

Vezivanje katjona

Značaj katjona

Katjoni su veoma značajni u biološkim sistemima:

- K^+ i Na^+ ključni elementi za prenos nervnih signala.
- Koncentracioni gradijent za transport organskih supstrata kroz membrane
- Nalaze se u aktivnim mestima enzima

Primena u medicini:

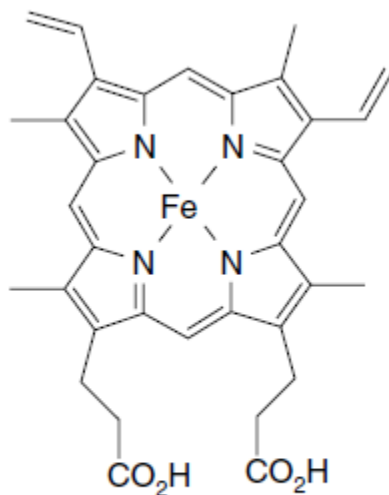
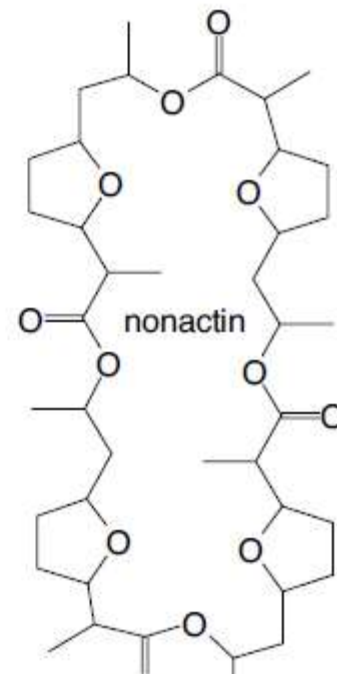
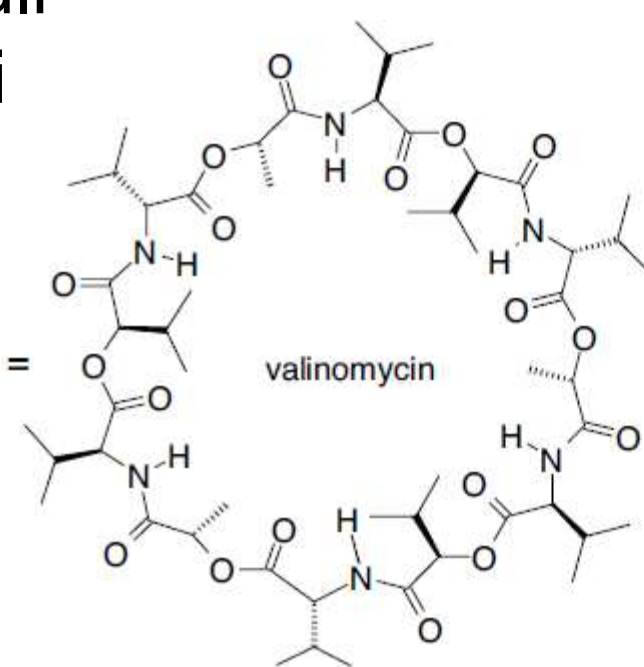
- Katjoni lantanida kao kontrast za NMR
- Kompleksi *cis*-platine za lečenje kancera

Primena u rudarstvu za prečišćavanje metala od primesa.

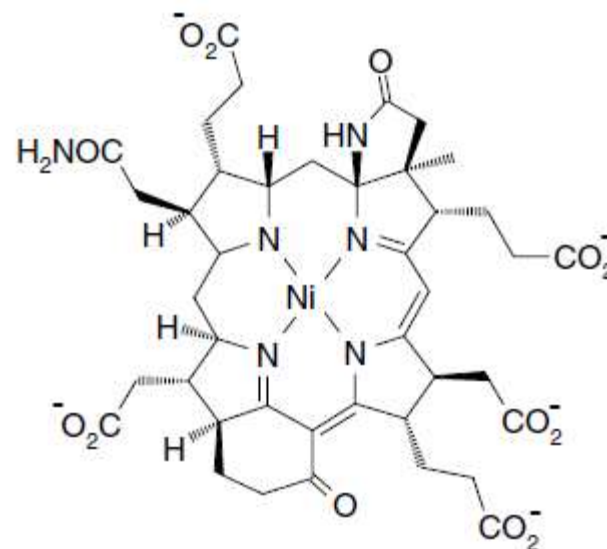
Životna sredina: zabrinjavajuće je sve više prisustvo teških metala u životnoj sredini (Pb, Hg, Cd) i trovanja.

- Bioremedijacija teških metala,
- lečenje prilikom trovanja teškim metalima.

Makrociklični molekuli
su najčešći receptori
za katjone i anjone



Heme
(Fe-protoporphyrin IX)



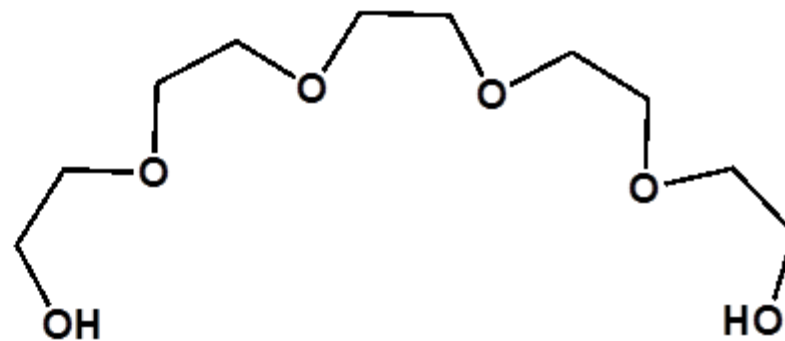
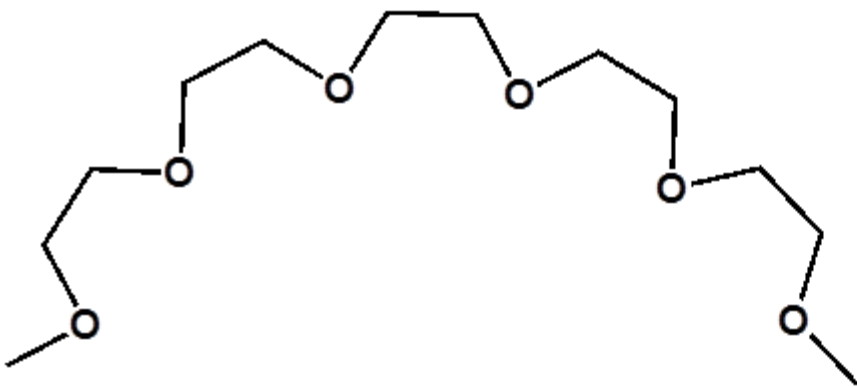
Coenzyme F-450

Makrociklični naspram acikličnih domačina

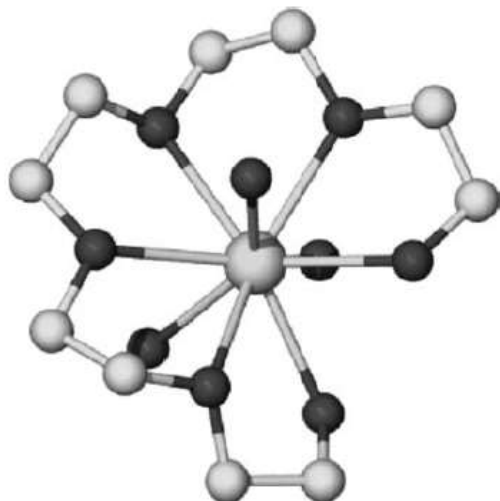
Dve klase molekula domačina su:

- aciklični (podandi)
- ciklični (makrociklični, makrobiciklični ili makrotrciklični).

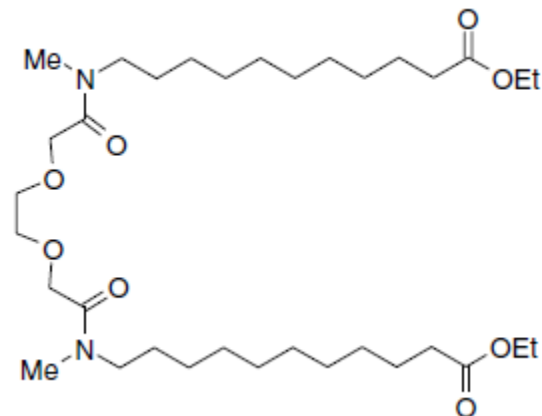
Podandi su linearni ili razgranati molekuli sa dve ili više grupa za vezivanje molekula gosta, raspoređenih tako da za određeni molekul gost omogući maksimalan afinitet



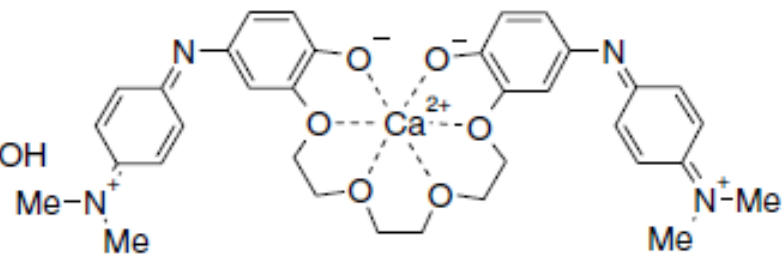
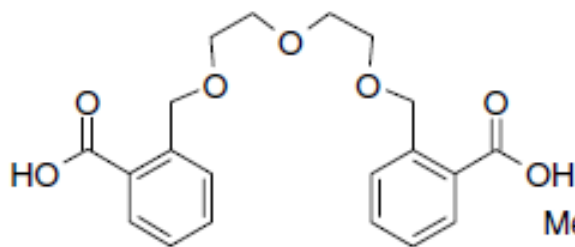
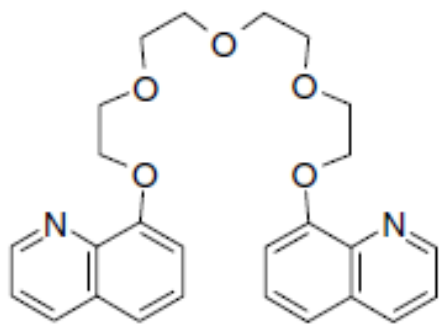
Podandni kompleks Eu^{3+}



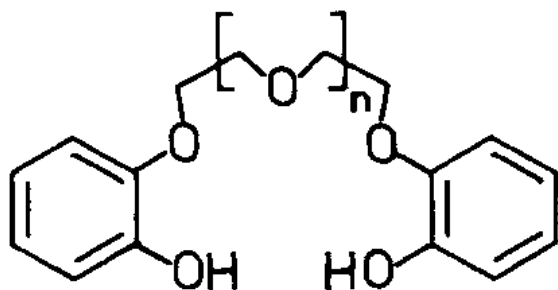
Podand za transport Ca^{2+}



End group-concept- podandi sa krutim grupama na krajevima



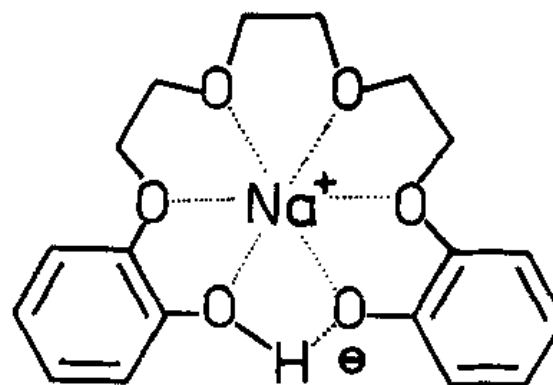
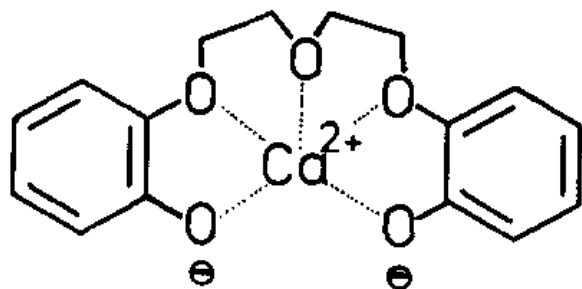
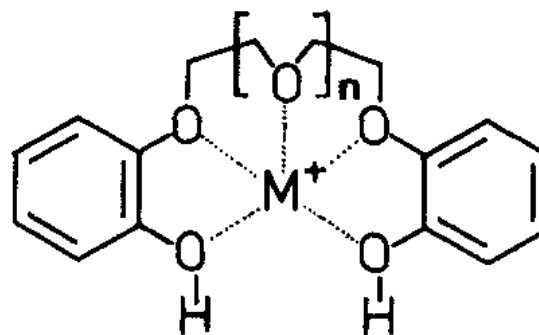
Katehol etri: sinteza i primena za kompleksiranje



1: $n = 1$

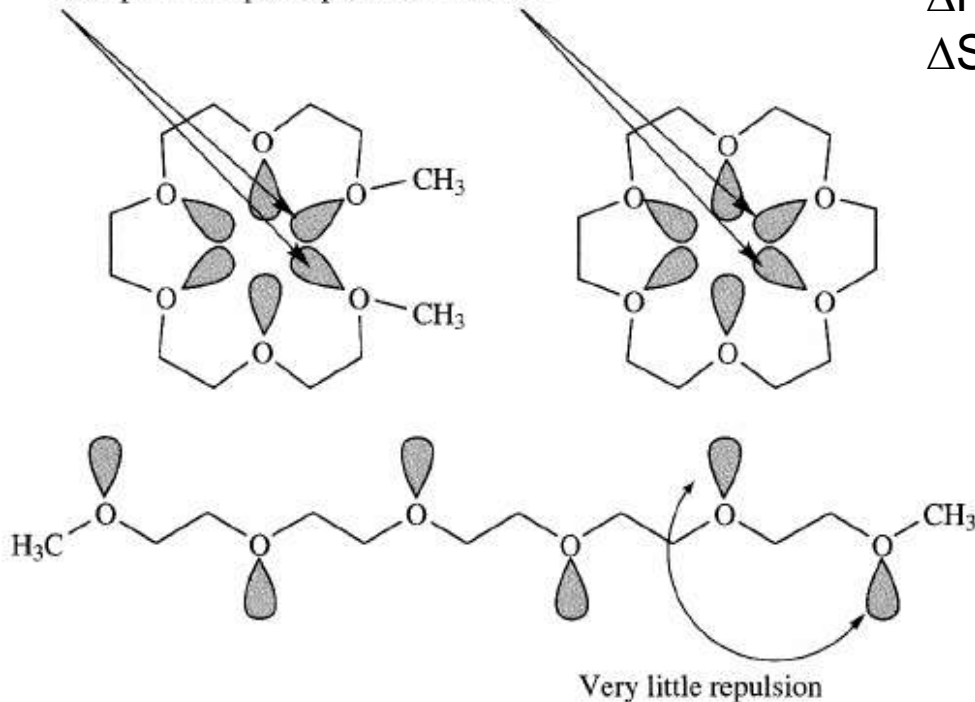
2: $n = 2$

3: $n = 3$



Ciklični receptori imaju vezivne grupe u prstenu i zato su pripremljeniji za formiranje termodinamički stabilnijih kompleksa jer je potrebno manje konformacionih promena da bi došlo do vezivanja molekula gosta.

Lone pair–lone pair repulsive interaction



$$\Delta G^\circ = -11,368 \text{ KJ/mol}$$

$$\Delta H^\circ = -36,4 \text{ KJ/mol}$$

$$\Delta S^\circ = -84 \text{ J/K mol}$$

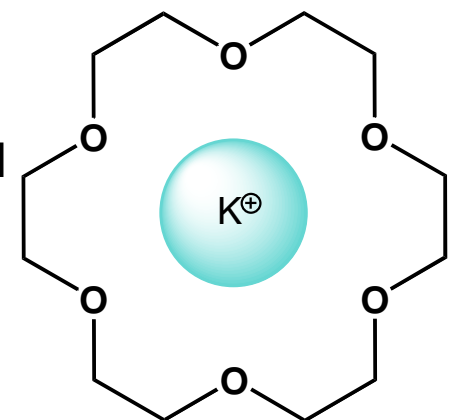
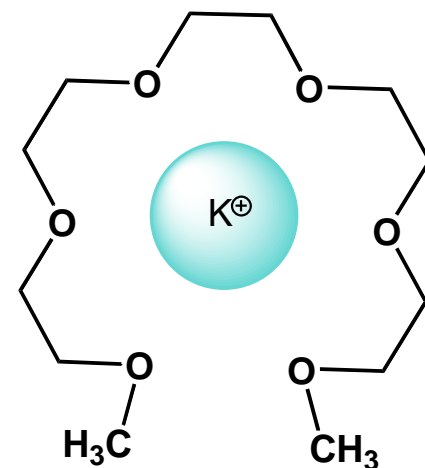
$$K=98$$

$$\Delta G^\circ = -34,842 \text{ KJ/mol}$$

$$\Delta H^\circ = -56,0 \text{ KJ/mol}$$

$$\Delta S^\circ = -71 \text{ J/K mol}$$

$$K=1.3 \times 10^6$$



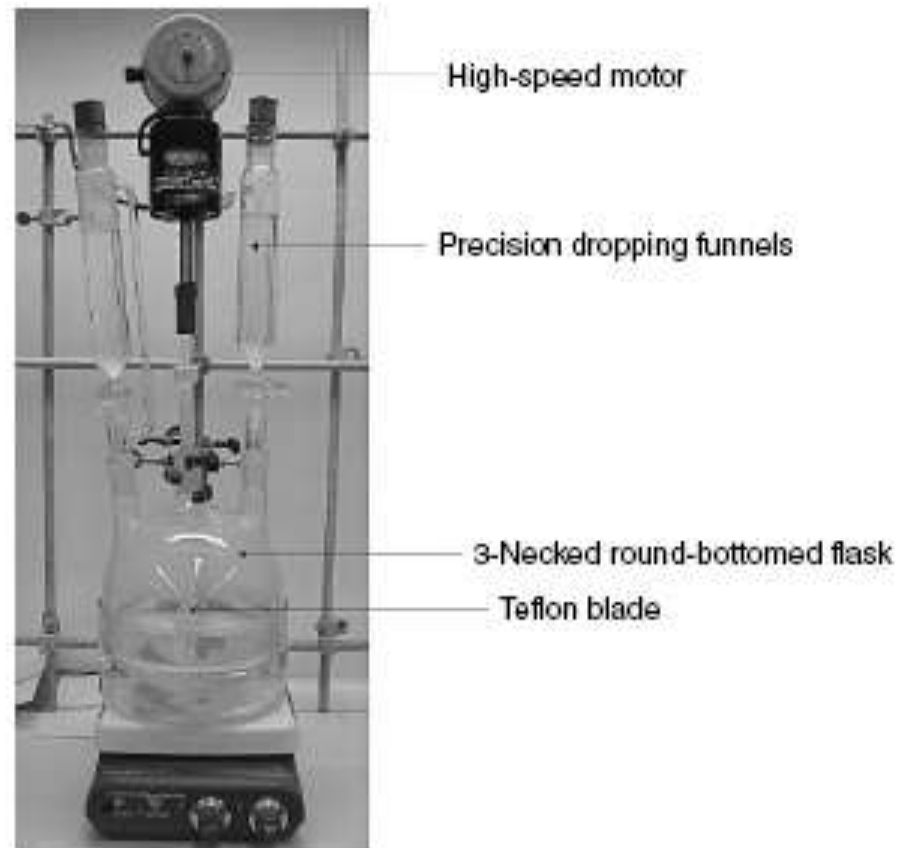
Cena u energiji za vezivanje makrocikličnih domaćina „plaćena“ je tokom ireverzibilne, kinetički kontrolisane sinteze.

Sinteze podandnih domaćina su relativno jednostavne i izvode se primenom uobičajenih sintetičkih metoda kao što su sinteze etara, sulfida ili amida.

Sinteze makrocikličnih molekula:

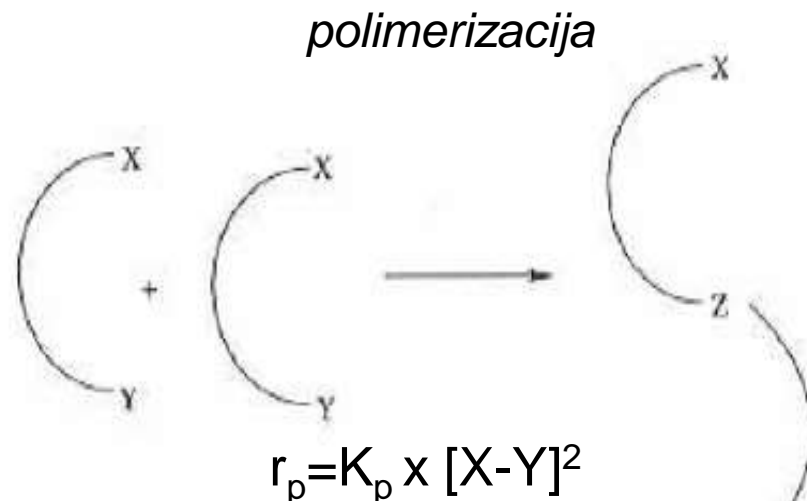
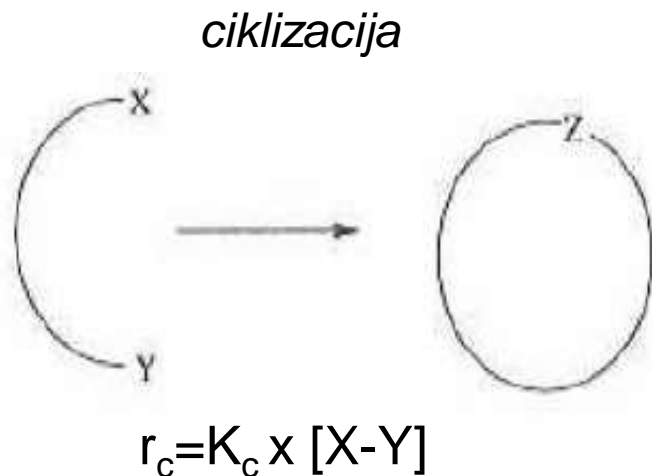
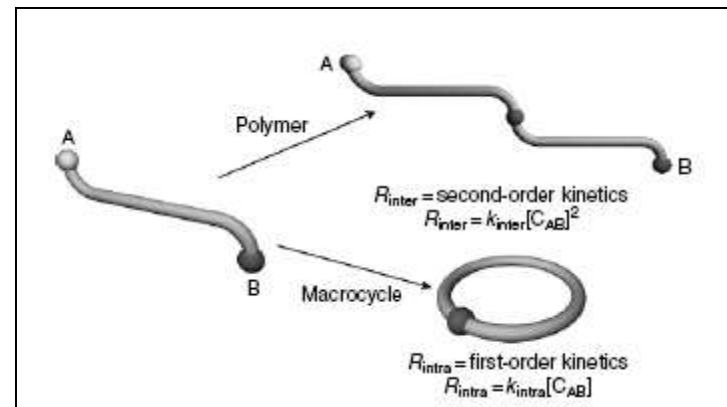
- Izvođenje reakcija u velikom razblaženju
- sinteza pomoću kalupa (templata).

Metoda velikog razblaženja: reaktanati se dodaju, kontrolisanom brzinom, u veliku zapreminu rastvarača. Na ovaj način se postižu niske koncentracije reaktanata i tako se favorizuje nastajanje makrocikličnog molekula u odnosu na nastajanje proizvoda dimerizacije ili polimerizacije.



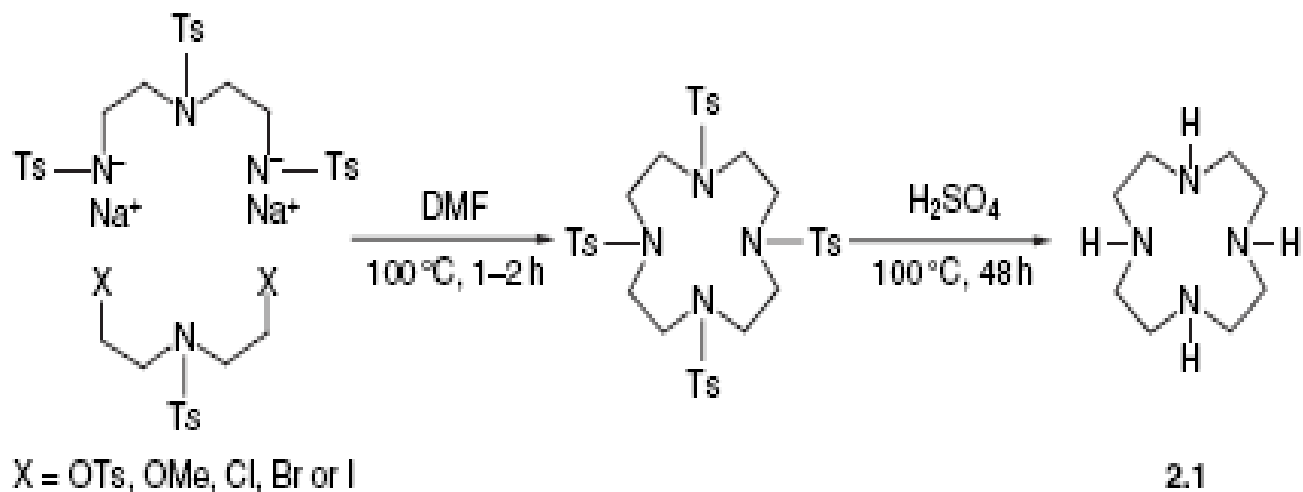
Zašto je ciklizacija favorizovana?

