



# Treball Final de Grau

**Molecular recognition of amino acids by using pseudopeptidic macrocycles.**

**Reconeixement molecular d'aminoàcids emprant macrocicles pseudopeptídics.**

Mari Carmen Alcalá Miranda

*gener 2014*

Aquesta obra esta subjecta a la llicència de:  
Reconeixement–NoComercial–SenseObraDerivada



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/>

*Hi ha una força motriu més poderosa que el vapor, l'electricitat i l'energia atòmica: la voluntat.*

Albert Einstein

**REPORT**

# CONTENTS

<b>1. SUMMARY</b>	<b>3</b>
<b>2. RESUM</b>	<b>5</b>
<b>3. INTRODUCTION</b>	<b>7</b>
<b>4. SÍNTESI DE MACROCICLES PSEUDOPEPTÍDICS</b>	<b>10</b>
<b>4.1. DISSENY DE LA REACCIÓ DE MACROCICLACIÓ</b>	<b>10</b>
<b>4.2. MACROCICLE PSEUDOPEPTÍDIC AMB SUBSTITUCIÓ EN <i>PARA</i> (A)</b>	<b>11</b>
4.2.1. Síntesi de la plantilla aniònica	11
4.2.2. Síntesi del precursor pseudopeptídic	12
4.2.3. Síntesi del macrocicle pseudopeptídic A	14
<b>4.3. MACROCICLE PSEUDOPEPTÍDIC AMB SUBSTITUCIÓ EN <i>META</i> (B)</b>	<b>17</b>
4.3.1. Síntesi de la plantilla aniònica	18
4.3.2. Síntesi del macrocicle pseudopeptídic B	19
<b>4.4. SÍNTESI DELS COMPLEXOS METÀL·LICS</b>	<b>20</b>
<b>5. RECONeixEMENT MOLECULAR D'AMINOÀCIDS</b>	<b>22</b>
<b>5.1. OBJECTIUS</b>	<b>23</b>
<b>5.2. ESTUDIS DEL RECONeixEMENT MOLECULAR</b>	<b>23</b>
5.2.1. Estudis realitzats amb el complex de coure 6a	23
5.2.2. Estudis realitzats amb el complex de coure 5a	25
5.2.3. Estudis realitzats amb el complex de níquel 5b	27
<b>6. PROCEDIMENT EXPERIMENTAL</b>	<b>31</b>
<b>6.1. INSTRUMENTACIÓ UTILITZADA</b>	<b>31</b>
<b>6.2. SÍNTESI DE PLANTILLES ANIÒNIQUES</b>	<b>31</b>
6.2.1. Isoftalat de TBA	31
<b>6.3. SÍNTESI DEL PRECURSOR PSEUDOPEPTÍDIC</b>	<b>32</b>
6.3.1. Síntesi de la diamina, (2S)-2-amino-N-{2-[(2S)-2-amino-3-fenilpropanamido]etil}-3-fenilpropanamida, protegida	32
6.3.2. Desprotecció de la diamina	32

<b>6.4. SÍNTESI DELS MACROCICLES PSEUDOPEPTÍDICS</b>	<b>33</b>
6.4.1. Macrocicle pseudopeptídic amb substitució en <i>para</i> (A)	33
6.4.2. Macrocicle pseudopeptídic amb substitució en <i>meta</i> (B)	34
<b>6.5. SÍNTESI DELS COMPLEXOS METÀL·LICS</b>	<b>34</b>
6.5.1. Complex de coure 6a	34
6.5.2. Complex de coure 5a	35
6.5.3. Complex de níquel 5b	35
<b>6.6. ESTUDI DE RECONeixEMENT MOLECULAR D'AMINOÀCIDS</b>	<b>35</b>
<b>7. CONCLUSIONS</b>	<b>37</b>
<b>8. REFERENCES AND NOTES</b>	<b>38</b>
<b>9. ACRONYMS</b>	<b>40</b>
<b>APPENDICES</b>	
APPENDIX 1	43
APPENDIX 2	45
APPENDIX 3	47

## 1. SUMMARY

The aim of this work is the synthesis of a couple of macrocyclic pseudopeptidic compounds (Figure 1) and their use in the molecular recognition of amino acids. The previous formation of metal ( $\text{Cu}^{2+}$  and  $\text{Ni}^{2+}$ ) complexes of the pseudopeptidic macrocycles is necessary to carry out these studies.

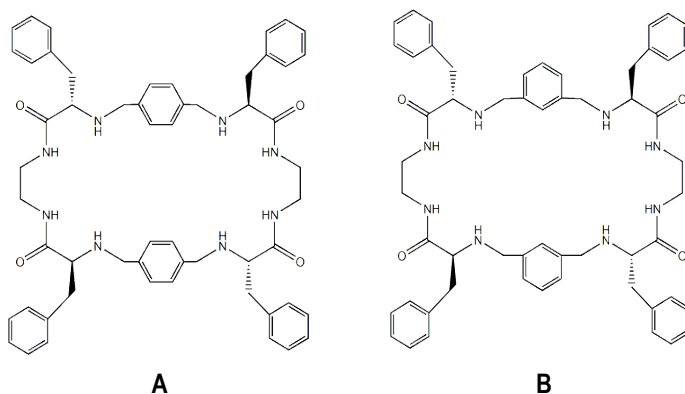


Figure 1. Pseudopeptidic macrocycles studied in this work.

In the first part, the synthesis of two [2+2] pseudopeptidic macrocycles through reductive amination reaction is described. They differ in the linking positions of the central benzene ring (*meta* or *para*). In both cases, the use of anionic templates is necessary to favor the formation of the desired product. To ensure the formation of the products, they were characterized by NMR and ESI-MS. After that, the  $\text{Ni}^{2+}$  and  $\text{Cu}^{2+}$  complexes were synthesized from the macrocycles obtained previously and these were characterized by ESI-MS.

The second part focuses on the molecular recognition processes. The amino acids that have been used are aspartic acid and glutamic acid, in their two possible enantiomers (L and D). The presence of the metal atoms allows the coordination of the amino acids.

The results have shown the presence of a small selectivity in the molecular recognition of amino acids (aspartic acid was coordinated slightly better than glutamic acid) for the three studied complexes. In the case of the nickel derivative, a small selectivity between isomers was also observed.

**Keywords:** Molecular recognition, pseudopeptides, macrocycles, metal complexes, supramolecular chemistry, amino acids.



## 2. RESUM

L'objectiu d'aquest treball consisteix en sintetitzar dos compostos macrocíclics pseudopeptídics (Figura 1) i el seu ús posterior en processos de reconeixement molecular d'aminoàcids. Aquest estudi es durà a terme mitjançant la formació prèvia dels derivats d'aminoàcids que contindran dos àtoms metàl·lics ( $\text{Cu}^{2+}$  o  $\text{Ni}^{2+}$ ) enllaçats al macrocicle.

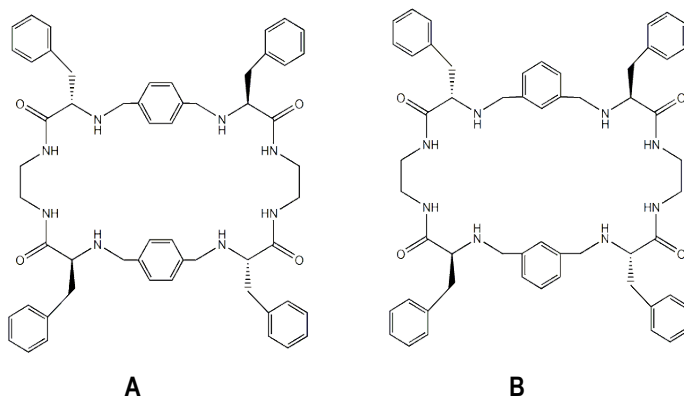


Figura 1. Macrocles pseudopeptídics sintetitzats en aquest treball.

En la primera part es descriu la síntesis dels dos macrocles pseudopeptídics [2+2] mitjançant una reacció d'aminació reductiva. Aquests es diferencien en la posició de substitució de l'anell benzènic central (*meta* o *para*). En els dos casos es fa servir plantilles anióniques per tal d'afavorir l'obtenció del producte desitjat. Per confirmar la formació dels productes, aquests es caracteritzen per RMN i ESI-MS. A partir d'aquests macrocles obtinguts es realitza la síntesi dels complexos de  $\text{Ni}^{2+}$  i  $\text{Cu}^{2+}$  i es caracteritzen per ESI-MS.

La segona part es basa en els processos de reconeixement molecular. Els aminoàcids que s'han fet servir han estat l'àcid aspàrtic i l'àcid glutàmic en els seus possibles isòmers (L i D). La presència dels àtoms metàl·lics permeten la coordinació dels aminoàcids.

A partir dels resultats obtinguts s'ha pogut concloure que es produeix un reconeixement molecular selectiu entre aminoàcids (l'àcid aspàrtic s'ha coordinat millor que l'àcid glutàmic) per als tres complexos estudiats. En el cas del complex de níquel, també s'aprecia una selectivitat entre isòmers.

**Paraules clau:** Reconeixement molecular, pseudopeptits, macrocicles, complexos metàl·lics, química supramolecular, aminoàcids.

### 3. INTRODUCTION

The supramolecular chemistry is an area that has grown exponentially in the last few decades. It may be defined as the “*chemistry beyond the molecule*”, bearing on the organized entities of higher complexity that result from the association of two or more chemical species held together by intermolecular forces.<sup>[1]</sup> That was how Jean-Marie Lehn, who is known as the father of supramolecular chemistry, described it. While the molecular species are organized from atoms and they are bound by strong covalent interactions, the supramolecular species are organized from molecules or ions that they are bound by non-covalent interactions. Therefore these latter are weaker, which means that the complexes formed are thermodynamically less stable, kinetically labile and more flexible. These non-covalent interactions include electrostatic interactions, hydrogen bonds,  $\pi$ - $\pi$  interactions, van der Waals forces and hydrophobic effects.<sup>[2]</sup>

The application of the knowledge about the molecular recognition to the synthetic chemistry allowed the apparition of supramolecular chemistry and Charles J. Pedersen, Jean-Marie Lehn and Donald J. Cram received the Nobel Prize in Chemistry in 1987 for this. <sup>[3]</sup> This prize was granted “for the development and use of molecules with structurally specific interactions of high selectivity”.<sup>[4]</sup>

The molecular recognition is one of the most important issues in supramolecular chemistry. The way in which a host and a guest are associated generally is mediated by non-covalent interactions. The key-lock principle proposed by Fisher describes the essential factors in the process of molecular recognition, one of them is the perfect geometric adjustment that must exist between the two species. It also describes that the binding sites between host and guest must be complementary.<sup>[5]</sup> When a host shows preference for a particular guest is known as selectivity. An example of this process is the enzyme systems. The enzyme changes shape during substrate binding. Instead, when a host is prearranged, this should not suffer large conformational changes to bind to the host, so that is energetically more favorable. This is often

referred to as *macrocyclic effect* because these compounds have a higher preorganization that open chain analogs<sup>[2]</sup>. For this reason, the hosts are large molecules like macrocyclic compounds. These can be of natural, semi-synthetic or fully synthetic origin<sup>[2]</sup>.

The *macrocyclic effect* refers to the increased thermodynamic stability of macrocyclic systems from acyclic derivatives. For example, it is observed that the Zn (II) complex of the macrocyclic in the Figure 2 is significantly more stable than the complex of the open analog.

