

# Supramolekulska hemija

## *DOMAĆIN-GOST*

*Tri temelja supramolekulske hemije*

- I. Prepoznavanje*
- II. Selektivnost*
- III. Privlačenje*

*Supramolekulska hemija se može podeliti na dve velike oblasti*

- Domaćin-gost hemija*
- Hemija molekuskog uredjivanja*

# Cram-ova definicija 1986:

“...Supermolekul je struktura u kojoj se molekuli drže silama koje nisu kovalentne veze: vodonične veze, privlačenje jona,  $\pi$ - $\pi$  interakcije, vezivanje metal-ligand, van der Waals-ove privlačne sile...

Molekuli u supermolekulu mogu se vezivati preko jednog ili više mesta. Domaćin i gost imaju komplementaran stereoelektronski raspored što se slikovito može prikazati hvatanje loptice šakom: šaka je domaćin, a loptica je gost...”

# Klasifikacija molekula domaćina i gostiju

**Kavitandi:** domaćini sa unutarmolekulskom šupljinom

**Kavitati:** domaćin-gost agregati

**Klatrandi:** više molekula zajednički formiraju šupljinu (ekstramolekulsku)

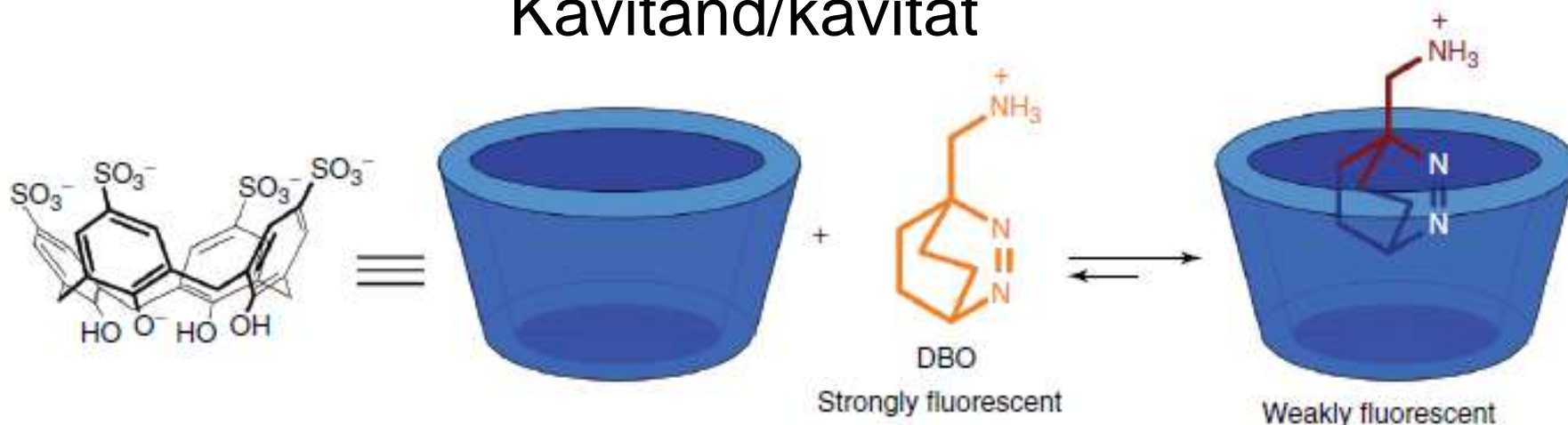
**Klatrati:** domaćin-gost agregati (isključivo u čvrstom stanju)

**Kompleks:** domaćin i gost se drže zajedno elektrostatičkim interakcijama (*jon-dipol, dipol-dipol, vodonične veze*)

**Kavitati i klatrati:** domaćin i gost se drže manje specifičnim i slabijim interakcijama kao što su *hidrofobne i van der Waals-ove interakcije, energija kristalne rešetke*

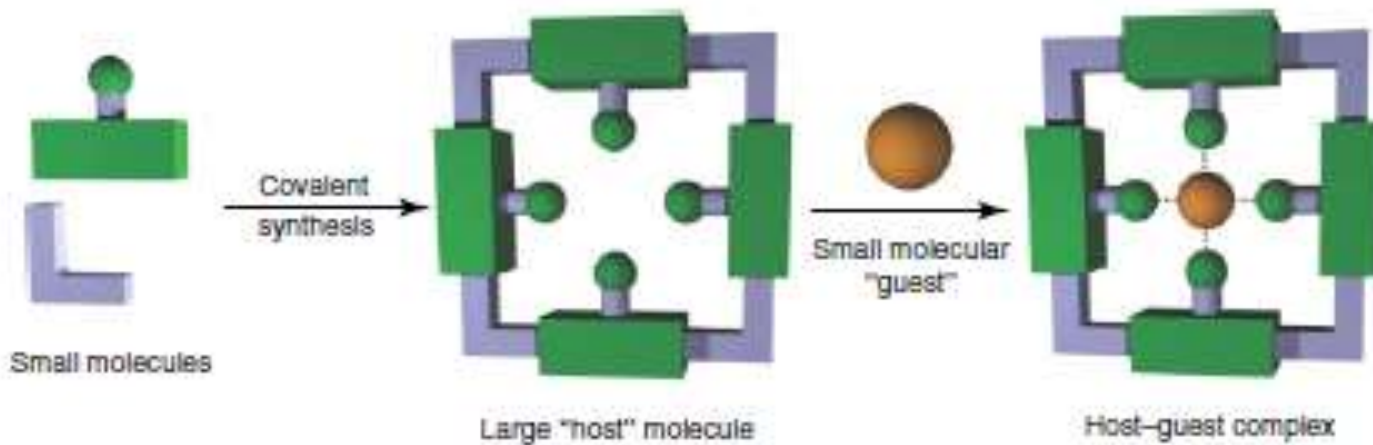
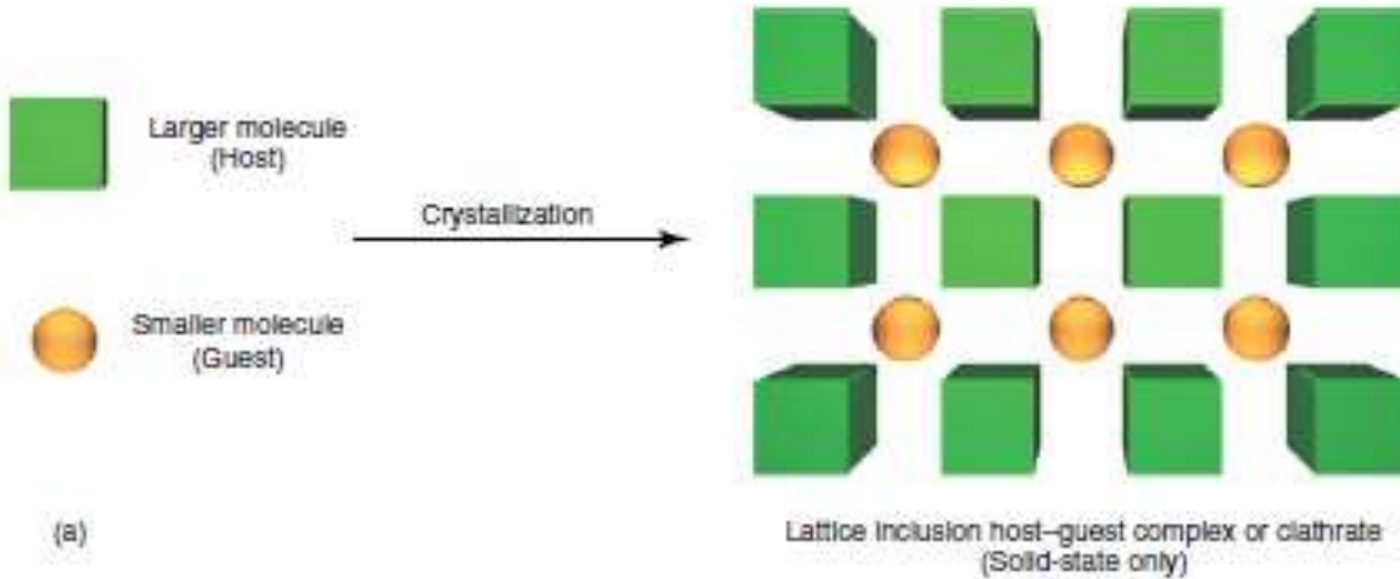
Domaćin	Gost	Interakcije	Klasa	Primer
Krunski etar	metalni katjon	jin-dipol	kompleks (kavitand)	18-kruna-6/ $K^+$
sferand	alkil-amonijum	vodonične veze	kompleks (kavitand)	sferand/ $CH_3NH_3^+$
ciklodekstrin	organski molekul	hidrofobne, Van der Wals	kavitat	$\alpha$ -ciklodekstrin p-hidroksibenz. kis.
voda	organski molekul, halogeni	Van der Wals kristalna rešetka	klatrat	voda/metan voda/led
kaliksaren	organski molekul	Van der Wals kristalna rešetka	kavitat	kaliks-4-aren toluen
ciklotriveratilen		Van der Wals kristalna rešetka	klatrat	CTV/aceton

## Kavitand/kavitat



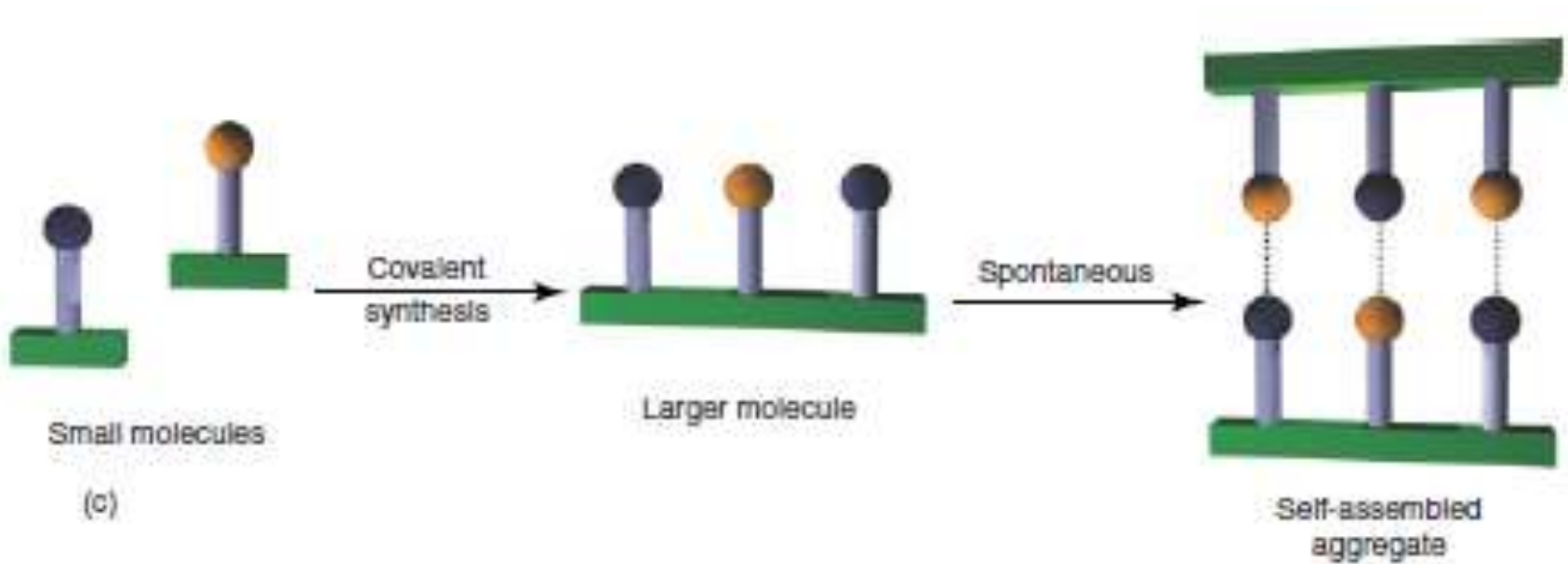
# Domaćin-gost:

Sinonimi za domaćin-gost: ligand-metal; enzim-supstrat; receptor-supstrat; receptor-lek; antitelo-antigen;



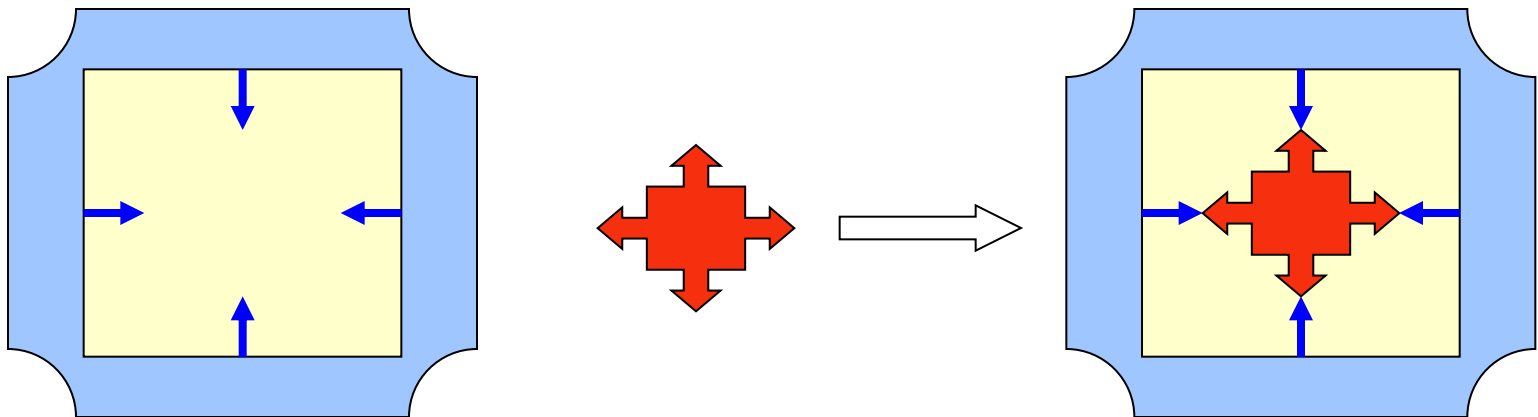
# Molekulsko uređivanje:

