

University of Groningen

Hydrogen-bonded low molecular weight gelators

Loos, Maaïke de

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2005

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Loos, M. D. (2005). *Hydrogen-bonded low molecular weight gelators: structure-property relations*. [Thesis fully internal (DIV), Groningen]. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

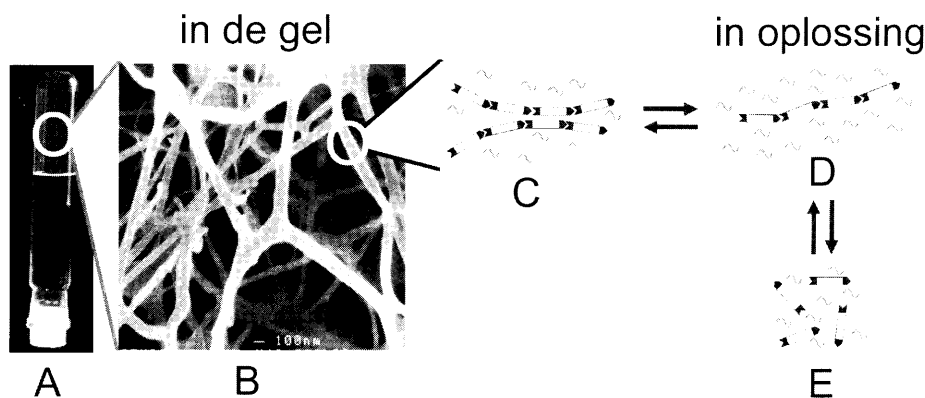
Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Samenvatting

Waterstofbrug gebonden laag-moleculair-gewicht gelatoren Structuur-eigenschap relaties

Gelen zijn unieke materialen, die welbekend zijn in het dagelijks leven en vele toepassingen kennen in o.a. voedingswaren, medicijnen, biomedische materialen en cosmetica. Voorbeelden van gelen die de meeste mensen bekend zullen voorkomen zijn gelatinepudding, vruchtengelei, anti-insect gel, haargel en wasmiddelgelen. Echter, hoe ziet zo'n gel er eigenlijk uit en waarom is het zo'n geleachtige substantie?

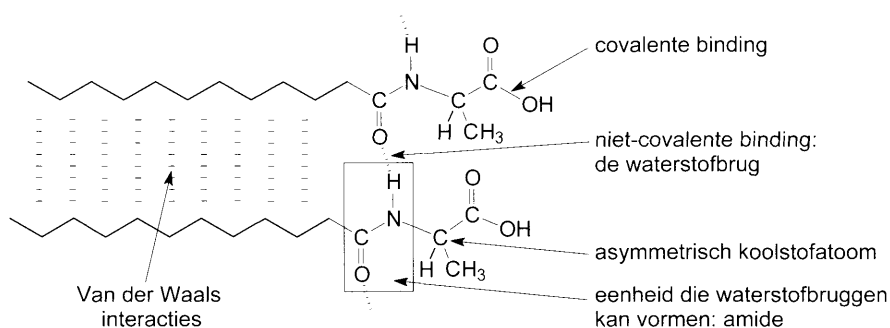
Hoewel gelen al heel lang bekend zijn, blijkt die vraag nog niet zo makkelijk te beantwoorden. In feite is er zelfs tot op heden nog niet een alomvattende definitie beschikbaar. Niettemin zijn er wel een paar algemeen geaccepteerde karakteristieken waar een materiaal aan moet voldoen om een gel genoemd te kunnen worden. Ten eerste, het materiaal moet zich gedragen als een vaste materie, terwijl het eigenlijk voor het grootste gedeelte uit vloeistof bestaat en maar voor een klein gedeelte uit vaste stof. Denk bijvoorbeeld aan het maken van een gelatine pudding. Daar gaat veel vloeistof, zoals water of melk in en maar een beetje vaste stof, de gelatine. Toch zorgt dat beetje gelatine ervoor dat de vloeistof zich als vaste materie gedraagt en bijvoorbeeld niet uitvloeit (Figuur 1A). Dit gedrag wordt veroorzaakt door de tweede karakteristiek: de structuur van de gel. Dat kleine beetje vaste stof vormt namelijk een driedimensionaal netwerk van verknoopte vezels (Figuur 1B) en in de poriën van dit netwerk wordt de vloeistof vastgehouden. Het netwerk zorgt ervoor dat de vloeistof niet kan wegvloeien, terwijl de vloeistof ervoor zorgt dat het netwerk niet instort. Als gevolg van deze structuur heeft de gel zijn geleachtige substantie.



