



Universitat de Girona

# SÍNTESI I ESTRUCTURA DE LLIGANDS HEXAAZAMACROCÍCLICS I DELS SEUS COMPLEXOS DE Zn. ESTUDIS DE CATÀLISI I DE FENÒMENS DE RECONeixEMENT MOLECULAR AMB SUBSTRATS ANIÒNICS

**Carmen ANDA BATALLER**

**ISBN: 84-8458-142-X**

**Dipòsit legal: GI-253-2002**

<http://hdl.handle.net/10803/8021>

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



**Universitat de Girona**

Departament de Química.

Àrea de Química I inorgànica.

**Síntesi i estructura de lligands hexaazamacrocíclics i dels seus complexos de Zn. Estudis de catàlisi i de fenòmens de reconeixement molecular amb substrats aniònics.**

Memòria presentada per

**M<sup>a</sup> Carmen Anda Bataller**

per optar al grau de

**Doctora en Ciències Químiques.**

Girona, Setembre 2001.

Har-me u-na co-pa de ce - los, le dio por re - ir. De pron-to me vi,—

Fa#m7 Si7 Mi

co-mo un pe - rro de na - die, la - dran - do, a las puer - tas del

E7 Mi7

cie - lo. Me de - jó un ne - ce - ser con a - gra - vios, la miel en los la -

A Am E C#7 La Lam Mi Do#7

- bios y es - car - cha en el pe - lo. Te - ni - an ra -

F#m7 B7 E B7 Fa#m7 Si7 Mi Si7

zón mis a - man - tes en e - so de que, an - tes, el ma - lo e - ra yo,—

E Mi Gdim7 Soldim7

cie - lo. Me de - jó un ne - ce - ser con a - gra - vios, la miel en los la -

A Am E C#7 La Lam Mi Do#7

**"Aunque la verdad de los hechos resplandezca,  
siempre se batirán los hombres en la trinchera  
sutil de las interpretaciones."**

**Gregorio Marañón.**

**Al Jordi.**

**Als meus pares.**

Els treballs que han permès escriure aquesta memòria han estat realitzats en el departament de Química de la Universitat de Girona sota la direcció del Dr. Antoni Llobet i la Dra. Victòria Salvadó. A tots dos vull agrair la confiança que van dipositar en mi des del començament, així com pel seu interès, dedicació i la seva ajuda. Els vull agrair també no només els coneixements i consells professionals, sinó també el recolzament constant i el tracte personal que m'han donat en tot moment i que han fet possible que pogués continuar malgrat els entrebancs i els mals moments.

En especial vull agrair al Dr. Antoni Llobet la seva dedicació constant, la seva paciència, els seus ànims i per contagiar-me de l'entusiasme de la investigació i les ganes d'aprendre. Moltes gràcies per estar sempre que t'he necessitat. Gràcies per confiar en mi.

Vull agrair de forma molt especial al Professor Arthur E. Martell per permetre'm realitzar una estada en el seu laboratori de la Universitat de Texas A&M.

Agraeixo a la Universitat de Girona la concessió d'una beca doctoral i a la CIRIT de Catalunya la concessió d'una beca pre-doctoral FI per realitzar una estada en l'estranger.

A la fundació Maria Francisca Roviralta pel finançament de l'espectròmetre UV-Vis Varian, model Cary 50.

Aquesta recerca ha estat finançada per la fundació Robert A. Welch amb l'ajuda No. A259, per la DGI CYT d'Espanya a través dels projectes PB96-0467 i QUI 96-C103-03 i per la CIRIT de Catalunya amb l'ajuda SGR-3102-UG-01.

Als companys de feina d'analítica, amb els quals vaig començar en el laboratori, en Juanma, la Mònica, la Claudia, l'Enriqueta, la Nela, la Nuri i molt especialment la Mercè pel seu ajut i recolzament, tant des del punt de vista científic com personal, en tot moment en que ho he necessitat.

Als companys de feina d'inorgànica, en Miquel, l'Elena, la Sílvia; en Xavi, molts ànims amb la Tesi i molta sort. La Montse, qui aviat tornarà a estar per aquí, gràcies per escoltar-me, per saber entendre'm i per animar-me. La Marisa, qui sempre té un somriure que ens fa alegrar el dia, pels seus consells professionals i el tracte personal que fan més agradable el dia a dia. La M<sup>a</sup>Àngels que m'ha sabut escoltar i aconsellar tant a nivell personal com professional. A la Cristina i en Raül, els hi desitjo molta sort. A la resta de companys del departament d'inorgànica, la Nuri, en Pep, en Josep, en Jordi i l'Alfons.

A la Lluïsa, del Servei de Ressonància Magnètica de la UdG, moltes gràcies per ensenyar-me a utilitzar l'aparell de RMN, per la teva paciència i els teus consells.

A l'Anna, qui m'ha realitzat els espectres de Masses i m'ha ajudat en les pràctiques.

A l'Albert, pels seus consells informàtics i perquè sempre que l'anava a veure m'escoltava amb paciència.

Amb un treball que porta una dedicació de cinc anys, s'ha estat en contacte amb molta gent. Per aquest motiu vull donar les gràcies en general a totes aquelles persones que directa o indirectament han contribuït en la realització d'aquest treball i han fet possible que el treball dia a dia sigui factible i alhora més agradable.

Finalment, i no per posar-ho al final vol dir que té menys importància, vull agrair als meus pares la seva dedicació constant i tot el seu ajut. Perquè sempre m'han sabut escoltar, aconsellar, animar i fer-me costat. Als meus germans David i Albert per tants bons moments d'alegria i il·lusions. A la meva germana M<sup>a</sup> Elena, que malauradament no hi és però la porto sempre en el meu record.

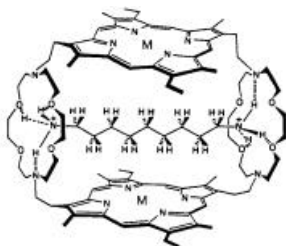
Per a tu Jordi, per tots els moments que hem compartit, moments plens de sentiments i pensaments compartits, somnis, riures i llàgrimes. Gràcies per dedicar-me temps, temps per escoltar els meus problemes i ajudar-me a buscar una solució i sobre tot, temps per somriure i mostrar-me el teu efecte.

Sant Just Desvern, 28 Setembre de 2001.

## SINOPSIS.

### Capítol 1.

Introducció.



En aquest capítol es fa una breu introducció a la química supramolecular, la qual estudia les estructures i funcions de les supermolècules que resulten de la unió d'un substrat amb el seu receptor molecular.

El reconeixement molecular, reactivitat i transport, són les funcions bàsiques de les espècies supramoleculares.

Donat que el camp de la química supramolecular és molt extens, el present treball tracta de la química supramolecular d'anions i dels fenòmens de catalisi.

### Capítol 2.

Objectius.

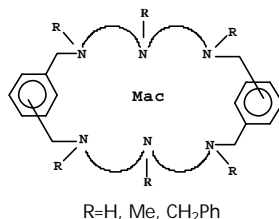


- ◆ Estudi sistemàtic (qualitatiu i quantitatiu) dels diferents factors que afecten als fenòmens de reconeixement molecular entre lligands de tipus hexaaza i anions d'interès biològic com ara fosfats i polifosfats i diàcids orgànics.

- ◆ Estudi sistemàtic de reaccions d'hidròlisi d'interès biològic, catalitzades per complexos de Zn contenint lligands de tipus hexaaza.

### Capítol 3.

Síntesi i caracterització dels lligands hexaazamacrocíclics.

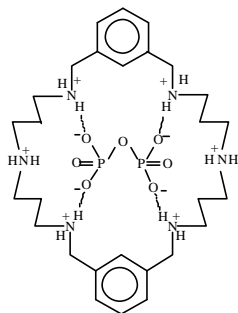


En aquest capítol es descriu el procediment per la síntesi de les bases de Schiff, les corresponents hidrogenacions, així com les reaccions de metilació i formació de les sals hexahidrobromades. Es descriu també la síntesi de dos nous lligands benzilats 3,7,11,18,22,26-hexabenzil-3,7,11,18,22,26-hexaazatri-ciclo-[26.2.2.2<sup>13,16</sup>]tetratriaconta-1(30),13,15,28,31,33-hexaè (BzP3) i 3,6,9,16,18,22-hexabenzil-3,6,9,16,18,22-hexaazatriciclo[22,2.2.2<sup>11,14</sup>]tetratriaconta-1(30),13,15,28,31,33-hexaè (BzP2).

### Capítol 4.

Avaluació sistemàtica de fenòmens de reconeixement molecular. part 1. La interacció entre fosfats i nucleòtids amb lligands hexaazamacrocíclics que contenen espaiadors m-xililics.

*Inorg. Chem.* **2000**, 39, 2986-2999.

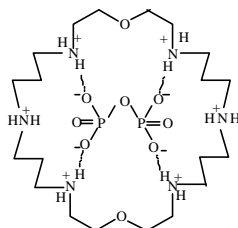


A partir del tractament matemàtic de mesures potenciomètriques, s'ha determinat l'estequiometria i les constants d'equilibri de nous complexos entre les diferents formes protonades del lligand macrocíclic (Bn) i sis diferents substrats (S) aniónics de tipus fosfat i nucleòtids. La força de l'enllaç en complexos ternaris H:Bn:S s'explica en termes tant d'enllaç per pont d'hidrogen com per interaccions Coulòmbiques. Per il·lustrar la selectivitat del lligand Bn es fan servir diagrames de competitivitat. S'ha resolt l'estructura cristal·lina del complex [(H<sub>6</sub>Bn)(H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>].2H<sub>2</sub>O.

### Capítol 5.

Avaluació sistemàtica de fenòmens de reconeixement molecular. Part 2. La interacció entre fosfats i nucleòtids amb lligands hexaazamacrocíclics que contenen espaiadors èter dietílic.

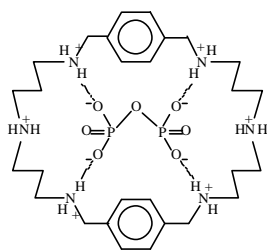
*Inorg. Chem.* **2000**, 39, 3000-3008.



A partir del tractament matemàtic de mesures potenciomètriques, s'ha determinat l'estequiometria i les constants d'equilibri de nous complexos entre les diferents formes protonades dels lligands hexaazamacrocíclics (Pn, Op) i sis substrats de tipus fosfats i nucleòtids (S). La força de l'enllaç en els complexos ternaris, H:L:S, s'explica en termes tant d'enllaç per pont d'hidrogen com per interaccions Coulòmbiques. La descripció dels diagrames de competitivitat dels sistemes esmentats, permet entendre els factors que governen l'enllaç i la selectivitat entre protons, lligands i substrats.

### Capítol 6.

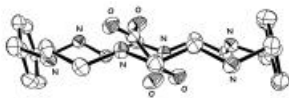
Avaluació sistemàtica de fenòmens de reconeixement molecular. Part 3. La interacció entre fosfats i ATP amb lligands hexaazamacrocíclics que contenen espaiadors *p*-xililics.



A partir del tractament matemàtic de mesures potenciomètriques, s'ha determinat l'estequiometria i les constants d'equilibri de nous complexos entre les diferents formes protonades dels lligands hexaazamacrocíclics (P2, P3) i quatre substrats de tipus fosfats i nucleòtids (S). La força de l'enllaç en els complexos ternaris, H:L:S, es racionalitza en termes tant d'enllaç per pont d'hidrogen, interaccions Coulòmbiques i interaccions de  $\pi$ -Stacking. S'han resolt les estructures cristal·lines del lligand hexahidrobromat  $(H_6P3)Br_6$  i dels complexos  $[(H_6P3)(HPO_4)_3] \cdot 8H_2O$  i  $[(H_5Bn)_2(P_2O_7)(HP_2O_7)_2] \cdot 14H_2O$ .

### Capítol 7.

Avaluació sistemàtica de fenòmens de reconeixement molecular. Part 4. La interacció entre àcids dicarboxílics amb lligands hexaazamacrocíclics que contenen espaiadors *m*-xililics i *p*-xililics.



Els estudis de complexació entre els lligands hexaazamacrocíclics (Bn, Bd, P2 i P3) i quatre substrats de tipus dicarboxilats s'han realitzat tant en dissolució aquosa a través de valoracions potenciomètriques, com en estat sòlid per difracció de Raigs X dels complexos formats. S'ha resolt l'estructura cristal·lina dels complexos  $[(H_6P2)(Ox)](Br)_4 \cdot 2H_2O$ ,  $[(H_6P3)(Te)_3] \cdot 14H_2O$  i  $[(H_6Bn)(Od)_2](Br)_2 \cdot 6H_2O$ . La força de l'enllaç en els complexos ternaris H:L:S s'explica en termes tant d'enllaç per pont d'hidrogen, interaccions Coulòmbiques i interaccions de  $\pi$ -Stacking.

### Capítol 8.

Síntesi, caracterització i reactivitat de complexos dinuclears de Zn amb lligands hexaazamacrocíclics.



Es descriu els procediments de síntesi i caracterització d'un conjunt de complexos dinuclears de Zn amb lligands hexaazamacrocíclics. S'ha resolt l'estructura cristal·lina del complex  $[Zn_2(NO_3)_2P3](NO_3)_2$  mitjançant l'anàlisi de difracció de Raigs-X. S'ha estudiat la velocitat d'hidròlisi d'un ester activat, el *p*-nitrofenilacetat, en presència dels complexos de Zn sintetitzats.

### Capítol 9.

Conclusions.



En aquest capítol es fa un llistat de les conclusions de tots els capítols.

---



**INDEX GENERAL.**

**Abreviatures ..... 1**

**Material magnètic complementari ..... 3**

**CAPÍTOL 1: Introducció.**

**1. QUÍMICA SUPRAMOLECULAR..... 9**

1.1. Receptors moleculars.....11

1.2. Reconeixement molecular..... 13

**2. QUÍMICA SUPRAMOLECULAR D'ANIONS. .... 14**

2.1. Reconeixement d'anions esfèrics..... 15

2.2. Reconeixement d'anions trigonals plans..... 16

2.3. Reconeixement d'anions tetraèdrics..... 22

2.4. Reconeixement d'anions pla quadrat..... 31

2.5. Reconeixement d'anions octaèdrics..... 33

**3. CATÀLISI ..... 34**

3.1. Introducció..... 34

3.2. Reaccions en les que intervenen fosfats..... 37

3.2.1. Models naturals..... 37

3.2.2. Models mimètics..... 39

3.3. Reaccions en que intervenen pèptids..... 48

3.3.1. Models naturals..... 48

3.3.2. Models mimètics..... 50

3.4. Reaccions en que intervenen esters de carboxilat..... 55

3.4.1. Models naturals..... 55

3.4.2. Models mimètics..... 57

**4. REFERÈNCIES. .... 63**

**CAPÍTOL 2: Objectius.**

**OBJECTIUS. .... 77**

**CAPÍTOL 3: Síntesi i caracterització dels lligands hexaazamacrocíclics.**

<b>1. RESUM.</b>	<b>83</b>
<b>2. INTRODUCCIÓ.</b>	<b>83</b>
<b>3. SECCIÓ EXPERIMENTAL.</b>	<b>86</b>
3.1. Dissolvents i reactius.....	86
3.2. Mètodes generals.....	86
3.3. Síntesi dels lligands.....	87
3.4. Preparació dels cristalls.....	95
3.5. Determinació de les estructures cristal·lines.....	95
<b>4. RESULTATS I DISCUSSIÓ.</b>	<b>97</b>
4.1. Síntesi dels lligands.....	97
4.2. Estructura cristal·lina del complex $[H_4MeP2](NO_3)_4 \cdot 1.5CH_3OH$ .....	100
4.3. Estructura cristal·lina del complex $[H_2MeP2](ClO_4)_2 \cdot 2H_2O$ .....	103
4.4. Estructura cristal·lina del lligand BzP3.....	105
4.5. Estructura cristal·lina del lligand BzP2.....	108
<b>5. CONCLUSIONS.</b>	<b>111</b>
<b>6. REFERÈNCIES.</b>	<b>112</b>
<b>7. MATERIAL SUPLEMENTARI.</b>	<b>115</b>

**CAPÍTOL 4: Avaluació sistemàtica de fenòmens de reconeixement molecular. Part 1. La interacció entre fosfats i nucleòtids amb lligands hexaazamacrocíclics que contenen espaiadors m-xililics.**

<b>1. RESUM.</b>	<b>145</b>
<b>2. INTRODUCCIÓ.</b>	<b>145</b>
<b>3. SECCIÓ EXPERIMENTAL.</b>	<b>146</b>
3.1. Materials.....	146
3.2. Valoracions potenciomètriques.....	147
3.3. Preparació dels cristalls del complex de $(H_6Bn)(H_2PO_4)_6$ .....	147
3.4. Determinació de l'estructura cristal·lina.....	147
<b>4. RESULTATS I DISCUSSIÓ.</b>	<b>148</b>
4.1. Síntesi i estructura del complex $(H_6Bn)(H_2PO_4)_6$ .....	148
4.2. Constants de protonació del lligands i els substrats.....	152
4.3. Formació d'espècies ternàries (H:Bn:S).....	156
4.4. Diagrames de Competició i Selectivitat del lligand Bn.....	162
4.5. Sistemes Competitius Bn vs. Bd.....	166
<b>5. CONCLUSIONS.</b>	<b>170</b>
<b>6. REFERÈNCIES.</b>	<b>171</b>

**CAPÍTOL 5: Avaluació sistemàtica dels fenòmens de reconeixement molecular. Part 2. La interacció entre fosfats i nucleòtids amb lligands hexaazamacrocíclics que contenen espaiadors de tipus èter dietílic.**

1. RESUM.....	179
2. INTRODUCCIÓ.....	179
3. SECCIÓ EXPERIMENTAL.....	181
3.1. Materials.....	181
3.2. Valoracions potenciomètriques.....	181
3.3. Experiments de RMN- <sup>1</sup> H.....	182
4. RESULTATS I DISCUSSIÓ.....	182
4.1. Constants de protonació de lligands i substrats.....	182
4.2. Formació de les espècies ternàries H:Pn:S.....	186
4.3. Diagrames de competició i selectivitat.....	192
5. CONCLUSIONS.....	195
6. REFERÈNCIES.....	197
7. MATERIAL SUPLEMENTARI.....	201

**CAPÍTOL 6: Avaluació sistemàtica de fenòmens de reconeixement molecular. Part 3. La interacció entre fosfats i ATP amb lligands hexaazamacrocíclics que contenen espaiadors p-xilílics.**

1. RESUM.....	233
2. INTRODUCCIÓ.....	233
3. SECCIÓ EXPERIMENTAL.....	236
3.1. Materials.....	236
3.2. Valoracions potenciomètriques.....	236
3.3. Preparació dels cristalls.....	238
3.4. Determinació de les estructures cristal·lines.....	238
4. RESULTATS I DISCUSSIÓ.....	241
4.1. Estructura cristal·lina del complex (H <sub>6</sub> P3)Br <sub>6</sub> ·0.5H <sub>2</sub> O·C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> O.....	241
4.2. Estructura cristal·lina del complex [(H <sub>6</sub> P3)(HPO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> ]·8H <sub>2</sub> O.....	243
4.3. Estructura cristal·lina del complex [(H <sub>5</sub> Bn) <sub>2</sub> (P <sub>2</sub> O <sub>7</sub> )(HP <sub>2</sub> O <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> ]·28H <sub>2</sub> O.....	246
4.4. Constants de protonació dels lligands i substrats.....	249
4.5. Formació de les espècies ternàries H:L:S.....	255
4.6. Diagrames competitiu i diagrames de selectivitat.....	261
5. CONCLUSIONS.....	276
6. REFERÈNCIES.....	277
7. MATERIAL SUPLEMENTARI.....	281

**CAPÍTOL 7: Avaluació sistemàtica de fenòmens de reconeixement molecular. Part 4. La interacció entre àcids dicarboxílics amb lligands hexaazamacrocíclics que contenen espaiadors m-xilílics i p-xilílics.**

<b>1. RESUM.</b> .....	<b>291</b>
<b>2. INTRODUCCIÓ.</b> .....	<b>291</b>
<b>3. SECCIÓ EXPERIMENTAL.</b> .....	<b>293</b>
3.1. Mètodes generals.....	293
3.2. Materials.....	293
3.3. Valoracions potenciomètriques.....	293
3.4. Obtenció de les estructures cristal·lines.....	295
3.5. Determinació de les estructures cristal·lines.....	295
<b>4. RESULTATS I DISCUSSIÓ.</b> .....	<b>297</b>
4.1. Estructura cristal·lina del complex $[(H_6P2)(Ox)](Br)_4 \cdot 2H_2O$ .....	297
4.2. Estructura cristal·lina del complex $[(H_6P3)(Te)_3] \cdot 14H_2O$ .....	301
4.3. Estructura cristal·lina del complex $[(H_6Bn)(Od)_2](Br)_2 \cdot 6H_2O$ .....	303
4.4. Constants de protonació dels lligands i substrats.....	306
4.5. Formació de les espècies ternàries H:L:S.....	308
4.6. Diagrames competitiu i diagrames de selectivitat.....	316
<b>5. CONCLUSIONS.</b> .....	<b>323</b>
<b>6. REFERÈNCIES.</b> .....	<b>325</b>
<b>7. MATERIAL SUPLEMENTARI.</b> .....	<b>327</b>

**CAPÍTOL 8: Síntesi, caracterització i reactivitat de complexos dinuclears de Zn(II) amb lligands hexaazamacrocíclics.**

<b>1. RESUM.</b> .....	<b>347</b>
<b>2. INTRODUCCIÓ.</b> .....	<b>347</b>
<b>3. SECCIÓ EXPERIMENTAL.</b> .....	<b>350</b>
3.1. Mètodes generals.....	350
3.2. Dissolvents i reactius.....	351
3.3. Síntesi i caracterització dels complexos de Zn.....	351
3.4. Preparació dels cristalls.....	355
3.5. Determinació de l'estructura cristal·lina.....	355
3.6. Cinètica de la hidròlisi de l'acetat de p-nitrofenil.....	355
<b>4. RESULTATS I DISCUSSIÓ.</b> .....	<b>358</b>
4.1. Síntesi del complexos de Zn.....	358
4.2. Estructura cristal·lina del complex $[Zn_2(NO_3)_2P3](NO_3)_2$ .....	359
4.3. Estudis cinètics.....	362

5. CONCLUSIONS. ....	377
6. REFERÈNCIES. ....	378
7. MATERIAL SUPLEMENTARI. ....	381

**CAPÍTOL 9: Conclusions.**

CONCLUSIONS. ....	397
-------------------	-----

**ABREVIATURES.**

Ad	ADP, Difosfat d'adenosina.
AE	Anàlisi elemental.
Am	AMP, Monofosfat d'adenosina.
Ar	Grup fenil.
At	ATP, Trifosfat d'adenosina.
$\beta$	Logaritme de les constants globals.
Bd	3,6,9,17,20,23-hexaazatriciclo[23.3.1.1 <sup>11,15</sup> ]tetratriaconta-1(29),11(30),12,14,25,27-hexaè.
Bf	3,6,9,16,19,22-hexaaza-27,28-dioxatriciclo[22.2.1. <sup>11,14</sup> ]octacosa-1(26),11,13,24-tetraè.
Bn	3,7,11,19,23,27-hexaazatriciclo[27.3.1.1 <sup>13,17</sup> ]tetratriaconta-1(32),13,15,17(34),29(33),30-hexaè.
Bp	3,6,9,17,20,23,29,30-octaazatriciclo[23.3.1.1 <sup>11,15</sup> ]tetratriaconta-1(29),11,13,15,25,27-hexaè.
BrBzl	Bromur de benzil.
bs	Base de Schiff.
BzP2	3,6,9,16,19,22-hexabenzil-3,6,9,16,19,22-hexaazatriciclo[22.2.2.2 <sup>11,14</sup> ]tetratriaconta-1(27),11(30),12,14(29),24(28),25-hexaè.
BzP3	3,7,11,18,22,26-hexabenzil-3,7,11,18,22,26-hexaazatriciclo[26.2.2.2 <sup>13,16</sup> ]tetratriaconta-1(31),13(34),14,16(33),28(32),29-hexaè.
DSS	Diisopropilsilà.
$E^\circ$	Potencial estàndard.
g	grams.
IR	Espectroscòpia d'infraroig.
$K^H$	Logaritme de les constants parcials de protonació.
$K^R$	Logaritme de les constants parcials de reconeixement.
$k_{in} (s^{-1})$	Constant de velocitat inicial.
$k_{NP} (M^{-1}s^{-1})$	Constant de velocitat de segon ordre.
L	Lligand.
M	Molar.
Ma	Àcid malònic.
MeP2	3,6,9,16,19,22-hexametil-3,6,9,16,19,22-hexaazatriciclo[22.2.2.2 <sup>11,14</sup> ]tetratriaconta-1(27),11(30),12,14(29),24(28),25-hexaè.
MeP3	3,7,11,18,22,26-hexametil-3,7,11,18,22,26-hexaazatriciclo[26.2.2.2 <sup>13,16</sup> ]tetratriaconta-1(31),13(34),14,16(33),28(32),29-hexaè.
mg	Mil·ligram
mM	Mil·li molar
mL	Mil·lilitre

mmol	Mil·limol.
MS	Espectroscòpia de masses.
NP	Acetat de p-nitrofenil.
Ob	1,13-dioxa-4,7,10,16,19,22-hexaazacyclotetracosà.
Od	Àcid oxidiacètic.
Op	1,15-dioxa-4,8,12,18,22,26-hexaazacyclooctacosà.
Ox	Oxàlic.
P2	3,6,9,16,19,22-hexaazatricicle[22.2.2.2 <sup>11,14</sup> ]tetratriaconta-1(27),11(30),12,14(29),24(28),25-hexaè.
P3	3,7,11,18,22,26-hexaazatricicle[26.2.2.2 <sup>13,16</sup> ]tetratriaconta-1(31),13(34),14,16(33),28(32),29-hexaè.
p[H]	-log[H].
PA	Per anàlisi.
Pn	1,13-dioxa-4,7,10,16,20,24-hexaazacyclohexacosà.
Ph	Monofosfat.
Pp	Pirofosfat.
PS	Pur per síntesi.
RMN	Ressonància magnètica nuclear.
S	Substrat.
TMS	Tetrametilsilà.
Te	Àcid tereftàlic.
Tr	Tripolifosfat.
$v_{in}$ (M s <sup>-1</sup> ).	Velocitat inicial.

**MATERIAL MAGNÈTIC COMPLEMENTARI.**

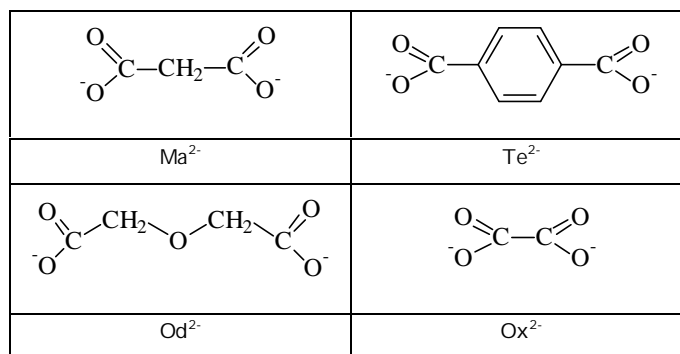
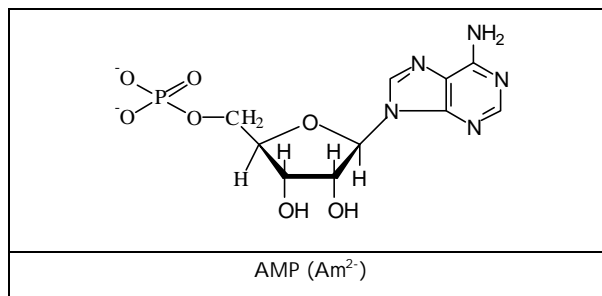
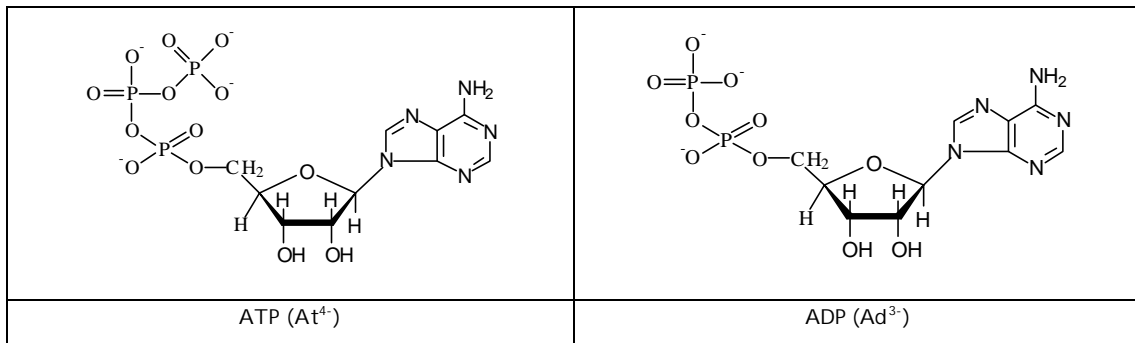
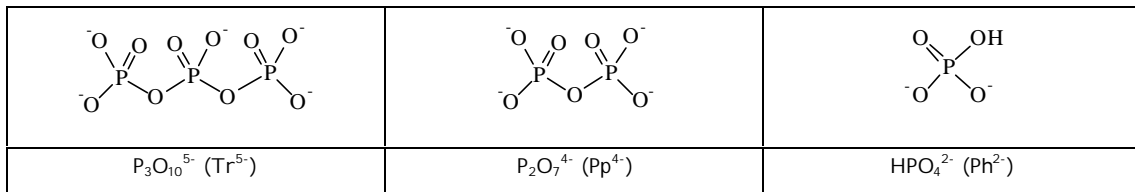
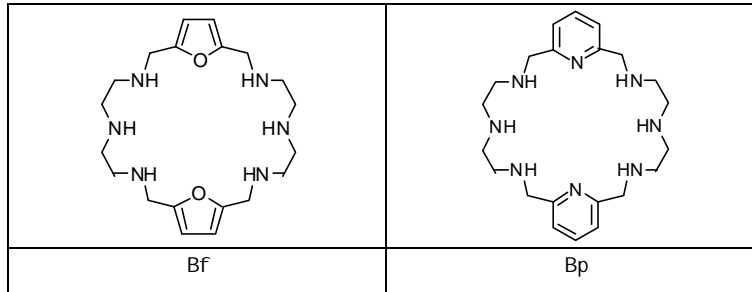
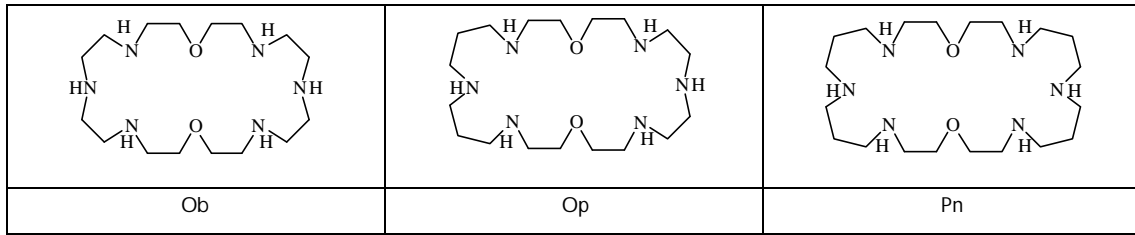
Els arxius de les dades cristal·logràfiques es presenten com a document magnètic en el disquet que s'adjunta amb aquest memòria.

Les difraccions de Raig-X han estat realitzades pels següents compostos:

$[\text{H}_4\text{MeP}_2](\text{NO}_3)_4 \cdot 1.5\text{CH}_3\text{OH}$ .....	MeP2(NO3)4.cif
$[\text{H}_2\text{MeP}_2](\text{ClO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .....	MeP2(ClO4)2.cif
BzP2 .....	BzP2.cif
BzP3 .....	BzP3.cif
$[(\text{H}_6\text{Bn})(\text{H}_2\text{PO}_4)_6] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .....	Bn(H2PO4)6.cif
$(\text{H}_6\text{P}_3)\text{Br}_6$ .....	P3Br6.cif
$[(\text{H}_6\text{P}_3)(\text{HPO}_4)_3] \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ .....	P3(HPO4)3.cif
$[(\text{H}_5\text{Bn})_2(\text{P}_2\text{O}_7)(\text{HP}_2\text{O}_7)_2] \cdot 28\text{H}_2\text{O}$ .....	Bn2(P2O7)3.cif
$[(\text{H}_6\text{P}_2)(\text{Ox})](\text{Br})_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .....	P2OxBr4.cif
$[(\text{H}_6\text{P}_3)(\text{Te})_3] \cdot 14\text{H}_2\text{O}$ .....	P3Te3.cif
$[(\text{H}_6\text{Bn})(\text{Od})_2](\text{Br})_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .....	BnOd2Br2.cif
$[\text{Zn}_2(\text{NO}_3)_2\text{P}_3](\text{NO}_3)_2$ .....	P3Zn2(NO3)4.cif



	p, 22 + 22	p, 33 + 33	m, 22 + 22	m, 33 + 33
Bases de Schiff.				
	bsP2	bsP3	bsBd	bsBn
Amines secundàries.				
	P2	P3	Bd	Bn
Amines protonades.				
	H <sub>6</sub> P2 <sup>6+</sup>	H <sub>6</sub> P3 <sup>6+</sup>	H <sub>6</sub> Bd <sup>6+</sup>	H <sub>6</sub> Bn <sup>6+</sup>
Amines hexametilades.				
	MeP2	MeP3		
Amines hexametilades protonades				
	H <sub>6</sub> MeP2 <sup>6+</sup>	H <sub>6</sub> MeP3 <sup>6+</sup>		
Amines hexabenzilades.				
	BzP2	BzP3		





## **Capítol 1.**

## **Introducció.**



## Introducció.

## ÍNDEX.

<b>1. QUÍMICA SUPRAMOLECULAR.....</b>	<b>9</b>
1.1. Receptors moleculars.....	11
1.2. Reconeixement molecular.....	13
<b>2. QUÍMICA SUPRAMOLECULAR D'ANIONS. ....</b>	<b>14</b>
1.1. Reconeixement d'anions esfèrics.....	15
1.2. Reconeixement d'anions trigonals plans.....	16
1.3. Reconeixement d'anions tetraèdrics.....	22
1.4. Reconeixement d'anions pla quadrat.....	31
1.5. Reconeixement d'anions octaèdrics.....	33
<b>2. CATÀLISI. ....</b>	<b>34</b>
2.1. Introducció.....	34
2.2. Reaccions en les que intervenen fosfats.....	37
2.2.1. Models naturals.....	37
2.2.2. Models mimètics.....	39
2.3. Reaccions en que intervenen pèptids.....	48
2.3.1. Models naturals.....	48
2.3.2. Models mimètics.....	50
2.4. Reaccions en que intervenen esters de carboxilat.....	55
2.4.1. Models naturals.....	55
2.4.2. Models mimètics.....	57
<b>3. REFERÈNCIES. ....</b>	<b>63</b>



## 1. QUÍMICA SUPRAMOLECULAR.

La química molecular estableix la seva força sobre l'enllaç covalent i té com objectiu el descobriment i el domini de les normes que governen les estructures, propietats i transformacions de les espècies moleculars.

La química supramolecular pot ser definida com "la química més enllà de la molècula" i es refereix a entitats organitzades d'elevada complexitat que resulten de l'associació de dos o més espècies químiques a través de forces intermoleculars (Figura 1).<sup>1-3</sup>

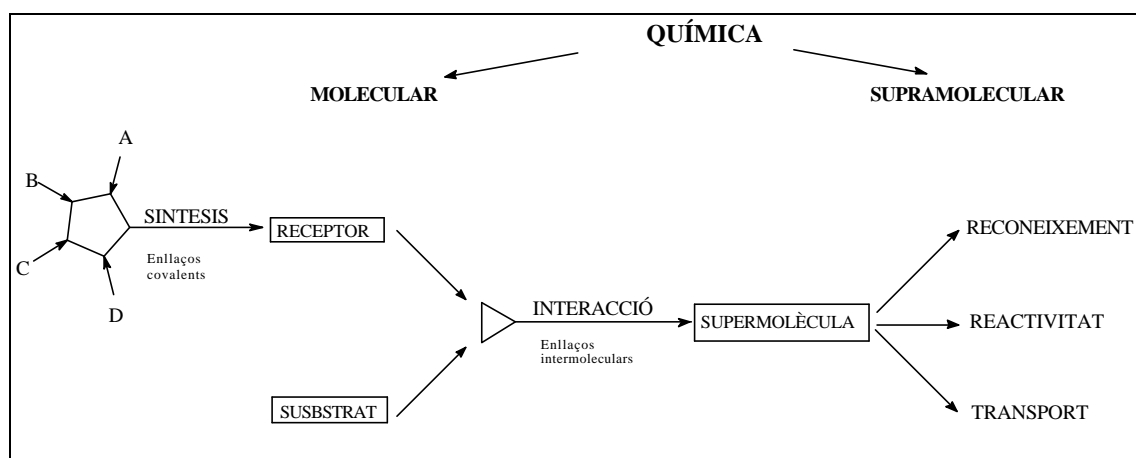


Figura 1. De la química molecular a la química supramolecular.

La química supramolecular es basa en l'estudi de les estructures i funcions de les supermolècules que resulten de la unió d'un substrat amb el seu receptor molecular.

El seu desenvolupament necessita els recursos de la química molecular combinada amb la manipulació de les interaccions no covalents per formar entitats supramoleculares, es a dir, supermolècules que tinguin característiques tan ben definides com les pròpies molècules. Es pot considerar que les supermolècules estan formades per molècules amb els seus respectius enllaços intermoleculars, mentre que les molècules estan formades per àtoms amb els seus corresponents enllaços covalents.

El terme de supermolècula va ser introduït a la meitat dels anys 30 per descriure entitats d'elevada organització (tal com un dímer d'àcid acètic) que resulten de l'associació d'espècies coordinativament saturades.<sup>4</sup> Actualment es considera que una supermolècula resulta de la unió d'un substrat amb un receptor.

Les interaccions moleculars són la base de processos altament específics de reconeixement, reacció, transport, regulació etc. que tenen lloc a nivell biològic, tal com la unió d'un substrat a un receptor proteínic, reaccions enzimàtiques, unió de complexos proteínics, associacions immunològiques antígen-anticòs, lectures intermoleculars, transcripció i traducció del codi genètic, regulació de l'expressió



genètica per unió de proteïnes a l'ADN, entrada d'un virus a una cèl·lula, senyals d'inducció de neurotransmisors, reconeixement cel·lular, etc.

El disseny de receptors moleculars artificials, capaços d'unir-se selectivament a un substrat formant entitats supramoleculares denominades supermolècules d'estructura i funció ben definida, es possibles gràcies a la correcta manipulació de les característiques energètiques i estereoquímiques de l'enllaç no covalent i de les forces intermoleculares tal com les interaccions electrostàtiques, enllaç d'hidrogen, forces de Van der Waals, etc., dins d'una arquitectura molecular ben definida.

La unió selectiva d'un substrat específic  $\sigma$  i el seu receptor  $\rho$  dona lloc a la formació d'una supermolècula  $\sigma\rho$  la qual cosa implica un procés de reconeixement molecular.<sup>5</sup> Si a més dels llocs d'unió, el receptor també conté funcions reactives, pot efectuar una transformació química del substrat unit, comportant-se com un reactiu supramolecular o catalitzador. Un receptor lipofílic contingut en una membrana pot actuar com a transportador del substrat unit a la seva estructura.

El reconeixement molecular, la catàlisi i reactivitat supramolecular, així com els processos de transport, representen les característiques funcionals bàsiques de la química supramolecular.

Perquè un receptor reconegui a un substrat i s'uneixi a ell, es necessari que les dues espècies siguin complementàries en mida i forma (geometria) i en els llocs d'unió.

Les espècies supramoleculares es caracteritzen per la disposició espacial dels seus components, la seva arquitectura i per la naturalesa dels enllaços intermoleculares. Les espècies supramoleculares tenen característiques estructurals, conformacionals, termodinàmiques, cinètiques i dinàmiques ben definides.

Podem distingir diferents tipus d'interacció, les quals presenten diferents graus de força, direccionalitat i dependència de la distància i dels angles d'enllaç, com per exemple la coordinació d'ions metàl·lics, unions a través de forces electrostàtiques, enllaç d'hidrogen, interaccions de Van der Waals, interaccions donador-acceptor, etc. L'interval de forces va des d'enllaços dèbils com un enllaç d'hidrogen fins a enllaços forts com la coordinació amb ions metàl·lics. Les primeres proporcionen associacions amb estabilitats comparables a les espècies formades per la unió d'un enzim amb el seu substrat, mentre que les segones, formades per la unió amb ions metàl·lics, proporcionen un exemple dels complexos formats per l'associació antígen-anticòs.

Les forces intermoleculares són en general més dèbils que un enllaç covalent, per aquest motiu les espècies supramoleculares són termodinàmicament menys estables, cinèticament més làbils, i dinàmicament més flexibles que les molècules.

La química supramolecular es pot dividir en dues àrees parcialment superposades que estudiem:<sup>6</sup>

- Supermolècules, espècies oligomoleculares discretes ben definides que resulten de l'associació intermolecular específica d'uns quants components (un receptor amb el seu substrat) seguint els principis del reconeixement molecular.
- Asociacions supramoleculares, entitats polimoleculares que resulten de l'associació d'un nombre indefinit de components dins d'una fase específica tenint més o menys ben definida una organització microscòpica i característiques macroscòpiques que depenen de la seva naturalesa, tal com pel·lícules, capes, membranes, vesícules, micel·les, fases mesomòrfiques, estructures d'estat sòlid, etc.

### 1.1. Receptors moleculares.

Els receptors moleculares es poden definir com estructures orgàniques formades per enllaços covalents, que són capaços d'unir-se de forma selectiva a substrats moleculares o iònics a través d'interaccions intermoleculares, formant una supermolècula.

La química de receptors moleculares artificials es pot considerar com una generalització de la química de coordinació, no limitada únicament a ions metàl·lics de transició, sinó extensible a qualsevol tipus de substrat: catiònic, aniònic o neutre, a espècies orgàniques, inorgàniques o de fonts biològiques.<sup>7</sup>

Per obtenir un reconeixement molecular eficaç es necessari que un receptor i un substrat entrin en contacte a través d'una àrea àmplia. Això té lloc quan el receptor es capaç d'envoltar al substrat i d'interaccionar amb ell a través d'enllaços no covalents i d'encaixar perfectament en mida i forma. Així doncs, els receptors artificials han de tenir cavitats intramoleculares suficientment grans per permetre la introducció d'un substrat, així com d'altres elements estructurals que dotin a l'esquelet tridimensional de característiques geomètriques i dinàmiques (obtenint un balanç entre flexibilitat i rigidesa).

Les estructures macropolicícliques són de gran interès pel disseny de receptors artificials per tres motius:

- Són grans (macro) i poden contenir cavitats de mides i formes adequades.
- Tenen moltes ramificacions, ponts i connexions (policícliques), la qual cosa permet el disseny de molècules amb una arquitectura definida i amb característiques dinàmiques específiques.
- Permeten la col·locació de grups estructurals, llocs d'unió i funcions reactives.

Per augmentar el contacte dins de l'àrea entre el substrat i el receptor, es necessari minimitzar el nombre de molècules de dissolvent.

El balanç entre la rigidesa i la flexibilitat es de gran importància per la unió i per les propietats dinàmiques del receptor i del substrat.

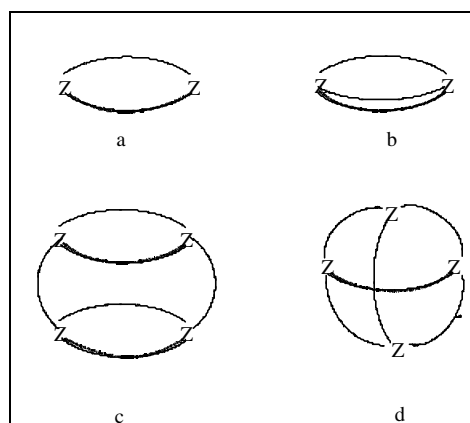
Els receptors rígids, del tipus clau-pany, s'espera que presentin reconeixements moleculars d'elevada eficàcia, es a dir, amb estabilitats i selectivitats elevades. Per altra part, els receptors flexibles que s'uneixen amb el substrat per un procés d'encaix induït, poden presentar selectivitats elevades però amb estabilitats baixes, degut a que part de l'energia s'utilitza pel canvi de conformació del receptor.

En els processos d'intercanvi, regulació, cooperativitat, etc., es necessita un receptor flexible per tal que el substrat es pugui adaptar i respondre als canvis. La flexibilitat es de gran importància a nivell biològic en les interaccions receptor-substrat donat que la regulació de les diferents funcions biològiques depenen de l'adaptació entre el receptor i el substrat. El disseny dels sistemes dinàmics es més difícil de controlar que en els sistemes rígids, i la utilització de mètodes de mecànica molecular pot ser de gran ajuda per l'estudi de les característiques estructurals i dinàmiques.<sup>8-11</sup> El disseny de receptors es basa en el control de les característiques dinàmiques i estàtiques de les estructures macropolicícliques.

La mida de la cavitat dels macrocicles pot modificar-se fàcilment incorporant grups aromàtics i/o alquilics, permetent la síntesi de macrocicles amb diferents graus de flexibilitat i densitat de càrrega.

Un receptor monotòpic és el que conté una única unitat receptora i s'uneix a un únic substrat. Un receptor politòpic és el que conté diverses subunitats d'unió.

Els receptors moleculars poden tenir totes les geometries que un es pugui imaginar. La Figura 2 mostra una selecció d'algunes de les estructures que s'obtenen per combinació d'elements cíclics i acíclics.<sup>12</sup>



*Figura 2. Algunes estructures macropolicícliques: (a) Macrocycle, (b) Macrobicicle, (c) Macrotricycle cilíndric, (d) Macrotricycle esfèric.*

## 1.2. Reconeixement molecular.

El reconeixement molecular es pot definir com un procés que implica la selecció d'un substrat per un receptor molecular, la seva unió i una funció específica que és el resultat de la unió.<sup>13</sup> La simple unió no es considera reconeixement, malgrat la majoria de les vegades es consideri com a tal. Podríem dir que el reconeixement és la unió amb un propòsit, de la mateixa forma que un receptor és un lligand amb una finalitat.

Un dels objectius dels estudis dels fenòmens de reconeixement molecular consisteix en preparar molècules que siguin capaces d'enllaçar-se selectivament a través de forces intermoleculares adequades a espècies complementàries, formant així una supermolècula, és a dir, un parell receptor-substrat.

La selectivitat pot ser estàtica (termodinàmica, relacionada amb les energies lliures i les constants d'estabilitat) o dinàmica (cinètica, relacionada amb l'estat de transició, la velocitat de formació i de dissociació).

Els factors que estan relacionats amb les diferències d'afinitat són:

- Complementarietat estèrica, es a dir, forma i mida entre el receptor i el substrat, per exemple, les característiques còncaves i convexes per la correcta col·locació del receptor i el substrat.
- Complementarietat recíproca, per exemple, la presència de llocs d'unió complementaris (electrostàtics, tal com positiu/negatiu, càrrega/dipol, dipol/dipol, enllaços per pont d'hidrogen) per la correcta disposició del receptor i el substrat.
- Àrea de contacte elevada entre el receptor i el substrat.
- Llocs d'interacció múltiple, degut a que les interaccions no covalents són més dèbils que els enllaços covalents.
- Unions fortes, per tal que el complex presenti un reconeixement eficient, és a dir, selectivitat i estabilitat elevada al mateix temps, degut a que en la majoria de casos, les dues propietats no estan relacionades directament.

El reconeixement molecular a nivell biològic representa la més complexa expressió de reconeixement molecular, donant lloc a processos d'unió, reacció, transport i regulació altament selectius. Aquests sistemes, dels quals s'intenta comprendre els principis bàsics, serviran com inspiració pel disseny de sistemes models i de receptors artificials.

To i que existeixen algunes regles per controlar la preferència o selectivitat de certes molècules orgàniques per determinades espècies, aquest reconeixement està desconegut i poc entès.<sup>14</sup>

La química supramolecular s'ha desenvolupat en les últimes dècades com a camp fronter entre la química, la física i la biologia. Aquesta química, que té la seva base en l'evolució del concepte de

receptor de Paul Ehrlich,<sup>15</sup> en el concepte de selectivitat de Emil Fischer<sup>16</sup> i en les idees de coordinació de Alfred Werner,<sup>17</sup> pot ser entesa com una extensió de la química de coordinació<sup>18</sup> en que els seus objectius de coordinació no són només els ions metàl·lics sinó també espècies neutres, catióniques o anióniques, espècies orgàniques o inorgàniques i de fonts biològiques.

Dins d'aquesta química, la *química supramolecular d'anions* o *química de coordinació d'anions* ha estat fins fa poc temps un dels temes menys estudiats, tot i que no deixa de sorprendre tenint en compte el paper tant important que juguen les espècies anióniques en tots els processos biològics.

## 2. QUÍMICA SUPRAMOLECULAR D'ANIONS.

En els processos químics dels éssers vius els anions juguen un paper crucial, tal com s'evidencia pel fet que els substrats de la majoria d'enzims caracteritzats són de naturalesa aniónica.<sup>19</sup> Per exemple, el 70-75% de substrats i cofactors implicats en processos biològics són d'espècies carregades negativament. No obstant, el disseny i síntesi de molècules que interaccionin amb anions ha estat un desenvolupament lent, en contrast amb la química de receptors de cations. Aquesta discrepància té la seva explicació en un nombre de dificultats inherents a la interacció amb anions.<sup>20-</sup>

22

1. Els anions són relativament grans i per tant requereixen receptors de mida més elevat que pels receptors de cations. Per exemple, un dels anions més petits, F<sup>-</sup>, és comparable en radi iònic al K<sup>+</sup> (1.36 Å vs. 1.33 Å).
2. Els anions inorgànics, presenten un gran nombre de formes i geometries, per exemple, esfèrics en el cas dels halurs (X<sup>-</sup>), tetraèdrics (PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>, SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>), planars (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, R-CO<sub>2</sub><sup>-</sup>), lineals (SCN<sup>-</sup>, N<sub>3</sub><sup>-</sup>), octaèdrics (M(CN)<sub>6</sub><sup>n-</sup>), així com exemples d'estructures molt més complicades d'anions oligofosfats importants a nivell biològic.<sup>21</sup>
3. Els anions tenen energies lliures de solvatació més elevades que els cations de mida similar, i per tant poden competir més eficaçment amb el medi (e. g.,  $\Delta G_{F^-} = -434.3 \text{ KJ mol}^{-1}$ ,  $\Delta G_{K^+} = -337.2 \text{ KJ mol}^{-1}$ ).
4. Molts anions únicament existeixen en un interval de pH relativament estret, i això comporta problemes, especialment en el cas de receptors basats en sals de poliamoni, en que aquestes molècules no estaran totalment protonades en la regió de pH en que l'anió es troba en la forma desitjada.

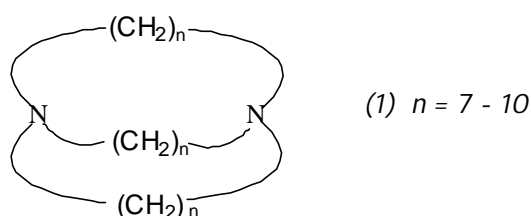
5. Finalment, els anions són espècies saturades coordinativament, i per tant, a part de les forces electrostàtiques degudes a que els receptors estan carregats positivament, la resta són forces febles tal com enllaç d'hidrogen i interaccions de Van der Waals.

Podem realitzar una classificació dels diferents tipus de reconeixement molecular en funció de la geometria del substrat que intervé en el procés de reconeixement: esfèric, trigonal pla, tetraèdric, pla quadrat i octaèdric.

Les principals contribucions a l'estabilitat dels complexos en solució són les interaccions no covalents, entre les més importants es poden classificar en interaccions electrostàtiques, enllaços per pont d'hidrogen, forces de dispersió, interacció de Van der Waals, efectes hidrofòbics, interaccions de Stacking i efectes de solvatació.<sup>23</sup>

### 2.1. Reconeixement d'anions esfèrics.

Des d'un punt de vista dels antecedents històrics, la primera referència del disseny de receptors per anions fou publicada l'any 1968 per Park i Simmons amb els lligand bicíclics de tipus diamines (1).<sup>24</sup> L'any 1975, la hipòtesi de que aquests receptors macrobíclics encapsulen anions halurs fou confirmada per difracció de Raigs-X.<sup>25</sup>



L'any 1976 es publica una altra estructura formada pel lligand macrotríclic (2) amb l'aní clorur.<sup>26</sup> Els anàlisis de difracció de Raigs-X mostren que el clorur està dins la cavitat del receptor tetraprotonat interaccionant a través de quatre enllaços per pont d'hidrogen  $^+N-H \cdots Cl^-$ .

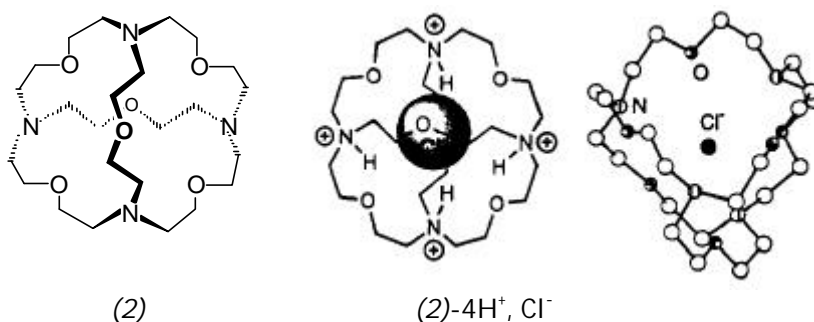


Figura 3. Estructura del complex format pel lligand macrotríclic (2) i l'aní clorur.

Estructures d'altres lligands azamacrocíclics protonats capaços d'unir-se a oxoanions es van publicar durant aquest temps, però en aquestes estructures els anions estaven fora de la cavitat.<sup>27</sup>

El moment decisiu en el camp de la química supramolecular d'anions va se l'any 1984, quan Lenh i els seus col·laboradors van publicar les estructures cristal·lines de tres complexos formats pel lligand macrobíciclic (3) i els anions  $F^-$  (4),  $Cl^-$  (5) i  $Br^-$  (6).<sup>28</sup>

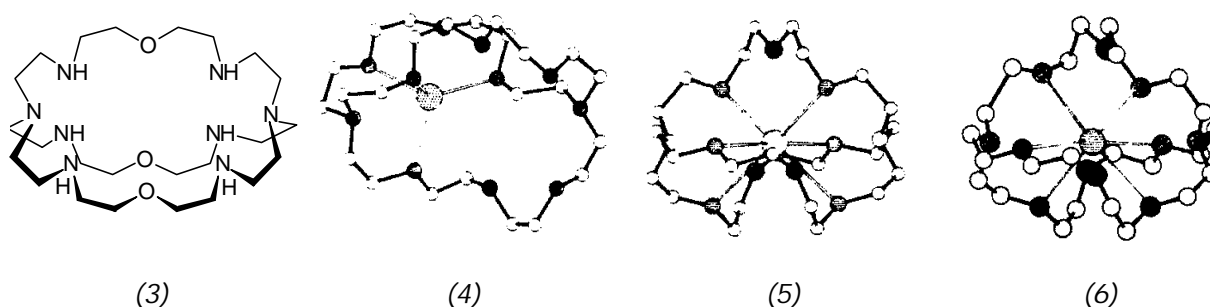
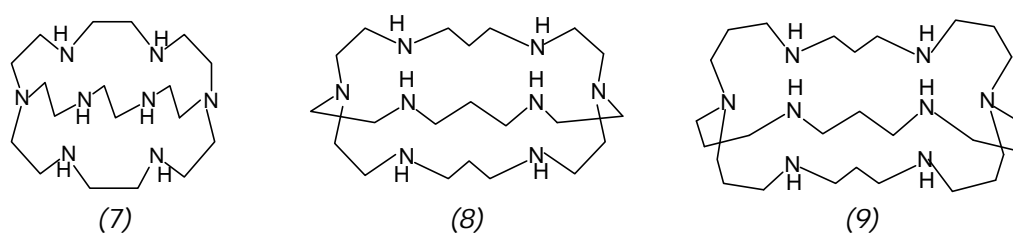


Figura 4. Descripció de les estructures cristal·lines del lligand (3) amb els anions  $F^-$   $Cl^-$  i  $Br^-$  respectivament.

Les anàlisis estructurals mostren que en els tres casos l'halur està localitzat dins la cavitat del receptor i a més permeten considerar la importància entre la mida de l'anió i la forma i dimensions de la cavitat del receptor.

Basant-se en la idea de dimensions entre els anions halurs i els lligands, s'han sintetitzat tres lligands macrobíciclics (7)<sup>29</sup>, (8)<sup>30</sup> i (9)<sup>31</sup> pels ions  $F^-$ ,  $Cl^-$ , i  $I^-$  respectivament, donat a que la mida de la cavitat és la òptima per la mida de l'anió i per tant les constants d'estabilitat són elevades.



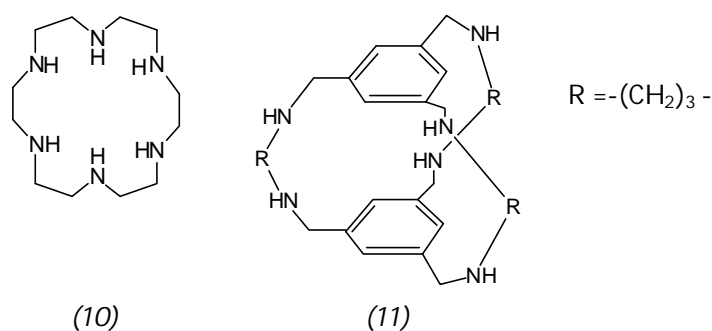
## 2.2. Reconeixement d'anions trigonals plans.

S'han realitzat estudis de reconeixement molecular tant en solució aquosa com en estat sòlid entre lligands derivats de poliamines protonades i substrats aniònics de geometria trigonal plana com el nitrat, carbonat i anions carboxilats.

✓ Donat que els estudis mediambientals mostren que els nitrats estan implicats en contaminació d'aigües subterrànies, que contribueixen a elevades incidències de limfomes i que alhora estan

continguts en quantitats molt elevades en tancs de residus radioactius, s'ha intentat sintetitzar sistemes que formin complexos amb nitrats.

La interacció del lligand tetraprotonat (10) amb l'anió nitrat ha estat estudiada tant en dissolució ( $\log K_S = 2.4$ ) com en estat sòlid.<sup>27,32</sup> No obstant, el substrat no està dins la cavitat del macrocicle. El lligand hexaprotonat (11), presenta en dissolució una afinitat més elevada que l'anterior ( $\log K_S = 4.32$ ). Malgrat s'ha demostrat per estudis de RMN que el complex presenta estequiometria 1:1, els anàlisis per difracció de Raigs-X mostren que el anió no està localitzat dins la cavitat.<sup>33</sup>



S'han publicat dues estructures cristal·lines formades per nitrats i les formes tetraprotonades dels lligands (12) [24]N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> i (13) [18]N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>.<sup>34</sup> És important destacar que pel complex de la Figura 5 format pel lligand (12) [24]N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, un dels quatre nitrats es troba dins la cavitat del macrocicle. En canvi, l'estructura del complex de la Figura 6 format pel lligand més petit (13) [18]N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, mostra que els nitrats estan situats per sobre i per sota del pla de la molècula.

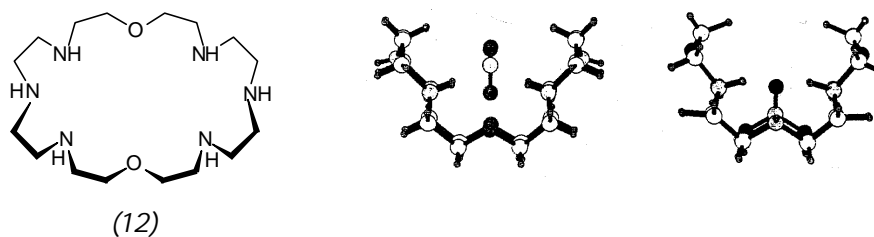


Figura 5. Estructura de (12).4HNO<sub>3</sub> mostrant un nitrat dins la cavitat.

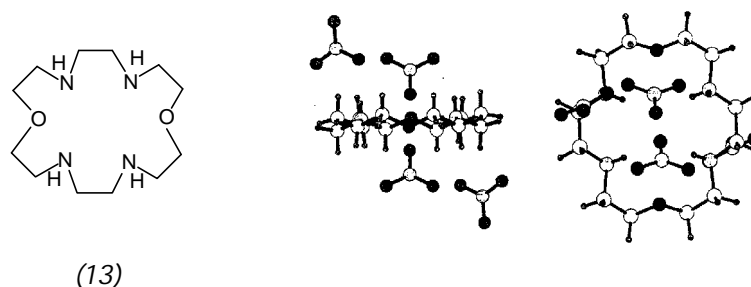


Figura 6. Estructura de (13).4HNO<sub>3</sub> mostrant els nitrats per sobre i per sota la cavitat.



L'estructura cristal·lina del complex de la Figura 7 format pel lligand macrobíciclic (14), mostra sorprenentment que dos nitrats estan situats dins la cavitat en una conformació eclipsada. Aquest és el primer exemple de dos anions nitrats units d'aquesta manera.<sup>35</sup> Quatre nitrats estan situats fora de la cavitat, associats predominantment a través d'interaccions electrostàtiques i enllaços per pont d'hidrogen.

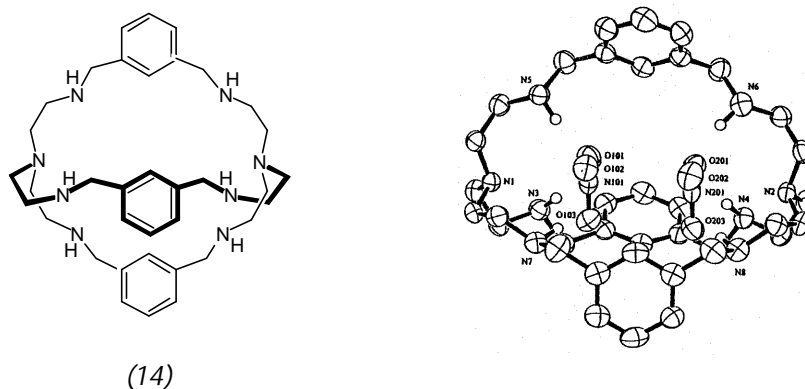


Figura 7. Diagrama ORTEP del complex format pel lligand (14) amb els dos nitrats dins la cavitat.

✓ Degut a la importància dels anions carboxilats a nivell biològic, s'han dissenyat receptors que siguin capaços de reconèixer-los, entre els quals, podem destacar els receptors que porten incorporats unitats de guanidini i lligands macrocíclics derivats de poliamines.

**-Receptors de guanidini.** L'ió guanidini ( $\text{CN}_3\text{H}_6^+$ ) i els seus derivats, han estat extensament estudiats dins el context del reconeixement d'anions. En particular, els ions guanidini continguts en els residus d'arginina dels enzims juguen un paper molt important en la unió de substrats aniónics i en mantenir l'estructura terciària de les proteïnes. El derivat de guanidini, és un dels grups funcionals més lipofílics.<sup>36</sup> El grup guanidini presenta un  $\text{pK}_a = 13.5$ , aquest valor tan elevat fa que la molècula estigui protonada en un rang de pH relativament ampli, de manera que reté la càrrega positiva i afavoreix les interaccions per pont d'hidrogen. La formació d'un quelat per formació de dos enllaços d'hidrogen zwitterionics fa que el grup guanidini estigui considerat com el grup millor adaptat pel reconeixement de carboxilats, així com també pel reconeixement de fosfats o espècies relacionades a nivell biològic (Figura 8).

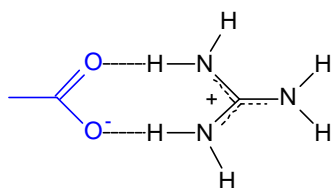
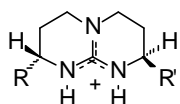


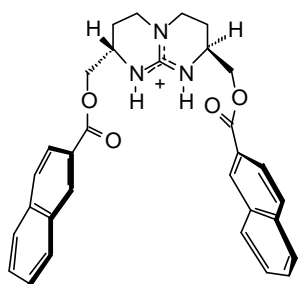
Figura 8. Formació d'un quelat entre el grup guanidini i un carboxilat.

Com a exemples d'aquest lligands podem citar els estudis realitzats per Lehn,<sup>37-38</sup> Schmidtchen<sup>39</sup> i Mendoza.<sup>40</sup> Un dels sistemes més estudiats consisteix en el reconeixement quiral de derivats de carboxilats òpticament actius a partir de derivats del lligand (15), com per exemple els lligands (16)-(18).

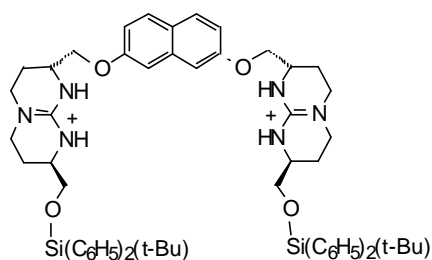


R, R' – auxiliars quirals o aquirals

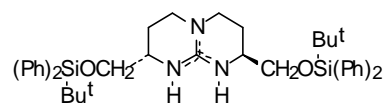
(15)



(16)

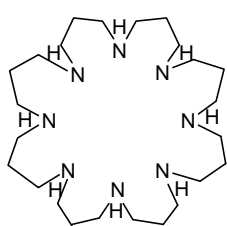


(17)

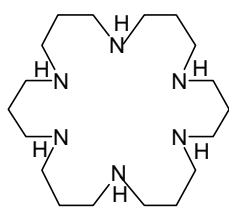


(18)

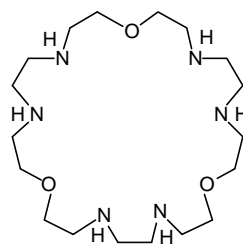
**-Derivats de poliamines.** S'han descrit molts receptors per di- o policarboxilats. Els lligands poliazamacrocíclics o macrobíclics s'uneixen a policarboxilats tal com oxalat, malonat, succinat, tartrat, maleat, fumarat, citrat i anions benzentricarboxilats. Com a exemples podem citar estudis de complexació amb els lligands (19)-(21) realitzats per Lehn,<sup>41</sup> els lligands (22)-(25) realitzats per Kimura<sup>42</sup> i el lligand (26) realitzat per Bianchi i García-España.<sup>43</sup>



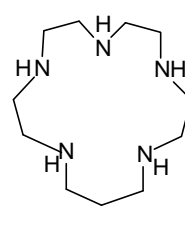
(19)



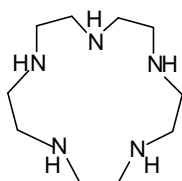
(20)



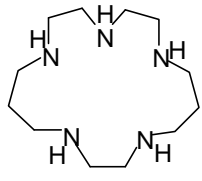
(21)



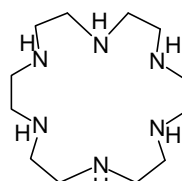
(22)



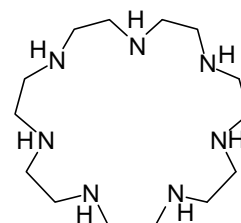
(23)



(24)

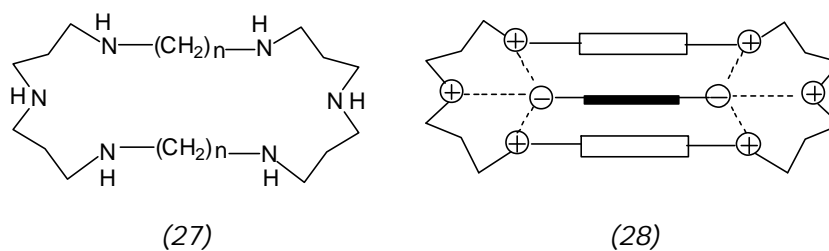


(25)



(26)

El macrocicle (27) és un exemple d'un receptor ditòpic per substrats dianiónics, és a dir, molècules que tenen dues subunitats d'unió (en aquest cas són unitats de triamines) localitzades en els extrems de l'estructura i poden complexar preferentment substrats que portin dos grups funcionals apropiats a una distància compatible amb la separació de les subunitats.<sup>44</sup> Aquest model de selectivitat, correspon a un procés de reconeixement molecular lineal entre les dues subunitats amoni del receptor i els grups carboxilats del substrat de llargada complementària, tal com es representa esquemàticament en l'estructura (28).



L'estructura (30) representa esquemàticament la interacció entre l'aníó tereftalat i el lligand (29), l'estructura cristal·lina del qual s'ha resolt a través de difracció de Raigs-X i es mostra en la Figura 9.<sup>45</sup>

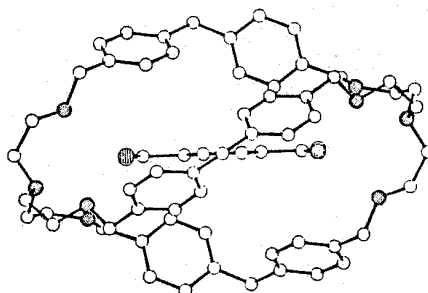
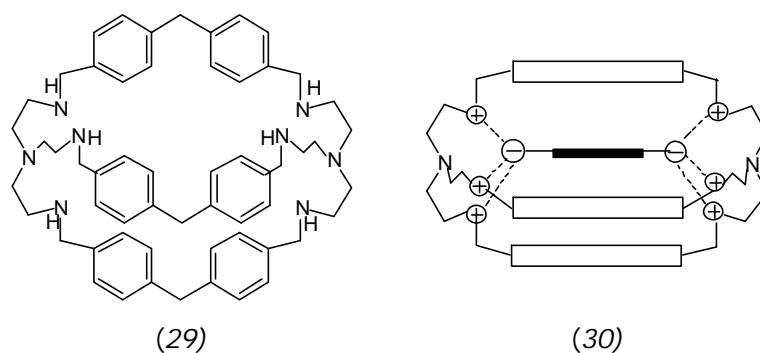
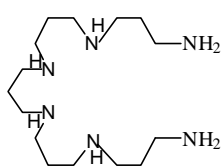


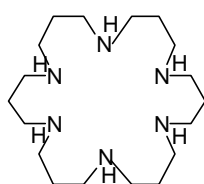
Figura 9. Visió ORTEP de l'estructura cristal·lina del complex format pel lligand (29) amb l'aníó tereftalat.

L'estructura cristal·lina de la Figura 9 mostra que un tereftalat està localitzat dins la cavitat molecular mentre que els altres dos estan fora de la cavitat. L'elevada complementaritat estructural entre el receptor i el substrat és deguda tant a interaccions electrostàtiques com efectes hidrofòbics.

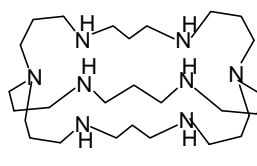
L'estudi de complexació realitzat amb el lligand acíclic (31), macrocíclic (32) i macrobicíclics (33) i (34), permet il·lustrar dos característiques importants de la química supramolecular, que són els efectes macrocíclics i macrobicíclics en les selectivitats i estabilitats de complexació.<sup>46</sup>



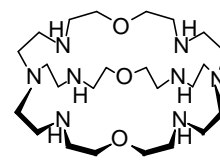
(31)



(32)

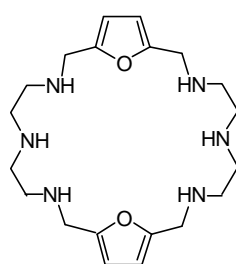


(33)

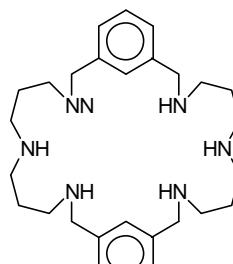


(34)

Els lligands ditòpics (35) i (36) han estat estudiats per Martell.<sup>47-48</sup> L'estructura cristal·lina del complex de la Figura 10 format pel lligand (35) i l'anió oxalat mostra que els oxalats es troben per sobre i per sota del pla definit pel macrocicle i no dins la cavitat. El macrocicle adopta una conformació de cadira amb els tres nitrògens de cada unitat de dietilentiàmina linealment acomodats en el pla que conté la resta de carbonis alifàtics, mentre que els oxígens del dos anells de furà apunten en direccions oposades.



(35)



(36)

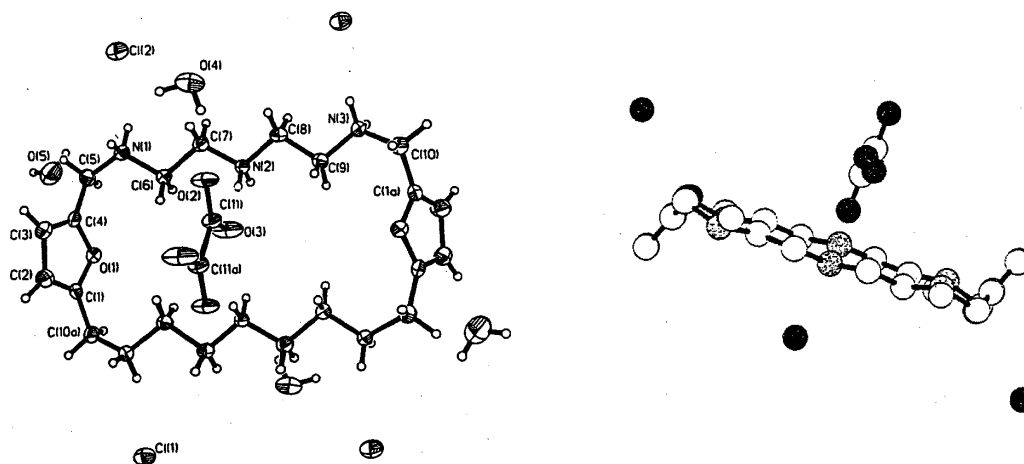


Figura 10. Estructura del complex format pel lligand (35) i oxalat.

S'han publicat altres receptors ditòpics, en particular receptors basats en grups amoni quaternari<sup>49</sup>, grups amida capaços de formar enllaços per pont d'hidrogen,<sup>50</sup> macrocicles que contenen grups diuranil<sup>51</sup> i grups guanidini.<sup>52</sup>

### 2.3. Reconeixement d'anions tetraèdrics.

S'han realitzat estudis de complexació de l'aníó sulfat amb lligands poliazamacrocíclics<sup>53-54</sup> i macrobiccíclics.<sup>28</sup>

La complexació amb l'aníó perclorat no ha estat molt estudiada. Estudis de difracció de Raigs-X mostren que en el complex de la Figura 11 format pel lligand (37), el perclorat està dins la cavitat del macrocicle.<sup>55</sup> Tant efectes electrostàtics com interaccions per pont d'hidrogen contribueixen a l'estabilitat del complex.

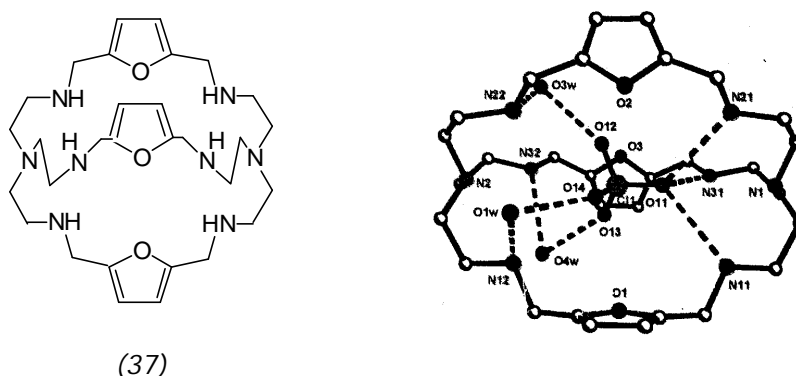
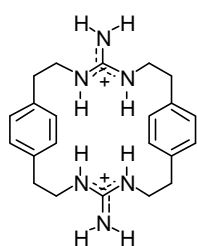


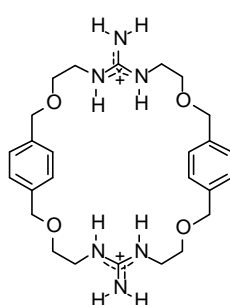
Figura 11. Visió ORTEP de l'estructura del complex format pel lligand (37) i l'aníó perclorat.

✓ Els fosfats i els seus derivats, tal com els nucleòtids, són anions importants a nivell biològic. Els receptors més importants pels estudis de complexació han estat els lligands que incorporen subunitats de tipus guanidini i els lligands macrocíclics derivats de poliamines.

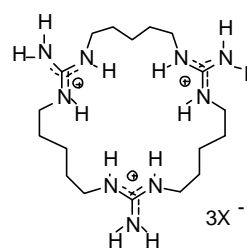
**-Derivats de guanidini.** Els primers estudis de complexació amb aquests tipus de lligands es van realitzar en el grup de Lehn amb els receptors (38)-(43) els qual incorporen dos o tres unitats de guanidini, tant en estructures cícliques com acícliques, separades per diferents espaiadors. En solució aquosa aquests lligands presenten una baixa afinitat pel fosfat ( $\log K_s = 1.7, 2.2, 2.4, 1.05, 1.7, 2.1$  respectivament),<sup>56</sup> probablement degut a la deslocalització de la càrrega positiva.



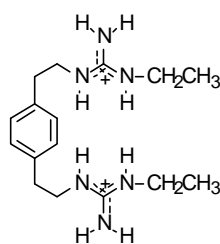
(38)



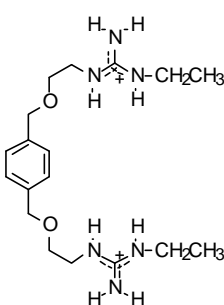
(39)



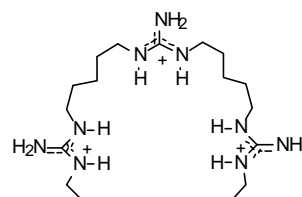
(40)



(41)

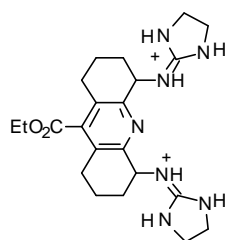


(42)

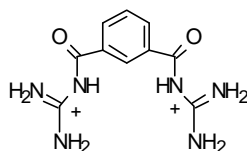


(43)

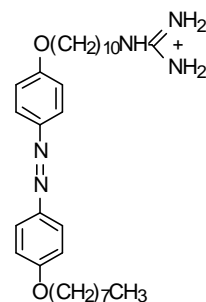
Dins el mateix grup de treball es van sintetitzar altres lligands que incorporen dos, tres o quatre unitats de guanidini.<sup>20,57</sup> No s'han obtingut dades cristal·logràfiques i a més, els estudis potenciomètrics mostren de nou una interacció molt feble entre aquests macrocicles i l'aníon fosfat ( $\log K_s = 1.7-2.4$ ) i a més, l'augment d'estabilitat observat degut a l'efecte macrocíclic era molt petit. Tot i que els resultats obtinguts no van estat del tot encoratjadors en els seus inicis, degut a la importància biològica del grup guanidini, s'han realitzat molts treballs basats en el disseny i síntesi de receptors capaços de catalitzar reaccions biològiques i que intervinguin en el transport d'anions fosfats i polifosfats. Entre els receptors més importants podríem destacar els sintetitzats per Schmidtchen,<sup>58</sup> Mendoza,<sup>59</sup> Gross,<sup>60</sup> Rebeck,<sup>61</sup> Anslyn,<sup>62</sup> Hamilton,<sup>63</sup> i Kunikake.<sup>64</sup> Alguns d'aquests lligands són els receptors (44)-(53).



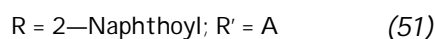
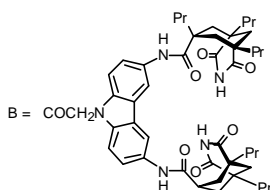
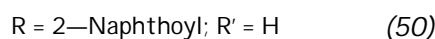
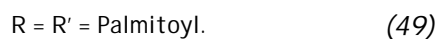
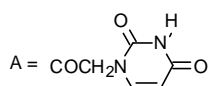
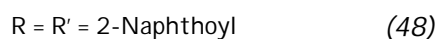
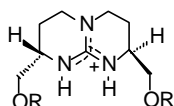
(44)



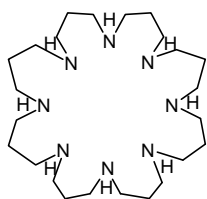
(45)



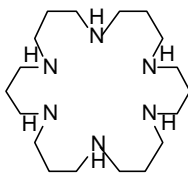
(46)



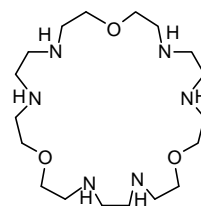
**-Derivats de poliamines.** Els lligands macrocíclics de poliamines complexen fortament i selectivament nucleòtids (AMP, ADP, ATP) i derivats de tipus fosfat (monofosfat, difosfat i trifosfat), a través d'interaccions electrostàtiques i enllaços per pont d'hidrogen, entre els grups amoni carregats positivament del receptor i els grups polifosfat dels substrats carregats negativament. Com a exemples d'aquest tipus de receptors podem citar els lligands (54)-(58) investigats per Lehn,<sup>28,65-67</sup> d'entre els quals, el macrocicle (57) també ha estat estudiat per Martell<sup>68-69</sup> i el macrocicle (55) estudiat també per Kimura<sup>70</sup> en estudis de complexació amb ATP. Lehn també ha realitzat estudis de complexació amb bis-intercalands tant cíclics com acíclics, com a exemples podem citar els derivats dels lligands (59)-(61).<sup>71-72</sup>



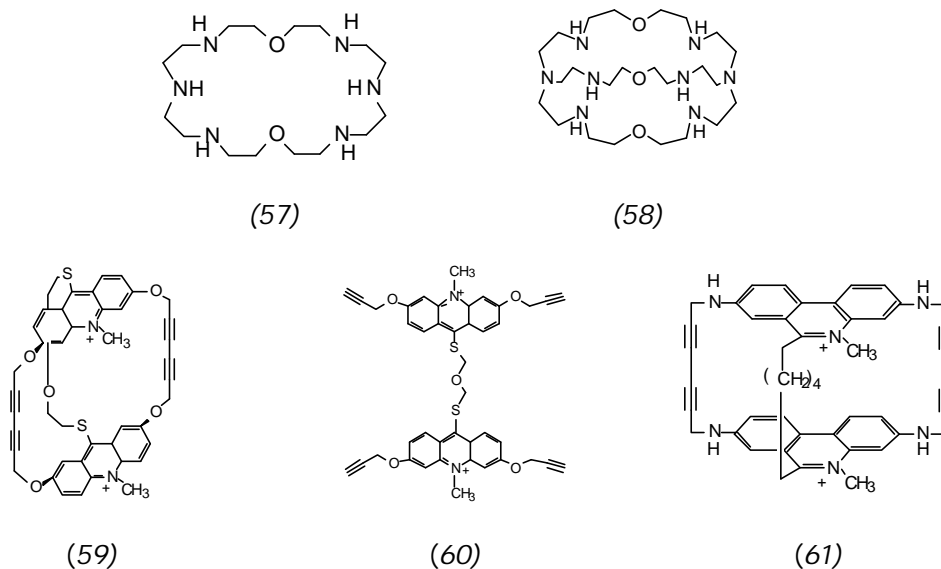
(54)



(55)



(56)



El macrocicle ditòpic (57) [24]N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> interacciona fortament amb nucleòtids a través d'interaccions electrostàtiques i enllaços per pont d'hidrogen, entre els grups amoni carregats positivament del receptor i els grups polifosfat dels substrats carregats negativament, tal com es mostra en la Figura 12.

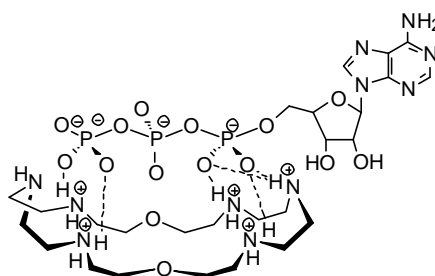


Figura 12. Interaccions proposades entre el lligand (57) i ATP.

Per tal d'incrementar l'habilitat d'unió entre el lligand (57) i la molècula d'ATP, al lligand se li va introduir un derivat d'acridina permetent la interacció simultània per  $\pi$ -stacking entre els derivats aromàtics del receptor i el substrat tal com es mostra en la Figura 13.<sup>73</sup>

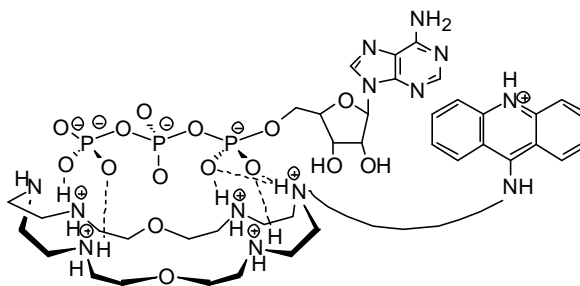
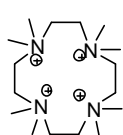


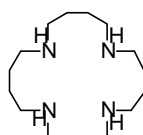
Figura 13. Interaccions proposades entre el lligand amb un derivat d'acridina i ATP.



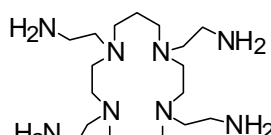
Els lligands (62)-(79) estudiats per García-España i Bianchi,<sup>74-82</sup> permeten realitzar una visió exhaustiva dels principals factors que contribueixen al fenomen de reconeixement molecular: factors entàlpics, factors entròpics, interaccions electrostàtiques, enllaços per pont d'hidrogen, basicitat, forma i mida del receptors. Per exemple, la importància dels enllaços per pont d'hidrogen es manifesta en l'estudi realitzat amb els lligands (62)-(63) i ATP. Els tipus de lligands estudiats presenten característiques molt diferents que permeten racionalitzar l'efecte quelat en la complexació, veure com influencia en el complex les interaccions entre anells aromàtics, les propietats àcid-base, les característiques estructurals, etc.



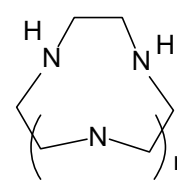
(62)



(63)

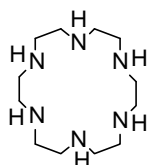


(64)

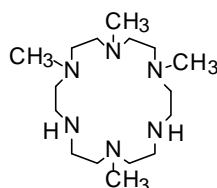


n = 4-10

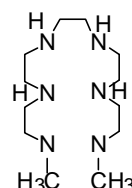
(65)



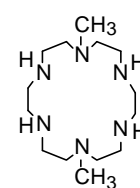
(66)



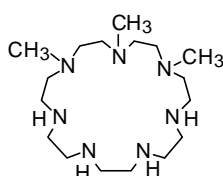
(67)



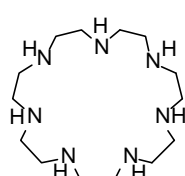
(68)



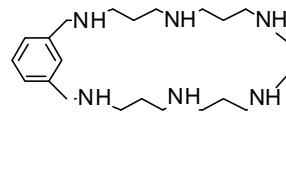
(69)



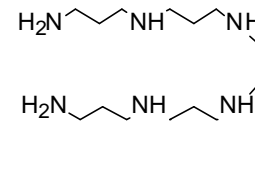
(70)



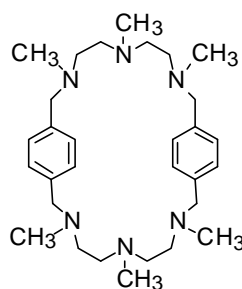
(71)



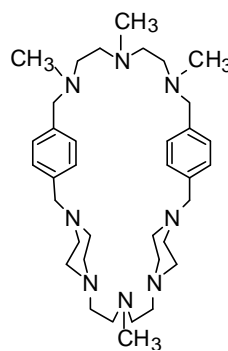
(72)



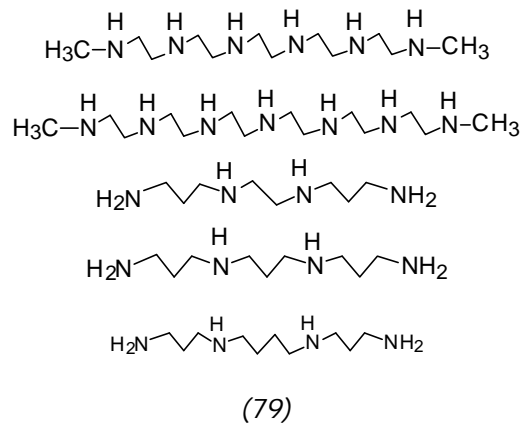
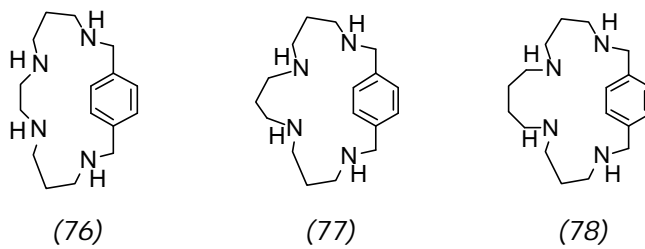
(73)



(74)



(75)



S'han resolt les estructures cristal·lines dels complexos formats amb pirofosfat i els lligands (66) i (67) tal com es mostra en la Figura 14.<sup>81</sup>

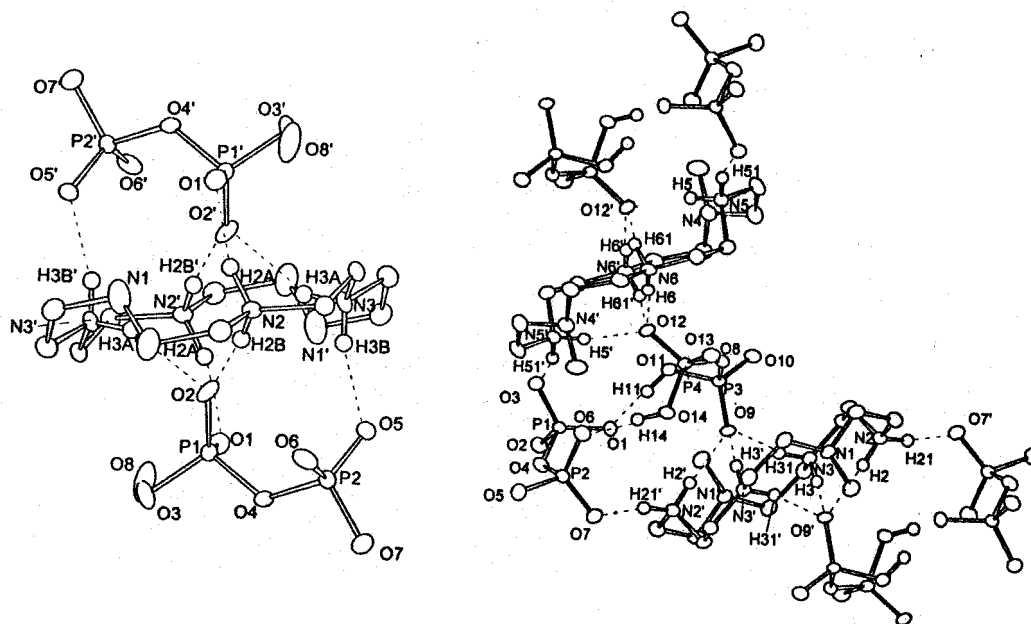
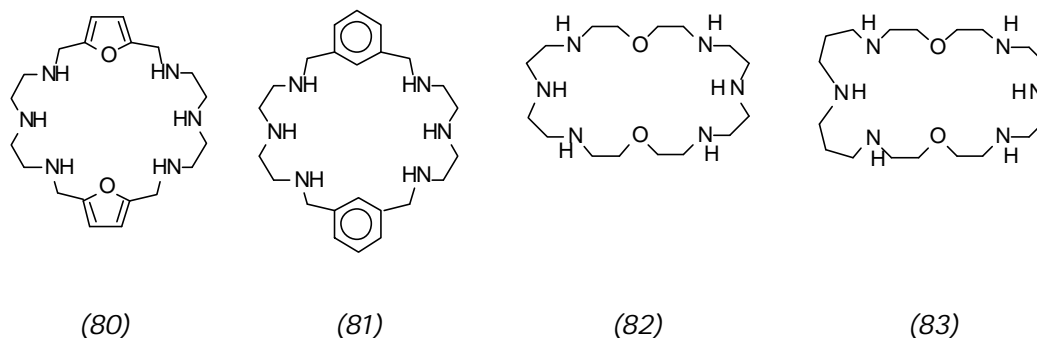


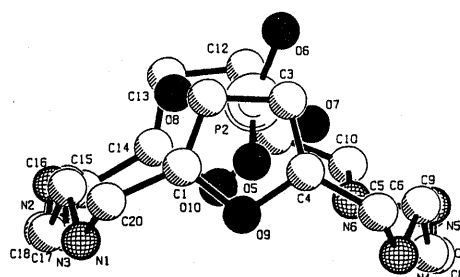
Figura 14. Visió ORTEP de l'estructura molecular dels complexos formats amb pirofosfat i els lligands (66) i (67).

Les dues estructures cristal·lines estan formades per dos pirofosfats intercalats entre plans del lligand tetraprotonat. L'estructura es manté a través d'interaccions electrostàtiques i enllaços per pont d'hidrogen.

Els lligands (80)-(82) sintetitzats pel grup d'en Martell,<sup>83-88</sup> han estat utilitzats en estudis de complexació amb nucleòtids i derivats de fosfats. S'han resolt les estructures cristal·lines dels complexos formats pel lligand (80) amb monofosfat (Ph),<sup>85</sup> pirofosfat (Pp)<sup>83</sup> i tripolifosfat (Tr),<sup>85</sup> i del lligand (81) amb pirofosfat (Pp).<sup>86</sup>



La Figura 15 mostra l'estructura del complex format pel lligand (80) i monofosfat.<sup>85</sup> El macrocicle adopta una conformació de vaixell amb els dos anells aromàtics pràcticament paral·lels i els dos àtoms d'oxigen dels anells de furà apuntant cap al fons del vaixell. L'anió monofosfat està situat dins la cavitat, formant un sandwich amb els dos anells aromàtics, interaccionant amb el macrocicle a través d'enllaços per pont d'hidrogen entre N2-O8, N5-O7, i N6-O7.



*Figura 15. Visió ORTEP de l'estructura del complex format pel lligand (80) i monofosfat.*

La Figura 16 mostra l'estructura del complex format pel lligand (80) i pirofosfat.<sup>83</sup> Una meitat del pirofosfat està situat dins la cavitat, i l'altre meitat fora de la cavitat. Els tres oxígens del grup  $\text{PO}_4^{3-}$  situats dins la cavitat i un oxigen del grup  $\text{PO}_4^{3-}$  de fora de la cavitat interaccionen amb el macrocicle a través d'enllaços per pont d'hidrogen, mentre que els altres dos oxígens del grup  $\text{PO}_4^{3-}$  de fora de la cavitat formen enllaços per pont d'hidrogen amb dos oxígens del pirofosfat d'un altre complex. El lligand adopta una conformació de bola, per tal de que el pirofosfat estigui dins la cavitat.

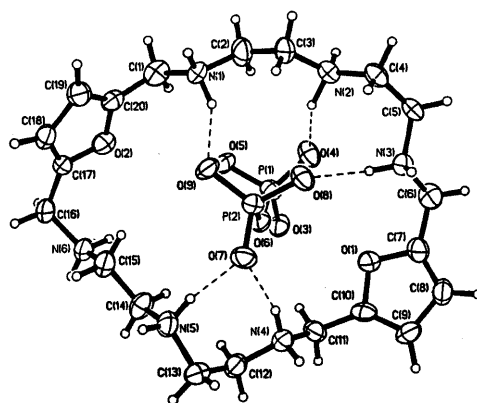


Figura 16. Visió ORTEP de l'estructura del complex format pel lligand (80) i pirofosfat.

La Figura 17 mostra l'estructura del complex format pel lligand (80) i tripolifosfat.<sup>85</sup> La cel·la presenta dos unitats d'estequiometria diferent, lligand-Tr i lligand-2Tr. En l'estructura lligand-Tr, es formen un total de nou enllaços per pont d'hidrogen entre el lligand i el tripolifosfat. La cadena de tripolifosfat està situada dins la cavitat del macrocicle en posició aproximadament vertical. En l'estructura lligand-2Tr, dos anions tripolifosfats s'uneixen al mateix macrocicles, situats un per sobre i l'altre per sota de la cavitat, a través d'un total de sis enllaços per pont d'hidrogen. A més dels enllaços per pont d'hidrogen dins el mateix complex, es formen quatre enllaços més per pont d'hidrogen, entre les dues estructures d'estequiometria diferent.

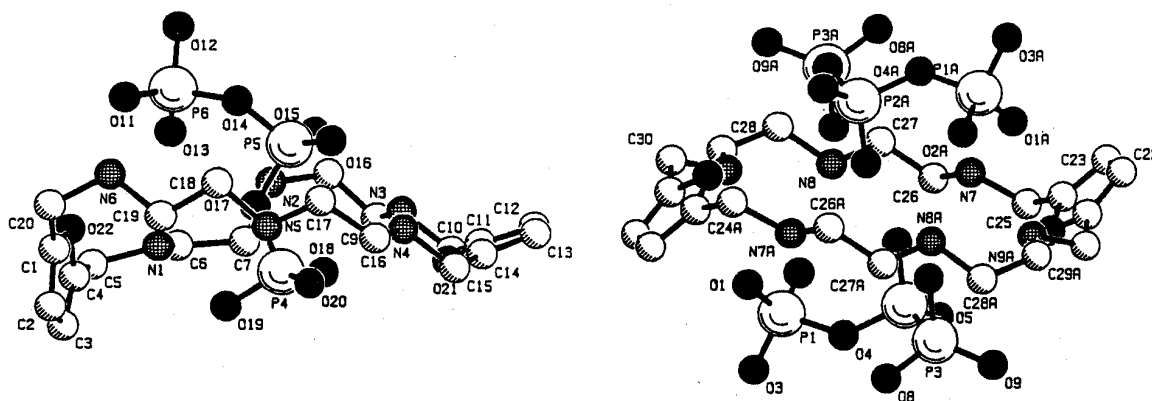


Figura 17. Visió ORTEP de l'estructura del complex format pel lligand (80) i tripolifosfat: (a) complex amb 1 Tr i (b) complex amb 2 Tr.

La Figura 18 mostra l'estructura del complex format pel lligand (81) i pirofosfat.<sup>86</sup> Dos àtoms d'oxigen de cada un dels grups  $\text{PO}_4^{3-}$  formen enllaços per pont d'hidrogen amb els àtoms de nitrogen del macrocicle, i el tercer àtom d'oxigen, forma un enllaç per pont d'hidrogen amb el nitrogen d'un lligand adjacent.

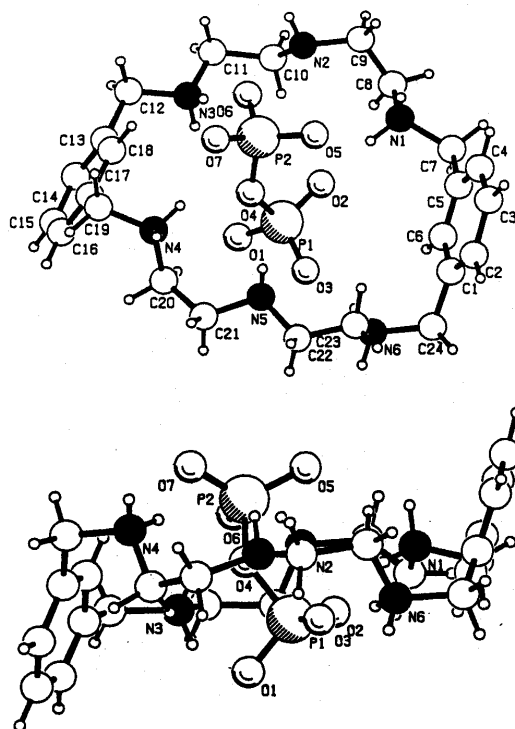


Figura 18. Visió ORTEP de l'estructura del complex format pel lligand (81) i pirofosfat.

El lligand (84) ha estat estudiat per Bowman-James<sup>89</sup> en estudis de complexació amb fosfat. S'ha determinat per difracció de Raigs-X l'estructura del complex format pel lligand (84) i vuit grups fosfats, representada en la Figura 19. L'estructura cristal·lina està formada pel macrocicle hexaprotonat, sis anions dihidrogenfosfat ( $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ) i dos molècules d'àcid fosfòric ( $\text{H}_3\text{PO}_4$ ).

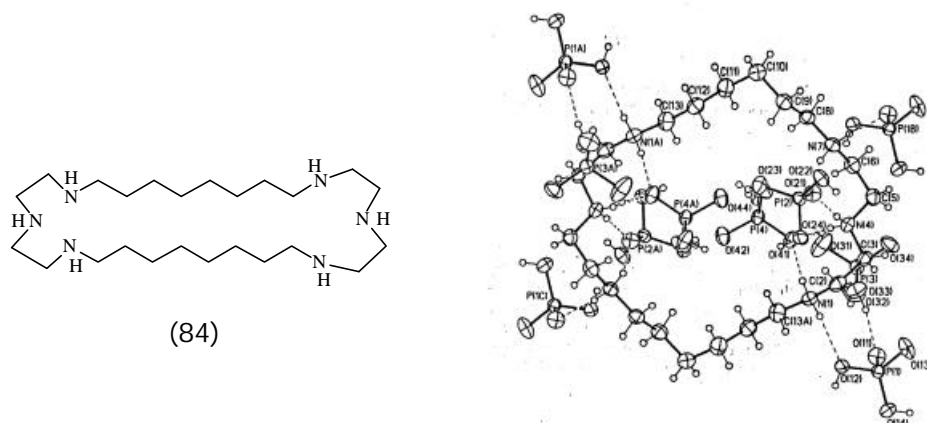
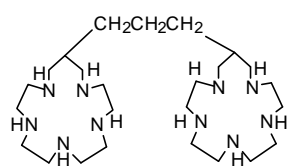
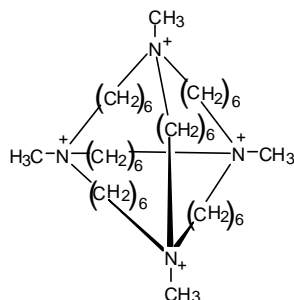


Figura 19. Visió ORTEP de l'estructura del complex format pel lligand (84) i 8 grups fosfats.

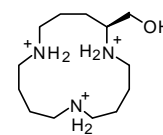
Com a exemple d'altres lligands podem citar els lligands (85)-(88) sintetitzats i estudiats per Kimura,<sup>90</sup> Schmidtchen,<sup>91</sup> Burrows<sup>92</sup> i Diederich<sup>93</sup> respectivament.



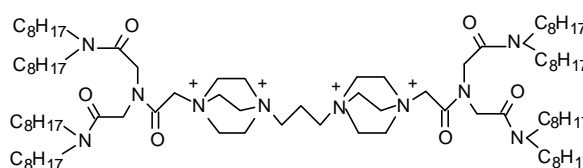
(85)



(86)



(87)



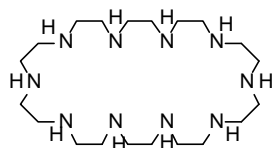
(88)

#### 2.4. Reconeixement d'anions pla quadrat.

Des d'el descobriment del complex de cis-[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] com a agent antitumoral per Rosenberg,<sup>94</sup> s'han realitzats molts estudis en la comprensió dels mecanismes de transport a través de la cel·la i en els modes d'unió a l'ADN. Els estudis han estat encaminats per l'obtenció de compostos que siguin eficients sobre qualsevol tumor i que siguin menys tòxics.<sup>95-96</sup>

Malgrat la importància del platí, molts estudis s'han realitzat amb paladi, degut a que molts del complexos de platí són cinèticament inerts.

Amb el lligand (89) s'han obtingut les estructures cristal·lines dels complexos formats amb PdCl<sub>4</sub><sup>2-</sup> i Pt(CN)<sub>4</sub><sup>2-</sup>.



(89)

La resolució de l'estructura cristal·lina del complex format amb PdCl<sub>4</sub><sup>2-</sup> (Figura 20a), mostra que un anió PdCl<sub>4</sub><sup>2-</sup> està situat dins la cavitat del macrocicle, el qual adopta una conformació de S per tal d'envoltar l'aní i alhora augmentar les interaccions per pont d'hidrogen.<sup>97</sup>

La resolució de l'estructura cristal·lina del complex format amb  $\text{Pt}(\text{CN})_4^{2-}$  (Figura 20b), mostra que dos anions, que estan situats fora de la cavitat, formen enllaços per pont d'hidrogen amb els nitrògens protonats del macrocicle.<sup>98</sup>

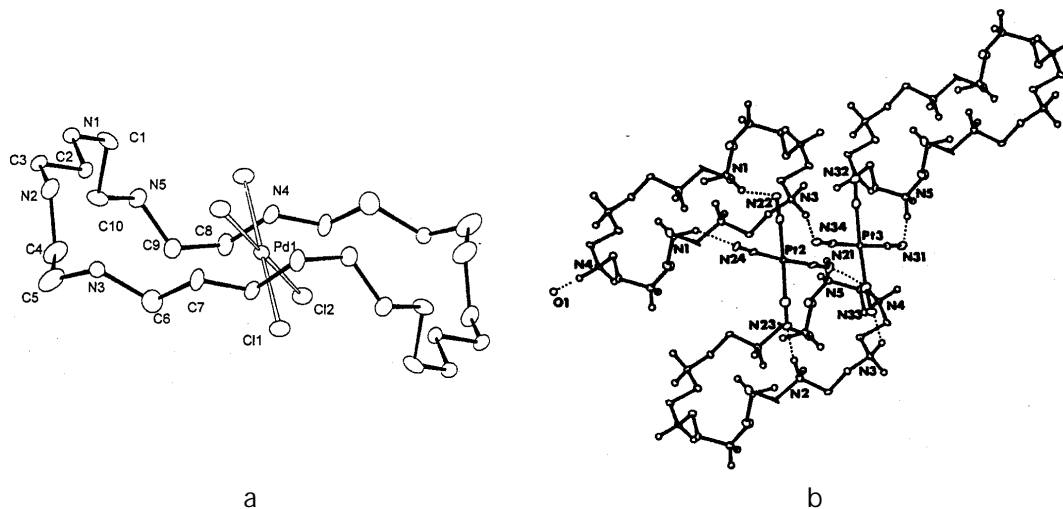


Figura 20. Visió ORTEP de l'estructura dels complexos formats pel lligand (89) i (a)  $\text{PdCl}_4^{2-}$  i (b)  $\text{Pt}(\text{CN})_4^{2-}$ .

Els estudis de difracció de Raigs-X de complex de la Figura 21 format pel lligand (90) amb  $\text{PtBr}_4^{2-}$ , mostren una estructura formada pel lligand tetraprotonat i dues molècules de  $\text{PtBr}_4^{2-}$ . Els anions estan fora de la cavitat i l'estructura es manté a través d'interaccions electrostàtiques i enllaços per pont d'hidrogen.<sup>99</sup>

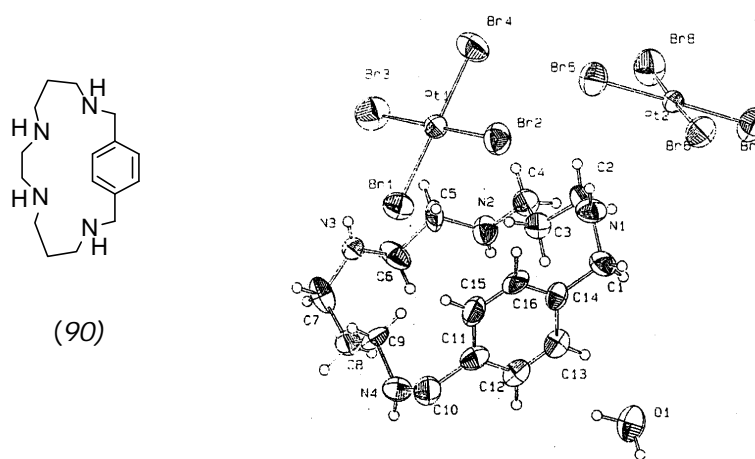
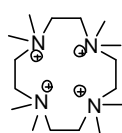
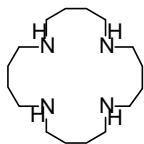
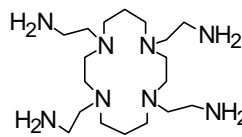
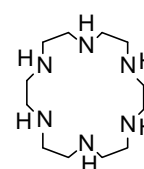
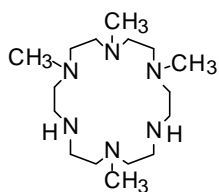
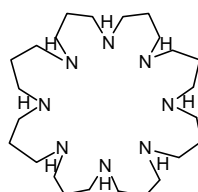
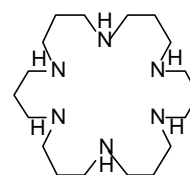


Figura 21. Estructura del complex format pel lligand (90) i l'anió  $\text{PtBr}_4^{2-}$ .

## 2.5. Reconeixement d'anions octaèdrics.

Els estudis realitzats en la química de coordinació d'anions, ha portat al desenvolupament de receptors que siguin capaços d'unir-se a complexos aniónics dels metalls de transició.<sup>100</sup> S'han sintetitzat molts receptors del tipus de poliazamacrocíclics que formen complexos estables amb anions metàl·lics hexacianurs,<sup>41,98,101</sup> tal com  $\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$ ,  $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ ,  $\text{Ru}(\text{CN})_6^{4-}$ ,  $\text{Co}(\text{CN})_6^{4-}$ . Degut a la formació d'aquests complexos, es produeix una modificació de l'esfera de coordinació de l'àtom metàl·lic, i com a conseqüència es produeix una modificació de les propietats electroquímiques<sup>102-105</sup> i fotoquímiques.<sup>106</sup>

Com a exemples d'alguns receptors utilitzats en estudis potenciomètrics i electroquímics podem citar els lligands (91)-(97).

(91)<sup>105</sup>(92)<sup>105</sup>(93)<sup>75</sup>(94)<sup>77</sup>(95)<sup>77</sup>(96)<sup>102</sup>(97)<sup>102</sup>

Les espècies supramoleculares que resulten de la interacció del lligands amb complexos dels metalls de transició, tant si tenen geometria pla quadrada com octaèdrica, s'anomenen supercomplexos, es a dir, complexos de complexos: el catió central forma un complex amb els ions cianur, halur etc. i l'espècie aniónica que resulta es de nou complexada per un macrocicle.



### **3. CATÀLISI.**

#### 3.1. Introducció.

La característica més important dels sistemes supramoleculars és la seva capacitat reactiva i catalítica,<sup>1,3</sup> constituint un dels objectius més importants de la química supramolecular.<sup>107</sup> Els receptors moleculars que contenen grups reactius apropiats, poden complexar a un substrat (amb característiques cinètiques i una determinada estabilitat i selectivitat), reaccionar amb ell (amb una determinada velocitat, selectivitat i nombre de cicles catalítics per unitat de temps) i alliberar el producte, generant d'aquesta forma el reactiu per un nou cicle.<sup>108</sup>

La catàlisi supramolecular implica un primer pas d'unió, per la qual cosa, el reconeixement molecular és un prerrequisit, seguit per la transformació de les espècies complexades, i finalment l'alliberament del producte regenerant de nou la unitat catalítica.

El disseny de reactius i catalitzadors supramoleculars eficients i selectius pot ajudar a comprendre millor els passos elementals dels processos catalítics, proporcionant noves classes de reactius químics, i revelant els factors que contribueixen a la catàlisi enzimàtica.

La bioinorgànica és la disciplina que s'ocupa de la determinació estructural dels centres reactius de les metal·loproteïnes i de la seva reactivitat, i de la síntesi de models químics que reproduïxin les mateixes propietats espectroscòpiques i de reactivitat.<sup>109,110</sup>

Els models sintètics són complexos de metalls de transició senzills amb un lligand o lligands en el seu entorn de coordinació més immediat que tinguin efectes electrònics i estèrics el més similars possibles als que es produeixen en el centre actiu dels enzims.

La interacció d'anions amb proteïnes es d'especial rellevància dins la química de la vida, donat que implica aspectes essencials com l'activitat d'enzim, el transport d'hormones, la síntesi de proteïnes i la regulació del ADN. La comprensió de les regles estructurals que governen l'enginyeria del lloc de reconeixement d'anions, ha estat considerat un fet de gran impacte pel disseny de molècules que puguin utilitzar-se com a fàrmacs.

La "International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB)", ha establert un sistema per classificar en sis classes principals a tots els enzims dependent del tipus de reacció que catalitzen:<sup>111</sup>

- 1- Oxidoreductases. Reaccions d'oxido-reducció.
- 2- Hidrolases. Reaccions d'hidròlisi.
- 3- Isomerasas. Reaccions d'isomerització.
- 4- Transferases. Reaccions de transferència de grups funcionals.
- 5- Liases. Reaccions d'addició als dobles enllaços.
- 6- Ligases. Reaccions de formació d'enllaços amb ruptura de l'ATP.

Els metalls que es troben en els centres actius de molts enzims juguen un paper molt important en els organismes vius. La part de l'enzim on es troba el metall s'anomena cofactor.<sup>112</sup> Aquests enzims són també anomenats metal·loproteïnes degut a que en el seu centre actiu es troba un o més d'un àtom de la primera o segona sèrie de transició, gràcies als quals pot tenir lloc la reacció de catàlisi enzimàtica.<sup>113-115</sup>

La reactivitat d'aquest centre metàl·lic ve directament modulada pel seu entorn de coordinació en primer terme, i també per la forma tridimensional que adopta l'enzim en l'espai gràcies a la llarga cadena d'aminoàcids que el formen en segon terme. L'entorn de coordinació determina la capacitat de l'àtom metàl·lic per coordinar substrats i per estabilitzar diferents estats d'oxidació, i en canvi la cadena d'aminoàcids proporciona les cavitats adients perquè només un substrat o un tipus de substrat tingui accés al centre actiu de la metal·loproteïna, on patirà la transformació química corresponent.

Així doncs l'activitat catalítica d'un enzim està fonamentada en una estabilitat controlada dels diferents estats d'oxidació de l'enzim i en una flexibilitat tridimensional per tal d'adaptar-se a aquests canvis d'estats d'oxidació i coordinació reversibles de substrat-producte de la reacció.<sup>116</sup>

El Zn(II) és el segon element de transició més abundant en els organismes vius. Sota condicions fisiològiques aquest element es troba en estat dicatiònic. L'ió  $Zn^{2+}$  és diamagnètic i els seus complexos són incoloros degut a la configuració  $d^0$ . El Zn(II) no presenta química redox associada sota condicions biològiques i a més a baixos valors de pH el Zn(II) no s'hidrolitza per formar complexos de tipus hidroxó. L'ió Zn(II) és un bon acceptor d'electrons, o àcid de Lewis. Com a tal, polaritza els grups amb els quals s'uneix i d'aquesta forma pot incrementar la força de la base amb la qual s'ha unit o bé fa que la molècula amb la qual s'ha unit sigui més vulnerable a l'atac d'una molècula externa.

Actualment es coneixen més de 200 proteïnes que contenen Zn, les qual inclouen entre altres, enzims essencials que catalitzen la conversió metabòlica (sintases, polimerases, ligases, transferases) o degradació (hidrolases) de proteïnes, àcids nucleics, lípids, pèptids, esters, precursors de porfirines, i altres compostos de importància bioorgànica.

En síntesi química, aquestes reaccions són generalment catalitzades per àcids o bases fortes. No obstant, amb excepció del fluid gàstric, les condicions extremes de valors de pH no són factibles fisiològicament. Una alternativa consisteix en l'ús d'un agent electròfil polaritzant, com per exemples un catió metàl·lic que actua com a àcid de Lewis amb una elevada càrrega efectiva.<sup>117</sup>

Els mecanismes de reacció de metal·loenzims hidrolítics com les nucleases, peptidases (carboxipeptidasa i aminopeptidasa), la fosfatasa, l'anhidrasa carbònica, etc. així com el paper que juguen els cations metàl·lics en els centres actius, ha estat i continua sent un tema interessant dins els estudis bioinorgànics.<sup>118-119</sup>

En general, els ions metàl·lics, junt amb grups funcionals orgànics poden promoure el trencament hidrolític pels següents camins:

1-Activació electrostàtica del substrat en l'estat elemental o estabilització de l'estat de transició per coordinació amb l'ió metàl·lic, enllaç d'hidrogen o transferència de protó.

2-Estabilització de grup sortint per coordinació amb el metall, enllaç d'hidrogen o transferència de protó.

3-Atac nucleòfil sobre el substrat per un grup funcional extern o per un hidròxid coordinat a metall que es genera a pH neutre per activació tipus àcid de Lewis d'una molècula d'aigua coordinada al metall.

4-Generació del nucleòfil través d'una abstracció de protó realitzada per un grup bàsic.

Les molècules de baix pes molecular són substrats apropiats per mimetitzar les metal·loproteïnes. Primer de tot, és més fàcil estudiar les característiques mecanístiques de models simples que dels propis enzims. Els models poden donar informació per comprendre la química implicada en el centre actiu. Segon, en vista de les seves aplicacions bioquímiques, hi ha un gran interès en metal·loproteïnes artificials que siguin més petites, més robustes i que estiguin més a l'abast que els propis enzims.

Molts complexos metàl·lics es sintetitzen amb grups funcionals (acídics, bàsics o nucleofílics) units covalentment, provocant un augment significatiu de la reactivitat per interacció directa o indirecta amb el grup hidrolitzable.

El  $Zn^{2+}$  i  $Mg^{2+}$  són utilitzats normalment com a àcids de Lewis en les reaccions enzimàtiques de hidròlisi. D'aquests dos metalls, el Zn és l'àcid de Lewis més fort (reflexat en el valor de  $pK_a$  referit a la unió amb aigua:  $Zn-OH_2 \longrightarrow Zn-OH^- + H^+$   $pK_a = 8.8$ ;  $Mg-OH_2 \longrightarrow Mg-OH^- + H^+$   $pK_a = 11.4$ ). Com a norma general, el  $Zn^{2+}$  s'utilitza quan els substrats implicats porten com a grup funcional un carbonil (C=O)(esters, amides,  $CO_2$ ), i el  $Mg^{2+}$  es troba com a cofactor en enzims que catalitzen la hidròlisi o formació d'esters de fosfat.

### 3.2. Reaccions en les que intervenen fosfats.

#### 3.2.1. Models naturals.

Els processos de transferència de fosfats, que juguen un paper fonamental en els processos bioenergètics dels éssers vius, normalment impliquen espècies aniòniques, i poden donar lloc a reaccions tant de trencament com de formació d'enllaços.<sup>120-121</sup>

La hidròlisi de ATP té lloc en els sistemes biològics a través d'enzims altament específics anomenats ATPasa. Aquests enzims naturals tenen un paper molt important en molts processos biològics tal com fosforilació fotosintètica (cloroplasts ATPasa), fosforilació oxidativa (mitocondrial ATPasa), contracció muscular (miosina ATPasa), transport actiu (Na, K-ATPasa, Ca-ATPasa), etc. Això demostra l'interès considerable en analitzar els factors que controlen aquests processos, i el mecanisme d'aquestes reaccions a través de catalitzadors sintètics que mimetitzin els enzims naturals.

La fosfatasa alcalina (AP) és una metal·loproteïna que conté Zn(II) i actua catalitzant la hidròlisi no específica de monoesters de fosfats ( $ROPO_3^{2-}$ ) a pH alcalí.<sup>122</sup> Prenent com a base l'estructura de Raigs-X<sup>123</sup> i els estudis de RMN de la AP de E. Colli, s'ha determinat que el centre actiu conté dos ions Zn(II) separats per una distància de 4 Å aproximadament. El mecanisme d'hidròlisi del substrat té lloc per un atac inicial del residu de Ser102 desprotonada sobre l'àtom de fòsfor que dona lloc a un intermedi de tipus fosfoseril-enzim. Seguidament es produeix l'atac de un grup Zn(II)-OH<sup>-</sup> sobre aquest intermedi que completa la hidròlisi i recupera la forma lliure de la Serina amb la qual cosa es regenera l'enzim (Figura 22).

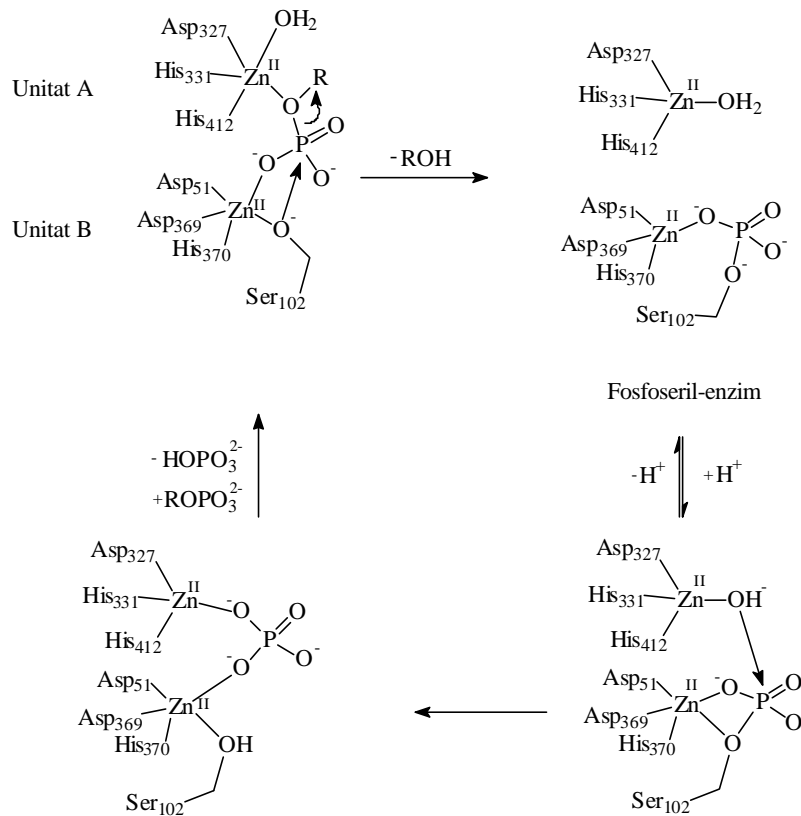


Figura 22. Mecanisme proposat per la fosfatasa alcalina.

En el centre actiu, l'àtom de  $Zn(II)$  de la unitat A realitza la funció de coordinar el substrat per tal de fer-lo vulnerable per l'atac de la Ser102 que està potenciada per la presència del l'àtom de  $Zn(II)$  de la unitat B del centre actiu. Després de la transferència de fosfat del substrat a la Ser102, la posició de coordinació de l'àtom de  $Zn$  que queda vacant, activa una molècula d'aigua per formar l'espècie  $Zn(II)-OH^-$  que esdevé un molt bon nucleòfil intramolecular i intervé en la desfosforilació final de la Serina. La fosfatasa alcalina natural adquireix una activitat màxima al voltant de pH 8 i el pas limitant de la velocitat de reacció consisteix en l'alliberament del fosfat inorgànic del complex enzimàtic. En conseqüència, la presència de fosfat inorgànic en el medi actua com a inhididor competitiu. A pH inferiors a 5.5, el fosfoseril-enzim és molt estable<sup>124</sup> i per tant la reacció no té lloc. Utilitzant tècniques de mutagènesis dirigida s'ha reemplaçat el residu de Ser102 per Leu o Al. Aquest enzim mutant encara catalitza la hidròlisi de fosfats, però amb una eficiència catalítica 1000 vegades inferior a la del enzim natural. Aquest fet corrobora la teoria de que una hidròlisi directa de  $Zn(II)-OH^-$  sobre el substrat és possible, però l'assistència del residu de Ser102 és necessària tal i com demostra la pèrdua d'eficàcia catalítica.<sup>125</sup>

### 3.2.2. Models mimètics.

Les poliamines macrocíclics interaccionen fortament amb nucleòtids, en particular amb ATP i ADP i a més catalitzen tant les reaccions d'hidròlisi,<sup>66,75,77,126-134</sup> com de síntesi<sup>135-140</sup>.

Com a exemple d'utilització es pot citar la combinació de models artificials de nucleases que combinats amb certs agents de reconeixement, com ara nucleòtids antisentit, són útils en el camp de la biotecnologia per realitzar trencaments d'àcids nucleics amb seqüència específica.<sup>141</sup> També s'ha pensat en utilitzar aquests reactius com a fàrmacs pel control de l'expressió genètica.<sup>142</sup>

#### 3.2.2.1. Reaccions de desfosforilació. Trencament d'enllaços P-O-P.

##### 3.2.2.1.1 Hidròlisi de ATP.

La hidròlisi no catalitzada de ATP, té lloc en el fosfat terminal per atac d'una molècula d'aigua donant ADP i fosfat (P). El perfil de pH d'aquesta reacció indica que el trencament P-O-P és ràpid en solucions àcides i esdevé molt lent en solucions neutres i alcalines.<sup>121</sup>

Les poliamines naturals tal com la putrescina, espermidina i espermina uneixen nucleòtids, però no s'observa un augment de la velocitat d'hidròlisi de ATP.<sup>143</sup> Les poliamines lineals, tal com el lligand (68) produeixen un augment de la velocitat d'hidròlisi.<sup>77,143</sup> Els processos de catàlisi més importants s'observen en poliamines macrocíclics.<sup>66,75,77,126-134</sup> S'han investigat molts tipus diferents de poliamines, però el compost més estudiat ha estat el lligand (57).

La hidròlisi de ATP té lloc en presència del lligand (57) amb un augment de la velocitat d'aproximadament 100 vegades en condicions neutres respecte la hidròlisi espontània. El seguiment de la reacció a través d'espectroscòpia de <sup>31</sup>P-NMR revela la formació d'un intermedi covalent que es correspon amb el macrocicle fosforilat (Figura 23), anomenat fosforamidat (PN), l'estructura del qual es va elucidar a través d'experiments de RMN.<sup>138</sup>

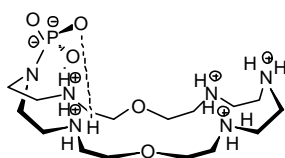


Figura 23. Estructura de l'intermedi fosforamidat amb el lligand (57).

La constant de velocitat observada  $k_{obs}$  per la reacció catalitzada en presència de (57) és invariable en un rang de pH entre 2.5-8.5. S'ha observat que per una relació de  $[ATP]/[(57)-nH^+]=10$ , el canvi en  $[ATP]$  és lineal amb el temps. Aquest aspecte és de gran importància degut a que la major limitació en els processos de catàlisi supramolecular és que el producte pot actuar com a inhididor,

en canvi en aquest cas l'ATP és complexat fortament en comparació amb els productes (ADP i P), no observant-se cap procés d'inhibició durant el transcurs de la reacció. A través d'estudis cinètics i mecanístics, en la Figura 24 es mostra el cicle catalític que es proposa per la hidròlisi de ATP catalitzada per (57)-nH<sup>+</sup>.<sup>66,128,134,135</sup>

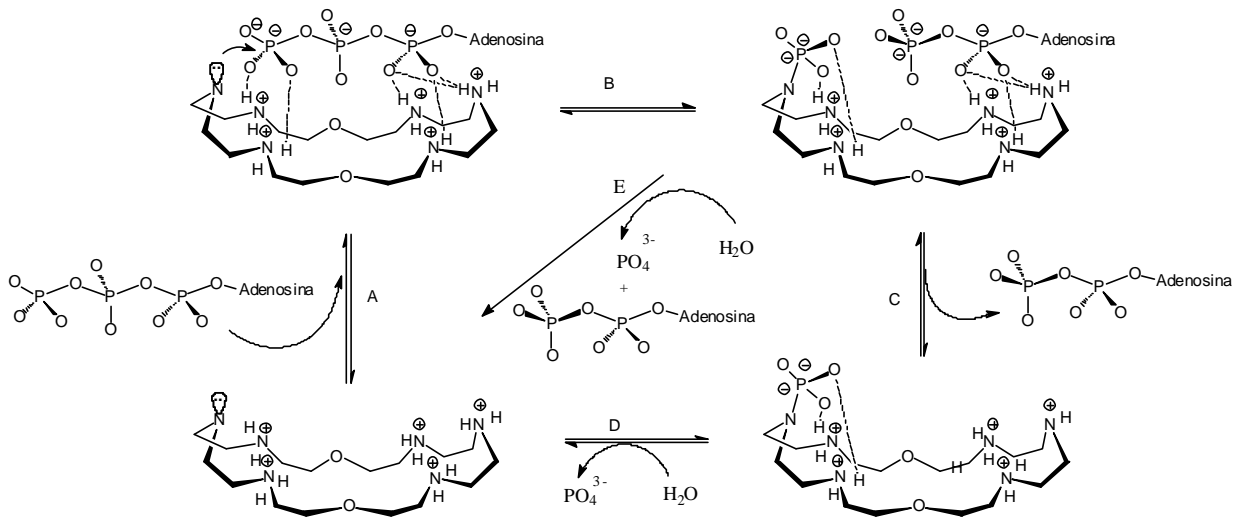


Figura 24. Cicle catalític per la hidròlisi de ATP en presència del lligand (57).

Els passos elementals d'aquest cicle són els següents:

Pas A: Formació del complex [(57)-nH<sup>+</sup>, ATP<sup>4-</sup>]. Degut a l'estructura del macrocicle, i en particular a la distància en que estan separades les 6 amines funcionalitzades, a pH 7 únicament 4/5 d'aquestes grups estan protonats, donant lloc als centres d'unió, que permet interaccionar amb la molècula d'ATP. Almenys un dels grups està sempre desprotonat, donant lloc a un centre molt nucleòfil.

Pas B: Degut a la presència de l'amina tant reactiva que actua com a nucleòfil i la correcta disposició de la cadena de polifosfat dins la cavitat del macrocicle, el grup fosfat terminal del ATP es col·loca proper al nucleòfil. El resultat és una transferència fosforilada intracomplex del substrat al catalitzador, donant un intermedi covalent fosforamidat (PN).

Per regenerar el catalitzador hi han dues vies alternatives.

Pas C: Es produeix l'alliberació de la molècula d'ADP, seguit per la hidròlisi mitjançant una molècula d'aigua de l'intermedi reactiu fosforamidat per donant PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> i (57)-nH<sup>+</sup> (Pas D).

Pas E: Trencament de l'enllaç PN per una molècula d'aigua seguit per l'alliberació de l'ADP.

### 3.2.2.1.2 Desfosforilació d'acetil fosfat (AcP).

La reacció d'hidròlisi d'acetilfosfat per donar acetat i fosfat ha estat extensament estudiada. Aquesta reacció és catalitzada per una sèrie de poliamines macrocícliques.<sup>135,138,139</sup> En particular, s'accelera la velocitat de reacció de AcP en presència del compost (57), produint acetat, fosfat, prirofosfat i el mateix interemedi fosforamidat (PN) que s'observava en la reacció d'hidròlisi de l'ATP.

### 3.2.2.1.3 Desfosforilació de formil fosfat.

La reacció d'hidròlisi de formil fosfat ha estat estudiada detalladament.<sup>144</sup> Segons les condicions en que tingui lloc la reacció s'obtenen diferents percentatges de trencament de l'enllaç C-O o P-O. En presència de nucleòfils com la glicina, el formil fosfat formila l'amina primària amb un 100% de rendiment. La piridina i l'imidazol també catalitzen la reacció, procedint per trencament de l'enllaç C-O amb imidazol i per trencament de l'enllaç P-O amb la piridina.

La hidròlisi de formil fosfat a través de poliamines lineals o macrocícliques es produeix per trencament de l'enllaç C-O donant lloc a l'amina N-formilada.<sup>145</sup>

L'activació d'anions carboxilats, que donen lloc a la formació d'enllaços amida, es creu que transcorre a través de la formació d'enllaços anhídrids entre el grup carboxil i el grup fosfat de l'enzim, per enzims tal com la glutamina sintetasa,<sup>146</sup> glutatona sintetasa,<sup>147</sup> i N<sup>10</sup>-formiltetrahydrofolat sintetasa.<sup>148</sup>

Aquests enzims, en presència d'ions metàl·lics, normalment Mg<sup>2+</sup>, catalitzen la transferència del grup fosfat terminal de l'ATP al carboxilat. Un treball molt interessant ha estat l'activació de formiat en solucions aquoses neutres a través de poliamines macrocícliques.<sup>149</sup> El compost (57) activa formiat en presència de ATP i dels ions Ca<sup>2+</sup> i Mg<sup>2+</sup>, donant lloc a la formació del macrocicle formilat (Figura 25) i fosfat.

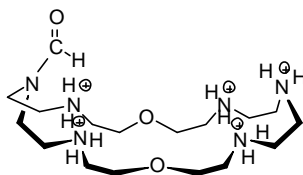


Figura 25. Estructura del macrocicle (57) formilat.

En la Figura 26 es proposa la seqüència de la reacció que compren 5 passos: A: Complexació, B: Fosforilació del macrocicle per l'ATP, C: Complexació del formiat en l'altre unitat receptora del lligand, D: Reacció del carboxilat amb el grup fosforamidat del macrocicle donant lloc a la formació de formilfosfat, E: formilació del macrocicle per formilfosfat.



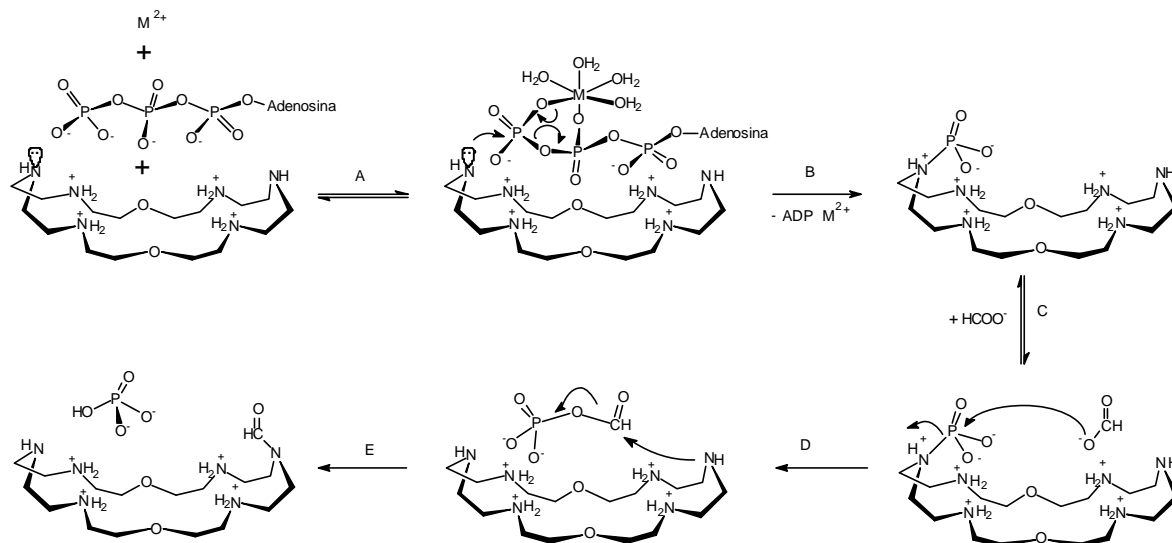


Figura 26. Cicle catalític per la reacció de formilació del macrocicle (57) per activació de formiat, en presència d'ATP i  $M^{2+}$ .

La seqüència de reacció proposada té lloc a través de la formació de l'intermedi fosforamitat PN, a l'igual que en la reacció del macrocicle (57) amb ATP. Aquest intermedi que s'acumula en el medi de reacció degut a la presència d'ions metàl·lics, és l'espècie clau en la reacció i actua com a agent fosforilant. La reacció del macrocicle fosforil·lat amb l'anó formiat dona lloc a la formació de formilfosfat com a espècie intermèdia, per donar lloc posteriorment al macrocicle formilat. Aquesta seqüència de passos complexos que implica diferents substrats i trencament d'enllaços, simula la química de la N10-formiltetrahidrofolat sintetasa. Aquests exemples mostren la versatilitat d'utilitzar poliamines macrocíclics com a models per enzims més complexos.

#### 3.2.2.1.4 Reaccions d'hidròlisi d'àcids nucleics i esters de fosfat.

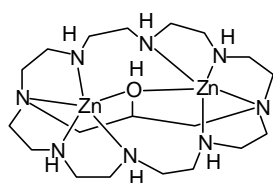
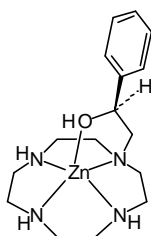
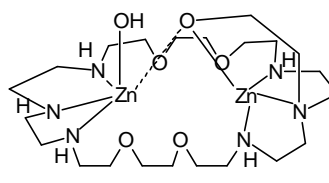
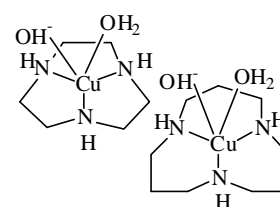
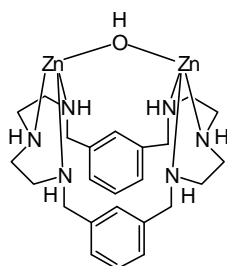
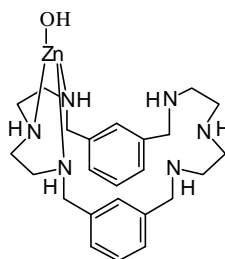
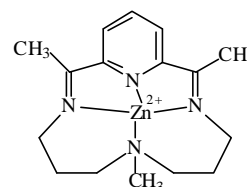
El desenvolupament de reactius que hidrolitzen el trencament d'àcids nucleics en condicions suaus és de gran interès dins el camp de les nucleases artificials Cal destacar els treballs realitzats per Fujii<sup>150</sup> i Chin,<sup>151</sup> en el desenvolupament de complexos mononuclears de coure que permeten el trencament hidrolític de DNA i RNA respectivament.

El RNA el DNA són substrats naturals d'enzims de tipus nucleases. Existeixen pocs exemples de hidròlisi no enzimàtica dels mateixos en condicions suaus, en especial del DNA lineal. Vista aquest dificultat, molts estudis utilitzen esters actius, molt més reactius que no pas les cadenes de DNA i RNA, en lloc d'anàlegs naturals per estudiar les reaccions d'hidròlisi d'aquests últims. Sovint, les tendències observades en les reaccions d'hidròlisi dels esters activats són extrapolables a les reaccions que es produeixen amb el DNA i RNA.<sup>152</sup> De totes maneres cal ser cautelós amb les extrapolacions donat que en el cas per exemple dels esters de nitrofenol, la  $K_a$  d'un grup sortint de

tipus nitrofenol és 7 ordres de magnitud més petita que la  $K_a$  d'un alcohol alifàtic. Per tant només es podran extrapolar els resultats en aquells casos en que l'estabilitat del grup sortint no tingui importància per la velocitat de reacció. Per exemple, el 2-hidroxiopropil-p-nitrofenilfosfat ha estat utilitzat de manera eficient per mimetitzar el RNA en reaccions d'hidròlisi catalitzades per complexos metàl·lics.

Existeix una àmplia bibliografia de treballs encaminats a l'estudi de les propietats hidrolítiques dels enzims de tipus nucleases i fosfatases. Per una descripció dels diferents models de nucleases artificials podeu consultar l'article escrit per Krämer.<sup>153</sup>

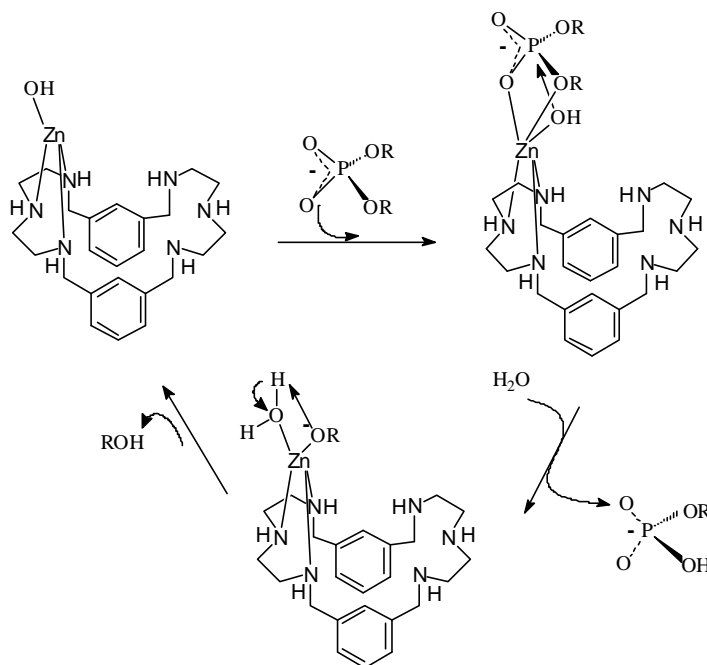
Com a exemples podem citar els estudis realitzats amb els lligands (98)-(104) per Kimura,<sup>154-156</sup> Bianchi,<sup>157</sup> Fujii,<sup>158</sup> Martell,<sup>159</sup> Breslow,<sup>160</sup> Kitajima,<sup>161</sup> Vahrenkamp,<sup>162</sup> Lippard.<sup>163</sup>

(98)<sup>154</sup>(99)<sup>156</sup>(100)<sup>157</sup>(101)<sup>158</sup>(102)<sup>159</sup>(103)<sup>159</sup>(104)<sup>160</sup>

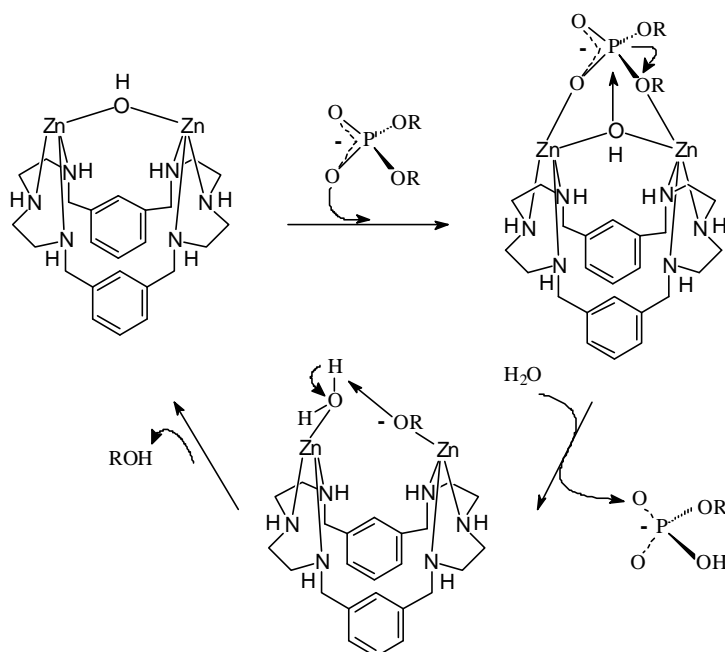
El mecanisme general per la hidròlisi d'esters de fosfat plantejat per diversos autors requereix els següents passos: Reconeixement del substrat, atac nucleofílic de l'hidròxid coordinat sobre el fòsfor, estabilització del grup sortint carregat negativament i regeneració del complex amb hidroxid inicial, vegeu com a exemple Figura 27 i Figura 28.

Kimura et al. van demostrar que els complexos de Zn(II) mononuclears poden activar una molècula d'aigua coordinada al metall per formar una espècie Zn-OH<sup>-</sup> a pH fisiològic, la qual és responsable de la hidròlisi de dièsters de fosfat.<sup>164</sup> Chapman i Breslow<sup>165</sup> van concloure que els complexos dinuclears de Zn(II) amb l'hidroxil monocoordinat, són molt més efectius en la hidròlisi de dièsters que els corresponents mononuclears, conclusió a la que també van arribar Bazzicalupi et al.<sup>166</sup>

Com a fet sorprenent, Martell et al<sup>159</sup> han trobat un complex de Zn(II), en que el corresponent mononuclear (103) és molt més efectiu que el dinuclear (102), on l'hidroxil està doblement coordinat als dos àtoms de Zn(II). Aquests treballs ens ajuden a veure quines són les contribucions dels diferents factors electrònics i geomètrics a la velocitat de reacció.



*Figura 27. Mecanisme proposat per la hidròlisi d'esters de fosfat pel complex mononuclear de Zn(II).*



*Figura 28. Mecanisme proposat per la hidròlisi d'esters de fosfat pel complex dinuclear de Zn(II).*

En aquest últim cas, en els sistemes L-Zn<sub>2</sub>-OH, el 90% del Zn està complexat formant el complex dinuclear a pH = 8.2. A un pH similar de 8.8, en el sistema mononuclear, només un 20% del Zn està complexat formant l'espècie L-Zn-OH. A pesar de que en un mateix pH, en el sistema 1:2 hi ha una concentració més elevada de catalitzador, la velocitat d'hidròlisi és inferior pel sistema dinuclear que pel mononuclear.

En els complexos dinuclears com el (102), segons els mecanismes proposats en la literatura, el substrat es coordina amb els dos àtoms de metall (Figura 28). Per tant, com que dos àtoms de Zn(II) atreuen més densitat electrònica de l'àtom de fòsfor que no pas un de sol, en els sistemes dinuclears l'àtom de fòsfor esdevé més electròfil i per tant la velocitat d'atac de l'hidroxil (nucleòfil) ha de ser més gran. El fet de que Martell i col·laboradors hagin trobat que el complex mononuclear (103) sigui més efectiu que no pas el dinuclear (102) en la hidròlisi d'esters de fosfat indica clarament que els efectes electrònics no són els únics que governen la velocitat de reacció. Com ja apuntaven altres autors, en els complexos dinuclears hi ha una distància metall-metall òptima per tal de que es produeixi el reconeixement del substrat.<sup>165,167</sup> Utilitzant diversos espaiadors que separen els complexos amb àtoms de Zn s'ha demostrat que per una banda la flexibilitat de la molècula i per altra la distància entre àtoms de Zn poden fer variar les velocitats d'hidròlisi i fins a tres ordres de magnitud. Aquest fet per si sol ja podria explicar que el complex dinuclear (102) tingui una capacitat catalítica menor si s'assumeix que la distància metall-metall en aquest complex no és l'òptima per aquest tipus de substrat.

A més, com altres autors també descriuen<sup>168-169</sup> hi ha un important efecte de la nucleofília de l'hidroxil en la velocitat d'hidròlisi. Així, i de manera general, aquells hidroxils que es troben doblement coordinats a àtoms de metall seran menys nucleofils en comparació amb els hidroxils monocoordinats. Aquest fet doncs, contribueix també a que el complex dinuclear (102) tingui menor efecte catalític que el (103).

### 3.2.2.2. Reaccions de fosforilació. Formació d'enllaços P-O-P.

El disseny de sistemes que siguin capaços d'induir la formació d'enllaços per efectuar reaccions sintètiques suposa un nou pas dins la química supramolecular. Per aquest propòsit són necessàries la presència de vàries unitats d'unió i grups reactius. Tal és el cas per molècules receptores en que les subunitats poden cooperar en la unió i transformació del substrat.<sup>170</sup> Aquestes molècules són capaces d'efectuar *cocatàlisi* per unió del substrat i del cofactor i efectuar una reacció entre ells dins l'estructura supramolecular.

El mateix macrocicle (57) utilitzat en els estudis d'hidròlisis d'ATP, catalitza la síntesi de pirofosfat a partir d'acetilfosfat (AcP).<sup>137-139</sup>

A partir d'estudis cinètics i mecanístics, en la Figura 29 es proposa el cicle catalític per la hidròlisi d'acetilfosfat i la síntesi de pirofosfat a pH = 7.

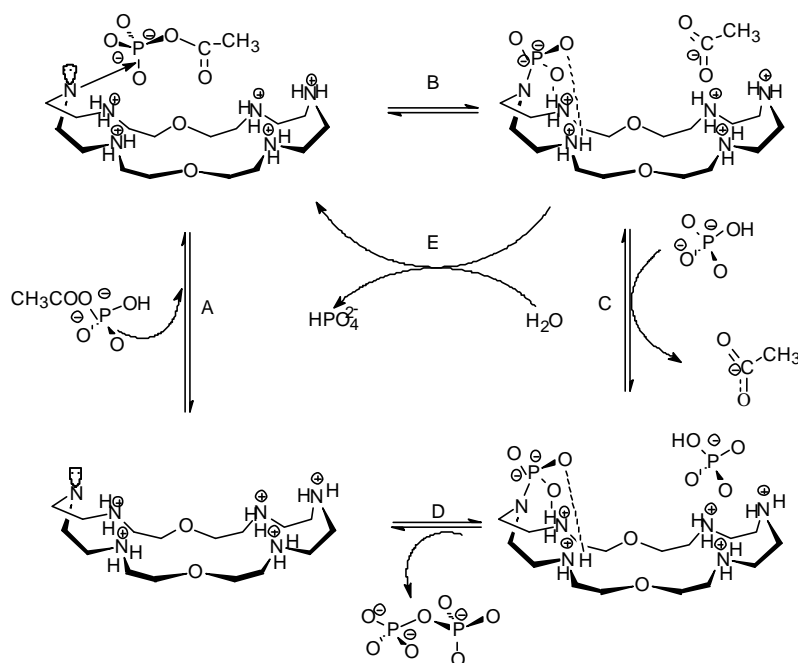


Figura 29. Cicle catalític per la hidròlisi d'acetilfosfat i la síntesi de pirofosfat.