Nema bitne razlike u veličini molekula koji su povezani nekovalentnim vezama

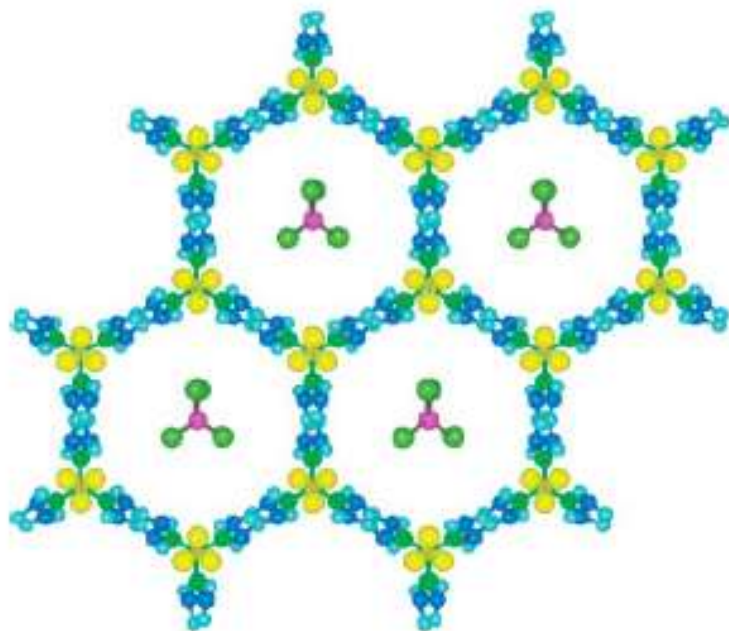


# Molekulsko prepoznavanje - osnova supramolekulske hemije

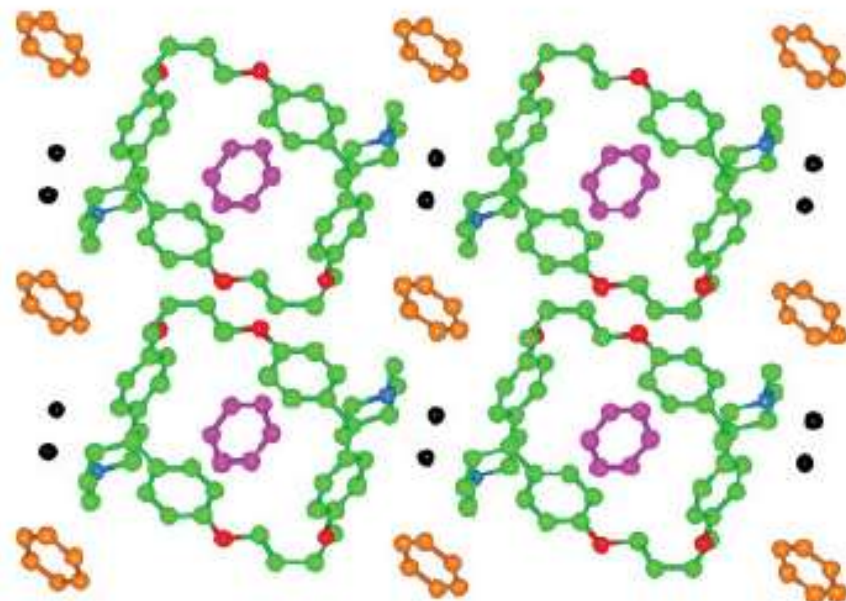
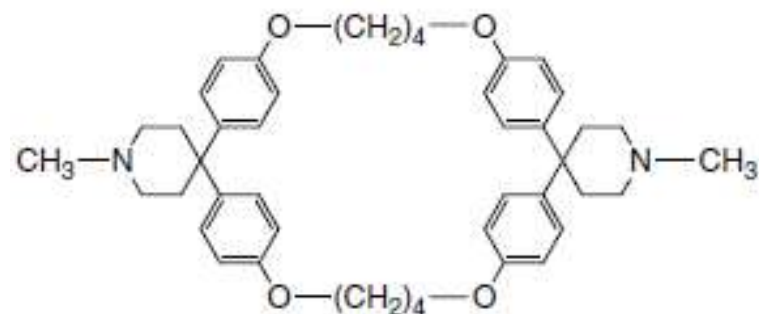
- ❖ Molekul koji prepoznaje-**molekul domaćin**
  - *Konvergencija mesta za vezivanje*
- ❖ Molekul koji je prepoznat-**molekul gost**
  - *Divergencija mesta za vezivanje*
- ❖ Vezivno mesto: deo molekula koji omogućava povezivanje sa drugim molekulima



# Klatrand/klatrat



**Figure 1** A cross-sectional slice across four tubes of the (thiourea)<sub>3</sub>·(carbon tetrachloride) clathrate structure. Host color code: C, bright green; S, yellow; N, dark blue; and H, light blue. Guest: C, purple and Cl, pale green. Only one orientation of the disordered guest is shown.<sup>23</sup>

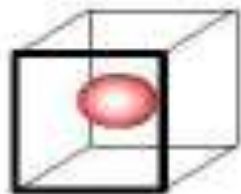


**Figure 12** The crystal structure of (48)·(benzene)<sub>2</sub>·(water). Two crystallographically independent benzene molecules are present: one (C, purple) enclosed within the cyclophane host, and the other (C, orange) between the cyclophane molecules. The water molecules are indicated by black spheres. All hydrogen atoms are omitted for clarity.<sup>92</sup>

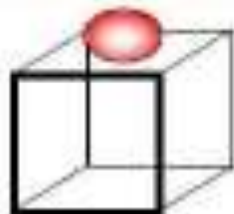


# Klasifikacija molekula domaćina i gostiju

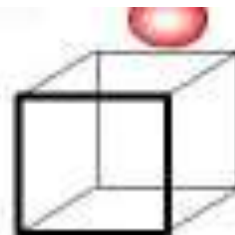
Opisni termini koji ilustruju odnose između domaćina i gosta:



Capsular

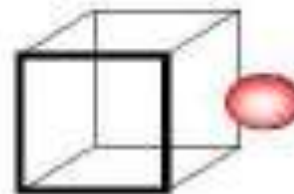


Nesting

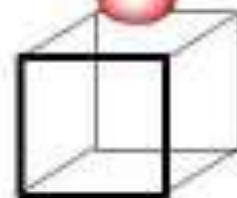
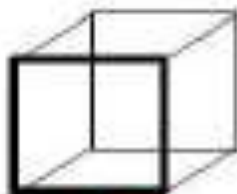
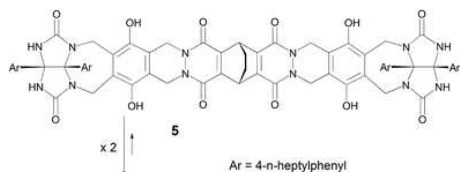


Perching

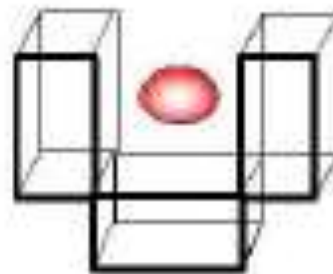
*lebdy iznad  
privezak*



Apolar surface  
interactions



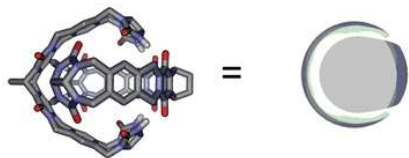
Sandwich



Wrapping



Guest



5<sub>2</sub>



# Selektivnost

Molekul domaćin mora imati odgovarajuća mesta za vezivanje gosta, tako molekul domaćin sa grupama koje se ponašaju kao donori za vodonične veze (npr. amini) najbolje veže goste koji sadrže akceptore za vodonične veze (npr, karboksilati)

Na selektivnost utiču:

- Komplementarnost mesta vezivanja

- Prethodna uređenost molekula domaćina

- Kooperativnost vezivnih grupa

# Komplementarnost

*Veoma važna u biološkim i supramolekulskim sistemima.*

- Komplementarnost po veličini i obliku
- Hemijska komplementarnost

*Komplementarnost u koordinacionoj hemiji:*

- Lewis-ove kiseline sa Lewis-ovim bazama
- Tvrdo-tvrdo i meko-meko
- Tvrde kiseline i baze su nepolarizabilne
- Meke kiseline i baze su polarizabilne

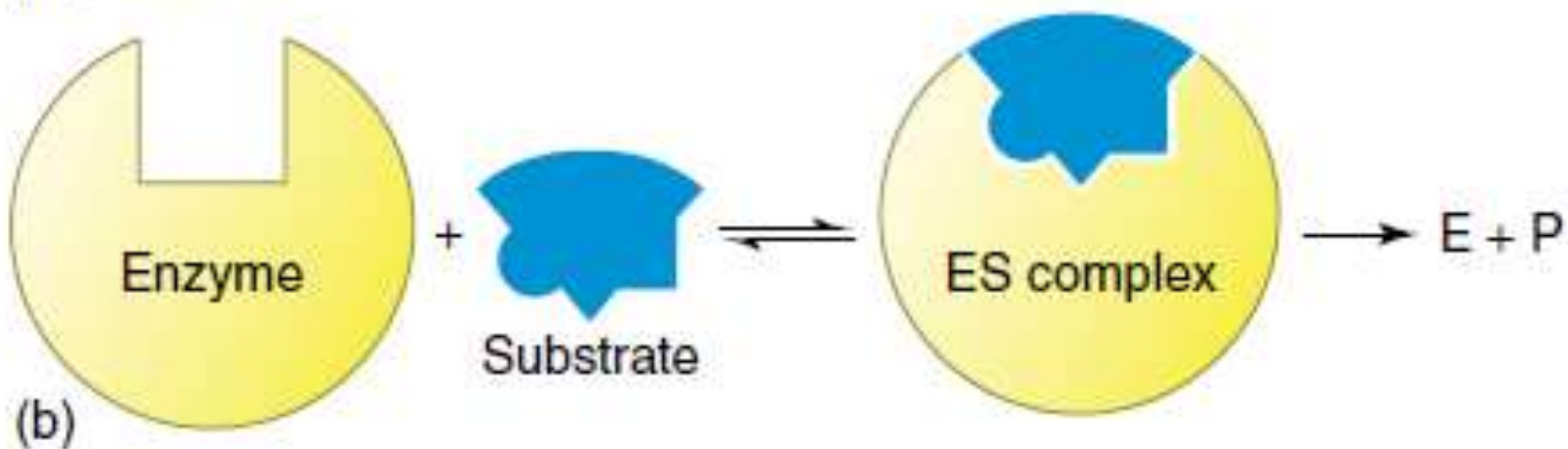
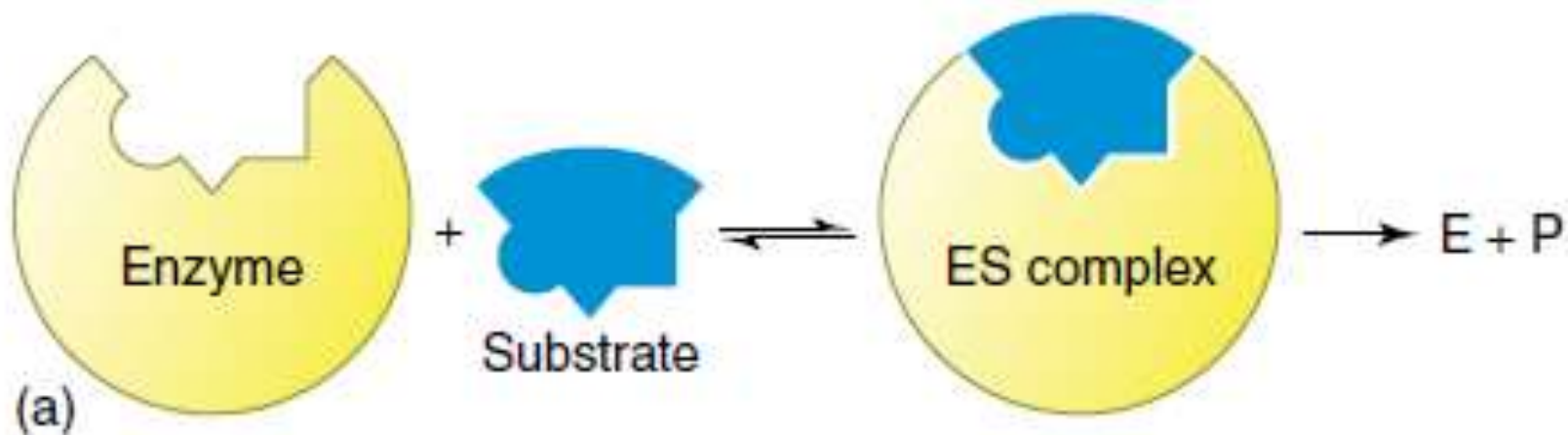


**1894. Emil Fischer**, *dobitnik Nobelove nagrade 1902. (sinteza šećera i purina)*

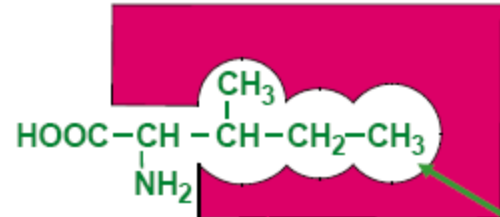
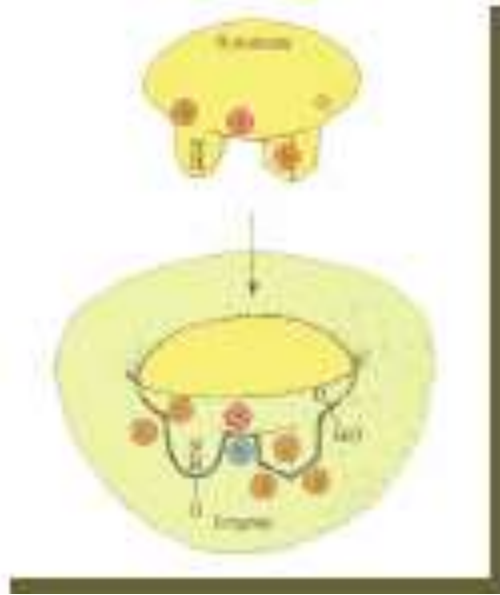
Vezivanje supstrata za enzim: supstrat = ključ; enzim=brava. Supstrat ima komplementarnu veličinu i oblik za vezivno mesto enzima. Ovaj način prikazivanja vezivanja supstrata za enzim je veoma uprošćen jer su enzimi veoma fleksibilni i dinamični molekuli u rastvoru.

