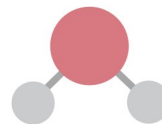




HIDROFOBNI EFEKT U SUPRAMOLEKULSKOJ KEMIJI: TERMODINAMIKA KOMPLEKSIRANJA LIPOFILNIH KEMIJSKIH VRSTA S MAKROCIKLIČKIM RECEPTORIMA



KEMIJSKI SEMINAR I

Poslijediplomski sveučilišni studij Fizikalna kemija

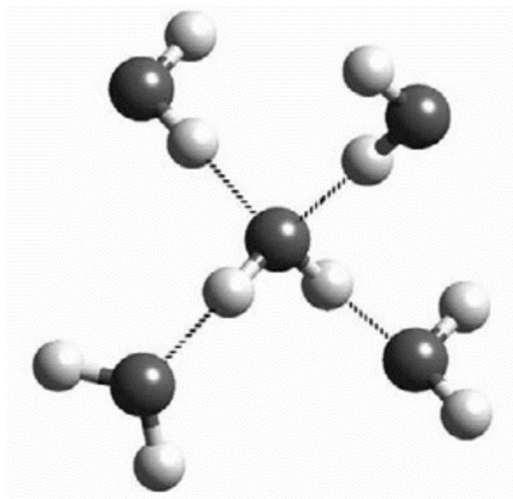
ANDREA USENIK

Izrađen prema:

