

Models macrocíclics per al reconeixement d'anions. Imidazoliofans dicatònics

M^a Neus Mesquida i Estévez

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE BARCELONA
DEPARTAMENT DE FARMACOLOGIA I QUÍMICA TERAPÈUTICA

Programa de Doctorat de Química Orgànica i Farmacèutica

Bienni 1996-1998. Tutor: Dra. M^a Ermitas Alcalde Pais

MODELS MACROCÍCLICS PER AL RECONeixEMENT D'ANIONS.

IMIDAZOLIOFANS DICATIÒNICS

Memòria presentada per M^a Neus Mesquida Estévez

per optar al títol de Doctor en Farmàcia

Dirigida per:

Dra. M^a Ermitas Alcalde Pais

Barcelona, juliol de 1999

• El treball descrit a la present Memòria ha estat realitzat en el període de febrer de 1995 a desembre de 1998 al Laboratori de Química Orgànica del Departament de Farmacologia i Química Terapèutica de la Universitat de Barcelona i ha disfrutat de la següent subvenció:

- Beca de Col·laboració en Projectes d'Investigació per a estudiants de tercer cicle a la Universitat de Barcelona. *Períodes*: 1 de juliol de 1995–31 de desembre de 1995, 1 de juliol de 1996–31 de desembre de 1996, 1 de maig de 1998–31 d'octubre de 1998.

- Ajut per alumnes de Doctorat de la divisió de Ciències de la Salut. Universitat de Barcelona. Curs 1996-97 i 1998-99.

- El present treball d'Investigació ha estat finançat per la *Dirección General de Investigación Científica y Técnica*, Proyecto N^o PB 95-0268. Actualment es pertany al *Grup de Recerca Consolidat 97SGR075*.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓ	3
1.1. OBJECTIUS CONCRETS	8
2. [14]HETEROFANS DICATIÒNICS. [14]METAIMIDAZOLIOFANS	13
2.1. [14]METAIMIDAZOLIOFANS.....	14
2.1.1. [14]METAIMIDAZOLIOFANS. SÍNTESI.....	15
2.1.2. [14]METAIMIDAZOLIOFANS. ESTUDI ESPECTROSCÒPIC.....	17
2.2. PROTOHETEROFANS DICATIÒNICS.....	21
2.2.1. 1,3-BIS(3-ALQUIL-1-IMIDAZOLIOMETIL)ARENS. SÍNTESI.....	21
2.2.2. 1,3-BIS(3-ALQUIL-1-IMIDAZOLIOMETIL)ARENS. ESTUDI ESPECTROSCÒPIC.	23
3. ELS MACROCICLES: UNA FONT D'INSPIRACIÓ PER AL DISSENY DE RECEPTORS ABIÒTICS D'ANIONS	29
3.1. INTERACCIONS NO COVALENTS INTERMOLECULARS.....	33
3.2. RECEPTORS ABIÒTICS. AVALUACIÓ DE LA CAPACITAT COMPLEXANT	34
3.3. [14]METAIMIDAZOLIOFANS DICATIÒNICS PER AL RECONeixEMENT D'ANIONS.....	35
3.3.1. GENERALITATS	35
3.3.2. ESTUDI D'AGREGACIÓ	38
3.3.3. ESTUDI PER RMN DE PROTÓ.....	40
3.3.3.A. ESTUDI PER RMN DE PROTÓ DEL MACROCICLE 10c-20H	45
3.4. [14]METAIMIDAZOLIOFANS. ESTUDI DE COMPLEXACIÓ D'ANIONS.....	47
3.4.1. ESTUDI QUALITATIU DE LA COMPLEXACIÓ	47
3.4.2. ESTUDI QUANTITATU DE LA COMPLEXACIÓ	51
3.5. [14]METAIMIDAZOLIOFANS. ANÀLISI PER DIFRACCIÓ DE RAIGS X DELS DICATIIONS 10a-2Cl-2H₂O i 10d-2Cl-3,5H₂O-0,5CH₃CN	59
3.5.1. ANTECEDENTS.....	64
3.6. [14]METAIMIDAZOLIOFANS. AIGUA D'HIDRATACIÓ.....	70
4. BETAÏNES HETEROCÍCLIQUES COM A BLOCS FONAMENTALS EN [14]METAAZOLOFANS	77
4.1. [14]METAAZOLOFANS QUADRUPOLARS. SÍNTESI.....	78
4.1.1. SÈRIE BENZHIDRIL (NH, NBh).....	79
4.1.2. SÈRIE NH, NH	81
4.2. N-ALQUILACIÓ DELS [14]METAAZOLOFANS QUADRUPOLARS.....	82

4.3.	[14]METAAZOLOFANS QUADRUPOLARS. ESPECTROSCÒPIA.....	85
4.4.	ESPECTROMETRIA DE MASSES	92
4.4.1.	ESPECTROMETRIA DE MASSES PER ELECTROESPRAI (ESMS).....	92
4.4.2.	[14]METAAZOLOFANS QUADRUPOLARS I PROTÓ IONITZABLES.....	95
4.4.2.A.	ASSOCIACIÓ D'[14]METAAZOLOFANS PER ESMS.....	100
4.4.3.	[14]METAAZOLOFANS DICATIÒNICS.....	102
4.4.3.A.	ESMS DE L'ISÒMER 12a·2PF ₆	105
4.4.4.	PROTOHETEROFANS DICATIÒNICS.....	106
5.	BETAÏNES HETEROCÍCLIQUES COM A BLOCS FONAMENTALS EN [16]METAAZOLOFANS	
	I [18] METAAZOLOFANS.....	111
5.1.	[16]METAAZOLOFANS i [18]METAAZOLOFANS AMB BETAÏNES D'1,2,4-TRIAZOLAT	
	METILENIMIDAZOLI.....	112
5.1.1.	[16]METAAZOLOFANS i [18]METAAZOLOFANS. SÍNTESI.....	113
5.1.2.	[16]METAAZOLOFANS i [18]METAAZOLOFANS. ESTUDI ESTRUCTURAL.....	120
5.1.2.1.	ESPECTROSCÒPIA DE PROTÓ I CABONI-13.....	121
6.	PART EXPERIMENTAL	131
6.1.	DADES GENERALS.....	131
6.1.1.	SISTEMES DE NOMENCLATURA.....	133
6.1.2.	DETERMINACIÓ DE L'ESTEQUIOMETRIA D'UN COMPLEX.....	135
6.1.3.	QUANTIFICACIÓ DELS PARÀMETRES TERMODINÀMICS D'UN COMPLEX	137
6.2.	[14]METAİMIDAZOLIOFANS 10a·e·2X.....	141
6.2.1.	SÍNTESI DELS PROTOFANS 18a·e	142
6.2.2.	SÍNTESI DELS [14]METAİMIDAZOLIOFANS 10a·e·2X.....	147
6.3.	PROTOHETEROFANS DICATIÒNICS 22a,d·2X I 23a,b,d·2X.....	153
6.4.	ESTUDI DE COMPLEXACIÓ DELS [14]METAİMIDAZOLIOFANS 10a,c·e·2X.....	159
6.5.	[14]METAAZOLOFANS QUADRUPOLARS 7a,b.....	180
6.5.1.	SÈRIE BENZHIDRIL (NH, NBh).....	180
6.5.2.	SÈRIE NH, NH	183
6.5.3.	N-ALQUILACIÓ DELS [14]METAAZOLOFANS QUADRUPOLARS 7a,b.....	186
6.6.	[16] I [18] METAAZOLOFANS QUADRUPOLARS 13b,c i 15b,c.....	190
6.6.1.	SÍNTESI DELS PROTOFANS PENTANUCLEARS 49b,c.....	190

6.6.2. SÍNTESI DELS PROTOFANS TRINUCLEARS 50 i 51	201
6.6.1. SÍNTESI DELS [16] I [18] METAZOLOFANS QUADRUPOLARS 13b,c i 15b,c	204
7. CONCLUSIONS.....	211
8. BIBLIOGRAFIA I NOTES	217
9. DIFUSIÓ DELS RESULTATS.....	235

1. INTRODUCCIÓ

Així tenim, algunes sals quaternàries d'(*E*)-estilbazoli tenen un elevat poder inhibitor de ChAT, com per exemple les sals d'(*E*)-4-[2-(1-naftil)vinil]piridini (**NVP⁺**) <88JMC117>.

Amb aquests antecedents es dissenyaren un nou tipus d'azaanàlegs de **NVP⁺**, les sals (*E*)-alquilazolilvinilpiridini **3** (Figura 1.2), que poden servir com a compostos model per a estudiar el seu comportament com a inhibidors enzimàtics. A fi i efecte d'estudiar la seva interacció *in vitro* enfront a la colina acetiltransferasa (ChAT) i l'acetilcolinesterasa (AChE) es prepararen i avaluaren diverses sals d'(*E*)-1-alquil-[2-(1*H*-azol-2-il)vinil]piridini **3a-c** <94JOC644, 97BMC949>.

Entre les diferents sals quaternàries de 4-piridini **3a** i 3-piridini **3b** sintetitzades, només la sal d'indolilvinil-4-piridini manifestà una baixa inhibició del ChAT. L'estudi de modelització molecular de les sals **NVP⁺**, **3a** i **3b** sugereix que els requeriments estèrics juguen un paper molt important en les interaccions amb l'enzim ChAT <97BMC949>. En canvi, diverses sals de 2-piridini **3c** han mostrat ser inhibidors d'AChE a nivell micromolar.

Per altra banda, destaca l'interès d'aquestes betaïnes **1** com a substrats per a l'obtenció de cristalls líquids i materials orgànics amb propietats en òptica no-lineal <94AHC(60)197, 94JOC644, 96FES381, 99FES297> (Figura 1.2). Recentment, les investigacions dutes a terme per un grup d'investigació japonès corroboren que diferents tipus de betaïnes heterocícliques **1** presenten propietats excepcionals en òptica no-lineal, tant des d'un punt de vista teòric <96JA4705> com experimental <98MI1193>.

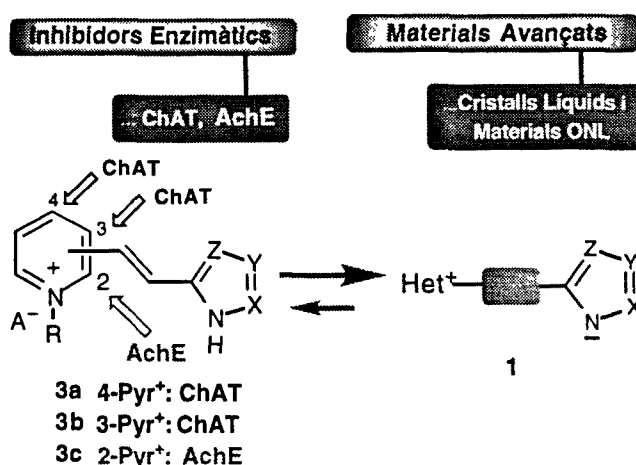


Figura 1.2. Interfase Química Terapèutica i Materials Avançats <99FES297>

A fi d'aprofundir en la comprensió de la química de les betaïnes heterocícliques **1**, es considerarà la seva inserció com a blocs fonamentals en sistemes macrocíclics, fet que permetrà endinsar-se en el camp del reconeixement molecular. La dificultat resideix en la selecció dels models de receptors. En aquest sentit, l'inexhaurible diversitat d'arquitectures moleculars en els sistemes macrocíclics -naturals i sintètics- podria permetre el disseny de nous compostos les característiques químiques dels quals influeixen de forma determinant sobre les seves propietats biològiques i físiques <96AG(E)1154, 96CSC(1), 96CSC(2)>. Els ciclofans, fans i heterofans, junt amb diferents tipus de calixarens representen una àmplia selecció de molècules i formes <96CSC(1), 96CSC(2)> i constitueixen una font d'inspiració pel disseny d'originals receptors sintètics, però cap d'aquestes arquitectures moleculars està relacionada amb els $[1_n]$ heterofans quadrupolars **4-6** representats a la Figura 1.3.

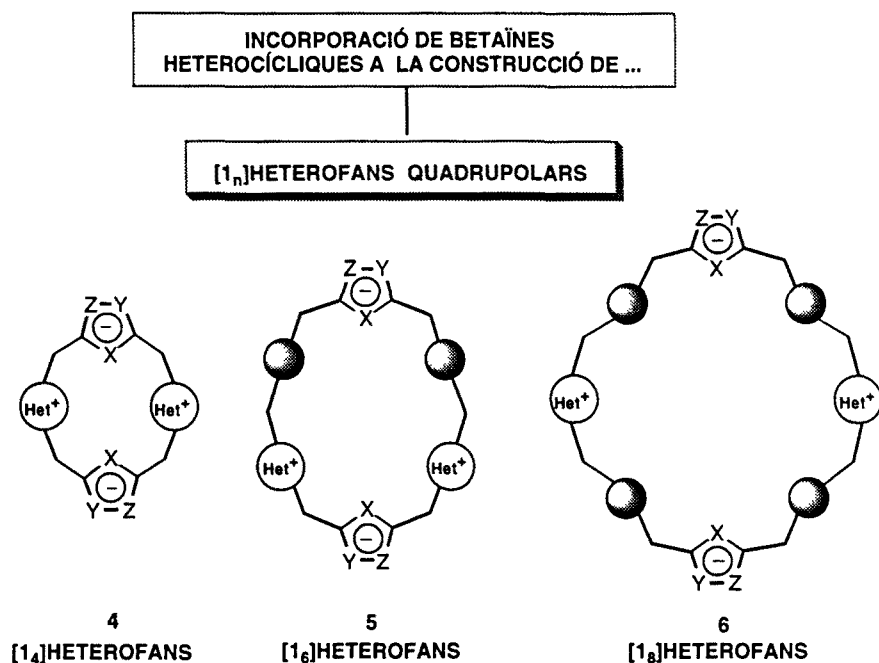


Figura 1.3. Nous $[1_n]$ Heterofans Quadrupolars <99FES297>

Els components anulars presents en els heterofans són normalment subunitats heteroaromàtiques no carregades, i en els pocs casos en els quals suporten una càrrega, corresponen a nuclis quaternaris de piridini <88AG(E)1547, 91JA7033, 94AC2082, 96CSC(1), 96CSC(2)> i azoli <99T2327>. Per una altra part, s'han descrit alguns ciclofans amb l'habilitat de reconèixer ions, encara que pocs d'ells presenten la capacitat de

complexar anions <96RTC37, 97CRV1609>, malgrat el creixent interès en el reconeixement molecular d'anions <97MI1>.

Des de que es va sintetitzar l'[14]azolofà quadrupolar **4** <95CC1239, 95SL757, 96T15171>, una part de la nostra recerca sobre nous substrats orgànics que incorporen subunitats betaíniques està relacionada amb arquitectures macrocícliques quadrupolars <99FES297>. Els heterofans que contenen betaïnes heterocícliques com subunitats emergeixen com una nova família d'[1_n]heterofans i la seva natura dipolar o quadrupolar confereix propietats que tenen una clara incidència en la formació de complexos receptor-substrat.

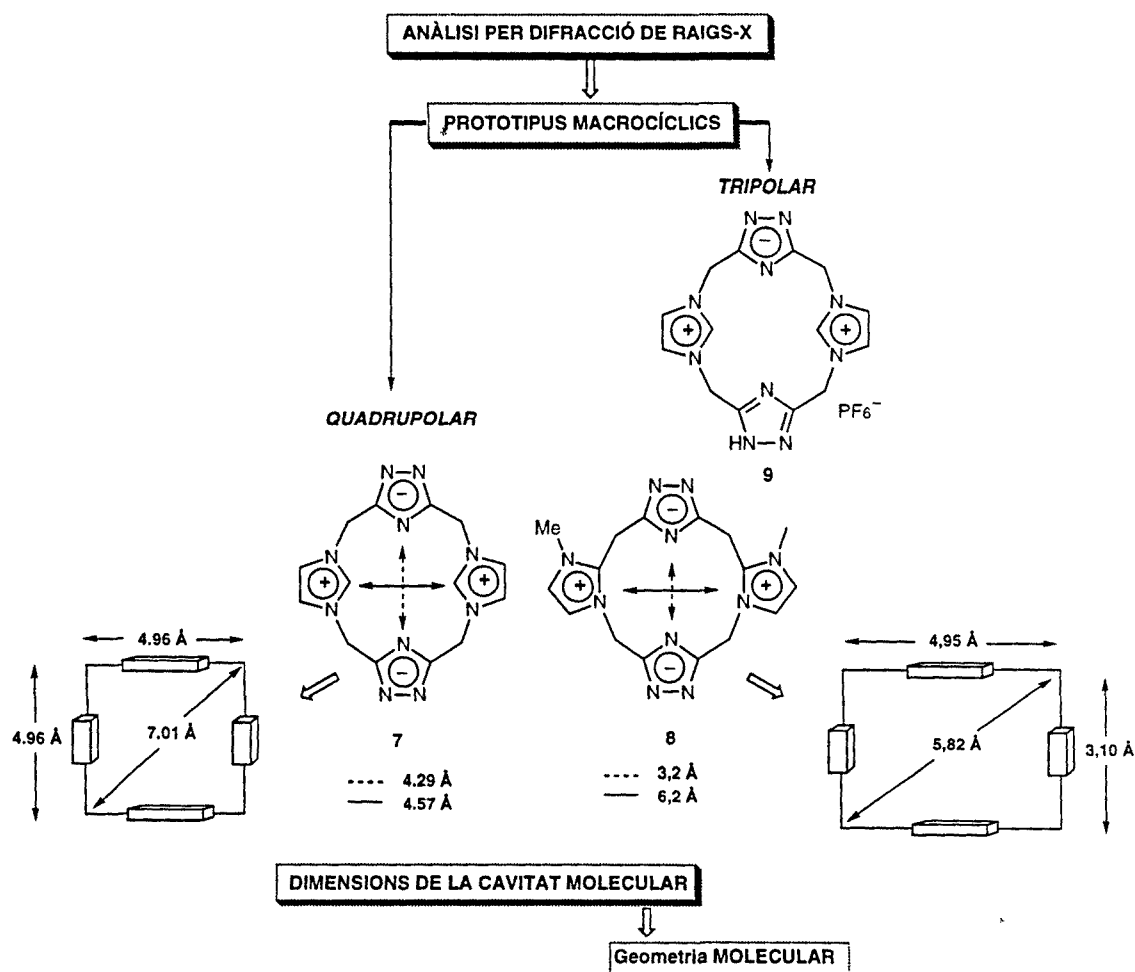


Figura 1.4. Models Macrocíclics per Estudis Cristal·logràfics de Raigs X

La informació obtinguda de les estructures en estat sòlid de l'[14]metaheterofà quadrupolar **7** <95CC1239>, l'[14](meta-orto)₂heterofà quadrupolar **8** <96T15189> i

l'[14]metaheterofà tripolar **9** <95CC1239> és de gran rellevància per avaluar la seva capacitat per actuar com receptors abiòtics (veure Figura 1.4).