Els passos elementals d'aquest cicle són els següents:

Pas A: formació del complex aniónic entre el lligand i l'acetilfosfat donant [(57)-5H<sup>+</sup>, Acp<sup>2-</sup>].

Pas B: Atac del grup amino no protonat del lligand a l'acetilfosfat, donant lloc al macrocicle fosforamidat (PN).

Per regenerar el catalitzador hi ha dues vies alternatives:

Pas C: Transcomplexació entre AcO<sup>-</sup> i HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, donant lloc al complex (PN, HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>), seguit de la transferència del fosfat del complex fosforamidat al fosfat complexat, donant lloc a pirofosfat i regenerant de nou el catalitzador (Pas D).

Pas E: Hidròlisi del macrocicle fosforamidat, regenerant de nou el catalitzador.

El pirofosfat també es pot formar en la hidròlisi de ATP, en presència d'ions metàl·lics divalents.<sup>131</sup> Aquests passos elementals són similars als implicats en els processos de fosforilació enzimàtica, mostrant que el compost (57) té activitat quinasa.

Aquest procés, a partir de l'intermediari fosforamidat PN, es pot estendre a la fosforilació de diferents substrats, en particular a la síntesi de ATP a partir de ADP en solvents mixtes, i en solucions aquoses en presència de Mg<sup>2+</sup>, probablement degut a la formació d'una espècie ternària catalítica (Figura 30).<sup>140</sup>

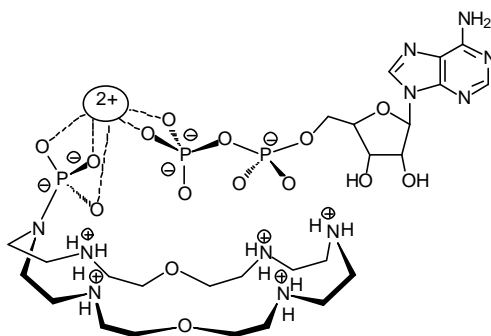


Figura 30. Representació esquemàtica del complex ternari que resulta de la síntesi d'ATP a partir de cations metàl·lics divalents.

Aquest últim sistema artificial de generació d'ATP, s'ha acoblat a grups d'enzims que consumeixen ATP, donant lloc a la formació de NADH a través de processos que combinen enzims naturals i artificials.<sup>171</sup> En la Figura 31 es pot veure un exemple de la seqüència de transformació artificial d'ATP [(57), Acp, Mg<sup>2+</sup>, ADP] ((57) = [24]-N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>), acoblat a un sistema natural de generació de NADH amb els enzims naturals hexoquinasa (HK), glucosa-6-fosfat deshidrogenasa (G-6-PDH) i 6-fosfogluconat deshidrogenasa (6-P-GDH).

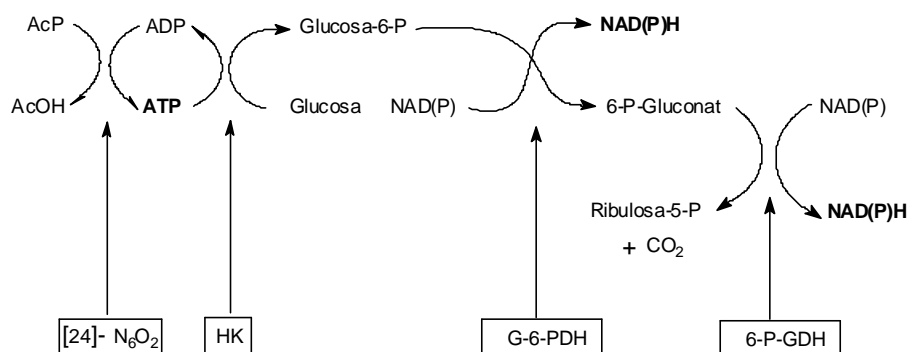


Figura 31. Seqüència del procés acoblat de generació artificial d'ATP amb la generació natural de NADH.

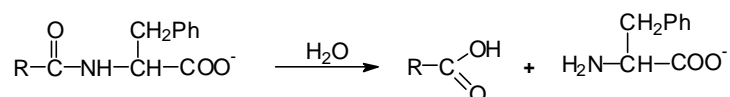
Els models que continguin dues subunitats que puguin formar enllaços per pont d'hidrogen amb dos substrats, formant un complex ternari, de tal manera que els substrats estiguin situats correctament, pot facilitar la formació d'un enllaç entre els dos substrats.<sup>172</sup> De manera relacionada, es pot augmentar la velocitat i estereoselectivitat de la reacció bimolecular de Diels-Alder, per unió tant del diè com del dienófil dins la cavitat d'un macrotrícycle.<sup>173</sup>

## 3.3. Reaccions en que intervenen pèptids.

## 3.3.1. Models naturals.

Els enzims que catalitzen el trencament d'enllaços peptídics es poden classificar en metal·loendopeptidases (termolisines) i metal·loexopeptidases (carboxipeptidases i aminopeptidases).<sup>174</sup>

La Carboxipeptidasa Bovina A de pes molecular 34472 conté un únic àtom de Zn(II) unit a una cadena polipeptídica de 307 aminoàcids.<sup>175,176</sup> La seva funció biològica és la hidròlisi d'aminoàcids C-terminals de substrats polipeptídics. Aquest enzim mostra una preferència per aquells substrats que tenen aminoàcids C-terminals en cadenes laterals grans i hidrofòbiques tal com la fenilalanina. No obstant la carboxipeptidasa també catalitza la hidròlisi d'alguns esters.



Experiments recents de cristal·lografia d'alta resolució han demostrat que anàlegs dels substrats,<sup>177</sup> anàlegs d'estat de transició,<sup>178,179</sup> i substrats d'hidròlisi lenta<sup>180</sup> s'uneixen al lloc catalític de la carboxipeptidasa A, i mostren clars símptomes d'especificitat enzim·l·ligand. Aquests estudis han contribuït enormement a la comprensió del mecanisme químic i catalític de la carboxipeptidasa.<sup>181-183</sup>

De manera significativa s'observa que, en unir-se al seu substrat, l'enzim presenta canvis conformacionals dràstics en el seu residu de Tyr-248 i en la regió compresa per 4-5 aminoàcids anteriors i posteriors a aquest residu.

El centre catalític de la carboxipeptidasa A es pot considerar que està format per diversos centres que juguen papers diferents en el mecanisme hidrolític.<sup>184</sup> Tal i com es mostra en la Figura 32, el fons de la cavitat del centres actiu (S1') és la part de l'enzim necessària pel reconeixemet del substrat. En front d'aquest es pot observar la presència del centre catalític (S1) que té la funció d'acullir l'ió Zn essencial per la hidròlisi. L'ió Zn està coordinat a dues histidines (His-196 i His-69), a un anió glutamat (Glu-72) i a una molècula d'aigua. A més, en la superfície de l'enzim s'han identificat dos subcentres més (S2,S3) que tenen la funció d'interaccionar amb parts dels substrats polipeptídics.

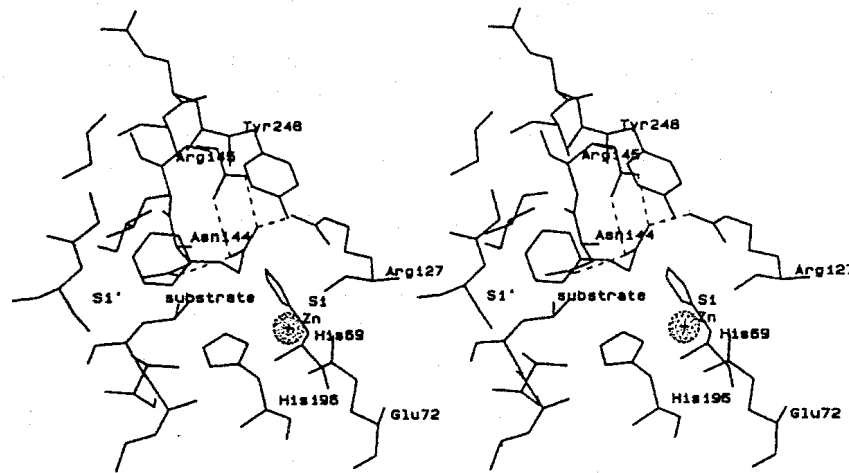


Figura 32. Centre actiu de la carboxipeptidasa, mostrant les dues unitats S1 i S1'.

L'hidroxil fenòlic del residu de Tyr-248 pot actuar de donor d'enllaç d'hidrogen envers al carboxilat del substrat unit i alhora pot actuar acceptant un enllaç d'hidrogen addicional per part del protó de l'enllaç amida del penúltim enllaç peptídic del substrat. El fet de que aquestes interaccions requereixin un moviment important d'una regió del enzim va ser el primer indicatiu que va portar a Koshland a postular la seva hipòtesi de l'encaix induït.<sup>185</sup>

El mecanisme hidrolític de la carboxipeptidasa ha estat el tòpic en molts debats, particularment des de que la seva estructura va ser resolta per cristal·lografia de Raigs X. Sembla que s'ha arribat al consens de que els pèptids i els esters són hidrolitzats a través d'un esquema simplificat de reacció que transcorre a través d'un mecanisme promogut pel Zn, una molècula d'aigua i assistit pel residu de Glu-270. En aquesta aproximació mecanística, l'ió Zn(II) unit a la carboxipeptidasa actua com a catalitzador electrofílic clàssic, promovent l'estabilització electrostàtica d'intermedis de reacció carregats negativament que es formen durant la reacció d'hidròlisis.<sup>186</sup> La Figura 33 descriu l'aproximació mecanística proposada en la literatura per la hidròlisi d'un dipèptid compost per dos residus de fenilalanina.<sup>181</sup> Aquest mecanisme consta de (a) la formació d'un complex precatalític a on la formació d'un enllaç d'hidrogen entre el carbonil del substrat i el residu d'Arg-127 permet l'atac nucleofílic d'una molècula d'aigua promoguda pel Zn(II) i assistida pel residu de Glu-270; (b) l'intermedi tetraèdric format reverteix a causa de la donació d'un protó per part del residu de Glu-270 i (c) el producte final encara complexat, després d'una segona transferència de protó efectuada pel Glu-270, és alliberat a causa d'interaccions electrostàtiques desfavorables entre el producte ionitzat i el residu de Glu-270.



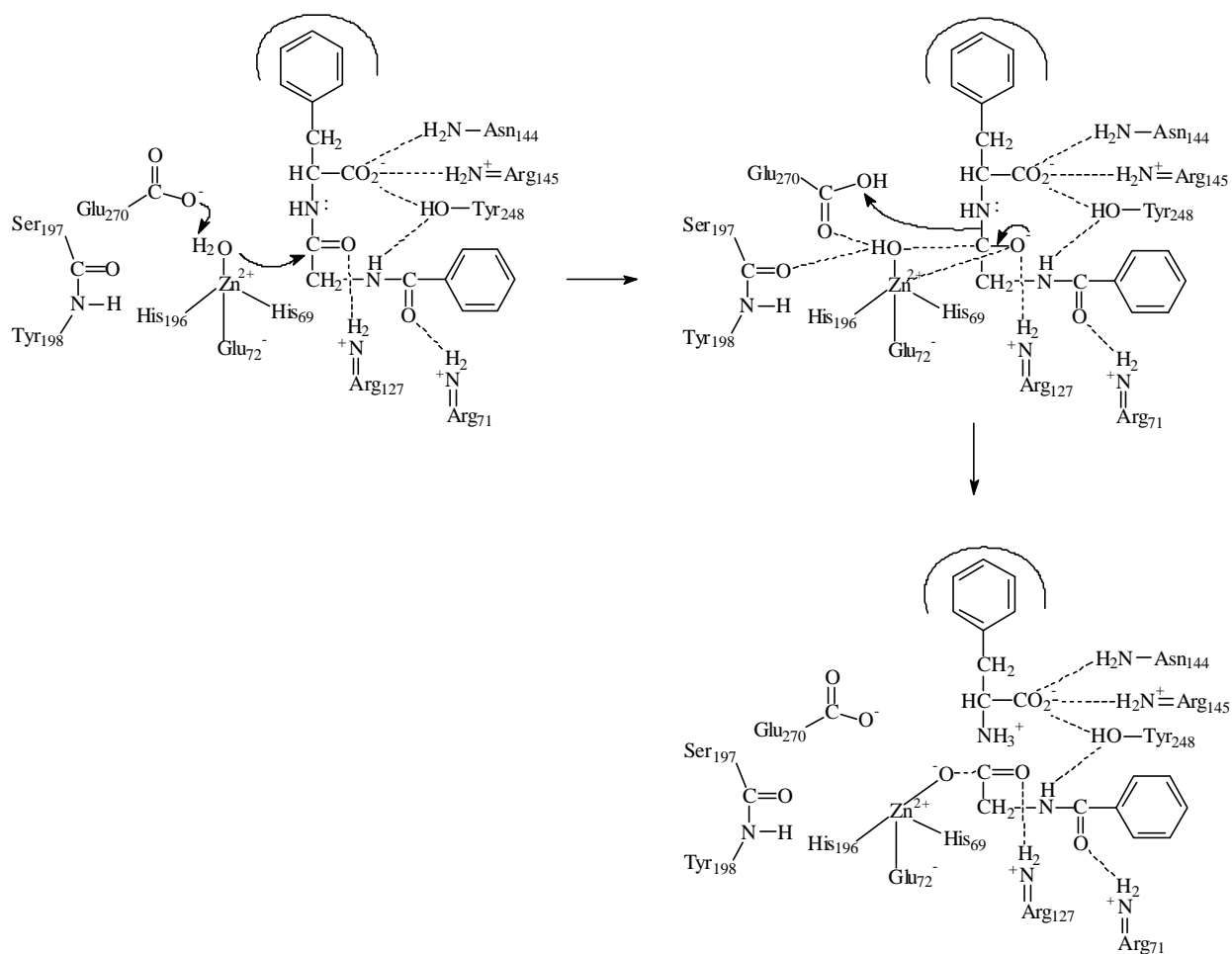


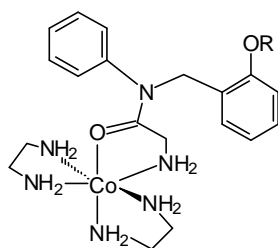
Figura 33. Mecanisme proposat per la hidròlisi de difenilalanina.

Existeix una altra hipòtesis pel mecanisme hidrolític de la carboxipeptida A,<sup>187</sup> postulant una coordinació directa entre el metall electrofílic i el oxigen carbonílic del pèptid, com a conseqüència, el centre carbonílic activat és atacat pel glutamat-270 per formar un intermediari mixte anhídic:  $\text{Glu-C(O)-O-C(O)}$ . La hidròlisi de l'anhidre a través d'un OH o de la molècula d'aigua coordinada al Zn dona la formació dels productes.

### 3.3.2. Models mimètics.

És de gran interès el disseny de metal·lopeptidases artificials que hidrolitzen amides no activades sota condicions suaus. Les peptidases artificials poden ajudar a elucidar l'estructura de la proteïna en solució, així com establir la seqüència de proteïnes grans.

Per mimetitzar les característiques mecanístiques de la carboxipeptidasa A, Breslow i els seus col·laboradors, han preparat un complex de cobalt (III) (105) amb un grup amida coordinat al metall per l'oxigen carbonílic i que conté un residu fenòlic unit covalentment en les proximitats del grup amida.<sup>188</sup>



(105) R = H

(106) R = Me

En el moment en el que es va dissenyar aquest model es considerava que en la carboxipeptidasa hi havia un grup hidroxil fenòlic que tenia una important funció en l'estabilització del grup sortint amina a través d'un enllaç d'hidrogen. No obstant, posteriors treballs de mutacions dirigides en la carboxipeptidasa A han demostrat que la substitució del residu de tirosina per una fenilalanina no fa disminuir l'eficiència catalítica. Així, qualsevol mecanisme que postuli la utilització del grup fenòlic de la tirosina és invàlid. No obstant aquest complex representa un exemple interessant de cooperació d'un metall iònic i un grup funcional de tipus àcid en la hidròlisi d'amides. El grup amida està fortament activat per una coordinació de l'oxigen carbonílic al ió cobalt (III), la qual cosa facilita l'atac nucleofílic d'un ió hidroxil extern. Comparat amb el complex (106) en que es substitueix el grup hidroxil fenòlic per un metòxid, s'observa que el grup hidroxil augmenta la capacitat hidrolítica del complex en dos ordres de magnitud, treballant entre pH 7.5-9.0 en barreges de DMSO/H<sub>2</sub>O. Segurament l'hidroxil fenòlic facilita l'alliberament del grup sortint, a través de la protonació del nitrogen de l'amina.

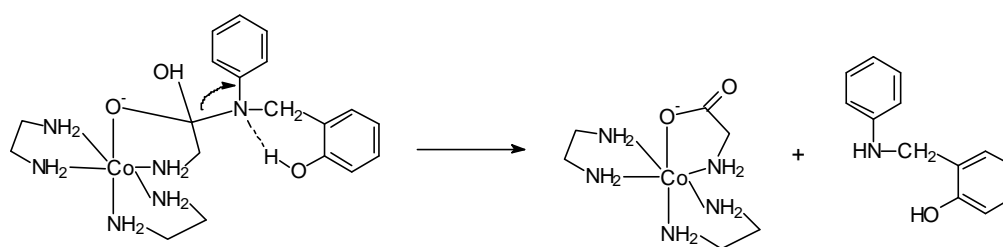
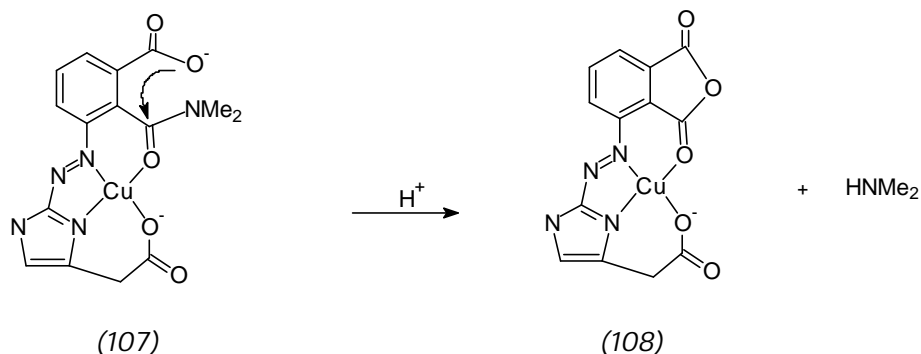


Figura 34. Mecanisme pel trencament de l'enllaç amida en (105) (atac nucleofílic d'un hidroxil extern).

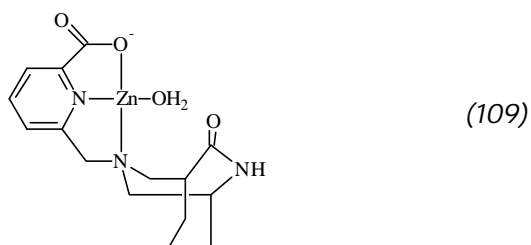
El mateix grup també ha preparat models de complexos en que l'hidroxil fenòlic es substitueix per un carboxilat. Tot i que el grup carboxilat està en una posició correcta per efectuar un atac nucleofílic sobre l'amina coordinada, no s'observa catàlisi intramolecular amb aquest model deguda al grup acetat.

Suh i col·laboradors<sup>189-192</sup> han descrit models en que s'observa cooperació entre un ió metàl·lic divalent i un carboxilat que actua com a nucleòfil en la hidròlisi d'amides i esters. Aquest model fou

considerat com a mimètic del mecanisme de la carboxipeptidasa A. Així, l'enllaç amida en el complex de Cu(II) (107) té una vida mitja de 10 minuts a 50 °C en un medi de DMSO/H<sub>2</sub>O (95/5). Això correspon a un increment de velocitat de reacció del 300 % comparat amb la reacció en absència del carboxilat i l'ió metàl·lic. En vista de que els enllaços amida són molt més estables que els enllaços esters, encara és més interessant remarcar que les constant de velocitat per la hidròlisi de (107) i del metil ester anàleg de (107) són comparables. Aquesta reactivitat, típica de la carboxipeptidasa, també es veu reproduïda en aquest model.

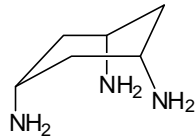


Groves and Olson, van descriure el complex (109), el qual els va permetre explicar el procés d'hidròlisi d'un enllaç amida.<sup>193</sup> En presència del Zn, la hidròlisi de l'enllaç amida és accelerada en diverses ordres de magnitud.



En els models de peptidases descrits fins ara, el grup funcional orgànic està unit covalentment al substrat. Així, aquests sistemes no són del tot rellevants per l'anàlisi racional i el disseny de complexos metàl·lics que catalitzin per via intermolecular la hidròlisi de pèptids. No obstant no deixa de ser remarcable el fet de que tant grups àcids com grups nucleofílics auxiliars puguin augmentar l'eficàcia del trencament d'amides promogut per metalls.

S'ha realitzat un estudi de la hidròlisi d'un pèptid, glicilglicina, amb el complex format pel lligand Tach (110)-Coore (I I).<sup>194</sup> Les estructures cristal·lines dels dos intermedis de reacció caracteritzats, el [Cu(tach)(gly-gly)]<sup>+</sup> de la Figura 35 i [Cu(tach)(gly)]<sup>+</sup> de la Figura 36, permeten racionalitzar d'una forma molt senzilla, el mecanisme que té lloc en el procés hidrolític de pèptids en base exclusivament als dos possibles intermedis de reacció.



Tach (110)

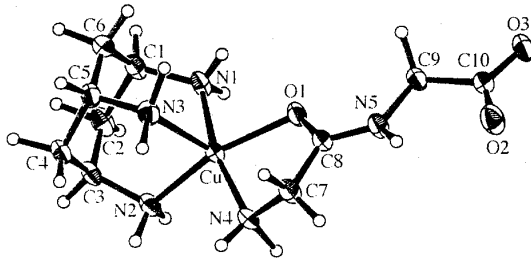


Figura 35. Visió ORTEP de l'estructura cristal·lina del complex  $[Cu(tach)(gly-gly)]^+$

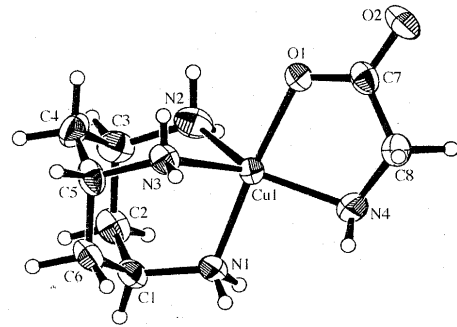


Figura 36. visió ORTEP de l'estructura cristal·lina del complex  $Cu(tach)(gly)^+$

La reacció s'inicia per formació d'un quelat entre l'extrem N-terminal del pèptid i el centre del complex metàl·lic. El grup carbonil activat per la unió del dipèptid amb el centre metàl·lic, sofreix l'atac extern d'un hidroxil. D'aquesta manera s'obté un residu de glicina i un complex metàl·lic coordinat amb la segona glicina del dipèptid. Aquest mecanisme és coherent amb l'augment de velocitat de reacció observat en augmentar la concentració d'ions hidroxils. És tracta d'un model senzill en que la única funció del centre metàl·lic consisteix en situar correctament el substrat i activar el grup carbonil (Figura 37).

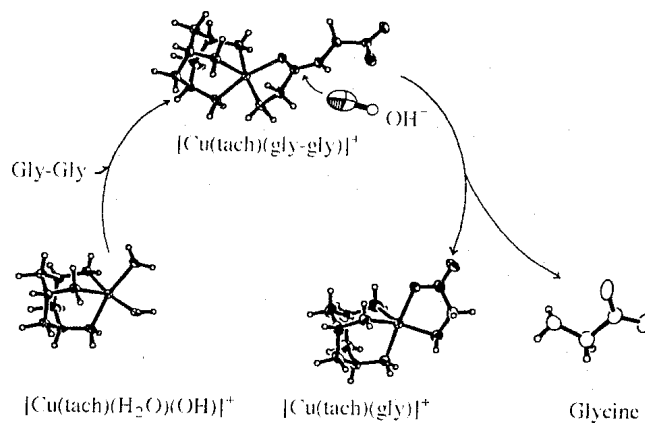
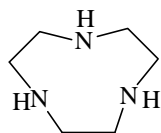


Figura 37. Mecanisme postulat per la hidròlisi de pèptids en base als dos intermedis de reacció caracteritzats.

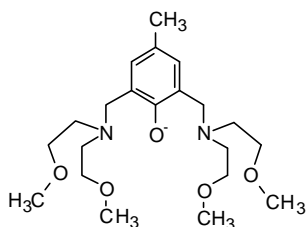
Burstyn i col·laboradors<sup>195</sup> han descrit un complex macrocíclic de Cu(II) format pel lligand (111) que hidrolitza, a pH quasi fisiològic, tant dipèptids no activats –glicilglicina- com proteïnes –albúmina de sèrum boví (BSA)-.



(111)

A pesar de que no es proposa un mecanisme de reacció per aquest complex, sembla que l'activació del grup carbonil de l'amida pel centre metàl·lic juga un paper fonamental. En l'estudi amb glicilglicina es va demostrar que el mecanisme de trencament és purament hidrolític degut al fet de que només es detecta glicina com a producte de la reacció. La BSA, una proteïna de 66 kDa, quan s'incuba en presència del complex entre 1 i 5 dies dona dos fragments de 27 i 40 kDa aproximadament. Quan la incubació s'allarga fins a 13 dies, apareixen trencaments no específics que es fa més evident quan més alta és la concentració de metall. Aquest fet posa de manifest que aquest complex de coure no és selectiu per la hidròlisi d'un enllaç peptídic específic sinó de regions determinades de la proteïna a les que pot accedir.

Un altre exemple s'ha realitzat amb l'estudi d'hidròlisi d'un dipèptid amb el complex de Zn(II) format amb el lligand (112).<sup>196</sup>



(112)

Es va estudiar l'activitat com a aminopeptidasa de l'esmentat complex usant N-p-nitrofenil-leucina com a substrat. Es va demostrar que s'obtenia leucina i p-nitroanilina quan es va afegir el complex a una solució del substrat en DMF. No es va observar hidròlisi ni en una solució metanòlica ni en una solució aquosa de Zn i el substrat. Aquest és el primer model amb dos àtoms de Zn que mimetitzava l'activitat de l'aminopeptidasa. Tot i així, el disseny d'aquest complex no és prou bo com per acomodar el substrat i per tant les constants de velocitat són molt inferiors a les de l'enzim natural. No obstant els autors confien en augmentar aquestes constants de velocitat modificant el complex prenent com a base l'estructura estudiada.

### 3.4. Reaccions en que intervenen esters de carboxilat.

#### 3.4.1. Models naturals.

La hidròlisi d'esters compren una sèrie de reaccions que són de gran importància tant en bioquímica com en biotecnologia.<sup>174</sup>

El mecanisme no enzimàtic de hidròlisi d'esters que posseeixen un alcòxid com a grup sortint, transcorre a través del mecanisme proposat en la Figura 38.

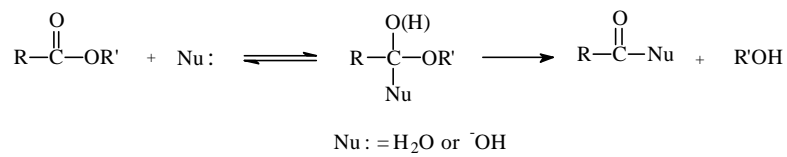


Figura 38. Mecanisme per la hidròlisi no enzimàtica d'esters,

Els enzims de tipus serina esterasa, com per exemple la  $\alpha$ -quimiotripsina, corresponen a la família de les  $\alpha/\beta$  hidrolases. La  $\alpha$ -quimiotripsina està formada per tres cadenes peptídiques unides covalentment per dos enllaços -S-S-. La seva estructura terciària ha estat determinada per difracció de Raigs-X (Figura 39).

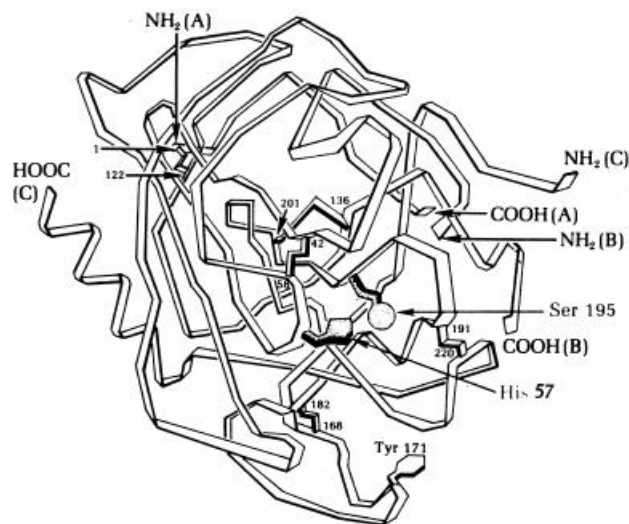


Figura 39. Model de la  $\alpha$ -quimiotripsina determinada per difracció de Raigs-X.

El centre actiu està format per tres aminoàcids, His 57, Ser 195 i Asp 192. El procés mecanístic s'il·lustra en la Figura 40.

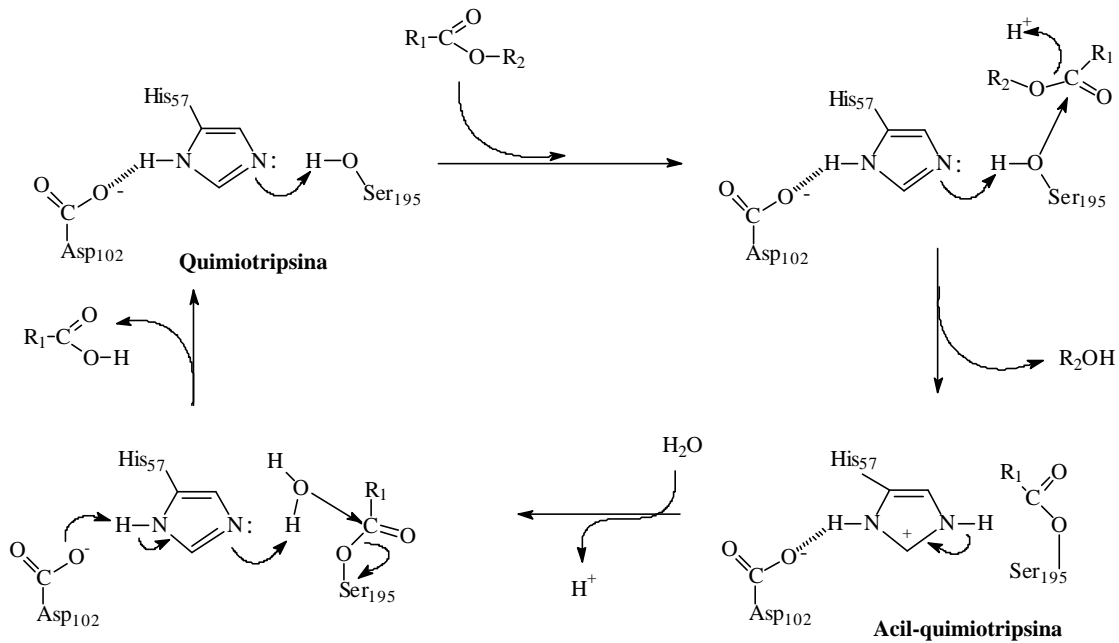


Figura 40. Mecanisme de la reacció catalitzada per la  $\alpha$ -quimiotripsina.

La geometria del centre actiu està definida tant per la pròpia estructura terciària de la proteïna com per les interaccions per pont d'hidrogen dels dos nitrògens de l'imidazol del residu d'histidina amb els grups carboxils i alcohol dels residus d'aspàrtic i serina respectivament. Aquesta geometria i l'accessibilitat del centre actiu permeten que l'alcohol del residu de serina, activat per la interacció amb el nitrogen de l'imidazol realitzi un atac nucleòfil sobre el carbonil de l'èster a hidrolitzar. Es produeix per tant l'escissió simultània del grup sortint i la formació d'un éster de serina. L'atac d'un hidroxil nucleòfil trenca l'èster de serina i s'obté l'àcid de l'èster que s'havia hidrolitzat en el primer pas i la regeneració del centre actiu que torna a tenir l'alcohol del residu de serina lliure per tornar a iniciar el cicle catalític.

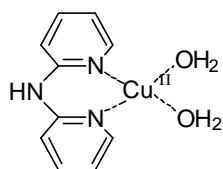
El grup OH de la serina és el nucleòfil inicial i el OH<sup>-</sup> (o H<sub>2</sub>O activat) és el segon nucleòfil. La principal diferència entre les metal·loproteïnes i la serina esterasa, és que en aquesta última, el grup OH de la serina és activat per una base del grup imidazol de la histidina, que a la vegada interacciona amb l'anió carboxilat.<sup>197</sup>

S'ha observat que la  $\alpha$ -quimiotripsina catalitza, encara que molt lentament, la hidròlisi de l'acetat de p-nitrofenil. Quan es barreja amb l'èster, l'enzim s'acetila en el grup hidroxil reactiu de la serina. Tot i que aquesta reacció és ràpida, l'etapa següent -la hidròlisi de l'acetil~quimiotripsina, per formar acetat i enzim lliure - és lenta.

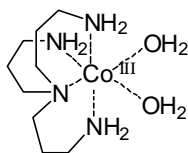
La carboxipeptidasa A i l'anhidrasa carbònica també catalitzen la hidròlisi d'alguns esters carboxílics.

## 3.4.2. Models mimètics.

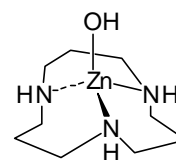
Malgrat les reaccions d'hidròlisi d'esters carboxílics activats amb complexos metàl·lics ha estat bastant estudiada,<sup>198-200</sup> poques vegades s'ha portat a terme amb èxit la hidròlisi d'esters no activats sota condicions suaus (pH 7 i 25 °C). Complexos metàl·lics de Cu(II) (113),<sup>201</sup> Co(III) (114),<sup>202</sup> i Zn(II) (115)<sup>203</sup> s'han trobat que hidrolitzen amb èxit l'acetat de metil.



(113)

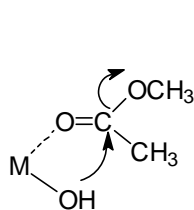


(114)

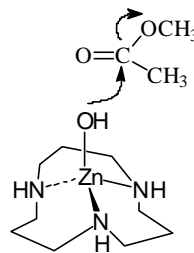


(115)

La labilitat dels grups aqua coordinats als centres metàl·lics dels complexos (113)-(114) permet la substitució d'un d'aquests grups pels esters corresponents, seguit per l'atac intramolecular del grup M-OH en el carbonil de l'ester coordinat (116).



(116)

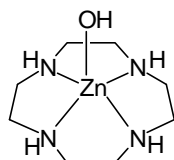


(117)

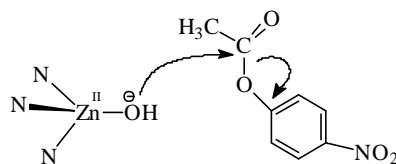
El temps de conversió del complex de Zn(II) és de 60 minuts, mentre que pel complex de Cu(II) i Co(III) és de 23 i 34 minuts respectivament en condicions similars. La disminució de la velocitat d'hidròlisi del complex de Zn(II) pot ser deguda a la inhabilitat del Zn(II) de formar un intermedi pentacoordinat (116), procedint doncs a través d'un mecanisme de reacció bimolecular menys eficaç (117).<sup>203</sup>

S'ha realitzat un estudi comparatiu entre dos complexos de Zn(II), el (L1-Zn) (115) i (L2-Zn) (118) per veure com influeix la basicitat i nucleofilitat de les espècies  $Zn^{II}-OH$ , en la hidròlisi de l'acetat de p-nitrofenil (NP), postulant com en el cas anterior un atac nucleofilic intermolecular (119).<sup>164</sup>





(118)



(119)

Taula 1. Constants de velocitat de segon ordre,  $k'_{NP}$  ( $M^{-1} s^{-1}$ ), per la hidròlisi de l'acetat de p-nitrofenil (NP) a 25 °C.

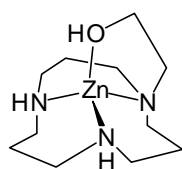
Nucleòfil (Catalitzador)	$k'_{NP}$	$pK_a$ ( $H_2O$ )
$L_2-Zn^{II}-OH^-$ (118)	$1.1 \times 10^{-1203}$	7.90
$L_1-Zn^{II}-OH^-$ (115)	$4.1 \times 10^{-2164}$	7.20

L'equació que defineix el sistema es representa a continuació:

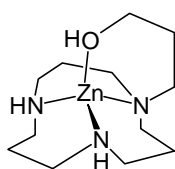
$$v_{in} = k_{NP}[Zn^{II}L][NP] = k'_{NP} [ZnLOH^+][NP]$$

Tal com es pot observar en la Taula 1, existeix una relació aproximadament lineal entre la nucleofilitat de les espècies  $OH^-$  i la basicitat. Aquest fet indica que predomina un mecanisme nucleofílic simple (119) i que l'hidròxid unit a  $Zn(II)$  actua com a nucleòfil (o base que genera  $OH^-$ ) cap al grup carbonil. Així doncs, (115) que té un valor de  $pK_a$  ( $H_2O$ ) de 7.9 reacciona més ràpidament que (118) que té un valor de  $pK_a$  ( $H_2O$ ) de 7.2.

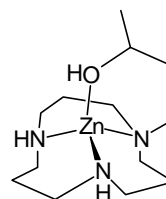
Com a models de la  $\alpha$ -quimiotripsina, s'han sintetitzat complexos amb lligands macrocíclics (120)-(122) que incorporen alcohols pendents per veure si es pot reproduir la reactivitat del grup  $OH$  de la serina.<sup>204</sup>



(120)



(121)



(122)

La hidròlisi de l'acetat de p-nitrofenil (NP) (Figura 41), té lloc a través d'un mecanisme amb dos passos, el primer i alhora el limitant de la velocitat de reacció, es la formació d'un intermedi acetilat, que evoluciona molt ràpidament durant el segon pas, per donar lloc al producte final, es dir, l'acetat, tot regenerant el complex catalític.

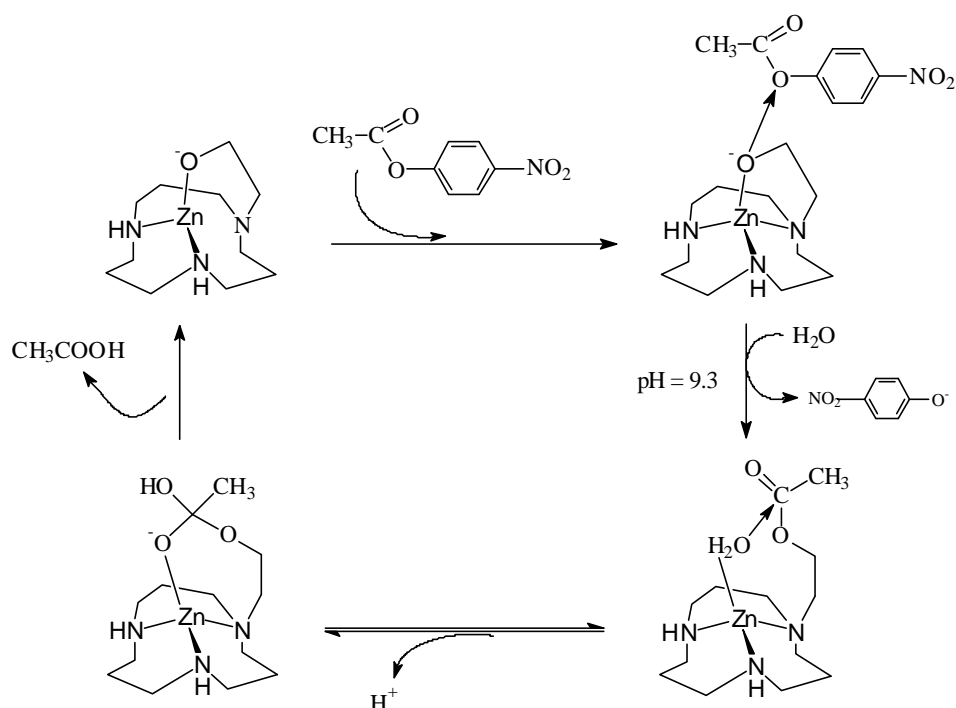


Figura 41. Mecanisme proposat per la hidròlisi de l'acetat de *p*-nitrofenil pel complex (120) com a model mimètic de la quimiòtripsina.

Els autors han pogut demostrar aquest mecanisme de reacció mitjançant la captura amb EDTA del Zn del complex que té el braç etanòlic acetilat (Figura 42).<sup>204</sup>

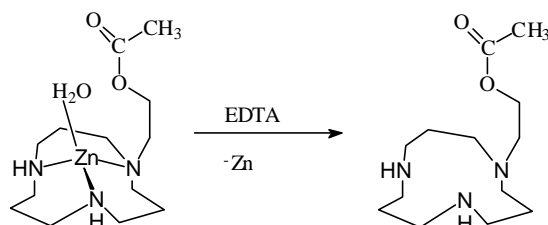


Figura 42. Aïllament de l'intermedi de reacció durant la hidròlisi de l'acetat de *p*-nitrofenil per part del complex (120).

A partir de les dades cinètiques entre els complexos  $L_3\text{-Zn}^{\text{II}}\text{-RO}^-$  (120) i  $L_1\text{-Zn}^{\text{II}}\text{-OH}^-$  (115) es conclou que  $L_3\text{-Zn}^{\text{II}}\text{-RO}^-$  és set vegades més fort com a nucleòfil (a 25°C i pH 9.3) que el  $L_4\text{-Zn}^{\text{II}}\text{-OH}^-$  en les mateixes condicions, malgrat que la basicitat és molt similar. Aquest és el primer exemple d'un complex de Zn(II) unit a un alcòxid que és millor nucleòfil que un Zn(II) unit a un hidròxid.

Taula 2. Constants de velocitat de segon ordre,  $k'_{NP}$  ( $M^{-1} s^{-1}$ ), per la hidròlisi de l'acetat de *p*-nitrofenil (NP) a 25 °C.

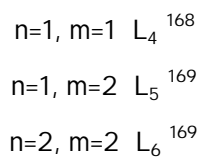
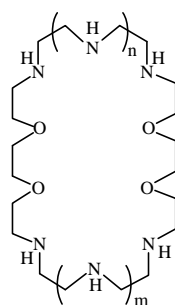
Nucleòfil	$k'_{NP}$	$pK_a$ ( $H_2O$ )
$L_3-Zn^{II}-RO^-$ (120)	$2.8 \times 10^{-1}$	7.4
$L_1-Zn^{II}-OH^-$ (115)	$3.6 \times 10^{-2}$	7.3

Comparant reaccions de transferències d'acil catalitzades pel complex (120) front a aquelles catalitzades per la quimiòtripsina,<sup>197,205</sup> els autors van observar que mentre que l'alcohol de la serina que actua com a nucleòfil en el model natural s'activa mitjançant una base, el del model sintètic s'activa gràcies a l'acidesa del Zn(II). No obstant els mecanismes dels dos models transcorren a través d'un procés de dos passos (doble reemplaçament) que presenten diversos punts en comú:

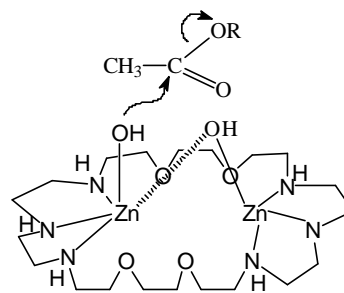
1. En el primer pas, el substrat acila el residu de serina del lloc actiu, es a dir, es forma l'acil-quimiòtripsina. Anàlogament, en el model sintètic, també es produeix la unió de l'alcohol del complex al substrat (23). Aquestes espècies intermitjies s'han pogut caracteritzar en els dos models.
2. Aquests dos intermedis formats evolucionen alliberant acetat i regenerant per tant el catalitzador.
3. Tant en el model natural com en el sintètic, es manté un mecanisme similar de doble reemplaçament inclòs a pH neutre. En els dos casos, el procés d'acetilació és el pas determinant de la velocitat de reacció.
4. En la hidròlisi de l'acetat de *p*-nitrofenil per part de la quimiòtripsina, la dependència del pH en els passos d'acilació i desacilació requereix la participació d'una base o nucleòfil amb un valor de  $pK_a$  d'aproximadament de 7. Això també és així pel model sintètic (120) que té un valor de  $pK_a$  de 7.4

La diferència fonamental entre els dos models es que en el sintètic hi ha una formació inicial d'un ió alcòxid, generat per assistència del Zn(II) amb un  $pK_a$  de 7.4, que es necessari per tal que es produeixi l'atac nucleòfil sobre el substrat. En el procés següent de desacilació, el  $Zn^{II}-OH_2$  es desprotona amb un  $pK_a$  de aproximadament 7 i així l'espècie resultant  $Zn^{II}-OH^-$  esdevé un nucleòfil efectiu.<sup>206</sup>

També s'han portat a terme reaccions d'hidròlisi amb complexos dinuclears de Zn(II) formats amb el lligand (123).<sup>168-169</sup>



(123)



(124)

La Taula 3 mostra que tant pels complexos monohidroxo  $[\text{Zn}_2\text{L}(\text{OH})]^{3+}$  com dihidroxo  $[\text{Zn}_2\text{L}(\text{OH})_2]^{2+}$ , els valors de  $K$  (NP) augmenten des de  $L_4$  a  $L_6$ , d'acord amb l'augment del valor de  $\text{p}K_a$  de la molècula d'aigua coordinada, de la mateixa forma que observa Kimura i els seus col·laboradors pels complexos mononuclears.<sup>155</sup>

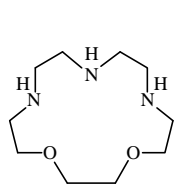
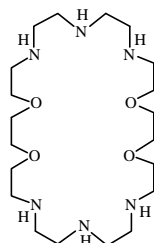
Taula 3. Constants de velocitat de segon ordre  $K$  (NP) per la hidròlisi de l'acetat de *p*-nitrofenil a 25 °C.

Nucleòfil	$k'_{\text{NP}}$	$\text{p}K_a$ ( $\text{H}_2\text{O}$ )	Nucleòfil	$k'_{\text{NP}}$	$\text{p}K_a$ ( $\text{H}_2\text{O}$ )
$[\text{Zn}_2\text{L}_4(\text{OH})]^{3+}$	0.094	7.08	$[\text{Zn}_2\text{L}_4(\text{OH})_2]^{2+}$	1.3	8.64
$[\text{Zn}_2\text{L}_5(\text{OH})]^{3+}$	0.16	7.52	$[\text{Zn}_2\text{L}_5(\text{OH})_2]^{2+}$	2.0	9.07
$[\text{Zn}_2\text{L}_6(\text{OH})]^{3+}$	0.35	7.85	$[\text{Zn}_2\text{L}_6(\text{OH})_2]^{2+}$	3.5	9.36

Aquests resultats corroboren el fet que el procés d'hidròlisi té lloc a través d'un mecanisme bimolecular que implica l'atac nucleofílic de l'hidròxid unit al metall cap al carbonil de l'ester. Els dos ions  $\text{Zn}(\text{II})$  no tenen cap paper cooperatiu en la unió del substrat, predominant un mecanisme nucleofílic simple (124).

En els complexos dinuclears, les espècies monohidroxo  $[\text{Zn}_2\text{L}(\text{OH})]^{3+}$  presenten valors de constants més baixos que els corresponents dihidroxo  $[\text{Zn}_2\text{L}(\text{OH})_2]^{2+}$ . La disminució de les propietats hidrolítiques de  $[\text{Zn}_2\text{L}(\text{OH})]^{3+}$  en comparació amb  $[\text{Zn}_2\text{L}(\text{OH})_2]^{2+}$  es degut a la coordinació de l'hidròxid als dos centres metàl·lics electrofílics, reduint per tant la nucleofilitat del hidròxid unit al Zn. A més, l'estructura cristal·lina de  $[\text{Zn}_2\text{L}_4(\mu\text{-OH})]\text{ClO}_4$  mostra que la unitat  $[\text{Zn}_2(\mu\text{-OH})]$  està lleugerament encapsulada dins el fragment del macrocicle, mostrant per tant un impediment estèric important en els processos hidrolítics. L'addició d'un segon ió hidròxid al  $\text{Zn}(\text{II})$  permet la separació parcial de l'hidròxid pont, donant una conformació més oberta del macrocicle, permetent que els dos ions  $\text{Zn}(\text{II})$  estiguin més accessibles.

Si es comparen les propietats hidrolítiques (Taula 4) d'un complex mononuclear format pel lligand  $L_7$  (125) i un complex dinuclear format pel lligand  $L_4$  (126), s'obté que l'espècie dinuclear  $[Zn_2L_4(OH)_2]^{2+}$  és aproximadament 2 vegades més activa que el complex mononuclear  $[L_7-Zn-OH]^+$  (Taula 4).<sup>168</sup>

(125)  $L_7$ (126)  $L_4$ 

Aquesta observació sembla indicar que els dos centres metàl·lics no tenen cap paper cooperatiu en la hidròlisi de l'acetat de p-nitrofenil. El fet que l'activitat sigui el doble pot ser degut a la presència de dos centres nucleofílics  $Zn(II)-OH$ .

Taula 4. Constants de velocitat de segon ordre  $k'_{NP}$  per la hidròlisi de l'acetat de p-nitrofenil (NP) a 25 °C.

Nucleòfil	$k'_{NP}$	$pK_a$ ( $H_2O$ )
$[Zn_2L_4(OH)]^{3+}$	$9.4 \times 10^{-2}$	7.6
$[Zn_2L_4(OH)_2]^{2+}$	1.3	9.2
$[L_5-Zn-OH]^+$	$6.0 \times 10^{-1}$	8.8

Per un estudi mecanístic molt més detallat podeu consultar els estudis realitzats per Suh i els seus col·laboradors.<sup>207</sup>

#### 4. REFERÈNCIES.

- <sup>1</sup> Lehn, J.-M. *Pure Appl. Chem.* **1978**, 50, 871
- <sup>2</sup> Lehn, J.-M. *Science* **1985**, 227, 849.
- <sup>3</sup> Lehn, J.-M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 89.
- <sup>4</sup> Wolf, K. L.; Wolff, R. *Angew.Chem.* **1949**, 61 191.
- <sup>5</sup> Lehn, J.-M.; Simon, J.; Wagner, J. *Angew.Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, 12 , 578-579.
- <sup>6</sup> Lehn, J.-M. *Makromol. Chem., Makromol. Symp.* **1993**, 69, 1.
- <sup>7</sup> Lehn, J.-M. *Perspectives in Coordination Chemistry*, VHCA, Basel, and VCH, Weinheim, 1992.
- <sup>8</sup> Molecular Mechanics and Modelling, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 7.
- <sup>9</sup> Gunsteren, W. F.; Berendse, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 992.
- <sup>10</sup> Hancock, R. D. *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 253.
- <sup>11</sup> Jorgensen, W. L. *Acc. Chem. Res.* **1989**, 22, 184.
- <sup>12</sup> Lehn, J.-M. *Acc. Chem. Res.* **1978**, 11, 2, 49.
- <sup>13</sup> Lehn, J.-M. *Struc.Bonding* (Berlin ), **1973**, 16, 1.
- <sup>14</sup> Lindoy, L. F. *Progress in Macrocyclic chemistry*. I zatt, R. M.; Christensen, J. J., Eds.; Wiley, New York, 1987; Vol III, Cap.2.
- <sup>15</sup> Ehrlich, P. *Studies on Immunity*, Wiley, New York, 1906.
- <sup>16</sup> Fischer, E. *Ber, Deutsch. Chem. Ges.* **1894**, 27, 2985.
- <sup>17</sup> Werner, A., *Zeitschr. Anorg. Chem. Ges.* **1983**, 3, 267.
- <sup>18</sup> Lehn, J.-M. *Perspectives in Coordination Chemistry*. Williams, A. F.; Floriani, C.; Merbach, A. E., Eds.; VHCA, Basel, and VCH, Weinheim, 1992.
- <sup>19</sup> (a) Lange III, L. G.; Riordan, J. F.; Vallée, B. L. *Biochem.* **1974**, 13, 4361.  
(b) Schmidtchen, F. P. *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1988**, 36, 8.
- <sup>20</sup> (a) Dietrich, B. *Inclusion Compunds*, Atwood, J. L.; Davies, J. E. D.; MacNicol, D. D. Eds.; Oxford University Press Publishers, Oxford, 1984, Vol 2, ch.10, pp. 373-405.  
(b) Dietrich, B. *Pure Appl. Chem.* **1993**, 7, 1457.
- <sup>21</sup> (a) Hosseini, M. W.; Lehn, J.-M, *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 1312.  
(b) Sessler, J. L.; Furata, H.; Král. V. *Supramol. Chem.* **1993**, 1, 209.
- <sup>22</sup> Kaufmann D., Otten A, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1832.
- <sup>23</sup> Bianchi, A.; García-España. E. Thermodynamics of Anion Complexation, in *Supromolecular Chemistry of Anions*. Bianchi, A.; Bowman-James, K.; García-España, E. Eds.; Wiley-Vch. 1997.

- <sup>24</sup> Park, C. H.; Simmons, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 2431.
- <sup>25</sup> Bell, R. A.; Christoph, G. G.; Fronczek, F. R.; Marsh, R. E. *Science* **1975**, 190, 151.
- <sup>26</sup> Metz, B.; Rosalky, J. M.; Weiss, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 533.
- <sup>27</sup> Margulis, T. N.; Zompa, L. J. *Acta Crystallogr., Sect B* **1981**, 37, 1428.
- <sup>28</sup> Dietrich, B.; Guilhem, J.; Lehn, J.-M.; Pascard, C.; Sonveaux, E. *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 91.
- <sup>29</sup> Dietrich, B.; Lehn J.-M.; Guilhem, J.; Pascard, C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4125.
- <sup>30</sup> Dietrich, B.; Dilworth, B.; Lehn, J.-M.; Souchez, J.-P.; Cesario, M.; Guilhem, J.; Pascard, C. *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 569.
- <sup>31</sup> (a) Hosseini, M. W.; Kintzinger, J.-P.; Lehn, J.-M.; Zahidi, A. *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72, 1078.  
(b) Boudon S.; Decian, A.; Fischer, J.; Hosseini, M. W.; Lehn, J.-M.; Wipff, G. *J. Coord. Chem* **1991**, 23, 113.
- <sup>32</sup> Cullinane, J.; Gelb, R. I.; Margulis, T. N.; Zompa, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 3048.
- <sup>33</sup> Heyer, D.; Lehn, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 7, 5969.
- <sup>34</sup> Papoyan, G.; Gu, K.; Wiorkiewicz-Kuczera, J.; Kuczera, K.; Bowman-James, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1354.
- <sup>35</sup> Mason, S.; Clifford, T.; Seib, L.; Kuczera, K.; Bowman-James K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8899.
- <sup>36</sup> Wolfenden Andersson R. L.; Cullis P. M; Southgate C. C. B. *Biochemistry* **1981**, 20, 849.
- <sup>37</sup> (a) Dietrich B.; Fyles, D. L.; Lehn, J.-M. *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 2763.  
(b) Echevarren, A.; Galán, A.; J. de Mendoza; Salmeron, A.; Lehn, J.-M. *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 685.
- <sup>38</sup> Echevarren A.; Galán A.; Lehn J.-M.; J. de Mendoza. *J. Am. Chem. Soc* **1989**, 111, 4994.
- <sup>39</sup> (a) Müller, G.; Riede, J.; Schmidtchen, F. P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1516.  
(b) Kurzmeier, H.; Schmidtchen, F. P. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3749.  
(c) Gleich, A.; Schmidtchen, F. P. *Chem. Ber.* **1990**, 123, 907.  
(d) Gleich, A.; Schmidtchen, F. P.; Mikulcik, P.; Müller, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 55.  
(e) Schiessel, P.; Schmidtchen, F. P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2449.  
(f) Schmidtchen, F. P.; Gleich, A.; Schummer, A. *Pure and Appl. Chem.* **1989**, 61, 1535.
- <sup>40</sup> (a) Seel, C.; Galán, A.; J. de Mendoza. *Topics in Curr. Chem.* **1995**, 175, 101.  
(b) Galán, A.; Pueyo, E.; Salmeron, A.; J. de Mendoza. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1827.  
(c) Chicharro, J.-L.; Prados, P.; J. de Mendoza. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1193.
- <sup>41</sup> Dietrich, B.; Hosseini, M. W.; Lehn, J.-M.; Sessions, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1282.

- <sup>42</sup> Kimura E.; Sakonaka A.; Yatsunami, T.; Kodama, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3041.
- <sup>43</sup> (a) Bencini A.; Bianchi, A.; Burguete, M.; García-España, E.; Luis, S. V.; Ramírez, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1919.
- (b) Bencini, A.; Bianchi, A.; Burguete, M. I.; Dapporto, P.; Doménech, A.; García-España, E.; Luis, S. V.; Paoli, P.; Ramírez, J. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans* **1994**, 2, 569.
- <sup>44</sup> (a) Hosseini, M. W.; Lehn, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 3525.
- (b) Hosseini, M. W.; Lehn J.-M. *Helv. Chim. Acta.* **1986**, 69, 587.
- <sup>45</sup> Lehn, J. -M.; Meric, R.; Vigneron, J. -P.; Bkouche-Waksman, I.; Pascard, C. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1991**, 62.
- <sup>46</sup> Hosseini, M. W.; Lehn, J.-M. *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 749.
- <sup>47</sup> Lu, Q.; Motekaitis, R. J.; Reibenspies, J. J.; Martell, A. E. *Inorg. Chem.* **1995**, 34, 4958.
- <sup>48</sup> Llobet, A.; Reibenspies, J.; Martell, A. E. *Inorg. Chem* **1994**, 33, 5946.
- <sup>49</sup> Schmidtchen, F. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 8249.
- <sup>50</sup> Fan, E.; Van Arman, S. A.; Kincaid, S.; Hamilton, A.,D. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 369.
- <sup>51</sup> Lacy, S. M.; Rudkevich, D. M.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N. *J. Chem Soc. Perkin Trans 2*, **1995**, 135.
- <sup>52</sup> Schiessl, P.; Schmidtchen, F. P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2449.
- <sup>53</sup> Gelb, R. I.; Schwartz, L. M.; Zompa, L. J, *Inorg. Chem.* **1986**, 25, 1527.
- <sup>54</sup> Wu, G.; Izatt, R. M.; Bruening, N. L.; Jiang, W.; Azab, H.; Krakowiak, K. E.; Bradshaw, J. S. *J. Incl. Phenom. Mol. Recog. Chem.* **1992**, 13, 121.
- <sup>55</sup> Morgan, G.; Mackee, V.; Nelson J.; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1995**, 1649.
- <sup>56</sup> Dietrich, B.; Fyles T. M.; Lehn J.-M.; Pease, L. G.; Fyles, D. L. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1978**, 934.
- <sup>57</sup> Dietrich, B.; Fyles, D. L.; Fyles, T. M.; Lehn, J.-M. *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 2763.
- <sup>58</sup> (a) Schiebl, P.; Schmidtchen, F.P. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 509.
- (b) Müller, G.; Riede, J.; Schmidtchen, F. P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl* **1988**, 27, 1516.
- (c) Gleich, A.; Schmidtchen, F. P.; Mikulcik, P.; Müller, G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 55.
- (d) Schmidtchen, F. P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4493.
- <sup>59</sup> Galán, A.; Pueyo, E.; Salmerón, A, J. de Mendoza. *Tetrahedron Letters* **1991**, 32, 1827.
- <sup>60</sup> (a) Gross, R.; Dürner, G.; Göbel, M. W. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 49.
- (b) Gross, R.; Bats, J. W.; Göbel, M. W. *Liebigs Ann. Chem* **1994**, 205.



<sup>61</sup> (a) Galán, A., J. de Mendoza; Toiron, C.; Bruix, M.; Deslongchamps, G.; Rebeck J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9424.

(b) Deslongchamps, G.; Galán, A.; J. de Mendoza; Rebeck, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 61.

(c) Andreu, C.; Galán, A.; Kobiro, K.; J. de Mendoza; Park, T. K.; Rebeck, J.; Salmerón, A.; Usman, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 5501.

<sup>62</sup> (a) Ariga, K.; Anslyn, E. V. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 417.

(b) Flatt, L. S.; Lynch, V.; Anslyn, E. V. *Tetrahedron Letters* **1992**, 33, 2785.

(c) Kneeland, D. M.; Ariga, K.; Lynch, V.; Lynch, V. M.; Huang, C.-Y.; Anslyn, E. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10042(11042).

(d) Chu, F.; Flatt, L. S.; Anslyn, E. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4194.

<sup>63</sup> (a) Dixon, R. P.; Geib, S. J.; Hamilton, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 365.

(b) Jubian, V.; Dixon, R. P.; Hamilton, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1120.

(c) Hirst, S. C.; Tecilla, P.; Geib, S. J.; Fan, E.; Hamilton, A. D. *Israel J. Chem.* **1992**, 32, 105.

<sup>64</sup> Sasaki, D. Y.; Kurihara, K.; Kunikake, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9685.

<sup>65</sup> Dietrich, B.; Hosseini, M. W.; Lehn, J.-M.; Sessions, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1282.

<sup>66</sup> Hosseini, M. W.; Lehn, J.-M.; Mertes, M. P. *Helv. Chim. Acta.* **1983**, 66, 2454.

<sup>67</sup> Hosseini, M. W.; Lehn, J.-M. *Helv. Chim. Acta.* **1987**, 70, 1312.

<sup>68</sup> Motekaitis, R. J.; Martell, A. E. *Inorg. Chem.* **1994**, 33, 1032.

<sup>69</sup> Jurek, P. E.; Martell, A. E.; Motekaitis, R. J.; Hancock, R. D. *Inorg Chem.* **1995**, 34, 1823.

<sup>70</sup> (a) Kimura, E.; Sakonaka, A.; Yatsunami, T.; Kodama M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3041.

(b) Kimura, E.; Yatsunami, T.; Kodama, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 3182.

<sup>71</sup> Claude, S.; Lehn, J.-M.; Schmidt, F.; Vigneron, J.-P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1182.

<sup>72</sup> Cudic, P.; Zinic, M.; Tomisic, V.; Simeon, V.; Vigneron, J.-P.; Lehn, J.-M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 1073.

<sup>73</sup> (a) Hosseini, M. W.; Blaker, A. J.; Lehn, J.-M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 596.

(b) Hosseini, M. W.; Blaker, A. J.; Lehn, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3896.

<sup>74</sup> Bianchi, A.; Micheloni, M.; Paoletti, P. *Inorganica Chimica Acta* **1988**, 269.

<sup>75</sup> Bencici, A.; Bianchi, A.; Burguete, M. I.; Domenech, A.; García-España, E.; Luis, S. V.; Niño, A. A.; Ramírez, J. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* **1991**, 1445.

<sup>76</sup> Bencici, A.; Bianchi, A.; García-España, E.; Scott E. C.; Morales, L.; Wang, B.; Deffo, T.; Takusagawa, F.; Mertes, M. P.; Mertes, K. B.; Paoletti, P. *Bioorganic Chemistry* **1992**, 20, 8.

- <sup>77</sup> Andrés, A.; Aragó, J.; Bencini, A.; Bianchi, A.; Domenech, A.; Fusi, V.; García-España, E.; Paoletti, P.; Ramírez, J. A. *Inorg. Chem.*, **1993**, 32, 3418.
- <sup>78</sup> Andrés, A.; Bazzicalupi, C.; Bencini, A.; Bianchi, A.; Fusi, V.; García-España, E.; Giorgi, Cl.; Nardi, N.; Paoletti, P.; Ramírez, J. A.; Valtancoli, B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1994** 2367.
- <sup>79</sup> Aguilar, J. A.; García-España, E.; Guerrero, J. A.; Luis, S. V.; Llinares, J. M.; Miravet, J. F.; Ramírez, J. A.; Soriano, C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2237.
- <sup>80</sup> Bazzicalupi, C.; Bencini, A.; Bianchi, A.; Fusi, V.; Giorgi, Cl.; Granchi, A.; Paoletti, P.; Valtancoli, B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1997** .775.
- <sup>81</sup> Bazzicalupi, C.; Bencini, A.; Bianchi, A.; Cecchi, M.; Escuder, B.; Fusi, V.; García-España, E.; Giorgi, Cl.; Luis, S. V.; Maccagni, G.; Marcelino, V.; Paoletti, P.; Valtancoli, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6807.
- <sup>82</sup> Bencini, A.; Bianchi, A.; Giorgi, Cl.; Paoletti, P.; Valtancoli, B.; Fusi, V.; García-España, E.; Llinares, J. M.; Ramírez, J. A. *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 1114.
- <sup>83</sup> Lu, Q.; Motekaitis, R. J.; Reibenspies, J. J.; Martell, A. E. *Inorg. Chem.*, **1995**, 34, 4958.
- <sup>84</sup> Lu, Q.; Martell, A. E.; Motekaitis, R. J.; *Inorg. Chim. Acta*, **1996**, 251, 365,
- <sup>85</sup> Lu, Q.; Reibenspies, J. J.; Carroll, R. I.; Martell, A. E.; Clearfield, A. *Inorg. Chim. Acta* **1998**, 270, 207.
- <sup>86</sup> Nation, D. A.; Reibenspies, J. J.; Martell, A. E. *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 4597.
- <sup>87</sup> Nation, D. A.; Lu, Q.; Martell, A. E. *Inorg. Chim. Acta* **1997**, 263, 209.
- <sup>88</sup> English, J. B.; Martell, A. E.; Motekaitis, R. J.; Murase, I.; *Inorg. Chim. Acta*, **1997**, 258, 183.
- <sup>89</sup> Gerasimchuk, O. A.; Mason, S.; Llinares, J. M.; Song, M.; Alcock, N. W.; Bowman-James, K. *Inorg. Chem.*, 39, **2000**, 1371-1375.
- <sup>90</sup> (a) Kimura, E.; Kuramoto, Y.; Koike, T.; Fujioka, H.; Kodama, M. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 42.  
(b) Kimura, E. *Top. Curr. Chem.* **1985**, 128, 113.
- <sup>91</sup> Schmidtchen, F. P.; *Top. Curr. Chem.* **1986**, 132, 101.
- <sup>92</sup> Marecek, J. F.; Fisher, P. A.; Burrows, C. J. *Tetrahedron Letters* **1988**, 29, 6231.
- <sup>93</sup> (a) Li, T.; Krasne, S. J.; Persson, B.; Kaback, H. R.; Diederich, F. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 380.  
(b) Li, T.; Diederich, F. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3449.
- <sup>94</sup> (a) Rosenberg, B.; Van Camp, L.; Trigas, K. *Nature (London)* **1965**, 05, 698.  
(b) Rosenberg, B.; Van Camp, L.; Trosko, J. E.; Mansour, V. H. *Nature (London)*, **1969**, 222, 385.
- <sup>95</sup> (a) Bruhn, S. L.; Toney, J. H.; Lippard, S. J.; in Lippard S. J. (ed), *Progress in Inorganic Chemistry: Bioinorganic Chemistry*, Vol 38, Wiley, p 477, 1990.

(b) Lippard, S. J.; Berg, J. M. *Principles of Bioinorganic Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, CA, 1994.

(c) Lippard, S. J.; in Bertini, I.; Grayu, H. B.; Lippard S. J.; Valentine J. S. (eds.), *Bioinorganic Chemistry*, University Science books, Mill Valley, CA, 1994; Capítol 8, p 455.

(d) Bloemink, M. J.; Reedijk, J.; in Sigel H.; and Sigel A. (eds). *Metal Ions in Biological Systems*, Marcel Dekker, New York, 1996; p 32.

<sup>96</sup> (a) Chu, G. *J. Biol. Chem.* **1994**, 269.

(b) Giandomenico, G. M.; Abrams, M. J.; Murrer, B. A.; Vollano, J. F.; Rheinheimer, M. I.; Wyer, S. B.; Bossard, G. E.; Higgins III, J. D. *Inorg. Chem.* **1994**, 33, 1197.

(c) Reedijk, J. *Chem. Commun.*, **1996**, 801.

<sup>97</sup> (a) Bencini, A.; Bianchi, A.; Dapporto, P.; García-España, E.; Micheloni, M.; Paoletti, P.; Paoli, P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 753.

(b) Bencini, A.; Bianchi, A.; Micheloni, M.; Paoletti, P.; Dapporto, P.; Paoli, P.; García-España, E. *J. Inclusion Phenom.*, **1992**, 12, 291.

<sup>98</sup> Bencini, A.; Bianchi, A.; Dapporto, P.; García-España, E.; Micheloni, M.; Ramírez, J. A.; Paoletti P.; *Inorg. Chem.*, **1992**, 31, 1902.

<sup>99</sup> García-España, E.; Latorre, J.; Marcelino, V.; Ramírez, J. A.; Luis, S. V.; Miravet, J. F.; Querol, M.; *Inorg. Chim. Acta* **1997**, 265, 179.

<sup>100</sup> Hosseini, M. W. *Perspectives in Coordination Chemistry*, Williams, A. F.; Floriani, C.; Merbach, A. Eds. VCH, 1992.

<sup>101</sup> Bianchi, A.; García-España, E.; Mangani, S.; Micheloni, M.; Orioli, P.; Paoletti, P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 729.

<sup>102</sup> (a) Peter, F.; Gross, M.; Hosseini, M. W.; Lehn, J.-M.; Sessions, R. B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1067.

(b) Peter, F.; Gross, M.; Hosseini, M. W.; Lehn, J.-M.; Sessions, R. B. *J. Electroanal. Chem.* **1983**, 144, 279.

<sup>103</sup> Bianchi, A.; Doménech, A.; García-España, E.; Luis, S. V. *Anal Chem.* **1993**, 65, 3137.

<sup>104</sup> Aragó, J.; Bencini, A.; Bianchi, A.; Domenech A.; García-España, E. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1992**.319.

<sup>105</sup> Bianchi, A.; Micheloni, M.; Orioli, P.; Paoletti, P.; Mangani, S. *Inorg, Chim. Acta.* **1988**, 146, 153.

<sup>106</sup> (a) Manfrin, M. F.; Sabbatini, N.; Moggi, L.; Balzani, V.; Hosseini, M. W.; Lehn, J.-M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 555.

(b) Manfrin, M. F.; Moggi, L.; Castelvetro, V.; Balzani V.; Hosseini, M. W.; Lehn, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 6888.

<sup>107</sup> Lehn, J.-M. Supramolecular Reactivity and catalysis of Phosphoryl Transfer, in *Bioorganic Chemistry in Healthcare and Technology*, Pandit U. K.; Alderweireldt, F. C. Eds., Plenum Press, New York, 1991.

<sup>108</sup> (a) Lehn, J.-M. *Pure Appl. chem.* **1979**, 51, 979.

(b) Lehn, J.-M. *Design and Synthesis of Organic Molecules Based on Molecular Recognition*, Van Binst, G. Ed., Springer, Berlin, 1986.

(c) Rebek, J. Jr., *Science* **1987**, 235, 1478.

(d) Rebek, J. Jr., *Top. Curr. chem.* **1988**, 149, 189.

(e) Hosseini, M. W. *La recherche* **1989**, 206, 24.

<sup>109</sup> Kitajima, N.; Koda; T.; Iwata; Y.; Moro-oka, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8833.

<sup>110</sup> Kaim, W.; Schwederski, B. *Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the Chemistry of Life*. John Wiley & Sons 1998.

<sup>111</sup> Devlin, T. M.; Bioquímica, *Libro de texto con aplicaciones clínicas*. 3<sup>a</sup> edición. Editorial Reverté.

<sup>112</sup> Lehninger, A. L. *Principles of Biochemistry*, Worth Publishers, Inc., NY, 1982.

<sup>113</sup> Kaim, W.; Rall, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 43.

<sup>114</sup> Lippard, S. J.; Berg, J. M. *Principles of Bioinorganic Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, 1994

<sup>115</sup> Solomon; E. I.; Baldwin; M. J.; Lowery, M. D. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 521.

<sup>116</sup> Kitajima; N.; Moro-oka; Y. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 737.

<sup>117</sup> Ochiai, E.-I. Uniqueness of Zinc as a bioelement, *J. chem. Educ.* **1989**, 65, 943.

<sup>118</sup> (a) Coleman, J. E. In *Zinc Enzymes*, Birkhäuser: Boston, M.A, Chapter 4, p. 49, 1986.

(b) Lindskog, S. In *Zinc Enzymes*, Birkhäuser: Boston, M.A., Chapter 22, p. 307, 1986.

(c) Eriksson, E. A.; Jones, T. A.; Lijas, A. In *Zinc Enzymes*, Birkhäuser: Boston, M.A, Chapter 23, p. 317, 1986.

(d) Sen, A. C.; Tu, C. K.; Thomas, H.; Wynns, G. C.; Silverman, D. N. In *Zinc Enzymes*, Birkhäuser: Boston, M.A. Chapter 24, p. 329, 1986.

(e) Pocker, Y.; Janjic, N.; Miao, C. H. In *Zinc Enzymes*, Birkhäuser: Boston, M.A., Chapter 25, p. 341, 1986.

(f) Khalifah, R. G.; Rogers, J. I.; Mukherjee, J. In *Zinc Enzymes*, Birkhäuser: Boston, MA, 1986; Capítol 26, p. 327.

- <sup>119</sup> (a) Ochiani, E. *J. Chem. Edu.* **1988**, 65, 943.  
(b) Vallee, B. L.; Galdes, A. *Adv. Enzymol.* **1984**, 56, 283.
- <sup>120</sup> Knowles, J. R. *Ann. Rev. Biochem.* **1980**, 49, 877.
- <sup>121</sup> Ramírez, F.; Marecek, J. F. *Pure Appl. Chem.* **1980**, 52, 1021.
- <sup>122</sup> Coleman, J.E.; *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **1992**, 21, 441.
- <sup>123</sup> Kim, E. E.; Wyckoff, H. W. *J. Mol. Biol.*, **1991**, 218, 449.
- <sup>124</sup> Ried, T. W.; Wilson, L. B. *Enzyme* **1971**, 4, 373.
- <sup>125</sup> Butler-Ransohoff, J. E.; Rokita, S. E.; Kendall, D. A.; Banzon, J. A.; Carano, K. S.; Kaiser, E. T.; Matlin, A. R. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 142.
- <sup>126</sup> (a) Bianchi, A.; Micheloni, M.; Paoletti, P. *Inorg. Chim. Acta* **1988**, 151, 269.  
(b) Bencini, A.; Bianchi, A.; Burguete, M. I.; Domenech, A.; Gracia-España, E.; Luis, S. V.; Niño, M. A.; Ramírez, J. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, **1991**, 1145.  
(c) Andrés, A.; Bazzicalupi, C.; Bencini, A.; Bianchi, A.; Fusi, V.; Gracia-España, E.; Giorgi, C.; Nardi, N.; Paoletti, P.; Ramírez, J. A.; Valtancoli, B. *J. Chem. soc., Perkin Trans. 2*, **1994**, 2367.
- <sup>127</sup> Hosseini, M. W.; Lehn, J.-M.; Mertes, M. P. *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 818.
- <sup>128</sup> Hosseini, M. W.; Lehn, J.-M.; Maggiora, L.; Mertes, K. B.; Mertes, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 537.
- <sup>129</sup> Blackburn, G. M Thatcher, G. R. J.. Hosseini, M. W and Lehn, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2779.
- <sup>130</sup> Bethell, R. C.; Lowe, G.; Hosseini, M. W.; Lehn, J.-M. *Bioorg. Chem.* **1988**, 16, 418.
- <sup>131</sup> Yohannes, P. G.; Mertes, M. P.; Mertes, K. B, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 8288.
- <sup>132</sup> Yohannes, P. G.; Plute, K. E.; Mertes, M. P.; Mertes, K. B. *Inorg. Chem.* **1987**, 26, 1751,
- <sup>133</sup> Jahansouz, H.; Jiang, Z.; Himes, R. H.; Mertes, M. P.; Mertes, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 1409,
- <sup>134</sup> Hosseini, M. W.; Lehn, J.-M.; Jones, K. C.; Plute, K. E.; Mertes, K. B.; Mertes, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6330,.
- <sup>135</sup> Mertes, M. P.; Mertes, K. B. *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 413.
- <sup>136</sup> Quian, L.; Sun, Z.; Geo, J.; Movassagh, B.; Morales, L.; Mertes, K. B. *J. Coord. Chem.* **1991**, 23, 155.
- <sup>137</sup> Hosseini, M. W.; Lehn, J.-M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1155.
- <sup>138</sup> Hosseini, M. W.; Lehn, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7047.
- <sup>139</sup> Hosseini, M. W.; Lehn, J.-M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 397.

- <sup>140</sup> Hosseini, M. W.; Lehn, J.-M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 451.
- <sup>141</sup> Komiyama, M. *J. Biochem.* **1995**, 118, 665.
- <sup>142</sup> Häner; R.; Hall; J. *Antisense nucleic acid drug dev.* **1997**, 7, 423.
- <sup>143</sup> (a) Suzuki, T.; Higashiyama, T.; Nakahara, A. *Bioorg. Chem.* **1973**, 2, 145.  
(b) Suzuki, T.; Higashiyama, T.; Nakahara, A. *Bioorg. Chem.* **1975**, 4, 250.
- <sup>144</sup> (a) Smithers, G. W.; Jahansouz, H.; Kofron, J. L.; Himes, R. H.; Redd, F. H. *Biochemistry.* **1987**, 26, 3943.  
(c) Jahansouz, H.; Mertes, K. B.; Mertes, M. P.; Himes, R. H. *Bioorg. Chem.* **1989**, 17, 207.
- <sup>145</sup> Jiang, Z.; Chalabi, P.; Mertes, K. B.; Jahanouz, H.; Himes, R. H.; Mertes, M. P. *Bioorg. Chem.* **1989**, 17, 329.
- <sup>146</sup> Meinster, A. *he Enzimes*. Boyer, P. D. Ed., Academic, New York, 1974; Vol 10, p 699.
- <sup>147</sup> Meinster, A. *The Enzimes*. Boyer, P. D. Ed., Academic, New York, 1974; Vol 10, p 671.
- <sup>148</sup> Buttlair, D. H.; Himes, R. H.; Rees, G. H. *J. Biol. Chem.* **1976**, 251, 4159.
- <sup>149</sup> Jahansouz, H.; Jiang, Z.; Himes, R. H.; Mertes, M. P.; Mertes, K. B. *J. Am. Chem., Soc.* **1989**, 111, 1409.
- <sup>150</sup> Itoh; T.; Hisada, H.; Sumiya; T.; Hosono, M.; Usui; Y.; Fujii, Y. *Chem. Commun.* **1997**, 677. Veure referències que cita.
- <sup>151</sup> Young, M. J.; Chin, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10577.
- <sup>152</sup> Menger; F. M.; Ladika, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3145.
- <sup>153</sup> Krämer, R. *Coordination Chemistry Reviews*, **1999**, 182, 243. Veure referències.
- <sup>154</sup> Koike; T.; Inoue; M.; Kimura; E.; Shiro; M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3091, Veure referències.
- <sup>155</sup> Kimura, E. *Tetrahedron* **1992**, 30, 6175. Veure referències.
- <sup>156</sup> Kimura; E.; Kodama; Y.; Koike; T.; Shiro, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 8304.
- <sup>157</sup> Bazzicalupi, C.; Bencini, A.; Berni, E.; Bianchi; A.; Fedi; V.; Fusi; V.; Giorgi; C.; Paoletti, P.; Valtancoli; V. *Inorg. Chem.* **1999**, 38, 4115. Veure referències.
- <sup>158</sup> Itoh, T.; Hisada, H.; Usui; Y.; Fujii, Y. *Inorg. Chim. Acta*; **1998**, 283, 51. Veure referències.
- <sup>159</sup> Jurek, P.; Martell, A. E. *Inorg. Chim. Acta*, **1999**, 287, 47.
- <sup>160</sup> Gellman, S. H.; Petter, R.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2388.
- <sup>161</sup> Hikichi, S.; Tanaka, M.; Moro-oka, Y.; Kitajima, N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 214.
- <sup>162</sup> (a) Ruf, M.; Weis, K.; Vahrenkamp, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 135.  
(b) Ruf, M.; Weis, K.; Vahrenkamp, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9288.
- <sup>163</sup> Tanase, T.; Yun, J. W.; Lippard, S. J. *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 3585.

- <sup>164</sup> Koike, T.; Kimura; E. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8935.
- <sup>165</sup> Chapman, W.H.; Breslow, R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 5462.
- <sup>166</sup> Bazzicalupi, C.; Bencini, A.; Fusi, V.; Giorgi, G.; Paoletti, P.; Valtancoli, B.; Zanchi, D. *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 2784.
- <sup>167</sup> Bazzicalupi, C.; Bencini, A.; Bianchi, A.; Fusi, V.; Paoletti, P.; Piccardi, B.; Valtancoli, B. *Inorg. Chem.* **1995**, 34, 5622.
- <sup>168</sup> Bazzicalupi; C. Bencini; A. Bianchi; A. Fusi; V Giorgi; G. Paoletti; P. Valtancoli; B Zanchi, D. *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 2784.
- <sup>169</sup> Bencini, A.; Berni, E.; Bianchi, A.; Fedi, V.; Giorgi, C.; Paoletti, P.; Valtancoli, B. *Inorg. Chem.* **1999**, 38, 6323.
- <sup>170</sup> Lehn, J.-M. in. Yoshida, Z. I.; Ise, N. (Eds): *Biomimetic Chemistry*, Kodansha, Tokio/Elsevier, Amsterdam; 1983; p 163.
- <sup>171</sup> Fenniri H.; Lehn, J.-M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 1819.
- <sup>172</sup> Kelly, T. R.; Bridger, G. J.; Zhao, C. *J. Am. Chem., Soc.*, **1990**, 112, 8024.
- <sup>173</sup> Walter, C. J.; Anderson, H. L.; Sanders, J. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 458.
- <sup>174</sup> *Comprehensive Biological Catalysis*. A mechanistic reference. Edited by Michael Sinnott. 1998; V.1.
- <sup>175</sup> Quioco, F. A.; Lipscomb, W. M. *Adv. Protein Chem.* **1971**, 25, 1.
- <sup>176</sup> Hartsuck, J. A.; Lipscomb, W. N. In *The Enzymes*, 3<sup>rd</sup> ed.; Boyer, P.; Ed.; Academic: New York, 1971; Vol 3, 1.
- <sup>177</sup> Christianson, D. W.; Kuo, L. C.; Lipscomb, W. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 8281.
- <sup>178</sup> Christianson, L. C.; Lipscomb, W. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 545.
- <sup>179</sup> Christianson, L. C.; Lipscomb, W. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5560.
- <sup>180</sup> Christianson, D. W.; Lipscomb, W. N. *Proc., Natl., Acad. Sci.* **1986**, U.S.A. 83, 7568.
- <sup>181</sup> Christianson, D. W.; Lipscomb, W. N. *Acc. Chem. Res.* **1989**, 22.
- <sup>182</sup> Christianson, D. W. *Adv. Protein Chem.* **1991**, 42, 281.
- <sup>183</sup> Mangani, S.; Carloni, P.; Orioli, P. *Coord. Chem. Rev.*, **1992**, 120, 309.
- <sup>184</sup> Rees, D. C.; Lipscomb, W. N. *Proc., Natl., Acad. Sci.* **1981**, U.S.A. 78, 5455.
- <sup>185</sup> Koshland, D. E. *Proc., Natl., Acad. Sci. U.S.A* **1958**, 44, 98.
- <sup>186</sup> Hammond, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 334.
- <sup>187</sup> Makinen, M. W. Assignment of the structural basis of catalytic action of carboxypeptidase A, in *Zinc Enzymes*, Birkhäuser, Boston, 1986; p 215.
- <sup>188</sup> Schepartz, A.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1814.

- <sup>189</sup> Suh, J. *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 273.
- <sup>190</sup> Suh, J.; Park, T. H.; Hwang, B. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5141.
- <sup>191</sup> Suh, J., *Bioorg. Chem.* **1990**, 18, 345.
- <sup>192</sup> Suh, J.; Hwang, B. K.; Koh, Y. H. *Bioorg. Chem.* **1990**, 18, 207.
- <sup>193</sup> Groves, J. T.; Olson, J. R. *Inorg. Chem.* **1985**, 24, 2715.
- <sup>194</sup> Tan, X., S.; Fujii, Y.; Sato, T.; Nakano, Y.; Yashiro, M. *Chem. Commun.* **1999**, 881.
- <sup>195</sup> Hegg, E. L.; Burstyn, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7015.
- <sup>196</sup> Sakiyama, H.; Mochizuki, R.; Sugawara, A.; Sakamoto, I.; Nishida, Y.; Yamasaki, M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 997.
- <sup>197</sup> Blow, D. M.; Birktoft, J. J.; Hartley, B. S. *Nature* **1969**, 221, 337.
- <sup>198</sup> Suh, J.; Koh, D. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3446.
- <sup>199</sup> Chin, J.; Zou, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 3687.
- <sup>200</sup> Akkaya, E. U.; Czarnik, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8553.
- <sup>201</sup> Jones, D. R.; Lindoy, L. F.; Sargeson, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7327.
- <sup>202</sup> Chin, J.; Jubian, V. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 839.
- <sup>203</sup> Kimura, E.; Shiota, T.; Koike, T.; Shiro, M.; Kodama, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5805.
- <sup>204</sup> Kimura, E.; Nakamura, I.; Koike, T.; Shionoya, M.; Kodama, Y.; Ikeda, T.; Shiro, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4764.
- <sup>205</sup> Bender, M. L.; Cerner, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 2391.
- <sup>206</sup> Toth, M.; Murgola, J.; Schimmel, E. J. *J. Mol. Biol.* **1988**, 201, 451.
- <sup>207</sup> Suh, J.; Son, S. J.; Suh, M. P. *Inorg. Chem.* **1998**, 37, 4872.



## Capítol 2.

## Objectius.



## 1. OBJECTIUS.

- ◆ Estudi sistemàtic (qualitatiu i quantitatiu) dels diferents factors que afecten als fenòmens de reconeixement molecular entre lligands de tipus hexaaza i anions d'interès biològic com ara fosfats i polifosfats i diàcids orgànics.
- ◆ Estudi sistemàtic de reaccions d'hidrolisi d'interès biològic, catalitzades per complexos de Zn contenint lligands de tipus hexaaza.

## **Capítol 3.**

### **Síntesi i caracterització dels lligands hexaazamacrocíclics.**



**Síntesi i caracterització dels lligands hexaazamacrocíclics.****ÍNDEX.**

<b>1. RESUM.</b> .....	<b>83</b>
<b>2. INTRODUCCIÓ.</b> .....	<b>83</b>
<b>3. SECCIÓ EXPERIMENTAL.</b> .....	<b>86</b>
3.1. Dissolvents i reactius.....	86
3.2. Mètodes generals.....	86
3.3. Síntesi dels lligands.....	87
3.4. Preparació dels cristalls.....	95
3.5. Determinació de les estructures cristal·lines.....	95
<b>4. RESULTATS I DISCUSSIÓ.</b> .....	<b>97</b>
4.1. Síntesi dels lligands.....	97
4.2. Estructura cristal·lina del complex $[H_4MeP2](NO_3)_4 \cdot 1.5CH_3OH$ .....	100
4.3. Estructura cristal·lina del complex $[H_2MeP2](ClO_4)_2 \cdot 2H_2O$ .....	103
4.4. Estructura cristal·lina del lligand BzP3.....	105
4.5. Estructura cristal·lina del lligand BzP2.....	108
<b>5. CONCLUSIONS.</b> .....	<b>111</b>
<b>6. REFERÈNCIES.</b> .....	<b>112</b>
<b>7. MATERIAL SUPLEMENTARI</b> .....	<b>115</b>



## 1. RESUM.

En aquest capítol es descriu el procediment per la síntesi de les bases de Schiff, les corresponents hidrogenacions, així com les reaccions de metilació i formació de les sals hexahidrobromades. Es descriu també la síntesi de dos nous lligands benzilats 3,7,11,18,22,26-hexabenzil-3,7,11,18,22,26-hexaazatricyclo[26.2.2.2<sup>13,16</sup>]tetratriaconta-1(30),13,15,28,31,33-hexaè (BzP3) i 3,6,9,16,18,22-hexabenzil-3,6,9,16,18,22-hexaazatricyclo[22.2.2.2<sup>11,14</sup>]tetratriaconta-1(30),13,15,28,31,33-hexaè (BzP2). L'estructura cristal·lina d'aquest dos lligands ha estat determinada per difracció de Raigs-X. El lligand BzP3 cristal·litza en un sistema triclínic, amb un grup espacial P-1 i amb  $Z = 2$ . Les dimensions de la cel·la unitat són  $a = 9.618(2)$  Å,  $b = 14.299(3)$  Å,  $c = 22.385(4)$  Å,  $\alpha = 89.32(3)^\circ$ ,  $\beta = 79.37(3)^\circ$  i  $\gamma = 80.91(3)^\circ$ . El lligand BzP2 cristal·litza en un sistema triclínic, amb un grup espacial P-1 i amb  $Z = 2$ . Les dimensions de la cel·la unitat són  $a = 6.1254(4)$  Å,  $b = 17.3778(10)$  Å,  $c = 26.5918(16)$  Å,  $\alpha = 93.140(2)^\circ$ ,  $\beta = 92.097(2)^\circ$  i  $\gamma = 91.052(2)^\circ$ . S'ha determinat també l'estructura cristal·lina de  $[H_4MeP2](NO_3)_4$  i de  $[H_2MeP2](ClO_4)_2$ . El complex  $[H_4MeP2](NO_3)_4$  cristal·litza en un sistema triclínic, amb un grup espacial P-1 i amb  $Z = 2$ . Les dimensions de la cel·la unitat són  $a = 8.1670(5)$  Å,  $b = 12.1595(7)$  Å,  $c = 21.8568(12)$  Å,  $\alpha = 74.5010(10)^\circ$ ,  $\beta = 80.0040(10)^\circ$  i  $\gamma = 89.51^\circ$ . El complex  $[H_2MeP2](ClO_4)_2$  cristal·litza en un sistema Ortòròmbic, amb un grup espacial C2c2 (1) i amb  $Z = 4$ . Les dimensions de la cel·la unitat són  $a = 12.730(4)$  Å,  $b = 26.230(8)$  Å,  $c = 1.456(4)$  Å,  $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ .

## 2. INTRODUCCIÓ.

S'ha desenvolupat de manera espectacular la síntesi de receptors artificials capaços d'interaccionar selectivament amb diferents tipus de substrats, tant orgànics com inorgànics.<sup>1-2</sup> En els últims anys, com a resultat de la seva importància en diversos aspectes de la química de coordinació, han aparegut en la literatura una gran quantitat de lligands dinuclears capaços d'unir dos ions metàl·lics a distàncies curtes.<sup>3</sup> De gran interès en aquest tipus d'agents complexants, són els lligands macrocíclics, degut a que imposen un elevat grau de preorganització en la formació de complexos metàl·lics.<sup>4</sup> Per altra part, els lligands macrocíclics també constitueixen una excel·lent base per l'estudi dels fenòmens de reconeixement molecular degut a que la mida i forma de la seva cavitat pot ser àmpliament modificada.<sup>5</sup>

Els lligands macrocíclics formen part de la classificació de lligands polidentats cíclics, els quals es poden classificar majoritàriament en dos grups, els dels èters corona i els dels macrocicles nitrogenats. Els primers èters corona foren sintetitzats per Pedersen<sup>6</sup> i Lehn.<sup>7</sup> Els àtoms donors són oxígens els quals presenten gran capacitat per coordinar amb els ions alcalins i alcalinotèrris. Segons



les dimensions de la cavitat del cicle presenten diferents graus de selectivitat per a determinats cations. Els èters corona són la base del fenomen de reconeixement molecular, que ha continuat amb els criptants, calixarens, etc fins arribar a la química supramolecular. En els lligands macrocíclics nitrogenats, els àtoms donors són nitrògens (amb un mínim de tres). Els primers estudis amb aquests tipus de lligands foren realitzats per Curtis<sup>8</sup> i Bush.<sup>9</sup> Els macrocicles nitrogenats són bons lligands per quasi tots els elements de transició. Poden contenir únicament enllaços senzills, la qual cosa li dóna una gran flexibilitat, o enllaços dobles que li proporciona una major rigidesa.

Els lligands macrocíclics s'obtenen fàcilment per condensació dels grups R-NH<sub>2</sub> amb grups R-CO<sub>2</sub>. Per reducció dels enllaços C=N (imínics) s'obtenen els macrocicles amb enllaços amínics senzills.

En aquest capítol és mostra els procediments sintètics i la caracterització dels lligands utilitzats en l'estudi de les propietats complexants amb nucleòtids i fosfats (capítols 4-6), amb àcids orgànics (capítol 7) i en la formació de complexos metàl·lics de Zn(II) (capítol 8). Així mateix també es descriu el procediment sintètic i la caracterització de dos lligands nous, 3,7,11,18,22,26-hexabenzil-3,7,11,18,22,26-hexaazatricyclo[26.2.2.2<sup>13,16</sup>]tetratriaconta-1(30),13,15,28,31,33-hexaè (BzP3) i 3,6,9,16,18,22-hexabenzil-3,6,9,16,18,22-hexaazatricyclo[22.2.2.2<sup>11,14</sup>]tetratriaconta-1(30),13,15,28,31,33-hexaè (BzP2).

El conjunt de lligands preparats i les seves corresponents abreviatures es mostren en la Taula 1.

Taula 1. Lligands preparats i les seves abreviatures.

	p, 22 + 22	p, 33 + 33	m, 22 + 22	m, 33 + 33
Bases de Schiff.				
	bsP2	bsP3	bsBd	bsBn
Amines secundàries.				
	P2	P3	Bd	Bn
Amines protonades.				
	H <sub>6</sub> P2 <sup>6+</sup>	H <sub>6</sub> P3 <sup>6+</sup>	H <sub>6</sub> Bd <sup>6+</sup>	H <sub>6</sub> Bn <sup>6+</sup>
Amines hexametilades.				
	MeP2	MeP3		
Amines hexametilades protonades.				
	H <sub>6</sub> MeP2 <sup>6+</sup>	H <sub>6</sub> MeP3 <sup>6+</sup>		
Amines hexabenzilades.				
	BzP2	BzP3		

### 3. SECCIÓ EXPERIMENTAL.

#### 3.1. Dissolvents i reactius.

Dissolvents. Per les síntesis de les bases de Schiff s'ha utilitzat acetonitril (PS), metanol (PS) i tetrahidrofurà (PS) subministrats per SDS. Per les corresponents reduccions s'ha utilitzat etanol Absolut (PA, ACS) de Panreac i diclorometà (PS) de SDS. Les recristal·litzacions de les bases de Schiff i dels lligands hidrogenats s'ha realitzat amb toluè (PA, ACS) de Panreac. Les reaccions de protonació dels lligands s'han realitzat amb etanol del 96% (PA, ACS) de Panreac. Per les recristal·litzacions del lligands bromats s'ha utilitzat metanol (PA, ACS) subministrat per Panreac i per les recristal·litzacions dels lligands metilats s'ha utilitzat acetona (PA, ACS) de Panreac. Per les reaccions de benzilació s'ha utilitzat acetonitril (PS) i cloroform (PS) de SDS.

Reactius. Tots els reactius que s'han utilitzat per les síntesis del lligands no s'han purificat. Per la síntesi de les bases de Schiff s'ha utilitzat bis-3-(aminopropil)amina del 98%, isoftaldialdehid del 97% i tereftaldialdehid del 99% subministrats per Aldrich, i dietilentriamina del 97% subministrada per Fluka. Les reaccions de reducció s'han realitzat amb borhidrur sòdic ( $\text{NaBH}_4$ ) del 98% de Sigma. Les reaccions de metilació del lligands s'han realitzat amb àcid fòrmic del 85 % i formaldehid de 35-40% (37%) subministrat per Panreac. Les reaccions de protonació s'han realitzat amb àcid bromhídric del 48% (PA, ACS) de Panreac. Els lligands benzilats s'han sintetitzat amb bromur de benzil (BrBzl) del 98 % subministrat per Aldrich.

#### 3.2. Mètodes generals.

Els espectres de RMN- $^1\text{H}$  i de RMN- $^{13}\text{C}$  s'han obtingut amb un espectròmetre Bruker DPX200 Model Avance (4.7 T) del Servei de Ressonància Magnètica Nuclear de la UdG.

Els anàlisis elementals s'han realitzat amb l'analitzador elemental Carlo Erba Instruments, Mod. CHNS 1108, del Servei d'Anàlisi de la UdG.

Els espectre de IR s'han realitzat en un espectròmetre FT-IR Mattson-Galaxy Satellite.

Els espectres de masses s'han realitzat en el Servei d'espectrometria de Masses de la Universitat de Girona. L'aparell utilitzat és un espectròmetre de masses de baixa resolució amb analitzador quadrupolar Navigator amb sistema Aqua i font d'ionització química a pressió atmosfèrica (APCI) i electrosprai (ESI) mitjançant un aparell (ThermoQuest) amb modes d'ionització positiu i negatiu. L'interval de masses de l'analitzador és de  $m/z$  2-1600. Les mostres han estat introduïdes a l'espectròmetre de masses per injecció directa a través d'un injector automàtic amb un bucle de 20  $\mu\text{L}$ . El flux de la fase mòbil ve proporcionat per una bomba binària P2000 de Thermo Separation Products. El flux ha estat de 0.3 mL/min usant com a fase mòbil diferents proporcions

aigua/Metanol. Altres mostres han estat introduïdes per infusió directa a través del sistema Aqua de l'espectròmetre (Universitat de Girona). Els espectres de masses FAB s'han realitzat en el Servei d'Espectrometria de Masses de la Facultat de Química de la Universitat de Barcelona. L'aparell utilitzat és un espectròmetre de masses VG-QUATTRO (Fisons Instruments), equipat amb un canó de cesi i un voltatge de 10 KV. La matriu utilitzada és NBA (3-nitrobenzilalcohol).

### 3.3. Síntesi dels lligands.

1. Preparació de la base de Schiff: BsBd.<sup>10</sup> Una solució d'isofaldialdehid (2.074 g, 15 mmol) en acetonitril (250 mL), s'addiciona gota a gota sobre una solució de dietilentiàmina (1.68 mL, 15 mmol) en acetonitril (400 mL), en agitació vigorosa, durant un període de 2-3 h a temperatura ambient. La solució es deixa en agitació durant 12-18 h. Durant aquest període de temps la solució esdevé groga i es forma un precipitat blanc o groc pàl·lid microcristal·lí. Es filtra i s'asseca a la bomba de buit. El rendiment és del 79%.

**IR (KBr):** 1649 (C=N); 1438 (C=C); 3240,3264,3287 (N-H); 2790,2830,2870, 2896 (C-H).

2. Hidrogenació de la base de Schiff bsBd :Bd.<sup>10-11</sup> A una solució de la base de Schiff bsBd (2.19 g, 5.44 mmol) en etanol absolut (50 mL, es necessari escalfar per la completa dissolució) s'addiciona lentament un excés de NaBH<sub>4</sub> (2.77g, 0.073 mol). La solució es deixa en agitació durant 2 h i després s'escalfa a 60 °C per completar la reducció. Es deixa refredar a temperatura ambient i s'addicionen 10 ml d'aigua per eliminar el NaBH<sub>4</sub> que no ha reaccionat. Es rotavapora a sequedat i es posa a la línia de buit. El producte s'extreu amb diclorometà/aigua (75 mL/20 mL). Es repeteix fins a un total de tres extraccions amb porcions de 75 mL de diclorometà. S'ajunten les fases orgàniques, s'assequen amb sulfat de magnesi anhidre, es filtra la solució, es rotavapora a sequedat i s'asseca a la línia de buit. El producte és un oli incolor que cal guardar sota una atmosfera d'argó. El rendiment és del 88%.

**IR (Film):** 1449 (C=C); 3296 (N-H); 2892, 2826 (C-H).

**<sup>1</sup>H-RMN** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ = 7.12-7.34 (m., 8H, arom.); δ = 3.76 (s., 8H, Ar-CH<sub>2</sub>); δ = 2.73 (s., 16H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N); δ = 2.00 (s., 6H, NH).

**<sup>13</sup>C-RMN** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ = 140.50 (aromàtic quaternari); δ = 128.26, 127.63, 126.93 (aromàtic terciari); δ = 53.82 (Ar-CH<sub>2</sub>); δ = 48.99, 48.59 (N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N).

3. Protonació del lligand Bd:<sup>10</sup> H<sub>6</sub>Bd<sup>6+</sup>. A 0.6 g (1.46 mmol) de lligand Bd s'addiciona lentament i en un bany de gel 2.0 mL (0.0176 mol) d'HBr al 48%. Es manté la solució en agitació durant uns minuts, es filtra el precipitat blanc i es recristal·litza amb aigua/metanol en calent. Es formen unes agulles incolores cristal·lines mantenint la solució a 0 °C durant 48 h. El rendiment és del 65 %.

**IR (KBr):** 1448 (C=C); 2681, 2718, 2757 (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>); 1572 (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>); 2917, 2945 (C-H).

**<sup>1</sup>H-RMN** (200 MHz, D<sub>2</sub>O, DSS<sub>int</sub>): δ = 7.62 (s., 2H, arom.); 7.56 (s., 6H, arom.), δ = 4.31 (s., 8H, Ar-CH<sub>2</sub>); δ = 3.19 (dt., 16H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N).

**<sup>13</sup>C-RMN** (50 MHz, D<sub>2</sub>O, DSS<sub>int</sub>): 134.31 (aromàtic quaternari); δ = 134.49, 134.17, 133.22 (aromàtic terciari); δ = 53.65 (Ar-CH<sub>2</sub>); δ = 48.56, 47.19 (N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N).

**AE:** Calculat per C<sub>24</sub>H<sub>44</sub>N<sub>6</sub>Br<sub>6</sub>·2H<sub>2</sub>O·CH<sub>3</sub>OH: C, 31.14.; H, 5.44; N, 8.72. Trobat: C, 31.16; H, 5.20; N, 8.67.

4. Preparació de la base de Schiff: bsBn.<sup>11</sup> Una solució de 3,3'-iminobis(propilamina) (3.57 mL, 25.0 mmol) en acetonitril:metanol, 19:1 (950 mL), s'addiciona gota a gota durant un període de 12 h a temperatura ambient a una solució d'isofaldialdehid (3.46 g, 25.0 mmol) en acetonitril:metanol, 19:1 (375 mL) en agitació vigorosa. Es filtra la solució i es rotavapora fins que apareix un oli. Aquest oli es renta amb èter sec i es solubilitza en 50 mL d'acetonitril. Es rotavapora a sequedat i apareix un sòlid esponjós groc molt pàl·lid. S'asseca a la línia de buit a 50 °C durant 24 h.

**IR (KBr):** 1649 (C=N); 1433, 1458 (C=C); 3278 (N-H); 2931, 2835(C-H).

**MS (m/z):** 458.6 [L+H]<sup>+</sup>; 688.9 [L+H]<sup>+</sup> (condensació [3+3]); 918.2 [L+H]<sup>+</sup> (condensació [4+4]).

5. Hidrogenació de la base de Schiff bsBn: Bn.<sup>11</sup> A una solució de la base de Schiff bsBn (6.21 g, 12.5 mmol) en etanol absolut (125 mL), s'addiciona lentament un excés de NaBH<sub>4</sub> (6.25 g, 0.165 mol). La solució es deixa en agitació durant 2 h i després s'escalfa a 60 °C per completar la reducció. Es deixa refredar a temperatura ambient i s'addicionen 10 mL d'aigua per eliminar el NaBH<sub>4</sub> que no ha reaccionat. Es rotavapora a sequedat i es posa a la línia de buit. El producte s'extreu amb diclormetà/aigua (75 mL/20 mL). Es repeteix fins a un total de tres extraccions amb porcions de 75 mL de diclormetà. S'ajunten les fases orgàniques, s'assequen amb Mg(SO<sub>4</sub>) anhidre, es filtra la solució, es rotavapora a sequedat i s'asseca a la línia de buit. El producte és un oli incolor.

La purificació del lligand es realitza mitjançant la formació de la sal hexahidrobromada (apartat següent) i recuperació posterior del lligand lliure. El lligand lliure es recupera dissolent 0.92 g (0.966 mmols) de lligand hexahidrobromat en la mínima quantitat d'aigua i afegint una mescla de NH<sub>4</sub>OH/diclormetà (7 mL/60 mL). Es manté la solució en agitació durant 30 minuts, es separa la fase orgànica i es repeteix fins a un total de tres extraccions amb porcions de 60 mL de diclormetà. S'ajunten les fases orgàniques, s'assequen amb Mg(SO<sub>4</sub>) anhidre, es filtra la solució, es rotavapora a sequedat i s'asseca a la línia de buit. El producte és un oli incolor. Cal guardar el producte sota atmosfera d'argó i al congelador. El rendiment és del 80 %.

**IR (Film):** 1454 (C=C); 3288 (N-H); 2924, 2819 (C-H).

**<sup>1</sup>H-RMN** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ = 7.12-7.30 (m., 8H, arom.); δ = 3.73 (s., 8H, Ar-**CH<sub>2</sub>**); δ = 2.69 (t., 16H, N-**CH<sub>2</sub>**-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-N); δ = 2.19 (s., 6H, NH); δ = 1.70 (q., 8H, N-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-CH<sub>2</sub>-N).

**<sup>13</sup>C-RMN** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ = 140.45 (aromàtic quaternari); δ = 128.42, 127.61, 126.88 (aromàtic terciari); δ = 53.87 (Ar-**CH<sub>2</sub>**); δ = 48.76, 48.18 (N-**CH<sub>2</sub>**-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-N); δ = 29.00 (N-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-CH<sub>2</sub>-N).

6. Protonació del lligand Bn: H<sub>6</sub>Bn<sup>6+</sup>.<sup>11</sup> A 3.1 g (6.64 mmol) de lligand Bn s'addiciona lentament i en un bany de gel 50 ml d'HBr al 8% (0.0731 mol). Es manté la solució en agitació durant uns minuts. Es rotavapora fins que apareix un precipitat blanc (aprox. quan quedin uns 10 mL). Es posa a refredar en una bany de gel, es filtra, es renta amb aigua freda i es recristal·litza amb aigua/metanol en calent. Es formen unes agulles incolores cristal·lines mantenint la solució a 0 °C durant unes 48h. Es filtra, es renta amb metanol i èter i s'asseca a la línia de buit. El rendiment és del 40 %.

**IR (KBr):** 1448 (C=C); 2689, 2788, (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>); 1574 (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>); 2954 (C-H).

**<sup>1</sup>H-RMN** (200 MHz, D<sub>2</sub>O, DSS<sub>int</sub>): δ = 7.66 (s., 2H, arom.); 7.61 (s., 6H, arom.), δ = 4.36 (s., 8H, Ar-**CH<sub>2</sub>**); δ = 3.22 (m., 16H, N-**CH<sub>2</sub>**-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-N), δ = 2.18 (m., 8H, N-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-CH<sub>2</sub>-N).

**<sup>13</sup>C-RMN** (50 MHz, D<sub>2</sub>O, DSS<sub>int</sub>): δ = 133.85 (aromàtic quaternari); δ = 133.88, 134.25, 133.15 (aromàtic terciari); δ = 53.62 (Ar-**CH<sub>2</sub>**); δ = 47.27, 46.55 (N-**CH<sub>2</sub>**-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-N); δ = 25.51 (N-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-CH<sub>2</sub>-N).

**MS (m/z):** 467.7 [L+H]<sup>+</sup>; 234.3 [L+2H]<sup>2+</sup>.

**AE:** Calculat per C<sub>28</sub>H<sub>52</sub>N<sub>6</sub>Br<sub>6</sub>·2/3H<sub>2</sub>O·1/3CH<sub>3</sub>OH: C, 34.91.; H, 5.65; N, 8.62. Trobat: C, 35.02; H, 5.72; N, 8.68.

7. Preparació de la base de Schiff: bsP2.<sup>12</sup> Una solució de tereftaldialdehid (2.074 g, 15 mmol) en acetonitril (250 mL) s'addiciona gota a gota sobre una solució de dietiltriàmina (1.68 mL, 15 mmol) en acetonitril (470 mL), en agitació vigorosa, durant un període de 2-3 h a temperatura ambient. La solució es deixa en agitació durant 24 h. Durant aquest període de temps la solució esdevé groga i es forma un precipitat blanc o groc pàl·lid microcristal·lí. Es filtra, es renta amb acetonitril i èter i s'asseca a la bomba de buit. La base de Schiff es recristal·litza amb toluè. El rendiment és del 75%.

**IR (KBr):** 1649 (C=N); 1445 (C=C); 3304, 3270 (N-H); 2813, 2830, 2869, 2920 (C-H).

**<sup>1</sup>H-RMN** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ = 8.33 (s., 4H, H-C=N); δ = 7.58 (s., 8H arom.); δ = 3.83 (t., 8H, C=N-**CH<sub>2</sub>**-CH<sub>2</sub>-N); δ = 3.03 (t., 8H, C=N-CH<sub>2</sub>-**CH<sub>2</sub>**-N); δ = 1.84 (s., 2H, **NH**).

8. Hidrogenació de la base de Schiff bsP2: P2.<sup>11</sup> A una solució de la base de Schiff (2.19 g, 5.44 mmol) en etanol absolut (55 mL, es necessari escalfar la dissolució i filtrar) s'addiciona lentament un excés de NaBH<sub>4</sub> (2.77g, 0.0719 mol). La solució es deixa en agitació durant 2 h a temperatura

ambient i després s'escalfa a 60 °C per completar la reducció. Es deixa refredar a temperatura ambient i s'addicionen 10 ml d'aigua per eliminar el NaBH<sub>4</sub> que no ha reaccionat. Es rotavapora a sequedat i es posa a la línia de buit. El producte s'extreu amb diclorometà/aigua (75 mL/20 mL). Es repeteix fins a un total de tres extraccions amb porcions de 75 mL de diclorometà. S'ajunten les fases orgàniques, s'assequen amb Mg(SO<sub>4</sub>) anhidre, es filtra la solució, es rotavapora a sequedat i s'asseca a la línia de buit. El producte és un oli incolor. Amb successius rentats d'acetona i èter es transforma en un sòlid blanc. Es recristal·litza amb toluè. El rendiment és del 70%.

**IR (KBr):** 1446 (C=C); 3224, 3291, 3336 (N-H); 2799, 2871 (C-H).

**<sup>1</sup>H-RMN** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ = 7.28 (s., 8H, arom.); δ = 3.76 (s., 8H, Ar-CH<sub>2</sub>); δ = 2.78 (m., 16H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N); δ = 1.7 (s., 6H, NH).

**<sup>13</sup>C-RMN** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ = 139.15 (aromàtic quaternari); δ = 128.07 (aromàtic terciari); δ = 53.66 (Ar-CH<sub>2</sub>); δ = 48.92, 48.80 (N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N).

**AE:** Calculat per C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>: C, 70.20.; H, 9.33; N, 20.43. Trobat: C, 70.26; H, 9.27; N, 20.40.

9. Protonació del lligand P2<sup>12</sup>: H<sub>6</sub>P2<sup>6+</sup>. A una solució de 2.911 g (7.09 mmol) de lligand P2 en etanol al 95 % (140 mL, es necessari escalfar lleugerament la solució i filtrar) s'addiciona lentament i en un bany de gel 9 mL d'HBr al 48% (0.079 mol). Es manté la solució en agitació durant 30 minuts. Es filtra, es renta amb etanol i es recristal·litza amb aigua/metanol en calent. Es formen unes agulles incolores cristal·lines mantenint la solució a 0 °C durant unes 48h. El rendiment és del 65%.

**IR (KBr):** 1460, 1427 (C=C); 2697, 2784 (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>); 1572 (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>); 2950 (C-H).

**<sup>1</sup>H-RMN** (200 MHz, D<sub>2</sub>O, DSS<sub>int</sub>): δ = 7.50 (s., 8H, arom.); δ = 4.31 (s., 8H, Ar-CH<sub>2</sub>); δ = 3.20 (dt., 16H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N).

**<sup>13</sup>C-RMN** (50 MHz, D<sub>2</sub>O, DSS<sub>int</sub>): 134.00 (aromàtic quaternari); δ = 134.37 (aromàtic terciari); δ = 53.66 (Ar-CH<sub>2</sub>); δ = 46.59, 44.27 (N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N).

**AE:** Calculat per C<sub>24</sub>H<sub>44</sub>N<sub>6</sub>Br<sub>6</sub>·2/3H<sub>2</sub>O·2/3C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O: C, 32.41; H, 5.30; N, 8.95. Trobat: C, 32.51; H, 5.31; N, 9.05.

10. Preparació de la base de Schiff: bsP3.<sup>13</sup> Una solució de tereftaldialdehid (6.913 g, 50 mmol) en tetrahidrofurà (84 mL) s'addiciona gota a gota sobre una solució de 3,3'-iminobis(propilamina) (7.137 mL, 50 mmol) en tetrahidrofurà (42 mL), en agitació vigorosa, durant un període de 15 minuts en un bany de gel 0 °C. La solució es deixa en agitació durant 12 h. Passat aquest temps, apareix un precipitat blanc, es filtra, es renta amb tetrahidrofurà i èter i s'asseca a la bomba de buit. La base de Schiff es recristal·litza amb toluè. El rendiment és del 68%.

**IR (KBr):** 1645 (C=N); 1467 (C=C); 3306 (N-H); 2775, 2787, 2810, 2836, 2920, 2945 (C-H).

**<sup>1</sup>H-RMN** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ = 8.06 (s., 2H, **H-C=N**); δ = 7.37 (m., 8H arom.); δ = 1.39-3.92 (m., 28H).

**AE**: Calculat per C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>: C, 73.33.; H, 8.35; N, 18.32. Trobat: C, 73.36; H, 8.32; N, 18.33.

11. Hidrogenació de la base de Schiff bsP3: P3.<sup>11</sup> A una solució de la base de Schiff bsP3 (2.19 g, 4.77 mmol) en etanol absolut (50 mL, es necessari escalfar la dissolució i filtrar) s'addiciona lentament un excés de NaBH<sub>4</sub> (2.433g, 0.063 mmol). La solució es deixa en agitació durant 2 h i després s'escalfa a 60 °C per completar la reducció. Es deixa refredar a temperatura ambient i s'addicionen 10 mL d'aigua per eliminar el NaBH<sub>4</sub> que no ha reaccionat. Es rotavapora a sequedat i s'asseca a la línia de buit. El producte s'extreu amb diclorometà/aigua (75 mL/20 mL). Es repeteix fins a un total de tres extraccions amb porcions de 75 mL de diclorometà. S'ajunten les fases orgàniques, s'assequen amb Mg(SO<sub>4</sub>) anhidre, es filtra la solució, es rotavapora a sequedat i s'asseca a la línia de buit. El producte és un oli incolor. Amb successius rentats d'acetona i èter es transforma en un sòlid blanc. Es recristal·litza amb toluè. El rendiment és del 70%.

**IR (KBr)**: 1457 (C=C); 3258 (N-H); 2820, 2873, 2917 (C-H).

**<sup>1</sup>H-RMN** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ = 7.27 (s., 8H, arom.); δ = 3.70 (s., 8H, **Ar-CH<sub>2</sub>**); δ = 2.67 (m., 16H, **N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N**); δ = 1.70 (m., 8H i 6H, **N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N** i **NH**).

**<sup>13</sup>C-RMN** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ = 139.18 (aromàtic quaternari); δ = 128.09 (aromàtic terciari); δ = 53.73 (**Ar-CH<sub>2</sub>**); δ = 48.69, 48.16 (**N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N**); δ = 29.74 (**N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N**).

**AE**: Calculat per C<sub>28</sub>H<sub>46</sub>N<sub>6</sub>: C, 72.06.; H, 9.93; N, 18.01. Trobat: C, 72.04; H, 10.01; N, 18.10.

**MS (m/z)**:<sup>14</sup> 467.7 [L+H]<sup>+</sup>.

12. Protonació del lligand hidrogenat P3:<sup>12</sup> H<sub>6</sub>P3<sup>6+</sup>. A una solució de 2.91 g (6.23 mmol) de lligand P3 en etanol al 95 % (140 mL, es necessari escalfar lleugerament per la completa dissolució i filtrar) s'addiciona lentament i en un bany de gel 8 mL d'HBr al 48% (0.0702 mol). Es manté la solució en agitació durant 30 minuts. Es filtra, es renta etanol i es recristal·litza amb aigua/metanol en calent. Es formen unes agulles incolores cristal·lines mantenint la solució a 0 °C durant unes 48h. El rendiment és del 65%.

**IR (KBr)**: 1448 (C=C); 2802 (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>); 1573 (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>); 2953 (C-H).

**<sup>1</sup>H-RMN** (200 MHz, D<sub>2</sub>O, DSS<sub>int</sub>): δ = 7.56 (s., 8H, arom.); δ = 4.31 (s., 8H, **Ar-CH<sub>2</sub>**); δ = 3.04, (m., 16H, **N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N**), δ = 2.06 (m., 8H, **N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N**).

**<sup>13</sup>C-RMN** (50 MHz, D<sub>2</sub>O, DSS<sub>int</sub>): δ = 134.56 (aromàtic quaternari); δ = 133.97 (aromàtic terciari); δ = 53.40 (**Ar-CH<sub>2</sub>**); δ = 47.40, 45.97 (**N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N**); δ = 25.69 (**N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N**).

**AE**: Calculat per C<sub>28</sub>H<sub>52</sub>N<sub>6</sub>Br<sub>6</sub>·4H<sub>2</sub>O·1C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>O: C, 34.99.; H, 6.42; N, 7.65. Trobat: C, 34.89; H, 6.48; N, 7.70.



13. Metilació del lligand P2: MeP2.<sup>13</sup> El lligand P2 (2.87 g, 6.98 mmol) es porta a reflux amb una mescla de HCHO (37 %, 28 mL) i HCOOH (85 %, 21 mL) durant 24 h. Passat aquest temps la solució es deixa refredar i s'elimina el dissolvent al rotavapor. El residu es tracta amb NaOH al 30 % fins aconseguir una suspensió de pH = 14. Es deixa la suspensió agitant durant 30 minuts. S'extreu el producte amb cloroform (3 x 50 mL). S'ajunten les fases orgàniques, s'assequen amb Mg(SO<sub>4</sub>) i la solució es rotavapora a sequedat obtenint un oli incolor. Aquest oli es tracta amb 20 mL d'acetona i es rotavapora fins que s'obté un sòlid blanc. Aquest es purifica per recristal·lització amb acetona obtenint unes agulles incolores. El rendiment és del 65%.

**IR (KBr)** 1465, 1454 (C=C); 2950, 2976, (C-H (N-CH<sub>2</sub>)); 2762, 2794, (C-H (N-CH<sub>3</sub>)).

**<sup>1</sup>H-RMN** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ = 7.21 (s., 8H, arom.); δ = 3.36 (s., 8H, Ar-CH<sub>2</sub>); δ = 2.44 (m., 16H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N); δ = 2.20 (s., 18H, N-CH<sub>3</sub>).<sup>15</sup>

**<sup>13</sup>C-RMN** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ = 137.63 (aromàtic quaternari); δ = 129.00 (aromàtic terciari); δ = 62.28 (Ar-CH<sub>2</sub>); δ = 54.62 (N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N); 53.92 (N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N); δ = 43.35 (N-(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 42.91 (N-(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N).<sup>15</sup>

**MS (m/z):** 495.7 [L+H]<sup>+</sup>; 248.4 [L+2H]<sup>2+</sup>.

**AE** Calculat per C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>N<sub>6</sub>: C, 72.83; H, 10.19; N, 16.99. Trobat: C, 72.70; H, 10.24; N, 16.92.

14. Protonació del lligand MeP2: H<sub>6</sub>MeP2<sup>6+</sup>. A una solució de 2.3 g (4.65 mmol) de lligand MeP2 en etanol del 96% s'addiciona lentament i en un bany de gel 6.4 mL d'HBr al 48% (0.056 mol). Es manté la solució en agitació durant uns minuts. Es posa a refredar, es filtra, i es renta amb etanol. El lligand es recristal·litza amb aigua/etanol. El rendiment és del 72%.

**IR (KBr):** 1466 (C=C); 2603, 2639 (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>); 2970 (C-H).

**<sup>1</sup>H-RMN** (200 MHz, D<sub>2</sub>O, DSS<sub>int</sub>): δ = 7.69 (s., 8H, arom.); δ = 4.53 (s., 8H, Ar-CH<sub>2</sub>); δ = 3.58, (s., 16H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), δ = 3.07 (s., 12H, N-CH<sub>3</sub>), δ = 2.80 (s., 6H, N-CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (50 MHz, D<sub>2</sub>O, DSS<sub>int</sub>): δ = 133.23 (aromàtic quaternari); δ = 135.31 (aromàtic terciari); δ = 63.64 (Ar-CH<sub>2</sub>); δ = 53.98 (N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N); 50.59 (N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N); δ = 43.86 (N-(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 43.68 (N-(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N).

**MS (m/z):**<sup>14</sup> 495.7 [L+H]<sup>+</sup>; 248.4 [L+2H]<sup>2+</sup>.

**AE:** Calculat per C<sub>30</sub>H<sub>56</sub>N<sub>6</sub>Br<sub>6</sub>·8/3H<sub>2</sub>O: C, 35.04.; H, 6.01; N, 8.17. Trobat: C, 34.98; H, 5.98; N, 8.12.

15. Metilació del lligand P3: MeP3.<sup>13</sup> El lligand P3 (2.5 g, 5.36 mmol) es porta a reflux amb una mescla de HCHO (37%, 22 mL) i HCOOH (85%, 16 mL) durant 24 h. Passat aquest temps la solució es deixa refredar i s'elimina el dissolvent al rotavapor. El residu es tracta amb NaOH al 30 % fins

aconseguir una suspensió de pH = 14. Es deixa la suspensió agitant durant 30 minuts. S'extreu el producte amb cloroform (3 x 50 mL). S'ajunten les fases orgàniques, s'assequen amb Mg(SO<sub>4</sub>) i la solució es rotavapora a sequedat obtenint un oli incolor. Aquest oli es tracta amb 20 mL d'acetona i es rotavapora fins que s'obté un sòlid blanc. Aquest es purifica per recristal·lització amb acetona. El rendiment és del 65 %.

**IR (KBr):** 1460, 1447 (C=C); 2943, 2969, (C-H); 2781, 2829, (C-H (N-CH<sub>3</sub>)).

**<sup>1</sup>H-RMN** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ = 7.23 (s., 8H, arom.); δ = 3.44 (s., 8H, Ar-**CH**<sub>2</sub>); δ = 2.35 (m., 16H, N-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-N); δ = 2.19 (s., 18H, N-**CH**<sub>3</sub>); δ = 1.65 (q., 8H, N-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N).

**<sup>13</sup>C-RMN** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ = 137.80 (aromàtic quaternari); δ = 128.80 (aromàtic terciari); δ = 62.04 (Ar-**CH**<sub>2</sub>); δ = 55.56 (N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-N-(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N); 55.18 (N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N); δ = 42.55 (N-(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-(**CH**<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 42.41 (N-(**CH**<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), δ = 25.17 (N-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N);

**AE:** Calculat per C<sub>34</sub>H<sub>58</sub>N<sub>6</sub>: C, 74.13.; H, 10.61; N, 15.26. Trobat: C, 73.99; H, 10.59; N, 15.18.

**MS (m/z):**<sup>14</sup> 551.8 [L+H]<sup>+</sup>.

16. Protonació del macrocicle MeP3: H<sub>6</sub>MeP3<sup>6+</sup>. A una solució de 1.18 g (2.14 mmol) de lligand MeP3 en etanol al 96%, s'addiciona lentament i en un bany de gel 2.8 ml d'HBr al 48% (0.024 mol). Es manté la solució en agitació durant uns minuts. Es posa a refredar, es filtra, i es renta amb etanol. El producte es recristal·litza amb aigua/etanol. El rendiment és del 65%.

**IR (KBr):** ν = 1475 (C=C); ν = 2681, 2662 (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>); ν = 2933 (C-H).

**<sup>1</sup>H-RMN** (200 MHz, D<sub>2</sub>O, DSS<sub>int</sub>): δ = 7.64 (s., 8H, arom.); δ = 4.45 (s., 8H, Ar-**CH**<sub>2</sub>); δ = 3.21, (m., 16H, N-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-N), δ = 2.97 (s., 12H, N-**CH**<sub>3</sub>), δ = 2.92 (s., 6H, N-**CH**<sub>3</sub>), δ = 2.23 (m., 8H, N-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N).

**<sup>13</sup>C-RMN** (50 MHz, D<sub>2</sub>O, DSS<sub>int</sub>): δ = 133.52 (aromàtic quaternari); δ = 134.92 (aromàtic terciari); δ = 62.58 (Ar-**CH**<sub>2</sub>); δ = 55.70 (N-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N); δ = 53.75 (N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-N-(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N); δ = 43.02 (N-(**CH**<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), δ = 42.63 (N-(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-(**CH**<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N); δ = 23.38 (N-CH<sub>2</sub>-**CH**<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N).

**AE:** Calculat per C<sub>34</sub>H<sub>64</sub>N<sub>6</sub>Br<sub>6</sub>·7/6H<sub>2</sub>O: C, 38.62.; H, 6.32; N, 7.95. Trobat: C, 38.66; H, 6.30; N, 7.98.

**MS (m/z):** 551.8 [L+H]<sup>+</sup>.

17. Benzilació del lligand P3: BzP3. En un baló es pesen 1.0 g (2.143 mmols) de lligand P3. S'afegeix 40 mL de acetonitril i es posa uns 2 minuts al ultrasons. Sobre la suspensió s'afegeix 1.5 g (0.027 mols) de KOH dissolts en la mínima quantitat d'aigua. Es deixa agitant durant 1 h. Passat aquest temps s'afegeix 1.71 mL (0.014 mols, 6.6 eq.) de bromur de benzil dissolts en 10 mL de acetonitril. Es

posa a refluir durant 20 h. Es pot realitzar un control de la reacció per capa fina d'Alúmina amb hexà:acetat d'etil (9:1). Passat aquest temps es deixa refredar i es rotavapora a sequedat. S'extreu el producte amb 3 porcions de cloroform/aigua (50:10). S'ajunten les fases orgàniques i s'asseca el producte amb Mg(SO<sub>4</sub>) anhidre. Per purificar el producte es fan rentats successius amb hexà. Es filtra i es renta amb hexà i èter. El rendiment és del 55%.

**IR (KBr):** 1460, 1447 (C=C); 2943, 2969, (C-H);

**<sup>1</sup>H-RMN** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ = 7.23 (s., 38H, arom.); δ = 3.44 (m., 20H, Ar-CH<sub>2</sub>); δ = 2.37 (q., 16H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N); δ = 1.63 (t., 8H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N);

**<sup>13</sup>C-RMN** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ = 140.07, 139.94, 138.32 (aromàtic quaternari); δ = 128.80, 128.65, 128.11, 128.04, 126.68, 126.59 (aromàtic terciari); δ = 58.83, 58.48, 58.05 (Ar-CH<sub>2</sub>); δ = 51.91, 51.60 (N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N); δ = 24.52 (N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N).

**AE:** Calculat per C<sub>70</sub>H<sub>82</sub>N<sub>6</sub>: C, 83.45; H, 8.20; N, 8.34. Trobat: C, 83.40; H, 8.14; N, 8.39.

18. Benzilació del lligand P2: BzP2. En un baló de dues boques es pesen 0.54 g (1.315 mmols) de lligand P2. S'afegeix 20 mL de acetonitril i es posa uns 2 minuts al ultrasons. Sobre la suspensió s'afegeix 1.0 g (0.018 mols) de KOH dissolts en la mínima quantitat d'aigua. Es deixa agitant durant 1 h. Passat aquest temps s'afegeix lentament 1.052 mL (0.0087 mols, 6.6 eq.) de bromur de benzil dissolts en 5 mL de acetonitril. Es posa a refluir durant 20 h. Es pot realitzar un control de la reacció per capa fina d'Alúmina amb hexà:acetat d'etil (9:1). Passat aquest temps es deixa refredar i es rotavapora a sequedat. S'extreu el producte amb 3 porcions de cloroform/aigua (50:10). S'ajunten les fases orgàniques i s'asseca el producte amb Mg(SO<sub>4</sub>) anhidre. Per purificar el producte es fan rentats durant 30 minuts amb hexà:acetat d'etil (9:1). Es filtra i es renta amb hexà, acetat d'etil i èter. El rendiment és del 85%.

**IR (KBr):** 1449 (C=C); 2943, 2969, (C-H).

**<sup>1</sup>H-RMN** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ = 7.19 (m., 38H, arom.); δ = 3.43 (m., 20H, Ar-CH<sub>2</sub>); δ = 2.53 (m., 16H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N).

**<sup>13</sup>C-RMN** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS<sub>int</sub>): δ = 139.77, 138.26 (aromàtic quaternari); δ = 128.76, 128.09, 128.03, 126.69, (aromàtic terciari); δ = 59.30, 58.46, (Ar-CH<sub>2</sub>); δ = 51.59, 50.96 (N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N).

**AE:** Calculat per C<sub>66</sub>H<sub>74</sub>N<sub>6</sub>·7/3C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>O: C, 82.73.; H, 8.03; N, 8.55. Trobat: C, 82.95; H, 8.16; N, 8.50.

### 3.4. Preparació dels cristalls.

Complex  $[\text{H}_4\text{MeP2}](\text{NO}_3)_4$ .

Sobre una solució de 0.020 g (0.02 mmol) de lligand hexahidrobromat  $[\text{H}_6\text{MeP2}]\text{Br}_6$  en 6 mL d'aigua calenta s'addiciona lentament una solució calenta de 0.012 g (0.13 mmol) de  $\text{NaNO}_3$  en 2 mL d'aigua. Es deixa refredar a temperatura ambient. Cristalls adients per realitzar una difracció de Raigs X apareixen en 3-4 dies.

Complex  $[\text{H}_2\text{MeP2}](\text{ClO}_4)_2$ .

Sobre una solució de 0.020 g (0.02 mmol) de lligand hexahidrobromat  $[\text{H}_6\text{MeP2}]\text{Br}_6$  en 6.5 mL d'aigua calenta s'addiciona lentament una solució calenta de 0.012 g (0.13 mmol) de  $\text{NaClO}_4$  en 2 mL d'aigua. S'ajusta el pH a 10-12 amb  $\text{NaOH}$ . Es deixa refredar a temperatura ambient. Cristalls adients per realitzar una difracció de Raigs X apareixen en un mes.

Lligands benzilats BzP2 i BzP3.

El procediment per l'obtenció dels cristalls és comú en els dos lligands. Els lligands benzilats BzP2 i BzP3 es dissolen en diclorometà. S'addiciona acetonitril lentament procurant que quedin dues fases. Es deixa reposar a temperatura ambient i tapat. Passats 4/5 dies apareixen cristalls adients per realitzar una difracció de raigs-X.

### 3.5. Determinació de les estructures cristal·lines.

Lligand BzP2 i complexos  $[\text{H}_2\text{MeP2}](\text{ClO}_4)_2$  i  $[\text{H}_4\text{MeP2}](\text{NO}_3)_4$ .<sup>16</sup>

Per la determinació de l'estructura cristal·lina es va seleccionar un cristall de  $0.25 \times 0.10 \times 0.10 \text{ mm}^3$  pel lligand BzP2,  $0.55 \times 0.30 \times 0.20 \text{ mm}^3$  pel complex  $[\text{H}_4\text{MeP2}](\text{NO}_3)_4$  i  $0.30 \times 1.15 \times 0.05 \text{ mm}^3$  pel complex  $[\text{H}_2\text{MeP2}](\text{ClO}_4)_2$ . El cristall escollit es va muntar en una fibra de vidre amb una gota de pegament. Per la presa de dades es va utilitzar un difractòmetre de monocristall amb detector d'àrea i monocromador de grafit Bruker SMART CCD 1K, amb un ànode de Mo que genera una radiació  $K\alpha$  ( $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ). L'adquisició de les dades es va realitzar a temperatura ambient pel lligand BzP2 i pel complex  $[\text{H}_2\text{MeP2}](\text{ClO}_4)_2$  i a 173(2) K pel complex  $[\text{H}_4\text{MeP2}](\text{NO}_3)_4$  utilitzant una corrent de nitrogen gas freda. La determinació preliminar de les dimensions de la cel·la unitat es va realitzar a partir d'un conjunt de 45 imatges, mesurades variant l'angle omega amb un pas de  $0.3^\circ$  per tres posicions de phi diferents, mantenint la distància entre cristall y detector en 4.5 cm. Les primeres 50 imatges mesurades es van recollir de nou al final de la mesura per avaluar la disminució de la intensitat de difracció durant la mesura. Es va observar una disminució significativa en el cas del complex  $[\text{H}_4\text{MeP2}](\text{NO}_3)_4$ , la qual cosa va impossibilitar la presa completa de dades, obtenint només al 82 % de les reflexions teòriques fins  $56,5$  2-theta graus. La disminució de senyal

observada en el compost BzP2 va ser del 1.4 %. Les dades recollides es van integrar utilitzant com a matriu d'orientació del cristall la obtinguda en la determinació preliminar de les dimensions de la cel·la unitat, mitjançant el programa informàtic Bruker SAINT v. 4.1,<sup>17</sup> utilitzant totes les reflexions observades en l'interval angular  $2,5 < 2\theta < 56,5$ . Durant el procés d'integració es va procedir simultàniament al refinament de les dimensions de la cel·la unitat. Una vegada es van integrar totes les dades, es va aplicar una correcció semi-empírica d'absorció i decaïment utilitzant el programa SADABS.<sup>18</sup> La resolució de l'estructura cristal·lina es va realitzar mitjançant mètodes directes utilitzant el paquet informàtic SHELXTL-PC.<sup>19</sup> El refinament de l'estructura es va realitzar mitjançant el mètode de mínims quadrats davant  $F^2$ . Tots els àtoms localitzats excepte els H han estat refinats anisotròpicament. Els àtoms d'hidrogen han estat inclosos en posicions calculades i refinades unides als heteroàtoms corresponents.

#### Lligand benzilat BzP3.<sup>20</sup>

L'adquisició de les dades es va realitzar a baixa temperatura  $T=180$  K sobre un sistema de difracció amb placa d'imatge Stoe (IPDS), equipat amb un sistema de refredament Oxford Cryostream Cooler utilitzant radiació Mo-K $\alpha$  monocromada amb grafit de  $\lambda = 0.71073$  Å. Els paràmetres de la cel·la unitat es van obtenir refinant pel mètode de mínims quadrats un nombre de 5000 reflexions i la caiguda del cristall es va monitoritzar mitjançant 200 reflexions per imatge. No es van observar fluctuacions significatives de les intensitats durant l'adquisició de les dades.

L'estructura s'ha resolt per mètode directe utilitzant el programa informàtic SIR92<sup>21</sup> i es varen refinar per mètode de mínims quadrats sobre  $F^2$  mitjançant el programa SHELXL97<sup>22</sup> minimitzant la funció:  $\sum w || F_o|^2 - |F_c|^2 |$  on  $F_o$  i  $F_c$  son respectivament els factors d'estructura observats i calculats. Els factors de scattering atòmic es van extreure de les Taules Internacionals<sup>23</sup> de Cristal·lografia de Raigs-X. Tots els àtoms d'hidrogen es van localitzar en mapes de Fourier per diferència i es varen refinar amb un model de riding. Tots els àtoms diferents d'hidrogen es van refinar anisotròpicament aplicant en els últims cicles un refinament per compensació els paràmetres del qual foren calculats amb la següent fórmula:

$$w = [\sigma^2(F_o^2) + (aP)^2 + bP]^{-1} \text{ on } P = (F_o^2 + 2F_c^2) / 3$$

Els dibuixos de les molècules es van realitzar amb el programa ZORTEP<sup>24</sup> utilitzant el·lipsoides de desplaçament amb probabilitat del 50% per tots els àtoms excepte els hidrògens.

## 4. RESULTATS I DISCUSSIÓ.

### 4.1. Síntesi dels lligands.

La síntesi de les bases de Schiff és realitzada per condensació [2+2], lliure de metalls, de la triamina i el dialdehid corresponent en condicions d'alta dilució per evitar la formació de polímers, tal com s'esquematitza en la Figura 1 per la base de Schiff bsP2 com a exemple.

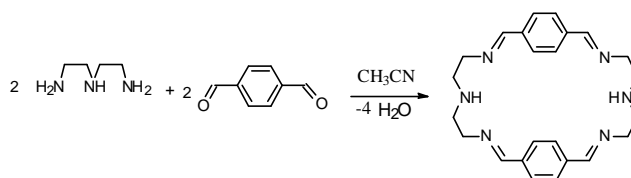


Figura 1. Síntesi de la base de Schiff bsP2.

Les primeres referències d'aquest tipus de reacció de condensació en absència de metalls són de Tasker<sup>25</sup> i Fenton<sup>26</sup>. Altres exemples han estat publicats posteriorment per Moore,<sup>27</sup> Zagwinski,<sup>28</sup> MacDowell i Nelson,<sup>29</sup> Drew<sup>30</sup> i Fenton.<sup>31</sup>

En general, els espectres de ressonància de les bases de Schiff són complexos, indicant la presència d'isòmers en equilibri. Aquests isòmers provenen de l'atac intramolecular d'un dels grups amino secundari sobre el carboni del grup imino, donant lloc a un fenomen d'expansió i contracció de l'anell, i formant nous anells de 5 o 6 membres. Es produeix un equilibri entre les formes tetraimínica, triimínica i diimínica que es pot veure en la Figura 2 posant com exemple la base de Schiff bsP3.<sup>32</sup>

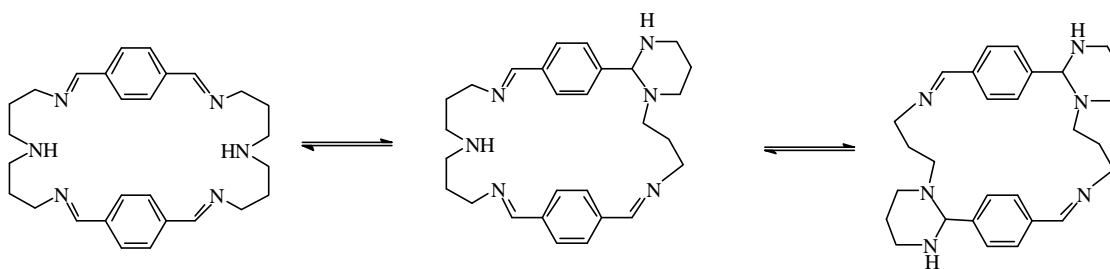


Figura 2. Equilibri entre els tres isòmers possibles de la Base de Schiff bsP3.

En el cas de les bases de Schiff bsP3<sup>33</sup> i bsBd<sup>34</sup> s'han publicat les estructures de l'isòmer diimínic en estat sòlid i resoldre la seva estructura per difracció de Raigs X. La Figura 3 mostra l'estructura cristal·lina de la base de Schiff bsBd.

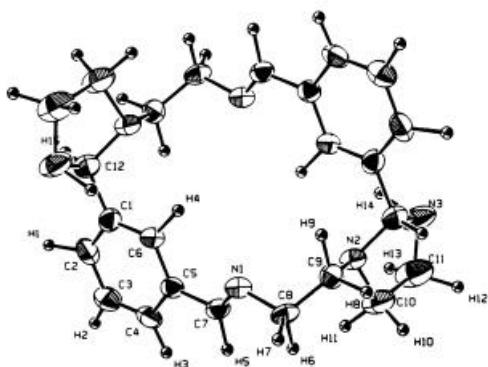


Figura 3. Estructura de la base de Schiff bsBd.

L'espectre de masses de bsBn mostra la presència d'altres molècules de pes molecular superior que provenen de la condensació [3+3] i [4+4], corresponents a masses de valors 687.97 i 917.29 respectivament.

La hidrogenació de les bases de Schiff mitjançant  $\text{NaBH}_4$  en etanol absolut, dona lloc a la formació dels corresponents lligands poliaza macrocíclics saturats tal com s'esquematitza en la Figura 4 pel lligand P2 com a exemple. Els lligands es purifiquen per recristal·lització amb toluè.

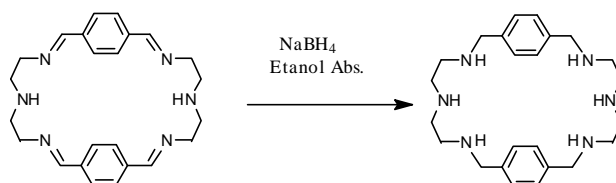


Figura 4. Síntesi del lligand hidrogenat P2.

Les reaccions d'hexametilació dels lligands P2 i P3 es realitza mitjançant un reflux de 24 hores amb  $\text{HCHO}/\text{HCOOH}$ , tal com es mostra en la Figura 5. Els lligands és purifiquen per recristal·lització amb acetona. L'efecte de la hexametilació mostra un desplaçament cap a camps més alts dels protons dels grups metilènics en posició  $\alpha$  respecte els nitrògens quan es comparen amb el lligand hidrogenat.

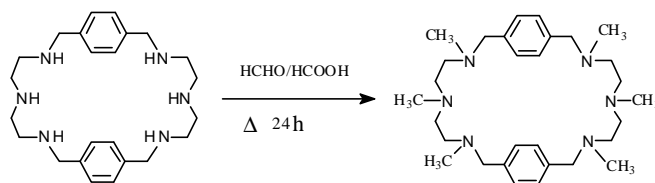


Figura 5. Síntesi del lligand hexametilat MeP2.

Les reaccions de benzilació dels lligands P2 i P3 es realitza mitjançant un reflux de 20 hores amb bromur de benzil (BrBzl) tal com es mostra en la Figura 6 pel lligand P2. L'efecte de la hexabenzilació mostra un desplaçament cap a camps més alts dels protons dels grups metilènic en posició  $\alpha$  respecte els nitrògens quan es comparen amb el lligand hidrogenat. S'observen desplaçaments similars d'aquests protons quan es comparen els lligands metilats amb els benzilats.

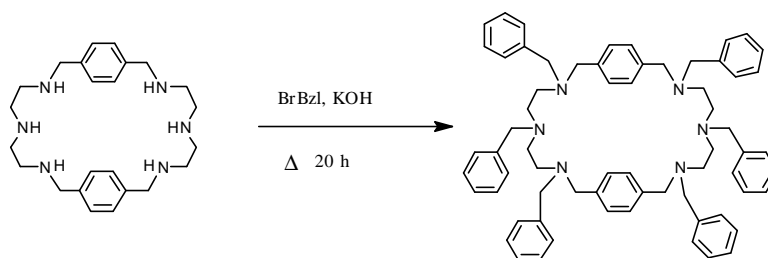


Figura 6. Síntesi del lligand benzilat BzP2.

El tractament dels lligands hidrogenats o metilats amb HBr, permet obtenir les sals hidrobromades dels lligands corresponents tal com es mostra en la Figura 7 pel lligand P2. L'efecte de la protonació provoca desplaçaments cap a camps més baixos dels protons dels grups metilènic en posició  $\alpha$  respecte els nitrògens quan es comparen amb el lligand hidrogenat.

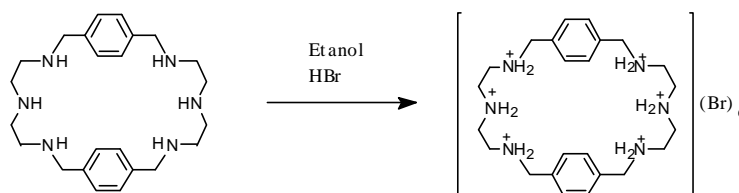


Figura 7. Síntesi del lligand hexahidrobromat  $H_6P2^{6+}$ .



4.2. Estructura cristal·lina del complex  $[H_4MeP2](NO_3)_4 \cdot 1.5CH_3OH$ .

L'estructura del complex ha estat determinada per anàlisi de difracció de Raigs X d'un monocristall. La Taula 6 dona un resum de les dades cristal·logràfiques i paràmetres de refinament estructurals pel complex.

Taula 2. Dades cristal·logràfiques del complex  $[H_4MeP2](NO_3)_4 \cdot 1.5CH_3OH$ .

Fórmula empírica	$C_{31.50}H_{60}N_{10}O_{13.50}$
Pes fórmula	794.90
Sistema cristal·lí, grup espacial	Triclínic, P-1.
a, Å	8.1670(5)
b, Å	12.1595(7)
c, Å	21.8568(12)
$\alpha$ , deg	74.5050(10)
$\beta$ , deg	84.0040(10)
$\gamma$ , deg	89.51
Volum, Å <sup>3</sup>	2079.8(2)
Unitats fórmula/Cel·la	2
Temperatura, K	173 (2)
$\lambda$ (Mo K $\alpha$ ), Å	0.71073
$\rho_{calc.}$ , g/cm <sup>3</sup>	1.269
$\mu$ mm <sup>-1</sup>	0.099
R <sup>a</sup>	0.0945
R <sub>w</sub> <sup>b</sup>	0.2510

$$^aR = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|} \quad ^bR_w = \left[ \frac{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{\sum [w(F_o^2)^2]} \right]^{1/2}$$

La Taula S1 del material suplementari, mostra les distàncies (Å) i angles d'enllaç (deg) del complex  $[H_4MeP2](NO_3)_4 \cdot 1.5CH_3OH$ .

L'estructura molecular està formada per cations  $[H_4MeP2]^{4+}$ , anions nitrats i molècules de metanol. La Figura 9 mostra un diagrama ORTEP, conjuntament amb la numeració dels àtoms, del catió  $[H_4MeP2]^{4+}$  i dos anions nitrats, els quals estan interaccionant amb el lligand a través d'enllaços per pont d'hidrogen.

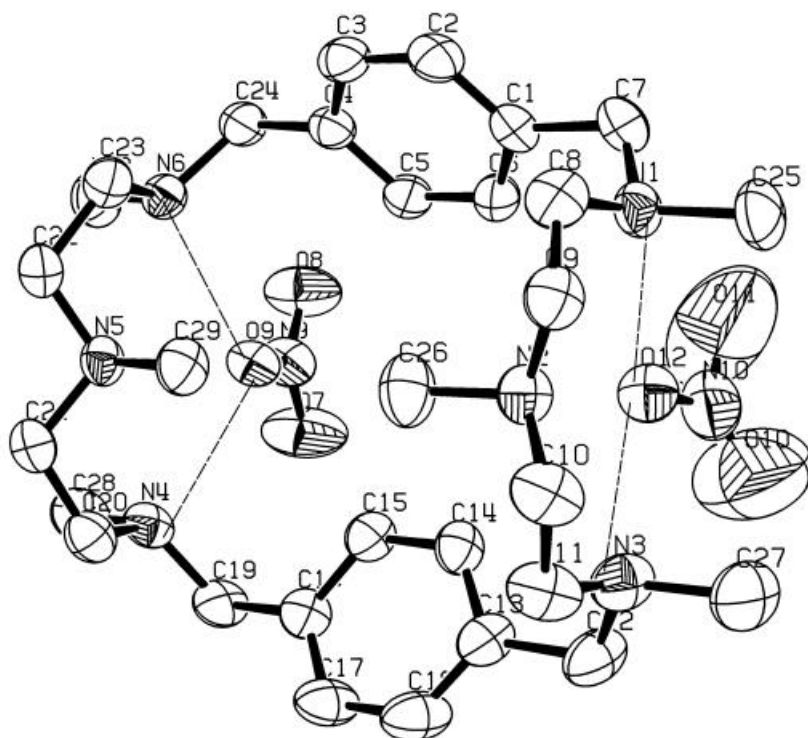


Figura 8. Diagrama ORTEP (el·lipses 50 % probabilitat), del catió  $[H_4MeP2]^{4+}$  i dos anions nitrats, mostrant les interaccions per pont d'hidrogen entre els nitrats i el macrocicle.

Els protons àcids estan localitzats en els àtoms N(1), N(3), N(4) i N(6). Com a conseqüència de la conformació que adopten els àtoms de nitrogen, s'estableixen fortes interaccions per pont d'hidrogen entre els àtoms de nitrogen no protonats i els protons dels nitrogen protonats: N-H...N (Taula 3).

El lligand MeP2 està format per dues subunitats  $N_3$  separades per dos espaiadors rígids. Cada una d'aquestes dues unitats  $N_3$  interacciona a través d'enllaços per pont d'hidrogen amb un anió nitrat. Cada unitat  $N_3$  conté una parella de protons àcids, HN(1),HN(3) i HN(4) i HN(6) que dona lloc a una xarxa d'enllaços per pont d'hidrogen amb els àtoms d'oxigen, respectivament, O(12) i O(9). Les distàncies per pont d'hidrogen es donen en la Taula 3. En la mateixa Taula 3, es mostren les distàncies per pont d'hidrogen entre els molècules de metanol i les de nitrat, no observant-se interaccions entre molècules de metanol i de lligand.

Taula 3. Distàncies en les interaccions per pont d'hidrogen (Å).

Enllaç D-H...A	d (D_A)	d (H...A)	d (D...A)
N(1)-H(1A)...N(2)	0.90	2.43	2.965(5)
N(3)-H(3A)...N(2)	0.90	2.51	2.949(5)
N(4)-H(4A)...N(5)	0.90	2.40	2.922(5)
N(6)-H(6A)...N(5)	0.90	2.38	2.911(5)
N(1)-H(1A)...O(12)	0.90	1.97	2.769(5)
N(3)-H(3A)...O(12)	0.90	1.94	2.814(5)
N(4)-H(4A)...O(9)	0.90	1.98	2.805(4)
N(6)-H(6A)...O(9)	0.90	2.01	2.790(4)
O(1S)-H(1S)...O(5)	0.84	1.96	2.787(11)
O(2S)-H(2SA)...O(1)#1	0.85	2.32	3.17(3)

Transformacions de simetria per generar àtoms equivalents: #1 -x+2, -y+1, z.

