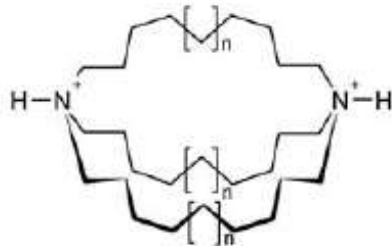
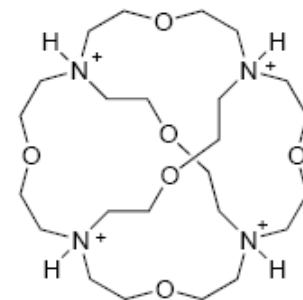


Vezivanje anjona molekuli domaćini za anjone

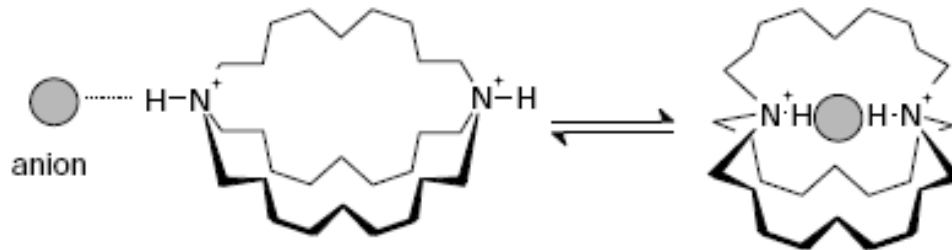
1968. Simmons i Park:
sinteza katapinanda



1976. Graf Lehn
sinteza kriptata



2003 Nobelova nagrada za istraživanje
proteina u hloridnim kanala



Prilikom dizajniranja molekula domaćina za anjone primenjuju se isti kriterijumi kao i za katjone:

- Prethodna uređenost
- Komplementarnost mesta za vezivanje

Anjoni u svetu oko nas

- **Hloridi**: najzastupljeniji anjon u okeanima i ekstraćelijskom fluidu
- **Nitrati i sulfati**: kisele kiše i izduvni gasovi
- **Bikarbonati i karboksilati**: biološki anjoni
- **Karbonati, fosfati i silikati**: anjoni u biomineralizovanom materijalu, kostima
- **Fosfati i nitrati**: zastupljeni u veštačkim đubrivima (višak → eutrofikacija)
- **Tehnikati i perhlorati**: antropogeni anjoni-zagađivači

U biološkim sistemima 70-75% supstrata i kofaktora u živom svetu su anjoni

- **ATP i ADP** : informacije; energija.
- **Hloridi**-anjon odgovoran za jonsku silu u ćelijama
- **Glutamati**: protok azota u ćelijama; sinteza aminokiselina
- 2003 Nobelova nagrada za istraživanje proteina u hloridnim kanala

Osobine anjona

•Anjoni imaju različite oblike i veličine: anjoni su generalno veći od katjona ($F^- : K^+ = 1.33 : 1.38 \text{ \AA}$) koji su uglavnom sfernog oblika (osim organskih katjona kao što su amonijum joni), dok anjoni mogu biti linearni (SCN^-), planarni (NO_3^-), tetraedarski (HPO_4^{2-}), oktaedarski (PF_6^-)

Geometrija anjona:



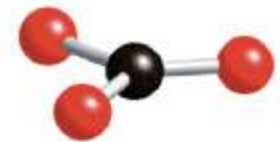
spherical

F^- , Cl^- , Br^- , I^-



linear

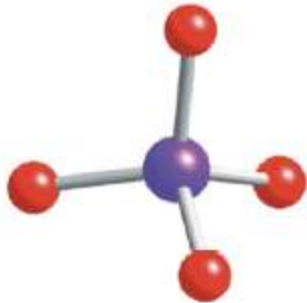
N_3^- , CN^- , SCN^- , OH^-



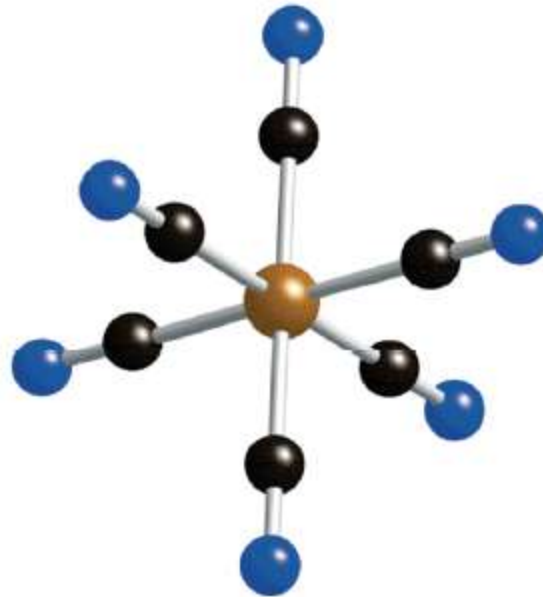
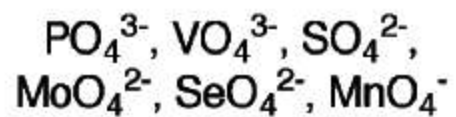
trigonal planar

CO_3^{2-} , NO_3^-

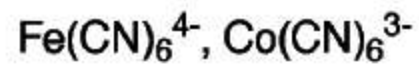
Geometrija anjona:



tetrahedral



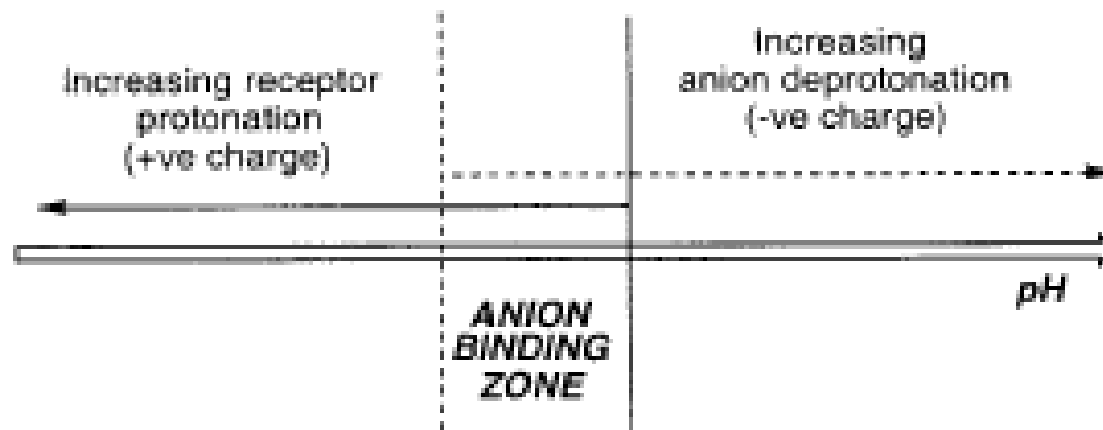
octahedral



complex shapes

e.g. DNA double helix

- Anjoni imaju veće energije solvatacije od katjona slične veličine $F : K = 465 : 295 \text{ kJ/mol}$
- Anjoni su koordinaciono zasićeni i vežu goste slabim interakcijama kao što su vodonične veze i van der Waals-ove interakcije
- Većina anjona postoji u jonizovanom obliku u veoma dobro definisanoj oblasti pH (poliamonijumi u receptorima)



katjoni : anjoni

Ion	Radius (Å)	$\Delta G_{\text{hydration}}$ (kJ mol ⁻¹)	pK _a (298K)
F ⁻ (6 coord.)	1.33	-465	3.3
Cl ⁻ (6 coord.)	1.81	-340	Low
Br ⁻ (6 coord.)	1.96	-315	Low
I ⁻ (6 coord.)	2.20	-275	Low
ClO ₄ ⁻	2.50	-430	-
NO ₃ ⁻	1.79	-300	-1.4
CO ₃ ²⁻	1.78	-1315	6.4, 10.3
SO ₄ ²⁻	2.30	-1080	Low, 2.0
PO ₄ ³⁻	2.38	-2765	2.1, 6.2, 12.4
H ₂ PO ₄ ⁻	2.00	-465	2.1, 6.2, 12.4
PdCl ₆ ²⁻	3.19	-695	-
Na ⁻	2.2	n/a	-
Cs ⁻	3.5	n/a	-
Li ⁺ (6 coord.)	0.76	-475	-
Na ⁺ (6 coord.)	1.02	-365	-
K ⁺ (6 coord.)	1.38	-295	-
Cs ⁺ (6 coord.)	1.67	-250	-
Ca ²⁺ (6 coord.)	1.00	-505	-
Zn ²⁺ (6 coord.)	0.74	-1955	-
Al ³⁺ (6 coord.)	0.54	-4525	-
La ³⁺ (6 coord.)	1.03	-3145	-
NH ₄ ⁺	1.48	-285	9.3

- Hofmeister-ov redosled hidrofobnosti: hidrofobni anjoni povečavajo rastvorljivost proteina i dovode do denaturacije, dok hidrofilni anjoni dovode do taloženja proteina

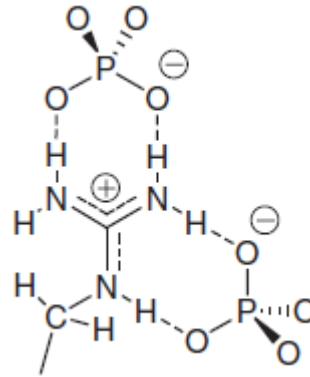
Table 4.2 The Hofmeister Series

Weakly hydrated (hydrophobic)	Strongly hydrated (hydrophilic)
Anions: organic anions > ClO_4^- > I^- > SCN^- > NO_3^- > ClO_3^- ... > Br^- > Cl^- >> F^- , IO_3^- > CH_3CO_2^- , CO_3^{2-} > HPO_4^{2-} , SO_4^{2-} > citrate ³⁻	
Cations: $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ > NH_4^+ > Cs^+ > Rb^+ > K^+ > Na^+ > H^+ > Ca^{2+} > Mg^{2+} , Al^{3+}	

Anjoni u biološkim sistemima

- U mitohondrijama identifikovano 14 sistema za transport anjona: ADP, ATP, citrati, glutamati, fumarati, maleati, oksaloacetati, halogenidi.
- Glutamat je odgovoran za protok azota kod sisara-ponaša se kao donor i akceptor azota.
- Enzimi ili proteini koji vezuju anjone su deo funkcionalnog biološkog sistema (biokataliza ili transport)

- Argininska viljuška:
veoma čest motiv u
biomolekulima



- Yersinia protein: tirozin fosfataza
model sa WO_4^{2-} za tetraedarske anjone
- Karboksipeptidaza A: hidrolitičko
cepanje terminalne peptidne veze