Els receptors macrocíclics presenten normalment una conformació preorganitzada, però aquest no és un requisit essencial per assolir una complexació forta i selectiva. Així, en un estudi paral·lel realitzat, s'han sintetitzat diverses betaïnes heterocícliques de cadena oberta <97MI2> (Figura 1.5), on les subunitats heteroaromàtiques amb càrrega estan separades per llargues cadenes alifàtiques, les quals presenten la possibilitat d'actuar com pinces moleculars segons un mecanisme d'ajust induït.

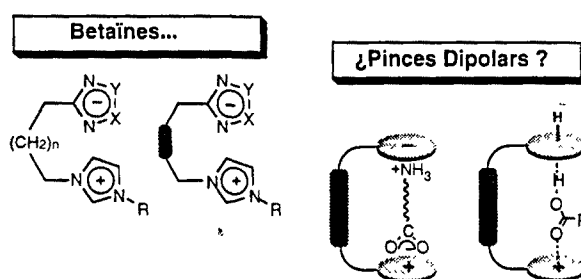


Figura 1.5. Betaïnes Heterocícliques com Pinces Moleculars <99FES297>

El disseny i generació de nous sistemes moleculars que incorporin betaïnes com blocs fonamentals brinda un excel·lent potencial investigador (Figura 1.6). Les betaïnes, que poden actuar com pinces dipolars, es poden estudiar tant des d'un punt de vista estructural com biològic. Pel cas dels heterofans dicatiónics i quadropolars, amb diferents tamanyes de cavitat i forma, són molècules prototipus per estudiar les seves propietats estructurals com la seva capacitat complexant (reconeixement molecular).

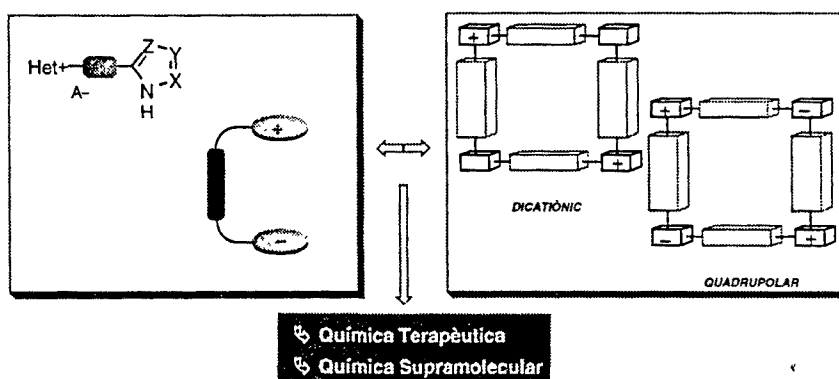


Figura 1.6. Betaïnes Heterocícliques. Substrats Moleculars en Química Terapèutica i Receptors Moleculars en Química Supramolecular <99FES297>

1.1. OBJECTIUS CONCRETS

Els objectius de la present Memòria s'han centrat en tres camps. Com a extensió lògica del treball previ realitzat al nostre laboratori <94AHC(60)197, 96FES381, 99FES297> es considerà, en primer lloc la síntesi, l'estudi estructural i l'avaluació com a receptors abiòtics d'anions dels macrocicles [14]metaimidazolofans **10·2X** (Capítols 2 i 3 respectivament).

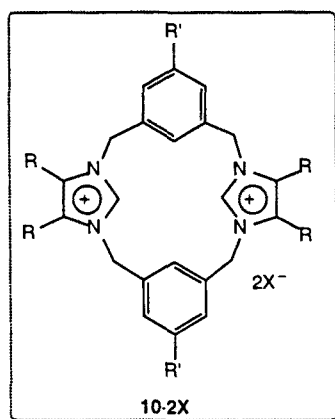


Figura 1.7. [14]metaimidazolofans **10·2X** com receptors abiòtics d'anions

D'altra banda, el segon objectiu de la present Tesi Doctoral ha estat l'estudi de la reactivitat enfront d'electròfils *-N*-alquilació– dels [14]heterofans quadrupolars **7** que incorporen a la seva molècula betaïnes d'1,2,4-triazolat metilenimidazoli i la caracterització estructural dels [14]metaazolofans dicatiónics **11·2X** i **12·2X** resultants (Capítol 4).

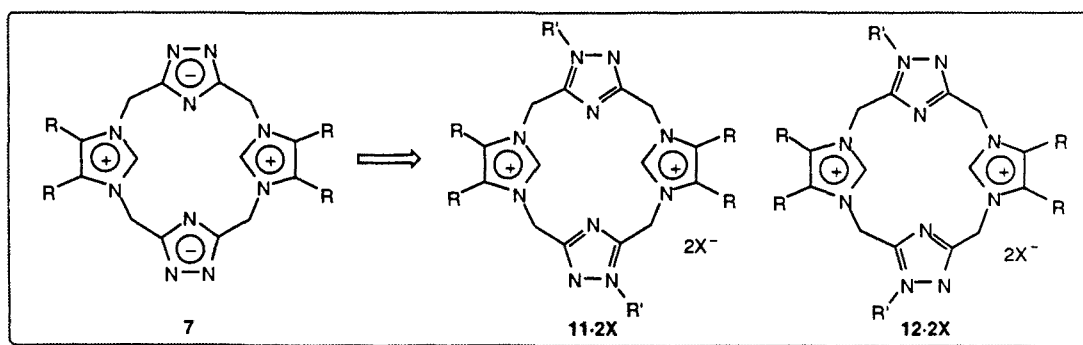


Figura 1.8. [14]Metaheterofans quadrupolars **11**, precursors d'[14]metaazolofans dicatiónics **11·2X** i **12·2X**

Finalment, el darrer objectiu de la present Tesi Doctoral ha estat la síntesi i estudi estructural dels sistemes macrocíclics quadrupolars del tipus [16]heterofà **5** i [18]heterofà **6** representades a les Figures 1.9 i 1.10 respectivament.

En el cas dels [16]heterofans quadrupolars, les molècules diana **13** incorporen betaïnes d'1,2,4-triazolat metilenimidazoli com a subunitats. Els seus precursors immediats són els compostos dicatiónics **14·2X** (Capítol 5).

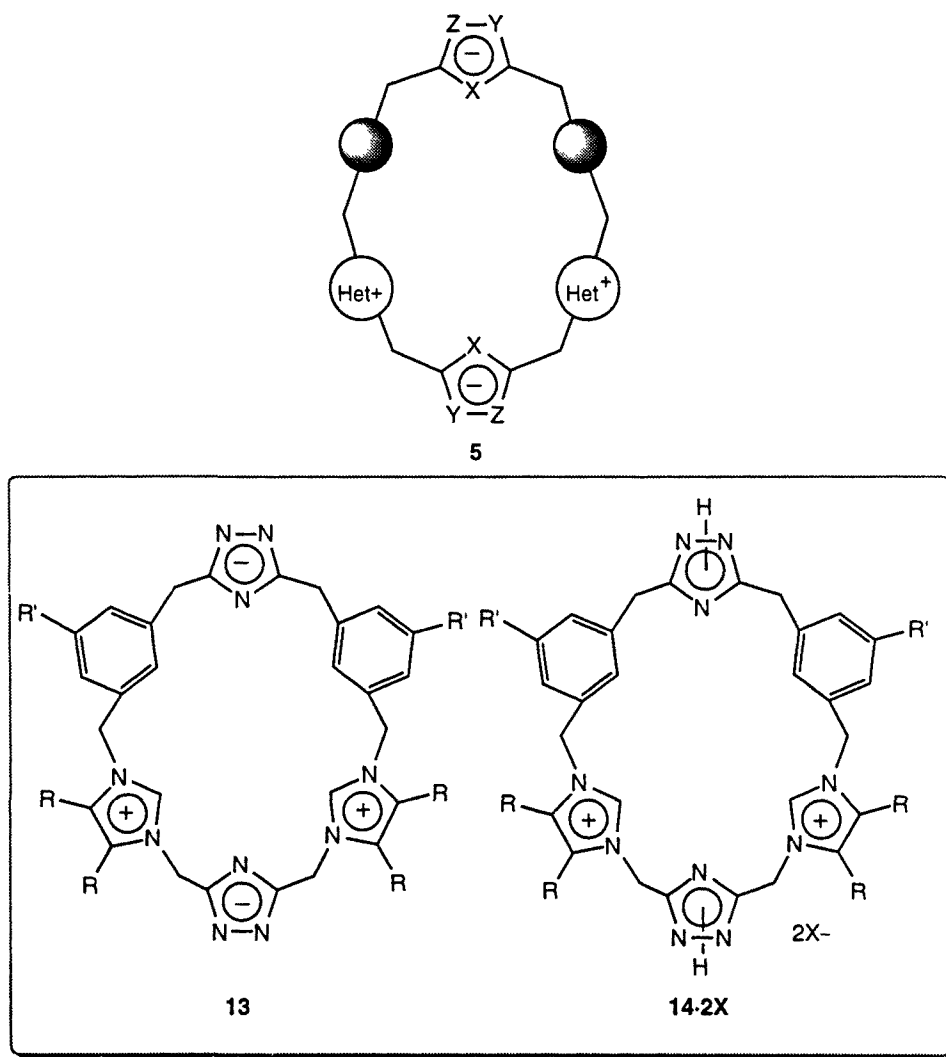


Figura 1 . 9[16]HETEROFANS QUADRUPOLARS 13. Incorporació de betaïnes d'azolat metilenimidazoli com a subunitats fonamentals en [16]heterofans

En el cas dels [18]heterofans quadrupolars, les molècules diània **15** també incorporen betaïnes d'1,2,4-triazolat metilenimidazoli com a subunitats i els seus precursors immediats són els compostos dicatiónics **16·2X** (Capítol 5).

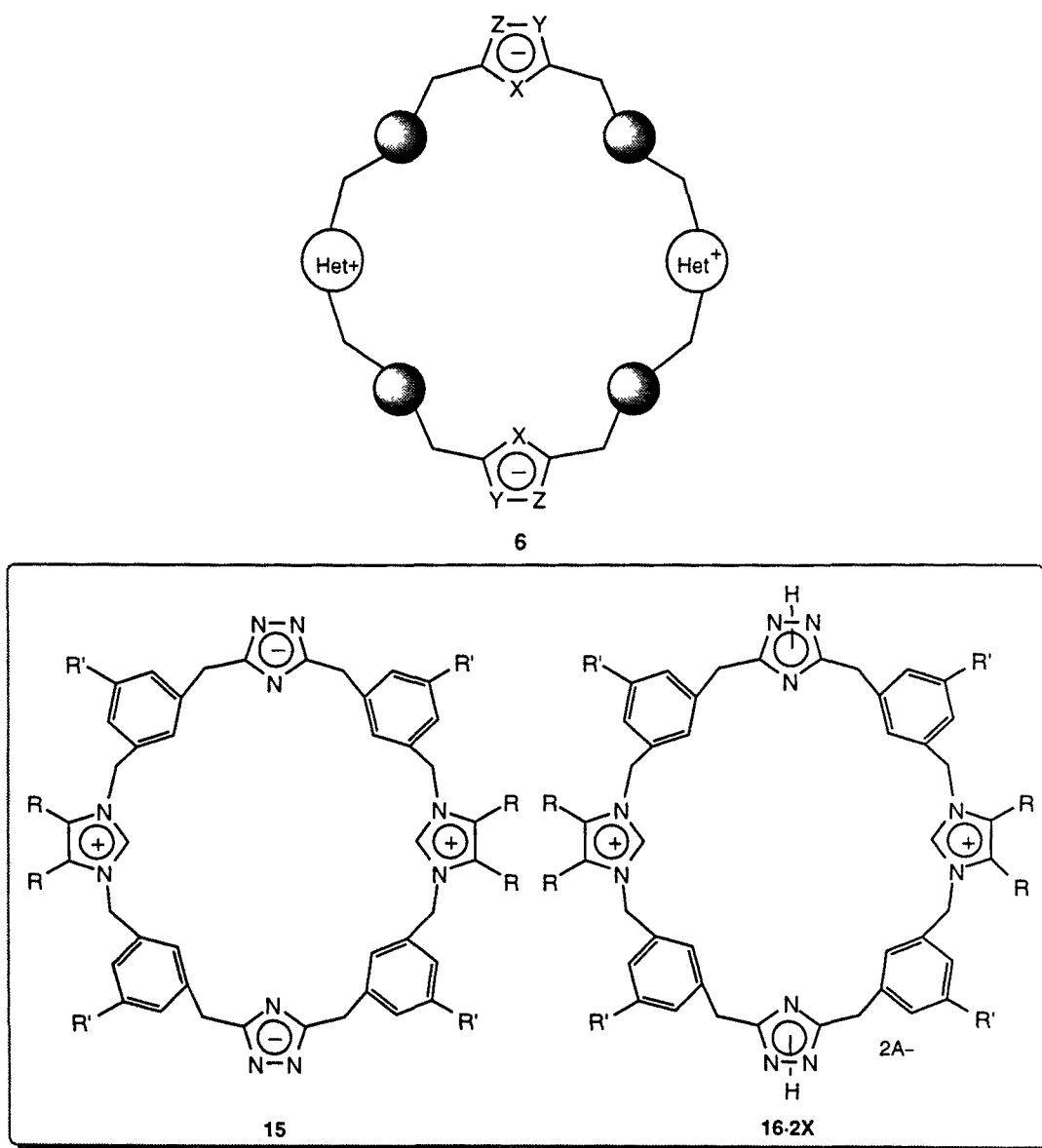


Figura 1.10 [18]HETEROFANS QUADRUPOLARS **15**. Incorporació de betaïnes d'azolat metilenimidazoli com a subunitats fonamentals en [18]heterofans

2. [14]HETEROFANS DICATIÒNICS. [14]METAIMIDAZOLIOOFANS

2. [14]HETEROFANS DICATIÒNICS. [14]METAIMIDAZOLIÓFANS

En l'àmbit dels [1_n]heterofans, com a extensió lògica del treball previ realitzat al nostre laboratori sobre [14]metaazoliófans **17·2X** <99FES297> es considerà, en primer lloc el realitzar modificacions senzilles substituïnt els nuclis heteroaromàtics π-excedents per anells aromàtics. D'acord amb això, es varen dissenyar els [14]metaimidazoliófans **10·2X**, reemplaçant l'anell d'1,2,4-triazole dels [14]metaazoliófans **17·2X** per un anell benzènic (Figura 2.1).