Figuur 1 A) gel in een reageerbuis; B) het driedimensionale netwerk van verknoopte vezels; C) schematische weergave van ketens van moleculen die samen vezels vormen; D) schematische weergave van één keten van geaggregeerde moleculen, die nog in oplossing is; E) losse moleculen in oplossing.

De meeste gellen die je in het dagelijks leven tegenkomt worden gevormd door polymeren (de vaste stof) met water (de vloeistof). Deze polymeren bestaan uit zeer lange moleculen en doordat ze met elkaar verknoopt zijn geraakt vormen zij een netwerk dat het water vasthoudt. Een bekend voorbeeld is het al eerder genoemde gelatine. Echter een tiental jaren geleden trok het de aandacht van wetenschappers dat niet alleen dat soort lange moleculen een gel kunnen vormen, maar dat ook heel kleine moleculen dit gedrag kunnen vertonen: de laag-moleculair-gewicht gelatoren. Nu is het voor heel lange, polymere moleculen nog wel voor te stellen dat ze verknoepen tot een netwerk, maar hoe gaat dat dan bij die kleine moleculen? Welnu, deze kleine moleculen hebben een speciale eigenschap: ze zijn in staat om op een geordende manier in lange rijen aan elkaar te "plakken" (aggregeren) waardoor ze alsnog lange draden vormen, die weer vezels vormen en net als polymeren verknoepen tot een netwerk (Figuur 1E→D→C→B).

Dit aggregeren ontstaat doordat deze moleculen specifieke krachten op elkaar uitoefenen, die afhankelijk zijn van de structuur van het molecuul. Een molecuul bestaat uit een aantal atomen van verschillende elementen, zoals koolstof (C), waterstof (H), zuurstof (O) en stikstof (N), die in een bepaald volgorde met elkaar verbonden zijn (Figuur 2). Die verbinding tussen de atomen is heel sterk en wordt een 'covalente' binding genoemd. De manier en volgorde waarop de atomen aan elkaar gebonden zijn wordt de structuur van het molecuul genoemd. Binnen zo'n molecuulstructuur kun je afzonderlijke eenheden onderscheiden, die gevormd worden door bepaalde groepjes van atomen (Figuur 2). Een aantal van dit soort eenheden is in staat om krachten op elkaar uit te oefenen en zo een soort binding met elkaar te vormen, die minder sterk is als een covalente binding, maar sterk genoeg om moleculen aan elkaar te "plakken" in ketens: de 'niet-covalente' binding.



Figuur 2 De molecuulstructuur van twee gelator moleculen, die aggregeren.

Samenhangend met de eigenschappen van de structuureenheid, kunnen niet-covalente bindingen in een aantal klassen worden onderverdeeld. Bijvoorbeeld, een geladen eenheid kan elektrostatische interacties uitoefenen en een eenheid, die bestaat uit een lange keten van koolstof- en waterstofatomen, kan Van der Waals krachten uitoefenen (Figuur 2). Eén van de handigste niet-covalente bindingen is de waterstofbrug, die gevormd kan worden door eenheden zoals amide en ureumgroepen en waarbij een partieel positief geladen waterstofatoom gebonden is tussen twee partieel negatief geladen atomen (Figuur 2).

vormd door polymeren
zeer lange moleculen en
netwerk dat het water
Echter een tiental jaren
t soort lange moleculen
ag kunnen vertonen: de
ere moleculen nog wel
dat dan bij die kleine
nschap: ze zijn in staat
(aggregeren) waardoor
lymeren verknopen tot

op elkaar uitoefenen,
bestaat uit een aantal
(H), zuurstof (O) en
zijn (Figuur 2). Die
binding genoemd. De
t de structuur van het
sonderlijke eenheden
omen (Figuur 2). Een
efenen en zo een soort
binding, maar sterk
ente' binding.

nding

e binding:
brug

n koolstofaatom

waterstofbruggen
amide

en.

nnen niet-covalente
en geladen eenheid
uit een lange keten
nen (Figuur 2). Eén
vormd kan worden
el positief geladen
(Figuur 2).