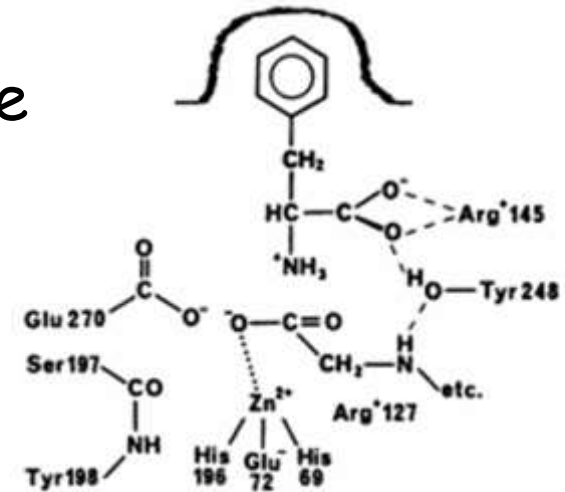


Figure 6: Hydrolysis products

Naelektrisani receptori za anjone

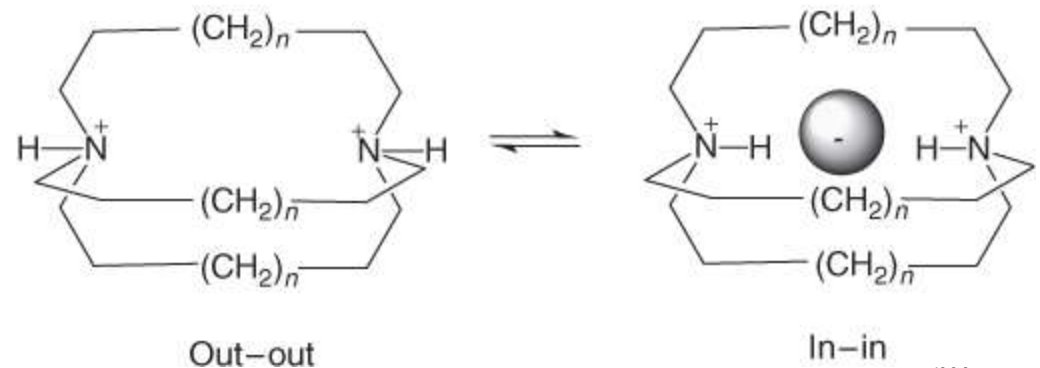
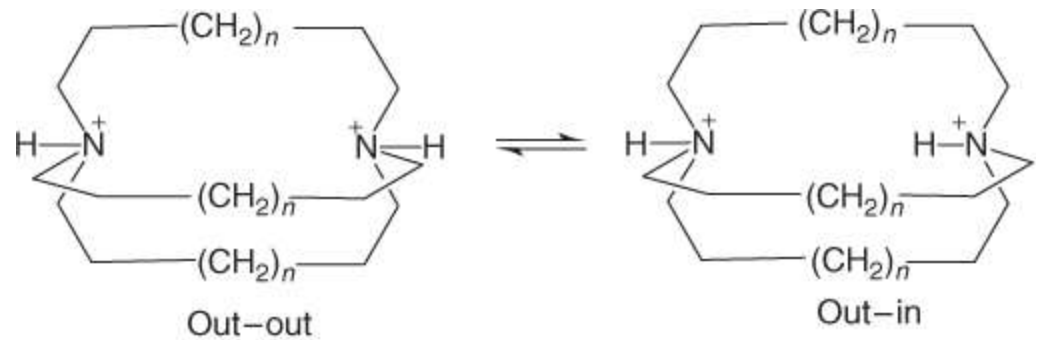
- Najjednostavnije: pozitivno naelektrisan molekul domačin
- Kombinovanjem različitih intermolekulskih interakcija dobijaju se domaćini za jače i selektivnije vezivanje anjona.
- Veoma često se koristi kombinacija elektrostatičkih interakcija i vodoničnih veza.

- Prvi domaćini za anjone katapinandi
- Ovaj domačin nije prethodno uređen za vezivanje.
- Selektivnost zavisi od veličine šupljine:

[8.8.8] ne veže anjone

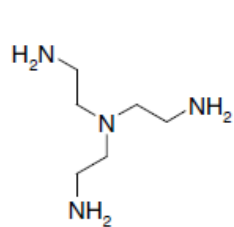
[9.9.9] $K_{Cl}/K_{Br}=8$

[10.10.10] neselektivno veže X^-

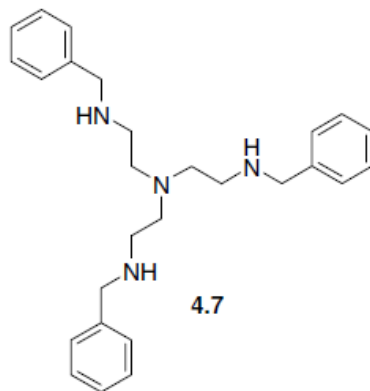


Vezivanje anjona sa podandima

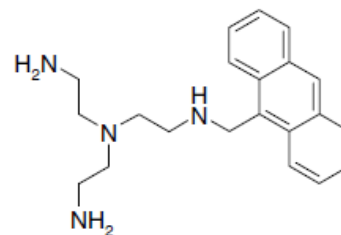
- Tripodni amini: 2,2',2''-tris(aminoetil)amin i derivati



tren
4.6



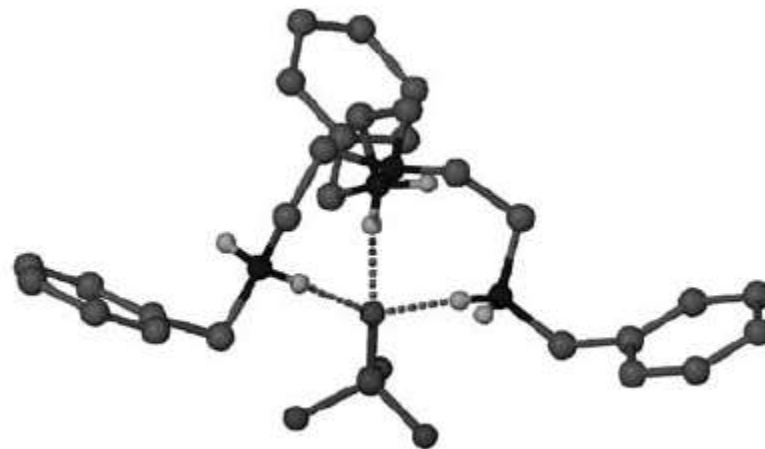
4.7



4.8



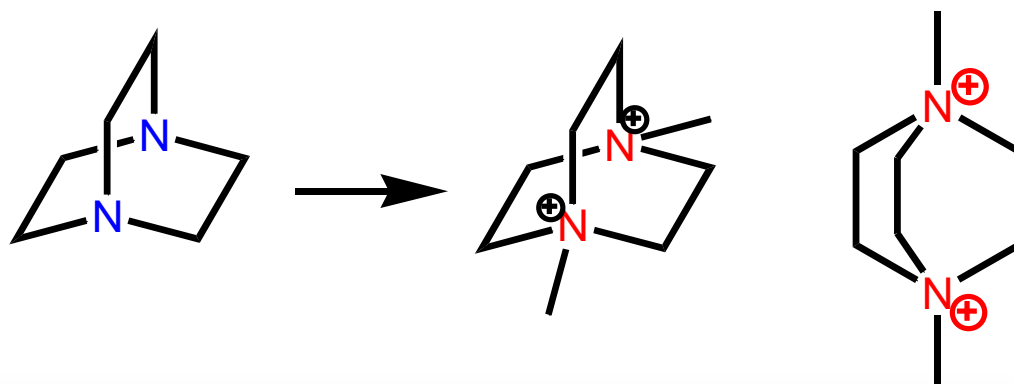
tren x HBr



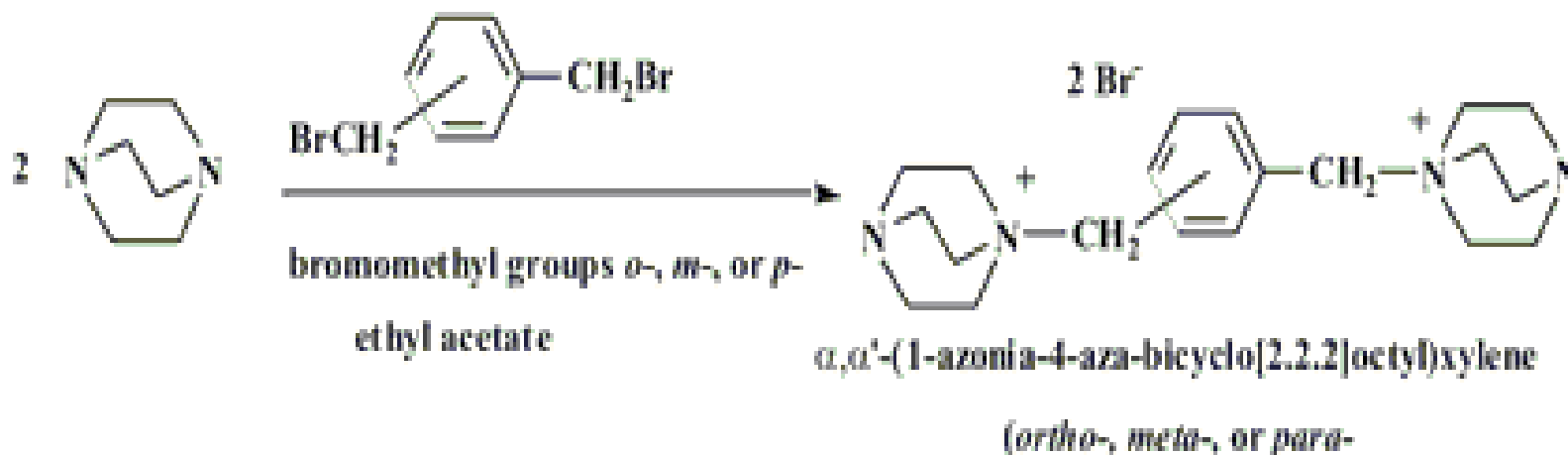
4.7-4H⁺ x 4H₂PO₄⁻

1,4-diazabicyclo[2.2.2]oktan - DABCO

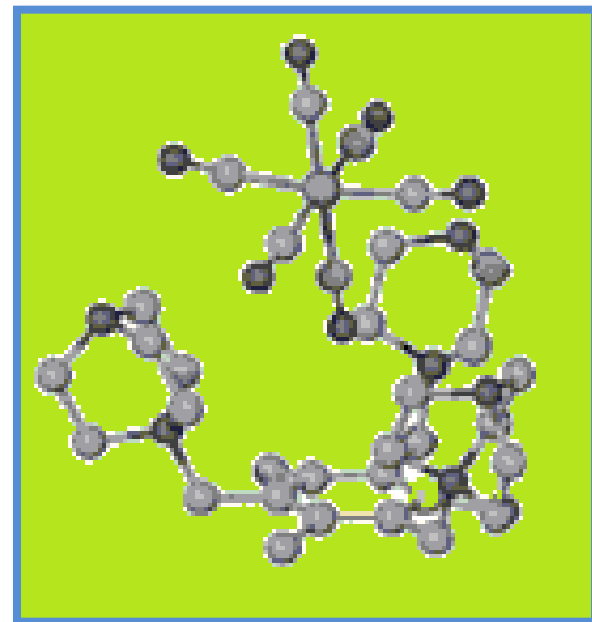
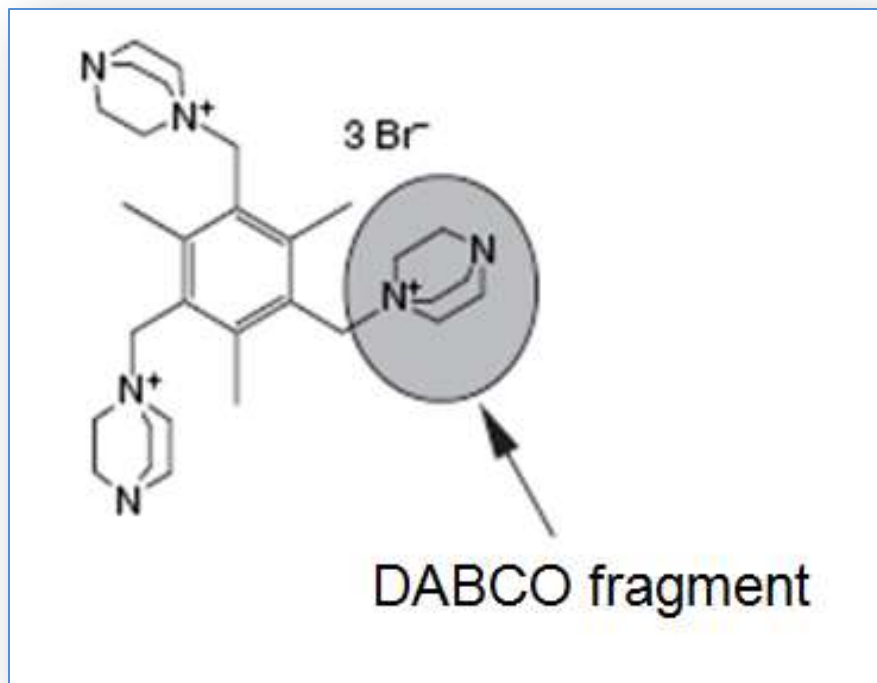
Kvaternizovani DABCO predstavlja strukturni motiv čijim uvođenjem se ugrađuje pozitivno naelektrisanje u receptore