- ciklizacija je monomolekulska rja.,
- brzina intermolekulske reakcije je bimolekulski proces,
- ❖ veliko razblaženje favorizuje intramolekulsku reakciju.

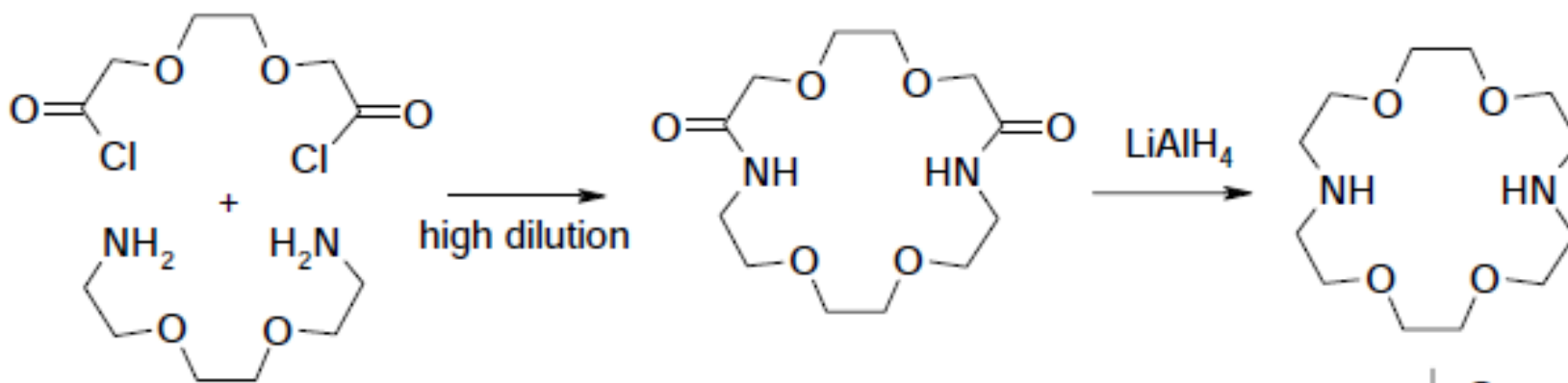


$$r_c/r_p = K_c / [(K_p * [X-Y])]$$

Sinteza 1,4,7,10-tetraaza ciklodekana

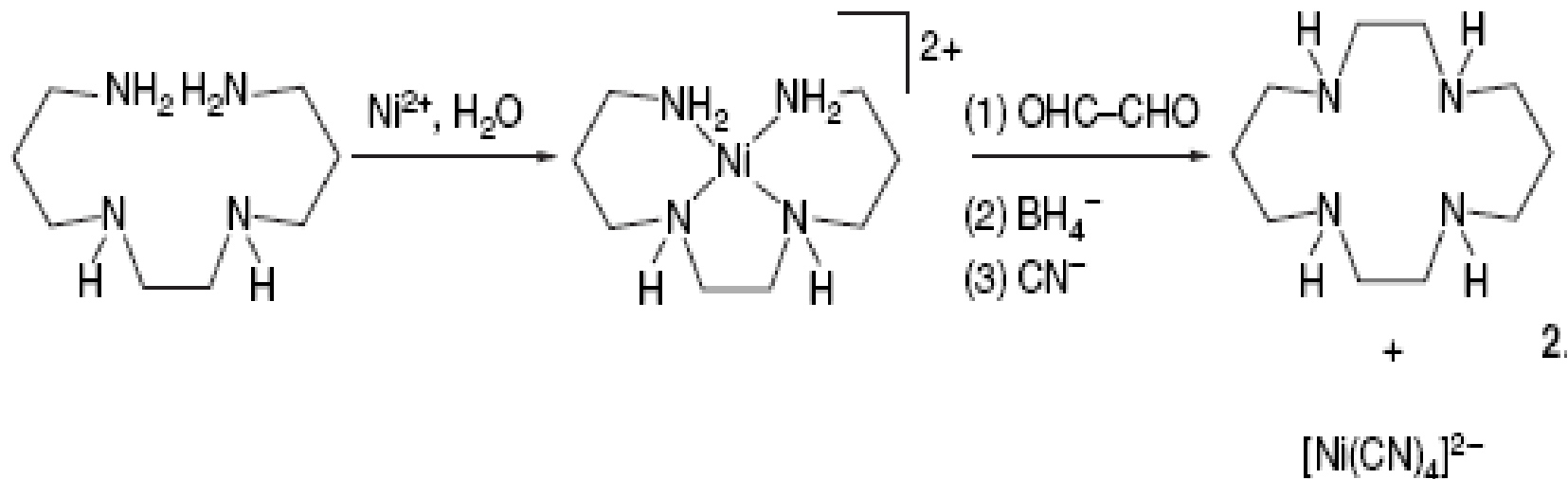


Sinteza diaza krunskog etra



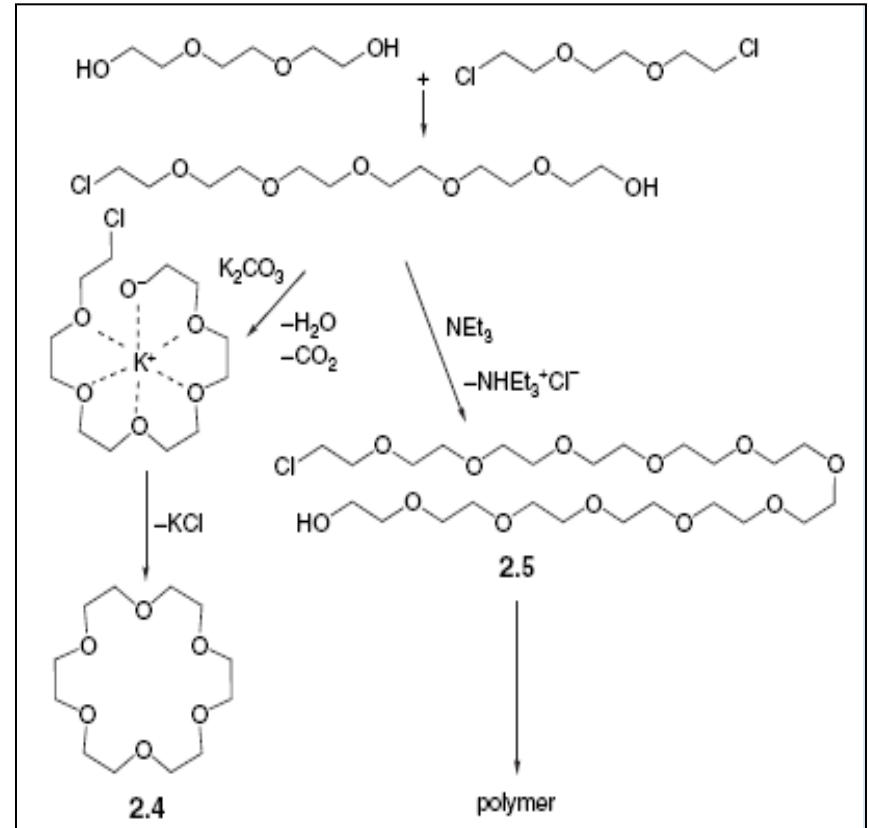
Sinteza pomoću kalupa (templata)

Druga metoda za sintezu makrocikličnih molekula je primenom kalupa, kao što su metalni joni, koji indukuju ciklizaciju. Kalup utiče na organizaciju komponenti koje reaguju, tako da uređuje geometriju sličnu kao kod proizvoda. Sinteza cikličnih molekula može se izvesti primenom egzo-templata, gde metal deluje kao privremeni centar i uklanja se u poslednjem koraku



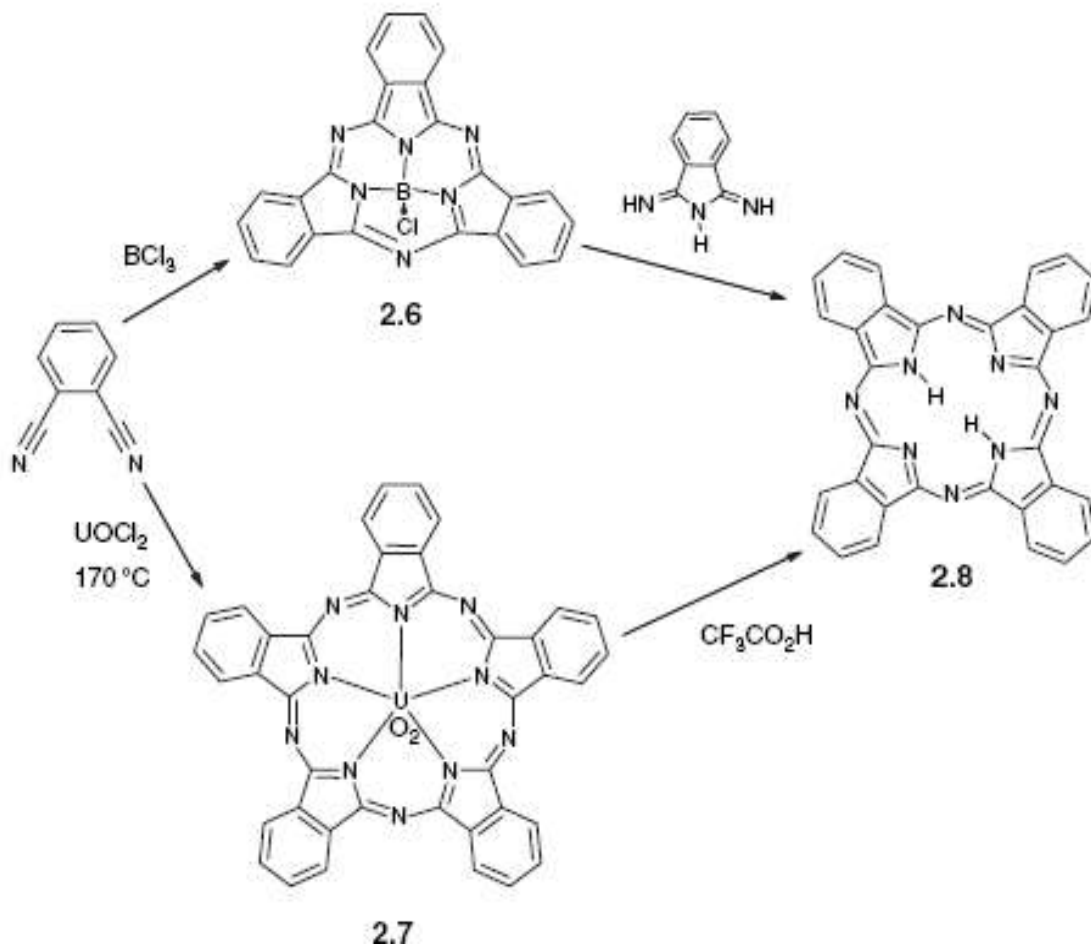
Istorijska sinteza [18]-kruna-6 etra iz trieten-glikola i dihloretal derivata etilen-glikola primenom različitih baza (kalijum-karbonat i trietil-amin).

Jon kalijuma u rastvoru deluje kao egzo-templata. Ova reakcija je primer kinetičkog templatnog efekta, gde je nastajanje proizvoda ireverzibilan proces a reakcija je kinetički kontrolisana. Uloga templata je da poveća brzinu formiranja cikličnog proizvoda stabilizacijom intermedijera iz kojih nastaje.

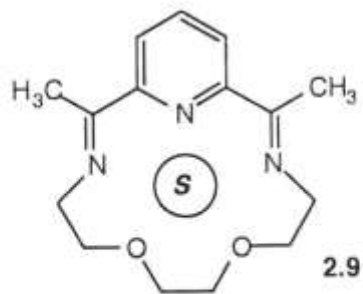
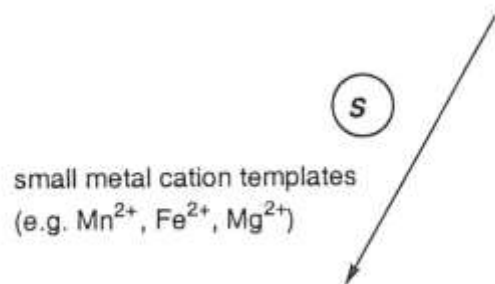


Termodinamički templatni efekat obuhvata određene templatne vrste (obično jone prelaznih metala) vezane za komplementarne ligande, u smesi proizvoda koja nastaje bez primene templata. Vezivanje templata termodinamički stabilizuje proizvod sa najviše komplementarnosti (to je obično makrociklični molekul).

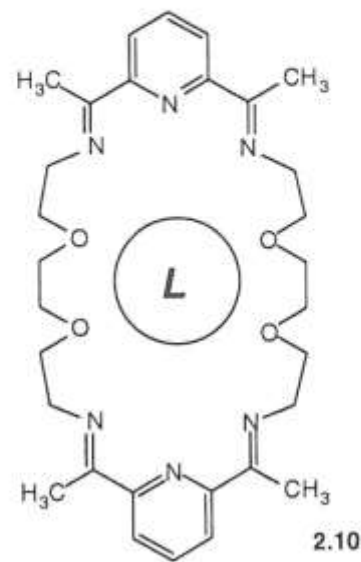
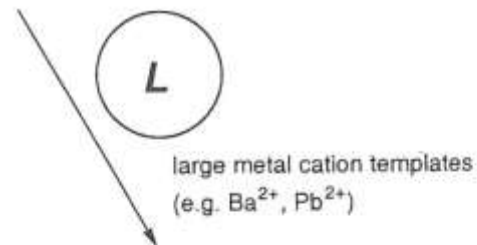
Sinteze ftalocijanina:
1,2-dicijanobenzen sa različitim templatima reaguje i zavisno od kalupa dobijaju se različiti makrociklični molekuli.



Sinteza makrocikličnih jedinjenja u zavisnosti od veličine templata

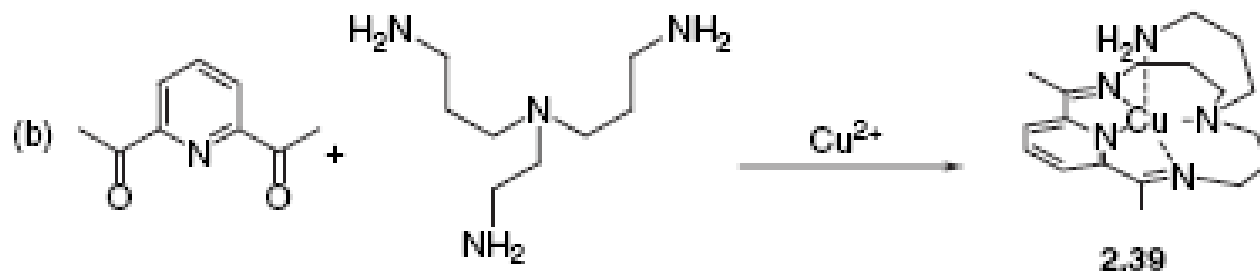
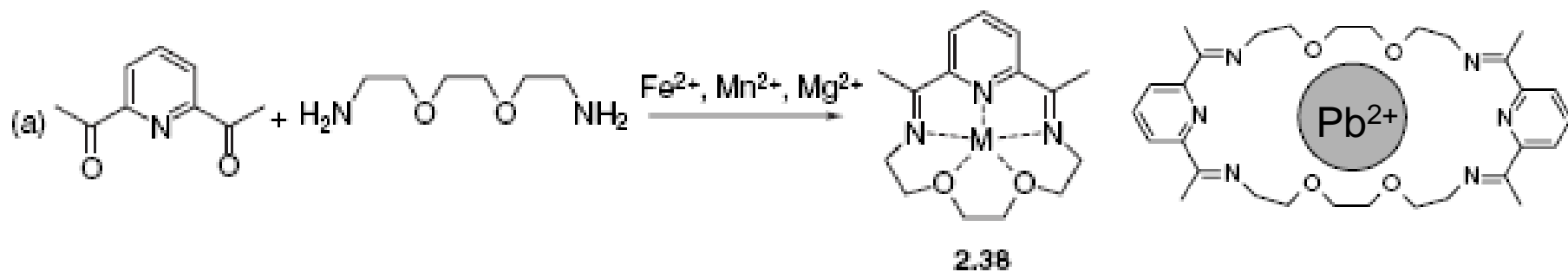
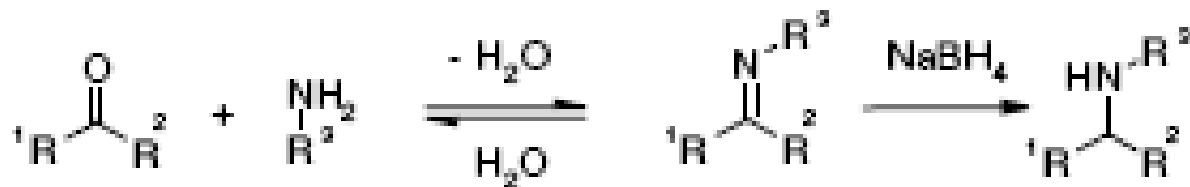


1 + 1 condensation



2 + 2 condensation

Šifove baze su veoma česti intermedijeri u sintezama makrocikličnih molekula. Aril-imini su veoma stabilni, a iminski azot je korišćen kao donor za katjone mnogo pre otkrića krunskih etara. Pošto je formiranje imina reverzibilna reakcija, makrociklične Šifove baze se dobijaju kondenzacijom amina i aldehida u prisustvu metalnih jona kao templata.



Problemi vezani za templatni efekat

Demetalacija stabilnih kompleksa:

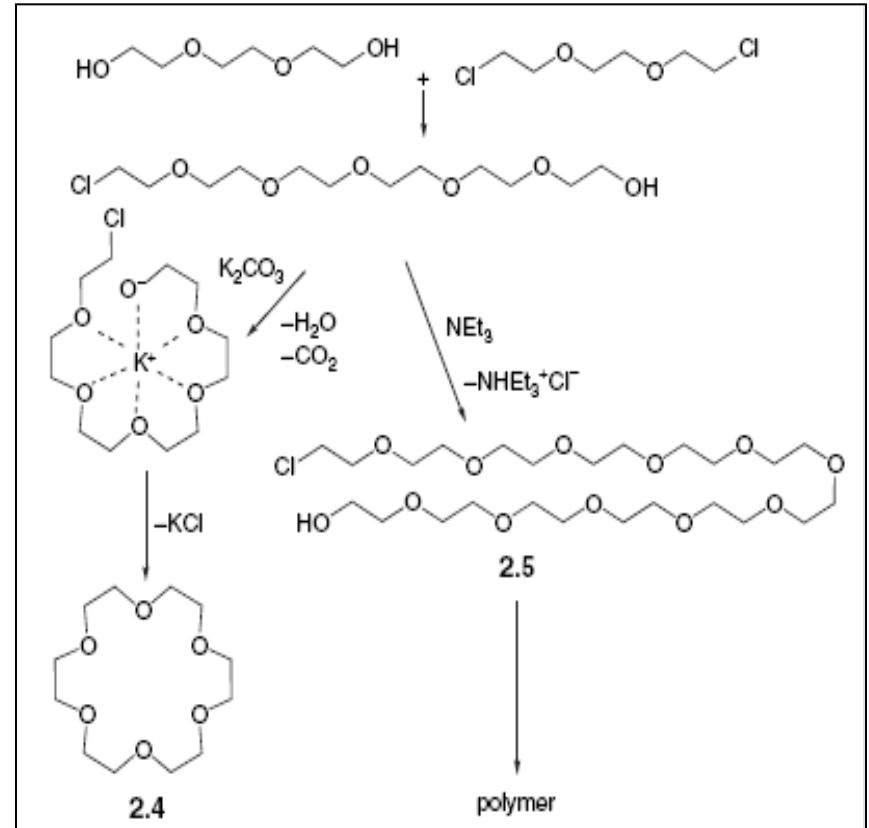
- Ekstrakcija soli sa vodom
- Promena pH
- Primena jačeg liganda
- Redoks reakcije

Krunski etri

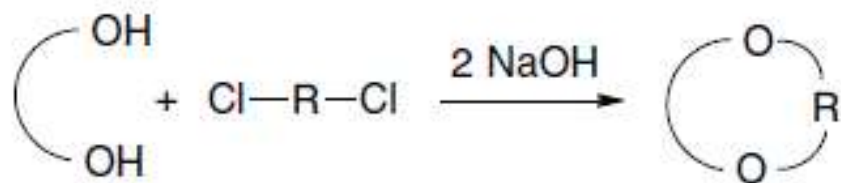
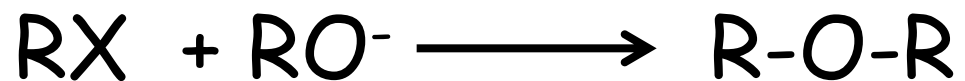


Istorijska sinteza [18]-kruna-6 etra iz trieten-glikola i dihaloetil derivata etilen-glikola primenom različitih baza (kalijum-karbonata i trietil-amina).

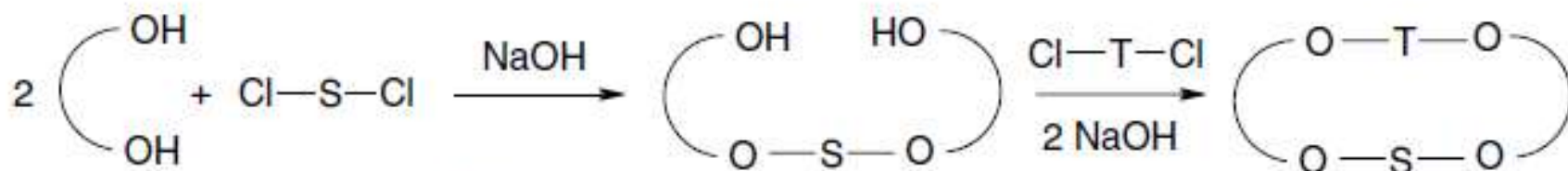
Jon kalijuma u rastvoru deluje kao egzo-templata. Ova reakcija je primer kinetičkog templatnog efekta, gde je nastajanje proizvoda ireverzibilan proces a reakcija je kinetički kontrolisana. Uloga templata je da poveća brzinu formiranja cikličnog proizvoda stabilizacijom intermedijera iz kojih nastaje.