F. Biedermann, W. M. Nau i H.-J. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **53** (2014) 2–16.

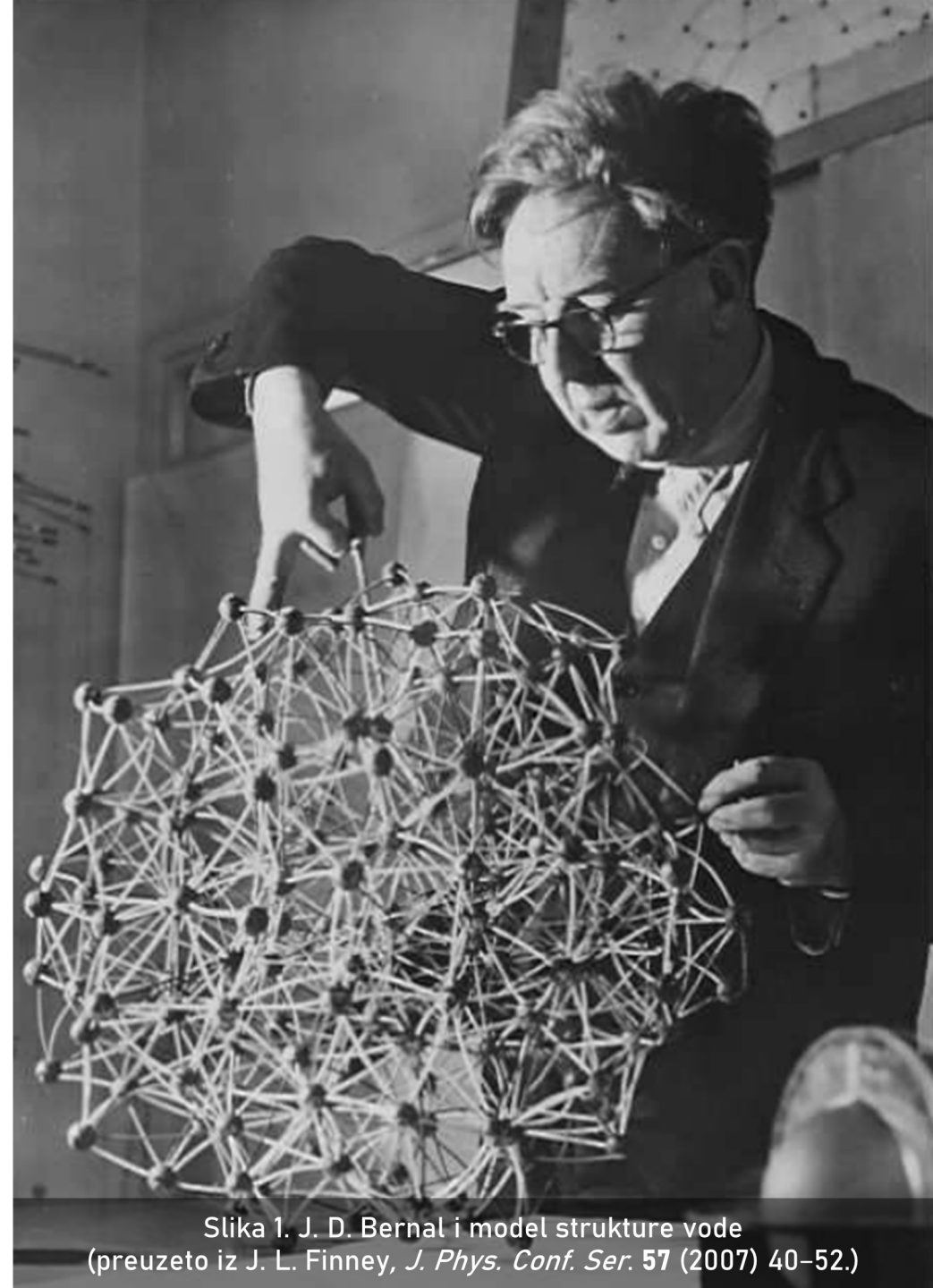
Struktura vode

BERNALOV MODEL VODE



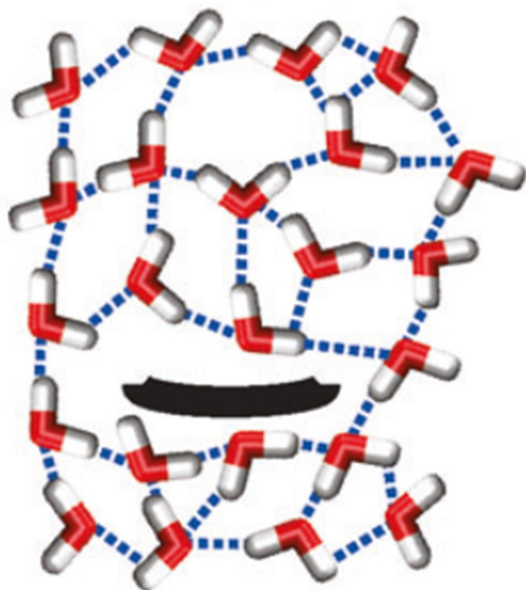
TETRAEDARSKO OKRUŽENJE
2 DONORSKE + 2 AKCEPTORSKE VODIKOVE VEZE

RAČUNALNA ISTRAŽIVANJA:
PROSJEČNO **3,62 VODIKOVE VEZE** PO MOLEKULI VODE
PRI SOBNOJ TEMPERATURI



Slika 1. J. D. Bernal i model strukture vode
(preuzeto iz J. L. Finney, *J. Phys. Conf. Ser.* **57** (2007) 40–52.)

STRUKTURIRANJE VODE OKO NEPOLARNIH VRSTA



Slika 2. Strukturiranje vode oko nepolarne vrste
(prilagođeno prema F. Biedermann et. al.,
Angew. Chem. Int. Ed. **53** (2014) 2–16.)

NARUŠENA TETRAEDARSKA STRUKTURA
GUŠĆE I UREĐENIJE PAKIRANJE
MANJI BROJ VODIKOVIH VEZA PO MOLEKULI VODE

PORAST STRUKTURIRANOSTI
SOLVATACIJSKIH SFERA

STRUKTURA VODE NALIK NA LED
(engl. *Iceberg model*)

ENTROPIJSKI
POVOLJNA DESOLVATACIJA

KLASIČNI
HIDROFOBNI EFEKT
FRANK-EVANSOV MODEL

ENERGIJSKA DESTABILIZACIJA MOLEKULA VODE
U SOLVATACIJSKIM SFERAMA

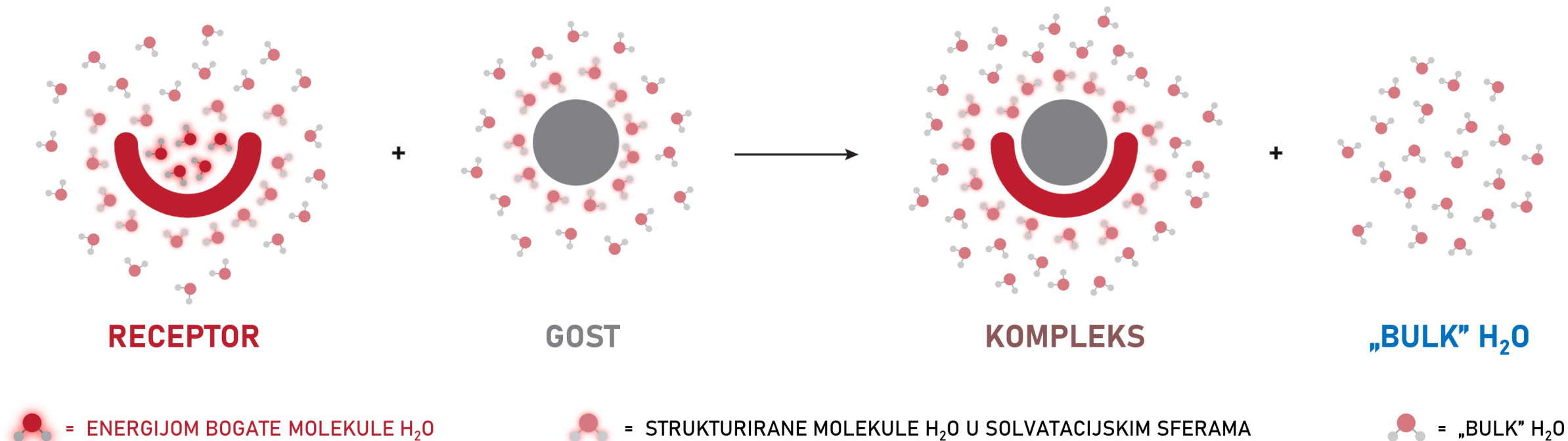
ENERGIJOM BOGATE MOLEKULE VODE
(engl. *high-energy water*)

ENTALPIJSKI
POVOLJNA DESOLVATACIJA

NEKLASIČNI
HIDROFOBNI EFEKT

INKLUZIJSKE REAKCIJE:

Kako hidrofolbni efekt utječe na termodinamičke parametre kompleksiranja lipofilnih vrsta makrocikličkim receptorima?