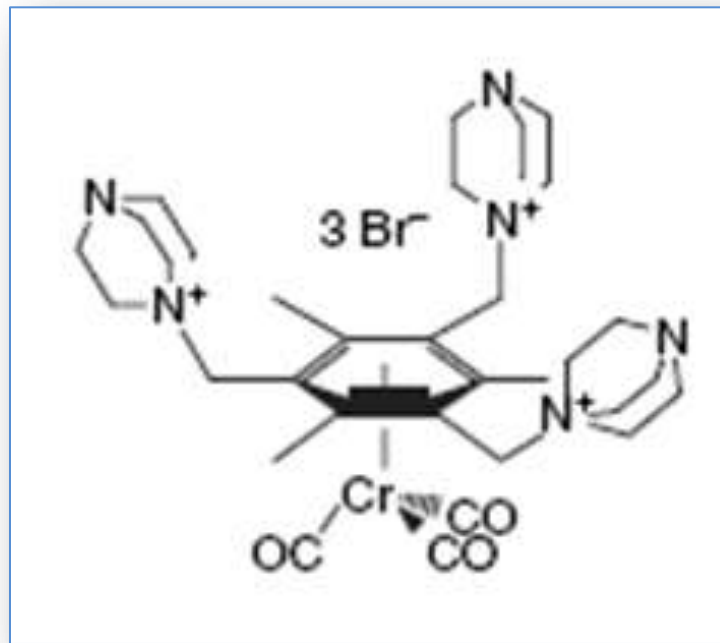
Sinteza:



Vezivanjem tri DABCO fragmenta za planarni benzen dobija se fleksibilan i neselektivan domaćin, koji gradi komplekse sa višestruko naelektrisanim anjonima



kompleks sa $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$

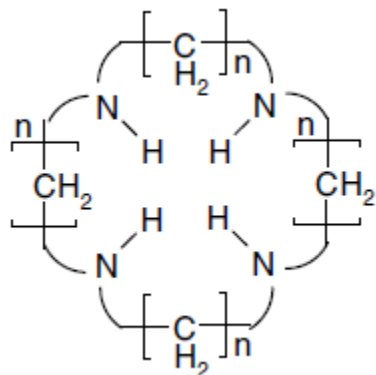
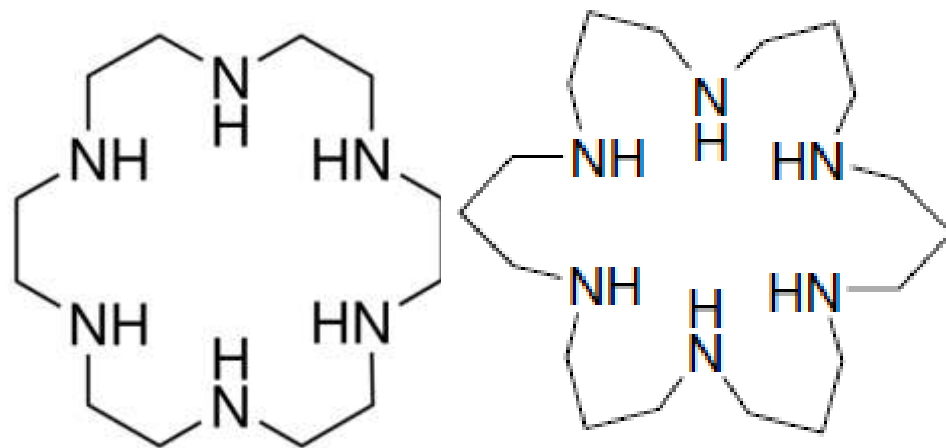


- ❖ Stepen fleksibilnosti se može smanjiti umetanjem $\text{Cr}(\text{CO})_3$. Uspostavljaju se katjon- π interakcije hroma sa aromatičnim jezgrom i na taj način se blokira jedna strana aromatičnog prstena (usmerenost vezivanja gosta).
- ❖ Postiže se prethodno uređivanje domaćina sa DABCO fragmentima- formira se molekulska šupljina.

Azamakrociklični domaćini za anjone

- promenom pH od domaćina za anjone do domaćina za katjone
- protonovanjem baznog azota molekuli slični katapinandima

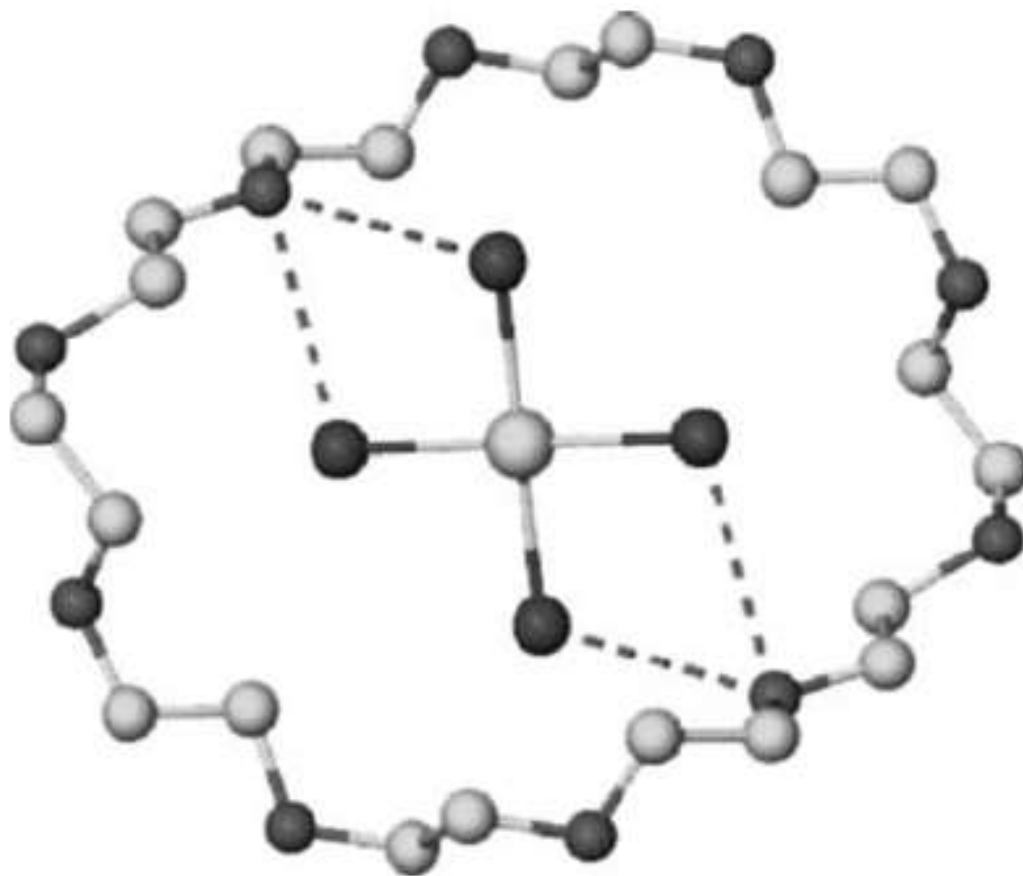
- Heksaciklen: vezivanje anjona, ali ne u molekularnoj šupljini
- Heksaprotonovani molekul ima mnogo manju konstantu vezivanja od tetraprotonovanog molekula
- Produžavanjem mosta koji povezuje dva N-atoma:



n	pK_{a3}	pK_{a4}
2	1.7	<1
3	6.9	5.4
4	10.6	8.9

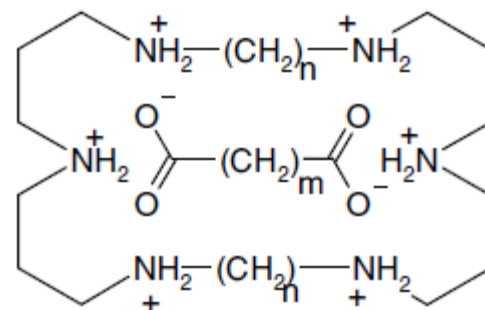
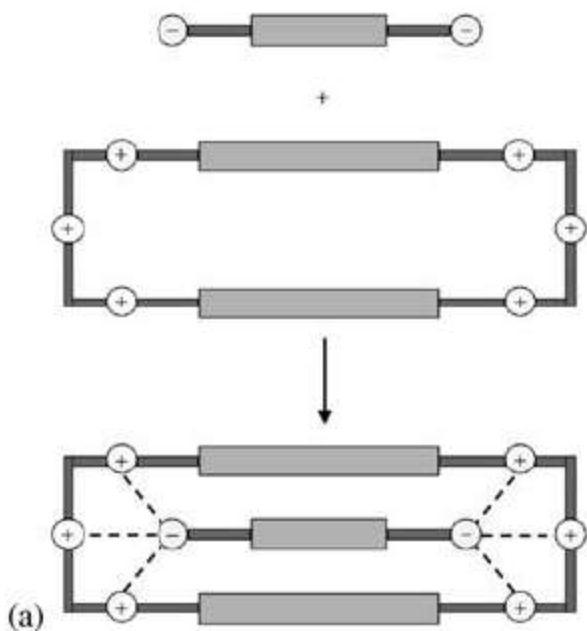
Kompleks metalnog kompleksa = **SUPERKOMPLEKS**

Makrocikl $H_{10}[30]anN_{10}^{10+}$
domaćini za $[Fe(CN)_6]^{4-}$ i $[PdCl_4]^{2-}$



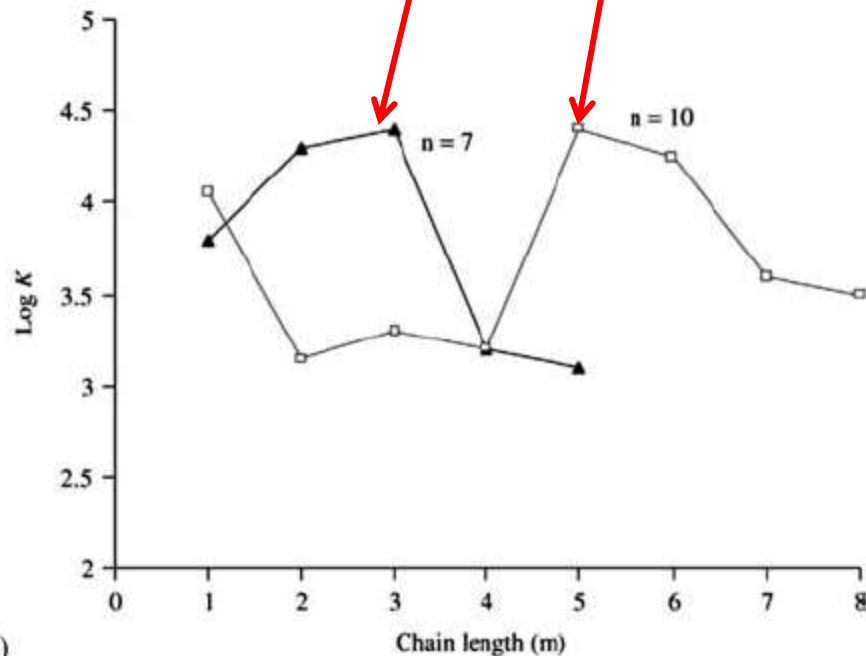
ditopni receptori

- Molekuli sa dva regiona za vezivanje
- Azakrunski makrocikli
- Prepoznavanje anjona prema obliku i veličini