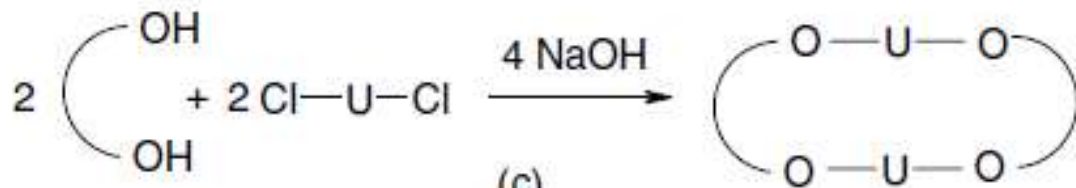
Pedersen-ove strategije za sintezu krunskih etara:



(a)



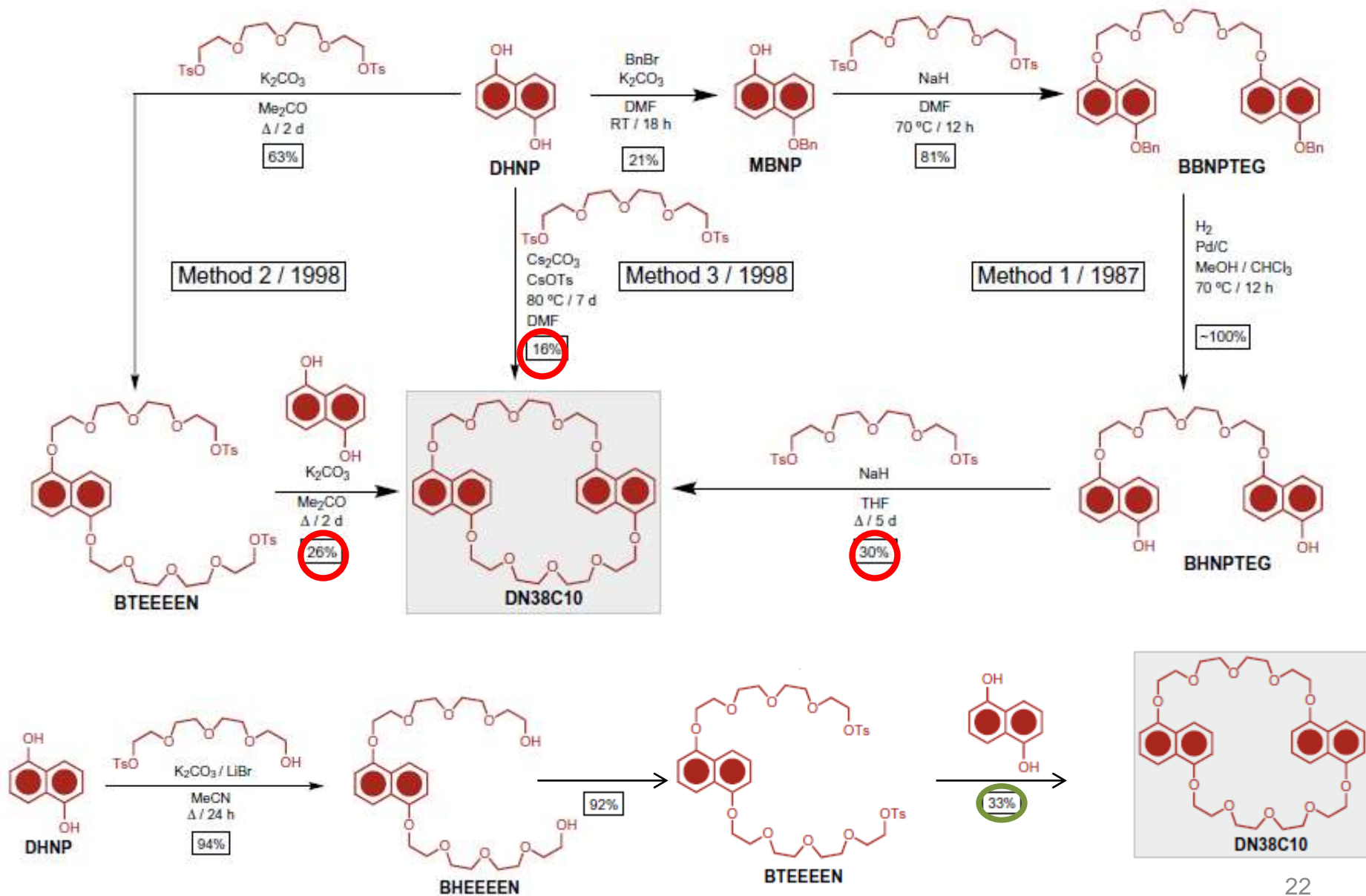
(b)



(c)

Strategije za sintezu 1,5-dinafto[38]kruna-10 receptora

Tetrahedron Letters, 2010, 51, 983





ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Tetrahedron

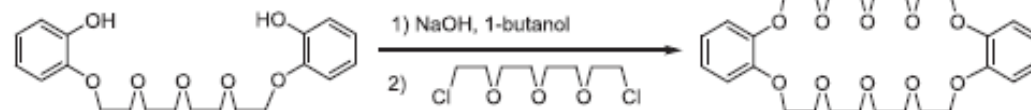
journal homepage: www.elsevier.com/locate/tet

Multi-gram syntheses of four crown ethers using K^+ as templating agent

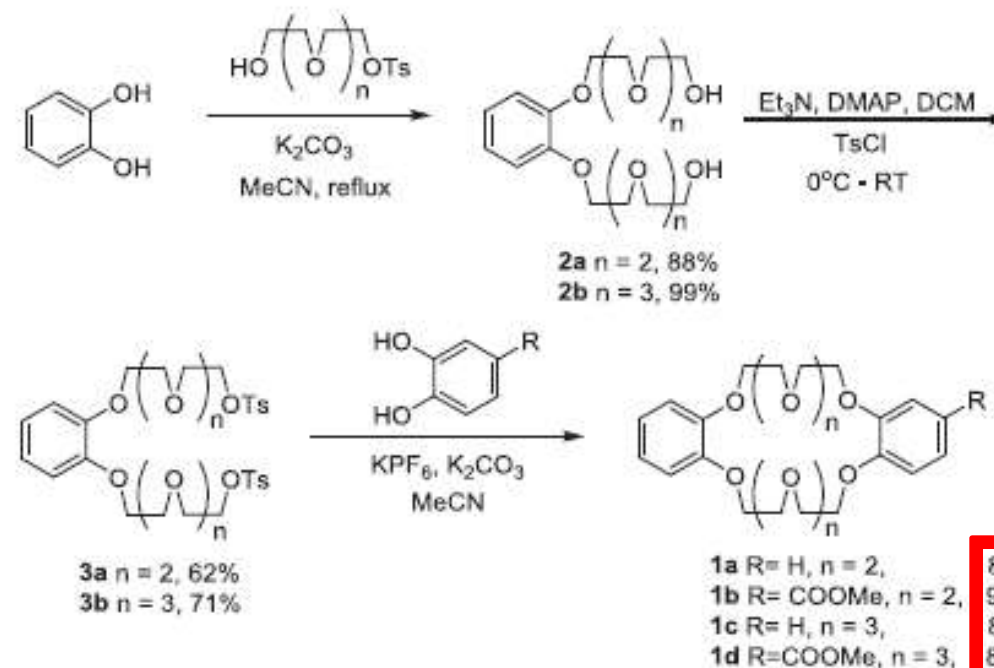


Hanlie R. Wessels, Harry W. Gibson*

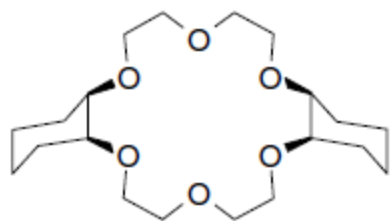
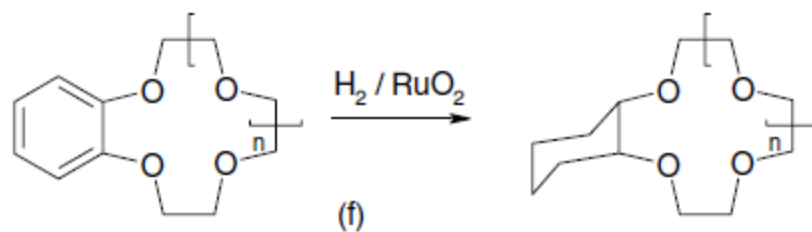
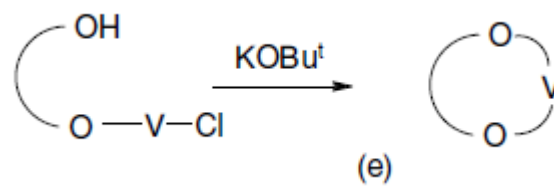
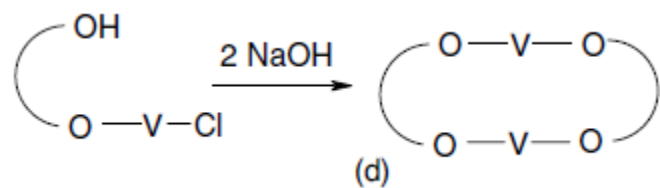
Department of Chemistry, Virginia Polytechnic Institute and State University



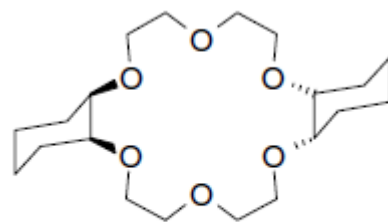
Scheme 1. DB30C10 synthesis as outlined by Pedersen.



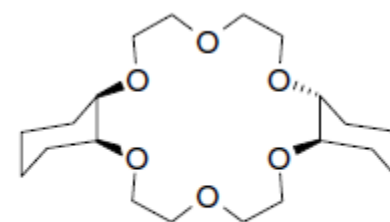
Scheme 2. Improved syntheses of crown ethers.



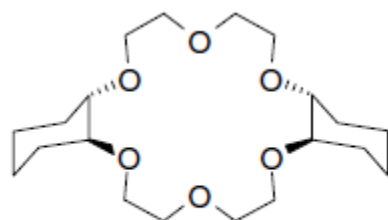
cis-syn-cis



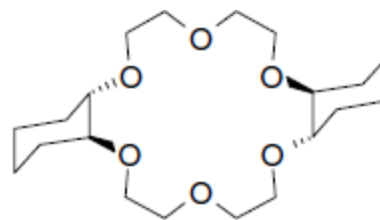
cis-anti-cis



cis-trans



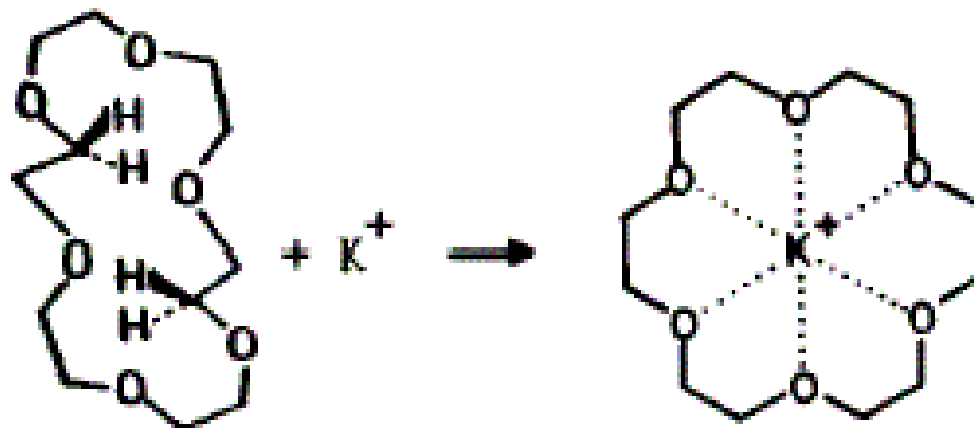
trans-syn-trans



trans-anti-trans

Krunski etri-vezivanje

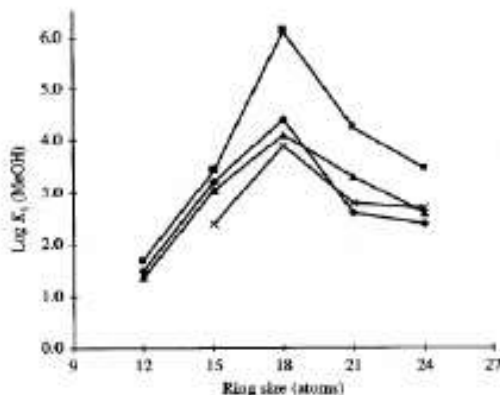
Prvobitno je pretpostavljeno da postoji optimalno uklapanje između krunskih etara i određenih katjona. Za krunski etar [18]kruna-6 najbolje se uklapa K^+ , dok je za [21]kruna-7 najbolje se uklapa Cs^+ . Mora se imati na umu i fleksibilnost krunskih etara!!!



Krunski etri-vezivanje

Konstante vezivanja za komplekse krunski etar/katjon

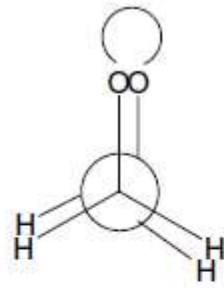
Plato selektivnosti:



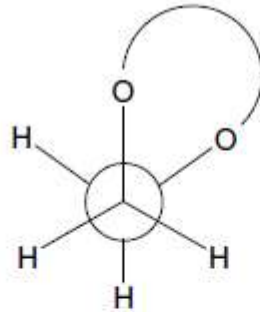
Crown ether	Na ⁺	K ⁺	Rb ⁺	Cs ⁺	Ca ²⁺	NH ₄ ⁺
[12]crown-4	1.70	1.30	—	—	—	—
[15]crown-5	3.24	3.43	—	2.18	2.36	3.03
[18]crown-6	4.35	6.08	5.32	4.70	3.90	4.14
[21]crown-7	2.52	2.35	—	5.02	2.80	3.27
Benzo[18]crown-6	4.30	5.30	4.62	3.66	3.50	—

Katjon	Prečnik (Å)	Krunski etar	Prečnik šupljine (Å)
Li ⁺	1.36	[12]kruna-4	1.2-1.5
Na ⁺	1.94	[15]kruna-5	1.7-2.2
K ⁺	2.66	[18]kruna-6	2.6-3.2
Rb ⁺	2.94		
Cs ⁺	3.34	[21]kruna-7	3.4-4.3

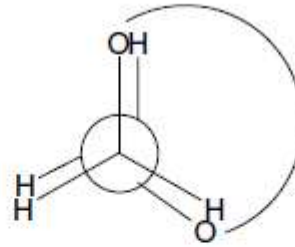
Krunski etri-konformacije



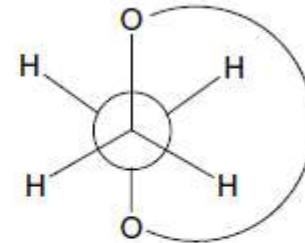
synperiplanar



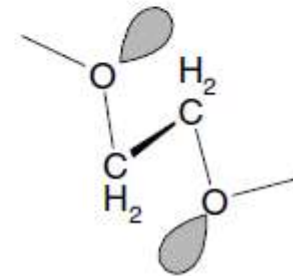
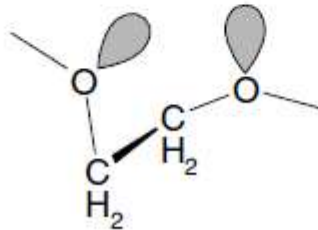
*synclinal
(gauche)*



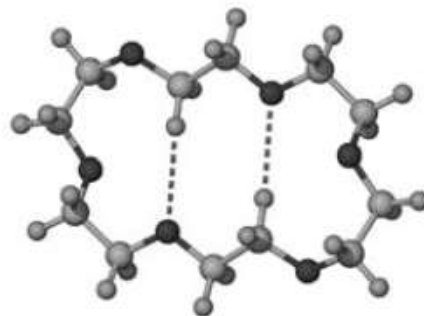
anticlinal



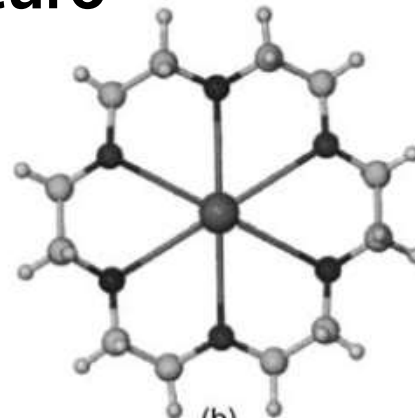
*antiperiplanar
(anti)*



Krunski etri-kristalne strukture



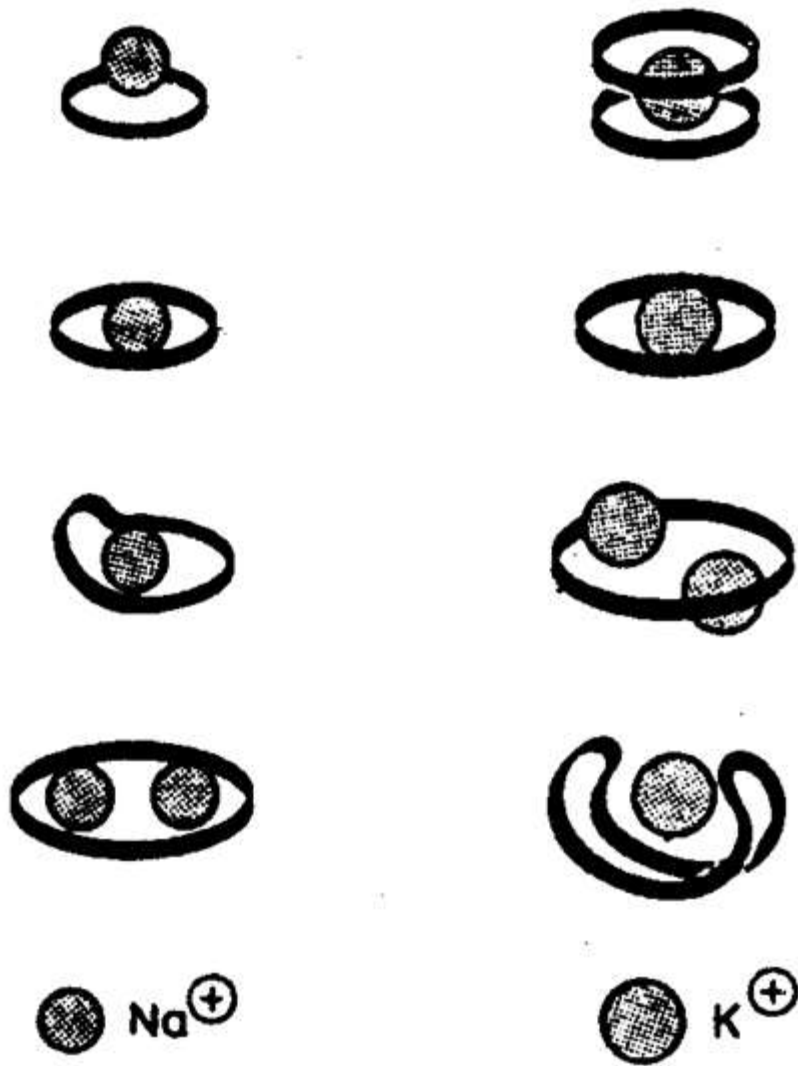
(a)



(b)

Različite strukture i stehiometrija kompleksa u zavisnosti od odnosa dimenzija katjona i krunskog etra:

Veličina krunskog etra



Kristalne strukture [18]kruna-6 sa gostima:

a) Na^+ ; b) K^+ ; c) Cs^+ ; d) Li^+ (fenolat)

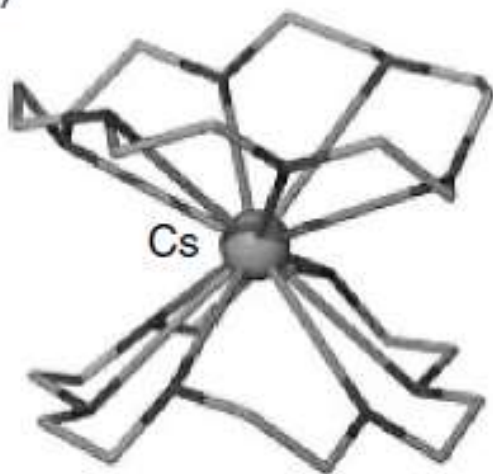
(a)



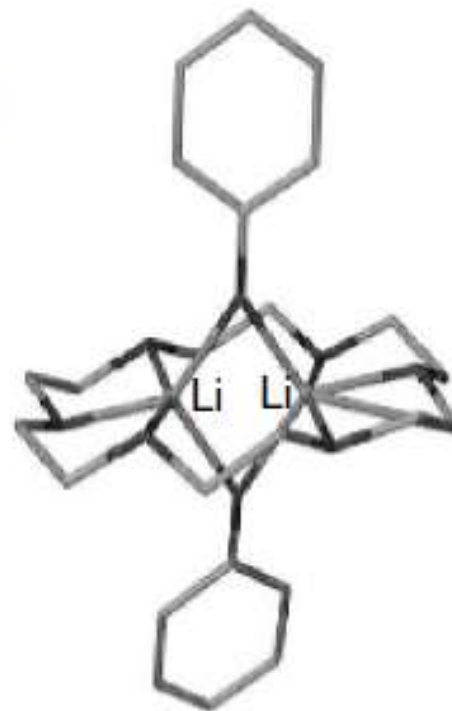
(b)



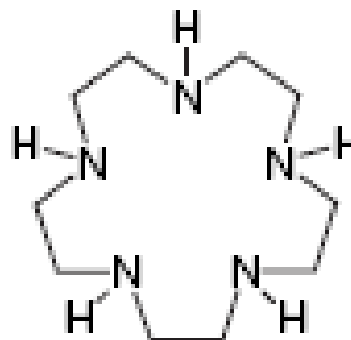
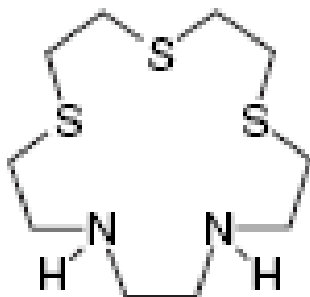
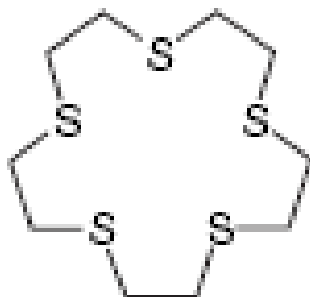
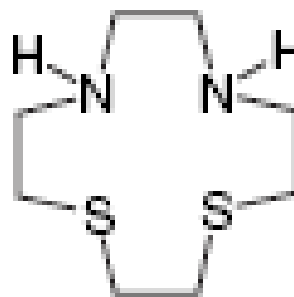
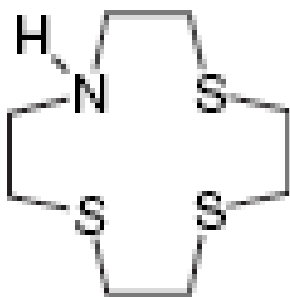
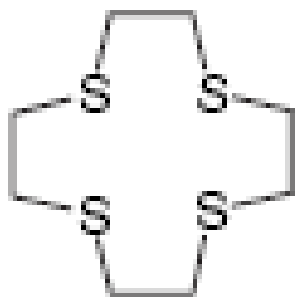
(c)



(d)



Molekuli domaćina kao donorske atome sadrže najčešće **NOS**. Izborom heteroatoma u heterokrunskim molekulima i heterokriptandima može se uticati na selektivnost prilikom vezivanja katjona metala



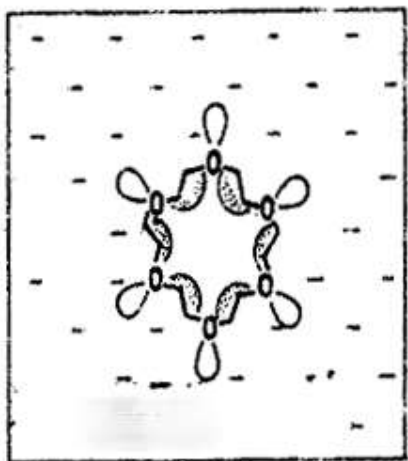
- kod krunskih etara kiseonik je atom donor- tvrd, nepolarizabilan
 - komplementarni gosti su katjoni alkalnih metala
- Zamenom atoma kiseonika sa atomom azota ili sumpora menjaju se elektronske osobine a time i afinitet prema jonima metala. [18]-an-S₆ krunski molekul sadrži meke atome sumpora kao donore i komplementaran je za Ag⁺ (S>N>O)



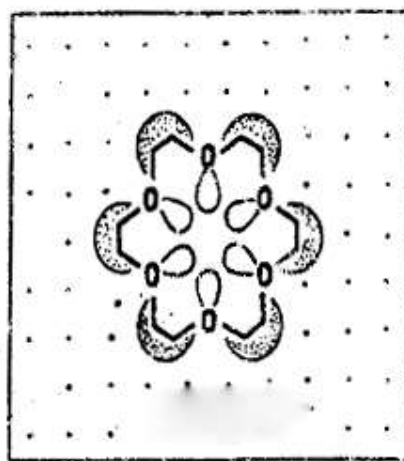
Rendgenske strukture Ag⁺ sa krunskim etrom i tiakrunskim etrom

Na konstantu vezivanja između katjona i krunskog etra utiču sledeći parametri:

- naelektrisanje katjona
- veličina helatnog prstena
- priroda rastvarača
- elektronska komplementarnost domaćin-gost