Het interessante van een niet-covalente binding is dat het vormen en verbreken van zo'n verbinding een omkeerbaar proces is. Bijvoorbeeld, door afkoelen wordt de binding gevormd, terwijl hij weer verbroken kan worden door verhitting. In het geval van een gelator betekent dit, dat door afkoelen de opgeloste moleculen in ketens rangschikken, die een netwerk vormen en vervolgens een stevige gel, terwijl bij verhitten het netwerk stukgaat, de ketens uit elkaar vallen in de losse moleculen en je een oplossing overhoudt. De omkeerbaarheid van dit proces is in Figuur 1 weergegeven met behulp van dubbele pijlen.

Sinds wetenschappers geïnteresseerd geraakt zijn in dit fenomeen van kleine, gelvormende moleculen zijn er veel verschillende type moleculen gevonden, die dit gedrag vertonen. Voorbeelden zijn moleculen gebaseerd op vetzuren, steroïden, suikers of aminozuren. Deze moleculen kunnen gelen vormen met verschillende soorten vloeistoffen, zoals water, alcohol, olijfolie, benzeen, chloroform of hexaan. De meeste van deze gelatoren werden bij toeval gevonden, hetgeen aangeeft dat de exacte redenen voor het wel of niet vormen van een gel door een bepaald molecuul en een vloeistof nog steeds onduidelijk zijn. Door deze onduidelijkheid is het lastig om een molecuul zodanig te ontwerpen dat het een gel vormt en dan ook nog met de gewenste eigenschappen. Eigenschappen waaraan je kunt denken zijn de aard van de gegeleerde vloeistof, de sterkte van de gel en de temperatuur waarbij de gel stukgaat.

Een aantal onderzoeksgroepen, waaronder de onze, probeert al een aantal jaren meer duidelijkheid te krijgen over de voorwaarden waaraan een molecuul moet voldoen om een gel te kunnen vormen. Uit deze studies komen drie belangrijke criteria naar voren:

- 1) Het molecuul moet in staat zijn om niet-covalente bindingen te vormen die in slechts één richting georiënteerd zijn. Daardoor vormt het molecuul lange dunne, ééndimensionale ketens (Figuur 1D) in plaats van driedimensionale kristallen.
- 2) Tussen de ketens moet ook een soort interactie zijn, die ervoor zorgt dat de ketens verknopen tot een netwerk (Figuur 1C).
- 3) De wisselwerking tussen de vloeistof en het molecuul moet onder controle zijn, om ervoor te zorgen dat een bepaalde vloeistof gegeleerd kan worden en te voorkomen dat er een kristal of juist een oplossing overblijft.

Om aan deze voorwaarden te voldoen, zijn er verschillende aspecten van de moleculair structuur, die in ogenschouw genomen kunnen worden:

- De aanwezigheid van eenheden die de benodigde ééndimensionale, niet-covalente bindingen kunnen vormen. Heel praktisch in dit opzicht zijn amides en ureagroepen, die sterke, ééndimensionale waterstofbruggen vormen.
- De conformatie van het molecuul. Doordat veel van de atomen in een molecuul kunnen roteren ten opzichte van elkaar om hun covalente binding, kan het molecuul verschillende vormen (conformaties) aannemen en kunnen de verschillende eenheden in een molecuul op verschillende manieren georiënteerd zijn ten opzichte van elkaar. Het kan zelfs voorkomen dat een eenheid daardoor niet meer in staat is om een niet-covalente binding aan te gaan, waardoor de ketenvorming verstoord wordt. Door een

handig ontwerp kun je de conformatie van een molecuul vastleggen en ervoor zorgen dat de eenheden optimaal georiënteerd zijn voor het vormen van niet-covalente bindingen.