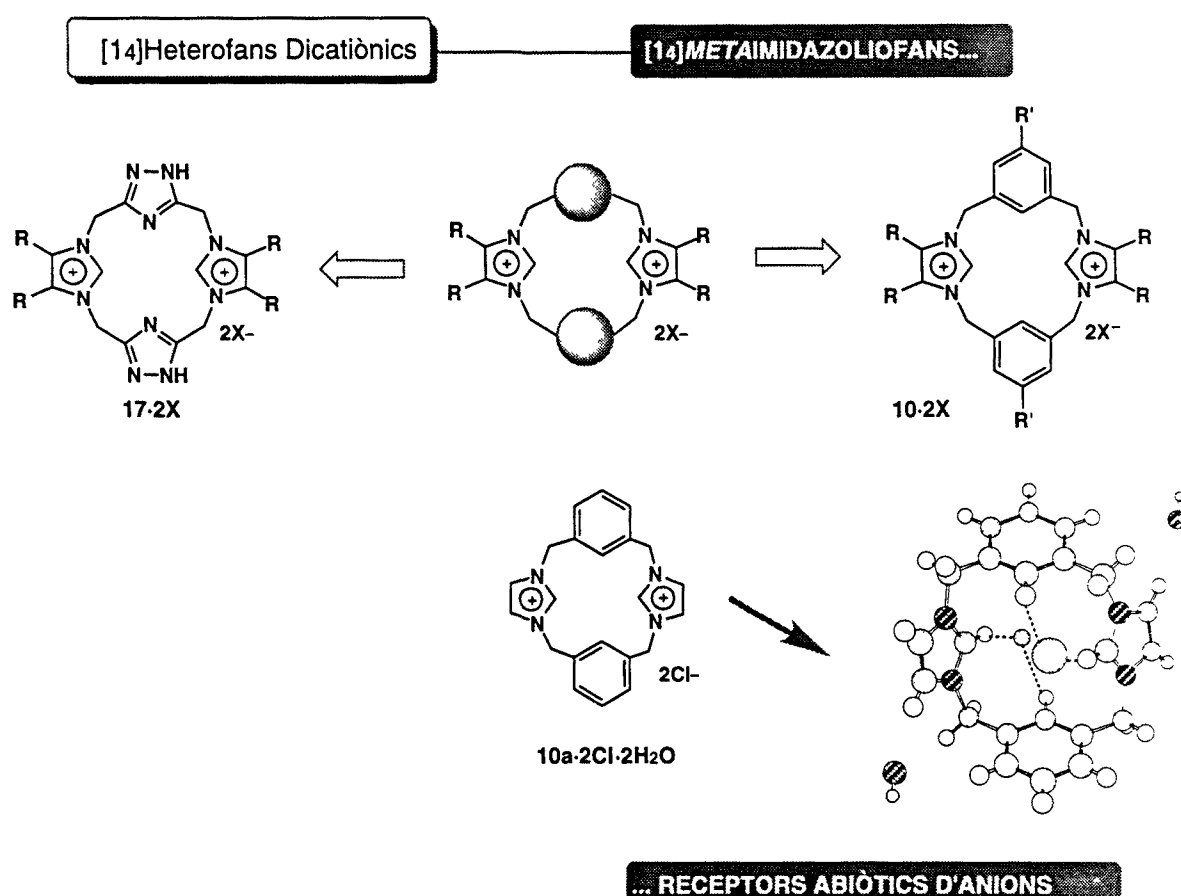


Figura 2.1. [14]Metaimidazoliófans dicatònics **17·2X** i **10·2X**

Aquests nous macrocicles **10·2X** son molècules dicatòniques de referència i alhora poden servir per aprofundir tant en les seves propietats estructurals i capacitat complexant com en la seva reactivitat química <99MI1>.

2.1 [14]METAIMIDAZOLIOFANS

D'acord amb el nombre de publicacions aparegudes en els darrers anys sobre el reconeixement molecular d'anions <97MI1>, aquest és un aspecte de la Química Supramolecular de creixent interès; encara que el coneixement general sobre la complexació d'anions és menor que el referent a la complexació de cations.

Així, en el marc de la present Tesi Doctoral, s'han dissenyat i sintetitzat el conjunt de macrocicles dicatiónics **10·2X**, representats a la Figura 2.1, basats en sals d'imidazoli com subunitats carregades i anells benzènics *metasubstituïts* com espaiadors per a estudiar el seu comportament com receptors abiòtics d'anions.

Des d'un punt de vista estructural, l'anàlisi per difracció de raigs X de monocristalls permet obtenir una informació rellevant sobre l'empaquetament cristal·lí d'aquests macrocicles dicatiónics **10·2X**, considerant que es tracta d'un *esquelet dicatiónic pur*. Per exemple, en el cas del compost model **10a·2Cl·2H₂O** representat a la Figura 2.1, l'estudi cristal·logràfic de raigs X revela que tant l'anell benzènic com el d'imidazoli interaccionen mitjançant enllaços d'hidrogen amb els contranions clorurs <99CC295> (veure Apartat 3.5, Capítol 3).

Entre les diferents estratègies sintètiques que permeten accedir a [14]metaheterofans, s'ha seleccionat un ruta senzilla que consisteix en una síntesi convergent del tipus '3+1' tal i com es representa a la Figura 2.2, basant-nos en l'experiència adquirida en el treball previ desenvolupat per a la síntesi d'[14]heterofans quadrupolars 4 <94TH1, 96TH1, 99FES297> (veure Figura 1.3, Capítol1).

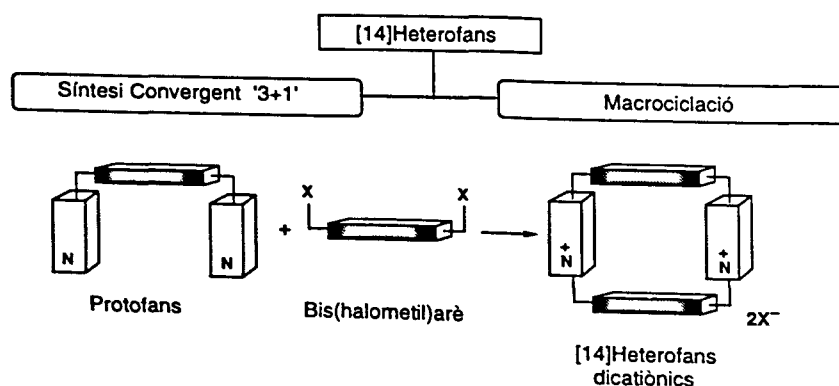
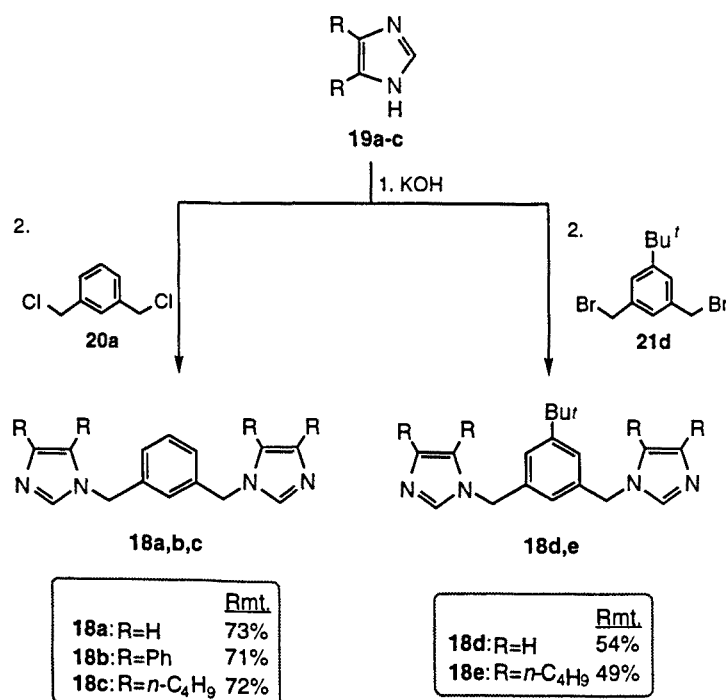


Figura 2.2. Síntesi convergent '3+1' d'[14]metaheterofans

2.1.1 [14]METAIMIDAZOLIOFANS. SÍNTESI

L'accés als [14]metaheterofans dicatiònics diana **10a-e-2X** segons una síntesi convergent de tipus '3+1' requeria en primer lloc l'obtenció dels protofans **18a-e** (Esquema 2.1), els quals es van sintetitzar amb bons rendiments a partir de l'anió dels imidazoles **19a-c** generats amb hidròxid potàssic en acetonitril, seguit de l'addició del derivat dihalogenat **20a** o **21d** i agitació a temperatura ambient.

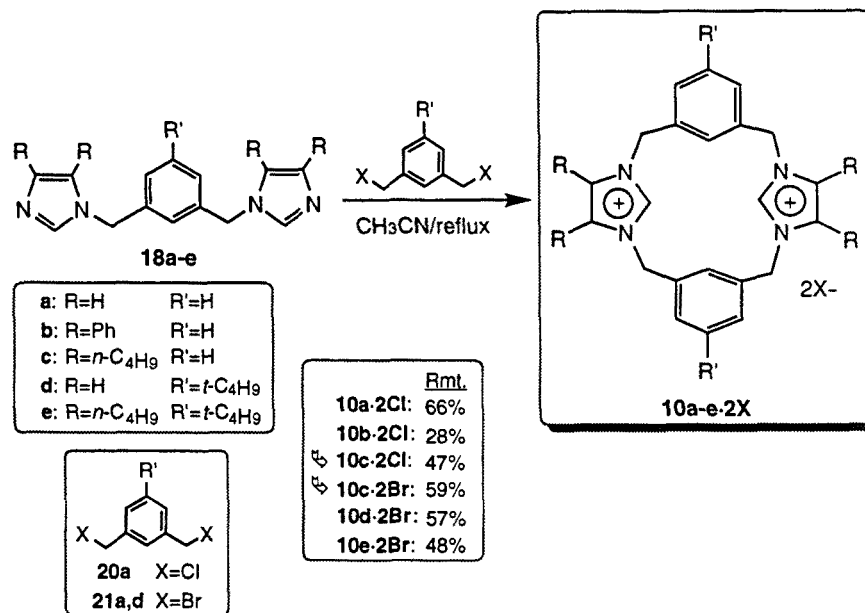
Cal puntualitzar que l'hidroclorur de 4,5-dibutilimidazoli **19c·HCl** se sintetitzà a partir del *n*-valeraldehid segons es descriu a la literatura <53CB88, 76S733> i que l'1,3-bis(bromometil)-5-*t*-butilbenzè **21d** es va obtenir per bromació benzílica de l'1-*t*-butil-3,5-dimetilbenzè amb *N*-bromosuccinimida per modificació del protocol prèviament descrit <77JA6398>. Per altra part, a la literatura es troba descrit la síntesi del protofà **18a** encara que sota unes condicions experimentals diferents a les exposades en aquesta Memòria <91JA7417>.



Esquema 2.1. Síntesi dels protofans **18a-e**

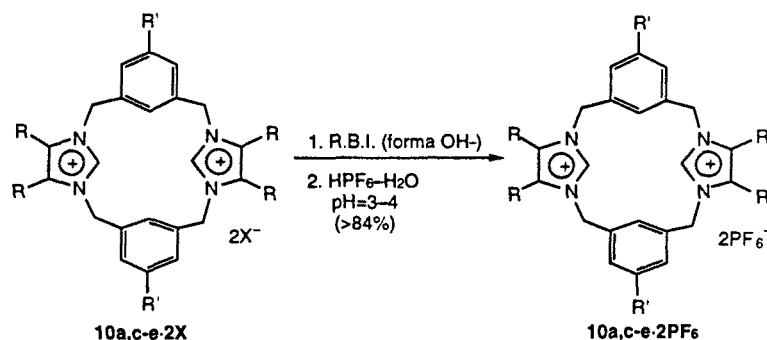
La reacció de macrociclació representada a l'Esquema 2.2 entre els protofans trinuclears **18a-e** i el bis(halometil)arè **20a** o **21a,d** es va realitzar al si d'acetonitril i a temperatura de reflux en quantitats equimolars dels productes de partida proporcionant els

[14]metaimidazoliofans **10a-e-2X** amb uns rendiments que es poden considerar excel·lents per aquest tipus de reacció. Possiblement a causa de l'impediment estèric dels grups fenil, l'azoliofà **10b-2Cl** es va obtenir amb un rendiment sensiblement inferior. Per tal de millorar la macrociclació que va conduir a l'heterofà **10c-2Cl**, es realitzà la reacció amb l'1,3-bis(bromometil)benzè **21a** i el protofà **18c** proporcionant el corresponent dibromur **10c-2Br**.



Esquema 2.2. Síntesi convergent '3+1' dels [14]metaimidazoliofans **10a-e-2X**

En relació als contranions dels [14]metaimidazoliofans **10a,c-e-2X**, l'anió halogenur (clorur o bromur) va ser substituït per l'anió hexafluorofosfat, fet que comporta un augment de la solubilitat d'aquests dications en dissolvents orgànics <99MI2> (veure Apartat 2.1.2).



Esquema 2.3. [14]Metaimidazoliofans **10a,c-e-2X** i **10a,c-e-2PF₆**

Aquest intercanvi aniònic va ser dut a terme per tractament dels halogenurs **10a,c-e-2X** amb una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (Intercanviador d'ions III, Merck) convertida prèviament a la forma hidròxid i posterior addició d'una solució aquosa d'àcid hexafluorofosfòric fins pH 3-4 (veure Esquema 2.3). De forma anàloga, els dibromurs **10d-2Br** i **10e-2Br** es van transformar en els corresponents diclorurs **10d-2Cl** i **10e-2Cl** i el bromur **10e-2Br** es transformà en el corresponent diacetat **10e-2CH₃CO₂**, macrocicles necessaris per a realitzar l'estudi de RMN de protó dels [14]metaimidazoliofans **10a-e-2X** (veure Apartat 3.3.3, Capítol 3). En tots els casos es van obtenir rendiments elevats (>84%).

Finalment, a fi d'estudiar la seva estabilitat, es va preparar el dihidròxid **10c-2OH** per elució del diclorid **10c-2Cl** a través d'una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (Intercanviador d'ions III, Merck) convertida prèviament a la forma hidròxid <99MI3> (veure Apartats 2.1.2 i 3.3.3.A en Capítol 3).

2.1.2. [14]METAIMIDAZOLIOFANS. ESTUDI ESPECTROSCÒPIC

Els [14]metaimidazoliofans **10a-e-2X**, sòlids blancs d'elevat punt de fusió (> 265 °C), s'identificaren sense ambigüetat per mètodes espectroscòpics (veure Taules 2.1 i 2.2), anàlisi elemental (veure Taula 7.3, Part Experimental) i anàlisi per difracció de raigs X dels compostos **10a-2Cl** i **10d-2Cl** (veure Apartat 3.5, Capítol 3).

Els espectres d'IR de les sals **10a,c-e-2PF₆** mostren absorcions en la zona de 850 a 800 cm⁻¹, característica de l'anió hexafluorofosfat.

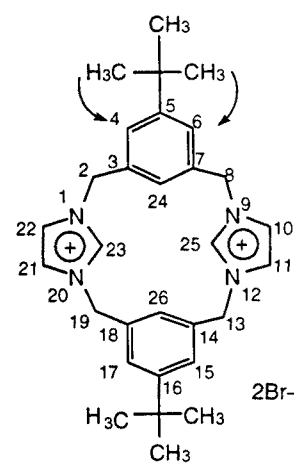
La solubilitat dels [14]metaimidazoliofans **10a-e-2X** en diferents dissolvents orgànics canvia de forma apreciable al variar el contraió <99MI2>. En general, els compostos **10a-e-2X** són solubles en dimetilsulfòxid, però, quan l'anió és un halogenur són més solubles en alcohols, mentre que si és hexafluorofosfat són més solubles en acetonitril.

Aquestes observacions experimentals estan d'acord amb la solubilitat exhibida per alguns heterofans. Stoddart i cols. <88AG(E)1547, 99MI4> han estudiat minuciosament aquest comportament en ciclofans tetracatiònics. En el nostre cas, és plausible interpretar el canvi de solubilitat dels macrocicles **10a-e-2X** al variar el contraió considerant per una part que la substitució de l'anell d'1,2,4-triazole present en els [14]metaazoliofans **17-2X** per un de benzè, donant lloc als [14]metaimidazoliofans **10a-e-2X**, provoca un augment de la seva

lipofília que permet modular les zones lipòfiles dels macrocicles dicatiònics i d'altra la major hidrofòbia de l'anió hexafluorofosfat respecte l'halogenur.

S'ha realitzat un detallat estudi per ressonància magnètica nuclear de protó i carboni-13 dels [14]metaimidazoliofans **10a-e-2X** que es resumeix a les Taules 2.1 i 2.2. Les atribucions dels senyals de ressonància magnètica nuclear (protó i carboni-13) s'han realitzat mitjançant experiments de NOESY, NOE i heterocorrelació protó-carboni-13 (HMQC i HMBC). Els espectres de RMN de protó estan realitzats a una concentració on no es posa de manifest el fenomen d'agregació (veure Apartat 3.3.D, Capítol 3).

En el cas del compost **10d-2Br**, l'assignació dels senyals corresponents als protons de l'anell d'imidazoli H-10,11,21,22 i als protons de l'anell de benzè H-4,6,15,17 es dugué a terme mitjançant un experiment NOE, tal com s'esquematitza a la Figura 2.3. Irradiant els protons del grup *t*-butil es generà efecte NOE sobre el senyal a 7,60 ppm, assignant-se aquest als protons benzènics H-4,6,15,17, i per exclusió, el senyal a 7,82 ppm s'assignà als protons imidazòlics de les posicions H-10,11,21,22. Per altre banda, els experiments de NOESY i HETCOR (HMBC i HMQC) del compost **10a-2Cl** serviren per confirmar l'assignació dels protons i carbonis d'aquests heterofans dicatiònics.