Daniel Koshland: Vezivanje supstrata za enzim je interaktivan proces. Tokom vezivanja supstrata aktivno mesto enzima se prilagođava supstratu=indukovano uklapanje.

# ključ-brava naspram indukovano uklapanje

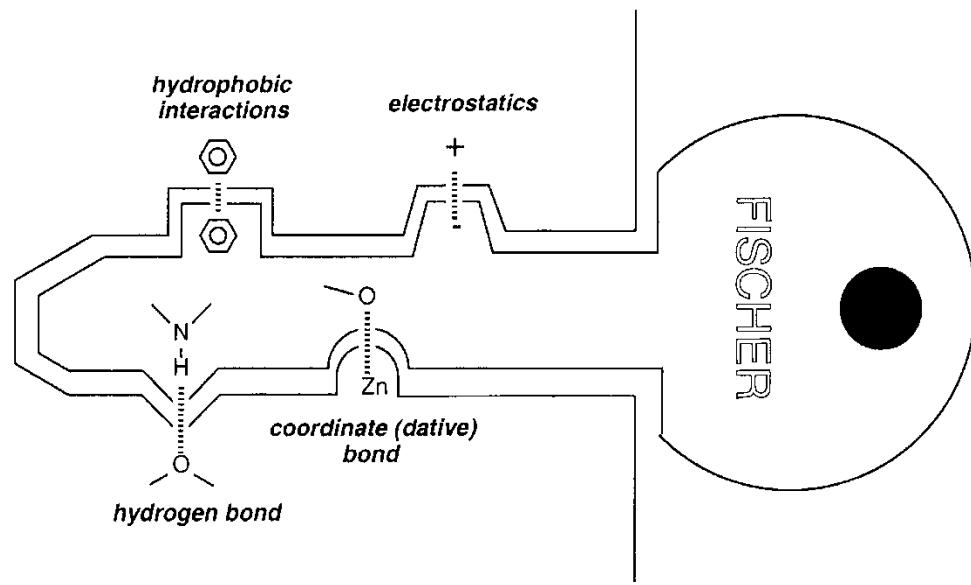


# Enzymes

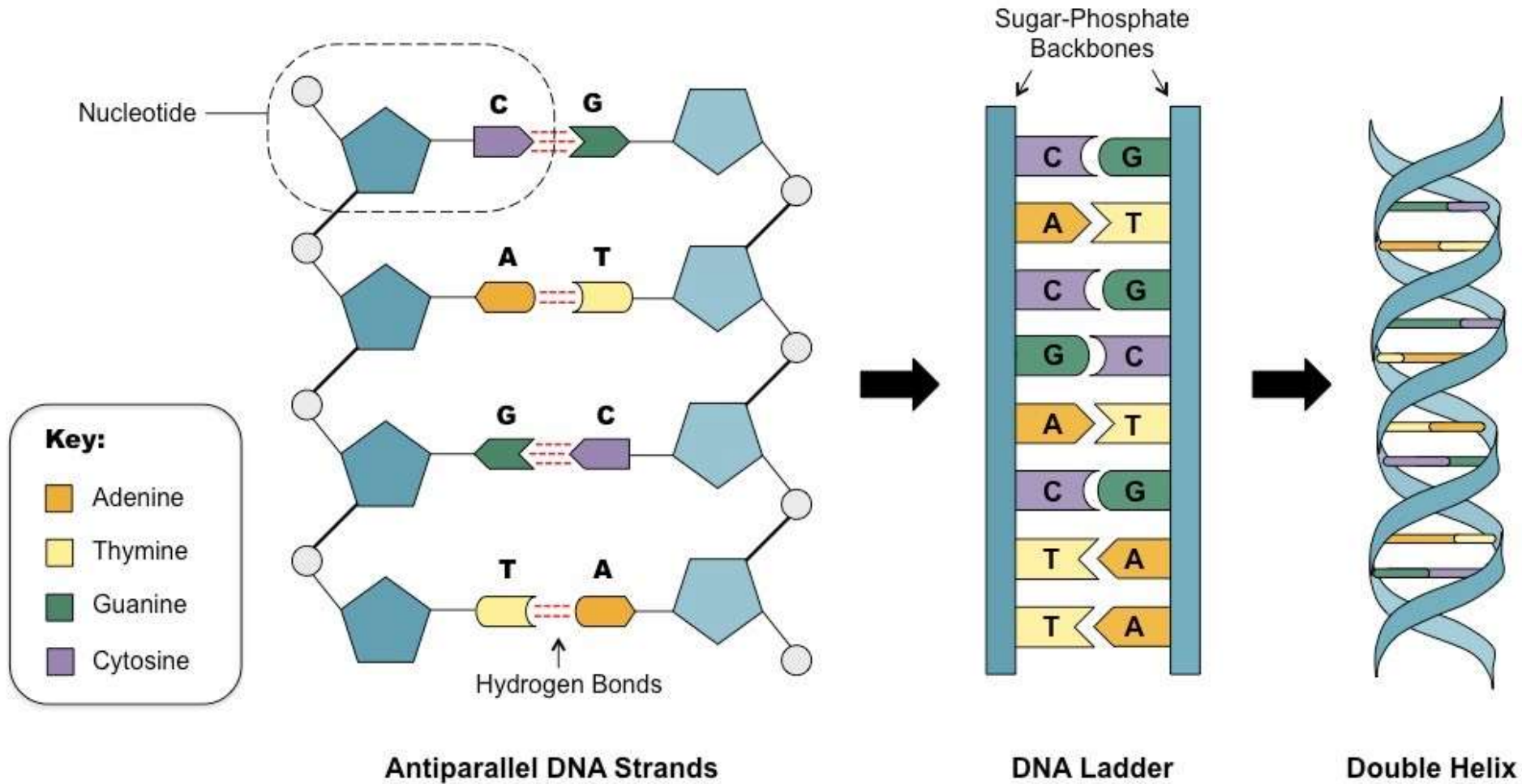


*enzim-brava*

*Izoleucin-ključ*

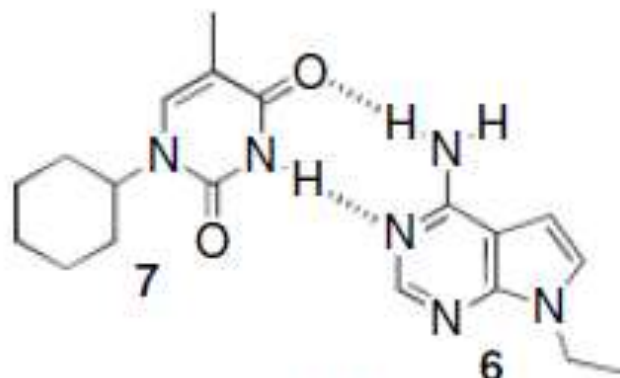


# DNK-komplementarnost nukleinskih baza

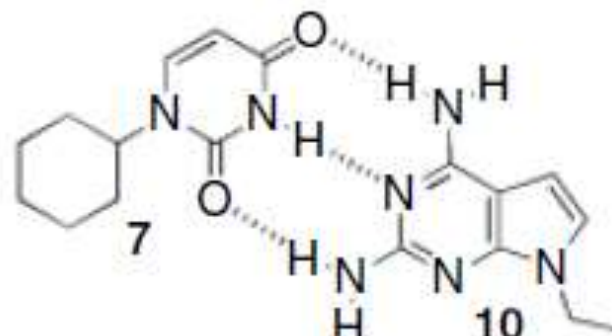


# vodoničné veze

**A=T**

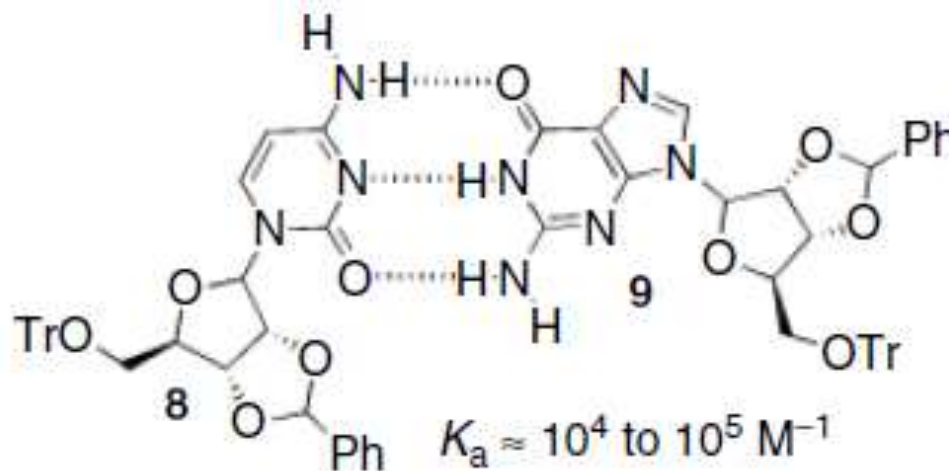


$$K_a = 130 \text{ M}^{-1}$$



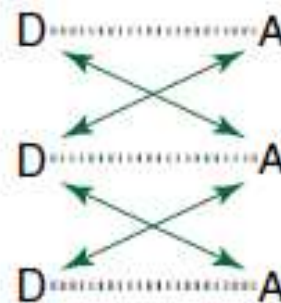
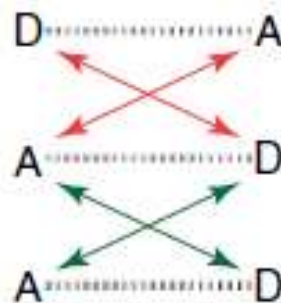
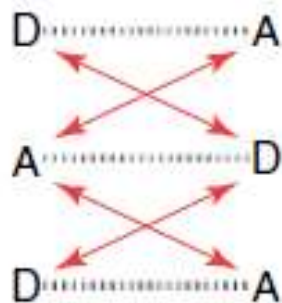
$$K_a = 170 \text{ M}^{-1}$$

**C≡G**



(a)

$$K_a \approx 10^4 \text{ to } 10^5 \text{ M}^{-1}$$





# Kooperativnost

Koncept: *tim bolji od igrača pojedinačno*

KAD SE MALE RUKE SLOŽE - Britvić Drago

Kad se mnogo malih složi,  
tad se snaga stoput množi,  
A to znači da smo jači,  
kad se skupimo u zbor.

Kad se male ruke slože,  
sve se može, sve se može!

Mala iskra požar skriva,  
kap do kapi rijeka biva,  
Hajde zato svi u jato,  
kao vrapci, živ, živ, živ.

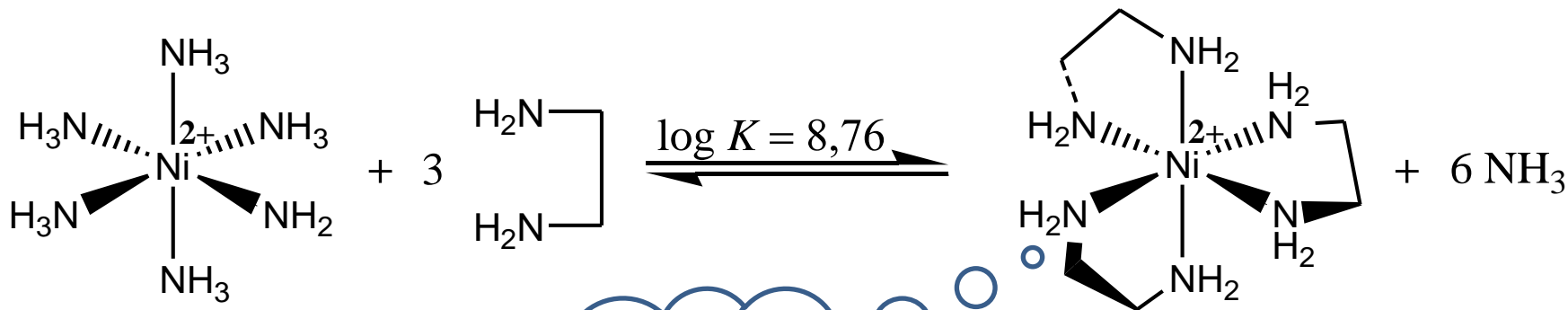
Kad se male ruke slože,  
sve se može, sve se može!



# • Kooperativnost i helatni efekat

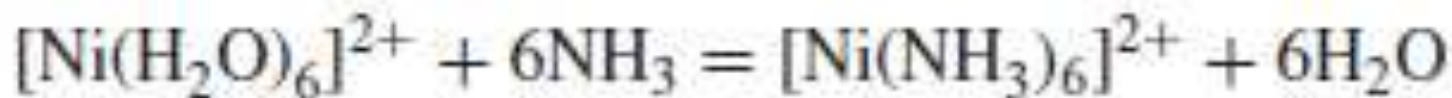
Molekul domaćin koji ima više mesta vezivanja (kovalentno povezanih-deluje kao tim) formira stabilniji kompleks od sličnog sistema u kome mesta za vezivanje nisu kovalentno povezana (deluju individualno).