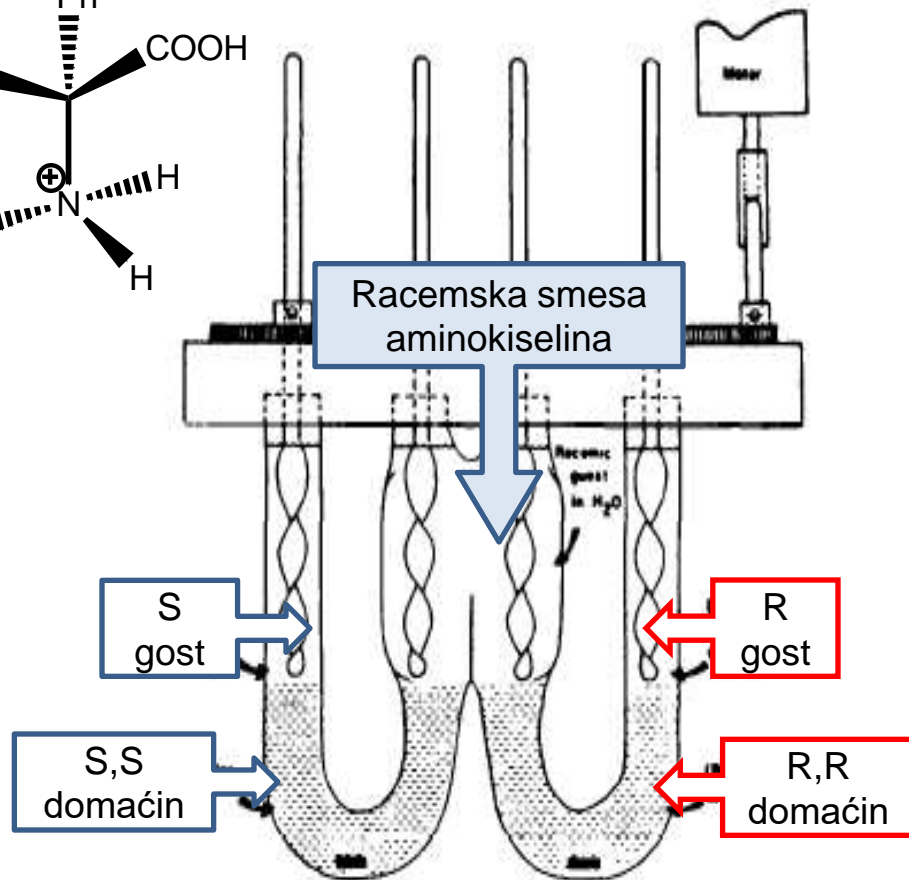
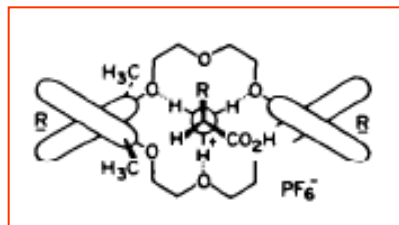
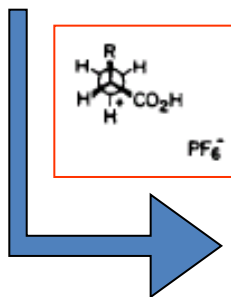
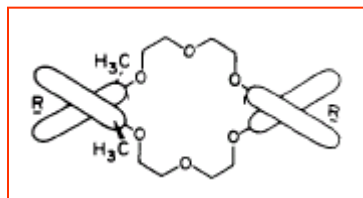
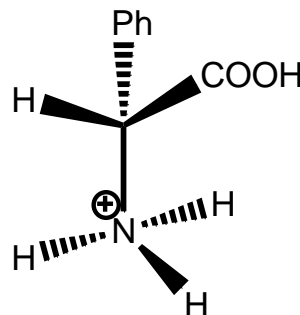
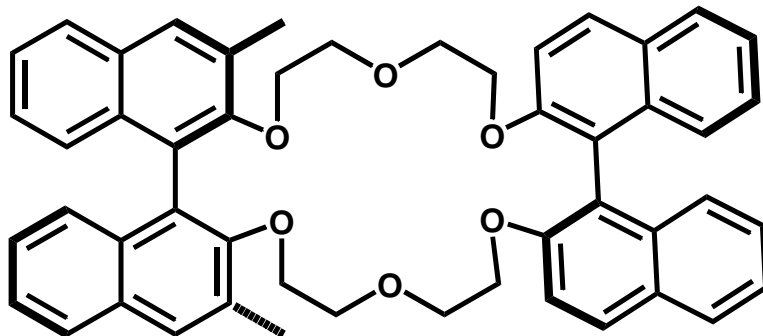
polarni rastvarač



nepolarni rastvarač

Hiralni krunski etri -

- abiotični hiralni katalizatori
- materijal za izradu hiralnih kolona (2000\$)

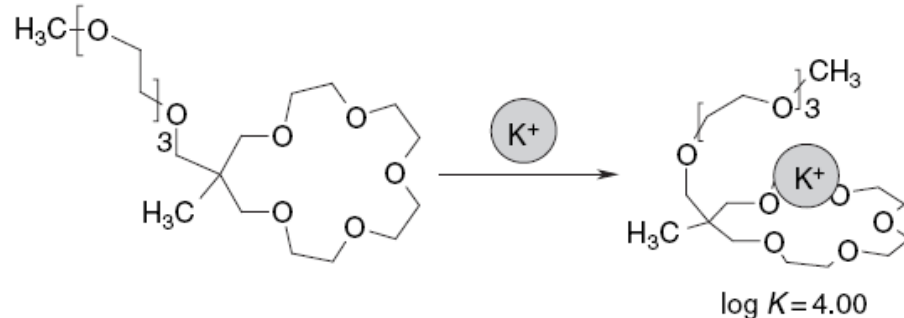
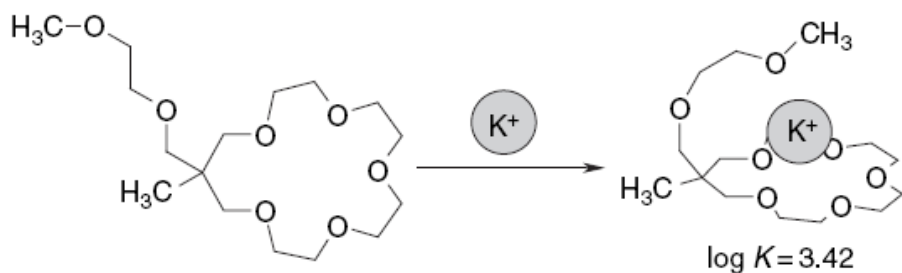
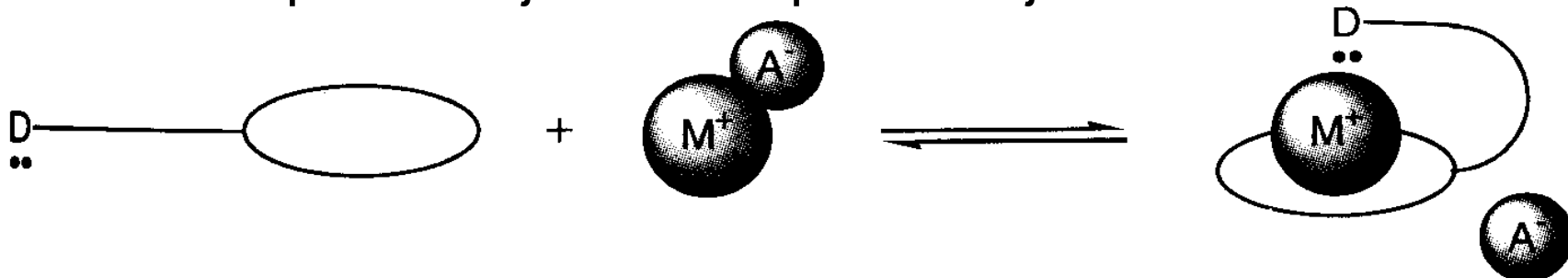


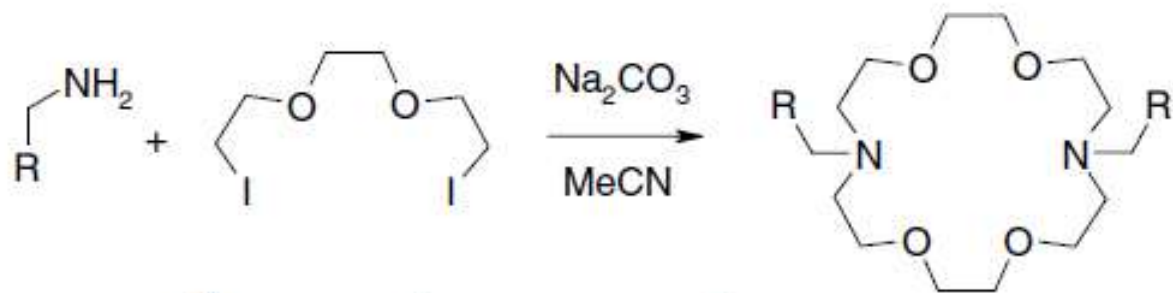
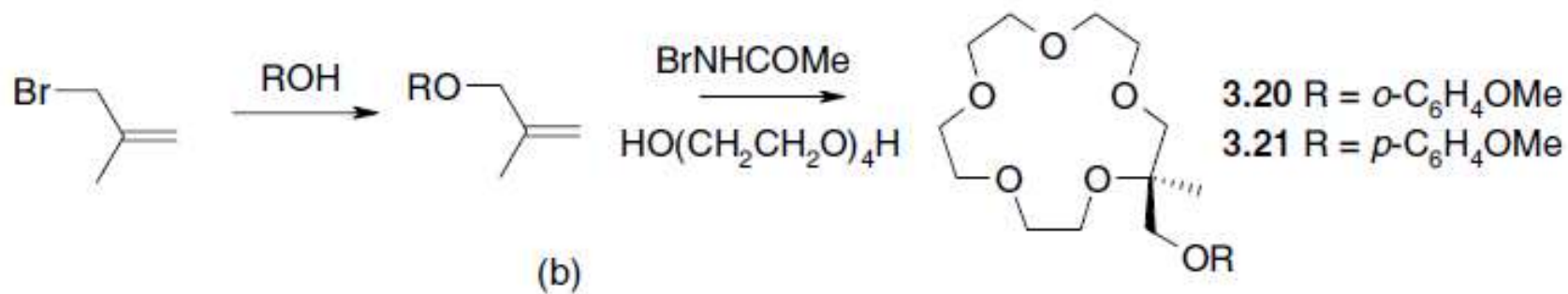
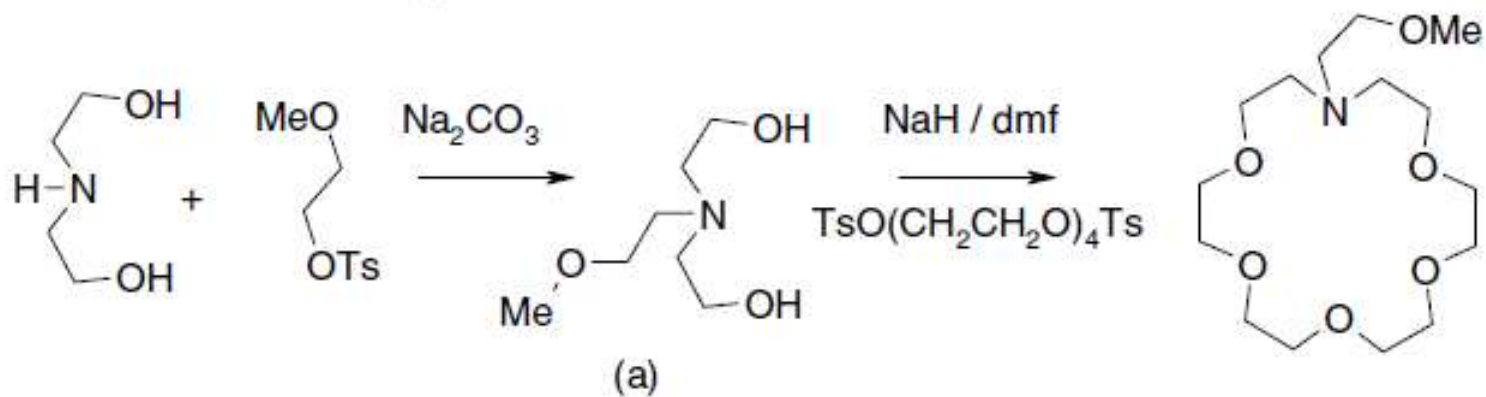
„mašina“ za razdvajanje enantiomera

Krunski etri sa lasom-lariatni etri

Makrociklični molekuli koji sadrže ručicu sa strane, može biti vezana preko azota ili ugljenika:

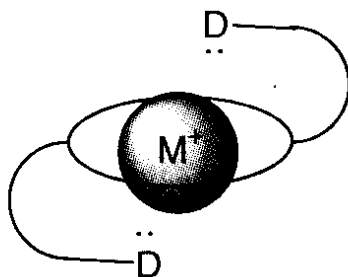
- ova ručica je veoma slična podandima i pomaže da se katjon bolje “umota”
- lariatni etri pokazuju veću selektivnost od krunskih etara
- brzo kompleksiranje i dekompleksiranje



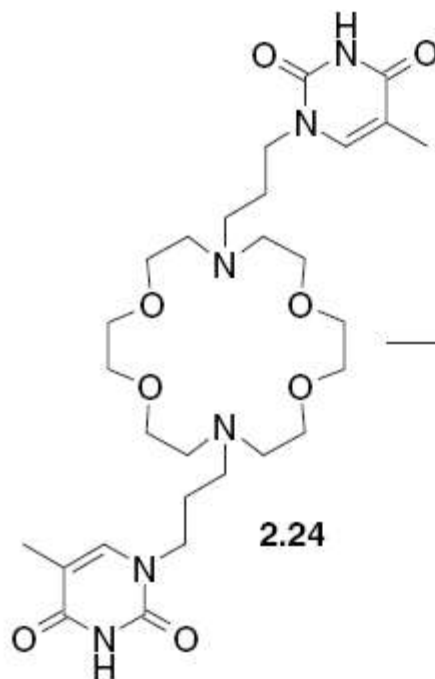
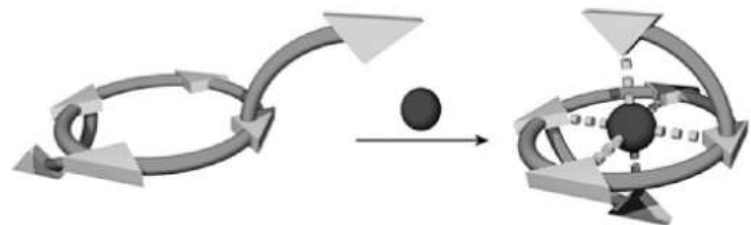
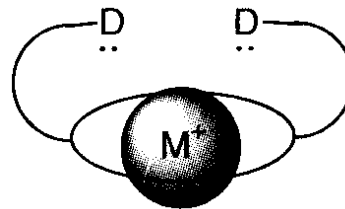


Dvostruki lariatni etri- krunski etri sa dve ručice

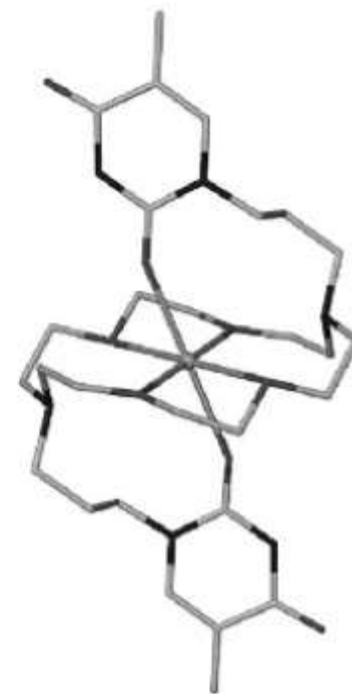
kompleksiranje sa
suprotnih strana
krunskog etra



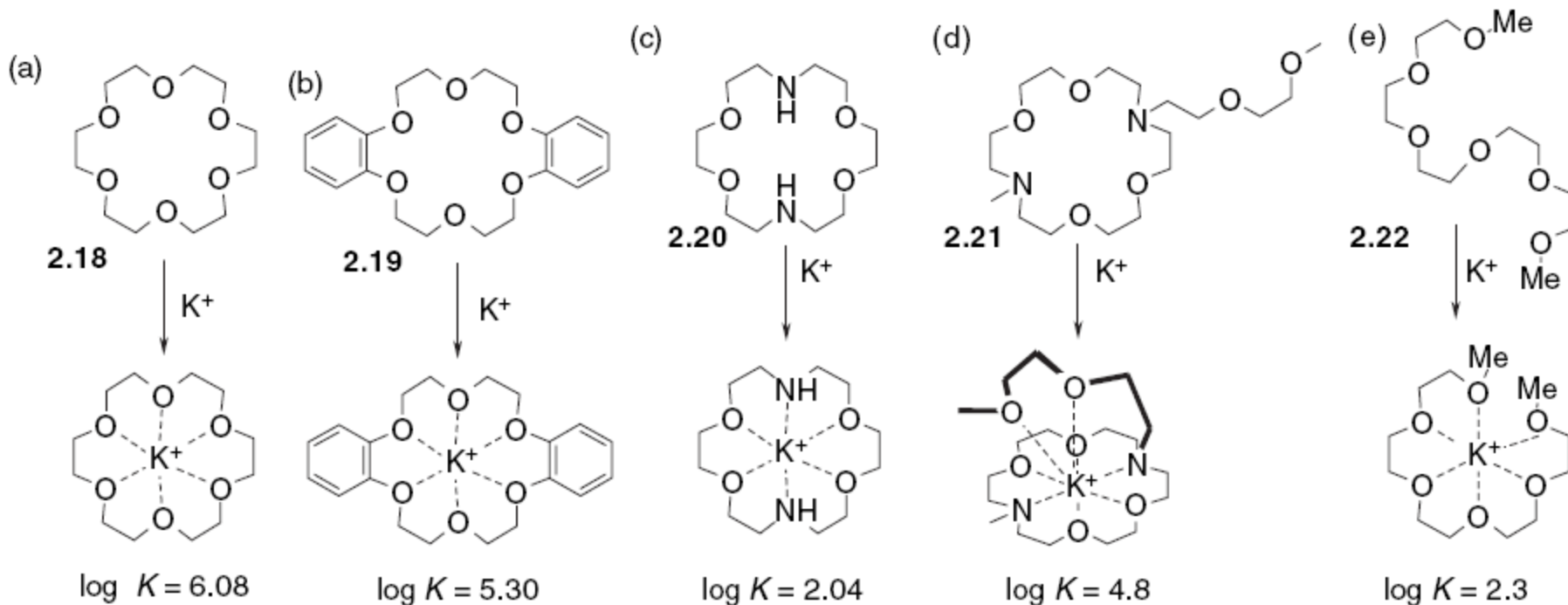
kompleksiranje sa
istih strana krunskog
etra



Nal

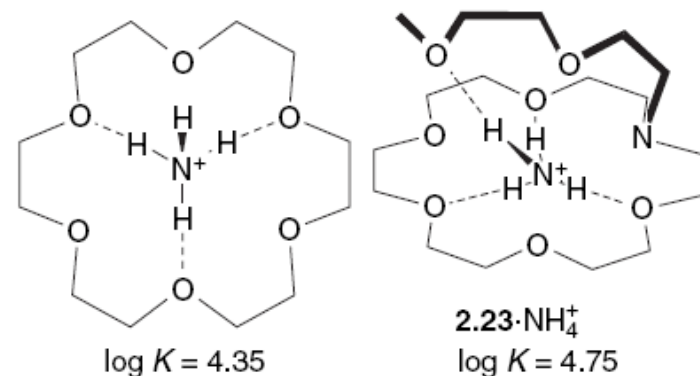


Konstante vezivanja K^+ za različite domačin-molekule

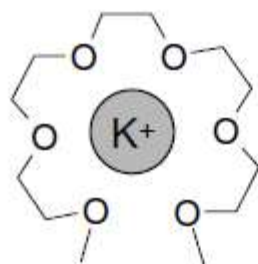


Manja konstanta vezivanja-manja stabilnost kompleksa lariatnih etara i jona alkalnih i zemnoalkalnih metala u odnosu na krunske etre zbog atoma azota kao donora, ali su stabilniji od podanada.

Vezivanje amonijum-jona?!!

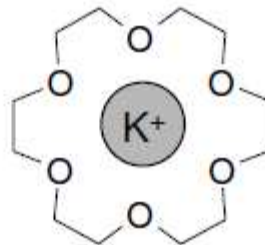


Konstante vezivanja K⁺ za različite domačin-molekule



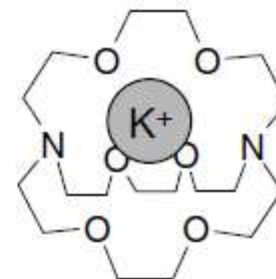
[K⁺-3.11]

log K (MeOH, 25 °C) 2.0



[K⁺-3.6]

6.1



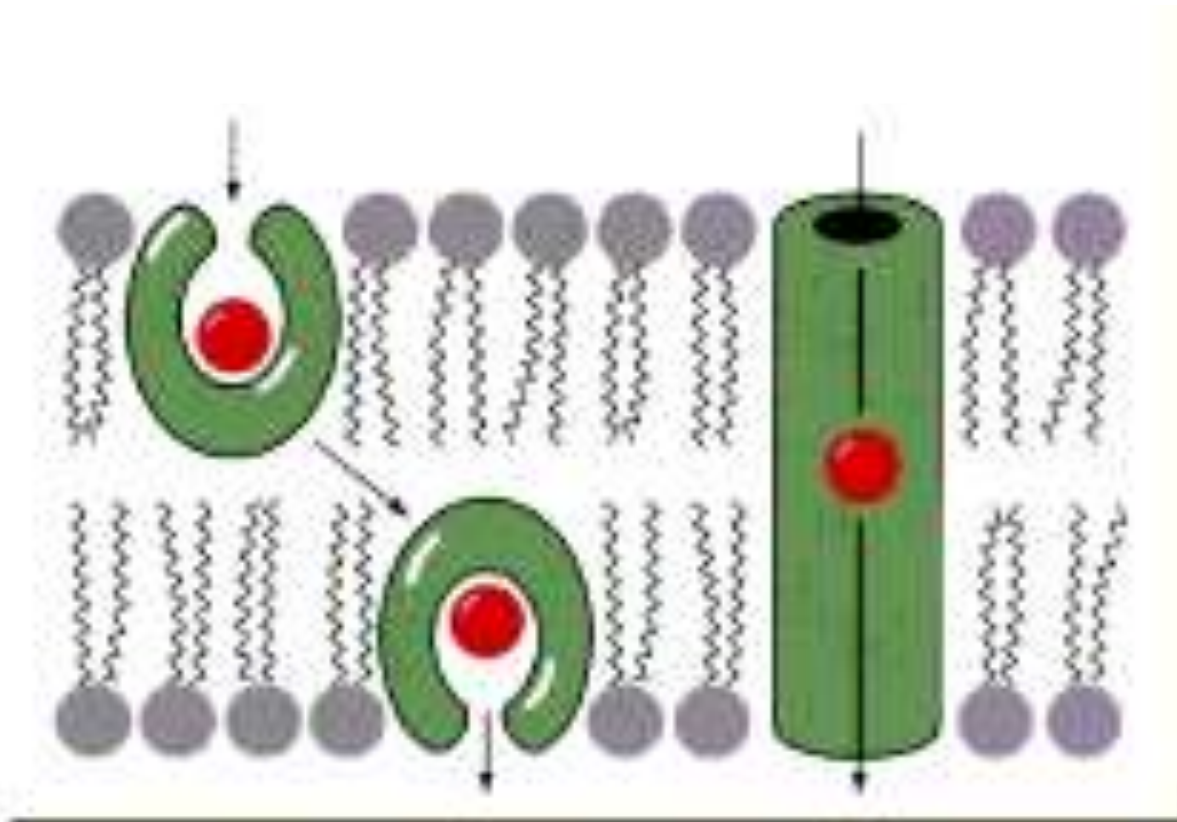
[K⁺-3.23]

10.0

Termodinamički parametri kompleksiranja K⁺
sa podandom i krunskim etroma

	Complex	$\Delta G^{\circ}(\text{J mol}^{-1})$	$\Delta H^{\circ}(\text{J mol}^{-1})$	$\Delta S^{\circ}(\text{J K}^{-1} \text{mol}^{-1})$
podand	[K ⁺ ⊂ 3.11]	-11 368	-36 400	-84
korand	[K ⁺ ⊂ 3.6]	-34 842	-56 000	-71

