



**Universitat de les
Illes Balears**

Facultat de Ciències

Memòria del Treball de Fi de Grau

Síntesi, caracterització i avaluació de receptors esquaramídics per al reconeixement d'anions

Marta Cerdà Cànaves

Grau de Química

Any acadèmic 2018-19

Treball tutelat per Dra. María del Carmen Rotger Pons

Departament de Química

S'autoritza la Universitat a incloure aquest treball en el Repositori Institucional per a la seva consulta en accés obert i difusió en línia, amb finalitats exclusivament acadèmiques i d'investigació	Autor		Tutor	
	Sí	No	Sí	No
	X		X	

Paraules clau del treball:

Reconeixement molecular, receptors esquaramídics, enllaç d'hidrogen, anions, espectroscòpia UV-Vis.

ÍNDIX

1. <u>Introducció</u>	4
1.1. La Química Supramolecular	4
1.2. Reconeixement molecular	4
1.3. Molècules d'estudi	5
1.3.1. Esquaramides	5
1.3.2. Receptors esquaramídics per al reconeixement d'anions	7
1.4. Estudis de reconeixement molecular. Mesura de les constants d'associació dels receptors esquaramídics	8
1.5. Antecedents	10
1.5.1. Receptors esquaramídics	10
1.5.2. Reconeixement d'anions en cloroform – DMSO mitjançant valoracions per espectroscòpia UV-Vis	12
1.5.3. Reconeixement d'anions en aigua tamponada - DMSO mitjançant valoracions per espectroscòpia UV-Vis	12
2. <u>Objectius</u>	13
3. <u>Resultats i discussió</u>	14
3.1. Síntesi dels receptors esquaramídics	14
3.2. Estudi de l'associació dels receptors esquaramídics per espectroscòpia UV-Visible amb diferents oxoanions de rellevància biològica	15
3.2.1. Condicions de treball	15
3.2.2. Anions d'estudi	15
3.2.3. Valoracions per Espectroscòpia UV-Vis del receptor E-172	17
3.2.4. Valoracions per Espectroscòpia UV-Vis del receptor E-178	22
3.2.5. Valoracions per Espectroscòpia UV-Vis del receptor E-177	27
3.2.6. Comparació dels resultats obtinguts dels diferents receptors	29
4. <u>Procediment experimental</u>	30
4.1. Síntesi dels receptors esquaramídics	30
4.2. Metodologia usada en les valoracions per espectroscòpia UV-Vis	31
5. <u>Conclusions</u>	32

1. INTRODUCCIÓ

1.1. La Química Supramolecular

El camp de la Química Supramolecular¹ es va iniciar a partir dels estudis pioners sobre el reconeixement molecular duts a terme per Jean-Marie Lehn, Donald J. Cram i Charles J. en els anys seixanta i setanta. A partir d'aquests treballs se'ls va atorgar conjuntament el Premi Nobel de Química el 1987. Així doncs Lehn, un dels pares de la Química Supramolecular, defineix la disciplina exposant que "la Química Supramolecular apunta al desenvolupament de sistemes químics d'elevada complexitat, a partir de components que interaccionen entre si mitjançant forces intermoleculars no covalents".²

Totes les forces intermoleculars tenen el seu pes en la Química Supramolecular, ja que la combinació de diverses d'elles serà la que aportarà l'afinitat, especificitat i selectivitat de les interaccions entre dues o més espècies. Per forces intermoleculars s'han d'entendre qualsevol tipus d'interacció de naturalesa atractiva entre espècies moleculars. Entre aquestes destaquen interaccions electrostàtiques, forces de Van der Waals, enllaços d'hidrogen, interaccions hidrofòbiques, interaccions ió- π , π - π , etc.

Perquè s'estableixin interaccions intermoleculars, una estructura química ha de disposar d'una sèrie de grups distribuïts de tal manera que puguin interaccionar amb grups complementaris de la molècula amb la que s'ha de dur a terme la interacció.

La síntesi i el disseny de molècules amb la capacitat d'establir associacions amb altres espècies químiques a través d'enllaços intermoleculars constitueix el camp conegut com a reconeixement molecular.³

1.2 Reconeixement molecular

El reconeixement molecular³ es basa en la interacció no covalent que es produeix entre una molècula amfitriona o receptor (host) i una molècula hoste o substrat (guest), complementària al receptor, per donar lloc al complex supramolecular receptor-substrat

El reconeixement molecular inclou no només els metalls de transició coneguts, sinó també ions metàl·lics esfèrics, cations orgànics i espècies neutres i aniòniques. Els anions tenen una gran rellevància des del punt de vista biològic, ja que més del 70% de tots els cofactors i substrats implicats en la biologia tenen una naturalesa aniònica.⁴

Malgrat els enormes progressos aconseguits en aquest camp, el reconeixement selectiu d'anions continua sent un veritable repte, especialment en aigua i mitjans biològics a causa de les característiques intrínseques dels anions, com la capacitat de solvatació.

Per dur a terme un reconeixement eficient, és desitjable que el receptor estableixi interaccions intermoleculars no covalents amb l'anió.

¹ J.-M. Lehn. *Supramolecular Chemistry. Concepts and Perspectives*, VCH: Weinheim, Germany, **1995**.

² J. M. Lehn. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2002**, *99*, 4763.

³ S.H. Gellman. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1231-1232.

⁴ A. Bianchi, K. B.-James, and E. G.-España, *Anion Coordination Chemistry*, First edition, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA., **2012**.

El disseny i síntesi de receptors per al reconeixement molecular d'anions és una àrea d'investigació important, degut al paper fonamental que els anions presenten en la naturalesa, així com en medicina, catàlisi, ciències ambientals, biologia i química.

1.3 Molècules d'estudi

1.3.1 Esquaramides

Les esquaramides són les amides derivades de l'àcid esquàric⁵. Presenten a l'anell de ciclobutè dicarbonílic un o dos substituents amídics variables.⁶ Expressen una estructura plana amb capacitat per formar enllaços d'hidrogen⁷ amb interaccions secundàries favorables a causa de la presència de dos grups donadors (NH) i dos grups acceptors (C = O) d'enllaç hidrogen contigus.

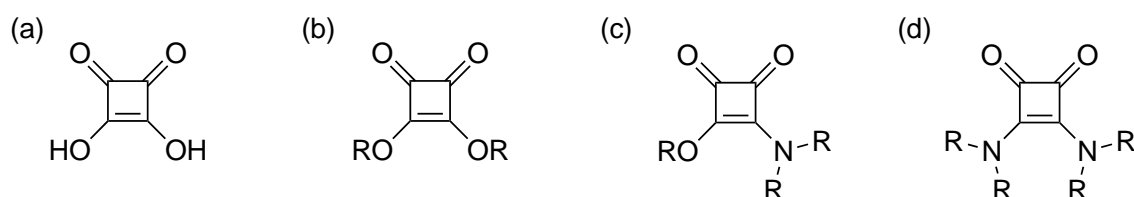


Figura 1.3.1.1. Estructura de l'àcid esquàric i els seus derivats. (a) Àcid esquàric, (b) Esquarat d'alquil/aril, (c) Esquaramat-èster, (d) Esquaramida.

Aquestes molècules han estat estudiades des de 1960 i tenen propietats químiques i físiques particulars.⁸

Hi ha tres famílies d'esquaramides: primària, secundària i terciària. La família d'esquaramides més estudiada és la secundària. Dins aquesta família, totes les esquaramides tenen dos grups NHR.

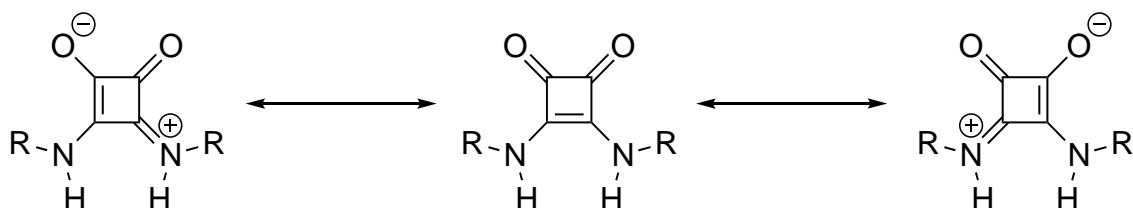


Figura 1.3.1.2. Formes ressonants de les esquaramides secundàries.

Moltes de les aplicacions que presenten les esquaramides estan relacionades amb el seu elevat potencial per crear interaccions d'enllaç d'hidrogen amb altres molècules. Aquesta afinitat per la formació d'enllaços d'hidrogen fa que s'hagin creat receptors sintètics de base esquaramida per al reconeixement de cations⁹, anions¹⁰ o parells d'ions.¹¹

⁵ Es fa referència al compost 3,4-dihidroxi-3-ciclobuten-1,2-diona

⁶ Zhan-Ting Li, Li-Zhu Wu, *Hydrogen Bonded Supramolecular Structures*, Lecture Notes in Chemistry 87, **2016**.

⁷ M. C. Rotger, M. N. Piña, A. Frontera, G. Martorell, P. Ballester, P. M. Deyà, A. Costa, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2302-2308.

⁸ R. I. Storer, C. Aciro, L. H. Jones, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2330-2346.

⁹ Tomàs, S.; Prohens, R.; Vega, M.; Rotger, M. C.; Deyà, P. M.; Ballester, P.; Costa, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9394-9401.

¹⁰ a) Prohens, R.; Tomàs, S.; Morey, J.; Deyà, P. M.; Ballester, P.; Costa, A. *Tet. Lett.* **1998**, *39*, 1063-1066. b) Jin, C.; Zhang, M.; Wu, L.; Guan, Y.; Pan, Y.; Jiang, J.; Lin, C.; Wang, L. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2025-2027.

¹¹ Soberats, B.; Martínez, L.; Sanna, E.; Sampedro, A.; Rotger, C.; Costa, A. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7533-7542.

A causa de la rotació restringida del enllaç C-N les esquamides poden existir en les diferents conformacions indicades a la figura 3. En dissolució presenten conformers que es troben en equilibri, fonamentalment els Z/Z, Z/E i E/Z.⁷ El conformer E/E no s'arriba a observar degut a l'elevat impediment estèric dels substituents NH.

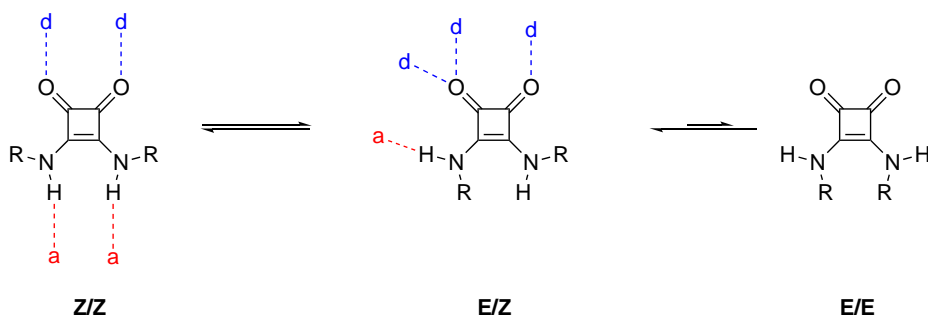


Figura 1.3.1.3. Equilibri conformacional de les esquamides secundàries i patró de formació d'enllaços d'hidrogen per als conformers més estables (d = donador, a = acceptor).

La capacitat que tenen les esquamides per dur a terme enllaços d'hidrogen disminueix la solubilitat d'aquests composts en dissolvents orgànics apolars, ja que tendeixen a formar agregats de tipus cap-coa.¹² Per altra banda solen ser generalment solubles en dissolvents com el DMSO, un dissolvent polar apròtic que competeix amb la pròpia esquamida per formar enllaços d'hidrogen.

La capacitat de formació d'enllaços d'hidrogen de les esquamides sovint es compara a les urees. La urea ofereix dos NH per a formar enllaç d'hidrogen, com ocorre amb les esquamides. S'ha demostrat que l'enllaç d'hidrogen de les esquamides és més eficaç que el de les urees. Probablement això es deu a la major aromaticitat de l'anell esquamida després de la complexació.¹³ A més, les esquamides posseeixen dos grups carbonils adjacents que permeten interaccions més acceptores d'enllaç d'hidrogen que les urees.¹⁴ S'han realitzat dissenys i síntesis d'estructures mixtes que contenen tant urea com esquamides, resultant una estructura semblant als derivats de guanina.¹⁵

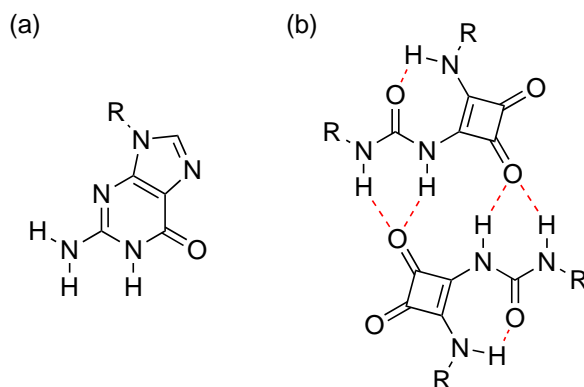


Figura 1.3.1.4. Comparació de l'estructura entre (a) guanidina i (b) compostos esquamida-urea.

¹² R. Prohens, A. Portell, C. Puigjaner, R. Barbas, X. Alcobé, M. Font-Bardia and S. Tomàs, *CrystEngComm*, **2012**, *14*, 5745-5748.

¹³ A theoretical study of aromaticity in squaramide complexes with anions, "Chemical Physics Letters **2002**, 351, 115-120.

¹⁴ Alemán, J.; Parra, A.; Jiang, H.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6890-6899.

¹⁵ Davis, A. P.; Draper, S. M.; Dunne, G.; Ashton, P. *Chem. Commun.* **1999**, 2265-2266.

1.3.2 Receptors esquaramídics per al reconeixement d'anions

Els receptors d'anions són particularment atractius en la Química Supramolecular. Les esquaramides i les urees s'utilitzen en el disseny de receptors d'anions sintètics degut als grups NH de la seva estructura. Aquests, poden unir anions a través de la formació d'anells quelat¹⁶ de sis o set membres i oxoanions a través d'anells de vuit i nou membres.

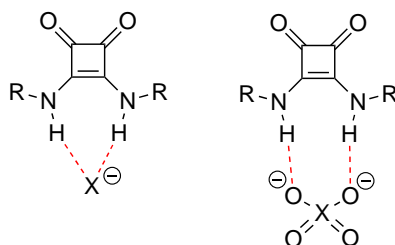


Figura 1.3.2.1. Estructures de complexes entre esquaramides i anions.