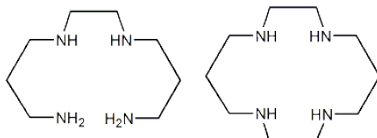


Figure 2. Acyclic and macrocyclic aza-ligands<sup>[6]</sup>

A combination of enthalpic and entropic effects lead to the increased stability. In both cases, complexation gives rise to an increase in entropy caused by the displacement of solvent. In the case of the macrocyclic system, it is necessary less energy for the proper conformation. However, the acyclic ligand needs a rearrangement to be effective complexation. The existence of many macrocycles with interesting properties in nature is due to the macrocyclic effect, discussed above. Some of these natural macrocycles with biological activity are shown in Figure 3.

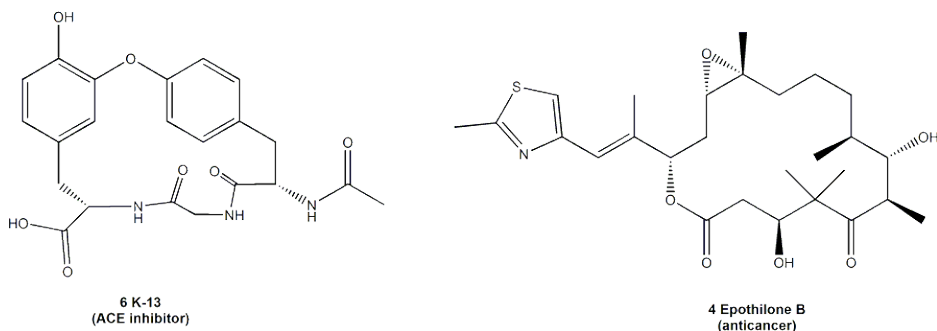


Figure 3. Some natural macrocycles with their biological activity<sup>[7]</sup>.

Recently, several studies and works about the preparation of pseudopeptide compounds have been carried out. Macrocyclic structures derived from amino acids are important in different areas: synthetic chemistry<sup>[8]</sup>, bioorganic chemistry<sup>[9]</sup>, medical chemistry<sup>[10]</sup> and supramolecular chemistry<sup>[11]</sup>. As discussed above, the cyclic structure restricts its conformational freedom. Often, they present a structural factor that restricts further conformation, for example, the use of unnatural amino acids<sup>[12]</sup>, the incorporation of *N*-methylated substituents<sup>[13]</sup> or the use of aromatic groups in the macrocycling ring<sup>[14]</sup>. For this reason, the pseudopeptidic macrocycles are useful in molecular recognition and can act as receptors for small molecules and ions.

The non-covalent interactions have been also used for recognition between molecules. This process is known as self-assembly, which has been defined as the spontaneous and reversible association of molecules or ions to form larger supramolecular complexes according to the intrinsic information contained in the molecules themselves<sup>[2]</sup>. The importance of these self-assembled systems is that a large number of them have very interesting physical features and now some of them are used as future models of molecular machines or devices at the nanoscale.

Molecular recognition and self-assembly are just two of the phenomena in which there are weak interactions. But they also play an important role in Biology or Physics. The formation of cell membranes, multicomponent enzymes and virus are examples of self-association in nature.<sup>[2]</sup>

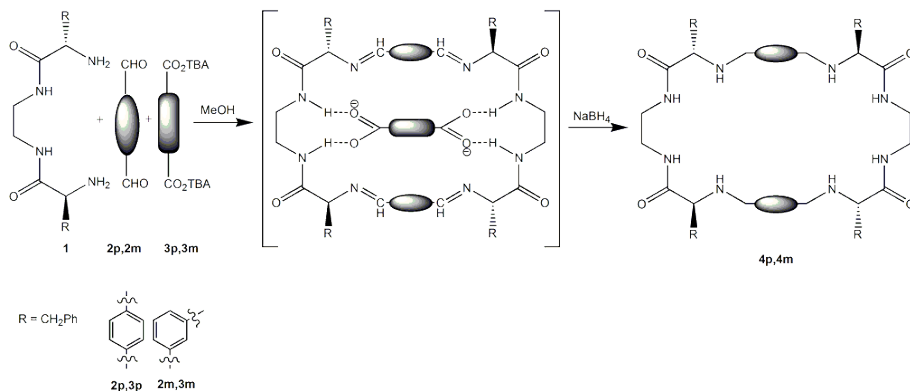
## 4. SÍNTESI DE MACROCICLES PSEUDOPEPTÍDICS.

La reacció de ciclació és l'etapa limitant en l'obtenció de compostos macrocíclics. Una aproximació general per realitzar amb èxit aquest tipus de reaccions consisteix en dur a terme estratègies on els precursors de cadena oberta estiguin preorganitzats en una conformació plegada que sigui capaç d'apropar els dos extrems reactius del precursor de cadena oberta afavorint la macrocilació i evitant les reaccions intermoleculares d'oligomerització o altres reaccions de macrocilació no desitjades. Una segona aproximació que s'ha estudiat ha estat l'ús de plantilles específiques. Les tècniques assistides per plantilles utilitzen principalment cations metàl·lics, anions i molècules orgàniques. <sup>[15]</sup>

En aquest estudi, el precursor que s'ha utilitzat en les dues síntesis ha estat una diamina amb cadena flexible com a espaiador alifàtic. Llavors, com que aquest compost no està restringit conformacionalment i no preorganitza el sistema, dóna lloc a una barreja complexa d'oligòmers. Per aquest motiu es necessari l'ús d'una plantilla aniònica per a què dirigeixi a la formació del macrocicle del tipus [2+2] desitjat. <sup>[15]</sup>

### 4.1. DISSENY DE LA REACCIÓ DE MACROCICLACIÓ

L'objectiu d'aquesta part és poder sintetitzar dos macrocicles de tipus [2+2], fent servir el mateix pseudopeptid derivat d'una diamina alifàtica (1), però fent una petita variació al dialdehid (2p,2m) i a la plantilla (3p,3m) de partida. Aquesta síntesis es fa mitjançant una aminació reductiva (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesi dels macrocicles pseudopeptídics.

La finalitat de sintetitzar aquests compostos variant el dialdehid i la plantilla és per poder veure si hi ha diferència entre ells, als processos de reconeixement molecular d'aminoàcids.

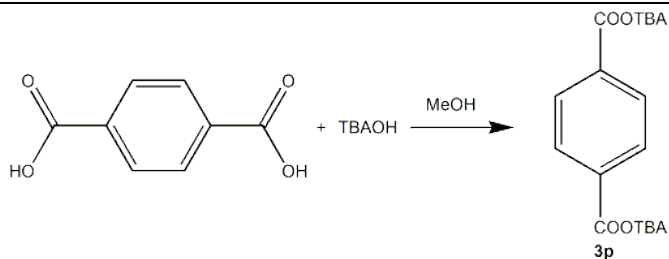
## 4.2. MACROCICLE PSEUDOPEPTÍDIC AMB SUBSTITUCIÓ EN *PARA* (A)

Com he explicat anteriorment, l'obtenció del macrocicle pseudopeptídic de tipus [2+2] es fa a partir d'una aminació reductiva. En aquesta reacció intervenen el precursor pseudopeptídic **1**, el dialdehid **2p** i el tereftalat de tetrabutilamoni com a plantilla aniónica **3p**, d'aquesta manera obtenim el macrocicle A (posició para) **4p**. (Esquema 1)

El dialdehid és un reactiu comercial, però tant la diamina pseudopeptídica com la plantilla requereixen la seva obtenció prèvia.

### 4.2.1. Síntesi de la plantilla aniónica

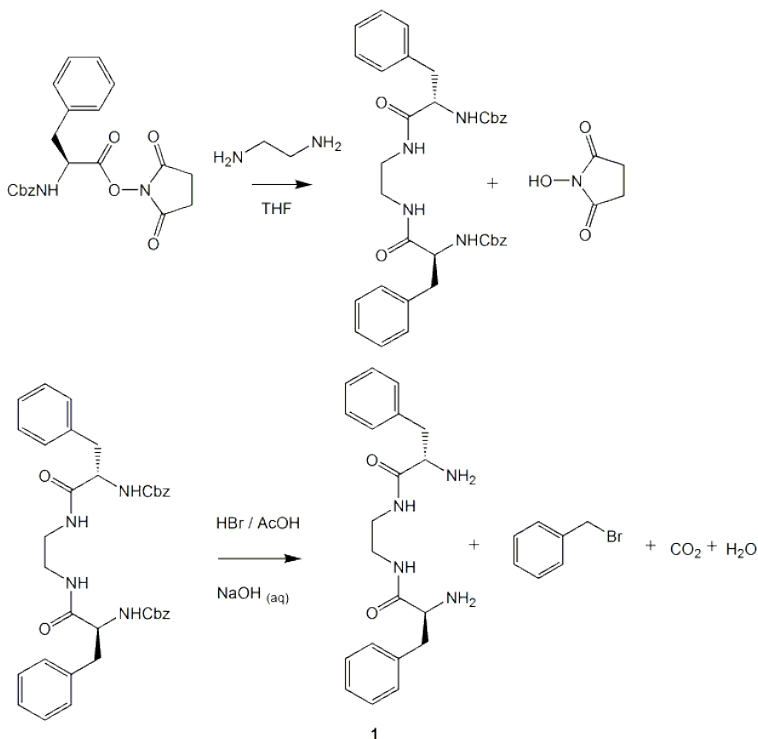
La plantilla va ser prèviament sintetitzada al grup de recerca a on s'ha realitzat aquest treball. El procés que es va seguir per la seva obtenció va ser una reacció àcid-base entre l'àcid tereftàlic i l'hidròxid de tetrabutilamoni (TBAOH) fent servir MeOH com a dissolvent.<sup>[2]</sup> (Esquema 2).



Esquema 2.

#### 4.2.2. Síntesi del precursor pseudopeptídic

La síntesi del precursor pseudopeptídic, (2*S*)-2-amino-*N*-{2-[(2*S*)-2-amino-3-fenilpropanamido]etil}-3-fenilpropanamida, es duu a terme en dues parts. Primerament, s'obté la diamina protegida i després s'efectua la seva desprotecció. (Esquema 3).



Esquema 3. Ruta sintètica d'obtenció de pseudopeptíds.



En primer lloc, es fa reaccionar l'ester activat de l'aminoàcid amb etilendiamina fent servir THF anhidre com a dissolvent. La reacció es deixa durant 24h en agitació constant i en condicions d'atmosfera inert. Es filtra el sòlid obtingut i s'obté el pseudopèptid amb els grups amina protegits amb Cbz.

El producte es caracteritza per RMN de  $^1\text{H}$ . (Figura 4)

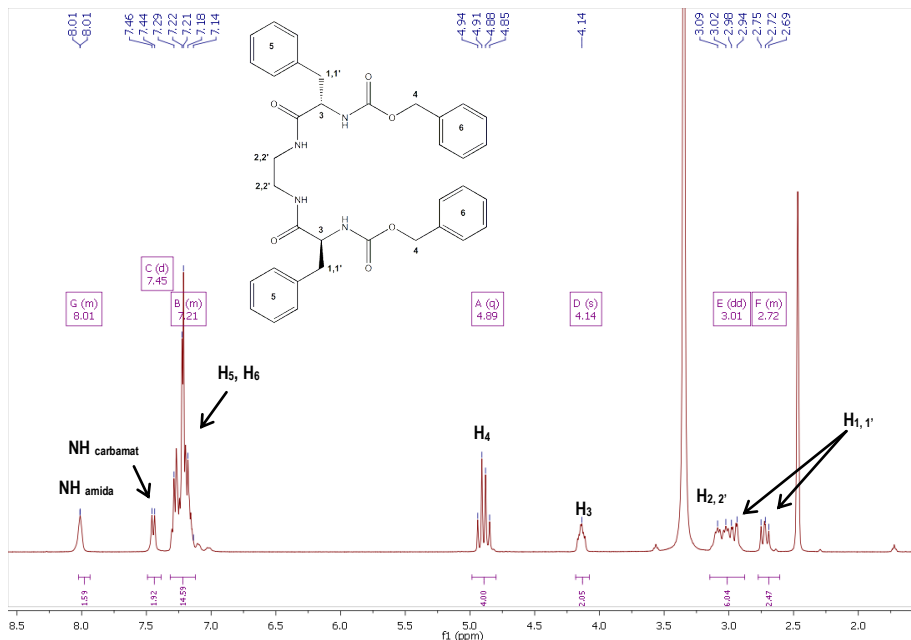


Figura 4. Espectre RMN de  $^1\text{H}$  de la diamina protegida en  $\text{DMSO-}d_6$ . (400 MHz, 298 K)

A partir de l'espectre obtingut podem afirmar que el producte sintetitzat és l'esperat i que no presenta impureses.