Slika 3. Shematski prikaz utjecaja hidratacije na proces kompleksiranja molekule gosta (G) s receptorom (H)

(BAREM DJELOMIČNA) **DEHIDRATACIJA GOSTA I RECEPTORA** PRETHODI KOMPLEKSIRANJU

$$-RT \ln K^{\circ} = \Delta_r G^{\circ} = \Delta_r H^{\circ} - T \Delta_r S^{\circ}$$

REAKCIJE UGLAVNOM ENTALPIJSKI KONTROLIRANE – DOMINANTAN NEKLASIČAN OPIS HIDROFOBNOG EFEKTA

INKLUZIJSKE REAKCIJE:

Kako oblik, veličina i funkcionalizacija gosta i receptora utječu na doprinos hidrofobnog efekta?

DEHIDRATACIJA GOSTA: uglavnom klasičan hidrofobni efekt (entropijski povoljno)

DEHIDRATACIJA RECEPTORA: složeniji odnos entalpijskog i entropijskog doprinosa $\Delta_r G$

OBLIK RECEPTORA

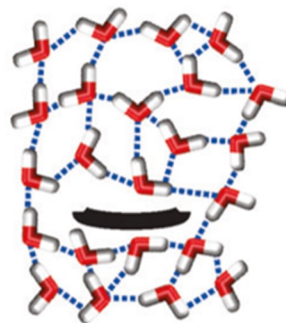
Planarni receptori

- H₂O u solvacijskim sferama uređenija nego u „bulk” H₂O

Specifična situacija u šuplinama promjera ≤ 1 nm

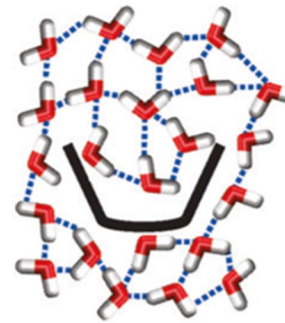
- Ograničena mogućnost povoljne orijentacije molekula H₂O
- Manji broj vodikovih veza nego u „bulk” H₂O

KLASIČAN HIDROFOBNI EFEKT

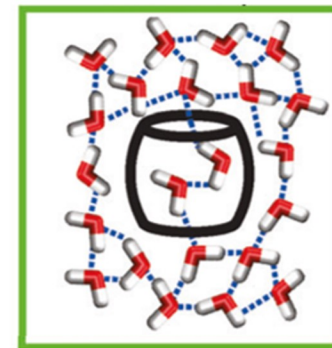


$$\Delta_{\text{dehydr}} S \geq 0$$

NEKLASIČAN HIDROFOBNI EFEKT



$$\Delta_{\text{dehydr}} H \leq 0$$



$$\Delta_{\text{dehydr}} H \ll 0$$

Slika 4. Shematski prikaz utjecaja oblika makrocikla i formirane hidrofobne šupljine na povezivanje molekula vode i termodinamiku dehidratacije (prilagođeno prema F. Biedermann *et. al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **53** (2014) 2–16.)

INKLUZIJSKE REAKCIJE:

Kako oblik, veličina i funkcionalizacija gosta i receptora utječu na doprinos hidrofobnog efekta?

DEHIDRATACIJA GOSTA: uglavnom klasičan hidrofobni efekt (entropijski povoljno)

DEHIDRATACIJA RECEPTORA: složeniji odnos entalpijskog i entropijskog doprinosa $\Delta_r G$

OBLIK RECEPTORA

Planarni receptori

- H₂O u solvatacijskim sferama uređenija nego u „bulk” H₂O

Specifična situacija u šupljinama promjera ≤ 1 nm

- Ograničena mogućnost povoljne orijentacije molekula H₂O
- Manji broj vodikovih veza nego u „bulk” H₂O

Usporedba makrocikala: **parametar Z**

$$Z = N(3,62 - m)$$

(N = broj molekula H₂O u šupljini, m = prosječan broj vodikovih veza po molekuli H₂O)

VEĆI Z – VEĆI IZNOS ENTALPIJSKI POVOLJNOG DOPRINOSA
(uz uvjet potpune inkluzije gosta i dehidratacije šupljine)

Tablica 1. Broj molekula vode (N) i prosječni broj vodikovih veza (m) koje ostvaruju unutar hidrofobnih šupljina različitih receptora ($m_{bulk} = 3,62$).

Receptor	N	m	Z
kukurbit[5]uril	< 1	–	–
kukurbit[6]uril	3,3	1,71	6,3
kukurbit[7]uril	7,9	2,52	8,7
kukurbit[8]uril	13,1	3,06	7,3
kaliks[4]aren	0,8	2,15	1,2
α -ciklodekstrin	3,6	2,86	3,1
β -ciklodekstrin	4,4	2,96	3,1
pilar[5]aren	0,5	1,24	1,2

Podaci preuzeti iz F. Biedermann *et. al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **53** (2014) 2–16.

INKLUZIJSKE REAKCIJE:

Kako oblik, veličina i funkcionalizacija gosta i receptora utječu na doprinos hidrofobnog efekta?