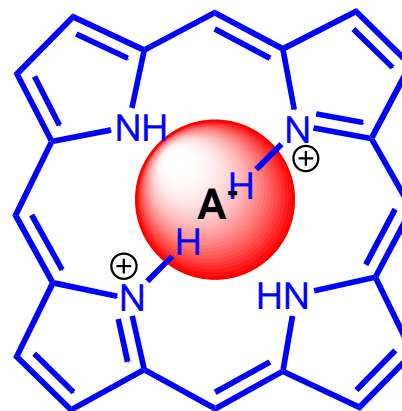
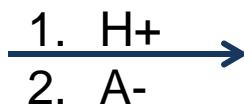
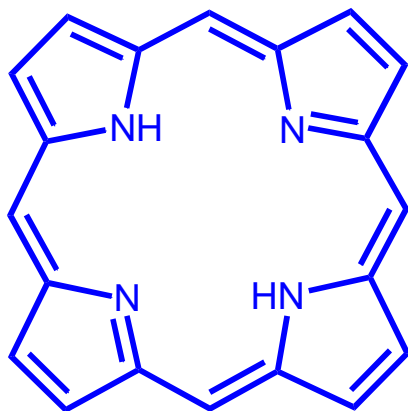
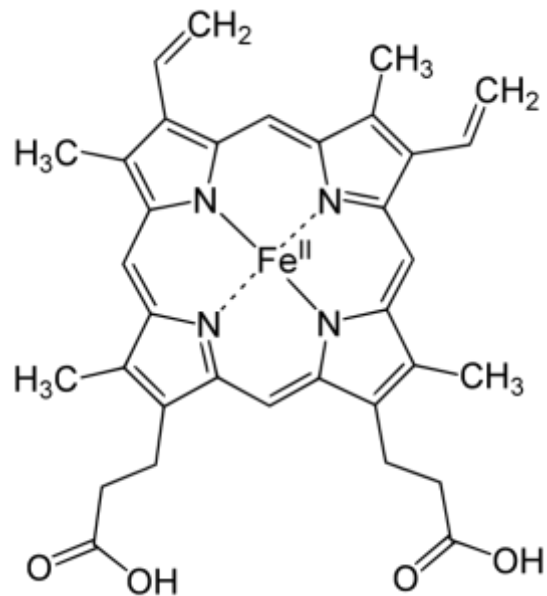
n=7, m=3

n=10, m=5



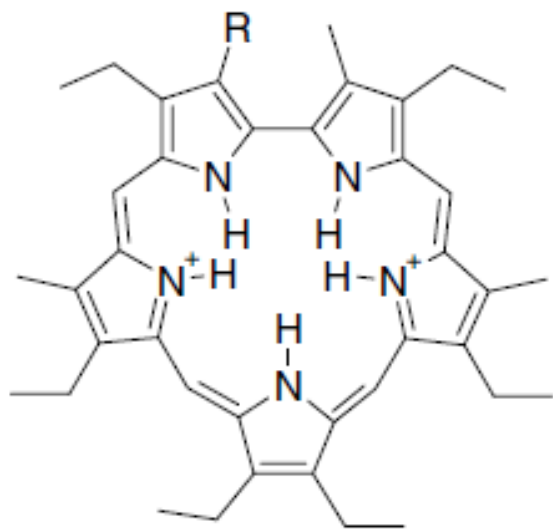
Porfirinski makrociklični molekuli:

Molekulska šupljina tetraprotonovanog pirola je mala za vezivanje anjona



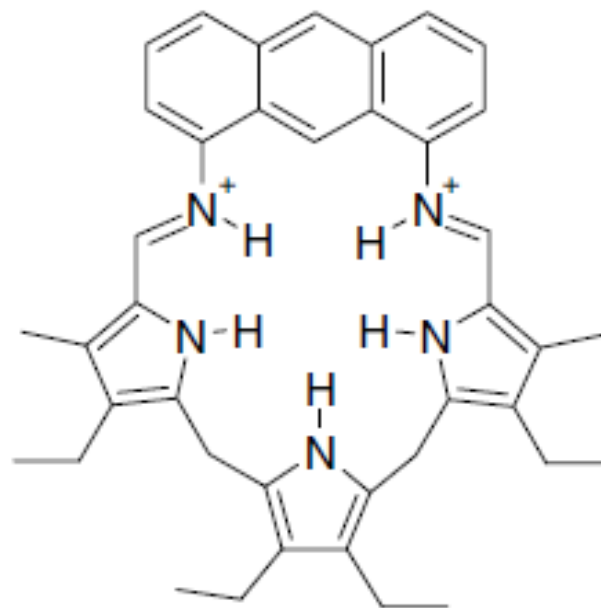
Prošireni porfirini i hibridni receptori

safirin



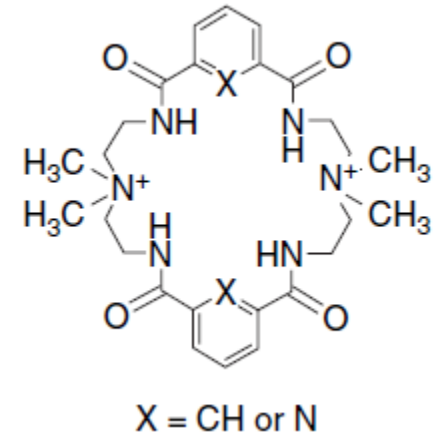
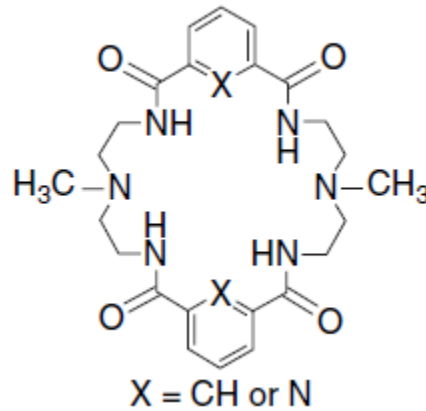
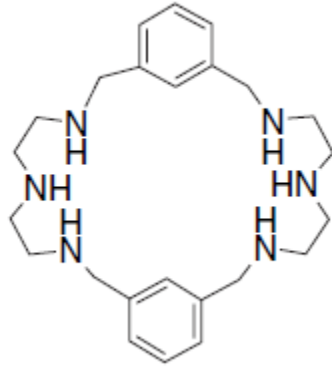
Šupljina 5.5 Å
 $K_{F^-} = 10^5$ u metanolu

selektivno vezivanje hlorida:

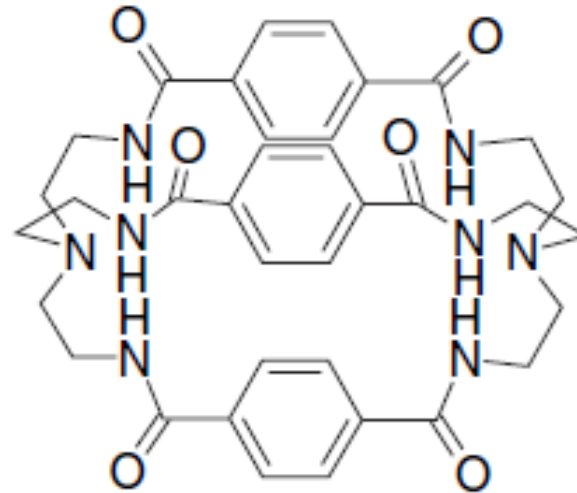
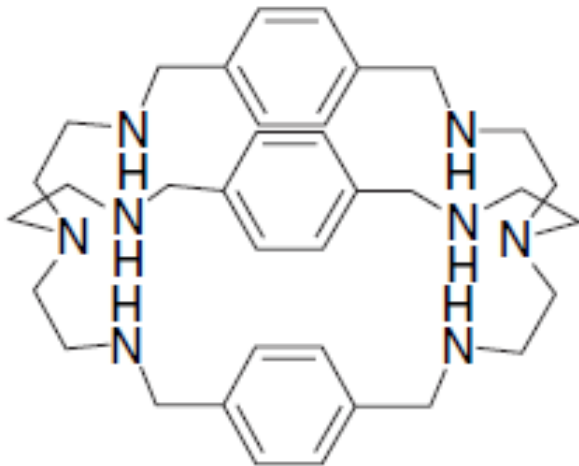


$K_{Cl^-} = 2 \times 10^5$
 $K_{F^-} = 1,4 \times 10^4$

Makrociklični azakorandi

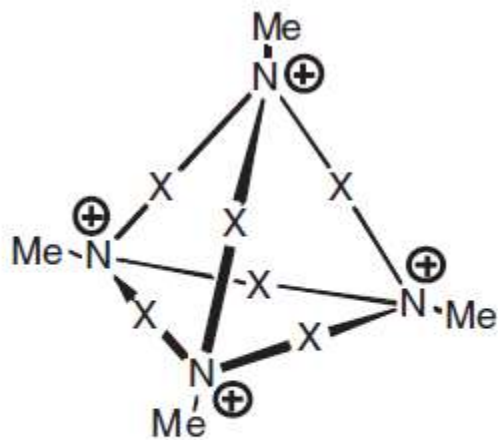
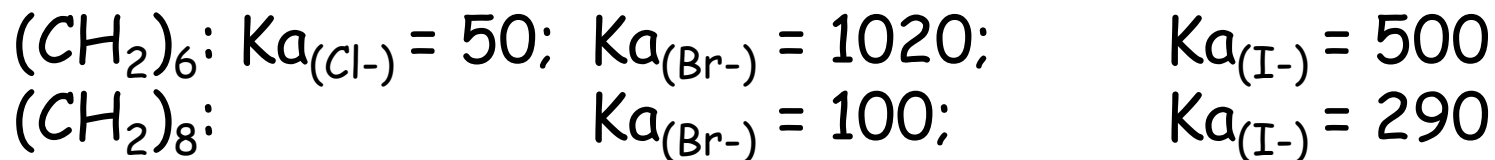


Makrobiciklični receptori



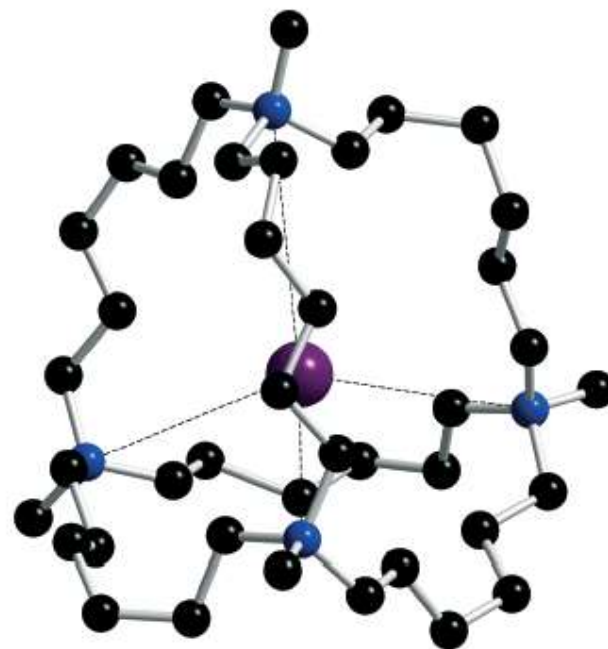
Biciklični i triciklični receptori za anjone

- Najjednostavnije je dizajnirati molekul domaćin sa pozitivnim naelektrisanjem!!??
- Tetraedarski amonijum kriptandi 1.8 i 1.9 efikasno vezuju bromide i jodide (vodena sredina).
- Konstanta vezivanja zavisi od odnosa dimenzija gost/ šupljina