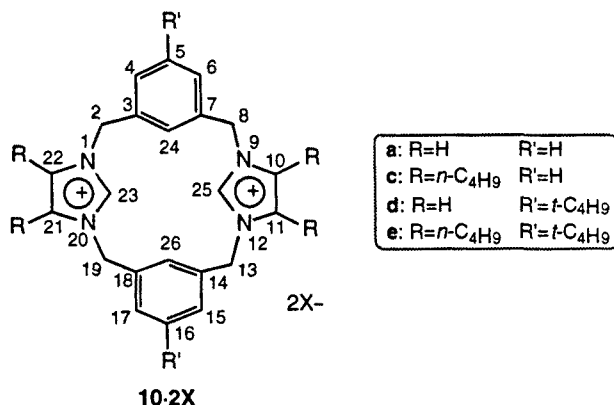
10d-2Br

Figura 2.3

El fet que els [14]metaheterofans **10a-e-2X** poden considerar-se també calix[4]heteroarens <96CSC(2)103> permet indicar breument una faceta important dels calix[4]arens que versa sobre el seu estudi conformacional <99MI5>. Els espectres de RMN de protó en DMSO- d_6 dels [14]metaimidazoliofans **10a-e-2X** sintetitzats al present apartat mostren un únic senyal en forma de singlet per als protons metilènics que indica una considerable *flexibilitat conformacional* o bé una conformació *1,3-alternada* menys probable. Menció especial mereix l'espectre de RMN de protó en DMSO- d_6 del compost **10c-2OH** a temperatura ambient on s'observa a la regió corresponent als protons metilènics dos parells de doblets –relació 1:1– que podria correspondre a una conformació de *con parcial* (veure Apartat 3.3.3.A, Capítol 3).

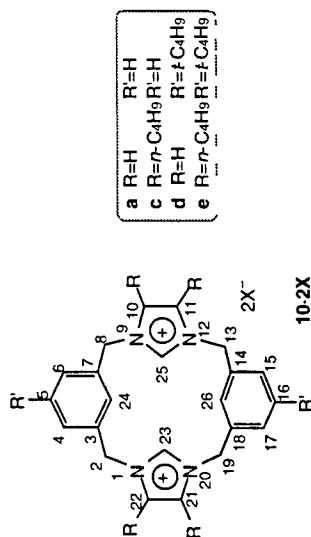
Finalment, es realitzà un estudi per espectrometria de masses dels heterofans **10a,c-e-2Cl** i **10a,d-2PF₆** mitjançant la tècnica d'electrosprai variant el voltatge des de 50 V fins 120 V (veure Apartat 4.4, Capítol 4).

Taula 2.1. Dades espectroscòpiques de RMN de ^1H dels [14]metaimidazoliofens **10a-e-2X** en DMSO-d_6 a 300 MHz^a



Comp.	[] (mM) ^b	H-23,25	R-10,11,21,22	H-4,6,15,17	R'-5,16	H-24,26	-CH ₂ -
10a-2Cl^c	1,51	9,42	7,81	7,56	7,51	7,09	5,42
10a-2PF₆	1,36	9,24	7,81	7,57	7,57	6,95	5,41
10c-2Br^d	e	9,37	2,29 ^f	7,62	7,56	6,61	5,51
10c-2Cl	0,71	9,32	2,26 ^f	7,64	7,58	6,57	5,51
10c-2PF₆	1,33	9,34	2,27 ^f	7,62	7,55	6,60	5,50
10d-2Br^g	1,39	9,34	7,82	7,60	1,32	6,67	5,42
10d-2Cl	0,59	9,36	7,81	7,60	1,31	6,69	5,42
10d-2PF₆	0,48	9,45	7,80	7,60	1,31	6,76	5,41
10e-2Br	1,33	9,33	2,23 ^f	7,70	1,34	6,41	5,50
10e-2Cl	0,95	9,46	2,24 ^f	7,69	1,34	6,48	5,55
10e-2PF₆	1,27	9,42	2,24 ^f	7,69	1,34	6,48	5,49
10e-2CH₃CO₂^h	0,56	9,59	2,25 ^f	7,68	1,34	6,54	5,49

^aRMN de ^1H dels compostos **10b-2Cl** i **10c-2OH** en Part Experimental. ^bConcentració a la qual no hi ha agregació (veure Apartat 3.3.D). ^cAssignació per NOESY. ^dEspectre enregistrat a 500 MHz. ^eNo s'ha realitzat estudi d'agregació, concentració aproximada 2 mM. ^fAl substituent *n*-butil sols s'indica el desplaçament químic del grup metilè en α de l'anell d'imidazoli. ^gAssignació per NOE. ^h $\delta\text{H CH}_3\text{CO}_2^-$: 1,62 ppm.

Taula 2.2. Dades espectroscòpiques de RMN de ^{13}C dels [1,4]metaimidazolofans **10a-e-2X** en $\text{DMSO}-d_6$ a 50,3 MHz^a


Comp.	C-23,25	C-10,11,21,22	C-3,7,14,18	C-24,26	C-4,6,15,17	C-5,16	-CH ₂ -	R	R'
10a-2Cl ^b	136,4	123,2	136,7	127,1	129,5	129,7	52,0	-	-
10a-2PF₆	136,4	123,4	136,5	126,0	129,3	129,8	52,1	-	-
10c-2Br ^b	136,8	131,4	136,2	123,9	128,6	129,7	49,7	22,0 ^c	-
10c-2Cl	137,2	131,3	136,2	124,3	128,6	129,7	49,7	22,1 ^c	-
10c-2PF₆	136,7	131,5	136,2	123,6	128,6	129,8	49,8	22,1 ^c	-
10d-2Br	136,3	126,2	136,4	122,7	123,4	152,5	52,2	-	31,3; 35,0 ^d
10d-2Cl	136,4	126,5	136,6	123,1	124,3	152,5	52,2	-	31,3; 35,0 ^d
10d-2PF₆	136,4	126,2	136,4	123,5	123,3	152,4	52,2	-	31,3; 35,0 ^d
10e-2Br	136,7	131,4	136,0	121,1	125,7	152,6	50,1	22,3 ^c	31,2; 35,0 ^d
10e-2Cl	137,0	131,2	136,0	121,5	125,6	152,5	50,0	22,3 ^c	31,2; 35,0 ^d
10e-2PF₆	136,7	131,4	136,0	121,1	125,7	152,7	50,1	22,3 ^c	31,2; 35,0 ^d
10e-2CH₃CO₂ ^{e,f}	137,7	131,0	136,0	121,8	125,5	152,3	49,9	22,1	31,1; 34,8 ^d

^aRMN de ^{13}C del compost **10b-2Cl** en Apartat 7.2, Part Experimental. ^bAssignació per HETCOR (HMBC, HMQC). ^cAl substituent *n*-butil sols s'indica el desplaçament químic del carboni en α de l'anell d'imidazol. ^dCarboni quaternari del substituent *t*-butil. ^eEspectre enregistrat a 75,4 MHz. ^f $\delta\text{C CH}_3\text{CO}_2^-$: 25,5 ppm i 174,1 ppm.

2.2. PROTOHETEROFANS DICATIÒNICS

Els 1,3-bis(3-alquil-1-imidazoliometil)arens **22·2X** (sèrie metil, R"= metil) i **23·2X** (sèrie adamantil, R"= adamantil) representades a la Figura 2.4 són els protoheterofans dicatiònics <99MI6> corresponents als [14]metaimidazoliófans **10·2X** (veure Apartat 2.1). Els dications **22·2X** i **23·2X** presenten l'atractiu de que poden ser considerats molècules prototipus per a l'obtenció de clatrands <99MI7> .

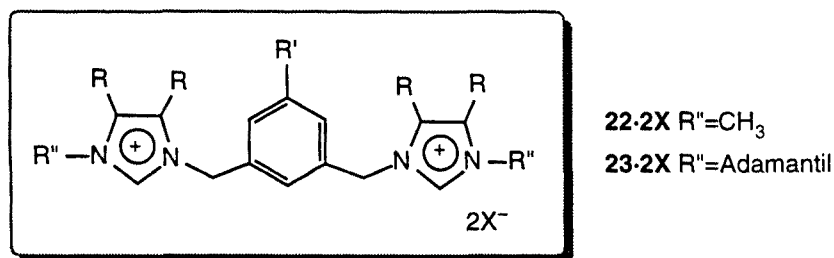
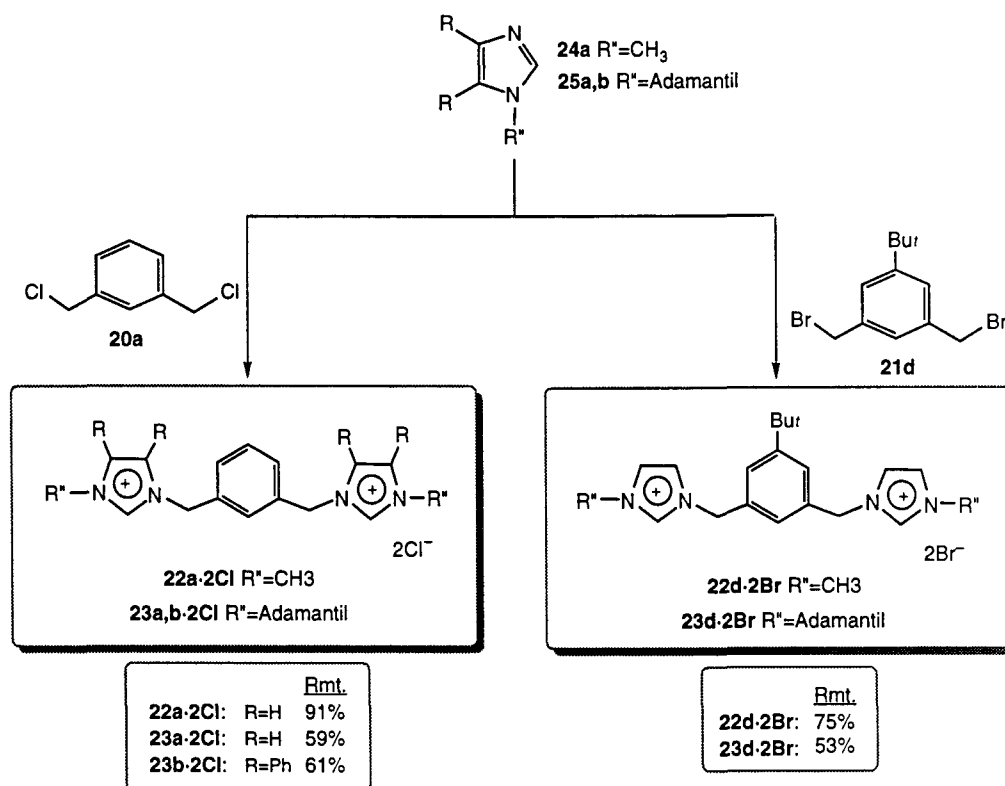


Figura 2.4. 1,3-bis(3-alquil-1-imidazoliometil)benzè **22·2X** i **23·2X**

2.2.1 1,3-BIS(3-ALQUIL-1-IMIDAZOLIOMETIL)ARENS. SÍNTESI

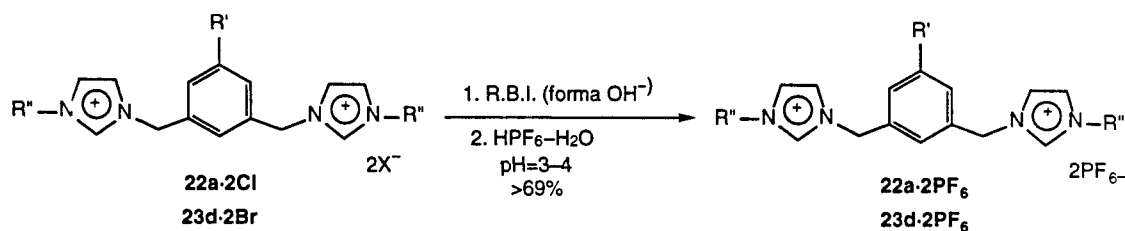
Els 1,3-bis(3-metil-1-imidazoliometil)arens **22a,d·2X** es van obtenir mitjançant reacció entre l'1,3-bis(clorometil)benzè **20a** o l'1,3-bis(bromometil)-5-*t*-butilbenzè **21d** i l'1-metilimidazole **24a**. Per altra part, els 1,3-bis(3-adamantil-1-imidazoliometil)arens **23a,b,d·2X** han estat sintetitzats per reacció entre els derivats halogenats **20a** o **21d** i els 1-adamantilimidazoles **25a,b** corresponents (veure Esquema 2.5) <99MI8>.

És destacable que la síntesi de les sals dicatiòniques **22a,d·2X** i **23a,b,d·2X** requereix diferents condicions experimentals. Així, la reacció entre un excés d'1-metilimidazole **24a** que actua alhora com a dissolvent i nucleòfil i l'1,3-bis(clorometil)benzè **20a** a 135 °C conduï a l'obtenció del diclorur **22a·2Cl** amb un bon rendiment (91%). En canvi, els dihalogenurs **23a·2Cl** i **23d·2Br** es va obtenir en fer reaccionar l'1-adamantilimidazole **25a** amb l'1,3-bis(clorometil)benzè **20a** i l'1,3-bis(bromometil)benzè **21d** respectivament en acetonitril a reflux. Finalment, per l'obtenció dels protofans **22d·2Br** i **23b·2Cl** va fer falta condicions més enèrgiques: reflux de dioxà i llargs temps de reacció. Possiblement, els canvis en les condicions experimentals estan motivats per l'impediment estèric dels substituents presents en els anells benzènics i imidazòlics.



Esquema 2.5. Síntesi dels 1,3-bis(3-alkuil-1-imidazolimetil)benzè **22a,d-2X** i **23a,b,d-2X**

De forma anàloga als [14]metaimidazoliòfans **10a-e-2X** i tal com queda representat a l'Esquema 2.6, es va substituir els contraions halogenurs (clorur o bromur) presents en les sals dicatòniques **22a-2Cl** i **23d-2Br** per l'aní hexafluorofosfat (veure Apartat 2.1.1) a fi d'augmentar la seva solubilitat en dissolvents orgànics.



Esquema 2.6. Síntesi dels protoheterofans dicatònics **22a-2PF₆** i **23d-2PF₆**

En el cas del protofà dicatònic **22d-2Br** es va obtenir el corresponent hexafluorofosfat per addició, a una solució aquosa del dibromur, d'una dissolució aquosa d'hexafluorofosfat amònic.

Finalment, el bromur **22a·2Br** es transformà en el corresponent clorur i el dicatió **22d·2Cl** en el bromur per tractament amb una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica en forma hidròxid (Intercanviador d'ions III, Merck) i posterior addició d'àcid clorhídric o bromhídric fins pH 3-4.

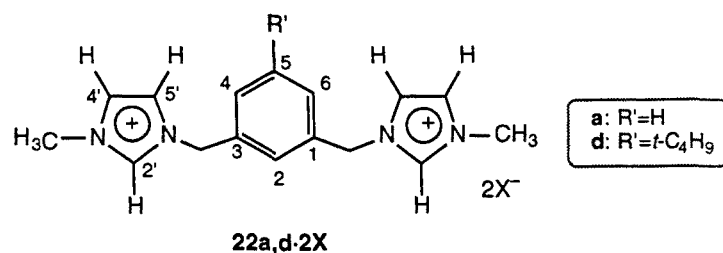
2.2.1. 1,3-BIS(3-ALQUIL-1-IMIDAZOLIOMETIL)ARENS. ESTUDI ESPECTROSCÒPIC

Els 1,3-bis(3-alkuil-1-imidazoliometil)arens **22a,d·2X** i **23a,b,d·2X** són sòlids blancs que han estat caracteritzats sense ambigüetat per mètodes espectroscòpics i anàlisi elemental. Les seves dades físiques i anàlisis elementals es recullen a la Taula 7.6 (veure Part Experimental). Els espectres d'IR de les sals **22a,d·2PF₆** i **23d·2PF₆** mostren absorcions en la zona de 850 a 800 cm⁻¹, característica de l'anió hexafluorofosfat.

Les dades espectroscòpiques de RMN de protó i de carboni-13 de les sals dicatiòniques **22a,d·2X** i **23a,b,d·2X** es recullen a les Taules 2.4 i 2.5 respectivament. Les atribucions dels senyals de ressonància magnètica nuclear (protó i carboni-13) han estat realitzades mitjançant experiments de NOESY, NOE i heterocorrelació ¹H–¹³C (HMQC i HMBC). En el cas del protofà dicatiònic **23a·2Cl**, l'assignació inequívoca dels senyals a l'espectre de RMN de protó es realitzà en base a experiments NOE.