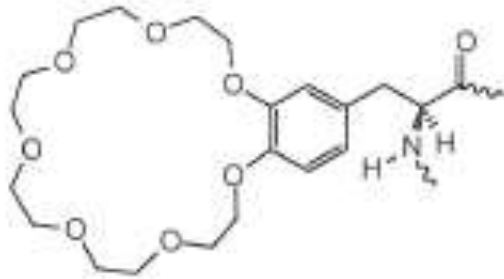
Transport jona kroz membranu



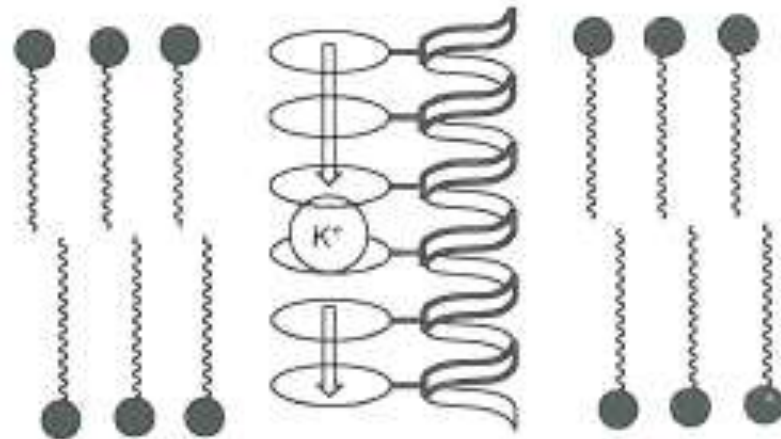
Model za jonske kanale

[21]kruna-7 naspram [18]kruna-6

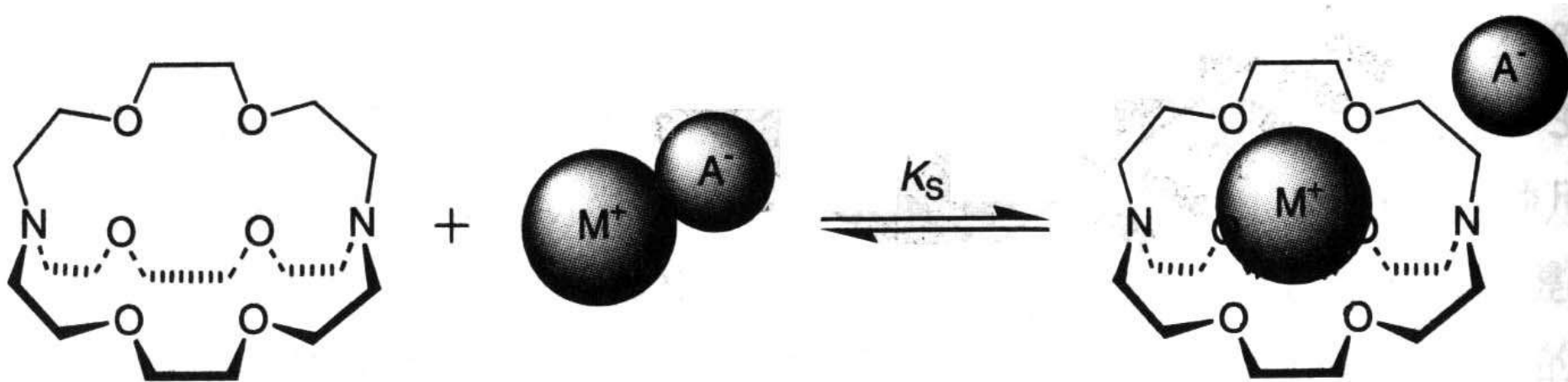
a)



b)



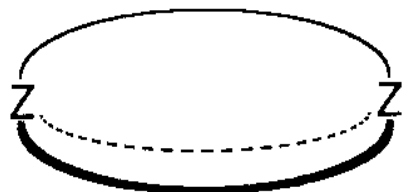
Kriptandi



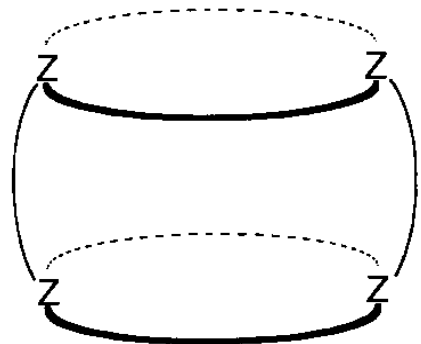
Makropoliciklične strukture



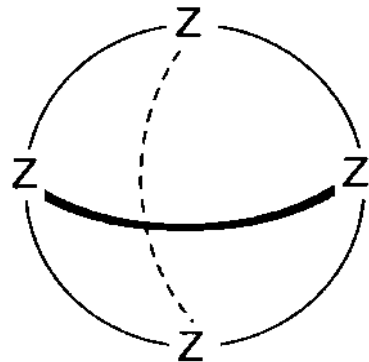
makrociklična



makrobiciklična



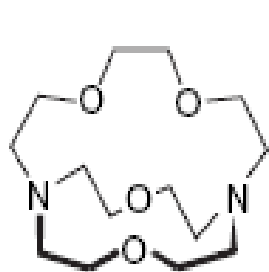
cilindrična makrotriciklična



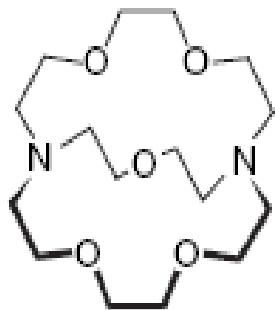
sverna makrotriciklična



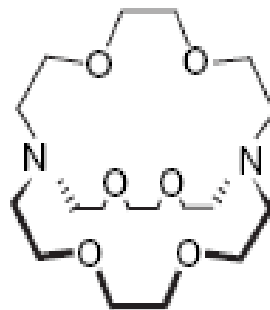
Jean-Marie Lehn je odmah nakon Pederson-ove sinteze krunskih etara sintetisao molekule u kojima su atomi donora trodimenzionalno raspoređeni. Lehn i saradnici su sintetisali veliki broj bicikličnih sistema koji se nazivaju **kriptandi**. Ovi molekuli se označavaju prema broju heteroatoma koji se nalaze u mostovima između čvornih atoma (atom azota je uobičajen čvorni atom).



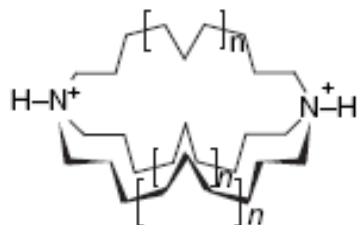
[2.1.1] Cryptand



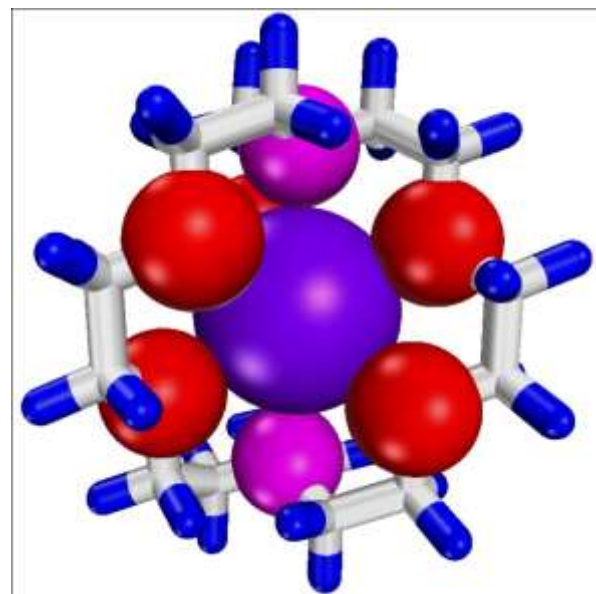
[2.2.1] Cryptand



[2.2.2] Cryptand

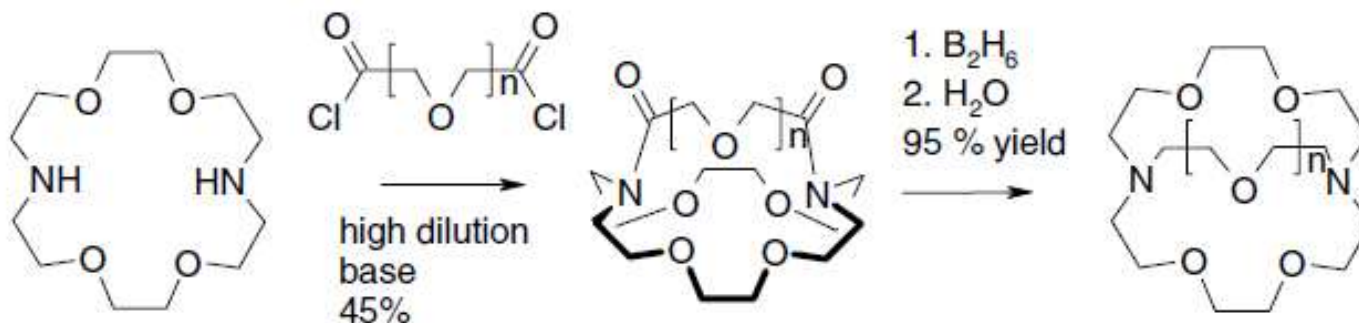


Katapinands

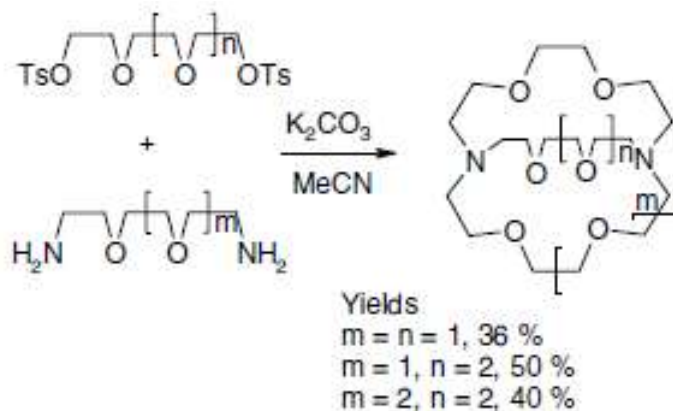


Sinteze kriptanada:

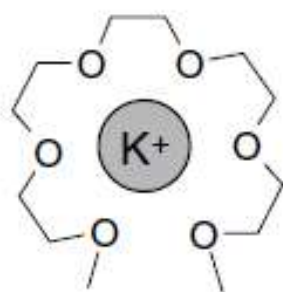
- Sinteza dva aciklični molekul sa reaktivnim grupama na krajevima
- Ciklizacija-dobijanje makrocikličnog molekula
- Uvođenje trećeg prstena-makrobiciklični molekul



Sinteze pomoću kalupa

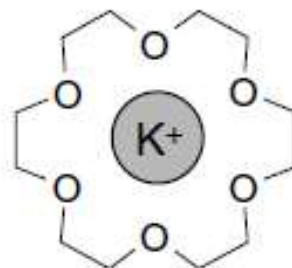


Stabilnost kompleksa K^+ sa različitim „ligandima“



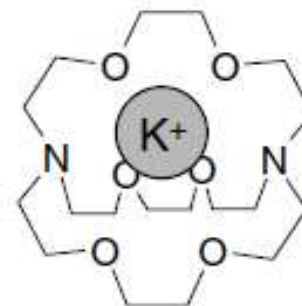
[K⁺-3.11]

log *K* (MeOH, 25 °C) 2.0



[K⁺-3.6]

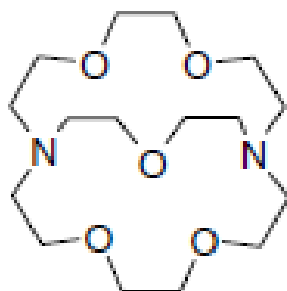
6.1



[K⁺-3.23]

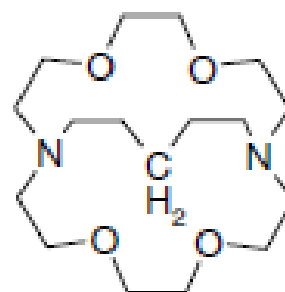
10.0

Uticaj donorskih grupa na kompleksiranje i kriptatni efekat:



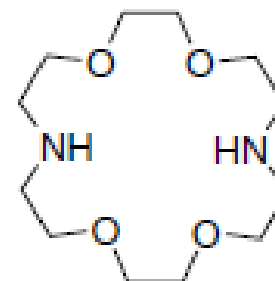
3.22

Log *K*₁₁ (K⁺) 7.0



3.54

5.4

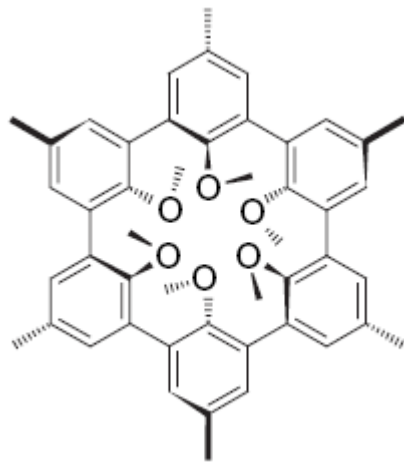
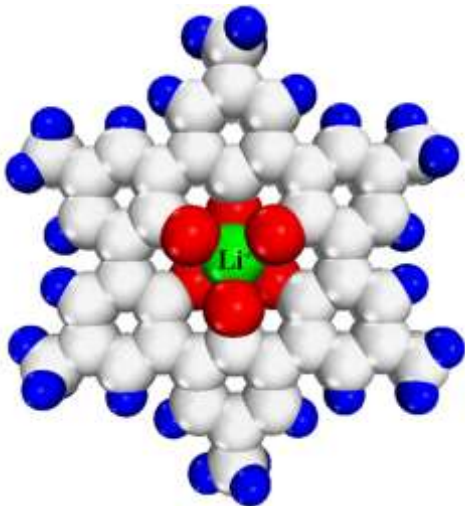


3.18

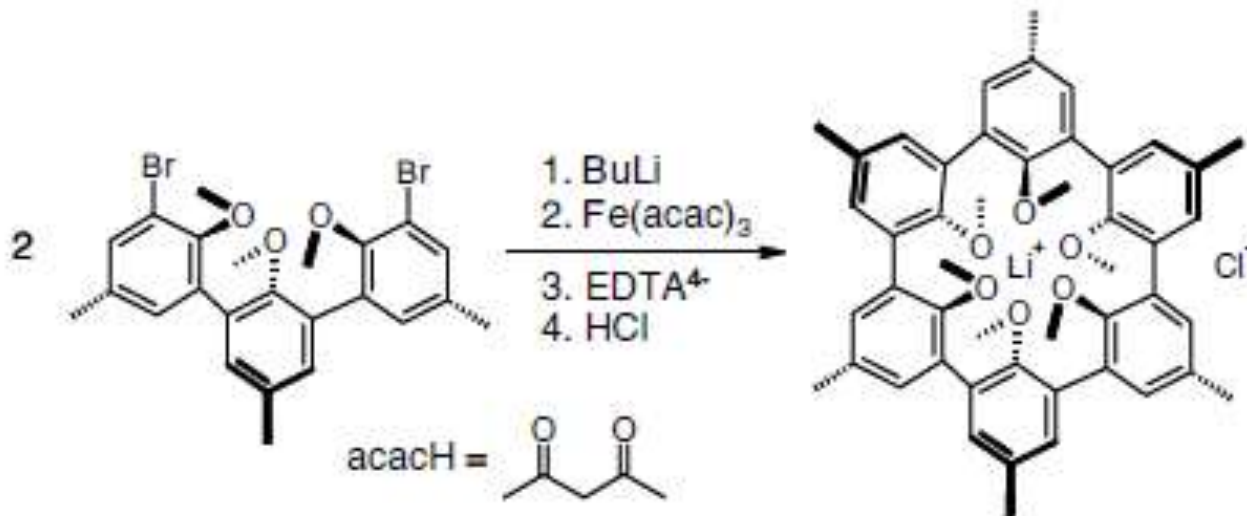
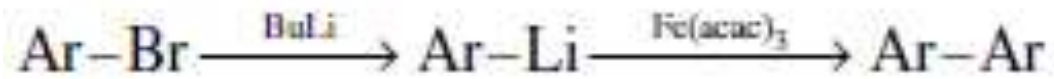
2.0

Sferandi

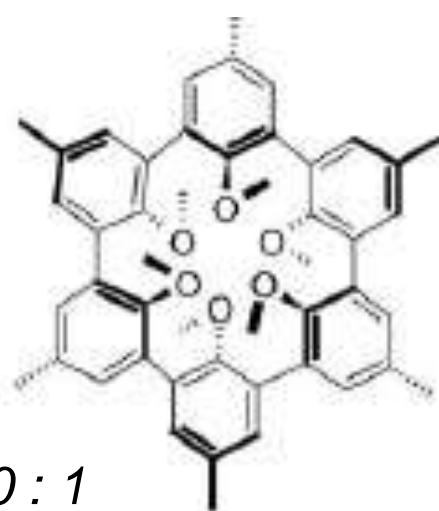
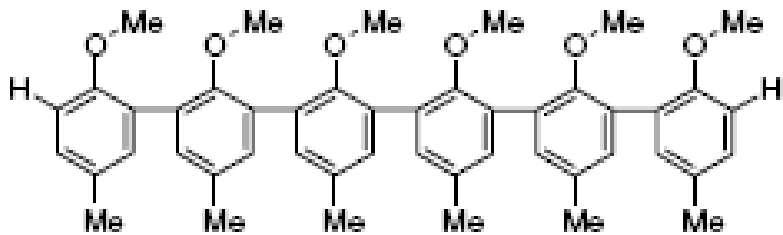
- ❖ Donald Cram je treći pionir i dobitnik Nobel-ove nagrade iz oblasti supramolekulske hemije-dao veliki doprinos hemiji karbanjona.
- ❖ Cram je našao da se hemijska reaktivnost karbanjona može povećati odvajanjem kontra-jona od njegovog anjona što se može postići enkapsulacijom katjona pomoću cikličnih polietara-efekat ogoljenog anjona.
- ❖ Cram i saradnici su sintetisali veoma krute ciklične polietre. U njima se atomi kiseonika nalaze u veoma dobro definisanoj šupljini i zauzimaju geometriju pravilnog oktaedra. Ovi molekuli se nazivaju sferandi, a najpoznatiji je sferand-6 je najpoznatiji primer (Li^+ selektivan).



Sferand-6: sinteza



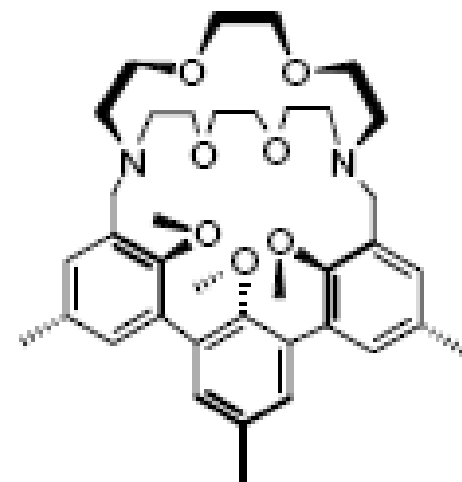
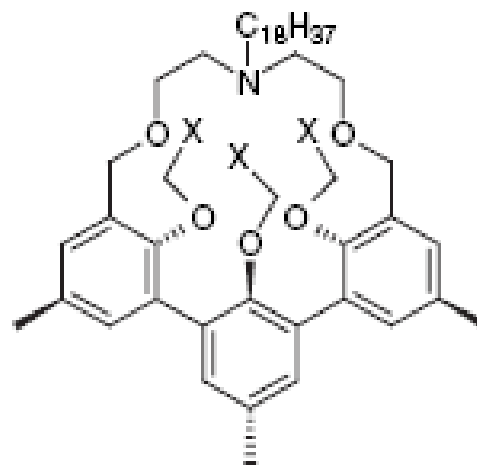
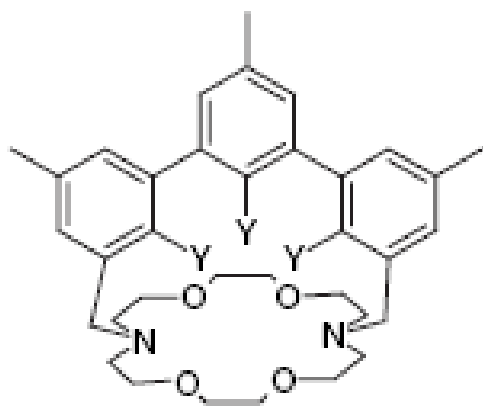
- Sferandi su najuređeniji makrociklični ligandi
- Za razliku od krunskih etara i kriptanada koji su fleksibilni molekuli, sferandi su veoma kruti
- Mesto vezivanja kod sferanada je veoma dobro određeno i pre dodatka metalnog katjona
- **Sferand-6** je selektivan za male katjone kao što je Li^+ a manje je selektivan za Na^+ , dok su drugi katjoni veoma veliki da bi se smestili
- Osim veličine, bitan je i karakter atoma donora u mestu za vezivanje



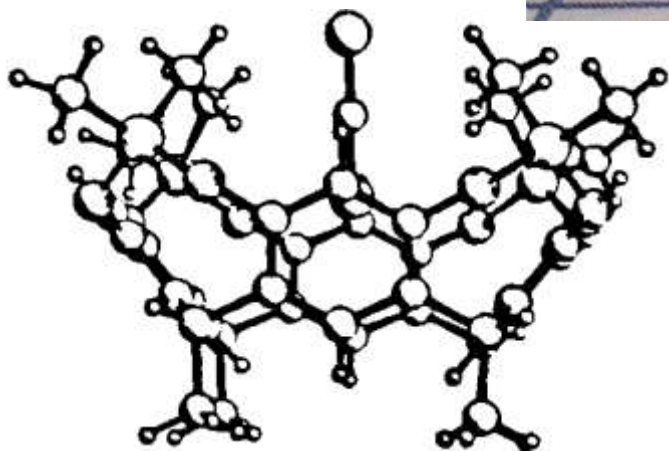
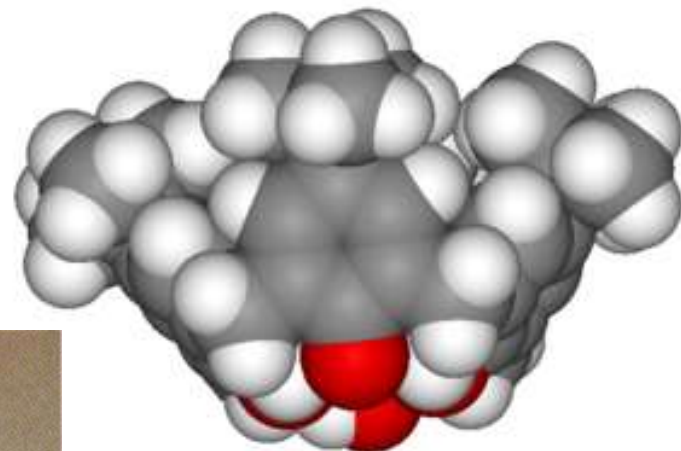
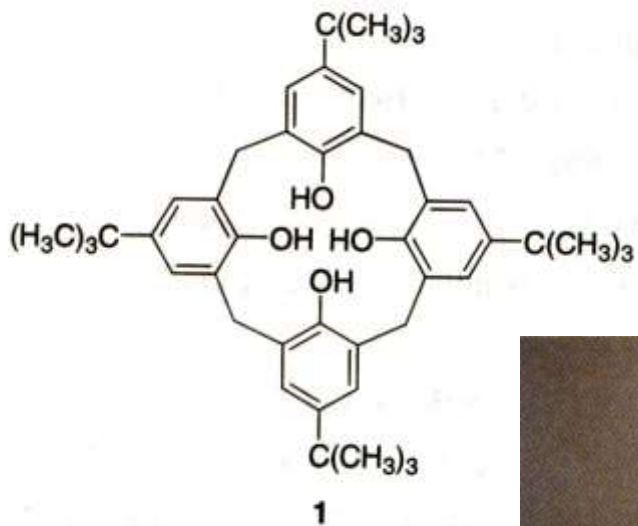
Odnos broja konformacija= 10000 : 1

Odnos konstanti vezivanja za Li^+ =1 : 10¹²

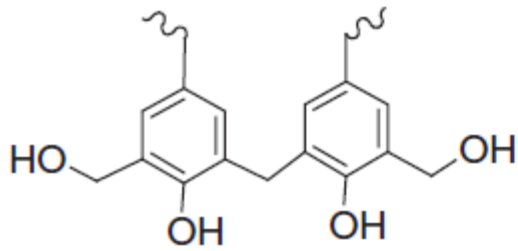
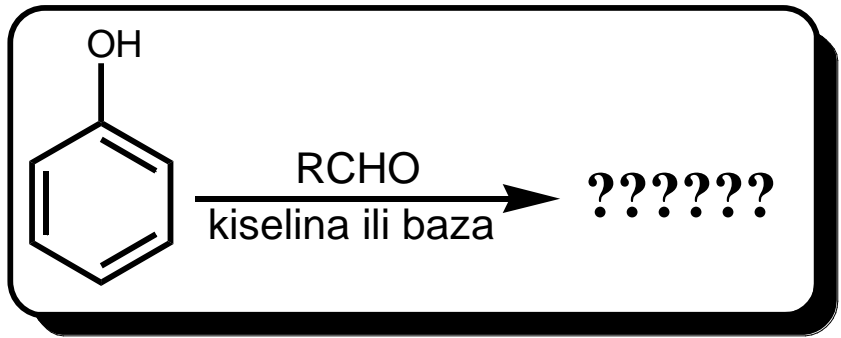
Ukrštanjem krunskih etara, kriptanada, sferanada i podanada može se dobiti veoma veliki broj hibridnih domaćin molekula, koji su poznati kao kriptasferandi i hemisferandi



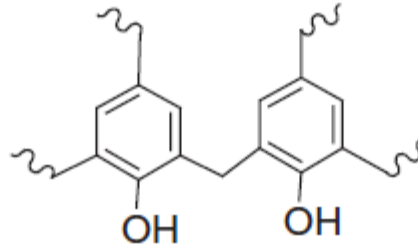
Kaliksareni



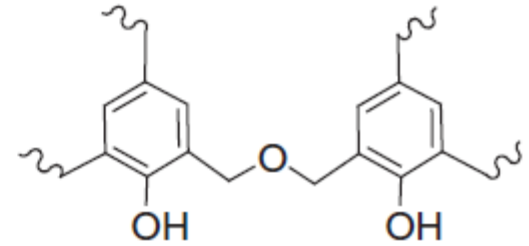
Fenol-formaldehidne smole



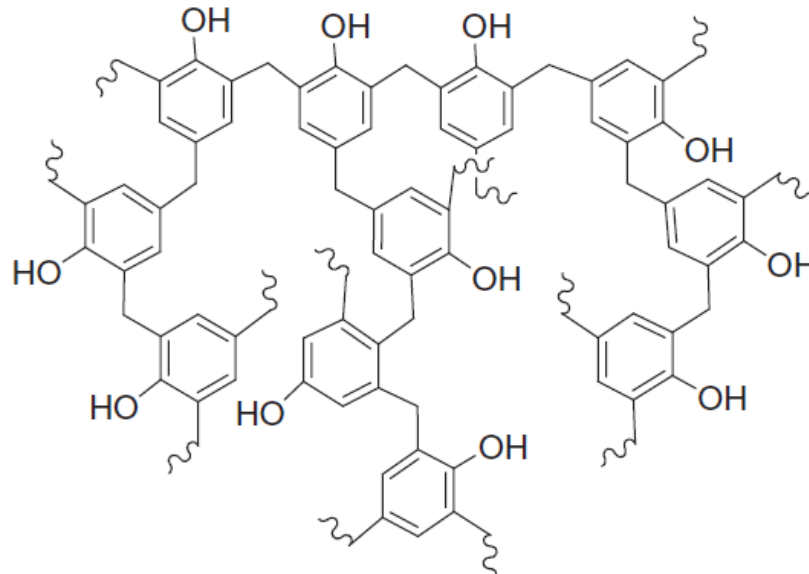
resoles



novalaks



dibenzyl ethers



Dobijanje kaliksarena

Kaliksareni se dobijaju kondenzacijom *p*-supstituisanih fenola i formaldehida.