En segon lloc, es porta a terme la desprotecció dels grups amina mitjançant una dissolució en  $\text{HBr/AcOH}$ , com es mostra a l'esquema 3. El producte final obtingut (**1**) es caracteritza mitjançant RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 5).

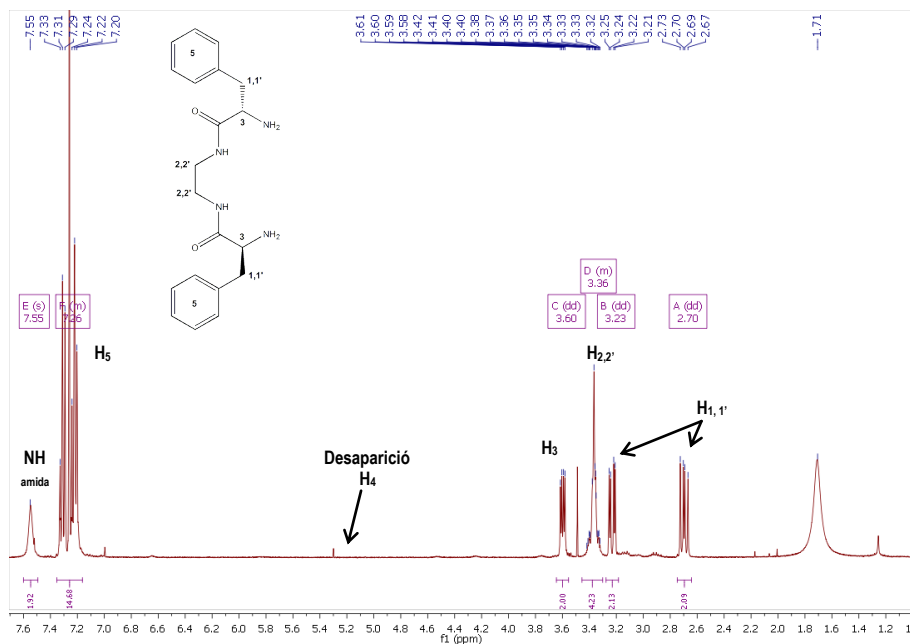


Figura 5. Espectre RMN de <sup>1</sup>H del precursor pseudopeptídic **1** en CDCl<sub>3</sub>. (400 MHz, 298 K)

S'observa la desaparició del senyal corresponent al grup protector Cbz que sortia a 4,89 ppm, així com la resta dels senyals corresponents als protons del compost desitjat. Per tant, això ens confirma que la reacció de desprotecció ha tingut lloc tal i com s'esperava.

#### 4.2.3. Síntesi del macrocicle pseudopeptídic **A**

Com es mostra a l'esquema 1, es fa reaccionar la diamina pseudopeptídica **1**, el dialdehid **2p** i l'anió com a sal de tetrabutilamoní **3p** en metanol i en condicions d'atmosfera inert. Els reactius **1:2p:3p** es barregen mantenint la relació 1:1:0.5. Aquesta és la relació estequiomètrica per formar el producte de tipus [2+2]. Després de deixar la reacció durant 24h en agitació constant i a temperatura ambient s'obté l'espècie supramolecular intermitja.

L'anió tereftalat actua com a plantilla en el procés i aquest es col·loca al interior de la cavitat de la tetraimina macrocíclica. És el responsable de la formació del cicle [2+2] desitjat, gràcies a les interaccions no-covalents que es donen. A l'espècie intermitja existeixen quatre enllaços d'hidrogen entre els grups carboxilat del dianió i els hidrògens de l'amida i també hi ha una possible interacció per apilament π dels anells aromàtics del macrocicle i del tereftalat. Però el

seu efecte no es tan sols termodinàmic, sinó que també és cinètic, ja que escurça el temps de reacció.<sup>[16]</sup>

Un cop que s'ha format l'intermig tetraimínic es procedeix a la reducció *in situ*, mitjançant l'addició en excés de NaBH<sub>4</sub>. Després de 24h de reacció a temperatura ambient s'hidrolitza el sistema amb HCl (c) i s'extreu en medi bàsic, per desprotonar les amines, amb cloroform.

L'anàlisi del cru de reacció per cromatografia de capa fina indica que el producte sintetitzat no és pur. Es necessiten fer dues columnes cromatogràfiques en gel de sílice, emprant com eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (30:1) per tal de separar el macrocicle **4p** de la plantilla. El rendiment global de la reacció és del 59%.

La caracterització per RMN de <sup>1</sup>H permet confirmar que el macrocicle sintetitzat és l'esperat (Figura 6).

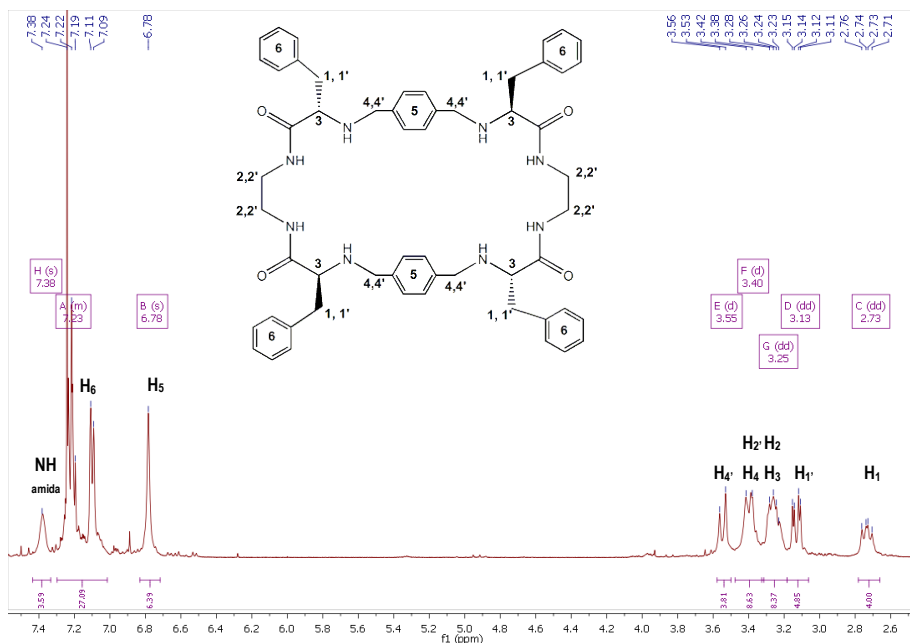


Figura 6. Espectre RMN de <sup>1</sup>H macrocicle **4p** en CDCl<sub>3</sub>. (400 MHz, 298 K)

El singlet que surt a 6.78 ppm correspon als protons aromàtics dels fenils provinents del dialdehid. Aquest senyal ens indica que el macrocicle de tipus [2+2] (**4p**) s'ha format.

Per tal de confirmar aquest fet s'han realitzat espectres de RMN de  $^{13}\text{C}$  i RMN 2D COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  i així caracteritzar de forma inequívoca els senyals dels protons corresponents al macrocicle.

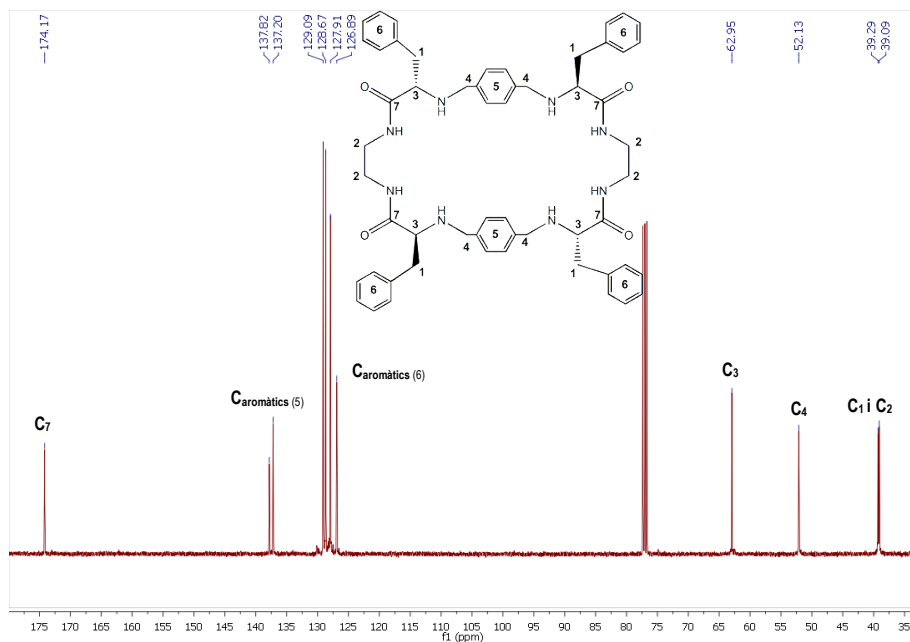


Figura 7. Espectre RMN de  $^{13}\text{C}$  macrocicle **4p** en  $\text{CDCl}_3$ . (100 MHz, 298 K)

Pel que fa al RMN-COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ , aquest dona informació sobre l'acoblament entre protons que es troben en carbonis adjacents. Aquest espectre (Figura 8) ens ha permès assignar els protons que surten a 3.25-3.40 ppm, ja que són els que s'acoblen amb el protó de l'amida.