Per últim, es realitzà un estudi per espectrometria de masses mitjançant la tècnica d'electrosprai dels protofans dicatiònics **22a,d·2A** i **23a,b,d·2X** aplicant voltatges variables des de 40 V fins a 120 V (veure Apartat 4.4, Capítol 4).

Taula 2.4. Dades espectroscòpiques de RMN de ^1H i de ^{13}C dels protoheterofans dicatiónics **22a,d-2X**^a



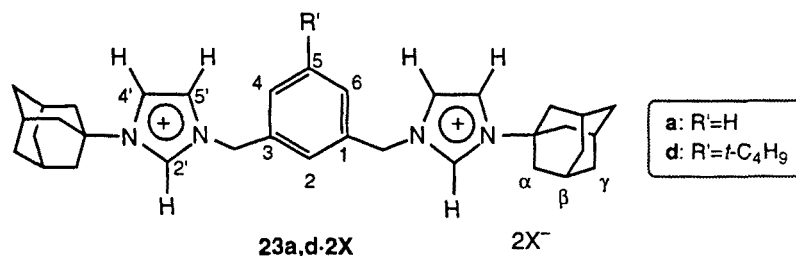
Comp.	H-2'	H-4'	H-5'	-CH ₂ -	H-2	H-4,6	R'-5	CH ₃ -
22a-2Cl	9,64	7,76	7,92	5,48	7,68	7,44	7,44	3,88
22a-2Br	9,39	7,75	7,84	5,47	7,60	7,44	7,44	3,87
22a-2PF₆	9,21	7,72	7,74	5,41	7,48	7,40	7,40	3,85
22d-2Cl	9,57	7,74	7,90	5,42	7,43	7,54	1,26	3,87
22d-2Br^b	9,30	7,74	7,83	5,41	7,31	7,52	1,28	3,87
22d-2PF₆^c	9,15	7,71	7,75	5,37	7,20	7,49	1,27	3,85

Comp.	C-2'	C-4'	C-5'	-CH ₂ -	C-1,3	C-2	C-4,6	C-5	R'-5	CH ₃ -
22a-2Cl	137,3	122,6	124,1	51,5	136,1	129,0	128,9	129,7	-	36,2
22a-2Br	136,8	122,4	124,1	51,6	135,7	128,7	128,4	129,7	-	36,1
22a-2PF₆	137,0	122,6	124,1	51,8	135,8	128,4	128,8	130,0	-	36,1
22d-2Cl	136,9	122,4	124,0	51,8	135,5	125,8	126,0	152,5	31,2; 34,8 ^d	36,1
22d-2Br	136,9	122,6	124,2	51,9	135,7	125,9	126,3	152,7	31,3; 35,0 ^d	36,3
22d-2PF₆	136,9	122,6	124,3	52,1	135,5	125,7	126,2	152,9	31,2; 35,0 ^d	36,2

^aEn DMSO-d₆ (300 MHz i 50,3 MHz). ^bAssignació per NOE. ^cEspectre enregistrat a 200MHz.

^dCarboni quaternari del substituent *t*-butil.

Taula 2.5. Dades espectroscòpiques de RMN de ^1H i de ^{13}C dels protoheterofans dicatònics **23a,d-2A**^{a,b}



Comp.	H-2'	H-4'	H-5'	-CH ₂ -	H-2	H-4,6	R'-5	Ad-
23a-2Cl ^c	10,10	8,13	8,04	5,51	7,95	7,53	7,43	1,70(γ); 2,14(α); 2,17(β)
23d-2Br ^c	9,57	8,07	7,87	5,39	7,28	7,50	1,27	1,71(γ); 2,11(α); 2,21(β)
23d-2PF₆	10,02	7,96	7,96	5,41	7,94	7,56	1,27	1,67(γ); 2,10(α); 2,14(β)

Comp.	C-2'	C-4'	C-5'	-CH ₂ -	C-1,3	C-2	C-4,6	C-5	R'-5	Ad-
23a-2Cl ^d	134,9	120,0	122,8	51,7	136,1	129,2	129,0	129,7	-	29,2(β); 35,1(γ); 41,8(α); 59,6 ^e
23d-2Br	134,6	120,1	122,8	52,0	135,8	125,6	126,2	152,6	31,3; 35,1 ^f	29,2(β); 35,1(γ); 41,8(α); 59,6 ^b
23d-2PF₆	135,2	119,8	122,7	52,2	135,9	127,0	126,2	152,5	31,3; 35,1 ^c	29,2(β); 34,9(γ); 41,8(α); 59,5 ^b

^aEn DMSO- d_6 (300 MHz i 50,3 MHz). ^bRMN de ^1H i de ^{13}C del compost **23b-2Cl** en Part Experimental. ^cAssignació per NOE. ^dAssignació per HETCOR (HMQC). ^eCarboni quaternari del substituent adamantil. ^fCarboni quaternari del substituent *t*-butil.

3. ELS MACROCICLES: UNA FONT D'INSPIRACIÓ PER AL DISSENY DE RECEPTORS ABIÒTICS D'ANIONS

3. ELS MACROCICLES: UNA FONT D'INSPIRACIÓ PER AL DISSENY DE RECEPTORS ABIÒTICS D'ANIONS

Un dels reptes de la Química actual és idear i sintetitzar sistemes abiòtics que actuïn com a sistemes biològics quant a reconeixement, transport i catàlisi. En aquest sentit sorgeix la Química Supramolecular, *la química de l'enllaç intermolecular*, que abarca les estructures i funcions d'entitats formades per associació de dues o més espècies químiques <96CSC>.

El *reconeixement molecular*, que es defineix per l'energia involucrada en la complexació selectiva de substrats per un receptor natural o sintètic formant una supramolècula, és un important procés químic. La similitud de les interaccions *receptor-substrat* en sistemes no naturals i les que tenen lloc en els complexos receptor o enzim-substrat existents a la natura no és accidental i en conseqüència, un dels objectius del reconeixement molecular cerca la comprensió i la mimetització dels processos biocatalítics que són altament eficients i específics, tals com reaccions enzimàtiques, associació immunològica antígen-anticòs, regulació de l'expressió dels gens, interacció fàrmac-receptor, procés de neurotransmissió, etc. <95MI1, 95T343, 96CSC(4), 98AG(E)2755>.

El reconeixement molecular de substrats aniònics per receptors abiòtics ha estat molt menys estudiat que la complexació de cations i molècules neutres, malgrat l'important paper que juguen els anions en la Química i la Biologia. Per exemple, els nucleòtids polifosfats són els components bàsics en les molècules bioenergètiques de tots els organismes vius i els anions di- i tricarboxilats són espècies claus en nombrosos processos metabòlics. Diferents anions inorgànics tals com nitrats, carbonats, sulfats i clorurs, es troben en la majoria de sistemes biològics <96RTC307, 97MI63>.

Cal considerar que els anions són més voluminosos que els cations de similar pes molecular i les seves densitats de càrrega, conseqüentment, més baixes; per tant són més polaritzables i estan més fortament solvatats. L'elevada energia de solvatació que ha de ser superada fa disminuir el balanç global d'energia i la fortalesa de la complexació; a més a més, la complexació és depenent del pH del medi ja que els anions són protonables. No obstant el reconeixement molecular d'anions obre un nou camp en la Química Supramolecular <96CSC(2)519, 96RTC307, 97CRV1609, 97MI1>.

Una aproximació òbvia per la complexació d'anions és l'ús de receptors positivament carregats. En aquest cas, les forces no covalents responsables del fenomen de complexació són essencialment electrostàtiques i la selectivitat pot ser aconseguida per modulació de les interaccions no covalents addicionals (enllaços d'hidrogen, interaccions π - π , etc.) <97CRV1609, 97MI1, 99CEJ1284>.

Des de la labor pionera de Simmons i Park <68JA2431>, els quals van observar l'encapsulació de clorurs en el tricycle diprotonat **26** representat a la Figura 3.1., s'han descrit diferents criptats utilitzant macrocicles azapolicíclics poliprotonats que complexen una gran varietat d'anions <76JA6403, 81JA1282, 92JOC3449>.

La incorporació de càrregues positives a l'arquitectura molecular del receptor pot provenir d'unitats heteroaromàtiques. Com il·lustració citarem el receptor tipus safirínic **27** (Figura 3.1) sintetitzat per Sessler i col. que en la forma diprotonada és selectiu per fosfats <96JA1595>.

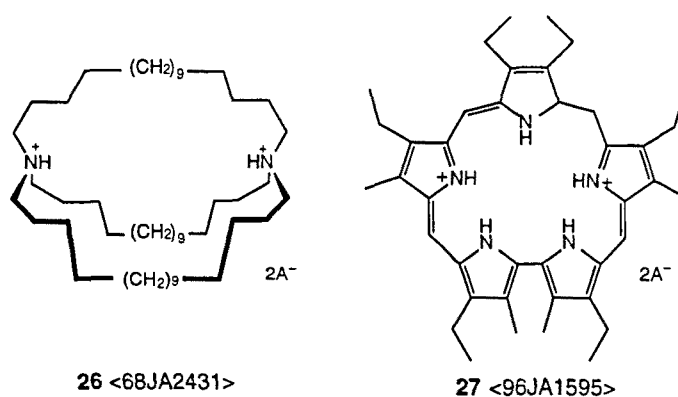


Figura 3.1. Receptors artificials catiónics d'anions

Els receptors sintètics d'anions amb càrregues positives són, sens dubte, els més estudiats. No obstant un dels principals problemes associats a estudis de complexació de sistemes catiónics és la competició entre els propis contranions i els substrats aniónics. En els últims deu anys, emergeix com alternativa el disseny de *receptors electroneutres* d'anions <97CRV1609, 97MI1>, que es poden classificar en:

- receptors àcids de Lewis
- receptors electroneutres via enllaços ió-dipol
- receptors betaínics

Els *receptors electroneutres* que incorporen un nombre definit de fragments tipus *àcid de Lewis* constitueixen la major part dels treballs realitzats en aquest àmbit.

En els últims cinc anys, les investigacions s'han ampliat cap a receptors via enllaços ió-dipol, principalment per al cas d'*ió-enllaç d'hidrogen*. Dins aquest grup citarem el 4-*t*-butilcalix[4]arè **28** investigat per Reinhoudt i col. <94JOC7815> que té la capacitat de reconèixer clorurs. El calix[4]pirrol **29** és un macroheterocicle preparat per Baeyer al 1886 per condensació de l'acetona i el pirrole. Recentment, el grup de Sessler ha estudiat i caracteritzat el compost **29** com un receptor electroneutre d'anions que complexa selectivament l'anió fluorur <96JA5140, 98CC1>. En ambdós exemples, receptors **28** i **29**, el procés de complexació és mitjançant enllaços d'hidrogen (Figura 3.2).

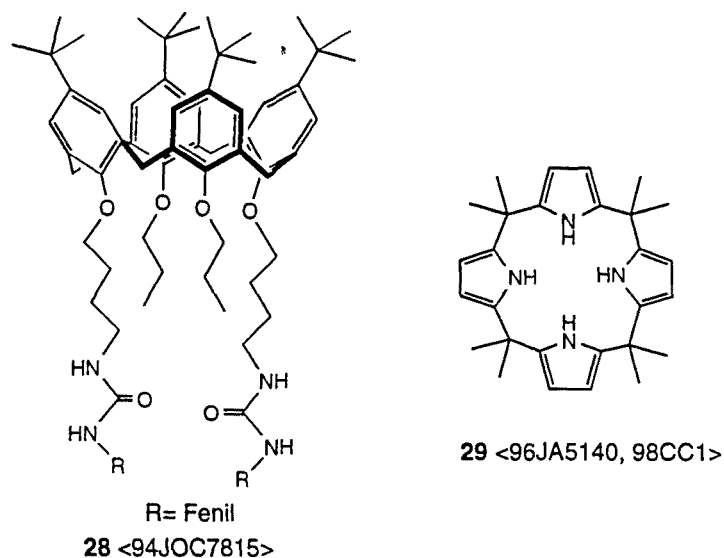


Figura 3.2. Receptors artificials electroneutres d'anions

Malgrat que el reconeixement molecular d'anions mitjançant enllaços d'hidrogen és un camp poc explorat, exemples recents són els sistemes **30** a **33** representats a la Figura 3.3 <97AG(E)2068, 97CC899, 97CC1065, 98CC181>.

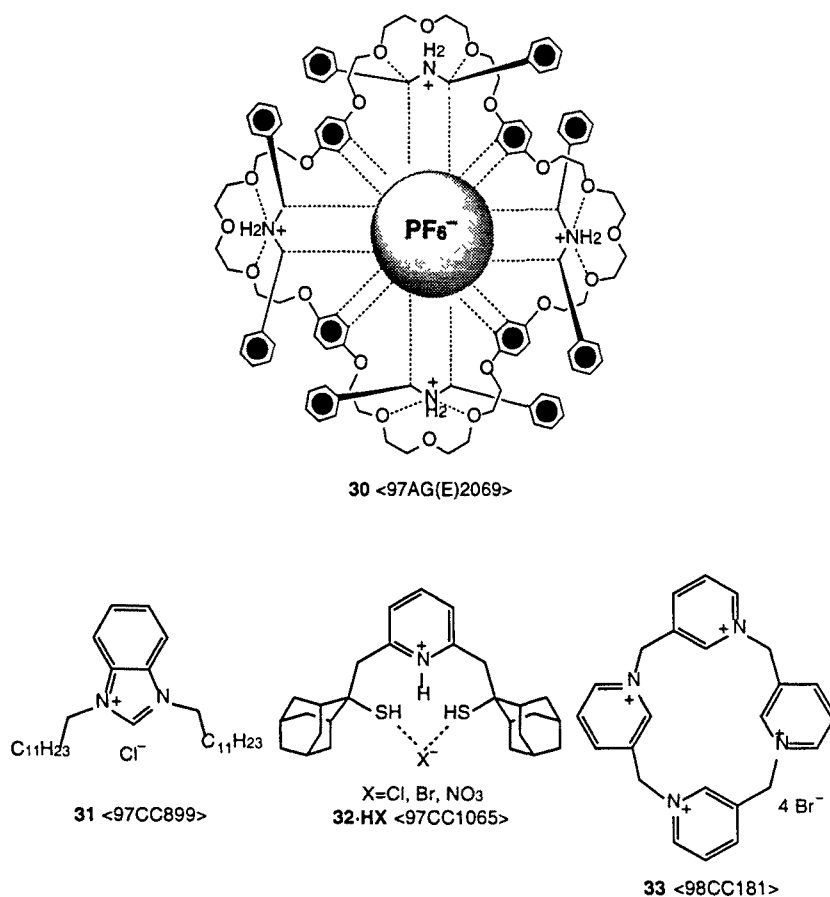


Figura 3.3. Receptors artificials d'anions mitjançant enllaços d'hidrogen

Els *receptors betaïnics* permeten tenir sistemes *electroneutres* per compensació de càrregues formals positives i negatives <96T15171, 99CC295, 99FES(ep)>. Fins el present moment, únicament s'han descrit els receptors **34**

que Schmidtchen denomina receptors "zwitteriònics" d'anions <95AG(E)65, 97CRV1609>. El reconeixement molecular d'halogenurs per part d'aquest tipus de receptor **35** es basa en les interaccions no covalents tipus ió-dipol <95AG(E)65>. Els centres catiònics dels compostos tetraèdrics **34** estan espacialment fixats a causa de la repulsió electrostàtica dels grups amoni caps de pont i, així, s'evita el plegament de l'estructura alifàtica (Figura 3.4).

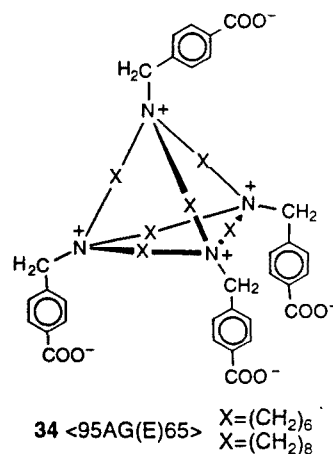


Figura 3.4. Receptors betaïnics d'anions

3.1. INTERACCIONS NO COVALENTS INTERMOLECULARS

En el moment d'explorar el potencial com a receptor d'un determinat compost és necessari considerar també les forces que poden intervenir en el procés de reconeixement molecular <91AG(E)1417, 94COS31, 95ACR37, 96PF335, 98MI1, 99AG(E)737>.

Les forces no covalents intermoleculars responsables del fenomen de complexació es podrien classificar en:

• *Forces atractives*. Les forces atractives no covalents són de tres classes:

(a) *Forces electrostàtiques* que consisteixen en interaccions entre els múltiples moments dipolars de les molècules. En molècules polars neutres la contribució més important a l'energia potencial electrostàtica és la provenent de les interaccions dipol-dipol.

(b) *Forces inductives* que indiquen l'efecte que el moment d'una molècula polar crea en una molècula adjacent.

(c) *Forces dispersives o de dispersió (London)* que deriven de les interaccions entre els moments dipolars instantanis de les molècules <99MI9>.