Mitjançant esquaramides que inclouen cadenes laterals amb amines terciàries o quaternàries s'ha aconseguit el reconeixement d'anions com el sulfat¹⁷ o l'oxalat¹⁸. En aquests receptors, la part que exerceix les principals interaccions amb el substrat són els propis centre esquaramida, que servint-se d'una estructura molecular addicional queden disposats de manera adequada per a dur a terme el complex.

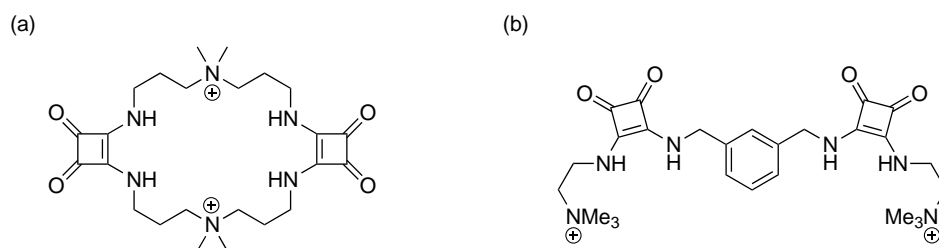


Figura 1.3.2.2. (a) Receptor esquaramídic per l'aníó sulfat, (b) Receptor esquaramídic per l'aníó oxalat.

També s'han desenvolupat receptors de N-tert-butil sulfinil esquaramida.¹⁹ Aquest nou tipus de receptor esquaramídic mostra millors habilitats d'aníó-vinculació sobre les difenil esquaramides convencionals degut a una interacció feble no convencional d'enllaç d'hidrogen C-H del tertbutil.

¹⁶ Quiñonero, D.; Prohens, R.; Garau, C.; Frontera, A.; Ballester, P.; Costa, A.; Deyà, P. M. *Chem. Phys. Lett.* **2002**, *351*, 115-120.

¹⁷ (a) M. N. Piña, C. Rotger, B. Soberats, P. Ballester, P. M. Deyà, A. Costa. *Chem. Comm.* **2007**, 963-965; (b) R. Prohens, G. Martorell, P. Ballester, A. Costa. *Chem. Comm.*, 2001, 16, 1456-1457; (c) J. Xie, A. B. Comeau, C. T. Seto. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 83-86

¹⁸ M. C. Pirrung, H. Han, R. T. Ludwig. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2430-2436

¹⁹ (a) Ni, X.; Li, X.; Wang, Z.; Cheng, J.-P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1786. (b) Alemán, J.; Parra, A.; Jiang, H.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6890. (c) Storer, R. I.; Aciro, C.; Jones, L. H. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2330. (d) Malerich, J. P.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14416.

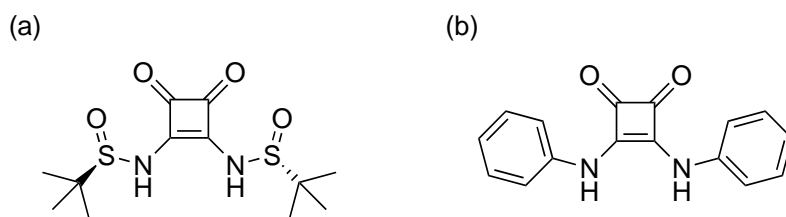


Figura 1.3.2.3. (a) Receptor de *N*-tert-butil sulfinil esquaramida, (b) Receptor de difenil esquaramida.

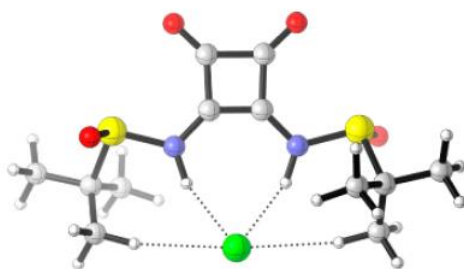


Figura 1.3.2.4. Representació de la interacció feble d'enllaç d'hidrogen C-H entre el tertbutil i l'anió.

1.4. Estudis de reconeixement molecular. Mesura de les constants d'associació dels receptors esquaramídics.

Actualment es disposen d'una gran varietat de tècniques per a poder dur a terme estudis de reconeixement molecular. Entre les més destacades, apareixen la ressonància magnètica nuclear (RMN), l'espectroscòpia de fluorescència, l'UV-Vis o la naocalorimetria (ITC) entre altres.

La tècnica usada fonamentalment per a la determinació de les constants d'associació receptor-substrat, amb els receptors esquaramídics, ha estat l'espectroscòpia UV-Vis. Les esquaramides presenten una banda intensa de màxim a 290 - 300 nm que permet fer el seguiment de la formació de complexes per aquesta tècnica.

En les valoracions, la concentració de receptor ha de situar-se dins la regió d'absorbància d'interès, on els pics d'adsorció del receptor i del complex format siguin menors que 1.

La concentració de receptor s'ha de mantenir constant al llarg de la valoració mentre es van fent addicions d'anió, i així observar els canvis que tenen lloc en l'espectre obtingut. Al anar realitzant les addicions de l'anió en qüestió, s'observa que el complex receptor-anió presenta un pic diferent a l'inicial. Es dona per acabada la valoració quan l'espectre no canvia tot i que s'augmenti la concentració d'anió.

Per a calcular les constants d'associació dels receptors esquaramídics es realitzen una sèrie de valoracions i les dades obtingudes s'analitzen amb el software HypSpec,²⁰ el qual incorpora una sèrie d'eines que permeten calcular a través de l'ajust el valor de $\log \beta$ a partir del qual es podrà obtenir la constant d'associació entre el receptor i l'anió estudiat, a més de la magnitud termodinàmica ΔG .

²⁰ P. Gans, A. Sabatini and A. Vacca, *Talanta*, **1996**, 43, 1739-1753.

El $\log \beta_1$ expressa l'afinitat entre un receptor i un anió i el $\log \beta_2$, la interacció entre un receptor i dos anions. Coneixent aquests valors pots calcular β_1 i β_2 realitzant l'operació inversa del logaritme.



$$\log \beta_1 = \log[\text{Rec}(\text{An})] - \log[\text{Rec}] - \log[\text{An}]$$



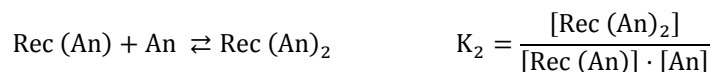
$$\log \beta_2 = \log[\text{Rec}(\text{An})_2] - \log[\text{Rec}] - 2\log[\text{An}]$$

Els valors de $\log \beta_1$ i $\log \beta_2$ estan relacionats amb les constants d'associació per a la formació dels complexos. A més, com més elevats els seus valors, major és l'afinitat entre el receptor i l'anió.

La constant K_1 fa referència a la formació del complex 1:1, és a dir, la interacció entre un receptor i un anió. I la constant K_2 fa referència a la formació del complex 1:2, a la interacció d'un receptor i dos anions.



$$\log K_1 = \log[\text{Rec}(\text{An})] - \log[\text{Rec}] - \log[\text{An}]$$



$$\log K_2 = \log[\text{Rec}(\text{An})_2] - \log[\text{Rec}(\text{An})] - \log[\text{An}]$$

El valor de $\log K_2$ ve donat per la diferència entre $\log \beta_1$ i $\log \beta_2$:

$$\log K_2 = \log \beta_1 - \log \beta_2 = \log[\text{Rec}(\text{An})_2] - \log[\text{Rec}(\text{An})] - \log[\text{An}]$$

Una vegada calculats els valors de les constants K_1 i K_2 es poden donar tres situacions:

- $\log K_1 > \log K_2$: El primer anió impedeix la unió del segon anió amb el receptor.
- $\log K_1 < \log K_2$: La formació del complex 1:1 sols és un procés que agilitza la formació de la segona interacció.
- $\log K_1 = \log K_2$: La formació del complex 1:1 no afecta a la interacció amb el segon anió.

Una vegada obtinguts els valors de les constants d'associació es pot calcular la corresponent ΔG tenint en compte que es treballa a 25 °C. Això es possible fent ús de la següent equació:²¹

$$\Delta G = -R \cdot T \cdot \ln K$$

1.5. Antecedents

1.5.1. Receptors esquaramídics

En el grup de Química Supramolecular de la UIB s'han dissenyat i sintetitzat quatre receptors de base esquaramida que pertanyen a la mateixa família, l'estructura dels quals es mostren a la *figura 1.5.1.1*.

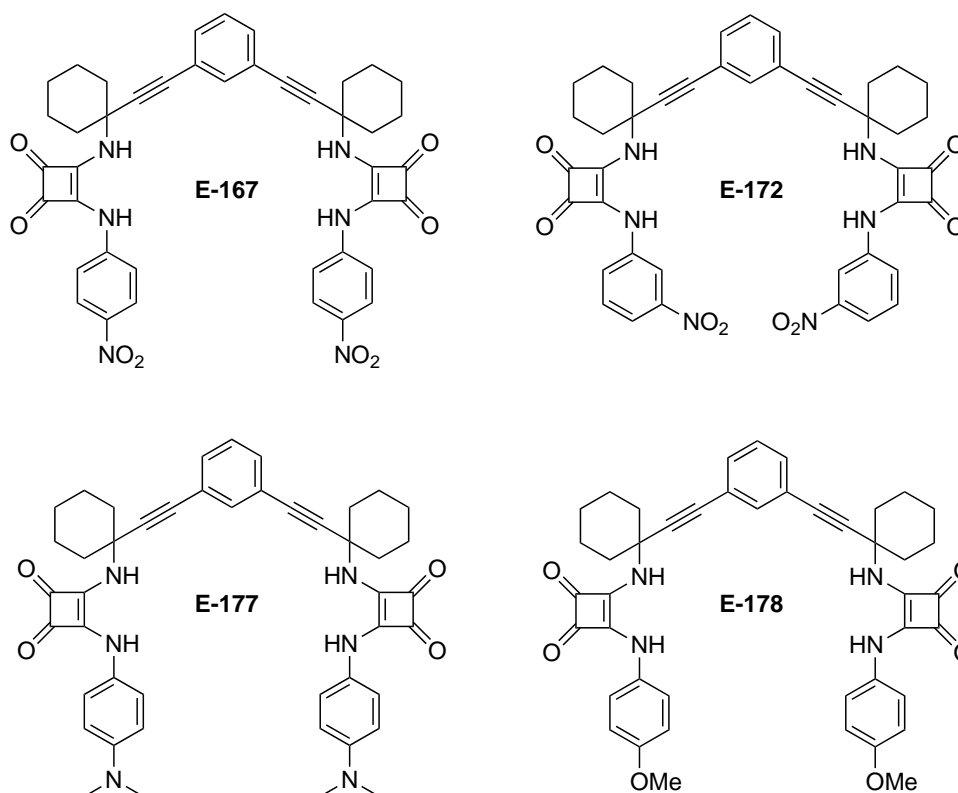


Figura 1.5.1.1. Estructura dels receptors de base esquaramida.

Aquests receptors estan formats per dues unitats d'esquaramida que poden enllaçar-se a diferents anions per enllaç d'hidrogen. Els dos "braços" d'esquaramida estan separats per una bis amina arilpropargílica,²² es tracta d'un espaiador rígid que evita que l'estructura de la molècula es col·lapsi, i organitza una cavitat interior degut a la separació de les dues parts esquaramídiques, on es podran enllaçar anions de mida considerable.

²¹ P. Atkins, J. de Paula, *Química Física 8a edició*, Ed. Medica Panamericana, 2006.

²²B. Soberats, L. Martínez, M. Vega, C. Rotger, A. Costa, *Adv. Synth. Catal.* 2009, 351, 1727-1731.

El disseny d'aquests receptors neutres es va fer per determinar la seva capacitat de reconeixement selectiu d'anions de rellevància biològica com són el pirofosfat, el clorur i el fosfonoacetat en entorns aquosos utilitzant fonamentalment interaccions d'enllaços d'hidrogen. El fet de que no hi hagi centres carregats als receptors, com sol ser habitual en molts de receptors aniònics, redueix la solubilitat dels receptors i sobretot dels complexos en medis aquosos, dificultant, com veurem més envant, la realització de l'estudi.

Al tractar-se d'anions ditòpics, també es podria donar el cas que un únic receptor interaccioni amb dos anions, creant així un complex RL_2 . En aquest cas, el receptor pot adoptar una conformació per mitjà de la rotació d'enllaços N-C esquaramídics i acomodar la seva estructura perquè cada anió formi un enllaç d'hidrogen amb cada unitat esquaramídica.

Els quatre receptors seleccionats presenten una sèrie de diferències característiques; aquestes diferències resideixen en el substituent de l'anell aromàtic i en la posició que ocupa respecte al nitrogen de la unitat esquaramídica.

El receptor **E-167** presenta un grup NO_2 en posició – para respecte al nitrogen esquaramídic. Es tracta d'un substituent atractor d'electrons. És un grup desactivador per efecte inductiu (-I) i per efecte ressonant (-R). Aquest capta la densitat electrònica de l'esquaramida i l'anell aromàtic. Per tant, l'enllaç N-H resulta més polaritzant afavorint així l'enllaç d'hidrogen amb l'anió.

El receptor **E-172** presenta el mateix substituent que el receptor **E-167** però, en aquest cas, el grup $-NO_2$ es localitza en la posició – meta respecte el nitrogen esquaramídic. Aquest fet, podria dificultar l'entrada de l'anió dins la cavitat del receptor i que l'enllaç d'hidrogen no sigui tan efectiu.

D'altra banda, el receptor **E-177** presenta un grup dimetilamino en la posició –para respecte al nitrogen esquaramídic. És un grup donador d'electrons, desactivador per efecte inductiu (-I) i activador per efecte ressonant (+R). En aquest cas, l'esquaramida i l'anell aromàtic presenten major densitat electrònica, per tant el grup dimetilamino redueix la capacitat del nitrogen de formar enllaços d'hidrogen. L'últim receptor, l'**E-178**, presenta un grup metoxi també en posició -para. Aquest és donador d'electrons per ressonància, com el receptor **E-177**.

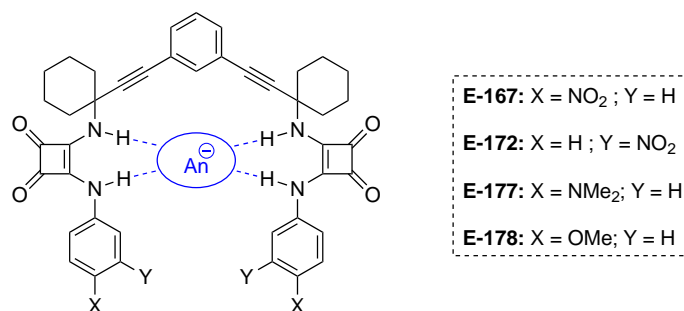


Figura 1.3.2.2. Interacció d'enllaç d'hidrogen entre el receptor esquaramídic i l'anió.