U koordinacionoj hemiji ovaj efekat poznat kao helatni efekat:



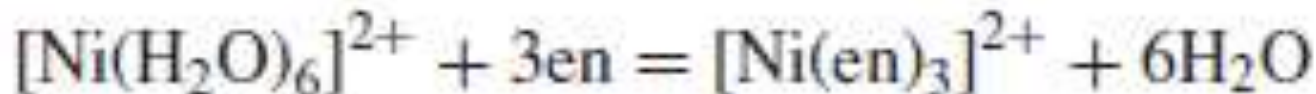
## Helatni efekt: termodinamika i kinetika

- Entropijski faktor: promena broja čestica pre i posle reakcije
- Entalpijski faktor: maksimalan broj M-L interakcija
- Kinetički efekat: Povećana „lokalna“ koncentracija L



$$\beta \sim 10^9, \Delta G = -51.8 \text{ kJ mol}^{-1},$$

$$\Delta H = -100 \text{ kJ mol}^{-1}, \Delta S = -163 \text{ J mol}^{-1} \text{K}^{-1}$$



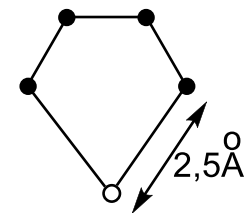
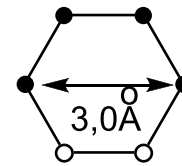
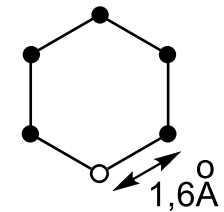
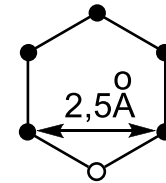
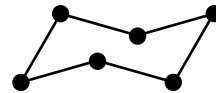
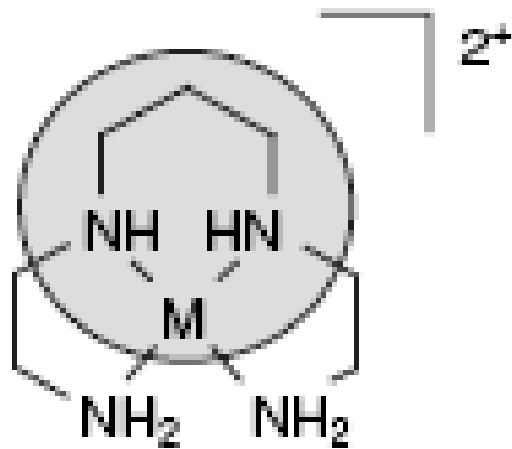
$$\beta \sim 10^{18}, \Delta G = -101.8 \text{ kJ mol}^{-1},$$

$$\Delta H = -117 \text{ kJ mol}^{-1}, \Delta S = -42 \text{ J mol}^{-1} \text{K}^{-1}$$

Na stabilnost kompleksa utiče veličina helatnog prstena:

Petočlani prsten sa  $K^+$  = veći atom se bolje uklapa

Šestočlani prsten sa  $Li^+$

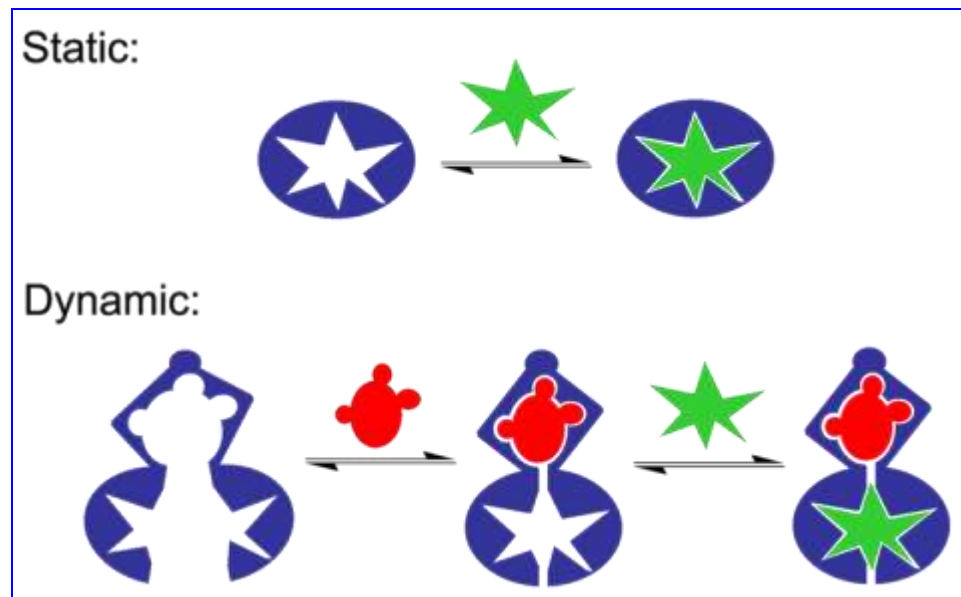


# Tipovi kooperativnosti

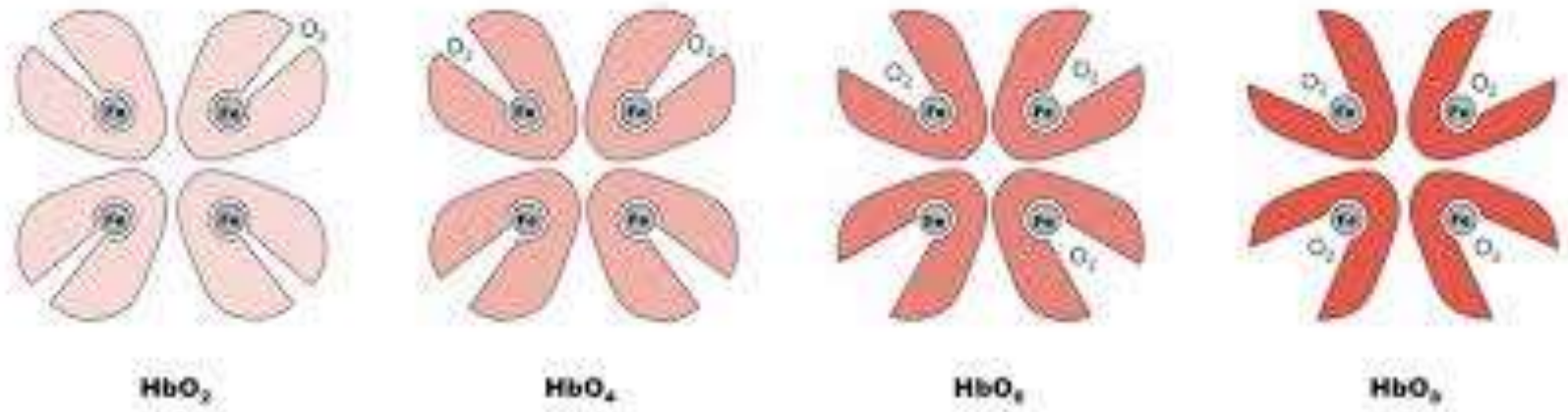
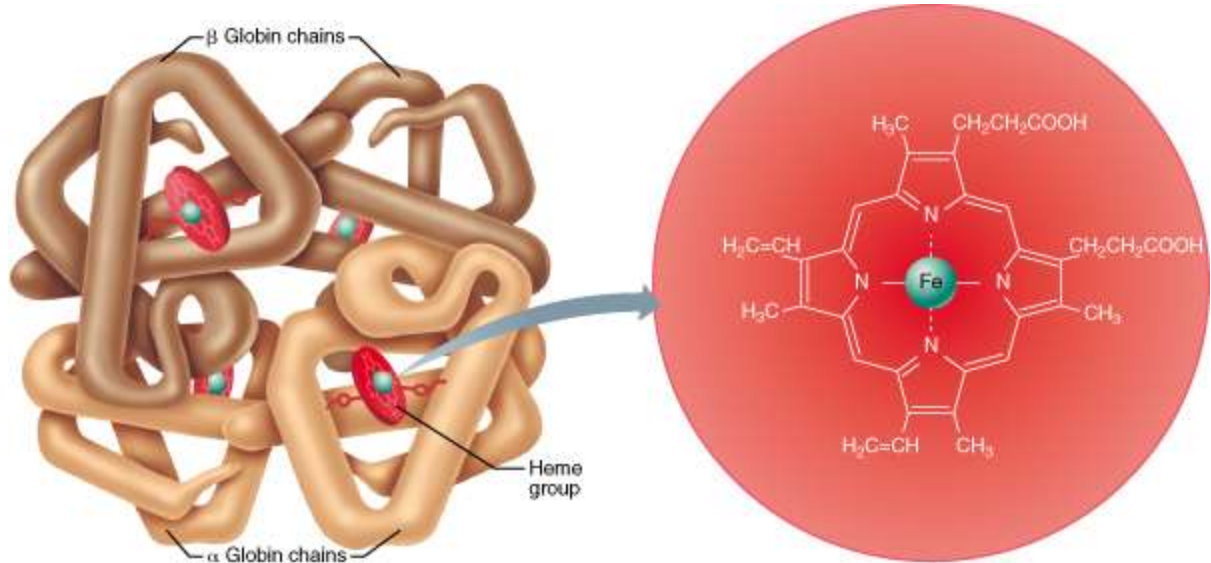
Molekul domaćin veže dva gosta, pri čemu vezivanje jednog utiče na vezivanje drugog molekula gosta

Pozitivna kooperativnost je vrlo česta prirodi

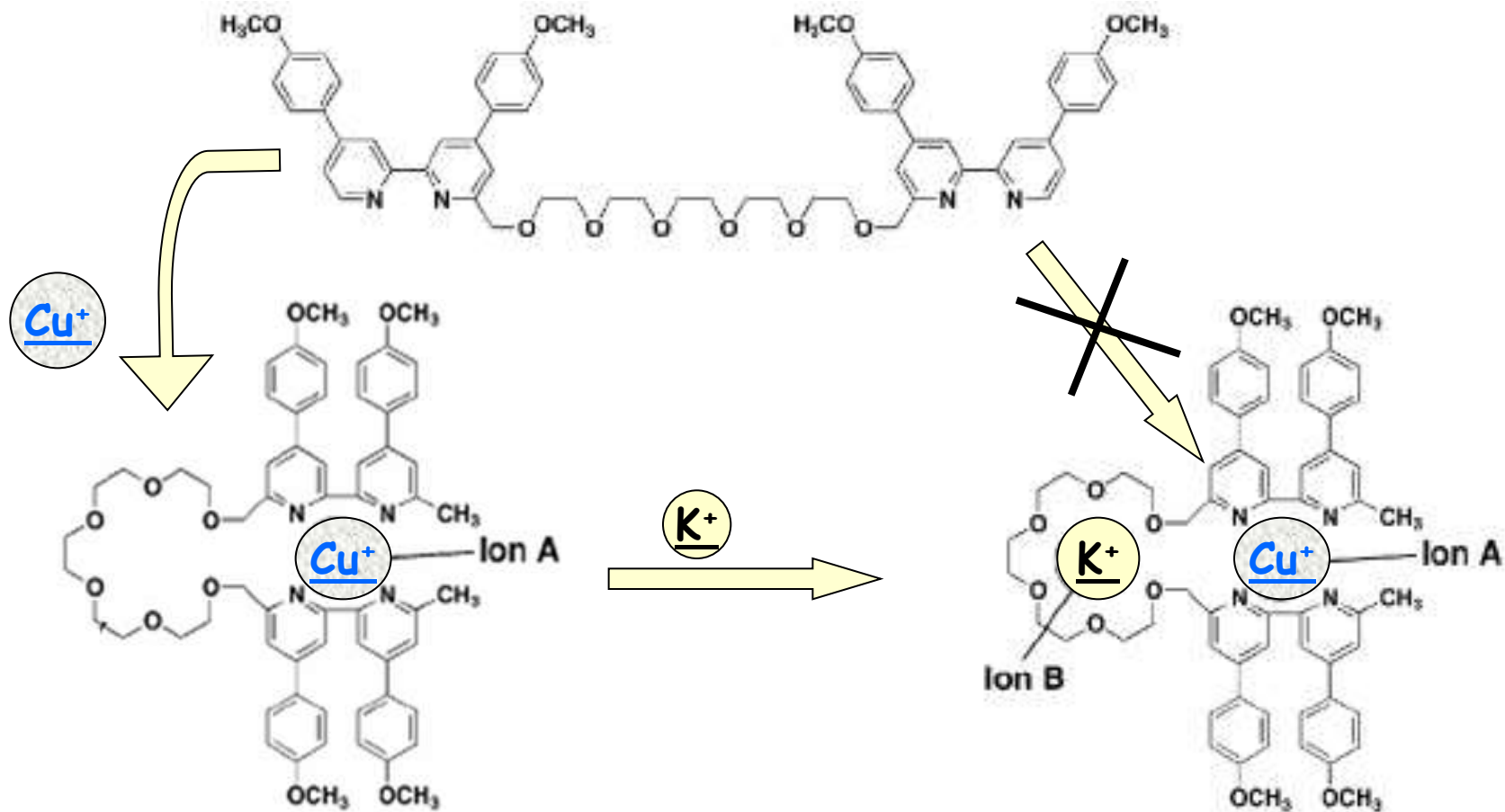
Alosterični efekat: homotropni i heterotropni