• *Forces repulsives* que es deuen a repulsions entre electrons quan les distàncies entre molècules és fan molt petites.

• *Interaccions fisico-químiques* on les més relevants a considerar són:

(a) *Enllaços d'hidrogen* <96CSC(2)89, 96MI35, 97MI237, 97MI3, 99AG(E)737>.

(b) *Interaccions π - π* <90JA5525, 94CSR101, 94COS31, 98MI1> .

Per una altra part, a l'autoritzada descripció sobre reconeixement molecular realitzada per Testa i col., es fa una comparació entre les forces de reconeixement en Biologia Molecular i Farmacologia amb les forces intermoleculars codificades en lipofilicitat segons la Figura 3.5. Tanmateix, aquests autors resumeixen els factors estructurals que intervenen en la química de les interaccions no covalents <96PF335, 97MI4>.

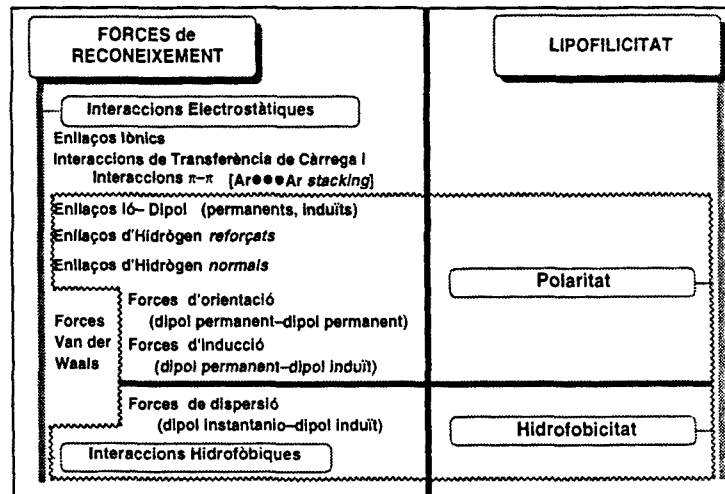


Figura 3.5. B. Testa i col. *Lipophilicity in Molecular Modeling* <96PF335>

3.2. RECEPTORS ABIÒTICS. AVALUACIÓ DE LA CAPACITAT COMPLEXANT

Els **complexos moleculars** són espècies formades per l'associació de dues o més molècules interaccionants que es troben enllaçades de forma **no covalent** amb una estequiometria receptor/substrat definida, que es forma i que existeix com un equilibri en solució <87MI1, 96CSC(8)425>.

La comprensió del fenomen del reconeixement molecular requereix que les interaccions no covalents implicades puguin ésser quantificades, és a dir, és necessari que la informació estructural dels complexos sigui accessible per avaluar el grau de reconeixement i modular les estructures objecte d'estudi. La formació d'un complex es pot reconèixer i estudiar mitjançant el canvi observat en una determinada propietat del receptor en funció de la concentració del substrat.

L'avaluació de l'estabilitat dels complexos moleculars procedeix fonamentalment a través de les següents etapes (veure Figura 3.6):

- A. Assignació a les molècules interaccionants el paper de receptor i substrat
- B. Elecció de la tècnica per a efectuar la quantificació
- C. Elecció del dissolvent
- D. Determinació de l'agregació del receptor i/o substrat
- E. Estudi qualitatiu de la complexació
- F. Estudi quantitatiu de la complexació

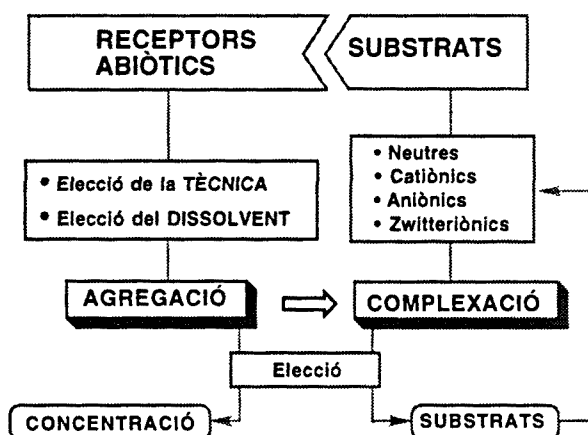


Figura 3.6. Avaluació de la capacitat complexant dels receptors abiòtics

3.3. [14]METAIMIDAZOLIOfANS DICATIÒNICS PER AL REONEIXEMENT D'ANIONS

Donat el potencial per a exhibir propietats com a receptors abiòtics d'anions dels [14]metaimidazoliòfans **10a-e-2X** descrits a la present memòria, es va plantejar com objectiu de la present Tesi Doctoral el realitzar l'estudi del fenomen de complexació d'aquests nous sistemes dicatiònics amb molècules aniòniques seguint les etapes exposades a l'Apartat 3.2.

3.3.1. GENERALITATS

A. Assignació a les molècules interaccionants el paper de receptor i substrat

En el context del disseny de receptors abiòtics resumit a la introducció d'aquest Capítol, els [14]metaimidazoliòfans **10a-e-2X** representats a la Figura 3.7 pot oferir una novedosa aproximació al reconeixement molecular d'anions. Aquests macrocicles –que formalment poden ser considerats com heteroanàlegs dels ciclofans– es troben formats per grups heteroaromàtics carregats positivament i la lipofília aportada pels substituents dels anells aromàtics augmenta la solubilitat en dissolvents orgànics (veure Apartat 2.1.2, Capítol 2).

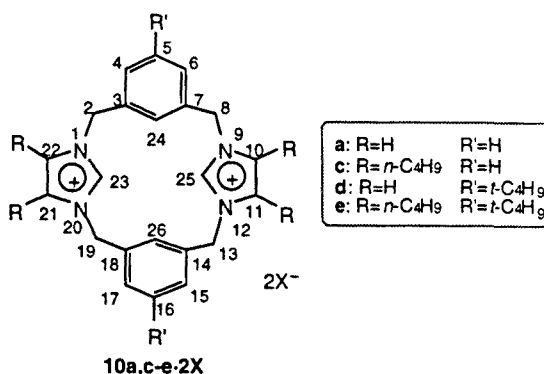


Figura 3.7

B. Elecció de la tècnica per a efectuar la quantificació

Una gran varietat de mètodes qualitatiu i quantitatiu s'han utilitzat per l'estudi de les interaccions no covalents receptor-substrat i l'elecció de la tècnica està en funció de la natura de les propietats a observar. Entre les diferents propietats que poden utilitzar-se hi ha l'absorció de la llum, el fenomen de la ressonància magnètica nuclear, la solubilitat, la conductància i la reactivitat química.

Els mètodes usuals per a l'estudi de la complexació d'anions <97MI1> són: a) potenciometria, b) RMN, c) UV-Vis, IR, d) microcalorimetria. Menció especial mereix l'estudi per espectrometria de masses. Sens dubte, la tècnica per electroesprai (ESI) serà cada vegada d'ús més generalitzat (veure Apartat 4.4, Capítol 4). A més a més, per al cas de l'estudi de complexació d'anions permet treballar tant en "mode positiu" com en "mode negatiu" <97MI5, 98NJC411>. Per altra part, l'anàlisi de difracció de raigs X per monocristalls aporta una informació estructural de gran vàlua sobre els complexos en estat sòlid <99AG(E)1018> i és crucial en qualsevol estudi de complexació, i molt més per al cas de complexació d'anions a causa del reduït nombre de complexos analitzats.

B.1. Ressonància Magnètica Nuclear de Protó

L'espectroscòpia de **ressonància magnètica nuclear de protó** és una de les tècniques més útils disponibles pels químics per a investigar els processos supramoleculars. L'avantatge d'utilitzar l'espectroscòpia de RMN de protó per a estudis de complexació és que proporciona informació microscòpica de l'estructura del complex. A més a més, evita les interpretacions errònies causades per impureses minoritàries, les quals a vegades són importants en altres mètodes òptics. També, l'espectroscòpia de RMN de protó sol subministrar diferents senyals per a l'avaluació independent de la constant d'estabilitat d'un complex.

L'estudi del fenomen de complexació pel mètode de RMN de protó avalua la variació del desplaçament químic (δ) dels protons del receptor i/o substrat. Per a utilitzar les dades de desplaçament químic, com a mínim, un protó en la molècula de receptor i/o substrat lliure i la complexada ha de proporcionar desplaçaments químics significativament diferents.

En l'estudi de complexació d'anions per RMN de protó la variació del desplaçament químic ($\Delta\delta$) ve determinada per la natura de les interaccions no covalents entre el receptor i el substrat així com del dissolvent utilitzat. Quan l'associació està dirigida principalment per

enllaços d'hidrogen ($\delta^-X-H\delta^+ \dots Y\delta^-$), el protó de X-H estarà desapantallat en respecte a les espècies del receptor lliure (X-H).

C. Elecció del dissolvent

El dissolvent juga un paper fonamental en el fenomen del reconeixement molecular <88MI1> ja que el dissolvent constitueix en si mateix un sistema molecular més que un medi continu <87MI1>, i per tant, és susceptible a les mateixes forces intermoleculares que afecten als soluts (receptor i substrat). De fet, si les interaccions dissolvent-dissolvent (*efecte solvofòbic*) i de solvatació són considerables, poden dominar els processos de complexació i emascarar les interaccions intermoleculares entre receptor i substrat fins el punt d'ésser inapreciables.

Els estudis de complexació en dissolvents polars presenten l'atractiu de què permeten mimetitzar millor els sistemes biològics, encara que suposen el repte de l'augment de la complexitat del sistema a considerar i l'efecte desfavorable que implica la competició que s'estableix entre el dissolvent i el substrat pel receptor.

En reaccions de complexació d'anions dirigides per interaccions electroestàtiques i per enllaços d'hidrogen, lògicament els dissolvents polars promouen interaccions no covalents tant amb el receptor com amb el substrat aniònic. Per això, usualment els receptors d'anions tenen zones hidrofòbiques a la seva estructura (efecte hidrofòbic). En relació amb el substrat, la natura de l'anió i del dissolvent modularan la solvatació dels mateixos.

Els anions amb elevada densitat de càrrega com clorur, bromur i acetat estan molt menys solvatats en dissolvents polars apròtics –per exemple, acetonitril i dimetilsulfòxid– <88MI1, 92AG(E)292, 97CRV1609, 97MI1>.

Per a l'estudi dels [14]metaimidazoliofans **10a-e-2X** se seleccionà el dimetilsulfòxid i l'acetonitril com dissolvents. Cal dir que aquests macrocicles són pràcticament insolubles en aigua mentre que són solubles en diferents dissolvents orgànics (veure Apartat 2.1.2, Capítol 2). Tanmateix, a mesura que augmenten el nombre de substituents en els arens són més solubles en dissolvents apolars, com l'heterofà **10e-2PF₆** que és soluble en cloroform.

3.3.2. ESTUDI D'AGREGACIÓ

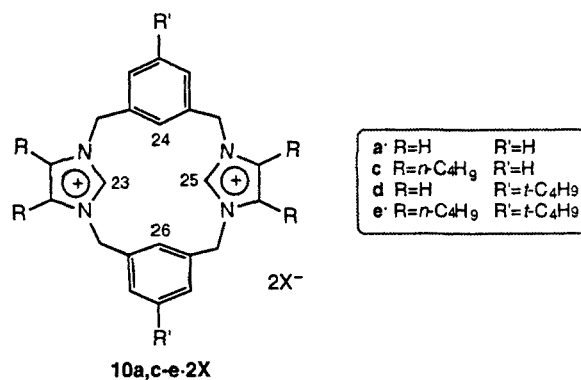
D. Determinació de l'agregació del receptor i/o substrat

El fenomen de l'agregació implica interaccions no covalents en el mateix receptor i/o substrat a causa de la contribució de les forces intermoleculares <87MI1, 95CRV2229> i la seva avaluació és fonamental per a la determinació dels paràmetres termodinàmics de la complexació per tal d'evitar induir greus errors. El fenomen de l'agregació determina en darrera instància, l'interval de concentracions disponible per als estudis de complexació i en definitiva, per a la parametrització de la complexació. Cal aconseguir determinar un marge de concentracions on els elements de referència (desplaçament químic dels protons del receptor i/o substrat) no experimentin una variació major que la que deriva de la pròpia tècnica o de l'error experimental.

La ressonància magnètica nuclear de protó ha estat ampliament utilitzada per estudiar els equilibris d'agregació, especialment si estan regits per enllaços d'hidrogen <87MI202>. En el cas dels [14]metaimidazoliòfans **10a-e-2X** s'ha considerat que l'error experimental correspon a variacions en els desplaçaments químics dels protons del receptor iguals o inferiors a 0,1 ppm.

Les conclusions de l'estudi d'agregació per RMN de protó a 300 MHz en DMSO-d₆ [14]metaimidazoliòfans **10a-e-2X**, així com l'estudi del macrocicle **10e-2X** en CD₃CN queden reflexades a la Taula 3.1. L'interval de concentracions escollit per portar a terme aquest estudi ve delimitat per dos factors: la solubilitat del receptor i la sensibilitat de la mesura experimental; així, l'ordre de concentracions explorat es situa entre 1-40 mM, observant-se una variació significativa en el desplaçament químic dels protons H-23,25 i H-24,26 dels compostos **10a-e-2X** (veure Taules 7.6 i 7.7 en Part Experimental).

Taula 3.1. Estudi d'agregació dels [14]metaimidazoliòfans **10a-e-2X**^a



Compost	Dissolvent	Interval concentracions (mM)	[] max. sense agregació (mM)
10a·2Cl	DMSO-d ₆	1,51-38,10	2,93
10a·2PF₆		1,36-18,60	No agrega
10c·2Cl		0,71-23,63	2,85
10c·2PF₆		1,33-17,84	No agrega
10d·2Br		1,39-25,11	12,55
10d·2Cl		0,59-25,55	1,09
10d·2PF₆		0,48-18,61	~2 ^b
10e·2Br		1,33-19,62	9,90
10e·2Cl		0,95-18,29	~9 ^c
10e·2PF₆		1,27-11,86	No agrega
10e·2AcO		0,56-20,22	0,56
10e·2Br	CD ₃ CN	0,36-6,05 ^d	0,36
10e·2Cl		0,40-6,37 ^d	0,40
10e·2PF₆		1,49-14,14	No agrega
10e·2AcO		0,37-22,28	0,37

^aEs considera que hi ha agregació quan $\Delta\delta > 0,1$ ppm (veure Taules 7.6 i 7.7 en Part Experimental).

^b $\Delta\delta \geq 0,1$ ppm en l'interval de concentracions 1,53-2,89 mM. ^c $\Delta\delta \geq 0,1$ ppm en l'interval de concentracions 4,76-9,71 mM. ^dA concentracions superiors el producte és insoluble.

L'observació dels resultats de la Taula 3.1 permet deduir que l'agregació dels imidazoliòfans **10a-e-2X** en dimetilsulfòxid depen de l'anió; així, en general, els clorurs agreguen mentre que els hexafluorofosfats pràcticament no agreguen en cap cas. Per altra part, i dins els diferents clorurs estudiats, l'heterofà **10e-2Cl** és el que menys agrega a causa de la presència dels substituents en els anells aromàtics.

3.3.3. ESTUDI PER RESSONÀNCIA MAGNÈTICA NUCLEAR DE PROTÓ

Els [14]imidazoliòfans **10a,c-e-2X** s'han estudiat per RMN de protó (300 MHz) en DMSO- d_6 a diferents concentracions. Al comparar els espectres dels macrocicles **10a,c-e-2X**, s'observà que els àtoms d'hidrogen més afectats són els protons H-24,26 dels anells benzènics i H-23,25 dels anells π -deficients (veure Taules 7.6 i 7.7 en Part Experimental).

A la Taula 3.2 es recullen els $\delta H_{23,25}$ i $\delta H_{24,26}$ dels azoliòfans **10a,c-e-2X** en DMSO- d_6 així com l'estudi del macrocicle **10e-2X** en CD_3CN a concentracions entre 0,59 i 1,51 mM, inferiors a la concentració màxima sense agregació (veure Taules 3.1 i 3.2).

Taula 3.2. Desplaçaments químics dels protons H-23,25 i H-24,26 en els [14]metaimidazoliòfans **10a-e-2X**

Compost ^a	[] (mM)	H-23,25	H-24,26
10a-2Cl	1,51	9,42	7,09
10a-2PF₆	1,36	9,24	6,95
10c-2Cl	0,71	9,32	6,57
10c-2PF₆	1,33	9,34	6,60
10d-2Br	1,39	9,34	6,67
10d-2Cl	0,59	9,36	6,69
10d-2PF₆	0,48	9,45	6,76

Compost ^a	[] (mM)	H-23,25	H-24,26	Compost ^b	[] (mM)	H-23,25	H-24,26
10e-2Br	1,33	9,33	6,41	10e-2Br	0,36	9,43	6,80
10e-2Cl	0,95	9,46	6,48	10e-2Cl	0,40	9,48	6,81
10e-2PF₆	1,27	9,42	6,48	10e-2PF₆	1,49	8,87	6,32
10e-2AcO	0,56	9,59	6,54	10e-2AcO	0,37	9,96	6,97

^aRMN de 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz). ^bRMN de 1H (CD_3CN , 300 MHz).