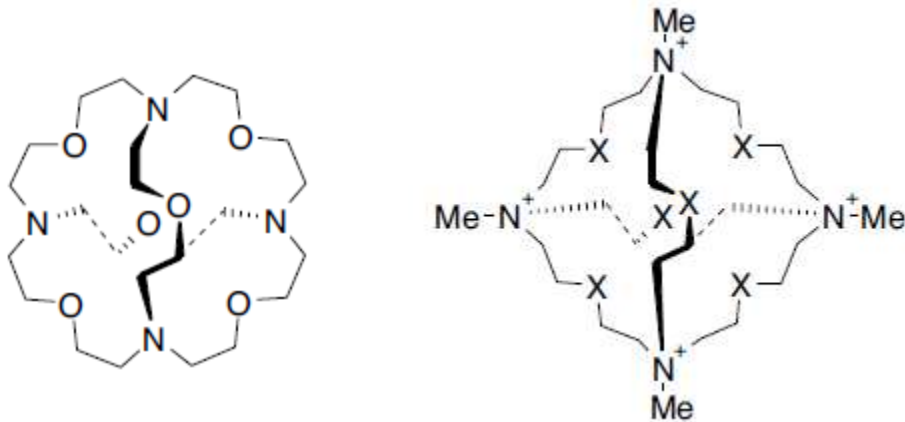
1.8 X = $-(\text{CH}_2)_6-$

1.9 X = $-(\text{CH}_2)_8-$



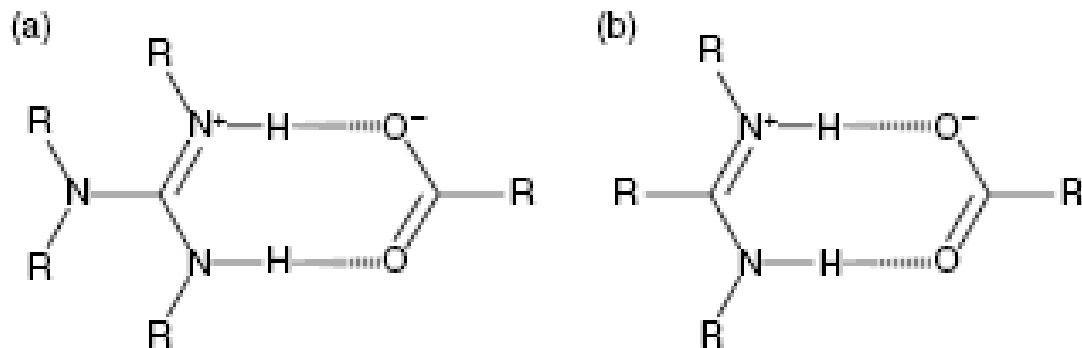
Protonovani kriptandi-oblik lopte

- značaj vodoničnih veza:

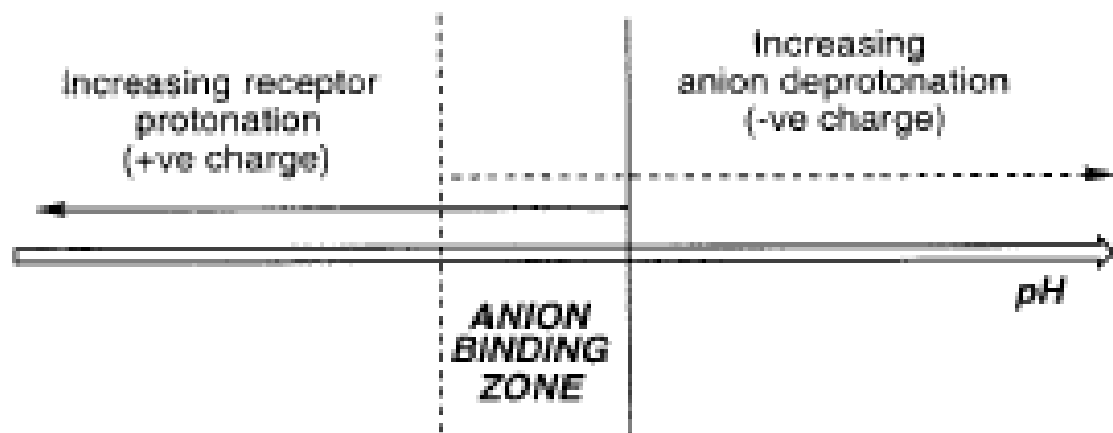
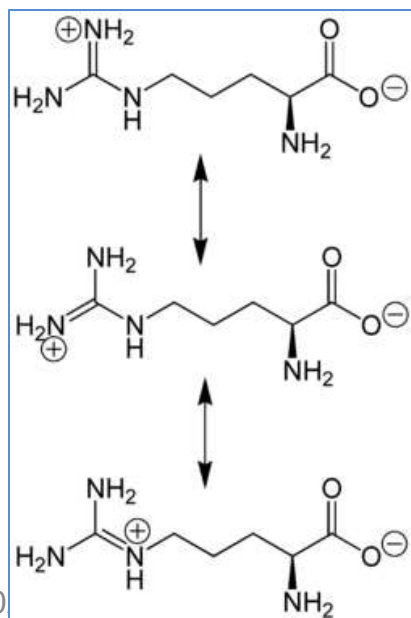


- metil-grupe orjentisane izvan šupljine koja je veća u odnosu na tetraprotonovani molekul

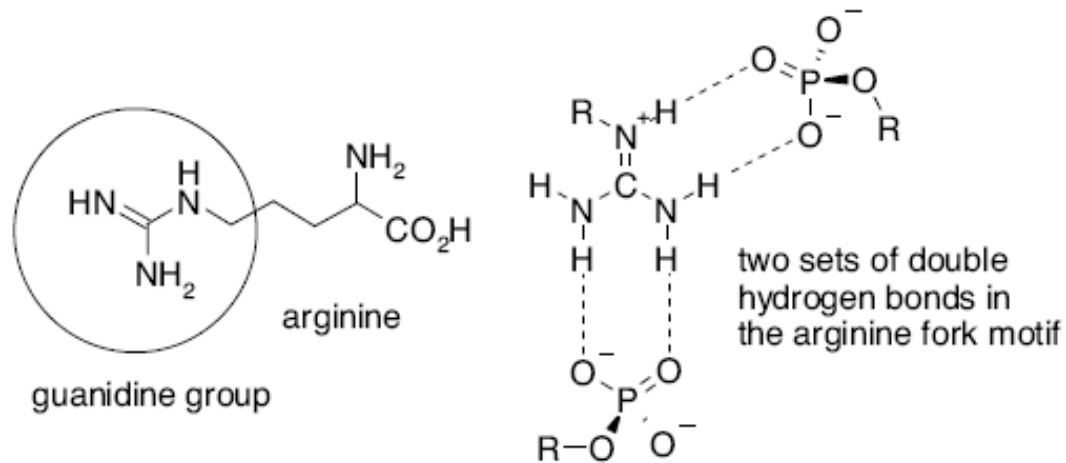
Guanidinijum i amidinijum grupe u receptorima rupe za vezivanje anjona



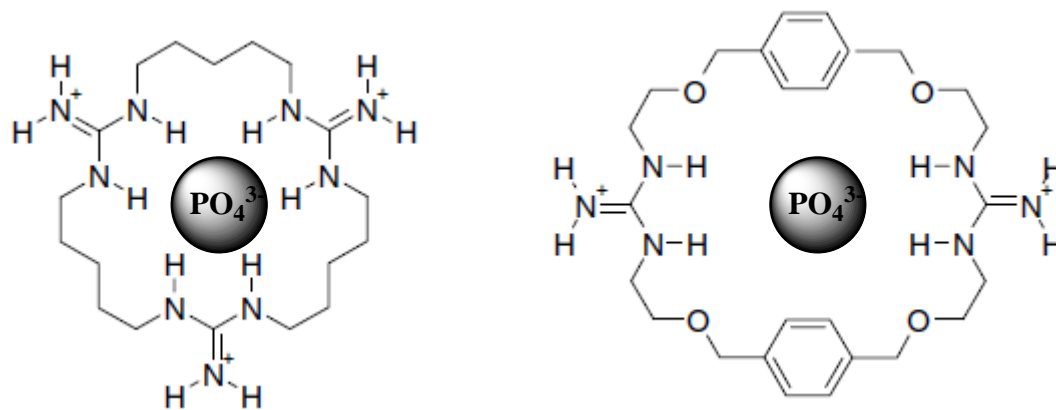
guanidinijum grupa veoma rasprostranjena-argininski ostatak protonovana u širokoj pH oblasti (pK_a=13.5)



Argininska viljuška značajna za efikasno kompleksiranje anjona čak i u kompetitivnim rastvaračima

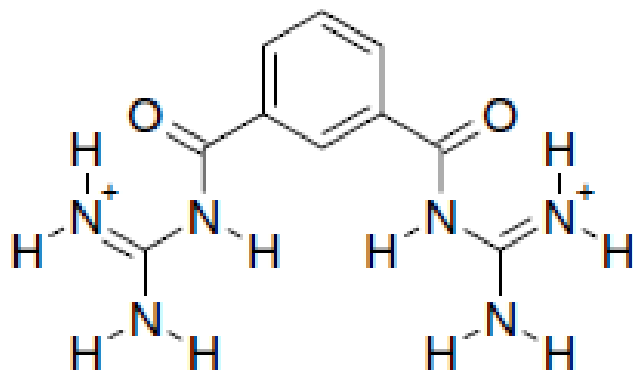


Lehn: sinteza makrocikličnih receptora za fosfate



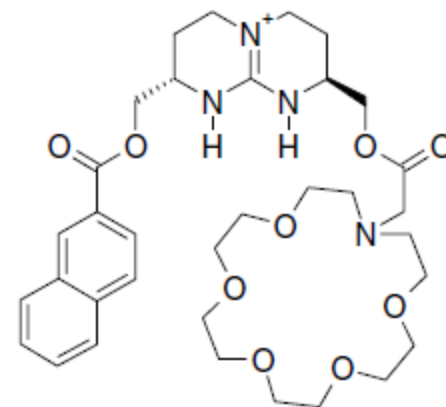
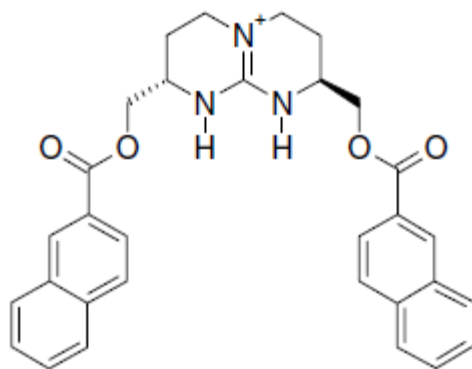
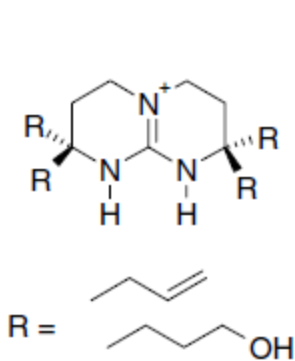
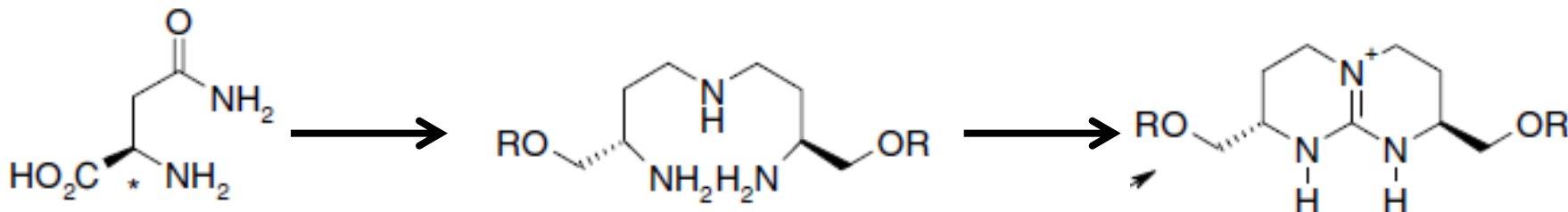
Podani sa guanidinijumskim grupama za vezivanje anjona

- lako se dobijaju (nije potrebno veliko razblaženje)
- brzo kompleksiranje i dekompleksiranje
- domaćin za fosfodiestre ($K = 5 \times 10^4$ u acetonitrilu)
- ovaj molekul katalizator za reakciju transesterifikacije