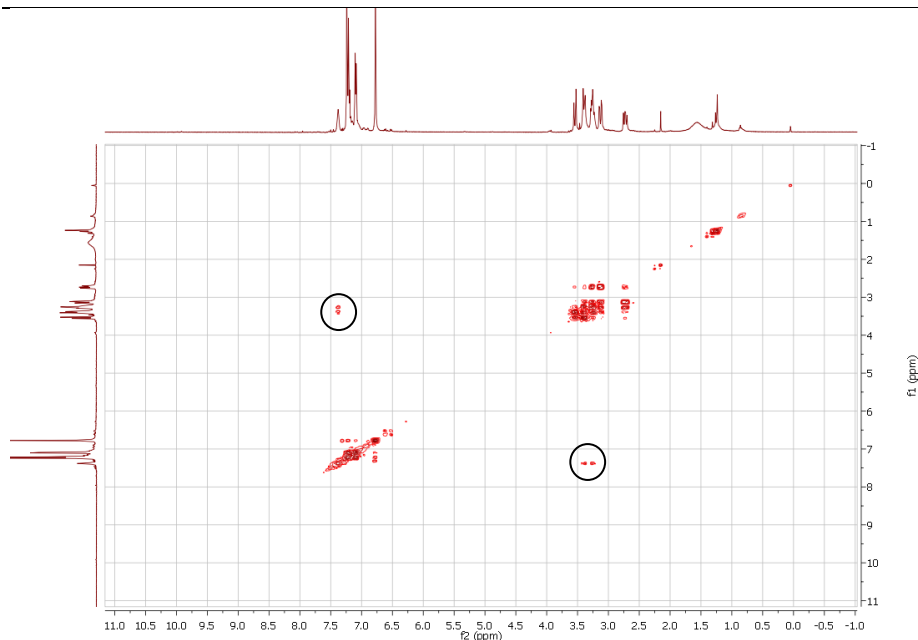


Figura 8. Espectre RMN- COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  macrocicle **4p** en  $\text{CDCl}_3$ . (400 MHz, 298 K)

Finalment, el producte es caracteritza per espectroscòpia de masses (ESI TOF MS). A l'espectre de masses s'observa la presència de dos pics majoritaris a  $m/z$  457.4093 i  $m/z$  913.5152. El pic a  $m/z$  457.4667 correspon a la meitat del macrocicle [2+2] més dos protons  $[(M_{(2+2)}+2H)/2]^{2+}$ . El següent pic  $m/z$  913.5245 és el del macrocicle [2+2] més un protó  $[M_{(2+2)}+H]^+$ .

Després d'analitzar els espectres realitzats es pot afirmar que el macrocicle pseudopeptídic **A 4p** s'ha sintetitzat correctament i és pur.

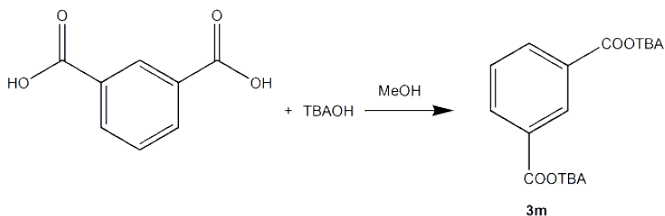
### 4.3. MACROCICLE PSEUDOPEPTÍDIC AMB SUBSTITUCIÓ EN META (B)

El procediment que es segueix per l'obtenció del macrocicle B és el mateix que per al cas anterior, però es fa servir el dialdehid **2m** i el isoftalat de tetrabutilamoni com a plantilla **3m**, d'aquesta manera es forma el producte **4m**. (Esquema 1)

Per dur a terme la reacció necessàriem la prèvia obtenció de la diamina pseudopeptídica **1** i de la plantilla **3m**. En aquest cas, només farà falta sintetitzar l'anió isoftalat, ja que el precursor pseudopeptídic es va preparar per l'obtenció del macrocicle **A 4p**.

### 4.3.1. Síntesi de la plantilla aniònica

En la formació del macrocicle B es requereix com a plantilla aniònica l'isofalcat de tetrabutilamoni. Aquest compost s'obté mitjançant una reacció àcid-base a partir de l'àcid isoftàlic i de l'hidròxid de tetrabutilamoni (TBAOH) fent servir MeOH com a dissolvent (Esquema 4).



Esquema 4.

Per tal de comprovar que el producte obtingut és el correcte ho caracteritzem per RMN de  $^1\text{H}$ . (Figura 9).

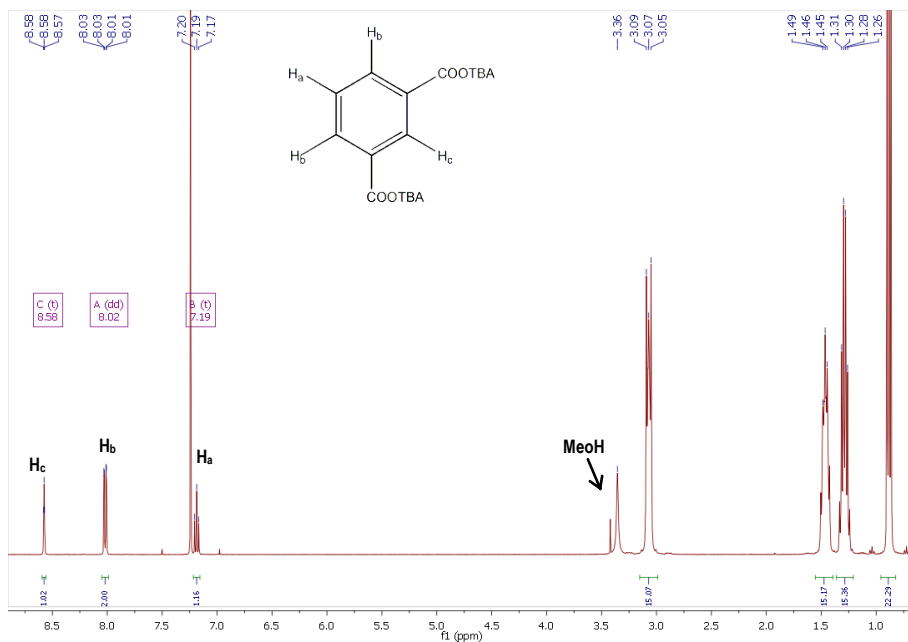


Figura 9. Espectre RMN de  $^1\text{H}$  plantilla **3m** en  $\text{CDCl}_3$ . (400 MHz, 298 K)

S'ha obtingut el producte esperat, a més a més, no conté cap impuresa. S'han assignat els senyals corresponents als protons aromàtics, i els altres corresponen als protons del tetrabutilamoni (TBA).

### 4.3.2. Síntesi del macrocicle pseudopeptídic B.

En aquest cas es vol sintetitzar el macrocicle pseudopeptídic [2+2] però substituint l'anell benzènic central per la posició meta. (Figura 1B). La manera de procedir es la mateixa que per al macrocicle anterior, però fent servir el dialdehid **2m** i la plantilla **3m**, com s'ha explicat abans.

El cru de la reacció s'analitza per cromatografia de capa fina i es comprova que conté varies impureses. Per tal de purificar el compost es realitzen dues columnes cromatogràfiques en gel de sílice, utilitzant com eluent  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (40:1), però tot i així encara continua apareixent alguna impuresa. Finalment, es decideix provar amb una columna d'alúmina fent servir  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (50:1). Tot i que s'han eliminat moltes de les impureses que hi havia al principi, no he aconseguit aïllar el producte totalment pur. El rendiment global de la reacció ha estat del 21%.

Com es pot comprovar, el fet de variar la geometria del dialdehid provoca que el rendiment de la reacció sigui inferior respecte a la del macrocicle A. Aquest fet pot ser degut al fet que en la substitució en *para* hi ha un menor número de confòrmers intermitjos de cadena oberta possibles i que aquests són més simètrics<sup>[2]</sup>. Altre factor que afecta al rendiment de la reacció és que en aquesta síntesi també es forma el macrocicle de tamany [3+3]<sup>[2]</sup>, fent molt més difícil la purificació del macrocicle desitjat **4m**.

Mitjançant la caracterització per espectroscòpia de masses (ESI TOF MS) i RMN de  $^1\text{H}$ , he pogut comprovar que la impuresa que contenia el meu producte sintetitzat corresponia al macrocicle [3+3].

A l'espectre de masses s'observa la presència de tres pics majoritaris a  $m/z$  457.4667,  $m/z$  913.5245 i  $m/z$  1370.7878. El pic a  $m/z$  457.4667 correspon a la meitat del macrocicle [2+2] més dos protons  $[(M_{(2+2)}+2H)/2]^{2+}$ . El següent pic  $m/z$  913.5245 és el del macrocicle [2+2] més un protó  $[M_{(2+2)}+H]^+$ . I l'últim pic  $m/z$  1370.7878 equival al macrocicle [3+3] més un protó  $[M_{(3+3)}+H]^+$ .

D'altra banda, a l'espectre de RMN de  $^1\text{H}$  es poden veure els pics corresponents al macrocicle [2+2] i a partir d'estudis previs<sup>[2]</sup> he identificat els corresponents al de tamany [3+3], tot i que no es poden apreciar gaire bé ja que tenen simetries molt semblants.

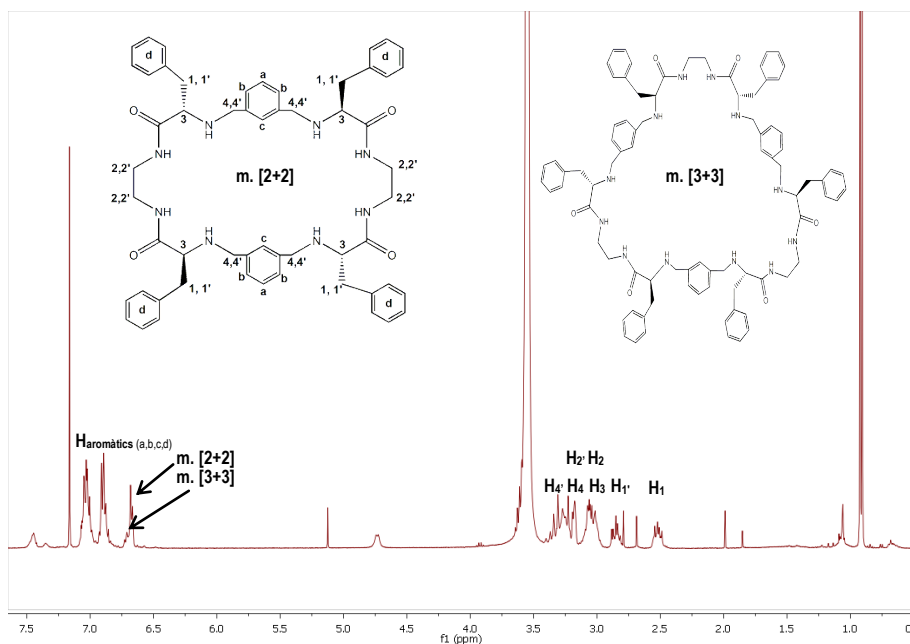


Figura 10. Espectre RMN de  $^1\text{H}$  macrocicle B **4m** en  $\text{CDCl}_3$ . (400 MHz, 298 K)

La síntesi d'aquest producte no ha estat tant satisfactòria com la del macrocicle A, degut a que no he aconseguit purificar del tot el compost desitjat.

#### 4.4. SÍNTESI DELS COMPLEXOS METÀL·LICS.

Utilitzant els dos macrocicles descrits als apartats anteriors (macrocicle A i B) es sintetitzen tres complexos fent servir com a centre metàl·lic el  $\text{Cu}^{2+}$  i el  $\text{Ni}^{2+}$ . A partir del macrocicle pseudopeptídic **4p** s'han format el complex de coure (II) i el complex de níquel (II) corresponents. D'aquesta manera es podrà comparar si hi ha variacions al reconeixement molecular en funció del centre metàl·lic. (Esquema 5).





nitrogen desprotonats. En aquest cas, la reacció es produeix en medi bàsic i per aquest motiu es coordina d'aquesta darrera manera, ja que el NaOH permet la desprotonació dels quatre àtoms d'hidrogen de les amides per formar l'amidur i coordinar-se amb els ions metàl·lics.<sup>[17]</sup>

Com es pot observar als esquemes 5 i 6, els tres complexos es sintetitzen de la mateixa manera a partir dels macrocicles pseudopeptídics corresponents, més dos equivalents de la sal metàl·lica i quatre equivalents de NaOH<sub>(aq)</sub> fent servir MeOH com a dissolvent. Per als complexos de coure (II) la mescla es deixa en agitació i a temperatura ambient durant 30 minuts. En canvi, per a la formació del complex de níquel (II) es necessari fer un reflux durant 2h, degut a que és més inert.