- ▶ De perifere substituenten. Dit zijn eenheden aan de rand van het molecuul, die zowel kunnen bijdragen aan de niet-covalente bindingen maar ook een wisselwerking met de vloeistof hebben. Daardoor bepalen de perifere substituenten voor een groot deel met welke vloeistof een gel gevormd wordt en spelen ze ook een rol in het voorkomen van kristalvorming.
- ▶ De stereochemie van het molecuul. De koolstofatomen aanwezig in een molecuul vormen elk vier covalente bindingen met andere atomen en eenheden. Als er vier verschillende atomen of eenheden aan een koolstofatoom gebonden zijn, wordt het betreffende koolstofatoom asymmetrisch genoemd (Figuur 2). Zo'n asymmetrisch koolstofatoom is speciaal omdat het voorkomt in twee verschillende spiegelbeeldvormen: **enantiomeren**. Een molecuul met een asymmetrisch koolstofatoom is chiraal en bestaat ook als twee enantiomeren. Deze enantiomeren zijn fysisch identiek (b.v. smeltpunt), maar in de aanwezigheid van een ander chiraal molecuul kunnen ze verschillend reageren. De aanwezigheid van een asymmetrisch koolstofatoom in een gelator molecuul kan een grote invloed hebben op de ordening in de ketens en kan ervoor zorgen dat de ketens een spiraalvormig uiterlijk hebben. Het gebruik van het zuivere enantiomeer of een mengsel van beide heeft vaak grote invloed op het wel of niet vormen van een gel en het uiterlijk van een gel.

De huidige stand van zaken is, dat wetenschappers op basis van het bovenstaande al min of meer in staat zijn om moleculen te ontwerpen, die een gel kunnen vormen. Echter, het is nog steeds heel moeilijk om het molecuul zodanig te ontwerpen dat ook de eigenschappen van deze gellen van tevoren vastliggen. Met name de rol van stereochemie is nog slecht begrepen. In dit proefschrift worden mijn inspanningen beschreven tot het verkrijgen van meer inzicht in de relaties tussen verschillende aspecten van de molecuulstructuur en de eigenschappen van de gellen. Als uitgangspunt worden de lineaire en cyclische bis-urea gelatoren genomen, die in onze groep door middel van bewust ontwerp ontwikkeld zijn (Figuur 3). Deze gelatoren werden ontworpen op basis van de sterk ééndimensionale interacties tussen de waterstofbrug vormende ureagroepen. Van deze beide gelatoren bleek vooral de cyclische bis-urea heel effectief en veelzijdig te zijn. Het molecuul bleek in staat om sterke gellen te vormen met veel verschillende vloeistoffen, waarbij ook nog slechts kleine hoeveelheden van het molecuul nodig waren. De vezels in deze gellen hadden alle mogelijke vormen, variërend van platte linten tot meer draadachtige vezels.

Een interessant aspect van de cyclische bis-urea gelatoren is de aanwezigheid van twee asymmetrische koolstofatomen, die zorgen voor de aanwezigheid van twee geleurende enantiomeren van het molecuul (Figuur 3). In hoofdstuk 2 wordt het onderzoek beschreven naar het verschil in aggregatiegedrag tussen moleculen van dezelfde enantiomeer en van tegenovergestelde enantiomeer. Uit dit onderzoek bleek dat in beide gevallen de moleculen aggregeren in een coöperatieve wijze. Dat wil zeggen dat zodra de eerste twee moleculen

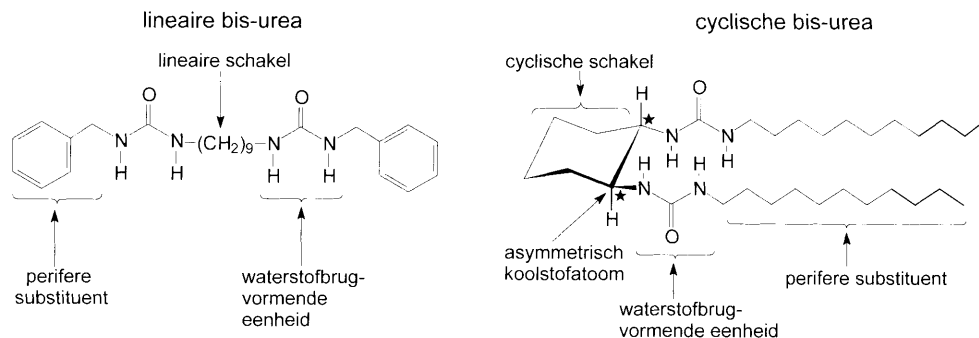
gen en ervoor zorgen
n van niet-covalente