Biciklični derivati sa inkorporiranom guanidinijskom strukturom

sinteza



Schmidtchen 1980 ekstrakcija N-acetiltriptofana

- elektrostatičke int.
- vodonične veze
- π - π ineterakcije

ditopni molekul za prepoznavanje triptofana i fenil-alanina

- elektrostatičke int.
- vodonične veze
- π - π ineterakcije
- jon-dipol

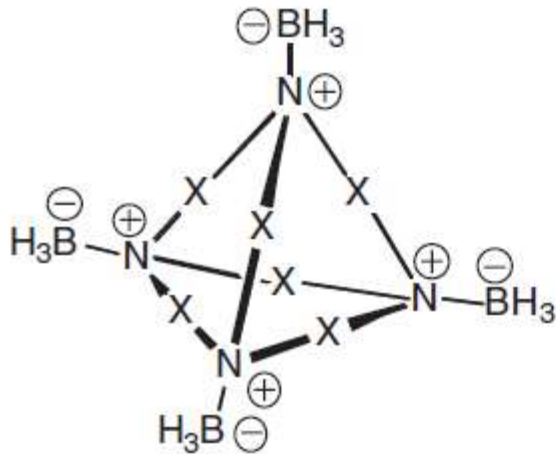
Neutralni receptori za anjone

- Neutralni receptori su potencijalno selektivniji od naelektrisanih receptora jer nema kompeticije za vezivanje kontra-jona koji potoče od receptora i gosta;
- *treba voditi računa da neutralni molekuli mogu vezati i katjone i anjone*
- *Amidi; derivati uree i tiouree; Lewis-ove kiseline*

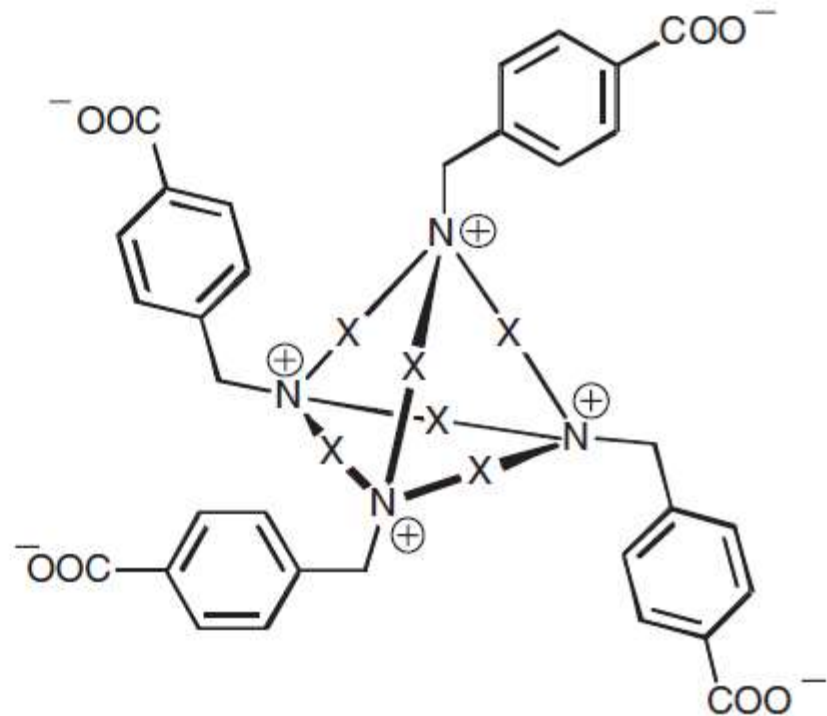
- Cviter-jonski receptor

- Kompeticija kontra-jona i gost-anjona za ista vezivna mesta

- Prevazilaženje problema sa cviterjonskim receptorima



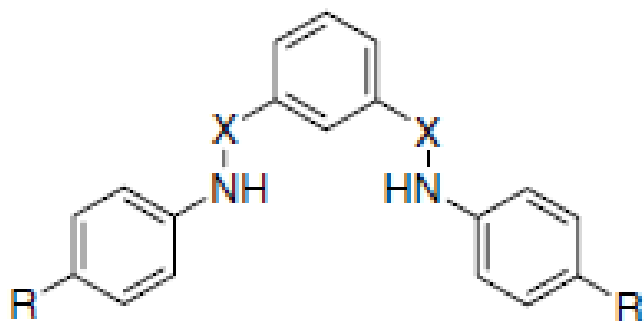
1.10 X = -(CH₂)₆-



1.11 X = -(CH₂)₆-

Amidni receptori za anjone:

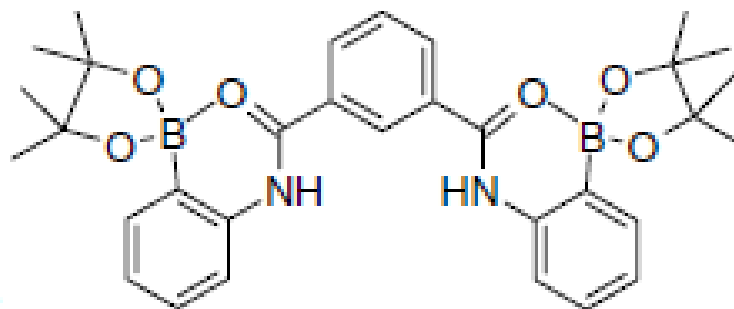
Neutralni receptori sadrže $-CO-NH-$ grupe, koje mogu graditi jake vodonične veze.



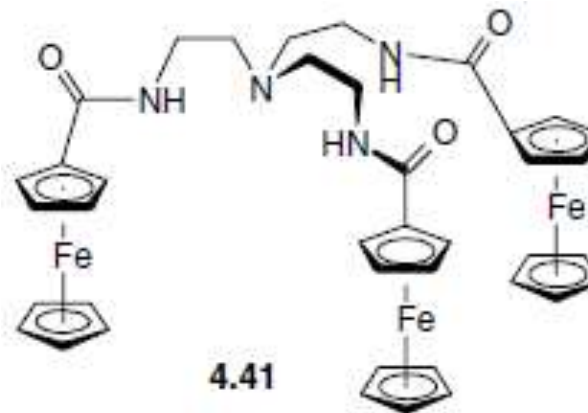
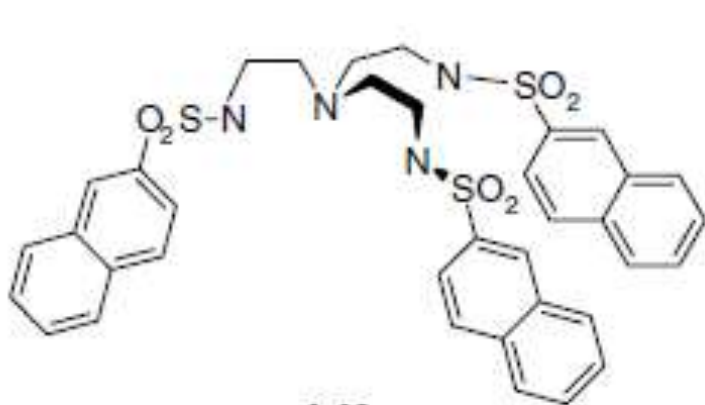
4.37a R = H, X = CO

4.37b R = n-Bu, X = CO

4.37c R = H, X = SO₂

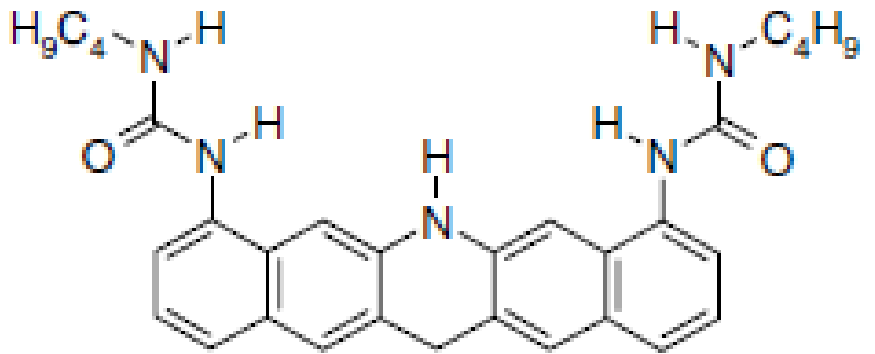
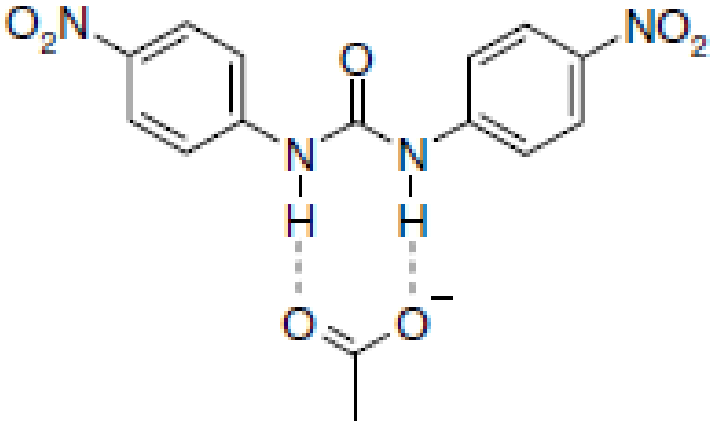
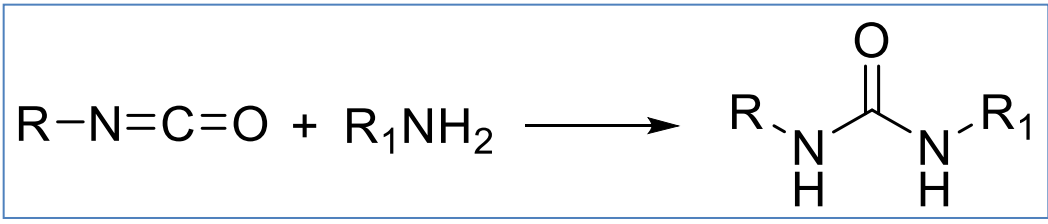


Vodonične veze + Lewisove kiseline



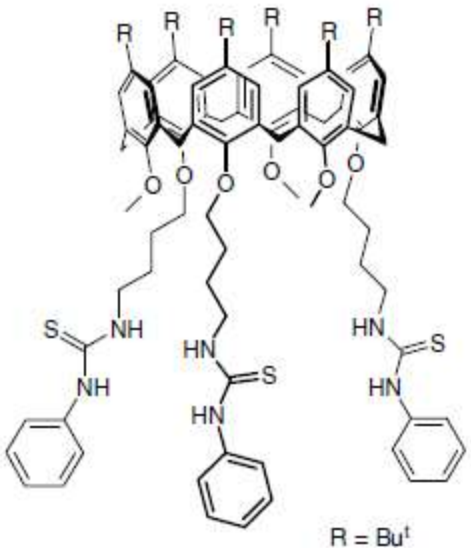
4.41

Derivati uree i tiouree



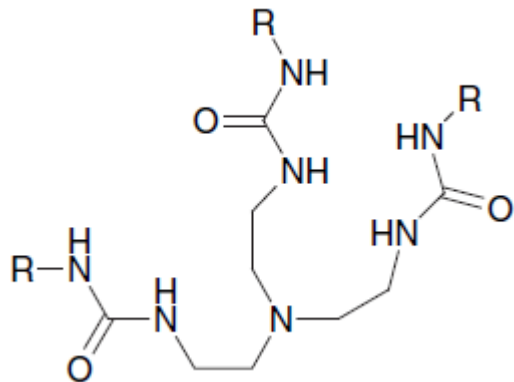
F^- , AcO^- , $PhCO_2^-$

Molekulska klešta za karboksilate, fosfate, sulfate....