La comparació dels desplaçaments químics dels protons H-23,25 i H-24,26 dels [14]metaimidazoliofans **10a,c-e-2X** reunits a la Taula 3.2 permet realitzar diverses observacions, que se sumarien en els punts següents:

- 1er. *Efecte de l'estructura*: Variació del desplaçament químic dels protons H-24,26 dels anells benzènics en els [14]heterofans **10a,c-e-2Cl** i **10a,c-e-2PF₆** en DMSO-d₆ (veure Figura 3.8).
- 2on. *Efecte de l'anió*: Variació del desplaçament químic dels protons H-23,25 i H-24,26 en els [14]heterofans **10a,c-e-2X** amb diferent contraió en DMSO-d₆ (veure Taula 3.2, Figures 3.9 i 3.10).
- 3er. *Efecte del dissolvent*: Variació del desplaçament químic dels protons H-23,25 i H-24,26 en l'heterofà **10e-2X** en DMSO-d₆ i CD₃CN (veure Taula 3.2, Figures 3.11 i 3.12).

Referent al primer punt, els espectres de RMN de protó, en DMSO-d₆ a 300 MHz, dels heterofans **10c-2Cl**, **10d-2Cl** i **10e-2Cl** es diferencien respecte al de l'[14]metaheterofà sense substituents en els anells aromàtics **10a-2Cl** per l'apantallament experimentat pels protons de les posicions H-24,26 dels nuclis benzènics.

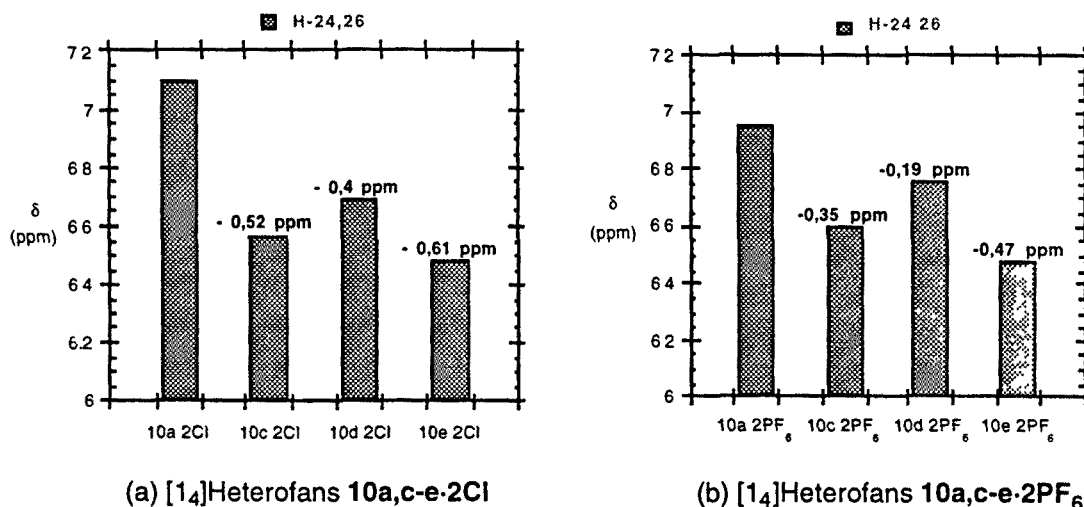


Figura 3.8. Variació del desplaçament químic δ (ppm) dels protons H-24,26 dels anells benzènics en DMSO-d₆ (300 MHz): (a) [14]heterofans **10a,c-e-2Cl**; (b) [14]heterofans **10a,c-e-2PF₆**

La magnitud d'aquest apantallament és de -0,52 ppm (156 Hz) per **10c-2Cl**, -0,4 ppm (120 Hz) per **10d-2Cl** i -0,61 ppm (183 Hz) per **10e-2Cl**. El seu origen es degut als canvis

conformacionals induïts pels substituents ja que no s'observa cap altra variació significativa en els valors del desplaçaments químics dels altres àtoms d'hidrogen dels heterofans **10a,c-e-2X** <95JOC996>.

Les mateixes observacions referents a l'efecte dels substituents en els desplaçaments químics dels protons H-24,26 poden aplicar-se quan l'anió és un hexafluorofosfat en els azoliofans **10a,c-e-2PF₆** (veure Figura 3.8), la qual cosa confirma que es tracta d'un efecte estructural <99MI10>.

Referent al segon punt –efecte de l'anió–, s'han pogut observar diferències en els valors dels desplaçaments químics de protó en DMSO-d₆ a 300 MHz en alguns [1,4]metaheterofans **10a-e-2X** segons el seu corresponent contraió, tal i com es reflexa a la Taula 3.2 i a la Figura 3.9. Així, si bé la substitució de l'anió halogenur dels macrocicles **10c,d,e-2X** per l'hexafluorofosfat no indueix canvis significatius, la comparació de les dades de RMN de protó del compost **10a-2Cl** en el seu corresponent hexafluorofosfat **10a-2PF₆** posa de manifest el desapantallament experimentat pels protons dels anells d'imidazoli H-23,25 (+0,18 ppm, 54 Hz) com també pels protons H-24,26 dels anells benzènics (+0,14 ppm, 42 Hz) de l'heterofà **10a-2Cl**.

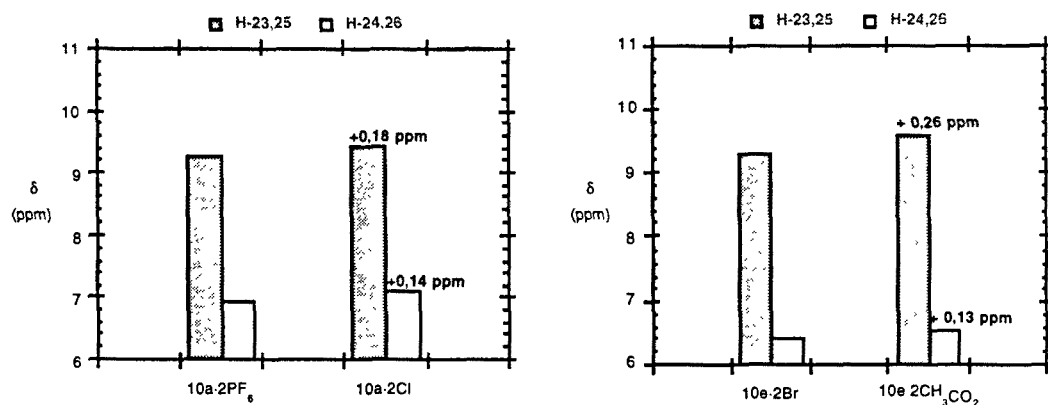


Figura 3.9. Variació del desplaçament químic δ (ppm) dels protons H-23,25 i H-24,26 entre els heterofans **10a-2PF₆/10a-2Cl** i **10e-2Br/10e-2AcO** en DMSO-d₆ (300 MHz)

De forma anàloga, també s'observà un desapantallament significatiu dels protons imidazòlics H-23,25 (+0,26 ppm, 78 Hz) i dels protons benzènics H-24,26 (+0,12 ppm, 36 Hz) de l'azoliofà **10e-2AcO** al comparar els desplaçaments químics en DMSO-d₆ a 300 MHz respecte el macrocicle **10e-2Br** (veure Taula 3.2 i Figura 3.9).

Així mateix, en l'estudi de RMN de protó dels heterofans **10e-2X** en CD₃CN a 300 MHz es posa de manifest desapatallament dels protons H-23,25 i H-24,26 al comparar l'hexafluorofosfat **10e-2PF₆** respecte el bromur **10e-2Br** (H-23,25: +0,56 ppm, 168 Hz; H-24,26: +0,48 ppm, 144 Hz), el clorur **10e-2Cl** (H-23,25: +0,61 ppm, 183 Hz; H-24,26: +0,49 ppm, 147 Hz) i l'acetat **10e-2AcO** (H-23,25: +1,09 ppm, 327 Hz; H-24,26: +0,65 ppm, 195 Hz), tal i com es representa a la Figura 3.10 (veure Taula 3.2).

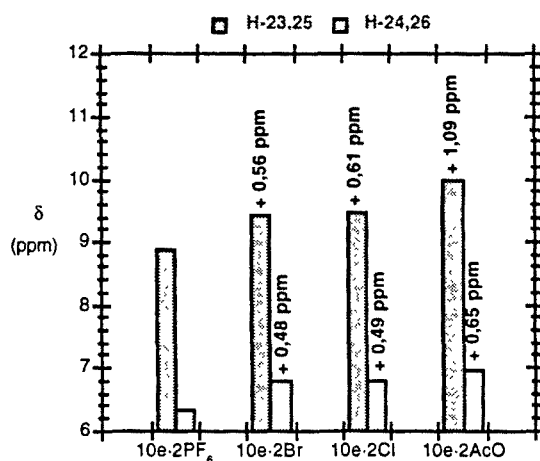


Figura 3.10. Variació del desplaçament químic δ (ppm) dels protons H-23,25 i H-24,26 dels heterofans **10e-2X** en CD₃CN (300 MHz)

Aquest efecte apunta un fenomen de complexació d'anions mitjançant enllaços d'hidrogen <97CRV1609>, comportament que detallarem més endavant i que ja es va observar en les estructures obtingudes per difracció de raigs X dels heterofans **10a-2Cl** i **10d-2Cl** (veure Apartat 3.5).

Referent al tercer punt –efecte del dissolvent–, no desvinculat del punt anterior, cal comentar la remarcable diferència que suposa l'enregistrament dels espectres de RMN de protó a 300 MHz en DMSO-d₆ o en un dissolvent dipolar apròtic però més apolar com el CD₃CN per als heterofans **10e-2Br** i **10e-2AcO** <97MI221>. La dissolució en un medi més apolar disminuirà la solvatació del macrocicle i el contraió pel dissolvent, augmentant la fortalesa dels enllaços d'hidrogen entre els soluts <87MI12>. Així doncs, els desplaçaments químics en CD₃CN apareixen a camps més baixos pels protons H-23,25 (+0,10 ppm, 30 Hz per al macrocicle **10e-2Br** i +0,37 ppm, 111 Hz per al macrocicle **10e-2AcO**) i H-24,26 (+0,39 ppm, 117 Hz per al macrocicle **10e-2Br** i +0,43 ppm, 129 Hz per al macrocicle **10e-2AcO**) en comparació amb els desplaçaments químics en DMSO-d₆, com es reflexa a la

Figura 3.11 (veure Taula 3.2). Aquesta observació experimental reafirma la hipòtesi de la interacció mitjançant enllaços d'hidrogen de l'heterofà **10e** amb els contraions bromur i acetat, que s'incrementa en disminuir la polaritat del dissolvent, de forma semblant als parells iònics en la "caixa" de dissolvent <88M1>.

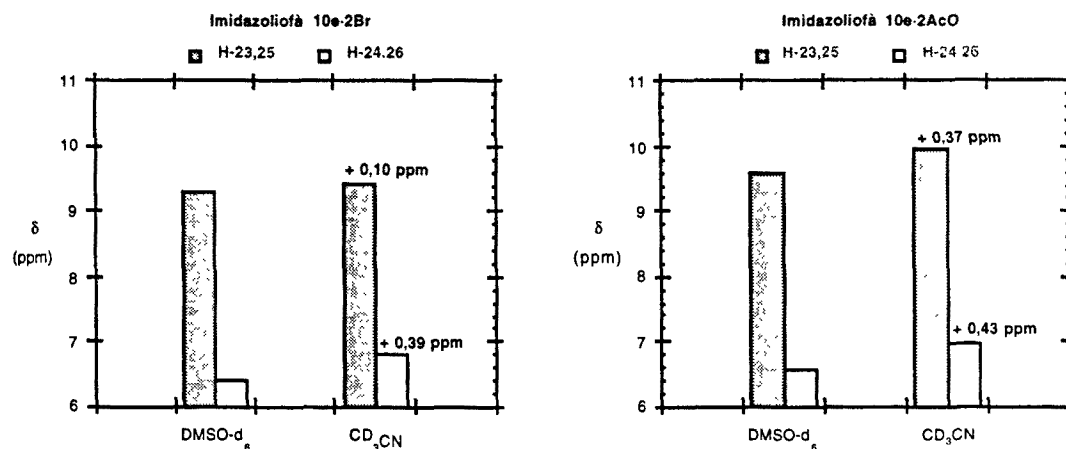


Figura 3.11. Variació del desplaçament químic δ (ppm) dels protons H-23,25 i H-24,26 en els imidazolidians **10e-2Br** i **10e-2AcO** en DMSO-d₆ i CD₃CN

En el cas del dicatió **10e-2PF₆**, els desplaçaments químics en CD₃CN (veure Taula 3.2) apareixen a camps més alts pels protons H-23,25 (-0,52 ppm, 159 Hz) i H-24,26 (-0,14 ppm, 42 Hz) en comparació amb els desplaçaments químics en DMSO-d₆, com es reflexa a la Figura 3.12. Aquest fet experimental indica la menor contribució d'enllaços d'hidrogen entre el macrocicle **10e** i el contraió hexafluorofosfat i recolça el fet de la major solubilitat dels [14]metaimidazolidians **10a-e-2PF₆** en acetonitril (veure Apartat 2.1.2, Capítol 2).

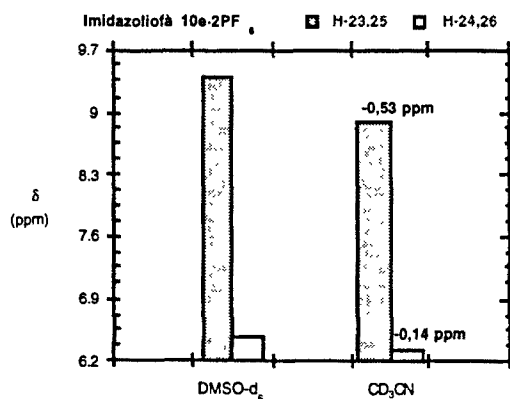


Figura 3.12. Variació del desplaçament químic δ (ppm) dels protons H-23,25 i H-24,26 de l'imidazolidià **10e-2PF₆** en DMSO-d₆ i CD₃CN

En resum, la naturalesa i intensitat de les interaccions no covalents presents entre els [14]metaimidazoliofans dicatònics **10a-e** i els seus contraions depenen en gran mesura de:

- (a) *L'arquitectura de l'heterofà* i les seves modificacions estructurals –per exemple compari's **10a-2Cl** i **10e-2Cl**–.
- (b) *La naturalesa del contraió*, ja sigui halogenur, acetat o hexafluorofosfat.
- (c) *La naturalesa del dissolvent*, per això, en espècies iòniques es detecta molt millor les interaccions no covalents en dissolvents poc polars <87MI1, 88MI1, 97MI1>.

3.3.3.A. ESTUDI PER RMN DE PROTÓ DEL MACROCICLE **10c-2OH**

Els [14]metaheterofans **10a-e-2X** poden considerar-se també calix[4]heteroarens, indicarem breument una faceta important dels calix[4]arens sobre el seu estudi conformacional <99MI5>. Els espectres de RMN de protó en DMSO- d_6 dels [14]metaimidazoliofans **10a-e-2X** mostren un únic senyal en forma de singlet per als protons metilènics que indica una considerable *flexibilitat conformacional* o bé una conformació *1,3-alternada* menys probable. Menció especial mereix l'espectre de RMN de protó en DMSO- d_6 del compost **10c-2OH** a temperatura ambient on s'observà a la regió corresponen als protons metilènics dos parells de doblets, en proporció relativa 1:1, que podrien correspondre a una de les conformacions de *con parcial* representades a la Figura 3.13, possiblement estabilitzada per l'existència de enllaços d'hidrogen entre el macrocicle i el contraió hidròxid.

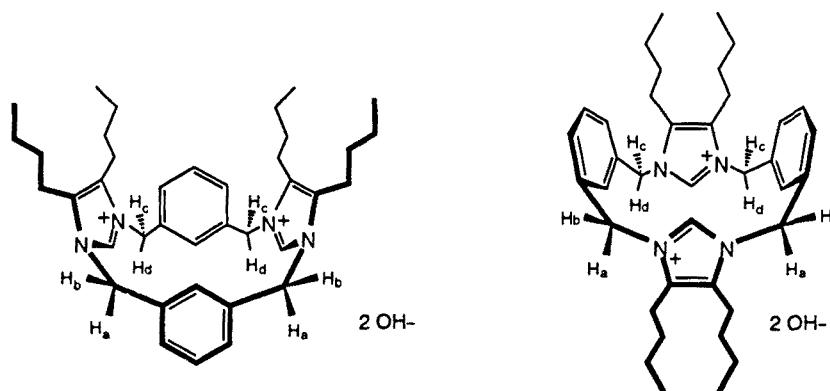


Figura 3.13. Conformacions de *con parcial* de l'heterofà **10c-2OH**

Al repetir als tres dies el mateix espectre de RMN de protó, s'observà la presència d'un singlet junt als parells de doblets abans mencionats. Aquest fet experimental s'explicaria per un augment de la velocitat d'interconversió de les diferents conformacions del compost **10c-2OH** que depen del caracter polar del DMSO-d₆ que disminueix les interaccions no covalents entre el macrocicle i el contraió <93T8933>. La transformació de l'heterofà **10c-2OH** en el corresponent trifluoroacetat per addició d'unes gotes d'àcid trifluoroacètic al tub de resonància provocà la coalescència dels senyals presents en la regió dels protons metilènics en un únic singlet a causa de l'elevada flexibilitat conformacional que ja s'havia posat de manifest en els compostos **10a-e-2X** quan el contraió era un halogenur o un hexafluorofosfat.