1.5.2. Reconeixement d'anions en cloroform - DMSO mitjançant valoracions per espectroscòpia UV-Vis

Simone Siccardi, en el seu Treball de Fi de Màster, va realitzar estudis de reconeixement d'anions mitjançant valoracions per espectroscòpia UV-Vis usant els receptors descrits a l'apartat anterior i diferents anions com són: el fosfonoacetat, el pirofosfat i el clorur.

Va dur a terme diferents experiments en diverses condicions. Va escollir treballar amb cloroform ja que es tracta d'un dissolvent orgànic que imita els mitjans no hidròfils en sistemes biològics. Com que els receptors no eren directament solubles en cloroform, es va afegir DMSO perquè facilités la solubilitat del receptor, i es va escollir una proporció de 99-1% respectivament.

En tots els casos, es va observar que majoritàriament es formava el complex 1:1, encara que en menor proporció, també es formava el complex 1:2. Amb el software HypSpec²⁰ va calcular les constants d'associació K_1 i K_2 entre els receptors i els diferents anions en les diferents condicions.

En el cas de les condicions de cloroform – DMSO, la K_1 era elevada, de l'ordre 10^6 - 10^5 M^{-1} , observant-se per tots els receptors una preferència moderada per a l'anió pirofosfat. Per altra banda, la K_2 era d'entre un a tres ordres de magnitud inferior que la K_1 , la qual cosa indica que la formació del complex 1:2 era menys favorable que la del 1:1.

Taula 1.5.2. Constants d'associació dels receptors i els diferents anions en $CHCl_3$ -DMSO.

Cloroform – DMSO (99/1 %)								
Anió	Receptor E-167		Receptor E-172		Receptor E-177		Receptor E-178	
	K_1 (M^{-1})	K_2 (M^{-1})	K_1 (M^{-1})	K_2 (M^{-1})	K_1 (M^{-1})	K_2 (M^{-1})	K_1 (M^{-1})	K_2 (M^{-1})
Clorur	$2,07 \cdot 10^5$	$9,71 \cdot 10^2$	$3,73 \cdot 10^5$	$1,52 \cdot 10^4$	$3,48 \cdot 10^5$	$4,93 \cdot 10^3$	$1,36 \cdot 10^4$	$2,95 \cdot 10^1$
Pirofosfat	$6,73 \cdot 10^5$	$5,69 \cdot 10^4$	$2,20 \cdot 10^6$	$1,34 \cdot 10^5$	$7,82 \cdot 10^5$	$4,94 \cdot 10^2$	$1,35 \cdot 10^5$	$5,30 \cdot 10^4$
Fosfonoacetat	$2,66 \cdot 10^5$	$6,40 \cdot 10^4$	-	-	$2,72 \cdot 10^5$	$1,18 \cdot 10^4$	-	-

1.5.3. Reconeixement d'anions en aigua tamponada - DMSO mitjançant valoracions per espectroscòpia UV-Vis.

Siccardi no sols va realitzar diversos experiments amb aquestes condicions, també va dur a terme les valoracions espectroscòpiques UV-Vis utilitzant aigua com a dissolvent. En aquest cas, es van estudiar diverses mescles d'aigua tamponada a pH 10 - DMSO, escollint finalment una proporció de 70-30% respectivament.

El fet de canviar el dissolvent a aigua tamponada a pH 10 es podria pensar que l'agregació per enllaços d'hidrogen no es veuria tan afavorida. Com ja s'ha comentat, al ser molècules elèctricament neutres presenten una baixa solubilitat en aigua. L'addició d'anions al medi per formar els complexos també ajuda a disminuir la solubilitat del sistema que es pretén estudiar dificultant la realització d'algunes valoracions. Però al augmentar la proporció de DMSO al 30% s'obtenen dissolucions de receptors i dels complexos formats adequades per treballar en la majoria dels casos.

A la [taula 1.5.3.1](#) es pot observar que les constants d'associació, tant la K_1 com la K_2 , dels receptors **E-167** i **E-177** presenten valors més elevats si els comparem amb els de la [taula 1.5.2](#).

Taula 1.5.3.1. Constants d'associació dels receptors **E-167** i **E-177** i els diferents anions en aigua-DMSO.

H ₂ OBU – DMSO (70/30 %)				
Anió	Receptor E-167		Receptor E-177	
	K ₁ (M ⁻¹)	K ₂ (M ⁻¹)	K ₁ (M ⁻¹)	K ₂ (M ⁻¹)
Clorur				
Pirofosfat	1,63·10 ⁶	3,90·10 ³	2,07·10 ⁶	3,10·10 ³
Fosfonoacetat	8,50·10 ⁵	4,10·10 ³	1,50·10 ⁶	6,00·10 ³
Succinat	2,22·10 ⁶	1,60·10 ³	-	-

Francesca Julià Florit, al seu treball de Fi de grau, va realitzar el mateix estudi que Siccardi en aigua tamponada – DMSO, amés es va afegir l'anió succinat.

Taula 1.5.3.2. Constants d'associació dels receptors **E-167** i **E-177** i els diferents anions en aigua-DMSO.

H ₂ OBU – DMSO (70/30 %)				
Anió	Receptor E-167		Receptor E-177	
	K ₁ (M ⁻¹)	K ₂ (M ⁻¹)	K ₁ (M ⁻¹)	K ₂ (M ⁻¹)
Clorur				
Pirofosfat	2,48·10 ⁶	3,39·10 ⁵	4,29·10 ⁶	1,54·10 ⁵
Fosfonoacetat	4,16·10 ⁵	2,46·10 ⁴	-	-

En aquest cas, per al receptor **E-167**, els millors resultats els presentaren amb el pirofosfat, tant en els experiments de Francesca i Simone, i en el cas del receptor **E-177**, el clorur i el pirofosfat.

2. OBJECTIUS

L'objectiu general d'aquest treball és completar els estudis realitzats anteriorment per així poder analitzar i comparar el comportament de tots els receptors descrits a la *figura 1.3.2.2* en front els anions que es proposen a continuació.

Els objectius específics que es plantegen per aquest treball són:

- La síntesi dels receptors esquaramídics **E-167** i **E-177**.
- La caracterització dels receptors esquaramídics.
- Aplicar la tècnica d'espectroscòpia UV-Vis per a estudiar la complexació dels receptors esquaramídics amb diferents anions via enllaç d'hidrogen en diferents condicions experimentals.
- Determinar les constants d'associació K₁ i K₂ dels complexos formats i comparar els resultats entre els diferents receptors i amb altres estudis realitzats anteriorment per analitzar l'afinitat en front als anions utilitzats.

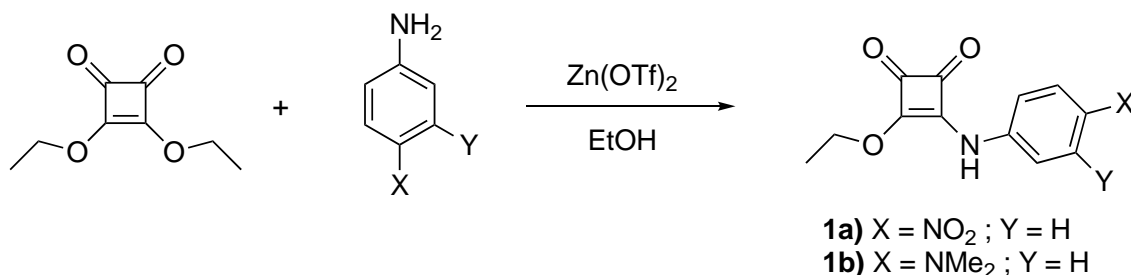
3. RESULTATS I DISCUSSIÓ

3.1. Síntesi dels receptors esquaramídics

Per a poder estudiar el comportament dels receptors esquaramídics en front diferents anions biològicament rellevants, el primer pas és la síntesi d'aquests.

Es va plantejar com a objectiu d'aquest treball la síntesi dels receptors **E-167** i **E-177**. Tot i que es tracten de receptors diferents, el procediment experimental és el mateix per ambdós

El primer pas és l'obtenció de l'èster esquaramídic.

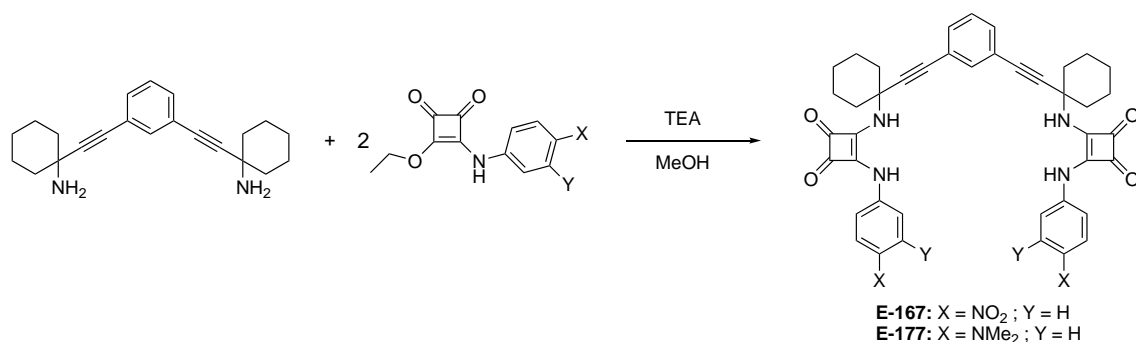


Esquema 1. Esquema sintètic per a l'obtenció de l'èster esquaramídics 1a i 1b.

Mecanísticament, es tracta d'una reacció d'addició – eliminació del grup amina de l'anilina sobre la molècula d'esquarat de dietil.

Els nitrogens lleugerament nucleofílics de les anilines no són molt reactius en aquestes condicions, per tant es fa ús d'un catalitzador com el triflat de zinc. Sense la presència del catalitzador, la reacció s'hauria de dur a terme a elevada temperatura provocant l'obtenció d'una barreja de productes. S'utilitza etanol com a dissolvent ja que altres alcohols podrien provocar una reacció de transesterificació amb els esquaramido-èsters i modificar la seva reactivitat.

A la segona reacció hi participa una bis amina arilpropargílica²² preparada per el grup de Química Supramolecular de la UIB i l'èster esquaramídic obtingut a la reacció anterior.



Esquema 2. Esquema sintètic per a l'obtenció dels receptors esquaramídics E-167 i E-177.

Mecanísticament consisteix en una reacció d'addició-eliminació de cada un dels dos grups amina sobre dues molècules d'èster esquaramídic. A diferència de l'altra reacció, el solvent utilitzat no és etanol, sinó metanol ja que els reactius són més solubles en aquest.

A l'apartat del procediment experimental s'explica amb més detall la síntesi dels dos receptors.

3.2. Estudi de l'associació dels receptors esquaramídics per espectroscòpia UV-Visible amb diferents oxoanions de rellevància biològica

3.2.1. Condicions de treball

Es duen a terme diferents valoracions en dos medis diferents, un d'ells utilitza cloroform com a solvent i l'altre aigua. En ambdós casos s'utilitza una proporció de DMSO donat que els receptors són solubles en dissolvents polars apròtics i afavoreix la formació de complexos amb anions.

Tot i que l'aigua és un dissolvent capaç d'establir enllaços d'hidrogen amb els composts esquaramídics, les repulsions entre les parts més hidrofòbiques de la molècula i l'aigua poden dificultar que una molècula neutra no sigui fàcilment soluble inclús en concentracions molt baixes. Per això, als estudis anteriors es van realitzar proves de solubilitat amb diferents proporcions d'aigua-DMSO intentant sempre usar la menor quantitat de DMSO possible. A la vegada, l'aigua es troba tamponada a pH 10 per evitar reaccions àcid-base paral·leles que puguin interferir amb l'associació receptor-anió i força iònica constant.

Les proves de solubilitat es varen realitzar primerament amb una proporció de DMSO del 10%, però s'observà que al transcurs de les valoracions apareixia un precipitat impossibilitant l'associació dels receptors amb els diferents anions. Finalment, es va escollir una proporció de DMSO del 30% ja que a l'hora de treballar no s'observava la formació de cap precipitat. El tampó elegit va ser el de Tris(hidroximetil)aminometà a pH 10, per així assegurar-se que els anions utilitzats es troben desprotonats, és a dir en la seva forma bàsica.

En el cas del cloroform es va escollir una proporció de DMSO del 1% ja que a l'hora de dur a terme les valoracions no apareixia cap precipitat i les valoracions es podien dur a terme correctament.

3.2.2. Anions d'estudi

Es van seleccionar quatre anions biològicament rellevants per a dur a terme les valoracions UV-Vis. Aquests són: el clorur, el pirofosfat, el fosfonoacetat i el succinat. Tots ells són solubles tant en cloroform com en medi aquós. Per a les valoracions en medi aquós, el clorur i el pirofosfat es varen usar a partir de les seves corresponents sals de tetrabutilamoni, i el fosfonoacetat i succinat a partir de la seva forma àcida (*Figura 3.2.2.1*).

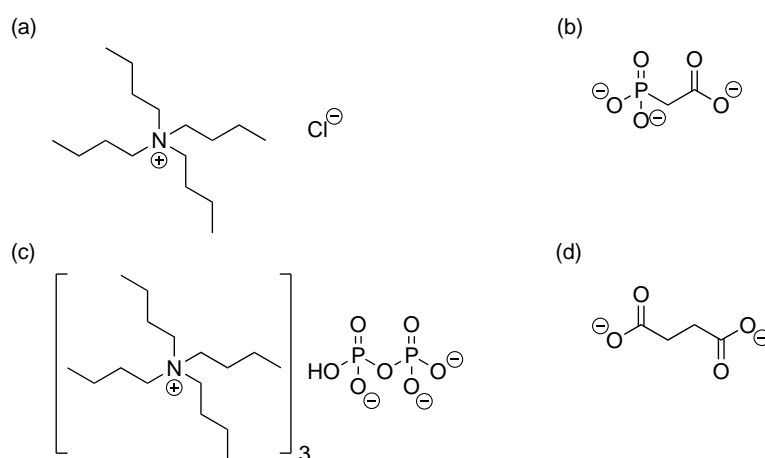


Figura 3.2.2.1. Estructura dels anions estudiats en les valoracions UV-Vis usant aigua com a dissolvent. (a) Clorur de tetrabutilamoni, (b) Fosfonoacetat (c) Hidrogen pirofosfat de tris-tetrabutilamoni, (d) Succinat.

La sal de clorur de tetrabutilamoni sols presenta la càrrega negativa corresponent al clorur, el qual és de simetria esfèrica.