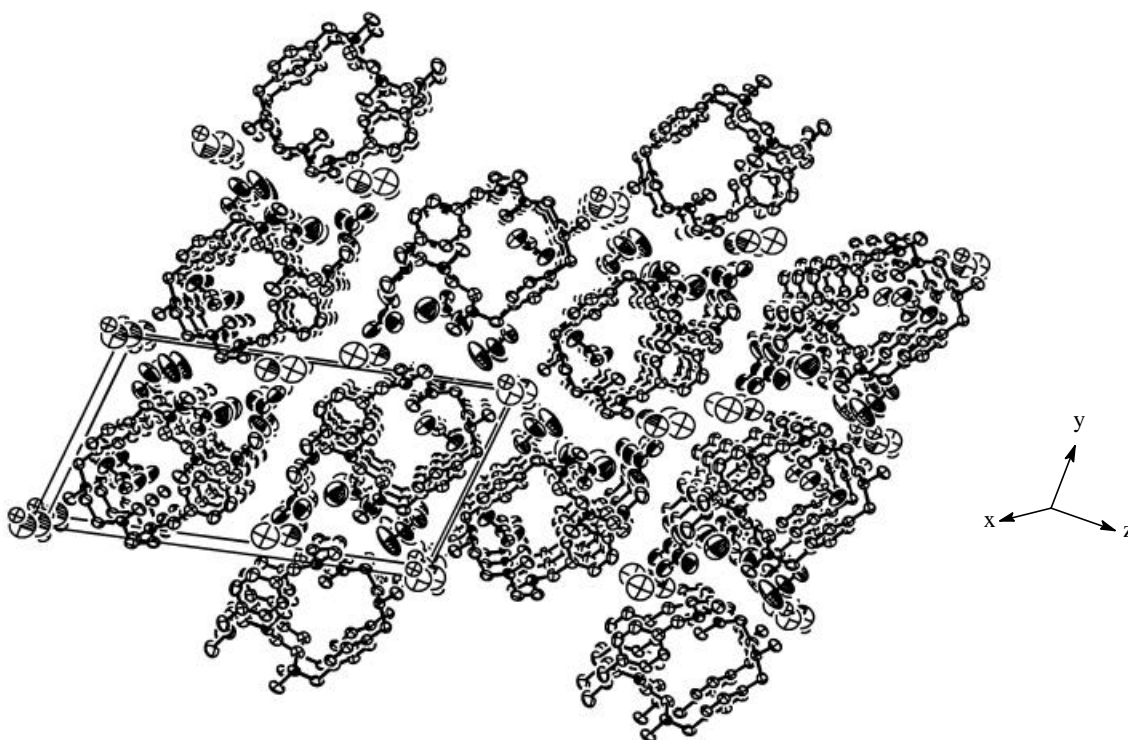


Figura 9. Vista de l'empaquetament cristal·lí del complex  $[H_4MeP_2](NO_3)_4$  amb dos cel·les unitat en les direccions x, y i z.

En la Figura 9 podem veure la xarxa cristal·lina de dues cel·les unitat del complex  $[H_4MeP_2](NO_3)_4 \cdot 1.5CH_3OH$  en les direccions x, y i z. L'estructura tridimensional es manté a través d'una extensa xarxa d'interaccions per pont d'hidrogen. En la direcció de l'eix z, les molècules s'ordenen per capes de lligands que ocupen posicions alternades una capa respecte l'altre i a més els lligands estan rotats  $180^\circ$ . En la direcció de l'eix x les molècules de lligand es disposen en posició paral·lela amb una distància entre els anells aromàtics de  $8.17 \text{ \AA}$ .

4.3. Estructura cristal·lina del complex  $[H_2MeP2](ClO_4)_2 \cdot 2H_2O$ .

L'estructura del complex ha estat determinada per anàlisi de difracció de Raigs X d'un monocristall. La Taula 4 dóna un resum de les dades cristal·logràfiques i paràmetres de refinament estructurals pel complex  $[H_2MeP2](ClO_4)_2$ .

Taula 4. Dades cristal·logràfiques del complex  $[H_2MeP2](ClO_4)_2 \cdot 2H_2O$ .

Fórmula empírica	$C_{30}H_{56}N_6Cl_2O_{10}$
Pes fórmula	731.71
Sistema cristal·lí, grup espacial	Ortoròmbic, Cmc2(1)
a, Å	12.730(4)
b, Å	26.230(8)
c, Å	11.456(4)
$\alpha, \beta, \gamma$ , deg	90
Volum, Å <sup>3</sup>	3826(2)
Unitats fórmula/Cel·la	4
Temperatura, K	298(2)
$\lambda$ (Mo K $\alpha$ ), Å	0.71073
$\rho_{calc.}$ , g/cm <sup>3</sup>	1.270
$\mu$ mm <sup>-1</sup>	0.228
R <sup>a</sup>	0.0642
R <sub>w</sub> <sup>b</sup>	0.1488

$${}^a R = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|} \quad {}^b R_w = \left[ \frac{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{\sum [w(F_o^2)]} \right]^{1/2}$$

L'estructura molecular està formada per cations  $[H_2MeP2]^{2+}$ , anions perclorat i molècules d'aigua. La Figura 10 mostra un diagrama ORTEP del complex  $[H_2MeP2](ClO_4)_2 \cdot 2H_2O$  conjuntament amb la numeració dels àtoms.

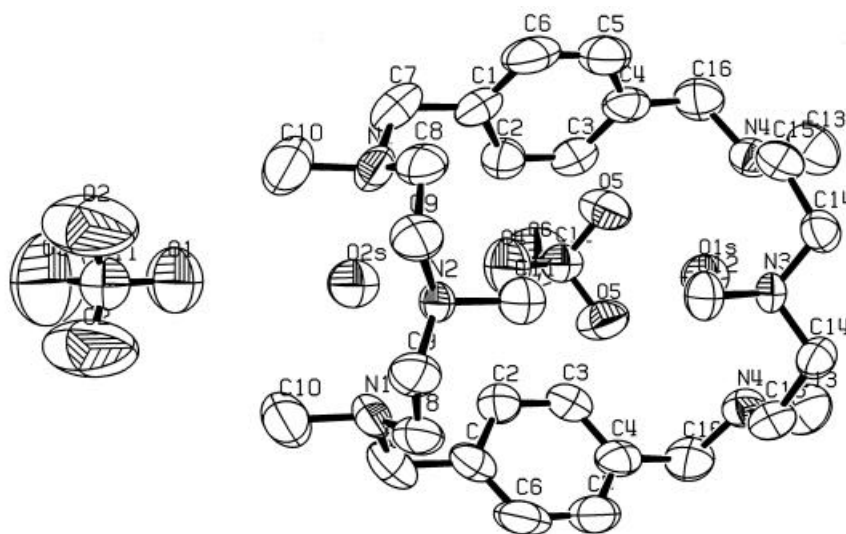


Figura 10. Diagrama ORTEP (el·lipses 50 % probabilitat) del complex  $[H_2MeP2](ClO_4)_2 \cdot 2H_2O$  incloent l'esquema de numeració dels àtoms.

La Taula S2 del material suplementari, mostra les distàncies (Å) i angles d'enllaç (deg) del complex.

Els 2 protons àcids estan localitzats en els àtoms N(4). Com a conseqüència de la conformació que adopten els àtoms de nitrogen, s'estableixen interaccions per pont d'hidrogen amb el nitrogen no protonat N(3): N(4)-H(4A)...N(3) 2.970 (5) Å]

La xarxa cristal·lina es manté a través d'enllaços per pont d'hidrogen que mantenen les molècules de lligand amb les molècules d'aigua i perclorat (Taula 5).

Taula 5. Distàncies en les interaccions per pont d'hidrogen (Å).

D-H...A	d (D_A)	d (H...A)	d(D...A)
N(4)-H(4A)...O(1S)	0.92	1.93	2.811 (5)
O(1S)-H(1SA)...N(3)	0.85	2.48	2.999 (8)
O(1S)-H(1SB)...O(5)	0.89	2.27	3.053 (7)
O(1S)-H(1SB)...O(5) <sup>#1</sup>	0.89	2.27	3.053 (7)
O(1S)-H(1SB)...Cl(2)	0.89	2.70	3.549 (6)
O(2S)-H(2SA)...O(1)	0.85	2.66	3.166 (11)

Transformacions de simetria per generar àtoms equivalents:

#1 -x + 2, y, z.

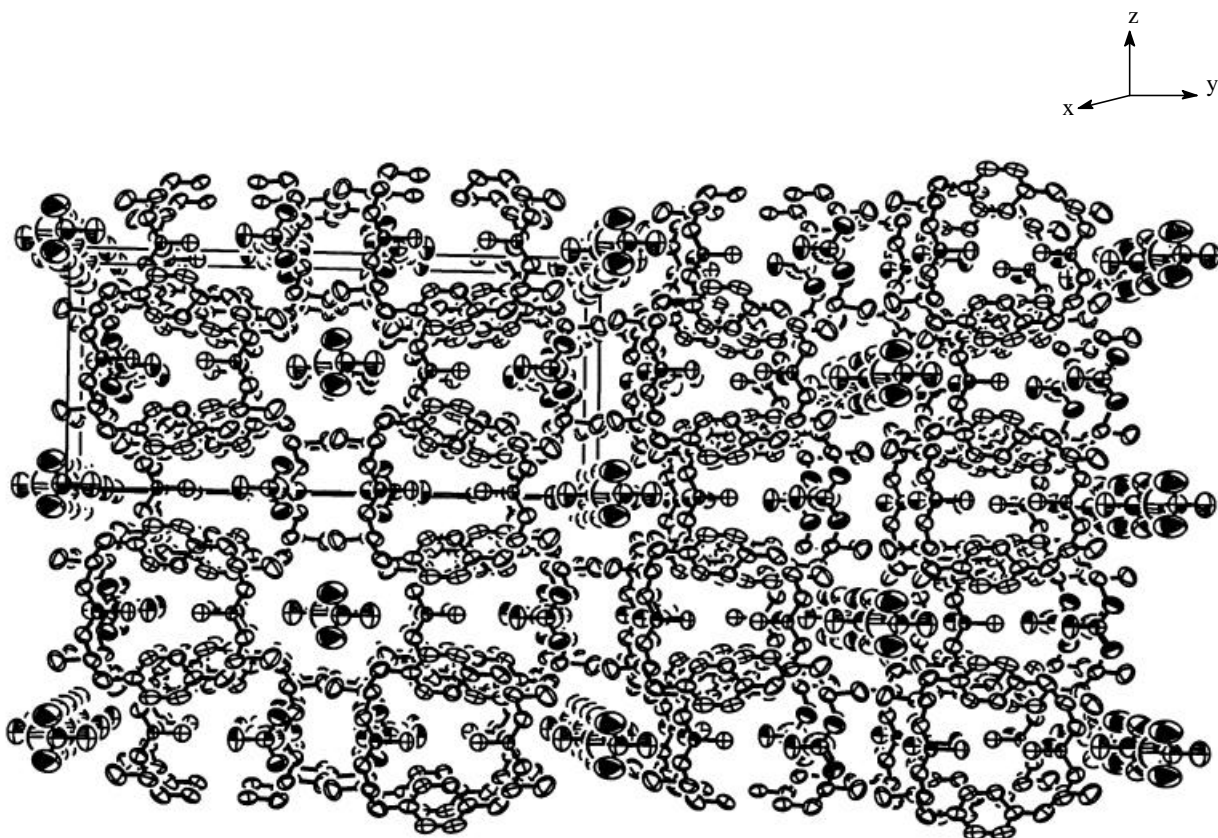


Figura 11. Vista de l'empaquetament cristal·lí del complex  $[H_2MeP_2](ClO_4)_2 \cdot 2H_2O$  amb dues cel·les unitat en les direccions x, y i z.

En la Figura 11 podem veure la xarxa cristal·lina de dues cel·les unitat del complex  $[\text{H}_2\text{MeP2}](\text{ClO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  en les direccions x, y i z. En la direcció de l'eix z, les molècules s'ordenen per capes de lligands, molècules de perclorat i molècules d'aigua. En la direcció de l'eix x les molècules de lligand es disposen en posició paral·lela amb una distància entre els anells aromàtics de 11.456 Å.

#### 4.4. Estructura cristal·lina del lligand BzP3.

L'estructura del lligand ha estat determinada per anàlisi de difracció de Raigs X d'un monocristall. La Taula 6 dóna un resum de les dades cristal·logràfiques i paràmetres de refinament estructurals pel lligand benzilat BzP3.

Taula 6. Dades cristal·logràfiques del lligand benzilat BzP3.

Fórmula empírica	$\text{C}_{70}\text{H}_{82}\text{N}_6$
Pes fórmula	1007.42
Sistema cristal·lí, grup espacial	Triclínic, P-1.
a, Å	9.618(2)
b, Å	14.299(3)
c, Å	22.385(4)
$\alpha$ , deg	89.32 (3)
<b>b</b> , deg	79.37 (3)
$\gamma$ , deg	80.91 (3)
Volum, Å <sup>3</sup>	2987.3 (10)
Unitats fórmula/Cel·la	2
Temperatura, K	180 (2)
$\lambda$ (Mo K $\alpha$ ), Å	0.71073
$\rho_{\text{calc.}}$ , g/cm <sup>3</sup>	1.120
<b><math>\mu</math></b> mm <sup>-1</sup>	0.071
R <sup>a</sup>	0.0479
R <sub>w</sub> <sup>b</sup>	0.1170

$${}^a R = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|} \quad {}^b R_w = \left[ \frac{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{\sum [w(F_o^2)^2]} \right]^{1/2}$$

La Taula S3 del material suplementari, mostra les distàncies (Å) i angles d'enllaç (deg) del lligand BzP3.

La cel·la unitat està formada per dues unitats simètricament independents que anomenarem unitat A i unitat B. La Figura 12 mostra un diagrama ORTEP de la unitat A i B del lligand amb la numeració dels àtoms.

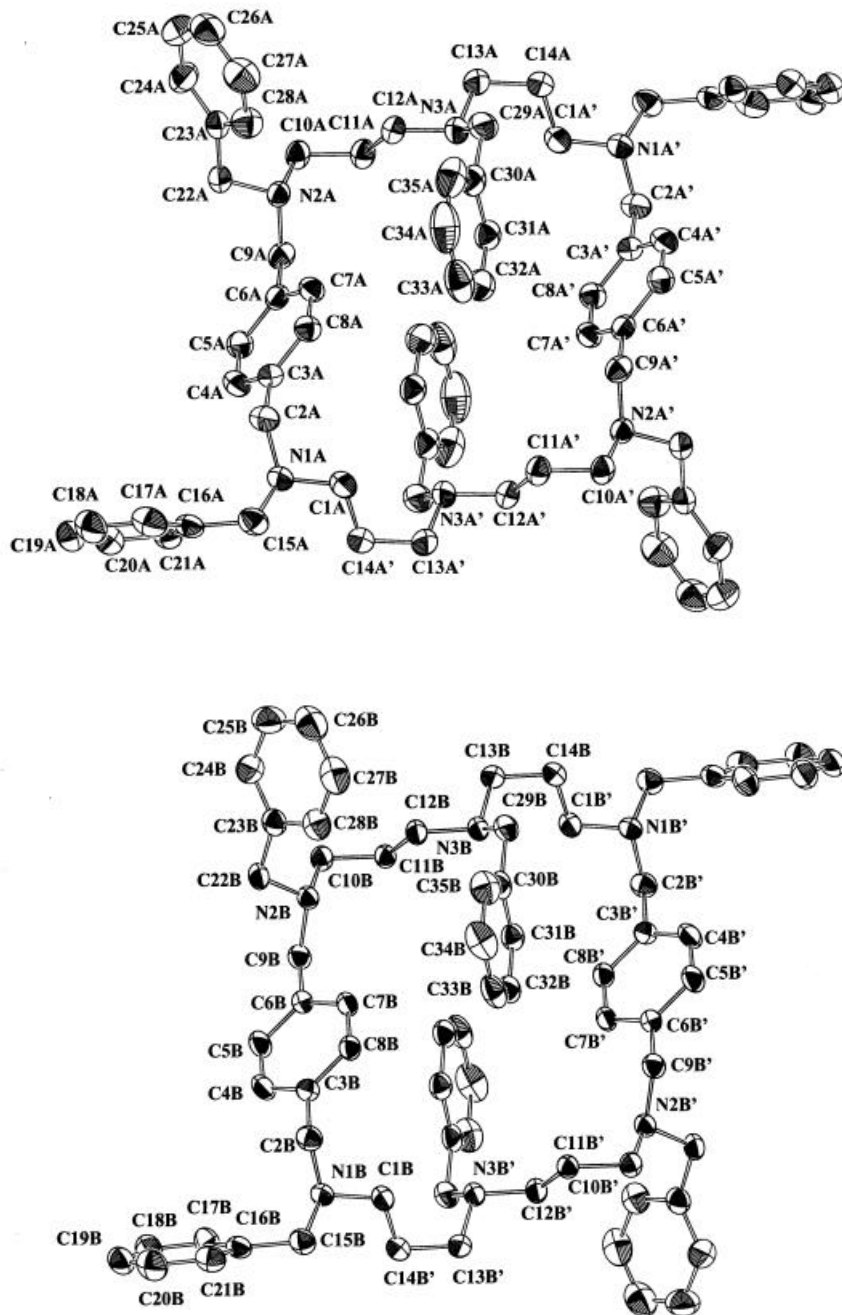


Figura 12. Diagrama ORTEP (elipsoides termals amb probabilitat 50%) de l'estructura molecular de la unitat A i B del lligand iBzP3 incloent l'esquema de numeració d'àtoms.

Els dos anells fenílics que formen part de l'espaiador que uneix les dues unitats de dietilentriamina estan disposats en posició paral·lela entre si i a una distància d'aproximadament 8.51 Å en la unitat A i de 8.74 Å en la unitat B. Els anells benzílics que estan substituïts en els nitrògens, estan situats per sobre i per sota del pla definit per la cavitat del lligand.

Si ens fixem en l'estructura formada pels dos espaiadors i les dues unitats de dietilentriamina, el lligand adopta una conformació de cadira (Figura 13) amb una cavitat aproximadament quadrada (Figura 14a).

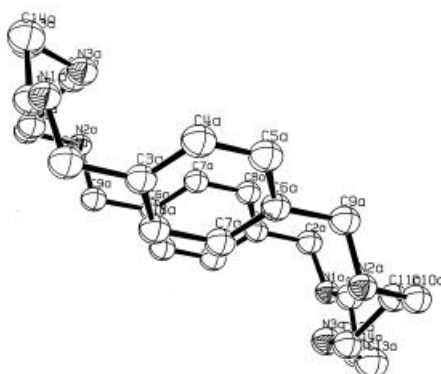


Figura 13. Estructura del lligand benzilat BzP3 sense les posicions benzilades.

Si ens fixem en l'estructura cristal·lina del lligand P3 (Capítol 3), que és el mateix lligand que el BzP3 però no té les posicions del nitrògens benzilades, el lligand adopta una conformació rectangular amb els anells aromàtics també disposats en forma paral·lela però a una distància de 12.36 Å aproximadament.

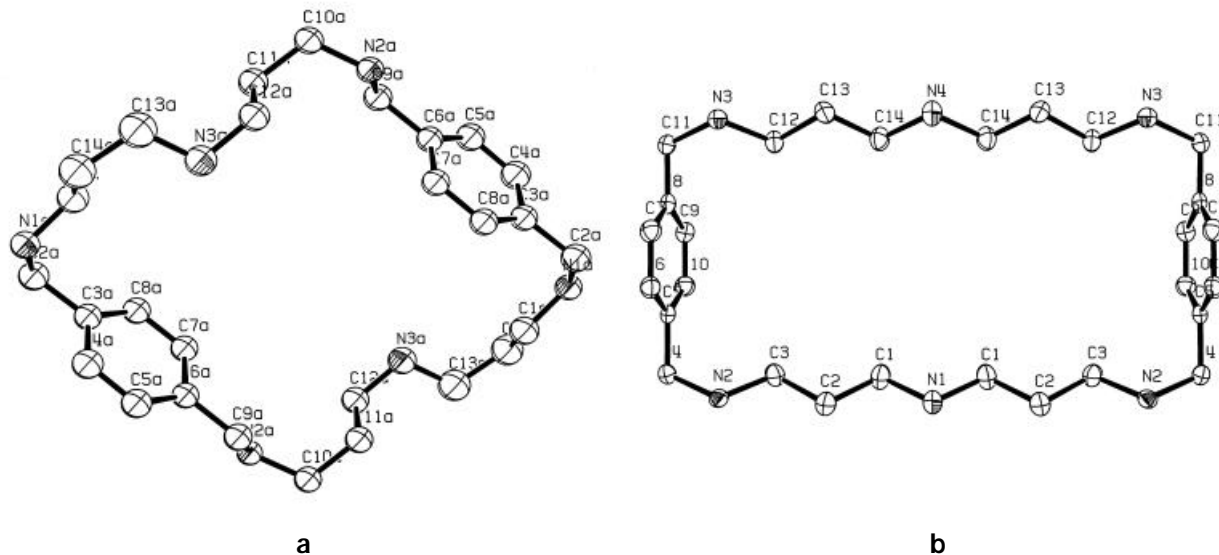


Figura 14. (a) Estructura cristal·lina de la unitat A del lligand BzP3 sense les posicions benzilades i (b) estructura cristal·lina del lligand P3.

En la Figura 15 podem veure la xarxa cristal·lina de dues cel·les unitats en les direccions x, y i z. Les molècules s'ordenen per capes. En la direcció de l'eix z estan alternades molècules de la unitat A i molècules de la unitat B rotades un determinat angle i en la direcció de l'eix x les molècules estan disposades paral·leles les unes amb les altres.



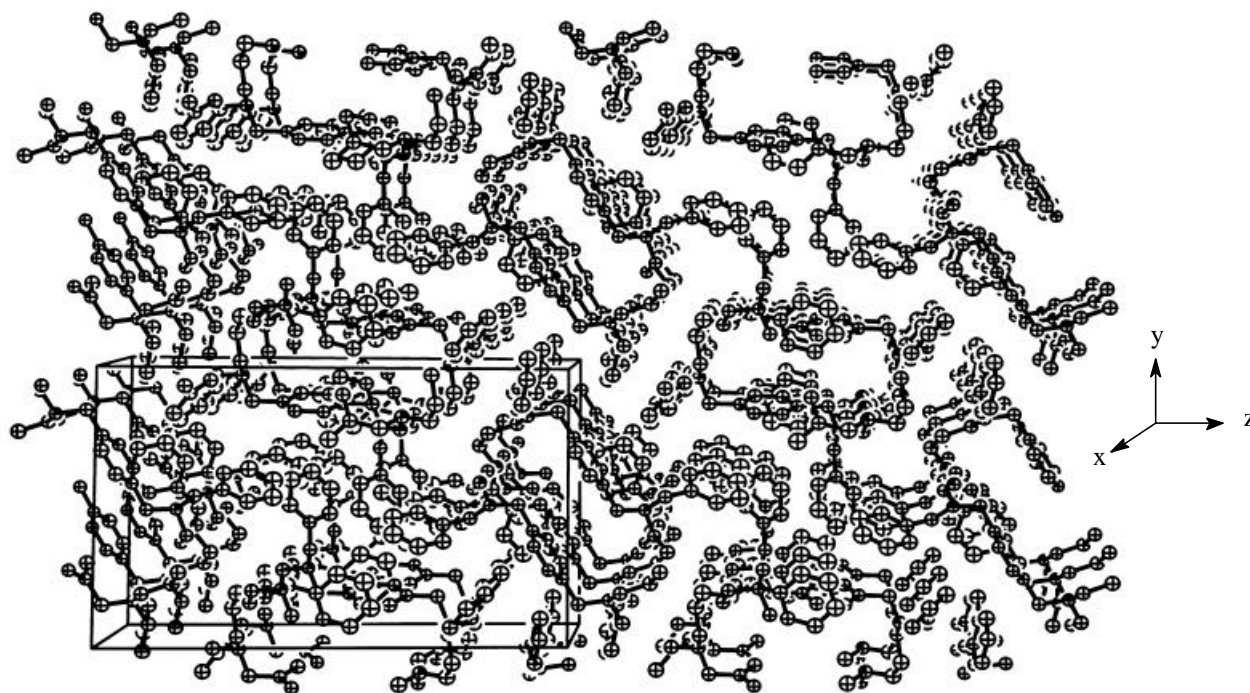


Figura 15. Vista de l'empaquetament cristal·lí del lligand BzP3 amb dos cel·les unitat en les direccions  $x$ ,  $y$  i  $z$ .

#### 4.5. Estructura cristal·lina del lligand BzP2.

L'estructura del lligand ha estat determinada per anàlisi de difracció de Raigs X d'un monocristall. La Taula 7 dona un resum de les dades cristal·logràfiques i paràmetres de refinament estructurals pel lligand BzP2.

Taula 7. Dades cristal·logràfiques del lligand benzilat BzP2.

Fórmula empírica	$C_{66}H_{74}N_6$
Pes fórmula	951.31
Sistema cristal·lí, grup espacial	Triclinic, P-1
$a$ , Å	6.1254(4)
$b$ , Å	17.3778(10)
$c$ , Å	26.5918(16)
$\alpha$ deg	93.140(2)
$\beta$ deg	92.097(2)
$\delta$ deg	91.052(2)
Volum, Å <sup>3</sup>	2823.9(3)
Unitats fórmula/Cel·la	2
Temperatura, K	298(2)
$\lambda$ (Mo $K\alpha$ ), Å	0.71073
$\rho_{\text{calc.}}$ , g/cm <sup>3</sup>	1.119
$\mu$ mm <sup>-1</sup>	5.252
$R^a$	0.0880
$R_w^b$	0.1658

$$^a R = \sum |F_o| - |F_c| / \sum |F_o| \quad ^b R_w = [\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum [w(F_o^2)]]^{1/2}$$

La Taula S4 del material suplementari, mostra les distàncies (Å) i angles d'enllaç (deg) del lligand BzP2

La Figura 16 mostra un diagrama ORTEP de l'estructura del lligand amb la numeració dels àtoms.

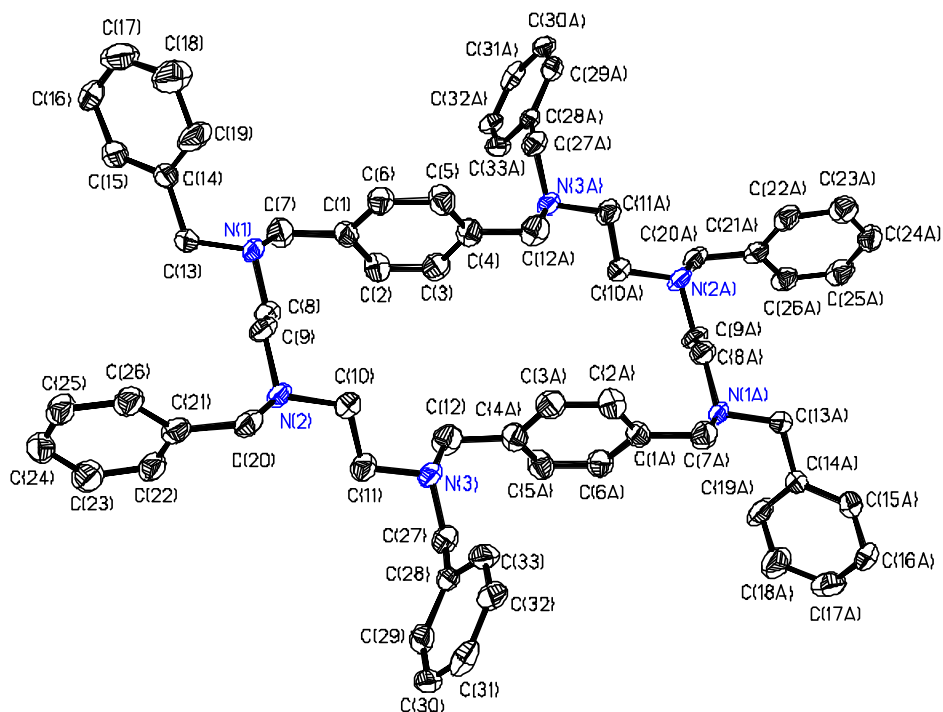


Figura 16. Diagrama ORTEP (elipsoides termals amb probabilitat 50%) de l'estructura molecular de la unitat A del lligand incloent l'esquema de numeració d'àtoms.

Els dos anells fenílics que formen part de l'espaiador que uneix les dues unitats de dietilendiamina estan disposats en posició paral·lela entre si i a una distància de 5.95 Å en la unitat A i de 5.28 Å en la unitat B. Si ens fixem en l'estructura formada pels dos espaiadors i les dues unitats de dietilendiamina, el lligand adopta una conformació quasi quadrada com en el cas del lligand BzP3.

La cel·la unitat està formada per dues unitats simètricament independents (A i B) tal com es mostra en la Figura 17.

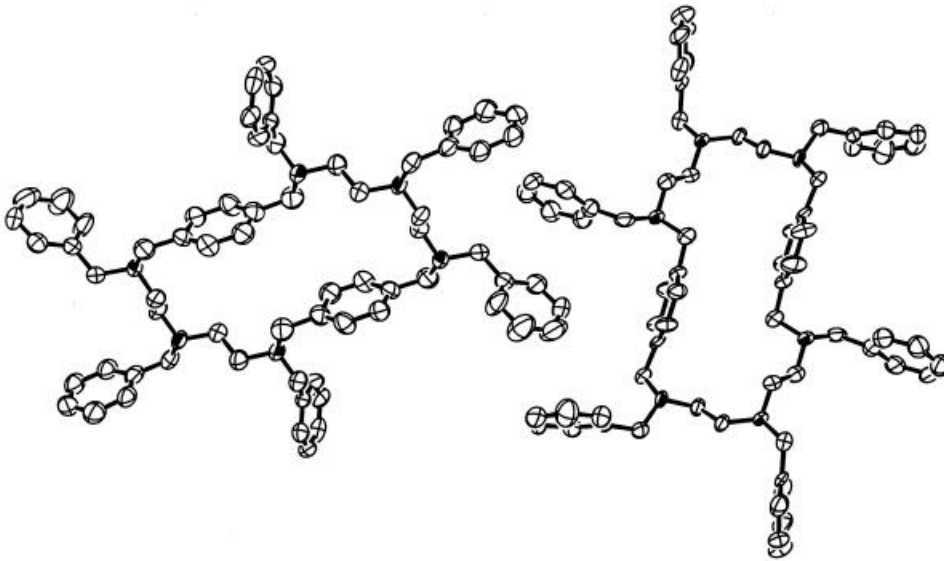


Figura 17. Esquema de les dues unitats simètricament independents que es troben en la cel·la unitat.

La Figura 18 mostra l'estructura cristal·lina de dues cel·les unitats en les direccions de l'eix x, y i z. En la direcció de l'eix z, les molècules s'ordenen per capes alternades de les unitats A i B. Tant en la direcció x com en la direcció y, les molècules s'ordenen per capes de lligands paral·leles.

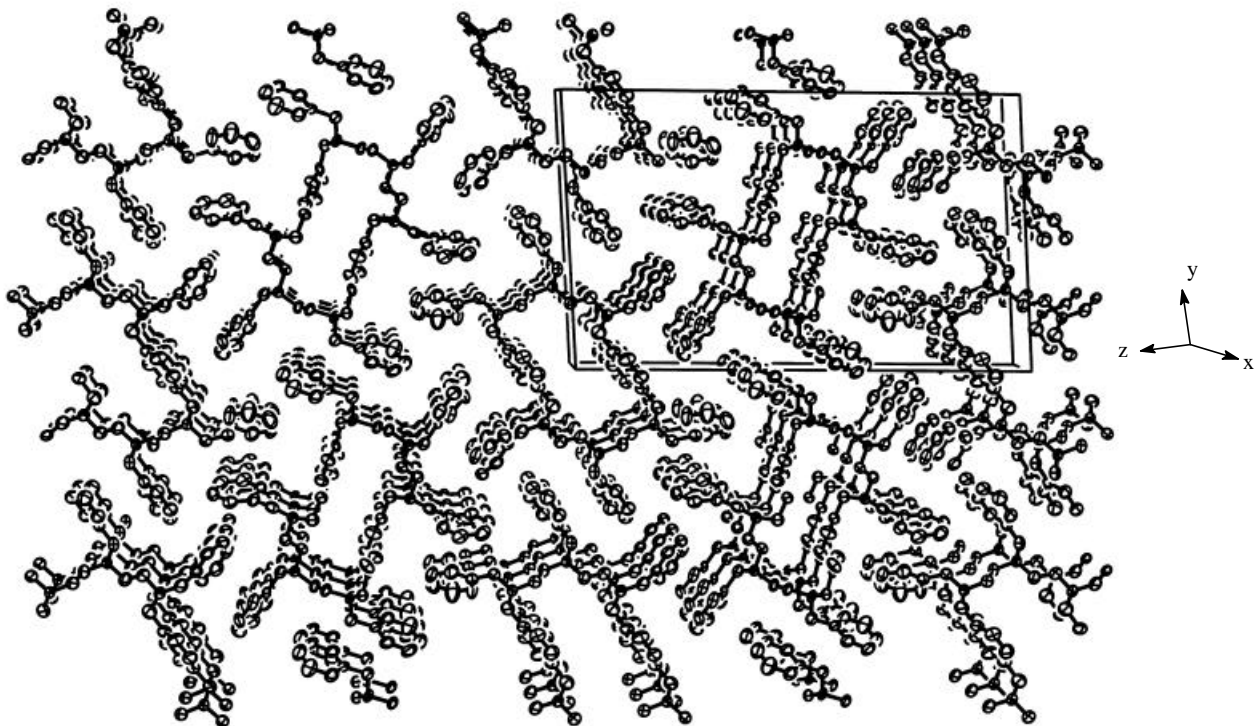


Figura 18. Vista de l'empaquetament cristal·lí del lligand amb dues cel·les unitats en les direccions x, y i z.

## 5. CONCLUSIONS.

S'han sintetitzat les bases de Schiff (bsP2, bsP3, bsBd i bsBn) per reacció de condensació [2+2] entre els corresponents dialdehids i les amines. Els lligands hidrogenats (P2, P3, Bd i Bn) s'han preparat per reducció dels corresponents enllaços imínics de les bases de Schiff amb NaBH<sub>4</sub>. Els lligands hexametilats (MeP2 i MeP3) s'han preparat amb àcid fòrmic i formaldehid. Les corresponents sals hexahidrobromades (H<sub>6</sub>P2<sup>6+</sup>, H<sub>6</sub>P3<sup>6+</sup>, H<sub>6</sub>Bd<sup>6+</sup>, H<sub>6</sub>Bn<sup>6+</sup>, H<sub>6</sub>MeP2<sup>6+</sup>, H<sub>6</sub>MeP3<sup>6+</sup>) s'han preparat a partir dels lligands hidrogenats i hexametilats amb HBr. Es descriu també la síntesi de dos nous lligands hexabenzilats (BzP2 i BzP3), els quals s'han pogut caracteritzar estructuralment per difracció de Raigs-X.

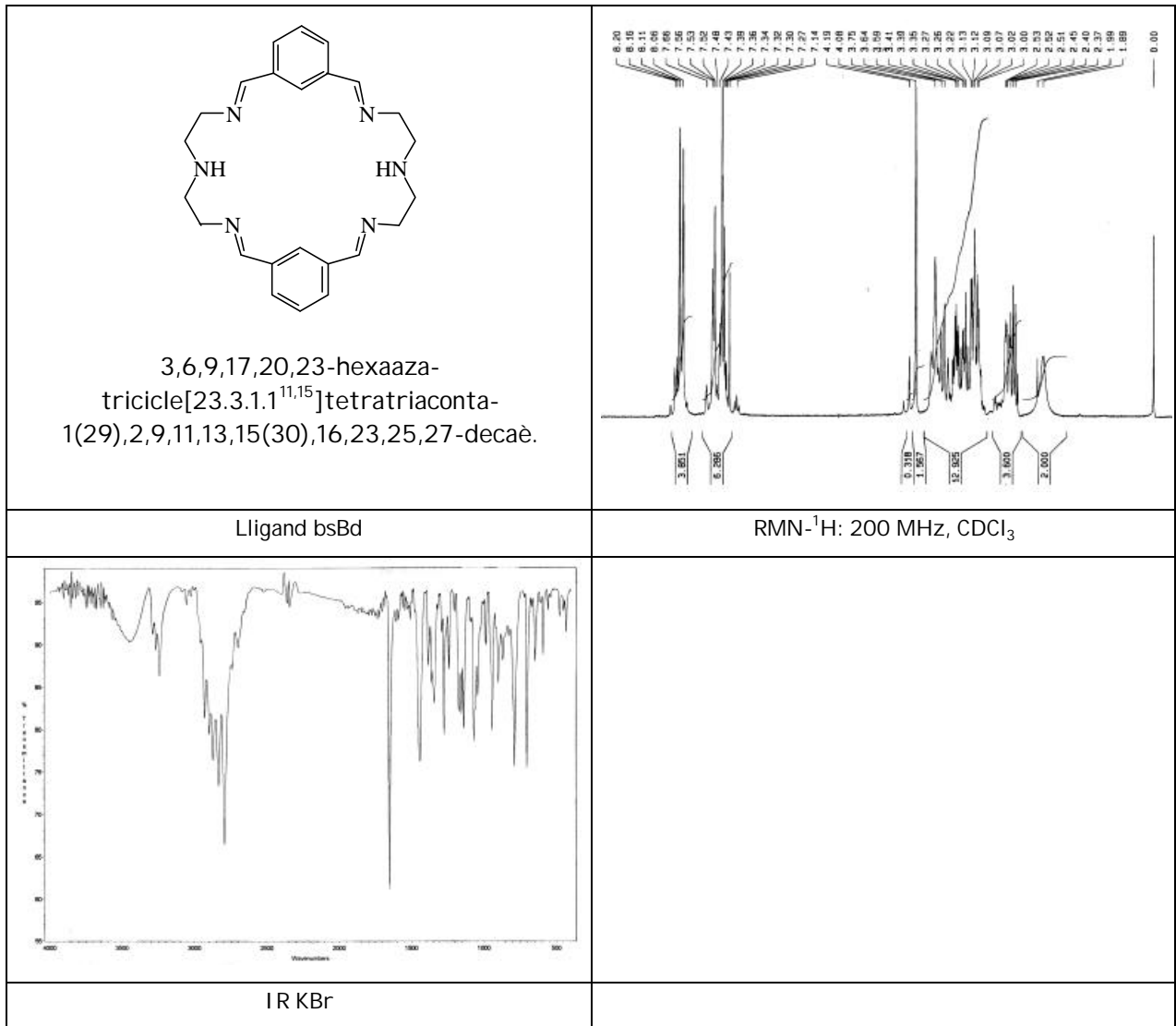
El conjunt de lligands sintetitzats han estat caracteritzats per RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C, IR, AE i MS.

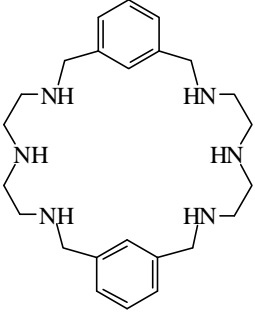
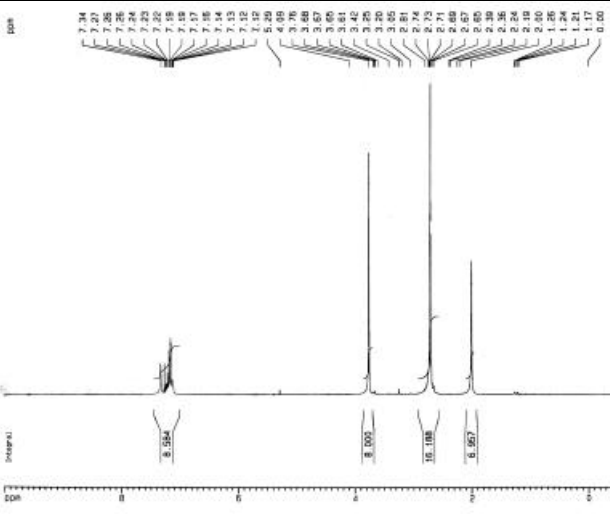
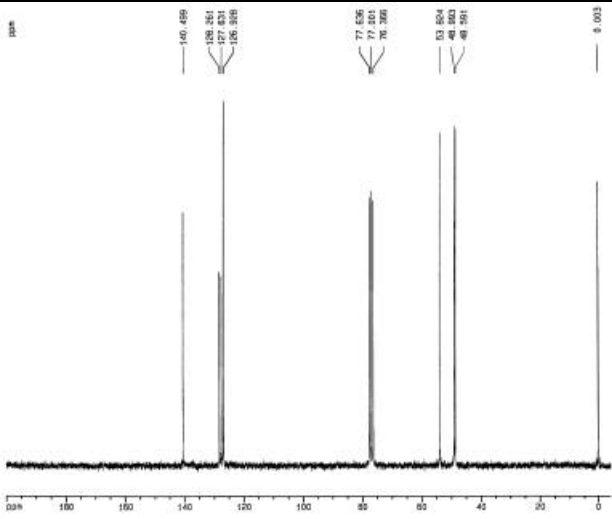
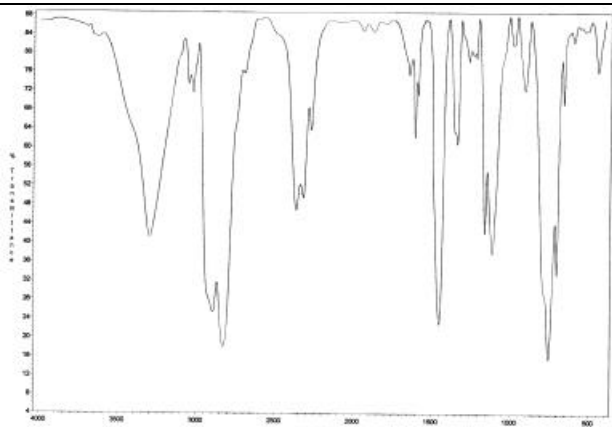
## 6. REFERÈNCIES.

- <sup>1</sup> Melson, G. A. *Coordination Chemistry of Macrocyclic compounds*; Plenum: New York, 1979.
- <sup>2</sup> Lindoy, L. F. *The chemistry of Macrocyclic Ligand Complexes*; Press Syndicate of The University of Cambridge: Cambridge, U. K. 1989.
- <sup>3</sup> (a) Fenton, D. E.; Castellato, U.; Vigato, P. A.; Vidali, M. *Inorg. Chim. Acta* **1982**, 62, 57.  
(b) Borer, L.; Sinn, E. *Inorg. Chim. Acta* **1988**, 142, 197.  
(c) Vigato, P. A.; Tamburini, S.; Fenton, D. E. *Coord. Chem. Rev.* **1990**, 106, 25.
- <sup>4</sup> (a) Martell, A. E. *Adv. Supramolecular Chem.* **1990**, 1, 145.  
(b) Martell, A. E. *Crown Compounds: Toward Future Applications*; Cooper, S. R., Ed.; VCH Publishers: New York, 1992, Capítol 7, pp 99-134.
- <sup>5</sup> (a) Lehn, J.-M. *Science* **1985**, 227, 849.  
(b) Lehn, J.-M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 89.  
(c) Lehn, J.-M.; MERIC, R.; VIGNERON, J.-P.; Bkouche-Waksman, I.; PASCARD, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 62.  
(c) Bencini, A.; Bianchi, A.; Burguete, M. I.; García-España, E.; Luis, S. V.; Ramírez, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1919.
- <sup>6</sup> Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2459.
- <sup>7</sup> Lehn, J.-M. *Acc. Chem. Res.* **1978**, 11, 49.
- <sup>8</sup> Curtis, N. F. *J. Chem. Soc.* **1960**, 4409.
- <sup>9</sup> Bush, D. A. *Acc. Chem. Res.* **1978**, 11, 392.
- <sup>10</sup> Menif; R.; Martell, A. E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1522.
- <sup>11</sup> Llobet; A.; Reibenspies; J.; Martell, A. E. *Inorg. Chem.* **1994**, 33, 5946.
- <sup>12</sup> Chen; D.; Martell, A. E. *Tetrahedron* **1991**, 47, 34, 6895.
- <sup>13</sup> Pietraszkiewicz, M.; Gasiorowski, R. *Chem. Ber.* **1990**, 123, 405
- <sup>14</sup> Costas, M. Tesi doctoral, UdG. 1999.
- <sup>15</sup> Bazzicalupi, C.; Bencini, A.; Bianchi, A.; Fusi, V.; Giorgi, Cl.; Paoletti, P.; Stefani, A.; Valtancoli; B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1995**, 275.
- <sup>16</sup> Mahía, J. Serveis Xerais de la Universitat d'A Coruña.
- <sup>17</sup> SAINT V 4.1. Software de Bruker para la integración de datos de rayos X de monocristal adquiridos con equipos CCD de Bruker.

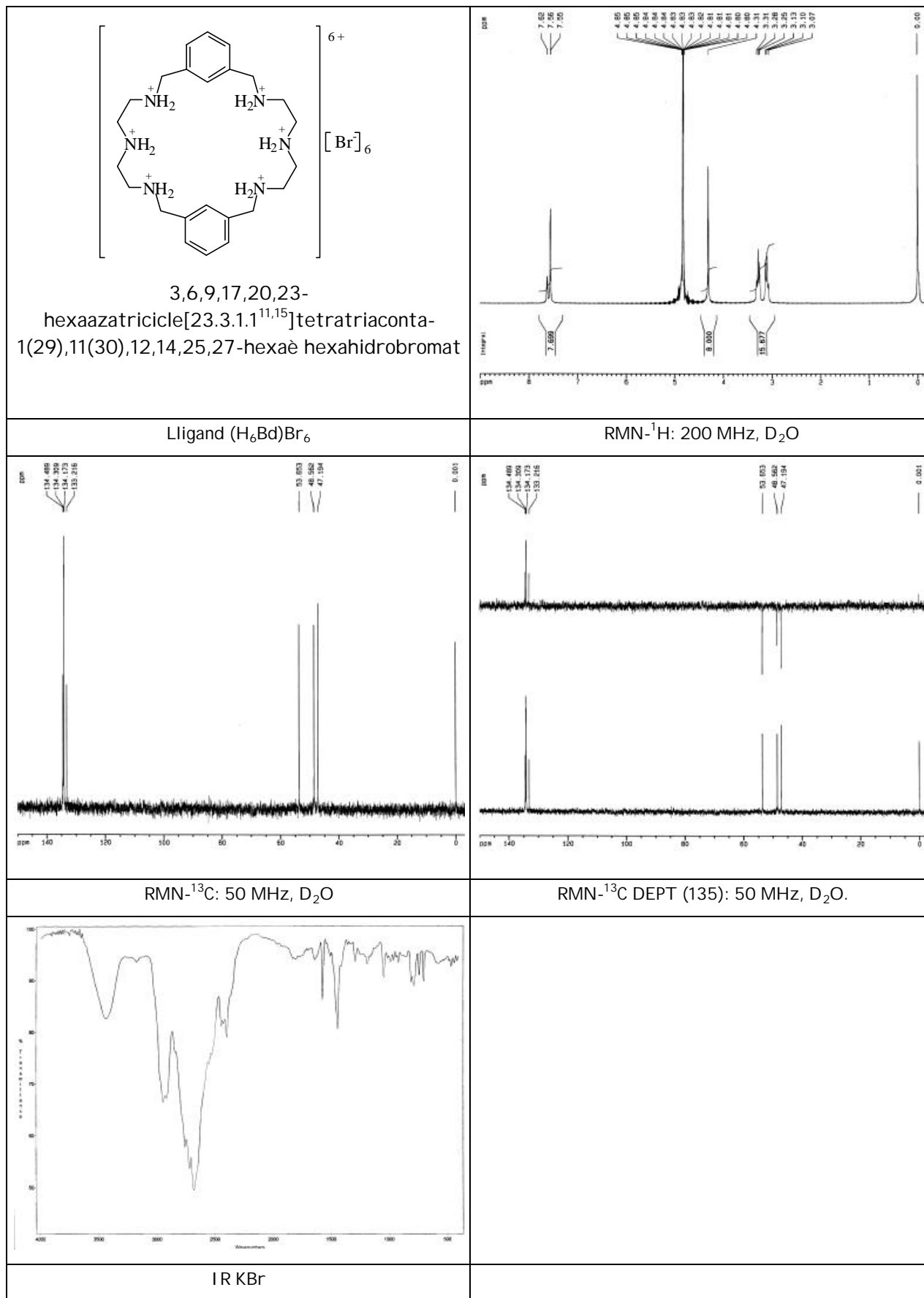
- <sup>18</sup> SADABS. Sheldrick, G.M., Universidad de Göttingen, Alemania, **1996**. Programa para correcciones de absorción en datos de rayos X de monocristal.
- <sup>19</sup> Bruker SHELXTL-PC. Sheldrick, G.M., Universidad de Göttingen, Alemania, **1997**.
- <sup>20</sup> Donnadieu, B. Laboratoire de Chimie de Coordination, 205 Route de Narbonne, FR-31077 Toulouse Cedex.
- <sup>21</sup> Altomare, A.; Cascarano, G.; Giacovazzo, G.; Guagliardi, A.; Burla, M.C.; Polidori, G.; Camalli, M. 'SIR92 program for automatic solution of crystal structures by direct methods', *J. Appl. Cryst.* **1994**, 27, 435.
- <sup>22</sup> Sheldrick, G. M. 'A computer program for determination of Crystal Structure', Univ. Göttingen, Germany, **1997**.
- <sup>23</sup> *International Tables for X-Ray Crystallography*, Ed. Kynoch Press, Vol. IV, 1974, 99-100 and 149.
- <sup>24</sup> Zolnai, L., ZORTEP, Graphical Program for X-Ray Structures Analysis, 1998, University of Heidelberg, Germany.
- <sup>25</sup> Owston, P. G.; Peters, R.; Ramsammy, E.; Tasker, P. A.; Trotter, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 1218.
- <sup>26</sup> Bayley, N. A.; Eddy, M.M.; Fenton, D. E.; Jones, G.; Moss, S.; Muk-hopadhyay, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 628.
- <sup>27</sup> Alcock, N. W.; Kingston, R. G.; Moore, P.; Pierpoint, C. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1984**, 1937.
- <sup>28</sup> Zagwinski, J.; Lehn, J. M.; Vigneron, J. P.; *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3489.
- <sup>29</sup> MacDowell, D.; Nelson, J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 385.
- <sup>30</sup> Drew, M. G. B.; MacDowell, D.; Nelson, J. *Polyhedron* **1988**, 7, 2229.
- <sup>31</sup> Bailey, N. A.; Fenton, D. E.; Williams, M. G.; Winter, D. J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1989**, 1727.
- <sup>32</sup> Aime, S.; Botta, M.; Casellato, U.; Vigato, P. A. *Inorg. Chem.* **1995**, 34, 5825.
- <sup>33</sup> Suwinska, K. Acta Crystallog. Sect. C, in the press.
- <sup>34</sup> Menif, R.; Martell, A. E.; Squatrito, P. J.; Clearfield, A. *Inorg. Chem.* **1990**, 29, 4723.

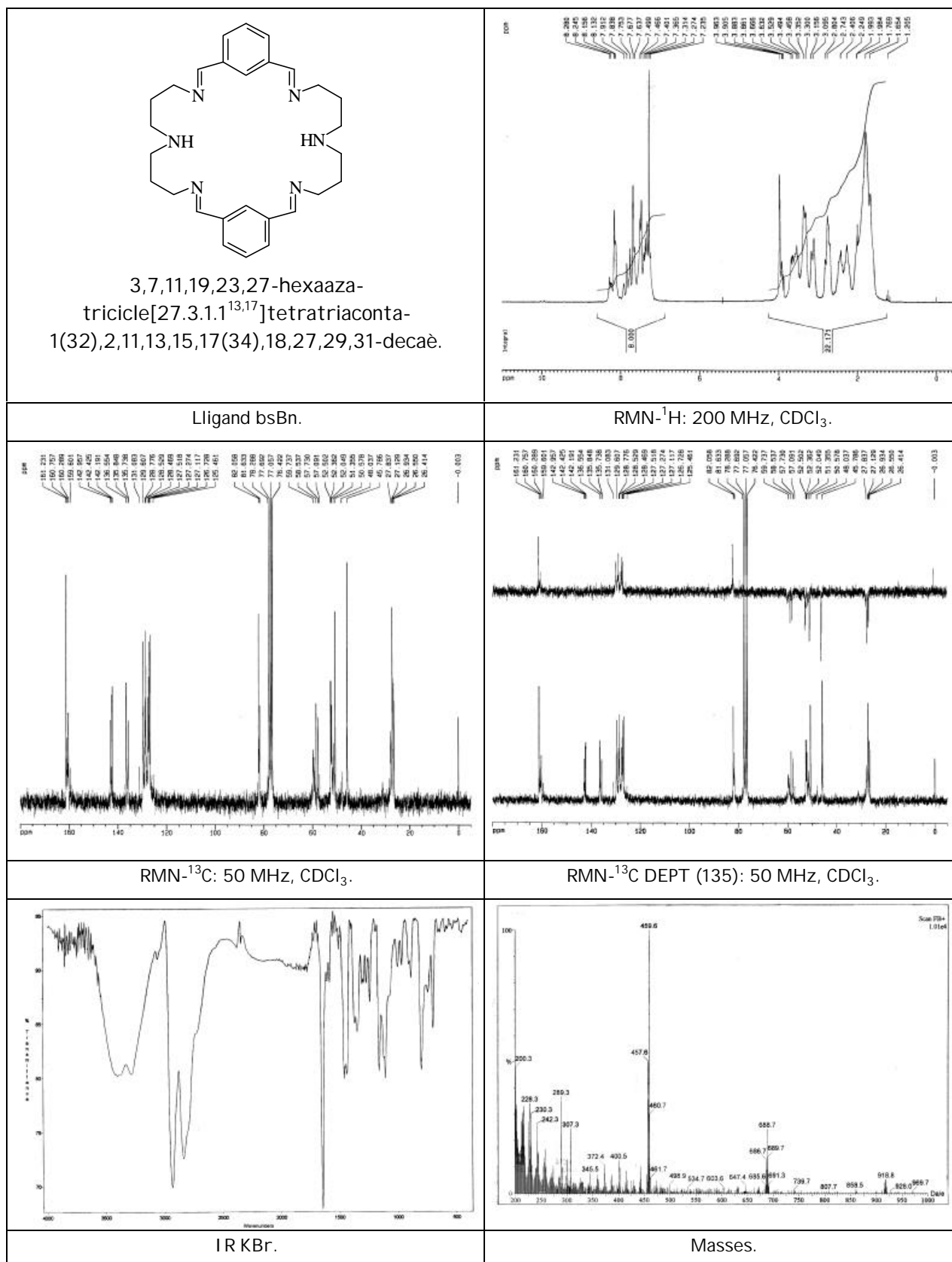
6. MATERIAL SUPLEMENTARI .

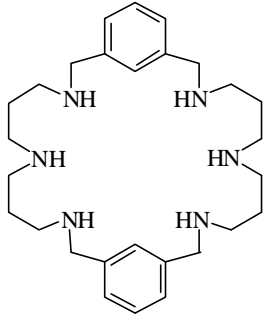
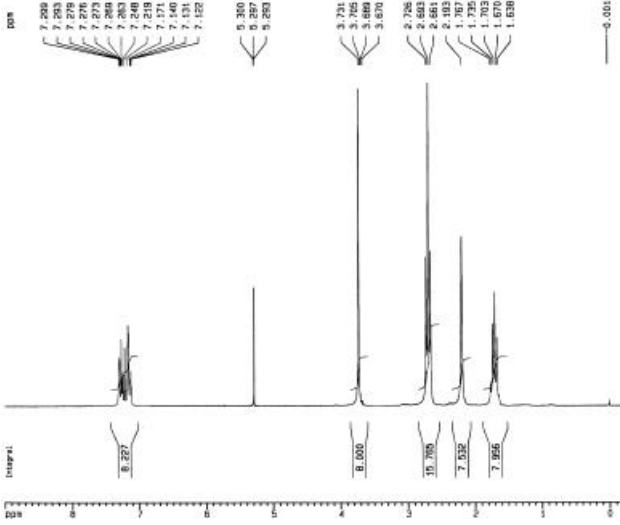
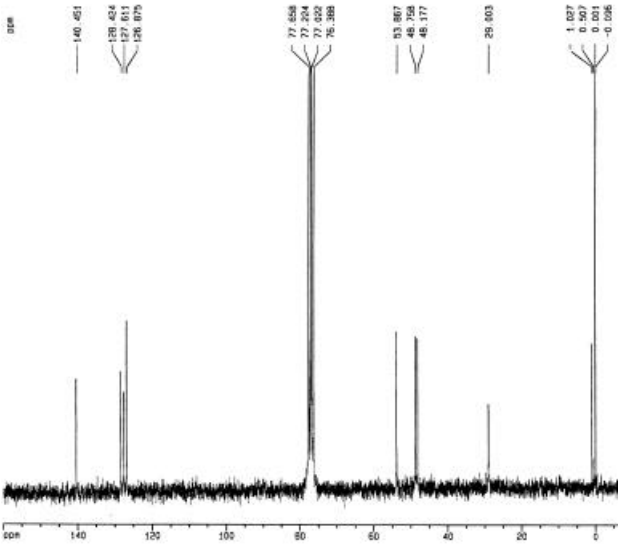
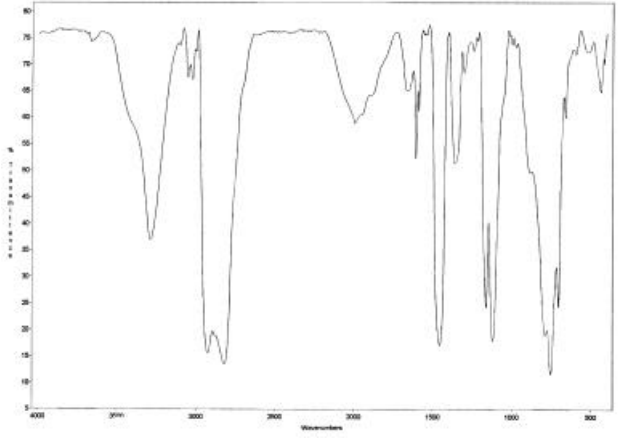


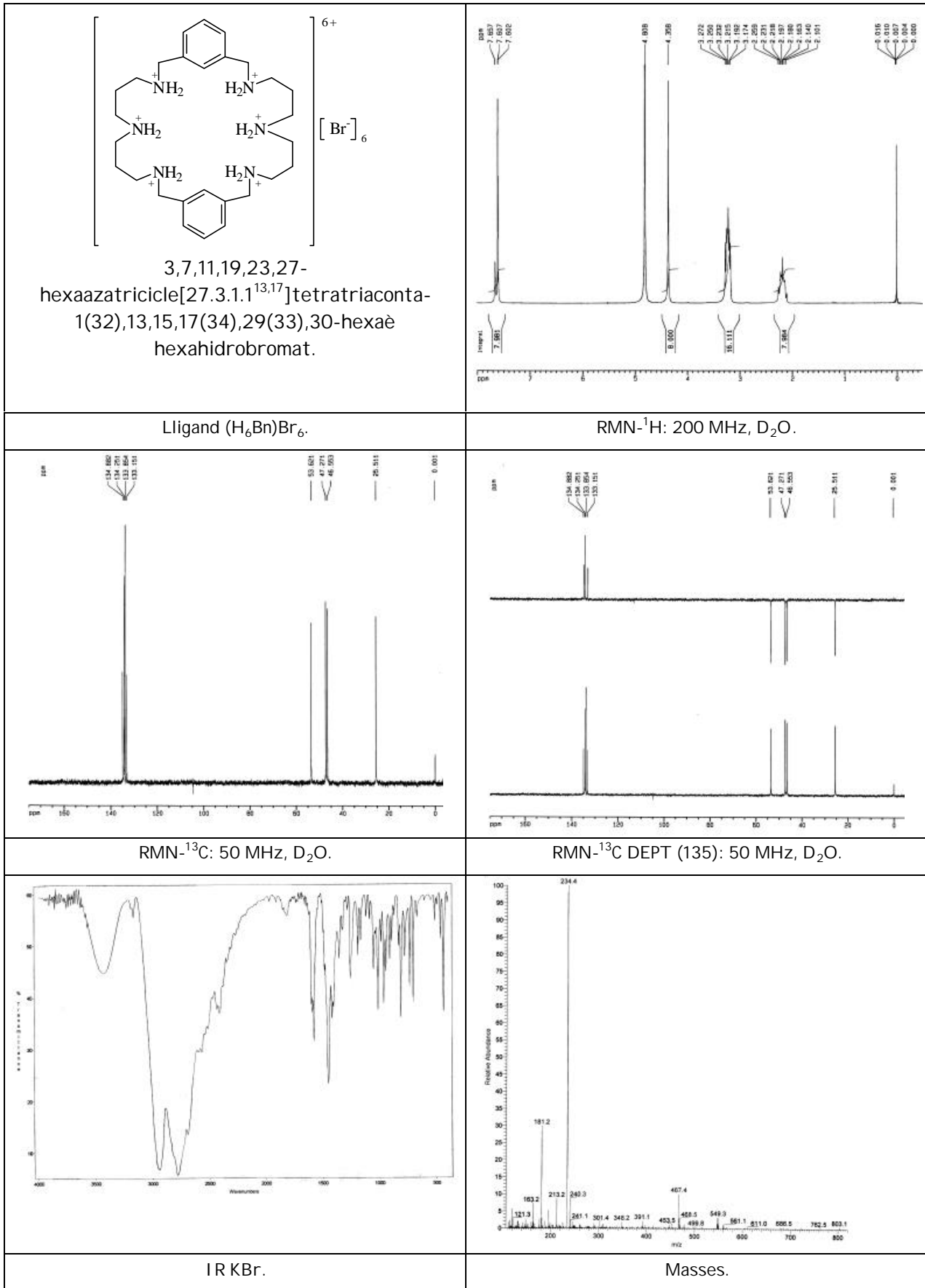
 <p>3,6,9,17,20,23-hexaazatricicle[23.3.1.1<sup>11,15</sup>]tetratriatriaconta-1(29),11(30),12,14,25,27-hexaè</p>	 <p>RMN-<sup>1</sup>H: 200 MHz, CDCl<sub>3</sub></p>
 <p>RMN-<sup>13</sup>C: 50 MHz, CDCl<sub>3</sub></p>	
 <p>IR (Film)</p>	

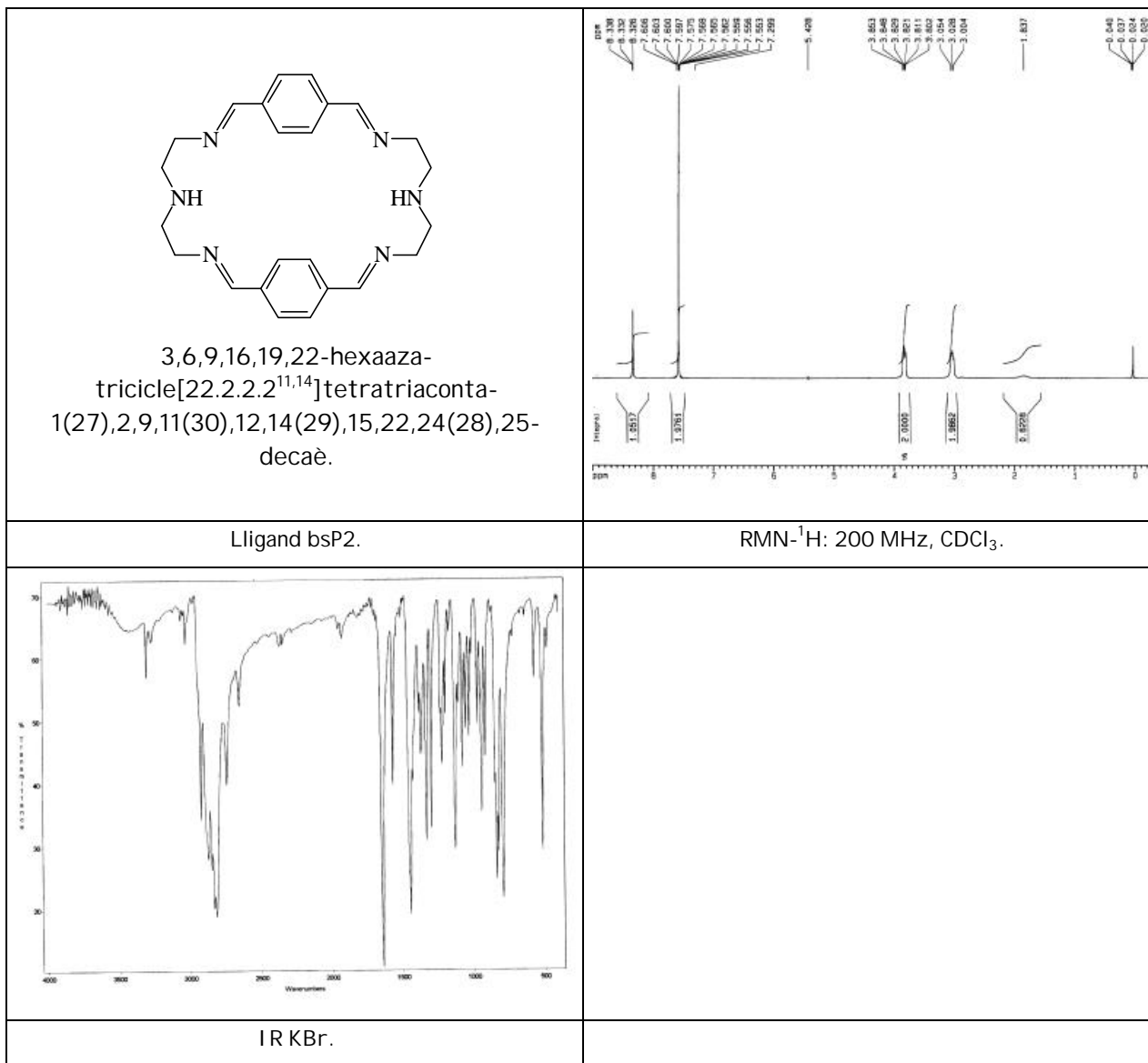


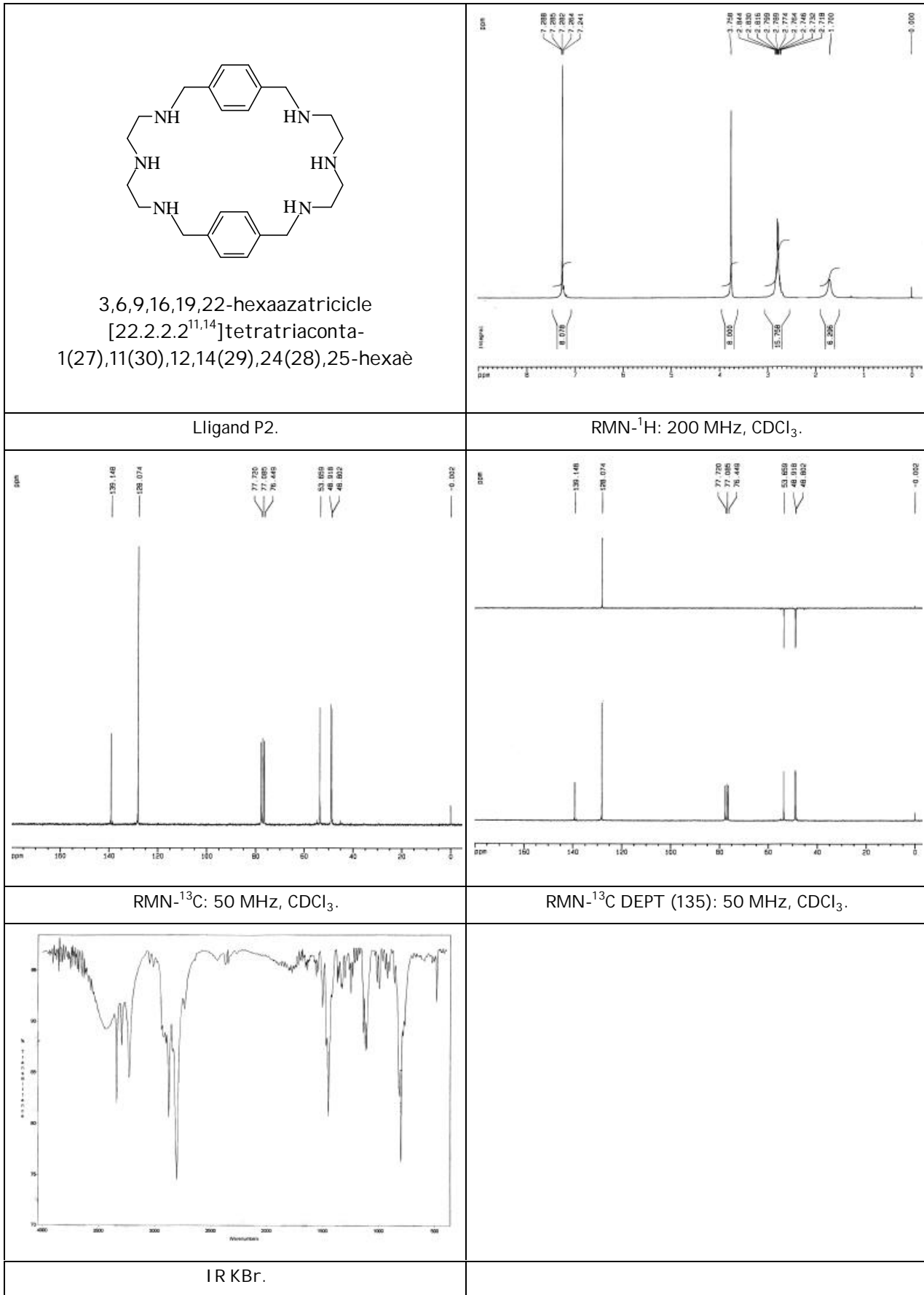


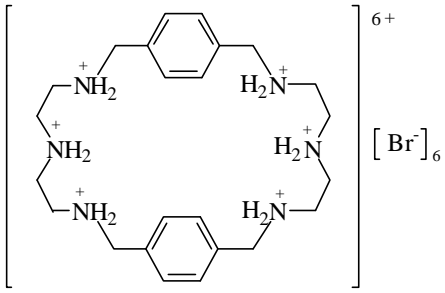
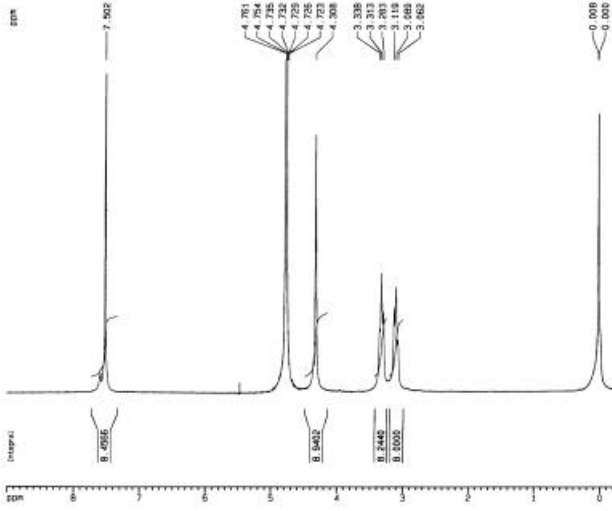
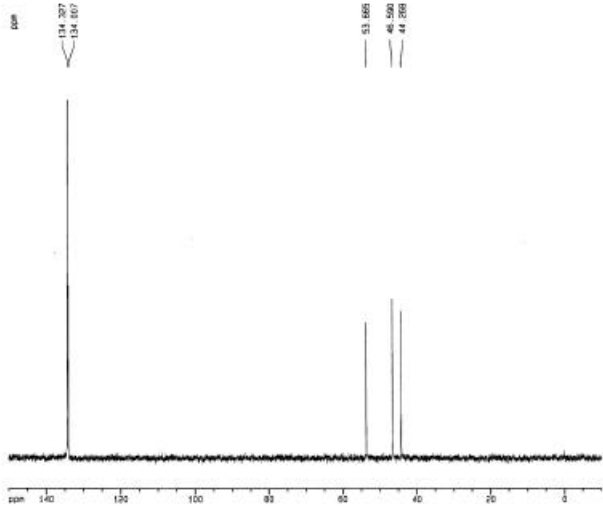
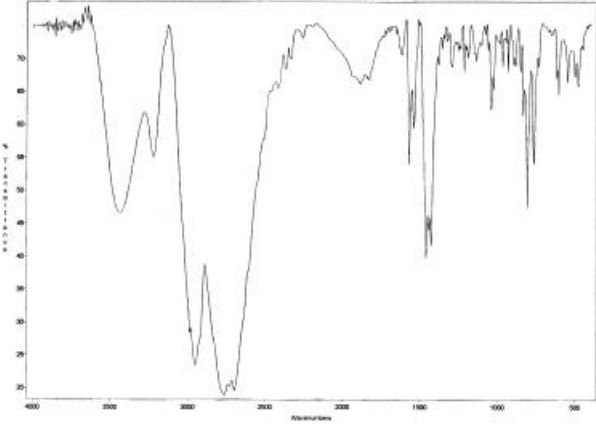


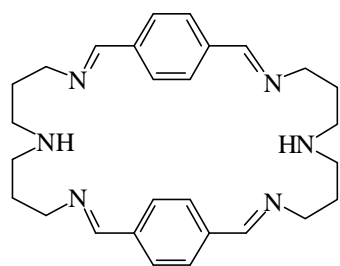
 <p>3,7,11,19,23,27-hexaazatricycle[27.3.1.1<sup>13,17</sup>]tetratriaconta-1(32),13,15,17(34),29(33),30-hexaè.</p>	
<p>Lligand Bn.</p>	<p>RMN-<sup>1</sup>H: 200 MHz, CDCl<sub>3</sub>.</p>
	
<p>RMN-<sup>13</sup>C: 50 MHz, CDCl<sub>3</sub>.</p>	
	
<p>IR (Film).</p>	







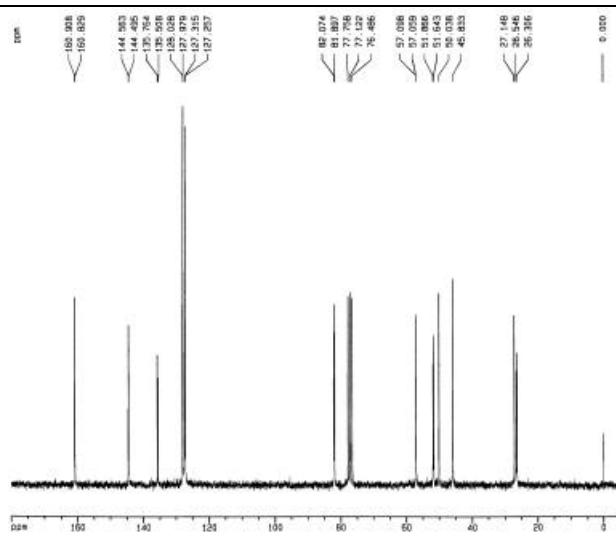
 <p>3,6,9,16,19,22-hexaazatricicle [22.2.2.2<sup>11,14</sup>]tetratriaconta- 1(27),11(30),12,14(29),24(28),25-hexaè hexahidrobromat.</p>	
<p>Lligand (H<sub>6</sub>P2)Br<sub>6</sub>.</p>	<p>RMN-<sup>1</sup>H: 200 MHz, D<sub>2</sub>O.</p>
	
<p>RMN-<sup>13</sup>C: 50 MHz, D<sub>2</sub>O.</p>	
	
<p>IR KBr.</p>	



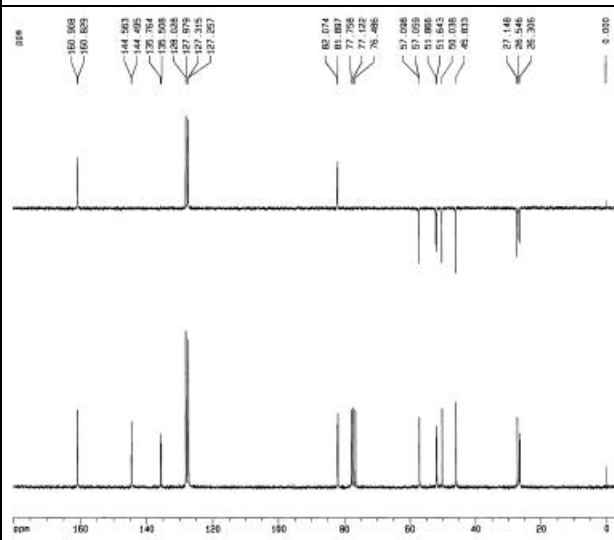
3,7,11,18,22,26-hexaazatricycle[26.2.2.2<sup>13,16</sup>]tetratriacontane-1(31),2,11,13,15,17,26,28(32),29,33-decaè.

Lligand bsP3.

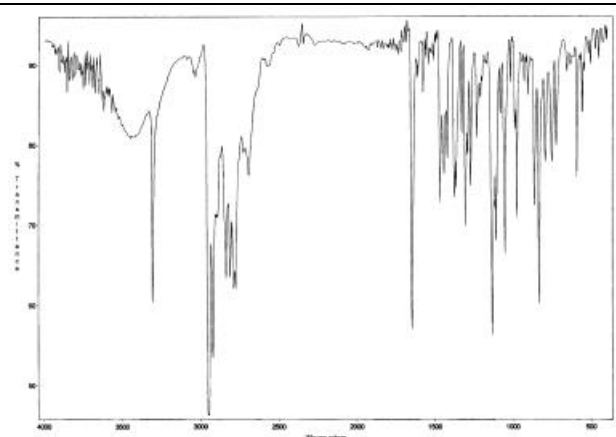
RMN-<sup>1</sup>H: 200 MHz, CDCl<sub>3</sub>.



RMN-<sup>13</sup>C: 50 MHz, CDCl<sub>3</sub>.

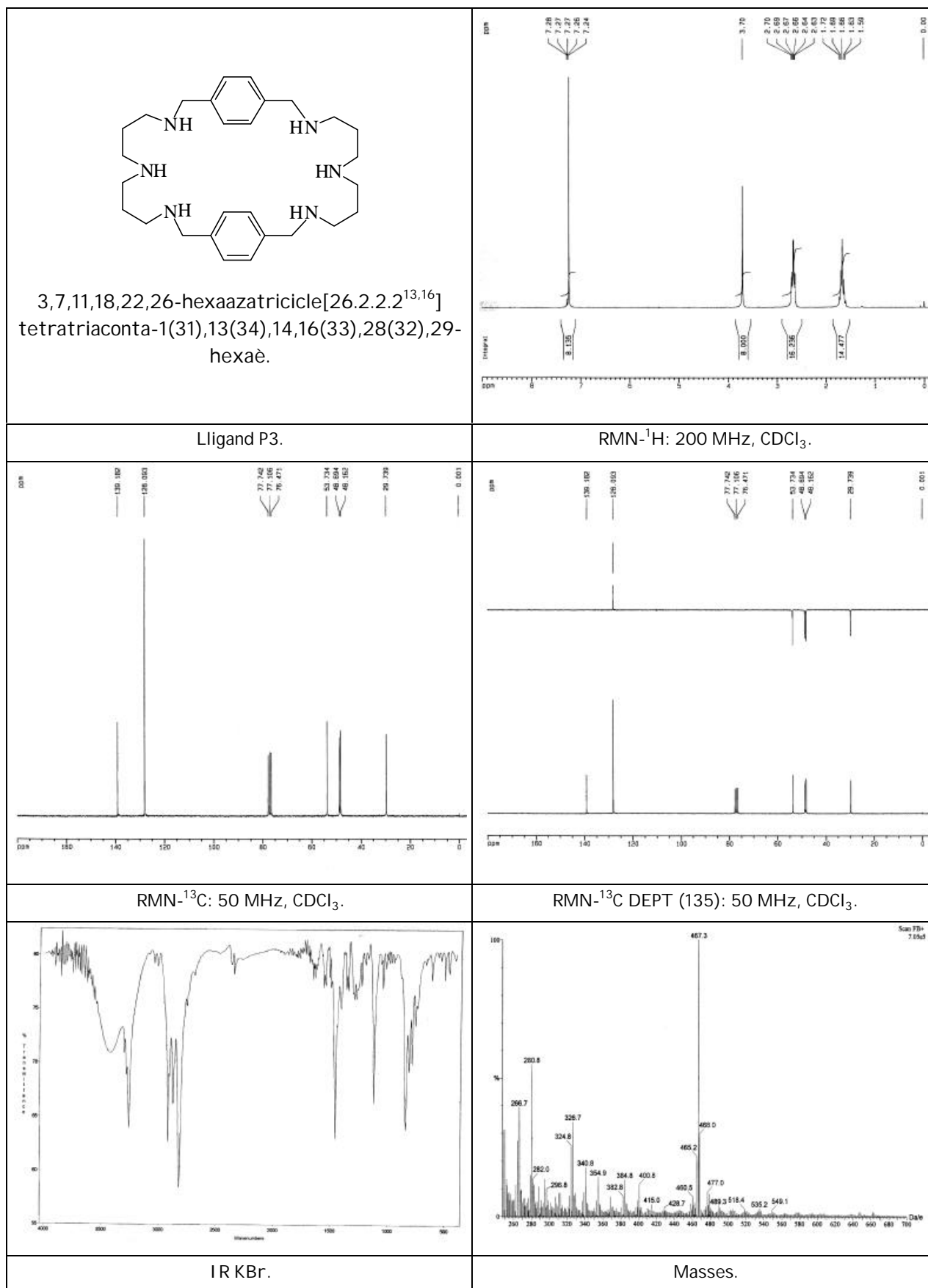


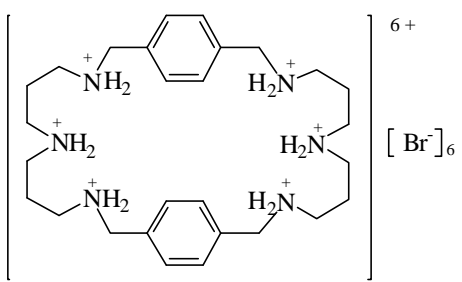
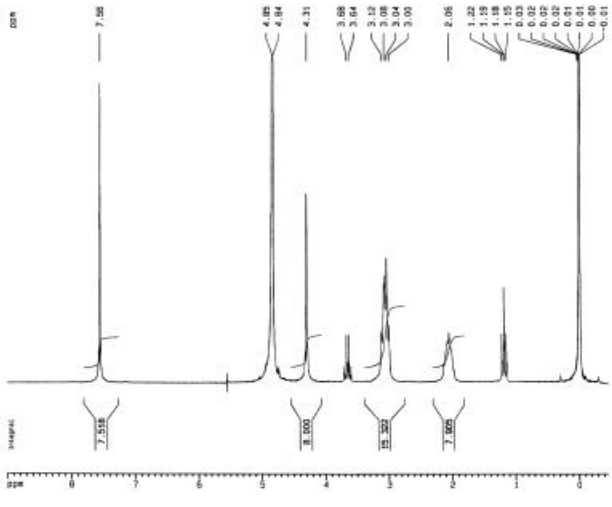
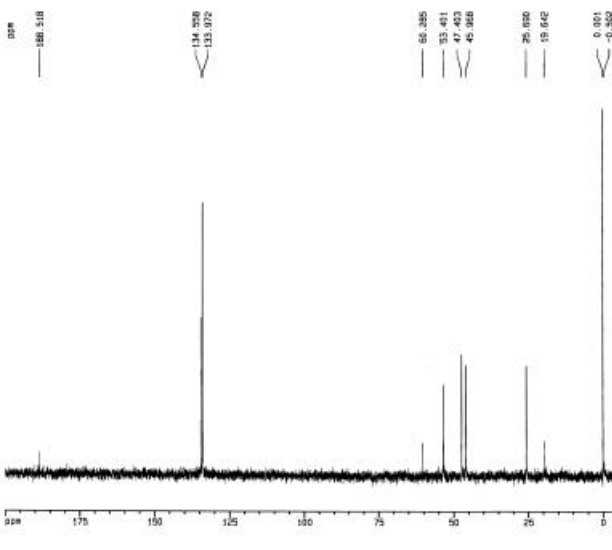
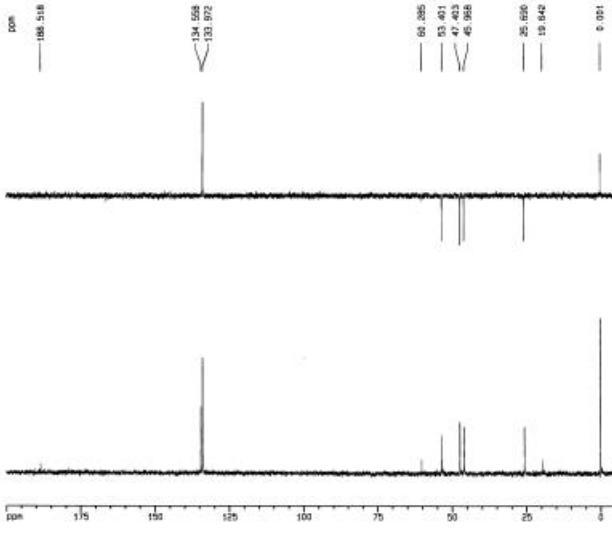
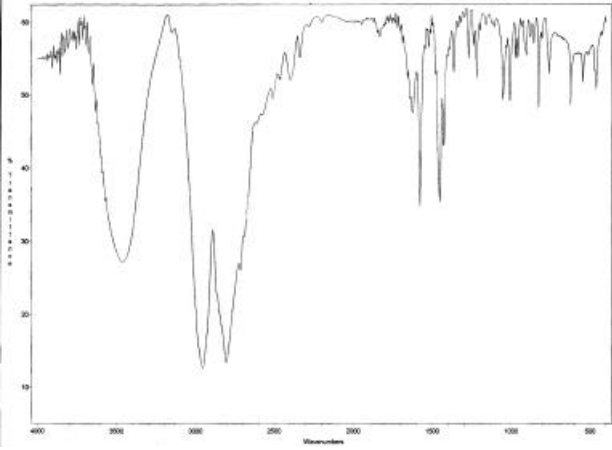
RMN-<sup>13</sup>C DEPT (135): 50 MHz, CDCl<sub>3</sub>.

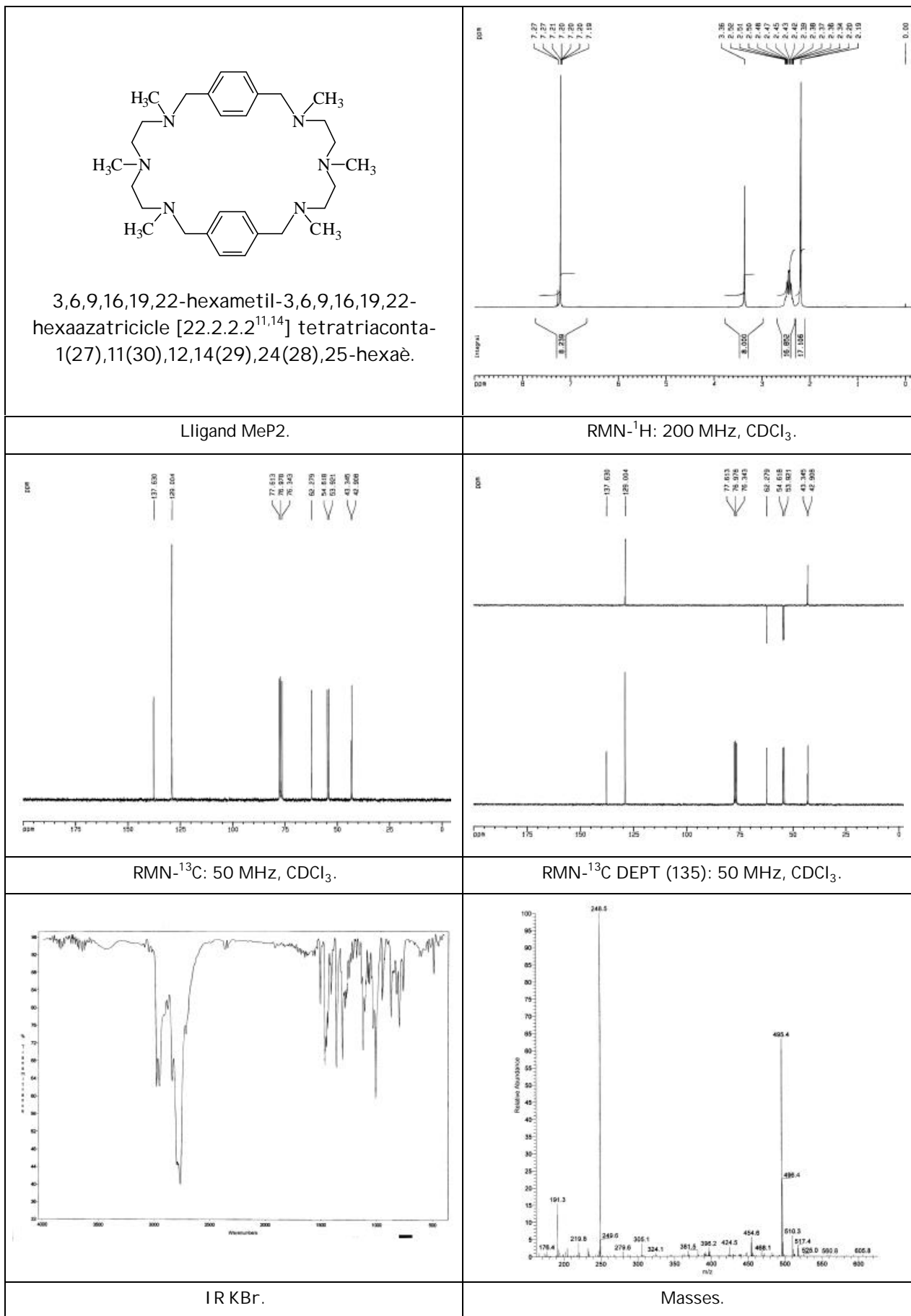


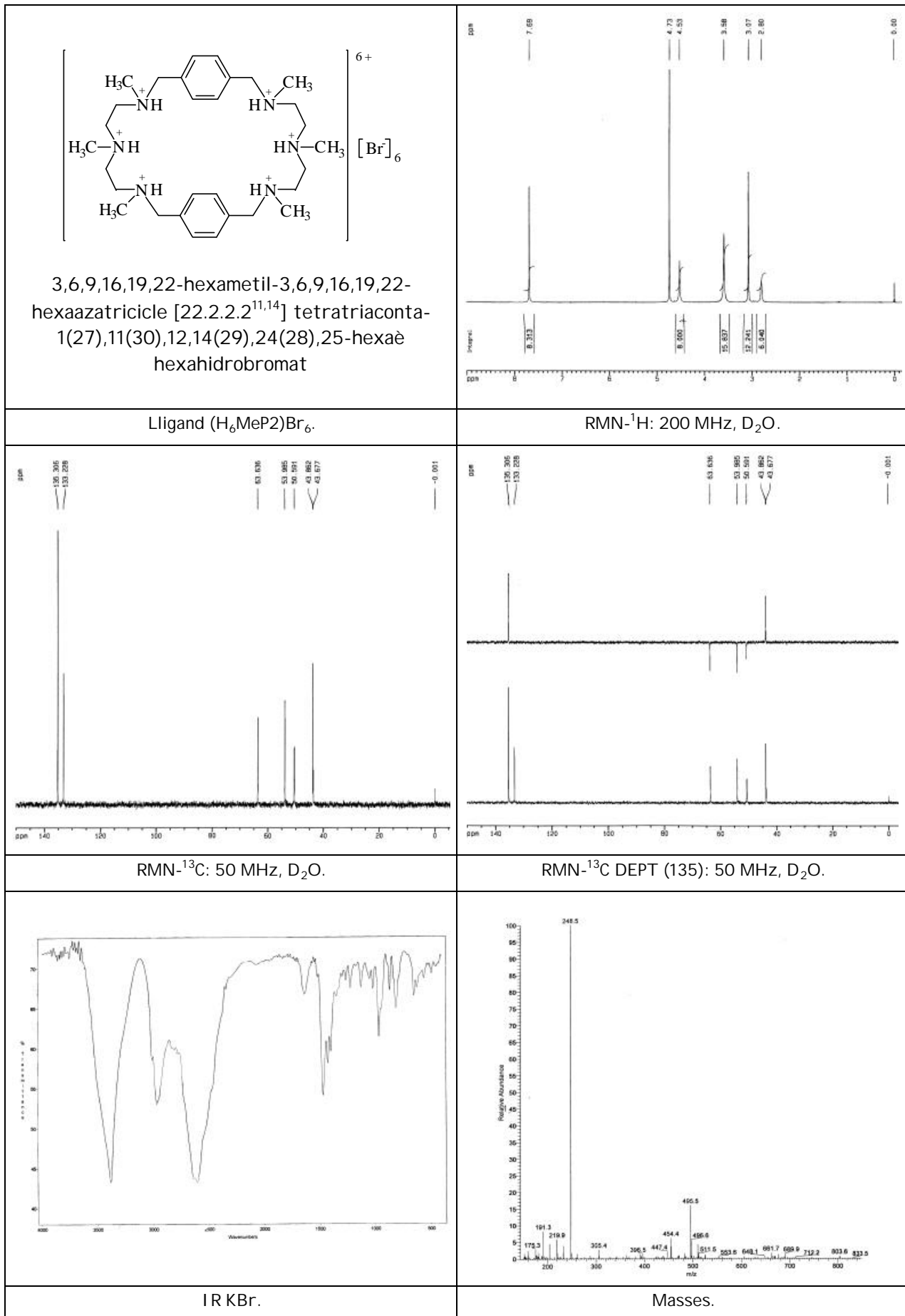
IR KBr.

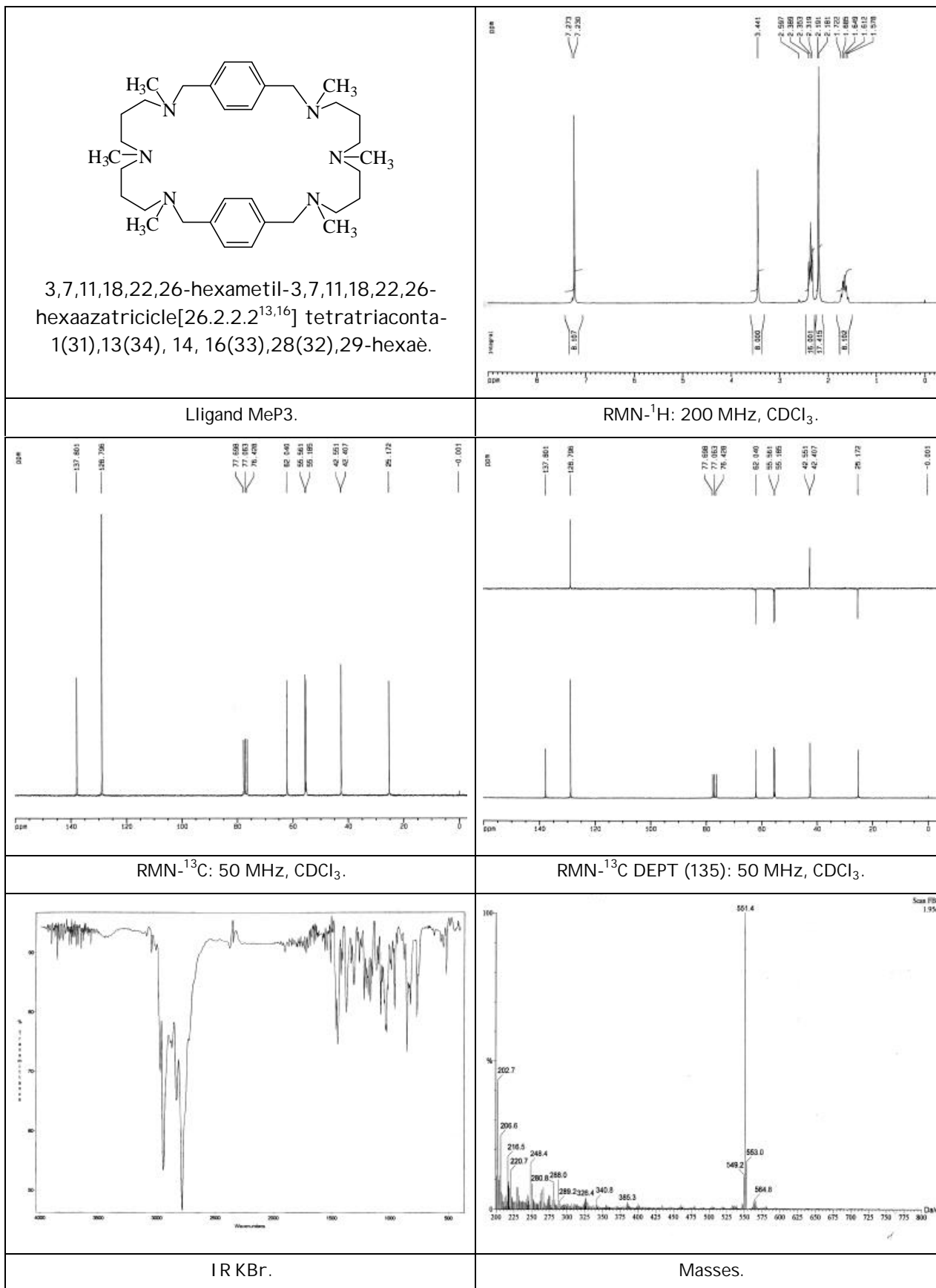


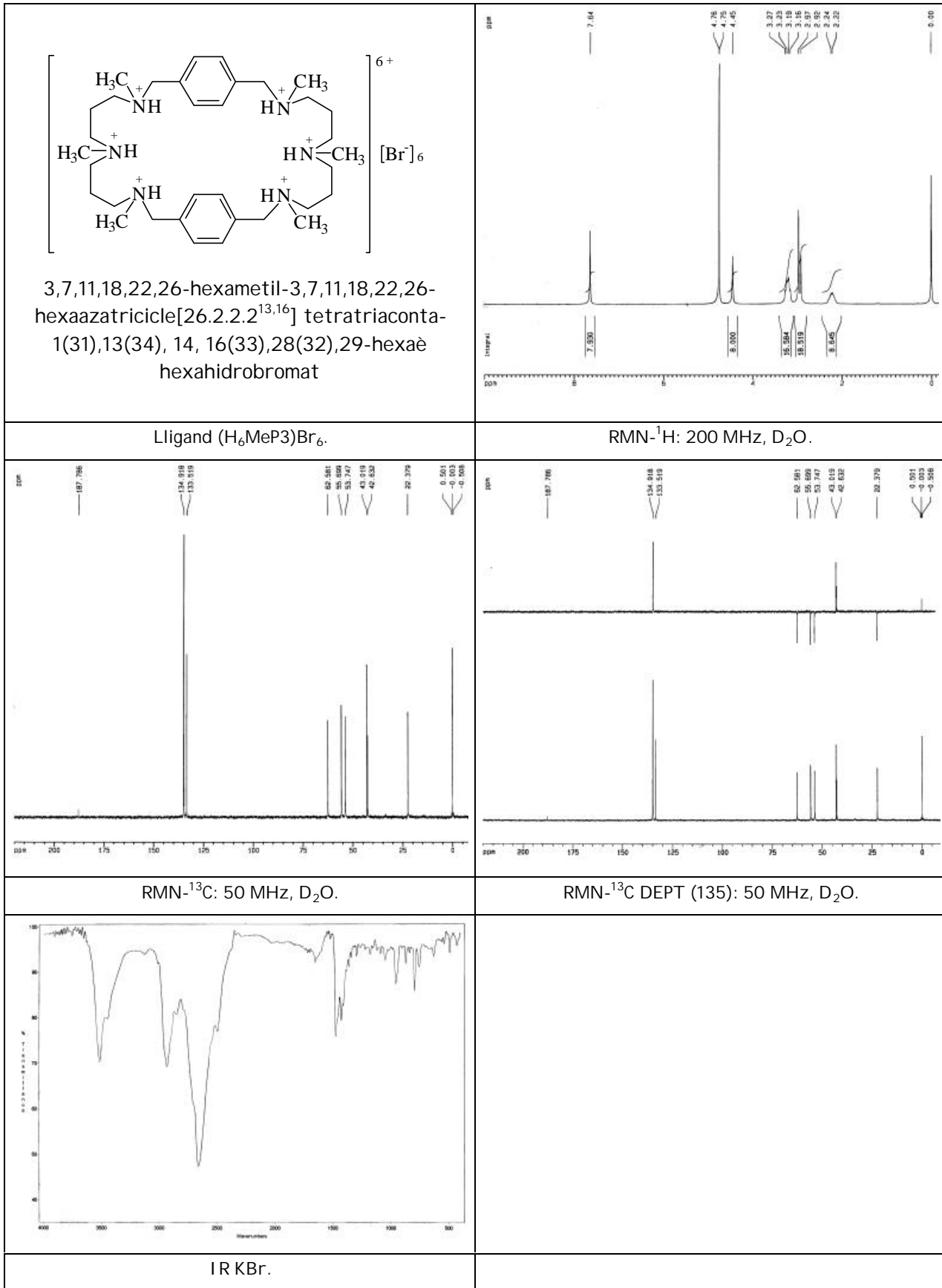


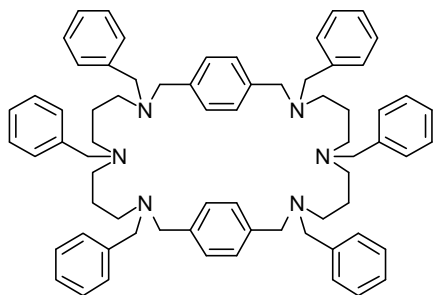
 <p>3,7,11,18,22,26-hexaazatricicle[26.2.2.2<sup>13,16</sup>] tetratriaconta-1(31),13(34),14,16(33),28(32),29-hexaè hexahidrobromat</p>	
<p>Lligand (H<sub>6</sub>P3)Br<sub>6</sub>.</p>	<p>RMN-<sup>1</sup>H: 200 MHz, D<sub>2</sub>O.</p>
	
<p>RMN-<sup>13</sup>C: 50 MHz, D<sub>2</sub>O.</p>	<p>RMN-<sup>13</sup>C DEPT (135): 50 MHz, D<sub>2</sub>O.</p>
	
<p>IR KBr.</p>	



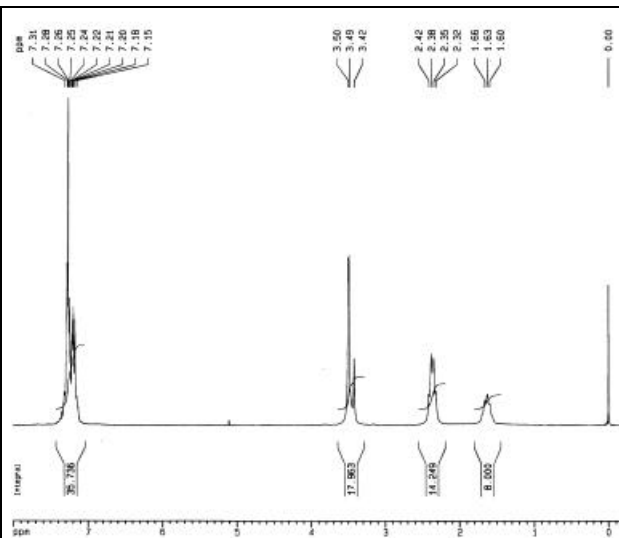






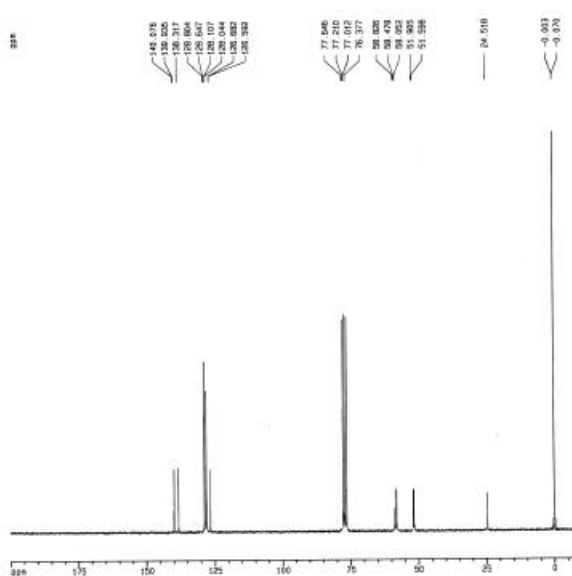


3,7,11,18,22,26-hexabenzil-3,7,11,18,22,26-hexaazatricicle[26.2.2.2<sup>13,16</sup>]tetratriaconta-1(30),13,15,28,31,33-hexaè

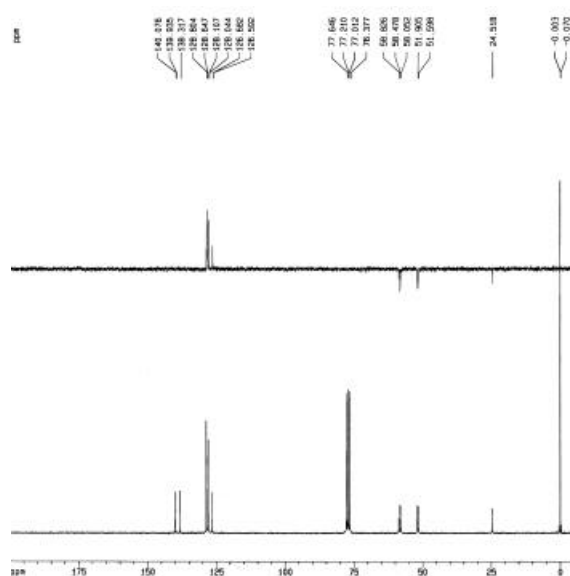


Lligand BzP3.

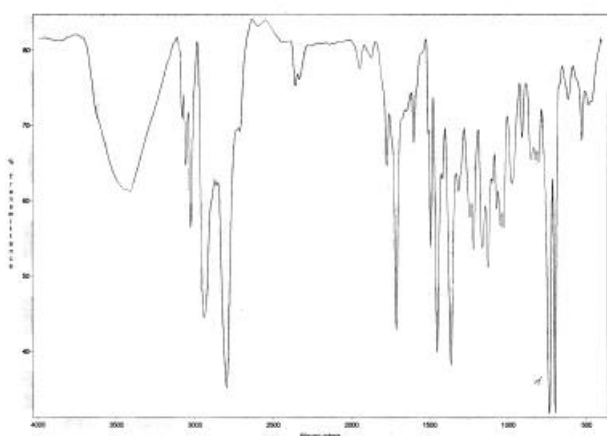
RMN-<sup>1</sup>H: 200 MHz, CDCl<sub>3</sub>.



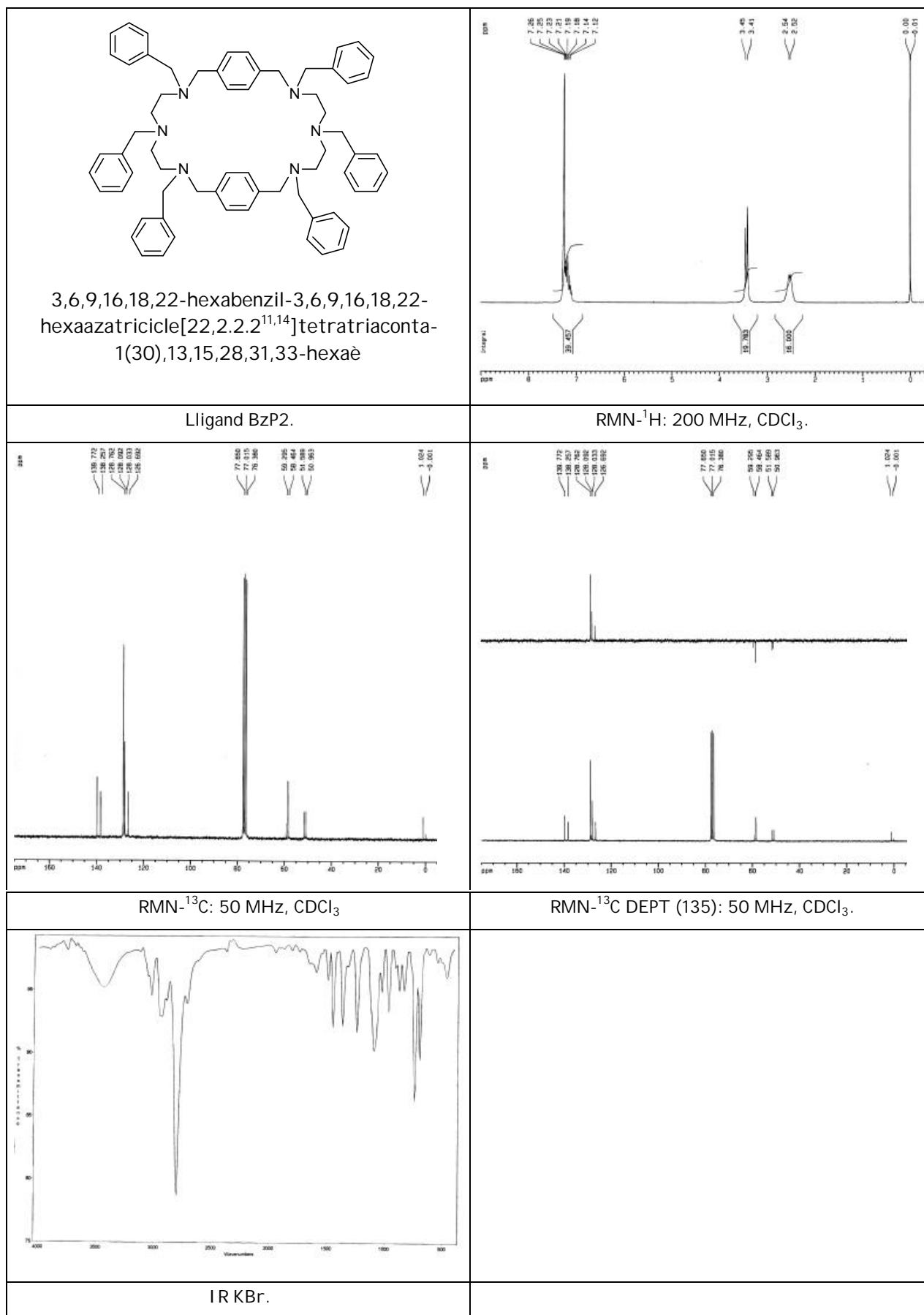
RMN-<sup>13</sup>C: 50 MHz, CDCl<sub>3</sub>.



RMN-<sup>13</sup>C DEPT (135): 50 MHz, CDCl<sub>3</sub>.



IR KBr.





Taula S1. Distàncies d'enllaç (Å) i angles d'enllaç (deg) pel complex  $[H_4MeP2](NO_3)_4$ .

O(1)-N(7)	1.236(6)	N(6)-C(23)	1.493(5)
O(2)-N(7)	1.229(7)	N(6)-C(24)	1.495(5)
O(3)-N(7)	1.222(6)	N(6)-C(30)	1.497(5)
O(4)-N(8)	1.269(8)	C(1)-C(2)	1.376(6)
O(5)-N(8)	1.225(7)	C(1)-C(6)	1.396(6)
O(6)-N(8)	1.210(6)	C(1)-C(7)	1.505(6)
O(7)-N(9)	1.227(5)	C(2)-C(3)	1.385(6)
O(8)-N(9)	1.222(5)	C(3)-C(4)	1.385(6)
O(9)-N(9)	1.278(4)	C(4)-C(5)	1.396(6)
O(10)-N(10)	1.123(9)	C(4)-C(24)	1.511(5)
O(11)-N(10)	1.315(10)	C(5)-C(6)	1.378(6)
O(12)-N(10)	1.325(6)	C(8)-C(9)	1.504(7)
N(1)-C(8)	1.496(6)	C(10)-C(11)	1.513(7)
N(1)-C(25)	1.498(5)	C(12)-C(13)	1.507(6)
N(1)-C(7)	1.507(6)	C(13)-C(18)	1.372(7)
N(2)-C(10)	1.463(6)	C(13)-C(14)	1.397(6)
N(2)-C(9)	1.465(5)	C(14)-C(15)	1.387(6)
N(2)-C(26)	1.465(5)	C(15)-C(16)	1.391(6)
N(3)-C(11)	1.469(6)	C(16)-C(17)	1.380(6)
N(3)-C(12)	1.494(6)	C(16)-C(19)	1.513(6)
N(3)-C(27)	1.499(6)	C(17)-C(18)	1.389(7)
N(4)-C(28)	1.498(5)	C(20)-C(21)	1.500(6)
N(4)-C(20)	1.499(5)	C(22)-C(23)	1.523(6)
N(4)-C(19)	1.501(5)	O(1S)-C(1S)	1.372(8)
N(5)-C(22)	1.459(5)	O(2S)-O(2S)#1	0.79(4)
N(5)-C(21)	1.462(5)	O(2S)-C(2S)#1	0.95(2)
N(5)-C(29)	1.465(5)	O(2S)-C(2S)	1.4000(10)
		C(2S)-O(2S)#1	0.95(2)
C(8)-N(1)-C(25)	112.0(4)	C(1)-C(2)-C(3)	120.8(4)
C(8)-N(1)-C(7)	111.6(3)	C(4)-C(3)-C(2)	120.4(4)
C(25)-N(1)-C(7)	110.2(3)	C(3)-C(4)-C(5)	118.9(4)
C(10)-N(2)-C(9)	110.0(3)	C(3)-C(4)-C(24)	120.9(4)
C(10)-N(2)-C(26)	111.7(4)	C(5)-C(4)-C(24)	120.1(4)
C(9)-N(2)-C(26)	111.5(4)	C(6)-C(5)-C(4)	120.4(4)
C(11)-N(3)-C(12)	111.9(4)	C(5)-C(6)-C(1)	120.5(4)
C(11)-N(3)-C(27)	112.6(4)	C(1)-C(7)-N(1)	113.1(3)
C(12)-N(3)-C(27)	108.8(4)	N(1)-C(8)-C(9)	112.8(4)
C(28)-N(4)-C(20)	111.9(3)	N(2)-C(9)-C(8)	113.1(4)
C(28)-N(4)-C(19)	109.6(3)	N(2)-C(10)-C(11)	112.4(4)
C(20)-N(4)-C(19)	112.7(3)	N(3)-C(11)-C(10)	113.8(4)
C(22)-N(5)-C(21)	110.6(3)	N(3)-C(12)-C(13)	113.6(4)
C(22)-N(5)-C(29)	111.8(3)	C(18)-C(13)-C(14)	118.0(4)
C(21)-N(5)-C(29)	111.5(3)	C(18)-C(13)-C(12)	121.4(4)
C(23)-N(6)-C(24)	111.4(3)	C(14)-C(13)-C(12)	120.4(4)
C(23)-N(6)-C(30)	112.9(3)	C(15)-C(14)-C(13)	120.8(4)

C(24)-N(6)-C(30)	110.0(3)	C(14)-C(15)-C(16)	120.4(4)
O(3)-N(7)-O(2)	122.1(5)	C(17)-C(16)-C(15)	118.7(4)
O(3)-N(7)-O(1)	119.0(6)	C(17)-C(16)-C(19)	120.4(4)
O(2)-N(7)-O(1)	118.9(6)	C(15)-C(16)-C(19)	120.7(4)
O(6)-N(8)-O(5)	121.5(7)	C(16)-C(17)-C(18)	120.4(4)
O(6)-N(8)-O(4)	122.0(7)	C(13)-C(18)-C(17)	121.6(4)
O(5)-N(8)-O(4)	115.7(6)	N(4)-C(19)-C(16)	113.4(3)
O(8)-N(9)-O(7)	122.6(4)	N(4)-C(20)-C(21)	112.8(4)
O(8)-N(9)-O(9)	119.1(4)	N(5)-C(21)-C(20)	112.7(3)
O(7)-N(9)-O(9)	118.2(4)	N(5)-C(22)-C(23)	112.2(3)
O(10)-N(10)-O(1)	120.4(9)	N(6)-C(23)-C(22)	112.3(3)
O(10)-N(10)-O(12)	125.7(8)	N(6)-C(24)-C(4)	113.4(3)
O(11)-N(10)-O(12)	113.8(7)	O(2S)#1-O(2S)-C(2S)#1	107(4)
C(2)-C(1)-C(6)	119.0(4)	O(2S)#1-O(2S)-C(2S)	40(2)
C(2)-C(1)-C(7)	121.6(4)	C(2S)#1-O(2S)-C(2S)	148(2)
C(6)-C(1)-C(7)	119.2(4)	O(2S)#1-C(2S)-O(2S)	32(2)

Operacions de simetria utilitzades per generar àtoms equivalents:

#1 -x+2,-y,-z

Taula S2. Distàncies d'enllaç (Å) i angles d'enllaç (deg) pel complex [H<sub>2</sub>MeP2](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.

Cl(1)-O(3)	1.308(13)	N(3)-C(14)#1	1.456(6)
Cl(1)-O(2)	1.321(7)	N(3)-C(14)	1.456(6)
Cl(1)-O(2)#1	1.321(7)	N(4)-C(15)	1.467(7)
Cl(1)-O(1)	1.382(8)	N(4)-C(16)	1.474(7)
Cl(2)-O(6)	1.389(7)	N(4)-C(13)	1.482(7)
Cl(2)-O(4)	1.409(7)	C(1)-C(6)	1.385(9)
Cl(2)-O(5)#1	1.426(4)	C(1)-C(2)	1.416(8)
Cl(2)-O(5)	1.426(4)	C(1)-C(7)	1.488(8)
N(1)-C(10)	1.478(7)	C(2)-C(3)	1.364(6)
N(1)-C(8)	1.483(8)	C(3)-C(4)	1.404(7)
N(1)-C(7)	1.500(8)	C(4)-C(5)	1.378(8)
N(2)-C(11)	1.451(9)	C(4)-C(16)	1.488(8)
N(2)-C(9)#1	1.462(6)	C(5)-C(6)	1.376(8)
N(2)-C(9)	1.462(6)	C(8)-C(9)	1.504(8)
N(3)-C(12)	1.446(10)	C(14)-C(15)	1.523(7)
O(3)-Cl(1)-O(2)	99.9(7)	C(14)#1-N(3)-C(14)	110.0(6)
O(3)-Cl(1)-O(2)#1	99.9(7)	C(15)-N(4)-C(16)	111.4(4)
O(2)-Cl(1)-O(2)#1	118.8(8)	C(15)-N(4)-C(13)	110.9(5)
O(3)-Cl(1)-O(1)	110.2(10)	C(16)-N(4)-C(13)	108.5(5)
O(2)-Cl(1)-O(1)	113.0(4)	C(6)-C(1)-C(2)	118.5(6)
O(2)#1-Cl(1)-O(1)	113.0(4)	C(6)-C(1)-C(7)	121.7(6)
O(6)-Cl(2)-O(4)	109.2(6)	C(2)-C(1)-C(7)	119.8(6)
O(6)-Cl(2)-O(5)#1	111.4(3)	C(3)-C(2)-C(1)	120.2(5)
O(4)-Cl(2)-O(5)#1	108.4(3)	C(2)-C(3)-C(4)	121.2(5)

O(6)-Cl(2)-O(5)	111.4(3)	C(5)-C(4)-C(3)	117.7(6)
O(4)-Cl(2)-O(5)	108.4(3)	C(5)-C(4)-C(16)	121.3(6)
O(5)#1-Cl(2)-O(5)	108.0(4)	C(3)-C(4)-C(16)	120.9(5)
C(10)-N(1)-C(8)	111.6(5)	C(6)-C(5)-C(4)	122.1(6)
C(10)-N(1)-C(7)	109.3(5)	C(5)-C(6)-C(1)	120.2(6)
C(8)-N(1)-C(7)	110.2(5)	C(1)-C(7)-N(1)	114.6(5)
C(11)-N(2)-C(9)#1	111.1(4)	N(1)-C(8)-C(9)	111.8(5)
C(11)-N(2)-C(9)	111.1(4)	N(2)-C(9)-C(8)	111.5(5)
C(9)#1-N(2)-C(9)	111.0(6)	N(3)-C(14)-C(15)	112.9(4)
C(12)-N(3)-C(14)#1	112.3(4)	N(4)-C(15)-C(14)	113.7(4)
C(12)-N(3)-C(14)	112.3(4)	N(4)-C(16)-C(4)	114.8(4)

Operacions de simetria utilitzades per generar àtoms equivalents:  
#1 -x+2,y,z

Taula S3. Distàncies d'enllaç (Å) i angles d'enllaç (deg) del lligand benzilat BzP3.

<b>Molècula A</b>			
N(1A)-C(1A)	1.459 (3)	N(1A)-C(2A)	1.462 (2)
N(1A)-C(15A)	1.465 (2)	N(2A)-C(22A)	1.459 (2)
N(2A)-C(9A)	1.463 (2)	N(2A)-C(10A)	1.466 (2)
N(3A)-C(13A)	1.462 (3)	N(3A)-C(29A)	1.463 (3)
N(3A)-C(12A)	1.464 (2)	C(1A)-C(14A)#1	1.509 (3)
C(2A)-C(3A)	1.508 (2)	C(3A)-C(8A)	1.377 (3)
C(3A)-C(4A)	1.390 (3)	C(4A)-C(5A)	1.374 (3)
C(5A)-C(6A)	1.384 (3)	C(6A)-C(7A)	1.386 (3)
C(6A)-C(9A)	1.508 (2)	C(7A)-C(8A)	1.390 (2)
C(10A)-C(11A)	1.511 (3)	C(11A)-C(12A)	1.510 (3)
C(13A)-C(14A)	1.526 (3)	C(14A)-C(1A)#1	1.506 (3)
C(15A)-C(16A)	1.497 (3)	C(16A)-C(21A)	1.384 (3)
C(16A)-C(17A)	1.396 (3)	C(17A)-C(18A)	1.375 (3)
C(18A)-C(19A)	1.370 (3)	C(19A)-C(20A)	1.376 (3)
C(20A)-C(21A)	1.371 (3)	C(22A)-C(23A)	1.503 (3)
C(23A)-C(24A)	1.376 (3)	C(23A)-C(28A)	1.381 (3)
C(24A)-C(25A)	1.391 (3)	C(25A)-C(26A)	1.367 (4)
C(26A)-C(27A)	1.365 (4)	C(27A)-C(28A)	1.374 (3)
C(29A)-C(30A)	1.500 (3)	C(30A)-C(31A)	1.380 (3)
C(30A)-C(35A)	1.384 (3)	C(31A)-C(32A)	1.381 (3)
C(32A)-C(33A)	1.361 (4)	C(33A)-C(34A)	1.369 (4)
C(34A)-C(35A)	1.378 (4)		
<b>Molècula B</b>			
N(1B)-C(1B)	1.461 (2)	N(1B)-C(15B)	1.465 (2)
N(1B)-C(2B)	1.469 (2)	N(2B)-C(9B)	1.464 (2)
N(2B)-C(10B)	1.468 (2)	N(2B)-C(22B)	1.470 (2)
N(3B)-C(13B)	1.461 (2)	N(3B)-C(29B)	1.463 (3)

N(3B)-C(12B)	1.467 (2)	C(1B)-C(14B)# 2	1.505 (3)
C(2B)-C(3B)	1.509 (3)	C(3B)-C(4B)	1.376 (3)
C(3B)-C(8B)	1.388 (2)	C(4B)-C(5B)	1.381 (3)
C(5B)-C(6B)	1.390 (2)	C(6B)-C(7B)	1.384 (3)
C(6B)-C(9B)	1.501 (2)	C(7B)-C(8B)	1.391 (2)
C(10B)-C(11B)	1.518 (2)	C(11B)-C(12B)	1.513 (2)
C(13B)-C(14B)	1.521 (3)	C(14B)-C(1B)# 2	1.505 (3)
C(15B)-C(16B)	1.504 (3)	C(16B)-C(17B)	1.382 (3)
C(16B)-C(21B)	1.385 (3)	C(17B)-C(18B)	1.380 (3)
C(18B)-C(19B)	1.371 (3)	C(19B)-C(20B)	1.371 (3)
C(20B)-C(21B)	1.375 (3)	C(22B)-C(23B)	1.503 (3)
C(23B)-C(24B)	1.383 (3)	C(23B)-C(28B)	1.389 (3)
C(24B)-C(25B)	1.392 (3)	C(25B)-C(26B)	1.375 (4)
C(26B)-C(27B)	1.364 (4)	C(27B)-C(28B)	1.374 (3)
C(29B)-C(30B)	1.499 (3)	C(30B)-C(35B)	1.374 (3)
C(30B)-C(31B)	1.387 (3)	C(31B)-C(32B)	1.379 (3)
C(32B)-C(33B)	1.367 (3)	C(33B)-C(34B)	1.373 (3)
C(34B)-C(35B)	1.381 (3)		

**Molècula A**

C(1A)-N(1A)-C(2A)	110.88(16)	C(1A)-N(1A)-C(15A)	113.34(14)
C(2A)-N(1A)-C(15A)	110.78(15)	C(22A)-N(2A)-C(9A)	110.52(15)
C(22A)-N(2A)-C(10A)	110.68(13)	C(9A)-N(2A)-C(10A)	110.95(14)
C(13A)-N(3A)-C(29A)	110.57(19)	C(13A)-N(3A)-C(12A)	110.69(15)
C(29A)-N(3A)-C(12A)	109.26(17)	N(1A)-C(1A)-C(14A)#1	112.23(17)
N(1A)-C(2A)-C(3A)	111.88(15)	C(8A)-C(3A)-C(4A)	118.24(16)
C(8A)-C(3A)-C(2A)	122.72(17)	C(4A)-C(3A)-C(2A)	119.03(17)
C(5A)-C(4A)-C(3A)	120.62(18)	C(4A)-C(5A)-C(6A)	121.26(17)
C(5A)-C(6A)-C(7A)	118.46(16)	C(5A)-C(6A)-C(9A)	120.84(16)
C(7A)-C(6A)-C(9A)	120.68(17)	C(6A)-C(7A)-C(8A)	120.06(18)
C(3A)-C(8A)-C(7A)	121.34(17)	N(2A)-C(9A)-C(6A)	112.27(14)
N(2A)-C(10A)-C(11A)	113.68(14)	C(12A)-C(11A)-C(10A)	112.11(15)
N(3A)-C(12A)-C(11A)	113.23(15)	N(3A)-C(13A)-C(14A)	114.55(16)
C(1A)#1-C(14A)-	113.52(19)	N(1A)-C(15 <sup>a</sup> )-C(16A)	111.84(15)
C(21A)-C(16A)-C(17A)	117.4(2)	C(21A)-C(16A)-C(15A)	120.91(17)
C(17A)-C(16A)-C(15A)	121.66(18)	C(18A)-C(17A)-C(16A)	120.7(2)
C(19A)-C(18A)-C(17A)	120.9(2)	C(18A)-C(19A)-C(20A)	119.1(2)
C(21A)-C(20A)-C(19A)	120.4(2)	C(20A)-C(21A)-C(16A)	121.52(18)
N(2A)-C(22A)-C(23A)	113.23(16)	C(24A)-C(23A)-C(28A)	118.29(19)
C(24A)-C(23A)-C(22A)	121.64(17)	C(28A)-C(23A)-C(22A)	119.98(17)
C(23A)-C(24A)-C(25A)	120.5(2)	C(26A)-C(25A)-C(24A)	120.3(2)
C(27A)-C(26A)-C(25A)	119.4(2)	C(26A)-C(27A)-C(28A)	120.6(2)
C(27A)-C(28A)-C(23A)	120.9(2)	N(3A)-C(29A)-C(30A)	112.66(18)
C(31A)-C(30A)-C(35A)	117.6(2)	C(31A)-C(30A)-C(29A)	120.54(19)
C(35A)-C(30A)-	121.8(2)	C(30A)-C(31A)-C(32A)	120.93(19)
C(33A)-C(32A)-C(31A)	120.4(2)	C(32A)-C(33A)-C(34A)	119.8(2)
C(33A)-C(34A)-	119.9(2)	C(34A)-C(35A)-C(30A)	121.3(2)

<b>Molècula B</b>			
C(1B)-N(1B)-C(15B)	112.52(14)	C(1B)-N(1B)-C(2B)	109.88(14)
C(15B)-N(1B)-C(2B)	110.19(14)	C(9B)-N(2B)-C(10B)	110.92(13)
C(9B)-N(2B)-C(22B)	112.15(14)	C(10B)-N(2B)-C(22B)	111.42(14)
C(13B)-N(3B)-C(29B)	110.97(15)	C(13B)-N(3B)-C(12B)	109.99(14)
C(29B)-N(3B)-C(12B)	109.61(15)	N(1B)-C(1B)-C(14B)# 2	113.86(15)
N(1B)-C(2B)-C(3B)	111.81(14)	C(4B)-C(3B)-C(8B)	118.01(17)
C(4B)-C(3B)-C(2B)	119.69(16)	C(8B)-C(3B)-C(2B)	122.30(17)
C(3B)-C(4B)-C(5B)	121.47(17)	C(4B)-C(5B)-C(6B)	120.89(19)
C(7B)-C(6B)-C(5B)	117.87(17)	C(7B)-C(6B)-C(9B)	122.17(16)
C(5B)-C(6B)-C(9B)	119.93(17)	C(6B)-C(7B)-C(8B)	120.95(16)
C(3B)-C(8B)-C(7B)	120.80(18)	N(2B)-C(9B)-C(6B)	113.45(14)
N(2B)-C(10B)-C(11B)	111.71(14)	C(12B)-C(11B)-C(10B)	110.83(14)
N(3B)-C(12B)-C(11B)	113.89(14)	N(3B)-C(13B)-C(14B)	114.82(16)
C(1B)# 2-C(14B)-C(13B)	112.44(16)	N(1B)-C(15B)-(16B)	112.48(16)
C(17B)-C(16B)-C(21B)	117.56(19)	C(17B)-C(16B)-C(15B)	121.67(16)
C(21B)-C(16B)-C(15B)	120.75(18)	C(18B)-C(17B)-C(16B)	121.64(19)
C(19B)-C(18B)-C(17B)	119.9(2)	C(20B)-C(19B)-C(18B)	119.2(2)
C(19B)-C(20B)-C(21B)	121.0(2)	C(20B)-C(21B)-C(16B)	120.7(2)
N(2B)-C(22B)-C(23B)	110.05(15)	C(24B)-C(23B)-C(28B)	118.62(19)
C(24B)-C(23B)-C(22B)	121.6(2)	C(28B)-C(23B)-C(22B)	119.61(18)
C(23B)-C(24B)-C(25B)	120.0(3)	C(26B)-C(25B)-C(24B)	120.4(2)
C(27B)-C(26B)-C(25B)	119.7(2)	C(26B)-C(27B)-C(28B)	120.5(3)
C(27B)-C(28B)-C(23B)	120.8(2)	N(3B)-C(29B)-C(30B)	112.45(15)
C(35B)-C(30B)-C(31B)	118.04(19)	C(35B)-C(30B)-C(29B)	121.48(18)
C(31B)-C(30B)-C(29B)	120.47(17)	C(32B)-C(31B)-C(30B)	120.86(18)
C(33B)-C(32B)-C(31B)	120.45(19)	C(32B)-C(33B)-C(34B)	119.3(2)
C(33B)-C(34B)-C(35B)	120.4(2)	C(30B)-C(35B)-C(34B)	121.0(2)

Operacions de simetria utilitzades per generar àtoms equivalents:  
#1 -x+2, -y, -z+1  
#2 -x+1, -y+1, -z+2

Taula S4. Distàncies d'enllaç (Å) i angles d'enllaç (deg) pel lligand BzP2.

N(1)-C(8)	1.460(8)	C(24)-C(25)	1.367(10)
N(1)-C(13)	1.466(8)	C(25)-C(26)	1.380(10)
N(1)-C(7)	1.468(8)	C(27)-C(28)	1.523(10)
N(2)-C(9)	1.461(8)	C(28)-C(29)	1.360(9)
N(2)-C(20)	1.462(8)	C(28)-C(33)	1.375(9)
N(2)-C(10)	1.477(8)	C(29)-C(30)	1.422(10)
N(3)-C(27)	1.455(8)	C(30)-C(31)	1.381(10)
N(3)-C(11)	1.472(8)	C(31)-C(32)	1.360(11)
N(3)-C(12)	1.491(8)	C(32)-C(33)	1.368(10)
N(4)-C(46)	1.465(7)	C(34)-C(39)	1.360(8)
N(4)-C(41)	1.473(7)	C(34)-C(35)	1.382(8)
N(4)-C(40)	1.487(7)	C(34)-C(40)	1.489(9)
N(5)-C(53)	1.465(7)	C(35)-C(36)	1.389(9)

N(5)-C(42)	1.469(7)	C(36)-C(37)	1.383(9)
N(5)-C(43)	1.483(7)	C(37)-C(38)	1.375(8)
N(6)-C(60)	1.473(7)	C(37)-C(45)	1.518(9)
N(6)-C(44)	1.480(7)	C(38)-C(39)	1.384(9)
N(6)-C(45)	1.482(7)	C(41)-C(42)	1.513(7)
C(1)-C(6)	1.370(9)	C(43)-C(44)#2	1.496(8)
C(1)-C(2)	1.390(10)	C(44)-C(43)#2	1.496(8)
C(1)-C(7)	1.488(9)	C(46)-C(47)	1.514(9)
C(2)-C(3)	1.363(9)	C(47)-C(52)	1.369(9)
C(3)-C(4)	1.371(9)	C(47)-C(48)	1.375(9)
C(4)-C(5)	1.379(9)	C(48)-C(49)	1.406(10)
C(4)-C(12)#1	1.513(9)	C(49)-C(50)	1.356(12)
C(5)-C(6)	1.371(9)	C(50)-C(51)	1.364(12)
C(8)-C(9)	1.491(9)	C(51)-C(52)	1.399(11)
C(10)-C(11)	1.506(9)	C(53)-C(54)	1.528(9)
C(12)-C(4)#1	1.513(9)	C(54)-C(59)	1.367(9)
C(13)-C(14)	1.501(9)	C(54)-C(55)	1.405(9)
C(14)-C(19)	1.355(9)	C(55)-C(56)	1.388(11)
C(14)-C(15)	1.363(9)	C(56)-C(57)	1.365(11)
C(15)-C(16)	1.392(10)	C(57)-C(58)	1.347(11)
C(16)-C(17)	1.349(11)	C(58)-C(59)	1.388(10)
C(17)-C(18)	1.353(11)	C(60)-C(61)	1.531(9)
C(18)-C(19)	1.380(11)	C(61)-C(66)	1.356(9)
C(20)-C(21)	1.506(9)	C(61)-C(62)	1.376(9)
C(21)-C(22)	1.373(9)	C(62)-C(63)	1.385(9)
C(21)-C(26)	1.378(9)	C(63)-C(64)	1.370(10)
C(22)-C(23)	1.373(10)	C(64)-C(65)	1.370(10)
C(23)-C(24)	1.376(10)	C(65)-C(66)	1.392(10)
C(8)-N(1)-C(13)	111.1(5)	C(24)-C(25)-C(26)	120.9(8)
C(8)-N(1)-C(7)	110.3(6)	C(21)-C(26)-C(25)	121.7(8)
C(13)-N(1)-C(7)	109.0(6)	N(3)-C(27)-C(28)	114.1(6)
C(9)-N(2)-C(20)	113.3(6)	C(28)-C(29)-C(30)	121.8(8)
C(9)-N(2)-C(10)	111.9(6)	C(31)-C(30)-C(29)	117.0(8)
C(20)-N(2)-C(10)	111.2(6)	C(32)-C(31)-C(30)	120.0(10)
C(27)-N(3)-C(11)	110.6(6)	C(31)-C(32)-C(33)	122.7(9)
C(27)-N(3)-C(12)	110.3(6)	C(32)-C(33)-C(28)	118.8(8)
C(11)-N(3)-C(12)	111.2(6)	C(39)-C(34)-C(35)	116.7(7)
C(46)-N(4)-C(41)	110.0(5)	C(39)-C(34)-C(40)	123.5(7)
C(46)-N(4)-C(40)	110.5(5)	C(35)-C(34)-C(40)	119.5(7)
C(41)-N(4)-C(40)	109.6(4)	C(34)-C(35)-C(36)	120.0(7)
C(53)-N(5)-C(42)	111.0(5)	C(37)-C(36)-C(35)	122.9(7)
C(53)-N(5)-C(43)	111.5(6)	C(38)-C(37)-C(36)	116.5(7)
C(42)-N(5)-C(43)	112.4(5)	C(38)-C(37)-C(45)	121.4(7)
C(60)-N(6)-C(44)	108.7(5)	C(36)-C(37)-C(45)	122.1(7)
C(60)-N(6)-C(45)	110.2(5)	C(37)-C(38)-C(39)	120.2(7)
C(44)-N(6)-C(45)	109.0(5)	C(34)-C(39)-C(38)	123.7(7)
C(6)-C(1)-C(2)	115.6(8)	N(4)-C(40)-C(34)	113.2(5)

C(6)-C(1)-C(7)	122.0(8)	N(4)-C(41)-C(42)	112.4(5)
C(2)-C(1)-C(7)	122.4(8)	N(5)-C(42)-C(41)	111.2(5)
C(3)-C(2)-C(1)	122.4(8)	N(5)-C(43)-C(44)#2	110.0(6)
C(2)-C(3)-C(4)	120.6(8)	N(6)-C(44)-C(43)#2	113.1(6)
C(3)-C(4)-C(5)	118.3(8)	N(6)-C(45)-C(37)	110.3(6)
C(3)-C(4)-C(12)#1	120.1(8)	N(4)-C(46)-C(47)	112.9(5)
C(5)-C(4)-C(12)#1	121.5(8)	C(52)-C(47)-C(48)	117.1(7)
C(6)-C(5)-C(4)	119.9(8)	C(52)-C(47)-C(46)	121.0(8)
C(1)-C(6)-C(5)	123.1(8)	C(48)-C(47)-C(46)	121.9(7)
N(1)-C(7)-C(1)	112.9(6)	C(47)-C(48)-C(49)	122.5(8)
N(1)-C(8)-C(9)	111.5(6)	C(50)-C(49)-C(48)	117.8(10)
N(2)-C(9)-C(8)	111.5(6)	C(49)-C(50)-C(51)	122.0(11)
N(2)-C(10)-C(11)	111.5(6)	C(50)-C(51)-C(52)	118.7(10)
N(3)-C(11)-C(10)	112.9(6)	N(5)-C(53)-C(54)	114.1(6)
N(3)-C(12)-C(4)#1	111.2(6)	C(59)-C(54)-C(55)	116.7(7)
N(1)-C(13)-C(14)	114.8(6)	C(59)-C(54)-C(53)	123.2(8)
C(19)-C(14)-C(15)	117.9(8)	C(55)-C(54)-C(53)	120.0(8)
C(19)-C(14)-C(13)	120.6(7)	C(56)-C(55)-C(54)	119.5(8)
C(15)-C(14)-C(13)	121.1(7)	C(57)-C(56)-C(55)	121.9(10)
C(14)-C(15)-C(16)	120.3(8)	C(58)-C(57)-C(56)	119.2(11)
C(17)-C(16)-C(15)	120.4(8)	C(57)-C(58)-C(59)	119.7(10)
C(16)-C(17)-C(18)	119.8(9)	C(54)-C(59)-C(58)	123.0(8)
C(17)-C(18)-C(19)	119.3(9)	N(6)-C(60)-C(61)	113.3(5)
C(14)-C(19)-C(18)	122.1(8)	C(66)-C(61)-C(62)	118.3(7)
N(2)-C(20)-C(21)	111.9(6)	C(66)-C(61)-C(60)	120.9(8)
C(22)-C(21)-C(26)	116.0(8)	C(47)-C(52)-C(51)	121.9(9)
C(22)-C(21)-C(20)	121.1(7)	C(62)-C(61)-C(60)	120.3(7)
C(26)-C(21)-C(20)	122.9(8)	C(61)-C(62)-C(63)	121.8(7)
C(23)-C(22)-C(21)	123.4(8)	C(64)-C(63)-C(62)	118.6(8)
C(22)-C(23)-C(24)	119.4(9)	C(63)-C(64)-C(65)	120.8(8)
C(25)-C(24)-C(23)	118.6(8)	C(64)-C(65)-C(66)	119.1(8)
C(29)-C(28)-C(33)	119.7(9)	C(61)-C(66)-C(65)	121.4(8)
C(29)-C(28)-C(27)	121.8(8)		
C(33)-C(28)-C(27)	118.1(8)		

Operacions de simetria utilitzades per generar àtoms equivalents:

#1 -x,-y+2,-z #2 -x+1,-y+1,-z+1

## Capítol 4.

**Avaluació sistemàtica de fenòmens de reconeixement molecular.  
part 1. La interacció entre fosfats i nucleòtids amb lligands  
hexaazamacrocíclics que contenen espaiadors m-xilílics.**





**Avaluació sistemàtica de fenòmens de reconeixement molecular. Part 1. La interacció entre fosfats i nucleòtids amb lligands hexaazamacrocíclics que contenen espaiadors m-xililics.**

## **ÍNDIX.**

<b>1. RESUM.....</b>	<b>145</b>
<b>2. INTRODUCCIÓ. ....</b>	<b>145</b>
<b>3. SECCIÓ EXPERIMENTAL. ....</b>	<b>146</b>
3.1. Materials.....	146
3.2. Valoracions potenciomètriques.....	147
3.3. Preparació dels cristalls del complex de $(H_6Bn)(H_2PO_4)_6$ .....	147
3.4. Determinació de l'estructura cristal·lina.....	147
<b>4. RESULTATS I DISCUSSIÓ. ....</b>	<b>148</b>
4.1. Síntesi i estructura del complex $(H_6Bn)(H_2PO_4)_6$ .....	148
4.2. Constants de protonació del lligands i els substrats.....	152
4.3. Formació d'espècies ternàries (H:Bn:S).....	156
4.4. Diagrames de Competició i Selectivitat del lligand Bn.....	162
4.5. Sistemes Competitius Bn vs. Bd.....	166
<b>5. CONCLUSIONS. ....</b>	<b>170</b>
<b>6. REFERÈNCIES. ....</b>	<b>171</b>



## 1. RESUM.

S'han estudiat a partir del tractament matemàtic de mesures potenciomètriques les interaccions host-guest entre els anions ortho (Ph), piro (Pp) i tripolifosfat (Tr) així com els nucleòtids ATP (At), ADP (Ad) i AMP (Am) amb el lligand macrocíclic 3,7,11,19,23,27-hezaazatricicle[27.3.1.1<sup>13,17</sup>]triaconta-1(32),13,15,17(34),29(33),30 -hexaè (Bn).

Com a resultat de la formació d'enllaços d'hidrogen i l'establiment d'atraccions Coulòmbiques entre l'host i el guest es formen complexos ternaris en solució aquosa. S'han determinat les constants de formació de totes les espècies formades. Es discuteix la selectivitat del lligand Bn pels diferents substrats anònics de tipus fosfat o nucleòtids mitjançant la utilització de diagrames de distribució d'espècies. Es comparen els resultats obtinguts per aquest lligand amb els obtinguts per un lligand macrocíclic similar però lleugerament més petit 3,6,9,17,20,23-hexaazaticicle [23.3.1.1<sup>11,15</sup>]triaconta-1(29),11(30),12,14,25,27-hexaè (Bd). S'ha trobat que la competició entre els lligands Bn i Bd per la formació d'espècies ternàries amb un substrat específic és fortament dependent del p[H].

S'ha resolt l'estructura cristal·lina del complex  $[(H_6Bn)(H_2PO_4)_6] \cdot 2H_2O$  de fórmula empírica  $C_{28}H_{68}N_6O_{26}P_6$  mitjançant l'anàlisi de difracció de Raigs-X. El compost pertany al grup espacial de simetria triclínic P-1 amb  $Z = 1$ ,  $a = 8.892(2) \text{ \AA}$ ,  $b = 9.369(4) \text{ \AA}$ ,  $c = 16.337(8) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 73.72(4)^\circ$ ,  $\beta = 83.01(4)^\circ$  i  $\gamma = 64.81(3)^\circ$ . S'ha trobat que els contraions fosfats uneixen capes adjacents de molècules de macrocicles a través d'una extensa xarxa d'enllaços per pont d'hidrogen.

## 2. INTRODUCCIÓ.

La química de coordinació d'anions és un camp que està experimentant un ràpid creixement estimulat pel continu interès que els investigadors tenen pels anions en àrees com el medi ambient, la indústria i aquelles relacionades amb ciències de la salut.<sup>1</sup> Recentment s'han utilitzat receptors d'anions en els processos de separació de membranes, en el transport d'anions i en la construcció d'elèctrodes selectius d'ions.<sup>2</sup>

Els anions fosfats estan presents en una gran quantitat d'estructures, funcions i regulacions biològiques; és per aquest motiu que les seves interaccions amb els seus corresponents receptors són d'especial interès.<sup>3</sup> S'ha demostrat que la forma protonada dels lligands poliaza macrocíclics complexen certs tipus de molècules neutres i anions inclosos els fosfats i nucleòtids tant en solució aquosa com en estat sòlid.<sup>4</sup> A més, també s'ha demostrat que aquests lligands macrocíclics catalitzen reaccions, importants des d'un punt de vista biològic, de les molècules host amb les quals es complexen,<sup>5</sup> com ara la hidròlisi i formació de ATP.

Recentment han estat publicats els complexos formats entre les diferents formes protonades del lligand macrocíclic 3,6,9,17,20,23-hexaazaticicle[23.3.1.1<sup>11,15</sup>]-triaconta-1(29),11(30),12,14,25,27-hexaè (Bd) i els anions derivats dels àcids fosfòric, difosfòric i trifosfòric així com el ATP, ADP, i AMP.<sup>6</sup> Es formen complexos binaris estables com a conseqüència d'enllaços per pont d'hidrogen i d'interaccions Coulòmbiques.

Per tal d'aprofundir en la comprensió de les interaccions host-guest entre aquests tipus de receptors i els substrats de tipus fosfat, es va decidir avaluar les constants d'unió dels complexos binaris formats per Bd i 3,7,11,19,23,27-hezaazatricicle[27.3.1.1<sup>13,17</sup>]triaconta-1(32),13,15,17(34),29(33),30-hexaè (Bn). Bn és un lligand hexaaza macrocíclic amb una estructura similar a Bd però amb una cavitat més gran.

En aquest article presentem dades de l'avaluació sistemàtica de fenòmens de reconeixement mitjançant mètodes d'equilibris potenciomètrics entre les diferents formes protonades del lligand Bn i diferents substrats de tipus fosfat. Així mateix, també es comparen els resultats obtinguts amb els existents pel lligand Bd.

### 3. SECCIÓ EXPERIMENTAL.

#### 3.1. Materials.

El lligand Bn es va preparar com a sal incolora hexahidrobromada seguint un procediment ja publicat.<sup>4c</sup> El KCl de grau GR es va obtenir de EM Chemical CO. Les ampolles de KOH lliures de CO<sub>2</sub> Dilut-it es van comprar a J. T. Baker Inc. El dihidrogen fosfat de potàssi i el pirofosfat tetrasòdic de qualitat de reactiu PA es van comprar a Fischer Scientific Co. i purificats per recristal·lització amb aigua destil·lada. El tripolifosfat sòdic de grau tècnic (85%) es va comprar a Aldrich Chemical Co. i es va purificar per recristal·lització repetida mitjançant l'addició de metanol a solucions aquoses.<sup>7</sup> L'adenosina-5'-monofosfat (AMP), la sal sòdica hidratada de l'adenosina-5'-difosfat (ADP) i la sal disòdica hidratada de l'adenosina-5'-trifosfat (ATP) es van comprar a Aldrich Chemical Co. L'ATP es va recristal·litzar en metanol i aigua. L'ADP i AMP es van utilitzar tal com es van rebre. La solució de KOH es va estandaritzar per valoració contra un estàndard de hidrogenftalat de potassi amb fenolftaleïna com indicador i es va comprovar periòdicament el contingut en carbonats (<2%).<sup>8</sup>

### 3.2. Valoracions potenciomètriques.

Les mesures potenciomètriques s'han efectuat en una cel·la amb camisa termostatitzada a 25.0 °C i que es pot tancar hermèticament sota una atmosfera d'argó purificat. Es va utilitzar un pH metre Corning Model 350 equipat amb un elèctrode de vidre i amb un elèctrode de referència de tipus cal-lomelans. Es va utilitzar KCl com electrolit suport, per mantenir constant la força iònica del medi a 0.10 M. El parell electròdic es va calibrar en termes de  $-\log[H^+]$ , anomenat p[H], mitjançant la valoració d'una petita quantitat de HCl a una força iònica de 0.10 M i 25.0 °C, seguit per un ajust del pHmetre per tal de minimitzar les diferències entre el p[H] calculat i els valors observats. El valor de  $\log K_w$  pel sistema, definit en termes de  $\log([H^+][OH^-])$  es va trobar que era de -13.78 a la força iònica de treball<sup>9</sup> i es va mantenir constant durant els refinaments.

Es van fer les mesures potenciomètriques de solucions que contenien quantitats equimoleculares de Bn i de l'anió fosfat o nucleòtid corresponent a concentració aproximadament 2mM i força iònica  $\mu = 0.10$  M (KCl). En cada valoració s'enregistren un mínim de deu punts per la neutralització d'un equivalent d'ió hidrogen. Per calcular en cada cas les constants d'estabilitat globals i les seves desviacions estàndards es va utilitzar un mínim de tres sèries de dades. Les desviacions estàndard obtingudes per les diferents constants de reconeixement tenen un valor de  $\pm 0.02$ . Es va considerar que el rang de p[H] adequat estava entre 2-12. Les constants d'equilibri i els diagrames de distribució d'espècies es van calcular utilitzant els programes BEST<sup>8a</sup> i SPEXY<sup>8b</sup> respectivament.