t molecuul, die zowel
wisselwerking met de
or een groot deel met
n het voorkomen van

zig in een molecuul
enheden. Als er vier
nden zijn, wordt het
Zo'n asymmetrisch
illende spiegelbeeld-
koolstofaatom is chiraal
fysisch identiek (b.v.
molecuul kunnen ze
koolstofaatom in een
in de ketens en kan
Het gebruik van het
nvloed op het wel of

ovenstaande al min of
men. Echter, het is nog
de eigenschappen van
hemie is nog slecht
ot het verkrijgen van
molecuulstructuur en de
en cyclische bis-urea
verp ontwikkeld zijn
erk ééndimensionale
beide gelatoren bleek
molecuul bleek in staat
arbij ook nog slechts
ze gelen hadden alle
zels.

wegigheid van twee
van twee gelerende
nderzoek beschreven
enantiomeer en van
evallen de moleculen
e twee moleculen



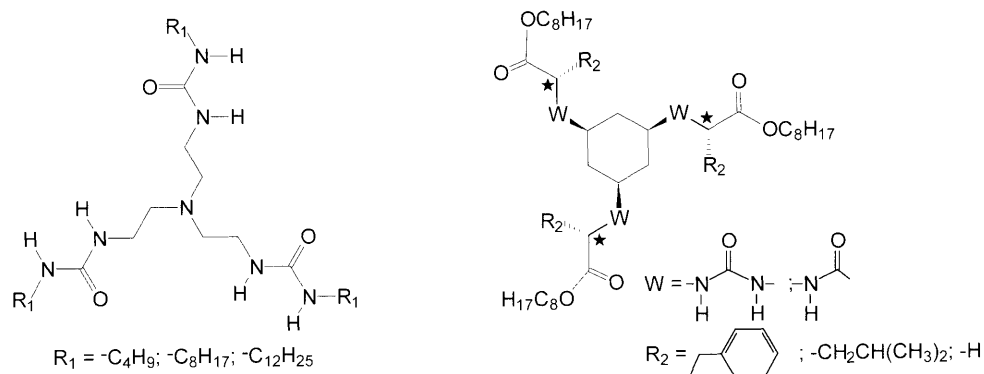
Figuur 3 Molecuulstructuur van de lineaire en cyclische bis-urea gelatoren.

geaggregeerd zijn tot een dimeer, het voor andere moleculen voordeliger wordt om ook te aggregeren en zo steeds langere ketens te vormen. Daardoor gaat dat aggregeren beter en beter, tot alle moleculen geaggregeerd zijn en een gel vormen. Het bleek echter dat het vormen van aggregaten met een mengsel van enantiomeren voordeliger was dan het vormen van aggregaten bestaande uit één enantiomeer. Er werd dus door de gelerende moleculen verschil gemaakt tussen beide enantiomeren: zogenoemde chirale herkenning. Dit verschil was niet te zien bij het vormen van dimeren, maar wel bij de vorming van langere ketens, wat betekent dat de coöperatieve aggregatiewijze een belangrijke bijdrage had aan deze chirale herkenning. De aggregaten gevormd uit een mengsel van twee enantiomeren bleken anders van structuur en sterkte te zijn dan de aggregaten opgebouwd uit één enantiomeer. Waarschijnlijk vormt het mengsel van twee enantiomeren aggregaten waarin beide vormen om en om in de keten aanwezig zijn. Het verschil in aggregaatstructuur tussen een mengsel van enantiomeren en één puur enantiomeer kan verklaren waarom hun gelen ook verschillend van sterkte zijn.