L'àcid fosfonoacètic presenta 3 valors de pK_a corresponents amb la pèrdua de cada un dels seus 3 protons. Els valors de pK_a dels equilibris àcid-base són 2,6, 5 i 8,2.²³ El fet que les valoracions es realitzen amb aigua tamponada a pH 10 ens assegura l'absència de qualsevol forma àcida que pugui presentar. Per tant, en el medi sols es troba la forma bàsica PO_5^{3-} i aquest anió podrà establir un enllaç d'hidrogen amb el receptor esquaramídic a través del grup fosfat i carboxilat.

La sal d'hidrogen pirofosfat de tris-tetrabutilamoni ve donada per l'anió pirofosfat, el qual és la base conjugada de l'àcid pirofosfòric ($H_4P_2O_7$). Aquest presenta quatre equilibris àcid-base amb quatre valors de pK_a , cada un relacionat amb la pèrdua d'un protó. Els valors de pK_a són 0,85, 1,96, 6,60, 9,41.²⁴ En aquest cas la presència del tampó de Tris(hidroximetil)aminometà a pH 10 també ens assegura que majoritàriament existeix la forma bàsica $P_2O_7^{4-}$ en dissolució.

El darrer anió utilitzat en aquestes condicions és el succinat, base conjugada de l'àcid succínic ($C_4H_6O_6$). Presenta dos equilibris àcid-base, en els quals els valors de pK_a són 4,21 i 5,72,²⁵ afirmant, també en aquest cas, sols l'existència de la forma desprotonada en el medi de dissolució.

I per a les valoracions amb cloroform es va fer ús de la sal de fosfonoacetat de tetrabutilamoni, la qual es va sintetitzar anteriorment (*Figura 3.2.2.2*).

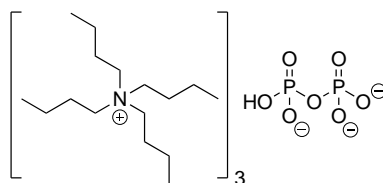


Figura 3.2.2.2. Estructura de l'anió estudiat en les valoracions UV-Vis usant cloroform com a dissolvent. Fosfonoacetat de tris-tetrabutilamoni.

Aquesta sal ve donada per l'anió fosfonoacetat, que com s'ha mencionat anteriorment, és la base conjugada de l'àcid fosfonoacètic. En aquest cas, s'utilitza aquesta sal en lloc de l'àcid fosfonoacètic ja que tots els estudis realitzats en cloroform s'han realitzat amb aquest contranió.

²³ D. L. Purich, R. D. Allison, *Handbook of Biochemical Kinetics*, Academic Press, **2000**.

²⁴ J.C.-H. Mao, E. R. Otis, A. M. Von Esch, T.R. Herrin, J. S. Fairgrieve, N. L. Shipkowitz and R. G. Duff, *Structure-Activity studies on phosphonoacetate, Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Vol.27, Num. 2, **1985**, 197-202.

²⁵ Harris, D.C. *Análisis Químico Cuantitativo*. Grupo Editorial Iberoamérica, S.A. de C.V. México. **1992**. 805-14.

3.2.3. Valoracions per Espectroscòpia UV-Vis del receptor E-172

El receptor **E-172** (Figura 3.2.3.1) presenta un grup NO₂ en posició -meta respecte al nitrogen esquaramídic.

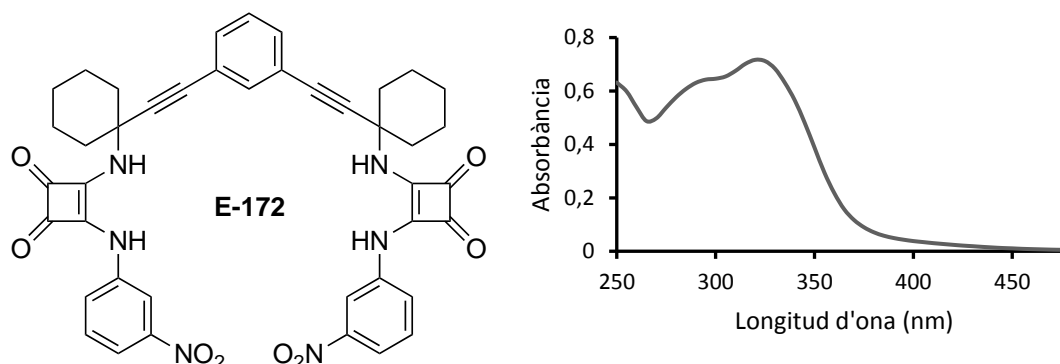


Figura 3.2.3.1. Receptor E-172 i espectre UV-Vis del receptor E-172 a la concentració de $1,5 \cdot 10^{-5}$ M.

Abans de realitzar les valoracions per a poder calcular l'afinitat del receptor amb els diferents anions descrits, s'ha d'eleger una concentració adequada de receptor. Com als estudis anteriors es va optar per una concentració de receptor entre $1,5 \cdot 10^{-5}$ i $2 \cdot 10^{-5}$ M, s'ha seleccionat una concentració dins aquest interval que ens assegurí que a l'hora de realitzar les valoracions pertinents ens assegurí treballar dins l'escala d'absorbància de 0-1. (Figura 3.2.3.1)

El receptor **E-172** presenta un pic màxim d'absorbància a 323 nm que correspon a la banda d'absorció de l'anell aromàtic i un màxim relatiu a 294 nm que correspon a l'anell esquaramídic.

Totes les valoracions es duen a terme a concentració constant de receptor. Per evitar que hi puguin haver diferències d'intensitat d'absorbàncies degudes a la concentració de receptor, la solució d'anió conté exactament la mateixa concentració de receptor que la solució de receptor que es troba dins la cubeta.

Valoracions del receptor E-172 en aigua-DMSO 30%

El receptor presenta un grup nitro situat en posició meta respecte al grup esquaramida.

Totes les valoracions es varen dur a terme a concentració constant de receptor $1,5 \cdot 10^{-5}$ M i es realitzaren successives addicions de 50 μ L de la dissolució que conté l'anió en una concentració $8 \cdot 10^{-3}$ M fins que s'observà que no hi havia canvis significatius a l'espectre enregistrat després de cada addició. Les dades obtingudes a partir dels espectres UV-Vis s'introdueixen al software HypSpec, el qual amb un ajust permet calcular els valors de $\log \beta_1$ i $\log \beta_2$, i a partir d'aquests les constants d'associació K_1 i K_2 . Cada valoració es va fer per triplicat.

• Clorur

L'addició de l'anió a la dissolució del receptor no va produir cap canvi significatiu a l'espectre, a pesar de fer diverses proves a on s'augmentar la concentració de la dissolució de l'anió. Per tant, la formació del complex entre el receptor E-172 i el clorur no es dona.

- **Pirofosfat**

A la figura 3.2.3.3 es representa l'espectre UV-Vis obtingut de la valoració entre el pirofosfat i el receptor E-172, en el qual s'han representat 7 punts a l'interval de concentració de 0 M a $2,40 \cdot 10^{-3}$ M.

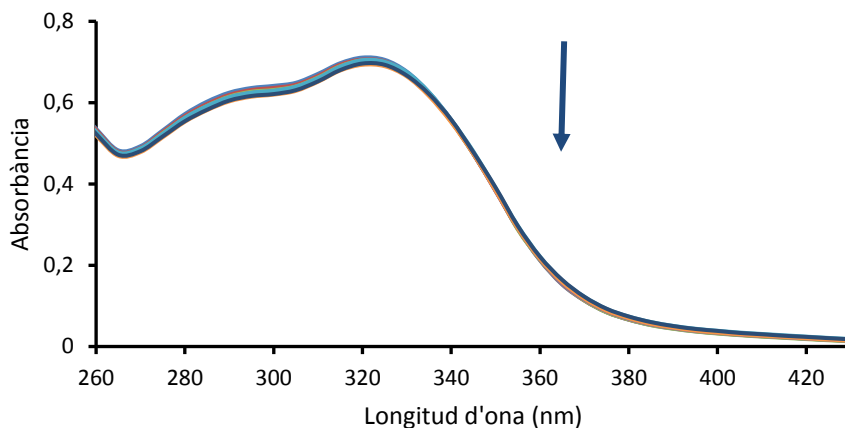


Figura 3.2.3.2. Espectre UV-Vis de la valoració entre el receptor E-172 de concentració $1,5 \cdot 10^{-5}$ M i l'anió pirofosfat a concentracions (0, $5,33 \cdot 10^{-4}$, $1 \cdot 10^{-3}$, $1,41 \cdot 10^{-3}$, $1,78 \cdot 10^{-3}$, $2,11 \cdot 10^{-3}$ i $2,40 \cdot 10^{-3}$ M).

Al avançar la valoració, es produeix una lleugera disminució de l'absorbància a mesura que augmenta la concentració de pirofosfat, encara que a simple vista es difícil d'observar la diferència. Segons la llei de Lambert Beer, en un espectre UV-Vis, la concentració i l'absorbància són directament proporcionals, la qual cosa ens indica que si l'absorbància disminueix també ho fa la concentració de receptor lliure. Per tant, es va formar el complex receptor-anió a mesura que avança la valoració.

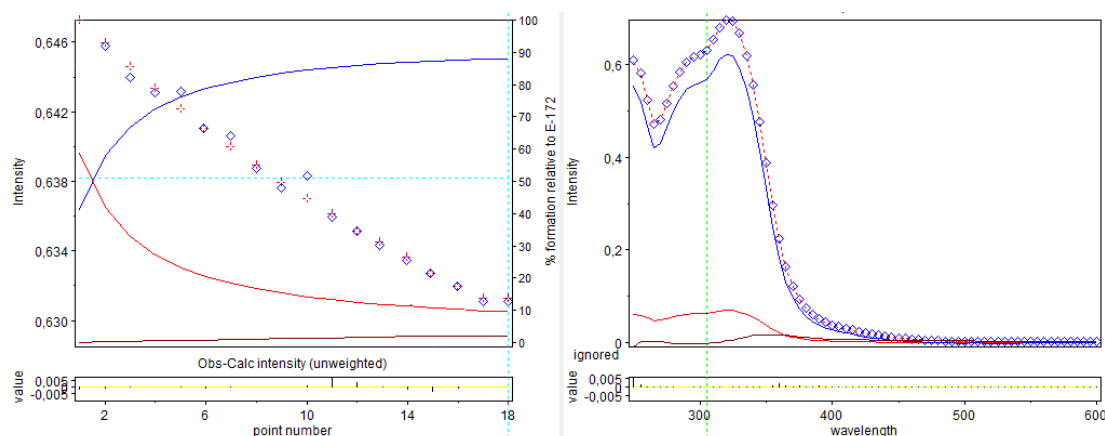


Figura 3.2.3.3. Ajust obtingut amb el software HypSpec²⁰.

Taula 3.2.3.3. Mitjana i desviació estàndard de les constants d'associació (K_1 i K_2) i energies lliures de Gibbs (ΔG_1 i ΔG_2) del receptor E-172 i l'anió pirofosfat.

K_1 (M^{-1})	K_2 (M^{-1})	ΔG_1 (Kcal/mol)	ΔG_2 (Kcal/mol)
$3,97 \cdot 10^3 \pm 4,64 \cdot 10^2$	$1,05 \cdot 10^1 \pm 1,44 \cdot 10^0$	$-4,90 \pm 0,07$	$-1,39 \pm 0,08$

S'observa que el valor de $\log K_1$ és més del doble que el valor de $\log K_2$ en tots els casos, però els dos valors no són molt elevats donant a entendre la poca afinitat del receptor amb l'anió. Aquest fet ens indica que s'afavoreix la formació del complex 1:1 més que la formació del complex 1:2, és a dir el primer anió s'uneix al receptor i no facilita la unió d'un segon, encara que al final de la valoració, també es dona de forma minoritària.

- **Fosfonoacetat**

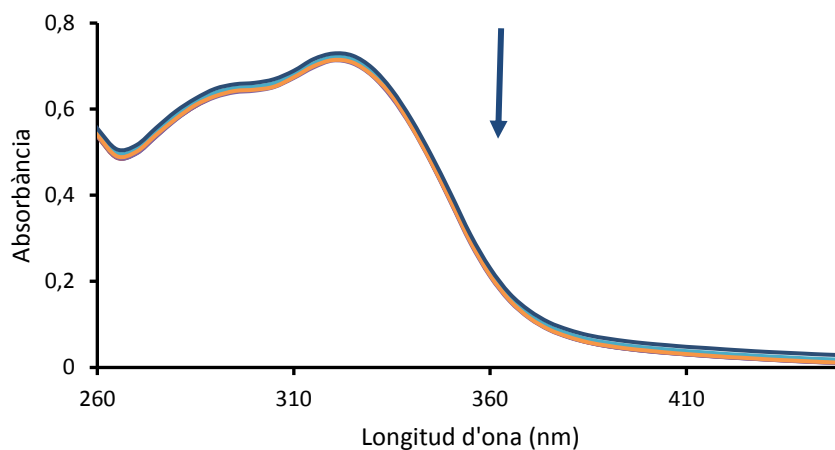


Figura 3.2.3.4. Espectre UV-Vis de la valoració entre el receptor E-172 de concentració $1,5 \cdot 10^{-5}$ M i l'anió fosfonoacetat a concentracions (0, $5,33 \cdot 10^{-4}$, $1 \cdot 10^{-3}$, $1,41 \cdot 10^{-3}$, $1,78 \cdot 10^{-3}$, $2,11 \cdot 10^{-3}$ i $2,40 \cdot 10^{-3}$ M).

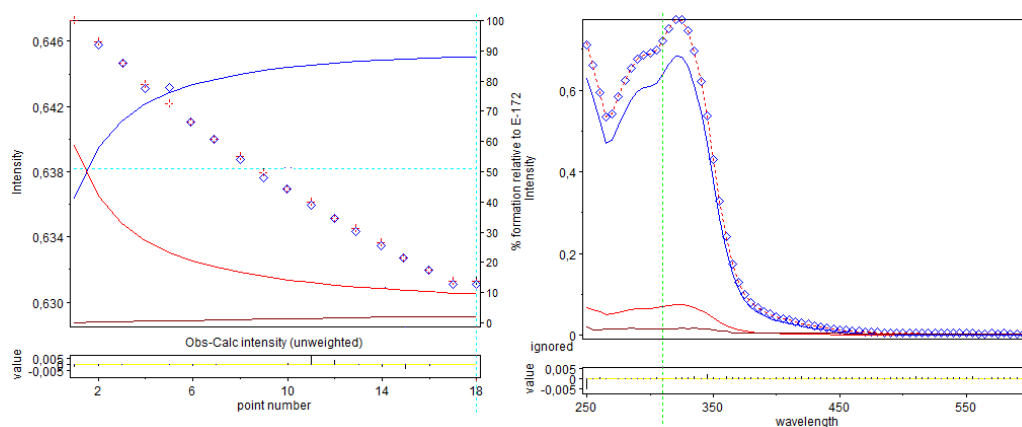


Figura 3.2.3.5. Ajust obtingut amb el software HypSpec²⁰.