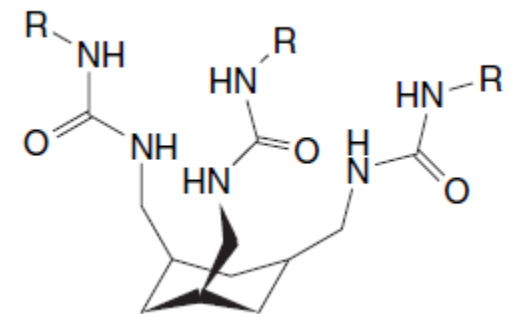
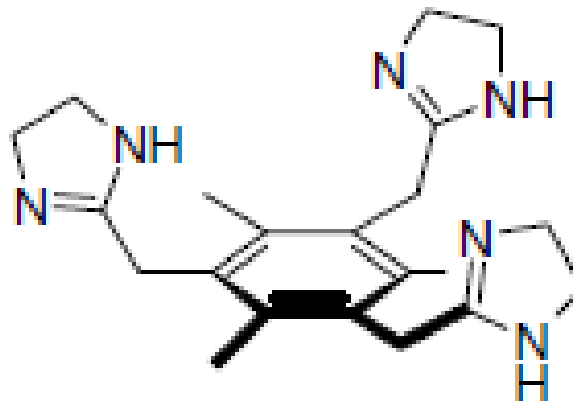


Prethodna uređenost neutralnih receptora za vezivanje anjona

korišćenje različitih platformi



tris(2-aminoetil)amin

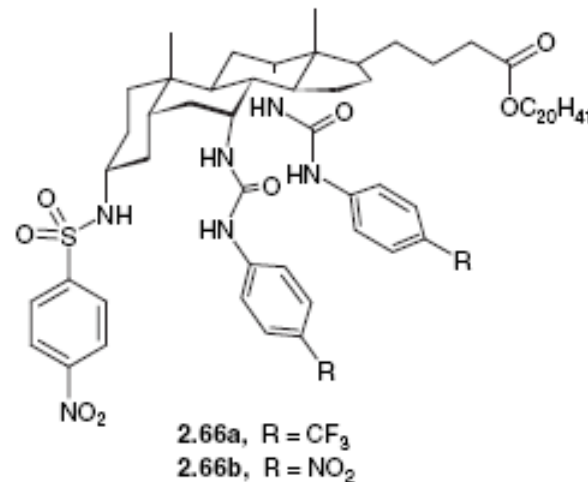


Uticaj prethodne uređenosti na vezivanje anjona

Holapodi: *helatni agensi za anjone*

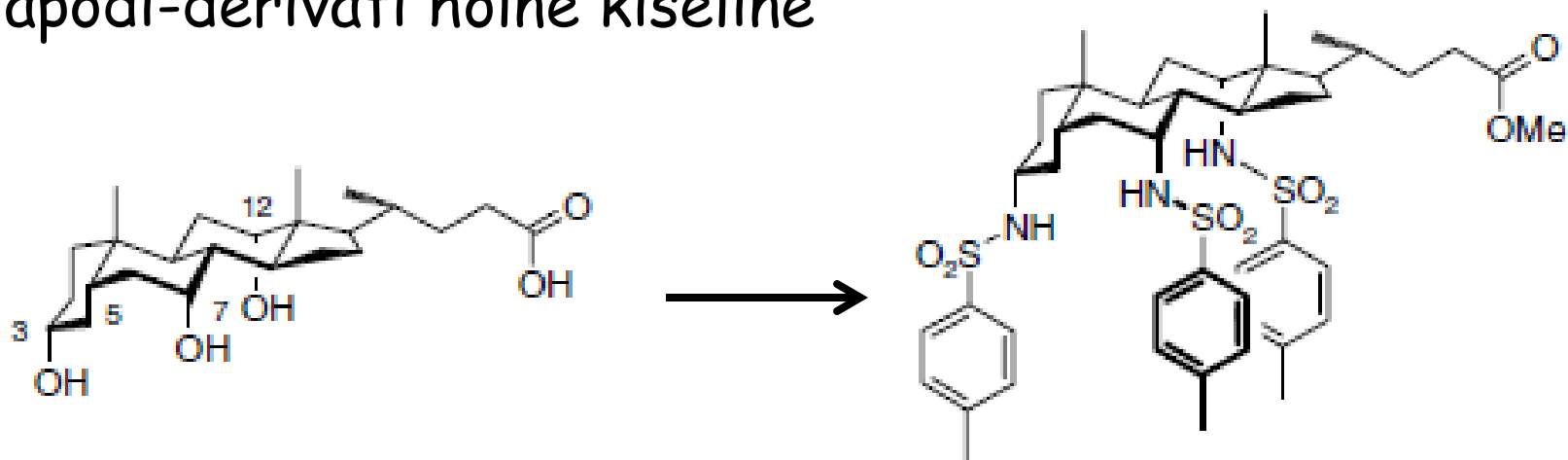
Sličnost sa tris(2-aminoetil)aminom, ali je kruta struktura
Elektron privlačne grupe pojačavaju vodonične veze između
uree i sulfonamida

Konstanta vezivanja hlorida 6.6×10^{10} i $1.03 \times 10^{11} \text{ M}^{-1}$

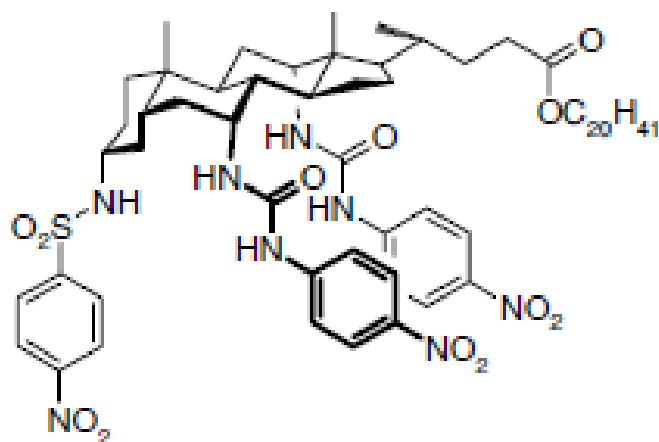


Određivanje velike konstante merenjem koeficijenta ekstrakcije

Holapodi-derivati holne kiseline



Holapodi druge generacije- sadrže ureu:

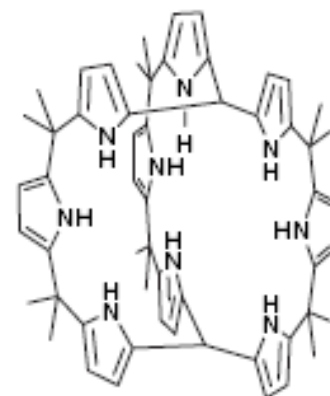
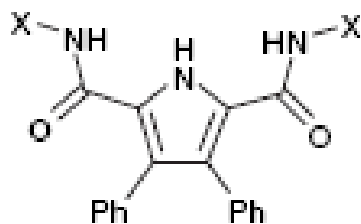
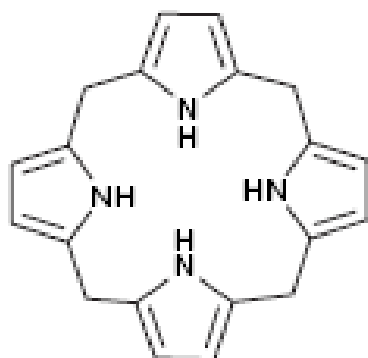
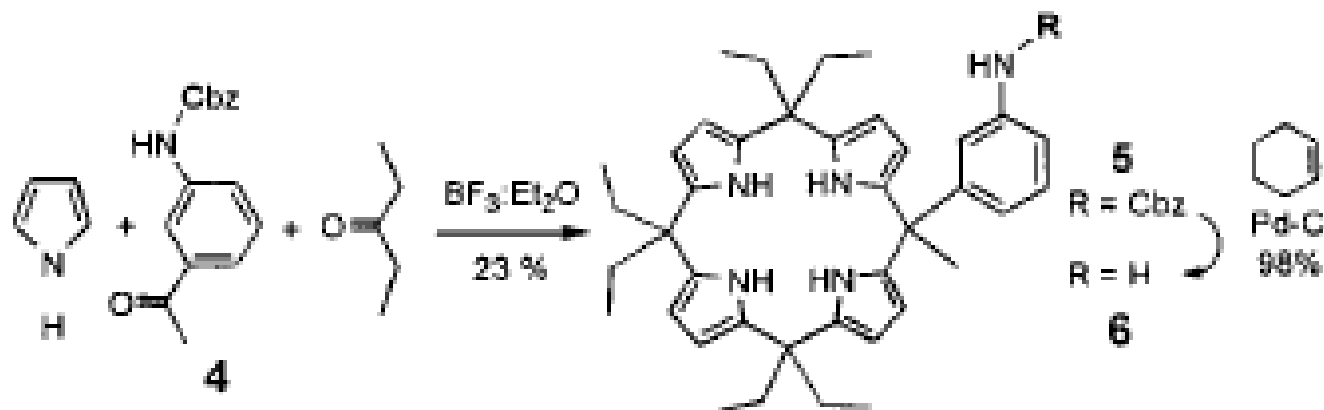


Kalikspiroli:

receptori za anjone slični kaliksarenima

Bayer-ova sinteza u 19. veku:

kondenzacija pirola i acetona u kiseloj sredini



Razdvajanje na koloni oligodeoksitimidilata koji sadrže 12-18 nukleotida

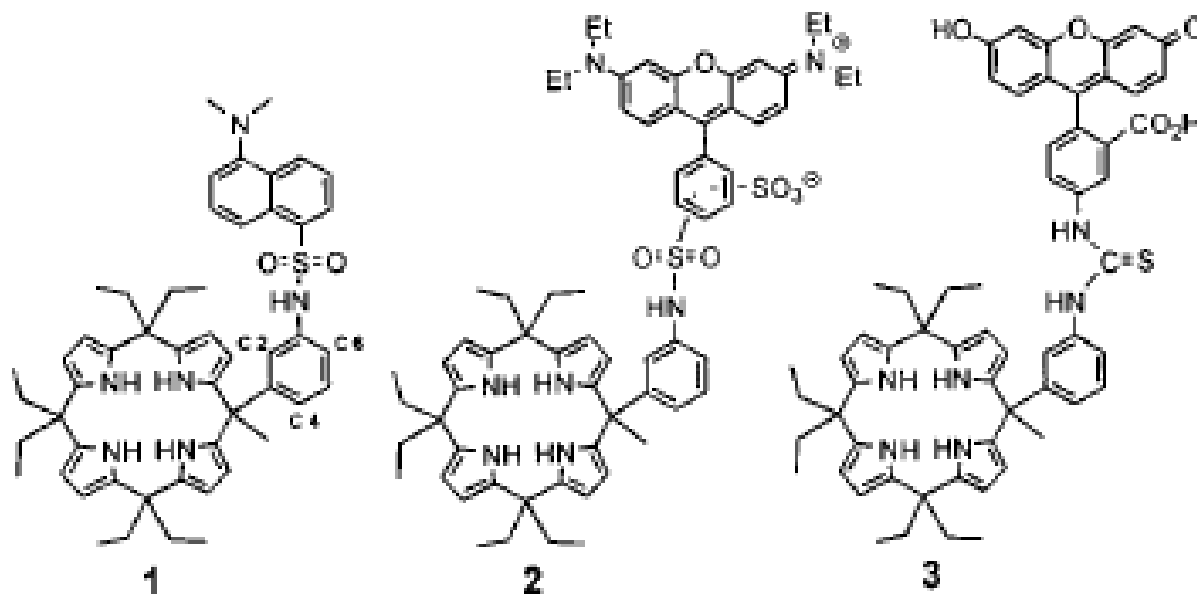
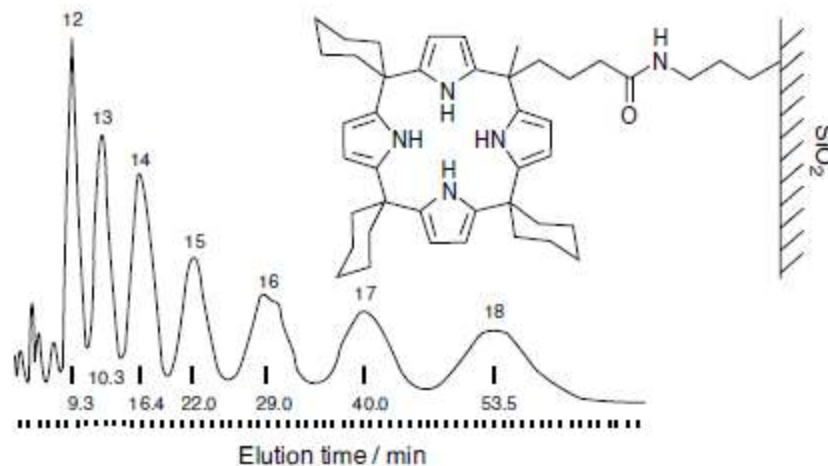
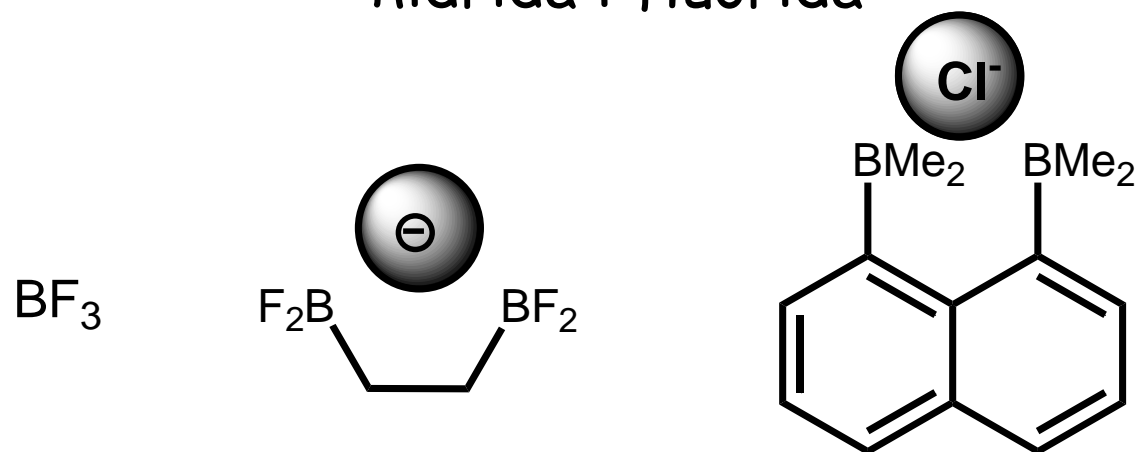