Een ander interessant aspect van de cyclische bis-urea gelatoren zijn de perifere substituenten (Figuur 3). Het is te verwachten dat deze substituenten invloed hebben op de soort vloeistof, waarmee een gel gevormd kan worden. De tot nu toe bekende cyclische bis-urea gelatoren zijn in staat om vloeistoffen zoals alcoholen, chloroform, benzeen en hexaan te geleren, maar nog geen water. In hoofdstuk 3 het onderzoek is gericht op de vraag of een wijziging in de structuur van de perifere substituenten ervoor kan zorgen dat juist water gegeleerd kan worden. Uit dit onderzoek blijkt dat de toevoeging van hydrofiele (waterminnende) hydroxy (-OH) of amine (-NH₂) eindgroepen aan de uiteinden van de perifere substituenten tot gevolg heeft dat inderdaad water gegeleerd kan worden. Verder bleek dat het al dan niet vormen van een gel met water afhangt van een delicate balans tussen de mate van waterminnend karakter van de eindgroepen, de lengte van de hydrofobe (waterschuwendende) koolwaterstofketen tussen de ureagroep en de hydrofiele groep en de aanwezigheid van een mengsel van beide enantiomeren of één puur enantiomeer.

Zoals boven reeds aangegeven, is het effectief vormen van gelen door de bis-urea moleculen en de sterkte van de gelen gebaseerd op de aanwezigheid van twee waterstofbrugvormende ureagroepen. Omdat die ureagroepen zo'n sterke invloed hebben, werd besloten om te onderzoeken of moleculen, die niet twee maar drie ureagroepen bevatten, nog effectiever

waren. Het idee was, dat moleculen met drie ureagroepen sterkere gelen kunnen vormen en dat het uiterlijk van de gevormde vezels anders zal zijn. Dit laatste hangt samen met de gekozen C3-symmetrische structuur van de moleculen. Zo'n structuur leidt er vaak toe dat de moleculen schijfvormig zijn en vervolgens aggregeren in kolommen die weer cilindervormige vezels kunnen opleveren, in plaats van linten of draden. Analog aan de bis-urea moleculen kan daarbij gekozen worden voor een flexibele schakel tussen de ureagroepen (vgl. lineaire bis-urea), die veel bewegingsvrijheid oplevert, of een rigide schakel (vgl. cyclische bis-urea) die de oriëntatie van de ureagroepen vastlegt (Figuur 4).

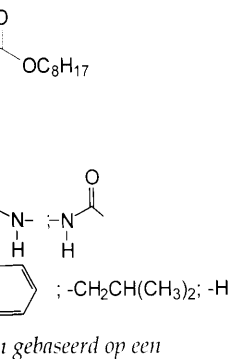


Figuur 4 Molecuulstructuur van de tris-urea (en tris-amide) gelatoren gebaseerd op een flexibele schakel (links) en op een rigide schakel (rechts).

In hoofdstuk 4 wordt de ontwikkeling van de tris-urea gelatoren, gebaseerd op een flexibele schakel, besproken (Figuur 4; links). Deze moleculen bleken, net als de bis-urea gelatoren, heel goed verschillende vloeistoffen te kunnen geleren. Echter, de gevormde gelen bleken niet sterker te zijn dan gelen gevormd door de bis-urea moleculen. Verder bleek ook het uiterlijk van de vezels niet veranderd te zijn ten opzichte van die van de bis-urea moleculen. Deze onverwachte resultaten zijn zeer waarschijnlijk het gevolg van de flexibiliteit van de gebruikte schakel. Daardoor kunnen de ureagroepen binnen één molecuul naar elkaar terugvouwen en met elkaar waterstofbruggen vormen, in plaats van met een ander molecuul. Dit beïnvloedt de mogelijke sterkte van de aggregaten, maar verstoort ook de schijfvorm van het molecuul.

Door een rigide schakel te nemen, wordt de oriëntatie van de ureagroepen vastgelegd en het terugvouwen voorkomt. Deze benadering werd gevolgd in hoofdstuk 5 en leidde tot een groot aantal verschillende moleculen, die in staat waren om gelen te vormen of verdikte oplossingen (Figuur 4; rechts). Deze moleculen verschillen in de rigide schakel (benzeen of cyclohexaan), waterstofbrugvormende eenheid (ureum of amide) en perifere substituent (R_2). Het bleek dat de aggregatie-eigenschappen, de sterkte van de gelen en het uiterlijk van de vezels sterk beïnvloed werden door deze verschillende structurelementen. Daarbij was ook de balans tussen de verschillende onderdelen van groot belang. Overigens bleek voor de tris-urea moleculen dat de gelen inderdaad sterker waren dan vergelijkbare gelen van bis-urea moleculen.