Taula 3.2.3.4. Mitjana i desviació estàndard de les constants d'associació (K_1 i K_2) i energies lliures de Gibbs (ΔG_1 i ΔG_2) del receptor E-172 i l'anió fosfonoacetat.

K_1 (M ⁻¹)	K_2 (M ⁻¹)	ΔG_1 (Kcal/mol)	ΔG_2 (Kcal/mol)
$3,90 \cdot 10^3 \pm 3,18 \cdot 10^2$	$2,13 \cdot 10^1 \pm 1,51 \cdot 10^0$	$-4,90 \pm 0,05$	$-1,81 \pm 0,04$

En aquest cas, la K_1 és dos ordres de magnitud major que la K_2 , donant a entendre que es forma el complex 1:1 de forma majoritària, encara que també al final de la valoració hi ha una petita proporció del complex 1:2.

- Succinat

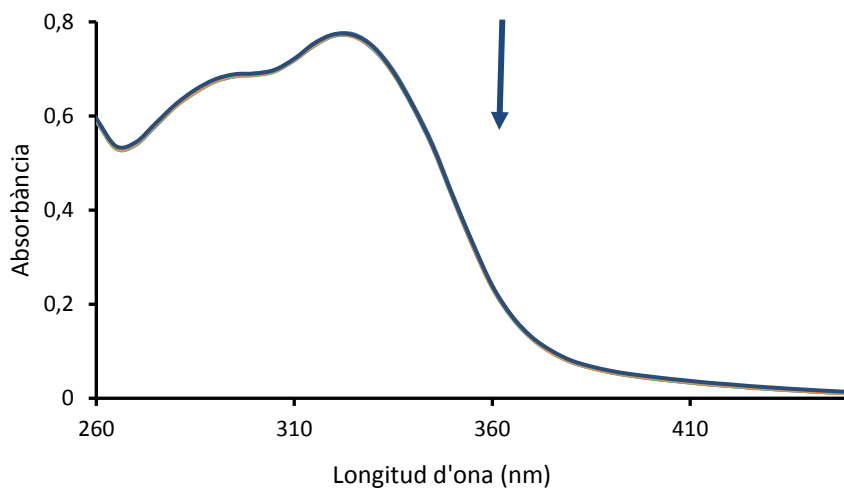


Figura 3.2.3.6. Espectre UV-Vis de la valoració entre el receptor E-172 de concentració $1,5 \cdot 10^{-5}$ M i l'aní succinat a concentracions (0 , $5,33 \cdot 10^{-4}$, $1 \cdot 10^{-3}$, $1,41 \cdot 10^{-3}$, $1,78 \cdot 10^{-3}$, $2,11 \cdot 10^{-3}$ i $2,40 \cdot 10^{-3}$ M).

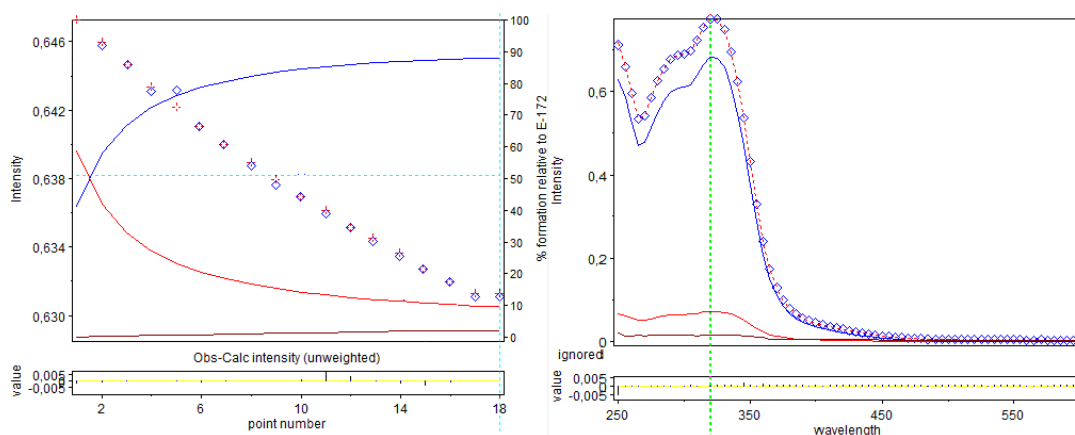


Figura 3.2.3.7. Ajust obtingut amb el software HypSpec²⁰.

Taula 3.2.3.5. Mitjana i desviació estàndard de les constants d'associació (K_1 i K_2) i energies lliures de Gibbs (ΔG_1 i ΔG_2) del receptor E-172 i l'aní succinat.

K_1 (M^{-1})	K_2 (M^{-1})	ΔG_1 (Kcal/mol)	ΔG_2 (Kcal/mol)
$3,65 \cdot 10^3 \pm 4,59 \cdot 10^2$	$8,38 \cdot 10^0 \pm 1,83 \cdot 10^0$	$-4,85 \pm 0,08$	$-1,25 \pm 0,12$

Tant el valor de la constant d'associació K_1 com el de la K_2 són inferiors si es comparen amb els valors de les constants dels altres anions estudiats. Això indica una menor afinitat del receptor per aquest aní però tot i així s'observa la formació del complex 1:1 de forma majoritària.

Valoracions del receptor E-172 i els anions en cloroform-DMSO 1%

• Fosfonoacetat

La valoració es du a terme a concentració constant del receptor $1,25 \cdot 10^{-5}$ M i es van realitzant addicions de la dissolució que conté l'anió, de concentració $3 \cdot 10^{-4}$ M.

A la figura x es representa l'espectre UV-Vis obtingut de la valoració entre el fosfonoacetat i el receptor **E-172** en cloroform-DMSO 1% en el qual s'han representat 7 punts a l'interval de concentració de 0 M a $9 \cdot 10^{-5}$ M.

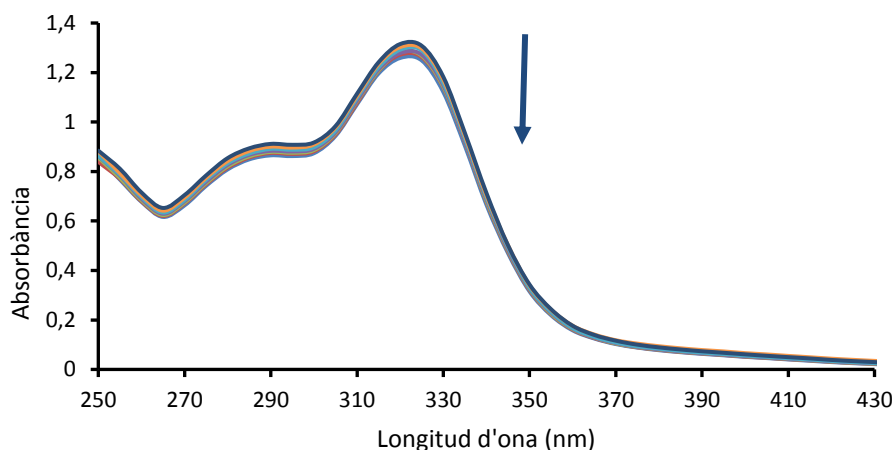


Figura 3.2.3.8. Espectre UV-Vis de la valoració entre el receptor E-172 de concentració $1,25 \cdot 10^{-5}$ M i l'anió fosfonoacetat a concentracions (0, $2 \cdot 10^{-5}$, $3,75 \cdot 10^{-5}$, $5,29 \cdot 10^{-5}$, $6,67 \cdot 10^{-5}$, $7,89 \cdot 10^{-5}$ i $9 \cdot 10^{-5}$ M).

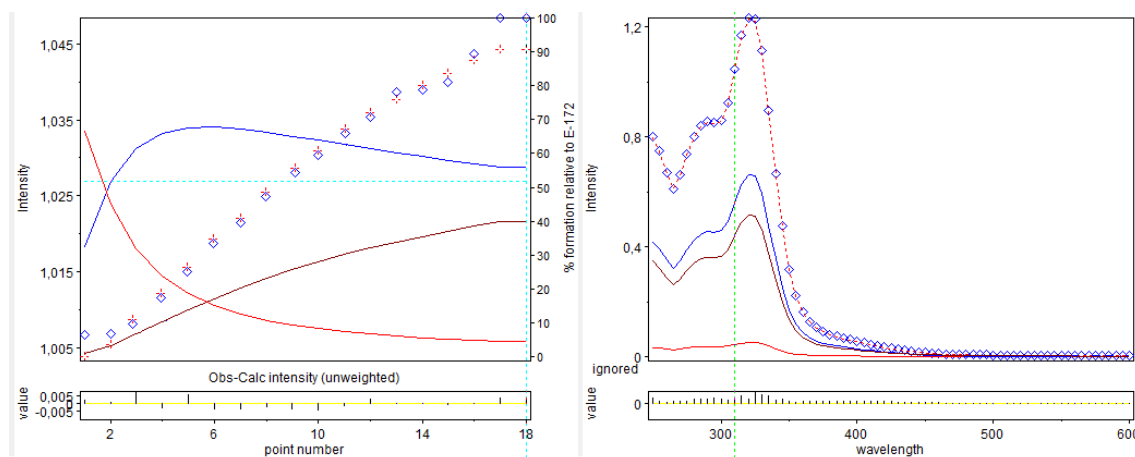


Figura 3.2.3.9. Ajust obtingut amb el software HypSpec²⁰.

Taula 3.2.3.6. Mitjana i desviació estàndard de les constants d'associació (K_1 i K_2) i energies lliures de Gibbs (ΔG_1 i ΔG_2) del receptor **E-172** i l'anió fosfonoacetat.

K_1 (M ⁻¹)	K_2 (M ⁻¹)	ΔG_1 (Kcal/mol)	ΔG_2 (Kcal/mol)
$1,95 \cdot 10^5 \pm 1,35 \cdot 10^4$	$9,93 \cdot 10^3 \pm 5,20 \cdot 10^2$	$-7,21 \pm 0,04$	$-5,45 \pm 0,03$

El fet de canviar les condicions del medi s'ha vist afectat, ja que per a l'anió fosfonoacetat i el receptor **E-172** en cloroform-DMSO 1%, els valors de la K_1 i K_2 són de dos ordres de magnitud major que en les valoracions anteriors, on s'utilitza aigua com a dissolvent.

També s'aprecia que al final de la valoració és forma el complex 1:2 en bastanta proporció, encara que el valor de K_1 és major que el de la K_2 donant a entendre que es forma majoritàriament el complex 1:1.

3.2.4. Valoracions per Espectroscòpia UV-Vis del receptor E-178

El receptor **E-178** (Figura 3.2.4.1) presenta un grup metoxi en posició -para respecte al nitrogen de la unitat esquamídica.

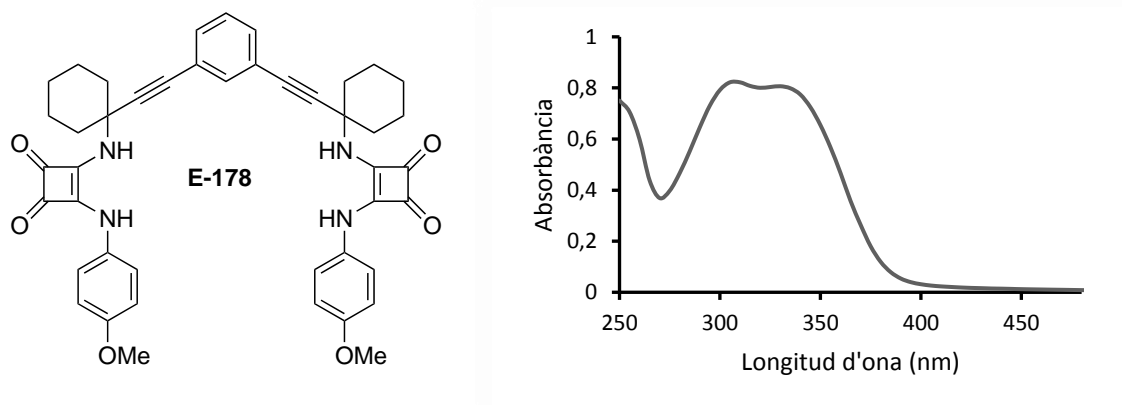


Figura 3.2.4.1. Estructura del receptor E-178 i espectre UV-Vis del receptor E-178 a la concentració de $1,5 \cdot 10^{-5}$ M.

Com al cas anterior, s'ha optat per una concentració de receptor de $1,5 \cdot 10^{-5}$ M. S'observen dos màxims d'intensitat similar, el primer es troba a 305 nm i el segon a 328 nm. Les valoracions es duen a terme seguint el mateix procediment que en el cas del receptor **E-172** realitzant les successives addicions de 50 μ L de la dissolució d'anió ($8 \cdot 10^{-3}$ M).

En aquest cas, també s'estudia l'associació del receptor amb els quatre anions descrits en aigua-DMSO 30%, però també es duen a terme valoracions amb cloroform-DMSO 1% amb l'anió fosfonoacetat.

Valoracions del receptor E-178 i els anions en aigua-DMSO 30%

- **Clorur**

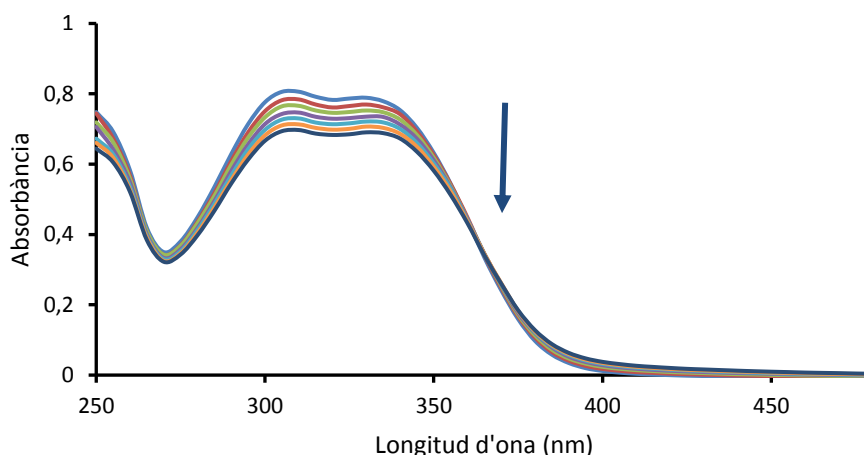


Figura 3.2.4.2. Espectre UV-Vis de la valoració entre el receptor E-178 de concentració $1,5 \cdot 10^{-5}$ M i l'anió clorur a concentracions (0, $5,33 \cdot 10^{-4}$, $1 \cdot 10^{-3}$, $1,41 \cdot 10^{-3}$, $1,78 \cdot 10^{-3}$, $2,11 \cdot 10^{-3}$ i $2,40 \cdot 10^{-3}$ M).