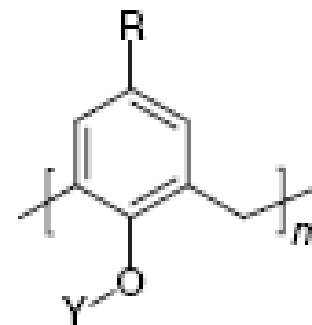
Variranjem reakcionih uslova:

baza

temperatura

odnos reaktanata

mogu se selektivno dobiti različite kaliks[n]arene (n= 4-16)

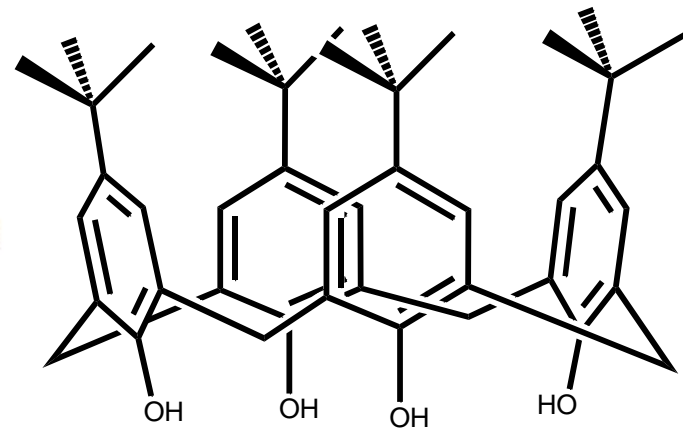
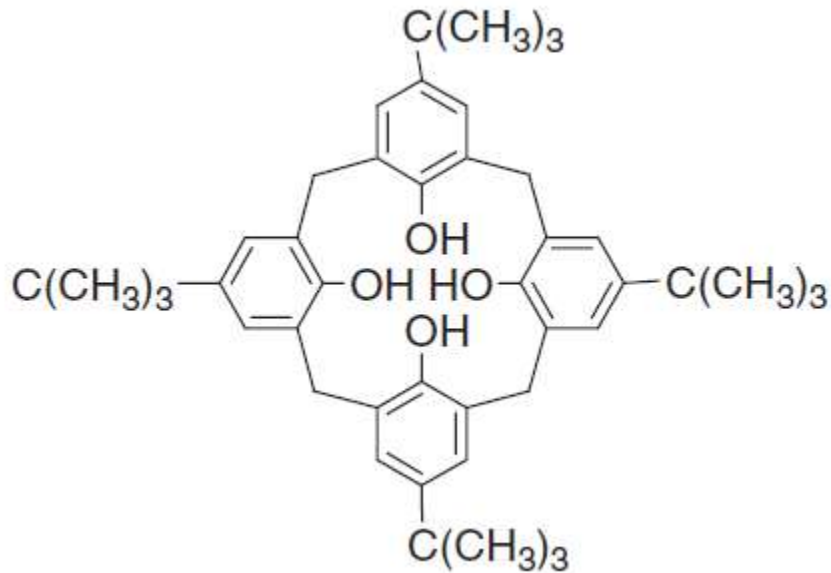
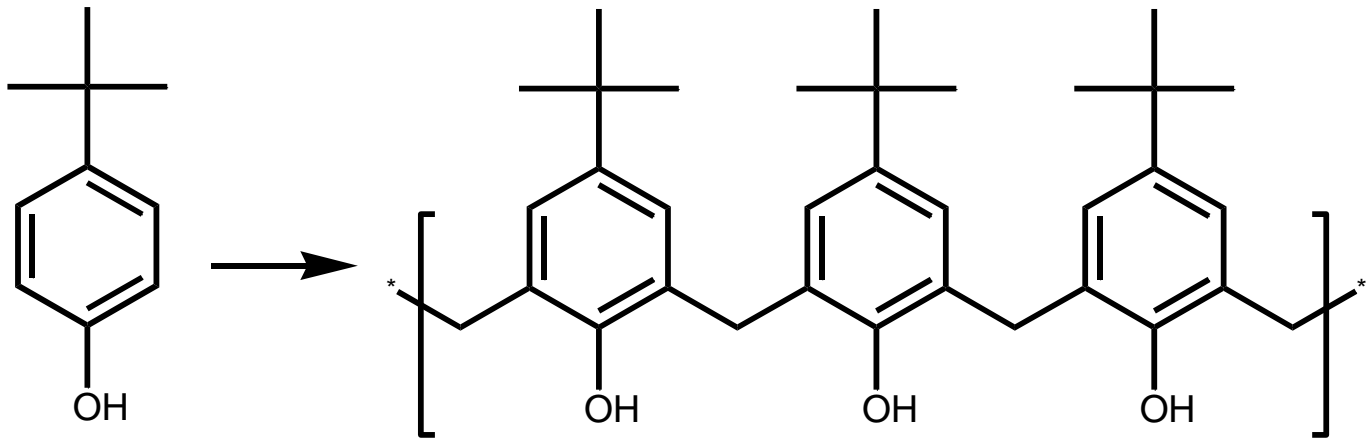


Kao prekursor se veoma često koristi 4-*terc*-butilfenol, gde *terc*-butil grupa kao supstituent sprečava nastanak fenolformaldeidnih smola

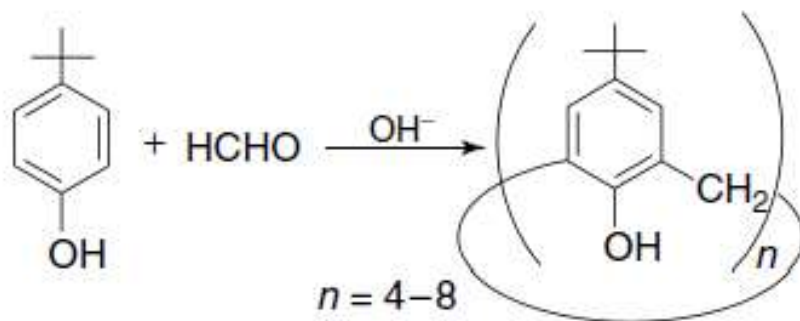
kaliks[4]aren

Zinke, 1942

$C_{11}H_{14}O$

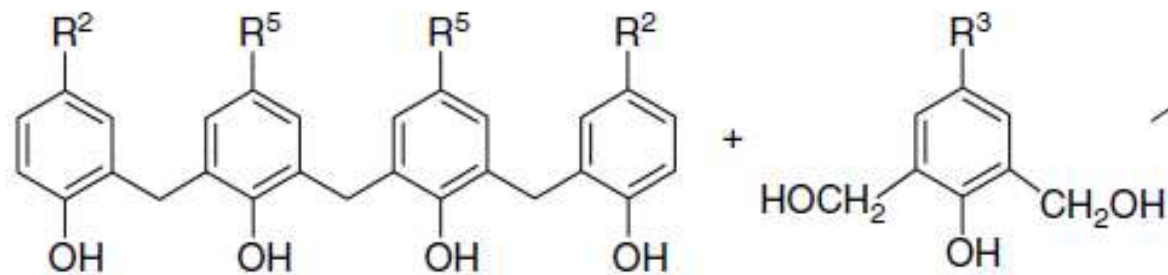
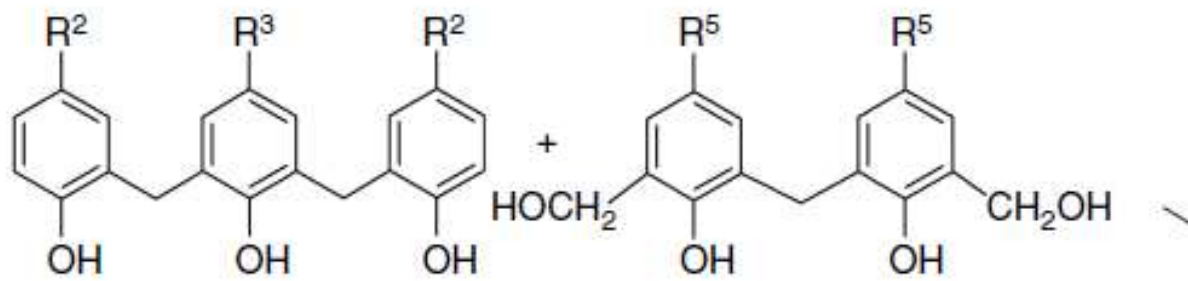


Sinteza u jednom koraku



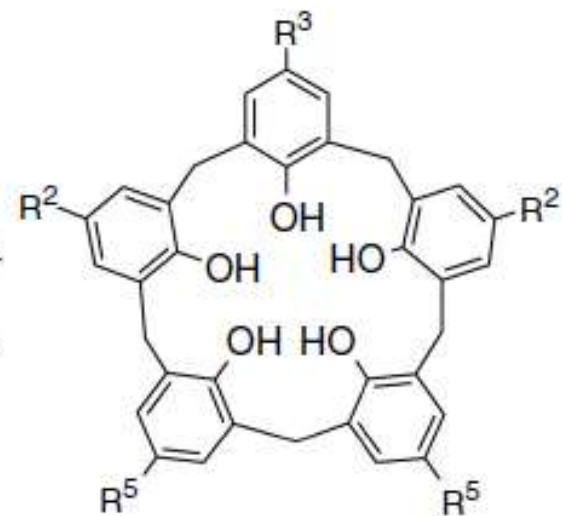
Postupna sinteza

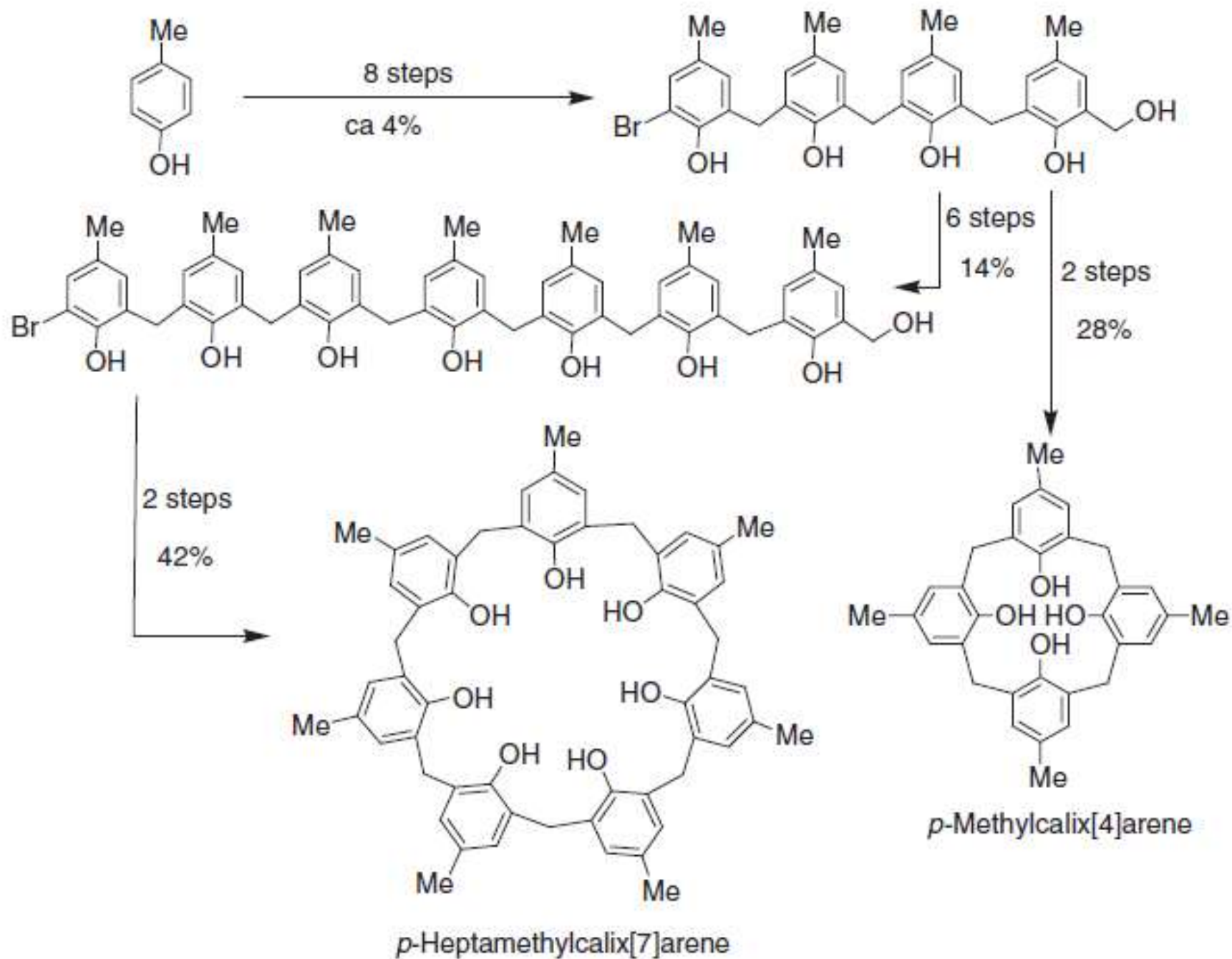
3+2 Fragment condensation



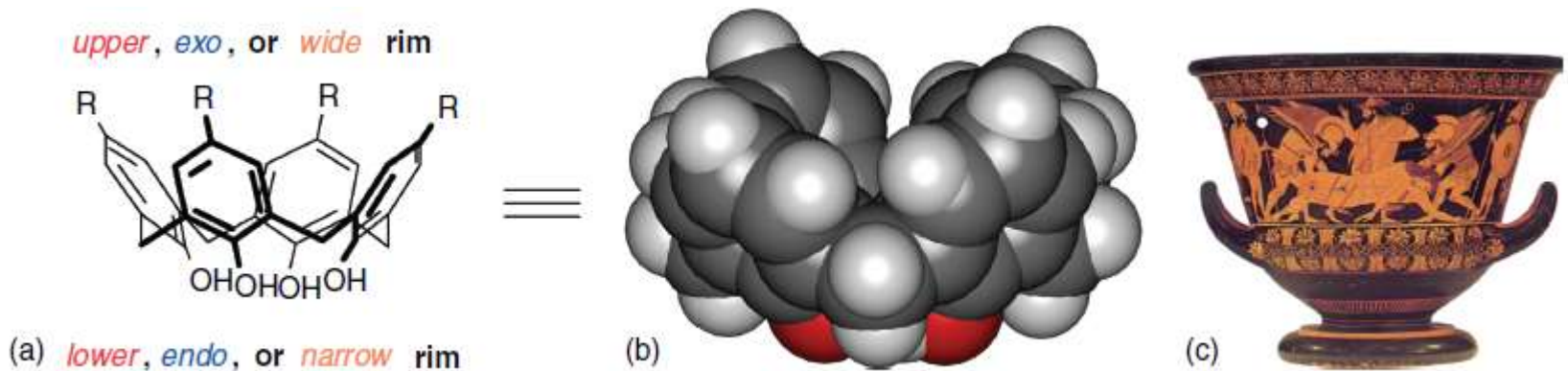
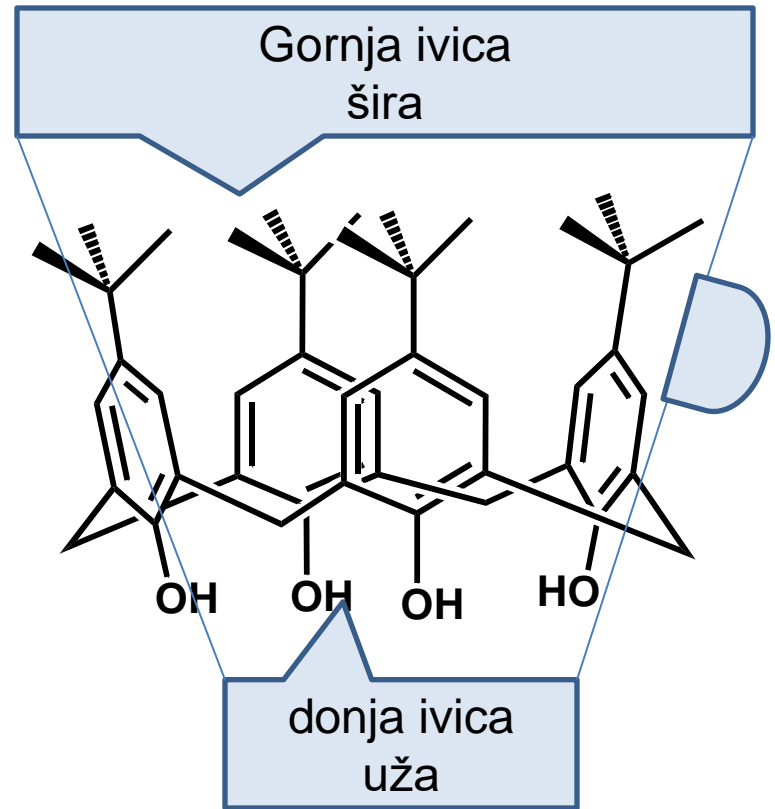
4+1 Fragment condensation

kaliks[5]aren



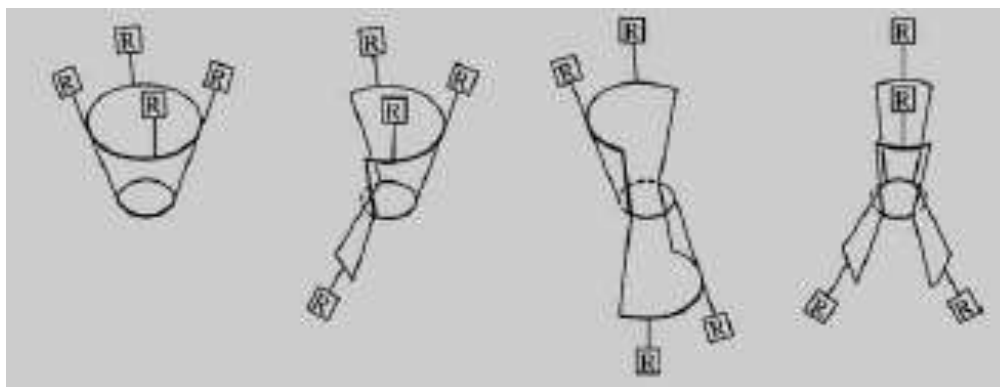
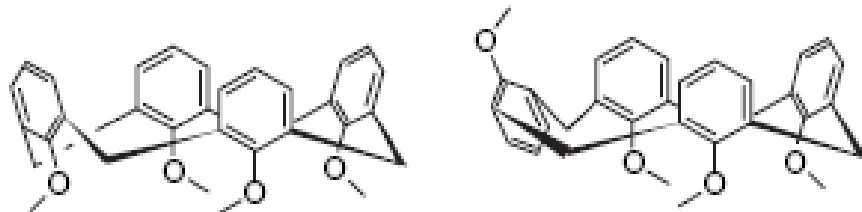


Struktura kaliksarena je veoma raznolika i dobijen je veoma veliki broj derivata funkcionalizacijom grupa na gornjoj (široj) i donjoj (užoj) ivici. Moguće je dizajnirati kaliksarene koji selektivno vezuju katjone, anjone ili neutralne molekule



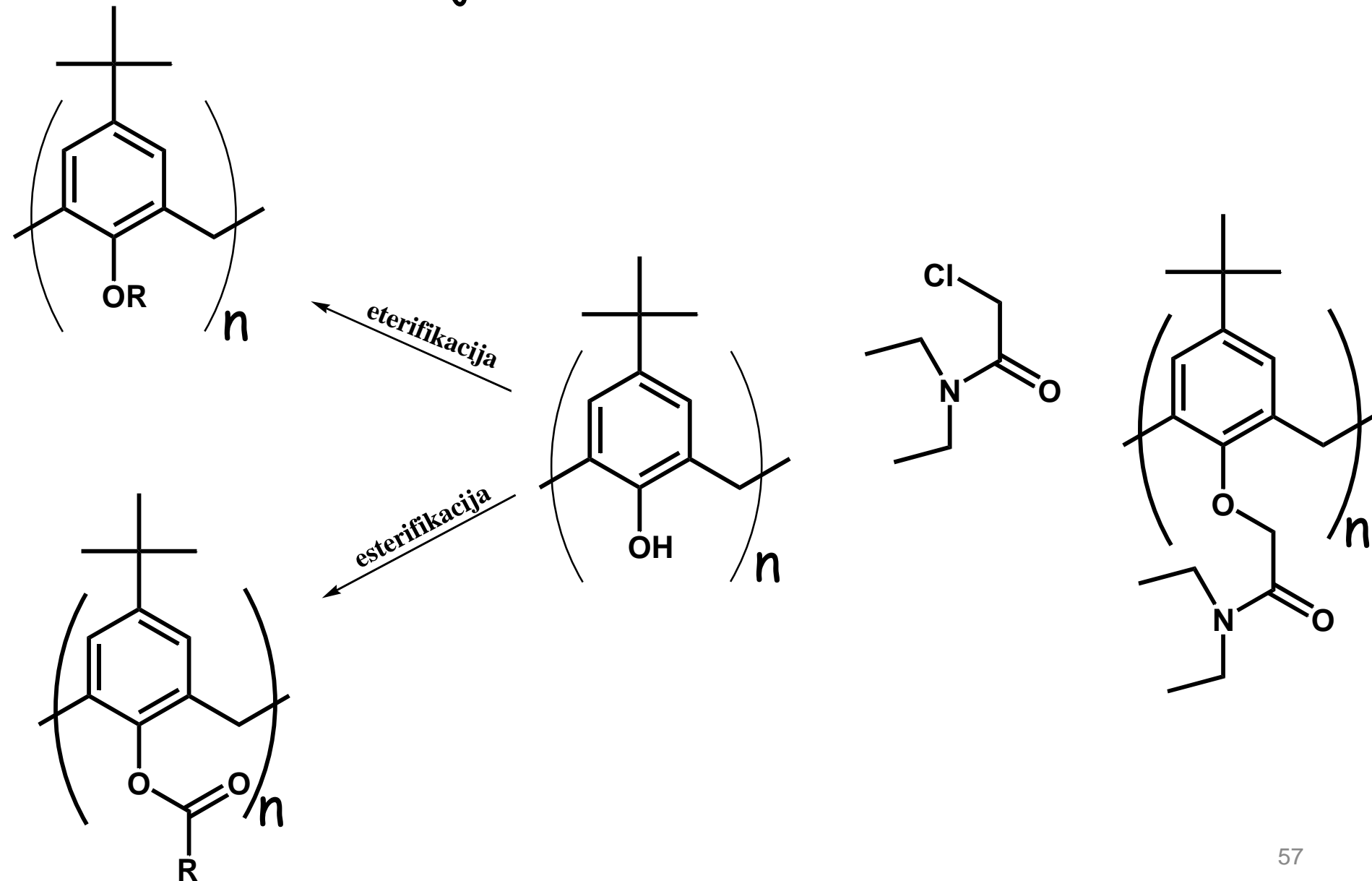
U rastvoru su moguća četiri izomera koja nastaju rotacijom oko CH_2 grupa