DEHIDRATACIJA GOSTA: uglavnom klasičan hidrofobni efekt (entropijski povoljno)

DEHIDRATACIJA RECEPTORA: složeniji odnos entalpijskog i entropijskog doprinosa $\Delta_r G$

VELIČINA RECEPTORA

Mali makrocikli

- Šupljina „suha” ili slabo hidratizirana
- Dominantan doprinos klasičnog hidrofobnog efekta

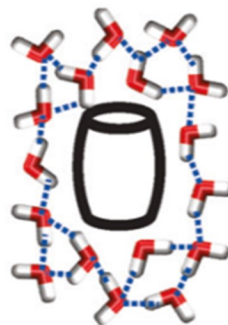
Makrocikli optimalne veličine

- Najveći parametar Z : optimalan odnos broja molekula vode u šupljini (N) i njihove povezanosti vodikovim vezama (m)

Veliki makrocikli

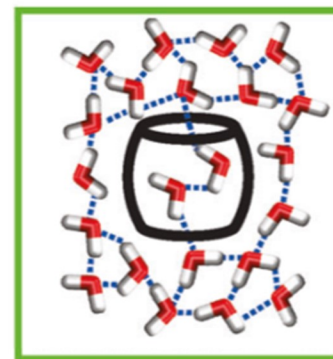
- Veća konformacijska sloboda: povezivanje sličnije onome u „bulk” vodi

KLASIČAN HIDROFOBNI EFEKT

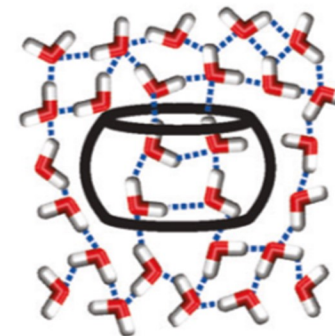


$$\Delta_{\text{dehydr}} S \geq 0$$

NEKLASIČAN HIDROFOBNI EFEKT



$$\Delta_{\text{dehydr}} H \ll 0$$



$$\Delta_{\text{dehydr}} H \leq 0$$

Slika 5. Shematski prikaz utjecaja veličine makrocikla i formirane hidrofobne šupljine na povezivanje molekula vode i termodinamiku dehidratacije (prilagođeno prema F. Biedermann *et. al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **53** (2014) 2–16.)

INKLUZIJSKE REAKCIJE:

Kako oblik, veličina i funkcionalizacija gosta i receptora utječu na doprinos hidrofobnog efekta?

DEHIDRATACIJA GOSTA: uglavnom klasičan hidrofobni efekt (entropijski povoljno)

DEHIDRATACIJA RECEPTORA: složeniji odnos entalpijskog i entropijskog doprinosa $\Delta_r G$

FUNKCIONALIZACIJA RECEPTORA

SOLVATACIJA GOSTA I RECEPTORA

- Izraženije strukturiranje vode oko polarnih/nabijenih funkcionalnih skupina

POVEZIVANJE MOLEKULA VODE U MAKROCIKLU

- Šupljina poželjno bez donora i/ili akceptora vodikove veze
- Hidrofobne skupine na obodu „produbljuju” šupljinu

SPECIFIČNE INTERAKCIJE GOSTA I RECEPTORA

- Optimizacija afiniteta komplementarnosti funkcionalnih skupina

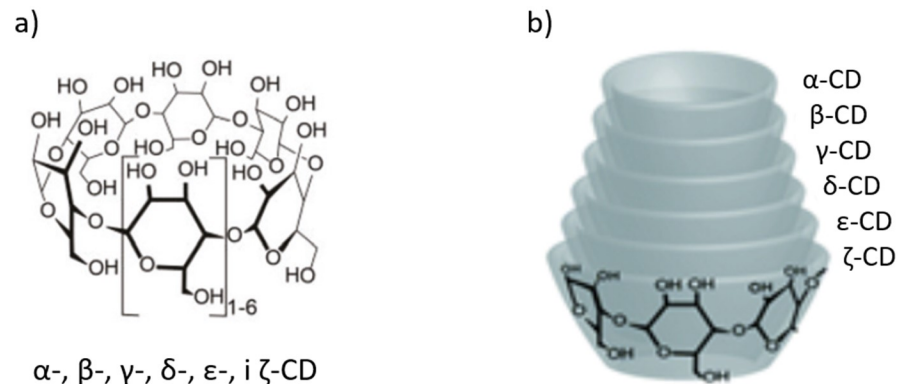
CIKLODEKSTRINI (CD)

= prirodni ciklički oligomeri glukoze ($n_{\text{Glc}} \geq 6$)

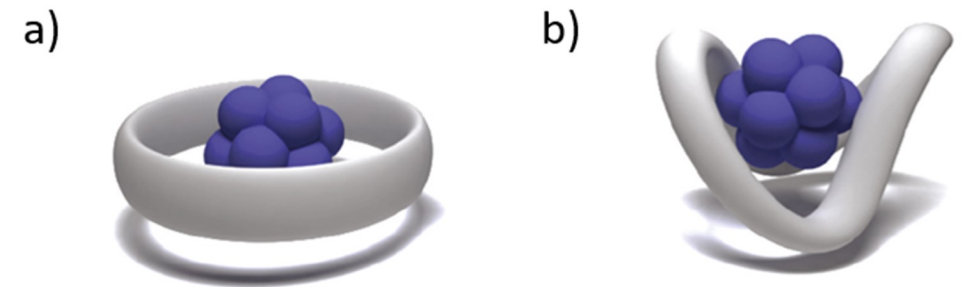
- Bogato funkcionalizirani hidroksilnim skupinama (obod)
- Nepolarna, hidrofobna šupljina

KONFORMACIJSKA SLOBODA I FLEKSIBILNOST VEĆIH CIKLODEKSTRINA

- „Kolaps” makrocikla – smanjenje nepovoljnog doprinosa hidratacije šupljine



Slika 6. a) Struktura ciklodekstrina i b) shematski prikaz usporedbe veličine različitih ciklodekstrina (prilagođeno prema K. I. Assaf *et. al.*, *Org. Biomol. Chem.* **14** (2016) 7702–7706.).