### 3.3. Preparació dels cristalls del complex de $(H_6Bn)(H_2PO_4)_6$ .

Es van obtenir petits cristalls incolors de la sal d'hexafosfat per evaporació lenta a temperatura ambient de la solució aquosa que contenia  $(H_6Bn)Br_6$  i un excés de dihidrogenfosfat potàssic.

### 3.4. Determinació de l'estructura cristal·lina.

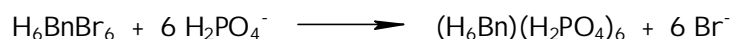
Un cristall incolor del compost ( $0.1 \times 0.3 \times 0.3$  mm<sup>3</sup>) es va muntar sobre en fibra de vidre a temperatura ambient. L'examen primari i la recollida de dades es va efectuar en un Siemens R3M (monocromador de grafit orientat; radiació Mo K $\alpha$ ) a 293(2) K. Es van calcular els paràmetres de la cel·la mitjançant un ajust de mínims quadrats sobre 25 reflexions d'angle alt ( $2\theta > 15^\circ$ ). La bona qualitat del cristall fou confirmada per escanear  $\omega$  de diverses reflexions intenses. Es van recollir dades des de  $4.96^\circ$  fins a  $50.00^\circ$  en  $2\theta$  a 293(2) K. L'amplada de banda per l'escaneig fou de 2.0 graus en  $\omega$  amb una velocitat d'escaneig variable des de  $3.0^\circ$  fins a  $14.0^\circ/\text{min}$ . Els tres estàndards, recollits cada 97 reflexions no varen mostrar cap tendència significativa. Les mesures del blanc es van realitzar mitjançant tècniques de stationary crystal i stationary counter al començament i al final de cada escan durant un temps igual a  $\frac{1}{2}$  del temps d'escaneig.

Es van aplicar correccions de Lorentz i de polarització a 4330 reflexions. Es va aplicar també una correcció d'absorció semiempírica. En subseqüents càlculs, es van utilitzar 4169 reflexions úniques ( $R_{\text{int}} = 0.0398$ ). L'estructura es va resoldre per mètodes directes (Sheldrick, 1997).<sup>10a</sup> El refinament anisotròpic de matriu complerta per mètode de mínims quadrats per tots els àtoms excepte els hidrògens va donar  $R(F)[I > 2\sigma(I)] = 0.048$  i  $wR(F^2)[\text{totes les dades}] = 0.1354$  fins a convergència (Sheldrick, 1997).<sup>10b</sup> Els àtoms d'hidrogen es van col·locar en posicions ideals amb paràmetres termals isotèrmics fixats a 1.2 o 1.5 vegades els valors de l'àtom al que estan enllaçats. Els factors d'escattering d'àtoms neutres i els factors d'escattering anormals es varen prendre de la ref. 10c.

## 4. RESULTATS I DISCUSSIÓ.

### 4.1. Síntesi i estructura del complex $(\text{H}_6\text{Bn})(\text{H}_2\text{PO}_4)_6$ .

El complex  $(\text{H}_6\text{Bn})(\text{H}_2\text{PO}_4)_6$  s'obté quan s'addiciona un excés de dihidrogenfosfat de potassi sobre una solució aquosa que conté  $\text{H}_6\text{BnBr}_6$ .<sup>4c</sup>



S'ha determinat l'estructura del complex  $(\text{H}_6\text{Bn})(\text{H}_2\text{PO}_4)_6$  per anàlisi d'un monocristall per difracció de Raigs-X. La Taula 1 mostra un resum de les dades i dels paràmetres de refinament utilitzats.

Taula 1 Dades cristal·logràfiques del complex  $(\text{H}_6\text{Bn})(\text{H}_2\text{PO}_4)_6$ .

Fórmula química	$\text{C}_{28}\text{H}_{56}\text{N}_6\text{O}_{26}\text{P}_6$
Pes fórmula	1078.6
Sistema cristal·lí, grup espacial	Triclínic, P-1
a, Å	8.982(3)
b, Å	9.369(4)
c, Å	16.337(8)
$\alpha$ , deg	72.72(4)
<b>b</b> , deg	83.01(4)
<b>g</b> , deg	64.81(3)
V, Å <sup>3</sup>	1182.2(9)
Unitats fórmula/Cel·la	1
Temperatura, K	293(2)
$\lambda$ Mo-K $\alpha$ , Å	0.71073
$\rho_{\text{calc.}}$ , g/cm <sup>3</sup>	1.515
<b>m</b> mm <sup>-1</sup>	0.320
$R^a$	0.0477
$R_W^b$	0.1161

$$^a R = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|} \quad ^b [\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum [w(F_o^2)^2]]^{1/2}$$

La Taula 2 mostra les distàncies d'enllaç i angles seleccionats. La Figura 1 mostra el dibuix de l'el·lipsoide tèrmica amb una probabilitat del 50% junt amb el nom de les etiquetes donades als àtoms, mentre que la Figura 2 mostra un diagrama de l'empaquetament cristal·lí en dues cel·les unitat en les direccions x, y i z.

Només hi ha una molècula per cada cel·la unitat i l'estructura cristal·lina pertany al grup espacial P-1, amb el centre d'inversió cristal·logràfic situat dins la cavitat del macrocicle. Aquesta cavitat es pot descriure com un rectangle amb les cantonades ocupades alternativament per àtoms C1 i C8. Això fa que la cavitat tingui una longitud de 12.89 Å i una amplada de 4.98 Å.

Taula 2. Distàncies d'enllaç (Å) i angles d'enllaç (deg) seleccionades pel complex  $(H_6Bn)(H_2PO_4)_6$ .

P(1)-O(1)	1.495(2)	P(1)-O(2)	1.502(2)
P(1)-O(3)	1.562(3)	P(1)-O(4)	1.567(3)
P(2)-O(5)	1.493(2)	P(2)-O(7)	1.503(3)
P(2)-O(8)	1.556(3)	P(2)-O(6)	1.583(3)
P(3)-O(10)	1.502(2)	P(3)-O(12)	1.505(2)
P(3)-O(9)	1.563(2)	P(3)-O(11)	1.569(3)
N(1)-C(2)	1.484(4)	N(1)-C(1)	1.506(4)
N(2)-C(5)	1.491(4)	N(2)-C(4)	1.496(4)
N(3)-C(7)	1.493(4)	N(3)-C(8)	1.515(4)
O(1)-P(1)-O(2)	116.88(14)	O(1)-P(1)-O(3)	107.8(2)
O(2)-P(1)-O(3)	109.63(14)	O(1)-P(1)-O(4)	104.61(15)
O(2)-P(1)-O(4)	110.75(15)	O(3)-P(1)-O(4)	106.6(2)
O(5)-P(2)-O(7)	116.9(2)	O(5)-P(2)-O(8)	110.35(14)
O(7)-P(2)-O(8)	109.3(2)	O(5)-P(2)-O(6)	108.68(15)
O(7)-P(2)-O(6)	106.37(14)	O(8)-P(2)-O(6)	104.4(2)
O(10)-P(3)-O(12)	114.18(14)	O(10)-P(3)-O(9)	108.92(14)
O(12)-P(3)-O(9)	111.15(15)	O(10)-P(3)-O(11)	109.34(15)
O(12)-P(3)-O(11)	109.32(14)	O(9)-P(3)-O(11)	103.4(2)



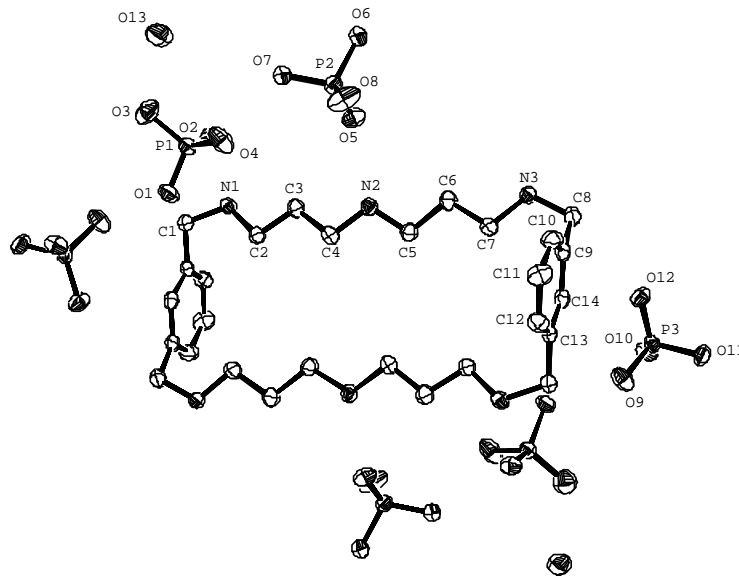


Figura 1. Visió ORTEP (el·lipsoides termals amb probabilitat 50%) de l'estructura molecular de  $(H_6Bn)(H_2PO_4)_6$  incloent l'esquema de numeració d'àtoms.

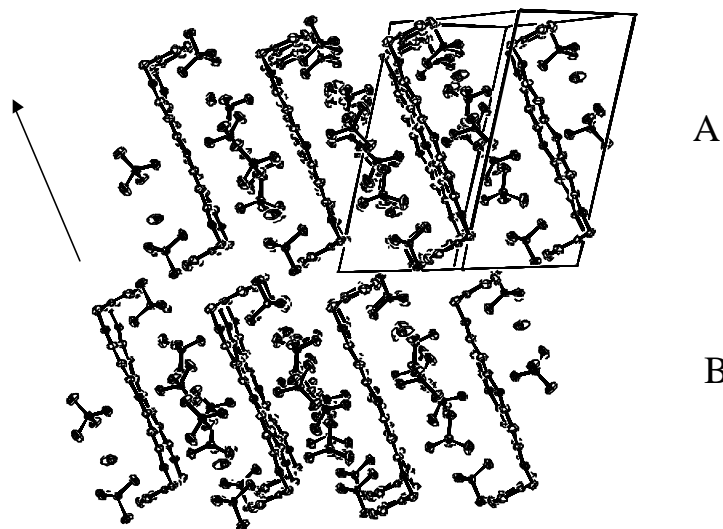
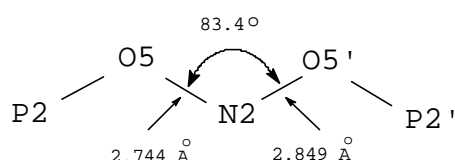


Figura 2. Vista de l'empaquetament cristal·lí del complex  $(H_6Bn)(H_2PO_4)_6$  amb dues cel·les unitat en les direccions x, y i z.

Els tres àtoms de nitrogen de cada braç del macrocicle estan alineats en un pla que conté la resta de carbonis alifàtics. La planaritat s'assoleix donada la disposició de zig-zag dels successius àtoms de N i C. Aquesta disposició provoca que els àtoms d'hidrogen que provenen tant dels C alifàtics com dels N estiguin per sobre i per sota del pla definit per la cavitat del macrocicle. Els anells fenílics estan disposats quasi perpendiculars al pla ( $83-84^\circ$ ) i al mateix temps estan en disposició paral·lela un respecte l'altre apuntant cap a posicions oposades. Les tres meitats dels anions fosfats que són distingibles cristal·logràficament tenen geometries molt similars. Per exemple, l'anió fosfat que

conté l'àtom de fòsfor etiquetat com P1 té dues distàncies d'enllaç P-O curtes i dues de llargues (P1-O1 = 1.495 Å, P1-O2 = 1.502 Å, P1-O3 = 1.562 Å, P1-O4 = 1.567 Å). Això suggereix que els oxígens O1 i O2 comparteixen la càrrega negativa formant enllaços per pont d'hidrogen amb el lligand Bn hexaprotonat mentre que O3 i O4 tenen els seus propis àtoms d'hidrogen. Els anions fosfats estan enllaçats al catió macrocíclic a través de múltiples enllaços per pont d'hidrogen que involucren els àtoms de nitrogen del catió Bn<sup>6+</sup> i un dels àtoms d'oxigen de cada meitat dels anions fosfats. Les distàncies entre àtoms units per enllaços per pont d'hidrogen varien entre 2.69 Å i 2.85 Å corresponents a distàncies formades per enllaços per pont d'hidrogen mitjans-forts (O2-N1 = 2.715 Å, O2-N3' = 2.798 Å; O5-N2 = 2.849 Å, O5-N2' = 2.744 Å; O10-N1' = 2.689 Å, O10-N3'' = 2.701 Å; l'apòstrof indica àtoms de nitrogen de molècules macrocícliques veïnes). Així cada àtom d'oxigen involucrat en la formació d'enllaços per pont d'hidrogen interacciona amb dues molècules macrocícliques veïnes i conseqüentment cada àtom de nitrogen està unit per enllaços per pont d'hidrogen a dos anions fosfats diferents tal i com mostra el següent dibuix:



Aquesta xarxa d'enllaços per pont d'hidrogen s'estén per tota l'estructura cristal·lina tal i com es pot observar en la Figura 2. En el cristall, els lligands macrocíclics estan formant estructures ordenades en capes perpendiculars al pla del paper tal i com es mostra en el dibuix de la Figura 2, i seguint la direcció d'un eix hipotètic delineat pels braços del macrocicle (vegeu la fletxa en la Figura 2; aquesta disposició es repeteix al llarg de tota l'estructura cristal·lina. Dins d'una mateixa capa, els macrocicles s'apilen un al costat de l'altre de manera perpendicular a l'eix definit anteriorment i en una mateixa direcció separats per una distància aproximada de 4.67 Å. L'empaquetament dels lligands macrocíclics paral·lels entre sí, és també paral·lel a l'eix definit amb una distància entre plans definida pels grups fenil més propers entre sí de 3.53 Å. La disposició del macrocicle de tipus A respecte al de tipus B està desplaçat 2.58 Å per sota i 3.72 Å perpendicular a l'eix hipotètic definit evitant-se d'aquesta manera les interaccions  $\pi$ - $\pi$  entre anells fenílics. Els anions agrupats també formen una capa. En l'estructura cristal·lina hi ha capes paral·leles alternades de macrocicles i anions fosfats que estan unides les unes amb les altres a través de la xarxa d'enllaços per pont d'hidrogen descrita anteriorment.

## 4.2. Constants de protonació del lligands i els substrats.

Els sistemes descrits en el present treball contenen els lligands hexaaza macrocíclics Bn i Bd, que contenen sis grups amino secundaris.

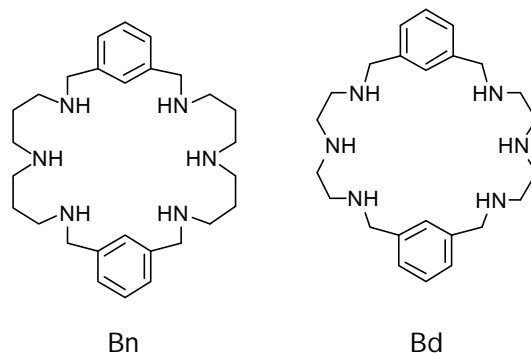


Figura 3. Dibuix dels dos lligands macrocíclics Bn i Bd.

Aquests dos macrocicles tenen espaiadors m-xilílics i difereixen entre sí en la llargada dels braços que els connecta. Bn té braços propilènics mentre que Bd té braços etilènics que connecten les amines secundàries (veure Figura 3). El lligand Bn és un anell macrocíclic de 28 membres mentre que Bd és el seu anell homòleg de 24 membres, que té per tant una cavitat més petita.

La Taula 3 conté els logaritmes de les constants de protonació successives dels lligands Bn i Bd, així com les constants de protonació de les triamines relacionades, és a dir, dipropilentriamina (dpt), etilenpropilentriamina (ept) i dietilentetramina (det).

Les sis constants de protonació per Bn i Bd s'han calculat mitjançant el tractament matemàtic de les seves corbes potenciomètriques de valoració.<sup>4c,6a</sup> Bn té sis grups bàsics entre moderats i forts tal com es pot deduir de les constants de protonació, mentre que Bd té quatre grups bàsics entre forts i moderats i dos grups bàsics febles.

Com es pot observar en la Taula 3, el nombre d'unitats metilèniques enllaçades entre cada una de les amines secundàries determina principalment la basicitat del lligand. En augmentar el nombre d'unitats metilèniques, la basicitat del lligand augmenta degut als efectes inductius de les unitats CH<sub>2</sub> i també degut a que cada grup amina protonat està més allunyat de l'altre. Aquest fet també està corroborat per les constants de protonació de les amines lliures corresponents als braços del macrocicle, on s'observa una tendència similar tal i com s'observa en la Taula 3.

Taula 3. Constants de protonació dels lligands Bn, Bd i triamines relacionades dpt, ept i det.

Equilibri	Bn	Bd	dpt	ept	det
$K^H_1$ [HL]/[L][H]	10.33	9.51	10.65	10.21	9.84
$K^H_2$ [H <sub>2</sub> L]/[HL][H]	9.73	8.77	9.57	9.17	9.02
$K^H_3$ [H <sub>3</sub> L]/[H <sub>2</sub> L][H]	8.56	7.97	7.69	6.10	4.26
$K^H_4$ [H <sub>4</sub> L]/[H <sub>3</sub> L][H]	7.77	7.09	--	--	--
$K^H_5$ [H <sub>5</sub> L]/[H <sub>4</sub> L][H]	7.22	3.79	--	--	--
$K^H_6$ [H <sub>6</sub> L]/[H <sub>5</sub> L][H]	6.64	3.27	--	--	--
$\Sigma \log K^H_i$	50.24	40.40	27.94	25.48	23.09
referència	4c	6a	9	9	9

La Figura 4 mostra els diagrames de distribució d'espècies per Bn i Bd basats en les constants de protonació que s'han descrit en la Taula 3.

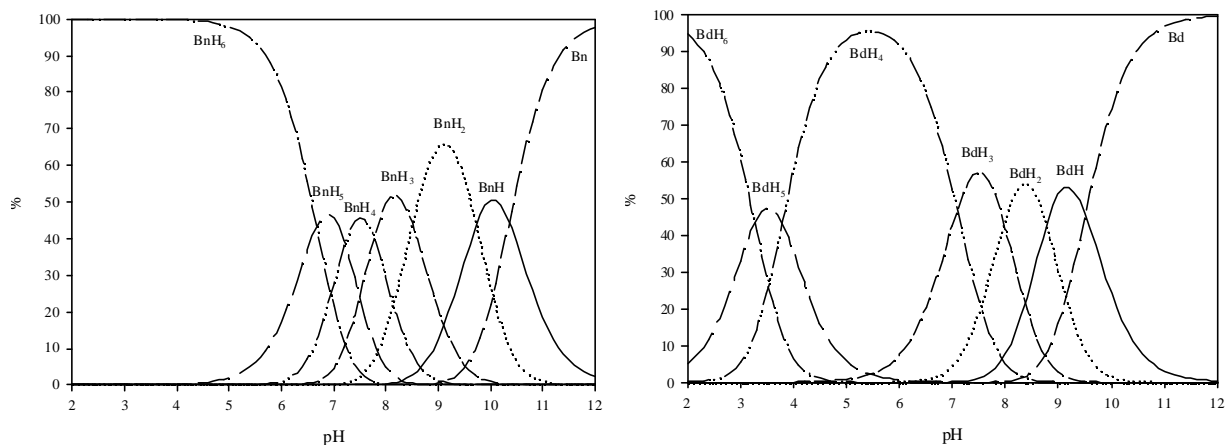


Figura 4. Diagrama de distribució d'espècies en funció del p[H] pels lligands Bn i Bd.

En el lligand Bn, l'espècie  $H_6L^{6+}$  predomina en el rang de p[H] 2-6 i l'espècie  $H_5L^{5+}$  no apareix de manera significativa fins a p[H] = 5. A valor de p[H] superiors (p[H] = 7-10) apareixen la resta d'espècies amb grau de protonació inferior. Per Bd la zona de predomi de  $H_6L^{6+}$  es redueix unes tres unitats logarítmiques, respecte l'anterior lligand, quedant entre el rang de p[H] 2-3. En aquest cas l'espècie  $H_5L^{5+}$  es forma de manera significativa fins i tot a p[H] = 2. Com a resultat d'aquest desplaçament de les espècies a valors de p[H] inferiors, l'espècie  $H_4L^{4+}$  predomina en el rang de p[H] = 4-7 i des de p[H] 5 fins a 6 és pràcticament la única espècie present. En el lligand Bn, per contra, l'espècie  $H_4L^{4+}$  només predomina en el rang de p[H] = 7.2-7.7, la qual cosa implica una diferència significativa respecte el lligand Bd. A mesura que el p[H] augmenta des de 7 fins a 10, apareixen progressivament la resta de les espècies.

Les successives constants de protonació pel lligand Bn no difereixen en més d'una unitat logarítmica l'una de l'altra a mesura que aquest es va protonant. Pel lligand Bd això també és veritat a excepció de la cinquena constant de protonació que difereix de la quarta en més de tres unitats logarítmiques. Això és resultat de la menor basicitat del lligand Bd donat que el número d'unitats metilèniques és de quatre menys que en Bn. La constant de basicitat total dels lligands també reflecteix aquest efecte; per Bn  $\log \beta_6 (\sum \log K^H_i)$  és 50.24 mentre que per Bd és 40.40. D'aquesta forma podríem dir que cada unitat metilènica contribueix aproximadament en 2.5 unitats logarítmiques a la basicitat global del lligand.

Fins a la quarta constant de protonació, les càrregues positives queden relativament allunyades i per tant les constants de protonació del lligands Bn i Bd difereixen en menys de 1 unitat logarítmica. Contrastadament, la cinquena i sisena constant de protonació es veuen àmpliament afectades per la llargada dels braços metilènics dels lligands. Aquest fenomen es una combinació d'un efecte electrònic produït per la capacitat inductiva de les unitats metilèniques i d'un efecte espacial produït per l'augment de dimensions de la cavitat macrocíclica que permet que les càrregues positives dels grups amino protonats estiguin més separades entre sí.

La Figura 5 mostra els substrats de tipus fosfat i els seus corresponent nucleòtids utilitzats en el present treball.

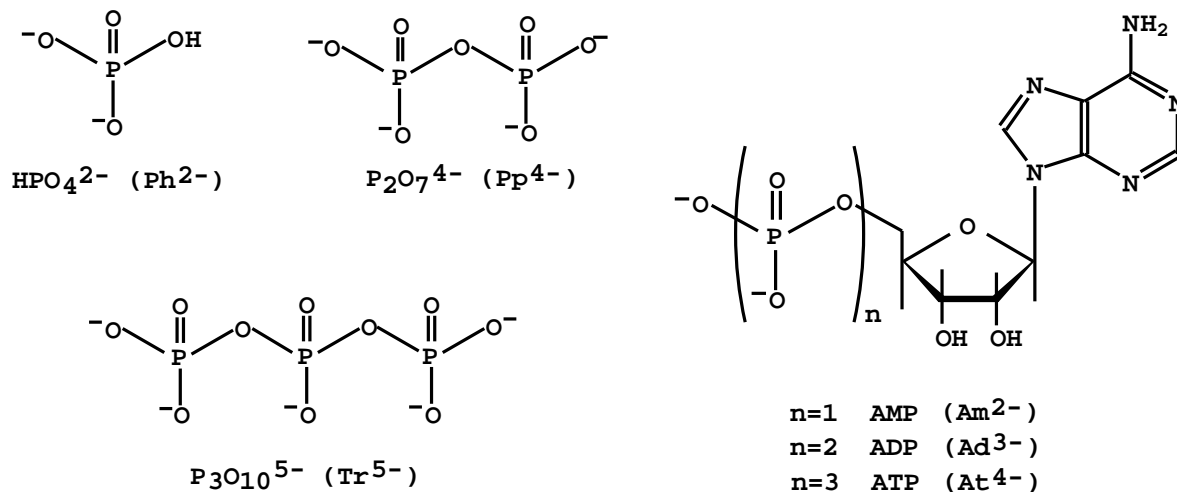


Figura 5. Substrats de tipus fosfat i nucleòtid amb les seves abreviatures utilitzades en el present treball.

Taula 4. Constants de protonació logarítmiques dels substrats utilitzats en el present treball.

Equilibri	Tr	Pp	Ph	At	Ad	Am
$K_1^H$ $[\text{HS}]/[\text{S}][\text{H}]$	7.79	8.42	11.63	6.50	6.35	6.21
$K_2^H$ $[\text{H}_2\text{S}]/[\text{HS}][\text{H}]$	5.51	6.00	6.75	3.90	3.88	3.81
$K_3^H$ $[\text{H}_3\text{S}]/[\text{H}_2\text{S}][\text{H}]$	1.86	1.69	1.89	--	--	--

La Taula 4 resumeix les constants de protonació dels sis substrats. Com es pot observar en tots ells, només les espècies monoprotonades i diprotonades són entre moderada i fortament bàsiques. Les espècies diprotonades tenen en tots els casos valors de log K més petits de 2, la qual cosa indica que són bases febles. La quarta constant de protonació pels difosfats i trifosfats estan per sota el rang en que es poden mesurar acuradament per tècniques potenciomètriques convencionals. A causa de que les constants de protonació dels substrats depenen del medi de treball escollit,<sup>11</sup> s'han determinat per aquest treball utilitzant les mateixes condicions utilitzades en les valoracions. Els valors de log K obtinguts en aquest treball es correlacionen bé amb les presentades a la literatura.<sup>9</sup>

## 4.3. Formació d'espècies ternàries (H:Bn:S).

La Figura 6 mostra les corbes experimentals obtingudes per les valoracions potenciomètriques de barreges equimolars de substrat i lligand. A més d'aquestes corbes experimentals, es presenten les corbes calculades assumint que no hi ha interacció entre substrats i lligands. El grau de divergència entre les corbes experimentals i calculades està directament relacionada amb la força de l'interacció entre substrat i lligand. tal i com mostra el càlcul matemàtic de les constants que es presenta en la Taula 5.

Dels resultats observats en les corbes de la Figura 6 es poden detectar tendències generals. A valors alts de  $p[H]$  no existeix interacció entre el lligand i el substrat, i per tant les corbes calculades i les corbes experimentals convergeixen. A valors més baixos de  $p[H]$ , el grau de divergència disminueix en l'ordre  $Tr > Pp > Ph$  pels fosfats inorgànics i de manera anàloga,  $At > Ad > Am$  pels nucleòtids.

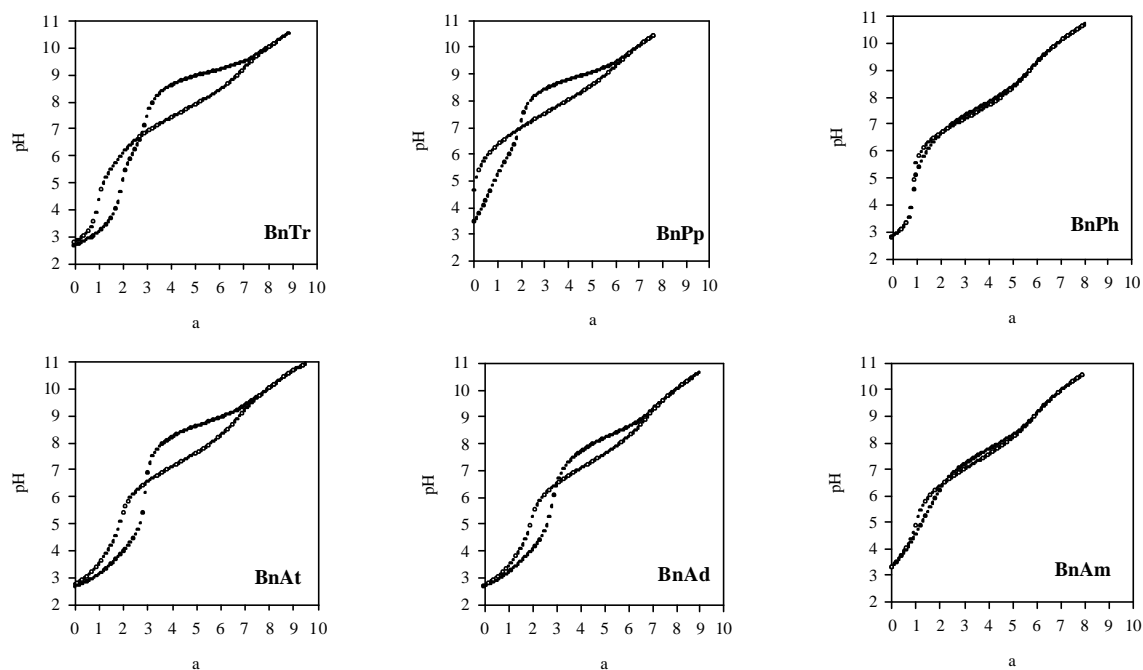


Figura 6. (·) Corbes experimentals obtingudes per les valoracions potenciomètriques de substrats de tipus fosfat o nucleòtid ( $2.0 \times 10^{-3}M$ ) amb els lligand Bn ( $2.0 \times 10^{-3}M$ ) a  $25.0^\circ C$  i  $m = 0.1 M$  (KCl) i (—) Corbes calculades pel mateix sistema assumint que no hi ha interacció entre el substrat i el lligand.

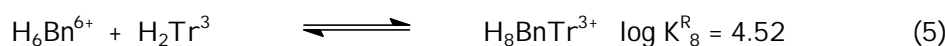
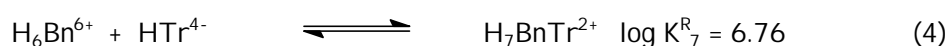
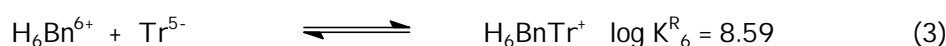
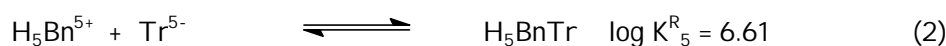
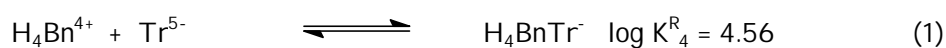
Coneixent les constants de protonació individuals per Bn i per cada uns dels substrats i utilitzant les dades de valoració potenciomètrica amb un equivalent de substrat i un equivalent de lligand es pot resoldre l'equilibri i calcular els valors de log K per les espècies generades (vegeu Taula 5).

Taula 5. Constants logarítmiques de reconeixement,  $\log K^R_i$ , pels sistemes Bn-S<sup>a</sup> i Bd-S.<sup>b</sup>

Estequiometria L:S:H	Equilibri	Tr	Pp	Ph	At	Ad	Am
<b>L = Bn</b>							
1 1 1	[HBnS]/[HBn][S]	--	--	--	--	--	--
1 1 2	[H <sub>2</sub> BnS]/[H <sub>2</sub> Bn][S]	--	--	--	--	--	--
1 1 3	[H <sub>3</sub> BnS]/[H <sub>3</sub> Bn][S]	--	2.57	--	2.59	--	--
1 1 4	[H <sub>4</sub> BnS]/[H <sub>4</sub> Bn][S]	4.56	4.12	2.13	4.07	3.39	2.42
1 1 5	[H <sub>5</sub> BnS]/[H <sub>5</sub> Bn][S]	6.61	6.13	2.96	5.76	4.54	3.11
1 1 6	[H <sub>6</sub> BnS]/[H <sub>6</sub> Bn][S]	8.60	7.85	3.50	7.13	5.37	3.62
1 1 7	[H <sub>7</sub> BnS]/[H <sub>6</sub> Bn][HS]	6.76	5.25	--	4.97	2.98	--
1 1 8	[H <sub>8</sub> BnS]/[H <sub>6</sub> Bn][H <sub>2</sub> S]	4.52	2.93	--	4.20	--	--
	1000σ <sub>fit</sub>	4.2	1.8	3.7	3.7	8.1	6.5
<b>L = Bd</b>							
1 1 1	[HBdS]/[HBd][S]	3.51	--	--	--	--	2.10
1 1 2	[H <sub>2</sub> BdS]/[H <sub>2</sub> Bd][S]	--	--	--	--	--	2.20
1 1 3	[H <sub>3</sub> BdS]/[H <sub>3</sub> Bd][S]	4.71	--	--	3.35	3.07	2.70
1 1 4	[H <sub>4</sub> BdS]/[H <sub>4</sub> Bd][S]	6.47	5.73	2.87	5.27	4.37	3.33
1 1 5	[H <sub>5</sub> BdS]/[H <sub>5</sub> Bd][S]	10.85	9.94	5.47	8.69	7.42	5.60
1 1 6	[H <sub>6</sub> BdS]/[H <sub>6</sub> Bd][S]	14.19	13.07	7.36	11.16	9.47	7.12
1 1 7	[H <sub>7</sub> BdS]/[H <sub>6</sub> Bd][HS]	11.06	6.14	--	7.88	6.24	3.80
1 1 8	[H <sub>8</sub> BdS]/[H <sub>6</sub> Bd][H <sub>2</sub> S]	7.57	--	--	5.42	--	--

<sup>a</sup> dades d'aquest treball. <sup>b</sup> Dades de la referència 6.

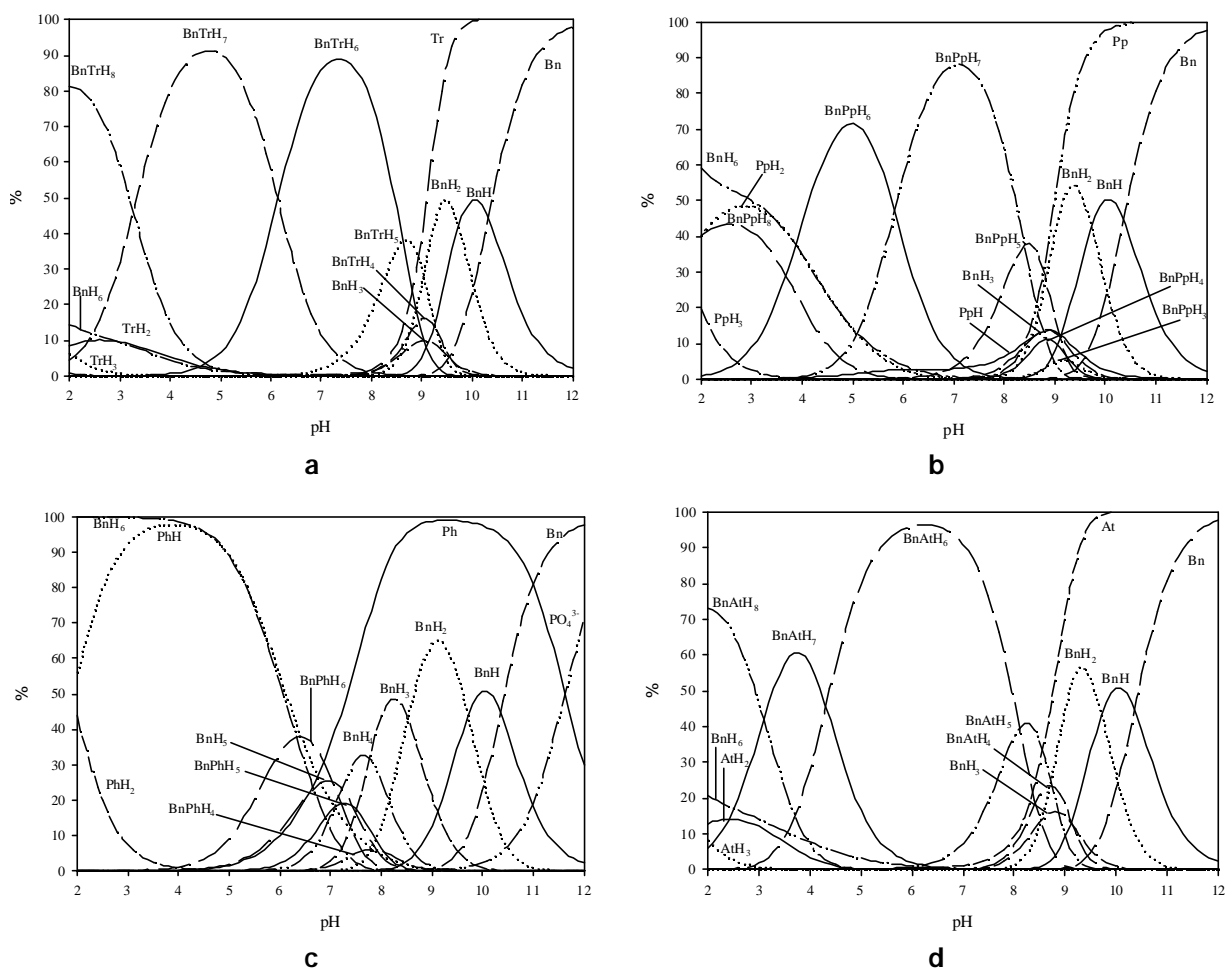
S'ha detectat pel sistema Bn-Tr ( $\sigma_{\text{fit}} = 0.0042$ ) la presència de cinc espècies en equilibri que es poden resumir en les següents equacions:





El valor de  $K_i^R$  representa les constants de reconeixement amb grau de protonació  $i$  les quals estant llistades en ordre d'aparició des de p[H] baixos a p[H] alts.

La Figura 7 mostra els diagrames de distribució d'espècies en funció del p[H] obtingut pel sistema 1:1 Bn-substrat (tant amb substrats inorgànics com amb nucleòtids). És interessant remarcar que pel sistema Bn-Tr en el rang de p[H] entre 2-9 les espècies predominants són sempre complexos  $H_iBnTr$  més que no pas espècies individuals derivades de la protonació del lligand Bn amb l'anó  $Tr^{5-}$ . També és important observar que per aquest sistema, fins i tot a p[H] = 2, el complex  $H_8BnTr^{3+}$ , té una abundància superior al 80% mentre que el lligand lliure  $H_6Bn^{6+}$  només té abundància del 15%. Les constants de reconeixement obtingudes per aquest sistema tenen valors similars als descrits en la literatura per aquests tipus d'interaccions host-guest entre fosfats i lligands d'amines hexaazamacrocíclics que contenen espaiadors aromàtics<sup>4b-c,6,12</sup> o alifàtics.<sup>4d,5c,13</sup> Per exemple, el reconeixement d'anions pirofosfat per part de les diferents formes protonades de 4,7,10,16,19,22-hexaaza-1,13-dioxacictetrasilena (O-BISDIEN), un lligand format per dos grups dietiltriàmina units per espaiadors  $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ , dona valors de  $\log K_i^R$  en el rang de 2.07 - 12.56.<sup>12</sup>



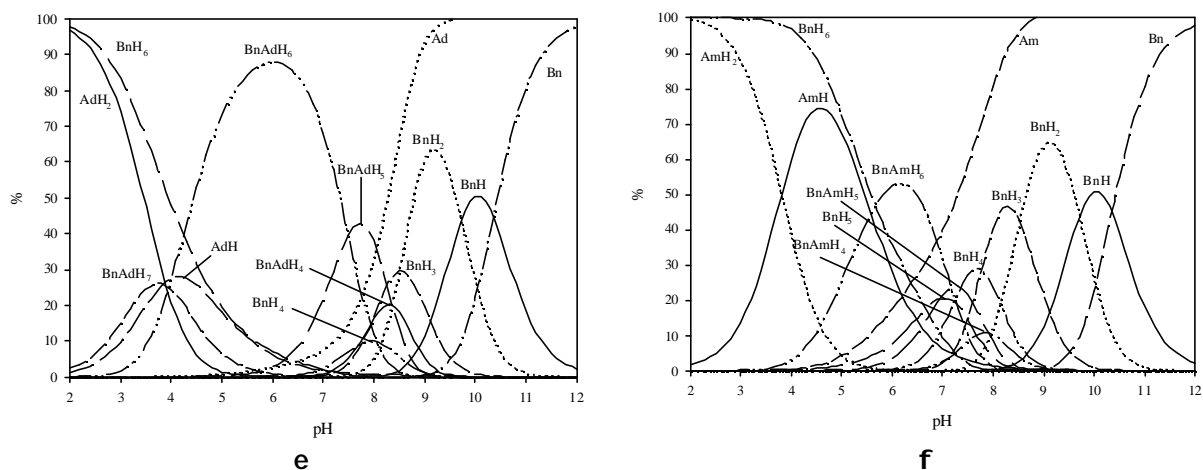


Figura 7. Diagrames de distribució d'espècies pels sis sistemes Bn-substrat.

La constant d'equilibri més gran pel sistema de reconeixement ternari H:Bn:Tr correspon a la formació de les espècies  $H_6BnTr^+$ ,  $\log K^R_6 = 8.60$ . Aquest complex pot ser descrit formalment com un catió  $H_6Bn^{6+}$  unit a un anió  $Tr^{5-}$  per forces Coulòmbiques i enllaços d'hidrogen. En aquest complex, les interaccions coulòmbiques i els enllaços d'hidrogen arriben a valors màxims. Hi ha un descens gradual de  $\log K^R_i$  des de  $i = 6$  fins a  $i = 8$  degut al descens tant de les forces d'interacció Coulòmbica com de les contribucions de les forces d'enllaç d'hidrogen. Des de  $i = 6$  fins a  $i = 4$  el  $\log K^R_i$  disminueix degut també a un descens tant dels potencials enllaços per pont d'hidrogen com de les interaccions formals coulòmbiques entre l'host i el guest.

Les interaccions entre el lligand Bn amb els altres substrats, en concret difosfat, monofosfat i els nucleòtids At, Ad i Am també s'ha estudiat i es poden trobar els valors de les constants de formació per les espècies implicades en la Taula 5.

Els valors obtinguts durant el tractament matemàtic confirmen les conclusions qualitatives realitzades en el paràgraf anterior sobre la divergència entre les corbes obtingudes experimentalment durant la valoració i les calculades suposant que no existeix interacció entre amfitrió i hoste (vegeu Figura 6).

Així, quan es comparen les constants de formació per espècies amb formula general  $H_6BnS^{n+}$  ( $S = Tr, Pp, Ph, At, Ad$  i  $Am$ ), es troba que el  $\log K$ 's disminueix en el següent ordre  $Tr (8.60) > Pp (7.85) > Ph (3.50)$  pels fosfats i  $At (7.13) > Ad (5.37) > Am (3.62)$  pels nucleòtids. Aquesta tendència es manté per totes les espècies ternàries amb substrats que tinguin el mateix grau de protonació  $H_iBnS$ . Això es pot observar gràficament en la Figura 8 on es representen el valors de  $\log K^R_i$  en front de  $nH_i$ , per les espècies amb diferents de protonació. En la gràfica també es veu que les espècies ternàries que tenen 6 protons,  $H_6BnS^{n+}$ , sempre tenen la constant de reconeixement més alta independentment del

substrat que s'estigui considerant tant de tipus fosfat com nucleòtid. Aquest fet suggereix que en aquest cas, les forces d'interacció Coulòmbiques juguen un paper predominant en el fenomen de reconeixement molecular.

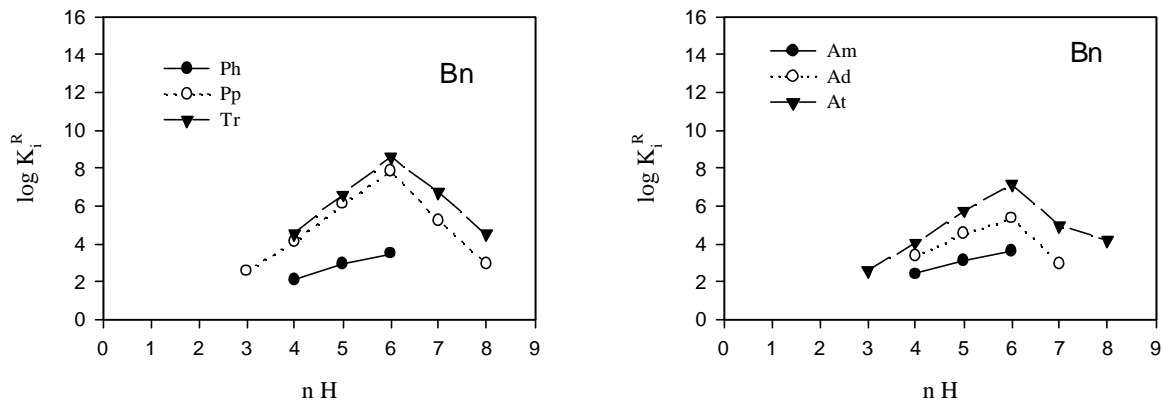


Figura 8. Representació de  $\log K_i^R$  vs.  $nH$  (diferents sistemes ternaris amb diferents graus de protonació) pels sistemes Bn-S.

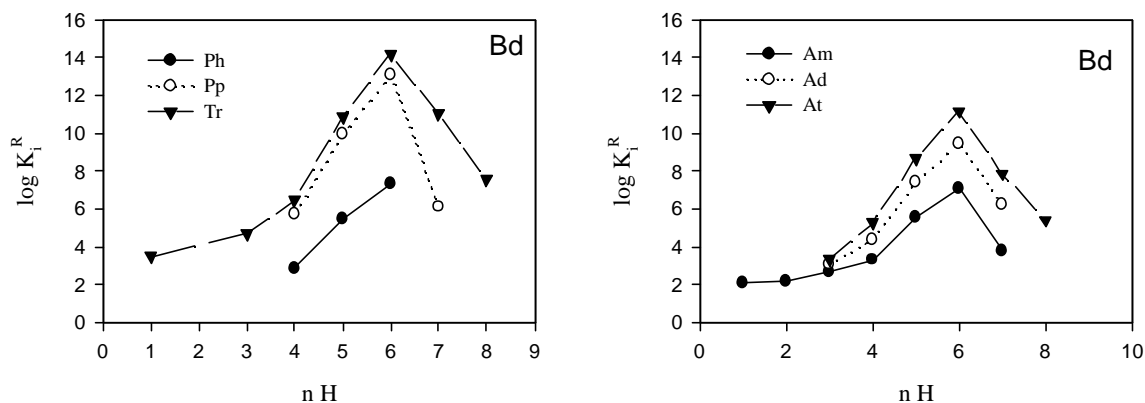


Figura 9. Representació de  $\log K_i^R$  vs.  $nH$  (diferents sistemes ternaris amb diferents graus de protonació) pels sistemes Bd-S.

El substrat fosfat totalment desprotonat ( $\text{PO}_4^{3-}$ ) és una base forta que té un valor de  $\log K$  per la seva primera protonació de 11.63 (vegeu Taula 4). Els diagrames de distribució d'espècies pels sistema monofosfat indica que la formació de l'espècie  $\text{PO}_4^{3-}$  comença a ser significativa per sobre de  $p[H] 10.5$ .<sup>9</sup> Pels altres cinc substrats descrits en el present treball, en tots els casos, les espècies totalment desprotonades comencen a ser significatives a partir de  $p[H] 7.5$ . Com ja s'ha ressenyat en els paràgrafs anteriors, a valors de  $p[H]$  elevats les corbes potenciomètriques experimentals s'ajunten amb les calculades assumint que no hi ha interacció entre el lligand i el substrat. Com a conseqüència, en el diagrama de distribució d'espècies per tots els sistemes es troba que a valors de  $p[H]$  superiors a 9, les espècies predominants són els lligands i els substrats lliures. Donada la naturalesa específica del substrat monofosfat i les condicions de treball

experimentals, només seran rellevants per la descripció dels complexos ternaris la seva segona i tercera constant de protonació. Així, l'abreviatura Ph en els complexos ternaris descrits en el present treball s'utilitza per simbolitzar l'espècie  $\text{HPO}_4^{2-}$ .

Quan es comparen els valors de  $\log K$  pels complexos de tipus  $\text{H}_6\text{BnS}^{n+}$  ( $S = \text{Tr, Pp, pH i At, Ad, Am}$ ) que tenen el mateix nombre de protons acídics rellevants, es troba que per At, Ad, i Am hi ha un descens d'aproximadament 1.75 unitats logarítmiques per les constants de formació que es pot atribuir a un descens progressiu (-4, -3 i -2) de la càrrega Coulòmbica de les espècies. Pels fosfats, des de Tr a Pp, la càrrega Coulòmbica disminueix en una unitat, però de Pp a Ph disminueix dues unitats; aquest fet es posa de manifest en les seves constants logarítmiques de protonació que disminueixen en 0.75 i 4.35 unitats logarítmiques respectivament (vegeu Taula 5, Figura 8 i Figura 9).

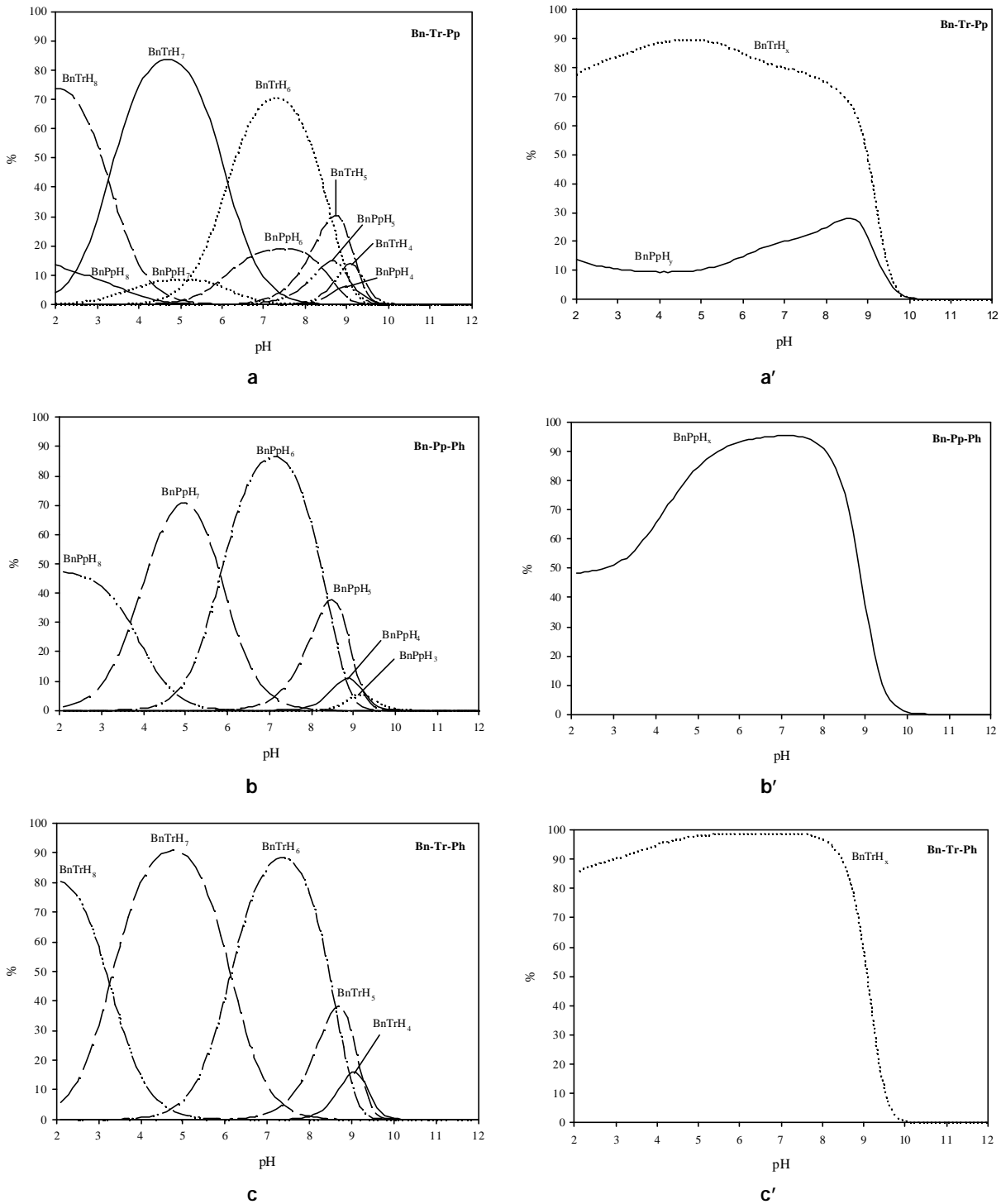
Quan es comparen fosfats inorgànics i nucleòtids, els valors de  $\log K$  estan més propers per aquells sistemes que tenen les mateixes interaccions coulòmbiques que pels substrats que tenen el mateix nombre de unitats fosfat. Així, els valors de  $\log K$  pels sistemes  $\text{H}_6\text{BnS}^{n+}$  estan més propers entre At (7.13) i Pp (7.85) que entre At (7.13) i Tr (8.60) manifestant el predomini de l'enllaç iònic sobre els altres tipus d'interaccions que contribueixen a l'enllaç. Això es veu corroborat pels similars valors de  $\log K$  per Ph( $\text{HPO}_4^{2-}$ ) (3.50) i Am (3.62) en espècies similars.

La Figura 7 mostra els diagrames de distribució d'espècies en funció del  $\text{p[H]}$  obtinguts per sistemes 1:1 Bn-S. Tal i com ja s'ha comentat pel sistema Bn-Tr amb anterioritat, les espècies ternàries predominen en el interval de  $\text{p[H]}$  de 2 a 9. El descens dels valors de  $\log K$  observats pels substrat Pp i Ph en els sistemes Bn-Pp i Bn-Ph es manifesta clarament en aquests diagrames. Pel sistema Bn-Pp, la zona de predomini dels complexos ternaris es ara més petita, de  $\text{p[H]}$  4 fins a 9, mentre que pel sistema Bn-Ph la zona de predomini es veu dramàticament reduïda a mitja unitat de  $\text{p[H]}$  (des de 6.2 a 6.7).

S'observa una tendència similar pels diagrames de distribució d'espècies dels sistemes Bn-nucleòtids, pel sistema Bn-At la zona de predomini d'espècies ternàries es situa entre  $\text{p[H]}$  2 i 8.5 mentre que pel sistema Bn-Ad és només entre 4 i 8 i pel sistema Bn-Am només des de 5.5 fins a 6.9.

## 4.4. Diagrames de Competició i Selectivitat del lligand Bn.

La Figura 10 a-f mostra els diagrames calculats de distribució d'espècies per sistemes amb quantitats equimolars del lligand Bn i dos substrats, conjuntament amb els corresponents diagrames de distribució d'espècies totals (definides com la suma de les espècies que contenen un fosfat o nucleòtid en particular) per diferents tipus de hostes (Figura 10 a'-f')



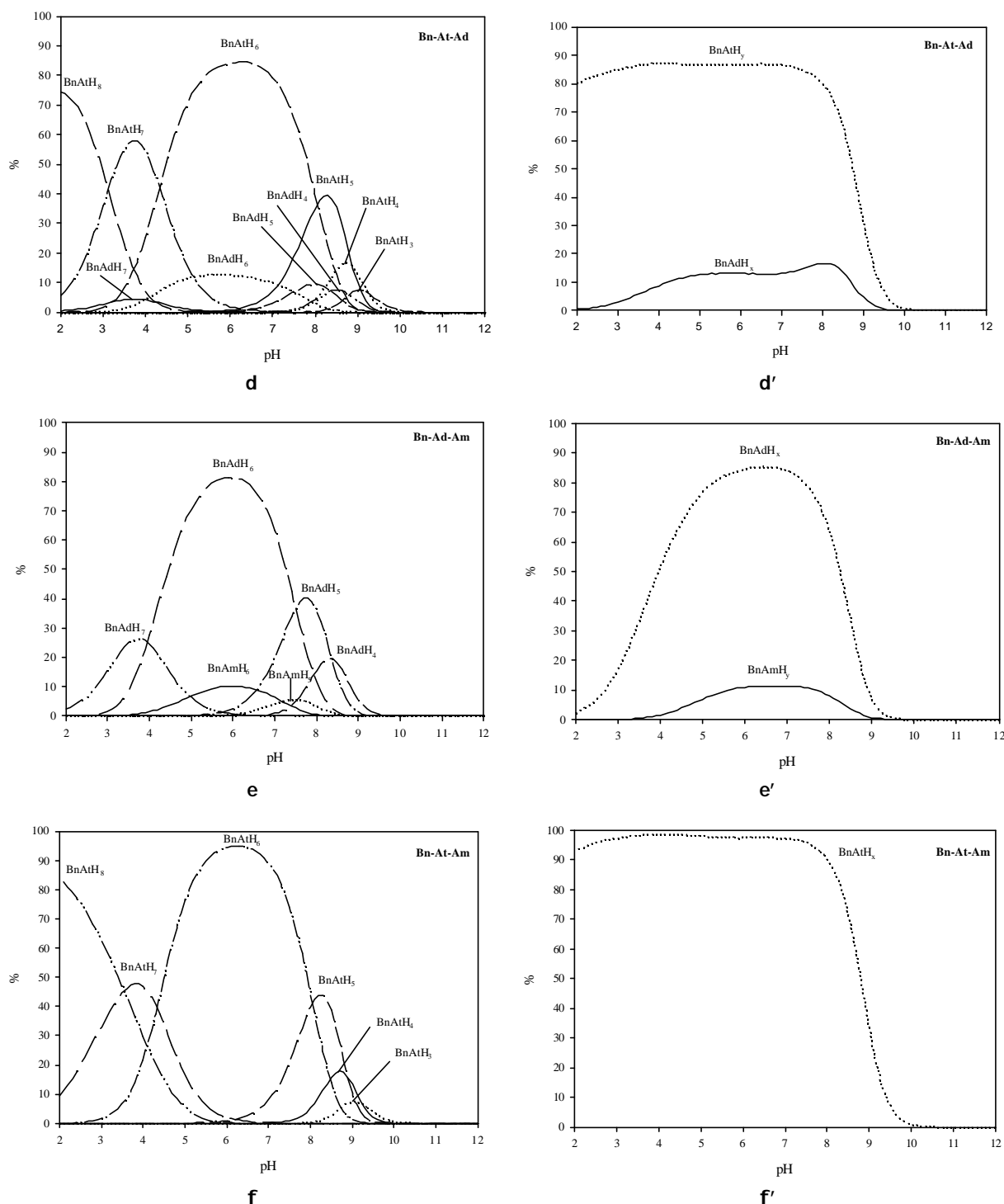


Figura 10. Diagrames competitiu de distribució d'espècies calculats per sistemes amb quantitats equimolars del lligand Bn i dos fosfats (a-c) o dos nucleòtids (d-f) juntament amb els seus diagrames competitiu de distribució d'espècies totals (a'-f').

Pel sistema de competició Bn-Tr-Pp, les espècies H:Bn:Tr predominen sobre les espècies H:Bn:Pp en el rang de p[H] entre 2-9 com a conseqüència de les constants d'unió més altes que s'han trobat pel sistema Bn-Tr comparat amb el sistema Bn-Pp. A p[H] més alts de 9, l'espècie que predomina es el lligand Bn lliure que no es mostra en el gràfic. Es poden obtenir diagrames similars per combinacions

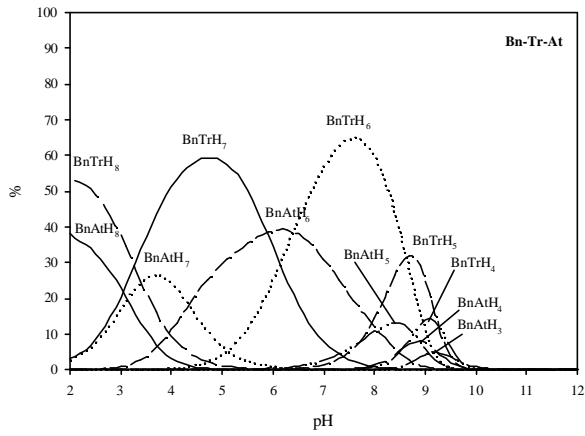
en quantitats equimolars de qualsevol parella de substrats amb el lligand Bn tal i com es mostra en la Figura 10.

Els diagrames de distribució d'espècies totals donen una visió gràfica de la selectivitat del lligand Bn per dos substrats diferents en funció del p[H]. Per exemple, pel sistema de competició Bn-Tr-Pp (Figura 10 a') a p[H] = 2 més del 92% del lligand Bn estaria complexat amb els dos substrats: el 78% formant espècies H:Bn:Tr i el 14% formant espècies H:Bn:Pp. Això implica una selectivitat del 84.8% en favor de Tr sobre Pp en la complexació amb Bn. La selectivitat del lligand Bn per Tp sobre Pp arriba a un màxim a p[H] 4.8 amb un valor de 90.2%. Per altre banda, a p[H] 8.5 la selectivitat del lligand Bn per aquests dos substrats arriba a un mínim del 70.8%.

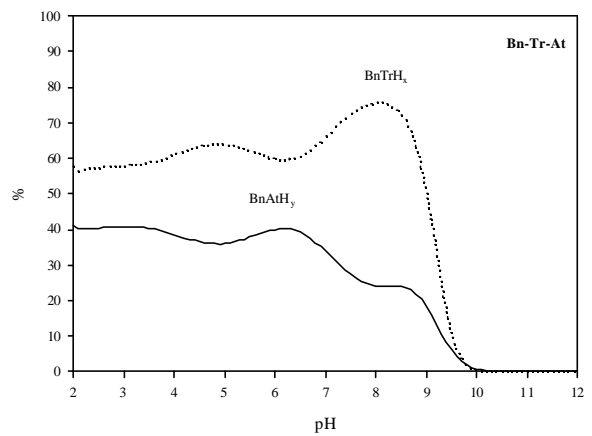
La Figura 10 b-b' mostra els diagrames calculats de distribució d'espècies i de distribució d'espècies totals respectivament, pel sistema Bn-Pp-Ph. En aquest cas les espècies H:Bn:Pp predominen fortament sobre les H:Bn:Ph tal i com era d'esperar donat que les constants de reconeixement Bn:Pp superen en 2-4 unitats logarítmiques les de Bn:Ph. Des de p[H] 2 fins a 4, les espècies H:Bn:Ph estan pràcticament absents, i per tant, les úniques espècies presents contenen el substrat Pp. Des de p[H] 4 fins a 8, les espècies H:Bn:Ph son observables i la selectivitat en favor de les espècies amb Pp arriba a un màxim a p[H] 6.8 del 95.9%. Pel sistema Bn-Tr-Ph (vegeu la Figura 10 c,c'), l'efecte és encara més marcat arribant a una selectivitat del 99.9% en favor de Tr en el rang de p[H] entre 6 i 7.5.

La Figura 10 també conté els diagrames corresponents al sistemes Bn-S-S' amb nucleòtids. Per aquests sistemes, quan es realitza la mateixa comparació que s'ha fet amb els fosfats, es poden observar tendències similars a les anteriors. Potser la diferència més remarcable seria l'absència d'espècies complexades a p[H] baixos (inferiors a 2) pel sistema Bn-Ad-Am en clar contrast amb el sistema Bn-Pp-Ph on gairebé un 50% del lligand estaria unit als substrats. També és interessant senyalar la similitud entre els seus diagrames de distribució d'espècies calculats (vegeu la Figura 10 f). Aquest fet es conseqüència de que les constants de protonació rellevants de cada nucleòtid  $K^H_1$  i  $K^H_2$  difereixen en menys de 0.3 i 0.1 unitats logarítmiques respectivament.

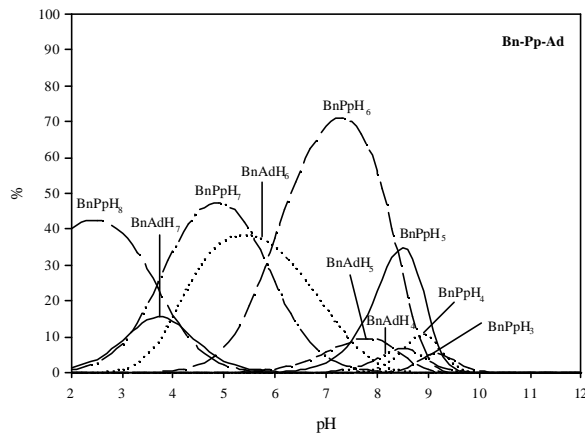
La Figura 11 conté una comparació creuada de diagrames comparatius per sistemes Bn-S-S' amb S = fosfat inorgànic i S' = nucleòtid. Comparant les constants d'unió de diferents substrats que contenen el mateix nombre d'àtoms de fòsfor sobre el lligand Bn, s'observa que els sistemes formats per fosfats inorgànics sempre presenten unes abundàncies superiors a les dels nucleòtids donat que les constants d'unió són més elevades pels fosfats inorgànics. Això és així excepte pel sistema Bn-Ph-Am, fet que reflexa la singularitat del substrat monofosfat.



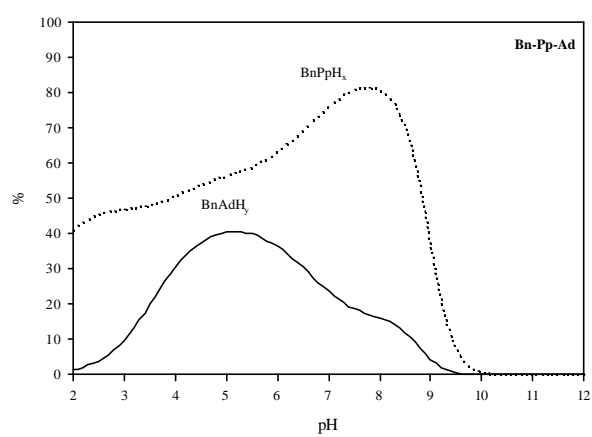
**a**



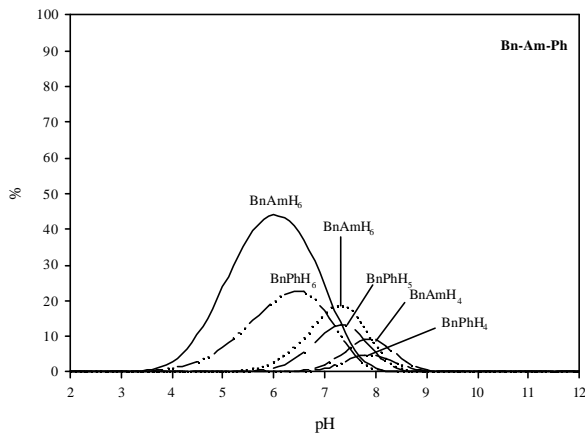
**a'**



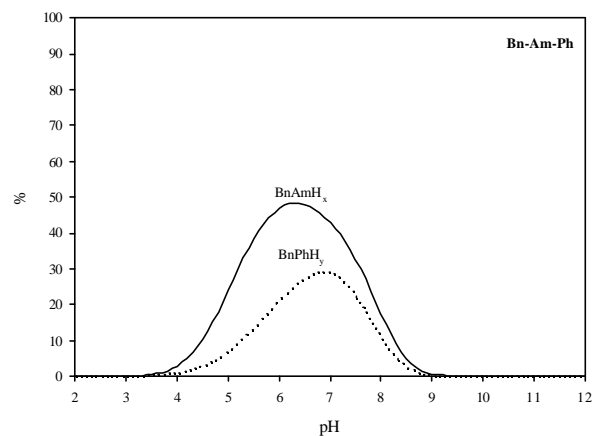
**b**



**b'**



**c**



**c'**



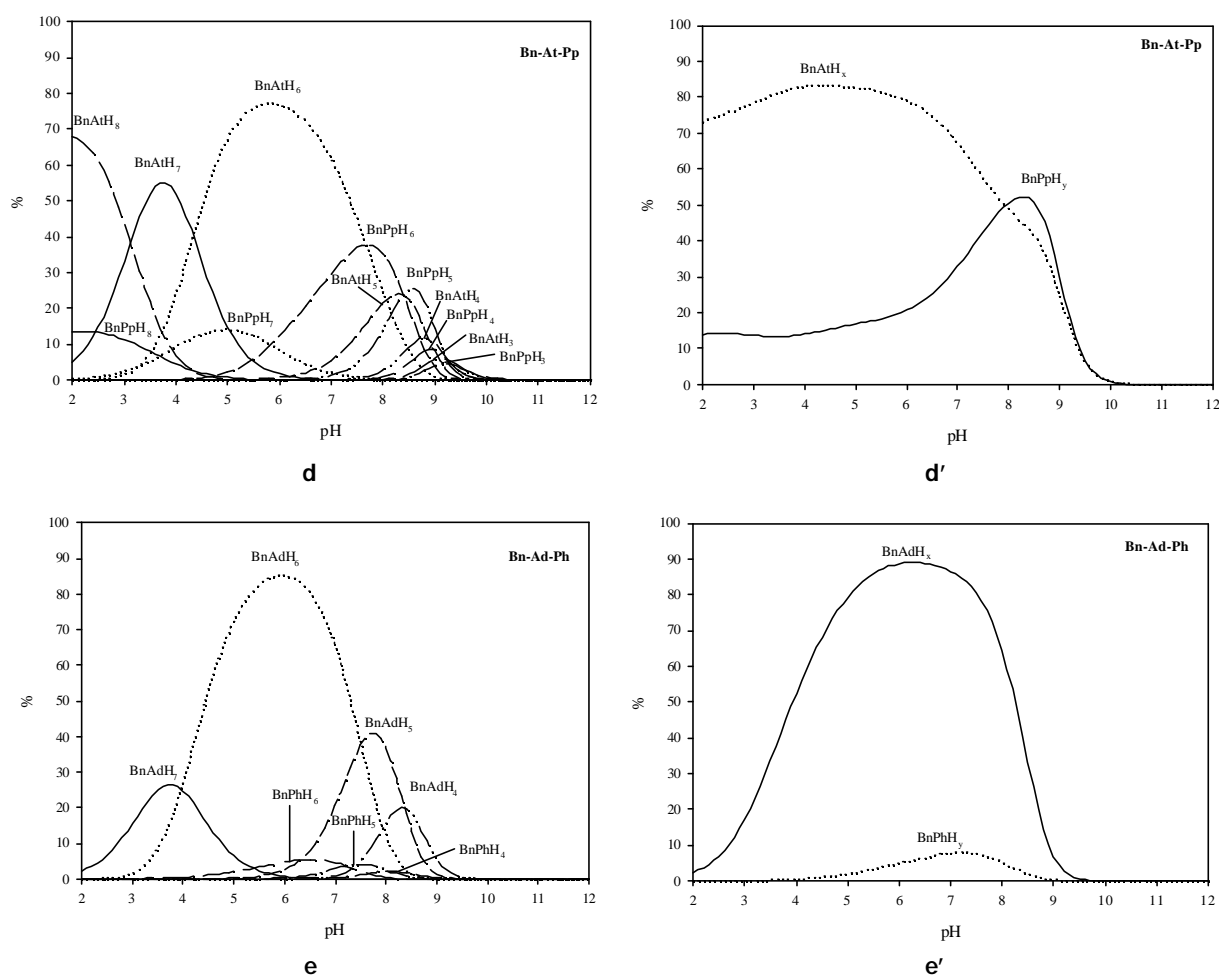


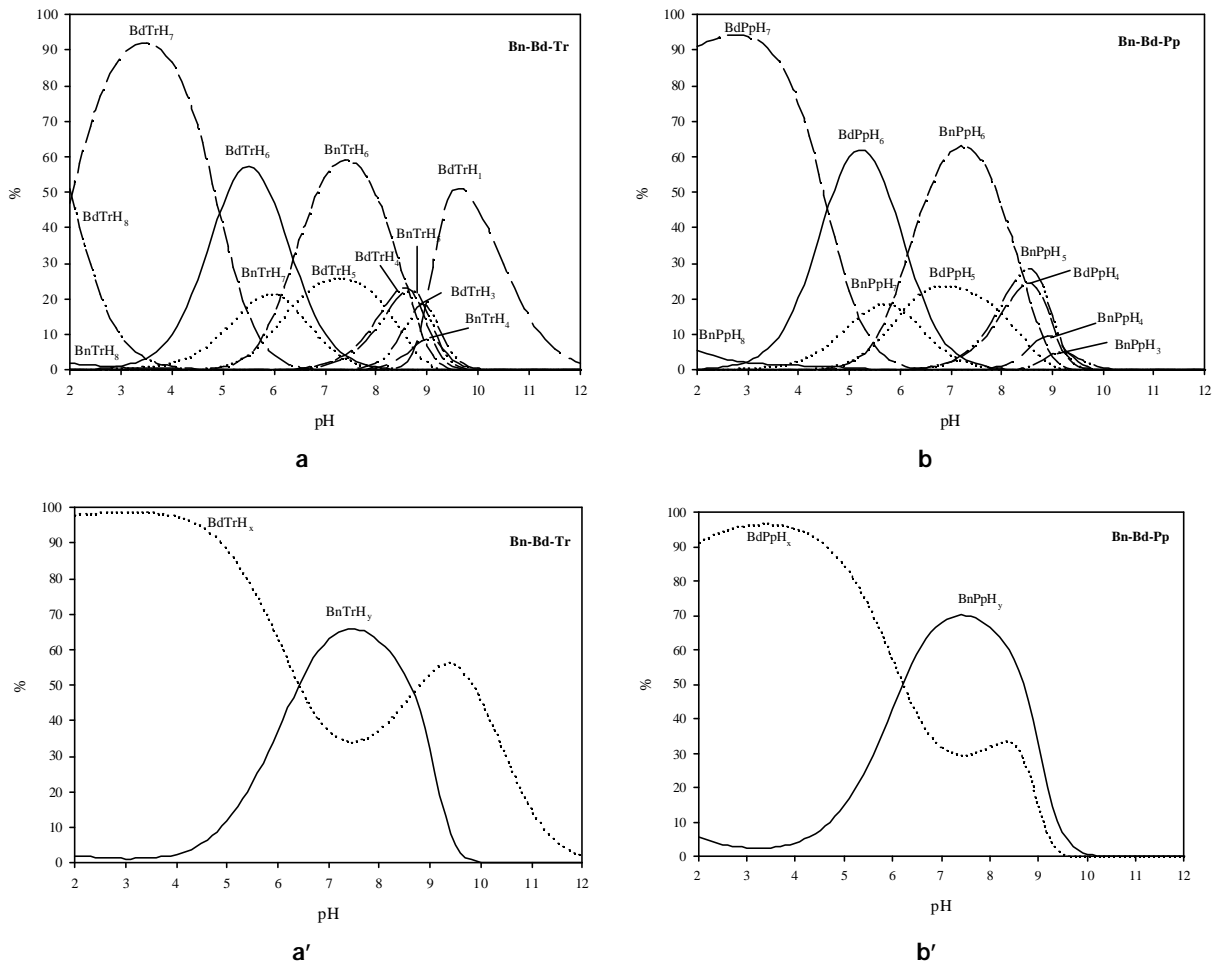
Figura 11. Diagrames competitiu de distribució d'espècies calculats per sistemes amb quantitats equimolars de lligand Bn i com a substrats un fosfat i nucleòtid (a-e) junt amb els diagrames competitiu de distribució d'espècies totals (a'-e').

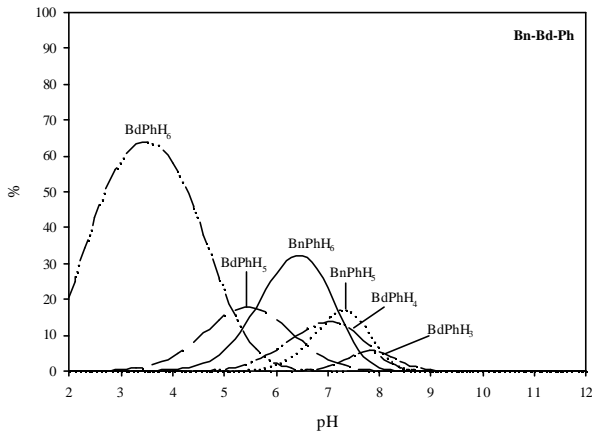
La Figura 11 d-d' presenta diagrames pel sistema Bn-Pp-At, substrats amb les mateixes càrregues Coulòmbiques formals però amb dos i tres àtoms de fòsfor respectivament. En la gràfica es pot observar que en el rang de p[H] comprès entre 7.5 i 8.5 el nucleòtid té més afinitat pel lligand que el difosfat inorgànic.

#### 4.5. Sistemes Competitiu Bn vs. Bd.

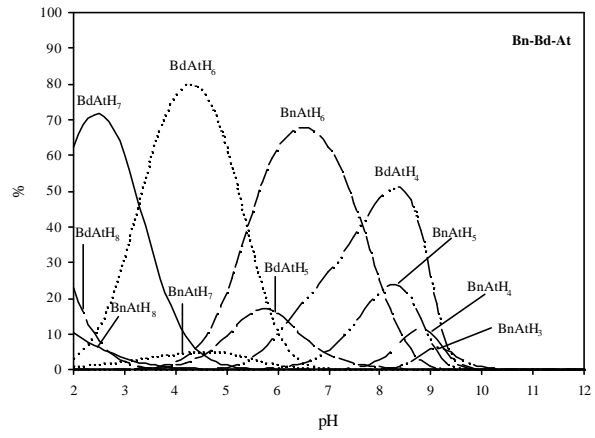
Per tenir una descripció completa dels factors que influencien els fenòmens de reconeixement molecular entre els macrocicles i els substrats resulta important comparar els resultats obtinguts en el present treball amb els d'un macrocicle similar però amb una cavitat més petita com ara el lligand Bd. Assumint que Bd pugui adoptar una conformació estesa similar a la observada en l'estructura cristal·lina de Bn (vegeu Figura 2), és a dir amb tots els àtoms de C i N gairebé en el mateix pla, si s'eliminen 4 àtoms de C de la cavitat, es provocarà un enconyiment del 20% en la cavitat interior del macrocicle. Per altra banda la basicitat total del lligand Bd és 10 ordres de

magnitud més baixa que la del lligand Bn (vegeu Taula 3). Com a conseqüència d'aquests dos factors, la formació d'espècies ternàries amb el lligand Bd es sempre entre 2 i 5 ordres de magnitud més gran (vegeu Taula 4, Figura 8 i Figura 9). No obstant, quan hom compara els diagrames de distribució d'espècies calculats i els diagrames d'especiació totals pels sistemes (Bn-Bd-S) –vegeu Figura 12– s'observa que les zones de predomini dels dos lligands depenen del p[H]. Pels fosfats, les espècies H:Bd:S predominen en el rang de p[H] entre 2 i 6 mentre que les espècies H:Bn:S predominen en el rang de p[H] entre 6 i 9. Pels nucleòtids, les espècies H:Bd:S predominarien en els rangs de p[H] de 2 a 5.5 i de 7.8 a 9 mentre que les espècies H:Bn:S predominarien des de p[H] 5.5 fins a 7.8.

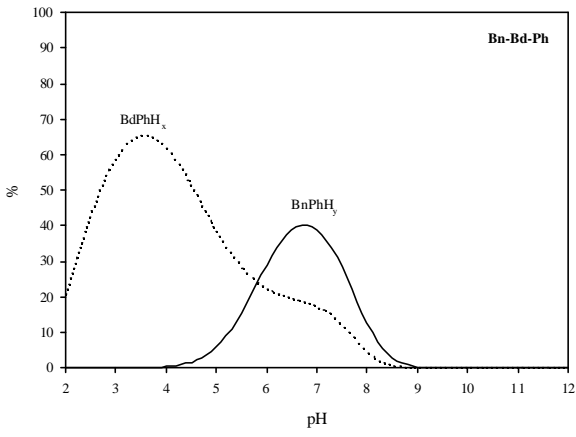




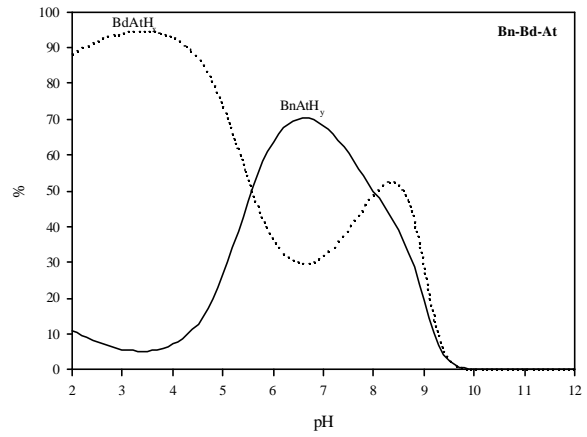
c



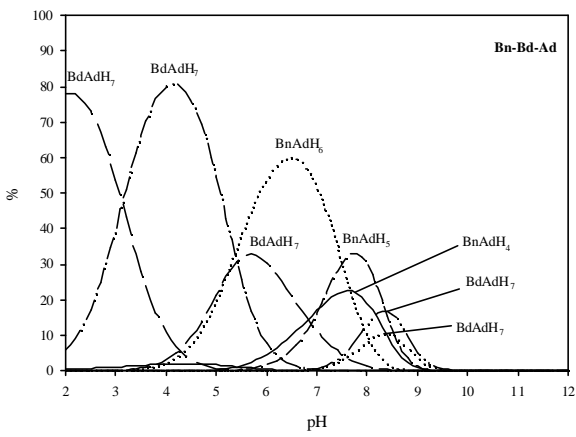
d



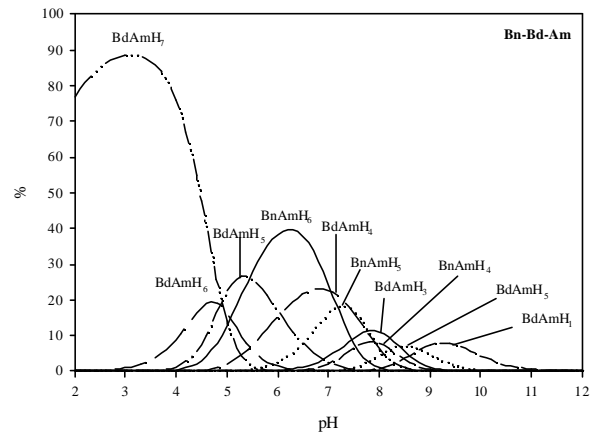
c'



d'



e



f

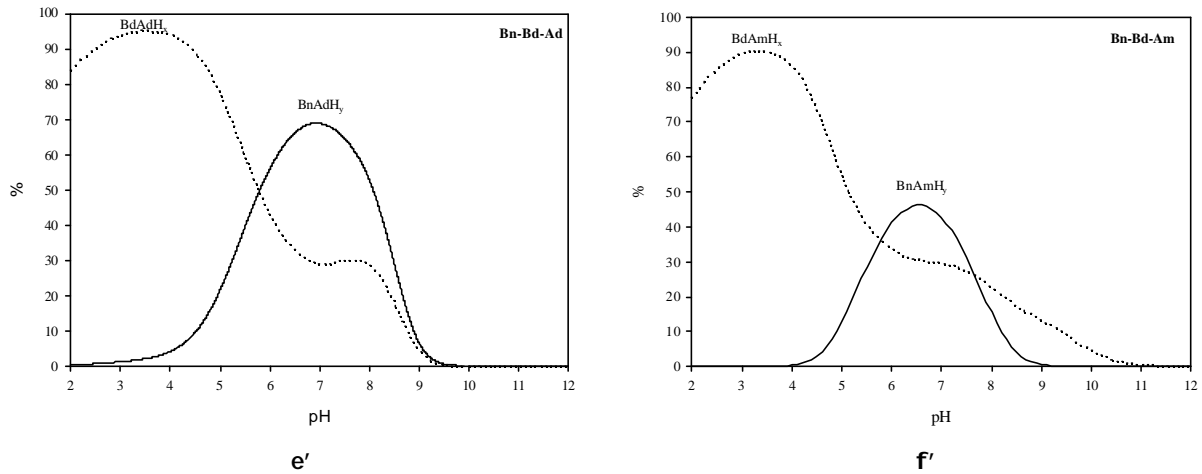


Figura 12. Diagrames de distribució d'espècies competitiu calculats per sistemes amb quantitats equimolars del lligand Bn, el lligand Bd i un substrat de tipus fosfat o nucleòtid (Bn-Bd-S) (a-f) juntament amb els seus diagrames de distribució d'espècies totals (a'-f').

El predomini de les espècies H:Bn:S sobre les H:Bd:S es degut a la diferent distribució d'espècies del lligand lliure en funció del p[H], tal i com es pot observar en la Figura 4. Des de p[H] 2 fins a 5.5 només les espècies  $H_6Bn^{6+}$  competeixen amb les espècies hexa-, penta- i tetraprotonades de Bd. Així, en aquesta zona de p[H], les espècies del sistema H:Bd:S estan sempre afavorides en relació a les espècies H:Bn:S. Des de p[H] 5.5 fins a 8, en el cas del lligand Bn, les espècies penta-, tetra- i triprotonades són predominants mentre que en el mateix rang de p[H], per Bd només apareixen les espècies tetra- i triprotonades afavorint així el predomini d'espècies de tipus H:Bn:S sobre les de H:Bd:S tot i que aquestes últimes tenen constants de formació més altes.

Finalment, és interessant mencionar que, pel sistema Bd-S, el nombre d'espècies amb diferents graus de protonació que es troben en solució és més gran que les que es troben en el sistema Bn-S. Això es veu de manera especialment important en el cas del nucleòtid Am, amb el qual es detecten tres espècies amb diferent grau de protonació amb el lligand Bn, mentre que en les mateixes condicions se'n troben set diferents pel lligand Bd. Això es deu amb seguretat a que la constant de formació és més alta pel lligand Bd que no pas pel Bn.

## 5. CONCLUSIONS.

Els fenòmens de reconeixement molecular entre els lligands macrocíclics Bn i Bd i substrats de tipus fosfat i nucleòtid depenen fortament de la mida i de la naturalesa tant dels lligands macrocíclics (L) com del substrats (S). Es pot explicar l'enllaç entre el lligand i el substrat en termes d'interaccions per pont d'hidrogen i per forces d'atracció Coulòmbica essent aquestes últimes les que juguen un paper més important. Com a conseqüència, la força dels complexos ternaris H:L:S segueix l'ordre  $Tr > Pp > Ph$  i  $At > Ad > Am$ . A més, quan es comparen substrats de tipus fosfats inorgànics amb nucleòtids, la constant de formació dels complexos H:Bn:Pp i H:Bn:At (substrats amb similars càrregues Coulòmbiques) està més propera que no pas la de H:Bn:Tr i H:Bn:At (substrats amb el mateix nombre d'àtoms de fòsfor). En condicions comparables, els complexos amb el lligand Bd sempre donen complexos amb constants de formació més grans que no pas els formats pel lligand Bn. No obstant, el predomini d'espècies ternàries formades per Bn o Bd depèn fortament del p[H]. Finalment, comentar que les conclusions que s'extreuen del present treball coincideixen amb les publicades anteriorment per relacions entre receptors macrocíclics anàlegs i substrats que contenen fosfats.<sup>4,5</sup>

## 6. REFERÈNCIES.

<sup>1</sup> (a) Martell, A. E. In *Crown Compounds: Towards Future Applications*; Cooper, S.R., Ed.; VCH Publishers: New York, 1992; Chap 7, pp99-134.

(b) In *Supramolecular Chemistry of Anions*; Bianchi, A.; Bowman-James, K.; García-España, E., Eds.; Wiley-VCH: New York; 1997.

(c) Mertes, M. P.; Mertes, K. B. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 413-418.

(d) Beer, P. D.; Wheeler, J.W.; Moore, C. In *Supramolecular Chemistry*; Balzani, V.; De Cola, L., Eds.; Kluwer Academic Publishers: Netherlands; 1992. pp 105-118.

(e) Katz, H. E. In *Inclusion Compounds*; Atwood, J. L.; Davies, J.E.D.; MacNichol, D. D.; Eds.; Oxford University Press: Oxford; 1991. pp 391-405.

(f) Dietrich, B. *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 1457-1464.

(g) Izatt, R. M.; Pawlak, K.; Bradshaw, J. S.; Bruening, R.L. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1721-2085.

<sup>2</sup> Antonisse, M. M. G.; Reinhoudt, D. N. *Chem. Commun.* **1998**, 443-448.

<sup>3</sup> Kanyo, Z. F.; Christianson, D. W. *J. Biological Chem.* **1991**, *266*, 4264-4268.

<sup>4</sup> (a) Aguilar, J. A.; García-España, E.; Guerrero, J. A.; Luis, S.V.; Llinares, J. M.; Miravet, J. F.; Ramírez, J. A.; Soriano, C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2237.

(b) Lu, Q.; Motekaitis, R. J.; Reibenspies, J. H.; Martell, A. E. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 4958.

(c) Llobet, A.; Reibenspies, J.; Martell, A. E. *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 5946.

(d) Motekaitis, R. J.; Martell, A. E. *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 5534.

(e) Dietrich, B.; Hosseini, M. W.; Lehn, J.-M.; Sessions, B. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1282.

(f) Jahansouz, H.; Jiang, Z.; Himes, R. H.; Mertes, K. B.; Mertes, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1409.

(g) Bazzicalupi, C.; Bencini, A.; Bianchi, A.; Cecchi, M.; Escuder, B.; Fusi, V.; García-España, E.; Giorgi, C.; Luis, S. V.; Macagni, G.; Marcelino, V.; Paoletti, P.; Valtancoli, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6807.

<sup>5</sup> (a) Hosseini, M. W.; Lehn, J.-M.; Mertes, M. P. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 2454.

(b) Hosseini, M. W.; Lehn, J.-M.; Maggiora, L.; Mertes, K. B.; Mertes, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 537.

(c) Hosseini, M. W.; Lehn, J.-M. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1312.

(d) Hosseini, M. W.; Lehn, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7047.

(e) Blackburn, G. M.; Thatcher, G. R. J.; (d) Hosseini, M. W.; Lehn, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2779.

(f) Hosseini, M. W.; Lehn, J.-M.; Jones, K. C.; Plute, K. E.; Mertes, K. B.; Mertes, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6330.

(g) Hosseini, M. W.; Blacker, A. J.; Lehn, J.-M.; Mertes, K. B.; Mertes, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3896.

(h) Bencini, A.; Bianchi, A.; García-España, E.; Scott, E.C.; Morales, L.; Wang, B.; Deffo, T.; Takusagawa, F.; Mertes, M.P.; Mertes, K.B.; Paoletti, P. *Bioorg. Chem.* **1992**, *20*, 8.

(i) Andrés, A.; Aragón, J.; Bencini, A.; Bianchi, A.; Domenech, A.; Fusi, V.; García-España, E.; Paoletti, P.; Ramírez, J. A. *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 3418.

(j) Bencini, A.; Bianchi, A.; Giorgi, C.; Paoletti, P.; Valtancoli, B., Fusi, V.; García-España, E.; Llinares, J. M.; Ramírez, J. A. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 1114.

(k) Lu, Q.; Martell, A. E.; Motekaitis, R. J. *Inorg. Chim. Acta* **1996**, *251*, 365.

<sup>6</sup> (a) Nation, D. A.; Riebenspies, J. H.; Martell, A. E. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 4597.

(b) Nation, D. A.; Lu, Q.; Martell, A. E. *Inorg. Chim. Acta* **1997**, *263*, 209.

<sup>7</sup> Watters, J. I.; Loughran, E. D.; Lambert, S.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4855.

<sup>8</sup> (a) Martell, A. E.; Motekaitis, R. J. *Determination and Use of Stability Constants*, 2<sup>nd</sup> ed.; VCH Publishers: New York 1992. (b) SPEXY is a program created by R.J. Motekaitis which generates and X-Y file that contains the concentration of all the existent species in solution as a function of p[H] using BEST output files.

<sup>9</sup> Smith, R. M.; Martell, A. E. *NIST Critically Selected Stability Constants: Version 2.0*, National Institute of Standards and Technology: Gaithersburg, MD, 1995.

<sup>10</sup> (a) Sheldrick, G.SHELXS-97 Program for Crystal Structure Solution; Institut für Anorganische Chemie der Universität: Tammanstrasse 4, D-3400 Gottingen, Germany, 1997.

(b) Sheldrick, G.SHELXL-97 Program for Crystal Structure Refinement; Institut für Anorganische Chemie der Universität: Tammanstrasse 4, D-3400 Gottingen, Germany, 1997.

(c) International Tables for Crystallography; Wilson, A.J.C., Ed.; Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, The Netherlands, 1992; Vol. C, Tables 4.2.6.8. (pp 219-222) i 6.1.1.4. (pp 500-502).

<sup>11</sup> (a) Nation, D. A.; Martell, A. E.; Carroll, R. I.; Clearfield, A.; *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 7246.

(b) Lu, Q.; Riebenspies, J. H.; Carroll, R. I.; Martell, A. E.; Clearfield, A.; *Inorg. Chim. Acta* **1998**, *270*, 207.

(c) Lu, Q.; Riebenspies, J. H.; Martell, A. E.; Motekaitis, R. J. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 2630.

<sup>12</sup> Bazzicalupi, C.; Bencini, A.; Bianchi, A.; Fusi, V.; Giorgi, C.; Granchi, A.; Paoletti, P.; Valtancoli, B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1997**, 775.

<sup>13</sup> (a) Jurek, P. E.; Martell, A. E.; Motekaitis, R. J.; Hancock, R. D. *Inorg. Chem.* **1995**, 34, 1823.

(b) Motekaitis, R. J.; Martell, A. E. *Inorg. Chem.* **1994**, 33, 1032.

(c) English, J. B.; Martell, A. E.; Motekaitis, R. J.; Murase, I. *Inorg. Chim. Acta*. Submitted.



## Capítol 5.

**Avaluació sistemàtica de fenòmens de reconeixement molecular.  
Part 2. La interacció entre fosfats i nucleòtids amb lligands  
hexaazamacrocíclics que contenen espaiadors de tipus èter dietílic.**



**Avaluació sistemàtica de fenòmens de reconeixement molecular. Part 2. La interacció entre fosfats i nucleòtids amb lligands hexaazamacrocíclics que contenen espaiadors de tipus èter dietílic.**

## **INDEX.**

<b>1. RESUM.</b> .....	<b>179</b>
<b>2. INTRODUCCIÓ.</b> .....	<b>179</b>
<b>3. SECCIÓ EXPERIMENTAL.</b> .....	<b>181</b>
3.1. Materials.....	181
3.2. Valoracions potenciomètriques.....	181
3.3. Experiments de RMN- <sup>1</sup> H.....	182
<b>4. RESULTATS I DISCUSSIÓ.</b> .....	<b>182</b>
4.1. Constants de protonació de lligands i substrats.....	182
4.2. Formació de les espècies ternàries H:Pn:S.....	186
4.3. Diagrames de competició i selectivitat.....	192
<b>5. CONCLUSIONS.</b> .....	<b>195</b>
<b>6. REFERÈNCIES.</b> .....	<b>197</b>
<b>7. MATERIAL SUPLEMENTARI.</b> .....	<b>201</b>



## 1. RESUM.

S'han estudiat a partir del tractament matemàtic de mesures potenciomètriques les interaccions de tipus host-guest entre dos lligands hexaazamacrocíclics 1,15-dioxa-4,8,12,18,22,26-hexaazacyclooctacosane (Pn) i 1,13-dioxa-4,7,10,16,20,24-hexaazacyclohexacosane (Op) i els anions orto (Ph), pyro (Pp) i tripolifosfat (Tr), juntament amb nucleòtids ATP (At), ADP (Ad) i l'AMP (Am).

Com a resultat de la formació de ponts d'hidrogen i de l'aparició de forces d'atracció coulòmbiques es formen complexos ternaris entre el host i el guest. S'han determinat les constants de formació per totes les espècies detectades. Es discuteix la selectivitat entre els lligands Pn i Op respecte els diferents substrats de tipus fosfat i nucleòtid. Aquesta selectivitat s'il·lustra amb diagrames d'especiació per cada sistema. També es realitza una comparació entre els resultats obtinguts en aquest treball i els obtinguts en treballs previs per tres lligands hexaazamacrocíclics homòlegs als estudiats en aquest treball. La comparació entre lligands posa de manifest la importància de la basicitat del lligand, la rigidesa i la capacitat d'establir interaccions de tipus  $\pi$ -stacking per tal d'entendre la seva unió i selectivitat.

## 2. INTRODUCCIÓ.

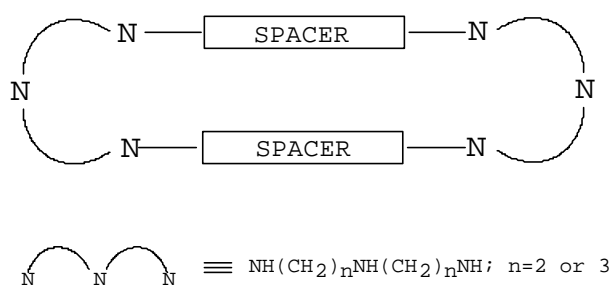
El disseny de molècules host que puguin actuar com a receptors pel reconeixement substrats aniónics anomenades molècules guest, es un objectiu important des d'un punt de vista medi ambiental, industrial i de salut, presentant múltiples aplicacions potencials.<sup>1,2</sup>

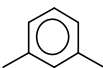
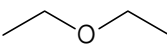
La interacció entre els corresponents receptors i els anions de tipus fosfats és d'especial interès donat el paper que juguen aquests darrers en l'estructura, funció i regulació de biomolècules.<sup>3</sup>

Els principals elements que controlen la unió entre els receptors i els substrats de tipus nucleobases són de tipus Coulòmbic, enllaç d'hidrogen i interaccions  $\pi$ - $\pi$  stacking. Aquestes forces han de ser prou importants com per superar les fortes energies de solvatació de les molècules individuals en dissolvents polars i especialment en dissolvents aquosos.<sup>4</sup> Una condició fonamental perquè la interacció host-guest sigui forta és que la geometria del receptor i del substrat tinguin una geometria adequada i òptima per tal d'afavorir la interacció.

En la literatura es troben diferents exemples de formació de complexos en solució i en estat sòlid entre lligands poliazamacrocíclics i certes molècules neutres o anions entre els quals es troben els fosfats.<sup>5-7</sup> A més, també s'ha descrit que els lligands abans esmentats catalitzen certes reaccions sobre els substrats als que estan units,<sup>8</sup> importants des d'un punt de vista biològic, com ara la hidròlisi o la formació d'ATP.

En un article previ (capítol 4),<sup>6</sup> hem descrit una avaluació sistemàtica de les interaccions de tipus host-guest entre les diferents formes protonades de dos lligands hexaazamacrocíclics que tenen espaiadors de tipus m-xilil i diferents mides de cavitat 3,7,11,19,23,27-hexaazatricyclo [27.3.1.1<sup>13,17</sup>] tetratriaconta-1(32),13,15,17(34),29(33),30-hexaè (Bn) i 3,6,9,17,20,23-hexaazatricyclo[23.3.1.1<sup>11,15</sup>]triatraconta-1(29),11(30),12,14,25,27-hexaè (Bd) amb una sèrie d'anions derivats de l'àcid fosfòric, difosfòric i trifosfòric conjuntament amb els nucleòtids ATP, ADP o AMP. (Veure Figura 1)



Espaiador	n	Lligand (L)	# ru <sup>a</sup>
	33/33	Bn	28
	22/22	Bd	24
	33/33	Pn	28
	33/22	Op	26
	22/22	Ob	24

<sup>a</sup>nombre d'unitats de la cavitat.

Figura 1. Abreviatures utilitzades pels lligands en el present treball.

En aquest article presentem una avaluació sistemàtica de les interaccions enllaçants host-guest entre els substrats de tipus fosfat esmentats anteriorment i tres lligands macrocíclics, anàlegs entre si que difereixen en la mida de la cavitat però tots ells contenen espaiadors de tipus èter dietílic, 1,15-dioxa-4,8,12,18,22,26-hexaazacyclooctacosà (Pn), 1,13-dioxa-4,7,10,16,20,24-hexaazacyclohexacosà (Op), 1,13-dioxa-4,7,10,16,19,22-hexaazacyclotetracosà (Ob).

Els factors que governen la interacció host-guest han pogut ser determinats de forma quantitativa gràcies al coneixement de totes les constants de reconeixement entre les diferents espècies protonades d'aquests cinc macrocicles i els sis substrats de tipus fosfat o nucleòtid. A més la determinació d'aquestes constants permet avaluar de forma quantitativa la selectivitat de cada lligand front als substrats o d'un substrat front al lligand.

### 3. SECCIÓ EXPERIMENTAL.

#### 3.1. Materials.

Els lligands Pn i Op es varen preparar com a sals hexahidrobromades seguint procediments descrits a la literatura.<sup>9</sup> El KCl de grau GR es va comprar a EM Chemical Co. i les ampolles de KOH, lliure de CO<sub>2</sub>, Dilut-it, es van comprar a J. T. Baker Inc. El dihidrògenfosfat de potassi i el pirofosfat tetrasòdic de qualitat reactiu es varen obtenir de Fischer Scientific Co. i es van purificar per recristal·lització en aigua destil·lada. El tripolifosfat sòdic (technical grade, 85%) es va comprar a Aldrich Chemical Co. i es va purificar per recristal·lització repetida mitjançant l'addició de metanol a solucions aquoses.<sup>10</sup> La sal sòdica hidratada de l'adenosina-5'-difosfat (ADP) i la sal disòdica hidratada de l'adenosina-5'-trifosfat (ATP) es varen comprar a Aldrich Chemical Co. L'ATP es va recristal·litzar en aigua-metanol, mentre que l'ADP i l'AMP es van utilitzar tal i com es varen rebre. Les solucions de KOH es van estandaritzar per valoració front a un estàndard de hidrogenftatlat de potassi utilitzant fenoftaleïna com a indicador i es va comprovar periòdicament el seu contingut en carbonats (<2%).<sup>11a</sup>

#### 3.2. Valoracions potenciomètriques.

Les mesures potenciomètriques s'han efectuat en una cel·la amb camisa termostatitzada a 25.0 °C i que es pot tancar hermèticament sota una atmosfera d'argó purificat. Es va utilitzar un pH metre Corning model 350 equipat amb elèctrode indicador de vidre i elèctrode de referència de tipus calomelans. Es va utilitzar KCl com a electrolit suport per mantenir constant la força iònica del medi a 0.10 M. El parell electròdic va calibrar en termes de  $-\log[H^+]$ , anomenat p[H], mitjançant la valoració d'una quantitat petita d'HCl diluït a força iònica de 0.10 M i a 25.0 °C seguit d'un ajust del pHmetre per tal de minimitzar les diferències entre els valors observats de p[H] i els calculats. El valor de  $\log K_w$  del sistema definit en termes de  $\log([H^+][OH^-])$ , fou de -13.78 a la força iònica de treball<sup>12</sup> i es va mantenir contant durant tots els refinaments.

Es van realitzar les valoracions potenciomètriques de solucions que contenien quantitats equimolars del lligand i del fosfat o nucleòtid corresponent a una concentració aproximadament de 2 mM per cada reactiu i a força iònica constant  $\mu = 0.10$  M (KCl). En cada valoració s'enregistra un mínim de deu punts per la neutralització d'un equivalent d'ió hidrogen. Es van utilitzar un mínim de tres valoracions en cada cas per realitzar el càlcul de les constants d'estabilitat i les seves desviacions estàndards.

Les desviacions estàndard obtingudes per les diferents constants de reconeixement tenen un valor de  $\pm 0.02$ . Es va considerar que el rang de p[H] adequat estava entre 2-12. Les constants d'equilibri i els diagrames d'especiació es van calcular amb els programes BEST<sup>11a</sup> i SPEXY<sup>11b</sup> respectivament.

### 3.3. Experiments de RMN-<sup>1</sup>H.

Els experiments de RMN-<sup>1</sup>H es van realitzar amb un espectròmetre Bruker de 200 MHz utilitzant D<sub>2</sub>O com a dissolvent i DSS com a referència interna (els desplaçaments químics s'expressen com a desviacions cap a camps baixos respecte el DSS). Els espectres es varen fer amb substrats de tipus nucleòtid ( $2.0 \times 10^{-3}$  M) en presència del lligand Bn ( $2.0 \times 10^{-3}$  M) a 300 K. El p[H] es va ajustar fins el punt desitjat per addicions de petites quantitats d'una solució 0.1 M de KOD en D<sub>2</sub>O.

## 4. RESULTATS I DISCUSSIÓ.

### 4.1. Constants de protonació de lligands i substrats.

Els sistemes descrits en el present treball consten de lligands hexaazamacrocíclics amb totes les amines de tipus secundari. Els macrocicles difereixen entre si en:

- La longitud dels braços i el nombre d'unitats metilèniques que uneixen les amines secundàries.
- La natura de l'espaiador que pot ser 1,5-dimetilbenzè o dietilèters (tal i com es mostra en la Figura 1).

La Taula 1 mostra els logaritmes de les constants de protonació parcials dels lligands calculades a partir del tractament matemàtic de les valoracions potenciomètriques. En els lligands de tipus 33/33 (Bn i Pn) s'observa que tots sis nitrògens son entre moderada i fortament bàsics. En canvi pels lligands de tipus 22/22 (Ob i Bd) s'observen quatre nitrògens entre forta i moderadament bàsics mentre que els altres dos actuen com a bases febles. El lligand de tipus 22/33 (Op) presenta un nitrogen actuant com a base feble i 5 com a base de moderada a forta.

Tal i com es dedueix de la Taula 1, la basicitat dels lligands ve determinada principalment pel nombre d'unitats metilèniques enllaçades entre les amines secundàries sense que s'observi un efecte gaire marcat per part de l'espaiador. A mesura que augmenta el nombre d'unitats metilèniques la basicitat del lligand també augmenta degut a l'efecte inductiu de les mencionades unitats i també per l'estabilització que suposa que les càrregues dels grups amoni quaternaris quedin més separades en l'espai (cada unitat metilènica contribueix aproximadament en 2.5 unitats logarítmiques al  $\log \beta_6$  ( $\Sigma \log K^H$ ) total).



Taula 1. Constants de protonació dels lligands hexaazamacrocíclics.

Equilibri	Pn	Bn	Op	Ob	Bd
$K^H_1$ [HL]/[L][H]	10.38	10.33	10.14	9.58	9.51
$K^H_2$ [H <sub>2</sub> L]/[HL][H]	9.73	9.73	9.20	8.89	8.77
$K^H_3$ [H <sub>3</sub> L]/[H <sub>2</sub> L][H]	8.82	8.56	8.44	8.26	7.97
$K^H_4$ [H <sub>4</sub> L]/[H <sub>3</sub> L][H]	8.05	7.77	7.71	7.64	7.09
$K^H_5$ [H <sub>5</sub> L]/[H <sub>4</sub> L][H]	7.36	7.22	6.95	3.79	3.79
$K^H_6$ [H <sub>6</sub> L]/[H <sub>5</sub> L][H]	6.80	6.64	3.74	3.36	3.27
$\Sigma \log K^H_i$	51.14	50.24	46.18	41.52	40.40
Ref.	9	5c	9	8c	7a

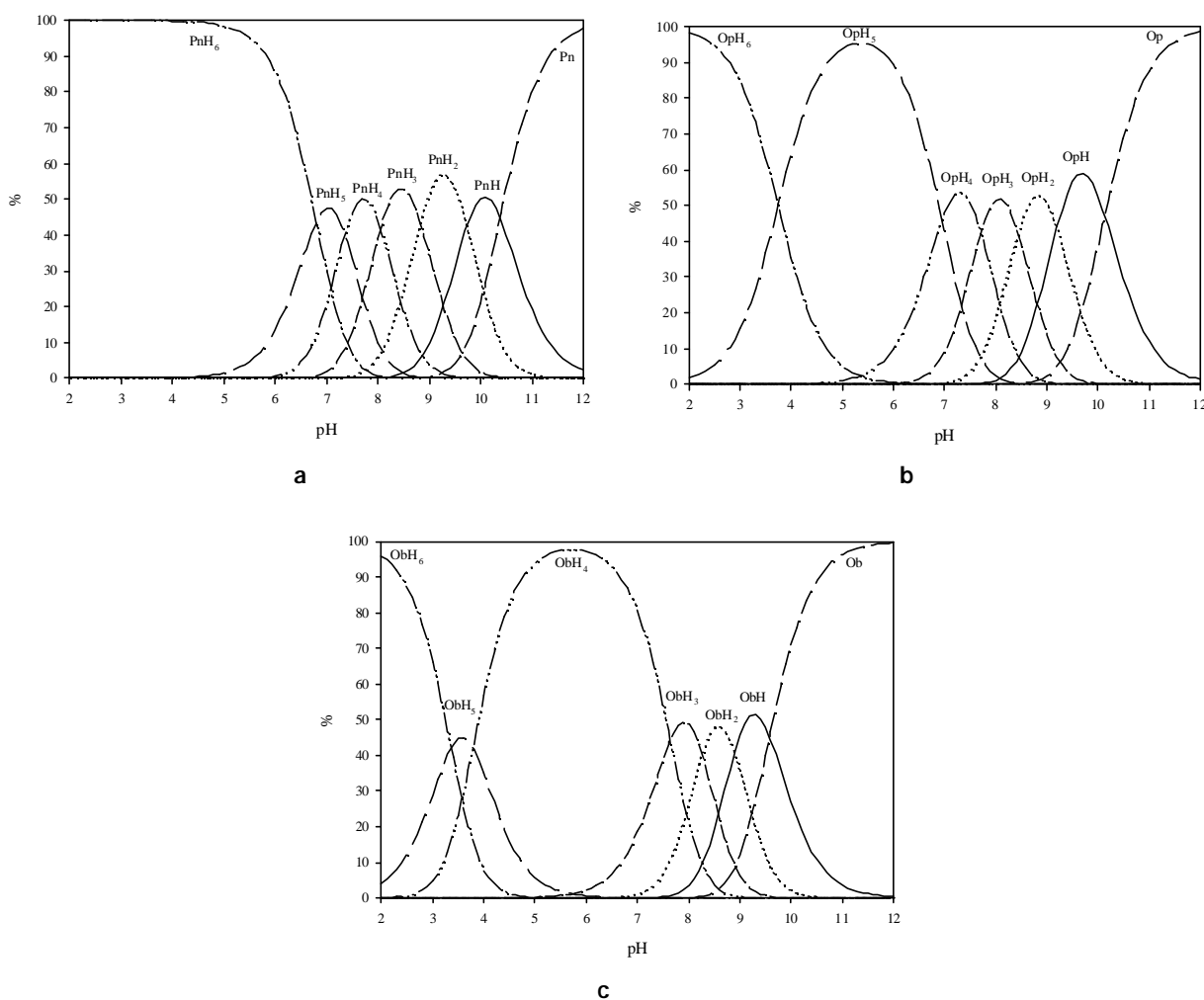


Figura 2. Diagrames de distribució d'espècies en funció del p[H] pels lligands Pn, Op i Ob.

La Figura 2 mostra el diagrama de distribució d'espècies pels lligands Pn, Op i Ob en base a les constants presentades en la Taula 1. Diagrames similars pels lligands Bn i Bd han estat publicades prèviament.<sup>12</sup> Pels lligands Pn i Bn (33/33) l'espècie  $H_6L^{6+}$  predomina en l'interval de p[H] entre 2-5 mentre que les de tipus  $H_5L^{5+}$  no comencen a aparèixer fins a valors de p[H] superiors a 5. Les altres espècies amb graus de protonació inferiors apareixen a valors de p[H] entre 7 i 10. Pels lligands Ob i Bd (22/22) la zona de predomini de les espècies  $H_6L^{6+}$  es redueix notablement i la zona de predomini de les espècies  $H_5L^{5+}$  disminueix en gairebé dues unitats de p[H] quan es compara amb la dels lligands de tipus (33/33).

Quan es compara macrocíclics amb la mateixa llargada dels braços però amb diferent espaiador, s'observa que el grup dietil èter dona lloc a constants de protonació més grans que no pas el grup m-xilil. Això es degut a la major flexibilitat que presenta el grup alquil èter quan es compara amb el grup aromàtic m-xilil que fa possible que les càrregues positives quedin més separades en l'espai i per tant s'observi un efecte estabilitzador. A més també hi ha un efecte atraient d'electrons lleugerament superior per part del grup m-xilil comparat amb el grup alquilèter ( $\log K^H_1$  (benzilamina) 9.49;  $\log K^H_1$  (metoxietilamina) 9.62 mesurats a 25.0 °C amb  $\mu = 1M$ ).<sup>12</sup>

Els substrats (S) que s'han emprat en aquest treball inclouen tres polifosfats inorgànics i els seus nucleòtids homòlegs. En la Figura 3 es descriuen els diferents substrats així com les abreviatures que s'han assignat.

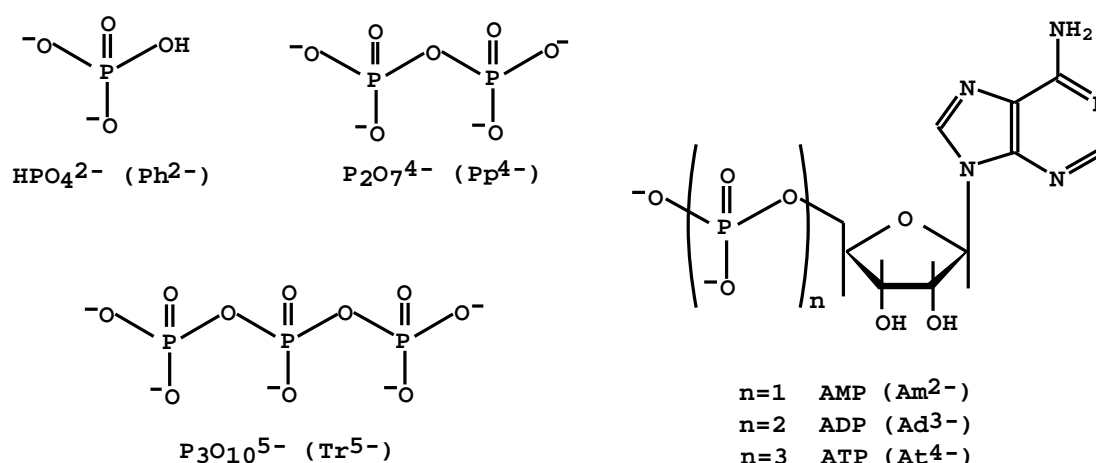


Figura 3. Substrats de tipus fosfats i nucleòtids emprats i les seves abreviatures.

Taula 2. Logaritmes de les constants de protonació pels fosfats i nucleòtids.<sup>12</sup>

Equilibri	Tr	Pp	Ph	At	Ad	Am
$K_1^H$ [HS]/[S][H]	7.79	8.42	11.63	6.50	6.35	6.21
$K_2^H$ [H <sub>2</sub> S]/[HS][H]	5.51	6.00	6.75	3.90	3.88	3.81
$K_3^H$ [H <sub>3</sub> S]/[H <sub>2</sub> S][H]	1.86	1.69	1.89	--	--	--

La Taula 2 mostra les constants de protonació per tots sis substrats. Tal i com es pot observar per tots ells, només les espècies monoprotionades o desprotonades presenten un caràcter bàsic de moderat a fort. Les espècies diprotionades presenten en tots els casos valors de log K mes baixos de 2 la qual cosa indica que son bases molt febles. La quarta constant de protonació pels substrats difosfat i trifosfat estan per sota del rang en el qual es poden realitzar de forma fiable mesures potenciomètriques.

Donada la naturalesa específica dels substrat monofosfat i sota les condicions de treball emprades, només les constants de protonació segona i tercera seran importants per la descripció dels complexos ternaris. Així, l'abreviatura Ph emprada en el present treball pels complexos ternaris es refereix a l'espècie  $\text{HPO}_4^{2-}$ .

## 4.2. Formació de les espècies ternàries H:Pn:S.

A partir del valor precís de les constants de protonació individuals pel lligand Pn i per cada substrat i mitjançant les dades de valoració potenciomètrica (Figura S1) d'una solució equimolar de lligand i substrat es pot resoldre el sistema i conèixer la natura i el valor de  $\log K^R$  per les diferents espècies involucrades (Vegeu Taula 3 i Taula 4).

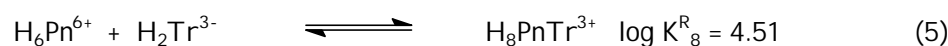
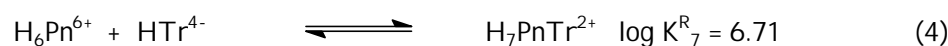
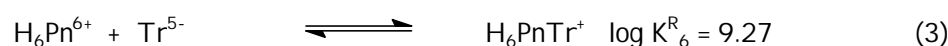
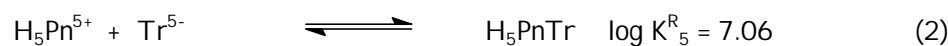
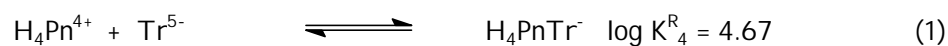
*Taula 3. Logaritme de les constants de reconeixement,  $\log K^R_{ij}$ , pels sistemes amb lligands Pn, Bn, Op, Ob Bd i fosfats.*

Estequiom. L S H	Equilibri	Pn	Bn	Op	Ob	Bd
A. Trifosfat (Tr)						
1 1 1	[HLTr]/[HL][Tr]	--	--	--		3.51
1 1 3	[H <sub>3</sub> LTr]/[H <sub>3</sub> L][Tr]	--	--	--		4.71
1 1 4	[H <sub>4</sub> LTr]/[H <sub>4</sub> L][Tr]	4.67	4.56	5.46		6.47
1 1 5	[H <sub>5</sub> LTr]/[H <sub>5</sub> L][Tr]	7.06	6.61	7.64		10.85
1 1 6	[H <sub>6</sub> LTr]/[H <sub>6</sub> L][Tr]	9.27	8.60	10.93		14.19
1 1 7	[H <sub>7</sub> LTr]/[H <sub>6</sub> L][HTr]	6.71	6.76	7.66		11.06
1 1 8	[H <sub>8</sub> LTr]/[H <sub>6</sub> L][H <sub>2</sub> Tr]	4.51	4.52	4.78		7.57
	$\sigma_{\text{fit}} \times 1,000$ or Ref.	3.6	6	3.7		7a
B. Pirofosfat (Pp)						
1 1 1	[HLPp]/[HL][Pp]	--	--	--	2.07	--
1 1 2	[H <sub>2</sub> LPp]/[H <sub>2</sub> L][Pp]	--	--	--	2.41	--
1 1 3	[H <sub>3</sub> LPp]/[H <sub>3</sub> L][Pp]	--	2.57	--	3.44	--
1 1 4	[H <sub>4</sub> LPp]/[H <sub>4</sub> L][Pp]	4.35	4.12	4.98	5.21	5.73
1 1 5	[H <sub>5</sub> LPp]/[H <sub>5</sub> L][Pp]	6.50	6.13	7.06	9.35	9.94
1 1 6	[H <sub>6</sub> LPp]/[H <sub>6</sub> L][Pp]	8.55	7.85	10.19	12.56	13.07
1 1 7	[H <sub>7</sub> LPp]/[H <sub>6</sub> L][HPp]	5.38	5.25	6.57	8.80	6.14
1 1 8	[H <sub>8</sub> LPp]/[H <sub>6</sub> L][H <sub>2</sub> Pp]	2.42	2.93	2.99	4.86	--
	$\sigma_{\text{fit}} \times 1,000$ or Ref.	3.8	6	4.0	15e	7a
C. Monofosfat (Ph)						
1 1 1	[HLPh]/[HL][Ph]	2.04	--	1.78	--	--
1 1 2	[H <sub>2</sub> LPh]/[H <sub>2</sub> L][Ph]	1.93	--	1.98	1.49	--
1 1 3	[H <sub>3</sub> LPh]/[H <sub>3</sub> L][Ph]	2.10	--	2.18	1.85	--
1 1 4	[H <sub>4</sub> LPh]/[H <sub>4</sub> L][Ph]	2.36	2.13	2.70	2.64	2.87
1 1 5	[H <sub>5</sub> LPh]/[H <sub>5</sub> L][Ph]	3.29	2.96	3.34	5.29	5.47
1 1 6	[H <sub>6</sub> LPh]/[H <sub>6</sub> L][Ph]	3.89	3.50	5.42	6.97	7.36
1 1 7	[H <sub>7</sub> LPh]/[H <sub>6</sub> L][HPh]	1.86	--	2.35	--	--
	$\sigma_{\text{fit}} \times 1,000$ or Ref.	4.1	6	1.9	15a	7a

Taula 4. Logaritme de les constants de reconeixement,  $\log K_i^R$ , pels sistemes amb lligands Pn, Bn, Op, Ob, Bd i nucleòtids.

Estequiom.		Equilibri	Pn	Bn	Op	Ob	Bd
L	S H						
D. ATP (At)							
1 1 3		$[H_3LAt]/[H_3L][At]$	--	2.59	2.52	--	3.35
1 1 4		$[H_4LAt]/[H_4L][At]$	3.68	4.07	4.17	4.80	5.27
1 1 5		$[H_5LAt]/[H_5L][At]$	5.33	5.76	5.76	8.15	8.69
1 1 6		$[H_6LAt]/[H_6L][At]$	7.02	7.13	8.27	11.00	11.16
1 1 7		$[H_7LAt]/[H_6L][HAt]$	4.45	4.97	5.46	7.85	7.88
1 1 8		$[H_8LAt]/[H_6L][H_2At]$	3.77	4.20	4.19	6.75	5.42
		$\sigma_{fit} \times 1,000$ or Ref.	4.8	6	5.9	8c	15d
E. ADP (Ad)							
1 1 3		$[H_3LAd]/[H_3L][Ad]$	--	--	--	--	3.07
1 1 4		$[H_4LAd]/[H_4L][Ad]$	2.86	3.39	3.27	3.40	4.37
1 1 5		$[H_5LAd]/[H_5L][Ad]$	4.14	4.54	4.19	6.20	7.42
1 1 6		$[H_6LAd]/[H_6L][Ad]$	5.11	5.37	6.29	8.30	9.47
1 1 7		$[H_7LAd]/[H_6L][HAd]$	2.57	2.98	3.38	5.60	6.24
		$\sigma_{fit} \times 1,000$ or Ref.	7.2	6	6.6	8c	15d
F. AMP (Am)							
1 1 1		$[HLAm]/[HL][Am]$	--	--	--	--	2.1
1 1 2		$[H_2LAm]/[H_2L][Am]$	--	--	--	--	2.2
1 1 3		$[H_3LAm]/[H_3L][Am]$	--	--	1.88	--	2.7
1 1 4		$[H_4LAm]/[H_4L][Am]$	1.89	2.42	2.20	2.85	3.33
1 1 5		$[H_5LAm]/[H_5L][Am]$	2.62	3.11	2.76	5.50	5.6
1 1 6		$[H_6LAm]/[H_6L][Am]$	3.22	3.62	4.22	6.95	7.12
1 1 7		$[H_7LAm]/[H_6L][HAm]$	--	--	--	--	3.8
		$\sigma_{fit} \times 1,000$ or Ref.	6.5	6	7.8	8c	15d

Pel sistema Pn-Tr ( $\sigma_{fit} = 0.0036$ ) es detecta la presencia de cinc espècies en equilibri que es pot expressar com:



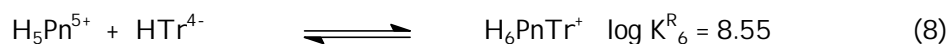
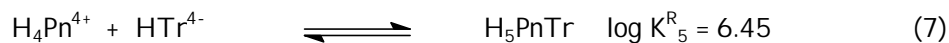
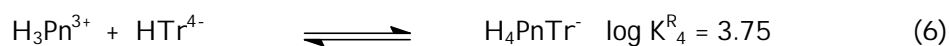
A on  $K_i^R$  que és la constant de reconeixement de grau de protonació  $i$  estan llistades en ordre d'aparició anant des de valors alts cap a valors baixos de  $p[H]$ .

La Figura 4 mostra els diagrames de distribució d'espècies en funció del p[H] obtinguts pels sistemes 1:1 Pn-substrats (fosfats i nucleòtids). És interessant observar que pel sistema Pn-Tr, en el rang de p[H] entre 2 i 9, les espècies predominants són sempre els complexos  $H_iPnTr$  i no pas les espècies individuals de protonació del lligand i de l'anió  $Tr^{5-}$ . També val la pena destacar que per aquest sistema, inclòs a p[H]=2 l'espècie complexada  $H_6PnTr^3$  té una abundància del 80% mentre que el lligand lliure només es troba en un 15%.

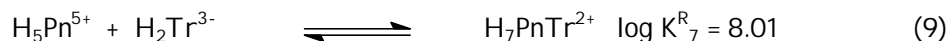
Els valors de les constants de reconeixement obtingudes per aquest sistema són similars a les interaccions host-guest descrites entre fosfats i lligands de tipus hexaazamacrocíclic amb espaiadors aromàtics<sup>5b-c,6,13,14</sup> o alifàtics.<sup>4d,8c,15</sup>

El valor de la constant de reconeixement més gran pel sistema H:Pn:Tr descrit en les equacions (1-5) corresponen a la formació de l'espècie  $H_6PnTr^+$  amb  $\log K_6^R = 9.27$ .

Tenint en compte que la primera constant de protonació de  $Tr^{5-}$  és 7.97 (Taula 2), que es superior a la sisena constant de protonació del lligand Pn (6.80; Taula 1) i que les constants de protonació tercera, quarta i cinquena estan relativament properes (Taula 2) existeix un altre grup d'equilibris que podria conduir a la formació d'espècies ternàries  $H_iPnTr$  (i = 4-6):



Per cada espècie, tots dos equilibris operen de formes simultània i la seva importància relativa es funció del p[H]. Es poden utilitzar arguments similars per tal de proposar equilibris alternatius per la formació de  $H_7PnTr^{2+}$ :



La interacció del lligand Pn amb altres substrats –difosfat, monofosfat i els nucleòtids At, Ad i Am– també s'ha estudiat i s'han resolt les constants de formació que s'han descrit en Taula 3 i Taula 4.

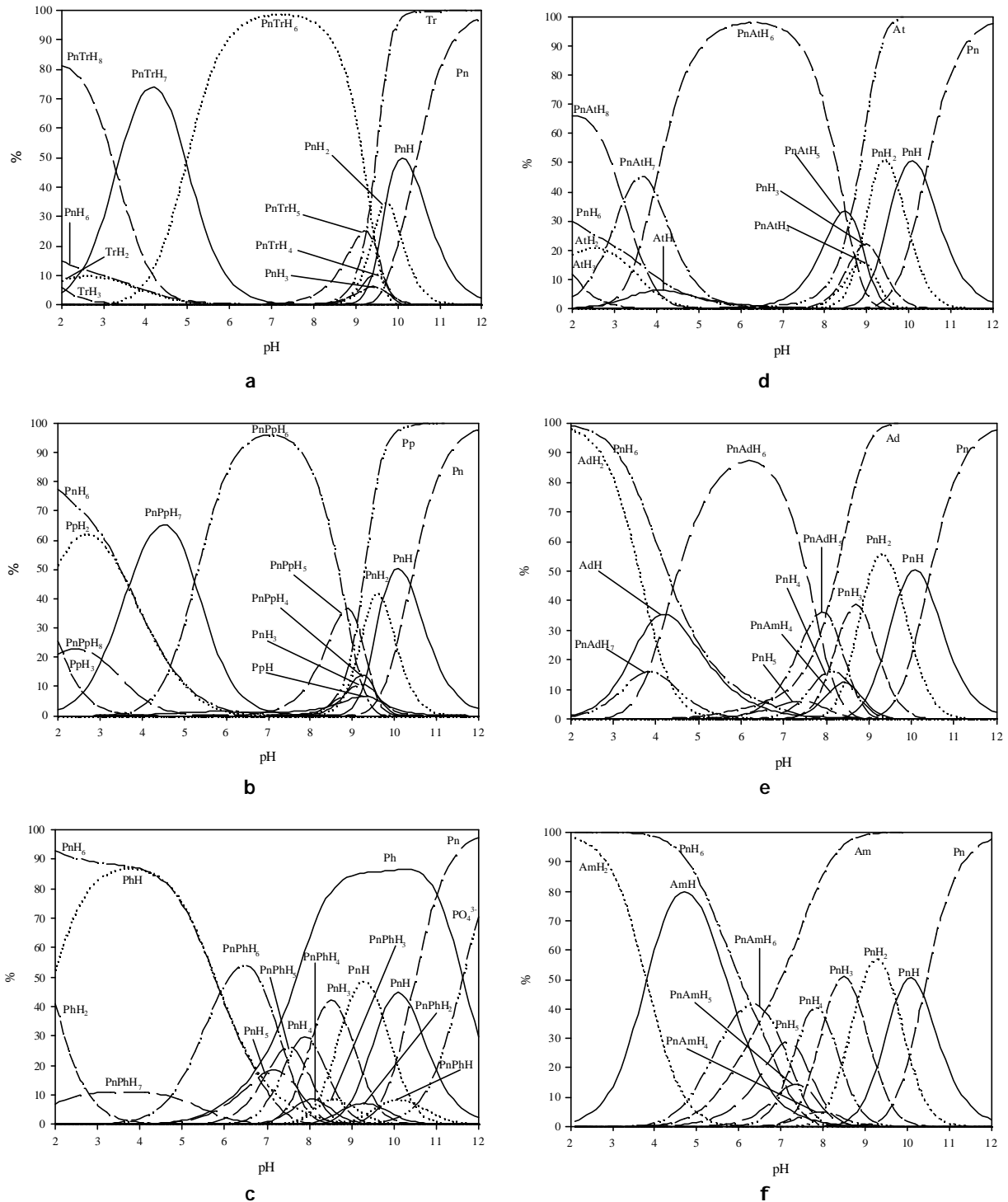


Figura 4. Diagrames de distribució d'espècies pel lligand Pn amb substrats de tipus fosfat i nucleòtid.

La comparació de les constants de formació basades en l'equació 3, per espècies de fórmula general,  $H_6PnS^{n+}$  ( $S = Tr, Pp, Ph, At, Ad, Am$ ) indiquen que el  $\log K$  disminueix de la següent manera:  $Tr (9.27) > Pp (8.55) > Ph (3.89)$  pels fosfats i  $At (7.02) > Ad (5.11) > Am (3.22)$  pels nucleòtids. Aquesta tendència es manté per totes les espècies ternàries amb substrats que tinguin el mateix grau de protonació  $H_6PnS$ . Això es pot observar gràficament en la Figura 5 a on es representa el valor de  $\log$

$K_i^R$  (obtinguts a partir de les equacions 1-5) respecte  $nH$ , que significa el grau de protonació de cada una de les espècies.

En les gràfiques també es pot observar clarament que les espècies ternàries que contenen 6 protons  $H_6PnS^{n+}$  sempre tenen les constants de reconeixement més elevades, independentment del tipus de substrat, sigui fosfat o nucleòtid. Això suggereix que en aquest cas les interaccions de tipus Coulòmbic juguen un paper predominant sobre els fenòmens de reconeixement molecular. El descens dels valors de  $\log K$  observat pels substrats Pp i Ph en els sistemes Pn-Pp i Pn-Ph es posa de manifest per una disminució de la zona de predomini dels seus complexos ternaris tal i com es pot observar en la Figura 4 (Pn-Pp des de  $p[H]$  3.5 fins a  $p[H]$  9.0; Pn-Ph des de  $p[H]$  6.0 a 7.0). Pels diagrames de distribució Pn-nucleòtids, s'observa una tendència similar.

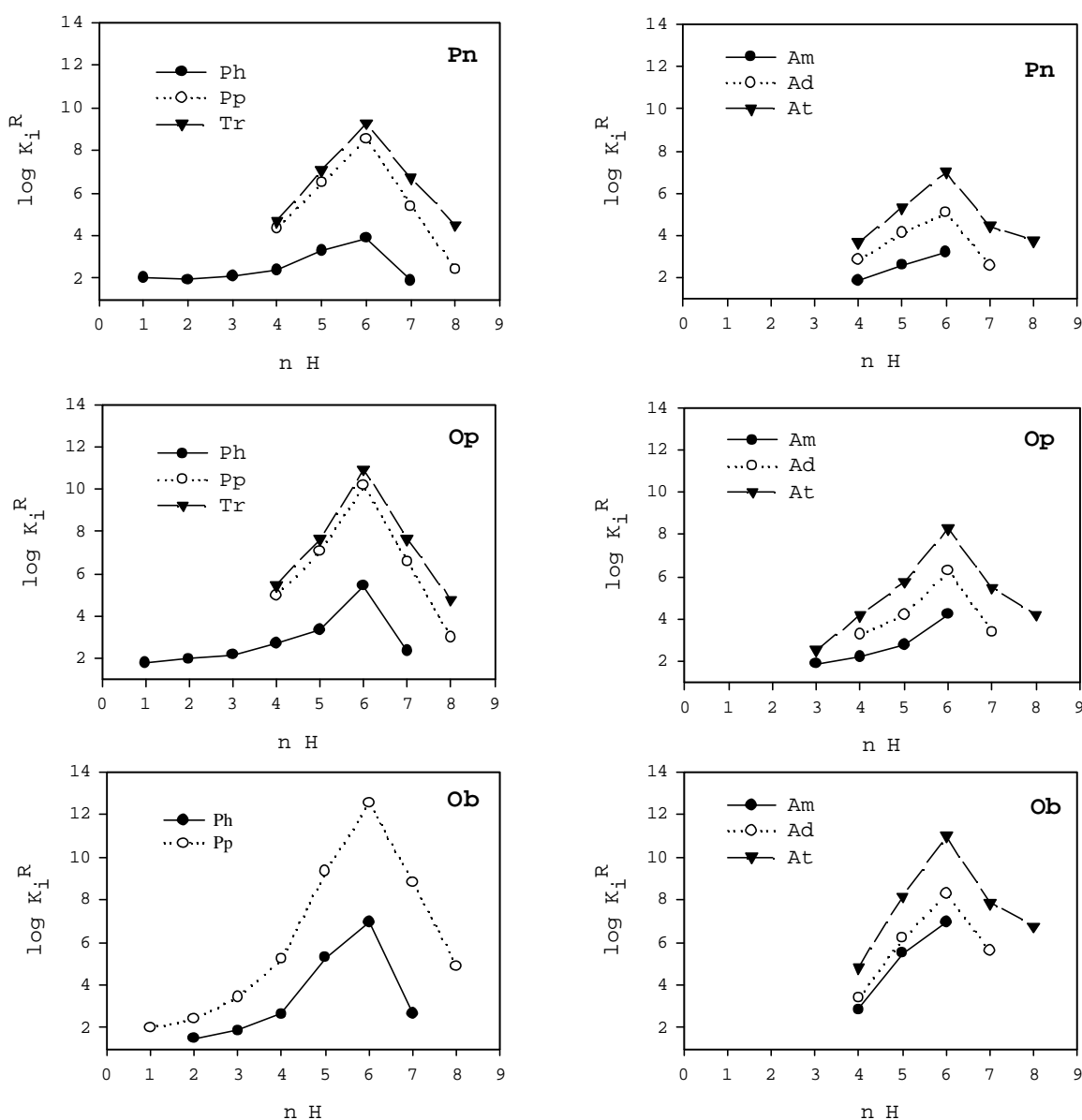
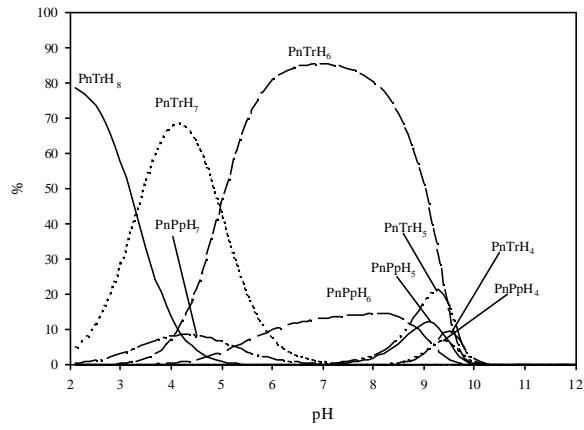
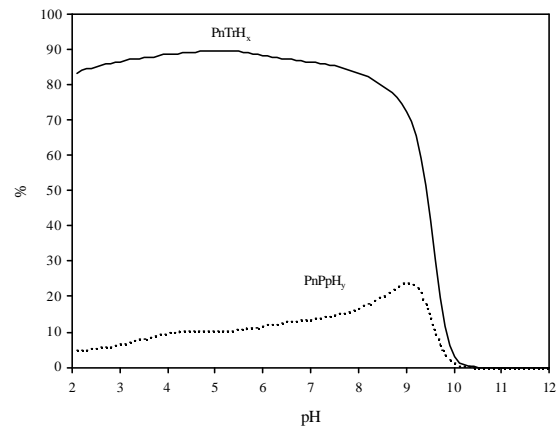


Figura 5. Representació de  $\log K_i^R$  vs.  $nH$  (diferents sistemes ternaris amb diferents graus de protonació) pel sistema Pn-S, Op-S i Ob-S.

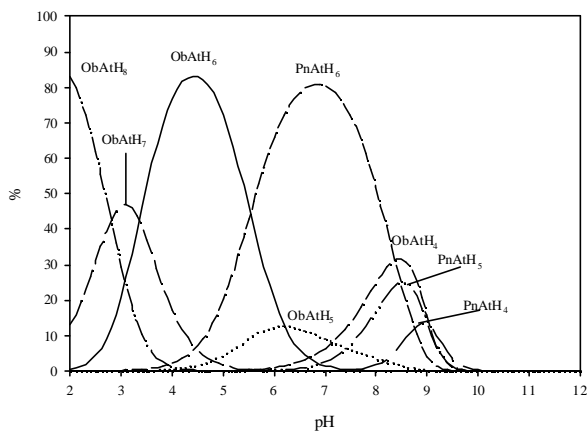




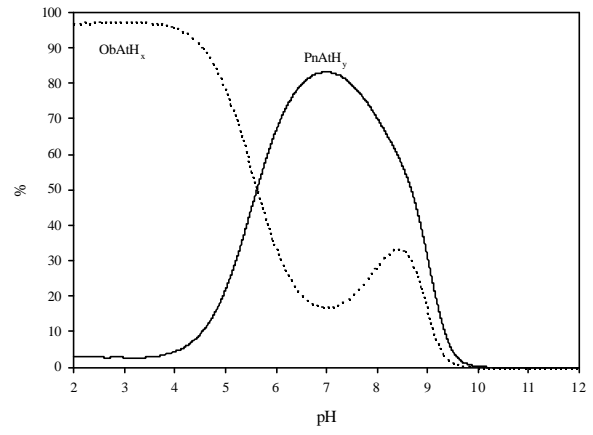
**a**



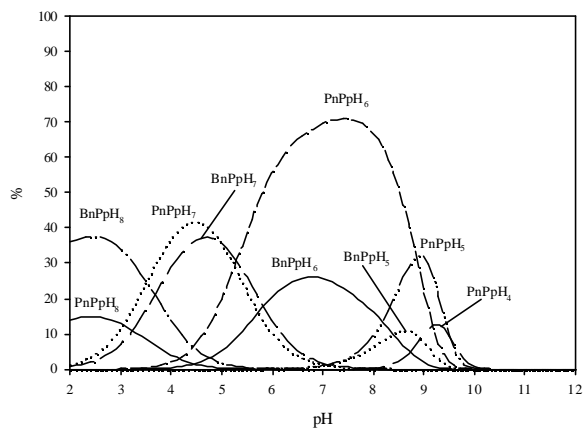
**a'**



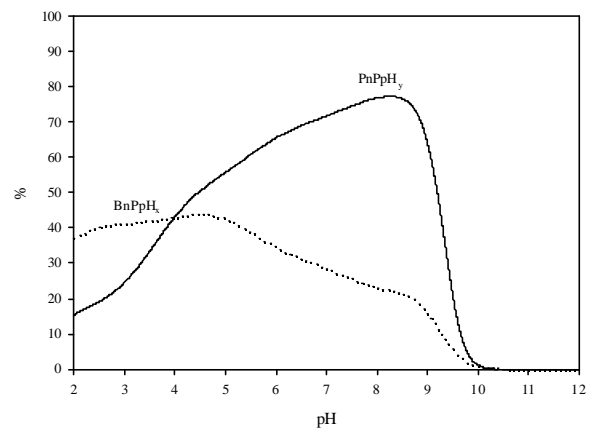
**b**



**b'**



**c**



**c'**

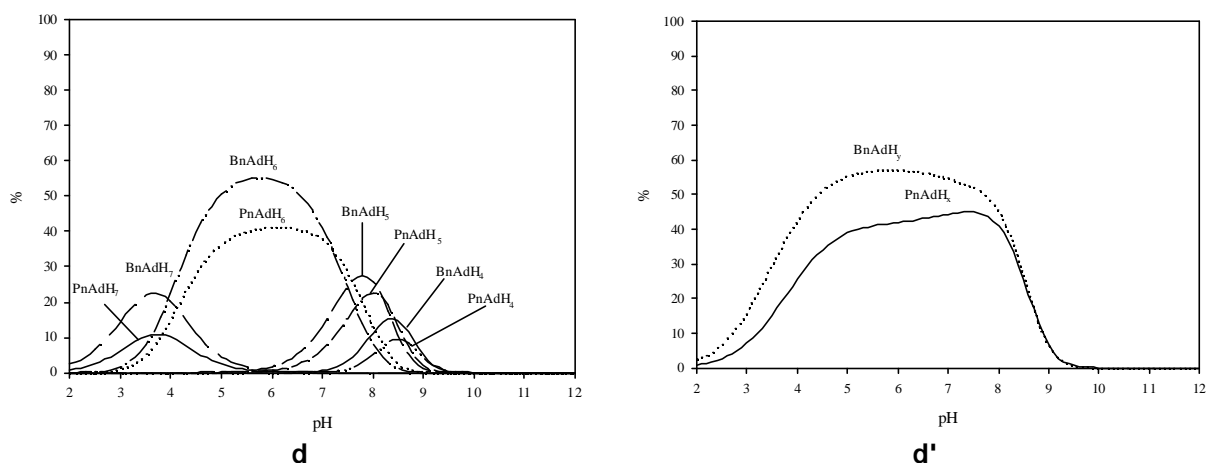


Figura 6. Diagrames competitiu de distribució d'espècies calculats i diagrames competitiu de distribució d'espècies totals pels sistemes: (a) Pn-Tr vs Pn-Pp, (b) Pn-At vs Ob-At; (c) Bn-Pp vs Pn-Pp, (d) Bn-Ad vs Pn-Ad.

#### 4.3. Diagrames de competició i selectivitat.

La Figura 6 a,a' presenta els diagrames calculats de distribució d'espècies pels sistemes amb quantitats equimolars del lligand Pn i dos substrats (Tr i Pp) conjuntament amb els diagrames totals de distribució d'espècies (aquests tipus de diagrames tant útils varen ser descrits per primera vegada en la literatura en la ref. 8b).

Pel sistema competitiu Pn-Tr-Pp, les espècies H:Pn:Tr predominen sobre les espècies H:Pn:Pp dins el rang de p[H] entre 2-9, com a conseqüència de que les constants d'unió pel sistema Pn-Tr són més grans respecte el sistema Pn-Pp. El diagrama total de distribució d'espècies dóna una visió global de la selectivitat del lligand Pn front als dos substrats diferents en funció del p[H]. Per exemple, pel sistema de competició Pn-Tr-Pp (Figura 6 a') a p[H] 2, el 88% del lligand Pn està complexat amb dos substrats; un 82% formant espècies H:Pn:Tr i un 6% formant espècies H:Pn:Pp. Això implica una selectivitat del 93.2% a favor de la complexació amb Tr respecte Pp (la selectivitat a un p[H] donat per la formació d'espècies de tipus  $H_i:Pn:Tr$  sobre espècies de tipus  $H_i:Pn:Pp$  es defineix aquí com a  $[(\% H_i:Pn:Tr)/((\% H_i:Pn:Tr)+(\% H_i:Pn:Pp))]*100$ ).

Quan es comparen les constants de reconeixement per la complexació dels diferents substrats aniónics, la Taula 3 i Taula 4 mostra clarament que quan menys bàsics són els lligands més forts són els complexos que es formen. Això també s'observa gràficament en la Figura 5. Per exemple, el  $\log K_6^R$  pel substrat At es 7.02 amb Pn, 8.27 amb Op i 11.00 amb Ob. Donada la similitud entre els lligands i substrats estudiats i el paral·lisme obtingut per les seves respectives constants de reconeixement (vegeu Figura 5, Taula 3 i Taula 4) pot resultar útil estudiar el  $\Delta \log K_6^R$ , que es

presenta en la Taula 5, definit per un substrat (S) particular per una parella de lligands macrocíclics (L i L') de la següent manera:

$$\Delta \log K_6^R = \log K_6^R (H_6LS) - \log K_6^R (H_6L'S)$$

Taula 5.  $\Delta \log K_6^R$  ( $\log K_6^R (H_6LS) - \log K_6^R (H_6L'S)$ ) per un substrat (S) i dos lligands macrocíclics diferents (L i L').

L-L'	Tr	Pp	Ph	At	Ad	Am
Op-Pn	1.66	1.64	1.53	1.25	1.18	1.00
Ob-Op	--	2.37	1.55	2.73	2.01	2.73
Ob-Pn	--	4.01	3.08	3.98	3.19	3.73
Bn-Pn	-0.67	-0.70	-0.39	0.11	0.26	0.40
Bd-Ob	--	0.51	0.18	0.64	1.17	0.10

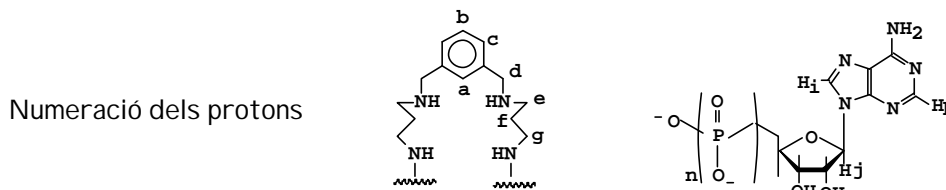
En la Taula 5 es pot observar que les constants de reconeixement dels lligands Pn i Op, lligands macrocíclics amb anells de 28 i 26 membres respectivament, difereixen en 1.00-1.66 unitats logarítmiques. Pels lligands Op i Ob, amb anells de 26 i 24 membres respectivament, la diferència entre les constants de reconeixement augmenta fins a 2.01-2.73 unitats logarítmiques excepte pel sistema monofosfat. Aquest és un augment atribuïble exclusivament a la mida i a la naturalesa de la cavitat macrocíclica. Així com que el lligand Ob té una cavitat més petita, és capaç d'efectuar un millor encaix del substrat i per tant acaba formant complexos ternaris més estables. Això queda corroborat pels valors similars de  $\Delta \log K_6^R$  obtinguts pel substrat monofosfat que és el substrat més petit i que per tant té una estabilització per efecte d'encaix negligible.

De La Figura 5 b,b' queda clar que la selectivitat del sistema competitiu Pn-Ob-S depèn clarament del p[H] tot i que la diferència entre les constants de formació entre les espècies H:Pn:S i les espècies H:Ob:S son sempre a favor d'aquestes últimes per més de 4 unitats logarítmiques (vegeu Taula 3, Taula 4 i Taula 5). Això es degut a les diferents basicitats entre els lligands Pn i Ob com es posa de manifest en la Figura 1. Per Pn, l'espècie  $H_5Pn^{5+}$  no es comença a formar de manera significativa fins a p[H] 5 mentre que per Ob a p[H] 5 l'espècie predominant es encara  $H_4Ob^{4+}$ . Així, les espècies H:Ob:S predominen des de p[H] 2 fins a 5 mentre que les espècies de tipus H:Pn:S predominen des de p[H] 5 fins a 9.

Com s'ha discutit abans pels lligands macrocíclics amb espaiadors de tipus èter dietílic, quan més bàsic el lligand, més febles les constants de reconeixement ( $K_i^R$ ). Pels lligands amb espaiadors bencílic s'observa la mateixa tendència:  $K_i^R$  pel lligand Bd son sempre més grans que pel lligand Bn (vegeu Taula 3, Taula 4 i ref. 6). En clar contrast, quan es comparen els valors de  $K_i^R$  pels lligands Pn i Bn s'observa que la força relativa dels complexos depèn de si el substrat és un fosfat o un nucleòtid (vegeu Taula 3, Taula 4 i Taula 5). El lligand Pn, més bàsic, té constants de reconeixement més grans que el lligand menys bàsic Bn quan es complexa amb fosfats mentre que amb nucleòtids les constants de complexació amb Bn son mes grans. Els diagrames de competició i els de distribució total d'espècies (Figura 6 c,c',d,d') mostren gràficament aquest efecte. Això és degut al fet de que el lligand Pn es més flexible que Bn i per tant es més capaç d'envoltar el substrat i per tant formar enllaços més forts tot i ser més bàsic que el lligand Bn. Amb els nucleòtids, el lligand Bn forma enllaços mes forts que no pas el Pn degut a que Bn estableix interaccions de tipus  $\pi$ - $\pi$  stacking amb els nucleòtids mentre que Pn no les pot formar. Aquestes interaccions de tipus  $\pi$ - $\pi$  stacking s'han corroborat per espectroscòpia de RMN. S'observen desplaçaments a camps alts dels senyals de gairebé tots els protons aromàtics i bencílics del lligand i dels nucleòtids així com els protons  $H_\beta$  anomèrics dels nucleòtids, en el rang de p[H] entre 2.0 i 9.0, que es el rang en el que es formen els complexos (Taula 6). Pels protons alifàtics del lligand Bn s'observa un efecte molt menor però sempre en el sentit contrari a l'esperat. Val la pena mencionar que els protons bencílics en els casos Bn-Ad i Bn-Am a part de patir un desplaçament cap a camps alts, com en el sistema Bn-At, també pateixen un canvi en el sistema d'spin passant a comportar-se com un sistema  $A_2$  en lloc d'un AB amb constants geminal  $J_{AB} = 13.01$  Hz i  $J_{AB} = 12.99$  Hz respectivament. Aquest resultat ja s'havia observat per un compost similar<sup>5a</sup> i s'atribueix al fet de disminució de mobilitat de la cadena en la regió aromàtica de la molècula pels complexos Bn-Ad i Bn-Am.

També val la pena remarcar que  $\Delta \log K_6^R$  pel sistema Bn-Pn augmenta en l'ordre At<Ad<Am. Això és conseqüència del fet que en aquesta seqüència el grau relatiu d'enllaç degut a les interaccions  $\pi$ - $\pi$  front al grau d'enllaç degut a interaccions Coulòmbiques i enllaç d'hidrogen, arriba a un màxim pel cas del substrat Am.