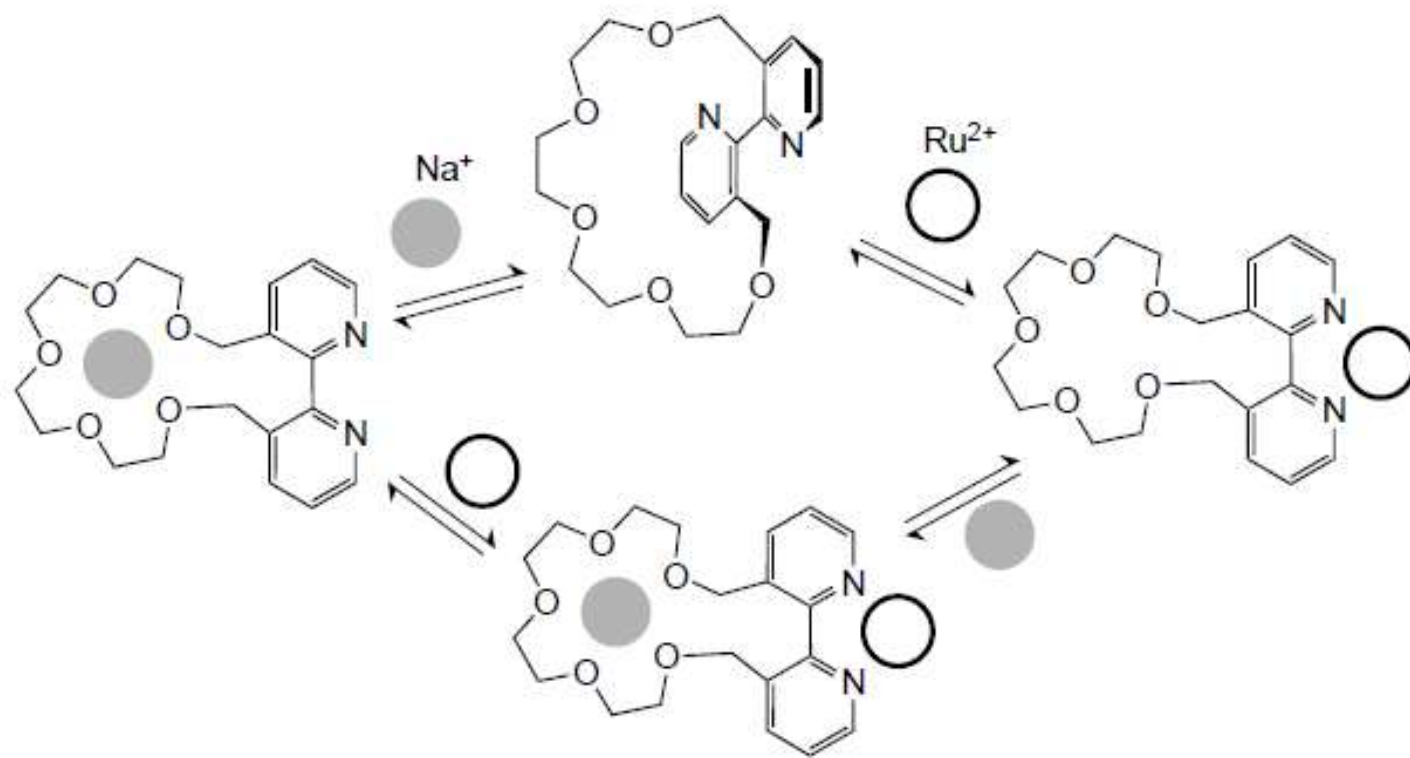


# Vezivanje kiseonika za hemoglobin-pozitivan kooperativni efekat



# Primer indukovanog vezivanja (kooperativnost) “External stimulus”



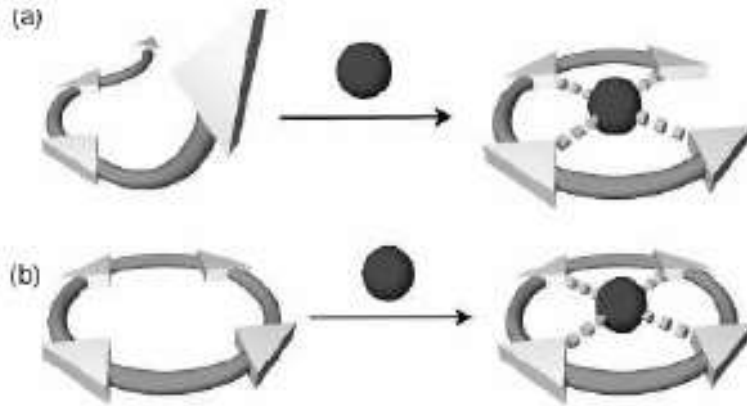


**Scheme 1.2** Allosteric (cooperative) enhancement of  $\text{Na}^+$  binding by preorganization of the polyether binding site by  $\text{Ru}(\text{II})$ , and *vice versa*.<sup>11</sup>



- **Prethodna uređenost**

Sledeći elemenat koji povećava stabilnost kompleksa je: prethodna uređenost sistema



Da bi došlo do vezivanja podanda za metalni katjon, potrebno je da se promeni konformacija tako da se prilagodi po obliku i veličini za vezivanje potencijalnog molekula gosta. Sa druge strane makrociklični molekul domaćin poseduje odgovarajuću geometriju za vezivanje molekula gosta

# Makrociklični efekat posledica entropijskog i entalpijskog faktora

## Entropijski faktor:

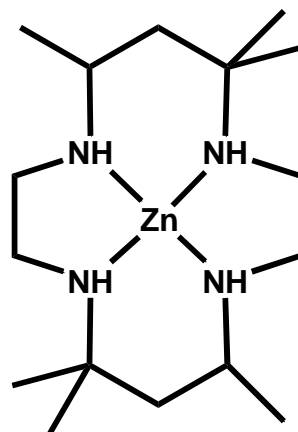
kompleksiranjem podanda povećava se uređenost kompleksiranje sa makrocikličnim molekulom nema promene  $\Delta S$

## Nepovoljan entalpijski efekat:

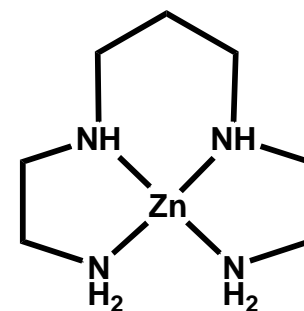
Odbijanje vezivnih grupa u podandu--potrebna energija

Tokom sinteze izvršeno plaćanje!

Kod makrocikličnog molekula donorske grupe imaju sličan raspored i konformaciju kao u kompleksu



$$\begin{aligned}\log K &= 15,34 \\ \Delta H^\circ \text{ (kJ/mol)} &= -61,9 \\ -T\Delta S^\circ \text{ (kJ/mol)} &= -25,6\end{aligned}$$

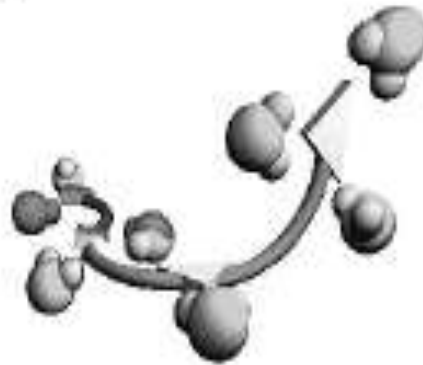


$$\begin{aligned}\log K &= 11,25 \\ \Delta H^\circ \text{ (kJ/mol)} &= -44,4 \\ -T\Delta S^\circ \text{ (kJ/mol)} &= -19,8\end{aligned}$$

# Uticaj solvatacije na razliku u entalpiji:

kod podanda neophodno više energije za desolvataciju

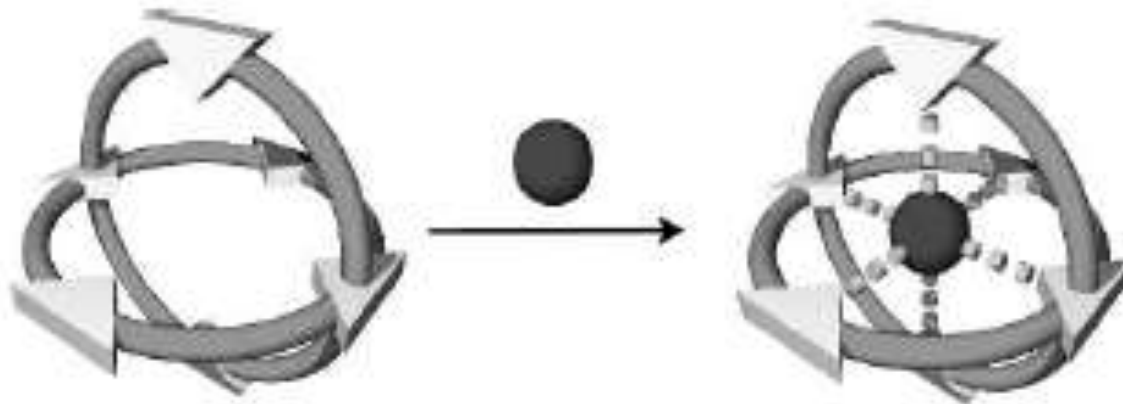
(a)

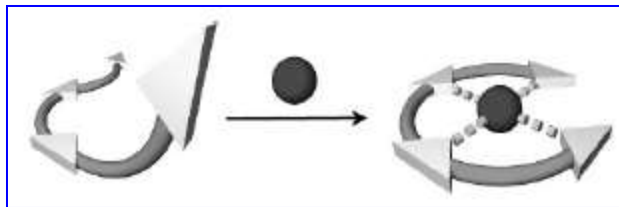
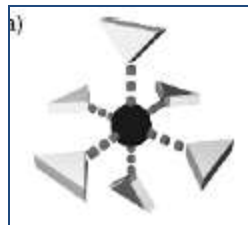


(b)

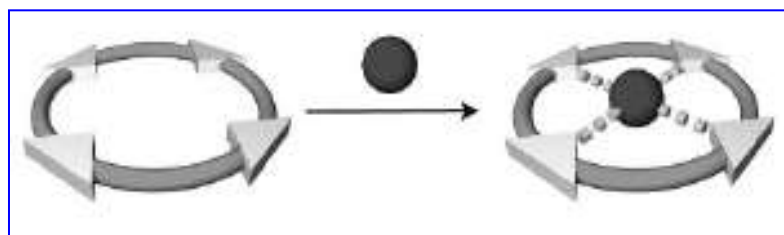


Makrobiciklični efekat-proširenje makrocikličnog efekta

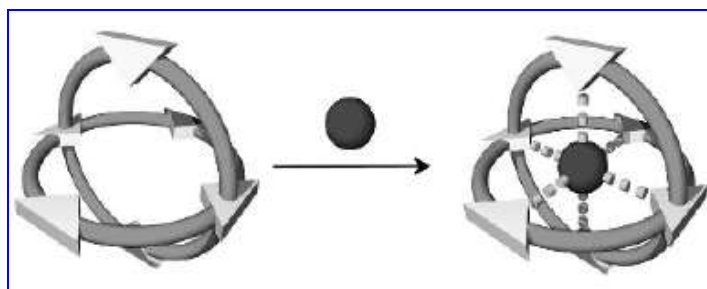




***helatni efekat***



***helatni i makrociklični efekat***

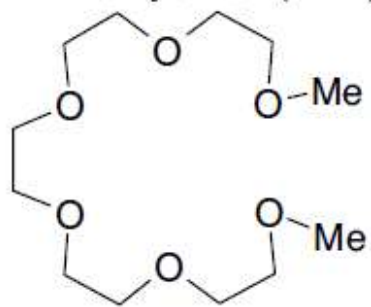


***helatni i makrobiciklični efekat***

# Povećanje stepena prethodne uređenosti

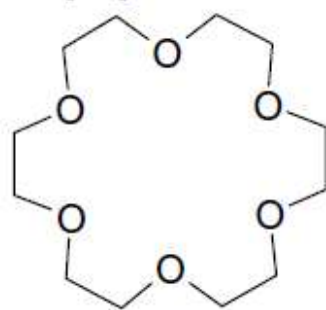


pentaethyleneglycol  
dimethylether (EG5)



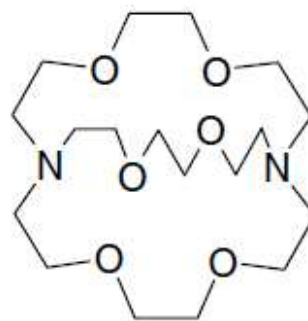
2.3

[18]crown-6

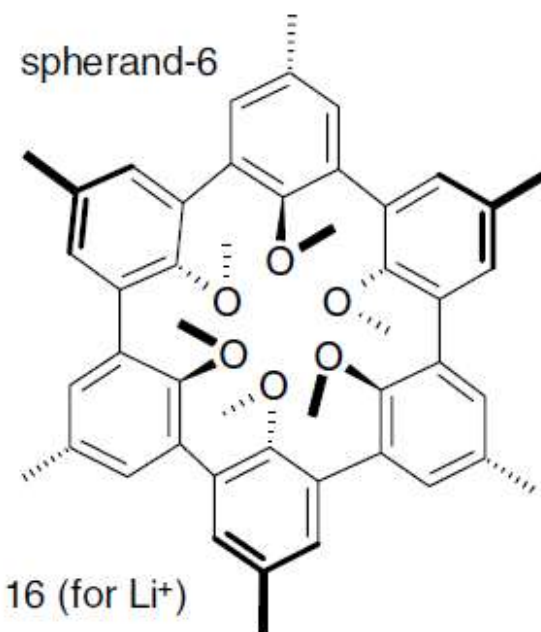


6.08

[2.2.2]cryptand



10.0

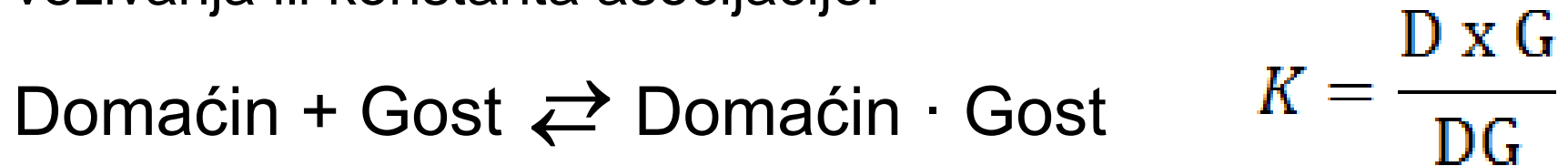


log  $K(K^+)$   
MeOH  
25°C

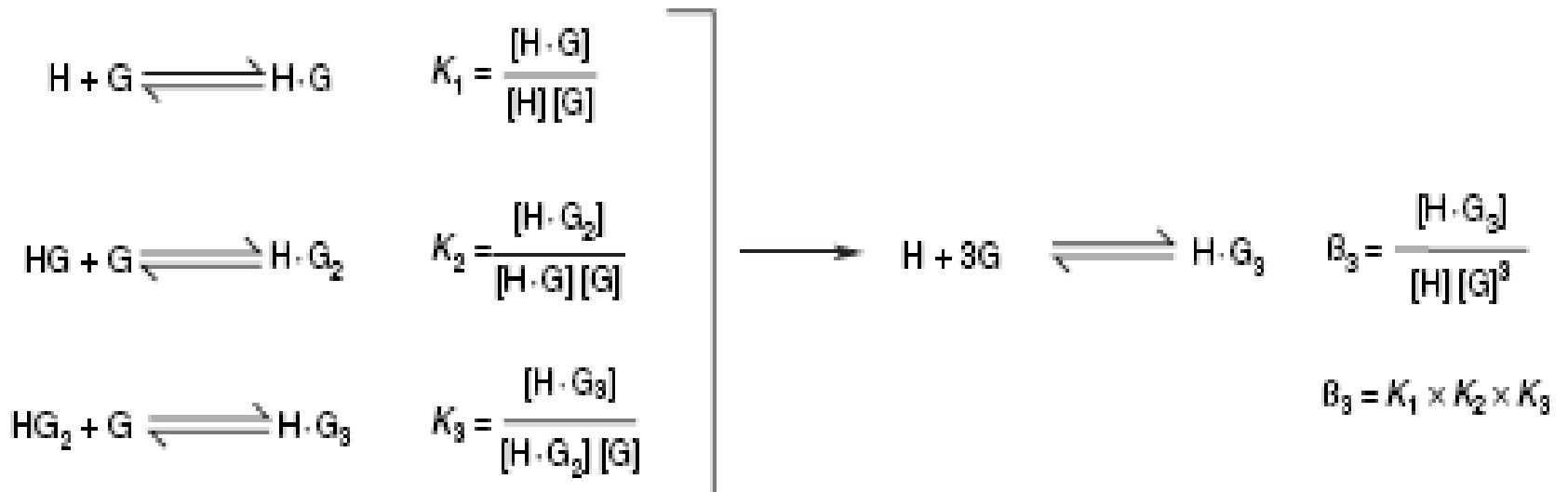
# • Konstanta vezivanja

Vezivanje gosta i domaćina, ili interakcije između dve i više vrsta nekovalentnim vezama je ravnotežan proces.