Na sobnoj temperaturi su prisutna sva četiri izomera: kupa, polukupa, 1.2- i 1.3 naizmenični



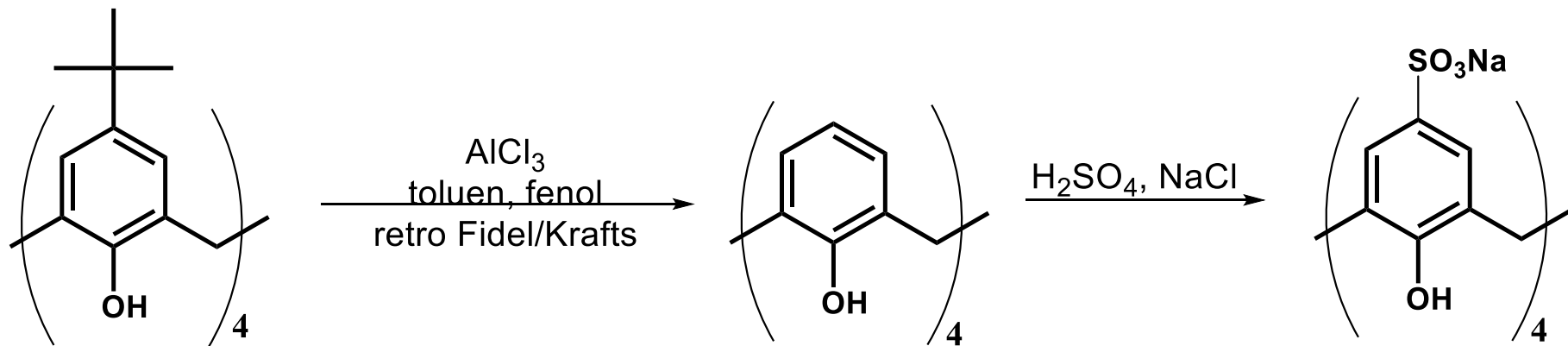
Kaliksareni kao sintoni u supramolekulskoj hemiji

- funkcionalizacija uža ivice:

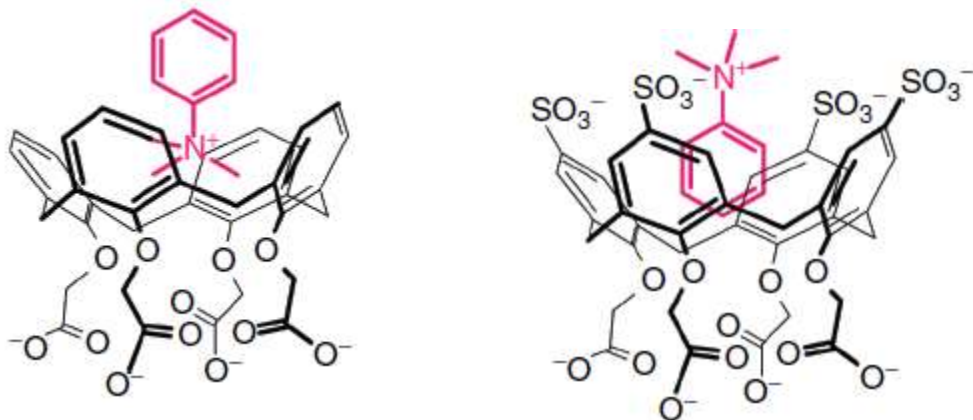


Kaliksareni kao sintoni u supramolekulskoj hemiji

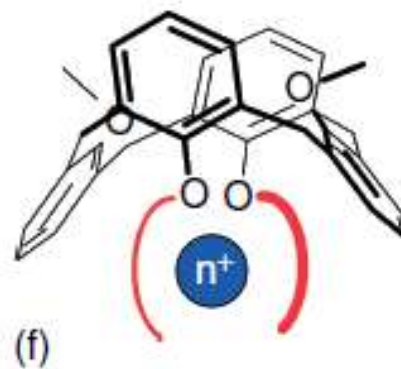
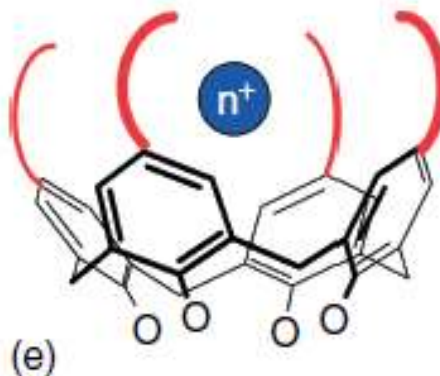
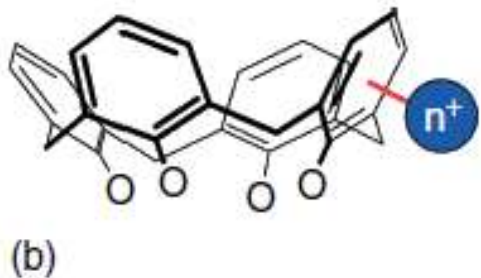
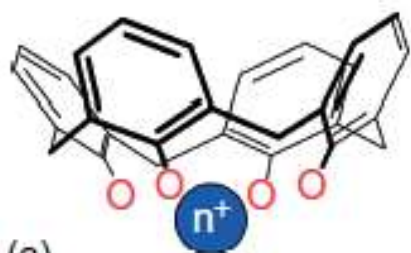
- funkcionalizacija šire ivice:



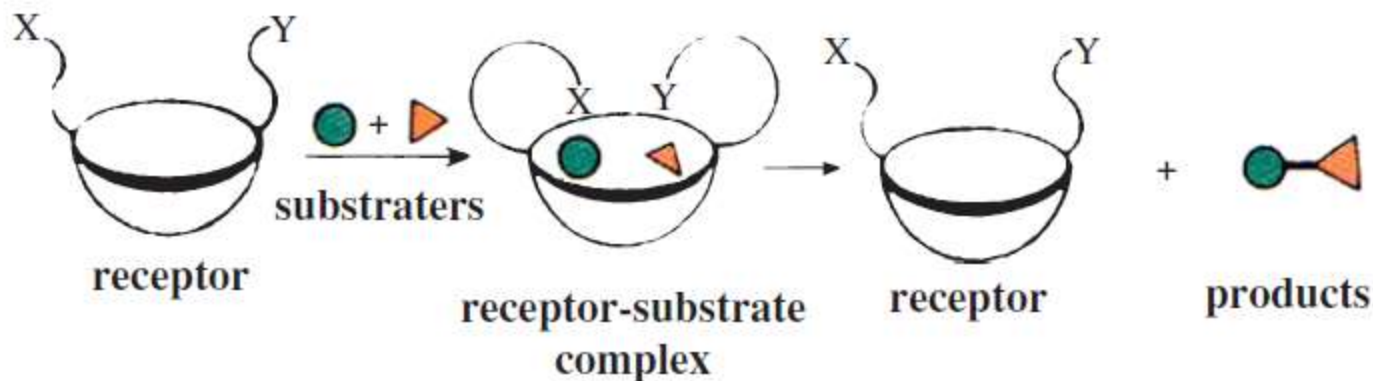
U vodi rastvorni receptori



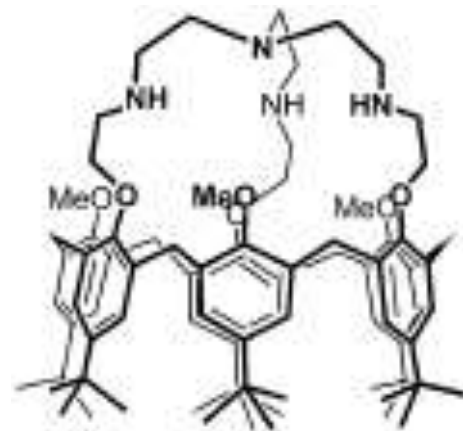
Kompleksiranje katjona sa kaliksarenima



Kaliksareni kao modeli za enzime



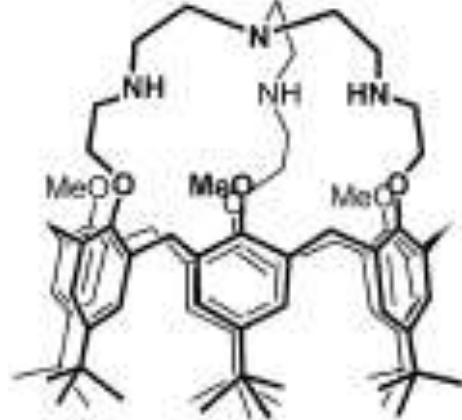
Polarizing a Hydrophobic cavity for the Efficient Binding of Organic Guests: The Case of Calix[6]tren, a Highly Efficient and Versatile Receptor for Neutral or Cationic species



Calix[6]tren 1

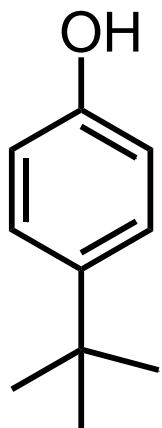
U. Darbost; M.-N. Rager; S. Petit; I. Jabin; O. Renauld, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *120*, 8517-8525

Hibridni receptor:



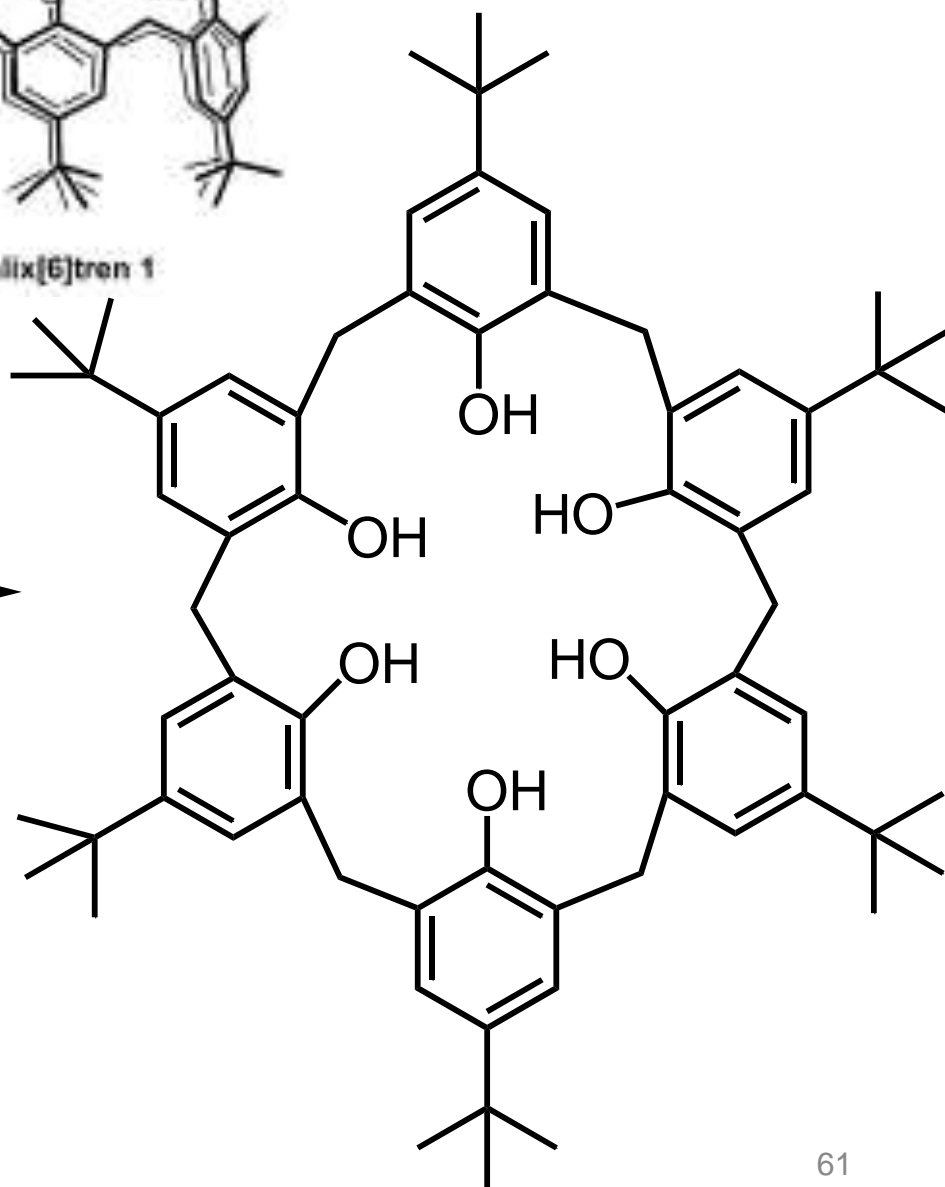
Calix[6]tren 1

Selektivna sinteza kaliks[6]arena



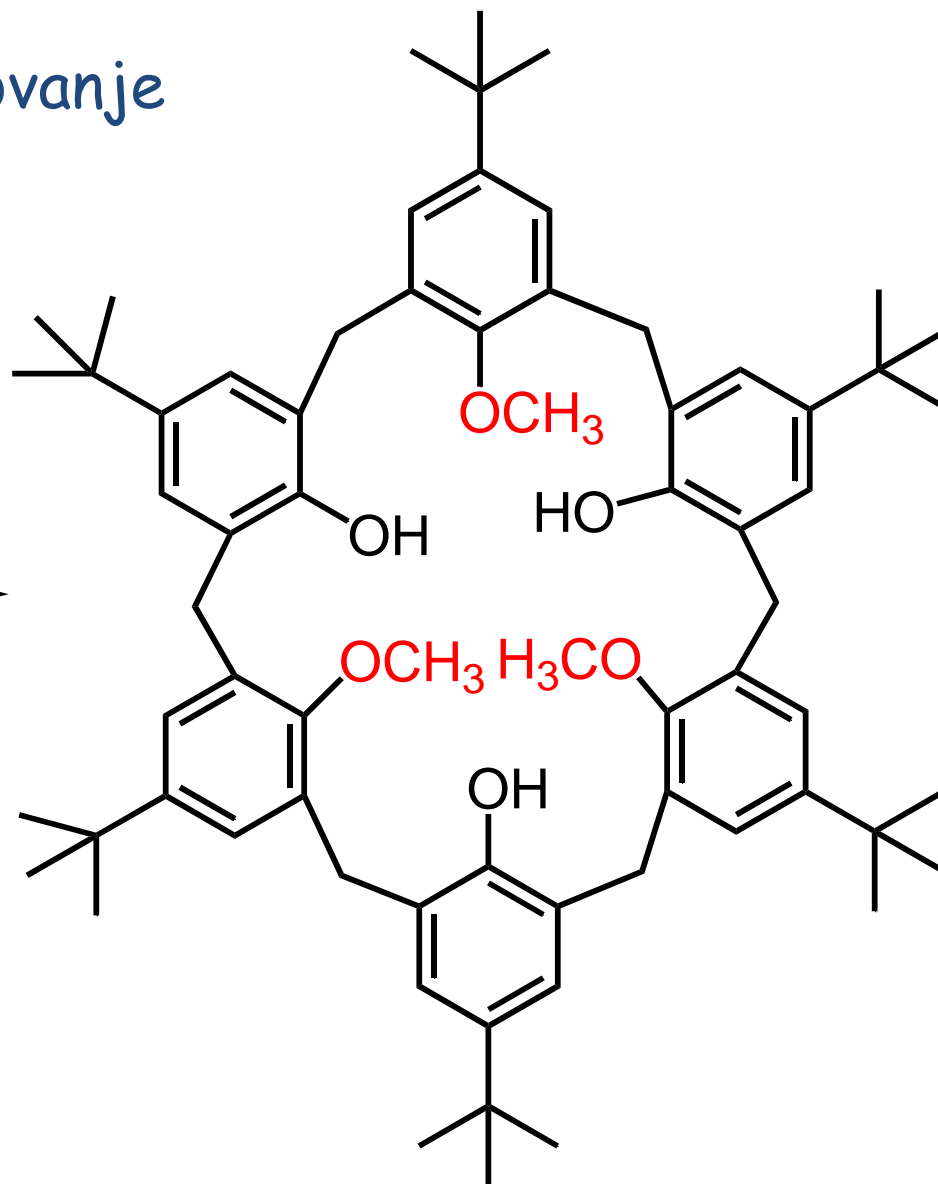
+ HCHO

$\xrightarrow[\text{xylen, reflux}]{\text{RbOH,}}$
73%

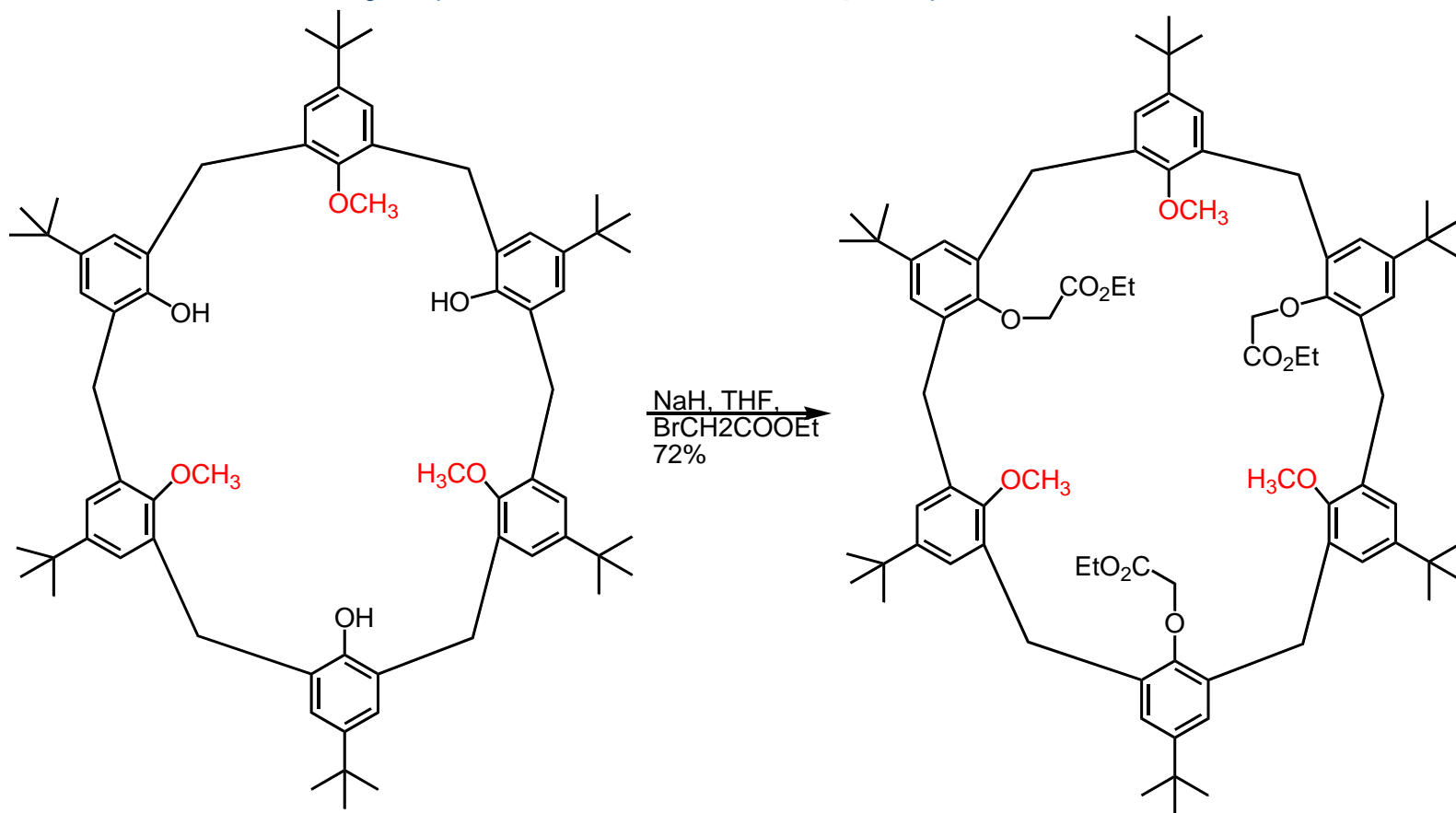


Selektivno metilovanje

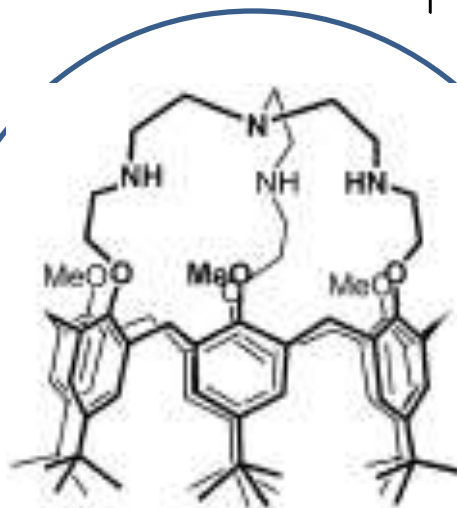
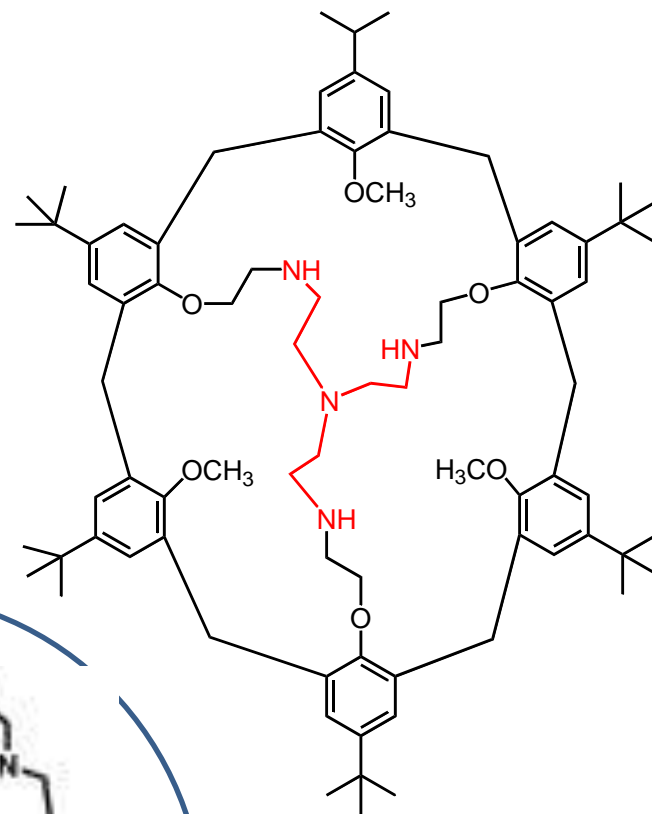
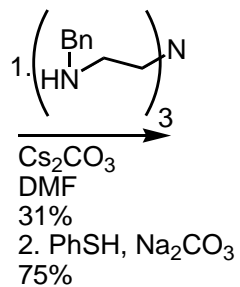
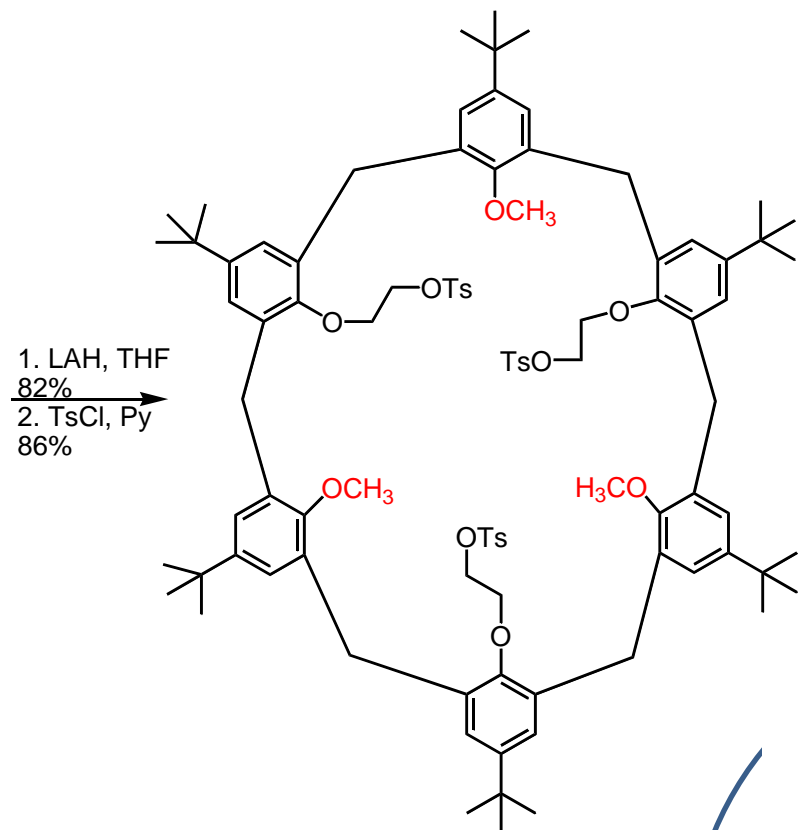
$\xrightarrow{\text{CH}_3\text{I}, \text{K}_2\text{CO}_3}$
acetone, 70 °C
autoclave, 20h
72%