Slika 7. Shematski prikaz strukture inkluzijskih kompleksa dodekaboratnog klastera s a) manjim i b) većim ciklodekstrinima (preuzeto iz K. I. Assaf *et. al.*, *Org. Biomol. Chem.* **14** (2016) 7702–7706.).

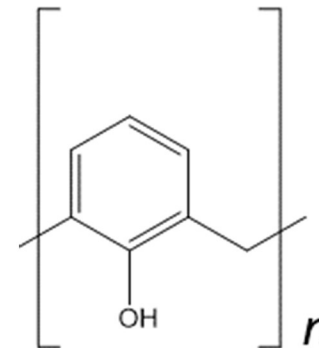
KALIKSARENI (CX_n)

= ciklički oligomeri fenola povezani metilenskim skupinama u *o*-položaju (slika 8)

- Nepolarna, aromatična šupljina

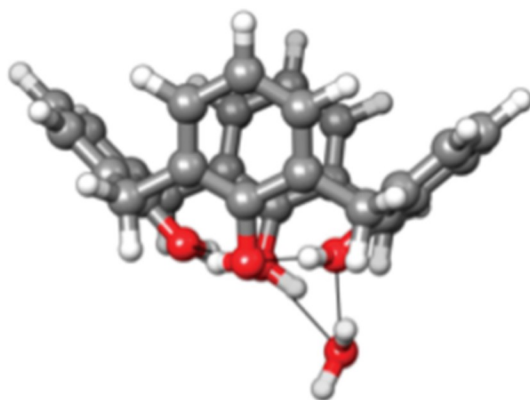
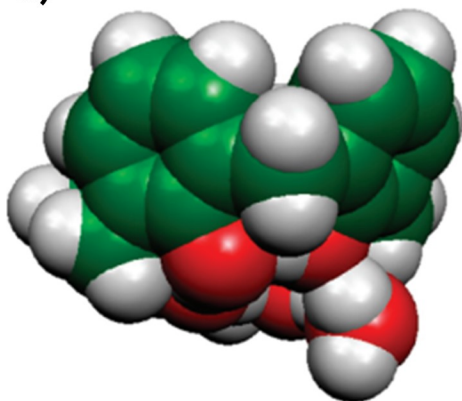
Najmanji doprinos nekласičnog hidrofobnog efekta (u usporedbi s CD i CB_n iste veličine, tablica 1)

- Mali broj molekula vode u šupljini CX_n (kod CX_4 samo 1)
- Bolje povezivanje s „bulk” H_2O zbog otvorenijeg oblika šupljine

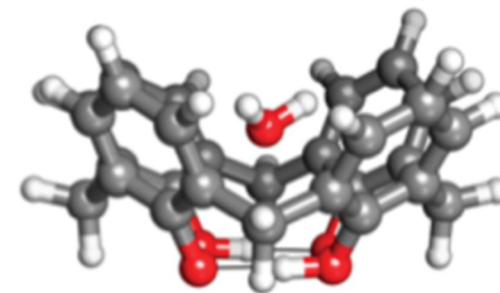
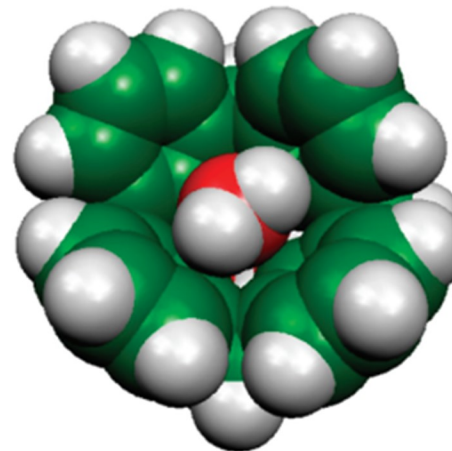


Slika 8. Struktura kaliks[n]arena (CX_n).

a)



b)

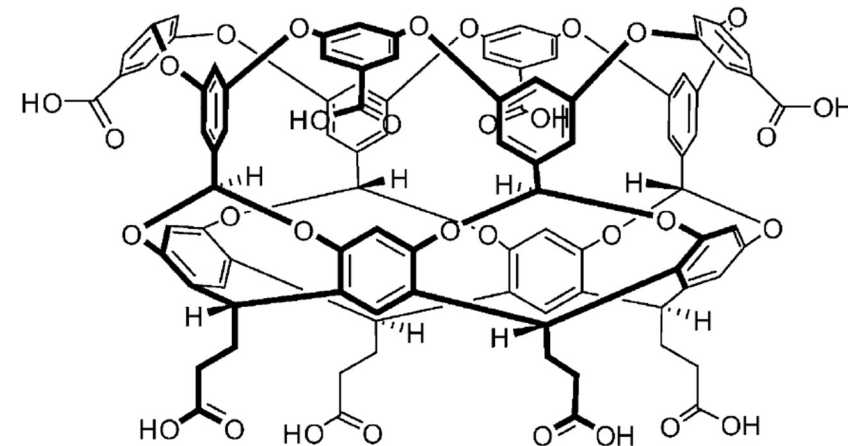


Slika 9. Struktura a) egzo- i b) endo- adukta $CX_4 \cdot H_2O$ (preuzeto iz N. Hontama *et. al.*, *J. Phys. Chem. A* **114** (2010) 2967–2972.).