Taula 6. Desplaçaments químics (**d**) RMN-<sup>1</sup>H pels complexos Bn-Nucleòtid mesurats a  $p[H] = 6.10$ , així com els desplaçaments químics induïts per la complexació (CI S, ppm)<sup>a</sup> pels principals protons.



RMN- <sup>1</sup> H desplaçaments químics i (CI S)/ $\delta$									
Complex	a	b,c	d	d'	e,g	f	h	i	j
H <sub>6</sub> BnAt <sup>2+</sup>	7.60 (0.02)	7.38 (-0.20)	4.13 (-0.19)	4.13 (-0.19)	3.20 (0.04)	2.18 (0.05)	8.32 (-0.23)	8.06 (-0.21)	5.97 (-0.19)
H <sub>6</sub> BnAd <sup>3+</sup>	7.52 (-0.07)	7.40 (-0.18)	4.16 (-0.16)	4.06 (-0.26)	3.17 (0.01)	2.16 (0.04)	8.34 (-0.19)	8.05 (-0.21)	5.99 (-0.16)
H <sub>6</sub> BnAm <sup>4+</sup>	7.43 (-0.15)	7.40 (-0.18)	4.18 (-0.14)	4.06 (-0.26)	3.12 (0.04)	2.12 (0.01)	8.39 (-0.14)	8.03 (-0.23)	6.02 (-0.13)

<sup>a</sup> Negative CI S values are upfield.

Tots els altres sistemes de competició que involucren alguns dels dos lligands (Figura 1) o dos substrats (Figura 3) es poden interpretar utilitzant els mateixos arguments i les dades dels experiments realitzats es poden trobar dins del material suplementari.

## 5. CONCLUSIONS.

En conclusió, per lligands amb similar flexibilitat i sense grups aromàtics, com Pn, Op i Ob, el grau d'unió amb fosfats i nucleòtids per formar complexos ternaris (H:L:S) està relacionat de forma directa amb la seva acidesa i amb la mida de la seva cavitat interior. Aquesta afirmació es pot extrapolar als lligands Bn i Bd tenint però en compte que aquest lligands tenen la possibilitat de millorar l'enllaç amb el substrat per mitjà d'interaccions  $\pi$ - $\pi$ . Aquest tipus d'interacció juga un paper important donat que pot arribar a invertir la selectivitat en sistemes competitiu en que hi hagin implicats lligands amb similar basicitat que continguin o no grups fenils (Pn-Bn-S). La selectivitat d'un lligand concret per dos substrats (L-S-S') està clarament dominada pel valor de  $\log K^R$  dels corresponents substrats i a pesar de que depèn del  $p[H]$ , no canvia fortament amb el  $p[H]$  i menys encara pot invertir la selectivitat. Per contra, en sistemes competitiu amb dos lligands i un substrat (L-L'-S) la selectivitat d'un substrat particular per un lligand es fortament dependent del  $p[H]$ , de tal manera que fins i tot pot fer invertir la selectivitat. Això passa fins i tot si l'afinitat d'un lligand per

---

un substrat determinat es quatre ordres de magnitud més gran que l'afinitat d'un altre lligand pel mateix substrat com ara el cas de Pn-Ob-S. Finalment, comentar que les conclusions descrites en aquest article estan d'acord amb les descrites a la literatura per receptors macrocíclics i fosfats<sup>5-8</sup>.

## 6. REFERÈNCIES.

<sup>1</sup> Reviews recents els trobareu a:

(a) Martell, A. E. In *Crown Compounds: Towards Future Applications*; Cooper, S.R., Ed.; VCH Publishers: New York, 1992; Capítol 7, pp 99-134.

(b) In *Supramolecular Chemistry of Anions*; Bianchi, A.; Bowman-James, K.; García-España, E., Eds.; Wiley-VCH: New York; 1997.

(c) Mertes, M. P.; Mertes, K. B. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 413-418.

(d) Beer, P. D.; Wheeler, J. W.; Moore, C. In *Supramolecular Chemistry*; Balzani, V.; De Cola, L., Eds.; Kluwer Academic Publishers: Netherlands; 1992. pp 105-118.

(e) Katz, H. E. In *Inclusion Compounds*; Atwood, J. L.; Davies, J. E. D.; MacNichol, D. D.; Eds.; Oxford University Press: Oxford; 1991. pp 391-405.

(f) Dietrich, B. *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 1457-1464.

(g) Izatt, R. M.; Pawlak, K.; Bradshaw, J. S.; Bruening, R. L. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1721-2085.

(h) Menger, F. M.; Catlin, K. K.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2147.

<sup>2</sup> Antonisse, M. M. G.; Reinhoudt, D. N. *Chem. Commun.* **1998**, 443-448.

<sup>3</sup> Kanyo, Z. F.; Christianson, D. W. *J. Biological Chem.* **1991**, *266*, 4264-4268.

<sup>4</sup> (a) Rebek, Jr., *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 399.

(b) Hamilton, A. D. in *Inclusion Phenomena and Molecular Recognition*, Atwood, J. L., Plenum, New York, 1990, p. 57.

(c) Chapman, K. T.; Still, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3075.

<sup>5</sup> (a) Aguilar, J. A.; García-España, E.; Guerrero, J. A.; Luis, S. V.; Llinares, J. M.; Miravet, J. F.; Ramírez, J. A.; Soriano, C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2237.

(b) Lu, Q.; Motekaitis, R. J.; Reibenspies, J. H.; Martell, A. E. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 4958.

(c) Llobet, A.; Reibenspies, J. H.; Martell, A. E. *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 5946.

(d) Motekaitis, R. J.; Martell, A. E. *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 5534.

(d) Dietrich, B.; Hosseini, M. W.; Lehn, J.-M.; Sessions, B. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1282.

(e) Jahansouz, H.; Jiang, Z.; Himes, R. H.; Mertes, K. B.; Mertes, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1409.

(f) Bazzicalupi, C.; Bencini, A.; Bianchi, A.; Cecchi, M.; Escuder, B.; Fusi, V.; García-España, E.; Giorgi, C.; Luis, S. V.; Macagni, G.; Marcelino, V.; Paoletti, P.; Valtancoli, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6807.

<sup>6</sup> Part 1. Anda, C.; Llobet, A.; Salvado, V.; Riebenspies, J. H.; Motekaitis, R.J.; Martell, A. E. Submitted.

<sup>7</sup> (a) Nation, D. A.; Riebenspies, J. H.; Martell, A. E. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 4597.

(b) Nation, D. A.; Lu, Q.; Martell, A. E. *Inorg. Chim. Acta* **1997**, *263*, 209.

<sup>8</sup> (a) Lu, Q.; Martell, A. E.; Motekaitis, R. J. *Inorg. Chim. Acta* **1996**, *251*, 365.

(b) Andrés, A.; Aragón, J.; Bencini, A.; Bianchi, A.; Domenech, A.; Fusi, V.; García-España, E.; Paoletti, P.; Ramírez, J.A. *Inorg.Chem.* **1993**, *32*, 3418.

(c) Hosseini, M. W.; Lehn, J.-M. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1312.

(d) Hosseini, M. W.; Lehn, J.-M.; Mertes, M. P. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 2454.

(e) Hosseini, M. W.; Lehn, J.-M.; Maggiora, L.; Mertes, K. B.; Mertes, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 537.

(f) Hosseini, M. W.; Lehn, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7047.

(g) Blackburn, G. M.; Thatcher, G. R. J.; (d) Hosseini, M. W.; Lehn, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2779.

(h) Hosseini, M. W.; Lehn, J.-M.; Jones, K. C.; Plute, K. E.; Mertes, K. B.; Mertes, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6330.

(i) Hosseini, M. W.; Blacker, A. J.; Lehn, J.-M.; Mertes, K. B.; Mertes, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3896.

(j) Bencini, A.; Bianchi, A.; García-España, E.; Scott, E.C.; Morales, L.; Wang, B.; Deffo, T.; Takusagawa, F.; Mertes, M. P.; Mertes, K. B.; Paoletti, P. *Bioorg. Chem.* **1992**, *20*, 8.

(k) Bencini, A.; Bianchi, A.; Giorgi, C.; Paoletti, P.; Valtancoli, B.; Fusi, V.; García-España, E.; Llinares, J. M.; Ramírez, J. A. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 1114.

<sup>9</sup> Motekaitis, R. J.; Li, Y. J.; Murase, I.; Martell, A. E. *J. Coord. Chem.* **1996**, *37*, 173.

<sup>10</sup> Waters, J. I.; Loughran, E. D.; Lambert, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4855.

<sup>11</sup> (a) Martell, A. E.; Motekaitis, R. J. *Determination and Use of Stability Constants*, 2<sup>nd</sup> ed.; VCH Publishers: New York 1992.

(b) SPEXY is a program created by R.J. Motekaitis which generates and X-Y file that contains the concentration of all the existent species in solution as a function of p[H] using BEST output files.

<sup>12</sup> Smith, R. M.; Martell, A. E. *NIST Critically Selected Stability Constants: Version 2.0*, National Institute of Standards and Technology: Gaithersburg, MD, 1995.

<sup>13</sup> (a) Nation, D. A.; Martell, A. E.; Carroll, R. I.; Clearfield, A.; *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 7246.



(b) Lu, Q.; Riebenspies, J. H.; Carroll, R. I.; Martell, A. E.; Clearfield, A.; *Inorg. Chim. Acta.* **1998**, 270, 207.

(c) Lu, Q.; Riebenspies, J. H.; Martell, A. E.; Motekaitis, R. J. *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 2630.

<sup>14</sup> Bazzicalupi, C.; Bencini, A.; Bianchi, A.; Fusi, V.; Giorgi, C.; Granchi, A.; Paoletti, P.; Valtancoli, B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1997**, 775.

<sup>15</sup> (a) Jurek, P. E.; Martell, A. E.; Motekaitis, R. J.; Hancock, R. D. *Inorg. Chem.* **1995**, 34, 1823.

(b) Motekaitis, R. J.; Martell, A. E. *Inorg. Chem.* **1994**, 33, 1032.

(c) English, J. B.; Martell, A. E.; Motekaitis, R. J.; Murase, I. *Inorg. Chim. Acta.* **1997**, 258, 183.

(d) Dietrich, B.; Hosseini, M. W.; Lehn, J.-M. *Helv. Chim. Acta*, **1985**, 68, 289.

(e) Motekaitis, R. J.; Martell, A. E. *Inorg. Chem.* **1982**, 60, 2403.

## 6. MATERIAL SUPLEMENTARI.

Figura S1. (?) Corbes experimentals obtingudes per les valoracions potenciomètriques de substrats de tipus fosfat o nucleòtid ( $2.0 \times 10^{-3}$  M) amb el lligand Pn ( $2.0 \times 10^{-3}$  M) a  $25^\circ\text{C}$  i  $\mu = 0.10$  M (KCl). (?) Corbes potenciomètriques calculades pel mateix sistema assumint que no hi ha interacció entre substrat i lligand.

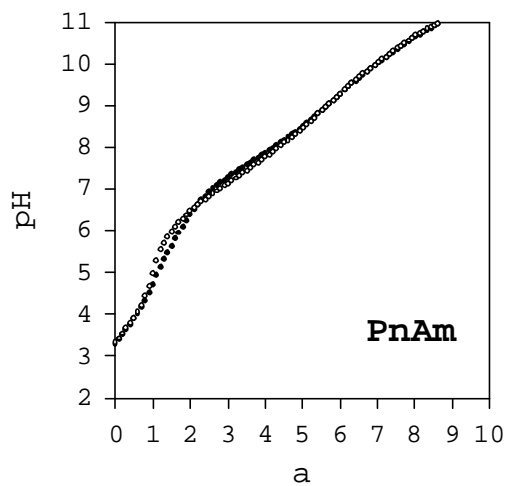
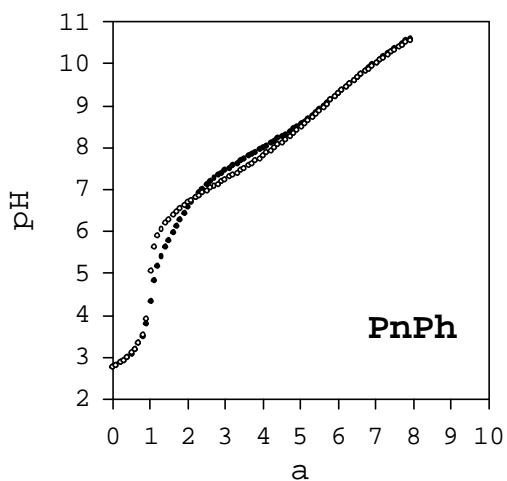
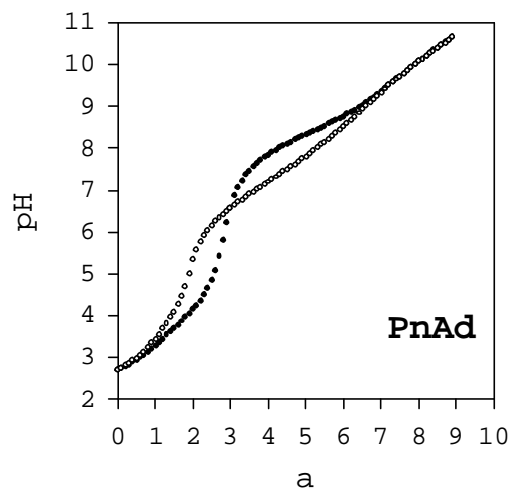
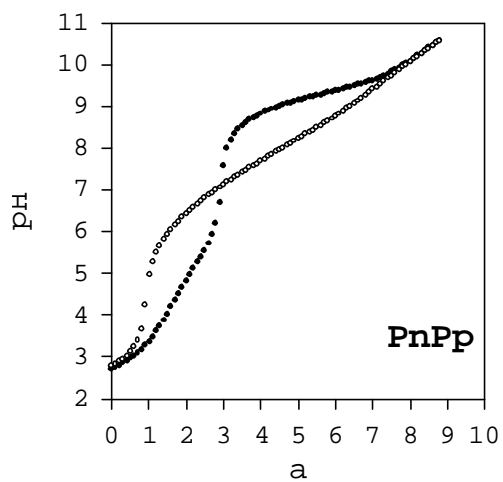
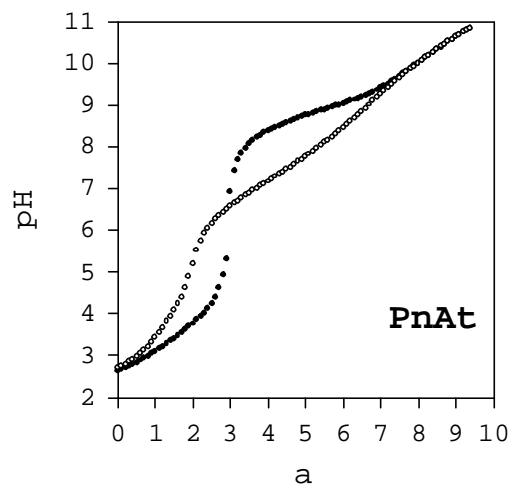
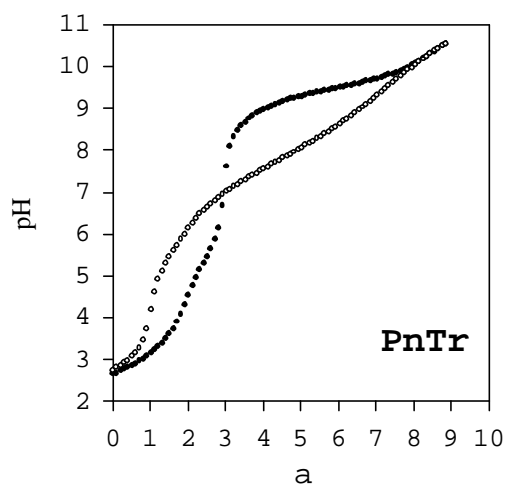


Figura S2A. (?) Corbes experimentals obtingudes per les valoracions potenciomètriques de substrats de tipus fosfat o nucleòtid ( $2.0 \times 10^{-3}$  M) amb el lligand Op ( $2.0 \times 10^{-3}$  M) a  $25^\circ\text{C}$  i  $\mu = 0.10$  M (KCl). (?) Corbes potenciomètriques calculades pel mateix sistema assumint que no hi ha interacció entre substrat i lligand.

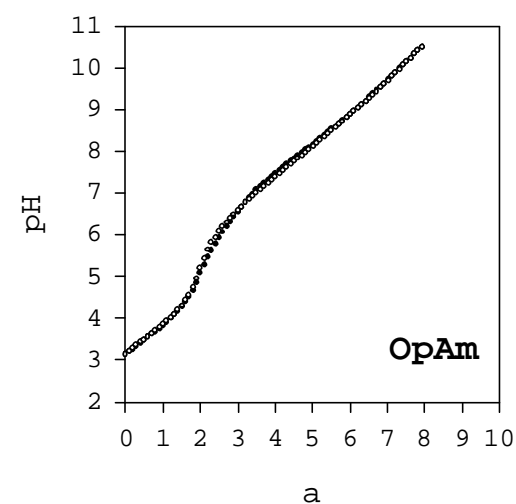
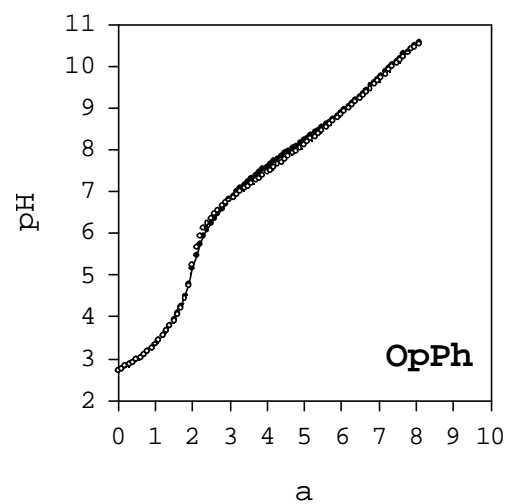
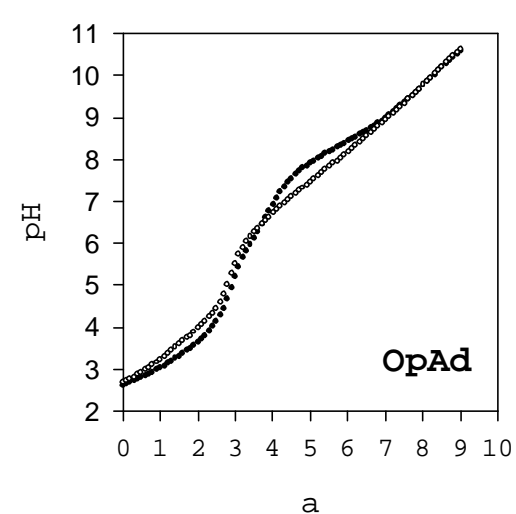
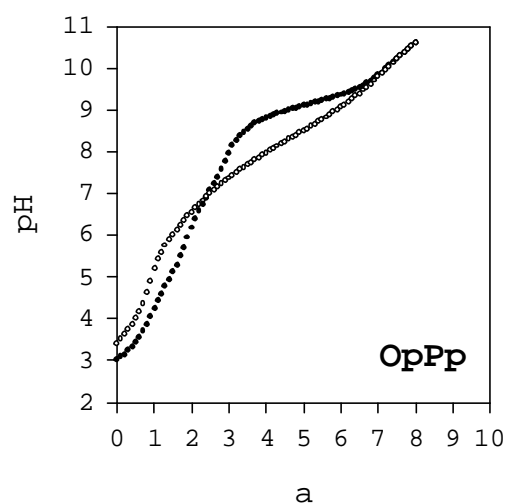
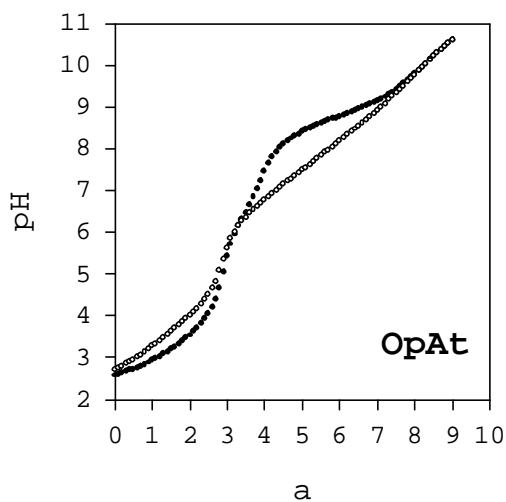
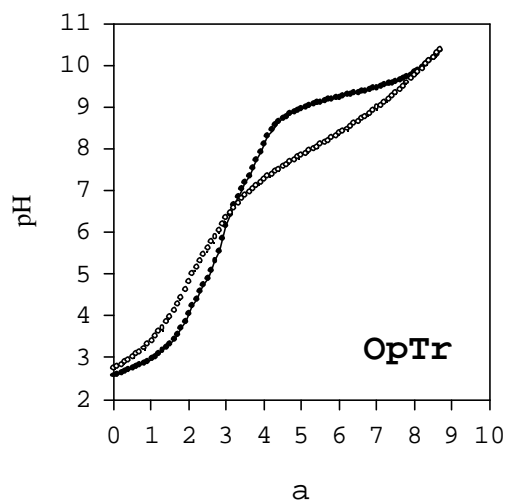


Figura S3. Diagrama de distribució d'espècies en funció del p[H] pels sis sistemes Op-substrat.

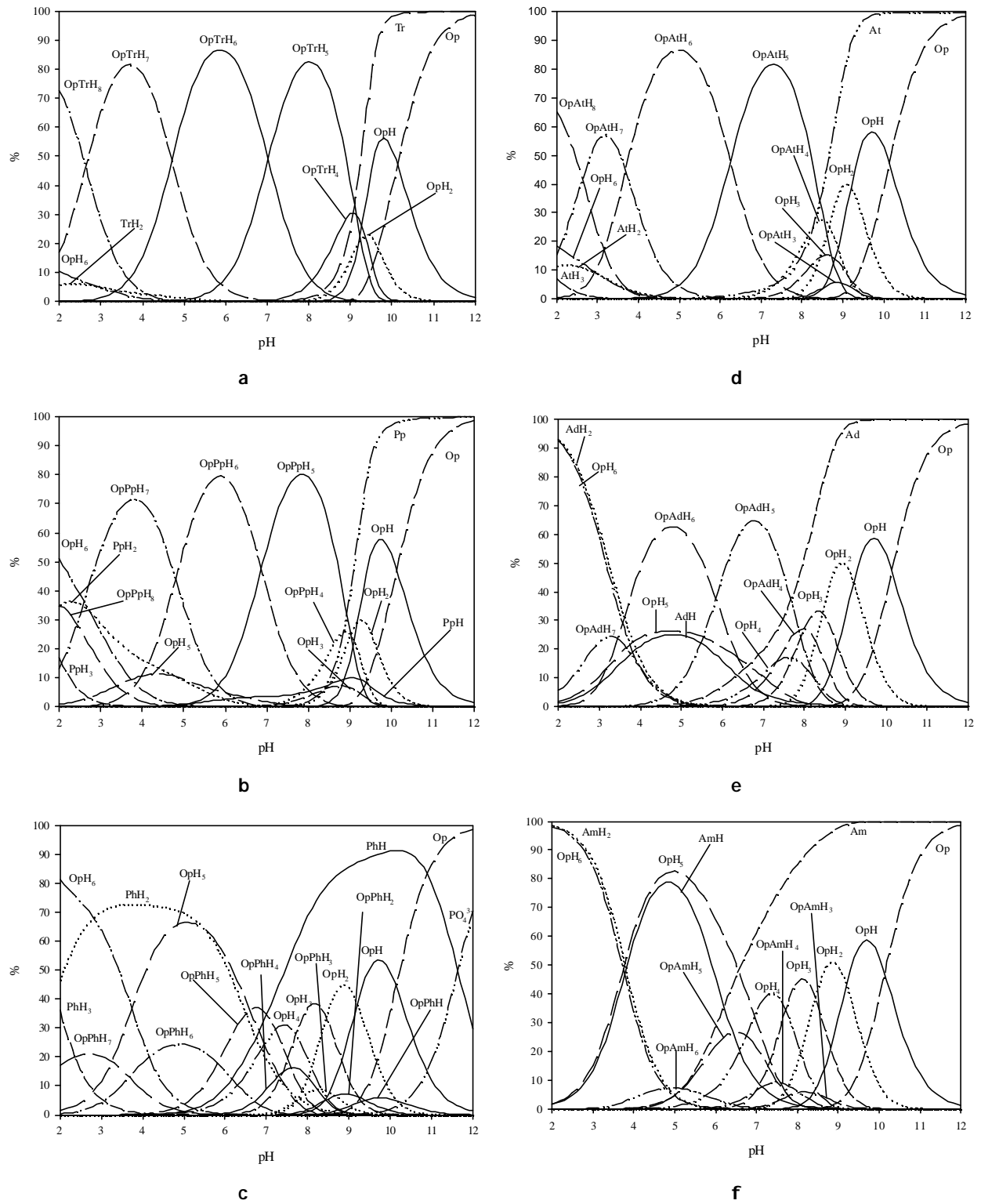
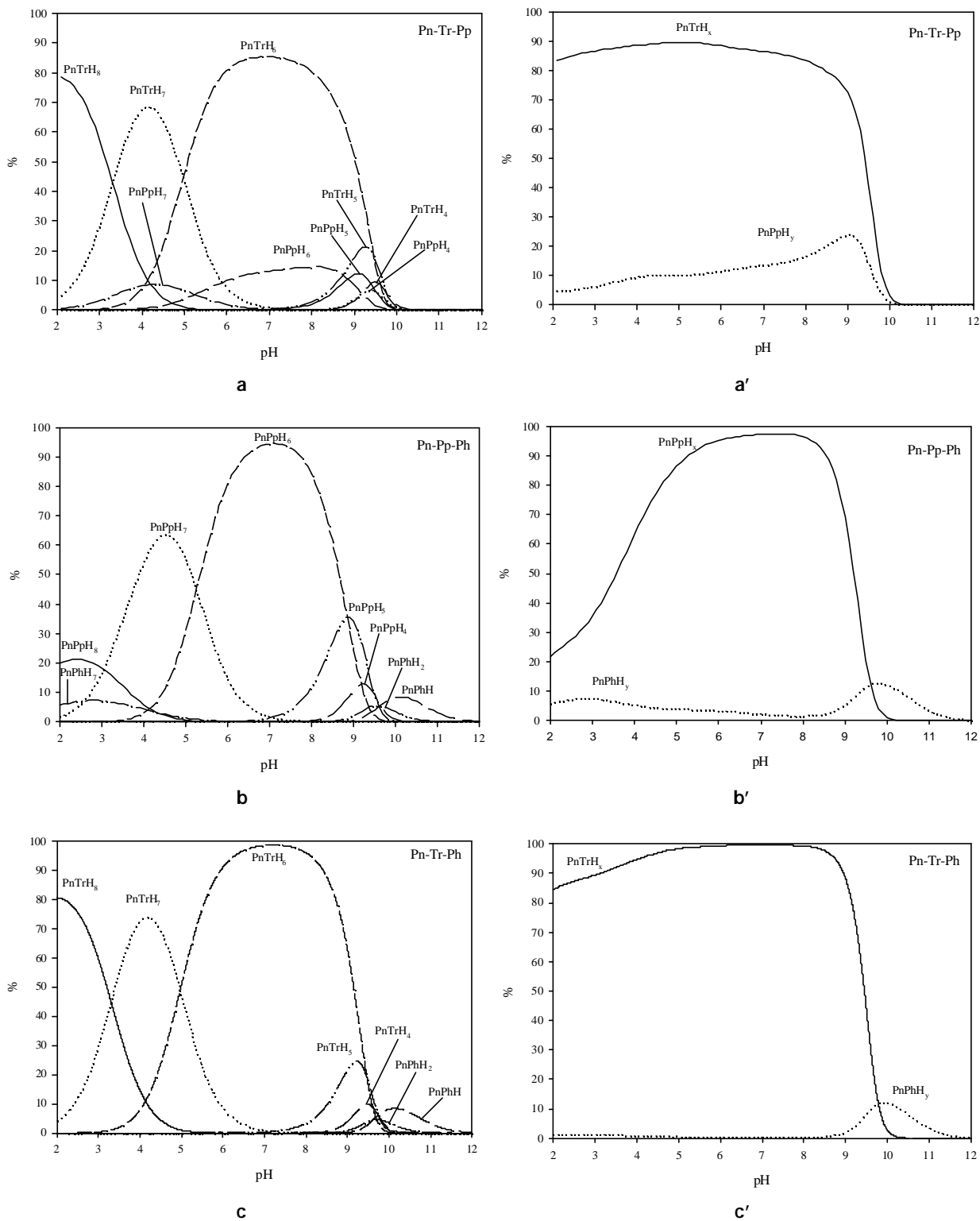
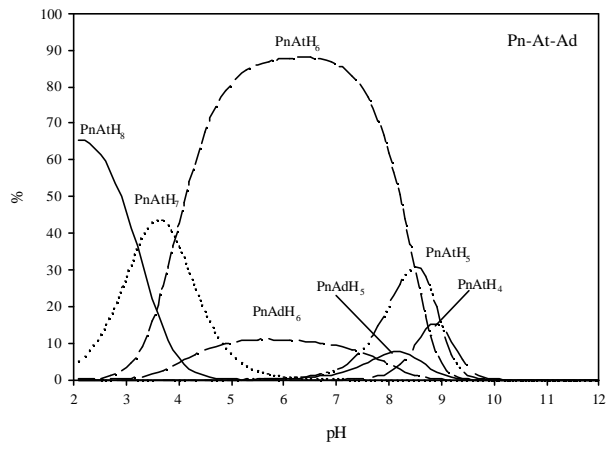
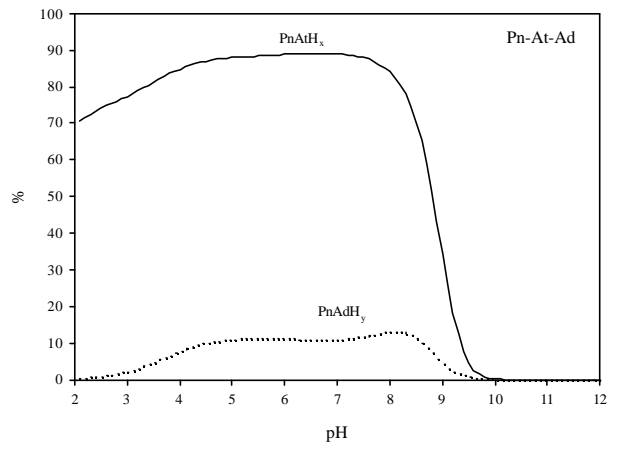


Figura S4. Diagrames competitiu de distribució d'espècies calculats per sistemes amb quantitats equimolars de lligand Pn i dos substrats de tipus fosfats (a-c) o nucleòtids (d-f), junt amb els seus diagrames competitiu de distribució d'espècies totals.

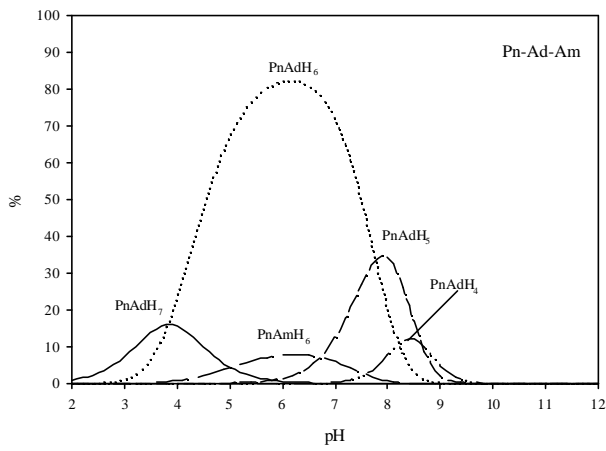




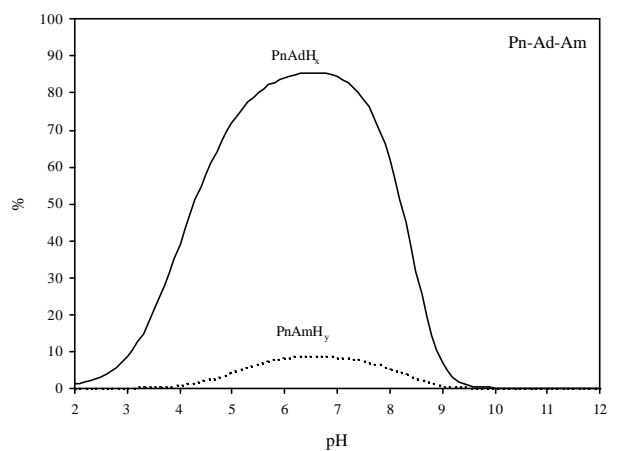
**d**



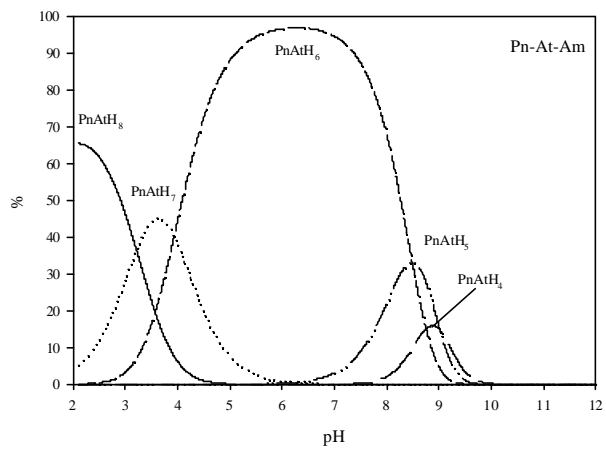
**d'**



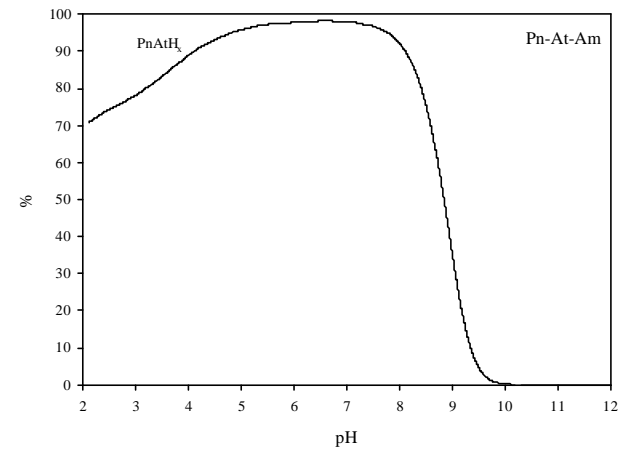
**e**



**e'**

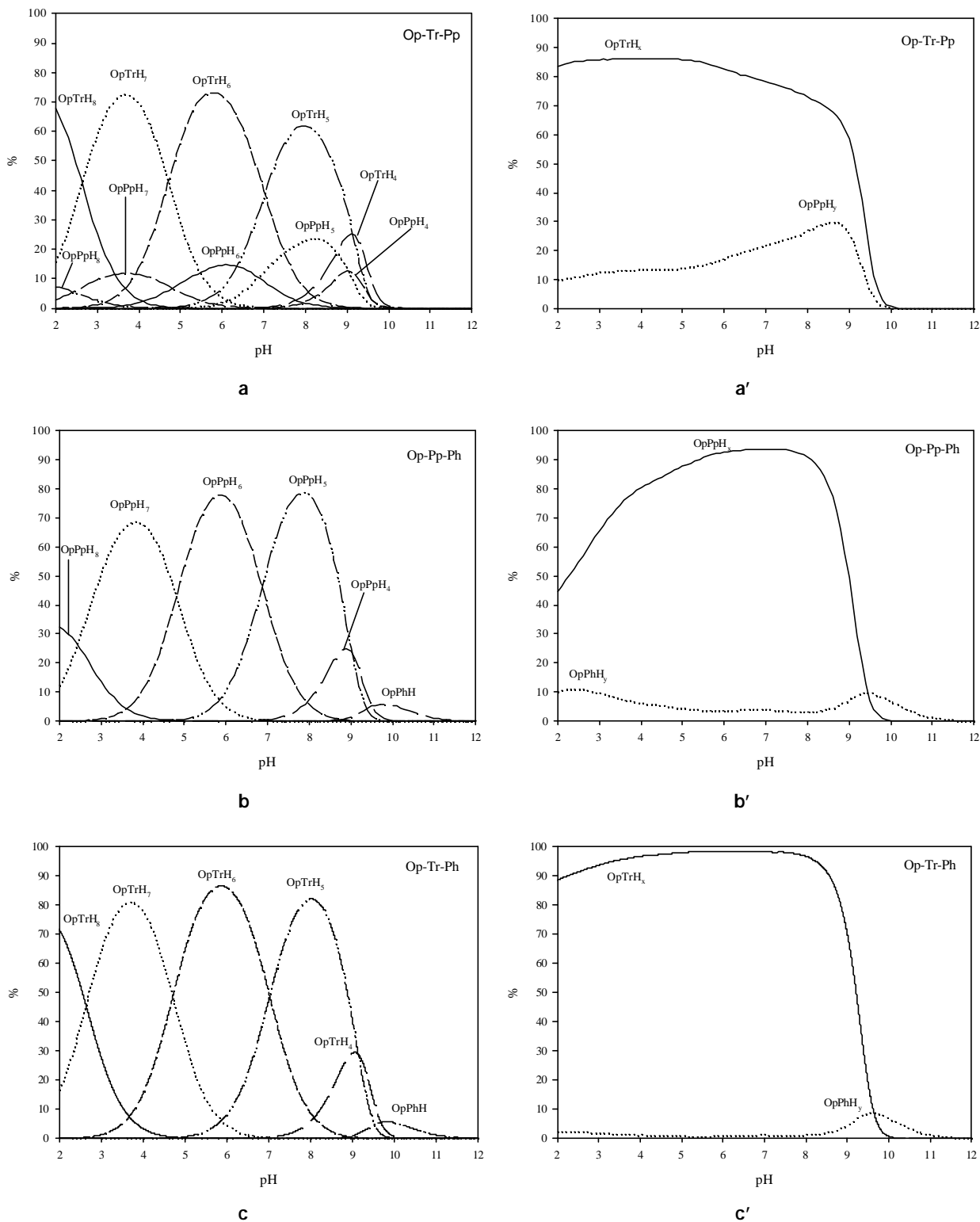


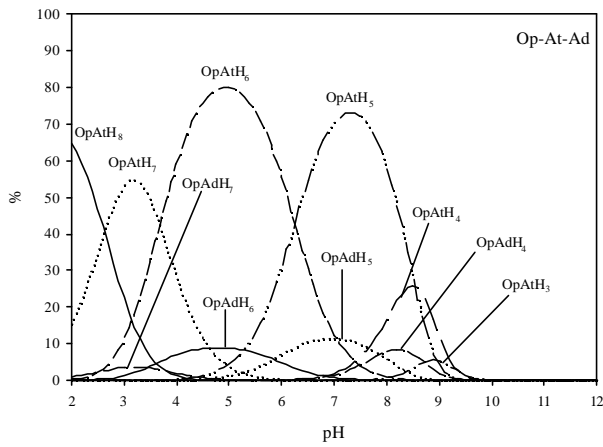
**f**



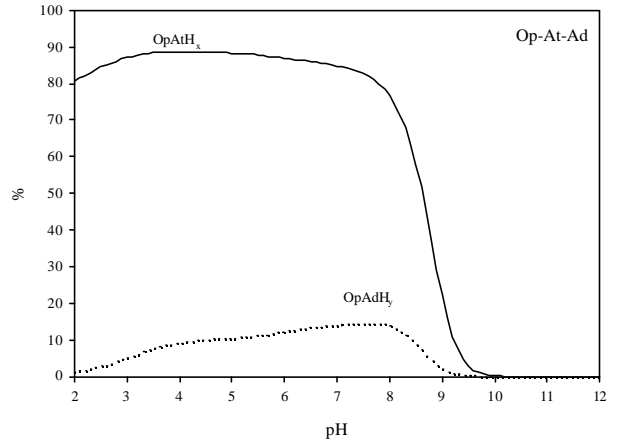
**f'**

Figura S5. Diagrames competitiu de distribució d'espècies calculats per sistemes amb quantitats equimolars de lligand Op i dos substrats de tipus fosfats (a-c) o nucleòtids (d-f), junt amb els seus diagrames competitiu de distribució d'espècies totals.

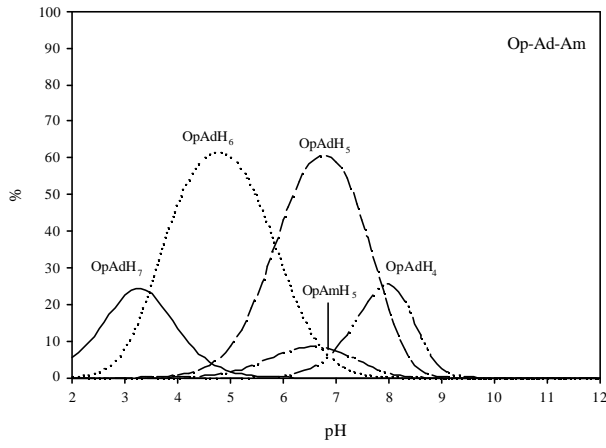




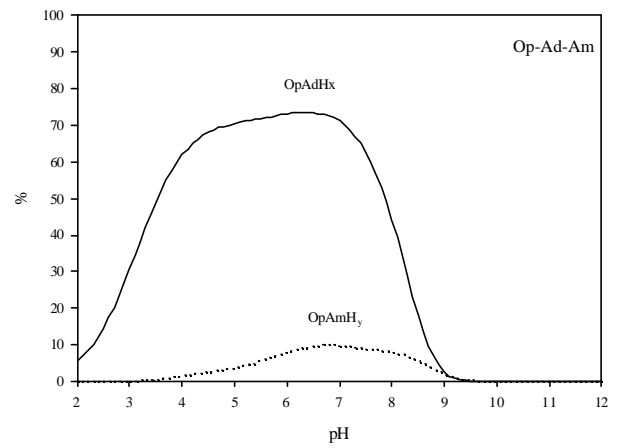
**d**



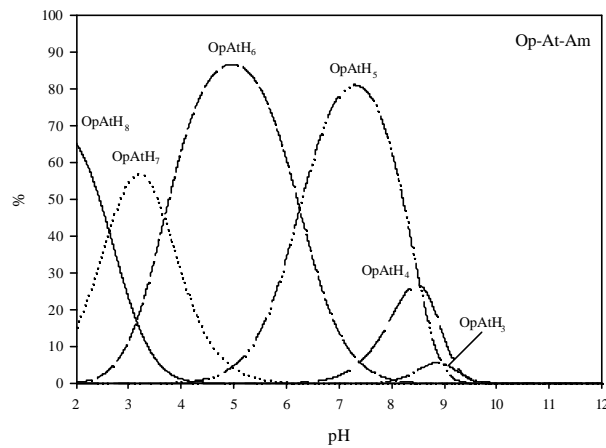
**d'**



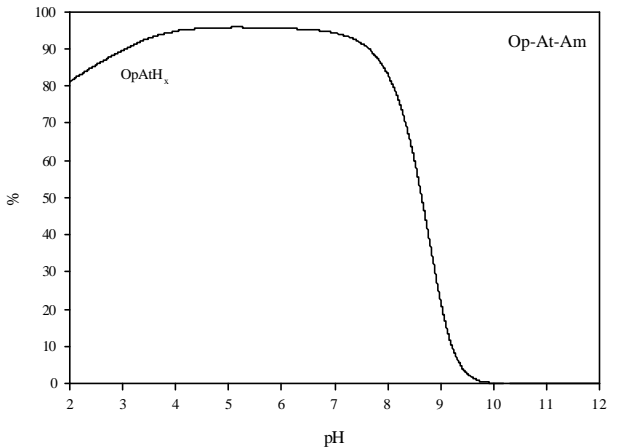
**e**



**e'**



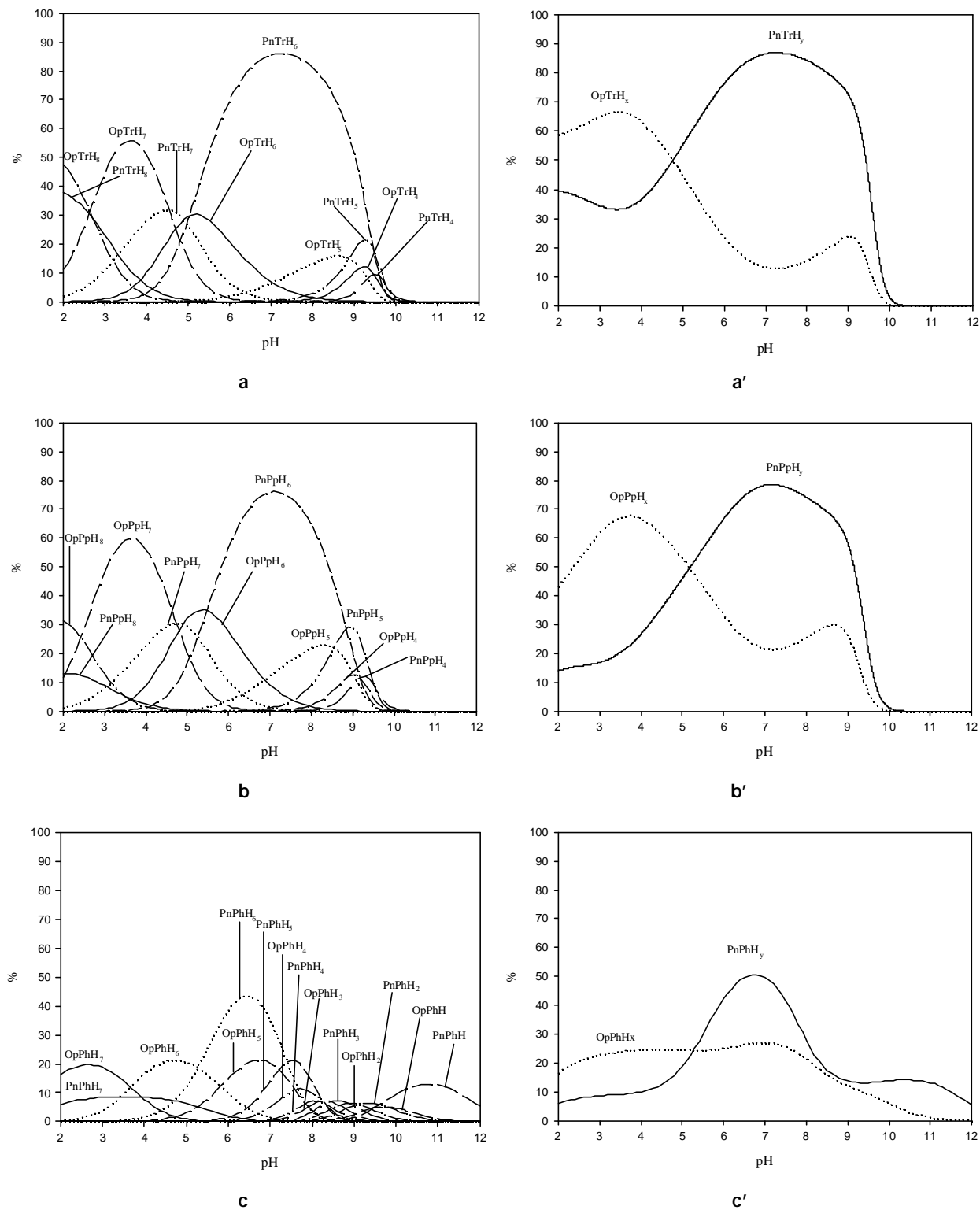
**f**

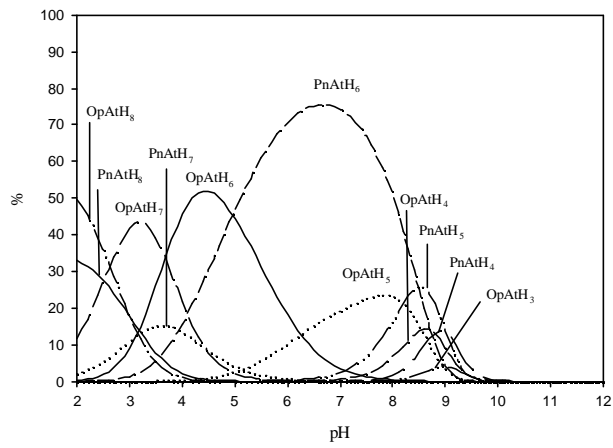


**f'**

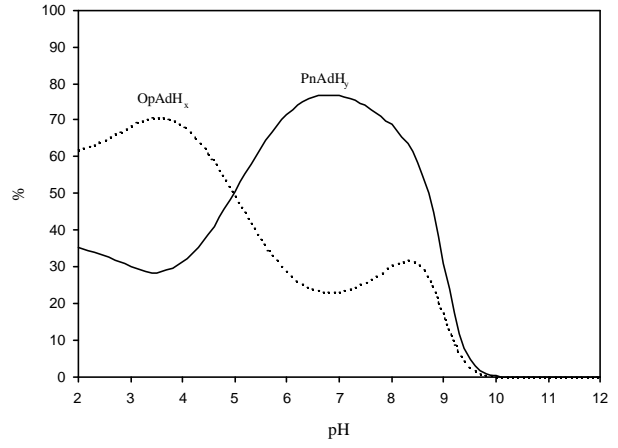


Figura S 6. Diagrames competitiu de distribució d'espècies calculats, junt amb els seus diagrames competitiu de distribució d'espècies totals pel sistema Pn-Op-S.

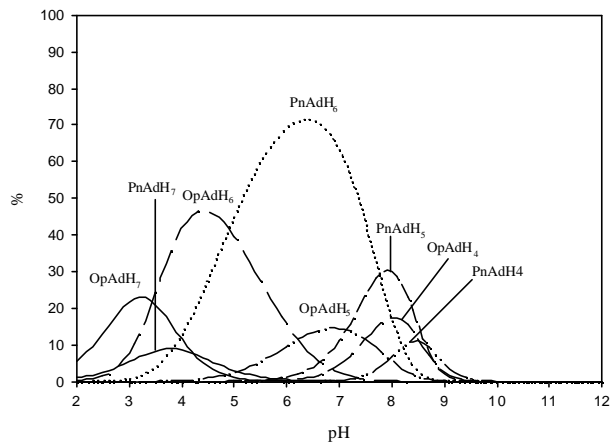




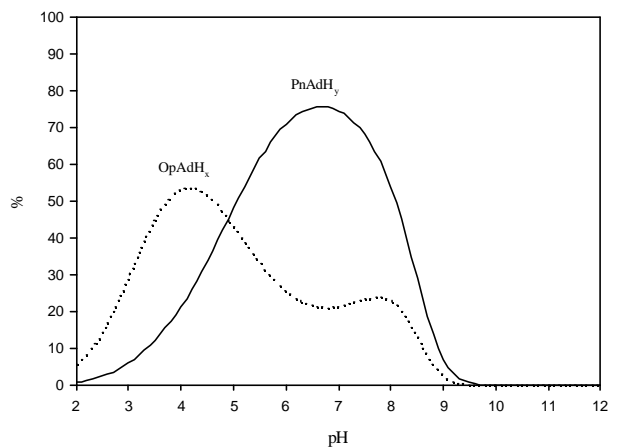
**d**



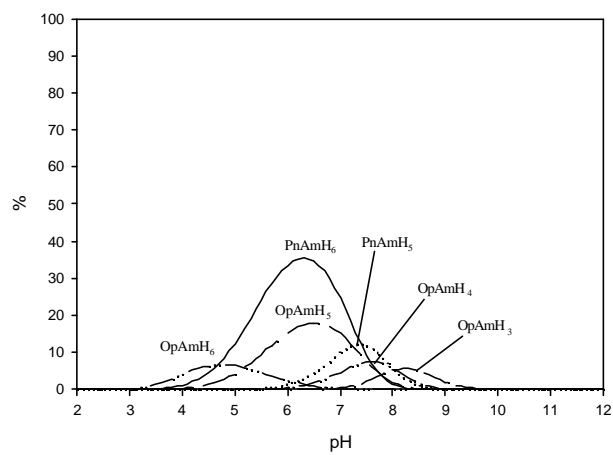
**d'**



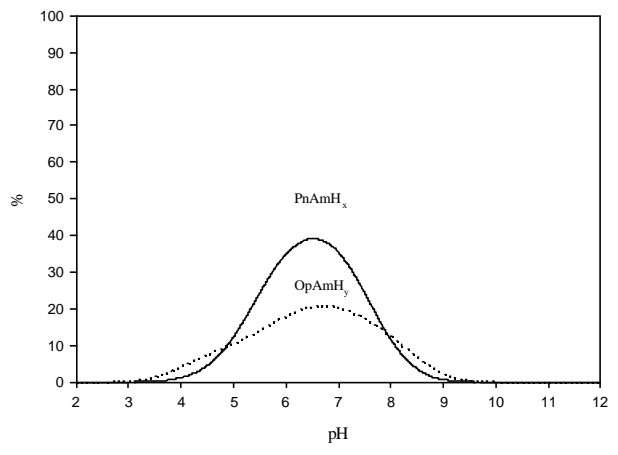
**e**



**e'**

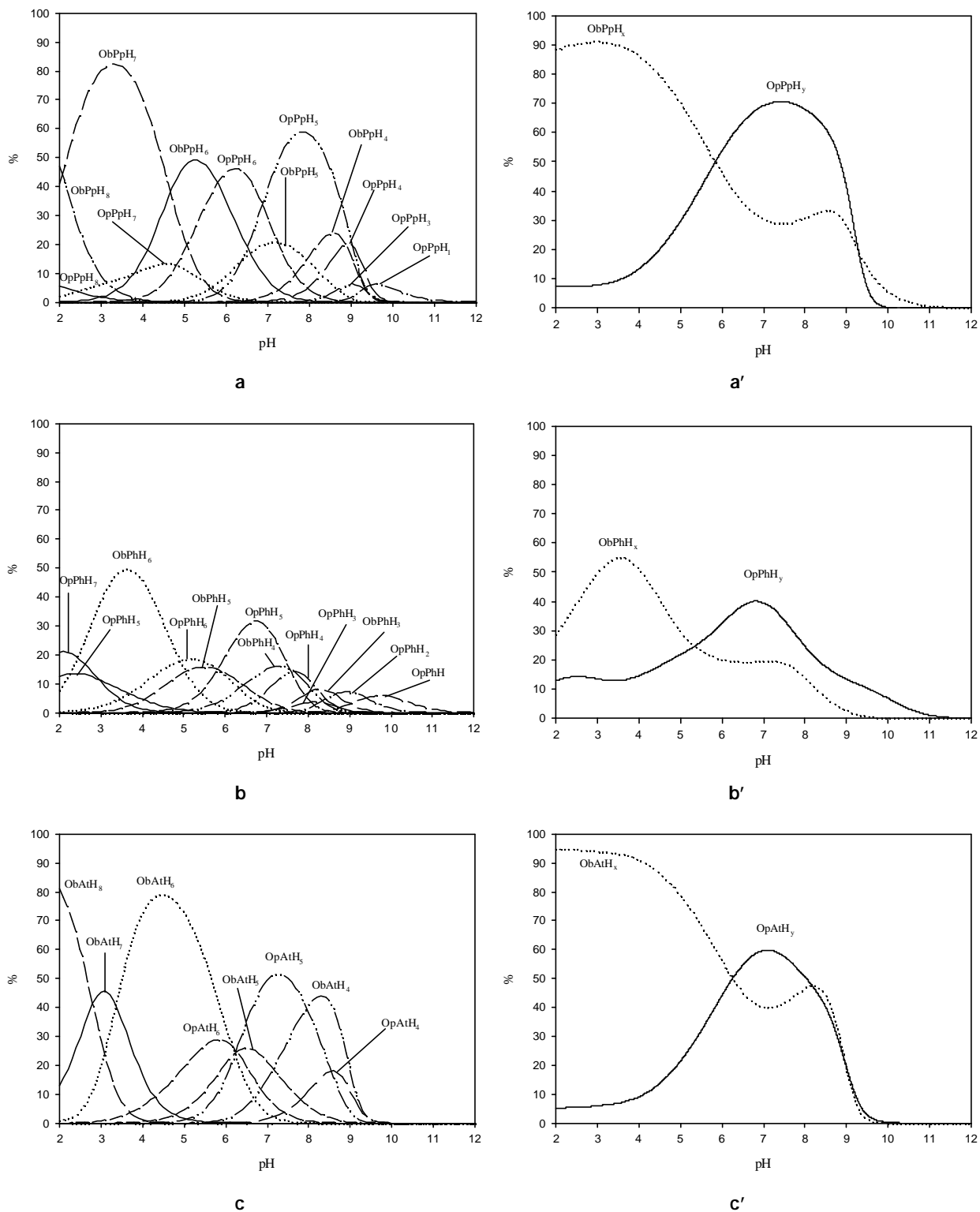


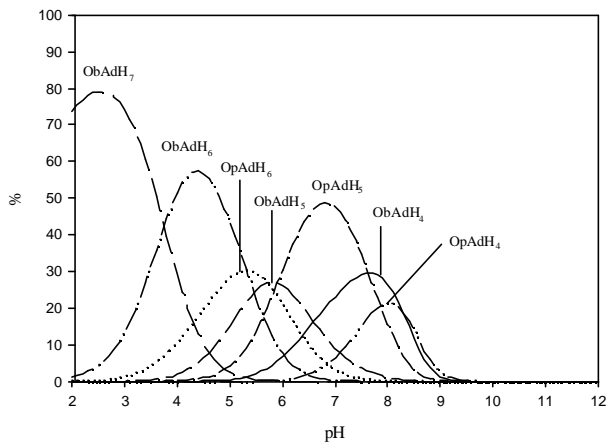
**f**



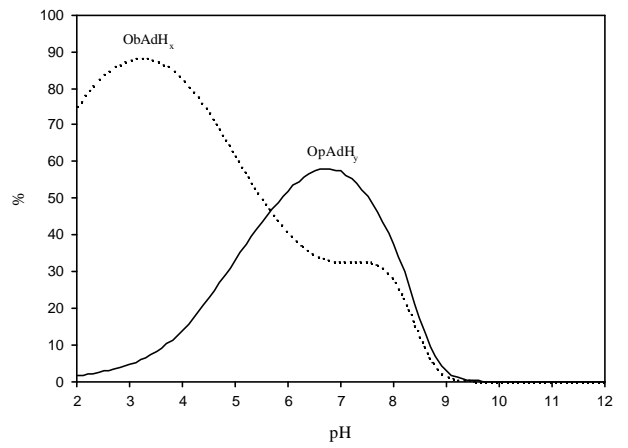
**f'**

Figura S7. Diagrames competitiu de distribució d'espècies calculats, junt amb els seus diagrames competitiu de distribució d'espècies totals pel sistema equimolar Op-Ob-S.

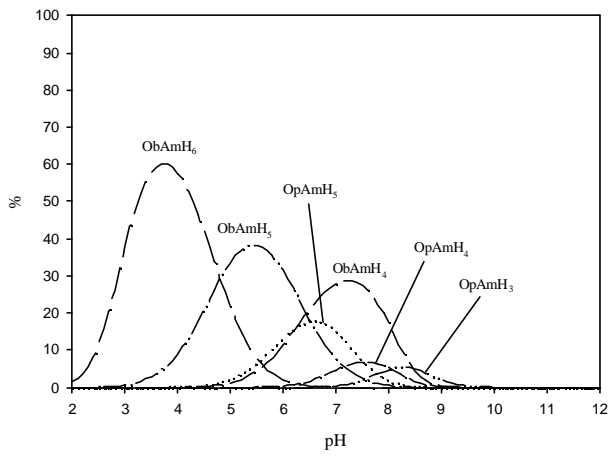




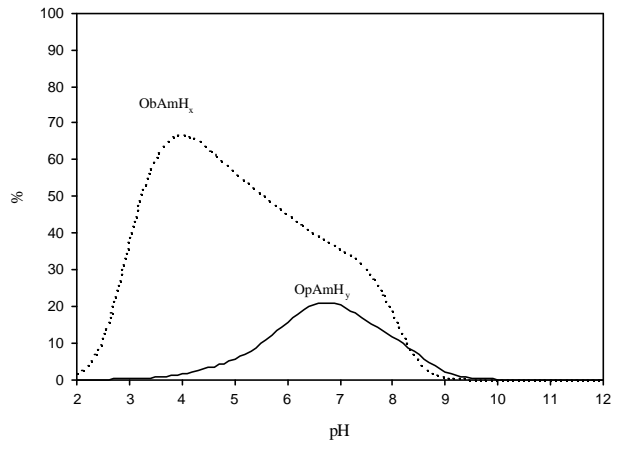
**d**



**d'**

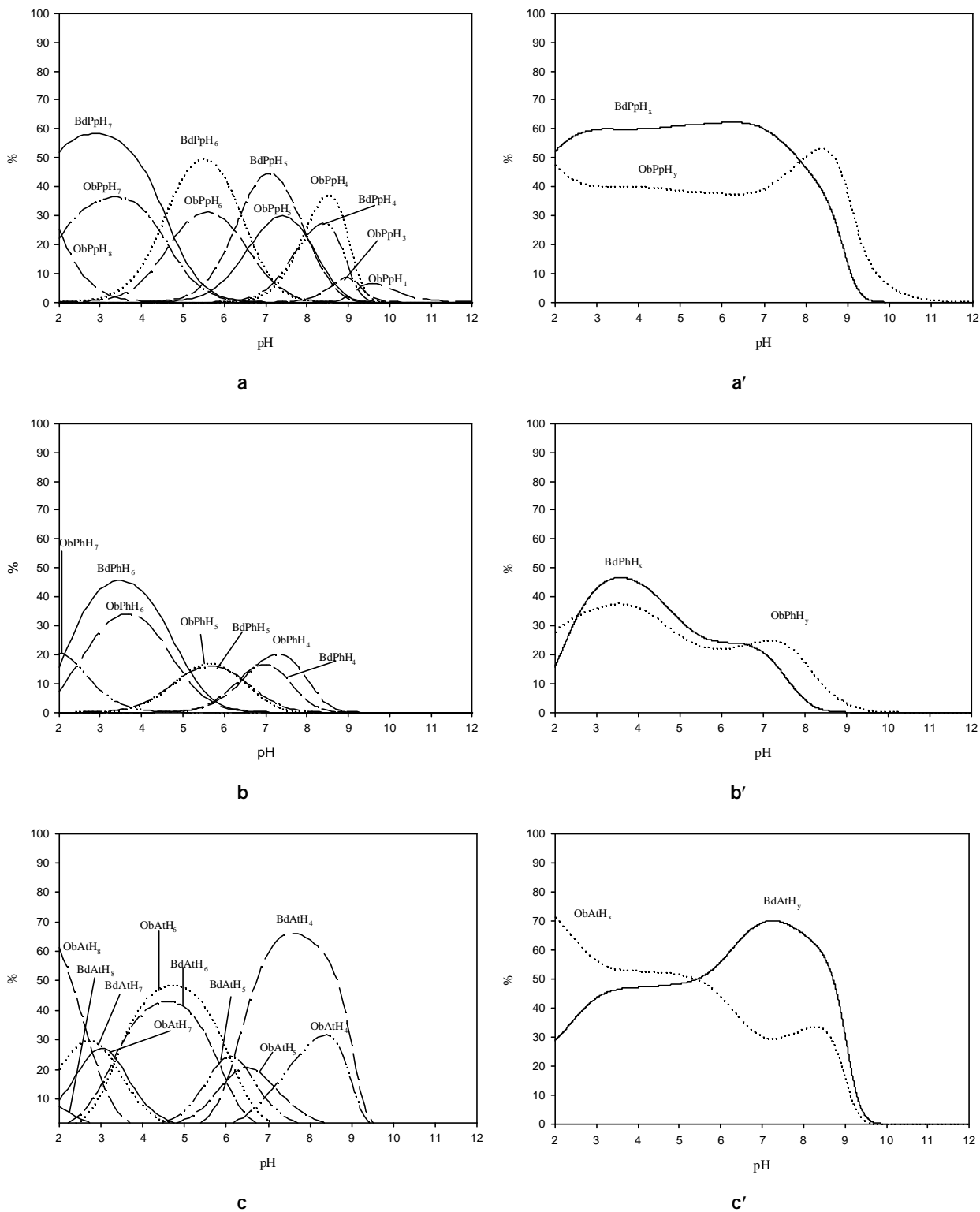


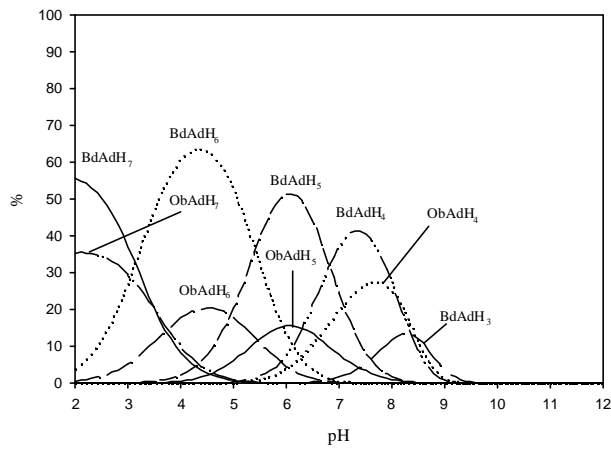
**e**



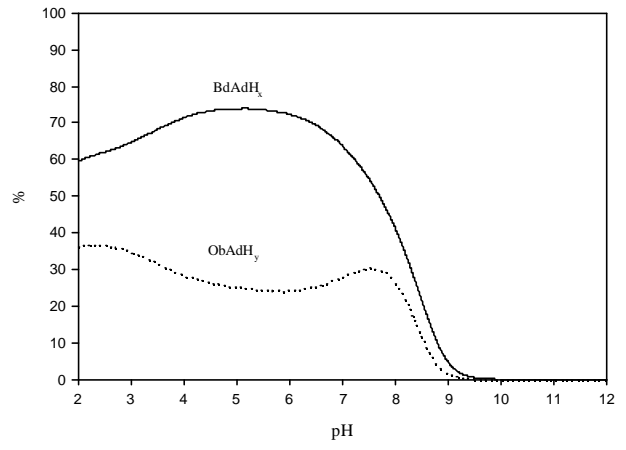
**e'**

Figura S8. Diagrames competitiu de distribució d'espècies calculats, junt amb els seus diagrames competitiu de distribució d'espècies totals pel sistema equimolar Ob-Bd-S.

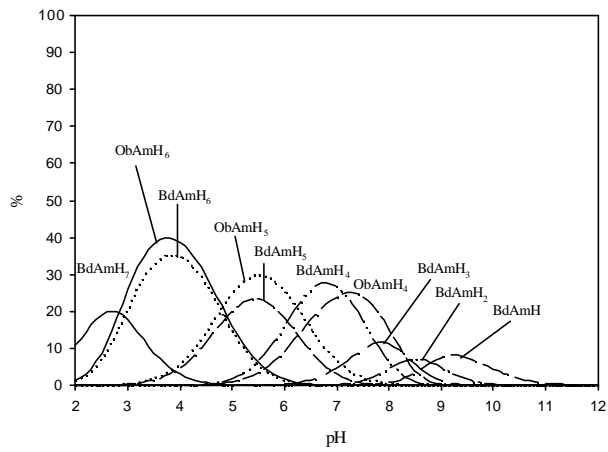




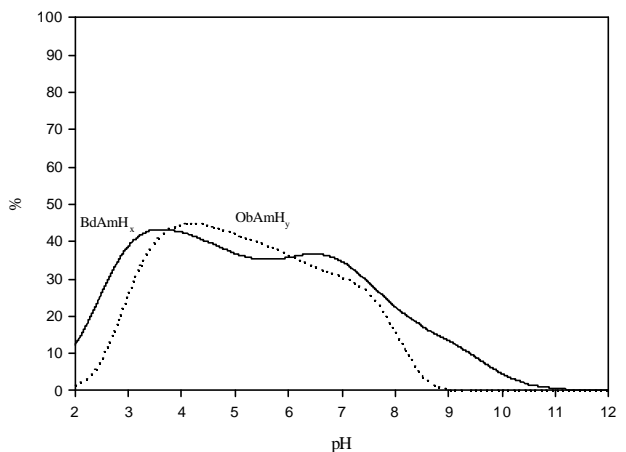
**d**



**d'**

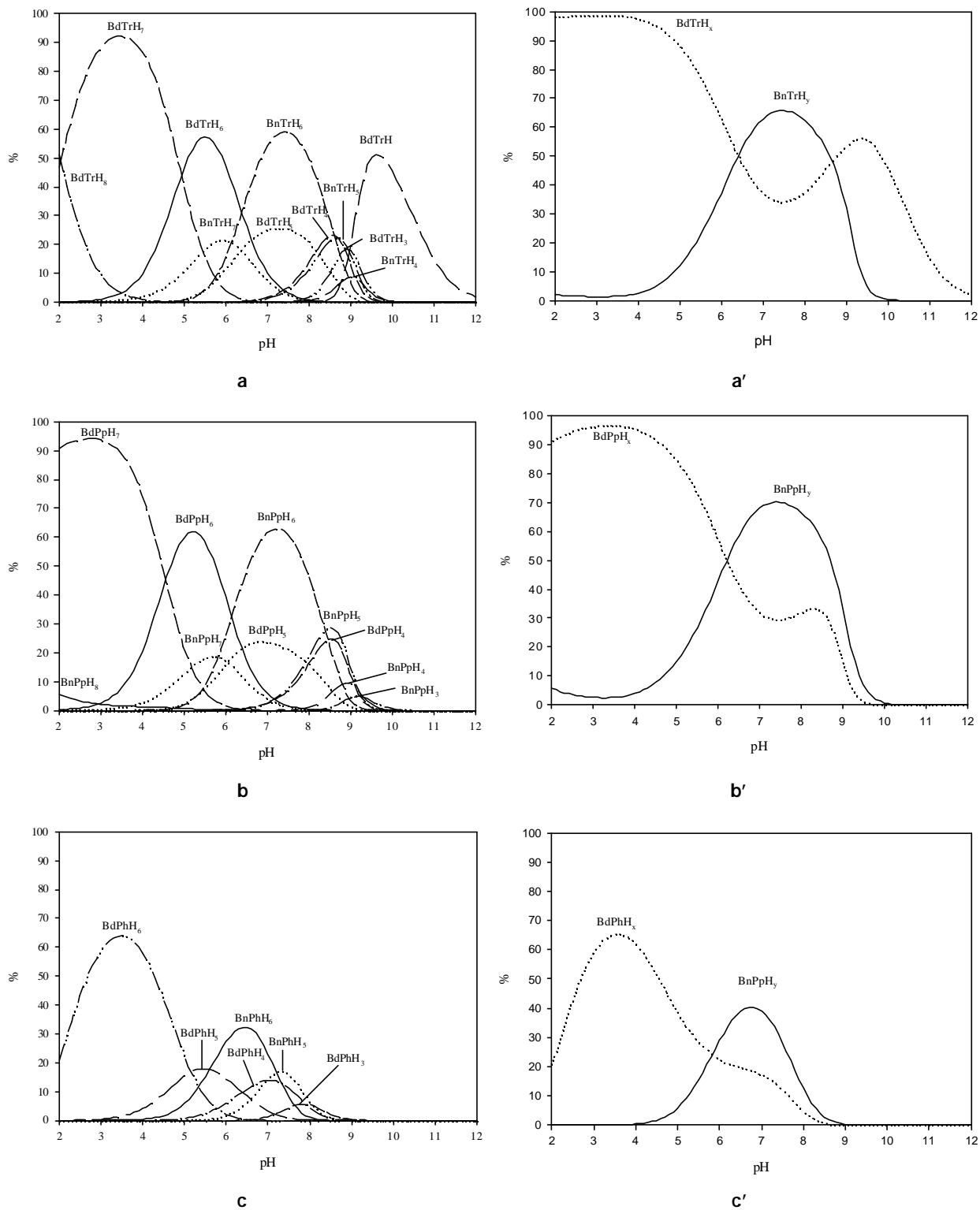


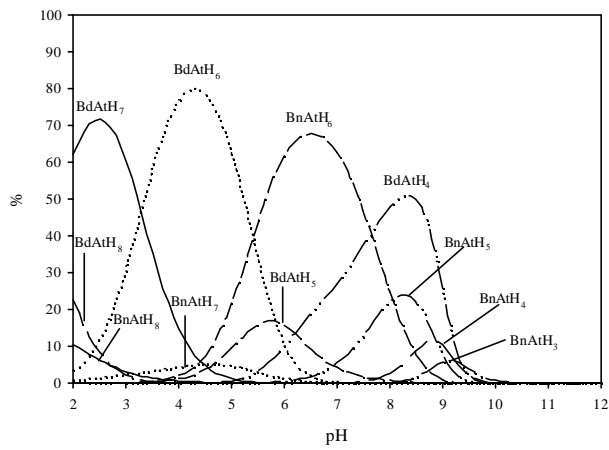
**e**



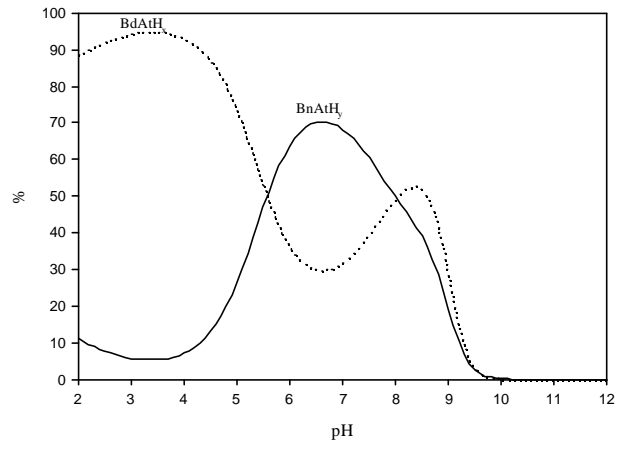
**e'**

Figura S9. Diagrames competitiu de distribució d'espècies calculats, junt amb els seus diagrames competitiu de distribució d'espècies totals pel sistema equimolar Bn-Bd-S.

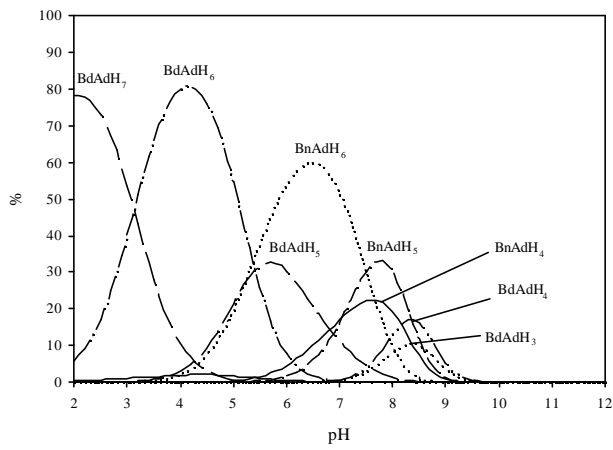




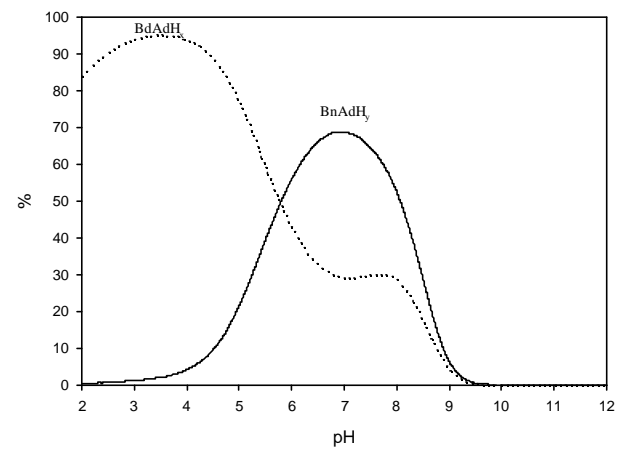
**d**



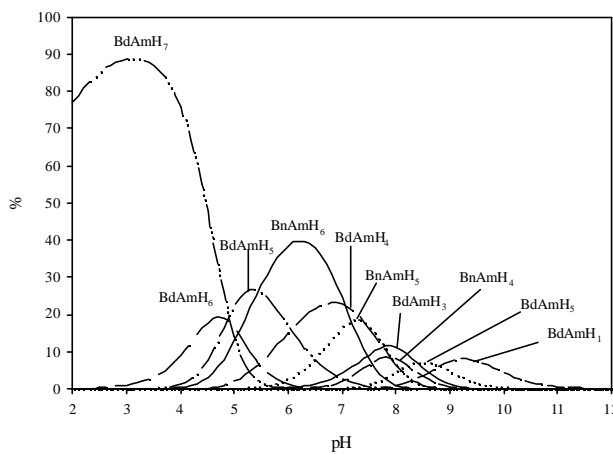
**d'**



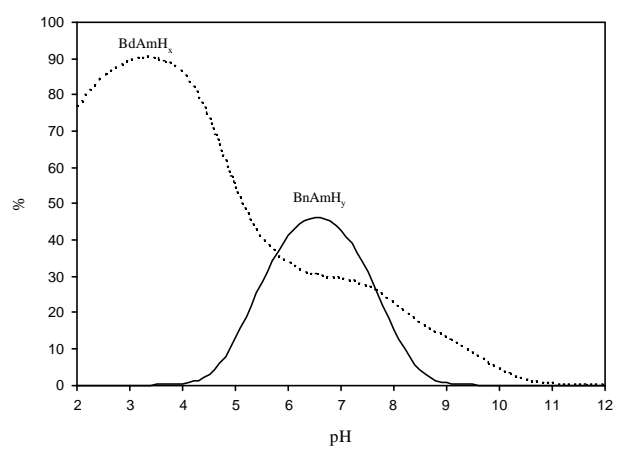
**e**



**e'**



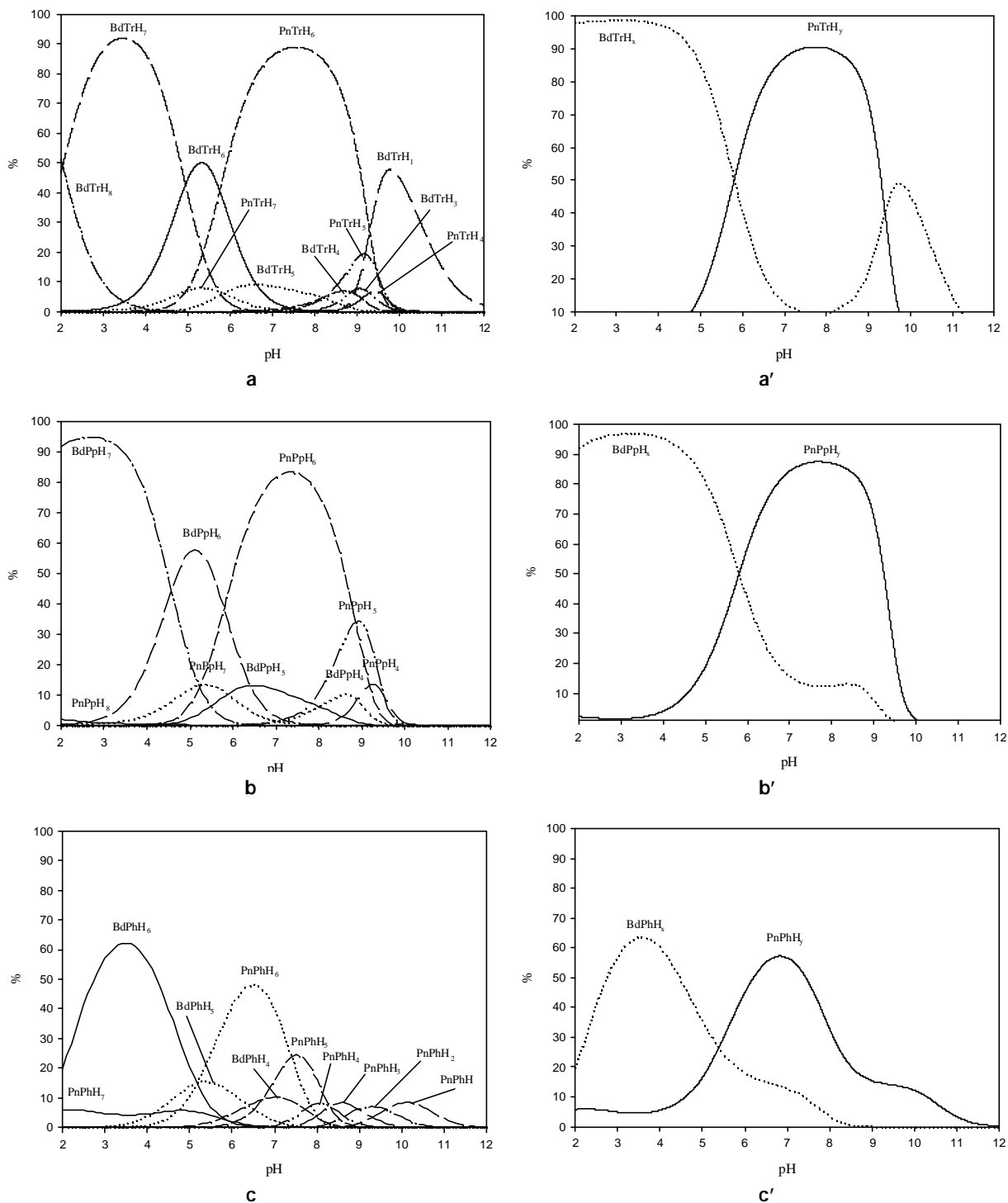
**f**

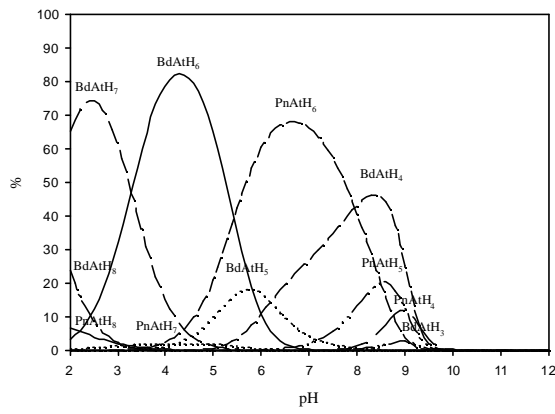


**f'**

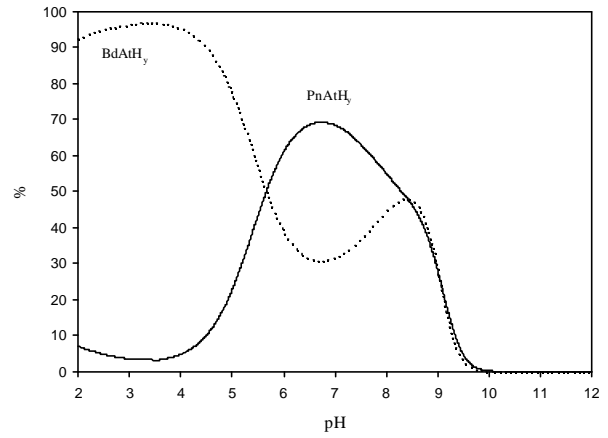


Figura S10. Diagrames competitiu de distribució d'espècies calculats, junt amb els seus diagrames competitiu de distribució d'espècies totals pel sistema equimolar Pn-Bd-S.

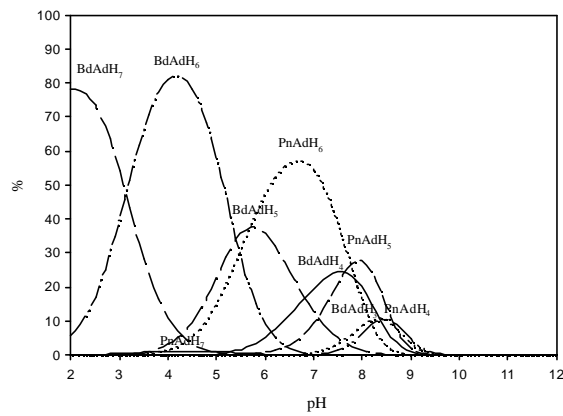




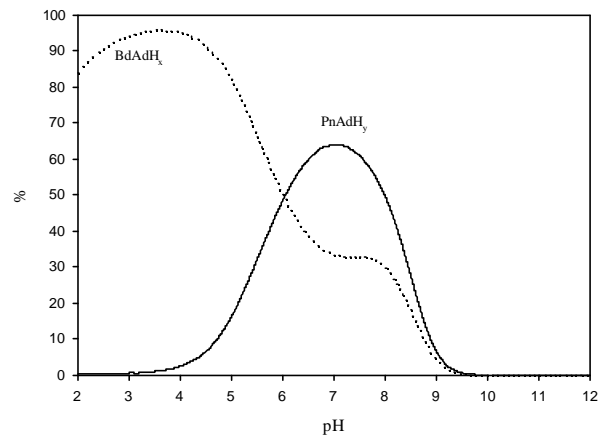
**d**



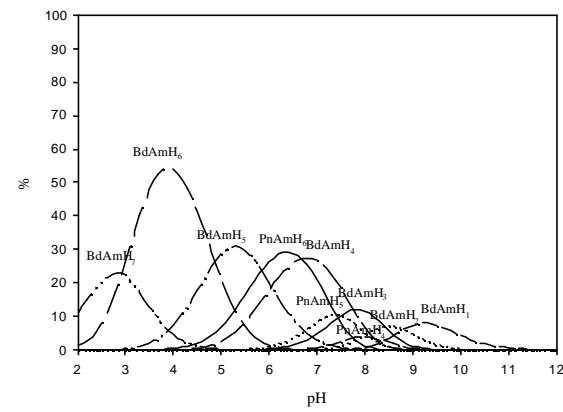
**d'**



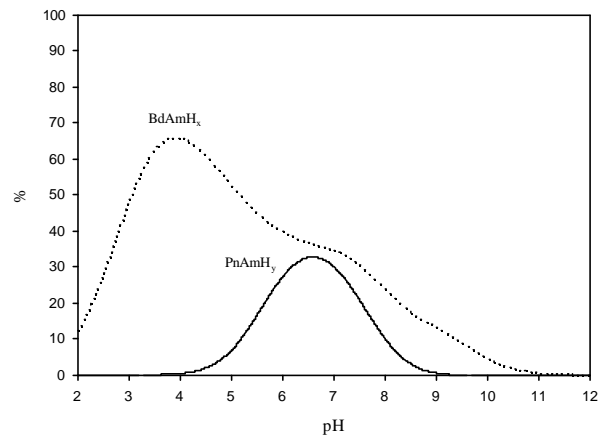
**e**



**e'**

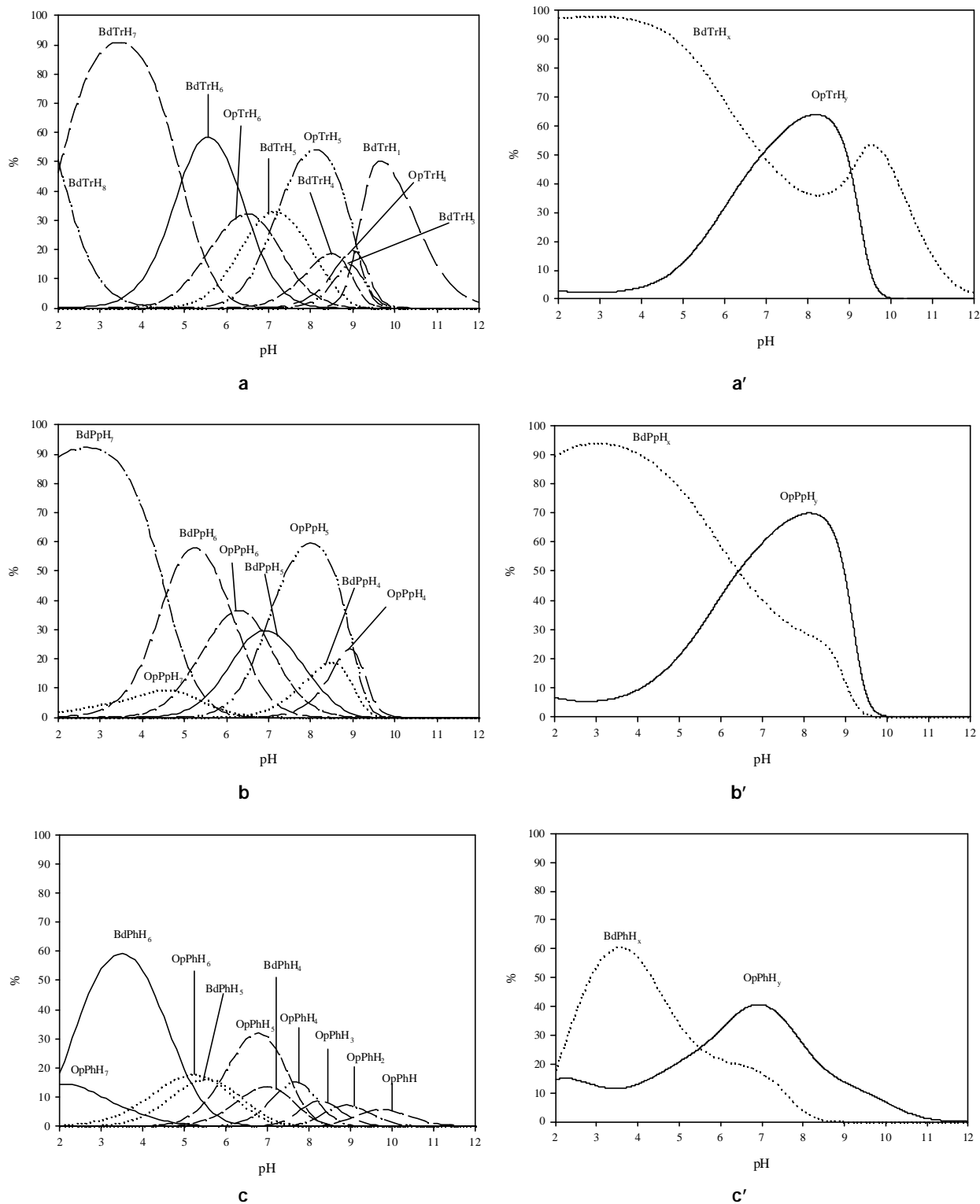


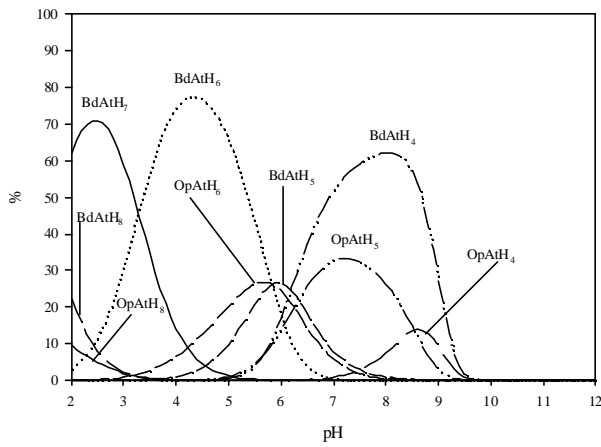
**f**



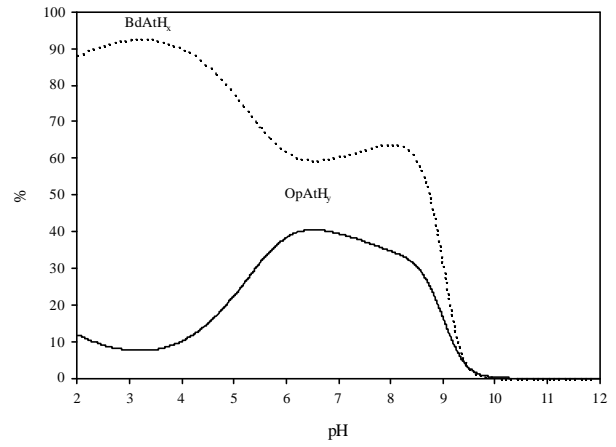
**f'**

Figura S11. Diagrames competitiu de distribució d'espècies calculats, junt amb els seus diagrames competitiu de distribució d'espècies totals pel sistema equimolar Op-Bd-S.

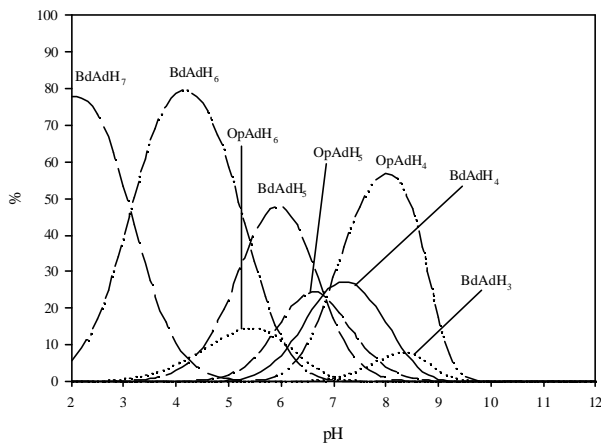




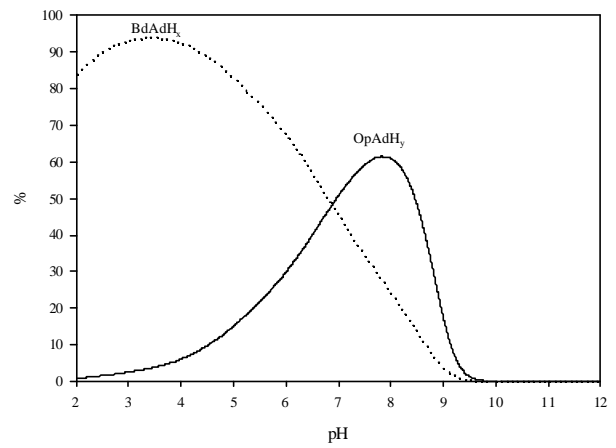
**d**



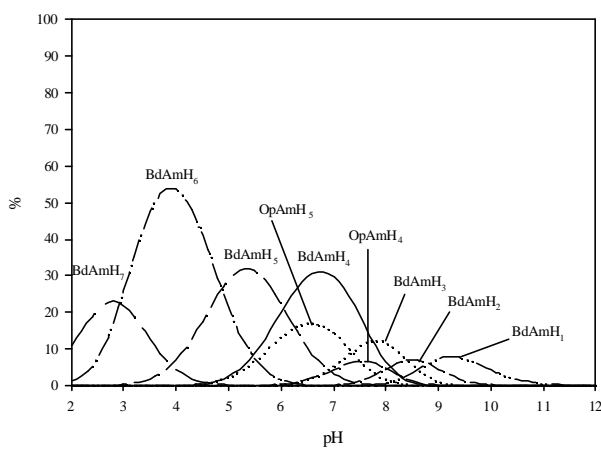
**d'**



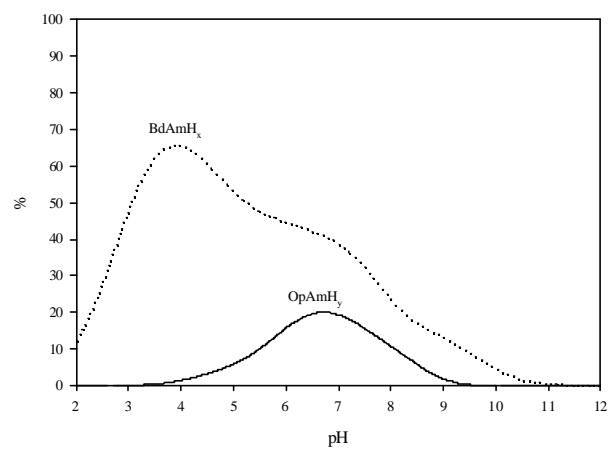
**e**



**e'**

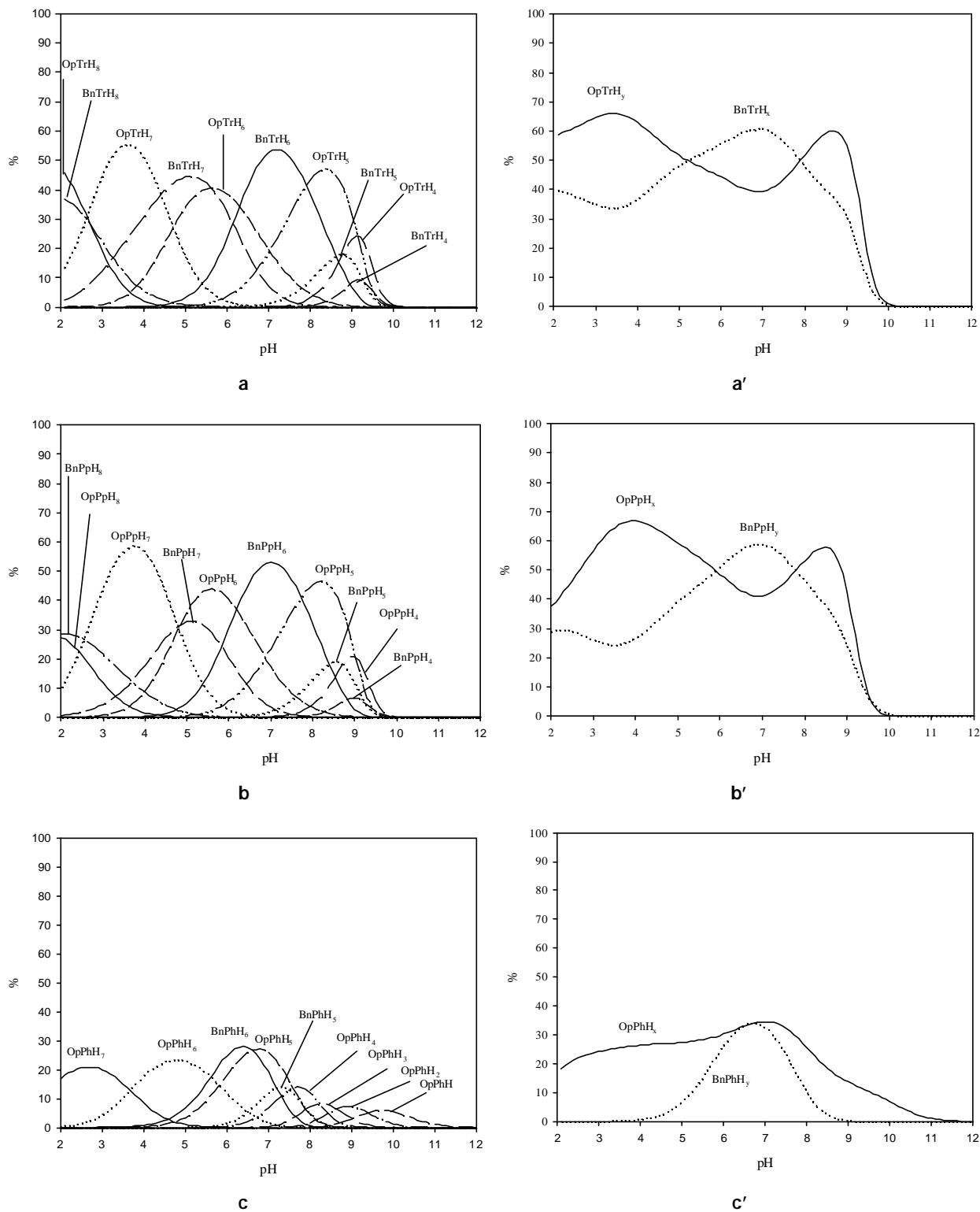


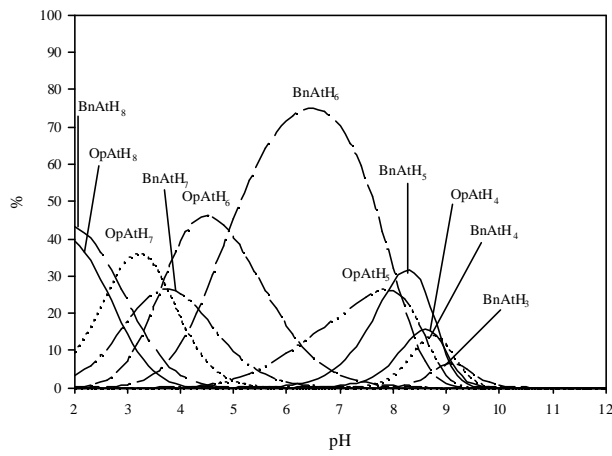
**f**



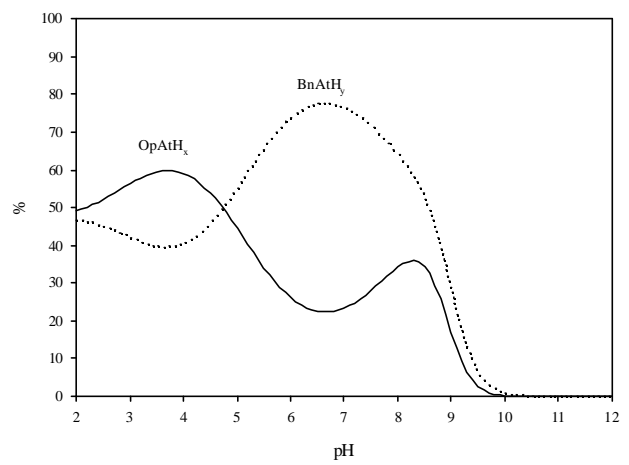
**f'**

Figura S12. Diagrames competitiu de distribució d'espècies calculats, junt amb els seus diagrames competitiu de distribució d'espècies totals pel sistema equimolar Bn-Op-S.

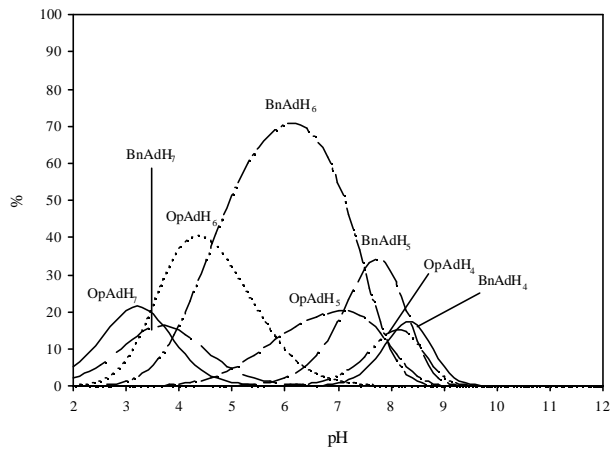




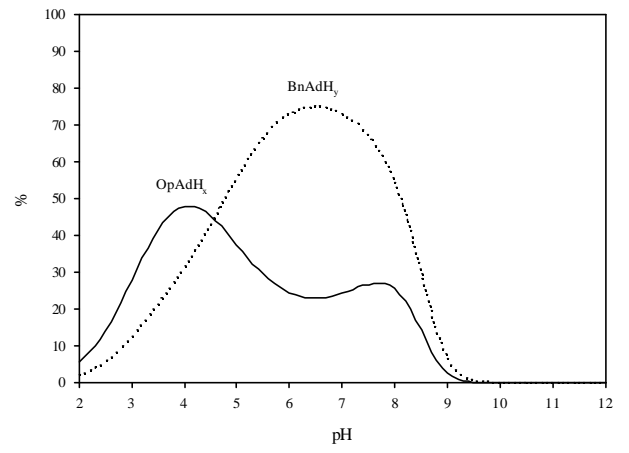
**d**



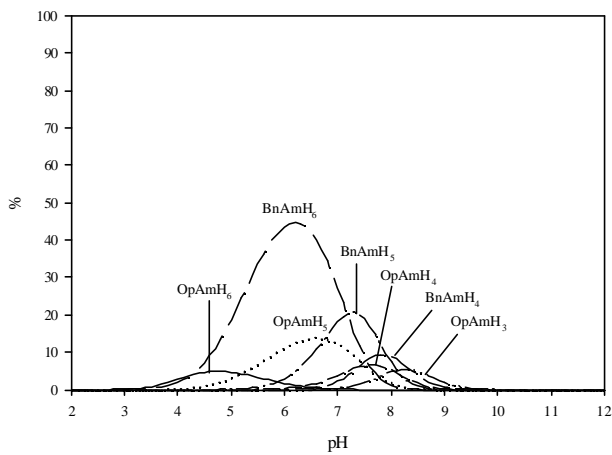
**d'**



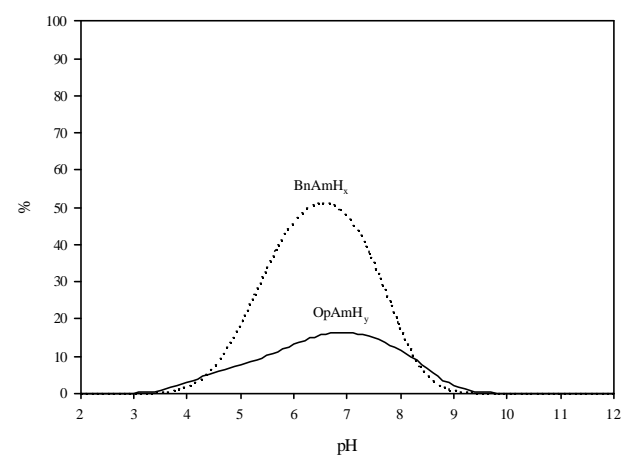
**e**



**e'**

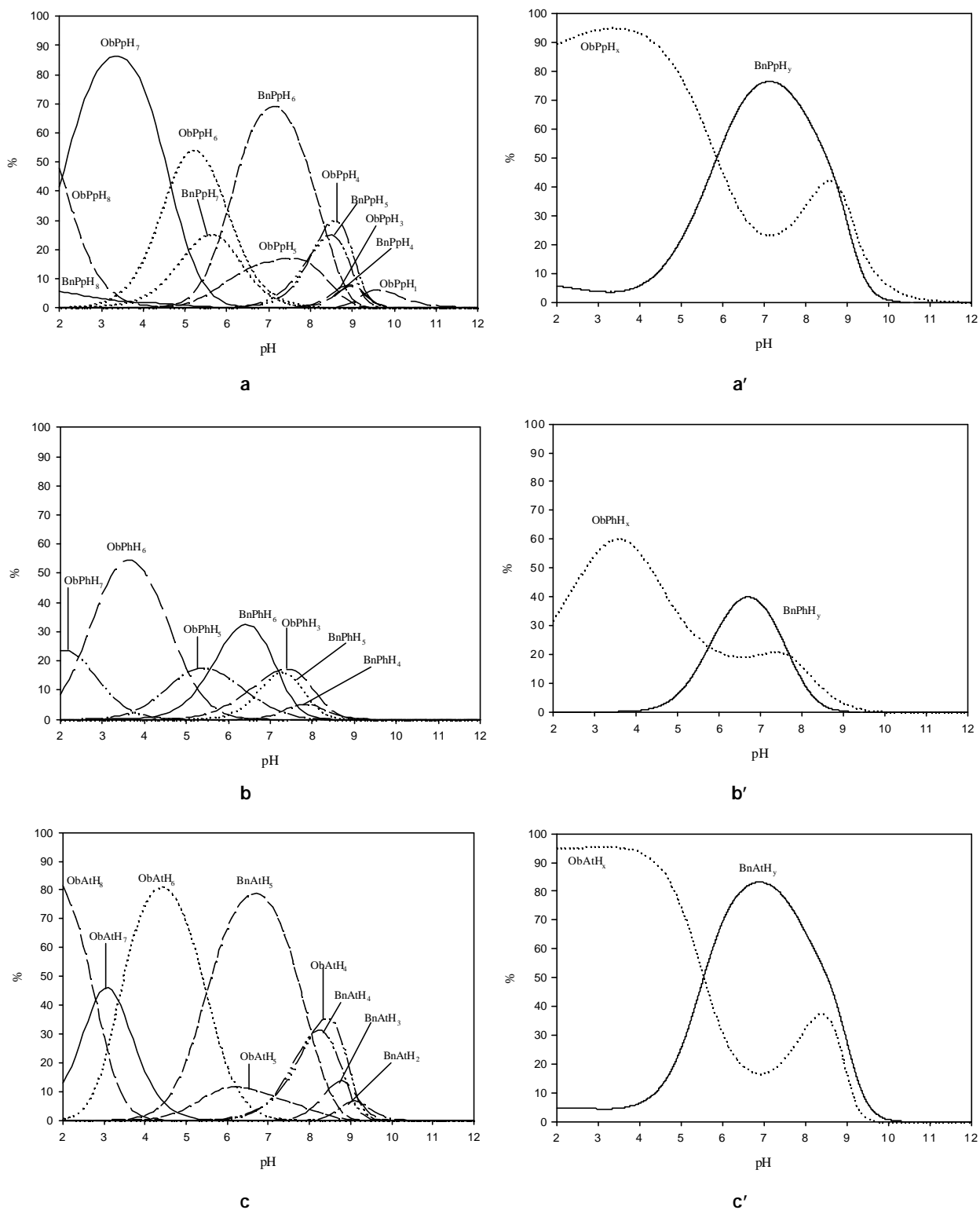


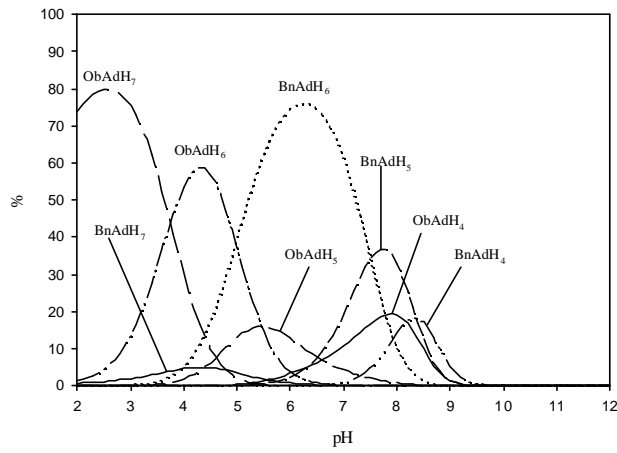
**f**



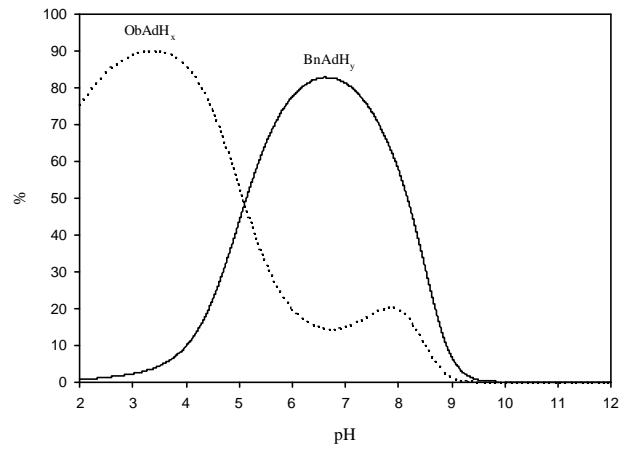
**f'**

Figura S13. Diagrames competitiu de distribució d'espècies calculats, junt amb els seus diagrames competitiu de distribució d'espècies totals pel sistema equimolar Bn-Ob-S.

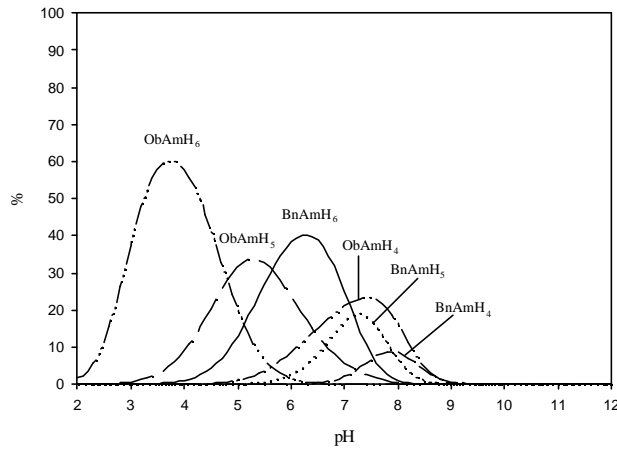




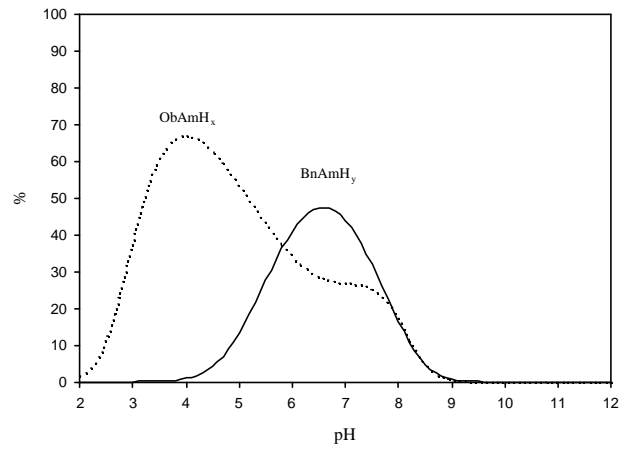
**d**



**d'**



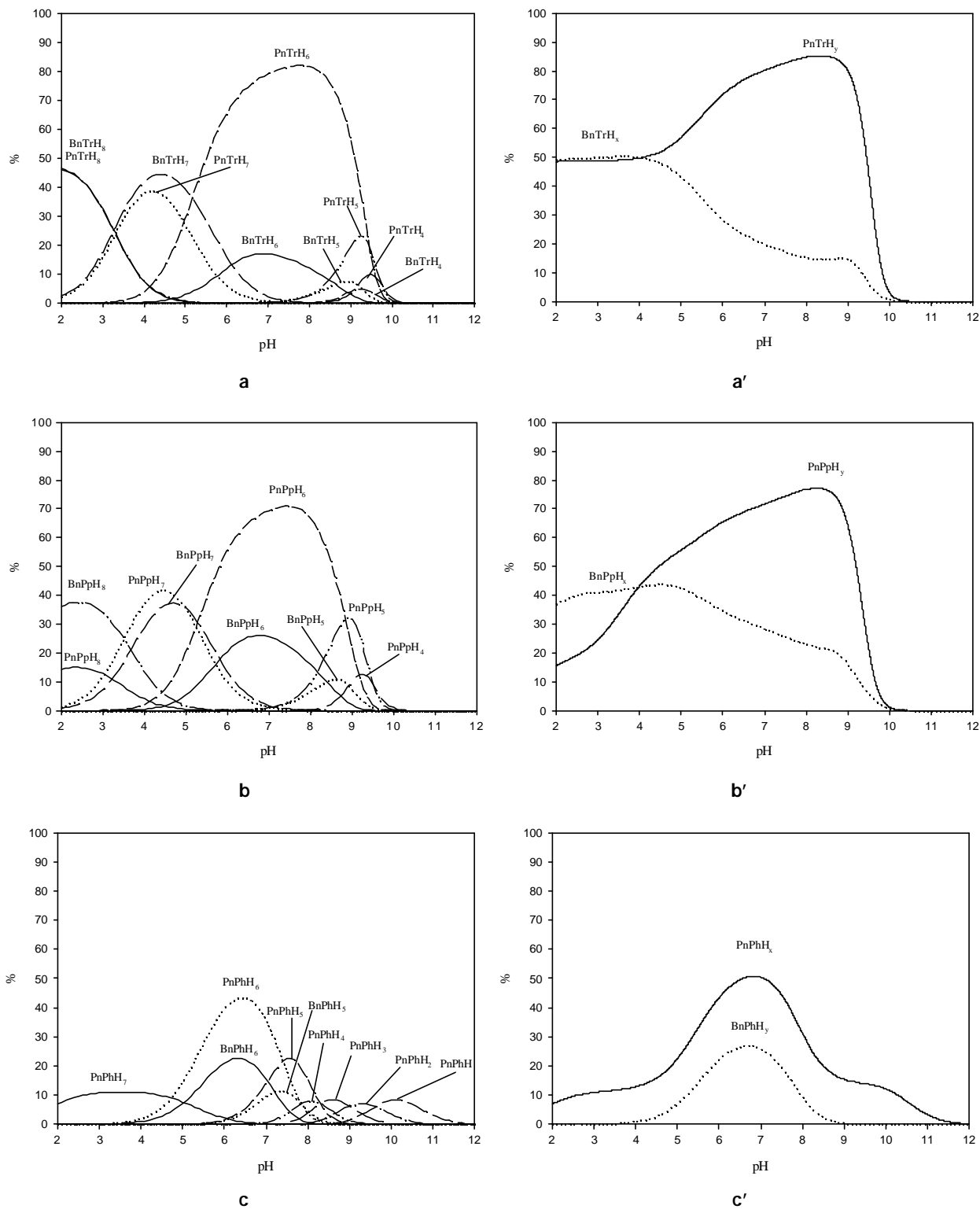
**e**

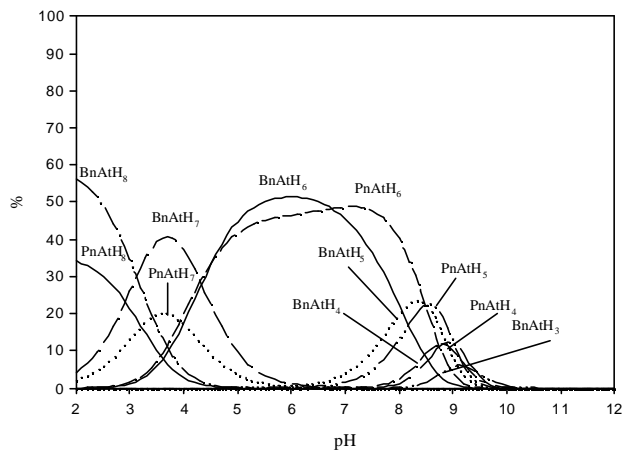


**e'**

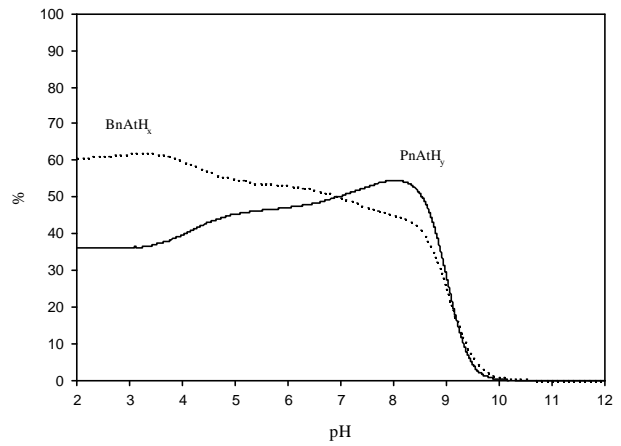


Figura S14. Diagrames competitiu de distribució d'espècies calculats, junt amb els seus diagrames competitiu de distribució d'espècies totals pel sistema equimolar Pn-Bn-S.

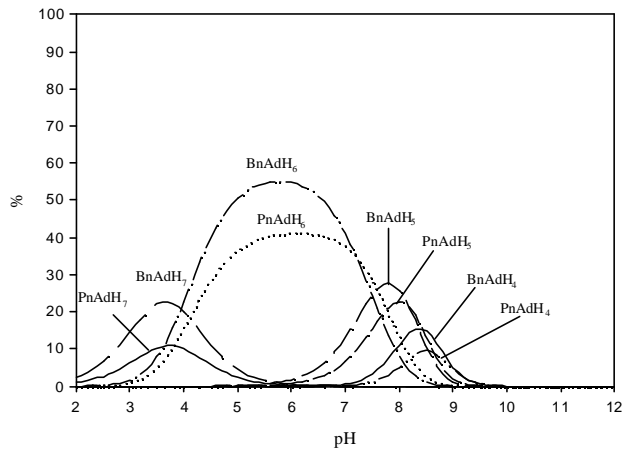




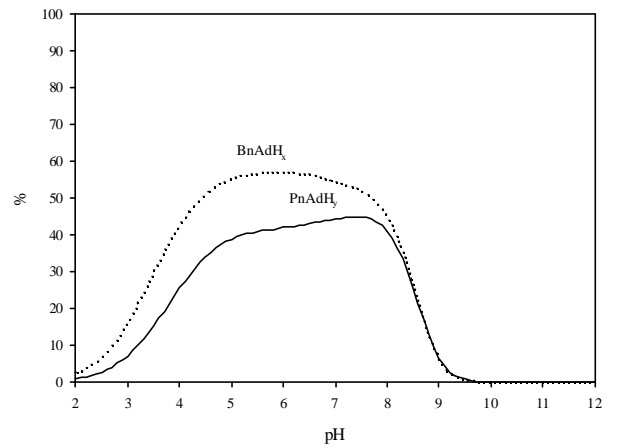
**d**



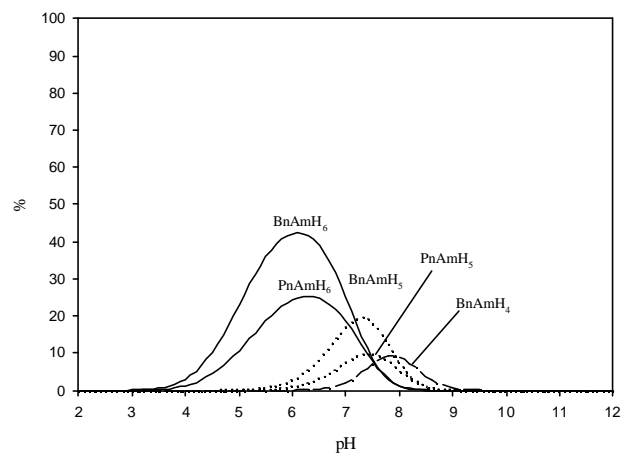
**d'**



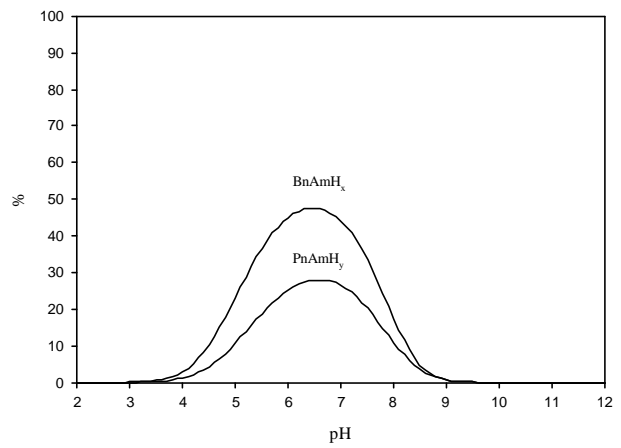
**e**



**e'**

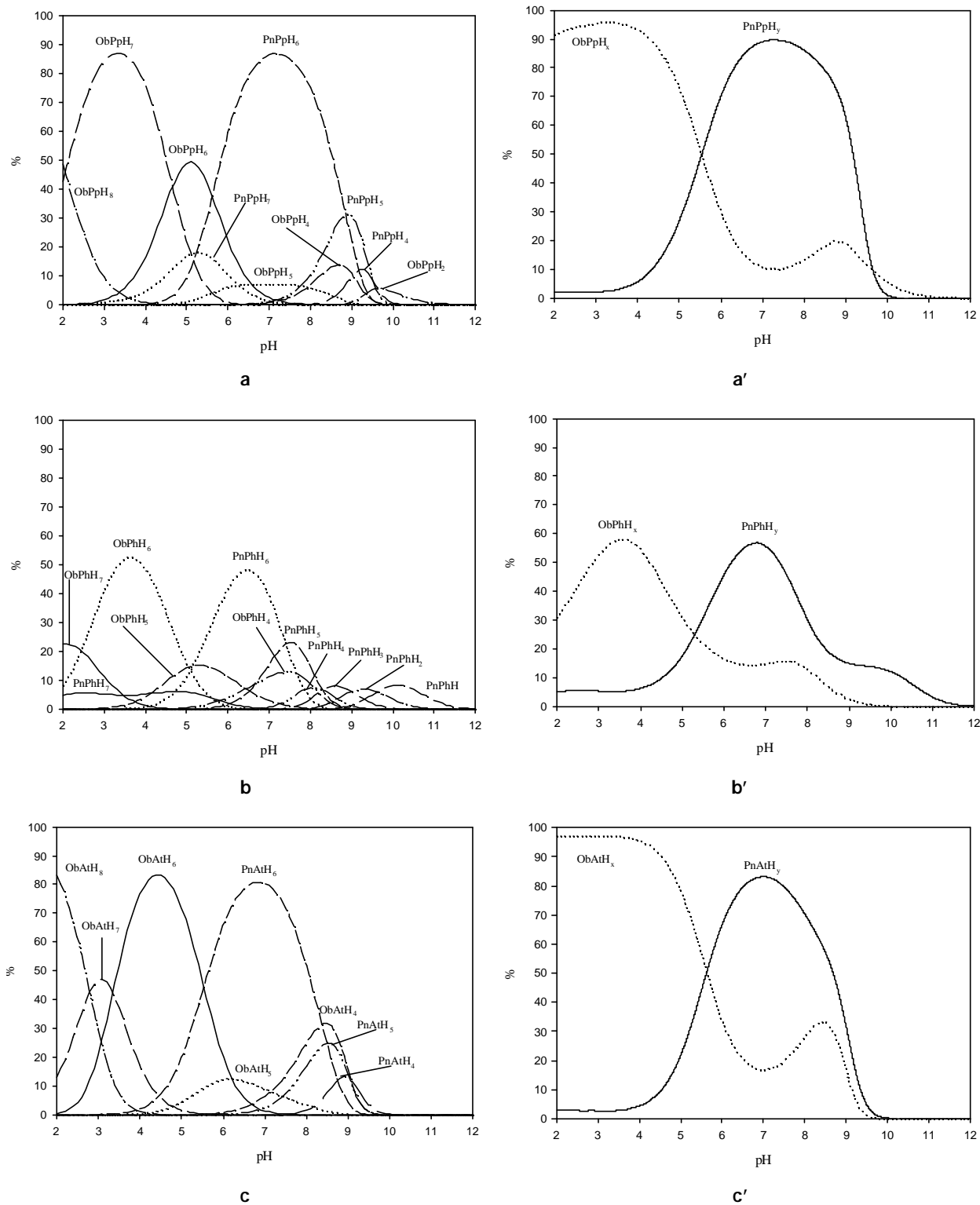


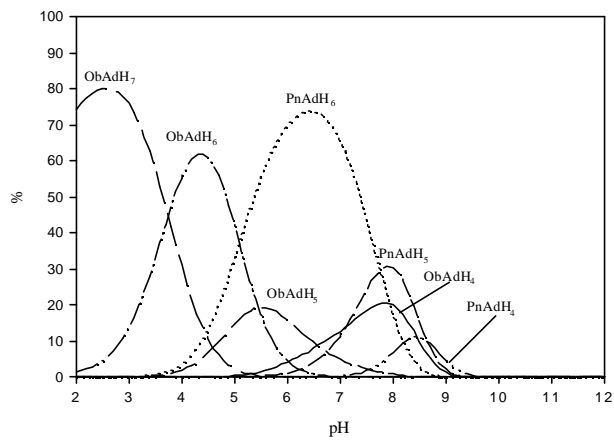
**f**



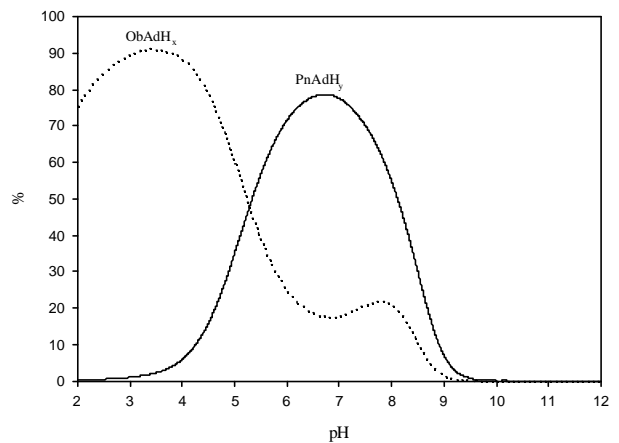
**f'**

Figura S15. Diagrames competitiu de distribució d'espècies calculats, junt amb els seus diagrames competitiu de distribució d'espècies totals pel sistema equimolar Pn-Ob-S.

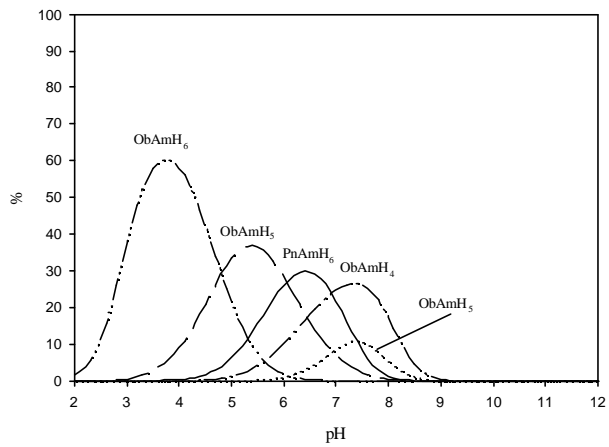




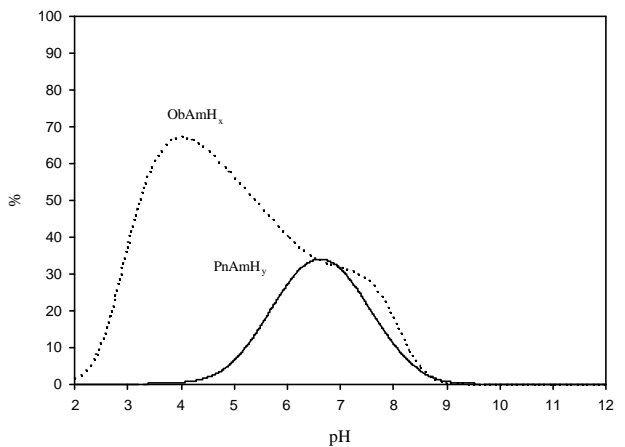
**d**



**d'**



**e**



**e'**

## Capítol 6.

**Avaluació sistemàtica de fenòmens de reconeixement molecular.  
Part 3. La interacció entre fosfats i ATP amb lligands  
hexaazamacrocíclics que contenen espaiadors p-xilílics.**



**Avaluació sistemàtica de fenòmens de reconeixement molecular. Part 3. La interacció entre fosfats i ATP amb lligands hexaazamacrocíclics que contenen espaiadors *p*-xilílics.**

**ÍNDIX.**

<b>1. RESUM.....</b>	<b>233</b>
<b>2. INTRODUCCIÓ.....</b>	<b>233</b>
<b>3. SECCIÓ EXPERIMENTAL.....</b>	<b>236</b>
3.1. Materials.....	236
3.2. Valoracions potenciomètriques.....	236
3.3. Preparació dels cristalls.....	238
3.4. Determinació de les estructures cristal·lines.....	238
<b>4. RESULTATS I DSCUSSIÓ.....</b>	<b>241</b>
4.1. Estructura cristal·lina del complex $(H_6P_3)Br_6 \cdot 0.5H_2O \cdot C_2H_6O$ .....	241
4.2. Estructura cristal·lina del complex $[(H_6P_3)(HPO_4)_3] \cdot 8H_2O$ .....	243
4.3. Estructura cristal·lina del complex $[(H_5Bn)_2(P_2O_7)(HP_2O_7)_2] \cdot 28H_2O$ .....	246
4.4. Constants de protonació dels lligands i substrats.....	249
4.5. Formació de les espècies ternàries H:L:S.....	255
4.6. Diagrames competitiu i diagrames de selectivitat.....	261
<b>5. CONCLUSIONS.....</b>	<b>276</b>
<b>6. REFERÈNCIES.....</b>	<b>277</b>
<b>7. MATERIAL SUPLEMENTARI.....</b>	<b>281</b>





## 1. RESUM.

S'han estudiat a partir del tractament matemàtic de mesures potenciomètriques les interaccions de tipus host-guest entre dos lligands hexaazamacrocíclics P2 i P3 i els anions orto (Ph), piro (Pp) i tripolifosfat (Tr) i el nucleòtid ATP (At).

Cada lligand forma en solució aquosa sis espècies protonades, les quals s'uneixen als anions a través d'enllaços per pont d'hidrogen, forces Coulòmbiques i interaccions  $\pi$ -stacking en el cas de la molècula d'ATP. La força de la unió augmenta amb el nombre de protons, corresponent a un augment del nombre d'enllaços per pont d'hidrogen i un increment amb les forces atractives Coulòmbiques.

S'han determinat les constants de formació per totes les espècies detectades. Es discuteix la selectivitat entre els lligands P2 i P3 front els diferents substrats de tipus fosfat i nucleòtid. Aquesta selectivitat s'il·lustra amb diagrames d'especiació per cada sistema. També es realitza una comparació entre els resultats obtinguts en aquest treball i els obtinguts en treballs previs amb lligands hexaazamacrocíclics homòlegs als estudiats en aquest treball. La comparació entre lligands posa de manifest la importància de la mida de la cavitat del lligand, la basicitat, la rigidesa i la capacitat d'establir interaccions de tipus  $\pi$ -stacking, per tal d'entendre la seva selectivitat d'unió.

La descripció dels diagrames de competició dels sistemes esmentats, permet entendre els factors que governen l'enllaç i la selectivitat entre protons, lligands i substrats, així com la influència de la cavitat al comparar-los amb lligands que tenen diferents espaiadors.

S'ha resolt l'estructura cristal·lina de la sal hexahidrobromada  $(H_6P3)Br_6 \cdot 0.5H_2O \cdot C_2H_6O$  i dels complexos  $[(H_3P3)(HPO_4)_3] \cdot 8H_2O$  i  $[(H_5Bn)_2(P_2O_7)(HP_2O_7)_2] \cdot 14H_2O$  mitjançant l'anàlisi de difracció de Raigs-X. El compost  $(H_6P3)Br_6 \cdot 0.5H_2O \cdot C_2H_6O$  amb fórmula empírica  $C_{30}H_{58}N_6Br_6O_{1.5}$  pertany al grup espacial de simetria monoclínic  $P2_1/m$  amb  $Z = 2$ ,  $a = 7.4653(4) \text{ \AA}$ ,  $b = 30.519(3) \text{ \AA}$ ,  $c = 10.7740(7) \text{ \AA}$  i  $\beta = 110.064(7)^\circ$ . El complex  $[(H_3P3)(HPO_4)_3] \cdot 8H_2O$  de fórmula empírica  $C_{28}H_{71}N_6O_{20}P_3$  pertany al grup espacial de simetria triclínic  $P-1$  amb  $Z = 2$ ,  $a = 8.4028(17) \text{ \AA}$ ,  $b = 12.313(3) \text{ \AA}$ ,  $c = 21.986(4) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 76.68(3)^\circ$ ,  $\beta = 82.37(3)^\circ$  i  $\gamma = 78.99(3)^\circ$ . El complex  $[(H_5Bn)_2(P_2O_7)(HP_2O_7)_2] \cdot 14H_2O$  amb fórmula empírica  $C_{28}H_{80}N_6O_{24.50}P_3$  pertany al grup espacial de simetria triclínic  $P-1$  amb  $Z = 2$ ,  $a = 11.745(2) \text{ \AA}$ ,  $b = 13.830(3) \text{ \AA}$ ,  $c = 17.234(3) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 37.52(3)^\circ$ ,  $\beta = 82.21(3)^\circ$  i  $\gamma = 65.33(3)^\circ$ .

## 2. INTRODUCCIÓ.

La química de coordinació d'anions juga un paper fonamental tant en els processos inorgànics com biològics.<sup>1</sup> Per exemple, el 70-75 % de substrats i cofactors implicats en els processos biològics són espècies anioniques.<sup>2</sup> A pesar de l'abundància d'aquestes espècies, els estudis de reconeixement

d'anions per molècules receptores sintètiques ha tingut un desenvolupament bastant lent, degut a complicacions intrínseques associades (solubilitat, energia d'hidratació, elevades dimensions i nombroses geometries).<sup>3</sup> No obstant, la complexació d'anions ha estat recentment reconeguda i desenvolupada com una àrea de la química de coordinació.

Les entitats anióniques fosforilades són d'importància global en biologia. Aquestes juguen un paper crític en processos que van des de la replicació genètica fins als processos de transferència d'energia.<sup>4</sup> A més a més, anàlegs de nucleòtids que porten grups fosfats, són coneguts per tenir activitat antiviral contra una gran quantitat de trastorns, incloent alguns tipus d'herpes i SIDA.<sup>5</sup> No obstant, molts d'aquests anàlegs, a pesar de ser actius *in vitro*, són inactius *in vivo* degut a la inhabilitat de travessar la membrana cel·lular hidrofòbica.<sup>6</sup> És per aquest motiu que generalment s'administra el corresponent nucleòsid en comptes de la forma fosforilada del fàrmac. Per exemple, s'estan utilitzant en la teràpia de la SIDA dos derivats de la família dels dideoxinucleòsids, anomenats 3'-azido-2'-deoxythymidine (AZT) i 2',3'-dideoxyinosine (DDI). Perquè aquests nucleòsids siguin actius, han de ser fosforilats a través de l'acció de la nucleosil kinasa cel·lular, que en el cas de la AZT no és molt eficient.<sup>5</sup> És per aquest motiu el gran interès en desenvolupar mètodes que permetin que els nucleòtids fosforilats puguin ser administrats directament. A més, en els últims anys s'han dedicat molts esforços per solucionar aquest problema, i de forma més general, en el reconeixement i transport de fosfats i derivats.<sup>7</sup>

Les poliamines cícliques presenten elevats graus de protonació en solució, formant espècies carregades que permeten interaccionar amb fosfats, nucleòtids i els seus derivats a través de forces electrostàtiques, enllaços per pont d'hidrogen, interaccions per  $\pi$ -stacking, efectes hidrofòbics i efectes de dipols induïts.<sup>8</sup> La presència de grups amino no protonats facilita les reaccions de desfosforilació per atac nucleofílic al fosfat terminal.

En la literatura, es troben molts exemples de disseny de macrocicles del tipus de poliamines els quals permeten realitzar estudis tant de reconeixement de fosfats, nucleòtids i derivats i al mateix temps estudiar els fenòmens de catàlisi en els processos de transferència de fosfats.<sup>9-15</sup>

La complexació de fosfats i nucleòtids per aquests receptors sintètics, no és exactament representatiu de la unió de fosfats per proteïnes, degut a que aquests receptors naturals incorporen l'anió en les cavitats, protegint d'aquesta forma l'anió de les molècules de dissolvent i contraions, a on la constant dielèctrica s'estima entre 2-4. En canvi, els lligands sintètics presenten normalment conformacions bastant més obertes, permetent que el substrat estigui en contacte amb el medi.

En aquest article presentem una avaluació sistemàtica de les interaccions host-guest entre dos macrocicles similars que tenen un espaciador de tipus *p*-xilil però que es diferencien en el nombre

d'unitats metilèniques que uneixen les amines secundàries 3,7,11,18,22,26-hexaazatricicle [26.2.2.2<sup>13,16</sup>]tetratriaconta-1(31),13(34),14,16(33),28(32),29-hexaè (P3), 3,6,9,16,19,22-hexaazatricicle [22.2.2.2<sup>11,14</sup>]tetratriaconta-1(27),11(30),12,14(29),24(28),25-hexaè (P2). Les propietats complexants d'aquests lligands es comparen amb lligands similars descrits en la literatura<sup>10,15-17</sup> que es diferencien pel nombre d'unitats metilèniques que uneixen les amines secundàries o per la naturalesa de l'espaiador, 3,7,11,19,23,27-hexaazatriciclo[27.3.1.1<sup>13,17</sup>]tetratriaconta-1(32),13,15,17(34),29(33),30-hexaè (Bn), 3,6,9,17,20,23-hexaazatriciclo[23.3.1.1<sup>11,15</sup>]triaconta-1(29),11(30),12,14,25,27-hexaè (Bd), 1,15-dioxa-4,8,12,18,22,26-hexaazacyclooctacosà (Pn), 1,13-dioxa-4,7,10,16,20,24-hexaazacyclohexacosà (Op), 1,13-dioxa-4,7,10,16,19,22-hexaazacyclotetracosà (Ob), 3,6,9,16,19,22-hexaaza-27,28-dioxatriciclo[22.2.1.<sup>11,14</sup>]octacosà-1(26),11,13,24-tetraè (Bf) i 3,6,9,17,20,23,29,30-octaazatriciclo[23.3.1.1<sup>11,15</sup>]triconta-1(29),11,13,15,25,27-hexaè (Bp).

El conjunt d'aquests lligands i les seves abreviatures utilitzades en aquest treball es mostren en la Figura 1.

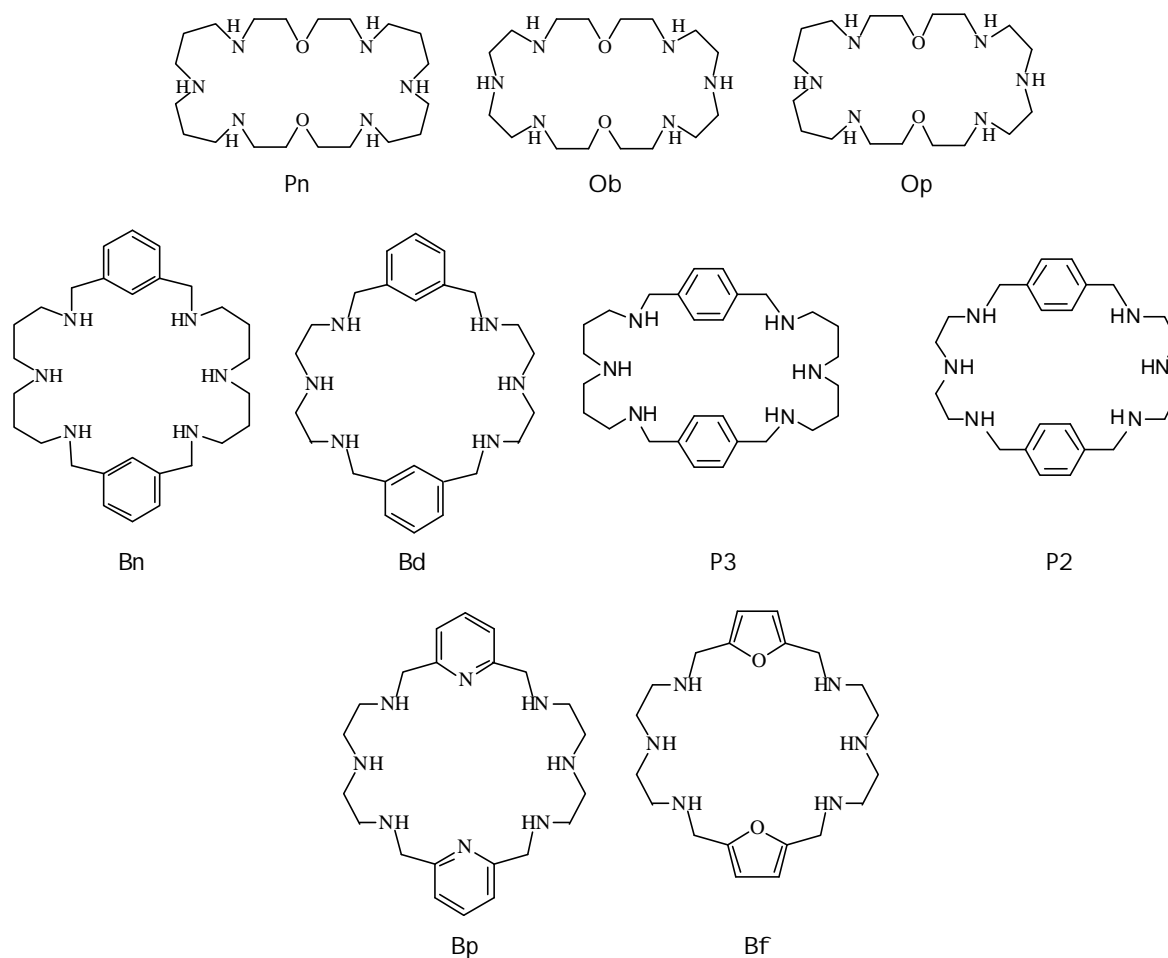


Figura 1. Lligands i abreviatures utilitzades en el present capítol.

Mitjançant l'ús de diagrames de distribució parcials i globals podem avaluar de forma quantitativa la selectivitat d'un lligand per dos substrats diferents o un substrat per dos lligands diferents,<sup>18</sup> i alhora establir quins són els principals factors implicats en els fenòmens de reconeixement molecular.

### 3. SECCIÓ EXPERIMENTAL.

#### 3.1. Materials.

Les sals hexahidrobromades dels lligands P2 i P3 s'han preparat d'acord amb els procediments descrits en el capítol 3.

El KCl es va obtenir de Aldrich de qualitat P. A. Les ampolles de KOH lliures de CO<sub>2</sub> Dilut-it es van comprar a J. T. Baker Inc. El dihidrogen fosfat potàssic i el pirofosfat tetrasòdic de qualitat P.A. es van comprar a Aldrich. El tripolifosfat sòdic de grau tècnic (85%) es va comprar a Aldrich Chemical Co. i es va purificar per recristal·lització repetida mitjançant l'addició de metanol a solucions aquoses.<sup>19</sup> L'adenosina-5'-monofosfat (AMP), la sal sòdica hidratada de l'adenosina-5'-difosfat (ADP) i la sal disòdica de l'adenosina-5'-trifosfat (ATP) es van comprar a Aldrich Chemical Co. La solució de KOH es va estandarditzar per valoració amb hidrogenftatlat de potassi i fenolftaleïna com indicador i es va comprovar periòdicament el contingut en carbonats (<2.0%)<sup>20a</sup>

#### 3.2. Valoracions potenciomètriques.

Les mesures potenciomètriques s'han efectuat en una cel·la amb camisa termostatitzada a 25.0 ± 0.05 °C. La cel·la es manté tancada hermèticament i sota una atmosfera inert a través d'un flux constatat de nitrogen purificat. Es va utilitzar un pH metre Crison Model 2002 equipat amb un elèctrode de vidre i amb un elèctrode de referència de Ag/AgCl utilitzant KCl saturat com a solució interna. Una bureta Crison de 2.5 mL de capacitat s'utilitza per controlar el volum d'agent valorant que s'ha d'addicionar a la mescla de reacció. L'agent valorant que és KOH [C] = 0.1 M, es manté sota una atmosfera de nitrogen per evitar la carbonatació de la solució. Es va utilitzar KCl com electrolit suport per mantenir la força iònica del medi constant a  $\mu = 0.1$  M. Els volums inicials de reacció són de 50 mL. Els elèctrodes es va calibrar mitjançant la valoració d'una petita quantitat de HCl a una força iònica de 0.1 M i 25.0 °C determinant el punt d'equivalència pel mètode de Gran<sup>21</sup> el qual permet determinar el potencial estàndard E°.

És van fer les valoracions potenciomètriques dels lligands i substrats individualment, per calcular les constants de protonació en les condicions esmentades i seguidament s'efectuen les mesures

potenciomètriques de solucions que contenen quantitats equimolars de lligand (P2 o P3) i de l'anió fosfat o nucleòtid corresponent. En tots els casos la concentració de cada una de les espècies és de 2 mM a una força iònica  $\mu = 0.10$  M (KCl). En cada valoració s'enregistra un mínim de deu punts per la neutralització d'un equivalent d'ió hidrogen. Per calcular en cada cas les constants d'estabilitat globals i les seves desviacions estàndards es va utilitzar un mínim de tres valoracions. Les desviacions estàndard de les diferents constants de reconeixement és de  $\pm 0.02$ . Es va considerar que el rang de pH adequat estava entre 2-12. El valor de  $\log K_w$  pel sistema, definit en termes de  $\log([H^+][OH^-])$  es va trobar que era de -13.78 al medi iònic utilitzat<sup>22</sup> i es va mantenir constant durant els refinaments. Les constants d'equilibri i els diagrames de distribució d'espècies es van calcular utilitzant els programes BEST<sup>20a</sup> i SPEXY<sup>20b</sup> respectivament.

El programa BEST s'utilitza per minimitzar la desviació estàndard entre els valors observats i els valors calculats de la corba de valoració a partir de les dades de volum, pH i de les concentracions de cada un dels components.

El programa refina les constants mitjançant la minimització de la funció quadràtica d'errors definida per la següent equació:

$$U = \sum w(pH_{obs} - pH_{calc})^2$$

a on  $W=1/(pH_{i+1}-pH_{i-1})^2$  és el pes estadístic que s'utilitza per disminuir la influència dels valors menys precisos de pH en aquelles regions a on el perfil de pH presenta una pendent major.

La desviació estàndard en unitats de pH s'obté per l'equació :

$$s_{fit} = (U/N)^{1/2}$$

a on  $N = \sum w$ .

### 3.3. Preparació dels cristalls.

Complex  $(\text{H}_6\text{P3})\text{Br}_6 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_6\text{O}$ .

Es dissolen 0.1 mmol de lligand hexahidrobromat  $(\text{H}_6\text{P3})\text{Br}_6$  en 7 mL d'aigua. S'ajusta el pH amb HBr a 3.02. Es posa a difondre amb etanol a temperatura ambient. Cristalls incoloros apropiats per realitzar una difracció de Raigs X es formen aproximadament en sis setmanes.

Complex  $[(\text{H}_6\text{P3})(\text{H}_2\text{PO}_4)_6] \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ .

Es dissolen 0.1 mmol de lligand hexahidrobromat  $(\text{H}_6\text{P3})\text{Br}_6$  en 4 mL d'aigua. S'addiciona lentament una solució de 0.11 mmol de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  en 3 mL d'aigua. Es posa a difondre lentament amb etanol a temperatura ambient. Cristalls incoloros apropiats per realitzar una difracció de Raigs-X es formen aproximadament en una setmana.