en kunnen vormen en hangt samen met de leidt er vaak toe dat kolommen die weer aden. Analoog aan de le schakel tussen de plevert, of een rigide vastlegt (Figuur 4).



baseerd op een flexibele de bis-urea gelatoren, gevormde gelen bleken. Verder bleek ook het de bis-urea moleculen. n de flexibiliteit van de molecuul naar elkaar s van met een ander maar verstoort ook de ngroepen vastgelegd en ofdstuk 5 en leidde tot n te vormen of verdikte ide schakel (benzeen of en perifere substituent elen en het uiterlijk van elementen. Daarbij was Overigens bleek voor de elijkbare gelen van bis-

In hoofdstuk 6 wordt verder ingegaan op het verband tussen het uiterlijk van de vezels, gevormd door de rigide tris-amide moleculen, en de stereochemie van het molecuul (Figuur 4; rechts). De aanwezigheid van asymmetrische koolstofatomen in de molecuulstructuur zorgt er namelijk voor, dat een aantal moleculen spiraalvormige vezels vormt (zie hoofdstuk 5 en 6). Het opmerkelijke is, dat door een van deze chirale moleculen spiraalvormige vezels worden gevormd, die ook allemaal dezelfde dikte hebben. Een vergelijkbaar molecuul, waarin geen asymmetrische koolstofatomen aanwezig waren (achiraal), vormde voornamelijk rechte vezels, die zeer verschillend in dikte waren. Dit verschil in vezeluiterslijk wordt zeer waarschijnlijk veroorzaakt door de aanwezigheid dan wel afwezigheid van asymmetrische koolstofatomen. Een bijzondere vondst was dat het mengen van een kleine hoeveelheid van het chirale gelator molecuul met het achirale gelator molecuul er alsnog voor zorgde dat voornamelijk spiraalvormige vezels met dezelfde dikte werden gevormd. Dus de vorming van spiraalvormige vezels kon opgewekt worden met behulp van een kleine hoeveelheid chirale verbinding.

Hoofdstuk 7, tenslotte, is een beetje een buitenbeentje en behandelt niet relaties tussen molecuulstructuur en eigenschappen, maar beschrijft de eerste stappen in de richting van een toepassing van gelen. De betreffende toepassing is het scheiden van enantiomere moleculen door middel van kolomchromatografie. Bij deze techniek wordt een lange, poreuze kolom gemaakt, die uit chiraal materiaal bestaat. Door deze kolom wordt een oplossing geleid, die een mengsel van enantiomeren bevat. Omdat het ene enantiomeer meer interactie met het chirale kolommateriaal heeft dan het andere, gaan ze er met verschillende snelheden doorheen en komen er vervolgens gescheiden uit. Nu is een gel een zeer poreus materiaal waar vloeistof in zit en kan deze tegelijkertijd ook chiraal zijn door chirale moleculen te gebruiken. Daarom leek het een goed idee om gelatoren te gebruiken voor het maken van een chirale kolom. In hoofdstuk 7 wordt de bereiding van een geschikte, chirale gelator op basis van de tris-amide gelatoren uit hoofdstuk 5 beschreven en het prepareren van een chirale kolom met deze gelator.

Al met al levert het onderzoek beschreven in dit proefschrift een aanzienlijke bijdrage tot het verkrijgen van een beter inzicht in de relaties tussen structuur van de gelator en eigenschappen van de gelen. Het blijkt dat niet alleen het precieze karakter van de verschillende structuurelementen, zoals de ééndimensionaal aggregerende eenheden, de conformatie van het molecuul, de verschillende perifere substituenten en de stereochemie, van belang is, maar dat ook de balans tussen deze elementen van grote invloed is. Met name op het gebied van stereochemie werden interessante resultaten behaald, die nieuwe inzichten opleveren en in toekomstig onderzoek verder uitgewerkt kunnen worden. Tevens werden wetenschappelijk gezien belangwekkende onderwerpen als chirale herkenning en chirale inductie in gelen beschreven.