Un cop, s'han sintetitzat els complexos es caracteritzen per espectròscopia de masses (ESI MS). Tant per al complex **6a** com **5a** destaca el pic a  $m/z$  1037.3356 (**[6a]+H<sup>+</sup>**) i (**[5a]+H<sup>+</sup>**), respectivament. I per al complex **5b** destaca el pic a  $m/z$  1069.3960 (**[5b]+MeCN**). Aquestes dades ens indiquen la formació dels complexos amb els dos centres metàl·lics, ja que segueixen el patró isotòpic corresponent.

La presència dels àtoms de Cu (II) i de Ni (II) (paramagnètics) dificulten la caracterització dels complexos mitjançant RMN de <sup>1</sup>H.

## 5. RECONeixEMENT MOLECULAR D'AMINOÀCIDS.

El reconeixement molecular és un dels temes més importants dins la química supramolecular. La forma en què un receptor i un substrat s'associen generalment està mediat per les interaccions no covalents que participen simultàniament en aquest procés. Els factors essencials en un procés de reconeixement molecular són l'ajust geomètric perfecte que deu existir entre les dues espècies (hoste i amfitrió), i l'existència dels llocs d'unió entre elles que han de ser complementaris.

Als sistemes macrocíclics, la pròpia estructura cíclica restringeix la llibertat conformacional del sistema. Per tant, degut al fet que aquests estan preorganitzats no presenten grans canvis

conformacionals quan s'uneixen al substrat, de tal manera que són energèticament més favorables. Per aquest motiu, els macrocicles pseudopeptídics tenen utilitat en processos de reconeixement molecular i poden actuar com receptors de petites molècules o ions.

## 5.1. OBJECTIUS

L'objectiu d'aquesta part del Treball de Fi de Grau és fer un estudi dels processos de reconeixement molecular d'aminoàcids a partir dels macrocicles pseudopeptídics prèviament obtinguts. És necessària la síntesi dels corresponents complexos metàl·lics, de  $\text{Cu}^{2+}$  i  $\text{Ni}^{2+}$ , ja que són aquests els responsables de la coordinació dels aminoàcids. Els aminoàcids que s'han fet servir han estat l'àcid aspàrtic i el glutàmic en els seus dos possibles isòmers D i L.

Amb aquests experiments el que volem aconseguir es observar si varia la selectivitat entre aminoàcids i isòmers, en modificar el centre metàl·lic del receptor, o en fer petits canvis estructurals al compost amfitrió (anell benzènic amb substitució *meta* en lloc de *para*).

## 5.2. ESTUDIS DEL RECONeixEMENT MOLECULAR.

Tant el complex de coure (II) com el de níquel (II) presenten bandes d-d a l'espectre electrònic on la intensitat i posició del màxim d'absorció són sensibles al mode de coordinació amb el lligand. A més, la coordinació a determinats lligands (en el nostre cas, el macrocicle pseudopeptídic) donen lloc a noves bandes de transferència de càrrega entre el metall i el lligand (bandes MLCT). Per aquest motiu es pot fer l'estudi de reconeixement mitjançant l'espectroscòpia ultravioleta-visible.

Per a dur a terme aquests estudis, primerament s'han preparat les dissolucions dels complexos metàl·lics (**5a**, **5b**, **6a**) i les dissolucions dels aminoàcids Asp i Glu dels seus isòmers L i D corresponents.

### 5.2.1. Estudis realitzats amb el complex de coure **6a**.

Els espectres enregistrats en la mesura de l'absorbància del complex **6a**, en la presència de l'aminoàcid L glutàmic es mostren a la Figura 11.

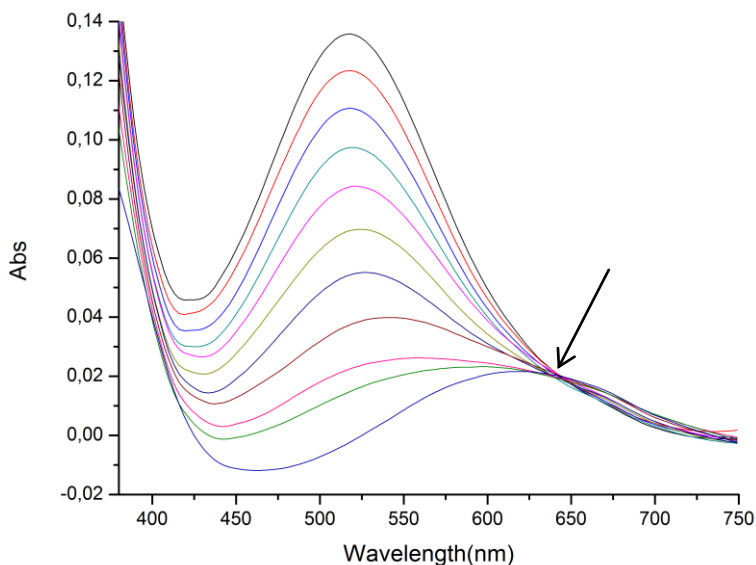


Figura 11. Variacions de l'espectre d'absorció del complex **6a** en presència de diferents quantitats de l'aminoàcid L-Glutàmic

Es pot observar com el complex **6a** presenta una banda centrada a 518 nm que correspon a una transició MLCT. A mesura que augmenta el número d'equivalents de l'aminoàcid L-Glutàmic, aquesta banda va disminuint en intensitat, i al mateix temps es forma una nova banda a majors longituds d'ona (menor energia) que indica que la coordinació dels aminoàcids produeix una transició més favorable. Aquest comportament també s'obté amb la resta d'aminoàcids (veure Apèndix 1).

En representar la variació del màxim d'absorció del complex en front el nombre d'equivalents d'aminoàcids addicionats dels quatre estudiats, podem comparar el seus comportaments (Figura 12.)

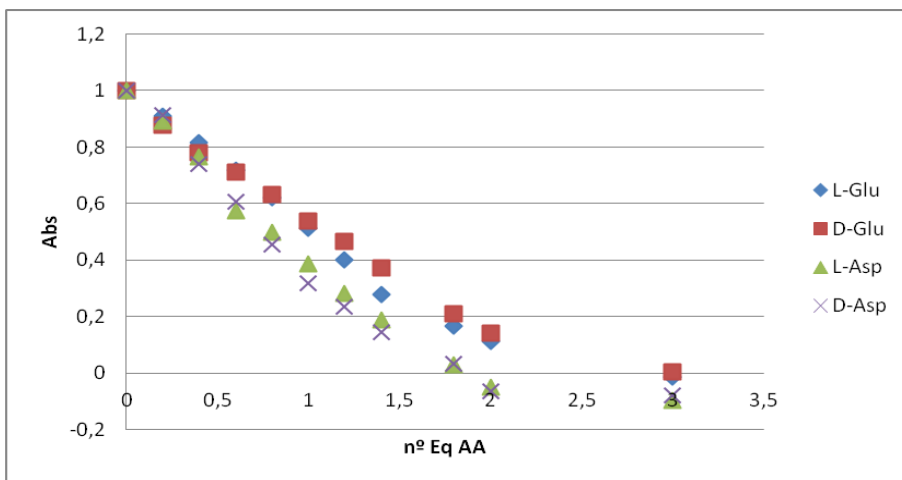


Figura 12. Representació de l'absorbància màxima del complex **6a** en funció del número d'equivalents dels quatre aminoàcids emprats.

Per aquest complex, l'absorbància màxima dels quatre aminoàcids ha estat a la banda 518 nm. A partir de la figura 12 es pot afirmar que: i) l'addició de l'àcid aspàrtic presenta canvis més significatius als espectres d'absorció del complex amfitrió. ii) es pot apreciar una clara diferència entre l'àcid aspàrtic i el glutàmic, però el comportament entre els isòmers és molt semblant.

Per tant, en aquest cas, els resultats obtinguts ens indiquem que es produeix un reconeixement molecular selectiu entre aminoàcids, però la selectivitat entre els corresponents isòmers no és tan clara.

### 5.2.2. Estudis realitzats amb el complex de coure **5a**.

Els espectres enregistrats en la mesura de l'absorbància del complex **5a**, en la presència de l'aminoàcid L glutàmic es mostren a la Figura 13.

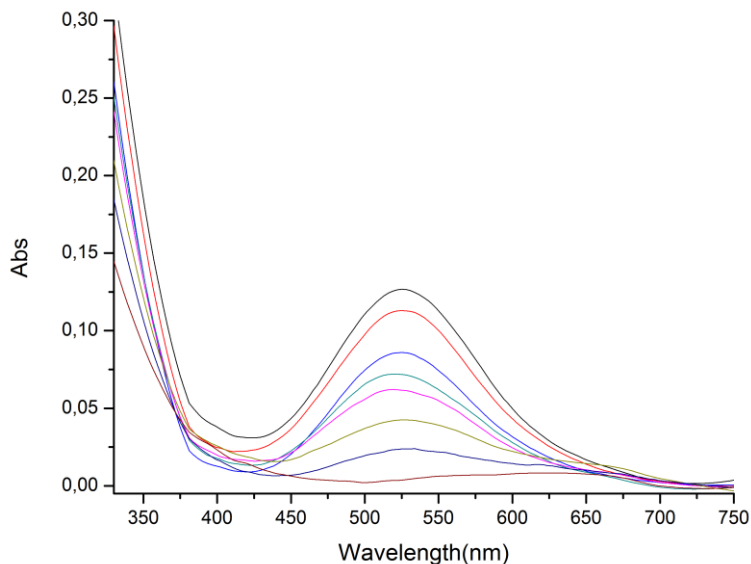


Figura 13. Variacions de l'espectre d'absorció del complex **5a** en presència de diferents quantitats de l'aminoàcid L-Glutàmic

En aquest cas, l'absorbància màxima que equival a la transició MLCT es dona a 525 nm. Es produeix el mateix comportament que per al complex anterior **6a**, a mesura que augmenta la quantitat d'aminoàcid, l'absorbància disminueix. Aquest fet també s'observa a la resta d'aminoàcids (veure Apèndix 2).

Per comparar el resultat dels quatre aminoàcids es representa la variació del màxim d'absorció del complex en front el nombre d'equivalents d'aminoàcids addicionats (Figura 14).

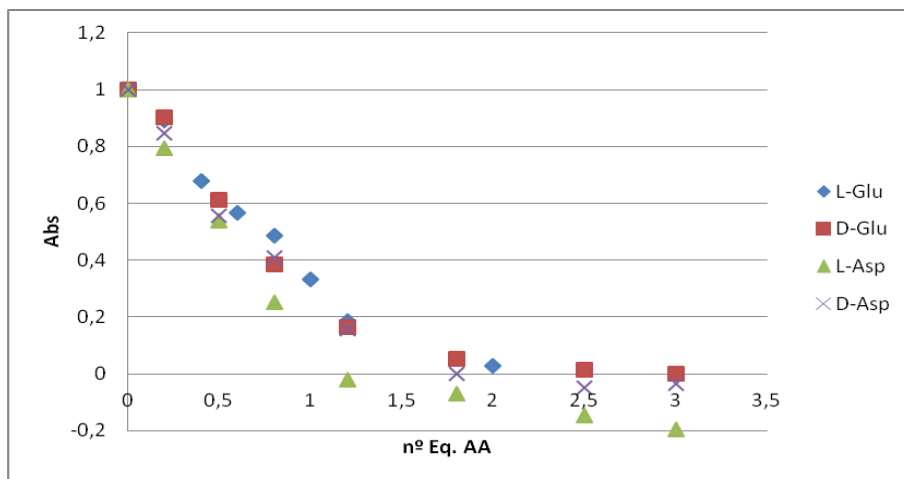


Figura 14. Representació de l'absorbància màxima del complex **5a** en funció del número d'equivalents dels quatre aminoàcids emprats.