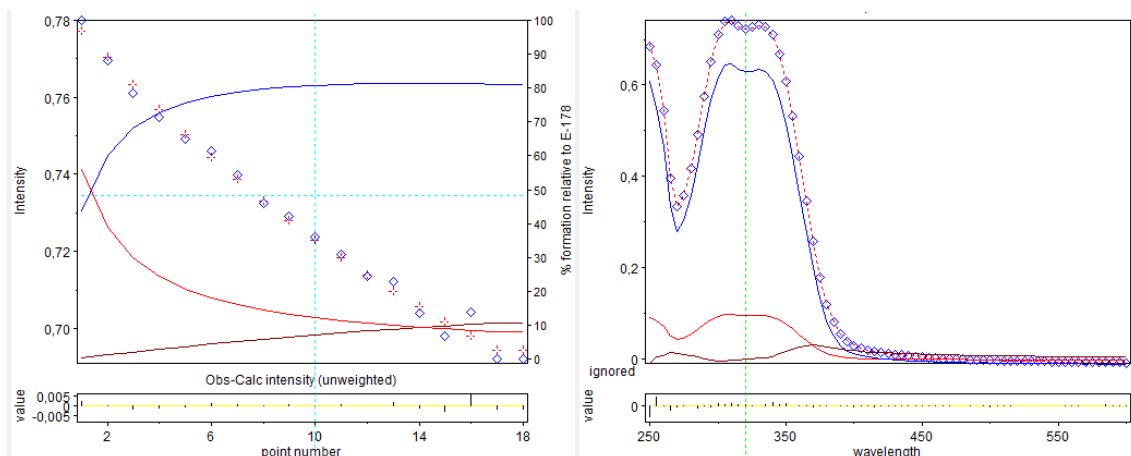


Figura 3.2.4.3. Ajust obtingut amb el software HypSpec²⁰.

Taula 3.2.4.1. Mitjana i desviació estàndard de les constants d'associació (K_1 i K_2) i energies lliures de Gibbs (ΔG_1 i ΔG_2) del receptor **E-178** i l'anió clorur.

K_1 (M^{-1})	K_2 (M^{-1})	ΔG_1 (Kcal/mol)	ΔG_2 (Kcal/mol)
$3,77 \cdot 10^3 \pm 5,40 \cdot 10^2$	$7,04 \cdot 10^1 \pm 1,66 \cdot 10^1$	$-4,87 \pm 0,08$	$-2,51 \pm 0,13$

Es forma el complex 1:1 de forma majoritària ja que el valor de K_1 més elevat que el de K_2 . En aquest cas, a diferència del observat amb el receptor **E-172** sí es forma el complex.

- **Pirofosfat**

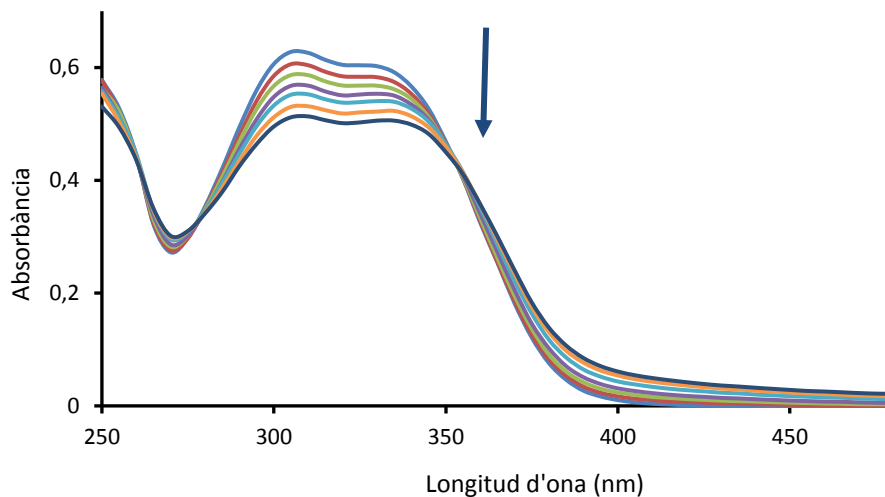


Figura 3.2.4.4. Espectre UV-Vis de la valoració entre el receptor **E-178** de concentració $1,5 \cdot 10^{-5} M$ i l'anió pirofosfat a concentracions (0 , $5,33 \cdot 10^{-4}$, $1 \cdot 10^{-3}$, $1,41 \cdot 10^{-3}$, $1,78 \cdot 10^{-3}$, $2,11 \cdot 10^{-3}$ i $2,40 \cdot 10^{-3} M$).

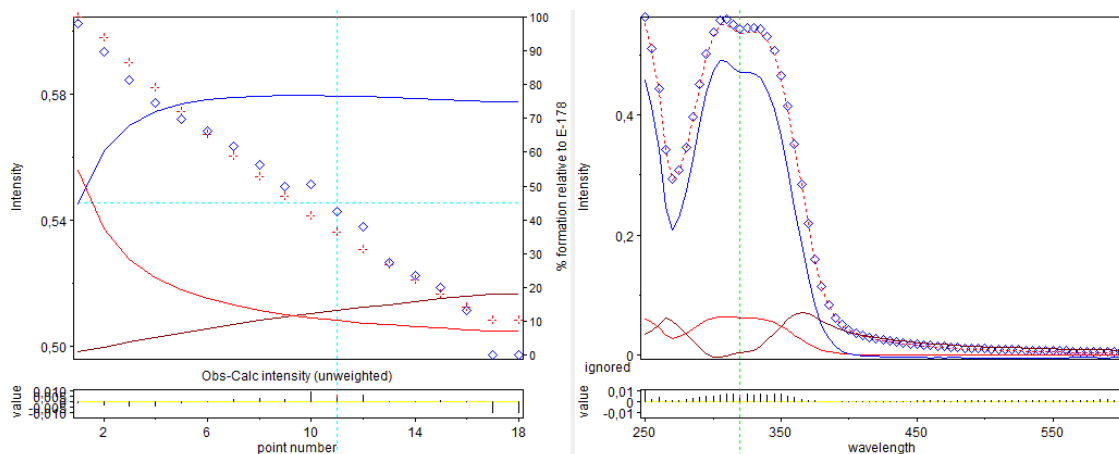


Figura 3.2.4.5. Ajust obtingut amb el software HypSpec²⁰.

Taula 3.2.4.2. Mitjana i desviació estàndard de les constants d'associació (K_1 i K_2) i energies lliures de Gibbs (ΔG_1 i ΔG_2) del receptor **E-178** i l'anió pirofosfat.

K_1 (M^{-1})	K_2 (M^{-1})	ΔG_1 (Kcal/mol)	ΔG_2 (Kcal/mol)
$4,40 \cdot 10^3 \pm 1,56 \cdot 10^2$	$1,10 \cdot 10^1 \pm 6,78 \cdot 10^0$	$-4,97 \pm 0,02$	$-2,78 \pm 0,04$

Es forma el complex 1:1 de forma majoritària ja que el valor de K_1 és dos ordres de magnitud major que el de K_2 . Els resultats són del mateix ordre de magnitud que els obtinguts amb el receptor E-172, encara que en aquest cas la K_1 és lleugerament més elevada.

- Fosfonoacetat**

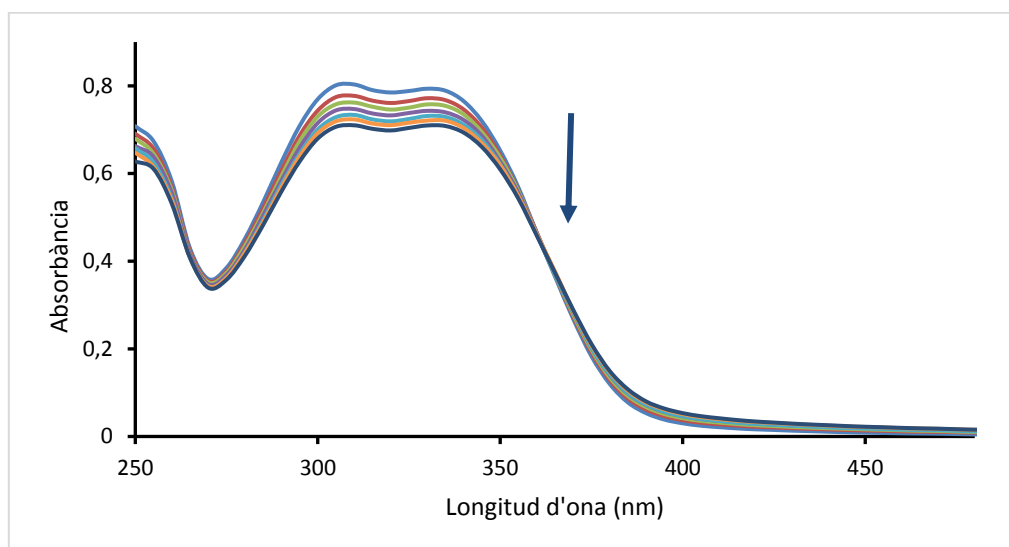


Figura 3.2.4.6. Espectre UV-Vis de la valoració entre el receptor **E-178** de concentració $1,5 \cdot 10^{-5}$ M i l'anió fosfonoacetat a concentracions (0, $5,33 \cdot 10^{-4}$, $1 \cdot 10^{-3}$, $1,41 \cdot 10^{-3}$, $1,78 \cdot 10^{-3}$, $2,11 \cdot 10^{-3}$ i $2,40 \cdot 10^{-3}$ M).

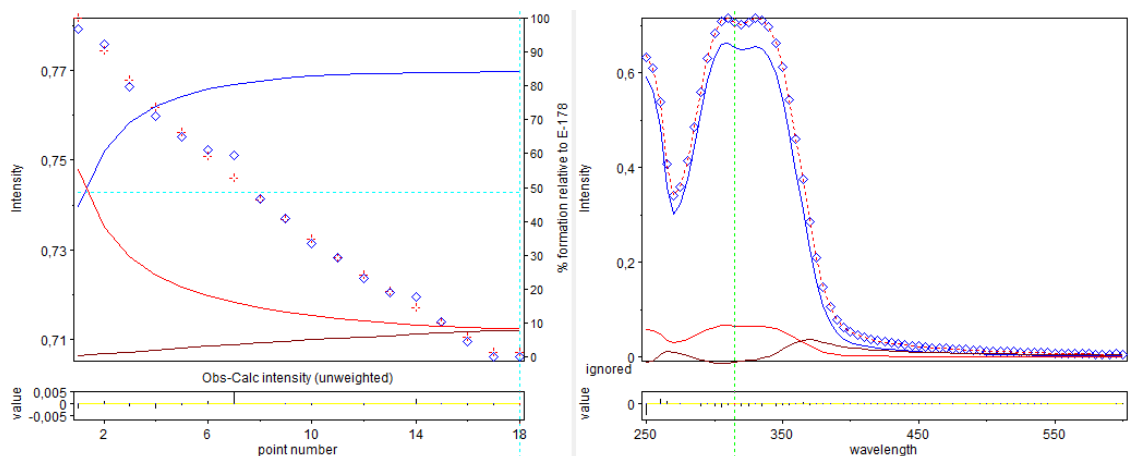


Figura 3.2.4.7. Ajust obtingut amb el software HypSpec²⁰.

Taula 3.2.4.3. Mitjana i desviació estàndard de les constants d'associació (K_1 i K_2) i energies lliures de Gibbs (ΔG_1 i ΔG_2) del receptor **E-178** i l'anió fosfonoacetat.

K_1 (M^{-1})	K_2 (M^{-1})	ΔG_1 (Kcal/mol)	ΔG_2 (Kcal/mol)
$4,11 \cdot 10^3 \pm 3,10 \cdot 10^2$	$5,12 \cdot 10^1 \pm 1,57 \cdot 10^1$	$-4,93 \pm 0,04$	$-2,31 \pm 0,17$

La constant d'associació del complex 1:1 és inferior a la que s'ha obtingut amb el pirofosfat, mentre que la constant d'associació del complex 1:2 és un ordre de magnitud major.

- **Succinat**

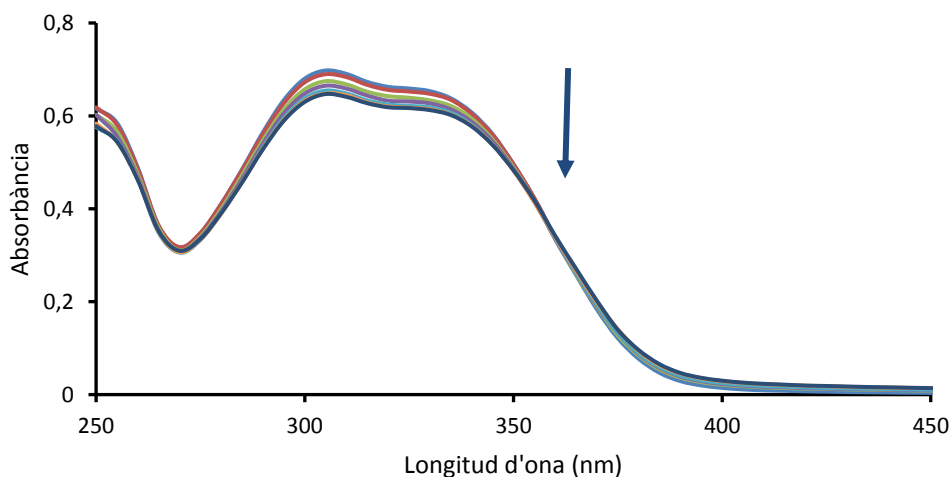


Figura 3.2.4.8. Espectre UV-Vis de la valoració entre el receptor **E-178** de concentració $1,5 \cdot 10^{-5}$ M i l'anió succinat a concentracions (0 , $5,33 \cdot 10^{-4}$, $1 \cdot 10^{-3}$, $1,41 \cdot 10^{-3}$, $1,78 \cdot 10^{-3}$, $2,11 \cdot 10^{-3}$ i $2,40 \cdot 10^{-3}$ M).