Ravnotežna konstanta za proces vezivanja zove se konstanta vezivanja ili konstanta asocijacije:



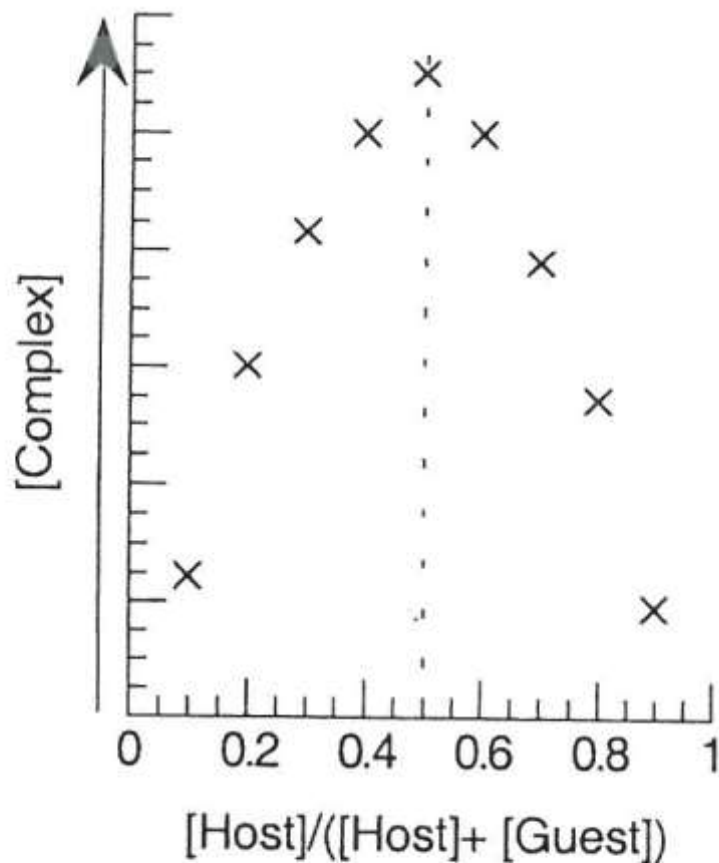
Vezivanje više molekula gosta za jedan domaćina



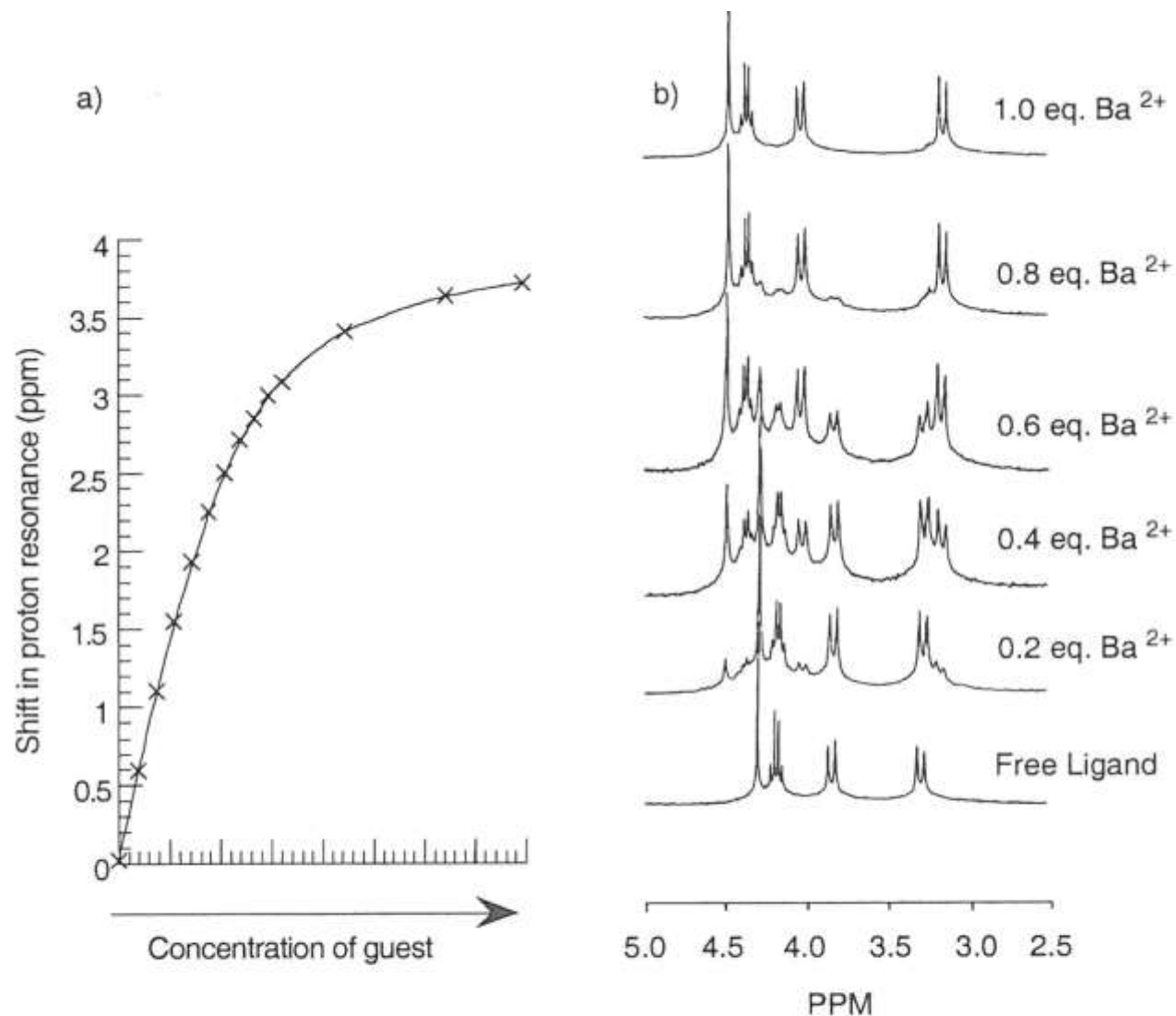
Stepwise binding constants ( $K_1$  for first event, etc.)

Overall binding constant ( $B$ ) for a 1:3 host-guest complex<sup>30</sup>

# Metoda kontinuiranog variranja (Job Plots)



**Fig.1.15** A Job plot indicating 1:1 host:guest stoichiometry.



**Fig. 1.16** (a) A titration curve from an nmr experiment where guest binding is kinetically fast leading to a time averaged spectrum and shifts in proton resonances (left) and (b) a series of nmr spectra in which barium binding is kinetically slow leading to resonances corresponding to both receptor and complex being visible (right).



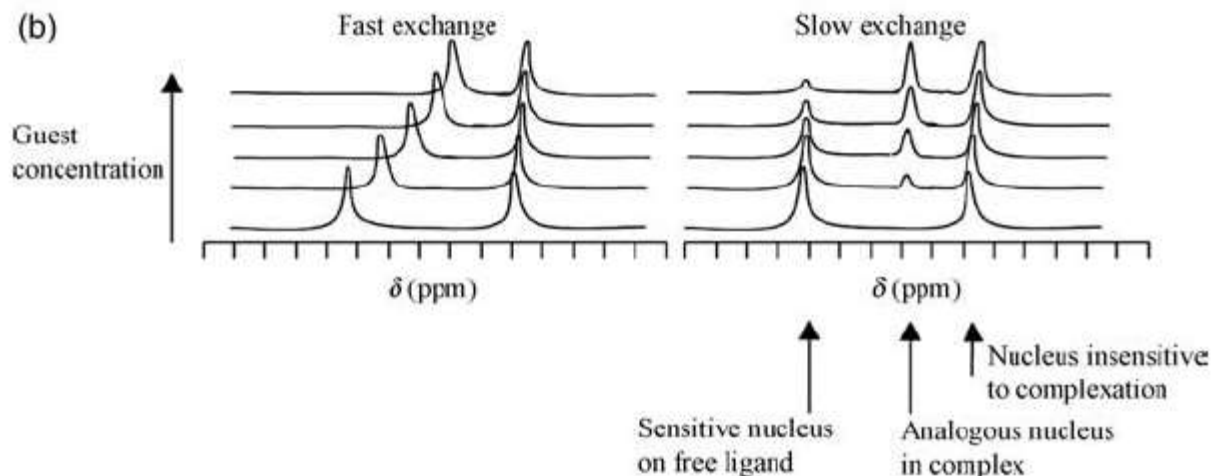
# • Kinetička i termodinamička selektivnost

*Termodinamička selektivnost* je odnos konstanti vezivanja za dva različita gosta.

$$\text{Selektivnost} = \frac{K_{\text{gost1}}}{K_{\text{gost2}}}$$

Konstanta asocijacije se može donekle kontrolisati i predvideti prilikom dizajniranja molekula domaćina primenjujući principe kao što su helatni i makrociklični efekat.

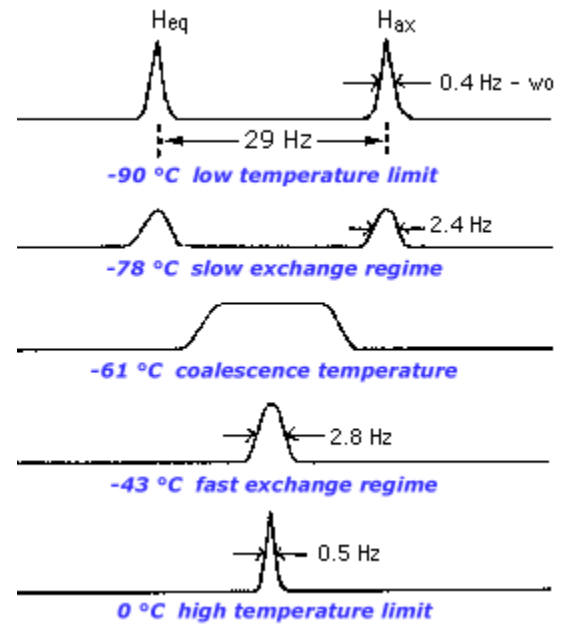
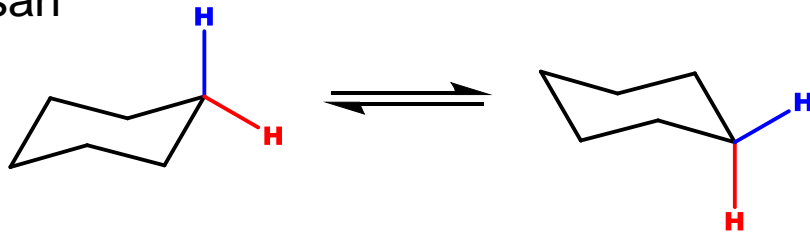
NMR titracija:



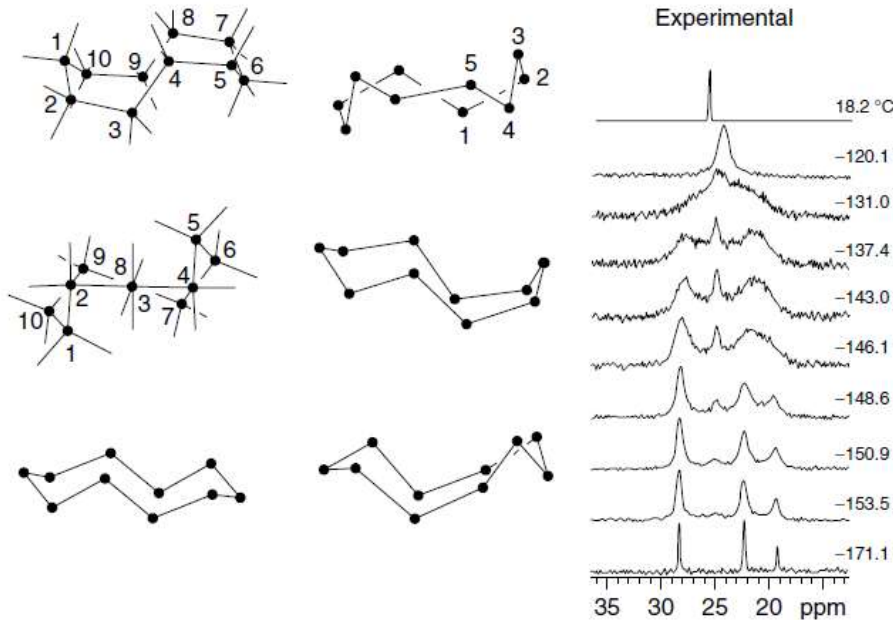
# NMR spektroskopija

## Temperatura koalescencije

cikloheksan



ciklodekan



**Table 1.3** Binding constants for a range of complexation processes.

Guest	Host	Solvent	$K_{11}/\text{M}^{-1}$	$\Delta G^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$
$\text{Na}^+$	$\text{ClO}_4^-$	$\text{H}_2\text{O}$	3.2	-3
Iodine	Hexamethylbenzene	$\text{CCl}_4$	1.35	-0.8
Tetracyanoethylene	Hexamethylbenzene	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	17	-7.1
7,7,8,8-Tetracyanoquinodimethane	Pyrene	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	0.94	$\sim 0.0$
Salicylic acid	Caffeine	$\text{H}_2\text{O}$	44	-9.7
Hydrocortisone	Benzoate ion	$\text{H}_2\text{O}$	2.9	-2.5
Methyl <i>trans</i> -cinnamate	Imidazole	$\text{H}_2\text{O}$	1.0	0.0
<i>p</i> -Hydroxybenzoic acid	$\alpha$ -Cyclodextrin	$\text{H}_2\text{O}$	1130	-17.6
Caffeine	Caffeine	$\text{H}_2\text{O}$	19	-7.1
Phenol	Dimethylformamide	$\text{C}_6\text{H}_6$	442	-15.0
$\text{K}^+$	[18]crown-6	$\text{H}_2\text{O}$	100	-11.4
$\text{K}^+$	[18]crown-6	Methanol	$10^6$	-34.2
$\text{K}^+$	[2.2.2]cryptand	Methanol	$10^{10}$	-57.0
$\text{Fe}^{3+}$	enterobactin	$\text{H}_2\text{O}$	$10^{52}$	-296