Drugi aromatski makrocikli

UTJECAJ SOLI NA STABILNOST MAKROCIKLIČKIH KOMPLEKSA

Kompleksiranje adamantilkarboksilata s receptorom **Octa** (slika 10) u prisustvu različitih soli Na^+



Slika 10. Receptor **Octa** (preuzeto iz Biedermann *et. al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **53** (2014) 2–16.).

HOFMEISTEROVA SERIJA

= poredak iona prema sposobnosti (de)strukturiranja „bulk” vode

KOZMOTROPNI IONI

STRUKTURIRAJU VODU
NEKLASIČAN HIDROFOBNI EFEKT

Povoljniji **entalpijski** doprinos
kompleksiranju

KAOTROPNI IONI

DESTRUKTURIRAJU VODU
KLASIČAN HIDROFOBNI EFEKT

Povoljniji **entropijski** doprinos
kompleksiranju

NEZANEMARIVO KOMPLEKSIRANJE ANIONA: $K(\text{Octa} \cdot \text{ClO}_4^-) = 94 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$

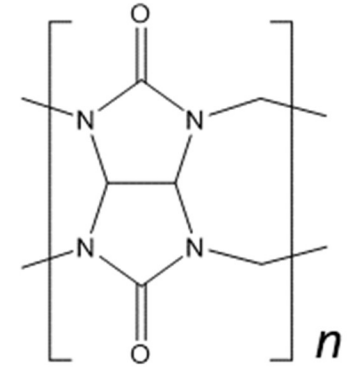
KUKURBITURILI (CB_n)

= ciklički oligomeri glikourilnih podjedinica (slika 11)

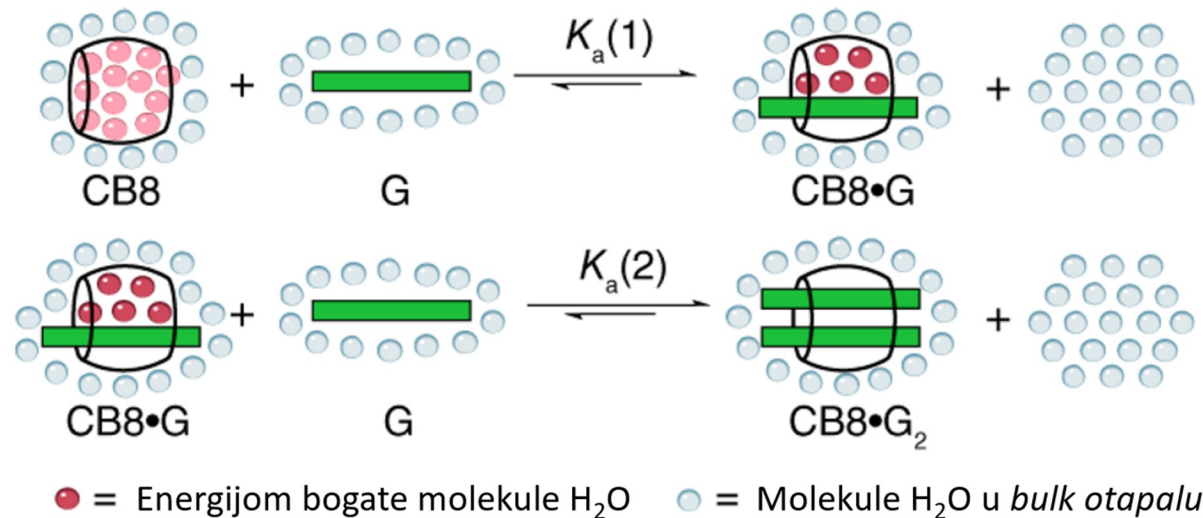
- Nepolarna šupljina, rigidna struktura i kod većih analoga
- Elektron-donorske skupine na obodu – izraženo vezanje kationa

Najveći doprinos neklasičnog hidrofobnog efekta (u usporedbi s CD i CX_n iste veličine, tablica 1)

- Rigidne strukture, molekule H_2O u šupljini slabo povezane
- Još izraženije kod nastajanja ternarnih kompleksa s većim CB (slika 12)



Slika 11. Struktura kukurbit[n]urila (CB_n).



Slika 12. Shematski prikaz nastajanja homoternarnog kompleksa gosta G s CB8 (prilagođeno prema F. Biedermann *et. al.*, *Chem. Rev.* **116** (2016) 5216–5300).

ACIKLIČKI RECEPTORI

pr. molekulske „kvačice” i „pincete” (slika 13)