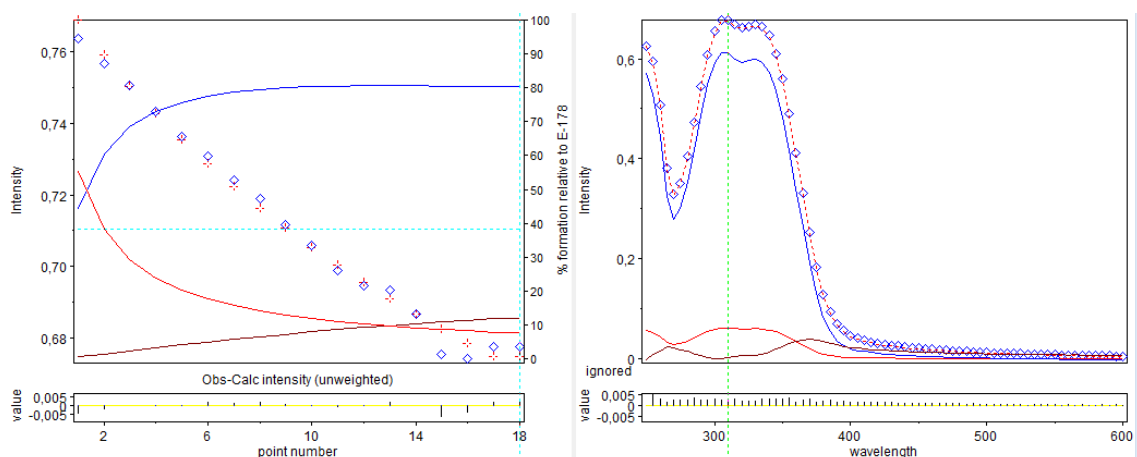


Figura 3.2.4.9. Ajust obtingut amb el software HypSpec²⁰.

Taula 3.2.4.4. Mitjana i desviació estàndard de les constants d'associació (K_1 i K_2) i energies lliures de Gibbs (ΔG_1 i ΔG_2) del receptor **E-178** i l'anió succinat.

K_1 (M^{-1})	K_2 (M^{-1})	ΔG_1 (Kcal/mol)	ΔG_2 (Kcal/mol)
$4,17 \cdot 10^3 \pm 2,58 \cdot 10^2$	$5,85 \cdot 10^1 \pm 1,47 \cdot 10^1$	$-4,94 \pm 0,04$	$-2,40 \pm 0,16$

A l'igual que amb els altres receptors, la formació del complex 1:1 es dona de forma majoritària. La formació del complex 1:2 és despreciable.

Valoracions del receptor E-178 i els anions en cloroform-DMSO 1%

- **Fosfonoacetat**

La valoració es du a terme a concentració constant del receptor $2 \cdot 10^{-5}$ M i es realitzen successives addicions de la dissolució que conté l'anió, de concentració $3 \cdot 10^{-4}$ M.

A la *Figura 3.2.4.7* es representa l'espectre UV-Vis obtingut de la valoració entre el fosfonoacetat i el receptor **E-178** en el qual s'han representat 7 punts a l'interval de concentració de 0 M a $9 \cdot 10^{-5}$ M.

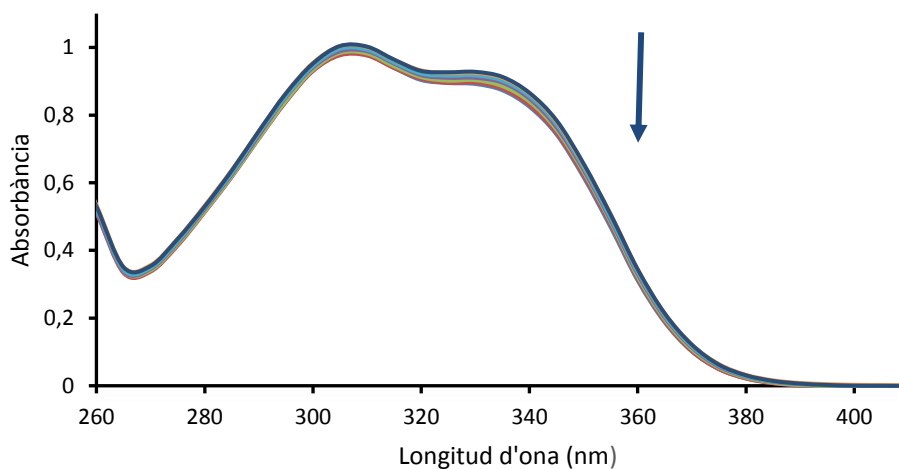


Figura 3.2.4.10. Espectre UV-Vis de la valoració entre el receptor E-178 de concentració $2 \cdot 10^{-5}$ M i l'anió fosfonoacetat a concentracions (0, $2 \cdot 10^{-5}$, $3,75 \cdot 10^{-5}$, $5,29 \cdot 10^{-5}$, $6,67 \cdot 10^{-5}$, $7,89 \cdot 10^{-5}$ i $9 \cdot 10^{-5}$ M).

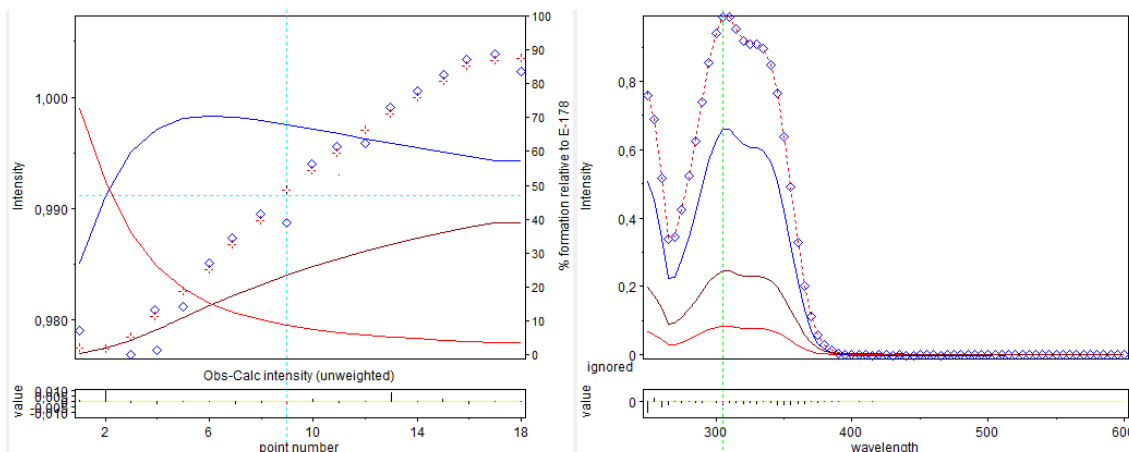


Figura 3.2.4.11. Ajust obtingut amb el software HypSpec²⁰.

Taula 3.2.4.5. Mitjana i desviació estàndard de les constants d'associació (K_1 i K_2) i energies lliures de Gibbs (ΔG_1 i ΔG_2) del receptor **E-178** i l'anió fosfonoacetat.

K_1 (M^{-1})	K_2 (M^{-1})	ΔG_1 (Kcal/mol)	ΔG_2 (Kcal/mol)
$2,87 \cdot 10^5 \pm 2,70 \cdot 10^4$	$1,05 \cdot 10^4 \pm 1,41 \cdot 10^3$	$-7,44 \pm 0,06$	$-5,48 \pm 0,08$

Al canviar el dissolvent a cloroform s'ha vist una major afinitat del receptor amb el fosfonoacetat ja que les constants calculades a través de l'ajust són dos ordres de magnitud majors, donant a entendre la importància del medi en estudis de formació de complexos.

A l'igual que els altres casos, el complex que és forma majoritàriament és el 1:1 però també es dona la formació del complex 1:2 en una major proporció que en els estudis realitzats amb aigua.

3.2.5. Valoracions per Espectroscòpia UV-Vis del receptor E-177

El receptor **E-177** (Figura 3.2.5.1) presenta un grup dimetilamino en la posició α -para respecte al nitrogen esquamídic.

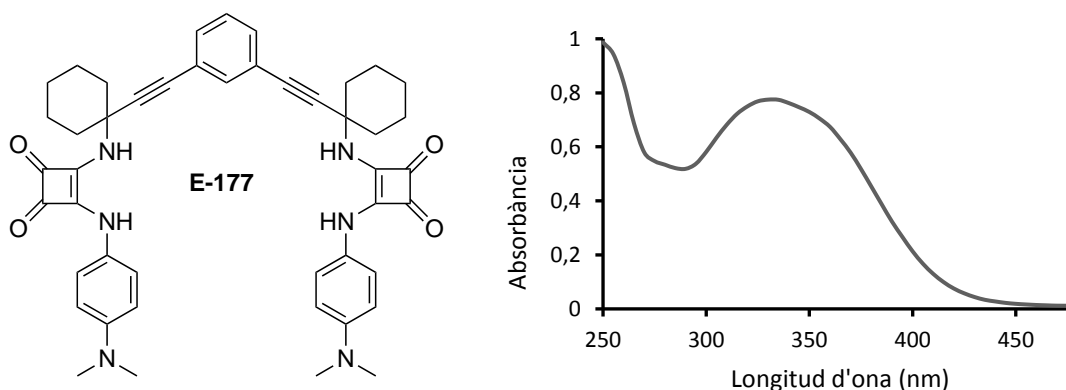


Figura 3.2.5.1. Estructura del receptor **E-177** i espectre UV-Vis del receptor **E-177** a la concentració de $2 \cdot 10^{-5}$ M.

En aquest cas s'ha optat per treballar a una concentració constant de receptor $2 \cdot 10^{-5}$ M ja que tots els estudis anteriors es varen realitzar amb aquesta concentració i dóna un interval útil d'absorbància.

La dissolució d'aquest receptor, com la del receptor **E-178** és incolora. L'espectre UV-Vis sí que presenta diferències considerables amb els dels altres receptors ja que apareix una banda d'absorbància molt àmplia a 335 nm.

Les valoracions es duen a terme de la mateixa manera que les anteriors, anant realitzant successives addicions de la dissolució d'anió, la qual té una concentració de $3 \cdot 10^{-4}$ M. Sols s'estudia la interacció d'aquest receptor amb l'anió succinat ja que mancava als estudis realitzats anteriorment.

- **Succinat**

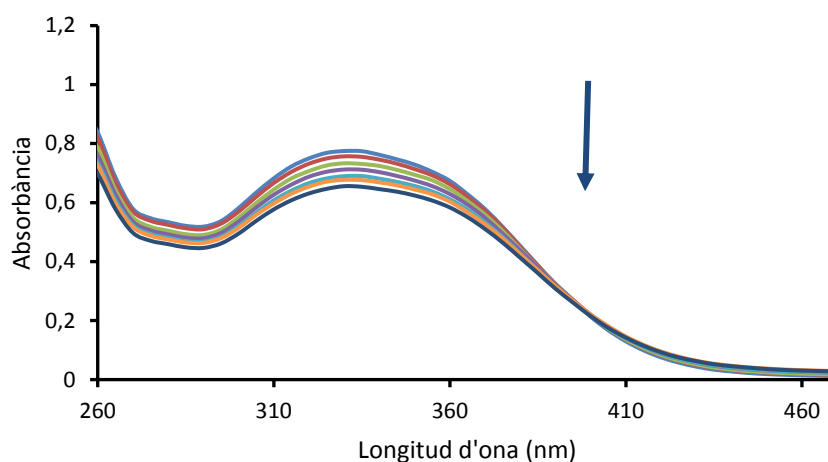


Figura 3.2.5.2. Espectre UV-Vis de la valoració entre el receptor E-177 de concentració $2 \cdot 10^{-5}$ M i l'anió succinat a concentracions (0, $2 \cdot 10^{-5}$, $3,75 \cdot 10^{-5}$, $5,29 \cdot 10^{-5}$, $6,67 \cdot 10^{-5}$, $7,89 \cdot 10^{-5}$ i $9 \cdot 10^{-5}$ M).

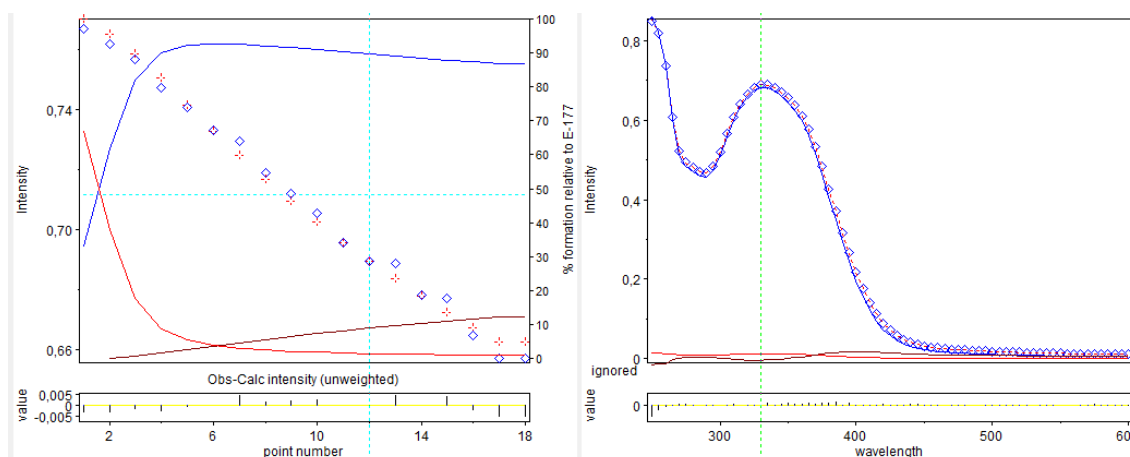


Figura 3.2.5.3. Ajust obtingut amb el software HypSpec²⁰.

Taula 3.2.5.1. Mitjana i desviació estàndard de les constants d'associació (K_1 i K_2) i energies lliures de Gibbs (ΔG_1 i ΔG_2) del receptor **E-177** i l'anió succinat.

K_1 (M ⁻¹)	K_2 (M ⁻¹)	ΔG_1 (Kcal/mol)	ΔG_2 (Kcal/mol)
$1,68 \cdot 10^6 \pm 3,08 \cdot 10^5$	$1,76 \cdot 10^3 \pm 5,45 \cdot 10^2$	$-8,48 \pm 0,11$	$-4,40 \pm 0,20$

Es forma el complex 1:1 de forma majoritària ja que el valor de K_1 és tres ordres de magnitud major que el de K_2 . Les constants són similars a les obtingudes als estudis anteriors duts a terme amb aquest receptor i la resta d'anions, cosa que es compararan al següent apartat.

3.2.6. Comparació dels resultats obtinguts dels diferents receptors

Taula 3.2.6.1. Constants d'associació (K_1 i K_2), dels quatre receptors amb els diferents anions en aigua-DMSO 30%.