# ***Kinetička selektivnost je zasnovana na elementu VREME.***

Kinetička selektivnost se najčešće javlja u katalitičkim procesima ili procesima u kojima su uključeni enzimi:

- ❖ supstrat se transformiše nakon vezivanja.
- ❖ brzina transformacije ključna za kinetičku selektivnost,
- ❖ enzimi ili katalizatori su selektivniji za supstrate koji brže reaguju.
- ❖ supstrati nisu kruto vezani za molekule domaćine.
- ❖ jače vezivanje supstrata usporava brzinu izmene

# • Uticaj rastvarača

Rastvarači okružuju molekule domaćina i gosta

Desolvatacija utiče na entalpiju i entropiju prilikom kompleksiranja



Entalpijski efekat (**nepovoljan**): prilikom desolvatacije neophodna energija za raskidanje veza rastvarač-domaćin i rastvarač-gost.

Prilikom desolvatacije povećava se entropija (**povoljno**)

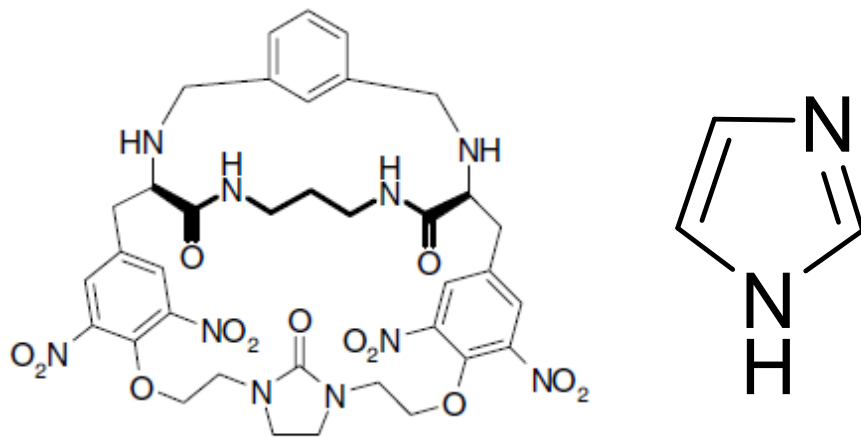
Jake interakcije rastvarača sa domaćinom i gostom utiču na ravnotežu: **domaćin + gost = domaćin-gost**

## Kako deluju rastvarači?

Polarni rastvarači mogu sprečiti vezivanje naelektrisanih molekula jer postoji kompeticija sa receptorom (ukoliko su elektrostatičke interakcije odgovorne za povezivanje)

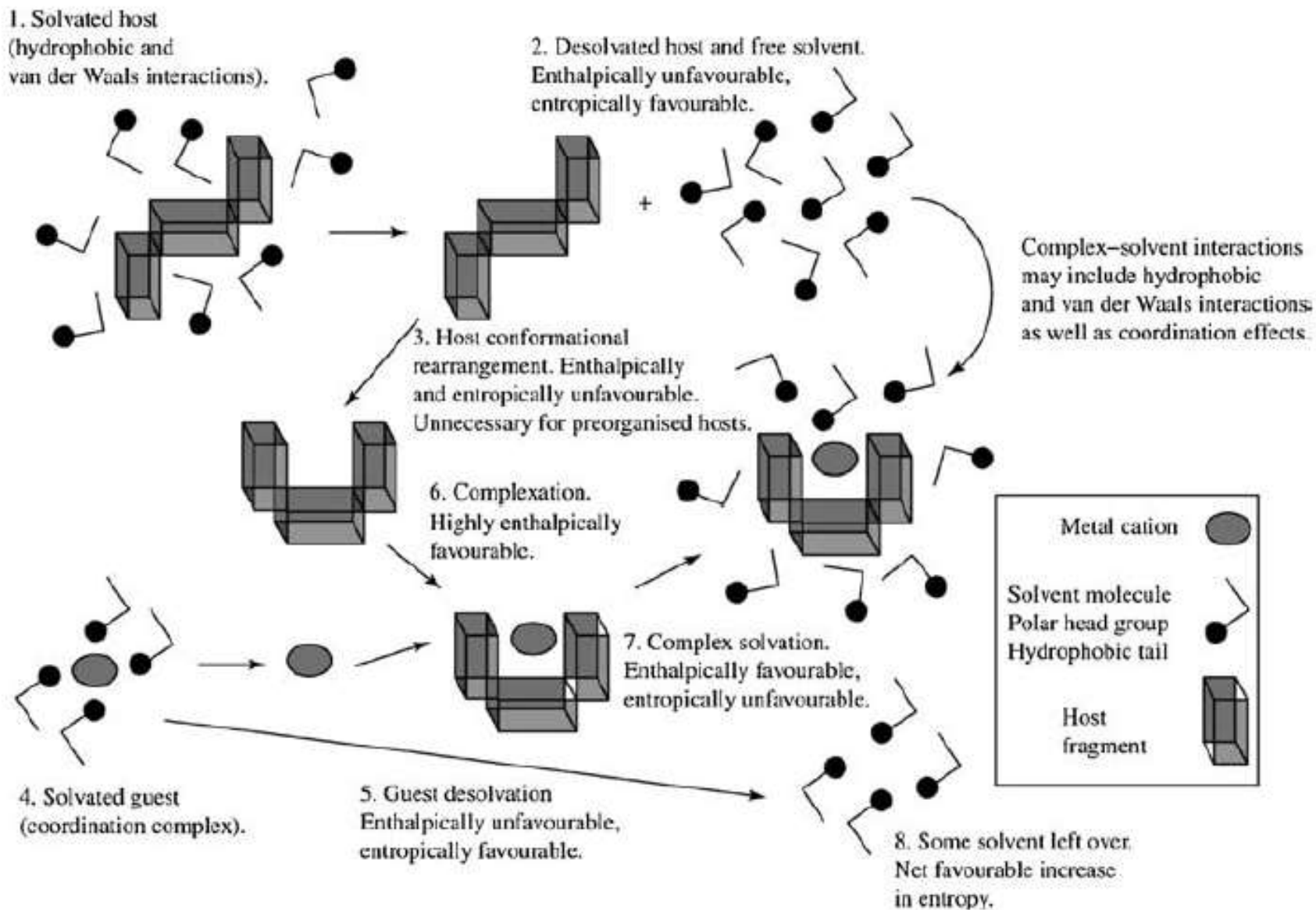
Najveći broj supramolekulskih interakcija su elektrostatičke prirode i zato polarni rastvarači nepovoljno utiču na vezivanje u supermolekulima.

Proučavanje uticaja rastvarača na konstantu vezivanja imidazola:



## Proučavanje uticaja rastvarača na konstantu vezivanja imidazola:

Solvent	Solvent type	$K_{11}$ ( $M^{-1}$ )
$CH_2Cl_2$	Non-polar	240
$CHCl_3$	Non-polar	
	H-bond acidic	490
$CH_3CCl_3$	Non-polar	8161
$CHCl_2CHCl_2$	Non-polar	
	Larger size	128,000
tetrahydrofuran (THF)	Non-polar, coordinating	29.0
2-Me-THF	Non-polar, coordinating	77.0
2,5-Me <sub>2</sub> -THF	Non-polar, coordinating	185
2,2-Me <sub>2</sub> -THF	Non-polar, coordinating	156
2,2,5,5-Me <sub>4</sub> -THF	Non-polar, coordinating	
	Sterically hindered	1067
tetrahydropyran	Non-polar, coordinating	104
1,4-dioxane	Non-polar, coordinating	87
<i>tert</i> -butyl methyl ether	Non-polar, coordinating	566
<i>iso</i> -propanol	Polar, protic	13
<i>tert</i> -butyl alcohol	Polar, protic	66
acetonitrile	Polar, aprotic, coordinating	No association