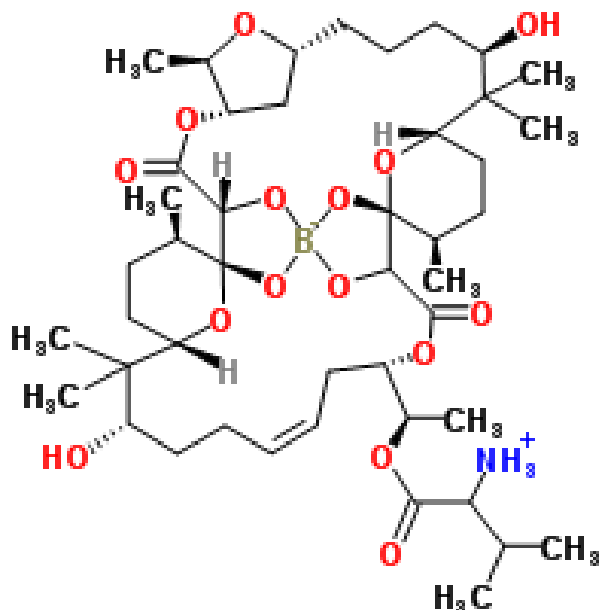
Figure 1. Structures of second generation sensors 1–3. These systems contain a rigid spacer and rely on the use of dansyl (1), Lissamine-rhodamine B (2), and fluorescein (3) moieties as the fluorescent elements, respectively.

Lewis-ove kiseline u receptorima za anjone

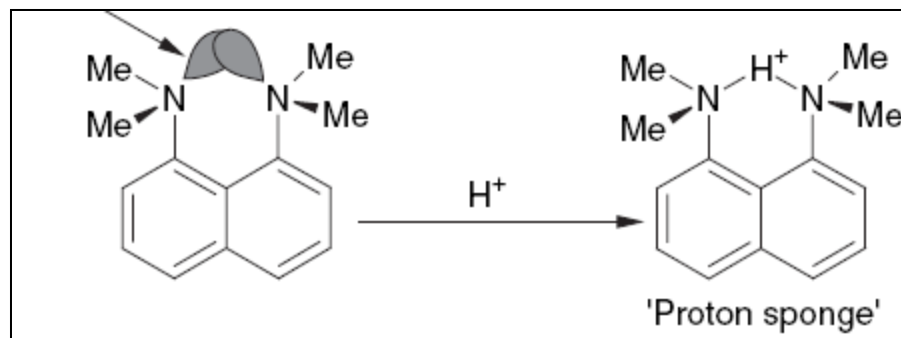
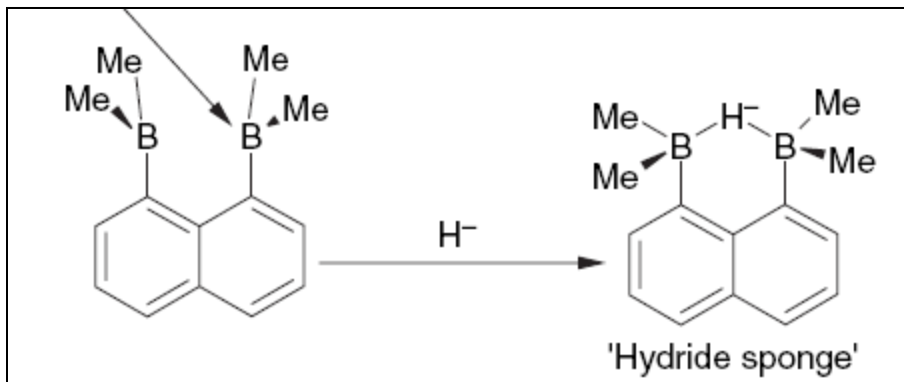
Primena principa prethodne uređenosti; Vezivanje metoksida, hidrida i fluorida



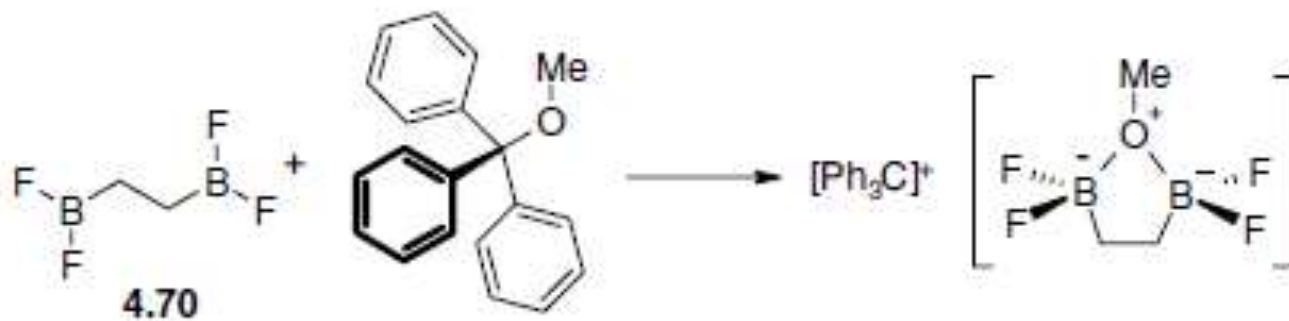
Boromicin:
prirodni antibiotik



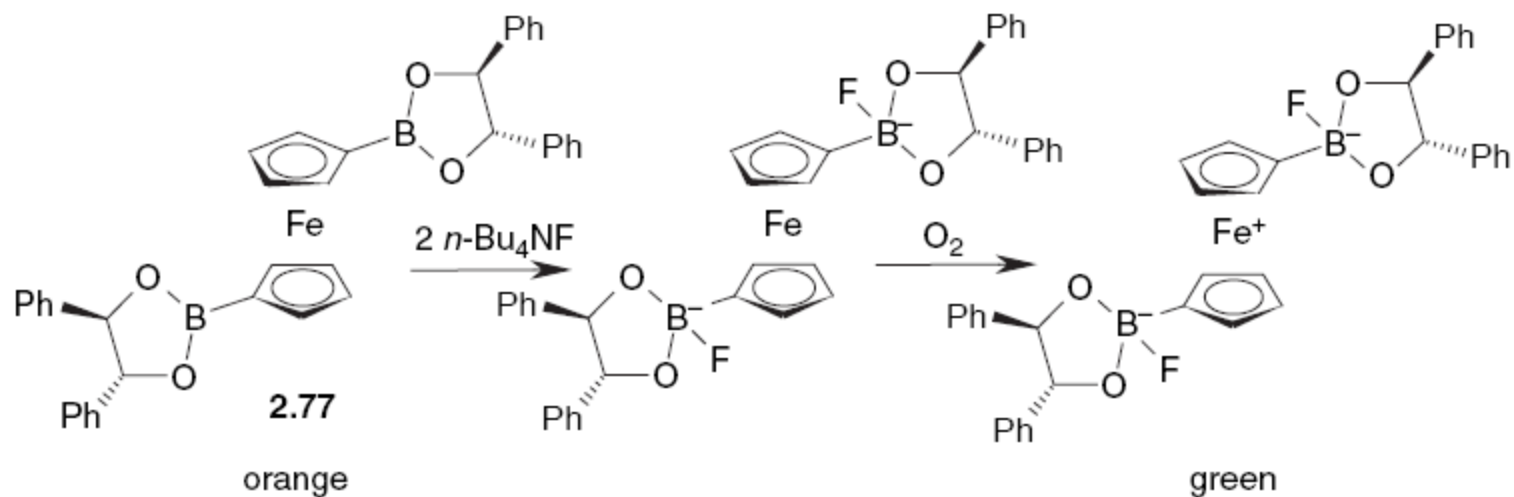
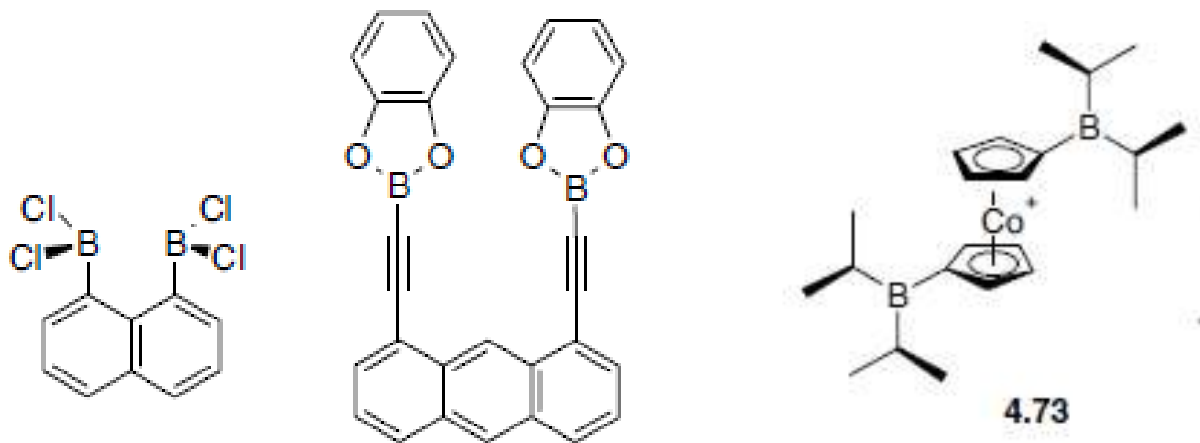
Lewisove kiseline u receptorima za anjone



Bidentatni ligand za anjone:



Različiti helatni ligandi sa Lewis-ovim kiselinama



Antikrunski molekuli