Per aquest complex, l'absorbància màxima dels quatre aminoàcids ha estat a la banda 525 nm. Els resultats representats a la figura 14 ens indiquen que: i) l'addició de l'àcid glutàmic provoca una menor disminució en la banda d'absorció. ii) el complex **5a** permet un reconeixement selectiu de l'aminoàcid L-aspàrtic amb unes variacions més significatives en els espectres d'absorció enregistrats.

### 5.2.3. Estudis realitzats amb el complex de níquel **5b**.

Els espectres enregistrats en la mesura de l'absorbància del complex **5b**, en la presència de l'aminoàcid D glutàmic es mostren a la Figura 15.

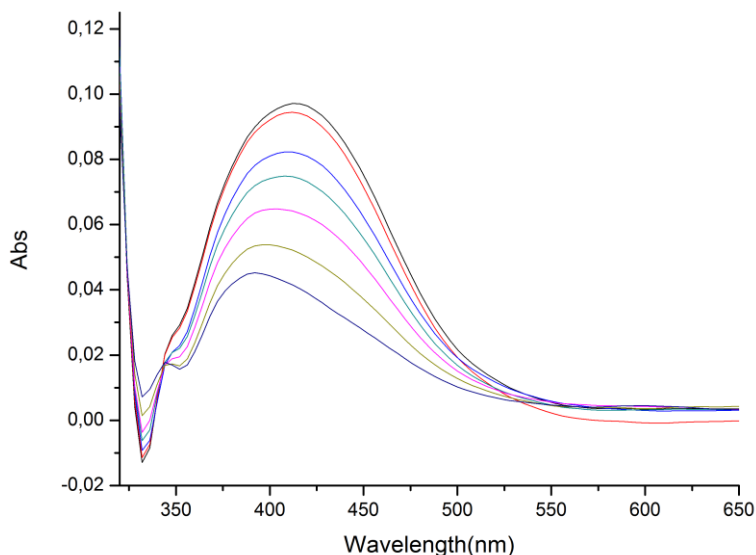


Figura 15. Variacions de l'espectre d'absorció del complex **5b** en presència de diferents quantitats de l'aminoàcid D-Glutàmic

Per al complex de níquel (II) l'absorbància màxima que equival a la transició MLCT es dona a 412 nm. Es pot observar com aquesta torna a disminuir a mesura que augmenta la quantitat d'aminoàcid. Aquest fet també s'observa a la resta d'aminoàcids estudiats (veure Apèndix 3). Cal destacar el paper important de l'àtom metàl·lic que es reflexa en el diferent comportament observat amb aquest complex en què la nova banda d'absorció enregistrada en la presència dels aminoàcids es desplaça cap a menor longituds d'ona, a diferència del que s'observava per als complexos de coure.

A la figura 16 es mostra la variació del màxim d'absorció del complex en front el nombre d'equivalents d'aminoàcids addicionats dels quatre aminoàcids utilitzats.



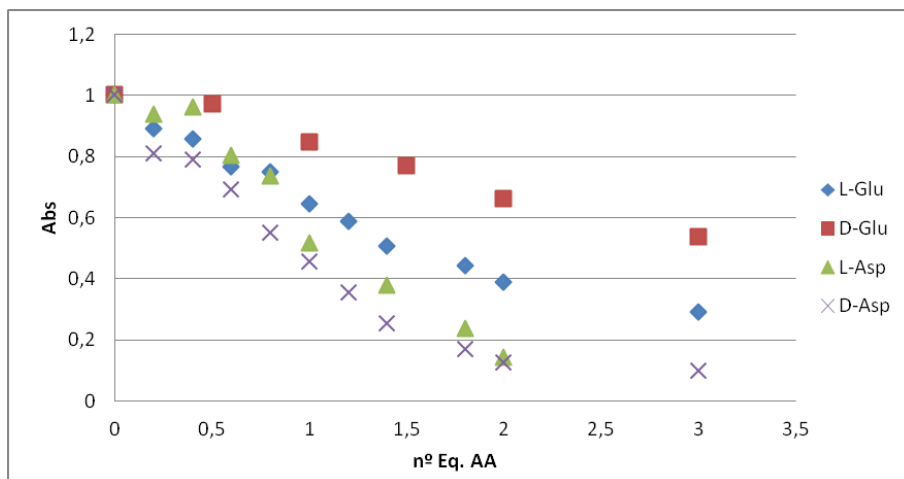


Figura 16. Representació de l'absorbància màxima per al complex **5b** en funció del número d'equivalents dels quatre aminoàcids emprats.

Per aquest complex, l'absorbància màxima dels quatre aminoàcids ha estat a la banda 412 nm. Els resultats representats a la figura 16 ens indiquen que: i) l'addició de l'àcid aspàrtic provoca una major disminució en l'absorció i, per tant, s'observen diferències entre els aminoàcids Asp i Glu (selectivitat entre aminoàcids). ii) i s'observen diferents comportaments entre els isòmers D i L de cadascun dels aminoàcids de manera que els isòmers L provoquen majors canvis als espectres d'absorció (selectivitat entre enantiòmers).

Aquests resultats ens indiquen que en el cas del complex de níquel (II) **5b** es produeix un reconeixement molecular selectiu, no sols entre els diferents aminoàcids sinó també respecte a cadascun dels seus isòmers L/D.

Per tant, a partir dels resultats obtinguts en els experiments anteriors, l'informació que es pot extreure és que el comportament del complex de níquel (II) al de coure (II) és bastant diferent. El reconeixement molecular per al complex **5b** és selectiu, no tals sols entre aminoàcids sinó també entre isòmers. En canvi, per als complexos **5a** i **6a**, la selectivitat entre isòmers no s'aprecia tant bé, tot i que entre aminoàcids sí.

Es pot afirmar també que l'addició de l'àcid glutàmic provoca en tots els complexos una menor disminució de la banda d'absorció en comparació amb l'àcid aspàrtic, per això es pot dir que hi ha selectivitat entre ells.

Per últim, si comparem el resultat obtingut a partir del complex **6a** (Figura 12) i **5a** (Figura 14) (mateix centre meàl·lic, diferent substitució a l'anell benzènic) es pot observar que la substitució en *meta* (**6a**) provoca una selectivitat entre aminoàcids, però no entre isòmers. En canvi, la substitució en *para* (**5a**) dóna lloc a una selectivitat entre els isòmers de l'àcid aspàrtic, però també dificulta la distinció entre els aminoàcids D-Glutàmic i D-Aspàrtic.

Tant a la figura 12 com la 14 es poden observar absorptions negatives. Això es degut a que es va haver de corregir la línia base dels espectres obtinguts i poden haver petits errors experimentals que donen lloc a absorptions inferiors a zero.

Les representacions de l'absorbència màxima en funció de la quantitat d'aminoàcid addicionada també ens aporta informació sobre l'estequiometria de l'aminoàcid:complex metàl·lic. Ens indiquen quants equivalents d'aminoàcid interaccionen amb el complex metàl·lic. A partir dels resultats obtinguts en les representacions anteriors (Figura 12, 14, 16) es pot observar com l'estequiometria és 2:1 (2 equivalents d'aminoàcid:1 equivalent del complex metàl·lic). Per tant, cadascun dels àtoms metàl·lics del complex interacciona amb un equivalent d'aminoàcid. Aquest comportament es dóna als tres complexos (**6a**, **5a**, **5b**) per als quatre aminoàcids estudiats.

## 6. PART EXPERIMENTAL

Els reactius emprats s'han obtingut de l'empresa Sigma-Aldrich. Per la síntesi del precursor pseudopeptídic es va utilitzar la N-hidroxisuccinimida de la L-fenilalanina que ha estat subministrada per l'empresa Iris. Els aminoàcids utilitzats per al reconeixement molecular han estat l'àcid aspàrtic i l'àcid glutàmic en els seus dos isòmers corresponents (L i D).

### 6.1. INSTRUMENTACIÓ UTILITZADA

#### **Espectroscòpia de RMN.**

Els espectres de RMN de  $^1\text{H}$  i de  $^{13}\text{C}$  es van registrar en un espectròmetre Agilent VNMRS Direct Drive 400 (400 i 100 MHz per  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ , respectivament).

#### **Espectrometria de masses.**

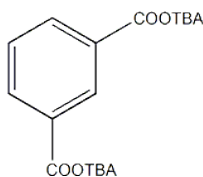
Els experiments de espectrometria de masses es van realitzar en un equip UPLC-ESI-TOF (Acquity UPLC BEH C18® 1.7 mm, 2.1x100 mm, LCT Premier Xe, Watters).

#### **Espectrometria UV-Vis.**

Espectrofotòmetre Cary 100 scan 388 Varian UV

### 6.2. SÍNTESI DE PLANTILLES ANIÒNIQUES

#### 6.2.1. Isoftalat de TBA

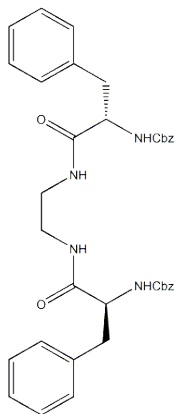


**3m:** L'àcid isoftàlic (0.50 g, 3.01 mmol) es va dissoldre en MeOH (4 mL). Es va fer el mateix amb l'hidròxid de tetrabutilamoní (4.93 g, 6.17 mmol) i a continuació es va afegir gota a gota. La reacció es va deixar en agitació a temperatura ambient durant 30 minuts. El dissolvent es va evaporar al buit i el producte es va congelar per després liofilitzar-lo.

Rendiment = 95% (1.85 g, 2.85 mmol). Sòlid blanc. **<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm) 0.92 (m, 20H), 1.28 (m, 20H), 1.47 (m, 20H), 3.06 (m, 24H), 7.19 (t, 1H), 8.02 (dd, 2H), 8.58 (m, 1H).

### 6.3. SÍNTESI DEL PRECURSOR PSEUDOPEPTÍDIC

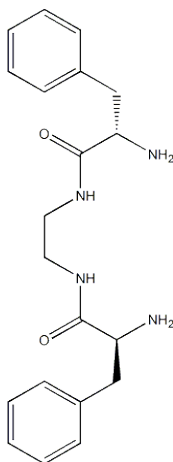
#### 6.3.1. Síntesi diamina, (2S)-2-amino-N-{2-[(2S)-2-amino-3-fenilpromanamido]etil}-3-fenilpropanamida, protegida



L'ester de *N*-hidroxisuccinimida de la *N*-Cbz-*L*-fenilalanina (2.0 g, 5.04 mmol) es va dissoldre en THF anhidre (40 mL). La etilendiamina (0.17 mL, 2.52 mmol) dissolta en THF anhidre (8 mL) es va afegir gota a gota i sota condicions d'atmosfera inert. La mescla es va deixar durant 24h amb agitació constant i a temperatura ambient. El sòlid blanc obtingut es va filtrar i rentar amb una solució saturada de NaHCO<sub>3</sub> i H<sub>2</sub>O. El compost obtingut es va caracteritzar per RMN de <sup>1</sup>H per comprovar la seva puresa. Rendiment = 88 % (1.38 g, 2.21 mmol). Sòlid blanc.