Funkcionalizacija preostalih OH grupa

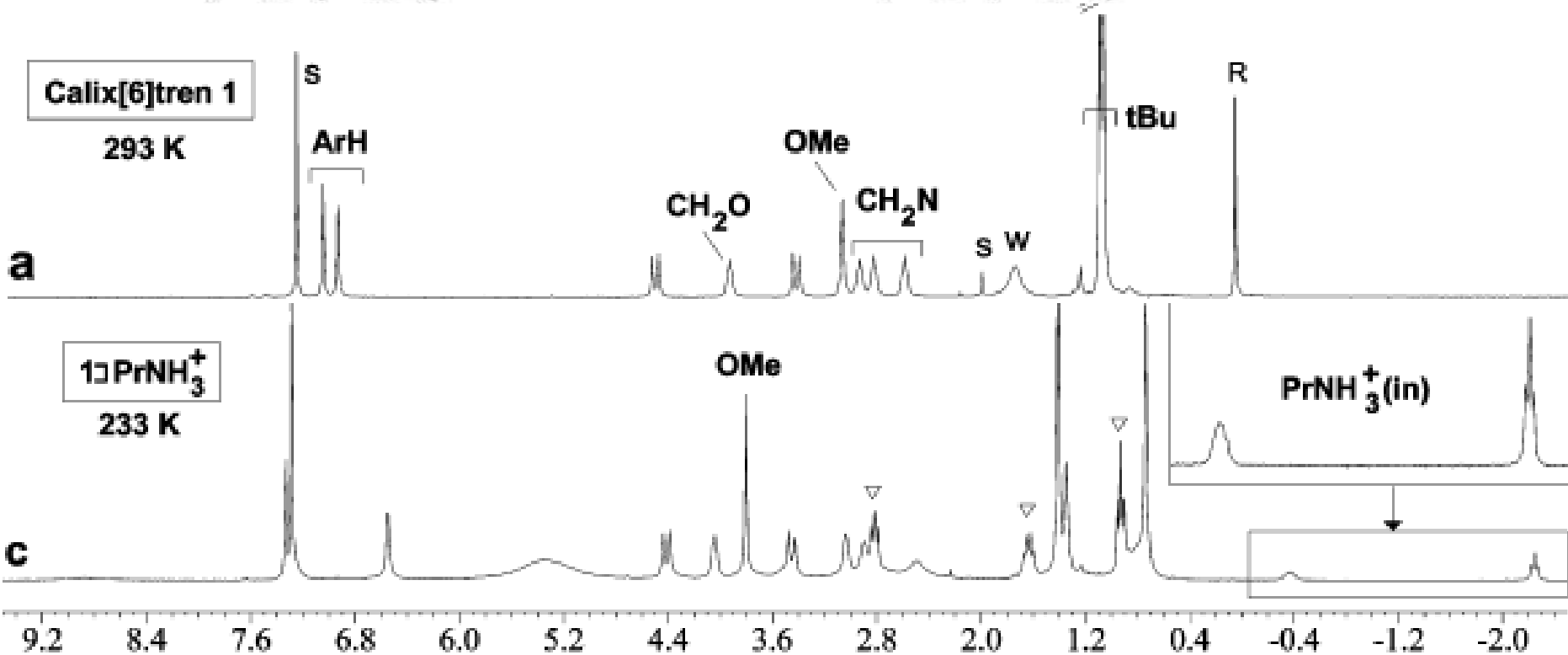
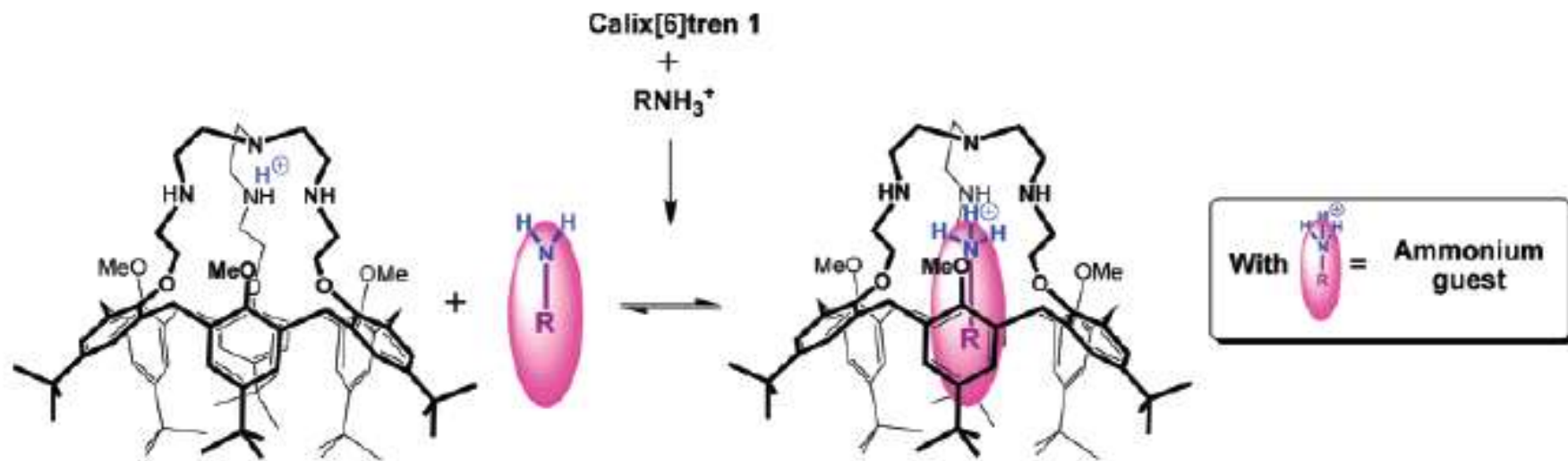


Uvođenje tren jedinice

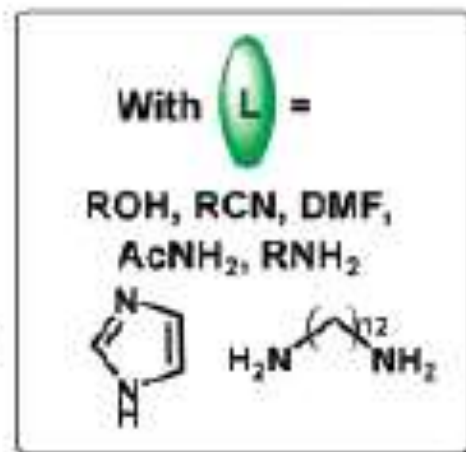
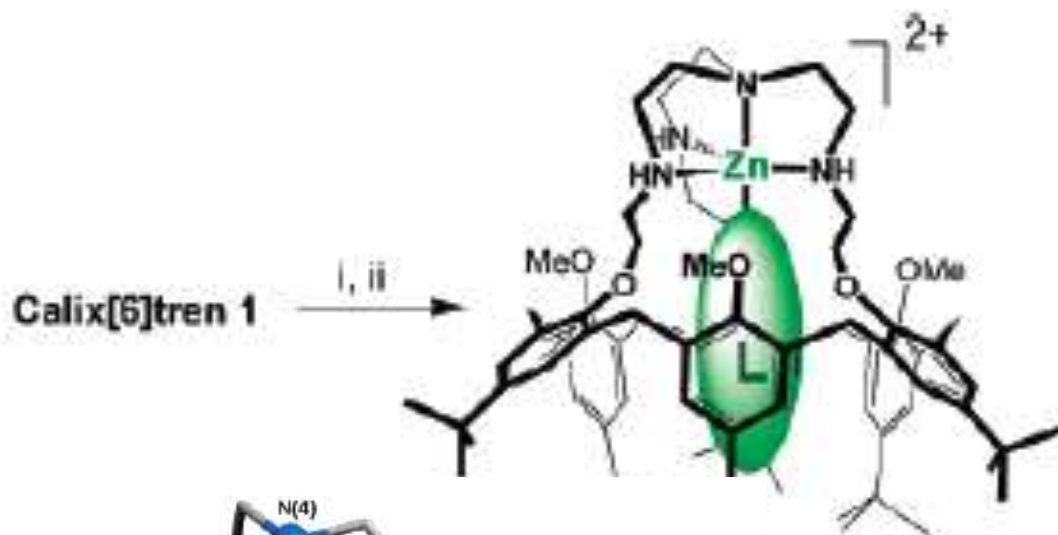


Calix[6]tren 1

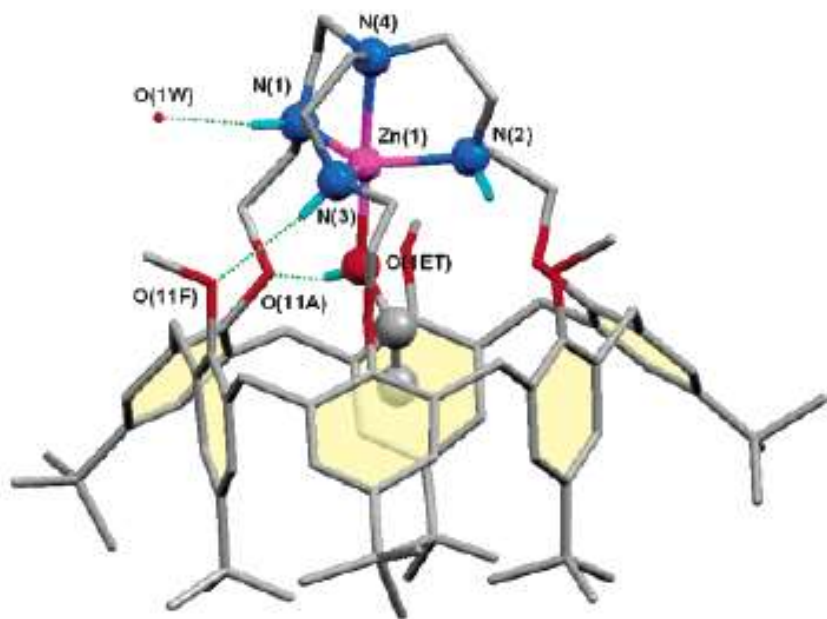
Kompleksiranje amonijum soli sa kalikstren[6]arenom:



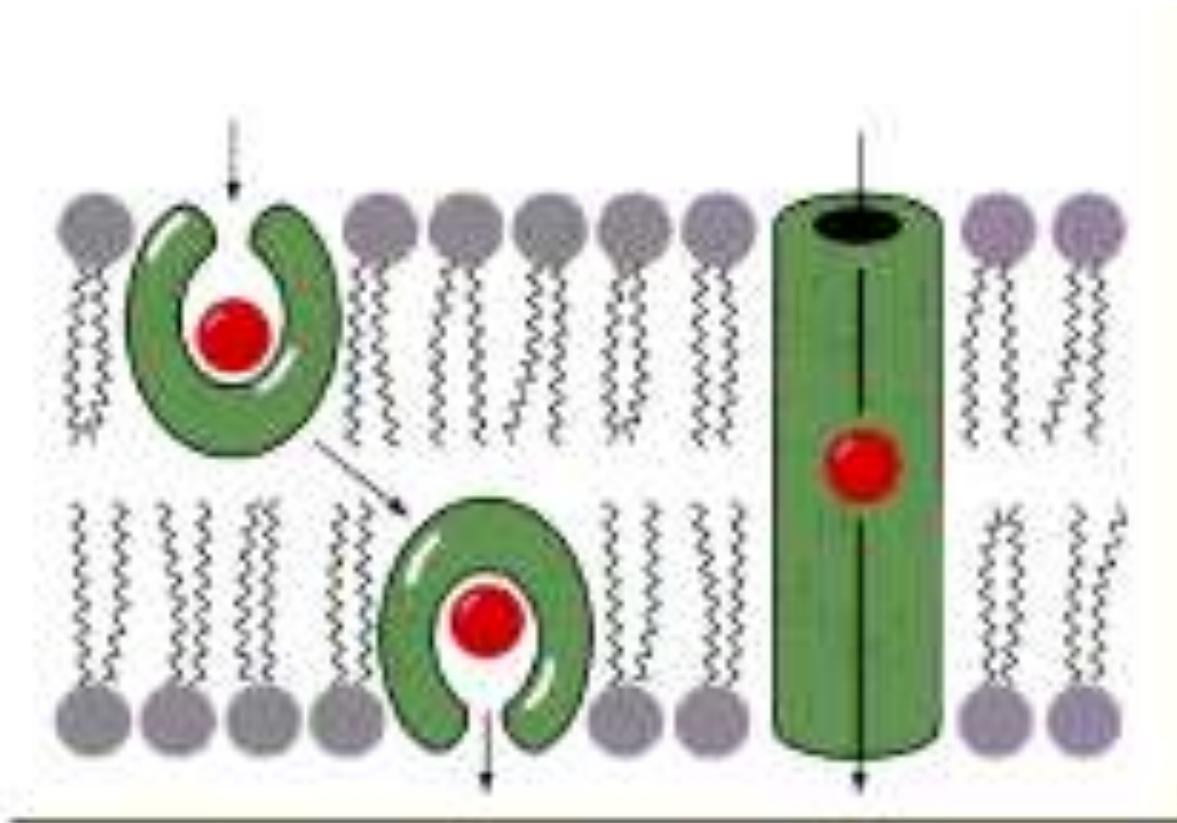
Istovremeno vezivanje katjona i neutralnog molekula



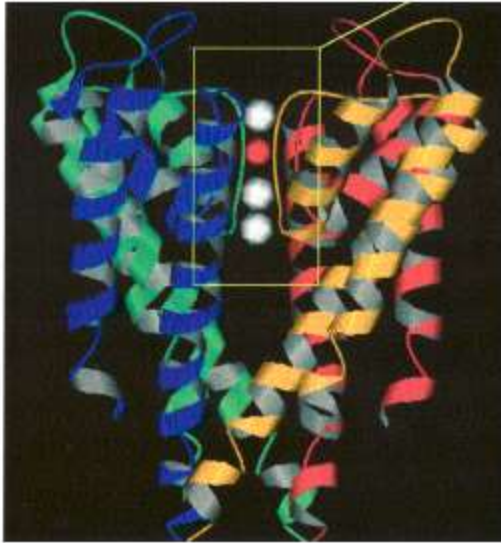
>L
 i) EtOH, 69%.²⁶ (ii) CDCl₃, L.



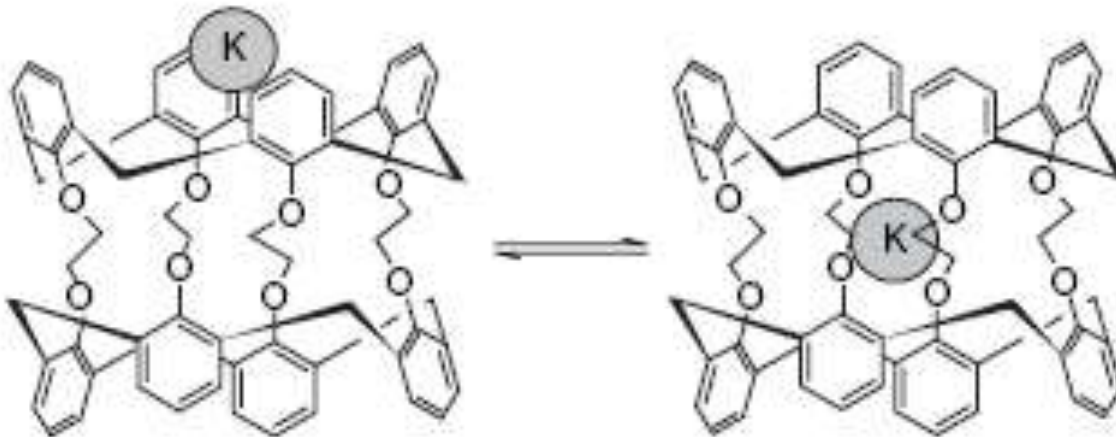
Transport jona kroz membranu



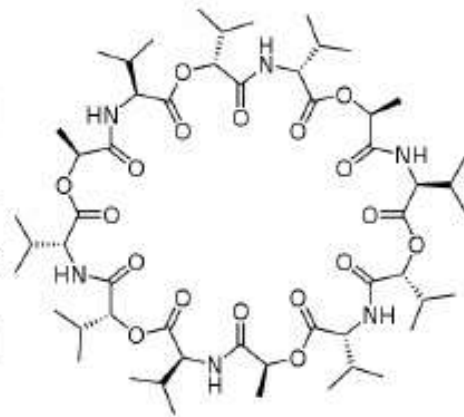
Roderick MacKinnon



Kaliksarenski model sistemi za K^+ jonske kanale



Prirodne ionophore

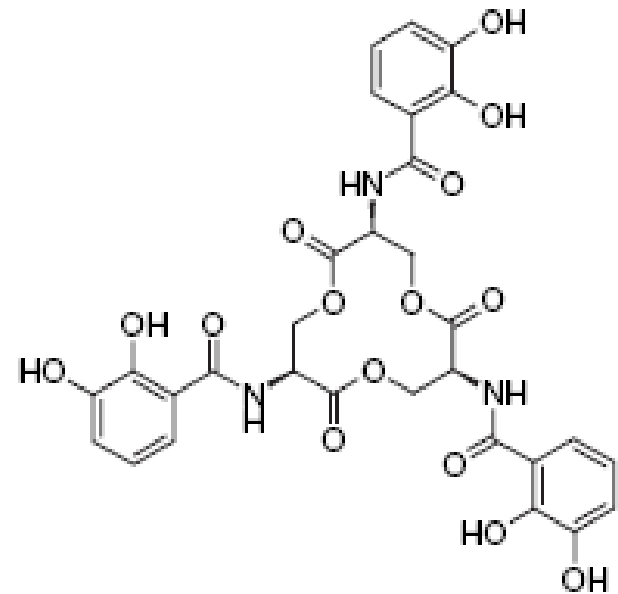


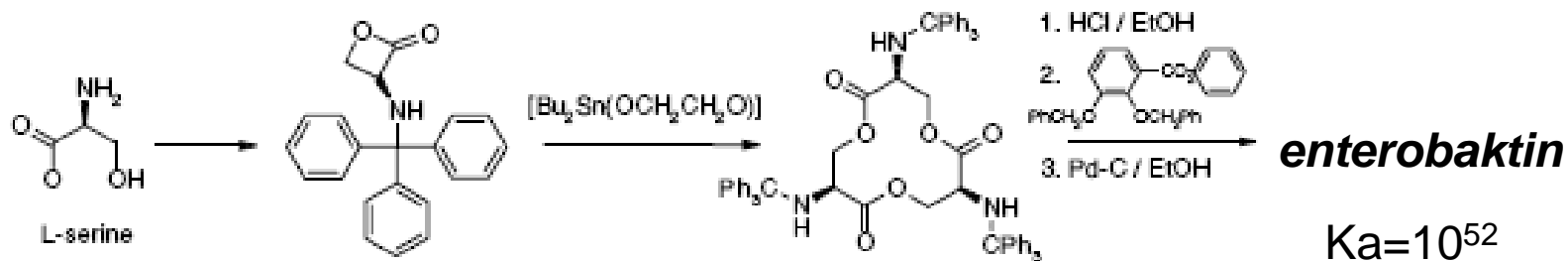
valinomycin



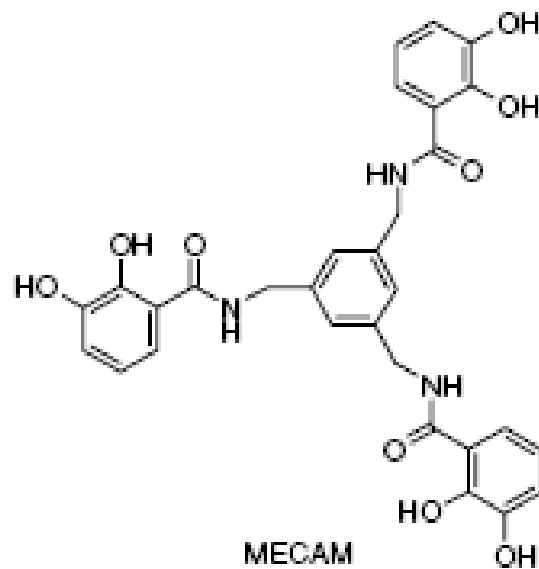
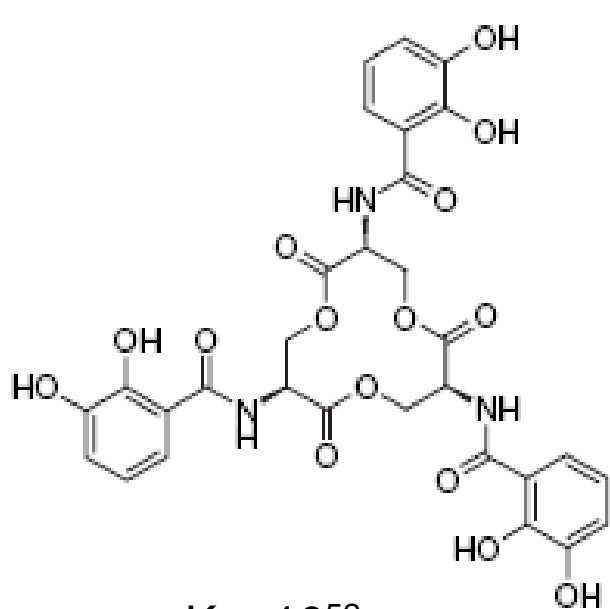
Siderophore - prenosioči gvožđa

Kada su ćelije mikroorganizama deficitarne sa Fe^{3+} , dolazi do lučenja malih organskih molekula koji specifično vežu ovaj katjon i transportuju ga kroz ćelijsku membranu (enterobaktin $K_a=10^{52}$)

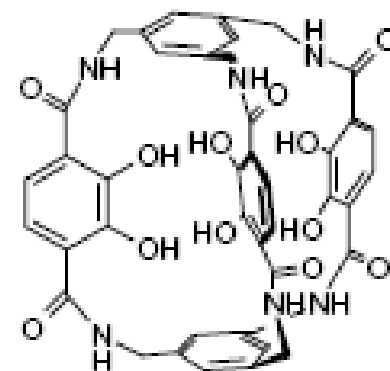




Sintetičke siderofore-siderandi



$K_a = 10^{46}$



$K_a = 10^{59}$