Anió	E-172		E-178		E-167		E-177	
	K_1 (M ⁻¹)	K_2 (M ⁻¹)	K_1 (M ⁻¹)	K_2 (M ⁻¹)	K_1 (M ⁻¹)	K_2 (M ⁻¹)	K_1 (M ⁻¹)	K_2 (M ⁻¹)
Clorur	-	-	$3,77 \cdot 10^3$	$7,04 \cdot 10^1$	$1,20 \cdot 10^6$	$1,97 \cdot 10^3$	$2,90 \cdot 10^6$	$1,80 \cdot 10^3$
Pirofosfat	$3,97 \cdot 10^3$	$1,05 \cdot 10^1$	$4,40 \cdot 10^3$	$1,10 \cdot 10^1$	$1,63 \cdot 10^6$	$3,90 \cdot 10^3$	$2,07 \cdot 10^6$	$3,10 \cdot 10^3$
Fosfonoacetat	$3,90 \cdot 10^3$	$2,13 \cdot 10^1$	$4,11 \cdot 10^3$	$5,12 \cdot 10^1$	$8,50 \cdot 10^5$	$4,10 \cdot 10^3$	$1,50 \cdot 10^6$	$6,00 \cdot 10^3$
Succinat	$3,65 \cdot 10^3$	$8,38 \cdot 10^0$	$4,17 \cdot 10^3$	$5,85 \cdot 10^1$	$2,22 \cdot 10^6$	$1,60 \cdot 10^3$	$1,68 \cdot 10^6$	$1,76 \cdot 10^3$

Taula 3.2.6.2 Energies lliures de Gibbs (ΔG_1 i ΔG_2) dels receptors E-172 i E-178 amb els diferents anions en aigua-DMSO 30%.

Anió	E-172		E-178	
	ΔG_1 (Kcal/mol)	ΔG_2 (Kcal/mol)	ΔG_1 (Kcal/mol)	ΔG_2 (Kcal/mol)
Clorur	-	-	-4,87	-2,51
Pirofosfat	-4,90	-1,39	-4,97	-2,78
Fosfonoacetat	-4,90	-1,81	-4,93	-2,31
Succinat	-4,85	-1,25	-4,94	-2,40

A la [taula 3.2.6.1](#) es pot comprovar que les constants d'associació en unitats M⁻¹ dels receptors **E-172** i **E-178** són bastant similars i es troben dins els mateixos ordres de magnitud.

En tots els casos, ha quedat comprovat la formació tant del complex 1:1 com del complex 1:2 encara que el primer ho faci de forma majoritària i si ens fixem en el valor de les energies (taula 3.2.6.2) ΔG_1 és major que ΔG_2 en tots els casos, per tant l'equilibri de la formació del complex 1:1 és de més importància.

Si comparem els estudis realitzats amb els receptor **E-172** i **E-178** en front als duts a terme amb els receptors **E-167** i **E-177**, es pot veure una clara diferència entre les constants d'associació. Les calculades per els receptors **E-167** i **E-177** són més elevades que les dels receptors **E-172** i **E-178**, això és degut a la poca afinatitat d'aquests amb els anions ja que s'ha hagut d'augmentar la concentració de tots ells en més d'un ordre de magnitud.

Això es tradueix en que les dues molècules no són molt bons receptors i el fet de que presentin un grup donador d'electrons en posició para respecte al nitrogen esquaramídic és determinant.

Així i tot els millors resultats el presenta el pirofosfat per ambdós receptors, ja que la constant d'associació K_1 és lleugerament més elevada que per als altres casos, encara que en general aquests receptors no presenten una afinitat clarament preferent i selectiva per un dels anions estudiats.

Taula 3.2.6.3. Constants d'associació (K_1 i K_2), dels quatre receptors amb els diferents anions en cloroform-DMSO 1%.

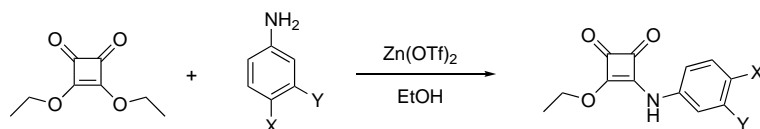
Anió	E-172		E-178		E-167		E-177	
	K_1 (M ⁻¹)	K_2 (M ⁻¹)	K_1 (M ⁻¹)	K_2 (M ⁻¹)	K_1 (M ⁻¹)	K_2 (M ⁻¹)	K_1 (M ⁻¹)	K_2 (M ⁻¹)
Clorur	$3,73 \cdot 10^5$	$1,52 \cdot 10^4$	$1,36 \cdot 10^4$	$2,95 \cdot 10^1$	$2,07 \cdot 10^5$	$9,71 \cdot 10^2$	$3,48 \cdot 10^5$	$4,93 \cdot 10^3$
Pirofosfat	$2,20 \cdot 10^6$	$1,34 \cdot 10^5$	$1,35 \cdot 10^5$	$5,30 \cdot 10^4$	$6,73 \cdot 10^5$	$5,69 \cdot 10^4$	$7,82 \cdot 10^5$	$4,94 \cdot 10^2$
Fosfonoacetat	$1,95 \cdot 10^5$	$9,93 \cdot 10^3$	$2,87 \cdot 10^5$	$1,05 \cdot 10^4$	$2,66 \cdot 10^5$	$6,40 \cdot 10^4$	$2,72 \cdot 10^5$	$1,18 \cdot 10^4$

En quant als estudis realitzats amb cloroform, en general les constants obtingudes són majors que les obtingudes en medi aquós. Les constants d'associació K_1 obtingudes per als dos receptors **E-172** i **E-178**, amb l'aní fosfonoacetat són del mateix ordre de magnitud que les obtingudes amb els altres receptors. La constant més baixa s'ha obtingut pel receptor **E-178** i l'aní clorur. L'anàlisi d'aquests resultats ens mostra que en un medi a on els anions no estan fortament solvatats com és el cas del cloroform la diferència de polarització de l'enllaç N-H no és suficientment significativa per discriminar de forma significativa entre els diferents receptors i anions. La discriminació és més efectiva en medi aquós. En aquest medi també es disminueix la formació de complexos d'estequiometria superior mentre que en cloroform la diferència entre les dues constants és menor. Aquest fet es pot explicar si considerem que per la formació del complexos 1:2, el receptor ha d'adoptar una conformació més oberta per ubicar els dos anions, sobretot els més grans i per tant ha d'augmentar l'exposició de la seva superfície hidrofòbica al medi hidrofílic, fet que resulta energèticament desfavorable.

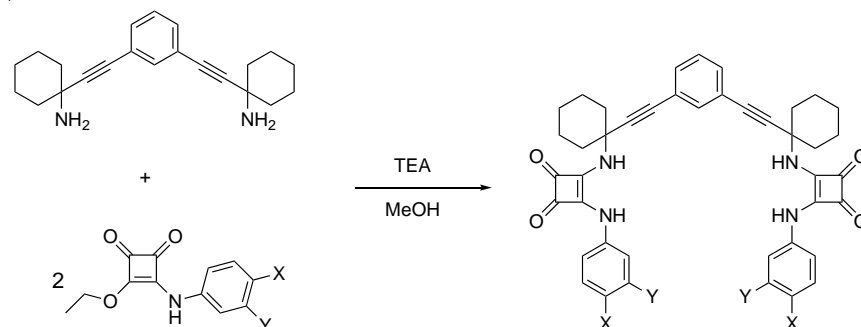
4. PROCEDIMENT EXPERIMENTAL

4.1. Síntesi dels receptors esquamídics

(a)



(b)



E-167: X = NO₂ ; Y = H

E-172: X = H ; Y = NO₂

E-177: X = NMe₂ ; Y = H

E-178: X = OMe ; Y = H

- Receptor E-167 ($X = NO_2$, $Y = H$)

Es dissolen 0,591 g (3,48 mmol) d'esquarat de dietil, 0,105 g (0,29 mmol) de triflat de zinc i 0,4 g (2,9 mmol) de p-nitroanilina en 10 ml d'etanol. La dissolució resultant es deixa en agitació tres hores a temperatura ambient. Passat aquest temps es filtra el precipitat i es renta en petites quantitats d'etanol fred. S'obté un sòlid de color taronja corresponent a l'éster esquaramídic amb un rendiment del 78%.

Després es dissolen 0,13 g (0,406 mmol) de diamina, 0,235 g (0,892 mmol) d'éster esquaramídic i 125 μ L (0,892 mmol) de TEA en 20 ml de metanol amb ajuda de calor. La dissolució es deixa en agitació 24 hores a 50°C. El precipitat obtingut es filtra i es renta amb metanol. S'obté el producte amb un rendiment del 72%.

1H NMR (600 MHz, DMSO, ppm) δ 9,6 (s, 1H); 8,1 (d, 1H); 8 (d, 1H); 7,6 (d, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,3 (d, 1H); 7,2 (t, 1H); (2,1 (m); 2 (t); 1,6 (t). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 182,7; 181; 169,56; 164,19; 148,61; 140,20; 133,82; 131,69; 130,80; 129,24; 124,11; 122,49; 116,95; 112,52; 91,96; 83,38; 54,28; 37,99; 24,26 i 22,59.

- Receptor E-177 ($X = NMe_2$, $Y = H$)

Es dissolen 0,4 g (2,35 mmol) d'esquarat de dietil, 0,071 g (0,196 mmol) de triflat de zinc i 0,267 g (1,96 mmol) de N,N-dimetilanilina en 10 ml d'etanol. La dissolució resultant es deixa en agitació 12 hores. Passat aquest temps s'observa la formació d'un sòlid gris el qual es filtra i es renta amb etanol. El producte es purifica mitjançant una columna de sílica utilitzant com eluent una mescla de diclorometà/acetat d'etil al 50%. S'obté el producte corresponent a l'éster esquaramídic amb un rendiment del 43%.

Després es pesen 0,150 g (0,576 mmol) de l'éster esquaramídic, 0,084 g (0,262 mmol) de diamina i es dissol en 20 ml de metanol amb ajuda de temperatura. S'afegeixen 80 μ L (0,574 mmol) de TEA i es deixa en agitació a 50°C 24 hores. Es forma un precipitat el qual es filtra i es renta amb metanol. S'obté un sòlid blanquinós amb un rendiment del 43 %.

1H NMR (600 MHz, DMSO, ppm) δ 9,5 (s, 1H); 8,1 (d, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,4 (d, 1H); 7,3 (d, 1H); 7,2 (s, 1H); 6,7 (d, 1H); 3 (s, 6H); 2,2 (m); 1,9 (t); 1,6 (t). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 182,88; 180,71; 170,27; 170,20; 163,8; 153; 145,05; 133,80; 131,69; 129,34; 125,21; 122,45; 116,68; 112,221 91,82; 83,45; 54,40; 40,30; 37,96; 24,24 i 22,57.

4.2. Metodologia usada en les valoracions per espectroscòpia UV-Vis

Les valoracions espectroscòpiques s'han realitzat de la mateixa manera per a tots els estudis realitzats entre els receptors i els diferents anions. S'han dut a terme tres rèpliques de cada valoració i a partir de la mitjana s'han calculat les constants d'associació i l'energia lliure de Gibbs.

Es pesa una determinada quantitat de receptor per preparar una dissolució de 1000 μ L de receptor d'una concentració de l'ordre 10^{-3} M en DMSO. A partir d'aquesta, es prepara una altra dissolució de 4000 μ L de receptor d'una concentració de l'ordre de 10^{-5} M. Aquesta dissolució es du a terme de dues maneres segons el dissolvent elegit: en un 70% d'aigua tamponada a pH 10 i un 30% de DMSO o en un 99% de cloroform i un 1% de DMSO.

Per a preparar la dissolució de l'anió, es pesa una quantitat coneguda d'aquest i es dissol en 500 μ L de la dissolució de receptor, aquesta es dilueix fins a obtenir una dissolució de 1000 μ L de concentració $3 \cdot 10^{-4}$ o $8 \cdot 10^{-3}$ segons els diferents estudis.

S'introdueixen 2100 μL de la dissolució de receptor dins la cubeta i es registra la seva absorbància, la qual es tracta del primer punt de la valoració i la que dona lloc a l'espectre UV-Vis del receptor lliure. Es van realitzant addicions de 50 μL de la dissolució d'anió dins la cubeta fins a un volum total de 3000 μL , enregistrant tots els punts.

Per a realitzar la dissolució del blanc utilitzant com a dissolvent la mescla d'aigua tamponada-DMSO 30%, la qual és du a terme dins la cubeta, s'afegeixen 1470 μL d'aigua tamponada a pH 10 i 630 μL de DMSO, que sumen un total de 2100 μL . I en el cas de l'altre dissolvent, s'afegeixen 2079 μL de cloroform i 21 μL de DMSO.

L'interval de longitud d'ona en el qual es du a terme la valoració és entre 250 i 600 nm.

5. CONCLUSIONS

- S'han preparat els receptors esquaramídics **E-167** i **E-177**, els quals s'han obtingut amb quantitat suficient per poder fer els estudis de complexació.

- S'han realitzat els estudis d'associació receptor-substrat utilitzant la tècnica d'espectroscòpia UV-Vis. L'ajust i anàlisi de es dades obtingudes indiquen:

- En tots els casos, la constant K_1 referent a la interacció entre un receptor i un anió és de varis ordres de magnitud major que la K_2 que fa referència a la interacció d'un receptor i dos anions. Per tant, la formació del complex 1:1 receptor-anió es dona de forma majoritària.
- Les constants d'associació K_1 i K_2 dels receptors **E-172** i **E-178** en aigua-DMSO 30% són inferiors a les calculades a estudis anteriors amb els receptors **E-167** i **E-177** donant a entendre la poca afinitat d'aquests receptors amb els anions descrits i l'efecte de la natura del substituent de l'anell.
- Per als receptors **E-172** i **E-177** els millors resultats el presenta el pirofosfat ja que la constant d'associació K_1 és lleugerament més elevada que per als altres anions.
- En el cas del receptor **E-177** i l'anió succinat, les constants d'associació calculades es troben dins l'interval de magnitud de les constants obtingudes als estudis anteriors.
- Al canviar el dissolvent a cloroform s'ha vist una major afinitat dels receptors **E-172** i **E-178** amb el fosfonoacetat ja que les constants calculades K_1 i K_2 són dos ordres de magnitud majors, donant a entendre la importància del medi en estudis de formació de complexes.
- En general podem concloure que l'afinitat dels receptors utilitzats en aquest treball pels anions estudiats es veu influenciada per la natura donadora o atractora d'electrons del substituent de l'anell aromàtic i pel medi.