**<sup>1</sup>H RMN** (DMSO, 400 MHz) δ (ppm) 2.70 (dd,  $J_1=13.4$  Hz,  $J_2=7.6$  Hz, 2H), 2.94 (dd,  $J_1=13.6$  Hz,  $J_2=6.7$  Hz, 2H), 3.01 (m, 4H), 4.14 (m, 2H), 4.89 (q, ABq,  $\delta_A=4.94$   $\delta_B=4.86$ ,  $|J_{AB}| = 12.4$  Hz, 4H), 7.21-7.45 (m, 20H).

#### 6.3.2. Desprotecció de la diamina

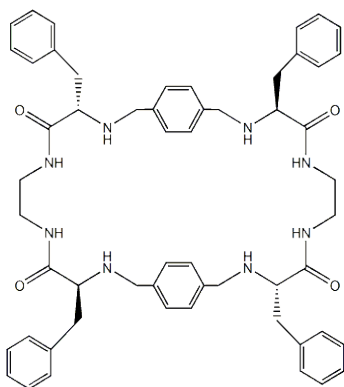


**1:** Sobre la diamina protegida (1.38 g, 2.21 mmol) es va afegir HBr/AcOH (33%) (10 mL), i la mescla es va deixar en agitació a temperatura ambient fins que es va aturar el despreniment de CO<sub>2</sub>. En aquest moment, es va afegir èter dietílic sobre la dissolució transparent, cosa que va provocar l'aparició d'un precipitat blanc. Es va filtrar el sòlid i es va dissoldre en la mínima quantitat d'aigua destil·lada. La dissolució resultant es va extreure amb cloroform (30 mL, x3). Es va ajustar el pH a 12 amb l'addició de NaOH 4M i es va extreure amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL, x3). Els extractes orgànics units es van assecar amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i es va concentrar a sequedat per obtenir el producte final. Rendiment = 60% (0.58 g, 1.51 mmol). Sòlid blanc. **<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm) 2.70 (dd,  $J_1=13.7$  Hz,  $J_2=9.2$  Hz,

2H), 3.23 (dd,  $J_1=13.7$  Hz,  $J_2=4.3$  Hz, 2H), 3.36 (m, 4H), 3.60 (dd,  $J_1=9.2$  Hz,  $J_2=4.3$  Hz, 2H), 7.20-7.33 (m, 10H).

## 6.4. SÍNTESI DELS MACROCICLES PSEUDOPEPTÍDICS

### 6.4.1. Macrocycle pseudopeptídica amb substitució en *para* (A)

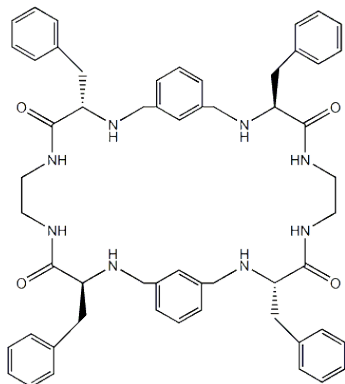


**4p:** El pseudopèptid **1** (700 mg, 1.97 mmol) es va dissoldre en MeOH desgasificat (12 mL) sota una atmosfera de nitrogen. El dianió tereftalat **3p** (641 mg, 0.99 mmol) es va dissoldre en 8 mL de MeOH, i es va afegir sobre la dissolució de **1**. Al cap de 30 minuts, es va afegir el dialdehid **2p** (264 mg, 1.97 mmol) dissolt en 8 mL de MeOH. La reacció es va deixar durant 24h amb agitació constant i a temperatura ambient. A l'endemà, es va afegir un gran excés de NaBH<sub>4</sub> (600 mg, 15.9 mmol). Aquesta addició es va fer amb un bany de gel i amb molt

de compte. La mescla es va deixar reaccionant durant 24h abans de ser hidrolitzada (HCl conc., fins pH àcid) i evaporada a sequedat. El residu obtingut es va dissoldre en la mínima quantitat de NaOH (2M) i extreure amb CHCl<sub>3</sub>. La fracció orgànica es va assecar amb MgSO<sub>4</sub> anhidre i el dissolvent es va evaporar al buit. El producte es va purificar per cromatografia de sílice flash utilitzant com eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (30:1) i finalment augmentant la polaritat afegint unes gotes de NH<sub>3</sub> per millorar l'extracció del producte. Aquest procés de purificació es va fer dues vegades. Rendiment = 59% (0.53 g, 0.58 mmol). Sòlid blanc.

**<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm) 2.73 (dd,  $J_1=13.9$  Hz,  $J_2=9.0$  Hz, 4H), 3.13 (dd,  $J_1=13.8$  Hz,  $J_2=4.3$  Hz, 4H), 3.23-3.32 (m, 4H, senyal solapada) 3.29 (dd,  $J_1=9.0$  Hz,  $J_2=4.4$  Hz, 4H), 3.39-3.45 (m, 4H, senyal solapada) 3.55 (ABq,  $\delta_A=3.55$   $\delta_B=3.41$ ,  $|J_{AB}| = 13.5$  Hz, 8H), 6.78 (s, 8H), 7.09-7.25 (m, 20H), 7.38 (bs, 4H). **<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm) 39.09, 39.29, 52.13, 62.95, 126.89, 127.91, 128.67, 129.09, 137.20, 137.82, 174.17. **ESI TOF MS** (m/z) 457.4093 [(M+2H)/2]<sup>2+</sup>, 913.5152 [M+H]<sup>+</sup>.

## 6.4.2. Macrocycle pseudopeptidic amb substitució en *meta* (B)

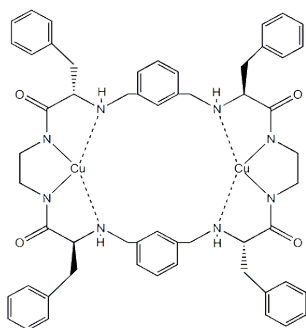


**4m:** Aquest compost es va obtenir de la mateixa manera que el descrit anteriorment utilitzant com a material de partida el pseudopèptid **1** (1.1g, 3.13 mmol), el dialdehid **2m** (421mg, 3.13 mmol) i la plantilla **3m** (1g, 1.56 mmol). El producte es va purificar dues vegades per cromatografia de sílice flash utilitzant com eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (40:1) i finalment es va fer una columna cromatogràfica d'alúmina amb el mateix eluent però 50:1. Rendiment = 21% (0.30 g, 0.33 mmol). Sòlid blanc.

**<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm) 2.70 (dd,  $J_1=13.9$  Hz,  $J_2=9.2$  Hz, 4H), 2.94 (dd,  $J_1=13.9$  Hz,  $J_2=4.3$  Hz, 4H), 3.03-3.20 (m, 4H, senyal solapada) 3.23 (dd,  $J_1=9.2$  Hz,  $J_2=4.3$  Hz, 4H), 3.27-3.35 (m, 4H, senyal solapada) 3.45 (q, 8H), 6.83 (m, 6H), 7.06 (t, 2H), 7.10-7.25 (m, 20H), 7.40 (bs, 4H). **ESI TOF MS** (m/z) 457.4667 [(M<sub>(2+2)</sub>+2H)/2]<sup>2+</sup>, 913.5245 [M<sub>(2+2)</sub>+H]<sup>+</sup>, 1370.7878 [M<sub>(3+3)</sub>+H]<sup>+</sup>.

## 6.5. SÍNTESI DELS COMPLEXOS METÀL·LICS

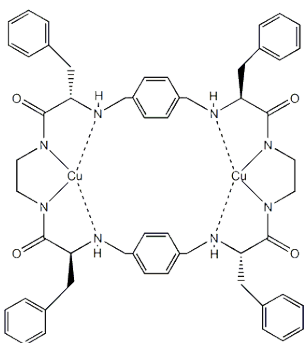
### 6.5.1. Complex de coure 6a



**6a:** El macrocicle pseudopeptidic **4m** (20 mg, 0.022 mmols) es va dissoldre en MeOH (1mL) i es va afegir el CuSO<sub>4</sub> ·5H<sub>2</sub>O (11 mg, 0.044 mmols) i el NaOH (3.50 mg, 0.088 mmols). Inmediatament es va observar el canvi de color, de blau a lila intens. La dissolució es va deixar durant 30 minuts en agitació i a temperatura ambient. Es va transvasar la solució a un falcon de 20 mL i es va centrifugar. Posteriorment, es va decantar la solució orgànica i es va concentrar a sequedat.

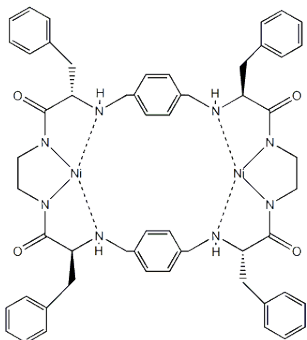
Rendiment = 83% (18.9 mg, 18.23 mmol). Sòlid lila. **ESI MS** (m/z) 1037.3356 (M+H<sup>+</sup>)

### 6.5.2. Complex de coure 5a



**5a:** Aquest compost es va obtenir de la mateixa manera que el descrit anteriorment, utilitzant com material de partida el macrocicle pseudopeptídic **4p** (40 mg, 0.044 mmols), el  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (22 mg, 0.088 mmols) i el NaOH (7 mg, 0.175 mmols). En aquest cas també es va observar el canvi de color, de blau a lila, degut a la formació del complex. Rendiment = 30% (13.6 mg, 13.12 mmol). Sòlid lila. **ESI MS** (m/z) 1037.3356 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

### 6.5.3. Complex de níquel 5b



**5b:** Aquest compost es va obtenir de la mateixa manera que el descrit anteriorment. Es va partir del macrocicle pseudopeptídic **4p** (40mg, 0.044 mmols) i es va afegir el  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2$  (32mg, 0.088 mmols) i NaOH (7mg, 0.175 mmols). Degut a que el níquel (II) és més inert que el coure, aquesta reacció es va haver de deixar durant 2h en agitació i a reflux. En aquest cas, també es va veure el canvi de color, de verd a groc. Rendiment = 95% (42.7 mg, 41.6 mmol). Sòlid groc. **ESI MS** (m/z) 1069.3960 ( $\text{M}+\text{MeCN}$ ).

## 6.6. ESTUDIS DE RECONeixEMENT MOLECULAR D'AMINOÀCIDS

Es preparen les següents dissolucions: 10 mL dels aminoàcids esmentats 0.05M, 10 mL del complex de coure **6a**  $5 \cdot 10^{-4}\text{M}$ , 10 mL del complex de coure **5a**  $5 \cdot 10^{-4}\text{M}$  i 10 mL del complex de níquel **5b**  $1 \cdot 10^{-3}\text{M}$ . Per les dissolucions dels complexos metàl·lics es va utilitzar MeOH com dissolvent, i per les d'aminoàcids aigua desionitzada.

Els estudis s'han realitzat amb l'espectròmetre d'UV-Vis, fent servir una microcubeta de quars. Es va partir de 0.5 mL de les dissolucions dels complexos metàl·lics i es va anar afegint

---

quantitats conegudes de les dissolucions d'aminoàcid (entre 0 i 3 equivalents), enregistrant en cada addició l'espectre d'absorbància.



## 7. CONCLUSIONS

Regarding the work developed in the first part:

- The pseudopeptidic macrocycle **4p** has been prepared in good yield.
- It was not possible to isolate the pseudopeptidic macrocycle **4m** due to the concomitant formation of the very similar [3+3] product.
- Terephthalate and isophthalate dianions have been used as templates to carry out the synthesis of the desired products [2+2].
- The products have been characterized by NMR spectroscopy and mass spectrometry (ESI-TOF) to verify their correct synthesis and to determine their purity.