## **Uticaj rastvarača prilikom kompleksiranja katjona**

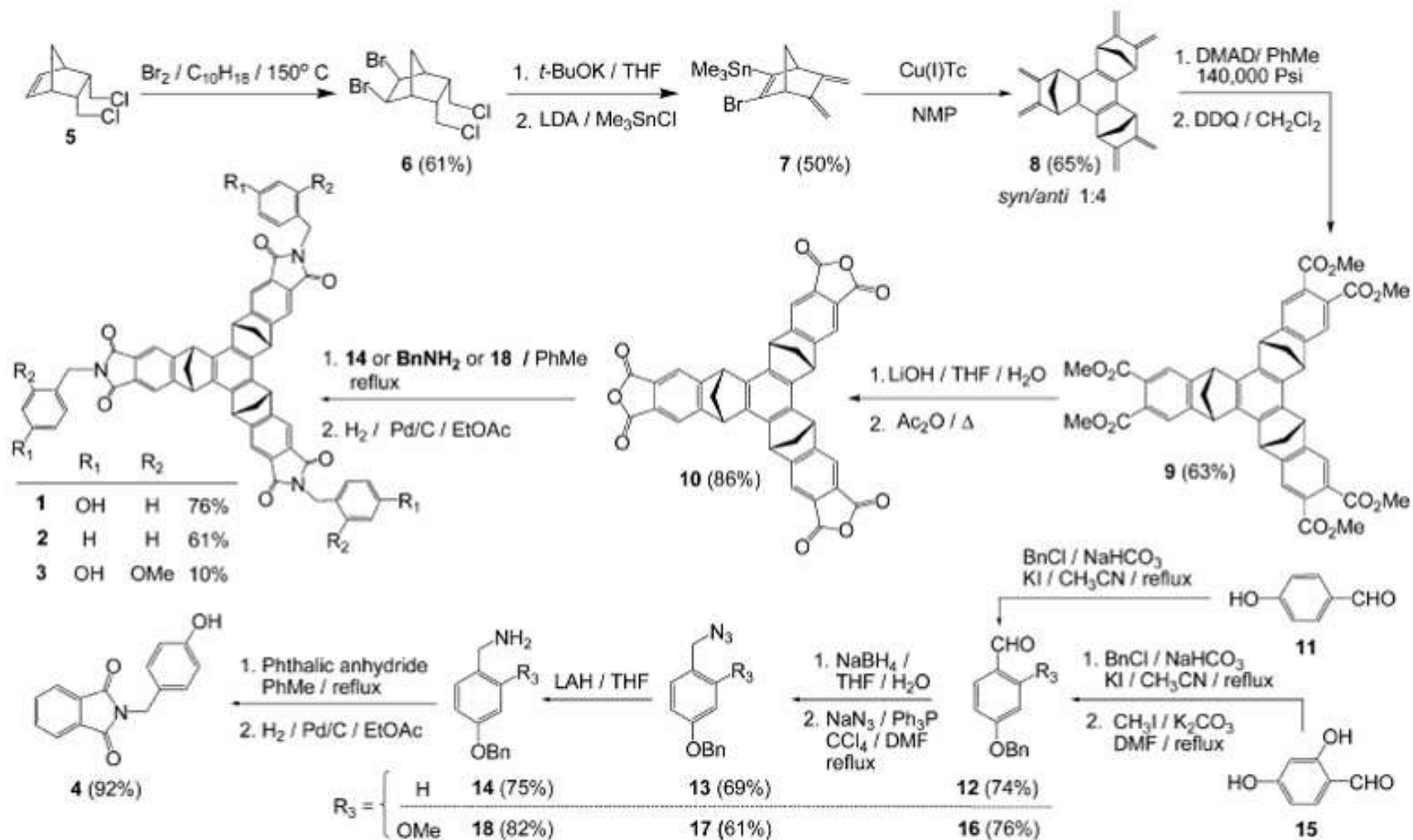


# Karakterizacija supermolekula

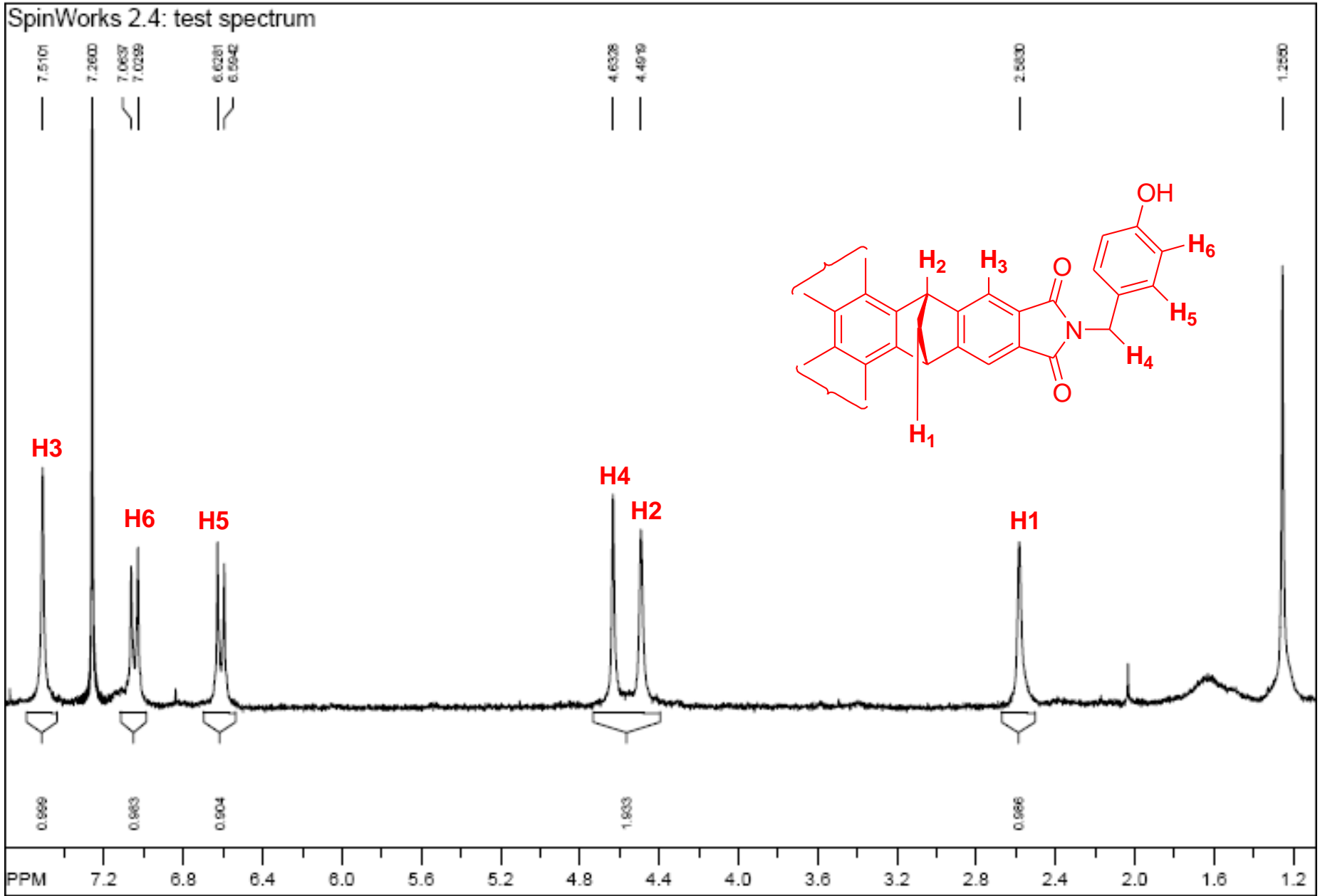
Pitanja na koja je potrebno odgovoriti:

- koja je struktura supermolekula
- koliko brzo nastaje (kinetika)
- jačina interakcija (termodinamika)

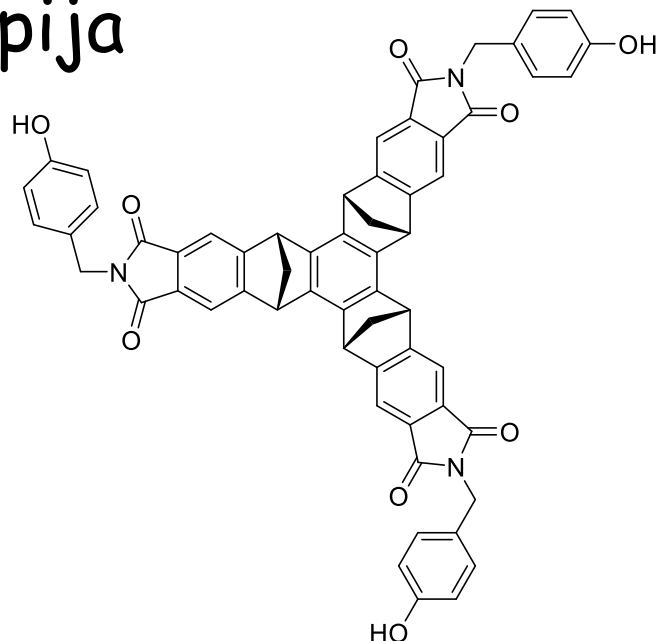
# Sinteza



# NMR spektroskopija

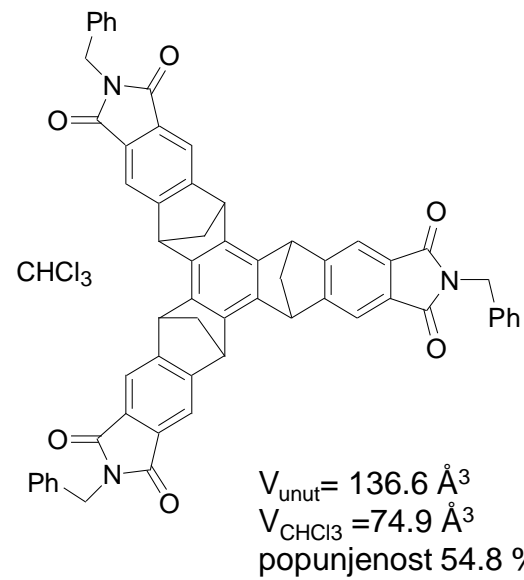
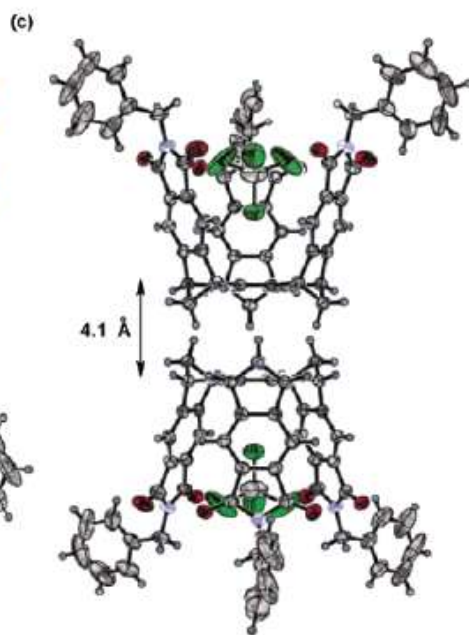
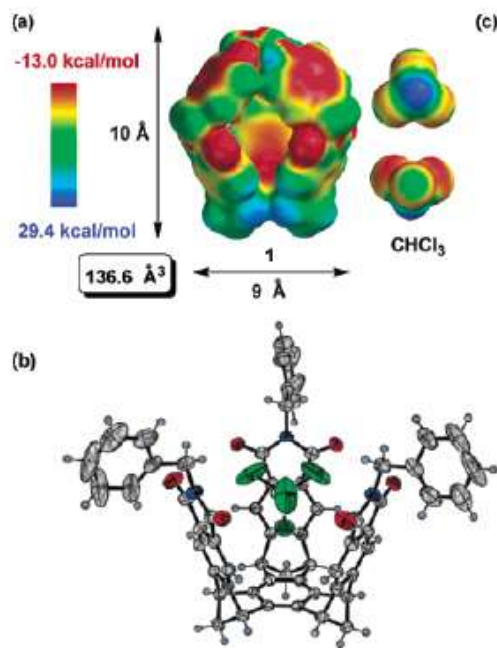
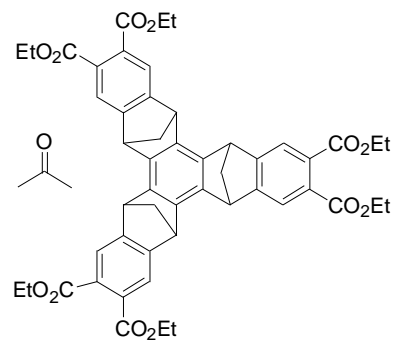
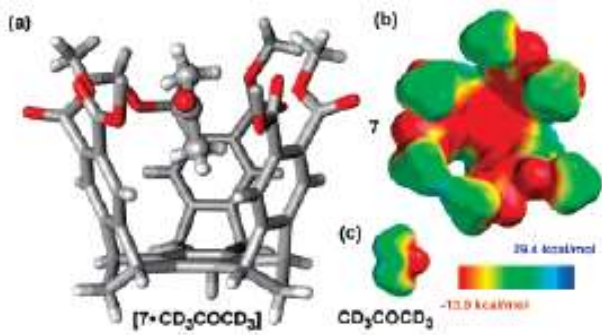


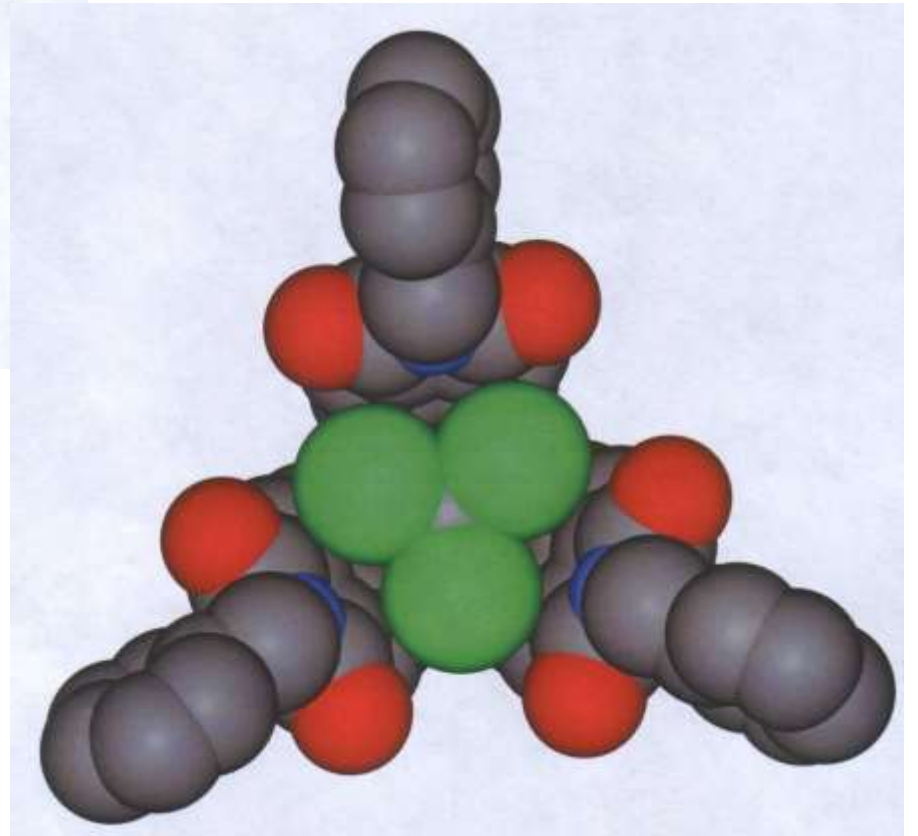
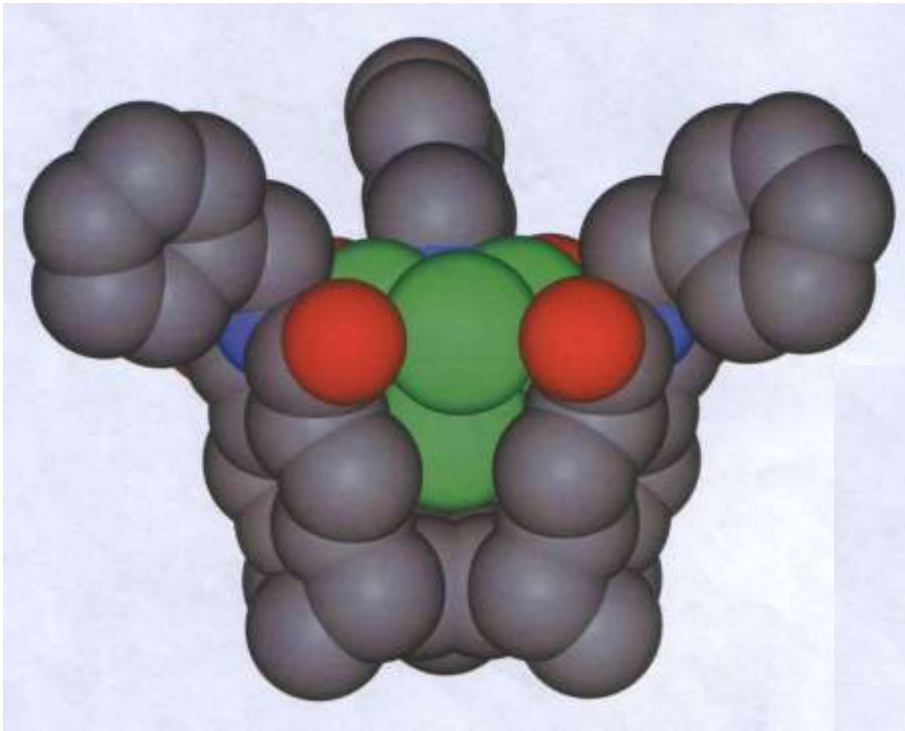
# NMR spektroskopija



**Compound 1:** A solution of **1a** (6.3 mg, 0.005 mmol) and 10% Pd/C (5 mg) in ethyl acetate (2 mL) was stirred under a hydrogen atmosphere and at ambient pressure for 24 h. The catalyst was removed by filtration, the solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, benzene/acetone, 7:3) to yield **1** as a white solid (4.6 mg, 96 %). M.p. 220 °C dec; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C): δ=7.51 (s, 6H), 7.04 (d, 6H, *J*=8.5 Hz), 6.75 (s, 3-OH) 6.62 (d, 6H, *J*=8.5 Hz), 4.63 (s, 6H), 4.49 (s, 6H), 2.58 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C): 167.8 (C), 156.6 (C), 154.1 (C), 137.7 (C), 130.5 (C), 129.5 (CH), 129.0(C), 128.3 (CH), 116.1 (CH), 115.4 (CH), 66.1 (CH<sub>2</sub>), 65.9 (CH<sub>2</sub>), 49.1 (CH), 40.4 (CH<sub>2</sub>); HRMS(ESI): *m/z* calcd for C<sub>60</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>Na 968.2579 [*M*+Na]<sup>+</sup>; found: 968.2590.

# Kristalografija





# Otvaranje-zatvaranje kapsule

## Kiselo-bazna tritracija