Complex  $[(\text{H}_6\text{Bn})(\text{P}_2\text{O}_7)_{1.5}] \cdot 14\text{H}_2\text{O}$ .

Es dissolen 0.1 mmol de lligand hexahidrobromat  $(\text{H}_6\text{Bn})\text{Br}_6$  en 6 mL d'aigua. S'addiciona lentament una solució formada per 0.1 mmols de  $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$  en 2 mL d'aigua. Es posa a difondre amb etanol a temperatura ambient. Cristalls incoloros apropiats per realitzar una difracció de Raigs X es formen aproximadament en quatre setmanes.

### 3.4. Determinació de les estructures cristal·lines.

Complex  $(\text{H}_6\text{P3})\text{Br}_6 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_6\text{O}$ .<sup>23</sup>

L'adquisició de les dades es va realitzar a baixa temperatura  $T=180$  K sobre un sistema de difracció amb placa d'imatge Stoe (IPDS), equipat amb un sistema de refredament Oxford Cryostream Cooler utilitzant radiació Mo-K $\alpha$  monocromada amb grafit de  $\lambda = 0.71073$  Å. Els paràmetres de la cel·la unitat es varen obtenir refinant un nombre de 5000 reflexions ben mesurades i l'estabilitat del cristall es va monitoritzar mitjançant 200 reflexions per imatge. No es van observar fluctuacions significatives de les intensitats durant l'adquisició de les dades. Es varen aplicar correccions numèriques d'absorció.<sup>24</sup>

Les estructures s'han resolt per mètode directe utilitzant el programa informàtic SIR92<sup>25</sup> i es varen refinar per mètode de mínims quadrats sobre  $F^2$  mitjançant el programa SHELXL97<sup>26</sup> minimitzant la funció:  $\sum w ||F_o|^2 - |F_c|^2|$  on  $F_o$  i  $F_c$  son respectivament els factors d'estructura observats i calculats. Els factors de scattering atòmic es van extreure de les Taules Internacionals<sup>27</sup> de Cristal·lografia de Raigs-X. Tots els àtoms d'hidrogen es van localitzar en mapes de Fourier per diferència i es varen refinar amb un model de riding. Els àtoms d'hidrogen dels grups amino primaris identificats com H(1A), H(1B), H(2A), H(2B), H(3A), H(3B), H(4A) i H(4B) s'han

refinat amb un paràmetre isotròpic fixat al 20% més alt que els àtoms de nitrogen als que estan connectats. Es va observar un desordre per una molècula d'etanol l'àtom d'oxigen de la qual ocupa dues posicions amb un valor d'ocupació del 50% en cada un d'ells.

Tots els àtoms diferents d'hidrogen es van refinar anisotròpicament aplicant en els últims cicles un refinament per compensació els paràmetres del qual foren calculats amb la següent fórmula:

$$w = [\sigma^2(F_o^2) + (aP)^2 + bP]^{-1} \text{ on } P = (F_o^2 + 2F_c^2) / 3$$

Els dibuixos de les molècules es varen realitzar amb el programa ZORTEP<sup>28</sup> utilitzant el-lipsoides de desplaçament amb probabilitat del 50% per tots els àtoms excepte els hidrògens.

Complex  $[(H_3P3)(HPO_4)_3] \cdot 8H_2O$ .<sup>29</sup>

S'ha portat a terme la determinació de l'estructura cristal·lina per difracció de Raigs-X d'un cristall adequat, utilitzant un difractòmetre Stoe-siemens-Huber de quatre cercles equipat amb un detector d'àrea Siemens CCD i utilitzant radiació Mo-K $\alpha$  monocromada amb grafit de  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ . El cristall seleccionat es va muntar sobre una gota de perfluoropolièter suportada en la part superior d'una fibra de vidre procedint immediatament al seu refredament.<sup>30</sup>

L'estructura ha estat resolta amb mètodes directes per localitzar els àtoms de fòsfor mentre que van ser necessaris diverses etapes de refinament pel procediment dels mínims quadrats. Es van utilitzar mapes de Fourier de diferència per localitzar els àtoms d'hidrogen restants<sup>31</sup>, resultant tots els hidrògens anisotròpics. Els àtoms d'hidrogen units a carboni es van disposar en posicions calculades geomètricament i les seves coordenades en l'espai van ser restringides per tal d'associar-les al seu àtom de carboni corresponent amb paràmetres de desplaçament dependents de la isotropia. Es van aplicar restriccions de distància d'enllaç pels hidrògens units a nitrogen i els de les molècules d'aigua. Es van assignar paràmetres tèrmics dependents de la isotropia.

No es va incloure un desordre trobat en un dels anions en el model final donat que el factor d'ocupació del segon component convergia només una mica per sobre de 2.5% i es va desconsiderar al igual que els tres pics amb densitat electrònica residual més elevada (0.53-0.45 e/Å<sup>3</sup>).

Complex  $[(H_5Bn)_2(P_2O_7)(HP_2O_7)_2] \cdot 28H_2O$ .<sup>32</sup>

Un cristall incolor del compost de dimensions 0.20 x 0.05 x 0.05 mm<sup>3</sup> es va muntar sobre una fibra de vidre a temperatura ambient. L'examen primari i la recollida de dades es va efectuar en un Siemens R3M (monocromador de grafit orientat; radiació Mo K $\alpha$ ) a 193(2) K. Es van calcular els paràmetres de la cel·la mitjançant un ajust de mínims quadrats sobre 25 reflexions d'angle alt ( $2\theta > 15^\circ$ ). La bona qualitat del cristall fou confirmada per escanear  $\omega$  de diverses reflexions intenses. Es van recollir dades des de 4.96° fins a 50.00° en  $2\theta$  a 293(2) K. L'amplada de banda per l'escaneig

fou de 2.0 graus en  $\omega$  amb una velocitat d'escaneig variable des de 3.0° fins a 14.0°/min. Els tres estàndards, recollits cada 97 reflexions no varen mostrar cap tendència significativa. Les mesures del blanc es van realitzar mitjançant tècniques de stationary crystal i stationary counter al començament i al final de cada escan durant un temps igual a ½ del temps d'escaneig.

Es van aplicar correccions de Lorentz i de polarització a 4330 reflexions. Es va aplicar també una correcció d'absorció semiempírica. En subseqüents càlculs, es van utilitzar 4169 reflexions úniques ( $R_{\text{int}} = 0.0398$ ). L'estructura es va resoldre per mètodes directes (Sheldrick, 1997).<sup>33a</sup> El refinament anisotròpic de matriu complerta pel mètode de mínims quadrats per tots els àtoms excepte els hidrògens va donar  $R(F)[I > 2\sigma(I)] = 0.048$  i  $wR(F^2)[\text{totes les dades}] = 0.1354$  fins a convergència (Sheldrick, 1997).<sup>33b</sup> Els àtoms d'hidrogen es van col·locar en posicions ideals amb paràmetres termals isotèrmics fixats a 1.2 o 1.5 vegades els valors de l'àtom al que estan enllaçats. Els factors d'escattering d'àtoms neutres i els factors d'escattering anormals es varen prendre de la ref 33 c.



## 4. RESULTATS I DSCUSSIÓ.

### 4.1. Estructura cristal·lina del complex $(H_6P3)Br_6 \cdot 0.5H_2O \cdot C_2H_6O$ .

La Taula 1 dona un resum de les dades cristal·logràfiques i paràmetres de refinament estructurals per aquest complex. La Figura 2 mostra un diagrama ORTEP del complex amb la numeració dels àtoms.

Taula 1. Dades cristal·logràfiques del complex  $(H_6P3)Br_6 \cdot 0.5H_2O \cdot C_2H_6O$ .

Fórmula empírica	$C_{30}H_{58}N_6O_3Br_6$
Pes fórmula	1006.23
Sistema cristal·lí, grup espacial	Monoclínic, $P 2_1/m$
a, Å	7.4653(4)
b, Å	30.519(3)
c, Å	10.7740(7)
<b>b</b> , deg	110.064(7)
Volum, Å <sup>3</sup>	2305.7(3)
Unitats fórmula/Cel·la	2
Temperatura, K	180(2)
$\lambda$ (Mo $K\alpha$ ), Å	0.71073
$\rho_{calc.}$ , g/cm <sup>3</sup>	1.449
<b>m</b> mm <sup>-1</sup>	5.252
R <sup>a</sup>	0.0440
R <sub>w</sub> <sup>b</sup>	0.1247

<sup>a</sup> $R = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ . <sup>b</sup> $R_w = [\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum [w(F_o^2)^2]]^{1/2}$

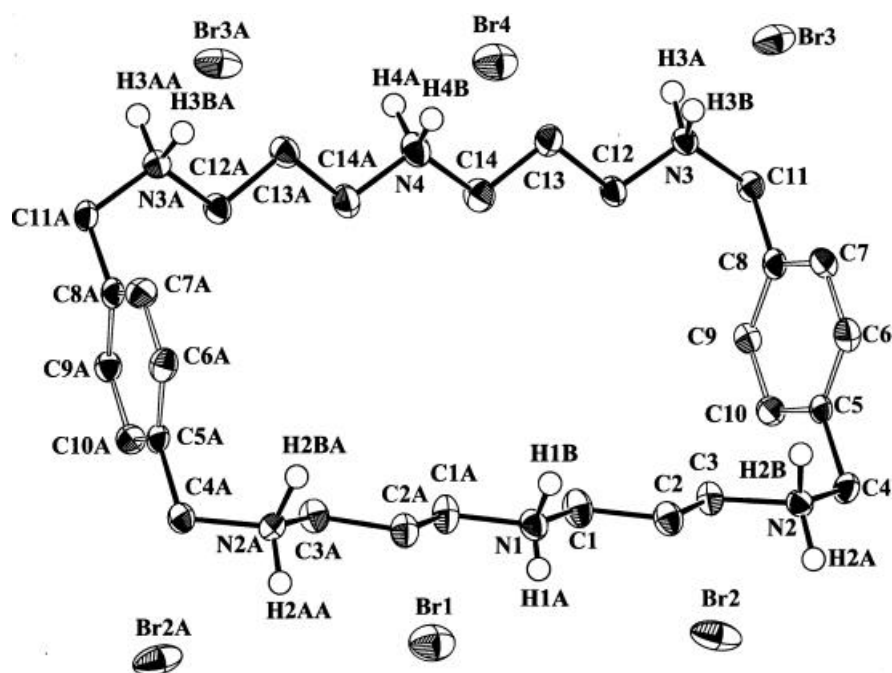


Figura 2. Visió ORTEP (el·lipsoides termals amb probabilitat de 50 %) del complex  $(H_6P3)Br_6$  incloent l'esquema de numeració dels àtoms.

L'estructura cristal·lina està formada per un complex catiònic  $[\text{H}_6\text{P}_3]^{6+}$ , 8 molècules de  $\text{Br}^-$ , 0.5 molècules d'aigua de cristal·lització i una molècula d'etanol.

La Taula S1 del material suplementari dona les distàncies d'enllaç (Å) i angles d'enllaç (deg) seleccionades pel complex  $(\text{H}_6\text{P}_3)\text{Br}_6 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_6\text{O}$ . L'estructura presenta un pla de simetria perpendicular a la cavitat i que passa pels àtoms N4 i N1. La cavitat es pot descriure com un rectangle, a on els vèrtex estan ocupats alternativament pels àtoms C4 i C11, donant lloc a una cavitat amb una llargada de 12.361 Å i una amplada de 5.792 Å aproximadament. Els tres àtoms de nitrogen de cada braç del macrocicle estan en el mateix pla que contenen la resta de carbonis alifàtics. La gairebé planaritat s'assoleix donada la disposició de zig-zag dels successius àtoms de nitrogen i carboni. Els anells aromàtics presenten un angle de 19.119 °. L'angle que forma el pla de la cavitat i l'anell aromàtic és de 80.39 °.

La Figura 3 mostra la xarxa cristal·lina de dues cel·les del complex en les direccions de l'eix x, y i z. En la direcció de l'eix y, les molècules de lligand queden situades amb els anells aromàtics en orientacions paral·leles i estan estabilitzats per interaccions de tipus  $\pi$ -stacking entre molècules de capes successives tal com es pot veure en la Figura 4. Les distàncies entre els anells aromàtics són d'aproximadament 3.87, les quals estan dins les distàncies trobades per altres sistemes.<sup>34</sup> En les direccions de l'eix z i x l'estructura tridimensional es manté a través de múltiples interaccions per pont d'hidrogen entre les molècules d'etanol, els bromurs i els protons dels nitrògens dels lligands.

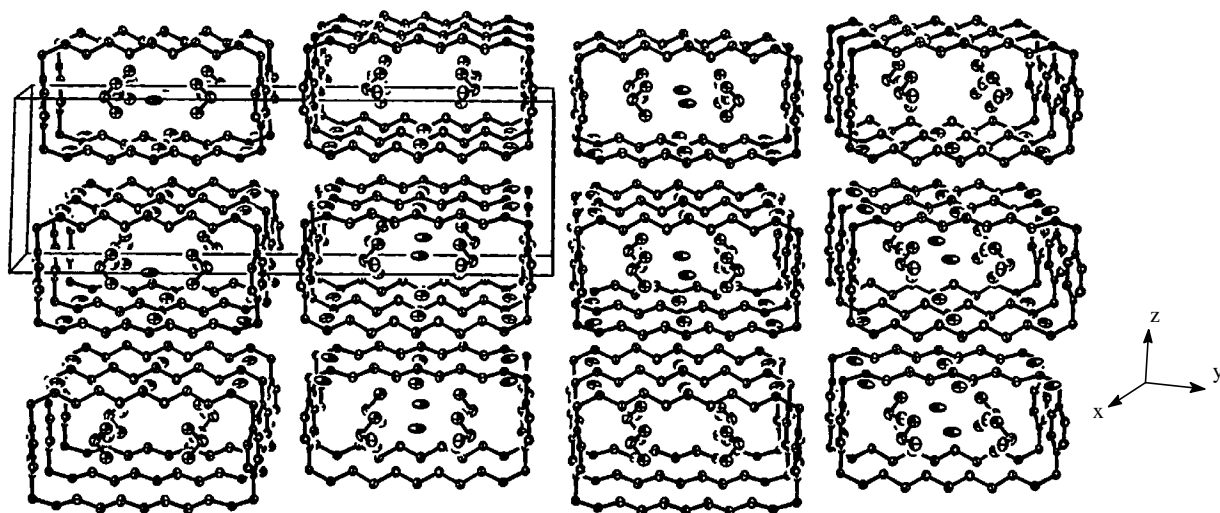


Figura 3. Xarxa cristal·lina de dues cel·les del complex en la direcció de l'eix x, y i z.

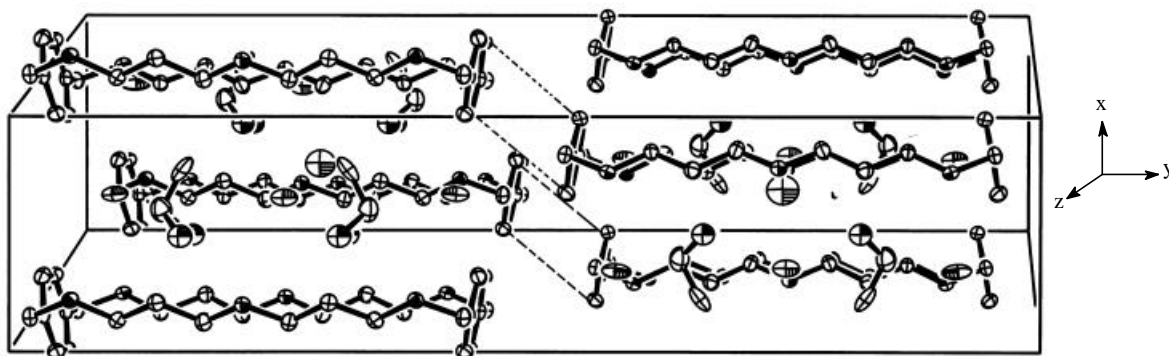


Figura 4. Xarxa cristal·lina de la cel·la unitat mostrant les interaccions per **p**-stacking.

#### 4.2. Estructura cristal·lina del complex $[(H_6P3)(HPO_4)_3] \cdot 8H_2O$ .

La Taula 2 dóna un resum de les dades cristal·logràfiques i paràmetres de refinament estructurals per aquest complex. L'estructura cristal·lina està formada per un complex catiònic  $[H_6P3]^{6+}$ , tres molècules de  $HPO_4^{2-}$  i vuit molècules d'aigua de cristal·lització.

La Figura 5 mostra un diagrama ORTEP del complex amb la numeració dels àtoms.

La

Taula 3 dóna les distàncies d'enllaç (Å) i angles d'enllaç (deg) seleccionades pel complex  $[(H_6P3)(HPO_4)_3] \cdot 8H_2O$ . La resta de dades es troben en la Taula S2 del material suplementari.

Taula 2. Dades cristal·logràfiques del complex  $[(H_6P3)(HPO_4)_3] \cdot 8H_2O$ .

Fórmula empírica	$C_{28}H_{71}N_6O_{20}P_3$
Pes fórmula	904.82
Sistema cristal·lí, grup espacial	Triclínic P-1
a, Å	8.4028 (17)
b, Å	12.313 (3)
c, Å	21.986(4)
$\alpha$ , deg	76.68(3)
<b>b</b> , deg	82.37(3)
$\gamma$ , deg	78.99(3)
Volum, Å <sup>3</sup>	2193.4(8)
Unitats fórmula/Cel·la	2
Temperatura, K	133(2)
$\lambda$ (Mo K $\alpha$ ), Å	0.71073
$\rho_{\text{calc.}}$ , g/cm <sup>3</sup>	1.389
<b>m</b> mm <sup>-1</sup>	0.219
R <sup>a</sup>	0.0389

$$^a R = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|}$$

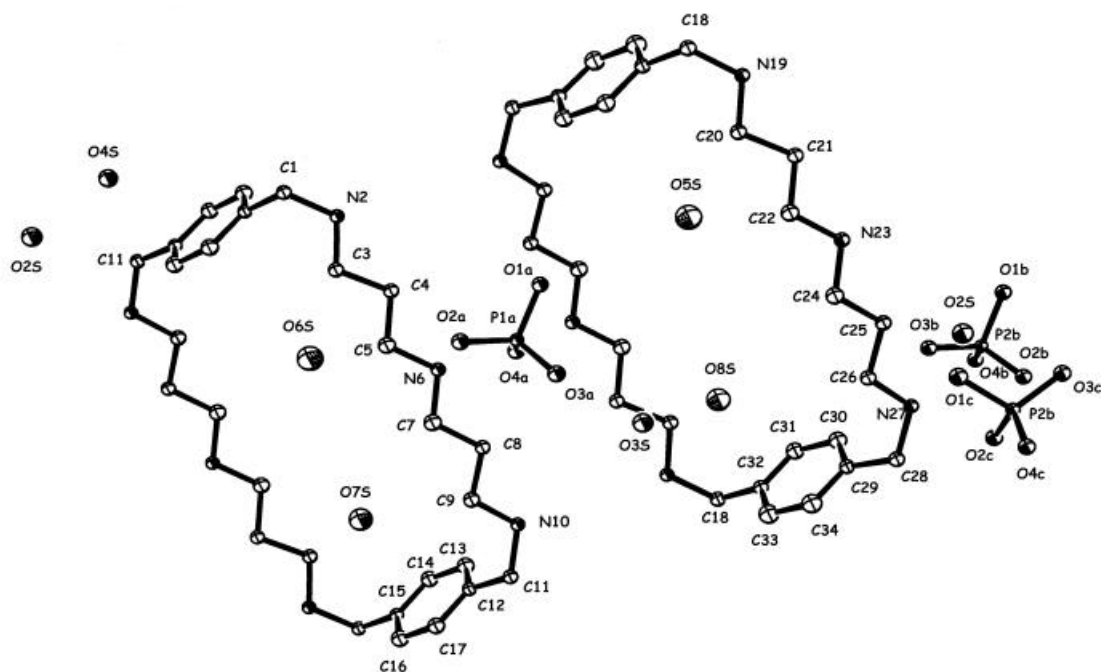


Figura 5. Visió ORTEP (el·lipsoides termals amb probabilitat de 50 %) del complex  $[(H_6P_3)(HPO_4)_3] \cdot 8H_2O$  incloent l'esquema de numeració dels àtoms.

Taula 3. distàncies d'enllaç (Å) i angles d'enllaç (deg) seleccionades pel complex  $[(H_6P_3)(HPO_4)_3] \cdot 8H_2O$ .

O(1a)-P(1a)	1.598	P(1a)-O(4a)	1.515
O(1b)-P(2b)	1.592	P(1a)-O(3a)	1.520
O(1c)-P(3c)	1.592	P(1a)-O(2a)	1.527
O(2a)-P(1a)	1.527	P(1a)-O(1a)	1.598
O(2b)-P(2b)	1.522	P(2b)-O(4b)	1.520
O(2c)-P(3c)	1.525	P(2b)-O(2b)	1.522
O(3a)-P(1a)	1.520	P(2b)-O(3b)	1.529
O(3b)-P(2b)	1.529	P(2b)-O(1b)	1.592
O(3c)-P(3c)	1.517	P(3c)-O(3c)	1.517
O(4a)-P(1a)	1.515	P(3c)-O(4c)	1.524
O(4b)-P(2b)	1.520	P(3c)-O(2c)	1.525
O(4c)-P(3c)	1.524	P(3c)-O(1c)	1.592
O(4a)-P(1a)-O(3a)	112.38	O(2b)-P(2b)-O(3b)	111.35
O(4a)-P(1a)-O(2a)	112.37	O(2b)-P(2b)-O(1b)	104.79
O(4a)-P(1a)-O(1a)	108.14	O(3b)-P(2b)-O(1b)	108.35
O(3a)-P(1a)-O(2a)	111.26	O(3c)-P(3c)-O(4c)	111.65
O(3a)-P(1a)-O(1a)	104.51	O(3c)-P(3c)-O(2c)	111.74
O(2a)-P(1a)-O(1a)	107.71	O(3c)-P(3c)-O(1c)	109.59
O(4b)-P(2b)-O(2b)	112.33	O(4c)-P(3c)-O(2c)	112.49
O(4b)-P(2b)-O(3b)	111.64	O(4c)-P(3c)-O(1c)	107.44
O(4b)-P(2b)-O(1b)	108.01	O(2c)-P(3c)-O(1c)	103.49

La cel·la unitat està formada per dues unitats simètricament independents. El lligand adopta una conformació estesa. La cavitat es pot descriure com un rectangle, a on els vèrtex estan ocupats alternativament pels àtoms C1-C11 en una molècula i C18-C28 en l'altre molècula, donant lloc a una cavitat de dimensions  $5.818\text{Å} \times 12.25\text{Å}$  i  $5.805\text{Å} \times 12.08\text{Å}$  respectivament.

Hi han tres molècules de fosfat cristal·logràficament independents que tenen geometria similar. Per exemple, l'anió fosfat que conté l'àtom de fòsfor P1a presenta tres distàncies P-O curtes i una de llarga (P1a-O1a =  $1.598\text{Å}$ , P1a-O2a =  $1.527\text{Å}$ , P1a-O3a =  $1.520\text{Å}$ , P1a-O4a =  $1.515\text{Å}$ ). D'aquí podem deduir, que O2a, O3a i O4a porten la càrrega negativa i formen enllaços per pont d'hidrogen amb el lligand P3 hexaprotonat, mentre que O1a està unit al seu corresponent àtom d'hidrogen.

La Figura 6 mostra la xarxa cristal·lina de la cel·la unitat del complex. En la direcció de l'eix y que es perpendicular al pla definit pels anells aromàtics, les molècules de lligand queden situades amb els anells aromàtics en orientacions paral·leles i estan estabilitzats per interaccions de tipus  $\pi$  stacking. Les distàncies entre els anells aromàtics estan compreses entre  $4.06$ - $4.113$ , les quals estan dins les distàncies trobades en altres sistemes.<sup>34</sup> En la direcció de l'eix z, les molècules de lligand estan alternades per capes de fosfat, i l'estructura és manté a través d'interaccions per pont d'hidrogen. En la direcció de l'eix x les molècules s'ordenen per capes alternades de lligands.

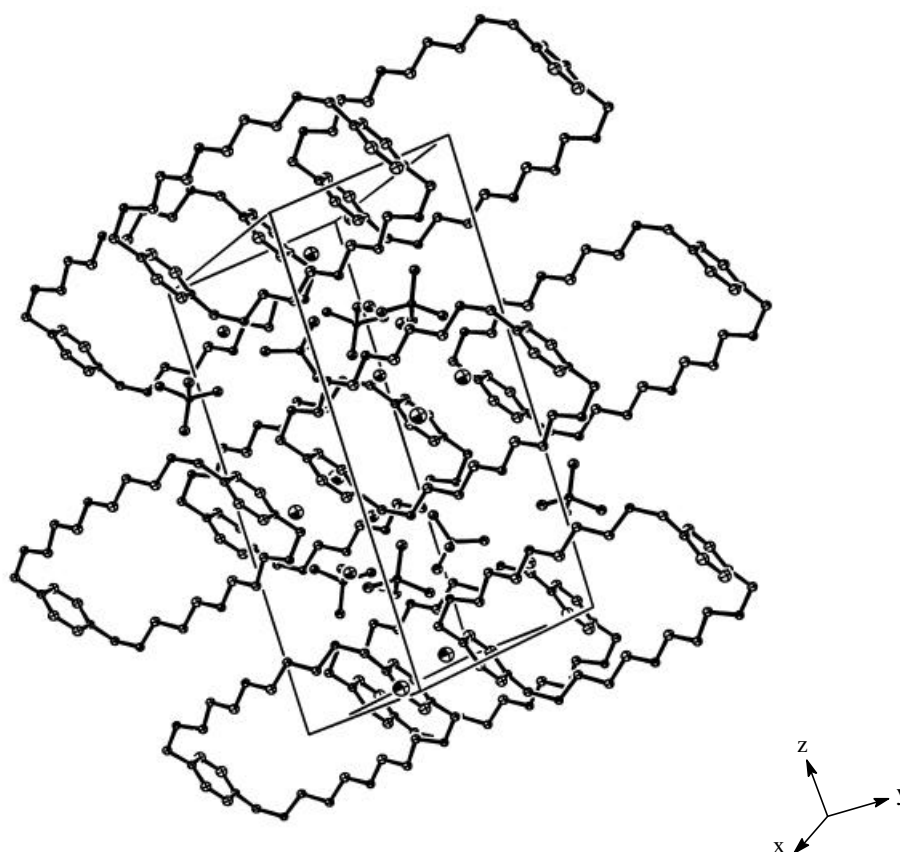


Figura 6. Xarxa cristal·lina de la cel·la unitat del complex.

4.3. Estructura cristal·lina del complex  $[(H_5Bn)_2(P_2O_7)(HP_2O_7)_2] \cdot 28H_2O$ .

La Taula 4 dona un resum de les dades cristal·logràfiques i paràmetres de refinament estructurals per aquest complex. La Figura 7 mostra un diagrama ORTEP del complex amb la numeració dels àtoms.

Taula 4. Dades cristal·logràfiques pel complex  $[(H_5Bn)_2(P_2O_7)(HP_2O_7)_2] \cdot 28H_2O$ .

Fórmula empírica	$C_{28}H_{80}N_6O_{24.50}P_3$
Pes fórmula	985.89
Sistema cristal·lí, grup espacial	Triclínic P-1
a, Å	11.745 (2)
b, Å	13.830 (3)
c, Å	17.234 (3)
$\alpha$ , deg	67.52(3)
<b>b</b> , deg	82.21(3)
$\gamma$ , deg	65.33(3)
Volum, Å <sup>3</sup>	2349.6(8)
Unitats fórmula/Cel·la	2
Temperatura, K	193(2)
$\lambda$ (Mo K $\alpha$ ), Å	0.71073
$\rho_{calc.}$ , g/cm <sup>3</sup>	1.394
<b>m</b> mm <sup>-1</sup>	0.219
R <sup>a</sup>	0.0882
R <sub>w</sub> <sup>b</sup>	0.1811

$${}^a R = \frac{\sum |F_o| - |F_c|}{\sum |F_o|} \quad {}^b R_w = \left[ \frac{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{\sum [w(F_o^2)^2]} \right]^{1/2}$$

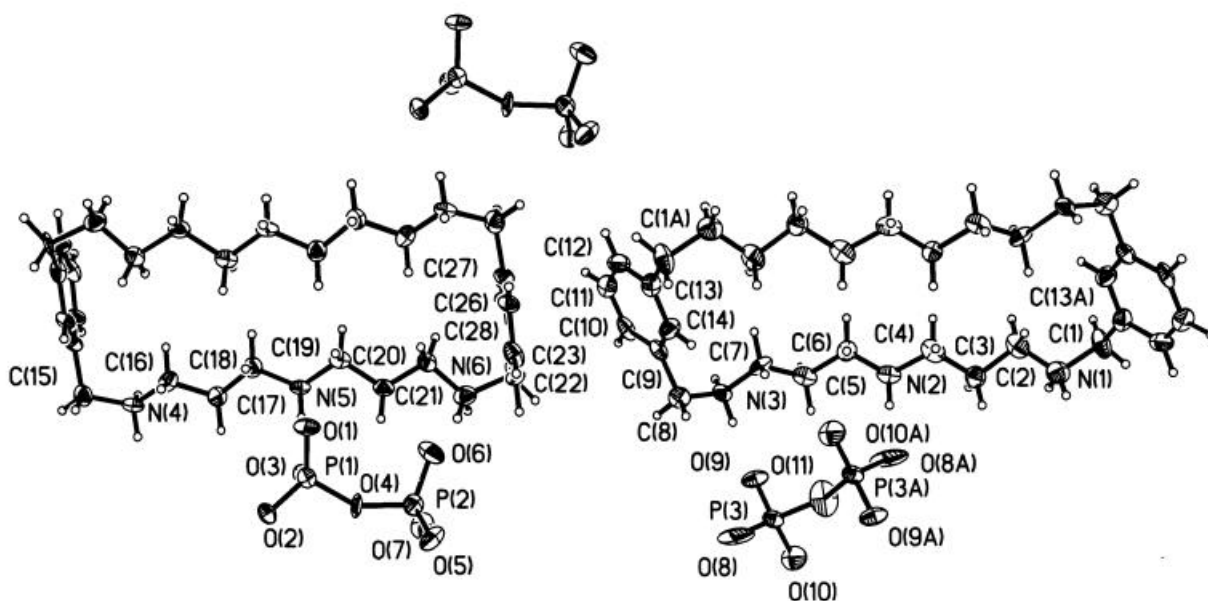


Figura 7. Visió ORTEP (el·lipsoides termals amb probabilitat de 50 %) del complex incloent l'esquema de numeració dels àtoms.

L'estructura cristal·lina està formada per dues molècules de lligand  $[H_5Bn]^{5+}$ , dues molècules  $[HP_2O_7]^{3-}$ , una molècula  $[P_2O_7]^{4-}$  i 28 molècules d'aigua de cristal·lització.

La Taula 5 mostra distàncies d'enllaç (Å) i angles d'enllaç (deg) seleccionats pel complex. La resta de dades es donen en la Taula S3 del material suplementari.

Taula 5. distàncies d'enllaç (Å) i angles d'enllaç (deg) seleccionades pel complex.

P(1)-O(3)	1.528(7)	O(11)-O(11)#1	0.98(3)
P(1)-O(2)	1.549(7)	P(2)-O(7)	1.500(7)
P(1)-O(1)	1.536(8)	P(2)-O(6)	1.519(8)
P(1)-O(4)	1.611(8)	P(2)-O(5)	1.515(8)
P(3)-O(10)	1.489(8)	P(2)-O(4)	1.623(8)
P(3)-O(9)	1.518(7)	P(3)-O(8)	1.507(9)
P(3)-O(11)	1.64(3)	P(3)-O(11) #1	1.59(2)
O(11)-P(3)#1	1.59 (2)		
O(3)-P(1)-O(1)	113.3(4)	O(3)-P(1)-O(2)	110.6(4)
O(1)-P(1)-O(2)	113.1(4)	O(3)-P(1)-O(4)	107.3(4)
O(1)-P(1)-O(4)	109.2(5)	O(2)-P(1)-O(4)	102.5(4)
O(7)-P(2)-O(5)	111.3(5)	O(7)-P(2)-O(6)	113.6(5)
O(5)-P(2)-O(6)	112.2(5)	O(7)-P(2)-O(4)	108.4(5)
O(5)-P(2)-O(4)	102.3(4)	O(6)-P(2)-O(4)	108.3(5)
O(10)-P(3)-O(8)	112.7(5)	O(10)-P(3)-O(9)	114.2(4)
O(8)-P(3)-O(9)	109.7(5)	O(10)-P(3)-O(11)#1	121.2(10)
O(8)-P(3)-O(11)#1	89.9(8)	O(9)-P(3)-O(11)#1	106.5(11)
O(10)-P(3)-O(11)	94.3(9)	O(8)-P(3)-O(11)	123.1(7)
O(9)-P(3)-O(11)	102(10)	O(11)#1-P(3)-O(11)	35.2(11)
P(1)-O(4)-P(2)	144.7(5)	O(11)#1-O(11)-P(3)#1	75(3)
O(11)#1-O(11)-P(3)	70(3)	P(3)#1-O(11)-P(3)	144.8(11)

#1 Operacions de simetria utilitzades per generar àtoms equivalents: -x, -y, -z+2.

El lligand adopta una conformació estesa. La cavitat es pot descriure com un rectangle, a on els vèrtex estan ocupats alternativament pels àtoms C1-C8 en una molècula i C15-C22 en l'altre molècula, donant lloc a una cavitat de dimensions 5.027Å x 12.47Å i 5.805Å x 12.08Å respectivament.

En la molècula  $P_2O_7^{4-}$  totes les distàncies P-O estan compreses entre 1.490 - 1.519 Å, excepte per l'oxigen pont, indicant que cada meitat fosfat suporta dues càrregues negatives i amb un doble enllaç deslocalitzat en cada una de les meitats. En la molècula  $HP_2O_7^{3-}$ , la meitat del difosfat format per l'àtom P2 té característiques similars al P3. En l'altre meitat de la molècula formada per l'àtom P1 està situat el protó deslocalitzat.

Els anions pirofosfat s'uneixen al catió macrocíclic a través d'una extensa xarxa d'enllaços per pont d'hidrogen entre els àtoms de nitrogen del catió  $H_5P_3^{5+}$  i els àtoms d'oxigen del pirofosfat. Les distàncies per pont d'hidrogen estan compreses entre 2.69 –2.81 Å (Veure Taula 6). Aquestes es consideren que són entre mitjanes i fortes.

*Taula 6. Distàncies en les interaccions per pont d'hidrogen (Å).*

Enllaç O...N	d (N...O)
N(1)-O(5)	2.694
N(2)-O(2)	2.744
N(2)-O(8)	2.687
N(3)-O(9)	2.671
N(4)-O(2)	2.809
N(5)-O(3)	2.714
N(5)-O(9)	2.735
N(6)-O(6)	2.684

Els dos àtoms de nitrogen N(5) i N(2) dels dos macrocicles són els que formen més interaccions per pont d'hidrogen, indicant que porten una càrrega positiva. Donat que com s'ha comentat anteriorment els lligands presenten una càrrega 5+, indica que les altres tres càrregues positives estan deslocalitzades entre els altres 4 àtoms de nitrogen.

La Figura 8 mostra la xarxa tridimensional de dues cel·les de complex en les direccions y i z. En el pla yz les molècules estan ordenades de tal manera que es formen capes alternades de lligand i pirofosfat.

La xarxa tridimensional del complex es manté a través d'una extensa xarxa d'enllaços per pont d'hidrogen entre les molècules de lligand, pirofosfat i les molècules d'aigua.



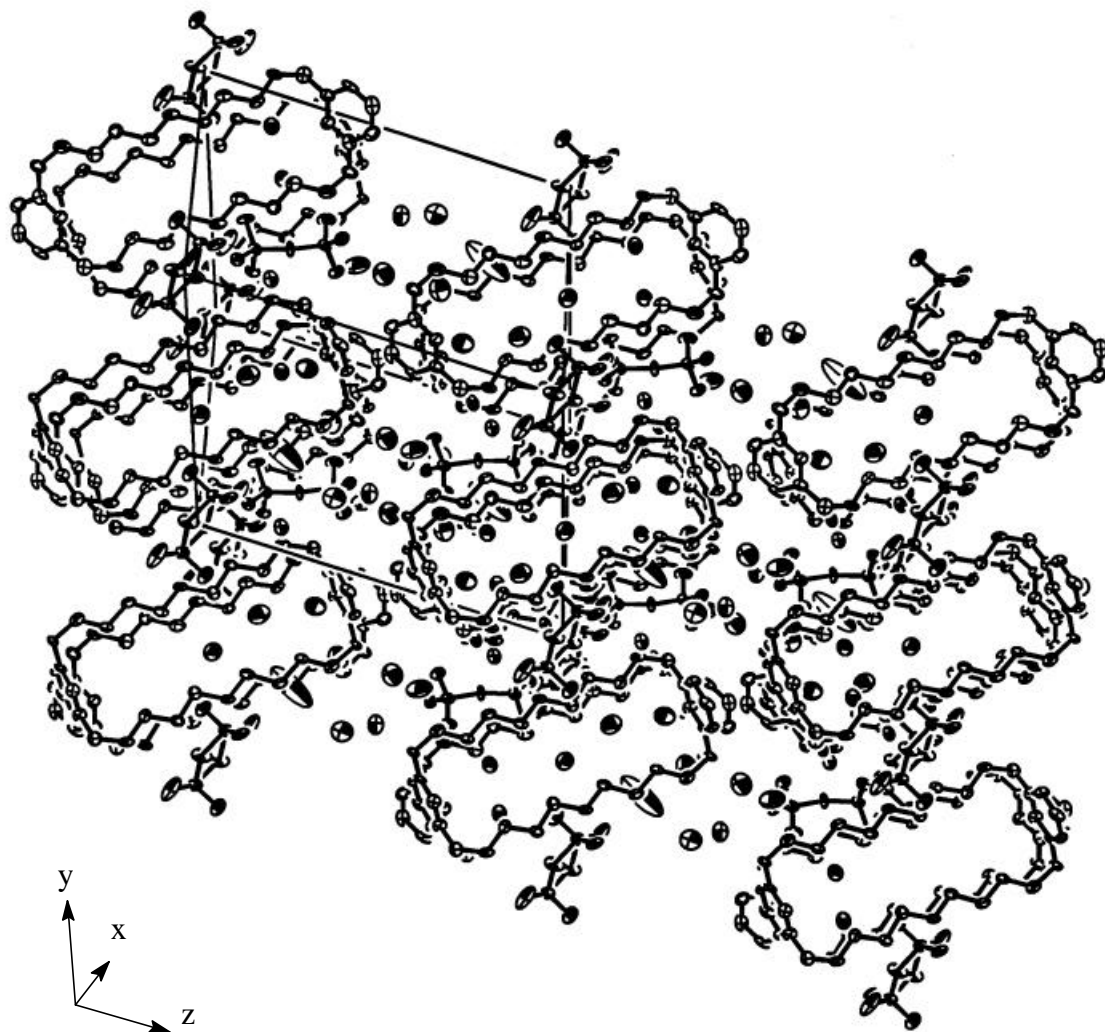


Figura 8. Visió tridimensional de l'empaquetament de dues cel·les unitat en les direccions  $x$ ,  $y$  i  $z$ .

#### 4.4. Constants de protonació dels lligands i substrats.

La determinació quantitativa de les constants d'estabilitat entre els substrats i les diferents formes protonades dels lligands, requereix determinar a priori les constants de protonació de cada un dels sistemes individuals, determinant al mateix temps el pes molecular exacte i la relació estequiomètrica d'àcid present.

A pesar de que les constants de protonació dels substrats s'han determinat prèviament en altres estudis potenciomètrics, és important recalculer aquestes constants sota les condicions exactes de medi iònic i temperatura utilitzades en aquest treball.

Els lligands estudiats en aquests treball són P2 i P3, les característiques individuals de protonació i les seves capacitats de complexació es compararan amb els lligands Bn, Bd, Pn, Ob, Bf i Bp.

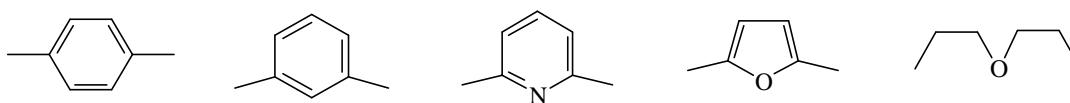
Els substrats estudiats són monofosfat, pirofosfat, tripolifosfat i ATP

Els lligands descrits en aquest treball són de tipus hexaaza macrocíclics potencialment dinuclears i contenen sis amines secundàries.

Es diferencien entre ells en els següents aspectes:

(a) En el nombre d'unitats metilèniques que uneixen les amines secundàries, la qual cosa està relacionada amb dos aspectes importants: la flexibilitat del lligand i per tant en la capacitat dels nitrògens de separar la càrrega positiva quan estigui protonat i alhora en els efectes inductius dels metilens. Els metilens són donadors d'electrons, la qual cosa incrementa la densitat de càrrega negativa sobre el nitrogen, afavorint d'aquesta forma la seva interacció amb el protó.

(b) Natura de l'espaiador que pot ser 1,4-dimetilbenzè, 1,5-dimetilbenzè, furil, piridil i dietilèter tal com es mostra en la Figura 9. Les característiques estructurals de l'espaiador està relacionat amb la flexibilitat del lligand i influeix sobre l'estabilitat de les diferents conformacions. L'espaiador, també pot tenir un petit efecte inductiu sobre els nitrògens.



*Figura 9. Diferents tipus d'espaiadors dels lligands presentats en aquest treball.*

Aquests macrocicles constitueixen una sèrie de lligands que permeten l'estudi de les propietats complexants en funció de la mida de l'anell, la basicitat, els efectes estèrics i la presència d'àtoms atraients d'electrons. La Taula 7 i Taula 8 presenta els logaritmes de les constants de protonació parcials dels lligands estudiats. Pels lligands P3, Bn i Pn, els sis nitrògens són entre moderada i fortament bàsics, tal com demostra el fet que les constants de protonació presentin valors compresos entre 6.6-10.6, mentre que pels lligands P2, Bd, Ob, Bf i Bp hi han quatre nitrògens entre moderada i fortament bàsics, amb valors de constats de protonació compresos entre 7.0-9.6, i dos nitrògens que es comporten com a bases molt febles amb valors de les constants compresos entre 3.0-4.1.

Taula 7. Logaritme de les constants de protonació dels lligands P3, Bn i Bd.

Equilibri	P3	Bn	Pn
$K^H_1$ [HL]/[L][H]	10.55	10.35	10.38
$K^H_2$ [H <sub>2</sub> L]/[HL][H]	10.06	9.76	9.73
$K^H_3$ [H <sub>3</sub> L]/[H <sub>2</sub> L][H]	8.56	8.54	8.82
$K^H_4$ [H <sub>4</sub> L]/[H <sub>3</sub> L][H]	7.67	7.78	8.05
$K^H_5$ [H <sub>5</sub> L]/[H <sub>4</sub> L][H]	7.12	7.22	7.36
$K^H_6$ [H <sub>6</sub> L]/[H <sub>5</sub> L][H]	6.70	6.67	6.80
$\Sigma \log K^H_i$	50.64	50.32	51.14
$\sigma_{fit} \times 1,000$ or Ref.	1.9	2.1	17

Taula 8. Logaritme de les constants de protonació dels lligands P2, Bd i Ob, Bf i Bp.

Equilibri	P2	Bd	Ob	Bf	Bp
$K^H_1$ [HL]/[L][H]	9.54	9.46	9.58	9.44	9.25
$K^H_2$ [H <sub>2</sub> L]/[HL][H]	8.90	8.72	8.89	8.68	8.49
$K^H_3$ [H <sub>3</sub> L]/[H <sub>2</sub> L][H]	8.26	7.98	8.26	7.63	7.55
$K^H_4$ [H <sub>4</sub> L]/[H <sub>3</sub> L][H]	7.50	7.12	7.64	6.46	6.98
$K^H_5$ [H <sub>5</sub> L]/[H <sub>4</sub> L][H]	3.18	3.75	3.79	3.84	4.11
$K^H_6$ [H <sub>6</sub> L]/[H <sub>5</sub> L][H]	3.04	3.40	3.36	3.18	3.26
$\Sigma \log K^H_i$	40.42	40.42	41.52	39.23	39.91
$\sigma_{fit} \times 1,000$ or Ref.	1.5	1.9	10b	9a	35

Com es pot deduir comparant la Taula 7 i la Taula 8, la basicitat del lligand està principalment relacionada amb el nombre d'unitats metilèniques que uneixen les amines, i està menys influenciada pel tipus d'espaiador, de manera que podem agrupar als lligands en dos grups, depenent de que tinguin dos o tres unitats metilèniques. Quan augmenta el nombre d'unitat metilèniques incrementa la basicitat del lligand degut als efectes inductius de les unitats  $\text{CH}_2$  i alhora es produeix una disminució de les repulsions electrostàtiques entre els grups amino protonats. Per cada un del lligands podem considerar que el comportament observat en la seqüència de protonació pot ser explicat com una conseqüència de la minimització de les repulsions electrostàtiques entre les càrregues positives de les espècies protonades del macrocicle.<sup>36</sup>

Quan comparem lligands que tenen el mateix nombre d'unitats metilèniques però diferent espaiador observem que els lligands amb l'espaiador dietil éter són els que tenen constants de protonació més grans, són més bàsics, en comparació amb els lligands amb l'espaiador *m*-xilil i *p*-xilil, furil i piridil, degut bàsicament a dos efectes, el primer és una major flexibilitat del grup dietil éter en comparació amb els grups aromàtics *m*-xilil i *p*-xilil, permetent una major separació de les càrregues positives, i el segon és l'efecte inductiu dels grups aromàtics, que al comportar-se com electro-atraients d'electrons disminueixen la densitat de càrrega negativa dels nitrògens fent-los menys bàsics.

En la Figura 10 es mostra el diagrama de distribució d'espècies dels lligands P2 i P3 a partir de les constants de protonació de la Taula 7.

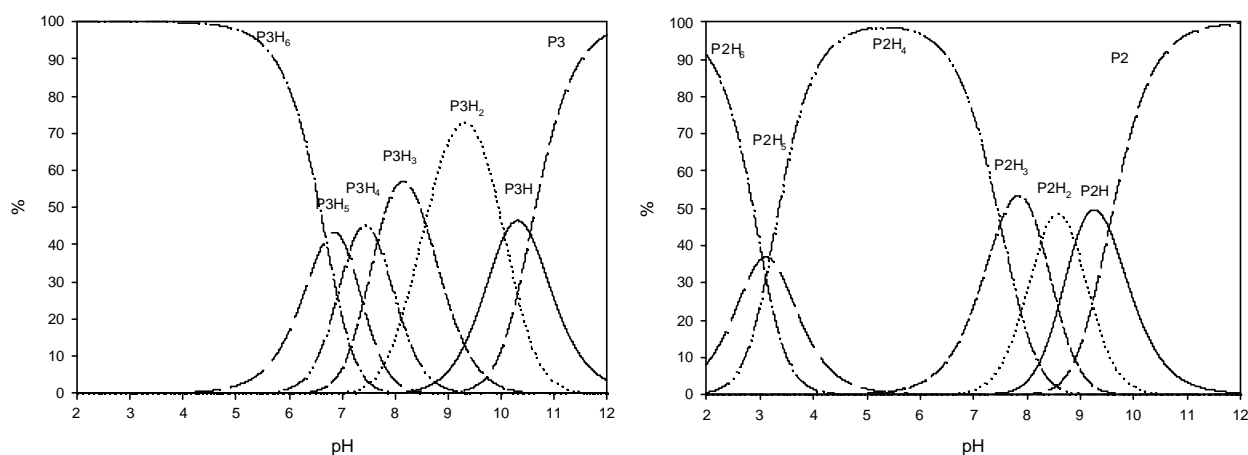


Figura 10. Diagrama de distribució d'espècies dels lligands P2 i P3 en funció de  $p[H]$ .

En el lligand P3, l'espècie  $H_6L^{6+}$  predomina en el rang de  $p[H]$  2-6 i l'espècie  $H_5L^{5+}$  no apareix de manera significativa fins a  $p[H] = 5$ . A valor de  $p[H]$  superiors,  $p[H] = 7-10$ , apareixen la resta d'espècies amb grau de protonació inferior. Pel lligand P2 la zona de predomini de  $H_6L^{6+}$  està compresa entre  $p[H]$  2-3. En aquest cas l'espècie  $H_5L^{5+}$  es forma de manera significativa fins i tot a  $p[H] = 2$ . Com a resultat d'aquest desplaçament de les espècies a valors de  $p[H]$  inferiors, l'espècie  $H_4L^{4+}$  predomina en el rang de  $p[H] = 3.5-7.5$  i des de  $p[H]$  5 fins a 6 és pràcticament la única espècie present. En el lligand P3, per contra, l'espècie  $H_4L^{4+}$  només predomina en el rang de  $p[H] = 7.2-7.7$ , la qual cosa implica una diferència significativa respecte el lligand P2. A mesura que el  $p[H]$  augmenta des de 7 fins a 10, apareixen progressivament la resta de les espècies.

Les successives constants de protonació pel lligand P3 no difereixen en més d'una unitat logarítmica l'una de l'altra a mesura que aquest es va protonant. Pel lligand P2 això també és veritat a excepció de la cinquena constant de protonació que difereix de la quarta en més de quatre unitats logarítmiques. Això és resultat de la menor basicitat del lligand P2 respecte P3. La constant de basicitat total dels lligands també reflecteix aquest efecte, per P3  $\log \beta_6 (\sum \log K_i^H)$  és 50.64 mentre que per P2 és 40.42.

El grup amino secundari més bàsic és el nitrogen central del residu de dipropilentiàmina a causa de l'efecte inductiu més gran que rep de les unitats metilèniques. Les altres dues amines secundàries són menys bàsiques perquè estan sotmeses a l'efecte atractor d'electrons del grup benzil.

Fins a la quarta protonació, les càrregues positives queden relativament allunyades i per tant les constants de protonació dels lligands P2 i P3 difereixen en 1 unitat logarítmica o menys. Per contra, la cinquena i sisena constant de protonació es veuen àmpliament afectades per la llargada dels braços metilènics dels lligands. Aquest fenomen es una combinació d'un efecte electrònic produït per la capacitat inductiva de les unitats metilèniques i d'un efecte espacial produït per l'augment de mida de la cavitat del macrocicle que permet que les càrregues positives dels grups amino protonats estiguin més separades entre sí.

Els substrats utilitzats en aquest treball són tripolifosfat, pirofosfat, monofosfat i ATP tal com es mostren en la Figura 11.

La Taula 9 mostra les constants de protonació dels quatre substrats.

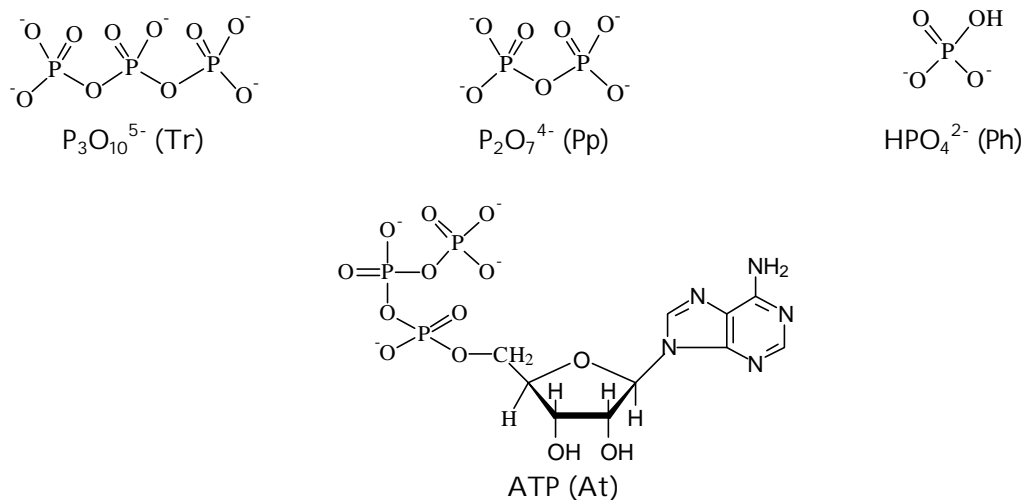


Figura 11. Substrats de tipus fosfat i nucleòtid amb les seves abreviatures utilitzades en el present treball.

Taula 9. Constants de protonació logarítmiques dels substrats.

Equilibri	Tr	Pp	Ph' <sup>a</sup>	At
$K_1^H$ [HS]/[S][H]	8.02	8.36	11.56	6.56
$K_2^H$ [H <sub>2</sub> S]/[HS][H]	5.54	5.99	6.71	4.02
$K_3^H$ [H <sub>3</sub> S]/[H <sub>2</sub> S][H]	1.98	1.75	1.69	1.57

<sup>a</sup> Per tal d'homogeneïtzar la taula Ph' = PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>.

Els valors obtinguts estan d'acord amb els publicats en la bibliografia.<sup>37</sup> Com es pot observar en els quatre casos, les espècies monoprotonades i desprotonades presenten un caràcter entre moderada i fortament bàsic. L'espècie diprotonada presenta valors de log K per sota de 2, indicant que es comporta com una base molt feble. La quarta constant de protonació de pirofosfat i ATP i la quarta i cinquena del tripolifosfat són massa petites per ser determinades per potenciometria i aquests valors s'obtenen directament de la literatura.<sup>37</sup> Degut al elevat valor de la primera constant de protonació del PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>, únicament les espècies HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup> i H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> són importants en el rang de pH estudiat. Es per aquest motiu que l'abreujament Ph en els sistemes ternaris simbolitza l'espècie HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>. Les constants de protonació dels substrats s'han calculat de nou, comprovant resultats satisfactoris amb els de la literatura.<sup>37</sup>

## 4.5. Formació de les espècies ternàries H:L:S.

La Figura 12 mostra les corbes experimentals obtingudes per les valoracions potenciomètriques de barreges equimolars del lligand P3 amb els substrats estudiats. També s'han representat en les mateixes gràfiques les corbes teòriques calculades assumint que no hi ha interacció entre lligand i substrat. Els mateixos resultats s'obtenen pels sistemes formats amb el P2.

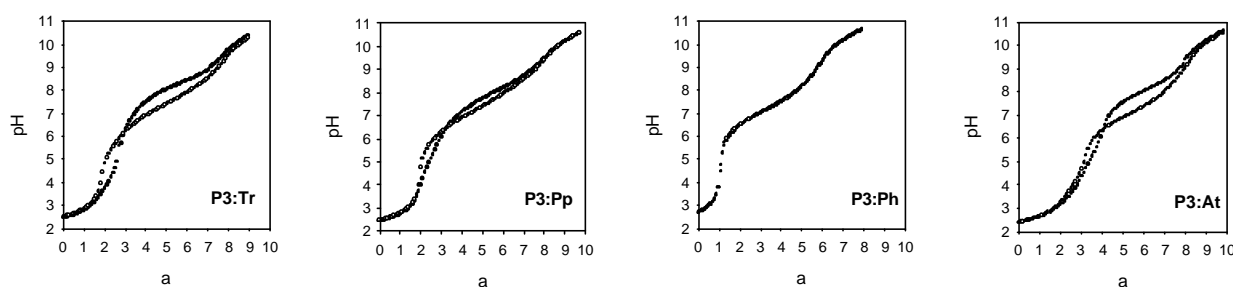


Figura 12. (?) Corbes de valoració experimental i (?) corbes de valoració teòriques considerant que no hi ha interacció, entre el lligand P3 i els diferents substrats.

Les desviacions observades entre la corba de valoració experimental i la calculada posa de manifest la presència d'espècies complexes. Aquest és un fet comú en tots els sistemes estudiats. El grau de divergència entre les dues corbes està directament relacionat amb la força de la interacció entre el lligand i el substrat tal com es mostra en els valors de les constants de complexació que es presenta en la Taula 10 i Taula 11. Com més elevada sigui la diferència entre les dues corbes, més gran és la interacció lligand-substrat.

Quan es determinen els valors de les constants de complexació, únicament es tenen en compte les espècies amb una abundància superior al 5 %.

L'estequiometria del complexos formats és 1:1, en base a les dades obtingudes en el refinament matemàtic.

Dels resultats observats en les corbes de la Figura 12 podem deduir dues tendències generals. A valors de  $p[H]$  elevats no existeix interacció entre el lligand i el substrat, i per tant, les corbes calculades i les experimentals pràcticament convergeixen. A baixos valors de  $p[H]$ , el grau de divergència disminueix en l'ordre  $Tr > Pp > Ph$ , en el mateix ordre en que disminueixen les constants de complexació tal com es pot observar en la Taula 10 i Taula 11.

Els valors obtinguts de les constants de reconeixement pels sistemes estudiats tenen valors similars als descrits en la literatura per aquests tipus d'interaccions host-guest amb altres lligands hexaazamacrocíclics.<sup>9-17</sup>

Taula 10. Logaritme de les constants de reconeixement,  $\log K_i^R$ , pels sistemes P3-S, Bn-S i Pn-S.

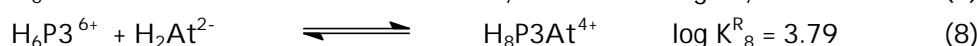
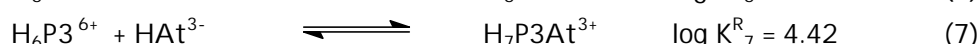
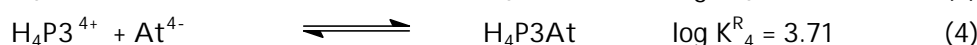
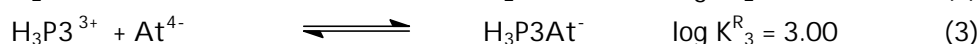
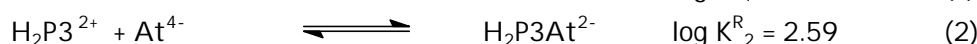
Estequiom. L:S:H	Equilibri	P3	Bn	Pn
<b>Tripolifosfat (Tr)</b>				
1 1 2	$[H_2LTr]/[H_2L][Tr]$	2.57	--	--
1 1 3	$[H_3LTr]/[H_3L][Tr]$	3.28	--	--
1 1 4	$[H_4LTr]/[H_4L][Tr]$	4.31	4.56	4.67
1 1 5	$[H_5LTr]/[H_5L][Tr]$	5.56	6.61	7.06
1 1 6	$[H_6LTr]/[H_6L][Tr]$	7.01	8.60	9.72
1 1 7	$[H_7LTr]/[H_6L][HTr]$	5.87	6.76	6.71
1 1 8	$[H_8LTr]/[H_6L][H_2Tr]$	4.33	4.52	4.51
	$\sigma_{fit} \times 1,000$ or Ref.	6.9	16	17
		<b>P3</b>	<b>Bn</b>	<b>Pn</b>
<b>Pirofosfat (Pp)</b>				
1 1 3	$[H_3LPp]/[H_3L][Pp]$	2.67	2.57	--
1 1 4	$[H_4LPp]/[H_4L][Pp]$	3.58	4.12	4.35
1 1 5	$[H_5LPp]/[H_5L][Pp]$	4.81	6.13	6.50
1 1 6	$[H_6LPp]/[H_6L][Pp]$	5.87	7.85	8.55
1 1 7	$[H_7LPp]/[H_6L][HPp]$	4.39	5.25	5.38
1 1 8	$[H_8LPp]/[H_6L][H_2Pp]$	3.20	2.93	2.42
	$\sigma_{fit} \times 1,000$ or Ref.	3.2	16	17
		<b>P3</b>	<b>Bn</b>	<b>Pn</b>
<b>Monofosfat (Ph)</b>				
1 1 1	$[HLPh]/[HL][Ph]$	2.65	--	2.04
1 1 2	$[H_2LPh]/[H_2L][Ph]$	2.33	--	1.93
1 1 3	$[H_3LPh]/[H_3L][Ph]$	2.52	--	2.10
1 1 4	$[H_4LPh]/[H_4L][Ph]$	2.57	2.13	2.36
1 1 5	$[H_5LPh]/[H_5L][Ph]$	2.92	2.96	3.29
1 1 6	$[H_6LPh]/[H_6L][Ph]$	3.20	3.50	3.89
1 1 7	$[H_7LPh]/[H_6L][HPh]$	2.39	--	1.86
	$\sigma_{fit} \times 1,000$ or Ref.	7.8	16	17
		<b>P3</b>	<b>Bn</b>	<b>Pn</b>
<b>ATP (At)</b>				
1 1 1	$[HLAt]/[HL][At]$	2.14	--	--
1 1 2	$[H_2LAT]/[H_2L][At]$	2.59	--	--
1 1 3	$[H_3LAT]/[H_3L][At]$	3.00	2.59	--
1 1 4	$[H_4LAT]/[H_4L][At]$	3.71	4.07	3.68
1 1 5	$[H_5LAT]/[H_5L][At]$	4.76	5.76	5.33
1 1 6	$[H_6LAT]/[H_6L][At]$	5.67	7.13	7.02
1 1 7	$[H_7LAT]/[H_6L][HAt]$	4.42	4.97	4.45
1 1 8	$[H_8LAT]/[H_6L][H_2At]$	3.79	4.20	3.77
	$\sigma_{fit} \times 1,000$ or Ref.	7.4	16	17



Taula 11. Logaritme de les constants de reconeixement,  $\log K_i^R$ , pels sistemes P2-S, Bd-S, Ob-S, Bf-S i Bp-S.

Estequiom.	Equilibri	P2	Bd	Ob	Bf	Bp
L:S:H						
<b>Tripolifosfat (Tr)</b>						
1 1 1	[HLTr]/[HL][Tr]	2.99	3.51	--	--	--
1 1 2	[H <sub>2</sub> LTr]/[H <sub>2</sub> L][Tr]	2.88	--	--	--	--
1 1 3	[H <sub>3</sub> LTr]/[H <sub>3</sub> L][Tr]	3.66	4.71	--	--	--
1 1 4	[H <sub>4</sub> LTr]/[H <sub>4</sub> L][Tr]	4.27	6.47	--	5.78	--
1 1 5	[H <sub>5</sub> LTr]/[H <sub>5</sub> L][Tr]	8.88	10.85	--	9.79	--
1 1 6	[H <sub>6</sub> LTr]/[H <sub>6</sub> L][Tr]	12.02	14.19	--	13.05	--
1 1 7	[H <sub>7</sub> LTr]/[H <sub>6</sub> L][HTr]	9.17	11.06	--	9.94	--
1 1 8	[H <sub>8</sub> LTr]/[H <sub>6</sub> L][H <sub>2</sub> Tr]	6.61	7.57	--	6.68	--
	$\sigma_{\text{fit}} \times 1,000$ or Ref.	6.5	10b	--	10f	--
<b>Pirofosfat (Pp)</b>						
1 1 1	[HLPp]/[HL][Pp]	2.49	--	2.07	2.20	--
1 1 2	[H <sub>2</sub> LPp]/[H <sub>2</sub> L][Pp]	2.41	--	2.41	2.61	--
1 1 3	[H <sub>3</sub> LPp]/[H <sub>3</sub> L][Pp]	3.17	--	3.44	3.37	--
1 1 4	[H <sub>4</sub> LPp]/[H <sub>4</sub> L][Pp]	3.79	5.73	5.21	5.70	--
1 1 5	[H <sub>5</sub> LPp]/[H <sub>5</sub> L][Pp]	8.40	9.94	9.35	9.53	--
1 1 6	[H <sub>6</sub> LPp]/[H <sub>6</sub> L][Pp]	11.47	13.07	12.56	12.53	--
1 1 7	[H <sub>7</sub> LPp]/[H <sub>6</sub> L][HPp]	7.75	6.14	8.80	8.48	--
1 1 8	[H <sub>8</sub> LPp]/[H <sub>6</sub> L][H <sub>2</sub> Pp]	4.69	--	4.86	4.53	--
	$\sigma_{\text{fit}} \times 1,000$ or Ref.	7.5	10b	10d	10a	--
<b>ATP (At)</b>						
1 1 1	[HLAt]/[HL][At]	2.61	--	--	--	--
1 1 2	[H <sub>2</sub> LAAt]/[H <sub>2</sub> L][At]	2.75	--	--	--	--
1 1 3	[H <sub>3</sub> LAAt]/[H <sub>3</sub> L][At]	3.25	3.35	--	--	--
1 1 4	[H <sub>4</sub> LAAt]/[H <sub>4</sub> L][At]	3.97	5.27	4.80	5.49	4.47
1 1 5	[H <sub>5</sub> LAAt]/[H <sub>5</sub> L][At]	7.44	8.69	8.15	8.83	7.39
1 1 6	[H <sub>6</sub> LAAt]/[H <sub>6</sub> L][At]	9.83	11.16	11.00	11.43	10.00
1 1 7	[H <sub>7</sub> LAAt]/[H <sub>6</sub> L][HAAt]	7.05	7.88	7.85	8.11	6.98
1 1 8	[H <sub>8</sub> LAAt]/[H <sub>6</sub> L][H <sub>2</sub> At]	6.01	5.42	6.75	--	--
	$\sigma_{\text{fit}} \times 1,000$ or Ref.	5.3	14l	11b	14k	10e

Pel sistema P3-At ( $\sigma_{\text{fit}} = 0.0074$ ) es detecta la presència de vuit espècies en equilibri que es pot expressar com:



A on  $K_i^R$  es la constant de reconeixement de grau de protonació  $i$ , i estant llistades en ordre d'aparició anant des de valors alts cap a valors baixos de  $p[H]$ .

Quan les constants de reconeixement s'expressen en funció de la unió de l'anió  $At^{4-}$  amb les diferents formes protonades del macrocicle,  $HP3^+$ ,  $H_2P3^{2+}$ ,  $H_3P3^{3+}$ ,  $H_4P3^{4+}$ ,  $H_5P3^{5+}$ ,  $H_6P3^{6+}$  per donar les espècies  $HP3At^{3-}$ ,  $H_2P3At^{2-}$ ,  $H_3P3At^-$ ,  $H_4P3At$ ,  $H_5P3At^+$ ,  $H_6P3At^{2+}$ , s'observa un augment de la constant de complexació a mesura que augmenta el grau de protonació del macrocicle. Aquest fet és degut a l'augment de l'atracció Coulòmbica entre les espècies que reaccionen i a un augment potencial de les interaccions per pont d'hidrogen.

Quan es formen les espècies  $H_6P3At^{2+}$ ,  $H_7P3At^{3+}$ ,  $H_8P3At^{4+}$  a partir del macrocicle protonat  $H_6P3^{6+}$  i les diferents formes protonades del substrat  $At^{4-}$ ,  $HAt^{3-}$  i  $H_2At^{2-}$  s'observa una disminució de les constants de complexació degut a la disminució de les interaccions electrostàtiques i a les contribucions potencials a la formació d'enllaços per pont d'hidrogen.

Aquest mateix fet s'observa per la resta de sistemes estudiats tal com es mostra a partir de les dades presentades en la Taula 10 i Taula 11

Cal tenir en compte que aquest equilibris expressats no són únics i poden coexistir altres espècies, que presentant la mateixa estequiometria presentin graus de protonació diferents.

La magnitud de les constants de complexació incrementa en l'ordre  $HPO_4^{2-} \ll P_2O_7^{4-} < P_3O_{10}^{5-}$ , tal com un esperaria, corresponent a un increment de les interaccions Coulòmbiques i enllaços per pont d'hidrogen tal com es representa en la Figura 13.

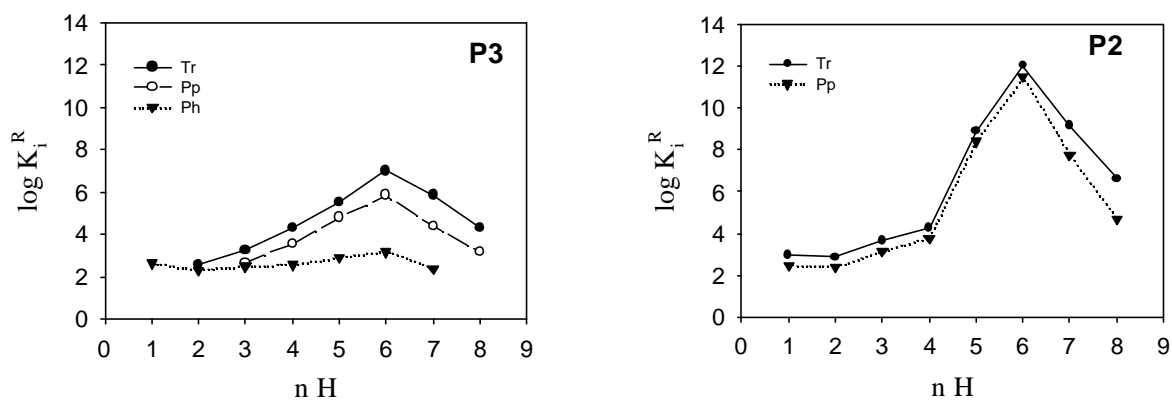


Figura 13. Representació gràfica de les constants d'estabilitat  $\log K_i^R$  dels complexos formats pels lligands P3-S i P2-S (S= Tr, Pp i Ph), en funció de  $n$ , considerant  $n$  com el nombre total de protons en el complex.

En la representació de la Figura 13 es mostra clarament com l'espècie ternària formada per 6 protons  $H_6LS^{n+}$  és la que presenta la constant de reconeixement més elevada independentment del tipus de substrat que es consideri. Aquest fet suggereix que en aquest cas, les forces d'interacció Coulòmbiques juguen un paper predominant en el fenomen de reconeixement molecular.

La Figura 14 i Figura 15 mostren els diagrames de distribució en funció de  $p[H]$  pels sistemes P3-S i P2-S. Pel sistema P3-Tr i P2-Tr, les espècies ternàries  $H_3P3Tr$  i  $H_3P2Tr$  predominen en el rang de  $p[H]$  2-8.6 i 2-8.2 respectivament sobre les espècies de lligand i substrat lliure no complexat. Pel sistema P3-Pp i P2-Pp l'interval de predomini de les espècies complexades disminueix aproximadament unes 0.4 unitats logarítmiques de  $p[H]$  respecte el sistema amb tripolifosfat. Un resultat radicalment diferent es troba pel sistema format amb fosfat. S'observa un predomini de les espècies de lligand i substrat lliure per sobre de les espècies complexades.

Pel sistema format amb ATP, s'observa un predomini de les espècies complexades  $H_3P3At$  i  $H_2P2At$  sobre les espècies de lligand i substrat entre  $p[H]$  2-8.1.

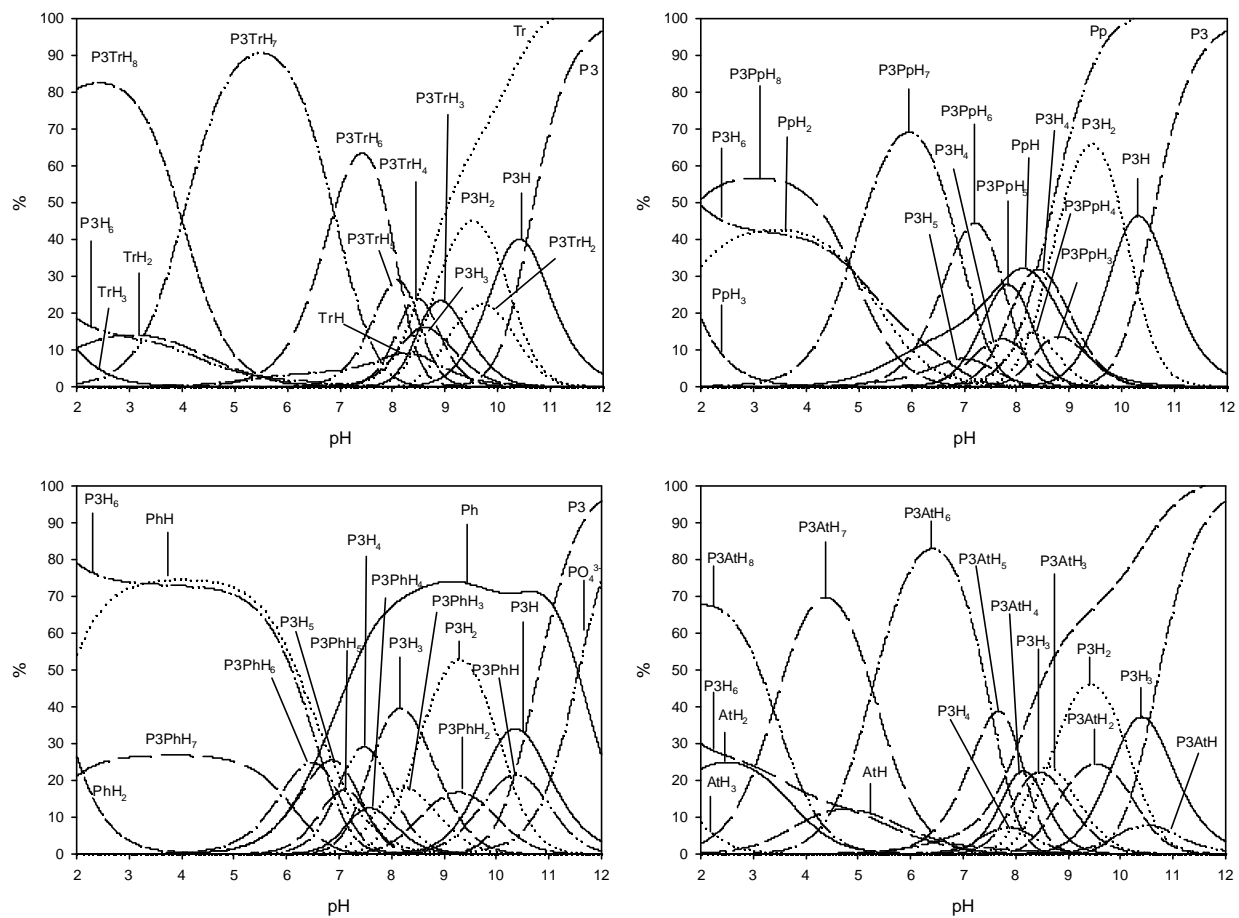


Figura 14. Diagrames de distribució d'espècies en funció del  $p[H]$  pels sistemes P3-substrat.

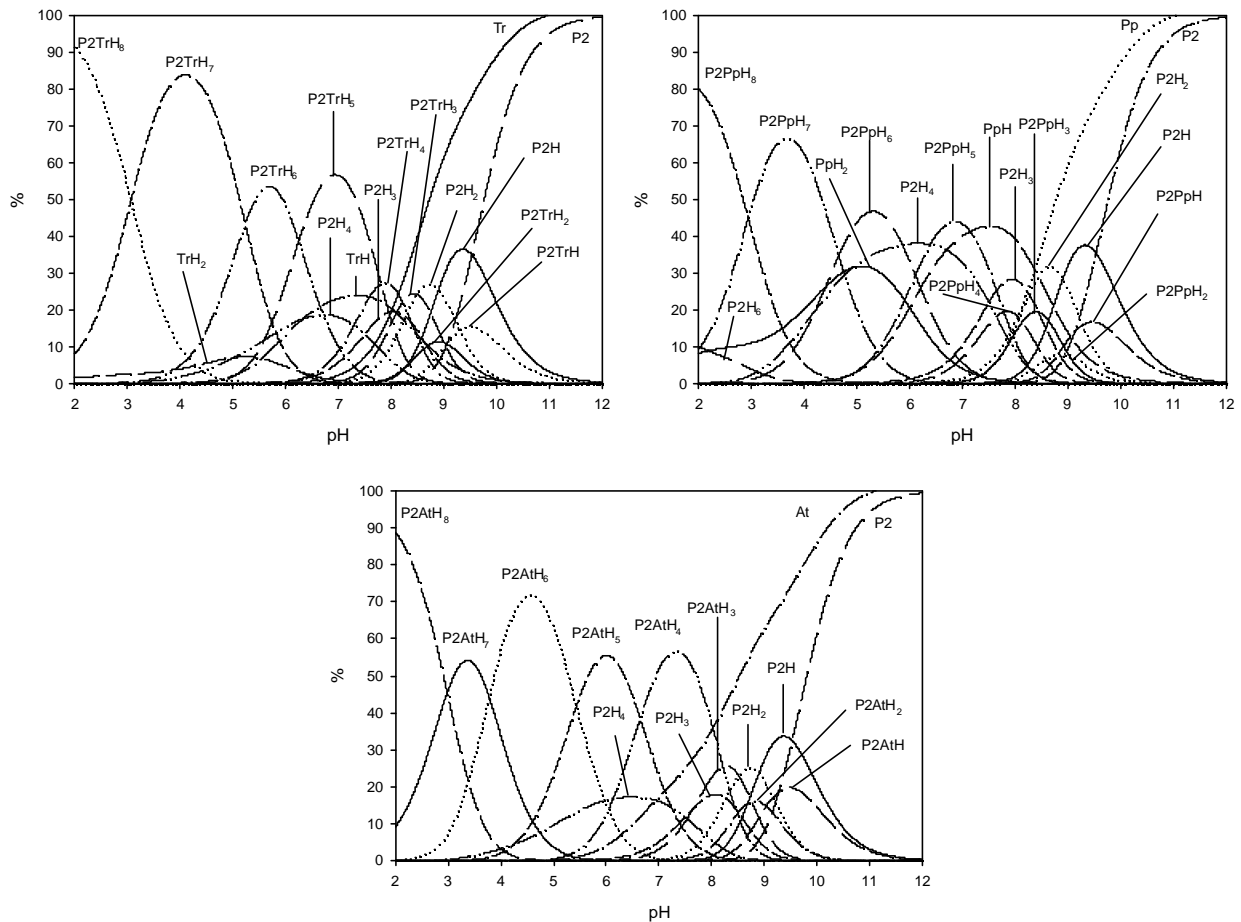


Figura 15. Diagrames de distribució d'espècies en funció del  $p[H]$  pels sistemes P2-substrat.

En la Figura 16 es comparen els percentatges individuals d'espècies dels sistemes formats pel lligand P3 i P2 amb cada uns dels fosfat. Si comparem el percentatges de les diferents espècies complexades, s'observa un predomini de les espècies de tripolifosfat per sobre de les de pirofosfat, i de les de pirofosfat per sobre de les de monofosfat. Aquest fet està d'acord amb un augment de les constants de complexació del sistema amb tripolifosfat respecte el de pirofosfat degut a un augment de la càrrega negativa que provoca un augment de les interaccions Coulòmbiques i enllaços per pont d'hidrogen. En la Figura 16a s'observa un predomini de les espècies  $H_6P3Ph$  per sobre de les espècies  $H_6P3Pp$  i  $H_6P3Tr$  a partir de  $pH$  8.7 i 9.8 respectivament, degut a la presència d'espècies complexades amb monofosfat i a la no presència d'espècies complexades amb pirofosfat i tripolifosfat a partir d'aquesta zona de  $pH$ , tal com s'observa en els diagrames d'especiació de la Figura 14.

Quan es comparen els valors de  $\log K$  pels complexos de tipus  $H_6P3S^{n+}$  ( $S = Tr, Pp, Ph$ ), es troba un descens de 1.14 unitats logarítmiques entre els valors de les constants de les espècies  $H_6P3Tr^+$ - $H_6P3Pp^{2+}$  i 2.67 unitats logarítmiques entre els valors de les constants de les espècies  $H_6P3Pp^{2-}$ -

$H_6P_3Ph^{4+}$  corresponent a una disminució de la càrrega Coulòmbica de  $-4$ ,  $-3$  i  $-2$  per les espècies  $P_5O_{10}^{5-}$ ,  $P_2O_7^{4-}$ ,  $HPO_4^{2-}$ . No obstant, la diferència al passar de  $H_6P_3Pp^{2+}$ - $H_6P_3Ph^{4+}$  és menor en comparació amb altres sistemes estudiats de lligands similars. Per exemple, per Bn ( $H_6BnPp^{2+}$ - $H_6BnPh^{4+}$ ) és 4.35, per Bd ( $H_6BdPp^{2+}$ - $H_6BdPh^{4+}$ ) és 5.71, per Pn ( $H_6PnPp^{2+}$ - $H_6PnPh^{4+}$ ) és 4.66, per Ob ( $H_6ObPp^{2+}$ - $H_6ObPh^{4+}$ ) és 5.59 i per Op ( $H_6OpPp^{2+}$ - $H_6OpPh^{4+}$ ) és 4.77. Aquest fet posa de manifest que les constants de pirofosfat són més petites del que esperariem o bé que les de monofosfat són més elevades.

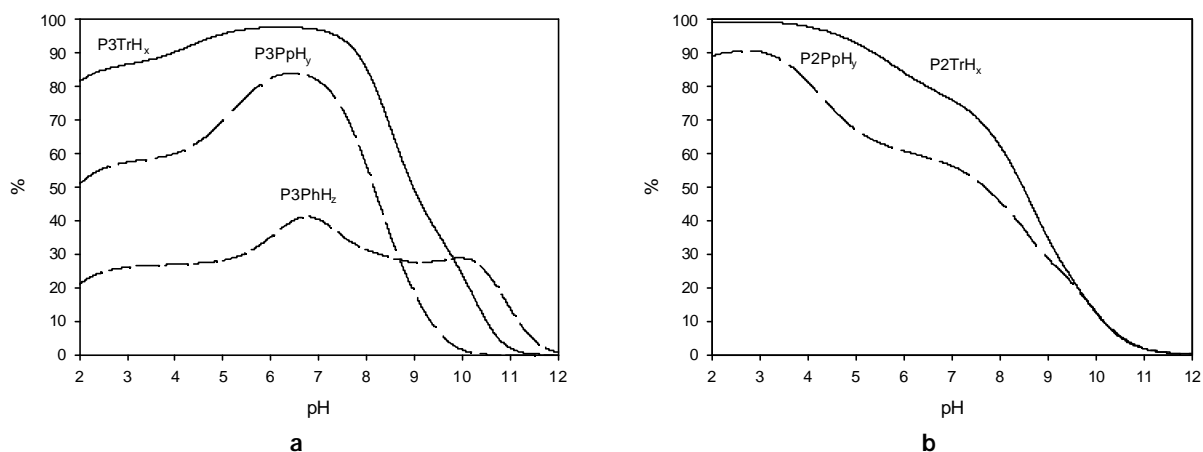


Figura 16. Percentatges individuals d'espècies globals dels sistemes formats pels lligands P3 i P2 amb els substrats de tipus fosfats.

#### 4.6. Diagrames competitiu i diagrames de selectivitat.

Per tal de poder avaluar la selectivitat i especificitat dels diferents lligands i substrats, s'han calculat els diagrames de competició de distribució d'espècies entre un lligand i dos substrats (L-S-S) o dos lligands i un substrats (L-L'-S) conjuntament amb els diagrames de distribució d'espècies totals.

La Figura 17 i Figura 18 representen els diagrames calculats d'especiació i els diagrames calculats de percentatges de les espècies globals pels sistemes formats per quantitats equimolars del lligand P2 o P3 i de dos substrats (Tr-Pp, Pp-Ph i Tr-Ph).

Pel sistema competitiu P3-Tr-Pp i P2-Tr-Pp, les espècies complexades amb tripolifosfat predominen per sobre les espècies complexades amb pirofosfat en tot el rang de  $p[H]$ , tal com s'observa en els valors de les constants de complexació de la Taula 10 i Taula 11 i s'esquematitza en la Figura 13 i en el diagrama de la Figura 16. Aquest fet corrobora l'augment de les constants de complexació de les espècies amb tripolifosfat en comparació amb les espècies amb pirofosfat degut a un augment de la càrrega negativa del tripolifosfat, donant lloc a un augment de les interaccions electrostàtiques i enllaços per pont d'hidrogen.

Pel sistema P3-Tr-Ph, P3-Tr-Ph s'observa un predomini de les espècies de pirofosfat i tripolifosfat per sobre de les de monofosfat en l'interval de pH en el que coexisteixen els dos tipus d'espècies, tal com s'ha discutit anteriorment en el gràfic de la Figura 16.

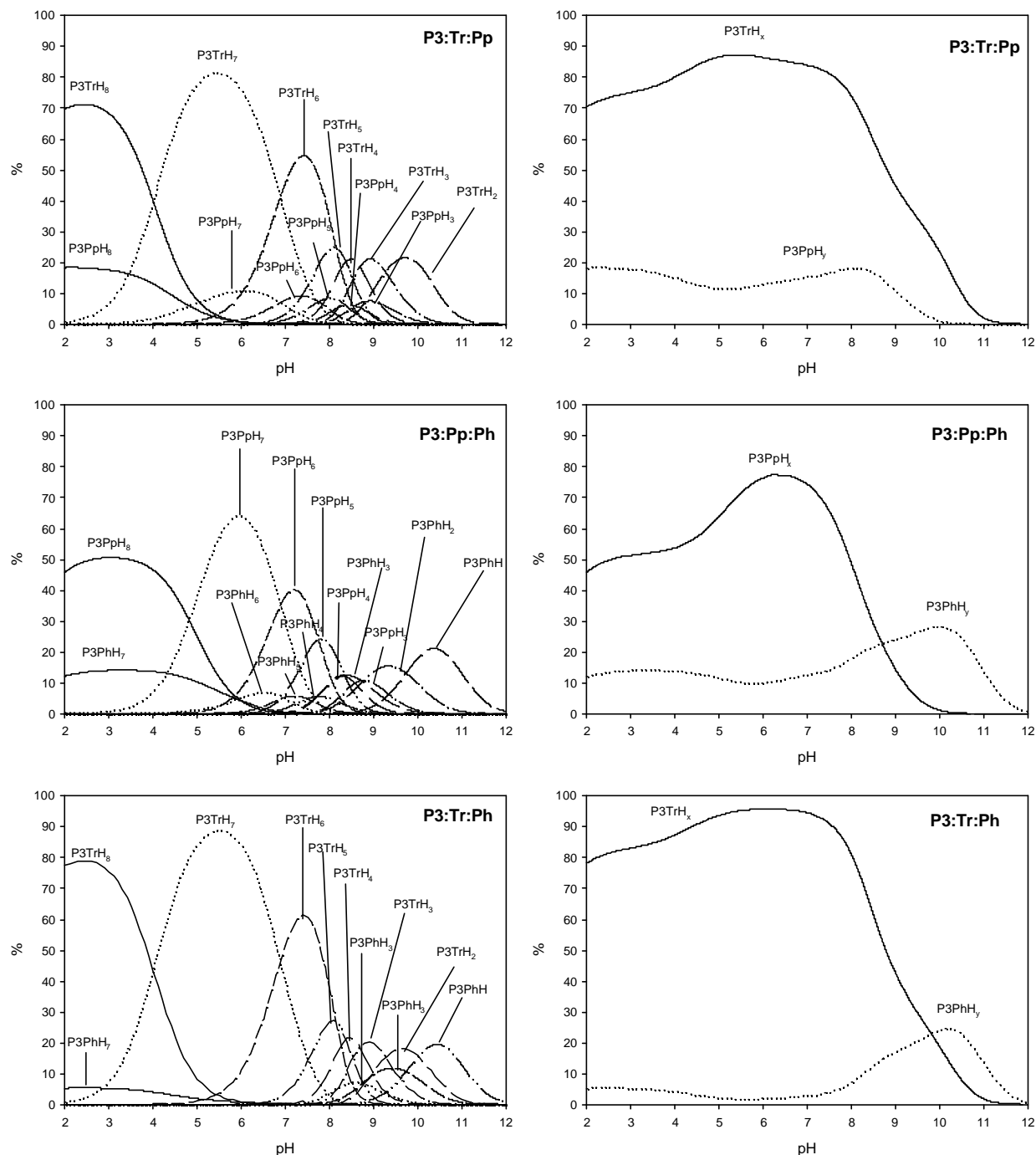


Figura 17. Diagrama competitiu de distribució d'espècies calculats i diagrames competitius de distribució d'espècies totals pels sistemes formats per quantitats esuimolars del lligand P3 i les parelles de substrats, Tr-Pp, Pp-Ph i Tr-Ph.

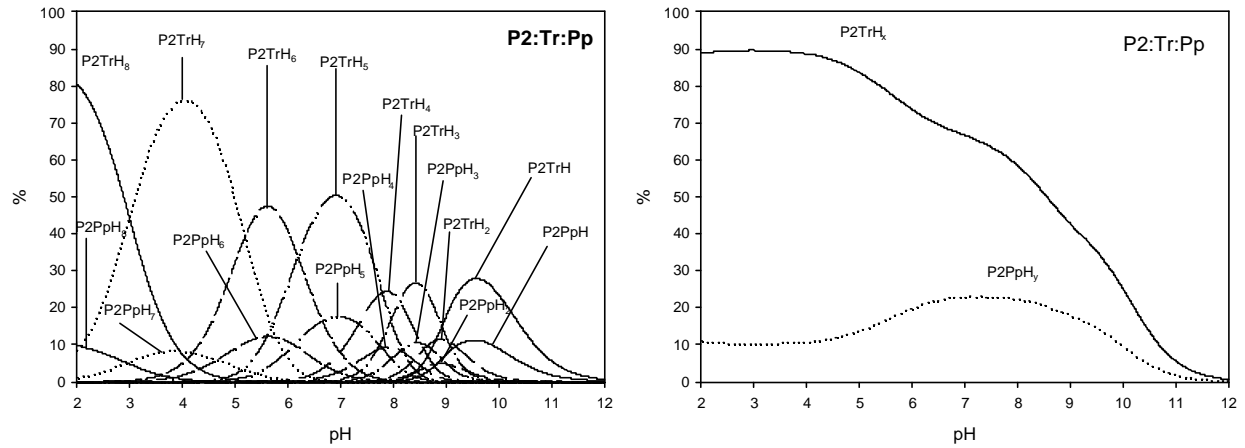
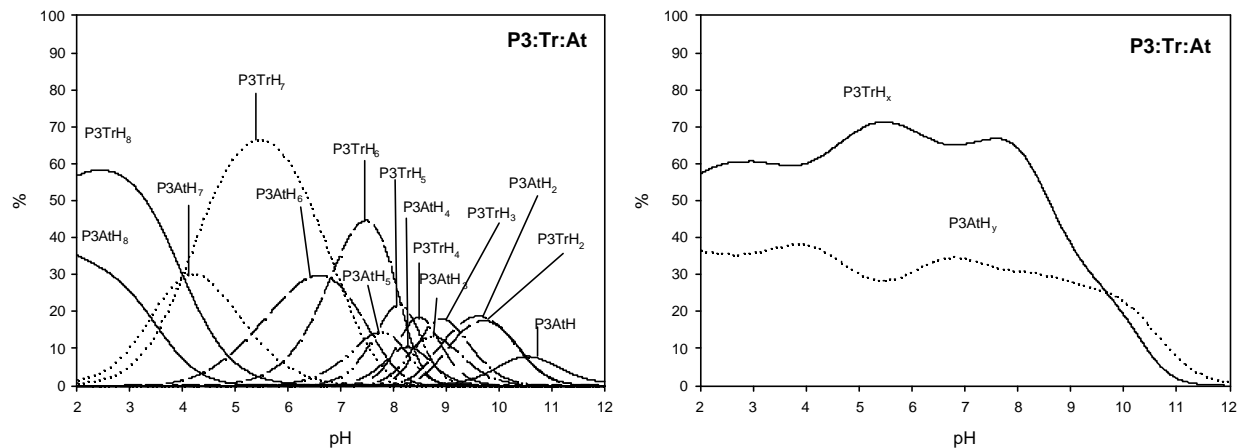


Figura 18. Diagrama competitiu de distribució d'espècies calculat i diagrama competitiu de distribució d'espècies totals pel sistema format per quantitats equimolars del lligand P2 i els substrats (Tr, Pp).

La Figura 19 i Figura 20 representen una comparació creuada dels diagrames comparatius per sistemes P2-S-S' i P3-S-S', amb S = Tr o Pp i S' = At. Per la parella de substrats que contenen el mateix nombre d'àtoms de fòsfor (Tr-At), les espècies amb tripolifosfat predominen per sobre de les espècies amb ATP, d'acord amb l'augment de les constants de complexació que s'observa en la Taula 10 i Taula 11, degut a que el tripolifosfat presenta una càrrega negativa més que l'ATP, deduïnt d'aquesta forma, que la principal força que determina el tipus d'interacció és una interacció Coulòmbica o electrostàtica, junt amb una major possibilitat d'interaccions per pont d'hidrogen. Per la parella de substrats que presenten la mateixa càrrega Coulòmbica i es diferencien en el nombre d'àtoms d'àtoms de fòsfor (Pp-At), s'observa que les espècies amb ATP predominen per sobre les espècies amb pirofosfat en tot l'interval de p[H].



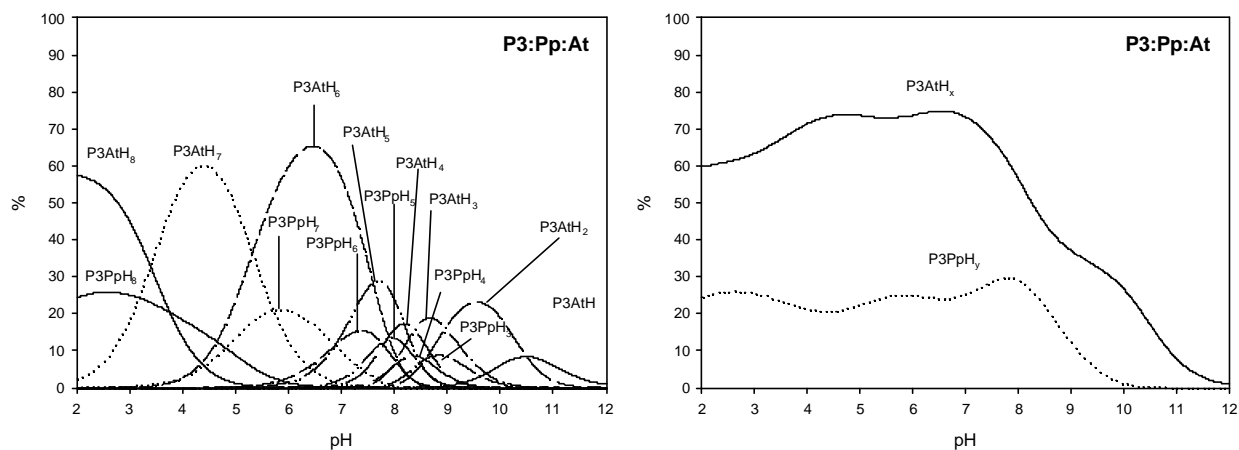


Figura 19. Diagrama competitiu de distribució d'espècies i diagrames competitius de distribució d'espècies totals per sistemes formats per quantitats equimolars del lligand P3 i les parelles de substrats Tr-At i Pp-At.

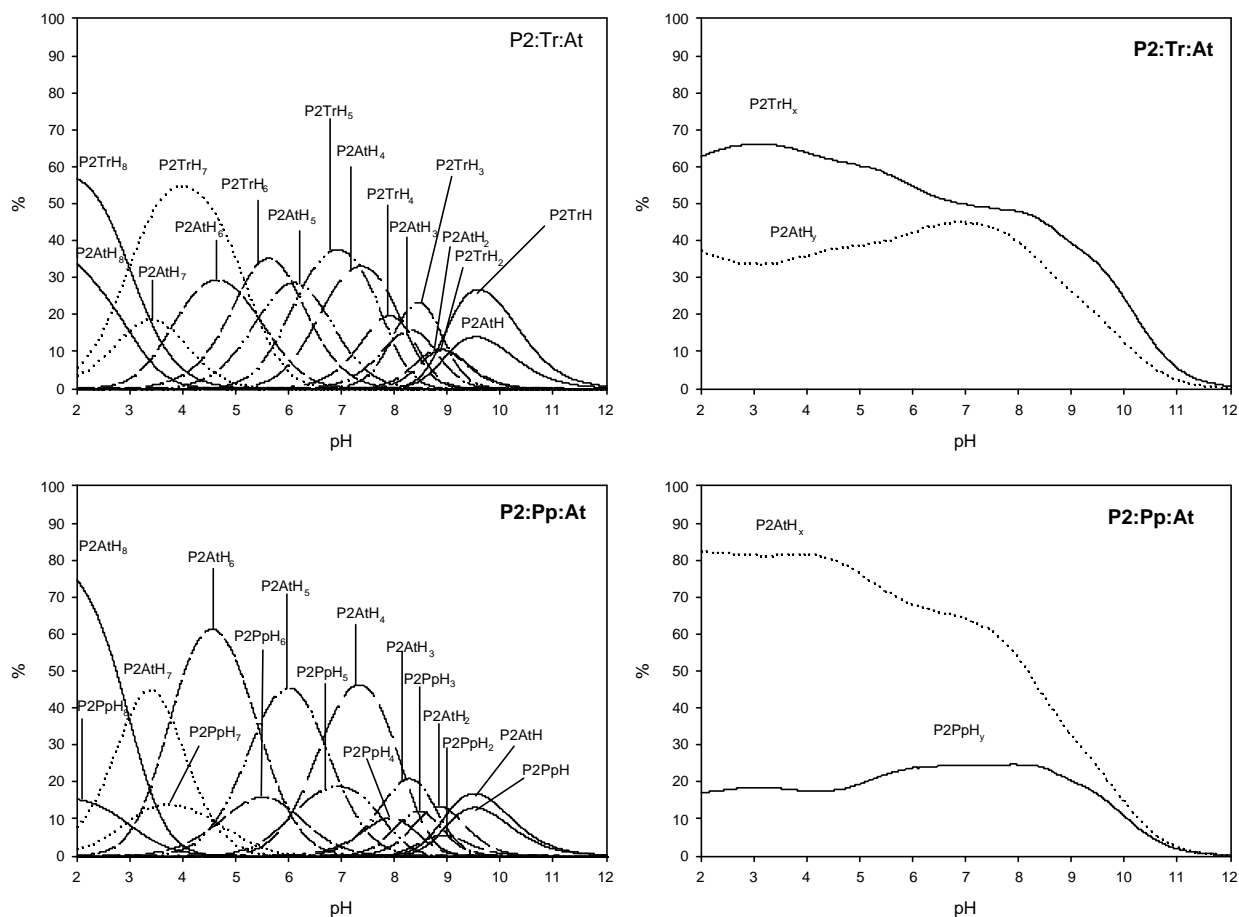


Figura 20. Diagrama competitiu de distribució d'espècies i diagrames competitius de distribució d'espècies totals pels sistemes formats per quantitats equimolars del lligand P2 i les parelles de substrats Tr-At i Pp-At.



Si fem una comparació del valor de les constants de protonació dels complexos formats per lligands que tenen el mateix tipus d'espaiador i difereixen en el nombre d'unitats metilèniques que uneixen les amines secundàries, (es a dir, comparem els complexos formats pels lligands P3-P2, Bn-Bd, Pn-Ob), ens trobem que el lligand menys bàsic de cada parella (P2, Bd, Ob) és el que presenta les constants de complexació més fortes per un mateix substrat, tal com s'evidencia en els valors de les constants de complexació de la Taula 10 i Taula 11 i en els gràfics de la Figura 21, prenent com a exemple el pirofosfat. Aquest mateix comportament s'observa per la resta de substrats.

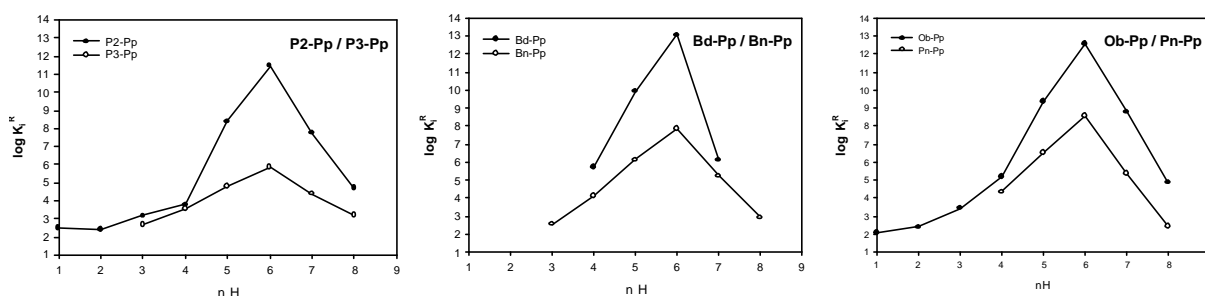


Figura 21. Representació gràfica del valor de les constants de reconeixement molecular per les parelles P2-Pp/P3-Pp, Bd-Pp/Bn-Pp i Ob-Pp/Pn-Pp en funció del nombre total de protons en el complex ( $nH$ ).

Per tenir una descripció completa dels factors que influencien els fenòmens de reconeixement molecular entre macrocicles i substrats, és interessant comparar entre si els resultats obtinguts dels lligands P2 i P3. Aquests dos lligands tenen el mateix espaiador i es diferencien en el nombre d'unitats metilèniques que connecta les amines secundàries. Si considerem que el lligand P2 pot adoptar una conformació estesa similar a la observada en l'estructura cristal·lina de P3, és a dir, amb tots els àtoms de carboni i nitrogen gairebé en el mateix pla, al eliminar quatre àtoms de carboni de la cavitat, es provocarà una reducció d'aproximadament el 20 % de la cavitat interior del macrocicle. Per altra banda, la basicitat total del lligand P3 és aproximadament 10 ordres de magnitud superior que la del lligand P2, provocant una variació important de la zona de predomini de les diferents formes protonades del lligands tal com s'observa en la Figura 10. Com a conseqüència d'aquests dos factors, la formació d'espècies ternàries amb el lligand P2 és en general (excepte algun cas concret) entre 2 i 5 ordres de magnitud més gran (vegeu, Taula 10, Taula 11, Figura 13 i Figura 21). No obstant, quan es comparen els diagrames de distribució d'espècies globals i els de percentatges globals (Figura 22) pels sistemes formats per quantitats equimolars dels dos lligands P2, P3 i un substrat (Tr, Pp, At), s'observa que les zones de predomini de les diferents espècies complexades, depèn del  $p[H]$ . Resultat similar al obtingut en estudis en els que es comparaven els

Iligands Bn-Bd<sup>16</sup> i Pn-Ob<sup>17</sup>. Per tripolifosfat i pirofosfat, les espècies H:P2:S predominen en el rang de pH 2.0-5.0 i 8.5/9.0-11.0, mentre que les espècies H:P3:S predominen en el rang de pH 5.0-8.5/9.0. Per ATP, les espècies H:P2:S predominen en l'interval de pH 2.0-5.0 i les espècies H:P3:S predominen des de 5.0 a 11.0, no observant-se de nou, a pH bàsics el predomini de les espècies H:P2:S.

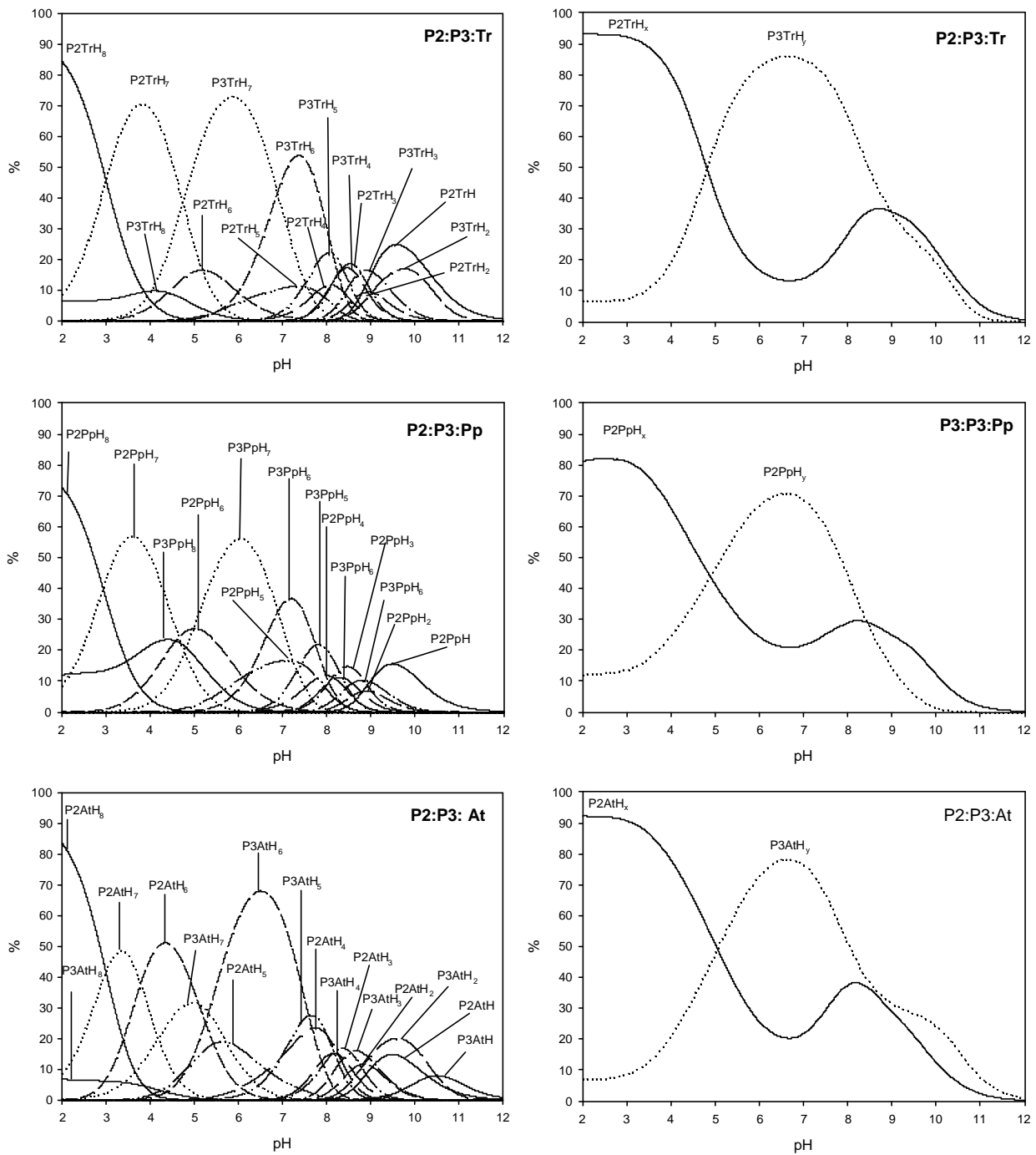
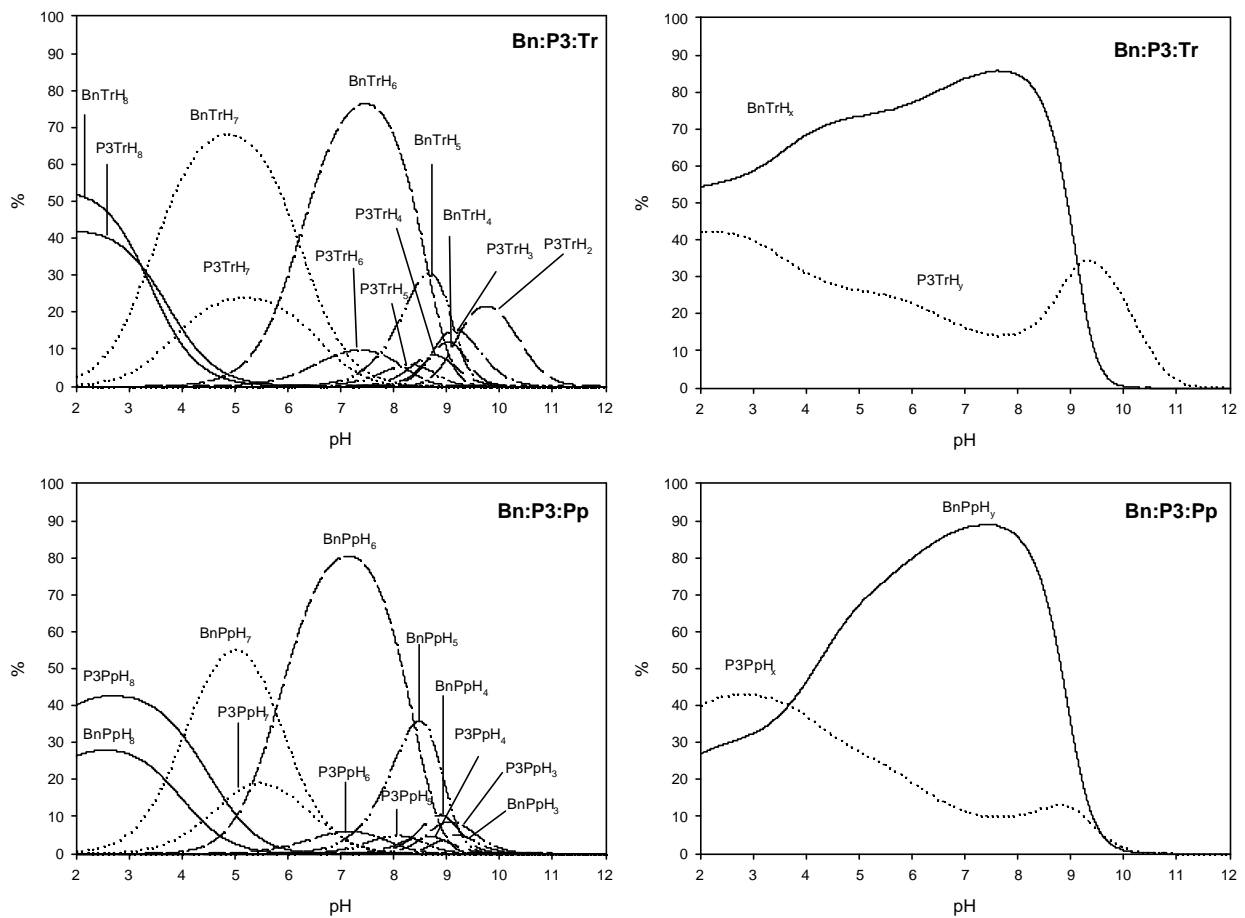


Figura 22. Diagrama competitiu de distribució d'espècies i diagrames competitius de distribució d'espècies totals per quantitats equimolars de dos Iligands (P2-P3) i un substrat (Tr, Pp i At).

El predomini de les espècies H:P3:S sobre les H:P2:S és degut a la diferent distribució d'espècies del lligand lliure en funció del p[H], tal com es pot observar en la Figura 10. Des de pH 2 fins a 5, només existeix una espècie del lligand P3, la forma hexaprotonada,  $H_6P3^{6+}$ , la qual està competint amb tres espècies del lligand P2, les espècies hexa-, penta- i tetraprotonades,  $H_6P2^{6+}$ ,  $H_5P2^{5+}$  i  $H_4P2^{4+}$ . En aquesta zona de pH, les espècies H:P2:S estan afavorides per sobre les espècies H:P3:S. Des de pH 5.0 a 7.5, predominen les espècies hexa-, penta-, tetra- i triprotonades del lligand P3,  $H_6P3^{6+}$ ,  $H_5P3^{5+}$ ,  $H_4P3^{4+}$  i  $H_3P3^{3+}$ , mentre que en el mateix rang de pH pel lligand P2 només estan presents les espècies tetra i triprotonades,  $H_4P2^{4+}$  i  $H_3P2^{3+}$ , afavorint d'aquesta forma el predomini de les espècies H:P3:S sobre les espècies H:P2:S.

La Figura 23 mostra els diagrames de competició pels sistemes P3:Bn:S. Es pot observar com la tendència general és un predomini de les espècies H:Bn:S sobre les espècies H:P3:S.

La Figura 24 mostra els diagrames de competició pels sistemes P2:Bd:S. Sense cap excepció s'observa un predomini de les espècies H:Bd:S sobre les espècies H:P2:S.



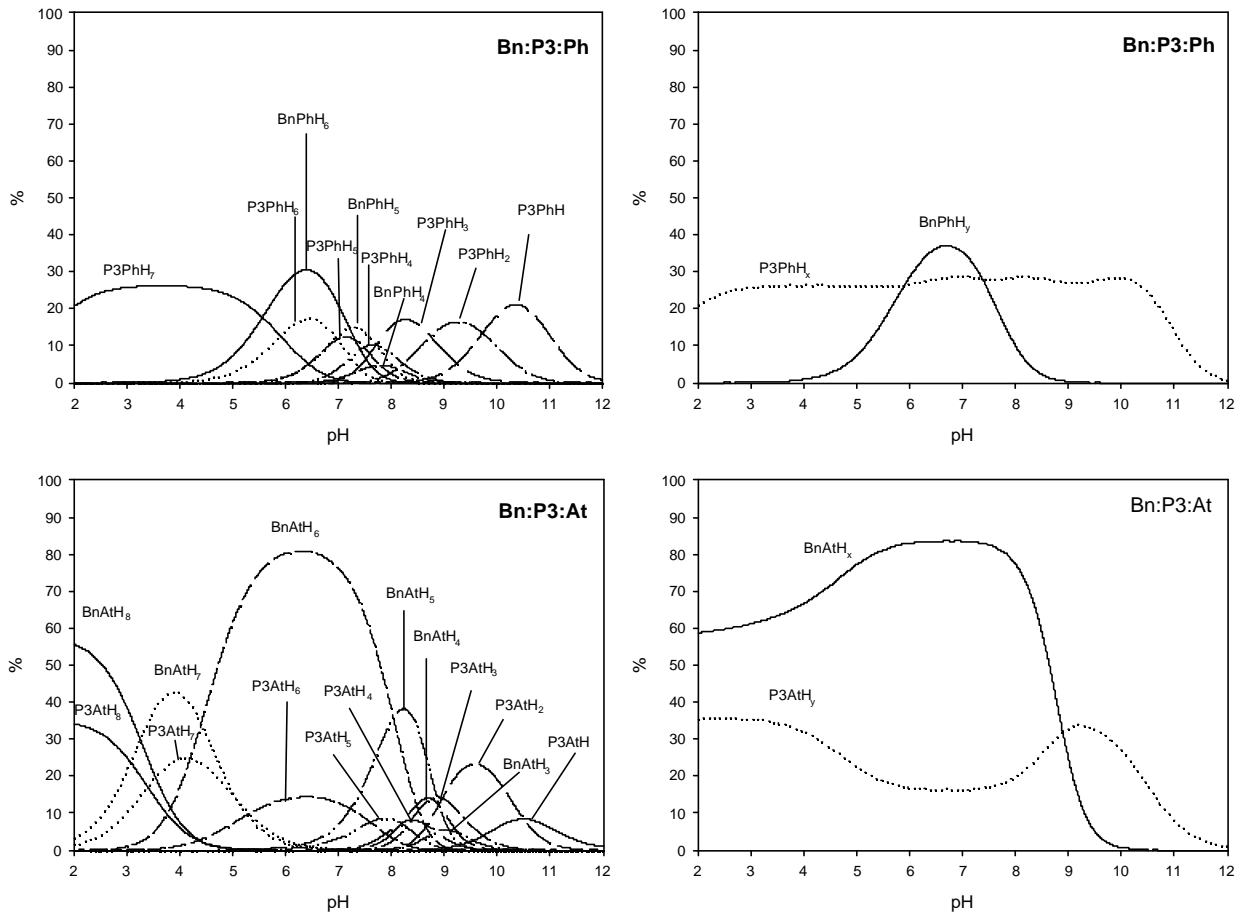
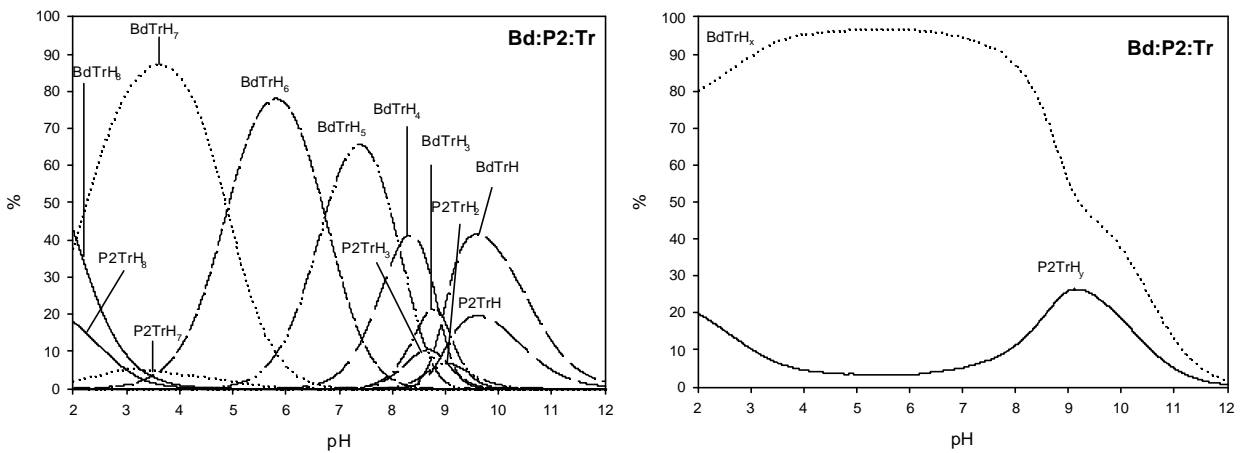


Figura 23. Diagrames competius calculats de distribució d'espècies amb els seus corresponents diagrames totals de distribució d'espècies per sistemes amb quantitats equimolars de dos lligands (P3-Bn) i un substrat (Tr, Pp, Ph i At).



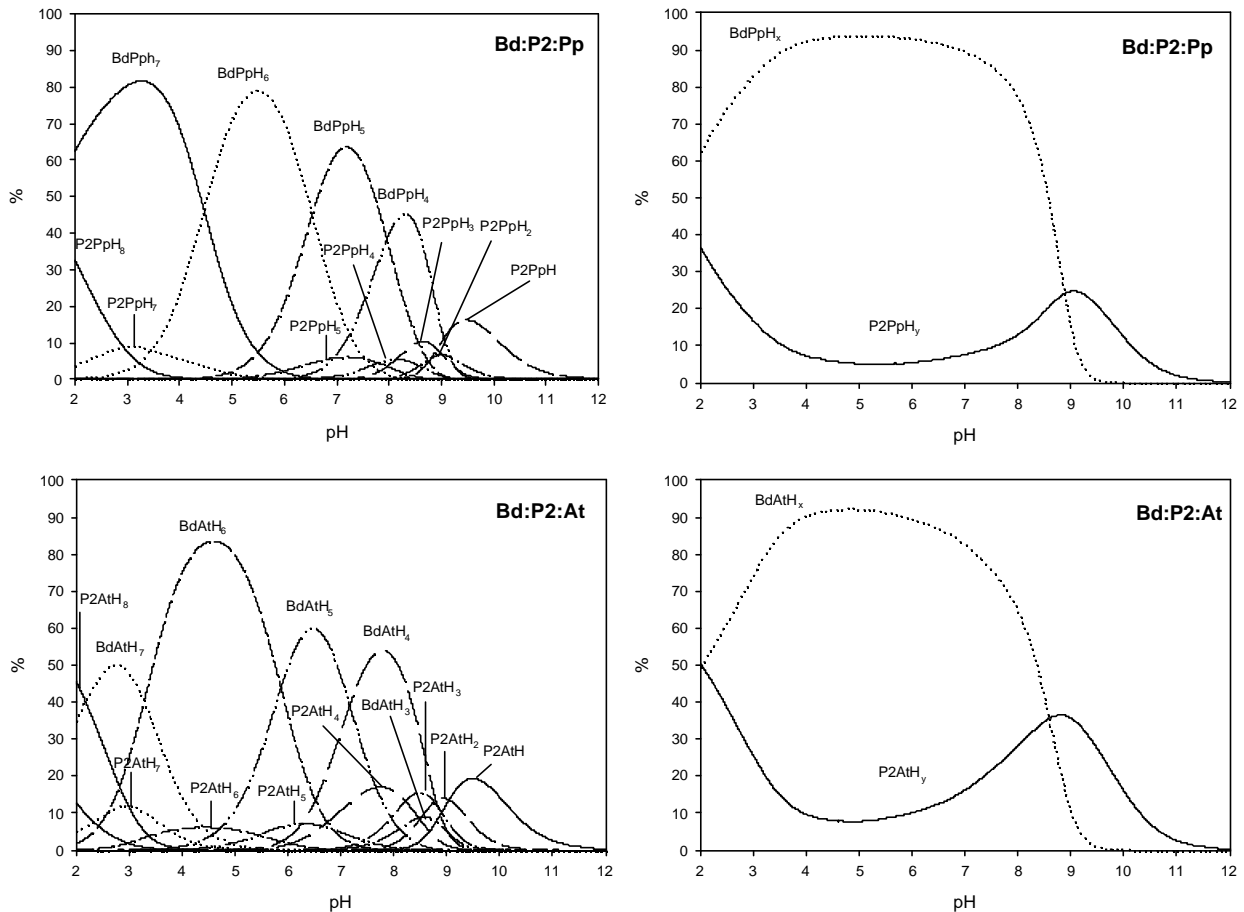


Figura 24. Diagrames competitiu calculats de distribució d'espècies amb els seus corresponents diagrames totals de distribució d'espècies per sistemes amb quantitats equimolars de dos lligands (P2-Bd) i un substrat (Tr, Pp, Ph i At).

Donat que la basicitat de les parelles de lligands P2/Bd i P3/Bn és bastant similar tal com s'observa en els valors de les constants de protonació de la Taula 7 i Taula 8, i comprovant alhora la similitud dels diagrames d'especiació, podem afirmar que el predomini de les espècies H:Bd:S sobre H:P2:S i H:Bn:S sobre H:P3:S és degut a un fenomen estructural relacionat amb la mida de la cavitat. Com que els lligands Bn i Bd tenen una cavitat més petita, són capaços d'efectuar un millor encaix del substrat i per tant, permeten la formació de complexos ternaris més estables.

Quan en estudis anteriors,<sup>17</sup> comparaven els sistemes H:Bn:S respecte H:Pn:S, en termes generals, ens trobàvem en una situació en que el valor de les constants de complexació dels sistemes formats per fosfats per les espècies H:Pn:S eren superiors als de les espècies H:Bn:S i en canvi, en els sistemes formats per nucleòtids les constants H:Bn:S eren superiors al valor de les constants H:Pn:S. Atribuïem aquest fet a dos factors: El lligand Pn és més flexible que Bn, i per tant, era factible una conformació en la que es provocava un augment considerable de les interaccions electrostàtiques i enllaços per pont d'hidrogen, i com a conseqüència s'observa un augment de les

constants de complexació pels sistemes formats per fosfats. Tot i que Pn és més flexible que Bn, en el cas dels nucleòtids s'observa que les constants de complexació pel sistema format pel lligand Pn són inferiors que pel sistema format pel lligand Bn, degut a la possibilitat de formar interaccions per  $\pi$ -stacking, contrarestant d'aquesta forma l'augment del valor de les constants del sistema Pn degut a la flexibilitat.

Comparant ara els sistemes H:P3:S i H:Pn:S, en general s'observa que les constants H:Pn:S són superiors a les del sistema H:P3:S inclús pel sistema de ATP, no observant-se una inversió com la comentada anteriorment. Aquest fet queda reflectit també en l'augment de predomini de les espècies H:Pn:S per sobre de les espècies H:P3:S en la Figura 25, en que es representa el diagrama d'especiació global i de percentatges pel sistema competitiu P3-Pn-S. Pel sistema format per monofosfat, s'observa com les espècies del lligand P3, predominen en un interval de pH elevat en contrast amb la resta de substrats.

No obstant el que sí s'observa és que la diferència entre els valors de les constants  $\Delta \log K_6$  i  $\Delta \log K_5$  definides com:

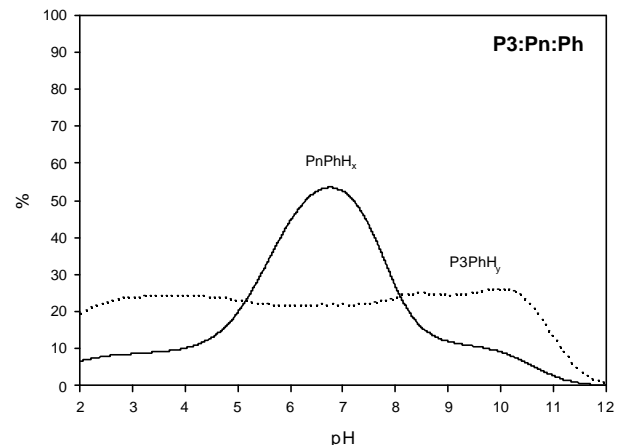
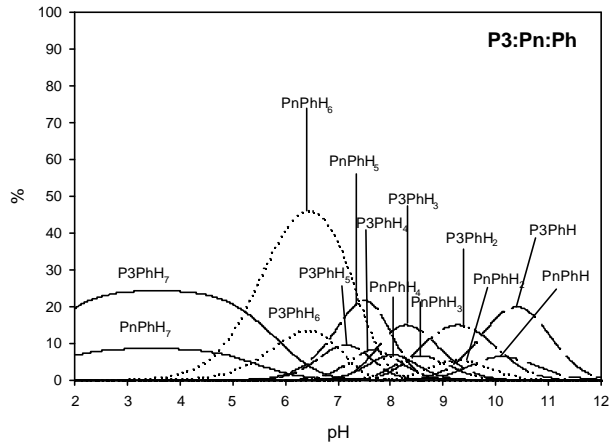
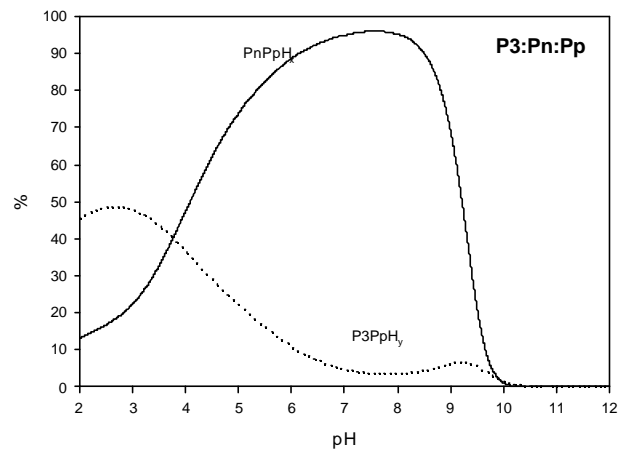
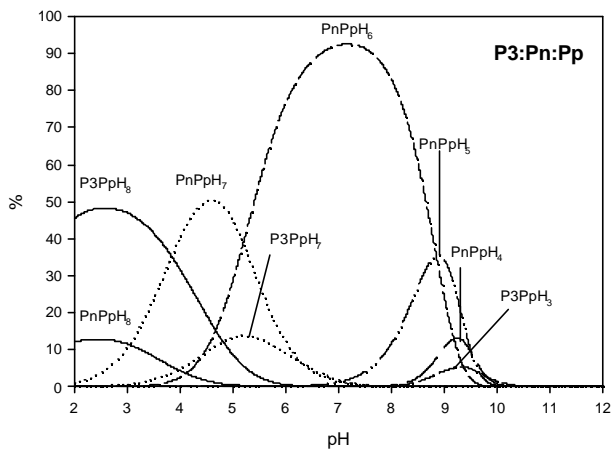
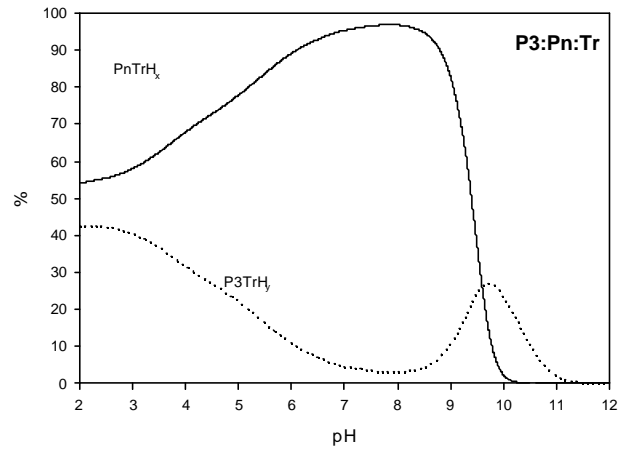
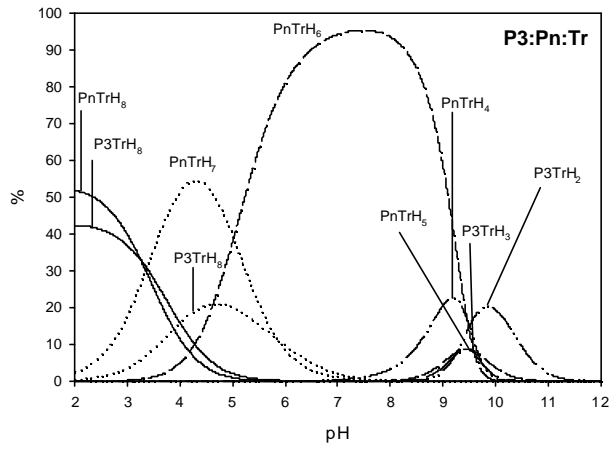
$$\Delta \log K_6 = \log K_6^R (H_6PnS) - \log K_6^R (H_6P3S)$$

$$\Delta \log K_5 = \log K_5^R (H_5PnS) - \log K_5^R (H_5P3S)$$

per ATP no disminueix tant com en el cas del tripolifosfat i pirofosfat, atribuint aquest valor més gran de les constants de complexació del sistema H:P3:At a les interaccions de  $\pi$ -stacking entre els anells aromàtics, tal com es mostra en la Taula 12. Donat que els valors de les constants de complexació del sistema H:P3:S són inferiors als del sistema H:Bn:S, tot i la possibilitat de formació d'interaccions de  $\pi$ -stacking no aconsegueixen superar les constants de complexació del sistema H:Pn:At.

Taula 12.  $\Delta \log K_6$  ( $\log K_6^R (H_6PnS) - \log K_6^R (H_6P3S)$ ) i  $\Delta \log K_5$  ( $\log K_5^R (H_5PnS) - \log K_5^R (H_5P3S)$ ). S = Tr, Pp i At.

L-L'	Tr	Pp	At
$\Delta \log K_6$	2.7	2.68	1.35
$\Delta \log K_5$	1.5	1.68	0.57



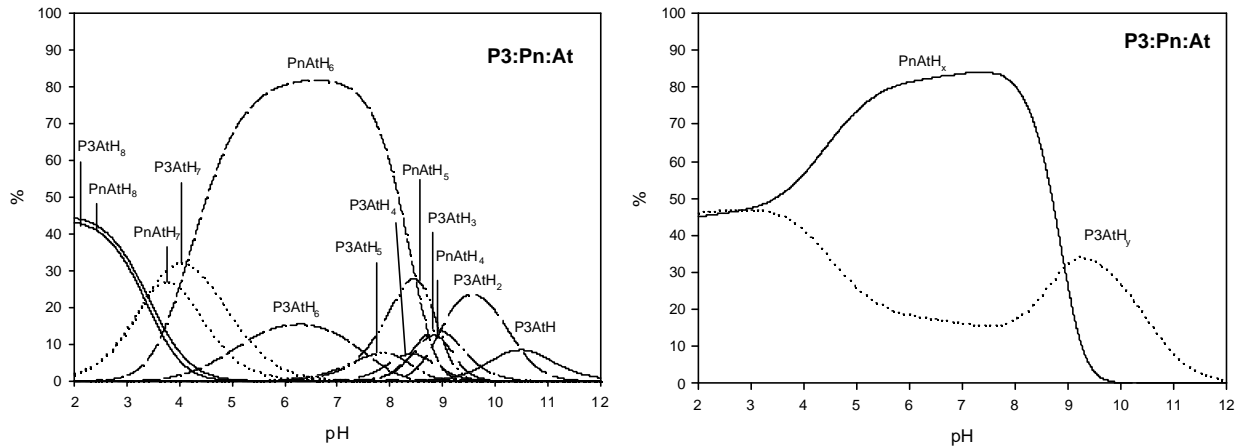


Figura 25. Diagrames competitiu calculats de distribució d'espècies amb els seus corresponents diagrames totals de distribució d'espècies per sistemes amb quantitats equimolars de dos lligands, P3 i Pn i un substrat, (Tr, Pp, Ph i At).

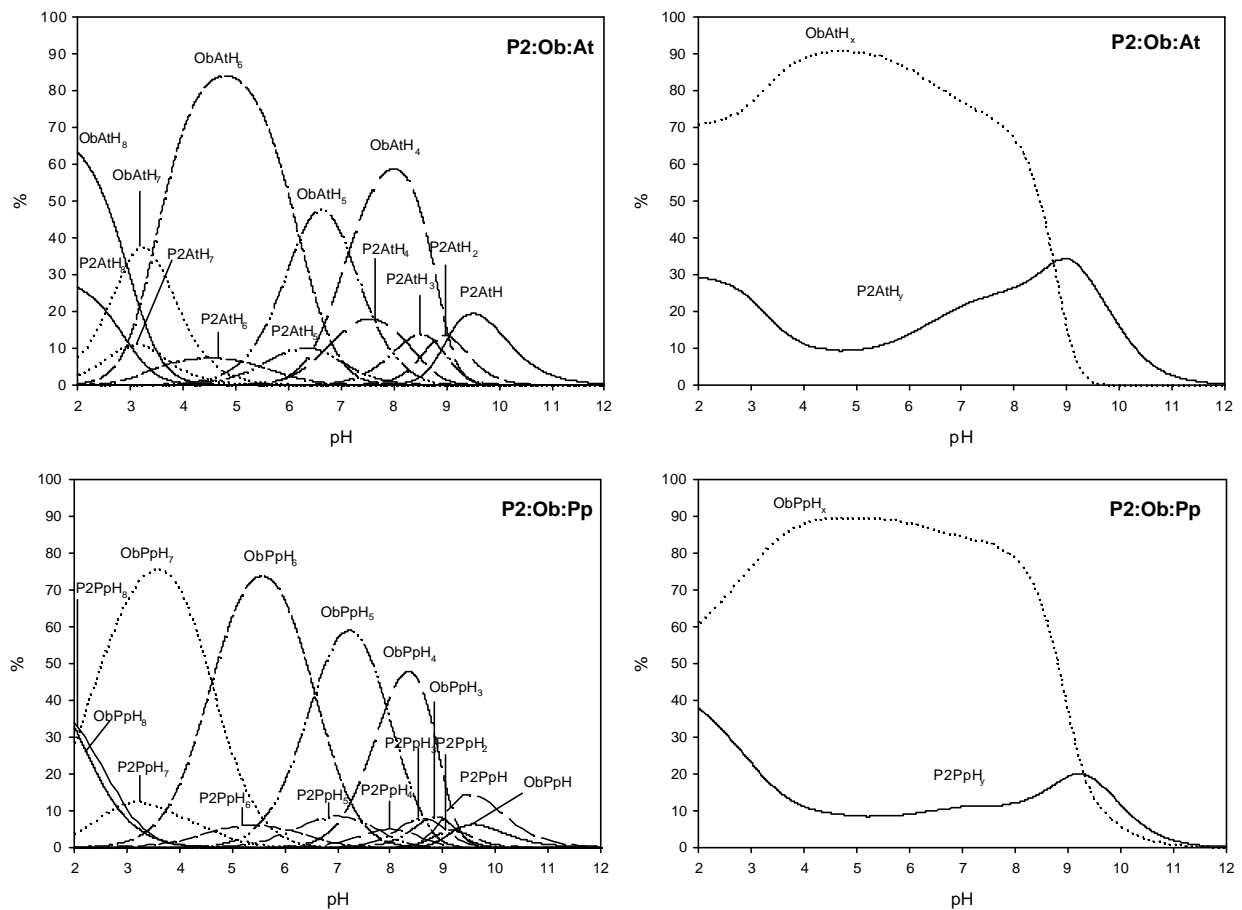


Figura 26. Diagrames de distribució globals i diagrames de percentatges globals per sistemes formats per quantitats equimolars de dos lligands, P2 i Ob i un substrat, (Pp i At).



Si comparem els sistemes H:Ob:S respecte H:P2:S s'observa un augment del valor de les constants H:Ob:S per sobre de H:P2:S, quedant reflectit també en els diagrames d'especiació i de percentatges que es mostren en la Figura 26. Aquest efecte pot ser degut a una conformació més favorable del lligand Ob que li permet interaccionar més fortament amb el substrat, obtenint d'aquesta forma valors de complexació més elevats.

La Figura 27 i Figura 28 mostren una comparació dels valors de les constants de complexació entre lligands que tenen el mateix nombre d'unitats metilèniques que uneixen les amines secundàries, i es diferencien en el tipus d'espaiador.

Tal com es pot veure en la Figura 27, pels sistemes formats per tripolifosfat, pirofosfat i ATP, les constants de complexació dels sistemes H:P3:S són inferiors a les dels sistemes formats pels lligands Bn i Pn.

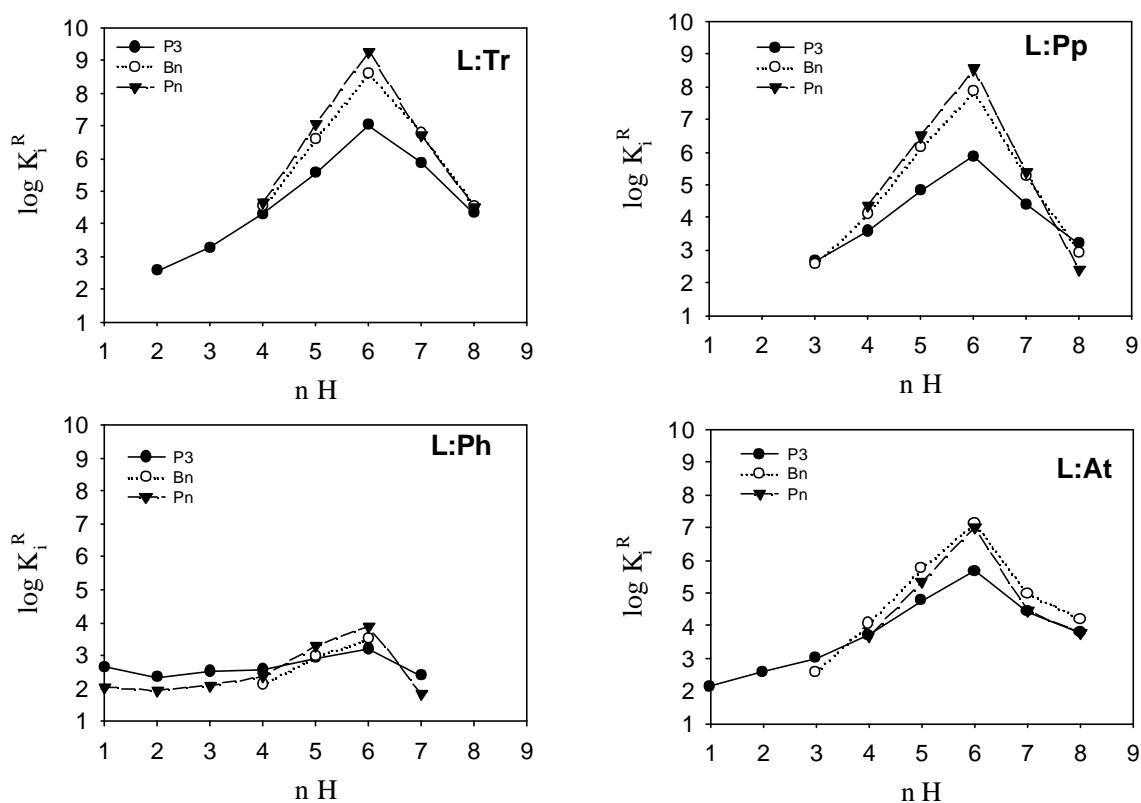


Figura 27. Representació gràfica de les constants d'estabilitat  $\log K_1^R$  dels complexos formats pels lligands L, P3, Bn i Pn i els substrats S, Tr, Pp i Ph, en funció de  $n$ , considerant  $n$  com el nombre total de protons en el complex.

Tal com es pot veure en la Figura 28, les constants de protonació dels complexos H:P2:S estan sempre per sota, respecte els sistemes formats pels lligand Bd, Ob, Bf i Bp. Pels sistemes formats per lligands amb un espaiador rígid, ja sigui de tipus benzílic (P2, Bd), furil (Bf) o piridil (Bp), la tendència observada per tripolifosfat i pirofosfat és Bd>Bf>P2 i per ATP és Bd>Bf>Bp>P2. En aquests lligands, tot i que el tipus d'espaiador és diferent, s'observa una tendència a un valor més gran de les constants de complexació pels lligands amb l'espaiador en posició meta (Bd, Bf i Bp) respecte el lligand en que l'espaiador està en posició para (P2). Aquest efecte correspon a una disminució de la cavitat del lligand, afavorint d'aquesta forma les interaccions electrostàtiques i enllaços per pont d'hidrogen.

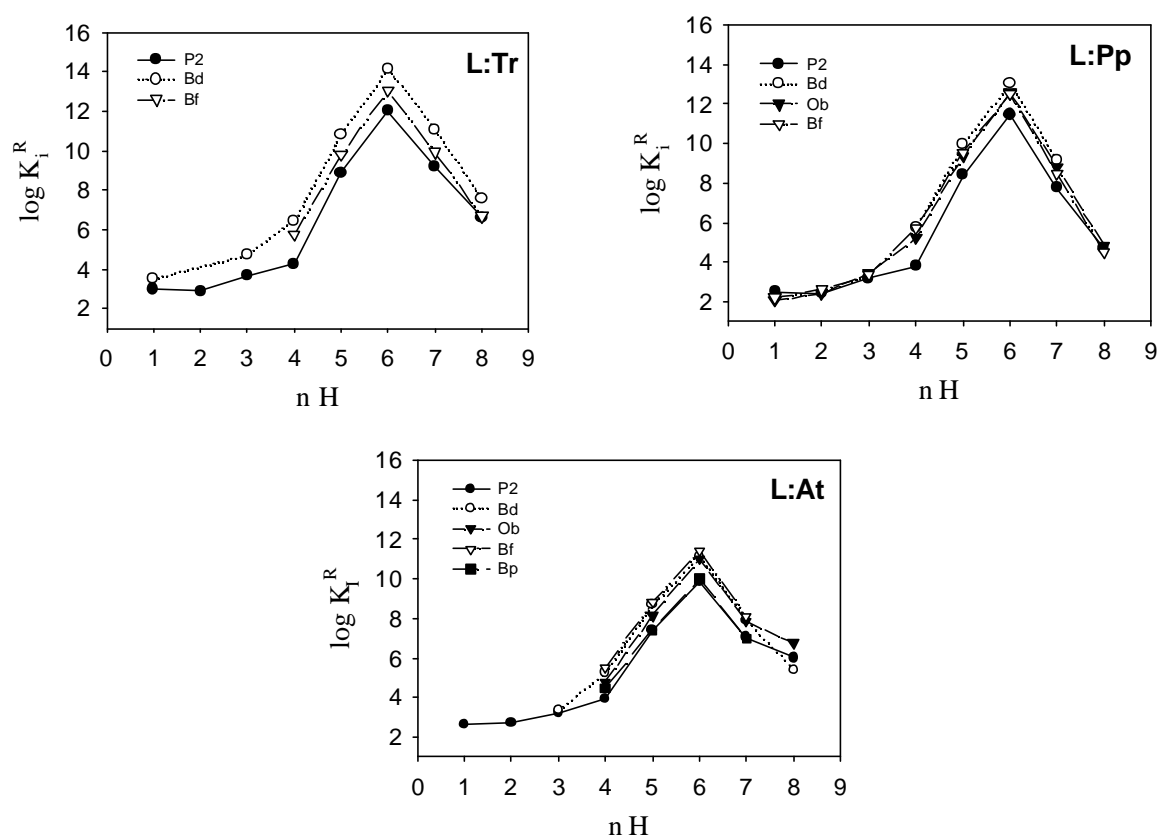


Figura 28. Representació gràfica de les constants d'estabilitat  $\log K_1^R$  dels complexos formats pels lligands L: p2, Bd, Ob, Bf o Bp i els substrats S: Tr, Pp i Ph, en funció de  $n$  (nombre total de protons en el complex).

La Figura 29 mostra els diagrames de competició pels sistemes P2:Bf:S. S'observa un predomini de les espècies H:Bf:S sobre les espècies H:P2:S, de manera que el lligand menys bàsic (Bf,  $\log \beta_6 = 39.23$ ), forma els complexos ternaris més forts que el lligand més bàsic (P2,  $\log \beta_6 = 40.42$ ). En aquest cas, es torna a posar de manifest l'efecte de la mida de la cavitat. Al ser la cavitat del lligand

Bf més petita que la del lligand P2, el substrat pot encaixar millor dins la cavitat, permetent la formació de complexos més estables.

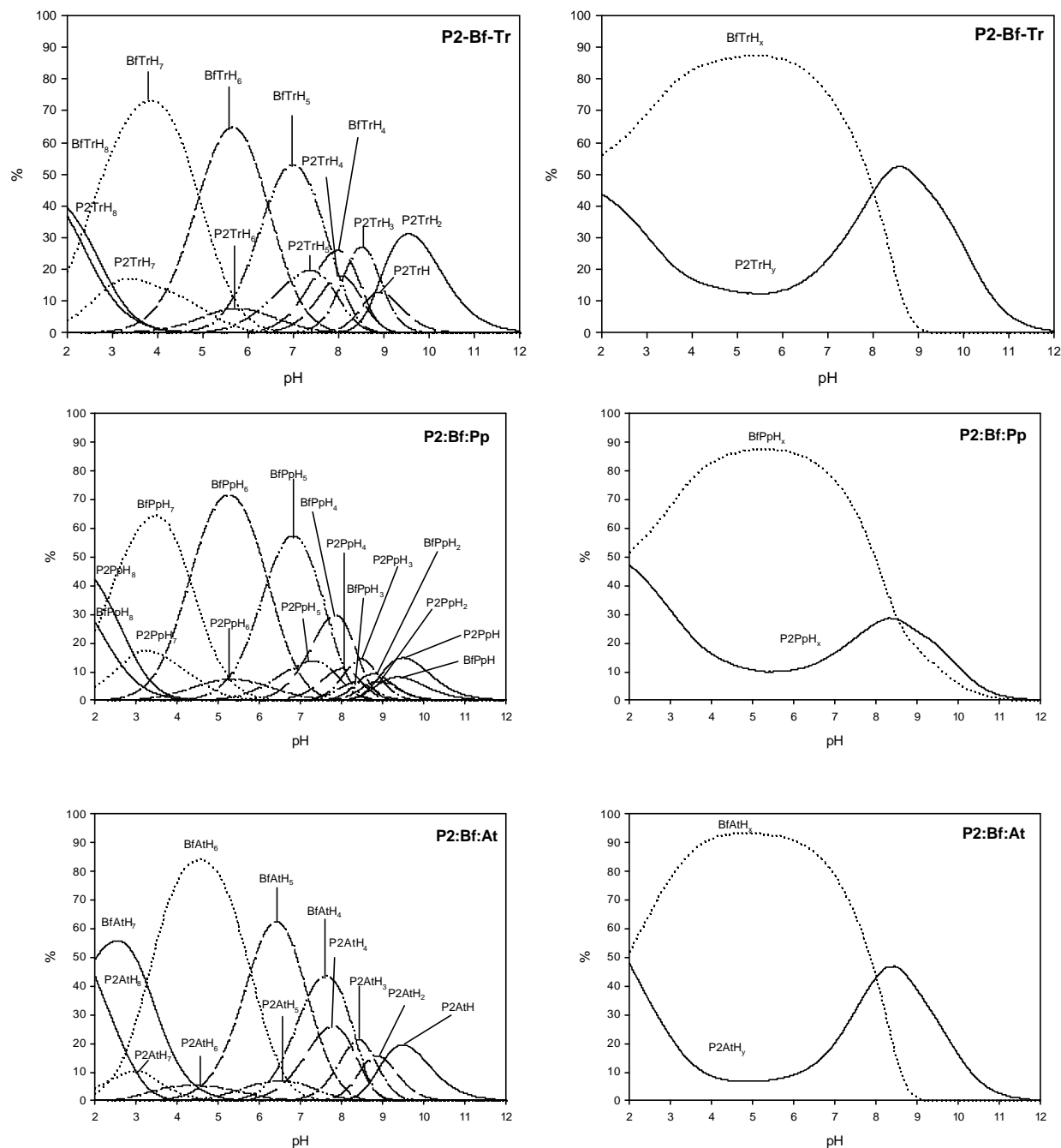


Figura 29. Diagrames competitiu calculats de distribució d'espècies amb els seus corresponents diagrames totals de distribució d'espècies per sistemes amb quantitats equimolars de dos lligands (P2-Bf) i un substrat (Tr, Pp i At).