Regarding the studies of molecular recognition in the second part:

- It has been shown that the three metal complexes (**6a, 5a, 5b**) allow the selective molecular recognition of different amino acids.
- A small selectivity between isomers has been observed in the case of the nickel complex **5b**. The copper complexes (**5a, 6a**) do not present any isomer selectivity.
- It has been observed for the complex **6a** that there is selectivity between enantiomers of acid aspartic due to change the coordinating position of the central benzene ring (*meta* or *para*).

## 8. REFERENCES AND NOTES

- [1] Jean-Marie Lehn; Supramolecular chemistry-scope and perspectives molecules-supermolecules- molecular devices. **1987**
- [2] Miriam Bru Roig. Síntesis y preparación de nuevos macrociclos pseudopeptídicos quirales. Aplicaciones en química supramolecular. Tesis Doctoral, **2008**
- [3] Pederson, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, 27, 1021-1027.
- [4] [www.nobelprize.org](http://www.nobelprize.org)
- [5] Fischer, E. *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* **1894**, 38, 2985-2993.
- [6] Beer, P.D.; Gale, P.A.; Smith, D.K. *Supramolecular Chemistry*; Oxford University Press: Oxford, **1999**
- [7] Wessjohann, L.A.; Ruijter, E.; Garcia-Rivera, D.; Brandt, W. *Mol. Diversity* **2005**, 9, 171-186.
- [8] Gibson, S. E.; Lecci, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1364-1377
- [9] Fernandez-Lopez, S.; Kim, H.S.; Choi, E.C.; Delgado, M.; Granja, J.R.; Khasanov, A.; Kraehenbuehl, K.; Long, G.; Weinberger, D.A.; Wilcoxon, K.M.; Ghadiri, M.R. *Nature* **2001**, 412, 452-455.
- [10] Loughlin, W.A.; Tyndall, J.D.A.; Glenn, M.P.; Fairlie, D.P. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6085-6117.
- [11] Heinrichs, G.; Kubik, S.; Lancour, J.; Vial, L.J. *Org.Chem.* **2005**, 70, 4498-4501
- [12] Fernandez-Lopez, S.; Kim, H.S.; Choi, E.C.; Delgado, M.; Granja, J.R.; Khasanov, A.; Kraehenbuehl, K.; Long, G.; Weinberger, D.A.; Wilcoxon, K.M.; Ghadiri, M.R. *Nature* **2001**, 412, 452-455.
- [13] Fuchter, M.J.; Beall, L.S.; Baum, S.M.; Montalban, A.G.; Sakellariou, E.G.; Mani, N.S.; Miller, T.; Vesper, B.J.; White, A.J.P.; Williams, D.J.; Barret, A.G.M.; Hoffman, B.M. *Tetrahedron* **2005**, 61, 6115-6130.
- [14] Scharn, D.; Germeroth, L.; Scheneider-Mergener, J.; Wenschuh, H.J. *Org. Chem.* **2001**, 66, 507-513.

- [15] Alfonso, I.; Bolte, M.; Bru, M.; Burguete, M.I.; Luis S.V.; Rubio, J. *J. AM. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6137-6144
- [16] Bru, M.; Alfonso, I.; Burguete, M.I.; Luis S.V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6155 – 6159
- [17] Escorihuela. J.; Altava. B.; Burguete, M.I.; Luis S.V. *Tetrahedron* **2013**, 69, 551- 558

## 9. ACRONYMS

AA	Aminoàcid
Abs	Absorbància
Abq	Quadruplet AB
COSY	Espectroscòpia de correlació
d	Doblet
dd	Doblet de doblets
ESI MS	Espectroscòpia de masses amb ionització amb electrospray
ESI TOF MS	Espectroscòpia de masses amb detector per temps de vol
Eq	Equivalents
m	Multiplet
MLCT	Transició de càrrega metall-ligand
Ph	Fenil
RMN	Ressonància magnètica nuclear
TBA	Tetrabutilamoni
UPLC	Cromatografia líquida d'ultra resolució
UV-Vis	Ultraviolat visible

# APPENDICES



## APPENDIX 1.

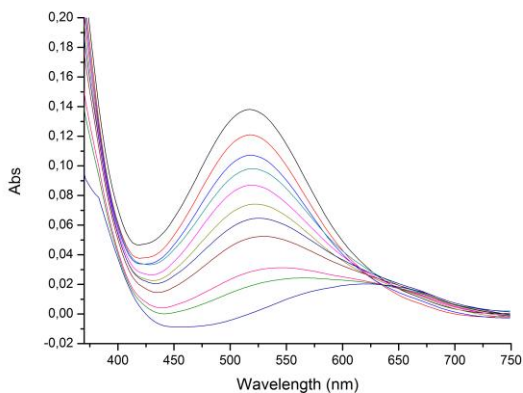


Figura 17. Variacions de l'espectre d'absorció del complex **6a** en presència de diferents quantitats de l'aminoàcid D-Glutàmic

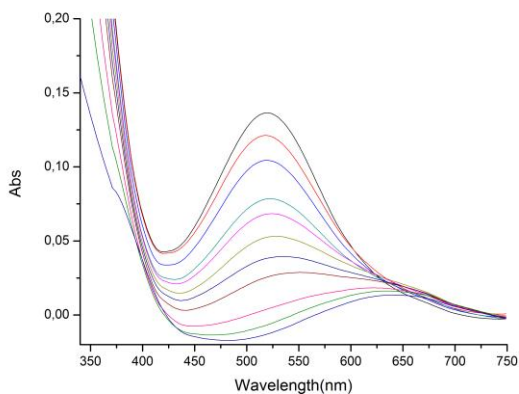


Figura 18. Variacions de l'espectre d'absorció del complex **6a** en presència de diferents quantitats de l'aminoàcid L-Aspàrtic

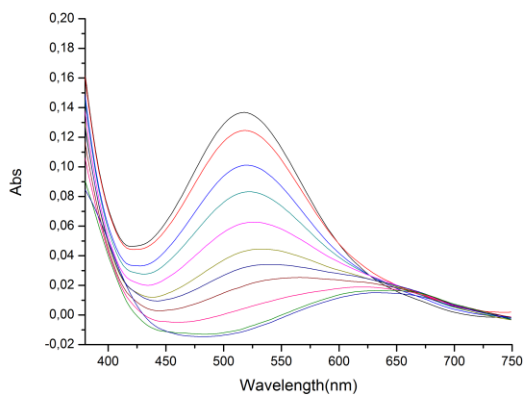


Figura 19. Variacions de l'espectre d'absorció del complex **6a** en presència de diferents quantitats de l'aminoàcid D-Aspàrtic



## APPENDIX 2.

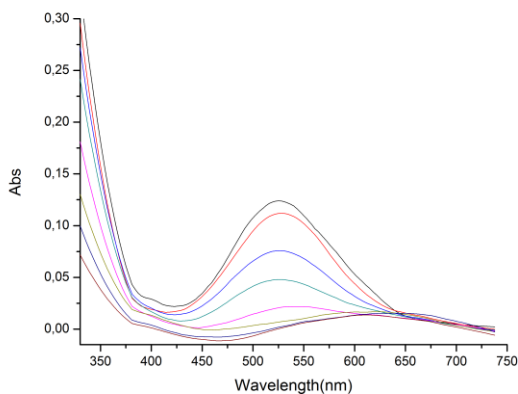


Figura 20. Variacions de l'espectre d'absorció del complex 5a en presència de diferents quantitats de l'aminoàcid D-Glutàmic

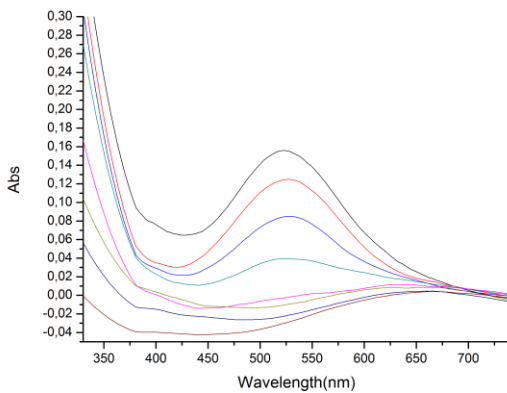


Figura 21. Variacions de l'espectre d'absorció del complex 5a en presència de diferents quantitats de l'aminoàcid L-Aspàrtic

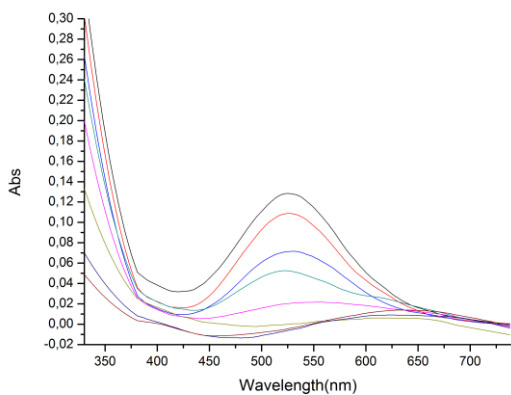


Figura 22. Variacions de l'espectre d'absorció del complex **5a** en presència de diferents quantitats de l'aminoàcid D-Aspàrtic

## APPENDIX 3.

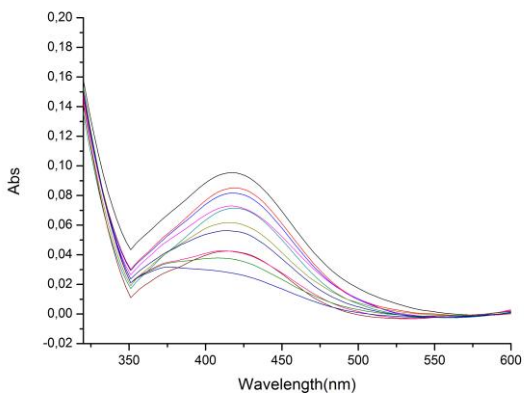


Figura 23. Variacions de l'espectre d'absorció del complex **5b** en presència de diferents quantitats de l'aminoàcid L-Glutàmic

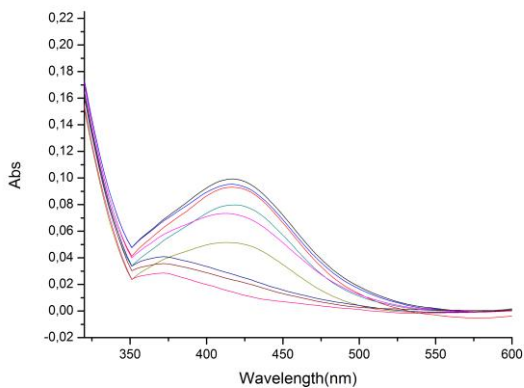


Figura 24. Variacions de l'espectre d'absorció del complex **5b** en presència de diferents quantitats de l'aminoàcid L-Aspàrtic

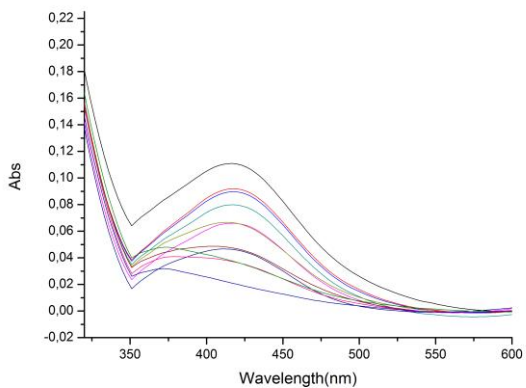


Figura 25. Variacions de l'espectre d'absorció del complex **5b** en presència de diferents quantitats de l'aminoàcid D-Aspàrtic