- Acikličke, djelomično „zatvorene” strukture hidrofobne unutrašnjosti

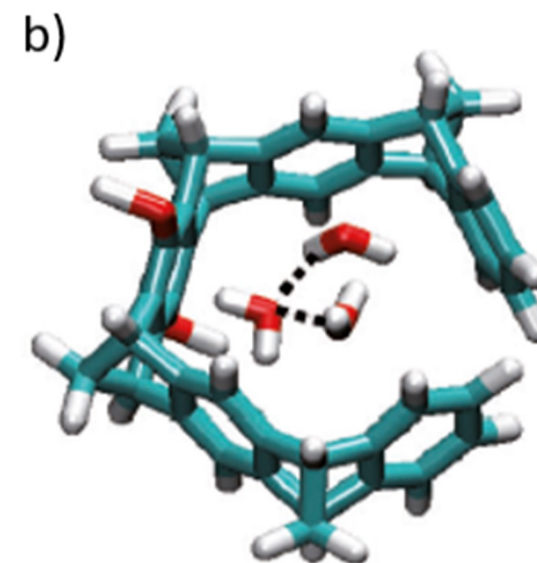
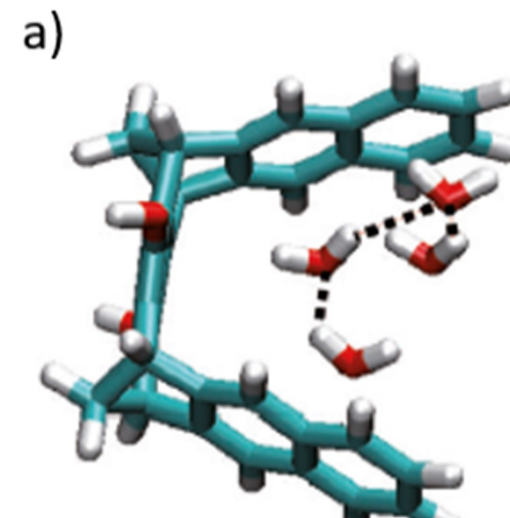
Izražena **sklonost dimerizaciji** ($K_{\text{dim}} = 2 \times 10^6 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$)

- Izrazito egzoterman proces (-87 kJ mol^{-1})
- Izražen doprinos nekласičnog hidrofobnog efekta

BIOPOLIMERI

PRIRODNO OPTIMIZIRANE ŠUPLJINE ENZIMA

- Inspiracija za sintetske receptore
- Donedavno nedostižno stabilni kompleksi
 - Primjer: **avidin-biotin** (K u rasponu $10^{13} - 10^{15} \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$)



Slika 13. Primjer a) molekulske „kvačice” i b) molekulske „pincete” u vodi (prilagođeno prema F. Biedermann et. al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **53** (2014) 2–16.)

SOLVOFOBNI EFEKT

Uočava li se i kod drugih otapala sličan utjecaj strukturiranja otapala?

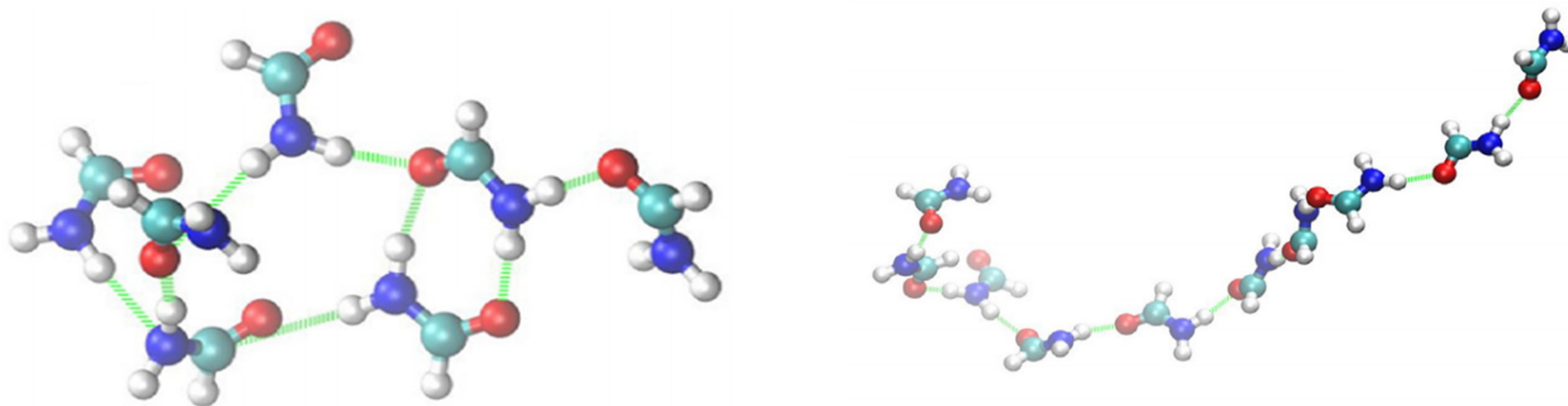
IZOTOPNI EFEKT

D₂O vs. H₂O: Jače vodikove veze u D₂O → izraženiji hidrofojni efekt

STRUKTURIRANA ORGANSKA OTAPALA

SOLVOFOBNI EFEKT U MANJOJ MJERI UTJEČE NA TERMODINAMIČKE PARAMETRE KOMPLEKSIRANJA

- Slabije strukturiranje od vode – slabiji doprinos
- npr. formamid (slika 14), *N*-metilformamid, metanol, etilen-glikol



Slika 14. Simulirane strukture klastera formamida pri 298,15 K i 1 bar (prilagođeno prema E. Núñez-Rojas *et. al.*, *Fluid Phase Equilib.* **490** (2019) 1–12.)