## 5. CONCLUSIONS.

Els fenòmens de reconeixement molecular entre els diferents lligands hexaazamacrocíclics i els fosfats i ATP, depèn fortament de la mida i naturalesa del lligand i del substrat. La unió entre el lligand i el substrat es pot racionalitzar en termes d'interaccions electrostàtiques i enllaços per pont d'hidrogen, essent les primeres les que predominen principalment en la formació dels complexos, de manera que les constants d'interacció disminueixen en l'ordre  $Tr > Pp > Ph$ . Per lligands receptors que tenen el mateix nombre d'unitats metilèniques que uneixen les amines secundàries, però estan unides a l'espaiador en diferent posició (P2-Bd, P3-Bn), la interacció està directament relacionada amb l'acidesa del lligand i la mida de la cavitat. Els valors de les constants de complexació són més elevats pel lligand que té la cavitat més petita, coincidint amb el lligand menys bàsic. Quan comparem lligands que tenen diferent nombre d'unitats metilèniques que uneixen les amines secundàries però tenen el mateix espaiador (P2-P3, Bn-Bd, Ob-Pn). s'observa que els valors més grans de les constants són pel lligand menys bàsic (P2, Bn i Ob respectivament) que són el que presenta la cavitat més petita. Malgrat tot, els diagrames de complexació mostren un predomini dels dos tipus d'espècies depenent del rang de  $p[H]$  com a conseqüència de la diferent distribució de les espècies del lligand lliure en funció del  $p[H]$ . El diferent predomini de les espècies complexades dels sistemes formats pel lligand P2, Bf i Bp, és degut a un fenomen de mida de la cavitat del lligand, afavorint les interaccions electrostàtiques i interaccions per pont d'hidrogen en els dos lligands Bf i Bp respecte el lligand P2 que presenta una cavitat més gran. Quan comparem lligands que tenen el mateix nombre d'unitats metilèniques que uneixen les amines secundàries i diferent espaiador (Bn-P3 i Bd-P2), donat que la basicitat de les dues parelles es força similar, els valors més grans de les constants de complexació per Bn i Bd respectivament, relacionat amb una abundància més gran d'aquestes espècies es degut a un fenomen de mida de la cavitat. La selectivitat d'un lligand determinat per dos substrats (L-S-S') depèn principalment del valor de  $\log K^H$  del corresponent substrat. La selectivitat de dos lligands per un substrat (L-L'-S) depèn fortament del  $p[H]$ . Finalment cal dir que les discussions generals exposades en aquest treball estan d'acord amb els resultats obtinguts en altres treballs per lligands macrocíclics de característiques molt similars.<sup>9-17</sup>

## 6. REFERÈNCIES.

- <sup>1</sup> (a) *Supramolecular Chemistry of Anions*; Bianchi, A.; Bowman-James, J.; García-España, E.; Eds.; Wiley-VCH: Ney York, 1997.
- (b) Atwood, J. L.; Holma, K. T.; Steed, J. W. *Chem. Commun.* **1996**, 1401.
- (c) Lehn, J.-M. *Supramolecular chemistry, Concepts and Perspectives*; VCH: Weinheim, 1995.
- (d) Beer, P. D.; Wheeler, J. W.; Moore, C. In *Supramolecular Chemistry*; Balzani, V.; De cola, L.; Eds.; Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, 1992.
- (e) Katz, H. E. In *Inclusion Compounds*; Atwood, J. L.; Davies, J. E. D.; MacNichol, D. D. Eds.; Oxford University Press: Oxford, 1991.
- (f) Mertes, K. B.; Lehn, J.-M. In *Comprehensive Coordination Chemistry*; Gillord, R. D.; McCleverty, J. A.; Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1987.
- <sup>2</sup> (a) Mangani, S.; Ferraroni, M. In *Supramolecular Chemistry of Anions*; Bianchi, A.; Bowman-James, K.; García-España, E., Eds.; Wiley-VCH: Ney York, 1997; pp 63-78.
- <sup>3</sup> Atwood, J. L.; Steed, J. W., In *Supramolecular Chemistry of Anions*; Bianchi, A.; Bowman-James, K.; García-España, E., Eds.; Wiley-VCH: Ney York, 1997; pp 148.
- <sup>4</sup> *The Biochemistry of the Nucleic Acids*, 10<sup>th</sup> ed.. Adams, R. L. P.; Knowler, J. T.; and Leade, D. P.; Eds., Chapman and Hall. New York, 1986.
- <sup>5</sup> (a) *Nucleotide Analogues an Antiviral Agents, ACS Symposium Series 401*, Martin, J. C., Ed., American Chemical Society, Washington, DC, **1989**.
- (b) Furman, P. A.; Fyfe, J. A.; St. Clair, M. H.; Weinhold, K.; Rideout, J. L.; Freeman, G. A.; Lehrman, S. N.; Bolognesi, D. P.; Brode, S.; Mitsuya, H.; and Barry, D. W., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1986**, 83, 8333.
- <sup>6</sup> Farrow, S. N.; Jones, A. S.; Kumar, A.; Walker, R. T.; Balzarini, J.; Clerq, E. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 1400.
- <sup>7</sup> Seeler, J. L.; Sansom, P. I.; Andrievsky, A.; Kral, V. In *Supramolecular Chemistry of Anions*; Bianchi, A.; Bowman-James, K.; García-España, E., Eds.; Wiley-VCH: Ney York, **1997**; pp 355.
- <sup>8</sup> Bianchi, A.; García-España, E. In *Supramolecular Chemistry of Anions*; Bianchi, A.; Bowman-James, K.; García-España, E., Eds.; Wiley-VCH: Ney York, **1997**; pp 217.
- <sup>9</sup> (a) English, J. B.; Martell, A. E.; Motekaitis, R. J.; Murase, I. *Inorg. Chim. Acta*, **1997**, 258, 183.
- (b) Llobet, A.; Riebenspies, J.; Martell, A. E. *Inorg. Chem.* **1994**, 33, 5946.
- (c) Martell, A. E.; Motekaitis, R. J.; Nation, D. A. *Polyhedron* **1999**, 18, 3203.
- <sup>10</sup> (a) Lu, Q.; Motekaitis, R. J.; Riebenspies, J. H.; Martell, A. E. *Inorg. Chem.* **1995**, 34, 4958.

- (b) Nation, D. A.; Reibenspies, J. H.; Martell, A. E. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 4597.
- (c) Motekaitis, R.J.; Martell, A.E. *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 5534.
- (f) Lu, Q.; Reibenspies, J. H.; Carroll, R. I.; Martell, A. E.; Clearfiels, A. *Inorg. Chim. Acta*, **1998**, *270*, 207.
- (d) Jurek, P. E.; Martell, A. E.; Motekaitis, R. J.; Hancock, R. D. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 1823.
- (e) Lu, Q. Carroll, I.; Reibenspies, J. H.; Martell, A. E.; Clearfiels, A. *J. Mol. Struct.* **1988**, 469, 121.
- <sup>11</sup> (a) Dietrich, B.; Hosseini, M. W.; Lehn, J.-M.; Sessions, B.R., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1282.
- (b) Hosseini, M. W.; Lehn, J.-M. *Helvetica chimica Acta* **1987**, *70*, 1312.
- (c) Jahansouz, H.; Jiang, Z.; Himes, R. H.; Mertes, K. B.; Mertes, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1409.
- <sup>12</sup> (a) Kimura, E.; Kodama, M.; Yatsunami, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3182.
- (b) Kimura, E.; Kuramoto, Y.; Koike, T.; Fujioka, H.; Kodama, M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 42.
- (c) Kimura, E.; *Top. Curr. Chem.* **1985**, *128*, 113. *Veure referències que cita*
- (d) Schmidtchen, F. P., *Top. Cur. Chem.* **1986**, *132*, 101. *Veure referències que cita*
- (e) Hamilton, A. D.; Pant, N.; Muehldorf, A.; *Pure & Appl. Chem.*, **1988**, *60*, 533
- <sup>13</sup> (a) Aguilar, J. A.; García-España, E.; Guerrero, J.A.; Luis, S.V.; Llinares, J. M.; Miravet, J.F.; Ramírez, J. A.; Soriano, C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2237.
- (b) Bazzicalupi, C.; Bencini, A.; Bianchi, A.; Cecchi, M.; Escuder, B.; Fusi, V.; García-España, E.; Giorgi, C.; Luis, S.V.; Macagni, G.; Marcelino, V.; Paoletti, P.; Valtancoli, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6807. *Veure referències que cita*.
- (c) Micheloni, M.; Paoletti, P.; Bianchi, A. *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 3702.
- (d) Bazzicalupi, C.; Bencini, A.; Bianchi, A.; Fusi, V.; Giorgi, C.; Paoletti, P.; Stefani, A.; Valtancoli, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1995**, 275.
- (c) Gerasimchuc, O. A.; Mason, S.; Llinares, J. M.; song, M.; Alcock, N. W.; Bowman-James, K. *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 1371.
- <sup>14</sup> (a) Hosseini, M.W.; Lehn, J.-M.; Mertes, M.P. *Helv. Chim. Acta.* **1983**, *66*, 2454.
- (b) Hosseini, M.W.; Lehn, J.-M.; Maggiora, L.; Mertes, K.B.; Mertes, M.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 537.
- (c) Hosseini, M.W.; Lehn, J.-M. *Helv. Chim. Acta*, **1987**, *70*, 1312.
- (d) Hosseini, M.W.; Lehn, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7047.
- (e) Blackburn, G.M.; Thatcher, G.R.J.; Hosseini, M. W.; Lehn, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2779.

(f) Hosseini, M.W.; Lehn, J.-M.; Jones, K.C.; Plute, K.E.; Mertes, K.B.; Mertes, M.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6330.

(g) Hosseini, Blacker, A.J.; M.W.; Lehn, J.-M.; Mertes, K.B.; Mertes, M.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3896.

(h) Bencini, A.; Bianchi, A.; García-España, E.; Scott, E.C.; Morales, L.; Wang, B.; Deffo, T.; Takusagawa, F.; Mertes, M.P.; Mertes, K.B.; P. Paoletti. *Bioorg. Chem.* **1992**, *20*, 8.

(i) Andrés, A.; Aragón, J.; Bencini, A.; Bianchi, A.; Domenech, A.; Fusi, V.; García-España, E.; Paoletti, P.; Ramírez, J. A. *Inorg.Chem.* **1993**, *32*, 3418.

(j) Bencini, A.; Bianchi, A.; Giorgi, C.; Paoletti, P.; Valtancoli, B., Fusi, V.; García-España, E.; Llinares, J. M.; Ramírez, J.A. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 1114.

(k) Lu, Q.; Martell, A. E.; Motekaitis, R. J. *Inorg. Chim. Acta* **1996**, *251*, 365.

(l) Nation, D. A.; Lu, Q.; Martell, A. E. *Inorg. Chim. Acta* **1997**, *263*, 209.

<sup>15</sup> (a) Lu, Q.; Martell, A. E.; Motekaitis, R. J. *Inorg. Chim. Acta* **1996**, *251*, 365.

(b) Nation, D. A.; Lu, Q.; Martell, A. E. *Inorg. Chim. Acta* **1997**, *263*, 209.

<sup>16</sup> Anda, C.; Llobet, A.; Salvadó, V.; Martell, A. E.; Reibenspies, J.; Motekaitis, R. J. *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 2986.

<sup>17</sup> Anda, C.; Llobet, A.; Salvadó, V.; Martell, A. E.; Reibenspies, J.; Motekaitis, R. J. *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 3000.

<sup>18</sup> Bianchi, A.; García-España, E. *Journal of Chemical Education*, **1999**, *76*, 1727.

<sup>19</sup>Watters, J. I.; Loughran, E. D.; Lambert, S.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4855.

<sup>20</sup> (a) Martell, A. E.; Motekaitis, R. J. *Determination and Use of Stability Constants*, 2<sup>nd</sup> ed.; VCH Publishers: New York 1992. (b) SPEXY is a program created by R.J. Motekaitis which generates and X-Y file that contains the concentration of all the existent species in solution as a function of pH using BEST output files.

<sup>21</sup> Gran, G. *Analyst* (London) **1952**, *77*, 661.

<sup>22</sup> Smith, R.M.; Martell, A. E. *NIST Critically Selected Stability Constants: Version 2.0*, National Institute of Standards and Technology: Gaithersburg, MD, 1995.

<sup>23</sup> Donnadieu, B. Laboratoire de Chimie de Coordination, 205 Route de Narbonne, FR-31077 Toulouse Cedex.

<sup>24</sup> X-SHAPE (revision 1.01) July 1996. A Crystal Optimisation for Numerical Correction, STOE and Cie. (X-SHAPE is based on the program 'HABITUS' by Dr. Wolfgang Herrendorf, Institut für Anorganische Chemie, Universität Giessen)

- <sup>25</sup> Altomare, A.; Cascarano, G.; Giacovazzo, G.; Guagliardi, A.; Burla, M.C.; Polidori, G.; Camalli, M. 'SIR92 program for automatic solution of crystal structures by direct methods', *J. Appl. Cryst.* **1994**, 27, 435.
- <sup>26</sup> Sheldrick, G.M. 'A computer program for determination of Crystal Structure', Univ. Göttingen, Germany, **1997**.
- <sup>27</sup> 'International Tables for X-Ray Crystallography', Ed. Kynoch Press, Vol. IV, **1974**, 99-100 and 149.
- <sup>28</sup> Zolnai, L., ZORTEP, Graphical Program for X-Ray Structures Analysis, 1998, University of Heidelberg, Germany.
- <sup>29</sup> Müller, P. Institut für Anorganische Chemie der Universität Göttingen, Tammanstrabe 4, D-37073 Göttingen, (DBR).
- Usón, M. A. Departamento de Química Inorgánica, Instituto de Ciencias de Materiales de Aragón, Universidad de Zaragoza.
- <sup>30</sup> Kottke, T.; Stalke, D. *J. Appl. Crystallog.* **1993**, 26, 615.
- <sup>31</sup> Sheldrick, G. M. 'SHELXL-97: A Program for Crystal Structure Refinement' Universität Göttingen, B.R.D., **1997**.
- <sup>32</sup> Joseph, Reibenspies. Department of Chemistry, Texas A&M University, College Station, Texas 77843-3255.
- <sup>33</sup> (a) Sheldrick, G.SHELXS-97 Program for Crystal Structure Solution; Institut für Anorganische Chemie der Universität: Tammanstrasse 4, D-3400 Gottingen, Germany, 1997.
- (b) Sheldrick, G.SHELXL-97 Program for Crystal Structure Refinement; Institut für Anorganische Chemie der Universität: Tammanstrasse 4, D-3400 Gottingen, Germany, 1997.
- (c) International Tables for Crystallography; Wilson, A.J.C., Ed.; Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, The Netherlands, 1992; Vol. C, Tables 4.2.6.8. (pp 219-222) i 6.1.1.4. (pp 500-502).
- <sup>34</sup> Cini, R.; Pifferi, Cl. *J. Chem. Soc., Dalton, Trans.*, **1999**, 699-710.
- <sup>35</sup> Lu, Q.; Carroll, R. I.; Reibenspies, J. H.; Martell, A. E.; Clearfield, A.; *J. Mol. Struct.* **1988**, 469, 121.
- <sup>36</sup> Bencini, A.; Bianchi, A.; García-España, E.; Micheloni, M.; Ramírez, J. A. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 188, 97.
- <sup>37</sup> Smith, R.M.; Martell, A. E. *NIST Critically Selected Stability Constants: Version 2.0*, National Institute of Standards and Technology: Gaithersburg, MD, 1995.



## 7. MATERIAL SUPLEMENTARI.

Taula S1. Distàncies d'enllaç (Å) i angles d'enllaç (deg) seleccionades pel complex (H<sub>6</sub>P3)Br<sub>6</sub>·0.5H<sub>2</sub>O·C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O.

N(1)-C(1)	1.474(6)	N(1)-C(1) <sup>#1</sup>	1.474(6)
N(1)-H(1 <sup>a</sup> )	0.74(9)	N(1)-H(1B)	0.92(10)
N(2)-C(3)	1.484(6)	N(2)-C(4)	1.503(6)
N(2)-H(2A)	0.98(6)	N(2)-H(2B)	0.98(6)
N(3)-C(12)	1.483(6)	N(3)-C(11)	1.508(6)
N(3)-H(3A)	0.94(6)	N(3)-H(3B)	0.83(6)
N(4)-C(14)	1.481(7)	N(4)-C(14) <sup>#1</sup>	1.481(7)
N(4)-H(4A)	1.02(9)	N(4)-H(4B)	0.78(10)
C(1)-C(2)	1.513(7)	C(2)-C(3)	1.516(7)
C(4)-C(5)	1.514(7)	C(5)-C(10)	1.384(7)
C(5)-C(6)	1.388(7)	C(6)-C(7)	1.383(8)
C(7)-C(8)	1.387(7)	C(8)-C(9)	1.389(7)
C(8)-C(11)	1.492(7)	C(9)-C(10)	1.390(7)
C(12)-C(13)	1.515(7)	C(13)-C(14)	1.508(7)
C(1)-N(1)-C(1) <sup>#1</sup>	113.8(6)	C(1)-N(1)-H(1A)	104(4)
C(1) <sup>#1</sup> -N(1)-H(1A)	104(4)	C(1)-N(1)-H(1B)	104(3)
C(1) <sup>#1</sup> -N(1)-H(1B)	104(3)	H(1A)-N(1)-H(1B)	127(9)
C(3)-N(2)-C(4)	114.7(4)	C(3)-N(2)-H(2A)	108(3)
C(4)-N(2)-H(2A)	104(3)	C(3)-N(2)-H(2B)	92(3)
C(4)-N(2)-H(2B)	110(3)	H(2A)-N(2)-H(2B)	128(5)
C(12)-N(3)-C(11)	114.3(4)	C(12)-N(3)-H(3A)	114(3)
C(11)-N(3)-H(3A)	110(3)	C(12)-N(3)-H(3B)	107(4)
C(11)-N(3)-H(3B)	125(4)	H(3A)-N(3)-H(3B)	84(5)
C(14)-N(4)-C(14) <sup>#1</sup>	113.8(6)	C(14)-N(4)-H(4A)	108(2)
C(14) <sup>#1</sup> -N(4)-H(4A)	108(2)	C(14)-N(4)-H(4B)	94(8)
C(14) <sup>#1</sup> -N(4)-H(4B)	115(3)	C(1)-C(2)-C(3)	108.1(4)
N(1)-C(1)-C(2)	111.3(5)	C(1)-C(2)-C(3)	109.1(4)
N(2)-C(3)-C(2)	110.8(4)	N(2)-C(4)-C(5)	111.0(4)
C(10)-C(5)-C(6)	119.5(5)	C(10)-C(5)-C(4)	119.8(5)
C(6)-C(5)-C(4)	120.3(4)	C(7)-C(6)-C(5)	119.8(5)
C(6)-C(7)-C(8)	121.0(5)	C(7)-C(8)-C(9)	118.8(5)
C(7)-C(8)-C(11)	121.1(5)	C(9)-C(8)-C(11)	120.0(4)
C(8)-C(9)-C(10)	120.6(5)	C(5)-C(10)-C(9)	119.9(5)
C(8)-C(11)-N(3)	112.2(4)	N(3)-C(12)-C(13)	110.9(4)
C(14)-C(13)-C(12)	108.6(4)	N(4)-C(14)-C(13)	111.4(5)

<sup>#1</sup>Operacions de simetria utilitzades per generar àtoms equivalents: x, -y+1/2, z.

Taula S2. Distàncies d'enllaç (Å) i angles d'enllaç (deg) seleccionades pel complex [(H<sub>6</sub>P<sub>3</sub>)(HPO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>]-8H<sub>2</sub>O.

C(1)-N(2)	1.502	C(29)-C(28)	1.507
C(1)-C(15)	1.506	C(30)-C(29)	1.388
C(3)-N(2)	1.487	C(30)-C(31)	1.388
C(3)-C(4)	1.522	C(31)-C(32)	1.388
C(4)-C(5)	1.515	C(31)-C(30)	1.388
C(4)-C(3)	1.522	C(32)-C(33)	1.381
C(5)-N(6)	1.483	C(32)-C(31)	1.388
C(5)-C(4)	1.515	C(32)-C(18)	1.504
C(7)-N(6)	1.482	C(33)-C(32)	1.381
C(7)-C(8)	1.513	C(33)-C(34)	1.395
C(8)-C(7)	1.513	C(34)-C(29)	1.382
C(8)-C(9)	1.518	C(34)-C(33)	1.395
C(9)-N(10)	1.482	N(2)-C(3)	1.487
C(9)-C(8)	1.518	N(2)-C(1)	1.502
C(11)-N(10)	1.495	N(6)-C(7)	1.482
C(11)-C(12)	1.509	N(6)-C(5)	1.483
C(12)-C(17)	1.387	N(10)-C(9)	1.482
C(12)-C(13)	1.393	N(10)-C(11)	1.495
C(12)-C(11)	1.509	N(19)-C(20)	1.484
C(13)-C(14)	1.392	N(19)-C(18)	1.502
C(13)-C(12)	1.393	N(23)-C(24)	1.484
C(14)-C(15)	1.388	N(23)-C(22)	1.487
C(14)-C(13)	1.392	N(27)-C(26)	1.485
C(15)-C(16)	1.381	N(27)-C(28)	1.497
C(15)-C(14)	1.388	O(1a)-P(1a)	1.598
C(15)-C(1)	1.506	O(1b)-P(2b)	1.592
C(16)-C(15)	1.381	O(1c)-P(3c)	1.592
C(16)-C(17)	1.391	O(2a)-P(1a)	1.527
C(17)-C(12)	1.387	O(2b)-P(2b)	1.522
C(17)-C(16)	1.391	O(2c)-P(3c)	1.525
C(18)-N(19)	1.502	O(3a)-P(1a)	1.520
C(18)-C(32)	1.504	O(3b)-P(2b)	1.529
C(20)-N(19)	1.484	O(3c)-P(3c)	1.517
C(20)-C(21)	1.523	O(4a)-P(1a)	1.515
C(21)-C(22)	1.518	O(4b)-P(2b)	1.520
C(21)-C(20)	1.523	O(4c)-P(3c)	1.524
C(22)-N(23)	1.487	P(1a)-O(4a)	1.515
C(22)-C(21)	1.518	P(1a)-O(3a)	1.520
C(24)-N(23)	1.484	P(1a)-O(2a)	1.527
C(24)-C(25)	1.517	P(1a)-O(1a)	1.598
C(25)-C(24)	1.517	P(2b)-O(4b)	1.520
C(25)-C(26)	1.519	P(2b)-O(2b)	1.522
C(26)-N(27)	1.485	P(2b)-O(3b)	1.529
C(26)-C(25)	1.519	P(2b)-O(1b)	1.592

---

C(28)-N(27)	1.497	P(3c)-O(3c)	1.517
C(28)-C(29)	1.507	P(3c)-O(4c)	1.524
C(29)-C(34)	1.382	P(3c)-O(2c)	1.525
C(29)-C(30)	1.388	P(3c)-O(1c)	1.592
N(2)-C(1)-C(15)	112.61	C(32)-C(31)-C(30)	120.96
N(2)-C(3)-C(4)	111.09	C(33)-C(32)-C(31)	118.80
C(5)-C(4)-C(3)	107.80	C(33)-C(32)-C(18)	121.18
N(6)-C(5)-C(4)	112.24	C(31)-C(32)-C(18)	119.96
N(6)-C(7)-C(8)	112.44	C(32)-C(33)-C(34)	120.30
C(7)-C(8)-C(9)	109.09	C(29)-C(34)-C(33)	120.84
N(10)-C(9)-C(8)	111.28	C(3)-N(2)-C(1)	114.13
N(10)-C(11)-C(12)	114.28	C(7)-N(6)-C(5)	111.59
C(17)-C(12)-C(13)	118.89	C(9)-N(10)-C(11)	113.31
C(17)-C(12)-C(11)	119.34	C(20)-N(19)-C(18)	115.10
C(13)-C(12)-C(11)	121.71	C(24)-N(23)-C(22)	111.79
C(14)-C(13)-C(12)	119.99	C(26)-N(27)-C(28)	113.02
C(15)-C(14)-C(13)	121.04	O(4a)-P(1a)-O(3a)	112.38
C(16)-C(15)-C(14)	118.71	O(4a)-P(1a)-O(2a)	112.37
C(16)-C(15)-C(1)	120.69	O(4a)-P(1a)-O(1a)	108.14
C(14)-C(15)-C(1)	120.60	O(3a)-P(1a)-O(2a)	111.26
C(15)-C(16)-C(17)	120.74	O(3a)-P(1a)-O(1a)	104.51
C(12)-C(17)-C(16)	120.62	O(2a)-P(1 <sup>a</sup> )-O(1a)	107.71
N(19)-C(18)-C(32)	114.67	O(4b)-P(2b)-O(2b)	112.33
N(19)-C(20)-C(21)	110.90	O(4b)-P(2b)-O(3b)	111.64
C(22)-C(21)-C(20)	108.02	O(4b)-P(2b)-O(1b)	108.01
N(23)-C(22)-C(21)	112.38	O(2b)-P(2b)-O(3b)	111.35
N(23)-C(24)-C(25)	112.30	O(2b)-P(2b)-O(1b)	104.79
C(24)-C(25)-C(26)	108.17	O(3b)-P(2b)-O(1b)	108.35
N(27)-C(26)-C(25)	112.13	O(3c)-P(3c)-O(4c)	111.65
N(27)-C(28)-C(29)	115.07	O(3c)-P(3c)-O(2c)	111.74
C(34)-C(29)-C(30)	118.87	O(3c)-P(3c)-O(1c)	109.59
C(34)-C(29)-C(28)	118.56	O(4c)-P(3c)-O(2c)	112.49
C(30)-C(29)-C(28)	122.41	O(4c)-P(3c)-O(1c)	107.44
C(29)-C(30)-C(31)	120.22	O(2c)-P(3c)-O(1c)	103.49

---

Taula S3. Distàncies d'enllaç (Å) i angles d'enllaç (deg) seleccionades pel complex [(H<sub>5</sub>Bn)<sub>2</sub>(P<sub>2</sub>O<sub>7</sub>)(HP<sub>2</sub>O<sub>7</sub>)<sub>2</sub>].28H<sub>2</sub>O.

P(1)-O(3)	1.528(7)	P(1)-O(1)	1.536(8)
P(1)-O(2)	1.549(7)	P(1)-O(4)	1.611(8)
P(2)-O(7)	1.500(7)	P(2)-O(5)	1.515(8)
P(2)-O(6)	1.519(8)	P(2)-O(4)	1.623(8)
P(3)-O(10)	1.489(8)	P(3)-O(8)	1.507(9)
P(3)-O(9)	1.518(7)	P(3)-O(11) #1	1.59(2)
P(3)-O(11)	1.64(3)	O(11)-P(3)#1	1.59(2)
N(1)-C(1)	1.535(14)	O(11)-O(11)#1	0.98(3)
N(2)-C(4)	1.499(14)	N(1)-C(2)	1.47(2)
N(3)-C(7)	1.499(13)	N(2)-C(5)	1.478(14)
N(4)-C(15)	1.488(14)	N(3)-C(8)	1.492(14)
N(5)-C(18)	1.495(14)	N(4)-C(16)	1.488(13)
N(6)-C(22)	1.503(13)	N(5)-C(19)	1.485(13)
C(2)-C(3)	1.52(2)	N(6)-C21	1.463(14)
C(5)-C(6)	1.52(2)	C(1)-C(13)#2	1.51(2)
C(8)-C(9)	1.52(2)	C(3)-C(4)	1.52(2)
C(9)-C(10)	1.39(2)	C(6)-C(7)	1.51(2)
C(11)-C(12)	1.38(2)	C(9)-C(14)	1.37(2)
C(13)-C(14)	1.37(2)	C(10)-C(11)	1.38(2)
C(15)-C(27)#3	1.51(2)	C(12)-C(13)	1.40(2)
C(17)-C(18)	1.54(2)	C(13)-C(1)#2	1.51(2)
C(20)-C(21)	1.54(2)	C(16)-C(17)	1.51(2)
C(23)-C(28)	1.38(2)	C(19)-C(20)	1.52(2)
C(24)-C(25)	1.38(2)	C(22)-C(23)	1.512(14)
C(26)-C(27)	1.357(14)	C(23)-C(24)	1.39(2)
C(27)-C(14)#3	1.51(2)	C(25)-C(26)	1.37(2)
		C(27)-C(28)	1.37(2)
O(3)-P(1)-O(1)	113.3(4)	O(3)-P(1)-O(2)	110.6(4)
O(1)-P(1)-O(2)	113.1(4)	O(3)-P(1)-O(4)	107.3(4)
O(1)-P(1)-O(4)	109.2(5)	O(2)-P(1)-O(4)	102.5(4)
O(7)-P(2)-O(5)	111.3(5)	O(7)-P(2)-O(6)	113.6(5)
O(5)-P(2)-O(6)	112.2(5)	O(7)-P(2)-O(4)	108.4(5)
O(5)-P(2)-O(4)	102.3(4)	O(6)-P(2)-O(4)	108.3(5)
O(10)-P(3)-O(8)	112.7(5)	O(10)-P(3)-O(9)	114.2(4)
O(8)-P(3)-O(9)	109.7(5)	O(10)-P(3)-O(11)#1	121.2(10)
O(8)-P(3)-O(11)#1	89.9(8)	O(9)-P(3)-O(11)#1	106.5(11)
O(10)-P(3)-O(11)	94.3(9)	O(8)-P(3)-O(11)	123.1(7)
O(9)-P(3)-O(11)	102(10)	O(11)#1-P(3)-O(11)	35.2(11)
P(1)-O(4)-P(2)	144.7(5)	O(11)#1-O(11)-P(3)#1	75(3)
O(11)#1-O(11)-P(3)	70(3)	P(3)#1-O(11)-P(3)	144.8(11)
C(2)-N(1)-C(1)	115.2(10)	C(5)-N(2)-C(4)	113.5(9)
C(8)-N(3)-C(7)	117.2(9)	C(16)-N(4)-C(15)	114.2(9)
C(19)-N(5)-C(18)	114.6(9)	C(21)-N(6)-C(22)	115.4(9)
C(13)#2-C(1)N(1)	111.7(9)	N(1)-C(2)-C(3)	109.9(11)

C(2)-C(3)-C(4)	111.3(11)	N(2)-C(4)-C(3)	112.6(10)
N(2)-C(5)-C(6)	108.7(9)	C(7)-C(6)-C(5)	112.5(10)
N(3)-C(7)-C(6)	110.0(9)	N(3)-C(8)-C(9)	112.7(9)
C(14)-C(9)-C(10)	118.4(13)	C(14)-C(9)-C(8)	119.5(12)
C(10)-C(9)-C(8)	122.0(12)	C(11)-C(10)-C(9)	120.3(12)
C(12)-C(11)-C(10)	121.0(12)	C(11)-C(12)-C(130)	119.0(13)
C(14)-C(13)-C(12)	118.8(12)	C(14)-C(13)-C(12)#2	122.8(12)
C(12)-C(13)-C(1)#2	118.3(13)	C(9)-C(14)-C(13)	122.4(12)
N(4)-C(15)-C(27)#3	111.4(9)	N(4)-C(16)-C(17)	112.8(9)
N(5)-C(18)-C(17)	110.0(10)	N(5)-C(18)-C(17)	108.0(9)
N(5)-C(19)-C(20)	108.5(9)	C(19)-C(20)-C(21)	112.5(10)
N(6)-C(21)-C(20)	109.8(10)	N(6)-C(22)-C(23)	111.5(9)
C(28)-C(23)-C(24)	117.8(10)	C(28)-C(23)-C(22)	122.1(11)
C(24)-C(23)-C(22)	120.0(11)	C(25)-C(24)-C(23)	120.2(11)
C(24)-C(25)-C(26)	120.4(11)	C(27)-C(26)-C(25)	121.5(11)
C(26)-C(27)-C(28)	118.2(11)	C(26)-C(27)-C(15#3)	121.9(11)
C(28)-C(27)-C(15)#3	119.6(10)	C(27)-C(28)-C(23)	121.8(10)

# Operacions de simetria utilitzades per generar àtoms equivalents:

#1: x, -y, -z+2. #2: -x-1, -y, -z+2. #3: -x, -y+1, -z.

## Capítol 7.

**Avaluació sistemàtica de fenòmens de reconeixement molecular.  
Part 4. La interacció entre àcids dicarboxílics amb lligands  
hexaazamacrocíclics que contenen espaiadors *m*-xilílics i *p*-xilílics.**



**Avaluació sistemàtica de fenòmens de reconeixement molecular. Part 4. La interacció entre àcids dicarboxílics amb lligands hexaazamacrocíclics que contenen espaiadors *m*-xilílics i *p*-xilílics.**

## ÍNDIX.

<b>1. RESUM.</b> .....	<b>291</b>
<b>2. INTRODUCCIÓ.</b> .....	<b>291</b>
<b>3. SECCIÓ EXPERIMENTAL.</b> .....	<b>293</b>
3.1. Mètodes generals. ....	293
3.2. Materials.....	293
3.3. Valoracions potenciomètriques.....	293
3.4. Obtenció de les estructures cristal·lines.....	295
3.5. Determinació de les estructures cristal·lines. ....	295
<b>4. RESULTATS I DISCUSSIÓ.</b> .....	<b>297</b>
4.1. Estructura cristal·lina del complex [(H <sub>6</sub> P2)(Ox)](Br) <sub>4</sub> ·2H <sub>2</sub> O. ....	297
4.2. Estructura cristal·lina del complex [(H <sub>6</sub> P3)(Te) <sub>3</sub> ]·14H <sub>2</sub> O. ....	301
4.3. Estructura cristal·lina del complex [(H <sub>6</sub> Bn)(Od) <sub>2</sub> ](Br) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O. ....	303
4.4. Constants de protonació dels lligands i substrats.....	306
4.5. Formació de les espècies ternàries H:L:S.....	308
4.6. Diagrames competitiu i diagrames de selectivitat.....	316
<b>5. CONCLUSIONS.</b> .....	<b>323</b>
<b>6. REFERÈNCIES.</b> .....	<b>325</b>
<b>7. MATERIAL SUPLEMENTARI</b> .....	<b>327</b>





## 1. RESUM.

Les interaccions host-guest entre àcids dicarboxílics i lligands de tipus poliazamacrocíclics s'han estudiat a partir del tractament matemàtic de mesures potenciomètriques. Els lligands 3,7,11,19,23,27-hexaazatricyclo [27.3.1.1<sup>13,17</sup>] tetratriaconta -1(32),13,15,17(34),29(33),30-hexaè (Bn), 3,6,9,17,20,23-hexaazatricyclo[23.3.1.1<sup>11,15</sup>]triaconta- 1(29),11(30),12,14,25,27-hexaè (Bd), 3,7,11,19,23,27-hexaazatricyclo [27.3.1.1<sup>13,17</sup>] tetratriaconta -1(32),13,15,17(34),29(33),30-hexaè (P3) i 3,6,9,17,20,23-hexaazatricyclo[23.3.1.1<sup>11,15</sup>]triaconta- 1(29),11(30),12,14,25,27-hexaè (P2) formen en dissolució aquosa diferents espècies catióniques les quals reconeixen determinats substrats tal com l'àcid malònic, àcid oxàlic, àcid oxidacètic i àcid tereftàlic.

Els complexos ternaris que es formen són el resultat d'interaccions de tipus electrostàtiques, interaccions per pont d'hidrogen i interaccions  $\pi$ -stacking, l'estabilitat dels quals depèn fortament de la naturalesa del lligand, substrat i el p[H]. S'han determinat les constants de formació de totes les espècies formades. Es discuteix la selectivitat dels diferents lligands pels diferents substrats mitjançant la utilització de diagrames de distribució d'espècies.

S'ha resolt l'estructura cristal·lina dels complexos [(H<sub>6</sub>P2)(Ox)](Br)<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O, [(H<sub>6</sub>P3)(Te)<sub>3</sub>]-14H<sub>2</sub>O i [(H<sub>6</sub>Bn)(Od)<sub>2</sub>](Br)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O mitjançant l'anàlisi de difracció de Raig-X. El compost [(H<sub>6</sub>P2)(Ox)](Br)<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O cristal·litza en el sistema monoclínic, grup espacial P2<sub>1</sub>/n, amb Z = 2. Les dimensions de la cel·la unitat són a = 7.6990(10) Å, b = 18.0200(10) Å, c = 13.589(3) Å,  $\alpha = \gamma = 90^\circ$ ,  $\beta = 98.2(2)^\circ$ . El compost [(H<sub>6</sub>P3)(Te)<sub>3</sub>]-14H<sub>2</sub>O cristal·litza en el sistema monoclínic, grup espacial P2<sub>1</sub>/n, amb Z = 2. Les dimensions de la cel·la unitat són a = 11.179(2) Å, b = 27.439(9) Å, c = 11.452(3) Å.  $\alpha = \gamma = 90^\circ$ ,  $\beta = 117.84(2)^\circ$ . El compost [BnH<sub>6</sub>][Od<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>]-6H<sub>2</sub>O cristal·litza en el sistema triclínic, grup espacial P-1 amb Z = 2. Les dimensions de la cel·la unitat són a = 10.460(5) Å, b = 11.650(5) Å, c = 12.115(6) Å,  $\alpha = 74.22(2)^\circ$ ,  $\beta = 65.170(10)^\circ$  i  $\gamma = 68.070(10)^\circ$ .

## 2. INTRODUCCIÓ.

La química de coordinació d'anions, és a dir la unió d'anions per lligands orgànics, ha estat menys estudiada que la química de coordinació de cations a pesar del paper tant important que juguen les espècies carregades negativament tant en química com en biologia.<sup>1</sup>

Els lligands de tipus poliazaciclofans que contenen dues subunitats d'unió, permeten la formació de complexos amb àcids dicarboxílics.

El reconeixement molecular d'àcids policarboxílics i aminoàcids s'ha començat a estudiar en els últims anys.<sup>2-6</sup> La principal estratègia per aconseguir en solució una interacció forta i selectiva, es

basa en utilitzar macrocicles carregats positivament, els més comuns dels quals són els dels tipus poliamines. El disseny de receptors que reconeixin selectivament determinats substrats en solució aquosa és de gran importància d'acord amb la rellevància biològica dels estudis en aquest solvent. La racionalització de l'especificitat i selectivitat de la unió dels àcids dicarboxílics s'ha aconseguit en solvents no polars a través de receptors preorganitzats.<sup>7,8</sup> En solvents pròtics, la situació esdevé més complicada donat que la solvatació ha de competir amb les interaccions host-guest i normalment s'obtenen interaccions més febles, a no ser que puguin haver altres factors com ara les interaccions  $\Pi$ -stacking que modulin les interaccions host-guest.<sup>10</sup> S'han realitzat estudis en dissolució aquosa entre macrocicles de tipus poliamines i anions carboxilats com a receptors, obtenint com a resultat que la selectivitat és funció de la llargada de la cadena.<sup>2,9</sup> S'assumeix que la preorganització juga un paper essencial en la química host-guest.<sup>10</sup>

Els poliazamacrocicles donen en solució aquosa espècies amb diferents graus de protonació que poden interaccionar amb espècies aniòniques. Les interaccions electrostàtiques i enllaços per pont d'hidrogen són les principals contribucions a l'estabilitat dels complexos. La formació d'aquestes espècies depèn fortament del p[H] i per tant aquests equilibris es poden estudiar a través de valoracions potenciomètriques variant el p[H].

Quan estudiem substrats dianiònics, tal com els àcids dicarboxílics, s'espera un procés de reconeixement lineal entre cada una de les subunitats d'unió i el carboxilat terminal del substrat.

Per tal de comprendre millor els factors que governen la química de coordinació d'anions, nosaltres hem estudiat la interacció entre diferents receptors de tipus poliazamacrocíclics (Figura 1) i àcids dicarboxílics (Figura 2).

Podem observar com influeix la basicitat, la mida i geometria del lligand en el grau d'interacció.

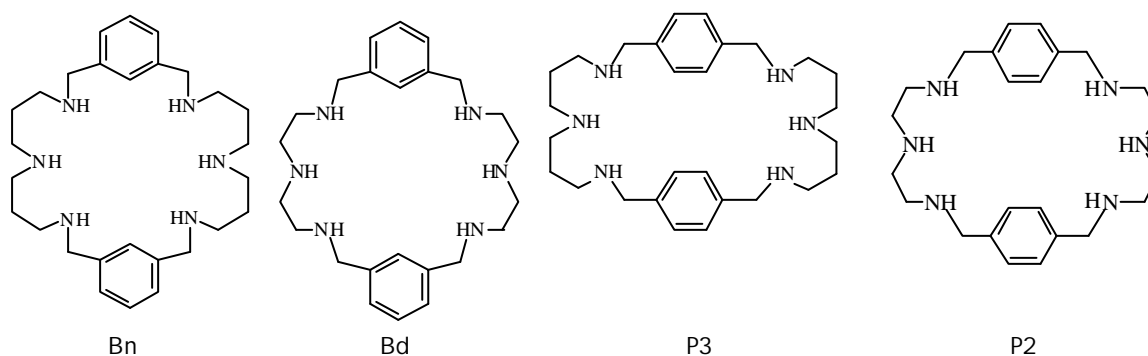


Figura 1. Lligands i les seves abreviatures.

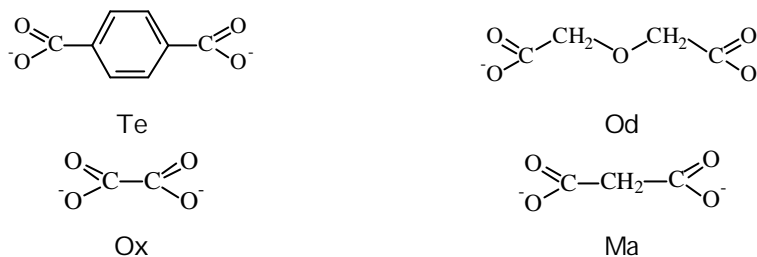


Figura 2. Àcids dicarboxílics i les seves abreviatures.

### 3. SECCIÓ EXPERIMENTAL.

#### 3.1. Mètodes generals.

Els espectres de RMN-<sup>1</sup>H i de RMN-<sup>13</sup>C s'han obtingut amb un espectròmetre Bruker DPX200 Model Avance (4.7 T) del Servei de Resonància Magnètica Nuclear de la UdG.

Els anàlisis elementals s'han realitzat amb l'analitzador elemental Carlo Erba Instruments, Mod. CHNS 1108, del Servei d'Anàlisi de la UdG.

Els espectre de IR s'han realitzat amb un espectròmetre FT-IR Mattson-Galaxy Satellite.

#### 3.2. Materials.

Els lligands P2, P3, Bn i Bd es va preparar com a sals incolores hexahidrobromades seguint els procediments descrits en el capítol 2.

El KCl es va obtenir de Aldrich, de qualitat ACS, P.A. Les ampolles de KOH lliures de CO<sub>2</sub> Dilut-it es van comprar a J. T. Baker Inc. L'àcid malònic, oxàlic, oxidiacètic i tereftalat es van obtenir de Merck de qualitat P.A. Degut a la insolubilitat de l'àcid tereftàlic en aigua, es procedeix a la formació de la sal dissòdica, a partir de la qual es realitzaran les valoracions potenciomètriques.

La solució de KOH es va estandarditzar per valoració contra un estàndard de hidrogenftalat de potassi i fenolftaleïna com indicador i es va comprovar periòdicament el contingut en carbonats (<2.0%).<sup>11a</sup>

#### 3.3. Valoracions potenciomètriques.

Les mesures potenciomètriques s'han efectuat en una cel·la amb una camisa termostatitzada, mantenint la temperatura constant a 25.00 ± 0.05 °C. La cel·la es manté tancada hermèticament i sota una atmosfera inert a través d'un flux constatat de nitrogen purificat. Es va utilitzar un pH metre Crison Model 2002 equipat amb un elèctrode de vidre i amb un elèctrode de referència de Ag/AgCl utilitzant KCl saturat com a solució interna. Una bureta Crison de 2.5 mL de capacitat s'utilitza per controlar el volum d'agent valorant que s'ha d'addicionar a la mescla de reacció.

L'agent valorant que és KOH [C] = 0.1 M, es manté sota una atmosfera de nitrogen per evitar la carbonatació de la solució. Es va utilitzar KCl com electrolit suport per mantenir la força iònica del medi constant a  $\mu = 0.1$  M. Els volums inicials en la cel·la de reacció són de 50 mL. El parell electròdic és va calibrar mitjançant una valoració d'una petita quantitat de HCl a una força iònica de 0.1 M i a 25.00 °C., determinant el punt d'equivalència pel mètode de Gran el qual permet determinar el potencial estàndard  $E^\circ$ .<sup>12</sup>

Es van fer les valoracions potenciomètriques dels lligands i substrats individualment, per calcular les constants de protonació en les condicions esmentades i seguidament s'efectuen les mesures potenciomètriques de solucions que contenien quantitats equimolars de lligand i de cada un dels àcids dicarboxílics corresponents. En tots els casos la concentració de cada una de les espècies és de 2 mM a una força iònica  $\mu = 0.10$  M (KCl). En cada valoració s'enregistra un mínim de deu punts per la neutralització d'un equivalent d'ió hidrogen. Per calcular en cada cas les constants d'estabilitat globals i les seves desviacions estàndards es va utilitzar un mínim de tres valoracions. Les desviacions estàndard de les diferents constants de reconeixement és de  $\pm 0.02$ . Es va considerar que el rang de p[H] adequat estava entre 2-12. El valor de  $\log K_w$  pel sistema, definit en termes de  $\log([H^+][OH^-])$  es va trobar que era de -13.78 al medi iònic utilitzat<sup>13</sup> i es va mantenir fix durant els refinaments. Les constants d'equilibri i els diagrames de distribució d'espècies es van calcular utilitzant els programes BEST<sup>11a</sup> i SPEXY<sup>11b</sup> respectivament.

El programa BEST s'utilitza per minimitzar la desviació estàndard entre els valors observats i els valors calculats de la corba de valoració a partir de les dades de volum, pH i de les concentracions de cada un dels components.

El programa refina les constants mitjançant la minimització de la funció quadràtica d'errors definida per la següent equació:

$$U = \sum w(pH_{\text{obs}} - pH_{\text{calc}})^2$$

a on  $W=1/(pH_{i+1}-pH_{i-1})^2$  és el pes estadístic que s'utilitza per disminuir la influència dels valors menys precisos de pH en aquelles regions a on el perfil de pH presenta una pendent major.

La desviació estàndard en unitats de pH s'obté per l'equació :

$$s_{\text{fit}} = (U / N)^{1/2}$$

a on  $N = \sum W$ .

### 3.4. Obtenció de les estructures cristal·lines.

Complex  $[(H_6P2)(Ox)](Br)_4 \cdot 2H_2O$ .

S'addiciona lentament una solució formada per 0.05 mmols d'àcid oxàlic en 2 mL d'aigua sobre una solució formada per 0.046 mmols del lligand P2 hexahidrobromat  $(H_6P2)Br_6$  en 2 mL d'aigua, seguit per una lenta difusió amb etanol a temperatura ambient. Cristalls del complex apropiats per realitzar una difracció de raig X es formen aproximadament en dues setmanes.

Complex  $[(H_6P3)(Te)_3] \cdot 14H_2O$ .

S'addiciona lentament una solució formada per 0.105 mmols de tereftalat de dissodi en 1 mL d'aigua sobre una solució formada per 0.100 mmols del lligand P3 hexahidrobromat  $(H_6P3)Br_6$  en 2 mL d'aigua. S'ajusta el pH amb KOH 0.1 M fins un valor de pH de 4.5. S'afegeix etanol lentament procurant que quedin dues fases. Es tapa i es posa a 5 °C. Cristalls del complex apropiats per realitzar una difracció de raig X es formen aproximadament en dues setmanes.

Complex  $[(H_6Bn)(Od)_2](Br)_2 \cdot 6H_2O$ .

S'addiciona lentament una solució formada per 0.115 mmols d'àcid oxidacètic en 1 mL d'aigua sobre una solució formada per 0.100 mmols del lligand Bn hexahidrobromat  $(H_6Bn)Br_6$  en 3 mL d'aigua. S'ajusta el pH amb NaOH 0.1 M fins un valor de pH de 5.0. Es deixa evaporar a temperatura ambient. Cristalls del complex apropiats per realitzar una difracció de raig X es formen aproximadament en una setmana.

### 3.5. Determinació de les estructures cristal·lines.

Complex  $[(H_6P2)(Ox)](Br)_4 \cdot 2H_2O$ .<sup>14</sup>

Es va seleccionar un cristall prismàtic de mides 0.1 x 0.1 x 0.2 mm<sup>3</sup> i es va muntar en un difractòmetre MAR345 equipat amb placa detectora d'imatge. Els paràmetres de la cel·la es van calcular per centrat de 2607 reflexions ( $2 < \theta < 27^\circ$ ) amb refinament pel mètode de mínims quadrats. Les intensitats es van col·lectar amb radiació MoK $\alpha$  monocromatitzada. En el rang  $1.89 \leq \theta \leq 26.73$  es van mesurar 10041 reflexions, 3735 de les quals eren no equivalents per simetria ( $R_{int}(on I) = 0.031$ ). Es varen assumir 2313 reflexions tot aplicant la condició  $I > 2\sigma(I)$ . Es van aplicar correccions de polarització de Lorenz i d'absorció.

L'estructura es va resoldre per mètodes directes emprant el programa informàtic SHELXS<sup>15</sup> i es va refinar pel mètode de mínims quadrats de matriu complerta emprant el programa SHELXL<sup>15</sup> utilitzant 2916 reflexions (les reflexions amb intensitats molt negatives es varen descartar).

La funció minimitzada fou  $\{\sum w ||F_o|^2 - |F_c|^2|$ , amb  $w = [\sigma^2(I) + (0.0421P)^2 + 4.3801P]^{-1}$  i  $P = (|F_o|^2 + 2|F_c|^2) / 3$ . Es va prendre el valor de  $f$ ,  $f'$  i  $f''$  de les Taules Internacionals<sup>16</sup> de Cristal·lografia de Raigs-X.

Es van localitzar 26 àtoms de H per síntesi diferencial i es van refinar amb un factor global isotròpic de temperatura. El factor  $R(\text{on } F)$  final fou de 0.039,  $wR(\text{on } |F|^2) = 0.095$  i la bondat de l'ajust = 1.103 per totes les reflexions observades. El nombre de paràmetres refinats fou de 297 amb Max. shift/esd = 0.00 i Mean shift/esd = 0.00. Els pics màxims i mínims en la síntesi diferencial final fou de 0.503 i -0.480 eÅ<sup>-3</sup> respectivament.

Complex [(H<sub>6</sub>P<sub>3</sub>)(Te)<sub>3</sub>].14H<sub>2</sub>O.<sup>17</sup>

Per la determinació de l'estructura cristal·lina es va seleccionar un cristall de 0.30 x 0.20 x 0.15 mm<sup>3</sup>. El cristall escollit es va muntar en una fibra de vidre amb una gota de pegament. Per l'adquisició de les dades es va utilitzar un difractòmetre de monocristall amb detector d'àrea i monocromador de grafit Bruker SMART CCD 1K, amb un ànode de Mo que genera una radiació K $\alpha$  ( $\lambda = 0,71073$  Å). L'adquisició de les dades es va realitzar a 173(2) K, utilitzant un corrent de nitrogen gas fred. La determinació preliminar de les dimensions de la cel·la unitat es va realitzar a partir d'un conjunt de 45 imatges, mesurades variant l'angle omega amb un pas de 0.3° per tres posicions de phi diferents, mantenint la distància entre cristall y detector en 4.5 cm. Les primeres 50 imatges mesurades es van recollir de nou al final de la mesura per avaluar la disminució de la intensitat de difracció durant la mesura. Les dades recollides es van integrar utilitzant com a matriu d'orientació del cristall, la obtinguda en la determinació preliminar de les dimensions de la cel·la unitat, mitjançant el programa informàtic Bruker SAINT v. 4.1,<sup>18</sup> utilitzant totes les reflexions observades en l'interval angular  $2,5 < 2\theta < 56,5$ . Durant el procés d'integració es va procedir simultàniament al refinament de les dimensions de la cel·la unitat. Una vegades es van integra totes les dades, es va aplicar una correcció semi-empírica d'absorció i disminució utilitzant el programa SADABS.<sup>19</sup> La resolució de l'estructura cristal·lina es va realitzar mitjançant mètodes directes utilitzant el paquet informàtic SHELXTL-PC.<sup>20</sup> El refinament de l'estructura es va realitzar mitjançant el mètode de mínims quadrats davant  $F^2$ . Tots els àtoms localitzats excepte els H han estat refinats anisotròpicament. Els àtoms d'hidrogen han estat inclosos en posicions calculades i refinades unides als heteroàtoms corresponents, excepte els de la molècula d'aigua, que han estat trobats en mapes de densitat electrònica residual i refinats units a l'oxigen.

Complex  $[(H_6Bn)(Od)_2](Br)_2 \cdot 6H_2O$ .<sup>21</sup>

Un cristall incolor del compost de dimensions  $0.3 \times 0.02 \times 0.02 \text{ mm}^3$  es va muntar sobre una fibra de vidre a temperatura ambient. L'examen primari i la recollida de dades es va efectuar en un Siemens R3M (monocromador de grafit orientat; radiació  $Mo K\alpha$ ) a 162(2) K. Es van calcular els paràmetres de la cel·la mitjançant un ajust de mínims quadrats sobre 25 reflexions d'angle alt ( $2\theta > 15^\circ$ ). La bona qualitat del cristall fou confirmada per escanejant  $\omega$  de diverses reflexions intenses. Es van recollir dades des de  $4.96^\circ$  fins a  $50.00^\circ$  en  $2\theta$  a 293(2) K. L'amplada de banda per l'escaneig fou de 2.0 graus en  $\omega$  amb una velocitat d'escaneig variable des de  $3.0^\circ$  fins a  $14.0^\circ/\text{min}$ . Els tres estàndards, recollits cada 97 reflexions no varen mostrar cap tendència significativa. Les mesures del blanc es van realitzar mitjançant tècniques de stationary crystal i stationary counter al començament i al final de cada escan durant un temps igual a  $\frac{1}{2}$  del temps d'escaneig.

Es van aplicar correccions de Lorentz i de polarització a 4330 reflexions. Es va aplicar també una correcció d'absorció semiempírica. En subseqüents càlculs, es van utilitzar 4169 reflexions úniques ( $R_{\text{int}} = 0.0398$ ). L'estructura es va resoldre per mètodes directes (Sheldrick, 1997).<sup>22a</sup> El refinament anisotròpic de matriu completa pel mètode de mínims quadrats per tots els àtoms excepte els hidrògens va donar  $R(F)[I > 2\sigma(I)] = 0.048$  i  $wR(F^2)[\text{totes les dades}] = 0.1354$  fins a convergència (Sheldrick, 1997).<sup>22b</sup> Els àtoms d'hidrogen es van col·locar en posicions ideals amb paràmetres termals isotèrmics fixats a 1.2 o 1.5 vegades els valors de l'àtom al que estan enllaçats. Els factors d'escattering d'àtoms neutres i els factors d'escattering anormals es varen prendre de la ref. 22c.

## 4. RESULTATS I DISCUSSIÓ.

### 4.1. Estructura cristal·lina del complex $[(H_6P2)(Ox)](Br)_4 \cdot 2H_2O$ .

L'estructura del complex ha estat determinada per anàlisi de difracció de Raigs X d'un monocristall. L'estructura cristal·lina està formada per un complex catiònic  $[H_6P2]^{6+}$ , una molècules d'oxalat, quatre bromurs i dos molècules d'aigua de cristallització.

La Taula 1 mostra un resum de les dades cristal·logràfiques i paràmetres de refinament estructural obtingudes pel complex

El lligand macrocíclic hexaprotonat  $H_6P2^{6+}$  adopta una conformació estesa amb els anells aromàtics a una distància aproximada de 9.60 Å. La Figura 3 mostra un diagrama ORTEP del complex amb la numeració dels àtoms. L'oxalat està encapsulat dins la cavitat del macrocicle tal com es mostra en la Figura 4. El complex presenta un centre d'inversió localitzat al mig de l'enllaç C-C de l'oxalat.



Taula 1. Dades cristal·logràfiques i paràmetres de refinament del complex  $[(H_6P2)(Ox)](Br)_4 \cdot 2H_2O$

Fórmula química	$C_{26}H_{54}N_6O_8Br_4$
Pes fórmula	898.39
Sistema cristal·lí, grup espacial	Monoclínic, $P2_1/n$
a, Å	7.6990(10)
b, Å	18.0200(10)
c, Å	13.589(3)
$\beta$ , deg	98.82 (2)
Volum, Å <sup>3</sup>	1863.0 (5)
Unitats fórmula/Cel·la	2
Temperatura, K	296 (2) K
$\lambda$ Mo-K $\alpha$ , Å	0.71069
$\rho_{calc.}$ , g/cm <sup>3</sup>	1.602
$\mu$ mm <sup>-1</sup>	4.370
$R^a$	0.0399
$R_w^b$	0.0954

$$^a R = \frac{\sum |F_o| - F_c}{\sum F_o} \quad ^b [\frac{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{\sum [w(F_o^2)^2]}]^{1/2}$$

L'anió oxalat està interaccionant amb el macrocicle protonat a través d'interaccions electrostàtiques. A més, un dels dos àtoms d'oxigen d'una de les unitats de carboxilat, forma dos enllaços per pont d'hidrogen simultàniament amb dos àtoms de nitrogen del macrocicle: N(3)-H(3A)...O(2) 3.097 Å i N(2)-H(2A)...O(2) 2.789 Å. L'oxigen de l'altre extrem forma un enllaç per pont d'hidrogen amb el nitrogen central de la unitat de dietilentriamina: N(3)-H(3A)...O(1) 2.795 Å. Les interaccions per pont d'hidrogen es mostren en el diagrama ORTEP de la Figura 3. Aquestes distàncies N-H+...O- corresponen a enllaços forts per pont d'hidrogen.<sup>23</sup>

La Taula S1 del material suplementari mostra les distàncies d'enllaç (Å) i angles seleccionats (deg) del complex.

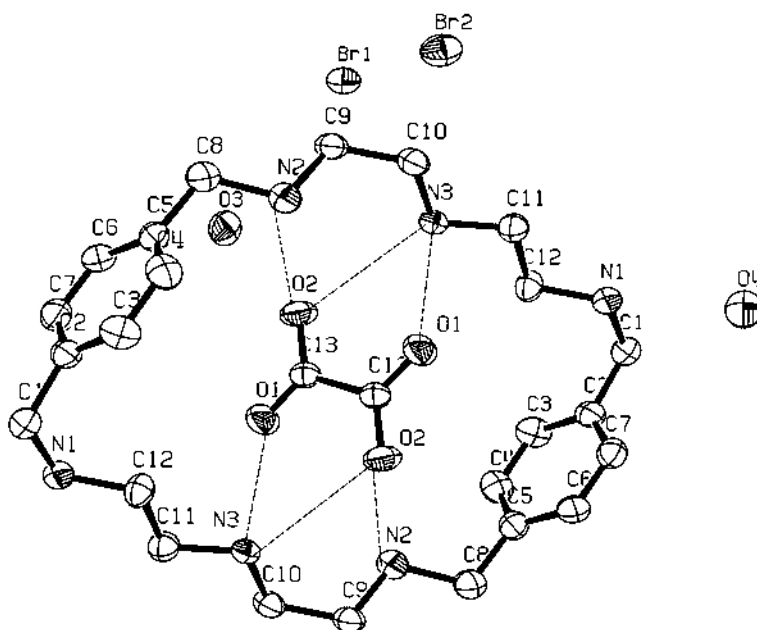


Figura 3. Visió ORTEP (el·lipsoides termals amb probabilitat 50%) del complex  $[(H_6P2)(Ox)](Br)_4 \cdot 2H_2O$  incloent l'esquema de numeració d'àtoms i les interaccions per pont d'hidrogen entre l'oxalat i el lligand.

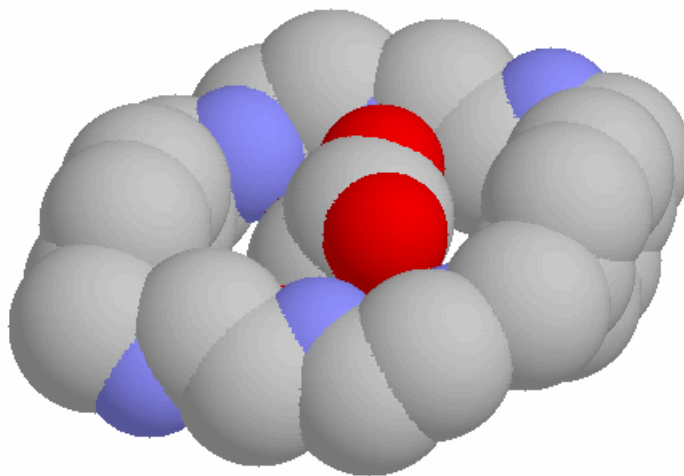


Figura 4. Visió tridimensional del complex  $[(H_6P2)(Ox)]^{4+}$ .

En la literatura, s'ha publicat la resolució d'una estructura cristal·lina formada pel lligand 3,6,9,16,19,22-hexaaza-27,28-dioxatriciclo[22.2.1.<sup>11,14</sup>]-tetraene (Bf) amb oxalat. En aquesta estructura l'oxalat es troba per sobre i per sota del pla definit pel lligand macrocíclic i no a dins la cavitat (Figura 5).<sup>24</sup> Aquest fet posa en evidència la importància de la mida de la cavitat i la correcta disposició dels àtoms per tal de facilitar les interaccions electrostàtiques i enllaços per pont d'hidrogen en la formació dels complexos ternaris.

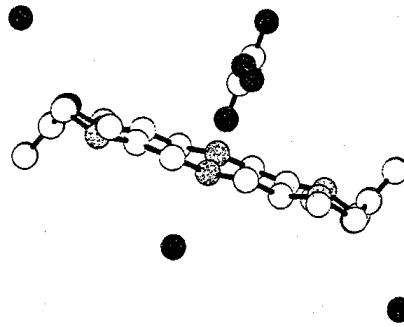


Figura 5. Visió ORTEP de l'estructura del complex format pel lligand Bf i oxalat.

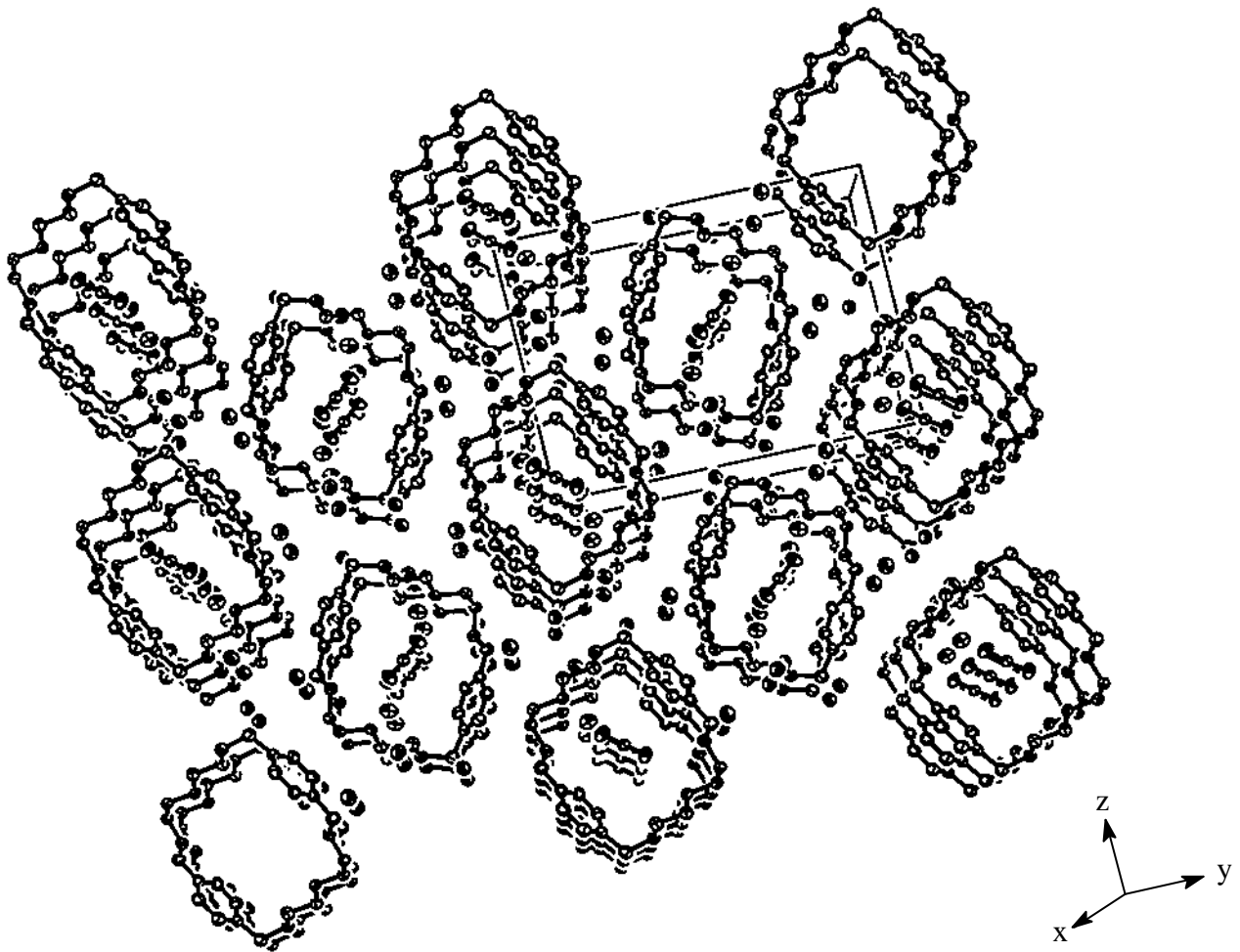


Figura 6. Xarxa cristal·lina de dues cel·les unitat del complex en la direcció de l'eix x, y i z.

La Figura 6 mostra la xarxa cristal·lina de dues cel·les unitat del complex en la direcció x, y i z. En cap de les tres direccions les molècules de complex estan disposades correctament per tal que sigui factible la presència d'interaccions per  $\pi$ -stacking. L'estructura tridimensional es manté a través de múltiples interaccions electrostàtiques i enllaços per pont d'hidrogen entre les molècules de lligand,

oxalat, aigua i bromurs. En la direcció de l'eix  $y$  s'observa un empaquetament per capes de molècules de complex alternat amb i molècules de bromurs i molècules d'aigua.

#### 4.2. Estructura cristal·lina del complex $[(H_6P3)(Te)_3] \cdot 14H_2O$ .

L'estructura del complex ha estat determinada per anàlisi de difracció de Raigs X d'un monocristall.

L'estructura cristal·lina està formada per un complex catiònic  $[H_6P3]^{6+}$ , tres molècules de tereftalat i 14 molècules d'aigua de cristal·lització.

La Taula 2 mostra un resum de les dades cristal·logràfiques i paràmetres de refinament estructural obtingudes pel complex  $[(H_6P3)(Te)_3] \cdot 14H_2O$ .

Taula 2. Dades cristal·logràfiques i paràmetres de refinament del complex  $[(H_6P3)(Te)_3] \cdot 14H_2O$ .

Fórmula química	$C_{52}H_{92}N_6O_{26}$
Pes fórmula	1217.32
Sistema cristal·lí, grup espacial	Monoclínic, $P2_1/n$
$a$ , Å	11.179(2)
$b$ , Å	24.439(9)
$c$ , Å	11.452(3)
$\beta$ , deg	117.84 (2)
Volum, Å <sup>3</sup>	3106.2 (14)
Unitats fórmula/Cel·la	2
Temperatura, K	173 (2)
$\lambda$ Mo- $K_{\alpha}$ , Å	0.71073
$\rho_{calc.}$ , g/cm <sup>3</sup>	1.302
$\mu$ mm <sup>-1</sup>	0.104
$R^a$	0.0551
$R_w^b$	0.1267

$$^a R = \frac{\sum |F_o| - F_c}{\sum |F_o|} \quad ^b [\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum [w(F_o^2)^2]]^{1/2}$$

El lligand adopta una conformació estesa. La cavitat del lligand es pot descriure com un rectangle, a on els vèrtex estan ocupats alternativament pels àtoms C7 i C12 donant lloc a una cavitat de dimensions 11.81 Å x 5.83 Å.

La Figura 7 mostra un diagrama ORTEP del complex amb la numeració dels àtoms.

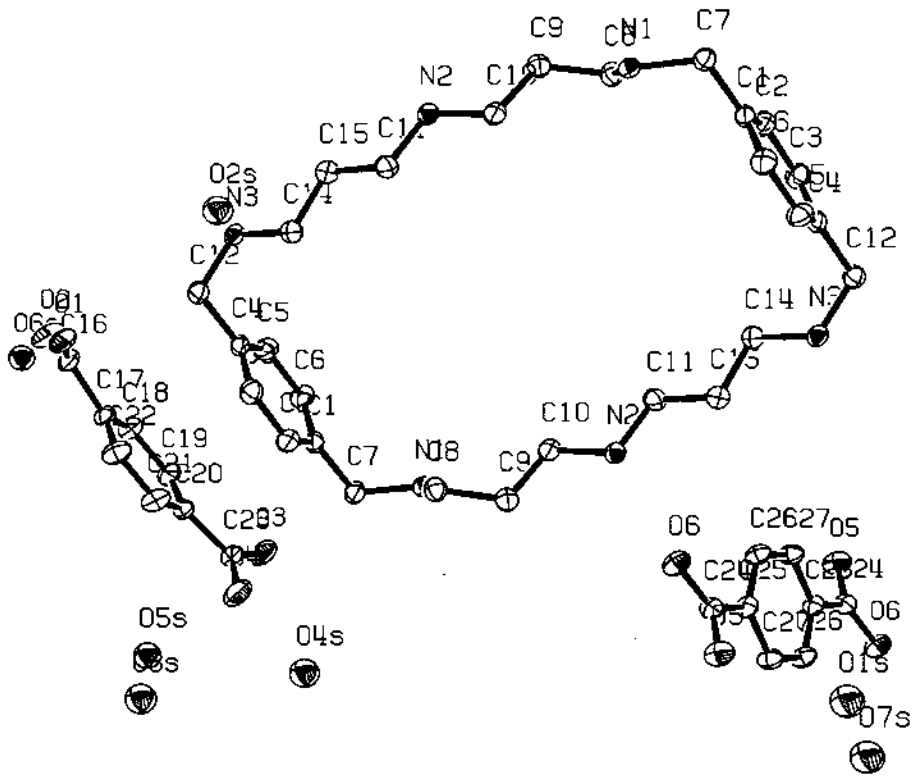


Figura 7. Visió ORTEP (el·lipsoides termals amb probabilitat 50%) del complex  $[(H_6P_3)(Te)_3] \cdot 14H_2O$  incloent l'esquema de numeració d'àtoms.

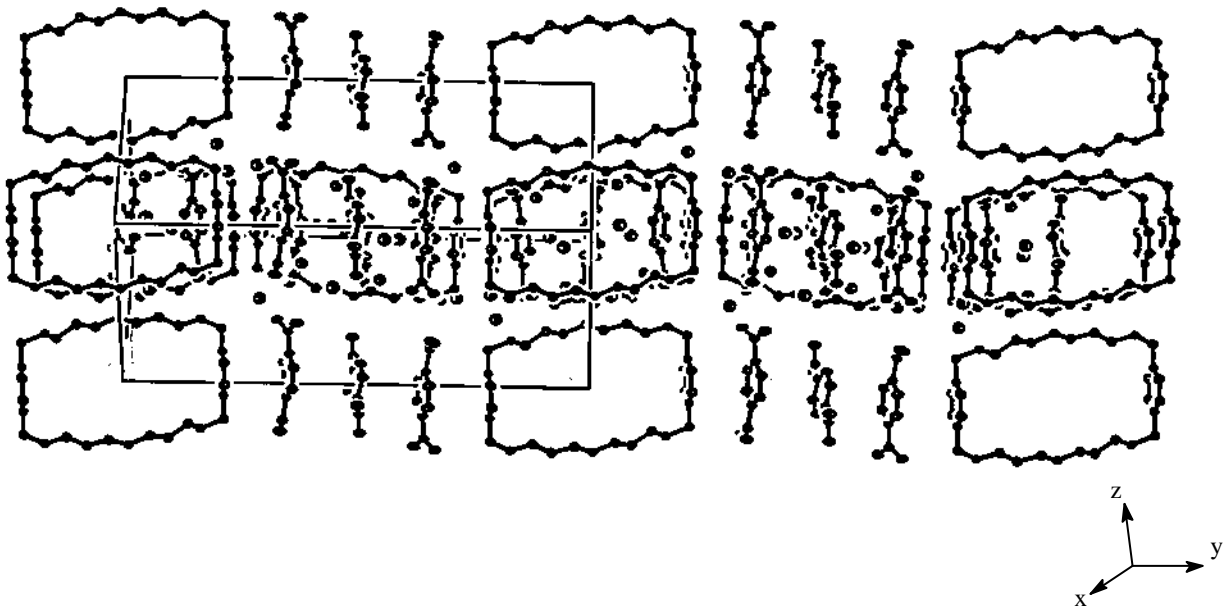


Figura 8. Xarxa cristal·lina de dues cel·les unitat del complex en la direcció de l'eix y.

La Figura 8 mostra la xarxa cristal·lina de dues cel·les unitat del complex en la direcció y. S'observen dos tipus clarament definits d'ordenacions periòdiques de les molècules dins de la cel·la. Al llarg de l'eix y, que es perpendicular al pla definit pels anells aromàtics tant del lligand com del substrat, trobem que tres molècules de tereftalat estan intercalades entre cada dues de lligand. D'aquesta manera els anells aromàtics del lligand i del tereftalat queden situats en orientacions paral·leles i estan estabilitzats per interaccions de tipus  $\pi$  stacking. Les distàncies entre els dos anells aromàtics estan compreses entre 3.72-4.14, les quals estan dins les distàncies trobades en altres sistemes.<sup>25</sup> A més, aquestes tres molècules de tereftalat presenten estabilitzacions diverses per interaccions de tipus pont d'hidrogen entre els oxígens dels grups carboxilats i els protons units al nitrogen del lligand al llarg de l'eix z: N(1)-H(1A)...O(1) 2.692 Å, N(2)-H(2A)...O(6) 2.769 Å, N(3)-H(3A)...O(3) 2.638 Å. Aquestes distàncies N-H+...O- corresponen a enllaços forts per pont d'hidrogen.<sup>23</sup>

En un segon anàlisi, es pot observar també una disposició periòdica al llarg de l'eix de les x a on trobem tres molècules de tereftalat que estan entre dues molècules de lligand. En aquesta orientació els anells aromàtics del tereftalat i del lligand no es troben en situació favorable per les interaccions de  $\pi$ -stacking donat que l'anell aromàtic del tereftalat es troba situat en un pla perpendicular al pla del lligand. En aquest eix dominen, per l'estabilització de l'estructura, les interaccions per pont d'hidrogen entre els oxígens dels grups carboxilats i els protons units a nitrogen del lligand de la molècula de lligand que està en el mateix eix: N(2)-H(2A)...O(5) 2.833 Å, N(2)-H(2A)...O(6) 2.954 Å. Les distàncies per pont d'hidrogen observades al llarg de l'eix de les x, són lleugerament inferiors a les observades al llarg de l'eix de les z.

L'estructura tridimensional és manté a través d'una extensa xarxa d'interaccions per pont d'hidrogen entre les molècules d'aigua, les molècules de tereftalat i els lligands al llarg de l'eix y i z i interaccions de  $\pi$  stacking entre els anells aromàtics al llarg de l'eix y

#### 4.3. Estructura cristal·lina del complex $[(H_6Bn)(Od)_2](Br)_2 \cdot 6H_2O$ .

L'estructura del complex ha estat determinada per anàlisi de difracció de Raigs X d'un monocristall. L'estructura cristal·lina està formada per un complex catiònic  $[H_6Bn]^{6+}$ , dos molècules d'oxidiacetat, dos bromurs i sis molècules d'aigua de cristal·lització.

La Taula 3 mostra un resum de les dades cristal·logràfiques i paràmetres de refinament estructural obtingudes pel complex  $[(H_6Bn)(Od)_2](Br)_2 \cdot 6H_2O$ .

La Figura 9 mostra un diagrama ORTEP del complex amb la numeració dels àtoms.

Taula 3. Dades cristal·logràfiques i paràmetres de refinament del complex  $[(H_6Bn)(Od)_2](Br)_2 \cdot 6H_2O$ .

Fórmula química	$C_{36}H_{72}N_6O_{16}Br_2$
Pes fórmula	1004.82
Sistema cristal·lí, grup espacial	Triclínic, P-1
a, Å	10.460(5)
b, Å	11.650(5)
c, Å	12.115(6)
$\alpha$ , deg	74.22 (2)
$\beta$ , deg	65.170 (10)
$\gamma$ , deg	68.070(10)
Volum, Å <sup>3</sup>	1231.2 (10)
Unitats fórmula/Cel·la	2
Temperatura, K	162 (2) K
$\lambda$ Mo-K $\alpha$ , Å	0.71073
$\rho_{calc.}$ , g/cm <sup>3</sup>	1.355
$\mu$ mm <sup>-1</sup>	1.713
$R^a$	0.0685
$R_w^b$	0.1605

$$^a R = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|} \quad ^b [\frac{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{\sum w(F_o^2)^2}]^{1/2}$$

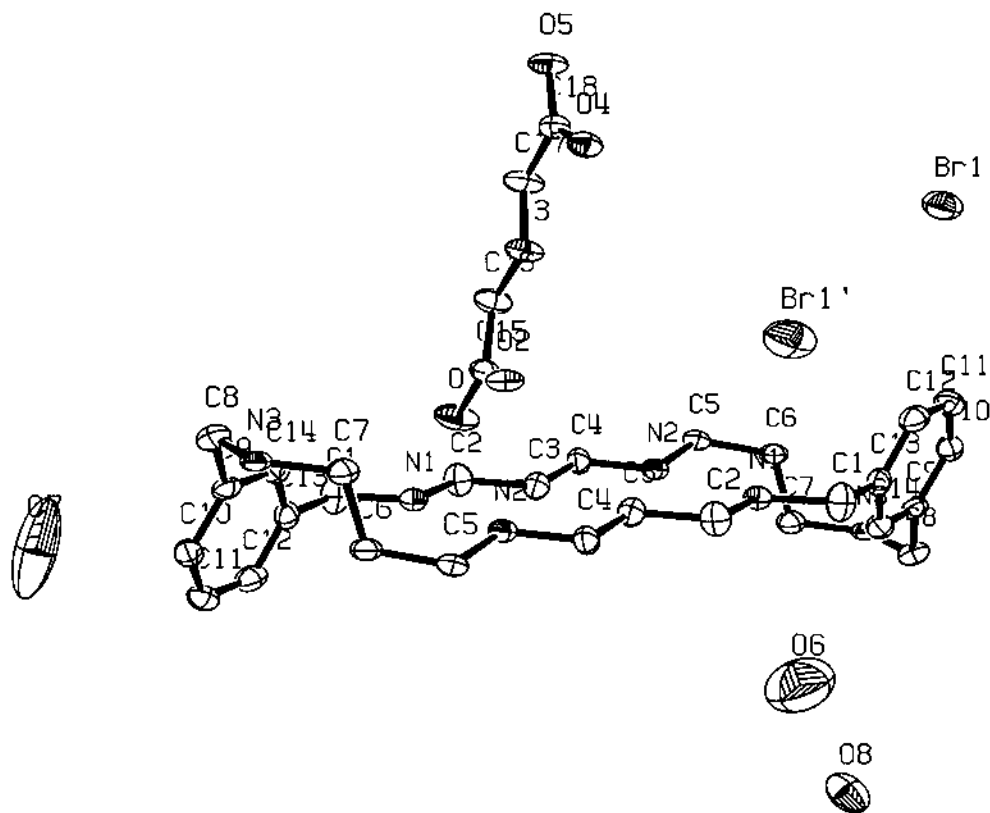


Figura 9. Visió ORTEP (el·lipsoides termals amb probabilitat 50%) del complex  $[(H_6Bn)(Od)_2](Br)_2 \cdot 6H_2O$  incloent l'esquema de numeració d'àtoms.

El lligand macrocíclic hexaprotonat  $[H_6Bn]^{6+}$  adopta una conformació de cadira amb els anells fenílics apuntant en direccions oposades. La distància entre els anells fenílics és de 12.6 Å aproximadament. La xarxa cristal·lina està formada per capes successives de molècules de lligand i molècules d'oxidiacetat, les quals es mantenen unides a través d'interaccions electrostàtiques i múltiples interaccions per pont d'hidrogen entre els extrems carboxilats de la molècula d'oxidiacetat i les molècules de lligand tal com es representa en la Figura 10.

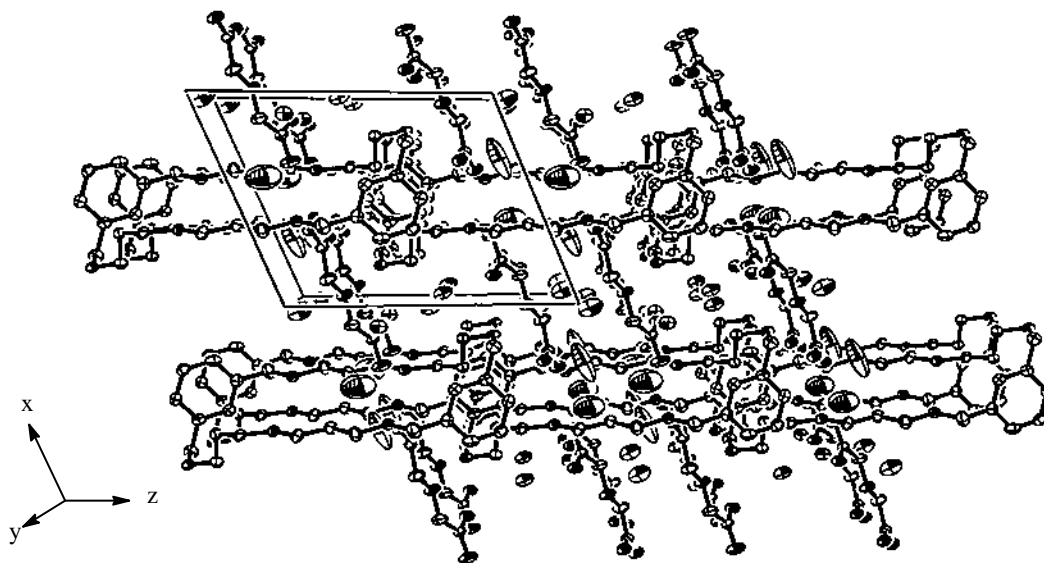


Figura 10. Xarxa cristal·lina de dues cel·les unitat del complex en la direcció de l'eix x, y i z.

Cada molècula d'oxidiacetat forma interaccions per pont d'hidrogen amb tres molècules de lligand, situades en el pla superior, inferior i lateral tal com es mostra en Figura 11. Les interaccions per pont d'hidrogen entre la molècula d'oxidiacetat i els tres lligands es descriuen en la Taula 4. Les interaccions per pont d'hidrogen es consideren que són fortes.<sup>23</sup>

Taula 4. Distàncies (Å) de les interaccions per pont d'hidrogen.

Lligand 1 (L1)	d(D...A)	Lligand 2 (L2)	d(D...A)	Lligand 3 (L3)	d(D...A)
O1-N2	3.048	O5-N2	2.792	O4-N3	2.881
O2-N2	2.811	O5-N1	2.803	O2-N3	2.699
O1-N1	2.698			O3-N3	2.817





Els valors de les constants de reconeixement del lligands Bn i Bd estan d'acord amb els publicats en la bibliografia.<sup>27-29</sup>

Taula 5. Logaritme de les constants de protonació dels lligands P3, P2, Bn i Bd.

Equilibri	P3	Bn	P2	Bd
$K^H_1$ [HL]/[L][H]	10.55	10.35	9.54	9.46
$K^H_2$ [H <sub>2</sub> L]/[HL][H]	10.06	9.76	8.90	8.72
$K^H_3$ [H <sub>3</sub> L]/[H <sub>2</sub> L][H]	8.56	8.54	8.26	7.98
$K^H_4$ [H <sub>4</sub> L]/[H <sub>3</sub> L][H]	7.67	7.78	7.50	7.12
$K^H_5$ [H <sub>5</sub> L]/[H <sub>4</sub> L][H]	7.12	7.22	3.18	3.75
$K^H_6$ [H <sub>6</sub> L]/[H <sub>5</sub> L][H]	6.70	6.67	3.04	3.40
$\Sigma \log K^H_i$	50.64	50.32	40.42	40.42
$\sigma_{\text{fit}} \times 1,000$	1.9	2.1	1.5	1.9

La Taula 6 dona els valors de les constants de protonació parcials dels quatre substrats. La segona constant de protonació  $K^H_2$  podem considerar que és bastant feble, en comparació a la primera constant de protonació  $K^H_1$  que és moderadament forta.

Els valors trobats de les constants de protonació dels substrats estan d'acord amb els valors publicats en la bibliografia.<sup>13</sup> Degut a la insolubilitat en aigua de l'àcid tereftàlic, els valors de les constants de protonació s'han obtingut directament de la literatura. Donat que la forma desprotonada és soluble en aigua, s'han pogut realitzar les valoracions a partir del valor de p[H] en que ho teníem completament solubilitzat per addició de base.

L'ordre de basicitat del dianió ( $S^{2-}$ ) és: Ma > Te > Ox > Od.

Taula 6. Logaritme de les constants de protonació dels substrats.

Equilibri	Ma	Te	Od	Ox
$K^H_1$ [HS]/[S][H]	5.29	4.50	3.93	3.99
$K^H_2$ [H <sub>2</sub> S]/[HS][H]	2.65	3.61	2.83	1.0
$\sigma_{\text{fit}} \times 1,000$ o ref.	2.8	13	2.1	3.7

## 4.5. Formació de les espècies ternàries H:L:S.

A partir de les dades de valoració potenciomètrica d'una solució equimolar de lligand i substrat i coneixent els valors de les constants de protonació individuals dels lligands i substrats es pot resoldre el sistema coneixent la natura i el valor de  $\log K^R$  per les diferents espècies involucrades tal com es mostra en la Taula 7.

*Taula 7. Logaritme de les constants de reconeixement,  $\log K^R$ , pels sistemes amb els lligands Bd, P2, Bn i P3 i els àcids dicarboxílics.*

Estequiom.		Bd	P2	Bn	P3
L S H	Equilibri				
<b>A. Malònic (Ma)</b>					
1 1 1	[HLMa]/[HL][Ma]	-	3.02	-	-
1 1 2	[H <sub>2</sub> LMa]/[H <sub>2</sub> L][Ma]	2.19	2.75	-	-
1 1 3	[H <sub>3</sub> LMa]/[H <sub>3</sub> L][Ma]	2.43	2.85	-	1.82
1 1 4	[H <sub>4</sub> LMa]/[H <sub>4</sub> L][Ma]	2.95	2.74	1.86	2.16
1 1 5	[H <sub>5</sub> LMa]/[H <sub>5</sub> L][Ma]	4.58	4.57	2.37	2.45
1 1 6	[H <sub>6</sub> LMa]/[H <sub>6</sub> L][Ma]	5.13	4.92	2.75	2.88
1 1 7	[H <sub>7</sub> LMa]/[H <sub>6</sub> L][HMa]	3.05	2.48	-	2.34
1 1 8	[H <sub>8</sub> LMa]/[H <sub>6</sub> L][H <sub>2</sub> Ma]	2.77	-	-	2.29
	$\sigma_{\text{fit}} \times 1,000$	6.0	3.0	5.2	4.7
<b>B. Tereftalat (Te)</b>					
		Bd	P2	Bn	P3
1 1 2	[H <sub>2</sub> LTe]/[H <sub>2</sub> L][Te]	2.35	1.65	2.24	1.94
1 1 3	[H <sub>3</sub> LTe]/[H <sub>3</sub> L][Te]	2.69	1.88	2.49	2.44
1 1 4	[H <sub>4</sub> LTe]/[H <sub>4</sub> L][Te]	3.33	2.15	2.92	2.72
1 1 5	[H <sub>5</sub> LTe]/[H <sub>5</sub> L][Te]	4.76	-	3.22	2.82
1 1 6	[H <sub>6</sub> LTe]/[H <sub>6</sub> L][Te]	-	-	3.51	3.00
	$\sigma_{\text{fit}} \times 1,000$	6.1	3.3	4.0	6.0
<b>C. Oxidiacètic (Od)</b>					
		Bd	P2	Bn	P3
1 1 1	[HLOd]/[HL][Od]	1.91	-	1.80	2.18
1 1 2	[H <sub>2</sub> LOd]/[H <sub>2</sub> L][Od]	2.01	2.03	1.74	2.04
1 1 3	[H <sub>3</sub> LOd]/[H <sub>3</sub> L][Od]	2.60	2.30	2.08	2.37
1 1 4	[H <sub>4</sub> LOd]/[H <sub>4</sub> L][Od]	3.28	2.90	2.42	2.53
1 1 5	[H <sub>5</sub> LOd]/[H <sub>5</sub> L][Od]	3.52	3.84	2.78	2.82
1 1 6	[H <sub>6</sub> LOd]/[H <sub>6</sub> L][Od]	4.10	4.28	3.01	2.97
1 1 7	[H <sub>7</sub> LOd]/[H <sub>6</sub> L][HOd]	2.57	2.32	2.30	2.12
1 1 8	[H <sub>8</sub> LOd]/[H <sub>6</sub> L][H <sub>2</sub> Od]	2.48	-	1.90	1.56
	$\sigma_{\text{fit}} \times 1,000$	2.8	3.8	3.6	2.8

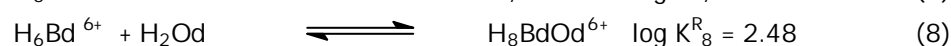
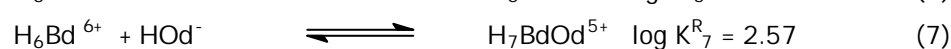
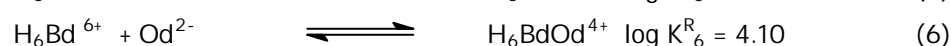
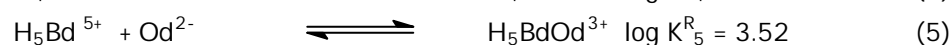
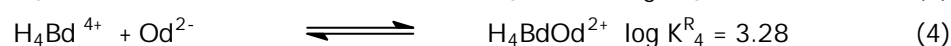
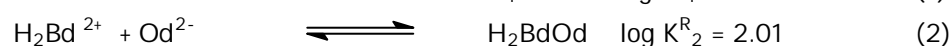
Estequiom.		Equilibri	Bd	P2	Bn	P3
L	S H					
<b>D. Oxàlic (Ox)</b>						
1	1 2	$[H_2LOx]/[H_2L][Ox]$	2.18	2.22	-	-
1	1 3	$[H_3LOx]/[H_3L][Ox]$	2.80	2.32	-	-
1	1 4	$[H_4LOx]/[H_4L][Ox]$	3.33	2.82	2.20	2.23
1	1 5	$[H_5LOx]/[H_5L][Ox]$	4.76	4.84	2.80	2.72
1	1 6	$[H_6LOx]/[H_6L][Ox]$	5.83	6.08	3.25	3.30
1	1 7	$[H_7LOx]/[H_6L][HOx]$	-	-	-	2.12
		$\sigma_{fit} \times 1,000$	7.7	6.0	3.5	7.2

Quan es determinen els valors de les constants de complexació, únicament es tenen en compte les espècies amb una abundància superior al 5 %.

L'estequiometria del complexos formats és 1:1, en base a les dades obtingudes en el refinament matemàtic.

Cal tenir en compte que l'àcid tereftàlic és insoluble en medi àcid, i per aquest motiu s'ha d'iniciar la valoració a p[H] més bàsics respecte la resta de substrats.

Pel sistema Bd-Od ( $\sigma_{fit} = 0.0038$ ) es detecta la presència de vuit espècies en equilibri que es pot expressar com:



A on  $K_i^R$  es la constant de reconeixement de grau de protonació  $i$ ,  $i$  estant llistades en ordre d'aparició anant des de valors alts cap a valors baixos de p[H].

Quan les constants de reconeixement s'expressen en funció de la unió de l'anió  $Od^{2-}$  amb les diferents formes protonades del macrocicle,  $HBd^+$ ,  $H_2Bd^{2+}$ ,  $H_3Bd^{3+}$ ,  $H_4Bd^{4+}$ ,  $H_5Bd^{5+}$ ,  $H_6Bd^{6+}$  per donar les espècies  $H_1BdOd^-$ ,  $H_2BdOd$ ,  $H_3BdOd^+$ ,  $H_4BdOd^{2+}$ ,  $H_5BdOd^{3+}$ ,  $H_6BdOd^{4+}$ , s'observa un augment de la constant de complexació a mesura que augmenta el grau de protonació del macrocicle. Aquest fet és

degut a l'augment de l'atracció Coulòmbica entre les espècies que reaccionen i a un augment potencial de les interaccions per pont d'hidrogen.

Quan es formen les espècies  $H_6BdOd^{4+}$ ,  $H_7BdOd^{5+}$ ,  $H_8BdOd^{6+}$  a partir del macrocicle protonat  $H_6Bd^{6+}$  i les diferents formes protonades del substrat  $Od^{2-}$ ,  $HOd^-$  i  $H_2Od$  s'observa una disminució de les constants de complexació degut a la disminució de les interaccions electrostàtiques i a les contribucions potencials a la formació d'enllaços per pont d'hidrogen.

Aquest mateix fet s'observa per la resta de sistemes estudiats.

Cal tenir en compte que aquest equilibris expressats no són únics i poden coexistir altres espècies, que presentant la mateixa estequiometria presentin graus de protonació diferents.

Les constants de reconeixement trobades en aquest treball estan dins del rang de les trobades en altres sistemes amb lligands hexaazamacrocíclics.<sup>9,24,30,31</sup> És important destacar, que el l'estudi de complexació publicat entre el lligand Bf i l'oxàlic, s'havia resolt l'estructura cristal·lina, observant que l'oxàlic estava fora de la cavitat (Figura 5) i amb un valor de  $\log K_6^R$  de 4.97.<sup>24</sup> En canvi, el resultat obtingut en el nostre estudi entre el lligand P2 i l'oxàlic, la resolució de l'estructura cristal·lina mostra que l'oxàlic està dins la cavitat del lligand (Figura 4) i amb un valor de  $\log K_6^R$  de 6.08.

La Figura 12 mostra el diagrama de distribució d'espècies pels sistemes Bd-substrat H:Bd:S. Podem veure com les espècies complexades amb malònic H:Bd:Ma estan per sota de les espècies de lligand i substrat. En els altres tres sistemes: Bd-Ox, Bd-Od i Bd-Te, s'observa un predomini de les espècies complexades en determinats valors de  $p[H]$  per sobre de les espècies de lligand i substrat. En el sistema Bd-Ox predominen les espècies  $H_6BdOx^{4+}$ ,  $H_5BdOx^{3+}$  i  $H_4BdOx^{2+}$  en l'interval de  $p[H]$  comprès entre 2-7.1. En el sistema Bd-Od predomina l'espècie  $H_6BdOd^{4+}$  en el rang de  $p[H]$  comprès entre 3-3.8 i l'espècie  $H_4BdOd$  en l'interval 4.1-7. En el sistema Bd-Te predominen les espècies  $H_5BdTe^{3+}$  i  $H_4BdTe^{2+}$  en el rang de  $p[H]$  entre 3.5-7.1.

*Figura 12. Diagrama de distribució d'espècies en funció del p[H] pels quatre sistemes Bd-substrat: Bd-Ma, Bd-Ox, Bd-Od i Bd-Te.*

La Figura 13 mostra el diagrama de distribució d'espècies pels sistemes P2-substrat H:P2:S. En el sistema P2-Ox, les espècies  $H_6P2Ox^{4+}$  i  $H_5P2Ox^{3+}$  predominen per sobre les espècies de lligand i oxàlic en el rang de p[H] entre 2-4.8. Pels altres tres sistemes, les espècies H:P2:Ma, H:P2:Od i H:P2:Te tenen una abundància menor respecte les espècies de lligand i substrat. Les espècies H:P2:Te són les que presenten una menor abundància en comparació a la resta d'espècies del sistema P2.

*Figura 13. Diagrama de distribució d'espècies en funció del p[H] pels quatre sistemes P2-substrat: P2-Ma, P2-Ox, P2-Od i P2-Te.*

La Figura 14 mostra els diagrames de distribució d'espècies pels sistemes Bn-substrat H:Bn:S. En els sistemes Bn-Ma i Bn-Od, les espècies complexades presenten una abundància menor que les de lligand i substrat, en canvi, en els sistemes Bn-Ox i Bn-Te les espècies hexaprotonades  $H_6BnS$  predominen en el rang de p[H] comprès entre 4.1-6.5 amb una abundància del 57.3 % per l'espècie  $H_6BnOx^{4+}$  i en l'interval de p[H] 4.2-6.8 amb una abundància del 63.9 % per l'espècie  $H_6BnTe^{4+}$ .

*Figura 14. Diagrama de distribució d'espècies en funció del p[H] pels quatre sistemes Bn-substrat.*

La Figura 15 mostra el diagrama de distribució d'espècies pels sistemes P3-substrat. En el sistema P3-Ox, l'espècie  $H_6P3Ox^{4+}$  predomina per sobre les espècies de lligand i oxàlic en el rang de p[H] comprès entre 4-6.8 amb una abundància del 58.7 %.

Les espècies hexaprotonades  $H_6P3Te^{4+}$  i  $H_6P3Od^{4+}$  tenen una abundància similar al voltant del 46 %. Les espècies  $P3MaH_i$  són les que presenten una abundància més petita en comparació amb la resta d'espècies complexades del sistema P3.



*Figura 15. Diagrama de distribució d'espècies en funció del p[H] pels sistemes P3-substrat,*

La Figura 16 mostra una representació gràfica dels valors de les constants de reconeixement en funció de les diferents espècies protonades. Per una mateix substrat, es comparen les constants en funció dels diferents lligands.

A partir dels valors de la Taula 7 i de la representació gràfica de la Figura 16 podem concloure que per malònic, oxàlic i oxidacètic els lligands menys bàsics Bd i P2 són els que formen en general el complexos més forts respecte els lligands més bàsics Bn i P3, coincidint alhora que són els lligand que presenten una cavitat més petita. Si ens fixem en l'espècie hexaprotonada  $H_6LS^{4+}$  que és la que presenta els valors més elevats, ens adonem que l'ordre de valors en funció dels diferents lligands és el següent:

Malònic:  $Bd > P2 \gg P3 > Bn$ .

Oxàlic:  $P2 > Bd \gg P3 \cong Bn$ .

Oxidacètic:  $P2 > Bd \gg P3 \cong Bn$ .

Pel sistema amb tereftalat s'observa una situació diferent, les espècies complexades amb el lligand P2 presenten els valors més petits de la sèrie. La tendència de les espècies tetraprotonades es  $Bd > Bn > P3 > P2$ .

*Figura 16. Representació gràfica del valor de  $\log K_i^R$  respecte  $nH$  (grau de protonació de les diferents espècies ternàries) pels sistemes substrat-lligand.*

La Figura 17 mostra una representació gràfica dels valors de les constants de reconeixement en funció de les diferents espècies terciàries. Per una mateix lligand, es comparen les constants en funció dels diferents substrats.

Podem observar com els lligands més petits Bd i P2 tenen més capacitat per discriminar els substrats en comparació als lligands Bn i P3. Els complexos formats pels lligands Bn i P3 presenten valors més similars entre cada sèrie respecte els valors obtinguts pels complexos formats pels lligands Bn i P2.

*Figura 17. Representació gràfica del valor de  $\log K_i^R$  respecte  $nH$  (grau de protonació de les diferents espècies ternàries) pels sistemes Lligand-Substrat.*

Tant en els gràfics de la Figura 16 i Figura 17 es posa de manifest la tendència observada en els valors de les constants de reconeixement tal com s'ha comentat anteriorment. La constant de reconeixement  $K_6^R$  presenta els valors més elevats per disminuir progressivament fins a la constant  $K_8^R$  i  $K_1^R$ .

#### 4.6. Diagrames competitiu i diagrames de selectivitat.

Per tal de poder avaluar la selectivitat i especificitat dels diferents lligands i substrats, s'han calculat els diagrames de competició de distribució d'espècies entre un lligand i dos substrats (L-S-S') o dos lligands i un substrats (L-L'-S) conjuntament amb els diagrames de distribució d'espècies totals.

La Figura 18 mostra els diagrames de distribució d'espècies pels sistemes amb quantitats equimolars del lligand Bd i dos substrats, conjuntament amb els seus corresponents diagrames de distribució total d'espècies.

Aquesta mateixa representació gràfica s'ha realitzat per la resta de sistemes i es mostren en la figura S1-S3 del material suplementari (Bn-S-S', P2-S-S' i P3-S-S' respectivament).



*Figura 18. Diagrames competitiu calculats de distribució d'espècies amb els seus corresponents diagrames totals de distribució d'espècies per sistemes amb quantitats equimolars del lligand Bd i dos àcids dicarboxílics: Bd-S-S'.*

La Taula 8 és un resum del predomini de les diferents espècies en funció del p[H] dels sistemes representats en la Figura 18 (Bd-S-S') i les figures S1-S3 del material suplementari.

*Taula 8. Predomini de les diferents espècies en funció del p[H] en l'estudi de la selectivitat L-S-S'.*

Lligand Bd	Espècie	Rang p[H]	Espècie	Rang p[H]
Ma-Te	BdMaHx	2-5.2	BdTeHy	5.2-10
Ma-Ox	BdOxHx	2-10	BdMaHy	----
Ma-Od	BdMaHx	2-3.2	BdOdHy	3.2-11
Ox-Te	BdOxHx	2-5.5	BdTeHy	5.5-10
Od-Te	BdOdHx	2-3.6 / 9-11	BdTeHy	3.6-9
Ox-Od	BdOxHx	2-8	BdOdHy	8-11

Lligand P2	Espècie	Rang p[H]	Espècie	Rang p[H]
Ma-Te	P2MaHx	2-12	BdTeHy	-----
Ma-Ox	P2OxHx	2-7	BdMaHy	7-12
Ma-Od	P2OdHx	2-7.1	P2MaHy	7.1-12
Ox-Te	P2OxHx	2-10	P2TeHy	-----
Od-Te	P2OdHx	2-10-	P2TeHy	-----
Ox-Od	P2OxHx	2-5.8 / 8-10	P2OdHy	5.8-8

Lligand Bn	Espècie	Rang p[H]	Espècie	Rang p[H]
Ma-Te	BnTeHx	2-11	BnMaHy	-----
Ma-Ox	BnOxHx	2-9	BnMaHy	-----
Ma-Od	BnOdHx	2-12	BnMaHy	-----
Ox-Te	BnOxHx	2-4.5	BnTeHy	4.5-11
Od-Te	BnOdHx	2-4 / 10-12	BnTeHy	4-10
Ox-Od	BnOdHx	2-3.2 / 7.5-12	BnOxHy	3.1-7.5

Lligand P3	Espècie	Rang p[H]	Espècie	Rang p[H]
Ma-Te	P3MaHx	2-4	P3TeHy	4-11
Ma-Ox	P3MaHx	2-3 / 8-10	P3OxHy	3-8
Ma-Od	P3MaHx	2-3.2	P3OdHy	3.2-11
Ox-Te	P3OxHx	2-7.1	P3TeHy	7.1-11
Od-Te	P3OdHx	2-3.6 / 9-11	P3TeHy	3.6-9
Ox-Od	P3OxHx	2-7.5	P3OdHy	7.5-12

A partir de la Taula 8 podem observar com algunes de espècies complexades amb el lligand P2 (P2MaH<sub>i</sub>, P2OxH<sub>i</sub>, i P2OdH<sub>i</sub> respecte les espècies complexades amb tereftalat) i Bn (BnOxH<sub>i</sub>, BnOdH<sub>i</sub> i BnTeH<sub>i</sub> respecte les espècies complexades amb malònic) presenten una selectivitat exclusiva en tot l'interval de p[H].

S'observa un fet remarcablement diferent en els estudis de selectivitats entre les espècies complexades amb Bd i P3 donat que s'observa un efecte més important del p[H] en el predomini d'espècies amb un o altre substrat.

En general, les espècies complexades amb tereftalat o no predominen en cap interval de p[H] (com en el cas del lligand P2) o predominen a p[H] més bàsic.

Inicialment podríem esperar que les interaccions més fortes haurien de ser pels substrats més bàsics, i per tant l'ordre que podríem esperar seria Ma > Te > Ox > Od. El fet que no es segueixi

aquest ordre, implica que altres factors, com ara la complementaritat estructural entre el lligand i el substrat és més important que la basicitat del substrat. Si ens fixem en els valors de les constants de complexació de les espècies hexaprotonades, els valors amb oxalat, són superiors als valors amb malonat, probablement degut a que l'oxalat és més petit i té una densitat de càrrega més petita, la qual cosa afavoreix una interacció més elevada, tal com s'havia observat en altres estudis.<sup>30,31</sup>

Per tenir una descripció completa dels factors que influeixen en els fenòmens de reconeixement molecular entre macrocicles i substrats, és interessant comparar entre si els resultats obtinguts entre els lligands P2-P3 i Bn-Bd i P2-Bd i P3-Bn. Aquests diagrames són útils per tal d'avaluar la selectivitat d'un substrat per un lligand.

En la Figura 19 es mostren els diagrames competitiu formats per oxàlic i dos lligands (L-L'-Ox).

Els diagrames competitiu calculats pels altres substrats es mostren en les figures S4-S7 del material suplementari (Bd-Bn-S, P2-P3-S, Bd-p2-S, Bn-P3-S respectivament).

Si considerem que els lligands P2 i Bn poden adoptar una conformació estesa similar a la observada en l'estructura cristal·lina del lligand P3 (capítol 6) i Bn<sup>27</sup>, és a dir, amb tots els àtoms de carboni i nitrogen gairebé en el mateix pla, al eliminar quatre àtoms de carboni de la cavitat, es provocarà una reducció d'aproximadament el 20 % de la cavitat interior del macrocicle. Per altra banda, la basicitat total del lligand P3 i Bn és aproximadament 10 ordres de magnitud superior que la del lligand P2 i Bd respectivament, provocant una variació important de predomini de les diferents formes protonades en l'interval de p[H]. Quan comparem les constants de complexació de les espècies P2-P3 amb malònic, oxàlic i oxidacètic i les constants de complexació de les espècies Bn-Bd amb malònic, oxàlic, oxidacètic i tereftalat, les espècies amb el lligand P2 i Bd presenten valors entre 0.2 i 2.7 ordres de magnitud superior a les espècies formades amb el lligand P3 i Bn. Amb tereftalat, la situació és a la inversa, les espècies amb el lligand P3 presenten valors entre 0.3 i 0.7 unitats logarítmiques superiors al lligand P2. Les diferències observades en els valors de les constants són més petites en comparació als estudis realitzats amb fosfats i nucleòtids i aquests lligands.<sup>28</sup>

Pel sistema **Bd-Bn**-Te s'observa un predomini de les espècies complexades amb el lligand Bd o Bn en funció del p[H]. Pel sistema Bd-Bn-Od predominen les espècies complexades amb Bd excepte a partir del valor de pH 9.5 en que predominen les espècies amb el lligand Bn. En el sistema Bd-Bn-Ma i Bd-Bn-Ox s'observa un predomini de les espècies complexades amb el lligand Bd en tot l'interval de p[H].

Pel sistema **P2-P3-S** (S = Ma, Ox, Od), s'observa un predomini de les espècies complexades amb el lligand P2 o P3 en funció del p[H], en canvi pel sistema P2-P3-Te predominen les espècies amb el lligand P3 en tot el rang de p[H].

En els sistemes **Bd-P2-Ma** i **Bd-P2-Ox**, s'observa un predomini de les espècies complexades amb el lligand Bd o P2 en funció del valor de pH, en canvi en els sistemes **Bd-P2-Od** i **Bd-P2-Te** s'observa un predomini de les espècies complexades amb el lligand Bd.

En el sistema **Bn-P3-Od** s'observa un predomini de les diferents espècies complexades amb el lligand Bn o P3 en funció del p[H]. En els sistemes **Bn-P3-Ma** i **Bn-P3-Ox** s'observa un predomini de les espècies complexades amb el lligand Bn i en canvi pel sistema **Bn-P3-Te** predominen les espècies complexades amb el lligand P3 independentment del valor de p[H].

Pel sistemes **Bd-Bn-S** i **P2-P3-S**, La diferent distribució d'espècies complexades, està relacionat amb les espècies de lligand i substrat presents a cada valor de p[H], donat que es tracta de lligands amb característiques àcid-base diferents. Alhora, el predomini de les diferents espècies es degut també a un fenomen conformacional que afavoreix més o menys la interacció amb el substrat, relacionat amb la mida de la cavitat i la presència dels llocs d'interacció més exposats a la interacció amb el substrat.

Quan comparem lligands que presenten característiques àcid-base similar, **Bd-P2** i **Bn-P3**, donat que el tipus d'espècie es similar en cada valor de p[H], en aquest cas té més importància la mida de la cavitat, així com la conformació en l'espai del lligand i del substrat per tal d'afavorir les interaccions.

D'aquests diagrames també es desprèn que en general, els lligand **P2** i **Bn**, degut a la mida adequada del substrat i de la cavitat, permet discriminar entre diferents substrats, fet que està corroborat per l'obtenció del complex format pel lligand **P2** i oxalat, en l'estructura del qual s'observa com l'oxalat està situat dins la cavitat del macrocicle Figura 4, i en canvi, pels lligands **Bn** i **P3**, donat que la mida de la cavitat és més gran, s'observa una menor capacitat de discriminació entre els diferents substrats.





*Figura 19. Diagrames competitiu calculats de distribució d'espècies amb els seus corresponents diagrames de distribució d'espècies totals per sistemes amb quantitats equimolars d'oxàlic i dos lligands: Bd-Bn, P2-P3, Bd-P2 i Bn-P3.*

## 5. CONCLUSIONS.

Els fenòmens de reconeixement molecular entre els lligands macrocíclics Bn, Bd, P2 i P3 i substrats de tipus dicarboxílic depen fortament de la mida i de la naturalesa tant dels lligands macrocíclics (L) com del substrats (S). Es pot explicar l'enllaç entre els lligands i el substrats en termes d'interaccions per pont d'hidrogen i per forces d'atracció Coulòmbica essent aquestes últimes les que juguen un paper més important.

Els lligands estudiats en aquest treball mostren una elevada eficiència en el reconeixement d'àcids dicarboxílics, formant complexos d'estabilitat elevada en solució aquosa. L'espècie que presenta una estabilitat més elevada és la forma hexaprotonada  $H_6LS^{4+}$ , en la qual les interaccions electrostàtiques i la formació d'enllaços per pont d'hidrogen arriba al màxim.

Els estudis de selectivitat presenten una marcada dependència estructural. Els estudis de selectivitat basats en els valors de les constants, mostren una elevada dependència de la basicitat del lligand en la complexació, relacionat al mateix temps amb la mida del lligand i del substrat.

Quan comparem la selectivitat dels diferents substrats, en general s'observa que com més petit el substrat, la qual cosa implica una major densitat de càrrega, més elevades són les constants de complexació (oxàlic sobre malònic).

Els lligands P2 i Bd presenten una major capacitat de discriminació respecte un substrat determinat que els lligands Bn i P3. Aquest fet és degut a que la mida de la cavitat dels lligands P2 i Bd és més petita i per tant permet acomodar millor el substrat i afavoreix les interaccions electrostàtiques i per pont d'hidrogen.

S'ha resolt l'estructura cristal·lina dels complexos  $[(H_6P2)(Ox)](Br)_4 \cdot 2H_2O$ ,  $[(H_6P3)(Te)_3] \cdot 14H_2O$  i  $[(H_6Bn)(Od)_2](Br)_2 \cdot 6H_2O$ . Cal destacar que la resolució de l'estructura  $[(H_6P2)(Ox)](Br)_4 \cdot 2H_2O$  mostra que l'oxalat està acomodat en l'interior de la cavitat del lligand interaccionant amb el lligand a través d'interaccions electrostàtiques i enllaços per pont d'hidrogen.

Les xarxes tridimensionals dels complexos es mantenen a través d'interaccions electrostàtiques i múltiples interaccions per pont d'hidrogen, així com interaccions per  $\Pi$ -stacking.

## 6. REFERÈNCIES.

- <sup>1</sup> Kanyo, Z. F.; Christianson, D. W. *J. Biol. Chem.* **1991**, 266, 4264.
- <sup>2</sup> Bencini, A.; Bianchi, A.; Burguete, M. I.; García-España, E.; V. Luis, S.V.; Ramírez, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1919-1920. Veure referències que cita.
- <sup>3</sup> Bencini, A.; Bianchi, A.; Burguete, M. I.; Dapporto, P.; Doménech, A.; García-España, E.; Luis, A. V.; Paoli, P.; Ramírez, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 569-577. Veure referències que cita.
- <sup>4</sup> Bazzicalupi, C.; Bencini, A.; Bianchi, A.; Fusi, V.; García-España, E.; Giorgi, Cl.; Llinares, J. M.; Ramírez, J. A.; Valtancoli, B. *Inorg. Chem.* **1999**, 38, 620-621. Veure referències que cita.
- <sup>5</sup> Ros, E.; Motekaitis, R. J.; Martell, A. E. *Inorg. Chim. Acta* **1999**, 55.
- <sup>6</sup> Pernía, G. J.; Kilburn, J. D.; Rowley, M. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 305.
- <sup>7</sup> (a) Rebeck, J., Jr.; Nemeth, D.; Ballester, P.; Lin, F.-T. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3474.  
(b) Echavarren, A.; Galán, A.; Lehn, J.-M.; de Mendoza, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4994.
- <sup>8</sup> (a) Tanaka, Y.; Kato, Y.; Aoyama, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2807-2808.  
(b) Kikuchi, Y.; Kato, Y.; Tanaka, Y.; Toi, H.; Aoyama, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1349-1354.  
(c) García-Tellado, F.; Goswami, S.; Chan, S.-K.; Geib, S. J.; Hamilton, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7393-7394.
- <sup>9</sup> Hosseini, M. W.; Lehn, J.-M. *Helvetica Chimica Acta* **1986**, 69, 587.
- <sup>10</sup> (a) Cram, D. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 1039-1057.  
(b) Lehn, J.-M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 89-112.
- <sup>11</sup> (a) Martell, A.E.; Motekaitis, R.J. *Determination and Use of Stability Constants*, 2<sup>nd</sup> ed.; VCH Publishers: New York 1992. (b) SPEXY is a program created by R.J. Motekaitis which generates and X-Y file that contains the concentration of all the existent species in solution as a function of p[H] using BEST output files.
- <sup>12</sup> Gran, G. *Analyst* (London) **1952**, 77, 661.
- <sup>13</sup> Smith, R.M.; Martell, A.E. *NIST Critically Selected Stability Constants: Version 2.0*, National Institute of Standards and Technology: Gaithersburg, MD, 1995.
- <sup>14</sup> Solans, X.; Font-Bardia, M. *Cristal·lografia Mineralogia i Dipòsits Materials*, Universitat de Barcelona, Martí i Franquès s/n. E-08028 Barcelona.
- <sup>15</sup> Sheldrick, G.M. *A computer program for determination of Crystal Structure*, Univ. Göttingen, Germany, 1997.
- <sup>16</sup> *International Tables for X-Ray Crystallography*, Ed. Kynoch Press, Vol. IV, 1974, 99-100 and 149.

- <sup>17</sup> Dr. José Mahía Saavedra, Xefe de Servicio:Servicios Xerais de Apoio á Investigación. Universidade da Coruña. Edificio Anexo Facultade de Ciencias. Campus da Zapateira s/n.E-15071 A Coruña.
- <sup>18</sup> SAINT V 4.1. Software de Bruker para la integración de datos de rayos X de monocristal adquiridos con equipos CCD de Bruker.
- <sup>19</sup> SADABS. Sheldrick, G.M., Universidad de Göttingen, Alemania, 1996. Programa para correcciones de absorción en datos de rayos X de monocristal.
- <sup>20</sup> Bruker SHELXTL-PC. Sheldrick, G.M., Universidad de Göttingen, Alemania, 1997.
- <sup>21</sup> Joseph, Reibenspies. Department of Chemistry, Texas A&M University, College Station, Texas 77843-3255.
- <sup>22</sup> (a) Sheldrick, G.SHELXS-97 Program for Crystal Structure Solution; Institut für Anorganische Chemie der Universität: Tammanstrasse 4, D-3400 Gottingen, Germany, 1997.
- (b) Sheldrick, G.SHELXL-97 Program for Crystal Structure Refinement; Institut für Anorganische Chemie der Universität: Tammanstrasse 4, D-3400 Gottingen, Germany, 1997.
- (c) International Tables for Crystallography; Wilson, A.J.C., Ed.; Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, The Netherlands, 1992; Vol. C, Tables 4.2.6.8. (pp 219-222) i 6.1.1.4. (pp 500-502).
- <sup>23</sup> Lehn, J. M.; Meric, R.; Vigneron, J. P.;Bkouche-Waksman, I.; Pascard, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 62.
- <sup>24</sup> Lu, Q.; Motekaitis, R. J.; Reibenspies, J. J.; Martell, A. E. . *Inorg. Chem* **1995**, 34, 4958-4964.
- <sup>25</sup> Cini, R.; Pifferi, Cl. *J. Chem. Soc., Dalton, Trans.* **1999**, 699-710.
- <sup>26</sup> Boekelheide, V. *Acc. Chem. Res.* **1980**, 13, 65.
- <sup>27</sup> Llobet, A.; Reibenspies, J.; Martell, A. E. *Inorg. Chem.* **1994**, 33, 5946.
- <sup>28</sup> Anda, C.; Llobet, A.; Salvadó, V.; Reibenspies, J.; Motekaitis, R. J.; Martell, A. E. *Inorg. Chem* **2000**, 39, 2986.
- <sup>29</sup> Nation, D.; Reibenspies, J.; Martell, A. E. *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 4597.
- <sup>30</sup> Motekaitis, R. J.; Martell, A. E. *Inorg. Chem* **1992**, 31, 5534-5542.
- <sup>31</sup> Dietrich, B.; Hosseini, M.W.; Lehn, J.M.; Sessions, R.B., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103-1282.

## 7. MATERIAL SUPLEMENTARI.

Taula S1. Distàncies (Å) i angles (deg) del complex [(H<sub>6</sub>P2)(Ox)](Br)<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O.

N(1)-C(12)	1.487(5)	C(4)-C(5)	1.390 (7)
N(1)-C(1)	1.510(6)	C(5)-C(6)	1.388 (6)
N(2)-C(9)	1.484(6)	C(5)-C(8) #1	1.491 (7)
N(2)-C(8)	1.513(6)	C(6)-C(7)	1.371 (7)
N(3)-C(10)	1.489 (5)	C(8)-C(5) #1	1.491 (7)
N(3)-C(11)	1.494 (6)	C(9)-C(10)	1.518 (6)
C(1)-C(2)	1.499 (6)	C(11)-C(12)	1.507 (6)
C(2)-C(7)	1.382 (6)	C(13)-O(1)	1.239 (5)
C(2)-C(3)	1.385 (6)	C(13)-O(2)	1.260 (5)
C(3)-C(4)	1.381 (7)	C(13)-C(13) #1	1.553 (8)
C(12)-N(1)-C(1)	113.0 (3)	C(4)-C(5)-C(8) #1	120.6 (4)
C(9)-N(2)-C(8)	112.0 (4)	C(7)-C(6)-C(5)	120.3 (4)
C(10)-N(3)-C(11)	111.1 (3)	C(6)-C(7)-C(2)	120.6 (4)
C(2)-C(1)-N(1)	109.9 (4)	C(5) #1-C(8)-N(2)	111.0 (4)
C(7)-C(2)-C(3)	119.5 (4)	N(2)-C(9)-C(10)	112.5 (4)
C(7)-C(2)-C(1)	119.9 (4)	N(3)-C(10)-C(9)	112.9 (4)
C(3)-C(2)-C(1)	120.4 (4)	N(3)-C(11)-C(12)	109.4 (4)
C(4)-C(3)-C(2)	120.1 (4)	N(1)-C(12)-C(11)	109.9 (4)
C(3)-C(4)-C(5)	120.2 (4)	O(1)-C(13)-O(2)	125.9 (4)
C(6)-C(5)-C(4)	119.1 (4)	O(1)-C(13)-C(13) #1	118.3 (4)
C(6)-C(5)-C(8) #1	120.3 (4)	O(2)-C(13)-C(13) #1	115.8 (5)

#1 Operacions de simetria utilitzades per generar àtoms equivalents: -x+2, -y, -y, -z+2

Taula S2. Distàncies (Å) i angles (deg) del complex [(H<sub>6</sub>P3)(Te)<sub>3</sub>]:14H<sub>2</sub>O.

O(1)-C(16)	1.270(2)	C(5)-C(6)	1.389(3)
O(2)-C(16)	1.247(3)	C(8)-C(9)	1.520(3)
O(3)-C(23)	1.253(3)	C(9)-C(10)	1.516(3)
O(4)-C(23)	1.248(3)	C(11)-C(15)#1	1.510(3)
O(5)-C(24)	1.251(2)	C(14)-C(15)	1.515(3)
O(6)-C(24)	1.266(2)	C(15)-C(11)#1	1.511(3)
N(1)-C(8)	1.492(3)	C(16)-C(17)	1.504(3)
N(1)-C(7)	1.504(3)	C(17)-C(22)	1.377(3)
N(2)-C(11)	1.485(2)	C(17)-C(18)	1.393(3)
N(2)-C(10)	1.490(2)	C(18)-C(19)	1.388(3)
N(3)-C(14)	1.484(3)	C(19)-C(20)	1.374(3)
N(3)-C(12)	1.487(3)	C(20)-C(21)	1.391(3)
C(1)-C(6)	1.380(3)	C(20)-C(23)	1.508(3)

C(1)-C(2)	1.391(3)	C(21)-C(22)	1.378(3)
C(1)-C(7)	1.516(3)	C(24)-C(25)	1.504(3)
C(2)-C(3)	1.385(3)	C(25)-C(26)	1.379(3)
C(3)-C(4)	1.379(3)	C(25)-C(27)	1.395(3)
C(4)-C(5)	1.393(3)	C(26)-C(27)#2	1.381(3)
C(4)-C(12)	1.511(3)	C(27)-C(26)#2	1.381(3)
C(8)-N(1)-C(7)	113.8(2)	O(2)-C(16)-C(17)	119.7(2)
C(11)-N(2)-C(10)	112.73(15)	O(1)-C(16)-C(17)	117.0(2)
C(14)-N(3)-C(12)	114.6(2)	C(22)-C(17)-C(18)	119.1(2)
C(6)-C(1)-C(2)	118.5(2)	C(22)-C(17)-C(16)	120.6(2)
C(6)-C(1)-C(7)	119.8(2)	C(18)-C(17)-C(16)	120.1(2)
C(2)-C(1)-C(7)	121.7(2)	C(19)-C(18)-C(17)	120.0(2)
C(3)-C(2)-C(1)	120.6(2)	C(20)-C(19)-C(18)	120.5(2)
C(4)-C(3)-C(2)	121.0(2)	C(19)-C(20)-C(21)	119.2(2)
C(3)-C(4)-C(5)	118.6(2)	C(19)-C(20)-C(23)	120.6(2)
C(3)-C(4)-C(12)	120.3(2)	C(21)-C(20)-C(23)	120.1(2)
C(5)-C(4)-C(12)	121.1(2)	C(22)-C(21)-C(20)	120.3(2)
C(6)-C(5)-C(4)	120.3(2)	C(17)-C(22)-C(21)	120.7(2)
C(1)-C(6)-C(5)	121.0(2)	O(4)-C(23)-O(3)	124.9(2)
N(1)-C(7)-C(1)	112.4(2)	O(4)-C(23)-C(20)	118.0(2)
N(1)-C(8)-C(9)	112.7(2)	O(3)-C(23)-C(20)	117.0(2)
C(10)-C(9)-C(8)	113.1(2)	O(5)-C(24)-O(6)	122.5(2)
N(2)-C(10)-C(9)	110.7(2)	O(5)-C(24)-C(25)	118.2(2)
N(2)-C(11)-C(15)#1	111.2(2)	O(6)-C(24)-C(25)	119.2(2)
N(3)-C(12)-C(4)	113.5(2)	C(26)-C(25)-C(27)	119.1(2)
N(3)-C(14)-C(15)	110.5(2)	C(26)-C(25)-C(24)	121.1(2)
C(11)#1-C(15)-C(14)	110.9(2)	C(27)-C(25)-C(24)	119.8(2)
O(2)-C(16)-O(1)	123.3(2)	C(25)-C(26)-C(27)#2	120.6(2)
C(26)#2-C(27)-C(25)	120.2(2)		

Operacions de simetria utilitzades per generar àtoms equivalents:

#1 -x+2,-y, -z

#2 -x+1, -y, -z+1.

Taula S3. Distàncies (Å) i angles (deg) del complex  $[(\text{H}_6\text{Bn})(\text{Od})_2](\text{Br})_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

O(1)-C(15)	1.253 (7)	O(2)-C(15)	1.260 (6)
O(3)-C(16)	1.421 (6)	O(3)-C(17)	1.426 (6)
O(4)-C(18)	1.258 (6)	O(5)-C(18)	1.255 (6)
N(1)-C(2)	1.479 (7)	N(1)-C(1)	1.492 (7)
N(2)-C(5)	1.479 (6)	N(2)-C(4)	1.482 (7)
N(3)-C(7)	1.489 (7)	N(3)-C(8)	1.496 (7)
C(1)-C(13) #1	1.497 (8)	C(2)-C(3)	1.508 (8)
C(3)-C(4)	1.510 (7)	C(5)-C(6)	1.518 (7)
C(6)-C(7)	1.524 (7)	C(8)-C(9)	1.514 (7)
C(9)-C(14)	1.394 (7)	C(9)-C(10)	1.395 (7)

---

C(10)-C(11)	1.382 (8)	C(11)-C(12)	1.370 (8)
C(12)-C(13)	1.401 (8)	C(13)-C(14)	1.395 (7)
C(13)-C(1) #1	1.497 (8)	C(15)-C(16)	1.501 (8)
C(17)-C(18)	1.511 (8)		
C(16)-O(3)-C(17)	112.1 (4)	C(2)-N(1)-C(1)	112.7 (4)
C(5)-N(2)-C(4)	112.9 (4)	C(7)-N(3)-C(8)	117.3 (4)
N(1)-C(1)-C(13) #1	111.9 (4)	(4)N(1)-C(2)-C(3)	111.1 (4)
(4)C(2)-C(3)-C(4)	110.1 (4)	N(2)-C(4)-C(3)	110.6 (4)
N((4)2)-C(5)-C(6)	113.6 (4)	C(5)-C(6)-C(7)	112.7 (4)
N(3)-C(7)-C(6)	113.2 (4)	N(3)-C(8)-C(9)	112.4 (4)
C(14)-C(9)-C(10)	119.3 (5)	C(14)-C(9)-C(8)	120.4 (5)
C(10)-C(9)-C(8)	120.2 (5)	C(11)-C(10)-C(9)	120.3 (5)
C(12)-C(11)-C(10)	120.3 (5)	C(11)-C(12)-C(13)	120.9 (5)
C(14)-C(13)-C(12)	118.6 (5)	C(14)-C(13)-C(1) #1	120.4 (5)
C(12)-C(13)-C(1) #1	121.0 (5)	C(9)-C(14)-C(13)	120.5 (5)
O(1)-C(15)-O(2)	123.0 (5)	O(1)-C(15)-C(16)	116.2 (5)
O(2)-C(15)-C(16)	120.9 (5)	O(3)-C(16)-C(15)	110.9 (4)
O(3)-C(17)-C(18)	110.4 (4)	O(5)-C(18)-O(4)	124.6 (5)
O(5)-C(18)-C(17)	115.1 (5)	O(4)-C(18)-C(17)	120.3 (5)

---

#1 Operacions de simetria utilitzades per generar àtoms equivalents: -x-1, -y+1, z



Figura S1. Diagrames competitiu de distribució d'espècies calculats amb els seus corresponents diagrames competitiu de distribució d'espècies totals per sistemes amb quantitats equimolars del lligand Bn i dos àcids dicarboxílics: Bn-S-S'.



Figura S2. Diagrames competitiu de distribució d'espècies calculats amb els seus corresponents diagrames competitiu de distribució d'espècies totals per sistemes amb quantitats equimolars del lligand P2 i dos àcids dicarboxílics: P2-S-S'.



Figura S3. Diagrames competitiu de distribució d'espècies calculats amb els seus corresponents diagrames competitiu de distribució d'espècies totals per sistemes amb quantitats equimolars del lligand P3 i dos àcids dicarboxílics: P3-S-S'



Figura S4. Diagrames competitiu de distribució d'espècies calculats amb els seus corresponents diagrames competitiu de distribució d'espècies totals per sistemes amb quantitats equimolars d'un substrat (S) i dos lligands: Bd-Bn-S.

Figura S5. Diagrames competitiu de distribució d'espècies calculats amb els seus corresponents diagrames competitiu de distribució d'espècies totals per sistemes amb quantitats equimolars d'un substrat (S) i dos lligands: P2-P3-S.





Figura S6. Diagrames competitiu de distribució d'espècies calculats amb els seus corresponents diagrames competitiu de distribució d'espècies totals per sistemes amb quantitats equimolars d'un substrat (S) i dos lligands: Bd-P2-S.

Figura S7. Diagrames competitiu de distribució d'espècies calculats amb els seus corresponents diagrames competitiu de distribució d'espècies totals per sistemes amb quantitats equimolars d'un substrat (S) i dos lligands: Bn-P3-S.



## **Capítol 8.**

**Síntesi, caracterització i reactivitat de complexos dinuclears de Zn(II) amb lligands hexaazamacrocíclics.**



## Síntesi, caracterització i reactivitat de complexos dinuclears de Zn(II) amb lligands hexaazamacrocíclics.

### ÍNDIX.

<b>1. RESUM.</b> .....	<b>347</b>
<b>2. INTRODUCCIÓ.</b> .....	<b>347</b>
<b>3. SECCIÓ EXPERIMENTAL.</b> .....	<b>350</b>
3.1. Mètodes generals. ....	350
3.2. Dissolvents i reactius. ....	351
3.3. Síntesi i caracterització dels complexos de Zn. ....	351
3.4. Preparació dels cristalls. ....	355
3.5. Determinació de l'estructura cristal·lina. ....	355
3.6. Cinètica de la hidròlisi de l'acetat de p-nitrofenil. ....	355
<b>4. RESULTATS I DISCUSSIÓ.</b> .....	<b>358</b>
4.1. Síntesi del complexos de Zn. ....	358
4.2. Estructura cristal·lina del complex $[Zn_2(NO_3)_2P3](NO_3)_2$ . ....	359
4.3. Estudis cinètics. ....	362
<b>5. CONCLUSIONS.</b> .....	<b>377</b>
<b>6. REFERÈNCIES.</b> .....	<b>378</b>
<b>7. MATERIAL SUPLEMENTARI</b> .....	<b>381</b>





## 1. RESUM.

Es descriuen els procediments sintètics i caracterització d'un conjunt de complexos dinuclears de Zn formats a partir de la reacció directa de lligands hexaazamacrocíclics P2, P3, MeP2 i MeP3 amb  $ZnCl_2$ ,  $Zn(NO_3)_2$  i  $Zn(CH_3COO)_2$ . Els complexos s'han caracteritzat per IR,  $^1H$ -RMN,  $^{13}C$ -RMN, anàlisi elemental i espectroscòpia de masses. S'ha resolt l'estructura cristal·lina del complex  $[Zn_2(NO_3)_2P3](NO_3)_2$  mitjançant l'anàlisi de difracció de Raigs-X. El compost pertany al grup espacial de simetria ortorròmbica  $Pcba$  amb quatre molècules per unitat de cel·la i de dimensions de cel·la  $a = 14.1458(12)$  Å,  $b = 15.3309(13)$  Å,  $c = 16.2605(14)$  Å,  $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ .

Els complexos de Zn(II) promouen la hidròlisi catalítica de l'acetat de p-nitrofenil (NP). La velocitat d'hidròlisi ha estat mesurada en dissolució aquosa en un 10% de  $CH_3CN$  a  $25.0$  °C,  $I = 0.10$  M ( $NaNO_3$ ) i un rang de pH comprès entre 7.3-8.5. S'ha comparat l'activitat catalítica dels diferents complexos, els lligands i nitrats de Zn amb la velocitat d'hidròlisi espontània de l'ester en els diferents valors de pH.

## 2. INTRODUCCIÓ.

En els últims anys hi ha hagut un gran interès en l'estudi del paper que juguen els ions metàl·lics en el centre actiu dels metal·loenzims hidrolítics com la carboxipeptidasa, anhidrasa carbònica, fosfatasa alcalina etc.<sup>1</sup> Molts metal·loenzims amb propietats hidrolítiques utilitzen dos ions metàl·lics en un mecanisme catalític bifuncional.<sup>2,3</sup> El Zn (II) és un metall que es troba sovint formant part dels corresponents centres actius. S'han dedicat molts esforços en la comprensió dels mecanismes químics que impliquen enzims que contenen Zn.<sup>3-5</sup> En particular, els enzims que contenen dos àtoms de Zn, són responsables de la hidròlisi d'esters de fosfat en una gran varietat de metabolits de baix pes molecular i àcids nucleics a nivell biològic.<sup>3,6-13</sup> En la fosfatasa alcalina el centre actiu està format per dos àtoms de Zn separats una distància de 4 Å i que participen en un mecanisme cooperatiu en la hidròlisi dels esters de fosfat. Un dels Zn, serveix per coordinar el substrat i fer vulnerable l'atac de Ser102 a través de l'altre àtom de Zn tal com es mostra en la Figura 1.

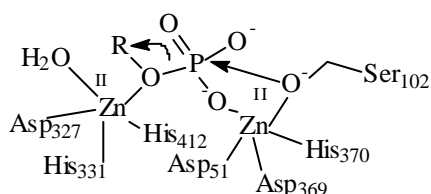


Figura 1. Centre actiu de la fosfatasa alcalina.

La carboxipeptidasa A, és una metal-loxopeptidasa formada per un àtom de Zn. És un dels enzims més estudiats des d'un punt de vista mecanístic.<sup>14</sup> El grup catalític està format pel Zn(II) i el grup carboxilat Glu-270. L'anhidrasa carbònica que es capaç de catalitzar la hidratació reversible de  $\text{CO}_2$  a  $\text{HCO}_3^-$  i actua com una hidrolassa, és un dels altres sistemes extensament estudiats,<sup>15</sup> el centre actiu de la qual està format per un àtom de Zn que s'uneix a tres residus de histidina (His-96, His-94 i His-119) i a una molècula d'aigua o d'hidròxid depenent del valor de pH en una geometria tetraèdrica distorsionada (Figura 2). Degut a la baixa coordinació del catió  $\text{Zn}^{2+}$  pels nitrogens donors, la molècula d'aigua es desprotona fàcilment ( $\text{pK}$  al voltant de 7.5) donant lloc a la formació de l'espècie  $\text{Zn-OH}^-$  que sembla ser que és l'espècie que presenta activitat catalítica.

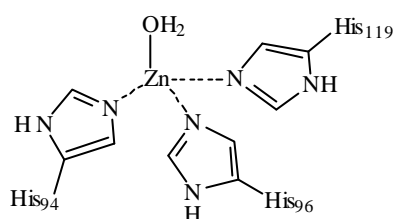
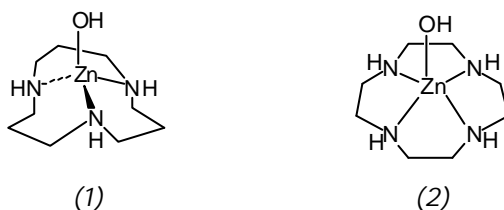


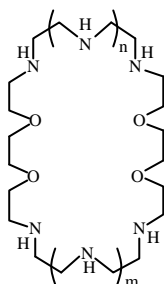
Figura 2. Centre actiu de l'anhidrasa carbònica.

Per tal d'obtenir informació addicional del mecanisme hidrolític d'aquests enzims, s'han sintetitzat un gran nombre de complexos mononuclears de Zn(II) com a sistemes models dels enzims citats anteriorment.<sup>16-27</sup> Com a exemple, s'ha comprovat que els complexos de Zn(II) amb els lligands [12]aneN<sub>3</sub> (1)<sup>17,26</sup> i [12]aneN<sub>4</sub> (2)<sup>17</sup> promouen la hidròlisi d'esters carboxílics i esters de fosfats activats.



En particular, els macrocicles que contenen dues subunitats de poliamines unides per diferents espaiadors, poden formar complexos dinuclears amb cations metàl·lics, forçant que aquests estiguin a distàncies relativament curtes.<sup>28-33</sup> La distància entre els dos ions metàl·lics es determina per la longitud i flexibilitat dels dos espaiadors. En els estudis realitzats per Chapman i Breslow<sup>28</sup> i corroborat també per Bazzicalupi<sup>32</sup> s'ha demostrat que els complexos dinuclears són més efectius en

la hidròlisi que els seus homòlegs mononuclears. Com a exemples podem citar els complexos formats pels lligands **L1-L3**.

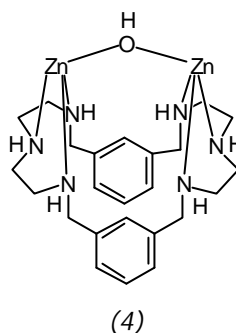
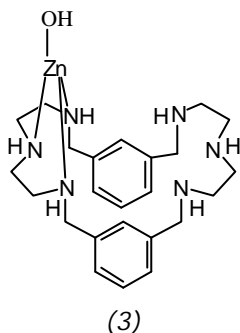


$n=1, m=1$  **L1**<sup>32</sup>

$n=1, m=2$  **L2**<sup>33</sup>

$n=2, m=2$  **L3**<sup>33</sup>

Com a cas excepcional en un estudi realitzat per Martell,<sup>34</sup> es mostra que el complex de zinc mononuclear Bn-Zn-OH (3) és més efectiu en la hidròlisi d'un fosfodiéster, l'àcid bis(4-nitrofenil)fosfòric comparat amb el complex de zinc dinuclear Bn-Zn<sub>2</sub>-OH (4).



En els sistemes descrits, l'activitat catalítica és deguda a la funció nucleofílica Zn-OH. Donat les propietats electronadores del lligand, s'intensifica la nucleofilitat de l'hidròxid coordinat. Per altra part, la presència d'un medi hidrofòbic que rodeja la funció Zn-OH, pot incrementar la seva nucleofilitat.<sup>35</sup>

Al paper catalític del Zn (II) se li atribueix dues funcions principals: (i) la unió i activació de substrats i (ii) desprotonació de la molècula d'aigua coordinada al complex de Zn(II) per donar la funció Zn-OH, que pot actuar com a nucleòfil en el mecanisme hidrolític.

En general s'observa que l'activitat hidrolítica està relacionada amb el valor de  $pK_a$  de la molècula d'aigua coordinada, de manera que quan es comparen complexos amb característiques estructurals similars s'observa que com més gran és el valor de  $pK_a$  (la qual cosa significa que menys acídica és el complex i més estable l'espècie L-Zn-OH<sub>2</sub>), incrementa el caràcter nucleofílic de la funció Zn-OH- i més elevats són els valors de les constants de velocitat ( $K_{NP}$ ).<sup>17,33</sup>

Degut a la importància dels complexos de Zn(II) com a models biomimètics dels metal·loenzims hidrolítics, el present treball es basa en la síntesi de complexos dinuclears de Zn(II) amb els

l·ligands hexaazamacrocíclics que es mostren en la Figura 3 i en l'estudi de la seva activitat catalítica en la hidròlisi d'un ester activat, l'acetat de p-nitrofenil (NP), un substrat característic que es fa servir per analitzar l'activitat catalítica dels models biomimètics.

Els complexos de Zn sintetitzats representen un conjunt de models per l'estudi del centre actiu dels enzims hidrolítics que presentin en la proximitat del centre actiu nitrògens no coordinats o tots els nitrògens coordinats.

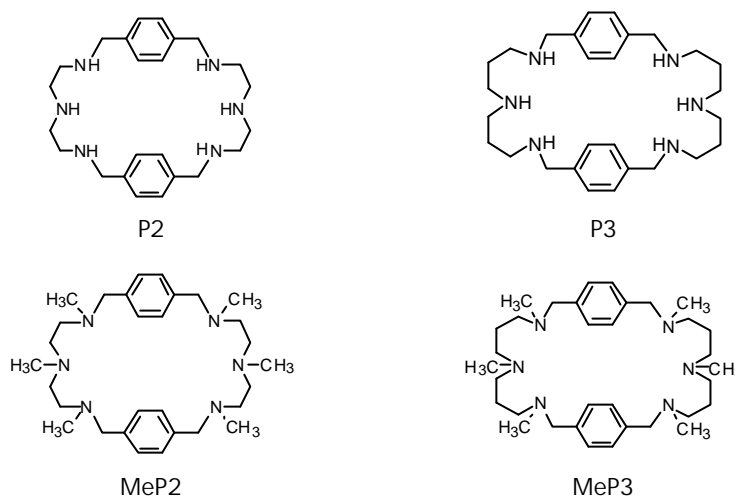


Figura 3. Lligands hexaazamacrocíclics utilitzats en la síntesi dels complexos de Zn.

### 3. SECCIÓ EXPERIMENTAL.

#### 3.1. Mètodes generals.

Els espectres de <sup>1</sup>H-RMN i de <sup>13</sup>C-RMN s'han obtingut amb un espectròmetre Bruker DPX200 Model Avance (4.7 T) del Servei de Resonància Magnètica Nuclear de la UdG.

Els anàlisis elemental s'han realitzat amb l'analitzador elemental Carlo Erba Instruments, Mod. CHNS 1108, del Servei d'Anàlisi de la UdG, per la determinació de C, H, i N. La determinació de Zn s'ha realitzat per absorció atòmica amb un model Spectra A-300, Varian (Austràlia).

Els espectre d'infraroig s'han realitzat amb un espectròmetre FT-IR Mattson-Galaxy Satellite.

Els espectre UV-Vis s'han realitzat amb un equip Varian, model Cary 50, utilitzant cel·les de quars termostatitzades de 1 cm de pas.

Els espectres de masses s'han realitzat en el Servei d'Espectrometria de Masses de la Universitat de Girona. L'aparell utilitzat és un espectròmetre de masses de baixa resolució amb analitzador quadrupolar Navigator amb sistema Aqua i font d'ionització química a pressió atmosfèrica (APCI) i

electrosprai (ESI) mitjançant un aparell (ThermoQuest) amb modes d'ionització positiu i negatiu. L'interval de masses de l'analitzador és de  $m/z$  21600. Les mostres han estat introduïdes a l'espectròmetre de masses per injecció directa a través d'un injector automàtic amb un bucle de 20  $\mu\text{L}$ . El flux de la fase mòbil ve proporcionat per una bomba binària P2000 de Thermo Separation Products. El flux ha estat de 0.3 mL/min usant com a fase mòbil diferents proporcions  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ . Altres mostres han estat introduïdes per infusió directa a través del sistema Aqua de l'espectròmetre (Universitat de Girona). Els espectres de masses FAB s'han realitzat en el Servei d'Espectrometria de Masses de la Facultat de Química de la Universitat de Barcelona. L'aparell utilitzat és un espectròmetre de masses VG-QUATTRO (Fisons Instruments), equipat amb un canó de cesi i un voltatge de 10 kV. La matriu utilitzada és NBA (3-nitrobenzilalcohol). La mesura de difracció de Raigs-X s'ha realitzat al Servei de cristal·lografia de la Universitat Complutense de Madrid.

### 3.2. Dissolvents i reactius.

Dissolvents. Els dissolvents utilitzats en la síntesi dels complexos de Zn són metanol (PA) de Panreac, acetona (PA) de Panreac i diclormetà (PA) de Sharlau.

Reactius. Els lligands hexaazamacrocíclics P2, P3, MeP2 i MeP3 s'han sintetitzat d'acord amb els procediments descrits en el capítol 3. S'ha utilitzat  $\text{ZnCl}_2$  (PA) de Merck, el  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (PA) de Panreac,  $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (PA) de Panreac i el  $\text{NaClO}_4$  (ACS, PA) de Fluka. L'acetat de p-nitrofenil i p-nitrofenol de Sigma-Aldrich. El  $\text{NaNO}_3$  (PA) de Merck i el tampó utilitzat en les mesures cinètiques s'han preparat amb TRIS, (Tris(hidroximetil)aminometà), de Sigma-Aldrich.

### 3.3. Síntesi i caracterització dels complexos de Zn.

#### 1. $[\text{Zn}_2(\text{NO}_3)_2\text{P2}](\text{NO}_3)_2$ .

Una solució de 0.179 g (0.602 mmol) de  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  en metanol (3 mL) s'addiciona gota a gota sobre una solució de 0.123 g (0.300 mmol) de lligand P2 en metanol (6 mL), en agitació vigorosa a temperatura ambient. Apareix un precipitat blanc. La barreja s'agita durant 30 minuts, es posa a refredar i es filtra. Es renta amb metanol i diclormetà. Rendiment: 0.1677 g (70.9 %).

**IR (KBr):**  $\nu = 3223$  (N-H);  $\nu = 2933, 2878$  (C-H);  $\nu = 1383$  ( $\text{NO}_3$ ).

**$^1\text{H-RMN}$**  (200 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{DSS}_{\text{int}}$ ):  $\delta = 7.36$  (s., 8H, arom.);  $\delta = 3.94$  (m., 8H, Ar-**CH2**);  $\delta = 2.86$  (m., 16H, N- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -N).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (50 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{DSS}_{\text{int}}$ ):  $\delta = 136.56$  (aromàtic quaternari);  $\delta = 129.82$  (aromàtic terciari);  $\delta = 52.01$  (Ar- $\text{CH}_2$ );  $\delta = 45.88$  (N- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -N).

**MS ( $m/z$ ):** 727.56 [ $\text{LZn}_2(\text{NO}_3)_2$ ]; 538.08 [ $\text{LZn}(\text{NO}_3)$ ].

**AE:** Calculat per  $C_{24}H_{38}N_6[Zn(NO_3)_2]_2 \cdot 11/3H_2O$ : C, 33.70; H, 5.34; N, 16.37. Trobat: C, 33.87; H, 5.36; N, 16.31.

**% Zn** Calculat per  $C_{24}H_{38}N_6[Zn(NO_3)_2]_2 \cdot 11/3H_2O$ : Zn, 15.29. Trobat: 13.37.

## 2. $[Zn_2Cl_4P2]$

Una solució de 0.0277 g (0.203 mmol) de  $ZnCl_2$  en metanol (3 mL) s'addiciona gota a gota sobre una solució de 0.0411 g (0.100 mmol) de lligand P2 en metanol (2.5 mL), en agitació vigorosa a temperatura ambient. Apareix un precipitat blanc. La barreja s'agita durant 30 minuts, es posa a refredar i es filtra. Es renta amb metanol. Rendiment: 0.025 g (36.55 %).

**IR (KBr):**  $\nu = 3217$  (N-H);  $\nu = 2930, 2874$  (C-H);  $\nu = 1445$  (C=C)

**$^1H$ -RMN** (200 MHz,  $D_2O$ ,  $DSS_{int}$ ):  $\delta = 7.34$  (s., 8H, arom.);  $\delta = 3.85$  (m., 8H, Ar-**CH2**);  $\delta = 2.93$  (m., 16H, N- $CH_2$ - $CH_2$ -N).

**$^{13}C$ -RMN** (50 MHz,  $D_2O$ ,  $DSS_{int}$ ):  $\delta = 139.25$  (aromàtic quaternari);  $\delta = 132.39$  (aromàtic terciari);  $\delta = 55.35$  (Ar-**CH2**);  $\delta = 47.81$  (N- $CH_2$ - $CH_2$ -N).

## 3. $[Zn_2(OAc)_2P2](ClO_4)_2$ .

Una solució de 0.0505 g (0.23 mmol) de  $Zn(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$  en metanol (1 mL) s'addiciona gota a gota sobre una solució de 0.0451 g (0.11 mmol) de lligand P2 en metanol (1.2 mL), en agitació vigorosa a temperatura ambient. La barreja s'agita durant 30 minuts, s'escalfa suaument i s'addicionen 0.0329 g de  $Na(ClO_4)$  agitant molt lentament durant 30 segons. Es para l'agitació i es deixa durant dos/tres dies a temperatura ambient. Apareixen cristalls del complex. Es filtra i es renta amb metanol. Rendiment: 0.063 g (66.82 %).

**IR (KBr):**  $\nu = 3257$  (N-H);  $\nu = 2927, 2874$  (C-H);  $\nu = 1593, 1401$  (OAc);  $\nu = 1118, 1087, 627$  ( $ClO_4$ )

**$^1H$ -RMN** (200 MHz,  $D_2O$ ,  $DSS_{int}$ ):  $\delta = 7.29$  (m., 8H, arom.);  $\delta = 3.82$  (m., 8H, Ar-**CH2**);  $\delta = 2.89$  (m., 16H, N- $CH_2$ - $CH_2$ -N);  $\delta = 1.85$  (s., 6H, **CH3CO2**).

**$^{13}C$ -RMN** (50 MHz,  $D_2O$ ,  $DSS_{int}$ ):  $\delta = 184.36$  (**CH3CO2**);  $\delta = 139.64$  (aromàtic quaternari);  $\delta = 132.56$  (aromàtic terciari);  $\delta = 55.50$  (Ar-**CH2**);  $\delta = 49.91, 47.67$  (N- $CH_2$ - $CH_2$ -N);  $\delta = 25.26$  (**CH3CO2**).

**MS (m/z):** 799.49 [ $LZn_2(ClO_4)_2(OAc)$ ]; 759.08 [ $LZn_2(ClO_4)(OAc)_2$ ]; 575.52 [ $LZn(ClO_4)$ ]; 533.12 [ $LZn(OAc)$ ].

**% Zn:** Calculat  $C_{24}H_{38}N_6Zn_2(ClO_4)_2(OAc)_2 \cdot 11/2CH_3OH \cdot 3H_2O$ : Zn, 12.01. Trobat: 11.99.

## 4. $[Zn_2(NO_3)_2P3](NO_3)_2$ .

Una solució de 0.2975 g (1.0 mmol) de  $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$  en metanol (5 mL) s'addiciona gota a gota sobre una solució de 0.233 g (0.499 mmol) de lligand P3 en metanol (10 mL), en agitació vigorosa a temperatura ambient. Apareix un precipitat blanc. La barreja s'agita durant 30 minuts, es posa a refredar i es filtra. Es renta amb metanol i diclorometà. Rendiment: 0.3275 g (77.48 %).

