "domaćin" ima kavezastu strukturu sa šupljinama u kojima su smještene molekule ili atomi "gosta" povezani slabim interakcijama. Najčešći domaćini koji čine kostur klatrata su voda (led), hidrokinon, urea, fenol, a najčešći gosti su male molekule Cl_2, CH_4, SO_2, CO_2 te plemeniti plinovi.

Preko ciklodekstrina i njegovih derivata koji imaju veliku primjenu u industriji, posebice u prehrambenoj, kozmetičkoj, tekstilnoj i farmaceutskoj industriji. Široku primjenu ciklodekstrina u industriji je omogućila njihova specifična prstenasta struktura, jednostavnost dobivanja iz obnovljivih i ekološko prihvatljivih izvora, povoljna fizikalno-kemijska svojstva i mogućnost stvaranja inkluzijskih kompleksa s različitim vrstama molekula gosta. Od prirodnih ciklodekstrina najčešće se za znanstvene i tehnološke svrhe koristi β-ciklodekstrin zbog vrlo jednostavnog načina priprave i komercijalne dostupnosti.

Do nešto kompliciranijih sustava kao što su metal-organske mreže (MOFs). Inspirirane strukturom zeolita, ali dobivene sintetski. Tako su zadržale robusnost zeolita, a dobile veću slobodu u dizajnu, raznolikosti i na kraju primijeni u komercijalne svrhe, pogotovo kod prijenosa i skladištenja plinova poput H_2, CO_2, CH_4, N_2.

§ 4. LITERATURNI IZVORI

1. H. Banović, *Inkluzijski kompleksi ciklodekstrina*, Završni rad, Prirodoslovno- matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2018.
2. A. Chatti, L. Delahaye, J. P. Petitet Fournaison, *Energy Conversion and Managment* **46** (2005) 1333-1343.
3. E. M. M. Del Valle, *Proc. Biochem*. **39** (2004) 1033–1046.
4. D. Đorđević, M. Novaković, S. Konstantinović, *Primena ciklodekstrina u oblasti tekstila*, Stručni rad, Tehnološki fakultet, Leskovac, 2006.
5. J. Jablan, *Oblikovanje i vrednovanje ciklodekstrinskih terapijskih sustava za oralnu primjenu zaleplona*, Doktorski rad, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2014, str. 19-30.
6. L. Kótai, I. Gács , S. Bálint , G. Lakatos, A. Angyal, R. N. Mehrotra, *Trends in Inorganic Chemistry* **13** (2012) 34-88.
7. T. Lijić, *Supramolekulske arhitekture u kompleksima metala*, Završni rad, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2016.
8. L. Pauling, R. E. Marsh, *Proc. N.A.S.* **38** (1952) 112-118.
9. R. E. Pellenbarg, M. D. Max, *J. Chem. Educ.* **78** (2001) 896-900.
10. L. C. Schroeter, *Sulfur Dioxide: Applications in Foods, Beverages and Pharmaceuticals 1st Edition*, Pergamon press, London, 1966, str. 99.
11. J. W. Steed, D. R. Turner, K. J. Wallace, *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*, John Wiley & Sons Inc., 2007, str. 1-26, 29, 90-95, 172-183, 185-194, 209-220.
12. J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry 2nd Edition*, John Wiley & Sons Inc., 2009, str. 2-41, 255-257, 327-336, 386-398, 406-410, 578-586.
13. M. Zelić, *Supramolekulska kemija i mehanokemijska sinteza*, Kimijski seminar I, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2017, str. 3-4, 11.
14. http://www.lens.unifi.it/index.php?include=research/projects&menu=research/projects/projects_menu&active=research&id=26) (datum pristupa 21.4.2019.)
15. https://geology.com/articles/methane-hydrates/ (datum pristupa 25.4.2019.)
16. https://en.wikipedia.org/wiki/Methane_clathrate (datum pristupa 25.4.2019.)
17. http://large.stanford.edu/courses/2010/ph240/harrison1/ (datum pristupa 25.4.2019.)

18. https://wattsupwiththat.com/2017/02/10/good-news-gas-hydrate-breakdown-unlikely-to-cause-massive-greenhouse-gas-release/ (datum pristupa 25.4.2019)
19. https://miktechnology.wordpress.com/2010/05/22/hydrates-a-novel-concept-for-plugging-deep-sea-severed-pipeline-proposed-scenario-for-bp-gulf-of-mexico-spill/ (datum pristupa 26.4.2019.)
20. https://wattsupwiththat.com/2017/05/22/china-claims-methane-hydrates-breakthrough-may-lead-to-global-energy-revolution/ (datum pristupa 8.5.2019.)
21. http://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2011/ee/c0ee00396d/unauth#!divAbstract (datum pristupa 10.5.2019.)
22. https://en.m.wikipedia.org/wiki/File:Urea-2D.png (datum pristupa 15.5.2019.)
23. https://www.indiamart.com/proddetail/thiourea-7082917230.html (datum pristupa 15.5.2019.)