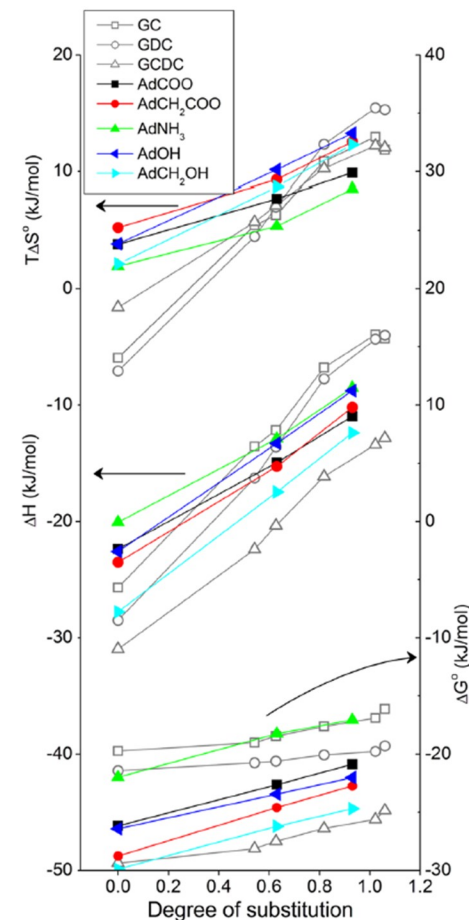
ENTALPIJSKO-ENTROPIJSKA KOMPENZACIJA (EEK)

Kako se za niz parova gost-receptor odnose termodinamički parametri kompleksiranja?

EEK vs. funkcionalizacija gosta i receptora

UTJECAJ STUPNJA FUNKCIONALIZACIJE β -CD I POLARNOSTI GOSTA (slika 14)

- EEK: ovisi o solvataciji (polarnosti) gosta
- Utjecaj supstituenata: otežavaju solvataciju inkludiranog gosta



Slika 14. Entalpijsko-entropijska kompenzacija za procese kompleksiranja različitih gostiju s β -CD supstituiranim hidroksipropilnim skupinama (prilagođeno prema C. Schönbeck *et. al.*, *J. Phys. Chem. B* **123** (2019) 6686–6693.)

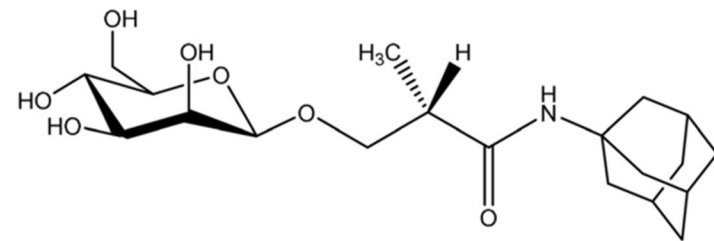
ENTALPIJSKO-ENTROPIJSKA KOMPENZACIJA (EEK)

Kako se za niz parova gost-receptor odnose termodinamički parametri kompleksiranja?

EEK vs. funkcionalizacija gosta i receptora

UTJECAJ STUPNJA FUNKCIONALIZACIJE β -CD I POLARNOSTI GOSTA

- EEK: ovisi o solvataciji (polarnosti) gosta
- Utjecaj supstituenata: otežavaju solvataciju inkludiranog gosta



Slika 15. Struktura adamantilnog manokonjugata **G**.

EEK vs. temperatura

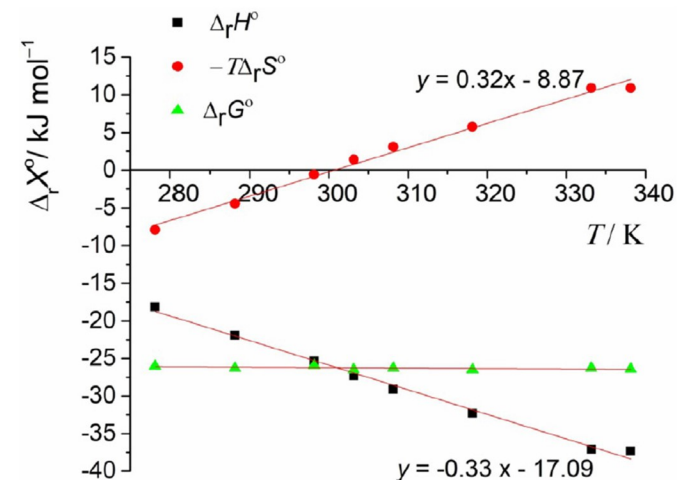
UTJECAJ TEMPERATURE NA DOPRINOS HIDROFOBNOG EFEKTA

- Istraživanje inkluzije adamantilnog manokonjugata **G** (slika 15) s β -CD

NIŽA TEMPERATURA
POZITIVAN ENTROPIJSKI DOPRINOS
KLASIČNI HIDROFOBNI EFEKT

ϑ

VIŠA TEMPERATURA
POVOLJNIJI EN TALPIJSKI DOPRINOS
NEKLASIČNI HIDROFOBNI EFEKT



Slika 16. Temperaturna ovisnost standardnih termodinamičkih parametara kompleksiranja gosta **G** (Slika 15) s β -ciklodekstrinom u vodi (preuzeto iz K. Leko *et. al.*, *Chem. Eur. J.* **26** (2020) 5208–5219.)

ZAKLJUČAK

- Nepovoljna solvatacija i strukturiranje vode oko hidrofobnih vrsta uzrokom je povoljnog entalpijskog i/ili entropijskog doprinosa stabilnosti nastalih kompleksa
- Struktura vode u hidrofobnim šupljinama makrocikličkih receptora ima značajan doprinos termodinamici nastajanja njihovih kompleksa
- Solvofofobni efekt nije ograničen samo na vodu, no u strukturiranim organskim otapalima manje je izražen
- Entalpijsko-entropijska kompenzacija uočava se kod različitih gostiju i receptora, ali i pri različitim temperaturama za komplekse s β -CD
- Temperaturna ovisnost reakcijske entalpije i entropije za navedene procese poveznica je dvaju pojašnjenja hidrofobnog efekta