**IR (KBr)**  $\nu = 3223$  (N-H);  $\nu = 2933, 2878$  (C-H);  $\nu = 1383$  (NO<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-RMN** (200 MHz, D<sub>2</sub>O, DSS<sub>int</sub>)  $\delta = 7.41$  (s., 8H, arom.);  $\delta = 3.87$  (m., 8H, Ar-**CH2**);  $\delta = 2.86$  (s., 16H, N-**CH2-CH2-CH2-N**);  $\delta = 1.70$  (m., 8H, N-**CH2-CH2-CH2-N**).

**<sup>13</sup>C-RMN** (50 MHz, D<sub>2</sub>O, DSS<sub>int</sub>)  $\delta = 136.05, 133.88$  (aromàtic quaternari);  $\delta = 129.92$  (aromàtic terciari);  $\delta = 50.66$  (Ar-**CH2**);  $\delta = 45.42, 44.73$  (N-**CH2-CH2-CH2-N**);  $\delta = 22.90$  (N-**CH2-CH2-CH2-N**).

**MS (m/z)** 783.66 [LZn<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; 656.19 [LZn(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]. 594.19 [LZn(NO<sub>3</sub>)].

**AE** Calculat per C<sub>28</sub>H<sub>46</sub>N<sub>6</sub>[Zn(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>·4/3CH<sub>3</sub>OH: C, 39.67; H, 5.83; N, 15.77. Trobat: C, 39.84; H, 5.86; N, 15.73.

**% Zn** Calculat per C<sub>28</sub>H<sub>46</sub>N<sub>6</sub>[Zn(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>·4/3CH<sub>3</sub>OH: Zn, 14.72. Trobat: 15.12.

#### 5. [Zn<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>P3].

Una solució de 0.0273 g (0.203 mmol) de ZnCl<sub>2</sub> en metanol (5 mL) s'addiciona gota a gota sobre una solució de 0.0467 g (0.100 mmol) de lligand hidrogenat P3H en metanol (3 mL), en agitació vigorosa a temperatura ambient. Es manté en agitació durant 2 h. Apareix un precipitat blanc, es posa a refredar i es filtra. Es renta amb metanol. Rendiment: 0.0254 g (34.35%).

**IR (KBr):**  $\nu = 3212$  (N-H);  $\nu = 2933, 2874$  (C-H);  $\nu = 1431$  (C=C).

**<sup>1</sup>H-RMN** (200 MHz, D<sub>2</sub>O, DSS<sub>int</sub>):  $\delta = 7.46$  (s., 8H, arom.);  $\delta = 3.88$  (m., 8H, Ar-**CH2**);  $\delta = 2.89$  (m., 16H, N-**CH2-CH2-CH2-N**);  $\delta = 1.74$  (m., 8H, N-**CH2-CH2-CH2-N**).

**<sup>13</sup>C-RMN** (50 MHz, D<sub>2</sub>O, DSS<sub>int</sub>)  $\delta = 134.31, 133.53, 132.40$  (aromàtic quaternari);  $\delta = 128.15, 127.95$  (aromàtic terciari);  $\delta = 50.48$  (Ar-**CH2**);  $\delta = 43.89, 43.24$  (N-**CH2-CH2-CH2-N**);  $\delta = 22.20$  (N-**CH2-CH2-CH2-N**).

**MS (m/z):** 704.01 [LZn<sub>2</sub>Cl<sub>3</sub>]; 603.09 [LZnCl<sub>2</sub>]; 567.64 [LZnCl].

**AE:** Calculat per C<sub>28</sub>H<sub>46</sub>N<sub>6</sub>Zn<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>·7/3H<sub>2</sub>O: C, 43.04; H, 6.54; N, 10.76. Trobat: C, 43.01; H, 6.59; N, 10.80.

**% Zn** Calculat per C<sub>28</sub>H<sub>46</sub>N<sub>6</sub>Zn<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>·7/3H<sub>2</sub>O: Zn, 16.74. Trobat: 16.34.

#### 6. [Zn<sub>2</sub>(OAc)<sub>2</sub>P3](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>

Una solució de 0.0512 g (0.23 mmol) de Zn(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O en metanol (1.0 mL) s'addiciona gota a gota sobre una solució de 0.0498 g (0.11 mmol) de lligand P3 en metanol (1.0 mL), en agitació vigorosa a temperatura ambient. La solució s'agita durant 30 minuts, s'escalfa molt suaument i s'addicionen 0.0329 g de Na(ClO<sub>4</sub>) agitant molt lentament durant 30 segons. Es para l'agitació i es deixa durant dos/tres dies a temperatura ambient. Apareixen cristalls del complex adients per la realització d'una difracció de Raigs-X. Es filtra i es renta amb metanol. Rendiment: 0.0753 (77.15 %).

**IR (KBr):**  $\nu = 3256$  (N-H);  $\nu = 2934, 2874$  (C-H);  $\nu = 1576, 1432$  (OAc);  $\nu = 1116, 1092, 625$  (ClO<sub>4</sub>).

**<sup>1</sup>H-RMN** (200 MHz, D<sub>2</sub>O, DSS<sub>int</sub>) δ = 7.44 (m., 8H, arom.); δ = 3.85 (m., 8H, Ar-**CH<sub>2</sub>**); δ = 2.87 (m., 16H, N-**CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N**); δ = 1.94 (s., 6H, **CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>**); δ = 1.73 (m., 8H, N-**CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N**).

**<sup>13</sup>C-RMN** (50 MHz, D<sub>2</sub>O, DSS<sub>int</sub>) δ = 181.46 (**CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>**) δ = 134.43 (aromàtic quaternari); δ = 129.81 (aromàtic terciari); δ = 50.76 (Ar-**CH<sub>2</sub>**); δ = 45.72, 45.10 (N-**CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N**); δ = 24.04 (N-**CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N**). δ = 22.86 (**CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>**).

**MS (m/z)** 815.19 [LZn<sub>2</sub>(ClO<sub>4</sub>)(OAc)]; 631.63 [LZn(ClO<sub>4</sub>)]; 591.23 [LZn(OAc)].

**AE** Calculat per C<sub>28</sub>H<sub>52</sub>N<sub>6</sub>Zn<sub>2</sub>(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>(OAc)<sub>2</sub>·2/3CH<sub>3</sub>OH·2/3H<sub>2</sub>O: C, 41.40; H, 5.96; N, 8.87. Trobat: C, 41.41; H, 5.80; N, 8.87.

**% Zn** Calculat C<sub>28</sub>H<sub>52</sub>N<sub>6</sub>Zn<sub>2</sub>(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>(OAc)<sub>2</sub>·2/3CH<sub>3</sub>OH·2/3H<sub>2</sub>O: Zn, 13.80. Trobat: 13.12.

#### 7. [Zn<sub>2</sub>MeP<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>]

Una solució de 0.056 g (0.411 mmol) de ZnCl<sub>2</sub> en acetona (4 mL) s'addiciona gota a gota sobre una solució de 0.1 g (0.202 mmol) de lligand MeP<sub>2</sub> en metanol (2 mL), en agitació vigorosa a temperatura ambient. Apareix un precipitat blanc. La barreja s'agita durant 30 minuts, es posa a refredar i es filtra. Es renta amb metanol. Rendiment: 0.1394 g (89.88 %).

**IR (KBr):** ν = 2936, 2856 (C-H); ν = 2790 (C-H (N-CH<sub>3</sub>)); ν = 1562 (C=C).

**<sup>1</sup>H-RMN** (200 MHz, D<sub>2</sub>O, DSS<sub>int</sub>): δ = 7.56 (s., 8H, arom.); δ = 3.99 (s., 8H, Ar-**CH<sub>2</sub>**); δ = 2.94 (m., 16H, N-**CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N**); δ = 2.68 (s., 12H, N-CH<sub>3</sub>). δ = 1.98 (s., 6H, N-CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (50 MHz, D<sub>2</sub>O, DSS<sub>int</sub>): δ = 136.40 (aromàtic quaternari); δ = 134.10 (aromàtic terciari); δ = 63.02 (Ar-**CH<sub>2</sub>**) δ = 54.44, 53.69 (N-**CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N**); δ = 43.88, 42.05 (N-CH<sub>3</sub>).

**MS (m/z):** 631.14 [LZnCl<sub>2</sub>]; 595.69 [LZnCl].

**AE:** Calculat per C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>N<sub>6</sub>Zn<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>·1/3CH<sub>3</sub>OH: C, 46.83; H, 6.65; N, 10.80. Trobat: C, 46.92; H, 6.61; N, 10.69.

**% Zn:** Calculat C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>N<sub>6</sub>Zn<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>·1/3CH<sub>3</sub>OH: Zn, 16.81. Trobat: 15.8.

#### 8. [Zn<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>MeP<sub>3</sub>]

Una solució de 0.0279 g (0.204 mmol) de ZnCl<sub>2</sub> en acetona (2 mL) s'addiciona gota a gota sobre una solució de 0.0551 g (0.100 mmol) de lligand MeP<sub>3</sub> en metanol (2 mL), en agitació vigorosa a temperatura ambient. Apareix un precipitat blanc. La barreja s'agita durant 30 minuts, es posa a refredar i es filtra. Es renta amb metanol. Rendiment: 0.0521 g (63.26 %).

**IR (KBr):** ν = 2936, 2845 (C-H); ν = 2805, 2759 (C-H (N-CH<sub>3</sub>)); ν = 1560 (C=C).

**<sup>1</sup>H-RMN** (200 MHz, D<sub>2</sub>O, DSS<sub>int</sub>): δ = 7.47 (s., 8H, arom.); δ = 3.91 (s., 8H, Ar-**CH<sub>2</sub>**); δ = 2.83, (m., 16H, N-**CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N**), δ = 2.53 (s., 6H, N-CH<sub>3</sub>), δ = 2.53 (s., 12H, N-CH<sub>3</sub>). δ = 1.89 (m., 8H, N-**CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N**).



**$^{13}\text{C}$ -RMN** (50 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{DSS}_{\text{int}}$ ):  $\delta = 136.78$  (aromàtic quaternari);  $\delta = 133.72$  (aromàtic terciari);  $\delta = 62.79$  (Ar- $\text{CH}_2$ )  $\delta = 56.86, 56.18$  (N- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -N);  $\delta = 43.43, 43.35$  (N- $\text{CH}_3$ );  $\delta = 23.37$  (N- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -N).

**MS (m/z)**: 687.25 [ $\text{LZnCl}_2$ ]; 651.80 [ $\text{LZnCl}$ ].

**AE**: Calculat per  $\text{C}_{34}\text{H}_{58}\text{N}_6\text{Zn}_2\text{Cl}_4 \cdot 13/7\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$ : C, 51.03; H, 7.48; N, 9.02. Trobat: C, 51.00; H, 7.33; N, 8.83.

**% Zn**: Calculat  $\text{C}_{34}\text{H}_{58}\text{N}_6\text{Zn}_2\text{Cl}_4 \cdot 13/7\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$ : Zn, 14.04. Trobat: 13.32.

### 3.4. Preparació dels cristalls.

una solució de 0.0322 g (0.11 mmol) de  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  en metanol (5 mL) s'addiciona gota a gota sobre una solució de 0.0252 g (0.054 mmol) de lligand P3 en metanol (5 mL). La solució es deixa agitant durant 4 minuts suaument i després es deixa reposar tapat a temperatura ambient. Apareixen cristalls del complex apropiats per realitzar una difracció de Raig-X passats uns 15-30 minuts.

### 3.5. Determinació de l'estructura cristal·lina.

Les mesures de difracció de Raigs X han estat mesurades en un difractòmetre Bruker Smart CCD. L'estructura ha estat resolta mitjançant Patterson per l'àtom pesat i per síntesi de Fourier per la resta d'àtoms. Tots els àtoms excepte l'ió nitrats s'han refinat anisotròpicament. Els hidrògens s'han inclòs en les posicions calculades geomètricament excepte l'hidrogen unit al N2 que s'ha localitzat en una última síntesi de Fourier i s'han mantingut fixes les seves coordenades.

### 3.6. Cinètica de la hidròlisi de l'acetat de p-nitrofenil.

La velocitat d'hidròlisi de l'acetat de p-nitrofenil en solució aquosa contenint un 10% d'acetonitril s'ha mesurat en un espectròmetre Varian UV-visible utilitzant el model Cary 50 equipat amb una cel·la termostatitzada de 1 cm de pas.

La velocitat d'hidròlisi de l'acetat de p-nitrofenil es segueix per l'increment d'absorbància a la longitud d'ona de 402 nm, que correspon al màxim d'absorbància del p-nitrofenol que s'obté per hidròlisi. El medi iònic s'ha ajustat a 0.10 M amb  $\text{NaNO}_3$ . La temperatura de reacció s'ha mantingut a  $25.00 \pm 0.05$  °C. Es preparen solucions aquoses amb un 10 % d'acetonitril degut a la baixa solubilitat de l'ester en aigua. Per mantenir el valor de pH constant s'ha utilitzat el tampó TRIS (pH 7-9) a una concentració de 0.05 M.

S'ha determinat el valor de longitud d'ona en la qual s'han de realitzar les mesures cinètiques (corresponent al valor màxim d'absorbància) del p-nitrofenol, la comprovació de que el valor de

longitud d'ona corresponent al màxim d'absorbància no es modifica amb el pH i el càlcul del coeficient d'extinció molar ( $\epsilon$ ) en cada un dels valors de pH a estudiar.

Procediment: Es prepara una solució de p-nitrofenol en  $\text{CH}_3\text{CN}$  de concentració  $9.038 \cdot 10^{-3}$  M.

Es preparen les solucions tampó a cada un dels valors de pH a estudiar i força iònica constant. A 10 mL del tampó de cada un del pH a estudiar s'injecten 50  $\mu\text{L}$  de p-nitrofenol i es realitza un escombrat entre 300-500 nm. Els paràmetres a controlar es resumeixen en la Taula 1.

La solució de referència conté la mateixa solució de treball a excepció del p-nitrofenol.

Taula 1. Resum dels paràmetres en l'estudi del p-nitrofenol.

<b>Solució de p-nitrofenol</b>	Solvent	$\text{CH}_3\text{CN}$ sec
	Concentració solució stock.	$9.038 \cdot 10^{-3}$ M
	Volum d'injecció a 10 mL de la solució de treball	50 $\mu\text{L}$
	Concentració solució de treball.	0.04519 mM
<b>Solució de treball</b>	Volum	10 mL
	Solvent	Tampó TRIS 0.05 M
		Força iònica 0.1 M $\text{NaNO}_3$
		Cosolvent 10 % $\text{CH}_3\text{CN}$ .
		Valor de pH fixat
<b>Paràmetres de mesura</b>		
Equip	Espectrofotòmetre UV-Visible	Cary 50 -Varian
	Cel·la termostatitzada	1 cm
	Temperatura	25 °C
	Interval de $\lambda$	300-500 nm
	Velocitat de mesura	600.0 nm/minut
	Interval de mesura	1 nm
	Promig de mesura	0.1 segons
	Mesura	Absorbància / nm

A continuació s'explica la preparació de les solucions per realitzar l'estudi de la velocitat d'hidròlisi de l'acetat de p-nitrofenil en presència i absència dels complexos de Zn, lligands o nitrat de Zn i el procediment de mesura.

✓ **Preparació de les solucions.**

**1. Solucions tampó:** Es preparen un conjunt de solucions de pH exactament conegut en el rang de pH comprès entre 7-8.5 utilitzant TRIS com a tampó, a una concentració de 0.05 M i ajustant la força iònica a 0.1 M amb  $\text{NaNO}_3$ . El tampó es prepararà amb un 10 % de  $\text{CH}_3\text{CN}$ .

- 2. Solució de l'ester d'acetat de p-nitrofenil:** Es prepara una solució stock de l'ester en  $\text{CH}_3\text{CN}$  sec a una concentració exactament coneguda d'aproximadament 0.1 M. El volum a injectar en la solució de mesura és de 50  $\mu\text{L}$ .
- 3. Solució de treball:** Els volums de les solucions de treball són sempre 10 mL, les quals es classifiquen en tres tipus:
- ✓ Solucions que només contenen el tampó.
  - ✓ Solucions que contenen els lligands o Nitrat de Zn.
  - ✓ Solucions que contenen els complexos.

**Solució que només conté el tampó:** És el que anomenem solució blanc. Serveix per estudiar la velocitat d'hidròlisi espontània de l'ester en el propi medi de la reacció. Es realitza un estudi per cada valor de pH a analitzar.

**Solucions del lligands o Nitrat de Zn:** Les solucions del lligands o Nitrat de Zn es preparen en el tampó en el qual volem estudiar la reacció. Per cada valor de pH que volem estudiar prepararem solucions amb concentracions variables de lligand o Nitrat de Zn (les relacions  $[\text{ligand}]/[\text{Ester}]$  i  $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2]/[\text{Ester}]$  són 0.125-1). Aquesta solució serveix per estudiar l'efecte catalític dels lligands o Nitrat de Zn.

Els lligands que s'estudien són el P3 i MeP2.

**Solucions del complexos:** Els complexos de Zn es preparen en el tampó en el qual volem estudiar la reacció. Per cada valor de pH que volem estudiar prepararem solucions amb concentracions variables dels complexos (relacions  $[\text{Complex}]/[\text{Ester}] = 0.125-1$ ). Amb aquesta solució estudiem l'efecte catalític dels complexos de Zn.

Les solucions dels complexos s'han de preparar fresques al moment d'utilitzar-les perquè s'observa una pèrdua de l'activitat catalítica amb el temps.

Un cop finalitzada cada una de les mesures cinètiques de les solucions de mesura es comprova que no s'ha produït variació en el valor de pH.

✓ **Procediment**

Després de la injecció ràpida de 50  $\mu\text{L}$  d'una solució 0.1 M d'acetat de p-nitrofenil en  $\text{CH}_3\text{CN}$  sec a 10 mL d'una solució tampó de treball, es mesura immediatament l'augment d'absorbància a 403 nm durant un període de temps de 12 minuts. Els primers 90 segons de la reacció es desprecien perquè la solució necessita un temps per homogeneïtzar-se, observant-se un augment molt sobtat i irregular del valor d'absorbància.

La solució de referència conté la mateixa solució de treball a excepció de l'ester.

La Taula 2 és un resum dels paràmetres a controlar durant el procés d'estudi de la cinètica de la hidròlisi de l'ester.

Taula 2. Resum dels paràmetres més importants de l'experiment.

<b>Solució de l'ester</b>	Solvent	CH <sub>3</sub> CN sec
	Concentració solució stock.	0.1 M
	Volum a injectar a 10 mL de la <u>solució de treball</u>	50 µL
	Concentració en la solució de treball.	0.5 mM.
<b>Solució de treball</b>	Volum	10 mL
	Solvent	Tampó TRI S 0.05 M
		Força iònica 0.1 M NaNO <sub>3</sub>
		Cosolvent 10 % CH <sub>3</sub> CN.
		Valor de pH fixat
Solució blanc		<i>Estudi de la hidròlisi espontània de l'ester.</i>
Solució del complex		<i>Estudi de la hidròlisi de ester en presència del complex.</i>
	Concentració complex.	0.125-0.5 mM.
Solució dels lligands		<i>Estudi de la hidròlisi de l'ester en presència dels lligands.</i>
	Concentració dels lligands P3 i MeP2.	0.125-0.5 mM.
Solució de Zn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		<i>Estudi de la hidròlisi de l'ester en presència de Zn(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub></i>
	Concentració de Nitrat de Zn	0.125-0.5 mM.
<b>Paràmetres de mesura</b>		
Equip	Espectrofotòmetre UV-Visible	Cary 50 -Varian
	Cel·la termostatitzada	1 cm
	Temperatura	25.00 °C
	λ	402 nm
	Temps d'adquisició	10 minuts
	Interval de mesura	2 segons
	Promig de mesura	0.4 segons
	Mesura	Absorbància / Segons

## 4. RESULTATS I DISCUSSIÓ.

### 4.1. Síntesi del complexos de Zn.

Els complexos dinuclears [Zn<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>L] (L= P2, P3, MeP2 i MeP3) i [Zn<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>L](NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (L= P2, P3) , s'obtenen per reacció directa al afegir lentament una solució de ZnCl<sub>2</sub> o Zn(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> sobre una solució dels corresponents lligands hexaazamacrocíclics en relació 1:2 (L:M). La reacció dels lligands

macrocíclics P2 i P3 amb dos equivalents de  $Zn(CH_3CO_2)_2$  i un excés de  $NaClO_4$  dona els complexos dinuclears  $[Zn_2(CH_3CO_2)_2L](ClO_4)_2$ .

Com a exemple d'aquesta síntesi es mostra en la Figura 4 la reacció de formació del complex  $[Zn_2(NO_3)_2P3](NO_3)_2$ .

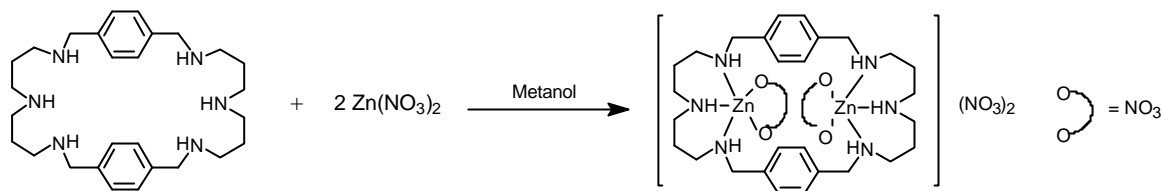


Figura 4. Procés sintètic de la reacció de formació del complex  $[Zn_2(NO_3)_2P3](NO_3)_2$ .

En el material suplementari es mostren els espectres de Resonància, IR i Masses.

#### 4.2. Estructura cristal·lina del complex $[Zn_2(NO_3)_2P3](NO_3)_2$ .

S'ha determinat l'estructura del complex per anàlisi d'un monocristall per difracció de Raigs X. L'estructura cristal·lina està formada per un complex catiònic  $[Zn_2(NO_3)_2P3]^{2+}$  i dos molècules de nitrats com a contraions.

La Taula 3 mostra un resum de les dades cristal·logràfiques i paràmetres de refinament estructurals obtingudes pel complex.

Taula 3. Dades cristal·logràfiques i paràmetres de refinament del complex  $[Zn_2(NO_3)_2P3](NO_3)_2$ .

Fórmula química	$C_{28}H_{46}N_{10}O_{12}Zn_2$
Pes fórmula	845.49
Sistema cristal·lí, grup espacial	Ortorròmbic, Pcba
a, Å	14.1458(12)
b, Å	15.3309(13)
c, Å	16.2605(14)
Volum, Å <sup>3</sup>	3526.4(5)
Unitats fórmula/Cel·la	4
Temperatura, K	296 (2) K
$\lambda$ Mo-K $\alpha$ , Å	0.71073
$\rho_{calc.}$ g/cm <sup>3</sup>	1.593
$\mu$ mm <sup>-1</sup>	1.436
$R^a$	0.079
$R_W^b$	0.26

$$^a R = \sum |F_o| - |F_c| / \sum |F_o| \quad ^b [\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum [w(F_o^2)^2]]^{1/2}$$

La Figura 5 mostra un diagrama ORTEP de l'estructura cristal·lina del complex catiònic  $[\text{Zn}_2(\text{NO}_3)_2\text{P3}]^{2+}$ . La molècula conté un centre de inversió cristal·logràfic situat dins la cavitat del macrocicle. La distància entre els dos àtoms de Zn és de 8.730 Å. Els dos àtoms de Zn es troben situats per sobre i per sota del pla definit pels carbonis i nitrògens alifàtics, orientats en direccions oposades un respecte l'altre.

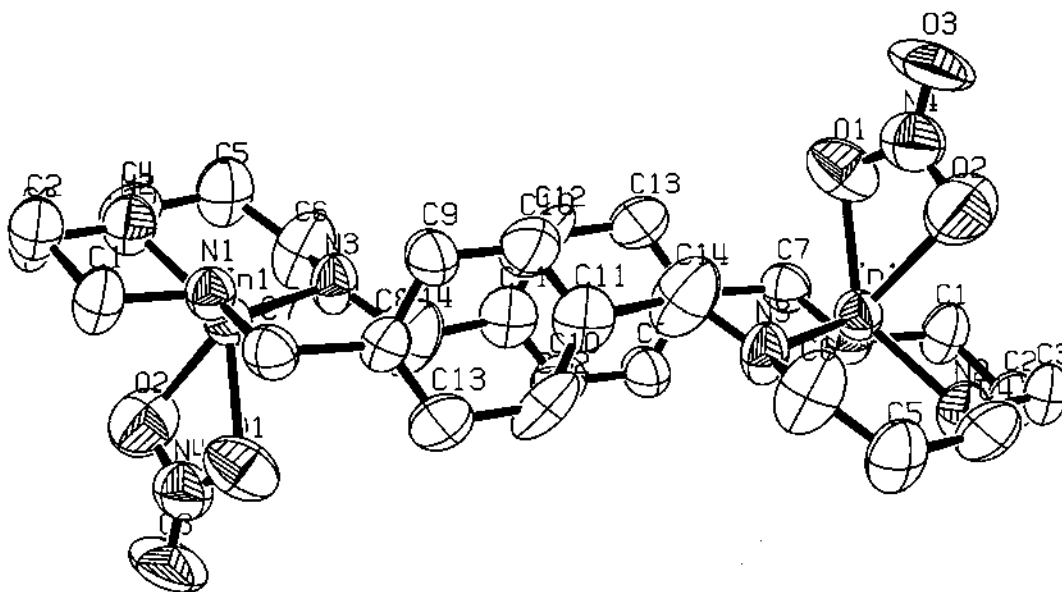


Figura 5. Visió amb el programa ORTEP (el·lipsoides termals amb probabilitat 50%) de l'estructura molecular de  $[\text{Zn}_2(\text{NO}_3)_2\text{P3}]^{2+}$  incloent l'esquema de numeració dels àtoms.

La Taula 4 mostra les distàncies d'enllaç i angles seleccionats. La resta de dades es donen en la Taula S1 del material suplementari.

Taula 4. Distàncies (Å) i angles (deg) seleccionats del complex  $[\text{Zn}_2(\text{NO}_3)_2\text{P3}](\text{NO}_3)_2$ .

Zn(1)-N(3)	1.995(6)	Zn(1)-O(1)	2.205(7)
Zn(1)-N(1)	2.041(5)	Zn(1)-O(2)	2.279(8)
Zn(1)-N(2)	2.045(6)	Zn(1)-Zn(2)	8.73
N(3)-Zn(1)-N(1)	128.1(2)	N(2)-Zn(1)-O(1)	140.9(3)
N(3)-Zn(1)-N(2)	98.5(2)	N(3)-Zn(1)-O(2)	105.6(3)
N(1)-Zn(1)-N(2)	92.7(2)	N(1)-Zn(1)-O(2)	125.1(3)
N(3)-Zn(1)-O(1)	106.7(3)	N(2)-Zn(1)-O(2)	89.5(3)
N(1)-Zn(1)-O(1)	94.6(2)	O(1)-Zn(1)-O(2)	55.4(3)

Els dos àtoms de Zn(II) estan units al macrocicle a través dels tres àtoms de nitrogen de cada unitat de dipropilèntriamina a una distància de Zn(1)-N(1) = 2.041 Å, Zn(1)-N(2) = 2.045 Å, i Zn(1)-N(3) = 1.995 Å. A més, cada ió Zn està coordinat a un lligand nitrat bidentat, donant lloc a un índex de coordinació de 5. La coordinació amb el nitrat és asimètrica, donat que la distància Zn-O és lleugerament diferent Zn(1)-O(1) = 2.205 Å i Zn(1)-O(2) = 2.279 Å. Les distàncies Zn-N són similars a les obtingudes per altres complexos amb lligands similars.<sup>36</sup>

L'àtom de Zn adopta una coordinació de tipus tetraèdrica, si considerem que el nitrat actua com a una unitat tal com es representa en la Figura 6.

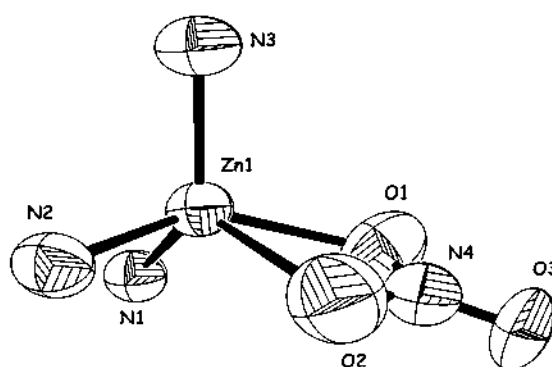


Figura 6. Entorn de coordinació de l'àtom de Zn en el complex  $[Zn_2(NO_3)_2P_3](NO_3)_2$ .

La coordinació de l'àtom de Zn a N(1), N(2) i N(3) forma dos cicles quelats de 6 membres que comparteixen una aresta de l'hipotètic tetraedre tal com es representa en la Figura 7.

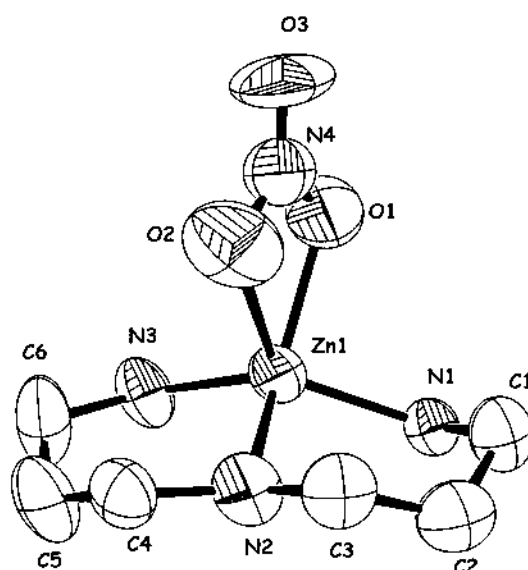


Figura 7. Representació gràfica de la formació dels dos cicles quelats en l'entorn de coordinació del Zn(II) en el complex  $[Zn_2(NO_3)_2P_3](NO_3)_2$ .

En la Figura 8 es representa la xarxa cristal·lina de dues cel·les del complex en la direcció x. Les molècules s'ordenen per capes paral·leles en forma de zig-zag.

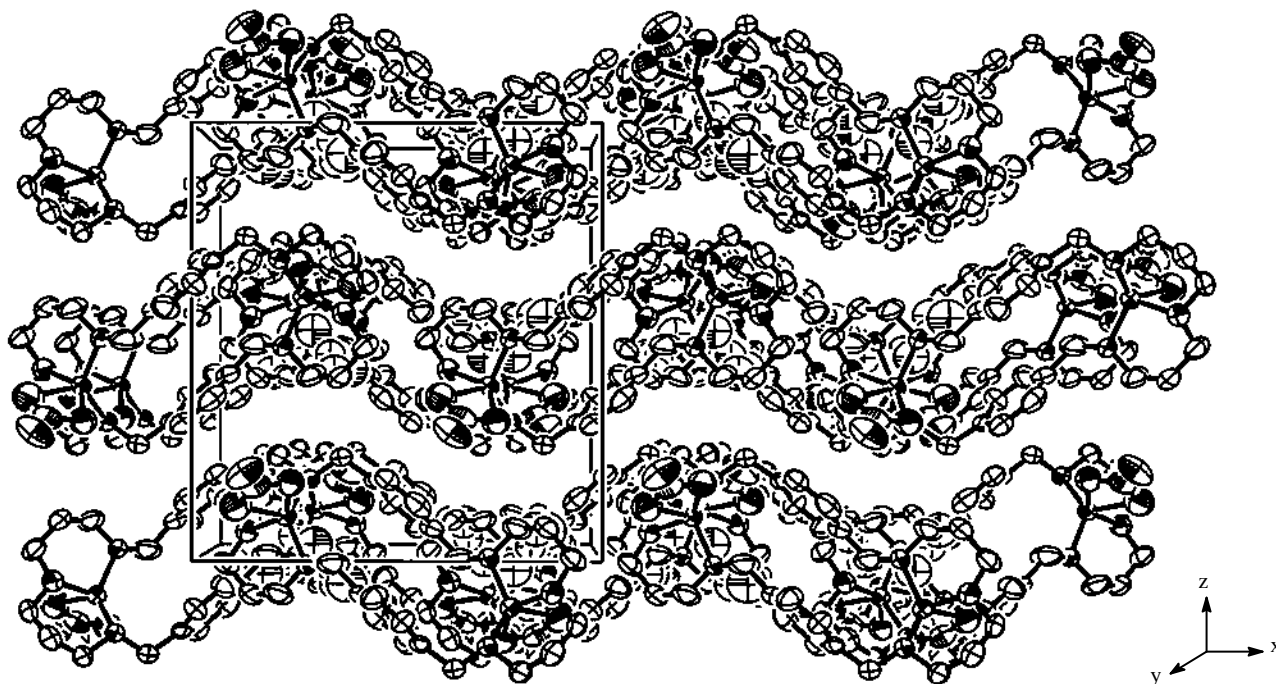


Figura 8. Xarxa cristal·lina de dues cel·les del complex en la direcció x i z.

#### 4.3. Estudis cinètics.

La reacció més característica dels derivats funcionals dels àcids carboxílics és la hidròlisi, la reacció amb aigua per donar l'àcid carboxílic, tal com es mostra en la Figura 9.

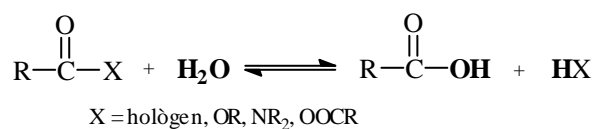


Figura 9. Reacció general d'hidròlisi dels derivats d'àcids carboxílics.

En particular els esters reaccionen amb l'aigua per donar l'àcid carboxílic i l'alcohol corresponent tal com s'ha representat en la Figura 10 per l'acetat de p-nitrofenil.

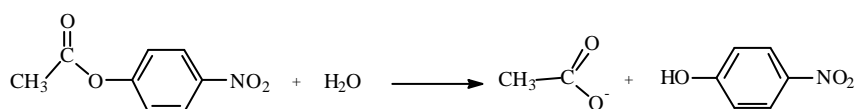


Figura 10. Reacció d'hidròlisi de l'acetat de p-nitrofenil.



Les reaccions d'hidròlisi són lentes però estan fortament catalitzades pels àcids o les bases. En l'aigua neutra el nucleòfil preponderant és precisament l'aigua. Malgrat el doble enllaç del grup carbonil estigui polaritzat, l'aigua no constitueix un nucleòfil suficientment fort com per afegir-se a una velocitat raonable. A més, l'addició d'aigua a l'ester produiria un intermediari amb una càrrega negativa i una de positiva tal com es mostra en la Figura 11. Donat que la separació de càrregues requereix subministrar una elevada energia electrostàtica, aquest tipus d'addició és excepcionalment lenta.<sup>37</sup>

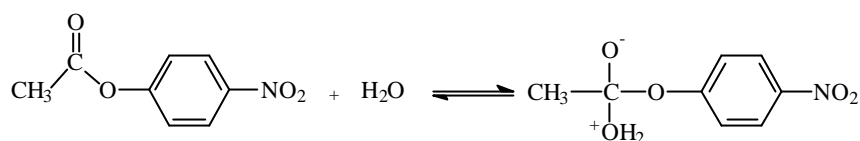


Figura 11. Exemple de l'intermediari amb càrrega positiva i negativa resultant de la reacció d'hidròlisi en medi aquós.

La hidròlisi d'esters catalitzada pels àcids és la reacció inversa de la reacció d'esterificació d'àcids carboxílics amb alcohols primaris i secundaris.

El mecanisme d'hidròlisi catalitzat en solució bàsica es representa en la Figura 12.

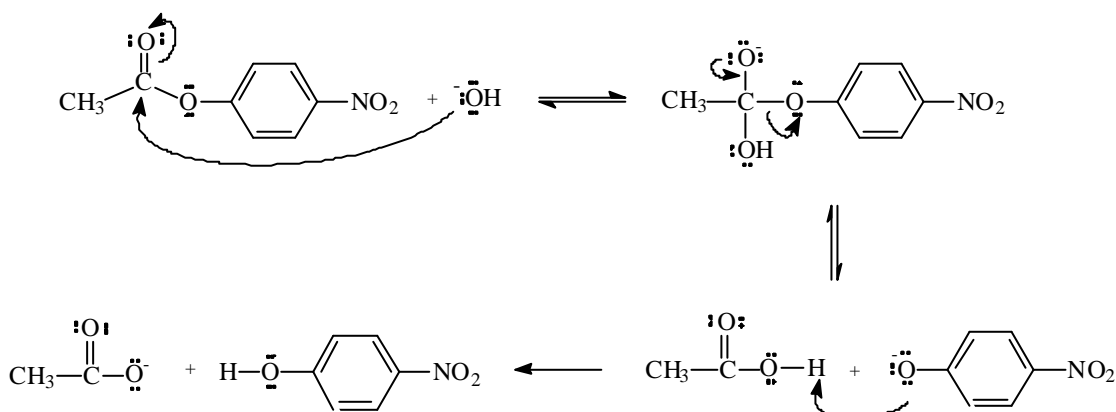


Figura 12. Mecanisme de la reacció d'hidròlisi de l'acetat de p-nitrofenil catalitzat per base.

Aquesta reacció d'hidròlisi no és una reacció d'equilibri. La última etapa en que l'àcid es converteix en la sal de carboxilat, és irreversible. Donat que l'àcid acètic és un àcid dèbil i l'ió p-nitrofenolat és una base forta, té lloc una reacció àcid-base ràpida, donant lloc a l'ió acetat i p-nitrofenol. Degut a la diferència entre l'acidesa de l'àcid acètic ( $\text{pK}_a \cong 5$ ) i el p-nitrofenol ( $\text{pK}_a \cong 7.2$ ), aquest últim pas és essencialment irreversible ( $K$  corresponent a la última reacció  $\cong 10^{2.2}$ ).

En una dissolució aquosa bàsica estan presents dos nucleòfils, els  $\text{H}_2\text{O}$  i l'ió  $\text{OH}^-$ . Com ja s'ha comentat, el  $\text{H}_2\text{O}$  és un nucleòfil molt pobre i per tant reacciona lentament amb el carboni carbonílic. Per una altra part, l'ió  $\text{OH}^-$  és un nucleòfil més fort i s'addiciona més ràpidament al carboni carbonílic. L'addició del grup  $\text{OH}^-$  al carboni carbonílic dóna un intermedi tetraèdric en que el carboni carbonílic té hibridació  $\text{sp}^3$ . Aquest intermedi es descomposa després mitjançant l'expulsió d'un nucleòfil, originant de nou el grup carbonílic. Aquest mecanisme s'anomena addició nucleòfila-eliminació. És una reacció de substitució nucleòfila bimolecular, és a dir una reacció  $\text{S}_{\text{N}}2$ .

Els complexos dinuclears de  $\text{Zn(II)}$  promouen la hidròlisi de l'acetat de p-nitrofenil (Figura 13) i s'han estudiat com a models mimètics dels enzims hidrolítics.

La velocitat d'hidròlisi de l'acetat de p-nitrofenil (NP) en presència dels complexos de  $\text{Zn(II)}$  descrits anteriorment s'ha mesurat espectrofotomètricament seguint la formació del p-nitrofenol (NPOH).

L'estudi s'ha realitzat a diferents valors de pH i per cada valor de pH mantenint fixada la concentració d'ester s'ha modificat la concentració de complex.

Per cada un dels experiments s'ha mesurat l'augment d'absorbància corresponent a la formació del p-nitrofenol a 402 nm durant un període de temps de 10 minuts.

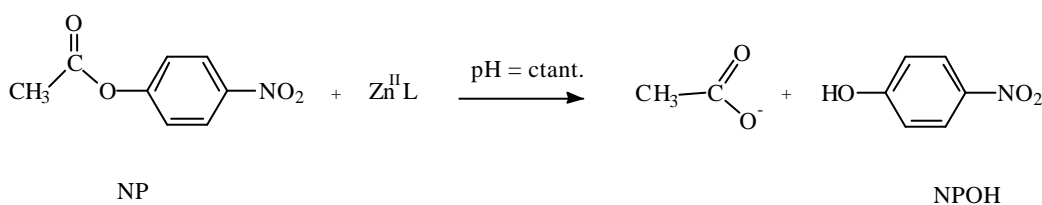


Figura 13. Reacció d'hidròlisi de l'acetat de p-nitrofenil.

$\text{Zn}^{\text{II}}\text{L}$  representa el complex utilitzat en cada cas particular.

A partir de la reacció presentada en la Figura 13 podem dir que per cada valor de pH:

$$v_{\text{in}} = \frac{d[\text{NPOH}]}{dt} = k_{\text{NP}}[\text{NP}] [\text{Zn}^{\text{II}}\text{L}].$$

Donat que la concentració de p-nitrofenol generada és proporcional al valor d'absorbància:

$$A = \epsilon c l$$

$\epsilon$  = Coeficient d'extinció molar.  
 $c$  = Concentració de p-nitrofenol generada,  $[\text{NPOH}]$ .  
 $l$  = Pas de llum, 1cm.

A partir del valor calculat del coeficient d'extinció molar ( $\epsilon$ ) per cada valor de pH, els valors dels quals es donen en la Taula S2 del material suplementari, realitzem la representació gràfica de la concentració de p-nitrofenol en funció del temps. El valor del pendent ens dóna el valor de la velocitat inicial  $v_{in}$  amb valors de coeficients de correlació  $> 0.99$ , la qual cosa ens permet deduir que la concentració de substrat es pot considerar constant durant tota la mesura.

La Figura 14 mostra un exemple de la representació gràfica de la concentració de p-nitrofenol generada en funció del temps pel complex  $Zn_2Cl_4MeP2$  a pH 7.98. El valor de la velocitat inicial  $v_{in}$  està directament relacionat amb el valor del pendent i dóna un valor de  $1.994 \cdot 10^{-8} \text{ M s}^{-1}$ .

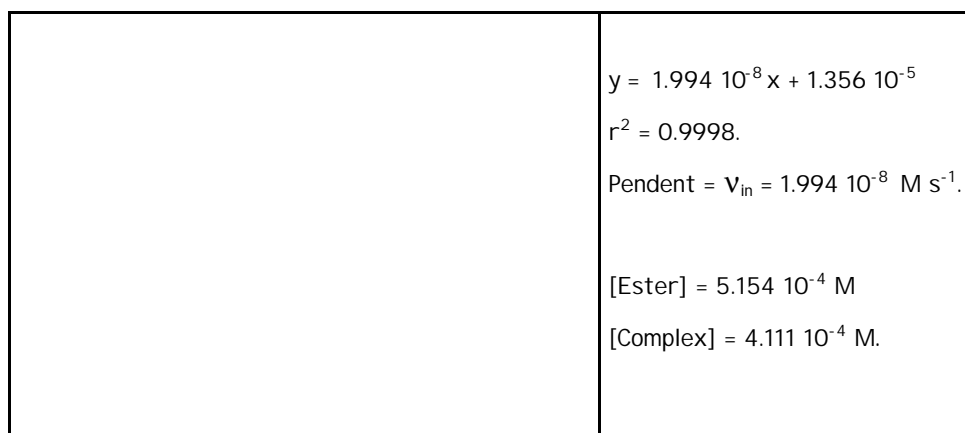


Figura 14. Representació gràfica de  $[NPOH]$  en funció del temps en la hidròlisi de l'acetat de p-nitrofenil en presència del complex  $[Zn_2Cl_4MeP2]$  a pH 7.98

Tal com hem comentat anteriorment, si considerem que la concentració d'ester és constant durant tot el procés, la constant de velocitat inicial  $k_{in}$  es calcula com  $v_{in}/[NP]$  a on  $[NP]$  és la concentració inicial d'ester.

$$\frac{v_{in}}{[NP]} = k_{in} = k_{NP} [Zn^{II}L].$$

La representació gràfica del valor de  $k_{in}$  en funció de la concentració de complex per cada valor de pH és lineal amb valors de coeficients de correlació  $> 0.98$ . El valor del pendent d'aquesta representació gràfica s'anomena  $k_{NP}$  corresponent a la constant de velocitat de segon ordre.

La Figura 16 mostra un exemple de la representació gràfica del valor de la constant de velocitat inicial  $k_{in}$  en funció de la concentració de complex  $P2MZn_2Cl_4$  a pH 8.40. El valor de la constant  $k_{NP}$  està directament relacionat amb el valor del pendent i dóna un valor de  $0.1927 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ .

El valor de concentració zero es correspon amb la mesura de la velocitat d'hidròlisi de l'ester en absència de complex, és a dir, la velocitat espontània d'hidròlisi de l'ester.

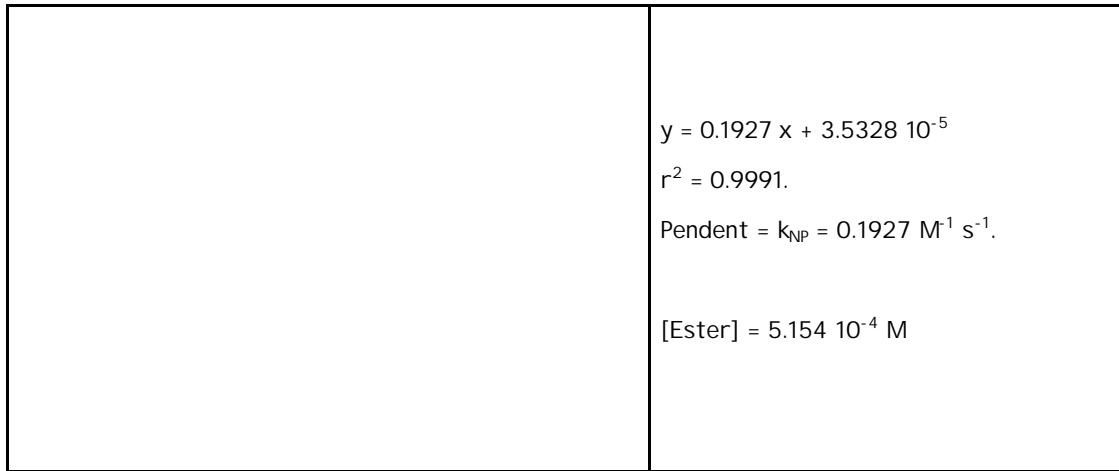


Figura 15. Representació gràfica del valor de  $k_{in}$  en funció de la concentració del complex a pH = 8.40.

Els valors dels paràmetres cinètics ( $v_{in}$ ,  $k_{in}$  i  $k_{NP}$ ) del procés d'hidròlisi de l'acetat de p-nitrofenil en presència i absència dels complexos de Zn,  $[\text{Zn}_2(\text{NO}_3)_2\text{P2}](\text{NO}_3)_2$ ,  $[\text{Zn}_2(\text{NO}_3)_2\text{P3}](\text{NO}_3)_2$ ,  $[\text{Zn}_2\text{Cl}_4\text{MeP2}]$  i  $[\text{Zn}_2\text{Cl}_4\text{MeP3}]$ , es resumeixen en la Taula 5.

Taula 5. Dades cinètiques de la hidròlisi de l'acetat de p-nitrofenil en presència i absència dels complexos de Zn.

<b><math>[\text{Zn}_2(\text{NO}_3)_2\text{P3}](\text{NO}_3)_2</math></b>					
<b>pH = 8.40</b>	[Ester]= $5.154 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ .	[Ester]= $5.154 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ .			
<b>[Complex] mM</b>	0.000 mM	0.1571 mM	0.2806 mM	0.4041 mM	0.5276 mM
$v_{in} \text{ (M s}^{-1}\text{)}$	$1.75 \cdot 10^{-8}$	$2.88 \cdot 10^{-8}$	$3.51 \cdot 10^{-8}$	$4.45 \cdot 10^{-8}$	$5.08 \cdot 10^{-8}$
$k_{in} \text{ (s}^{-1}\text{)}$	$3.40 \cdot 10^{-5}$	$5.60 \cdot 10^{-5}$	$6.81 \cdot 10^{-5}$	$8.63 \cdot 10^{-5}$	$9.86 \cdot 10^{-5}$
$k_{NP} = 0.123 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$					
<b>pH = 8.20</b>	[Ester]= $5.154 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ .	[Ester]= $5.154 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ .			
<b>[Complex] mM</b>	0.000 mM	0.1347 mM	0.2806 mM	0.3929 mM	0.5388 mM
$v_{in} \text{ (M s}^{-1}\text{)}$	$1.23 \cdot 10^{-8}$	$1.87 \cdot 10^{-8}$	$2.53 \cdot 10^{-8}$	$2.97 \cdot 10^{-8}$	$3.53 \cdot 10^{-8}$
$k_{in} \text{ (s}^{-1}\text{)}$	$2.38 \cdot 10^{-5}$	$3.63 \cdot 10^{-5}$	$4.90 \cdot 10^{-5}$	$5.76 \cdot 10^{-5}$	$6.85 \cdot 10^{-5}$
$k_{NP} = 0.083 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$					
<b>pH = 7.91</b>	[Ester]= $5.154 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ .	[Ester]= $5.154 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ .			
<b>[Complex] mM</b>	0.000 mM	0.1347 mM	0.2694 mM	0.4266 mM	0.5388 mM
$v_{in} \text{ (M s}^{-1}\text{)}$	$7.67 \cdot 10^{-9}$	$1.19 \cdot 10^{-8}$	$1.47 \cdot 10^{-8}$	$1.74 \cdot 10^{-8}$	$2.00 \cdot 10^{-8}$
$k_{in} \text{ (s}^{-1}\text{)}$	$1.49 \cdot 10^{-5}$	$2.30 \cdot 10^{-5}$	$2.84 \cdot 10^{-5}$	$3.39 \cdot 10^{-5}$	$3.88 \cdot 10^{-5}$
$k_{NP} = 0.043 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$					

pH = 7.79	[Ester]=5.159 10 <sup>-4</sup> M.	[Ester] =5.159 10 <sup>-4</sup> M.			
[Complex] mM	0.000 mM	0.1459 mM	0.2694 mM	0.4266 mM	0.5613 mM
n <sub>in</sub> (M s <sup>-1</sup> )	7.04 10 <sup>-9</sup>	9.69 10 <sup>-9</sup>	1.16 10 <sup>-8</sup>	1.43 10 <sup>-8</sup>	1.70 10 <sup>-8</sup>
k <sub>in</sub> (s <sup>-1</sup> )	1.37 10 <sup>-5</sup>	1.88 10 <sup>-5</sup>	2.25 10 <sup>-5</sup>	2.77 10 <sup>-5</sup>	3.30 10 <sup>-5</sup>
k <sub>NP</sub> = 0.034 M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup>					
pH = 7.51	[Ester]=5.159 10 <sup>-4</sup> M.	[Ester] =5.159 10 <sup>-4</sup> M.			
[Complex] mM	0.000 mM	0.1459 mM	0.3255 mM	0.4153 mM	0.5388 mM
n <sub>in</sub> (M s <sup>-1</sup> )	4.02 10 <sup>-9</sup>	5.82 10 <sup>-9</sup>	7.83 10 <sup>-9</sup>	8.82 10 <sup>-9</sup>	1.03 10 <sup>-8</sup>
k <sub>in</sub> (s <sup>-1</sup> )	7.80 10 <sup>-6</sup>	1.12 10 <sup>-5</sup>	1.51 10 <sup>-5</sup>	1.70 10 <sup>-5</sup>	1.92 10 <sup>-5</sup>
k <sub>NP</sub> = 0.022 M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup>					
pH = 7.31	[Ester]=5.159 10 <sup>-4</sup> M.	[Ester] =5.159 10 <sup>-4</sup> M.			
[Complex] mM	0.000 mM	0.1459 mM	0.3031 mM	0.4041 mM	0.5500 mM
n <sub>in</sub> (M s <sup>-1</sup> )	2.71 10 <sup>-9</sup>	3.68 10 <sup>-9</sup>	5.14 10 <sup>-9</sup>	5.82 10 <sup>-9</sup>	7.23 10 <sup>-9</sup>
k <sub>in</sub> (s <sup>-1</sup> )	5.25 10 <sup>-6</sup>	7.14 10 <sup>-6</sup>	9.96 10 <sup>-6</sup>	1.13 10 <sup>-5</sup>	1.40 10 <sup>-5</sup>
k <sub>NP</sub> = 0.016 M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup>					

[Zn <sub>2</sub> (NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> P2](NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>					
pH = 8.40	[Ester]=5.154 10 <sup>-4</sup> M.	[Ester] =5.154 10 <sup>-4</sup> M.			
[Complex] mM	0.000 mM	0.1329 mM	0.3068 mM	0.3886 mM	0.5420 mM
n <sub>in</sub> (M s <sup>-1</sup> )	1.75 10 <sup>-8</sup>	2.31 10 <sup>-8</sup>	2.61 10 <sup>-8</sup>	2.78 10 <sup>-8</sup>	3.06 10 <sup>-8</sup>
k <sub>in</sub> (s <sup>-1</sup> )	3.40 10 <sup>-5</sup>	4.47 10 <sup>-5</sup>	5.07 10 <sup>-5</sup>	5.39 10 <sup>-5</sup>	5.94 10 <sup>-5</sup>
k <sub>NP</sub> = 0.045 M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup>					
pH = 8.20	[Ester]=5.154 10 <sup>-4</sup> M.	[Ester] =5.154 10 <sup>-4</sup> M.			
[Complex] mM	0.000 mM	0.1329 mM	0.2863 mM	0.4193 mM	0.5317 mM
n <sub>in</sub> (M s <sup>-1</sup> )	1.23 10 <sup>-8</sup>	1.35 10 <sup>-8</sup>	1.52 10 <sup>-8</sup>	1.76 10 <sup>-8</sup>	1.88 10 <sup>-8</sup>
k <sub>in</sub> (s <sup>-1</sup> )	2.38 10 <sup>-5</sup>	2.62 10 <sup>-5</sup>	2.95 10 <sup>-5</sup>	3.41 10 <sup>-5</sup>	3.65 10 <sup>-5</sup>
k <sub>NP</sub> = 0.025 M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup>					
pH = 7.91	[Ester]=5.154 10 <sup>-4</sup> M.	[Ester] =5.154 10 <sup>-4</sup> M.			
[Complex] mM	0.000 mM	0.1329 mM	0.2659 mM	0.3988 mM	0.5317 mM
n <sub>in</sub> (M s <sup>-1</sup> )	7.67 10 <sup>-9</sup>	9.09 10 <sup>-9</sup>	1.06 10 <sup>-8</sup>	1.23 10 <sup>-8</sup>	1.35 10 <sup>-8</sup>
k <sub>in</sub> (s <sup>-1</sup> )	1.49 10 <sup>-5</sup>	1.76 10 <sup>-5</sup>	2.05 10 <sup>-5</sup>	2.39 10 <sup>-5</sup>	2.62 10 <sup>-5</sup>
k <sub>NP</sub> = 0.022 M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup>					
pH = 7.79	[Ester]=5.159 10 <sup>-4</sup> M.	[Ester] =5.154 10 <sup>-4</sup> M.			
[Complex] mM	0.000 mM	0.1432 mM	0.2863 mM	0.4193 mM	0.5317 mM
n <sub>in</sub> (M s <sup>-1</sup> )	7.04 10 <sup>-9</sup>	8.56 10 <sup>-9</sup>	9.57 10 <sup>-9</sup>	1.02 10 <sup>-8</sup>	1.13 10 <sup>-8</sup>
k <sub>in</sub> (s <sup>-1</sup> )	1.37 10 <sup>-5</sup>	1.66 10 <sup>-5</sup>	1.86 10 <sup>-5</sup>	1.99 10 <sup>-5</sup>	2.20 10 <sup>-5</sup>
k <sub>NP</sub> = 0.015 M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup>					

pH = 7.51	[Ester]=5.159 10 <sup>-4</sup> M.	[Ester] =5.154 10 <sup>-4</sup> M.			
[Complex] mM	0.000 mM	0.1534 mM	0.2659 mM	0.3886 mM	0.5215 mM
$\eta_{in}$ (M s <sup>-1</sup> )	4.02 10 <sup>-9</sup>	5.07 10 <sup>-9</sup>	5.69 10 <sup>-9</sup>	6.25 10 <sup>-9</sup>	6.93 10 <sup>-9</sup>
$k_{in}$ (s <sup>-1</sup> )	7.80 10 <sup>-6</sup>	9.83 10 <sup>-6</sup>	1.10 10 <sup>-5</sup>	1.17 10 <sup>-5</sup>	1.34 10 <sup>-5</sup>
$k_{NP} = 0.010 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$					

[Zn <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> MeP <sub>3</sub> ]					
pH = 8.40	[Ester]=5.154 10 <sup>-4</sup> M.	[Ester] =5.154 10 <sup>-4</sup> M.			
[Complex] mM	0.000 mM	0.1433 mM	0.2661 mM	0.3889 mM	0.5219 mM
$\eta_{in}$ (M s <sup>-1</sup> )	1.75 10 <sup>-8</sup>	3.17 10 <sup>-8</sup>	4.06 10 <sup>-8</sup>	4.96 10 <sup>-8</sup>	6.11 10 <sup>-8</sup>
$k_{in}$ (s <sup>-1</sup> )	3.40 10 <sup>-5</sup>	6.16 10 <sup>-5</sup>	7.88 10 <sup>-5</sup>	9.62 10 <sup>-5</sup>	1.19 10 <sup>-4</sup>
$k_{NP} = 0.158 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$					
pH = 8.20	[Ester]=5.154 10 <sup>-4</sup> M.	[Ester] =5.154 10 <sup>-4</sup> M.			
[Complex] mM	0.000 mM	0.1432 mM	0.2965 mM	0.4090 mM	0.5219 mM
$\eta_{in}$ (M s <sup>-1</sup> )	1.23 10 <sup>-8</sup>	2.02 10 <sup>-8</sup>	2.96 10 <sup>-8</sup>	3.48 10 <sup>-8</sup>	3.96 10 <sup>-8</sup>
$k_{in}$ (s <sup>-1</sup> )	2.38 10 <sup>-5</sup>	3.97 10 <sup>-5</sup>	5.74 10 <sup>-5</sup>	6.76 10 <sup>-5</sup>	7.69 10 <sup>-5</sup>
$k_{NP} = 0.103 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$					
pH = 7.91	[Ester]=5.154 10 <sup>-4</sup> M.	[Ester] =5.154 10 <sup>-4</sup> M.			
[Complex] mM	0.000 mM	0.1433 mM	0.2661 mM	0.3991 mM	0.5219 mM
$\eta_{in}$ (M s <sup>-1</sup> )	7.67 10 <sup>-9</sup>	1.15 10 <sup>-8</sup>	1.48 10 <sup>-8</sup>	2.04 10 <sup>-8</sup>	2.37 10 <sup>-8</sup>
$k_{in}$ (s <sup>-1</sup> )	1.49 10 <sup>-5</sup>	2.24 10 <sup>-5</sup>	2.88 10 <sup>-5</sup>	3.95 10 <sup>-5</sup>	4.61 10 <sup>-5</sup>
$k_{NP} = 0.061 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$					
pH = 7.79	[Ester]=5.159 10 <sup>-4</sup> M.	[Ester] =5.154 10 <sup>-4</sup> M.			
[Complex] mM	0.000 mM	0.1433 mM	0.2661 mM	0.3889 mM	0.5219 mM
$\eta_{in}$ (M s <sup>-1</sup> )	7.04 10 <sup>-9</sup>	9.98 10 <sup>-9</sup>	1.24 10 <sup>-8</sup>	1.54 10 <sup>-8</sup>	1.74 10 <sup>-8</sup>
$k_{in}$ (s <sup>-1</sup> )	1.37 10 <sup>-5</sup>	1.94 10 <sup>-5</sup>	2.41 10 <sup>-5</sup>	2.98 10 <sup>-5</sup>	3.37 10 <sup>-5</sup>
$k_{NP} = 0.039 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$					
pH = 7.51	[Ester]=5.159 10 <sup>-4</sup> M.	[Ester] =5.154 10 <sup>-4</sup> M.			
[Complex] mM	0.000 mM	0.1535 mM	0.2661 mM	0.3991 mM	0.5219 mM
$\eta_{in}$ (M s <sup>-1</sup> )	4.02 10 <sup>-9</sup>	5.26 10 <sup>-9</sup>	6.84 10 <sup>-9</sup>	7.81 10 <sup>-9</sup>	9.16 10 <sup>-9</sup>
$k_{in}$ (s <sup>-1</sup> )	7.80 10 <sup>-6</sup>	1.02 10 <sup>-5</sup>	1.33 10 <sup>-5</sup>	1.52 10 <sup>-5</sup>	1.78 10 <sup>-5</sup>
$k_{NP} = 0.019 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$					
pH = 7.31	[Ester]=5.159 10 <sup>-4</sup> M.	[Ester] =5.154 10 <sup>-4</sup> M.			
[Complex] mM	0.000 mM	0.1433 mM	0.2763 mM	0.3991 mM	0.5321 mM
$\eta_{in}$ (M s <sup>-1</sup> )	2.71 10 <sup>-9</sup>	3.46 10 <sup>-9</sup>	4.47 10 <sup>-9</sup>	5.67 10 <sup>-9</sup>	6.79 10 <sup>-9</sup>
$k_{in}$ (M <sup>-1</sup> seg <sup>-1</sup> )	5.25 10 <sup>-6</sup>	6.72 10 <sup>-6</sup>	8.68 10 <sup>-6</sup>	1.10 10 <sup>-5</sup>	1.32 10 <sup>-5</sup>
$k_{NP} = 0.015 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$					

<b>[Zn<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>MeP<sub>2</sub>]</b>					
<b>pH = 8.40</b>	[Ester]=5.154 10 <sup>-4</sup> M.	[Ester] =5.154 10 <sup>-4</sup> M.			
<b>[Complex] mM</b>	0.000 mM	0.1451 mM	0.2660 mM	0.3870 mM	0.5200 mM
<b>n<sub>in</sub> (M s<sup>-1</sup>)</b>	1.75 10 <sup>-8</sup>	3.30 10 <sup>-8</sup>	4.52 10 <sup>-8</sup>	5.68 10 <sup>-8</sup>	6.92 10 <sup>-8</sup>
<b>k<sub>in</sub> (s<sup>-1</sup>)</b>	3.40 10 <sup>-5</sup>	6.40 10 <sup>-5</sup>	8.77 10 <sup>-5</sup>	1.10 10 <sup>-4</sup>	1.34 10 <sup>-4</sup>
k <sub>NP</sub> = 0.193 M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup>					
<b>pH = 8.20</b>	[Ester]=5.154 10 <sup>-4</sup> M.	[Ester] =5.154 10 <sup>-4</sup> M.			
<b>[Complex] mM</b>	0.000 mM	0.1330 mM	0.2902 mM	0.3870 mM	0.5321 mM
<b>n<sub>in</sub> (M s<sup>-1</sup>)</b>	1.23 10 <sup>-8</sup>	1.91 10 <sup>-8</sup>	2.95 10 <sup>-8</sup>	3.45 10 <sup>-8</sup>	4.44 10 <sup>-8</sup>
<b>k<sub>in</sub> (s<sup>-1</sup>)</b>	2.38 10 <sup>-5</sup>	3.71 10 <sup>-5</sup>	5.72 10 <sup>-5</sup>	6.69 10 <sup>-5</sup>	8.62 10 <sup>-5</sup>
k <sub>NP</sub> = 0.117 M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup>					
<b>pH = 7.91</b>	[Ester]=5.154 10 <sup>-4</sup> M.	[Ester] =5.154 10 <sup>-4</sup> M.			
<b>[Complex] mM</b>	0.000 mM	0.1451 mM	0.2781 mM	0.4112 mM	0.5442 mM
<b>n<sub>in</sub> (M s<sup>-1</sup>)</b>	7.67 10 <sup>-9</sup>	1.22 10 <sup>-8</sup>	1.63 10 <sup>-8</sup>	1.99 10 <sup>-8</sup>	2.45 10 <sup>-8</sup>
<b>k<sub>in</sub> (s<sup>-1</sup>)</b>	1.49 10 <sup>-5</sup>	2.36 10 <sup>-5</sup>	3.17 10 <sup>-5</sup>	3.87 10 <sup>-5</sup>	4.75 10 <sup>-5</sup>
k <sub>NP</sub> = 0.059 M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup>					
<b>pH = 7.79</b>	[Ester]=5.159 10 <sup>-4</sup> M.	[Ester] =5.159 10 <sup>-4</sup> M.			
<b>[Complex] mM</b>	0.000 mM	0.2056 mM	0.3023 mM	0.4112 mM	0.5563 mM
<b>n<sub>in</sub> (M s<sup>-1</sup>)</b>	7.04 10 <sup>-9</sup>	1.11 10 <sup>-8</sup>	1.35 10 <sup>-8</sup>	1.61 10 <sup>-8</sup>	1.96 10 <sup>-8</sup>
<b>k<sub>in</sub> (M<sup>-1</sup>seg<sup>-1</sup>)</b>	1.37 10 <sup>-5</sup>	2.15 10 <sup>-5</sup>	2.61 10 <sup>-5</sup>	3.12 10 <sup>-5</sup>	3.80 10 <sup>-5</sup>
k <sub>NP</sub> = 0.044 M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup>					
<b>pH = 7.51</b>	[Ester]=5.159 10 <sup>-4</sup> M.	[Ester] =5.159 10 <sup>-4</sup> M.			
<b>[Complex] mM</b>	0.000 mM	0.1693 mM	0.2902 mM	0.4232 mM	0.5442 mM
<b>n<sub>in</sub> (M s<sup>-1</sup>)</b>	4.02 10 <sup>-9</sup>	5.87 10 <sup>-9</sup>	7.18 10 <sup>-9</sup>	8.71 10 <sup>-9</sup>	9.84 10 <sup>-9</sup>
<b>k<sub>in</sub> (s<sup>-1</sup>)</b>	7.80 10 <sup>-6</sup>	1.14 10 <sup>-5</sup>	1.39 10 <sup>-5</sup>	1.69 10 <sup>-5</sup>	1.91 10 <sup>-5</sup>
k <sub>NP</sub> = 0.021 M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup>					
<b>pH = 7.31</b>	[Ester]=5.159 10 <sup>-4</sup> M.	[Ester] =5.159 10 <sup>-4</sup> M.			
<b>[Complex] mM</b>	0.000 mM	0.1693 mM	0.2902 mM	0.4112 mM	0.5442 mM
<b>n<sub>in</sub> (M s<sup>-1</sup>)</b>	2.71 10 <sup>-9</sup>	3.73 10 <sup>-9</sup>	4.49 10 <sup>-6</sup>	5.40 10 <sup>-9</sup>	6.43 10 <sup>-8</sup>
<b>k<sub>in</sub> (s<sup>-1</sup>)</b>	5.25 10 <sup>-6</sup>	7.23 10 <sup>-6</sup>	8.71 10 <sup>-6</sup>	1.05 10 <sup>-5</sup>	1.25 10 <sup>-5</sup>
k <sub>NP</sub> = 0.013 mM <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup>					

En la Figura 16 podem veure la representació gràfica dels valors de  $k_{in}$  en funció de la concentració dels diferents complexos Zn<sup>II</sup>L per cada un dels valors de pH estudiats.

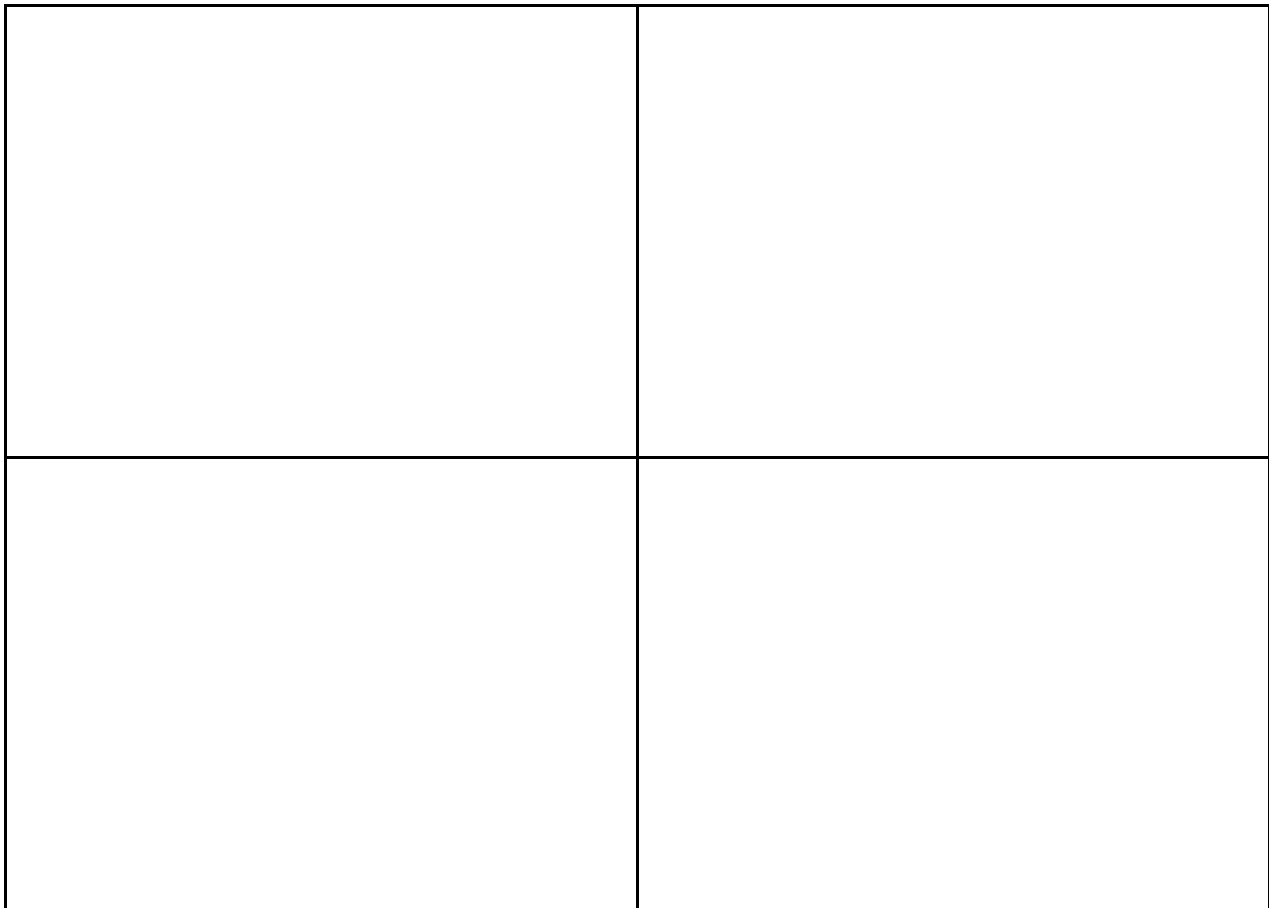


Figura 16. Representació gràfica dels valors de  $k_r$  en funció de la concentració dels complexos per cada un dels valors de pH.

D'aquesta representació gràfica podem veure com es produeix un augment de la velocitat d'hidròlisi de l'ester en presència dels complexos de Zn. Es produeix un augment de la velocitat d'hidròlisi de l'ester a mesura que augmenta el valor de pH i un augment lineal quan augmenta la concentració de complex.

La Taula 6 mostra els valors de la constant de segon ordre K<sub>NP</sub> dels diferents complexos estudiats.

Taula 6. Valors de K<sub>NP</sub> dels complexos de Zn en funció del valor del pH.

pH	K <sub>NP</sub> (M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )			
	[Zn <sub>2</sub> (NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> P3](NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	[Zn <sub>2</sub> (NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> P2](NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	[Zn <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> MeP2]	[Zn <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> MeP3]
8.40	0.123	0.045	0.193	0.158
8.20	0.083	0.025	0.117	0.103
7.91	0.043	0.022	0.059	0.061
7.79	0.034	0.015	0.044	0.039
7.51	0.022	0.010	0.021	0.019
7.30	0.016		0.013	0.015



La representació gràfica del valor de  $k_{NP}$  en funció del pH pels complexos de Zn estudiats dóna una corba que permet l'ajust d'una funció exponencial tal com es mostra en la Figura 17a.

El valor de  $k_{NP}$  ha estat linealment relacionat amb la concentració de  $[OH^-]$  tal com es representa en la Figura 17b.

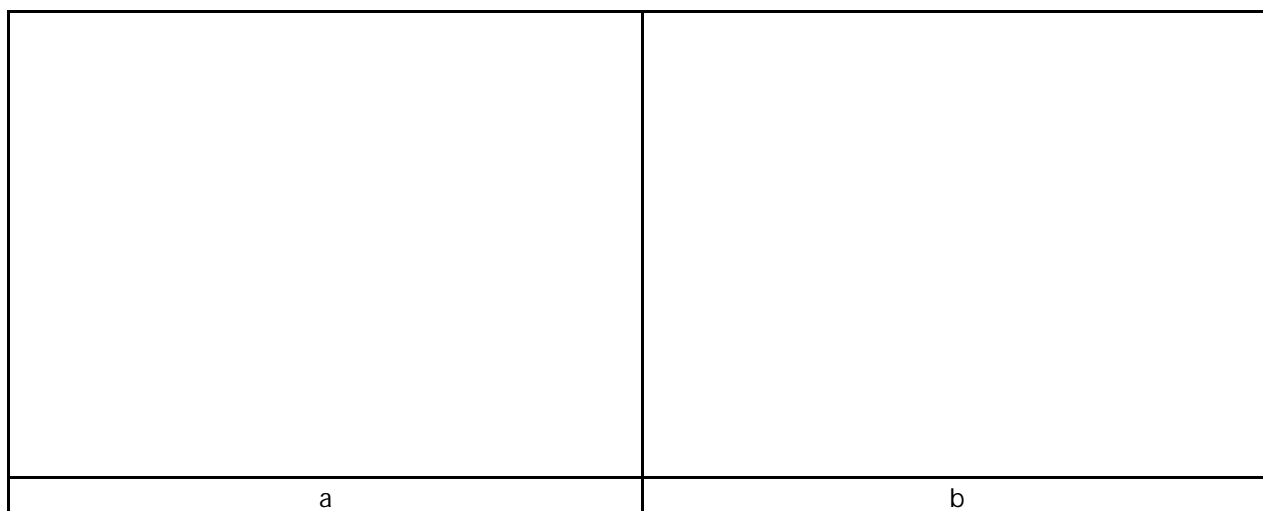


Figura 17. (a) Representació gràfica dels valors de  $k_{NP}$  en funció del pH. (b) Representació gràfica dels valors de  $k_{NP}$  en funció de la concentració d'hidroxils pels complexos estudiats en el procés d'hidròlisi de l'acetat de p-nitrofenil.

Els valors de  $k_{NP}$  segueixen l'ordre  $[Zn_2Cl_4MeP2] > [Zn_2Cl_4MeP3] > [Zn_2(NO_3)_2P3](NO_3)_2 \gg [Zn_2(NO_3)_2P2](NO_3)_2$ .

El complex  $[Zn_2(NO_3)_2P2](NO_3)_2$  presenta valors de  $k_{NP}$  bastant inferiors als altres tres complexos. Els complexos  $[Zn_2Cl_4MeP2]$ ,  $[Zn_2Cl_4MeP3]$  i  $[Zn_2(NO_3)_2P3](NO_3)_2$  presenten valors força diferenciats entre ells a partir de pH 7.79.

En la Taula S3 del material suplementari es resumeixen els paràmetres cinètics calculats ( $v_{in}$ ,  $k_{in}$  i  $k_{NP}$ ) en l'estudi de la velocitat d'hidròlisi de l'ester de p-nitrofenil acetat en presència dels lligands P2 i MeP2 i nitrats de Zn als valors de pH de 7.51 i 8.40. Malgrat els lligands MeP3, P3 i Nitrats de Zn presenten una certa activitat catalítica respecte la velocitat espontània d'hidròlisi, l'activitat és molt menor respecte els complexos de Zn estudiats.

El conjunt de les espècies hidroxzo  $Zn(II)-OH^-$  es proposa que són les espècies cinèticament actives en el procés d'hidròlisi de l'ester en presència dels complexos actuant com a nucleòfils. Per un mateix valor de concentració, a mesura que augmenta el pH es produeix també un augment de la velocitat d'hidròlisi degut també a un augment de les espècies amb hidroxils presents en el medi de reacció (Veure Figura 17).

El fet que els complexos de Zn presentin una activitat catalítica superior a la del nitrat de Zn es degut a que la presència del fragment poliaza incrementa la nucleofilitat de la funció Zn(II)-OH<sup>-</sup> i en el cas de complexos dinuclears a possibles efectes de cooperació entre els centres metàl·lics. En general en els complexos formats amb amines terciàries augmenta la nucleofilitat del sistema degut a un augment de les propietats hidrofòbiques respecte els corresponents complexos formats amb amines terciàries.<sup>35</sup>

S'observa que l'activitat catalítica dels complexos formats amb els lligands hexametilats MeP2 i MeP3 és superior respecte els complexos formats amb els lligands P3 i P2. Tot i que seria necessari realitzar estudis cinètics més profunds, podem considerar que l'augment de les característiques hidrofòbiques dels complexos formats amb els lligands MeP2 i MeP3 degut a la impossibilitat de formació d'enllaços per pont d'hidrogen ajuda a incrementar la nucleofilitat de l'espècie Zn-OH.<sup>35</sup> L'activitat catalítica més elevada pel complex [Zn<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>MeP2] respecte [Zn<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>MeP3] pot estar relacionada amb que les espècies complexades amb [Zn<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>MeP2] són més estables i més abundants donat que termodinàmicament és més estable la formació d'anells quelats de 5 membres respecte els anells quelats de 6 membres.<sup>38</sup>

En la bibliografia s'han publicat els valors de les constants de complexació amb Zn pels sistemes formats amb els lligands Pn i Op, els quals estan formats per amines secundàries i es diferencien en el nombre d'unitats metilèniques que uneixen les esmentades amines (Figura 18).<sup>39</sup> És evident que els lligands són diferents respecte els que s'han estudiat en aquest treball, però permet realitzar una primera aproximació del diagrama de distribució d'espècies en els diferents valors de pH per tal de comparar-ho amb els lligands P3 i P2 els quals estan formats també per amines secundàries.

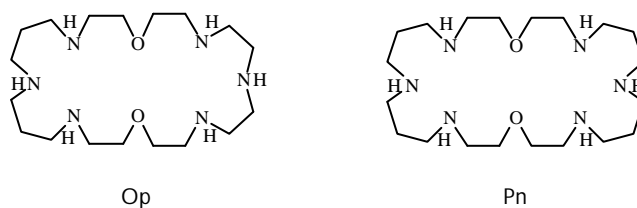


Figura 18. Estructura dels lligands Pn o Op.

En els diagrames de distribució d'espècies s'observa que per un mateix valor de pH, el percentatge d'espècie amb hidroxò en el sistema Op-Zn<sub>2</sub> és superior respecte el sistema Pn-Zn<sub>2</sub> (88.37 % respecte 44.59 % respectivament).

Donat que la constant de velocitat està relacionada amb el percentatge d'espècie activa, com més elevada és la concentració de les espècies amb hidroxò, hauríem d'observar valors més elevats de

les constants de velocitat. Això implicaria que si realitzéssim un estudi cinètic amb aquests complexos esperaríem que el sistema Op-Zn<sub>2</sub> presentés valors de constants de velocitat superiors respecte el sistema Pn-Zn<sub>2</sub>.

Si fem una extrapolació d'aquests resultats als complexos estudiats, hauríem d'observar que el complex [Zn<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>P2](NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> hauria de tenir valors de constants més elevats respecte el complex [Zn<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>P3](NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> com a conseqüència d'un major predomini d'espècie activa en un mateix valor de pH. No obstant s'observa el contrari, degut a la disposició espacial que adopta el lligand en l'entorn de coordinació del Zn. En estudis realitzats amb complexos de coure amb lligands similars, tenim evidència tant per estudis teòrics,<sup>40</sup> estudis en estat sòlid (per difracció de Raig-X)<sup>36</sup> i estudis de reactivitat en dissolució,<sup>36</sup> que els lligands formats per les unitats de dietilentriamina tenen una geometria adequada per tal d'afavorir la formació d'un pont hidroxò entre els dos àtoms metàl·lics, en canvi, en els lligands formats per dues unitats de dipropilentriamina, els àtoms metàl·lics estan disposats en direccions oposades un respecte l'altre i no es factible la formació d'un pont hidroxò. D'acord amb els estudis publicats, la formació d'un pont hidroxò provoca una reducció de l'activitat catalítica com a conseqüència de que la coordinació de l'hidròxid als dos centres electrofílics redueix la capacitat nucleofílica de l'hidròxid unit als dos Zn.

A partir de les dades de les quals es disposen, no podem predir un mecanisme únic de catalisi. Donat que tenim dos àtoms de Zn, podríem pensar en un mecanisme de catalisi simultani d'una molècula d'acetat de p-nitrofenil per cada àtom de Zn o bé una cooperació simultània dels dos àtoms de Zn en la hidròlisi d'una molècula de acetat de p-nitrofenil. No obstant, en estudis publicats, comparant la catalisi en complexos mononuclears i dinuclears (Figura 19), s'observa aproximadament el doble d'activitat en els complexos dinuclears. Aquesta observació sembla indicar que els dos centres metàl·lics, en aquest sistema particular, no tenen cap paper cooperatiu en la hidròlisi de l'acetat de p-nitrofenil.<sup>32</sup>

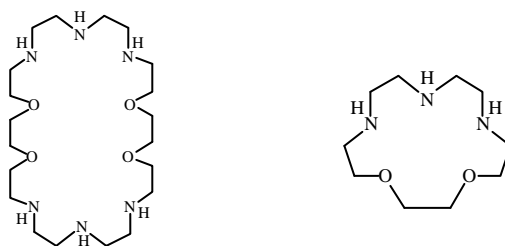
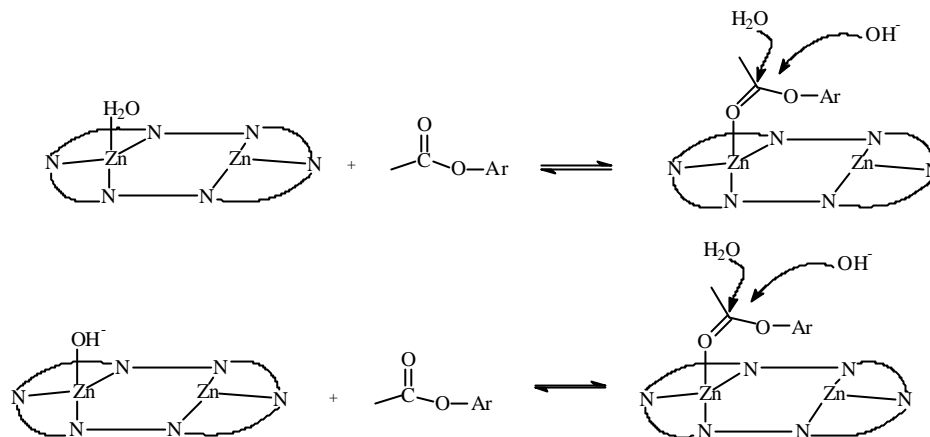


Figura 19. Exemple d'un lligand dinuclear i un lligand mononuclear.

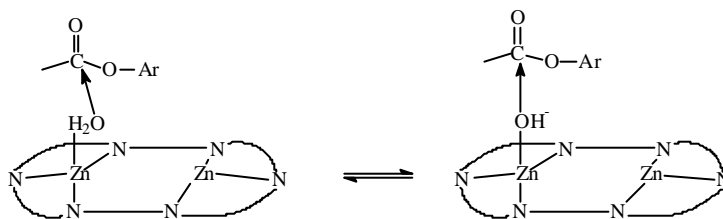
L'oxigen carbonílic de l'èster pot ser unit a l'ió metàl·lic i una molècula d'aigua o ió hidròxid pot actuar com a nucleòfil atacant el grup carbonílic activat tal com es representa en Esquema 1.

Esquema 1.



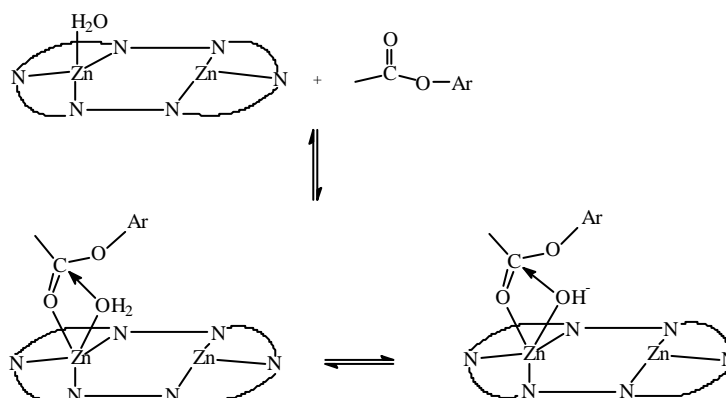
Alternativament, el Zn(II) unit a l'aigua o a l'hidròxid pot atacar el carboni carbonílic de l'èster com es representa en l'Esquema 2.

Esquema 2



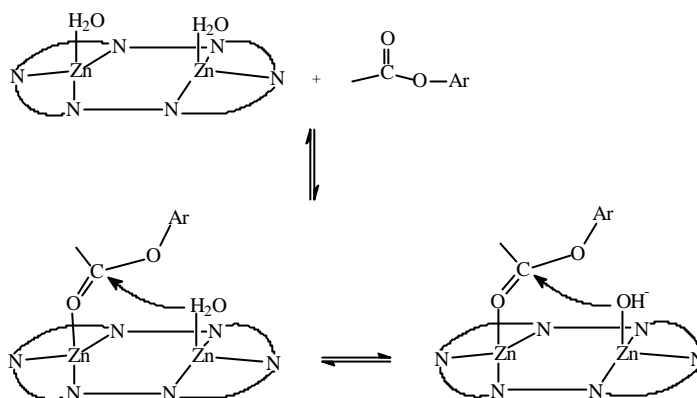
Un altre possible mecanisme que es representa en l'Esquema 3 és que el centre metàl·lic uneix l'oxigen carbonílic de l'èster i una molècula d'aigua o hidròxid enllaçada al mateix àtom de Zn(II), efectua l'atac sobre el carboni carbonílic.

Esquema 3.



Una variant d'aquest mecanisme representat en l'Esquema 4 podria ser que un dels àtoms de Zn(II) interacciona amb l'oxigen carbonílic de l'ester, i l'altre Zn(II) que està unit a un OH<sup>-</sup> o molècula d'aigua efectua l'atac nucleòfil sobre el carboni carbonílic.

Esquema 4.



Una altra consideració mecanística presentada en l'Esquema 5 podria ser que els dos àtoms de Zn(II) presentessin un grup hidroxu, un dels quals està fent de pont entre els dos Zn(II) afavorint que el OH pontal sigui més electròfil i per tant que sigui més factible l'atac a través de l'altre grup OH<sup>-</sup> el qual es responsable de l'atac al carboni carbonílic de l'ester. De la mateixa forma podem considerar que el grup OH<sup>-</sup> està fent de pont entre els dos àtoms de Zn(II) i efectua l'atac nucleòfil sobre el carboni.

Esquema 5.

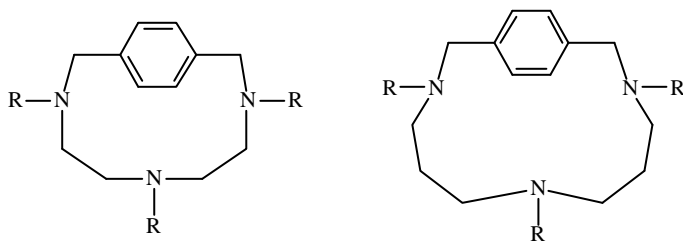


En qualsevol de les propostes mecanístiques, el primer pas consisteix en la interacció del substrat dins el centre actiu. Per aquest propòsit el catió metàl·lic actua com a àcid de Lewis junt amb altres grups del centre actiu que poden participar en el reconeixement del substrat. El segon pas consisteix en l'atac nucleofílic de l'ió hidròxid unit al Zn, al carboni carbonílic de l'ester. Aquest pas té lloc independentment de que hagi interaccionat l'oxigen del carboni carbonílic amb el Zn.

No podem saber quin dels mecanismes són possibles donat que no tenim dades del diagrama de distribució de les diferents formes dels complexos en cada un dels valors de pH, i per tant no podem fer cap càlcul cinètic que permeti trobar un model que s'ajusti a les dades cinètiques experimentals. Cal tenir en compte en la possibilitat de que puguin competir al mateix temps diferents mecanismes i que degut a les condicions en que es treballi pugui estar més afavorit un o altre.

Donat que les espècies de  $\text{Zn-H}_2\text{O}$  o  $\text{Zn-OH}^-$  són les responsables de l'atac nucleofílic tal com s'ha explicat anteriorment, la diferent força nucleofílica entre els complexos, les propietats coordinatives del lligand, el tipus d'espècie i concentració present a cada valor de pH, la capacitat de desprotonar la molècula d'aigua, la rigidesa i flexibilitat del complex per introduir la molècula de substrat, la capacitat d'interaccions de  $\Pi$ -stacking entre els anells aromàtics del complex i de l'ester, són alguns dels factors que intervenen a l'hora d'avaluar la capacitat dels complexos en hidrolitzar el acetat de p-nitrofenil.

Tal com es pot observar en la representació gràfica de la Figura 17 l'activitat catalítica sembla que continua a valors de pH superiors a 8.4. Degut a problemes d'insolubilitat no es poden realitzar estudis cinètics a valors de pH superiors i per tant no podem avaluar tots els factors a tenir en compte alhora de realitzar els càlculs mecanístics, ni podem predir fins al valor de pH estudiat, si tenim efectes cooperatius per la presència de dos grups hidroxilo en cada un dels centres metàl·lics. Per aquest motiu seria convenient realitzar el mateix estudi en condicions diferents per tal de solubilitzar els complexos i poder treballar a valors de pH superiors i alhora realitzar el mateix estudi amb lligands mononuclears<sup>41</sup> com els que es mostren a continuació i comparar l'activitat catalítica amb els corresponents dinuclears per tal de determinar si tenim o no efectes cooperatius degut a la presència de dos centres metàl·lics.



R = H, CH<sub>3</sub>

## 5. CONCLUSIONS.

S'han preparat nous complexos de Zn amb els lligands P2, P3, MeP2 i MeP3. Aquests complexos es caracteritzen mitjançant diferents tècniques: RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C, IR, MS i AE. El complex  $[\text{Zn}_2(\text{NO}_3)_2\text{P3}](\text{NO}_3)_2$  a més es caracteritza estructuralment mitjançant difracció de Raigs X d'un monocristall.

S'ha estudiat la cinètica d'hidròlisi de l'acetat de p-nitrofenil catalitzada pels complexos de Zn.

A partir de les dades cinètiques es posa en evidència que la funció  $\text{Zn-OH}^-$  és l'espècie activa en la reacció d'hidròlisi de l'acetat de p-nitrofenil.

L'activitat catalítica augmenta amb l'augment del valor de pH i linealment amb l'augment de concentració de complex.

Els complexos  $[\text{Zn}_2\text{Cl}_4\text{MeP2}]$  i  $[\text{P3MZn}_2\text{Cl}_4\text{MeP3}]$  presenten una activitat catalítica més elevada que els seus homòlegs no metilats  $[\text{Zn}_2(\text{NO}_3)_2\text{P3}](\text{NO}_3)_2$  i  $[\text{Zn}_2(\text{NO}_3)_2\text{P2}](\text{NO}_3)_2$ , degut a un augment de la nucleofilicitat de les espècies  $\text{Zn-OH}^-$  per les característiques hidrofòbiques pròpies del lligand i les seves propietats coordinatives.

El complex  $[\text{Zn}_2(\text{NO}_3)_2\text{P3}](\text{NO}_3)_2$  presenta una activitat catalítica superior a la del complex  $[\text{Zn}_2(\text{NO}_3)_2\text{P2}](\text{NO}_3)_2$  degut un augment de les propietats nucleofiliques de l'espècie  $\text{Zn-OH}^-$  provocat per la disposició espacial del complex que no facilita la formació d'un pont hidroxò entre els dos centres metàl·lics.

## 6. REFERÈNCIES.

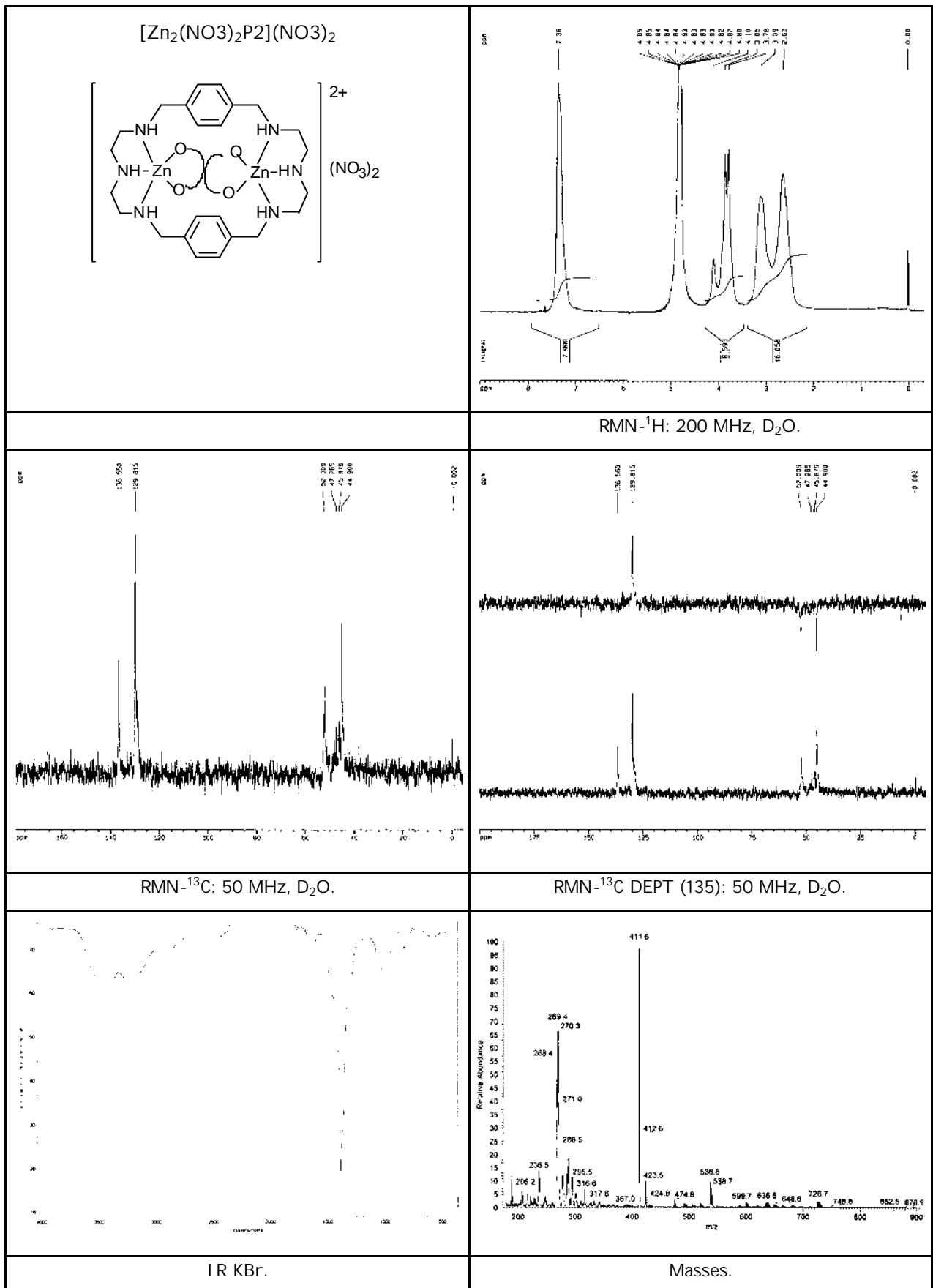
- <sup>1</sup> (a) Coleman, J. E. In *Zinc Enzymes*; Birkauser: Boston, MA, 1986; Capítol 4, pp 49-58.  
(b) Lindskog, S. In *Zinc Enzymes*; Birkauser: Boston, MA, 1986; Capítol 22, pp 307-316.  
(c) Eriksson, E. A.; Jones, T. A.; Liljas, A. In *Zinc Enzymes*; Birkauser: Boston, MA, 1986; Capítol 23, pp 217-328.  
(d) Sen A. C.; Tu, C. K.; Thomas, H.; Wynns, G. C.; Silvermann In *Zinc Enzymes*; Birkauser: Boston, MA, 1986; Chapter 24 pp 320-340.  
(e) Pocker, Y.; Janjic, N.; Miao, C. H. In *Zinc Enzymes*; Birkauser: Boston, MA, 1986; Capítol 24, pp 341-356.  
(f) Khalifah, R. G.; Rogers, J. I.; Mukherjee, J. In *Zinc Enzymes*; Birkauser: Boston, MA, 1986; Chapter 26, pp 357-370.
- <sup>2</sup> (a) Kim, E. E.; Wyckoff, H. W. *J. Mol. Biol.* **1991**, 218, 449-464.  
(b) Coleman, J. E. *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **1992**, 21, 441-483.  
(c) Lipscomb, W. N.; Sträter, N. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 2375-2434.  
(d) Wilcox, D. E. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 2435-2458.  
(e) Steinhagen, H.; Helmchem, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2339-2342.  
(f) Sträter, N.; Lipscomb, W. N.; Klabunde, T.; Krebs, B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2024-2055.
- <sup>3</sup> Bertini, I., Lichinat, C., Marek, W., Zeppezauer, M., *Zinc Enzymes*, Eds.; Birkauser: Boston, MA, 1986.
- <sup>4</sup> (a) Neuberger, A.; Brocklehurst, K., Eds. *Hydrolytic Enzymes*, Elsevier, Amsterdam, **1987**.  
(b) Matthews, B. W., *Acc. Chem. Res.* **1988**, 21, 333-340.  
(c) Bertini, I.; Gray, H. B.; Lippard, S. J.; Valentine, J. S., *Bioinorganic Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, **1994**.
- <sup>5</sup> (a) Kimura, E. *Pure Appl. Chem.* **1993**, 65, 355-359.  
(b) Kimura, E. *Progress Inorg. Chem* **1994**, 41, 443-491.  
(c) Vallee, B. L.; Auld, D. S. *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 543-551.  
(d) Breslow, R. *Acc. chem. Res.*, **1995**, 28, 146-153.
- <sup>6</sup> Sigel, H. Ed. *Zinc and its Role in Biology and Nutrition*; Marcel Dekker: New York, **1983**.
- <sup>7</sup> Kim, E. E.; Wyckoff, H. W. *J. Mol. Biol.* **1991**, 218, 449-464.
- <sup>8</sup> Coleman, J. E. *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **1992**, 21, 441-483.
- <sup>9</sup> Gani, D.; Wilkie, J. *Chem. Soc. Rev.* **1995**, 55-63.

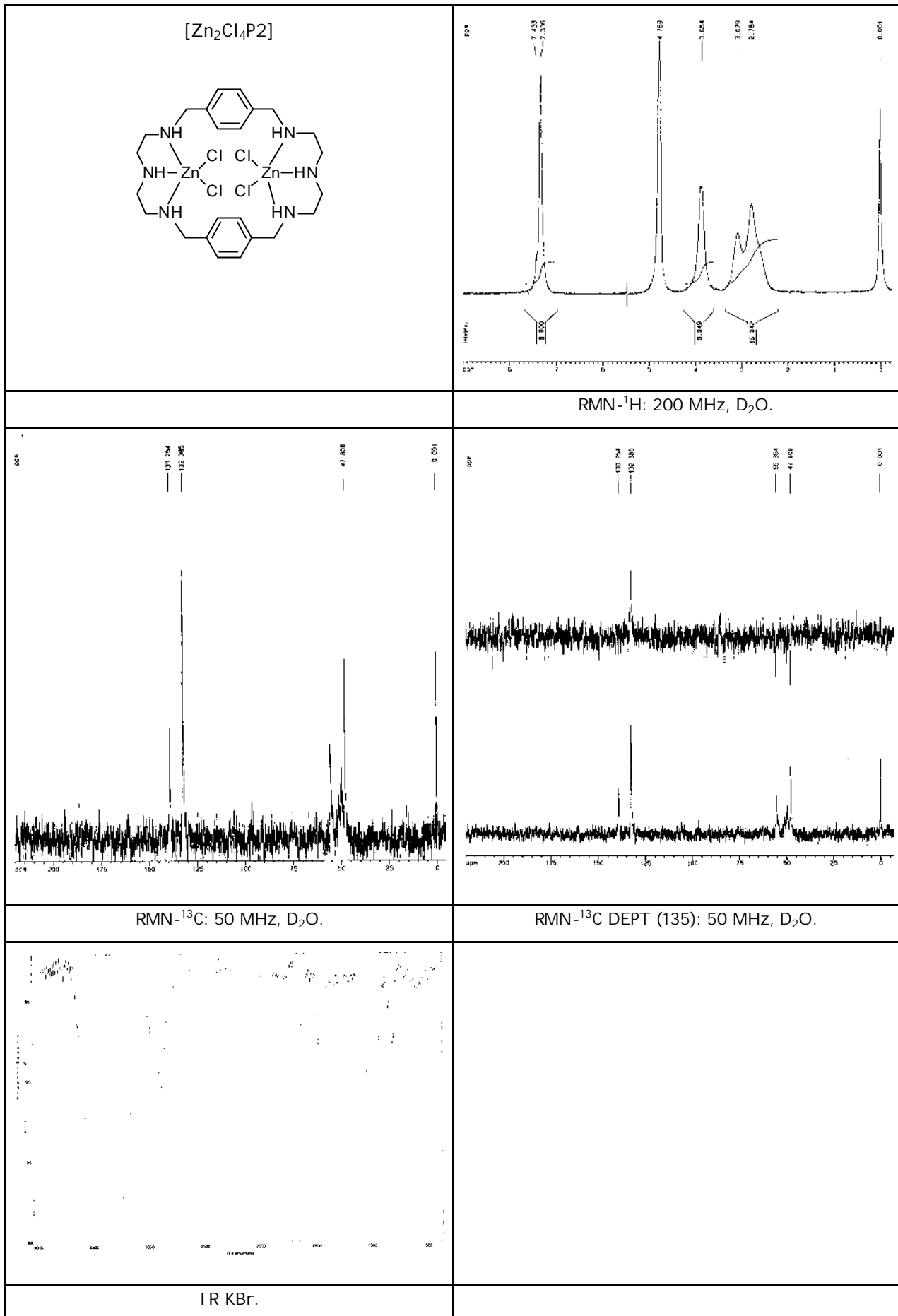


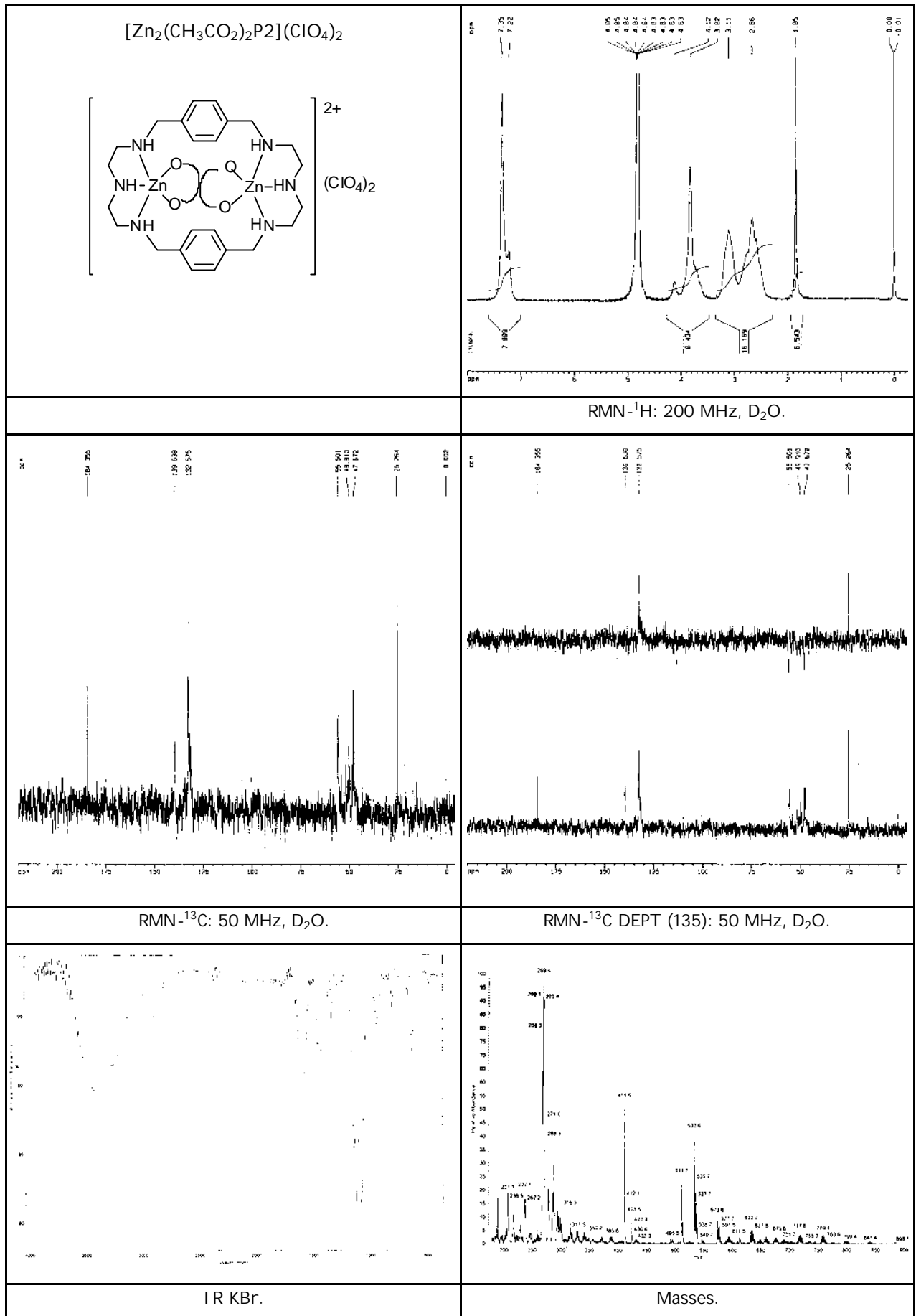
- <sup>10</sup> Lipscomb, W. N.; Sträter, N. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 2375-2434.
- <sup>11</sup> Wilcox, D. E. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 2435-2458.
- <sup>12</sup> Steinhagen, H.; Helmchen, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2339-2342.
- <sup>13</sup> Sträter, N.; Lipscomb, W. N.; Klabunde, T.; Krebs, B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2024-2055.
- <sup>14</sup> Suh, J.; Park, T. H.; Hwang, B. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5141-5146. Veure les referències que cita.
- <sup>15</sup> (a) Silverman, D. N.; Lindskog, S. *Acc. Chem. Res.* **1988**, 21, 30-36.  
(b) Christianson, D. W.; Fierke, C. A. *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 331-339.  
(c) Kiefer, L.L.; Paterno, S.A.; Fierke, C.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6831-6837.
- <sup>16</sup> Gellman, S. H.; Petter, R.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2388-2394.
- <sup>17</sup> Koike, T.; Kimura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8935-8941.
- <sup>18</sup> Kimura, E. *Tetrahedron* **1992**, 30-4175-6217.
- <sup>19</sup> Kimura, E.; Koike, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 1495-1500 i referències que cita.
- <sup>20</sup> Looney, A.; Parkin, G.; Alsfasse, R.; Ruf, M.; Vahrenkamp, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 92-93.
- <sup>21</sup> Ruf, M.; Weis, K.; Vahrenkamp, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9288-9294.
- <sup>22</sup> Hikichi, S.; Tanaka, M.; Moro-oka, Y.; Kitajima, N. *J. Chem. soc., Chem. Commun.* **1992**, 814-815.
- <sup>23</sup> Altava, B.; Burguete, M. I.; Luis, S. V.; Miravet, J. F.; Garcís-España, E.; Marcelino, V.; Soriano, C. *Tetrahedron* **1997**, 57, 4751-4762.
- <sup>24</sup> Sigel, H. *Coord. Chem. Rev.* **1990**, 100, 453-489.
- <sup>25</sup> Chin, J. *Acc. Chem. Res.* **1991**, 24, 145-152.
- <sup>26</sup> Suh, J.; Son, S. J.; Suh, M. P. *Inorg. Chem.* **1998**, 37, 4872-4877.
- <sup>27</sup> Chadhuri, P.; Atockneim, C.; Wieghardt, K.; Deck, W.; Gregoric, R.; Vahrenkamp, H.; Nuber, B.; Weiss, J. *Inorg. chem* **1992**, 31, 1451.
- <sup>28</sup> (a) Chapman, W. H., Jr.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5462-5469.  
(b) Bazzicalupi, C.; Bencini, A.; Berni, E.; Bianchi, A.; Fedi, V.; fusi, V.; Giorgi, G.; Paoletti, P.; Valtancoli, B. *Inorg. Chem.* **1999**, 38, 4115-4122.
- <sup>29</sup> Bazzicalupi, C.; Bencini, A.; Berni, E.; Bianchi, A.; Fedi, V.; fusi, V.; Giorgi, G.; Paoletti, P.; Valtancoli, B. *Inorg. Chem.* **1999**, 38, 4115-4122.
- <sup>30</sup> Ragunathanm, K. G.; Schneider, H.-J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1219-1220.
- <sup>31</sup> Koike, T.; Inoue, M.; Kimura, E.; Shiro, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3091-3099.

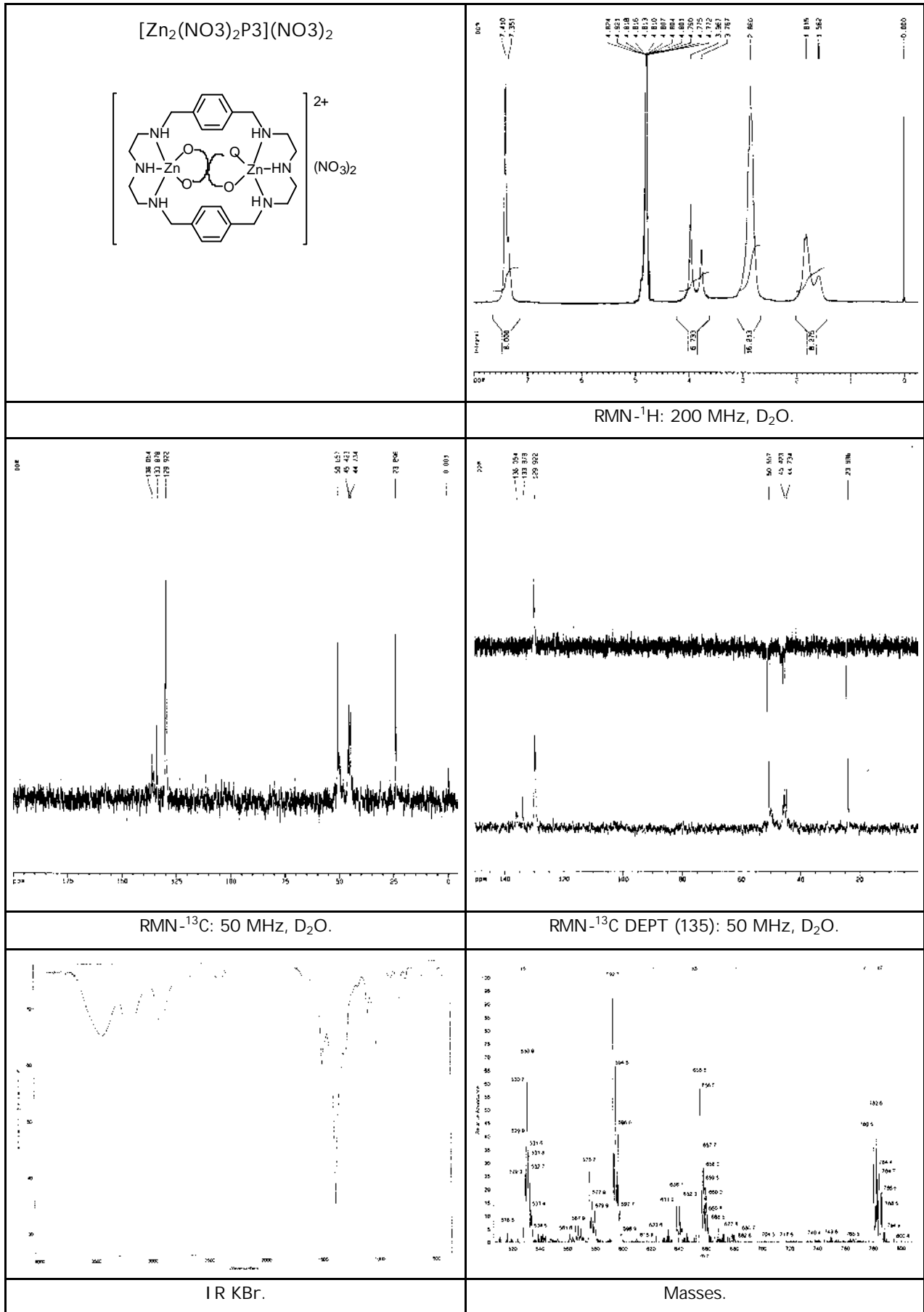
- <sup>32</sup> Bazzicalupi, C.; Bencini, A.; Bianchi, A.; Fusi, V.; Giorgi, G.; Paoletti, P.; Valtancoli, B.; Zncchi, D. *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 2784-2790.
- <sup>33</sup> Bencini, A.; Berni, E.; Bianchi, A.; Fedi, V.; Giorgi, C.; Paoletti, P.; Valtancoli, B. *Inorg. Chem.* **1999**, 38, 6323-6325.
- <sup>34</sup> Martell, A. E.; Jurek, P. *Inorg. Chim. Acta* **1999**, 287, 47-51.
- <sup>35</sup> Ruf, M.; Weis, K.; Vahrenkamp, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 135-136.
- <sup>36</sup> Costas, M. Tesi doctoral. UdG. Febrer 1999.
- <sup>37</sup> Streitwieser, A. Jr.; Heathcock, C. H.; Química Orgánica, 3<sup>a</sup> Edició, McGraw-Hill.
- <sup>38</sup> Hancock, R. D. In Perspectives in Inorganic Chemistry; Williams, A. P.; Floriani, C.; Merbach, A. E. Eds.; VCH Publishers: Weinheim; Verlag Helv. Chim. Acta: Basel, 1992, pp 129-151.
- <sup>39</sup> Motekaitis, R. J.; Li, Y., J.; Murase, I.; Martell, A. E. *J. Coord. Chem.*, **1996**, 37, 173.
- <sup>40</sup> Treball en procés en el nostre departament.
- <sup>41</sup> Ribas, X. *Tesi Doctoral*, UdG, 2001.

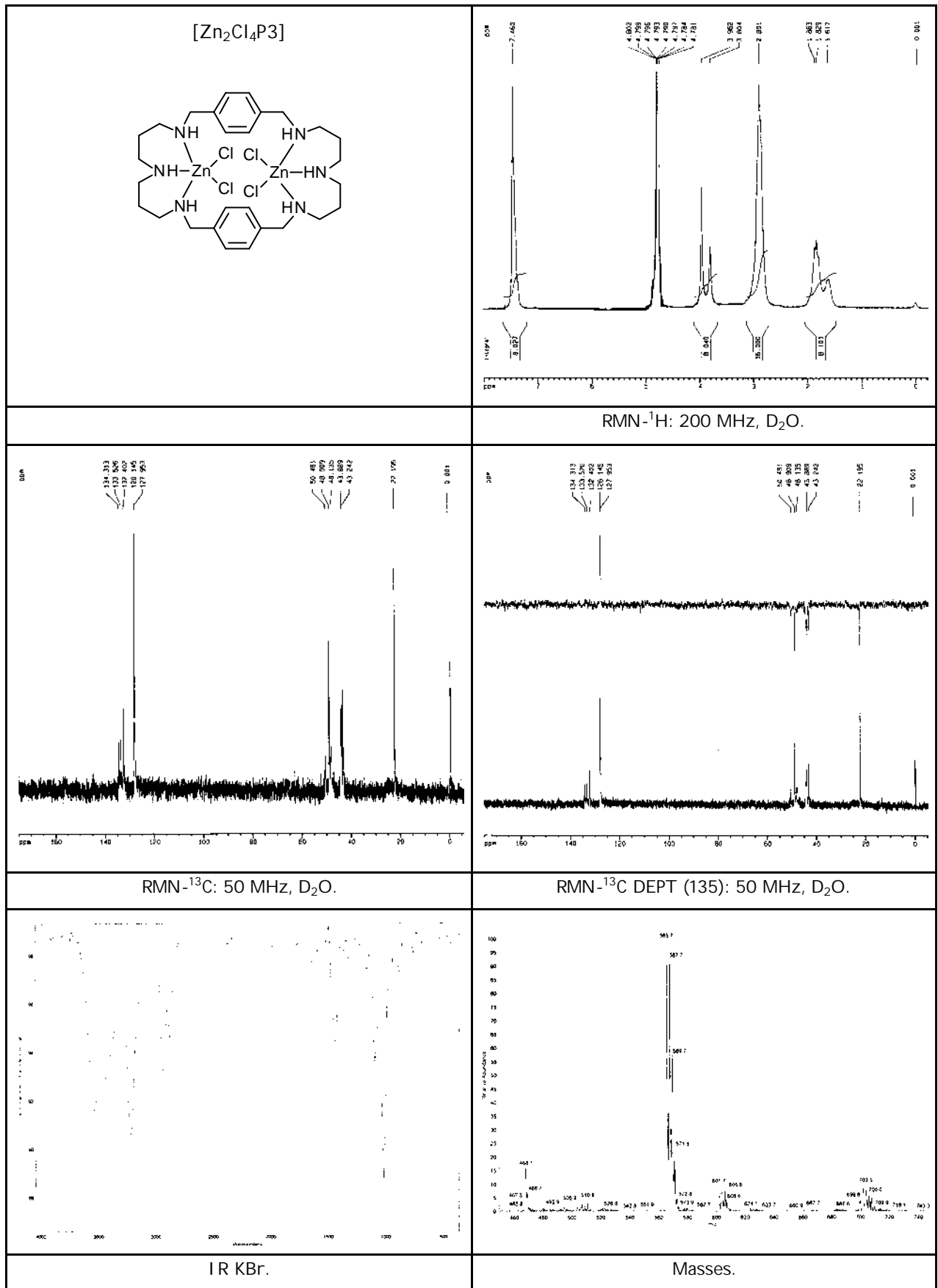
7. MATERIAL SUPLEMENTARI.

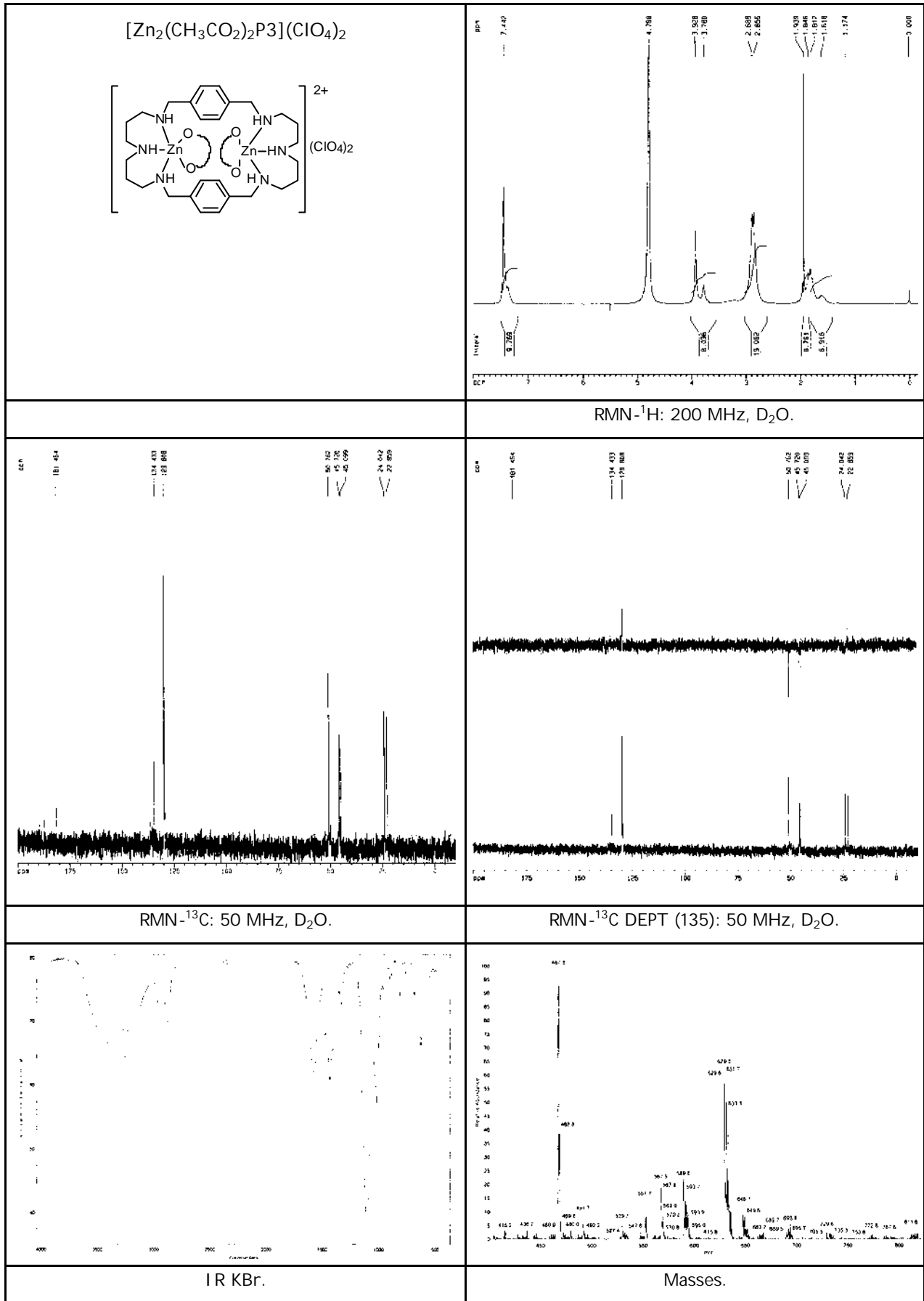




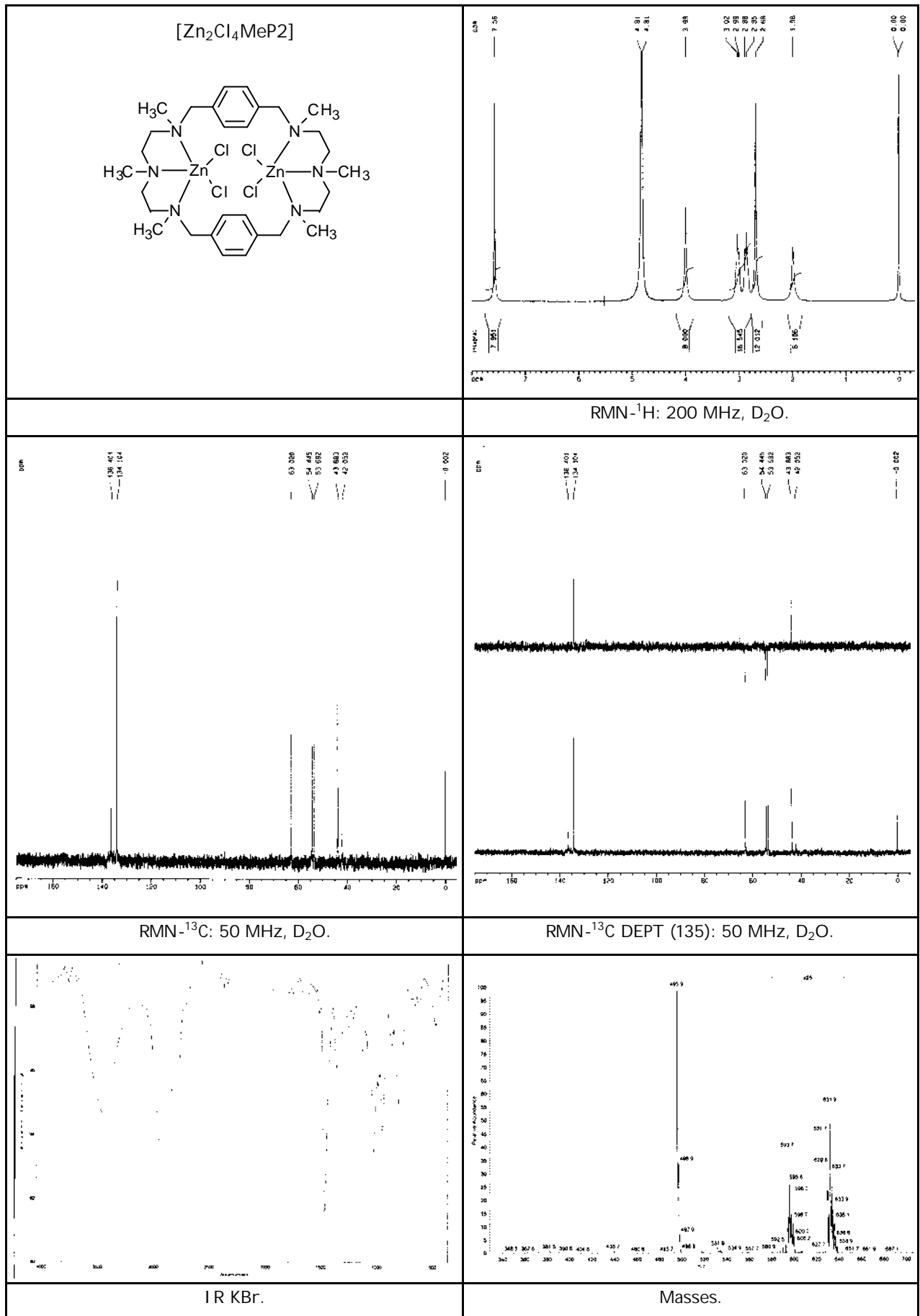


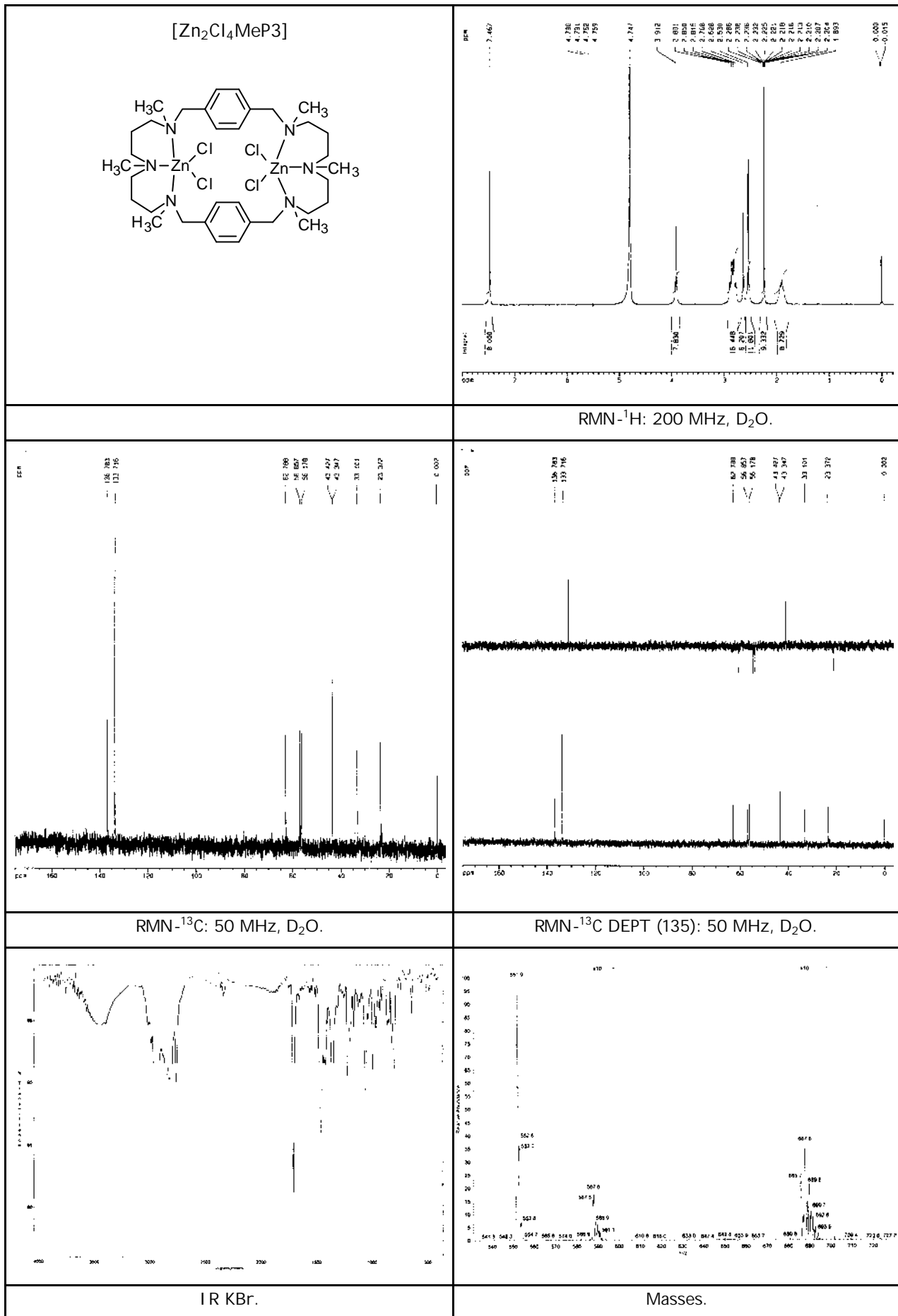












Taula S1. Distàncies (Å) i angles (deg) del complex  $[\text{Zn}_2(\text{NO}_3)_2\text{P3}](\text{NO}_3)_2$ .

Zn(1)-N(3)	1.995(6)	C(7)-C(8)	1.525(9)
Zn(1)-N(1)	2.041(5)	C(8)-C(9)	1.360(9)
Zn(1)-N(2)	2.045(6)	C(8)-C(13)	1.376(9)
Zn(1)-O(1)	2.205(7)	C(9)-C(10)	1.354(10)
Zn(1)-O(2)	2.279(8)	C(10)-C(11)	1.314(11)
N(1)-C(7)	1.478(8)	C(11)-C(12)	1.349(12)
N(1)-C(1)	1.489(9)	C(11)-C(14)#1	1.556(11)
N(2)-C(4)	1.466(9)	C(12)-C(13)	1.469(11)
N(2)-C(3)	1.474(9)	C(14)-C(11)#1	1.556(11)
N(3)-C(14)	1.362(10)	N(4)-O(3)	1.161(8)
N(3)-C(6)	1.454(9)	N(4)-O(1)	1.259(9)
C(1)-C(2)	1.515(10)	N(4)-O(2)	1.282(9)
C(2)-C(3)	1.486(11)	N(5)-O(4)	1.080(11)
C(4)-C(5)	1.490(11)	N(5)-O(5)	1.250(11)
C(5)-C(6)	1.462(12)	N(5)-O(6)	1.252(13)
N(3)-Zn(1)-N(1)	128.1(2)	C(6)-C(5)-C(4)	123.2(8)
N(3)-Zn(1)-N(2)	98.5(2)	N(3)-C(6)-C(5)	118.7(7)
N(1)-Zn(1)-N(2)	92.7(2)	N(1)-C(7)-C(8)	111.1(5)
N(3)-Zn(1)-O(1)	106.7(3)	C(9)-C(8)-C(13)	118.9(7)
N(1)-Zn(1)-O(1)	94.6(2)	C(9)-C(8)-C(7)	119.8(6)
N(2)-Zn(1)-O(1)	140.9(3)	C(13)-C(8)-C(7)	121.3(6)
N(3)-Zn(1)-O(2)	105.6(3)	C(10)-C(9)-C(8)	122.0(7)
N(1)-Zn(1)-O(2)	125.1(3)	C(11)-C(10)-C(9)	122.3(9)
N(2)-Zn(1)-O(2)	89.5(3)	C(10)-C(11)-C(12)	119.3(8)
O(1)-Zn(1)-O(2)	55.4(3)	C(10)-C(11)-C(14)#1	117.8(9)
C(7)-N(1)-C(1)	110.0(5)	C(12)-C(11)-C(14)#1	122.7(9)
C(7)-N(1)-Zn(1)	117.5(4)	C(11)-C(12)-C(13)	120.5(7)
C(1)-N(1)-Zn(1)	107.7(4)	C(8)-C(13)-C(12)	116.9(7)
C(4)-N(2)-C(3)	116.7(6)	N(3)-C(14)-C(11)#1	125.3(8)
C(4)-N(2)-Zn(1)	112.7(5)	O(3)-N(4)-O(1)	122.9(9)
C(3)-N(2)-Zn(1)	111.2(5)	O(3)-N(4)-O(2)	126.6(10)
C(14)-N(3)-C(6)	120.4(7)	O(1)-N(4)-O(2)	110.4(8)
C(14)-N(3)-Zn(1)	112.4(5)	N(4)-O(1)-Zn(1)	99.2(6)
C(6)-N(3)-Zn(1)	115.4(5)	N(4)-O(2)-Zn(1)	94.9(6)
N(1)-C(1)-C(2)	113.6(6)	O(4)-N(5)-O(5)	123.3(13)
C(3)-C(2)-C(1)	117.3(7)	O(4)-N(5)-O(6)	127.9(13)
C(2)-C(3)-N(2)	110.1(6)	O(5)-N(5)-O(6)	108.7(11)
N(2)-C(4)-C(5)	113.6(7)		

#1 Operacions de simetria utilitzades per generar àtoms equivalents: -x+2,-y, -z+1

Taula S2. Valors dels coeficients d'extinció molar ( $\epsilon$ ) per cada valor de pH pel p-nitrofenol (NPOH).

pH	$\epsilon$ ( $M^{-1}.cm^{-1}$ )
7.31	11506.7526
7.51	13874.4882
7.79	15932.4266
7.98	17060.9735
8.20	17791.2097
8.40	18300.1623

Taula S3. Dades cinètiques de la hidròlisi del acetat de p-nitrofenil en presència i absència dels lligands P3, MeP2 i nitrat de Zn.

P3					
pH = 7.51	[Ester]= $5.159 \cdot 10^{-4}M$	[Ester] = $5.154 \cdot 10^{-4} M$			
[C] mM	0.000 mM	0.1350 mM	0.2700 mM	0.4050 mM	0.5399 mM
$n_{in}$ ( $M s^{-1}$ )	$4.02 \cdot 10^{-9}$	$4.39 \cdot 10^{-9}$	$4.89 \cdot 10^{-9}$	$5.37 \cdot 10^{-9}$	$5.94 \cdot 10^{-8}$
$K_{in}$ ( $seg^{-1}$ )	$7.80 \cdot 10^{-6}$	$8.52 \cdot 10^{-6}$	$9.36 \cdot 10^{-6}$	$1.04 \cdot 10^{-5}$	$1.15 \cdot 10^{-5}$
$K_{NP} = 0.0069M^{-1}s^{-1}$					
pH = 8.40	[Ester]= $5.154 \cdot 10^{-4}M$	[Ester] = $5.154 \cdot 10^{-4} M$			
[C] mM	0.000 mM	0.1353 mM	0.2657 mM	0.3985 mM	0.5314 mM
$n_{in}$ ( $M s^{-1}$ )	$1.75 \cdot 10^{-8}$	$1.95 \cdot 10^{-8}$	$2.03 \cdot 10^{-8}$	$2.14 \cdot 10^{-8}$	$2.23 \cdot 10^{-8}$
$K_{in}$ ( $s^{-1}$ )	$3.40 \cdot 10^{-5}$	$3.76 \cdot 10^{-5}$	$3.93 \cdot 10^{-5}$	$4.16 \cdot 10^{-5}$	$4.33 \cdot 10^{-5}$
$K_{NP} = 0.017 M^{-1}s^{-1}$					

MeP2					
pH = 7.51	[Ester]= $5.159 \cdot 10^{-4}M$	[Ester] = $5.154 \cdot 10^{-4} M$			
[P2M] mM	0.000 mM	0.1334 mM	0.2668 mM	0.4002 mM	0.5336 mM
$n_{in}$ ( $M s^{-1}$ )	$4.02 \cdot 10^{-9}$	$4.19 \cdot 10^{-9}$	$4.38 \cdot 10^{-9}$	$4.70 \cdot 10^{-9}$	$4.94 \cdot 10^{-8}$
$K_{in}$ ( $s^{-1}$ )	$7.80 \cdot 10^{-6}$	$8.13 \cdot 10^{-6}$	$8.50 \cdot 10^{-6}$	$9.13 \cdot 10^{-6}$	$9.59 \cdot 10^{-6}$
$K_{NP} = 0.0034 M^{-1}s^{-1}$					
pH = 8.40	[Ester]= $5.154 \cdot 10^{-4}M$	[Ester] = $5.154 \cdot 10^{-4} M$			
[P2M] mM	0.000 mM	0.1335 mM	0.2657 mM	0.3985 mM	0.5314 mM
$n_{in}$ ( $M s^{-1}$ )	$1.75 \cdot 10^{-8}$	$1.77 \cdot 10^{-8}$	$1.78 \cdot 10^{-8}$	$1.80 \cdot 10^{-8}$	$1.83 \cdot 10^{-8}$
$K_{in}$ ( $s^{-1}$ )	$3.40 \cdot 10^{-5}$	$3.43 \cdot 10^{-5}$	$3.46 \cdot 10^{-5}$	$3.50 \cdot 10^{-5}$	$3.54 \cdot 10^{-5}$
$K_{NP} = 0.0027 M^{-1}s^{-1}$					

<b>Zn(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.</b>					
<b>pH = 7.51</b>	[Ester]=5.159 10 <sup>-4</sup> M	[Ester] =5.154 10 <sup>-4</sup> M			
<b>[Zn(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] mM</b>	0.000 mM	0.1277 mM	0.2555 mM	0.3832 mM	0.5110 mM
<b>n<sub>in</sub> (M s<sup>-1</sup>)</b>	4.02 10 <sup>-9</sup>	4.24 10 <sup>-9</sup>	4.53 10 <sup>-9</sup>	4.82 10 <sup>-9</sup>	5.26 10 <sup>-8</sup>
<b>K<sub>in</sub> (s<sup>-1</sup>)</b>	7.80 10 <sup>-6</sup>	8.22 10 <sup>-6</sup>	8.80 10 <sup>-6</sup>	9.36 10 <sup>-6</sup>	1.02 10 <sup>-5</sup>
K <sub>NP</sub> = 0.0047 M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup>					
<b>pH = 8.40</b>	[Ester]=5.154 10 <sup>-4</sup> M	[Ester] =5.154 10 <sup>-4</sup> M			
<b>[Zn(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] mM</b>	0.000 mM	0.1277 mM	0.2555 mM	0.4034 mM	0.5379 mM
<b>n<sub>in</sub> (M s<sup>-1</sup>)</b>	1.75 10 <sup>-8</sup>	2.28 10 <sup>-8</sup>	2.75 10 <sup>-8</sup>	2.32 10 <sup>-8</sup>	3.84 10 <sup>-8</sup>
<b>K<sub>in</sub> (s<sup>-1</sup>)</b>	3.40 10 <sup>-5</sup>	4.42 10 <sup>-5</sup>	5.34 10 <sup>-5</sup>	6.43 10 <sup>-5</sup>	7.45 10 <sup>-5</sup>
K <sub>NP</sub> = 0.075 M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup>					

## Capítol 9.

## Conclusions.



## CONCLUSIONS.

1. S'han sintetitzat les bases de Schiff (bsP2, bsP3, bsBd i bsBn) per reacció de condensació [2+2] entre els corresponents dialdehids i les amines. Els lligands hidrogenats (P2, P3, Bd i Bn) s'han preparat per reducció dels corresponents enllaços imínics de les bases de Schiff amb  $\text{NaBH}_4$ . Els lligands hexametilats (MeP2 i MeP3) s'han preparat amb àcid fòrmic i formaldehid. Les corresponents sals hexahidrobromades ( $\text{H}_6\text{P}2^{6+}$ ,  $\text{H}_6\text{P}3^{6+}$ ,  $\text{H}_6\text{Bd}^{6+}$ ,  $\text{H}_6\text{Bn}^{6+}$ ,  $\text{H}_6\text{MeP}2^{6+}$ ,  $\text{H}_6\text{MeP}3^{6+}$ ) s'han preparat a partir dels lligands hidrogenats i hexametilats amb HBr. Es descriu també la síntesi de dos nous lligands hexabenzilats (BzP2 i BzP3), els quals s'han pogut caracteritzar estructuralment per difracció de Raigs-X. El conjunt de lligands sintetitzats han estat caracteritzats per RMN- $^1\text{H}$ , RMN- $^{13}\text{C}$ , IR, AE i MS.
2. Els fenòmens de reconeixement molecular entre els lligands macrocíclics Bn i Bd i substrats de tipus fosfat i nucleòtid depenen fortament de la mida i de la naturalesa tant dels lligands macrocíclics (L) com del substrats (S). Es pot explicar l'enllaç entre el lligand i el substrats en termes d'interaccions per pont d'hidrogen i per forces d'atracció Coulòmbica essent aquestes últimes les que juguen un paper més important. Com a conseqüència, la força dels complexos ternaris H:L:S segueix l'ordre  $\text{Tr} > \text{Pp} > \text{Ph} > \text{At} > \text{Ad} > \text{Am}$ . A més, quan es comparen substrats de tipus fosfats inorgànics amb nucleòtids, la constant de formació dels complexos H:Bn:Pp i H:Bn:At (substrats amb similars càrregues Coulòmbiques) està més propera que no pas la de H:Bn:Tr i H:Bn:At (substrats amb el mateix nombre d'àtoms de fòsfor). En condicions comparables, els complexos amb el lligand Bd sempre donen complexos amb constants de formació més grans que no pas els formats pel lligand Bn. No obstant, el predomini d'espècies ternàries formades per Bn o Bd depèn fortament del p[H]. Finalment, comentar que les conclusions que s'extreuen del present treball coincideixen amb les publicades anteriorment per relacions entre receptors macrocíclics anàlegs i substrats que contenen fosfats.
3. Per lligands amb similar flexibilitat i sense grups aromàtics, com Pn, Op i Ob, el grau d'unió amb fosfats i nucleòtids per formar complexos ternaris (H:L:S) està relacionat de forma directa amb la seva acidesa i amb la mida de la seva cavitat interior. Aquesta afirmació es pot extrapolar als lligands Bn i Bd tenint però en compte que aquest lligands tenen la possibilitat de millorar l'enllaç amb el substrat per mitjà d'interaccions  $\pi-\pi$ . Aquest tipus d'interacció juga un paper important donat que pot arribar a invertir la selectivitat en sistemes competitiu en que hi hagin implicats lligands amb similar basicitat que continguin o no grups fenils (Pn-Bn-S). La selectivitat d'un lligand concret per dos substrats (L-S-S') està clarament dominada pel valor de  $\log K^R$  dels corresponents substrats i a pesar de que depèn del p[H], no canvia fortament amb el



p[H] i menys encara pot invertir la selectivitat. Per contra, en sistemes competitiu amb dos lligands i un substrat (L-L'-S) la selectivitat d'un substrat particular per un lligand es fortament depenent del p[H], de tal manera que fins i tot pot fer invertir la selectivitat. Això passa fins i tot si l'afinitat d'un lligand per un substrat determinat es quatre ordres de magnitud més gran que l'afinitat d'un altre lligand pel mateix substrat com ara el cas de Pn-Ob-S. Finalment, comentar que les conclusions descrites en aquest article estan d'acord amb les descrites a la literatura per receptors macrocíclics i fosfats.

4. Els fenòmens de reconeixement molecular entre els diferents lligands hexaazamacrocíclics i els fosfats i ATP, depèn fortament de la mida i naturalesa del lligand i del substrat. La unió entre el lligand i el substrat es pot racionalitzar en termes d'interaccions electrostàtiques i enllaços per pont d'hidrogen, essent les primeres les que predominen principalment en la formació dels complexos, de manera que les constants d'interacció disminueixen en l'ordre  $Tr > Pp > Ph$ . Per lligands receptors que tenen el mateix nombre d'unitats metilèniques que uneixen les amines secundàries, però estan unides a l'espaiador en diferent posició (P2-Bd, P3-Bn), la interacció està directament relacionada amb l'acidesa del lligand i la mida de la cavitat. Els valors de les constants de complexació són més elevats pel lligand que té la cavitat més petita, coincidint amb el lligand menys bàsic. Quan comparem lligands que tenen diferent nombre d'unitats metilèniques que uneixen les amines secundàries però tenen el mateix espaiador (P2-P3, Bn-Bd, Ob-Pn), s'observa que els valors més grans de les constants són pel lligand menys bàsic (P2, Bn i Ob respectivament) que són el que presenta la cavitat més petita. Malgrat tot, els diagrames de complexació mostren un predomini dels dos tipus d'espècies depenent del rang de p[H] com a conseqüència de la diferent distribució de les espècies del lligand lliure en funció del p[H]. El diferent predomini de les espècies complexades dels sistemes formats pel lligand P2, Bf i Bp, és degut a un fenomen de mida de la cavitat del lligand, afavorint les interaccions electrostàtiques i interaccions per pont d'hidrogen en els dos lligands Bf i Bp respecte el lligand P2 que presenta una cavitat més gran. Quan comparem lligands que tenen el mateix nombre d'unitats metilèniques que uneixen les amines secundàries i diferent espaiador (Bn-P3 i Bd-P2), donat que la basicitat de les dues parelles es força similar, els valors més grans de les constants de complexació per Bn i Bd respectivament, relacionat amb una abundància més gran d'aquestes espècies es degut a un fenomen de mida de la cavitat. La selectivitat d'un lligand determinat per dos substrats (L-S-S') depèn principalment del valor de  $\log K^H$  del corresponent substrat. La selectivitat de dos lligands per un substrat (L-L'-S) depèn fortament del p[H]. Finalment cal dir que les discussions generals exposades en aquest treball estan d'acord amb els resultats obtinguts en altres treballs per lligands macrocíclics de característiques molt similars.

5. Els lligands estudiats en aquest treball mostren una elevada eficiència en el reconeixement d'àcids dicarboxílics, formant complexos d'estabilitat elevada en solució aquosa. L'espècie que presenta una estabilitat més elevada és la forma hexaprotonada, en la qual les interaccions electrostàtiques i la formació d'enllaços per pont d'hidrogen arriba al màxim. Els estudis de selectivitat presenten una marcada dependència estructural. Els estudis de selectivitat basats en els valors de les constants, mostren una elevada dependència de la basicitat del lligand en la complexació, relacionat al mateix temps en la mida del lligand. Quan comparem la selectivitat dels diferents substrats, en general s'observa que com més petit el substrat, la qual cosa implica una major densitat de càrrega, més elevades són les constants de complexació (oxàlic sobre malònic). Les parelles de lligands P2-Bd presenten una major capacitat de discriminació respecte un substrat determinat que les parelles de lligands Bn-P3. Aquest fet és degut a que la mida de la cavitat dels lligands P2 i Bd és més petita i per tant permet acomodar millor el substrat i afavoreix les interaccions electrostàtiques i per pont d'hidrogen. S'ha resolt l'estructura cristal·lina dels complexos  $[(H_6P2)(Ox)](Br)_4 \cdot 2H_2O$ ,  $[(H_6P3)(Te)_3] \cdot 14H_2O$  i  $[(H_6Bn)(Od)_2](Br)_2 \cdot 6H_2O$ . En la resolució de les estructures cristal·lines, s'ha obtingut un complex en que l'oxalat està situat dins la cavitat del lligand. Les xarxes tridimensionals dels complexos es mantenen a través d'interaccions electrostàtiques i múltiples interaccions per pont d'hidrogen, així com interaccions per  $\Pi$ -stacking. És important destacar que en el complex  $[(H_6P2)(Ox)](Br)_4 \cdot 2H_2O$  l'oxalat es troba dins la cavitat del lligand.
6. S'han preparat nous complexos de Zn amb els lligands P2, P3, MeP2 i MeP3. Aquests complexos es caracteritzen mitjançant diferents tècniques: RMN- $^1H$ , RMN- $^{13}C$ , IR, MS i AE. El complex  $[Zn_2(NO_3)_2P3](NO_3)_2$  a més es caracteritza estructuralment mitjançant difracció de Raigs X d'un monocristall. S'ha estudiat la cinètica d'hidròlisi de l'acetat de p-nitrofenil catalitzada pels complexos de Zn. A partir de les dades cinètiques es posa en evidència que la funció  $Zn-OH^-$  és l'espècie activa en la reacció d'hidròlisi de l'acetat de p-nitrofenil. L'activitat catalítica augmenta amb l'augment del valor de pH i linealment amb l'augment de concentració de complex. Els complexos  $[Zn_2Cl_4MeP2]$  i  $[P3MZn_2Cl_4MeP3]$  presenten una activitat catalítica més elevada que els seus homòlegs no metilats  $[Zn_2(NO_3)_2P3](NO_3)_2$  i  $[Zn_2(NO_3)_2P2](NO_3)_2$ , degut a un augment de la nucleofilicitat de les espècies  $Zn-OH^-$  per les característiques hidrofòbiques pròpies del lligand i les seves propietats coordinatives. El complex  $[Zn_2(NO_3)_2P3](NO_3)_2$  presenta una activitat catalítica superior a la del complex  $[Zn_2(NO_3)_2P2](NO_3)_2$  degut un augment de les propietats nucleofíliques de l'espècie  $Zn-OH^-$  provocat per la disposició espacial del complex que no facilita la formació d'un pont hidroxo entre els dos centres metàl·lics.