A la Figura 3.14 es recull la zona dels espectres de RMN de protó (DMSO-d₆, 200 MHz) corresponent als protons metilènics dels [14]metaimidazoliofans **10c-2Cl**, **10c-2OH** i **10c-2CF₃CO₂**.

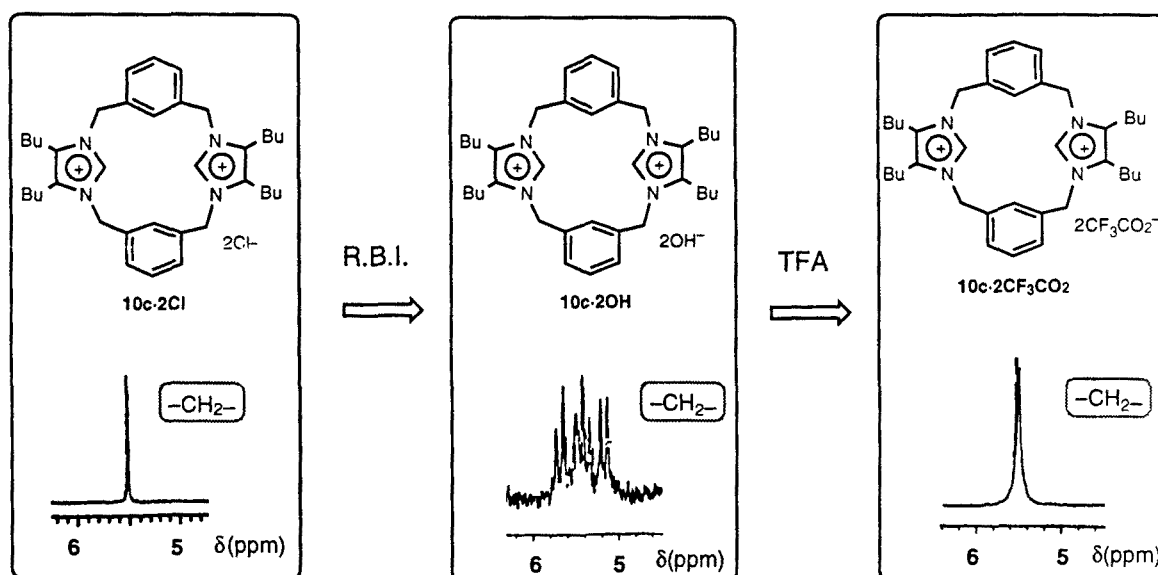


Figura 3.14. RMN de protó (DMSO-d₆, 200 MHz) dels [14]metaimidazoliofans **10c-2Cl**, **10c-2OH** i **10c-2CF₃CO₂**

3.4 [14]METAIMIDAZOLIOFANS. ESTUDI DE COMPLEXACIÓ D'ANIONS

3.4.1. ESTUDI QUALITATIU DE LA COMPLEXACIÓ

E. Estudi qualitatiu de la complexació

Considerant els resultats obtinguts en l'estudi de RMN de protó dels [14]metaimidazoliofans **10a-e-2X**, se seleccionà l'heterofà **10e-2PF₆** (Figura 3.15), com a receptor abiòtic per a realitzar l'estudi de complexació d'anions a causa de la seva gran solubilitat en diferents dissolvents orgànics. A més a més, el contraió hexafluorofosfat no manifestà interaccions no covalents fortes amb el macrocicle **10e**, per la qual cosa no hi haurà competició entre el contraió i el substrat aniònic pel receptor <99CC295>.

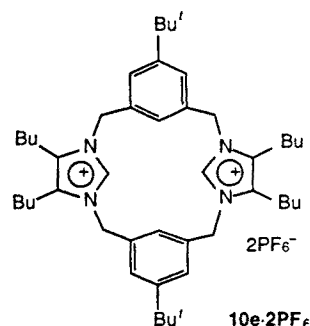


Figura 3.15

Un cop triat el receptor –[14]metaimidazoliofà **10e-2PF₆**–, el mètode –RMN de protó–, els dissolvents –DMSO-d₆ i CD₃CN– i determinat l'interval de concentracions per treballar –1-14 mM– on no es posa de manifest el fenomen d'agregació (veure Taula 3.1 i Taules 7.7 i 7.8 en Part Experimental), el següent pas a donar és la selecció d'una sèrie de substrats aniònics, escollits d'acord amb l'estructura dicatònica del macrocicle **10e-2PF₆** i de les forces no covalents que poden intervenir en el procés de complexació, els enllaços d'hidrogen.

Es considerarà la complexació amb sistemes models pertanyents als següents grups: (a) Sals potàssiques inorgàniques; (b) Molècules orgàniques neutres; (c) Sals de tetrabutilamoni (TBA·A).

El procediment experimental seguit es basà en l'observació per RMN de protó a 300 MHz dels canvis en els desplaçaments químics dels protons de l'heterofà considerat **10e-2PF₆** –definit com a receptor–, induïts per l'addició del potencial substrat sobre una dissolució en DMSO-d₆ del receptor a una **concentració 3 mM** fixa on no es posa de manifest el fenomen d'agregació (*experiment de competició entre el contraió i l'anió addicionat pel receptor*, veure Apartat 7.4 en Part Experimental). De forma anàloga a l'estudi d'agregació dels heterofans **10a-e-2X** (veure Apartat 3.3.2), es considerarà que variacions en el desplaçament químic inferiors a 0,1 ppm són causades per l'error experimental.

Tal i com es pot observar a la Taula 3.3, l'addició de sals potàssiques inorgàniques no provocà una variació significativa ($\Delta\delta < 0,1$ ppm) en els desplaçaments químics dels protons de l'heterofà **10e-2PF₆** possiblement per l'augment de la constant dielèctrica del medi a l'addicionar la sal inorgànica. Tampoc l'addició de molècules orgàniques neutres riques en electrons com la glicina i l'anisol indueix variació en el desplaçament químic probablement a causa del seu major volum respecte la cavitat de l'azoliofà **10e-2PF₆**.

Taula 3.3. Desplaçaments químics de RMN de ¹H per l'[14]metaimidazolifà **10e-2PF₆** observats a 300 MHz en DMSO-d₆ a una concentració fixa de receptor (3 mM) i posterior addició d'equivalents de diferents substrats

Receptor/Substrat	[R]:[S]	H-23,25	H-4,6,15,17	H-24,26	CH ₂	R-10,11,21,22	R-5,16
10e-2PF₆ ^a	–	9,44	7,69	6,49	5,49	2,24 ^b	1,34
10e-2PF₆/KPF₆	1:2	9,34	7,69	6,41	5,49	2,24 ^b	1,34
10e-2PF₆/KCl	1:2	9,41	7,69	6,45	5,50	2,24 ^b	1,34
10e-2PF₆/KH₂PO₄	1:2	9,46	7,68	6,50	5,49	2,23 ^b	1,34
10e-2PF₆/Glicina	1:1	9,44	7,69	6,48	5,49	2,23 ^b	1,34
10e-2PF₆/Anisol	1:1	9,42	7,69	6,49	5,49	2,23 ^b	1,34

^aVeure esquema de numeració a la Figura 3.7. ^bAl substituent *n*-butil sols s'indica el desplaçament químic del grup metilè en α de l'anell d'imidazoli.

En canvi s'observà un desapantallament significatiu dels protons H-23,25 i H-24,26 de l'[14]metaimidazolifà **10e-2PF₆** a l'addicionar diferents sals de tetrabutilamoni a una solució 3 mM del macrocicle **10e-2PF₆** en DMSO-d₆ en una relació 2:1 ([**10e-2PF₆**]=3 mM, [TBA·A]=6 mM) tal i com es representa a la Figura 3.16 (Taula 3.4). Aquest fet experimental indica la formació de complexos mitjançant enllaços d'hidrogen entre l'anió de la sal de tetrabutilamoni i el macrocicle **10e-2PF₆** <99CC295>.

Taula 3.4. Desplaçaments químics de RMN de ^1H per l'[14]metaimidazoliofà $10\text{e}\cdot 2\text{PF}_6$ observats a 300 MHz en DMSO-d_6 a una concentració fixa de receptor (3 mM) i posterior addició de dos equivalents de diferents sals de tetrabutilamoni (6 mM)

Receptor/Substrat	H-23,25	H-4,6,15,17	H-24,26	CH ₂	R-10,11,21,22	R-5,16
$10\text{e}\cdot 2\text{PF}_6^{\text{a}}$	9,44	7,69	6,49	5,49	2,24 ^b	1,34
$10\text{e}\cdot 2\text{PF}_6/\text{TBA}\cdot\text{PF}_6$	9,41	7,69	6,47	5,49	2,23 ^b	1,34
$10\text{e}\cdot 2\text{PF}_6/\text{TBA}\cdot\text{I}$	9,42	7,69	6,48	5,49	2,24 ^b	1,34
$10\text{e}\cdot 2\text{PF}_6/\text{TBA}\cdot\text{Br}$	9,46	7,69	6,50	5,50	2,24 ^b	1,34
$10\text{e}\cdot 2\text{PF}_6/\text{TBA}\cdot\text{Cl}$	9,54	7,69	6,54	5,50	2,24 ^b	1,34
$10\text{e}\cdot 2\text{PF}_6/\text{TBA}\cdot\text{CN}$	9,96	7,65	6,81	5,46	2,23 ^b	1,34
$10\text{e}\cdot 2\text{PF}_6/\text{TBA}\cdot\text{AcO}$	10,18	7,64	6,91	5,45	2,23 ^b	1,34
$10\text{e}\cdot 2\text{PF}_6/\text{TBA}\cdot\text{H}_2\text{PO}_4$	10,29	7,64	6,93	5,47	2,24 ^b	1,33
$10\text{e}\cdot 2\text{PF}_6/\text{TBA}\cdot\text{F}$	10,30	7,61	7,06	5,44	2,23 ^b	1,34

^aVeure esquema de numeració a la Figura 3.7. ^bAl substituent *n*-butil sols s'indica el desplaçament químic del grup metilè en α de l'anell d'imidazoli.

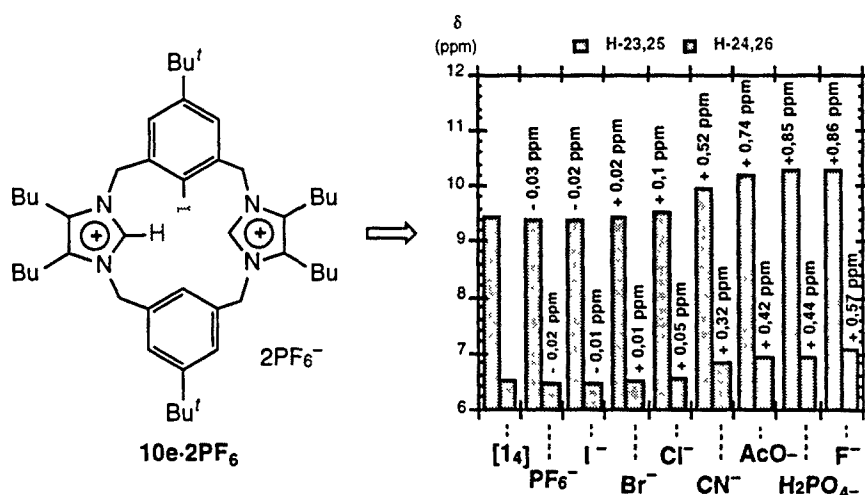


Figura 3.16. Variació del desplaçament químic δ (ppm) dels protons H-23,25 i H-24,26 de l'azoliofà $10\text{e}\cdot 2\text{PF}_6$ per addició de diferents sals de tetrabutilamoni en DMSO-d_6

A fi de reafirmar l'existència d'enllaços d'hidrogen entre l'heterofà $10\text{e}\cdot 2\text{PF}_6$ i els anions anteriors es realitzà un nou assaig de complexació en les mateixes condicions experimentals utilitzant un dissolvent més apolar com l'acetonitril <97MI221>; en aquest cas els protons

H-23,25 i H-24,26 manifesten un major desapantallament a causa de la disminució de la solvatació del macrocicle i l'anió addicionat que comporta l'augment de la força dels enllaços d'hidrogen (Taula 3.5 i Figura 3.17).

Taula 3.5. Desplaçaments químics de RMN de ^1H per l'[14]metaimidazoliòfà **10e**·**2PF₆** observats a 300 MHz en CD_3CN a una concentració fixa de receptor (3 mM) i posterior addició de dos equivalents de diferents sals de tetrabutilamoni (6 mM)

Receptor/Substrat	H-23,25	H-4,6,15,17	H-24,26	CH ₂	R-10,11,21,22	R-5,16
10e · 2PF₆ ^a	8,90	7,60	6,34	5,35	2,23 ^b	1,37
10e · 2PF₆ /TBA·PF ₆	8,88	7,60	6,34	5,34	2,23 ^b	1,37
10e · 2PF₆ /TBA·I	9,35	7,60	6,64	5,36	2,23 ^b	1,37
10e · 2PF₆ /TBA·Br	9,65	7,59	6,87	5,38	2,23 ^b	1,37
10e · 2PF₆ /TBA·Cl	9,90	7,58	6,91	5,42	2,21 ^b	1,37
10e · 2PF₆ /TBA·H ₂ PO ₄	10,09	7,54	6,86	5,37	2,15 ^b	1,37
10e · 2PF₆ /TBA·F	10,41	7,51	7,25	5,37	2,16 ^b	1,37
10e · 2PF₆ /TBA·AcO	10,51	7,51	7,17	5,31	2,16 ^b	1,37
10e · 2PF₆ /TBA·CN	10,60	7,48	7,17	5,25	2,13 ^b	1,39

^aVeure esquema de numeració a la Figura 3.7. ^bAl substituent *n*-butil sols s'indica el desplaçament químic del grup metilè en α de l'anell d'imidazoli.

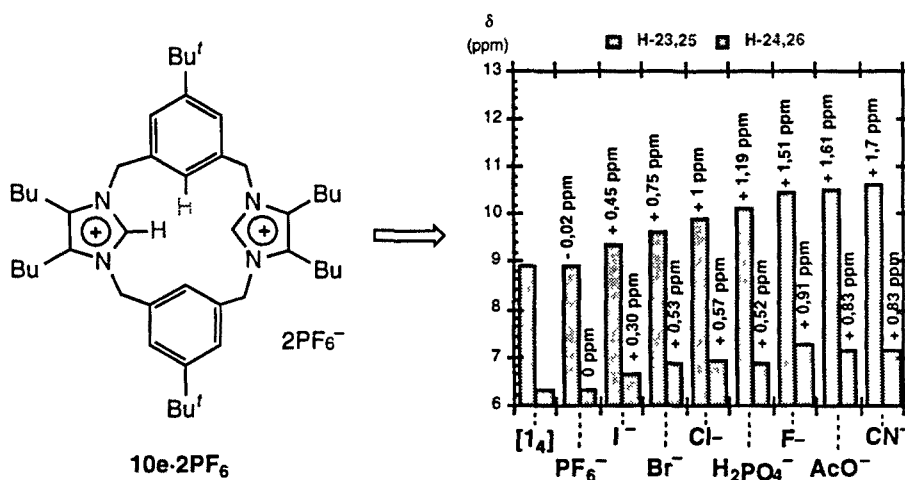


Figura 3.17. Variació del desplaçament químic δ (ppm) dels protons H-23,25 i H-24,26 de l'azoliòfà **10e**·**2PF₆** per addició de diferents sals de tetrabutilamoni en CD_3CN

L'observació dels dos gràfics anteriors apunta, *a priori* de forma qualitativa, una certa selectivitat del receptor **10e-2PF₆** per a diferents anions; així, en DMSO-d₆, l'hexafluorofosfat, iodur i bromur no estableixen enllaços d'hidrogen amb el macrocicle, en el cas dels clorurs són molt febles, són remarcables els establerts amb cianur i acetat i destaca els formats amb el dihidrogenfosfat i el fluorur on es posa de manifest el major desapantallament pels protons H-23,25 (+0,86 ppm, 258 Hz) i H-24,26 (+0,57 ppm, 171 Hz). Aquesta selectivitat és menor al disminuir la polaritat del medi ja que es potencia la fortalesa de les interaccions no covalents; així, en CD₃CN, només l'addició d'hexafluorofosfat no provoca desapantallament dels protons H-23,25 i H-24,26 de l'heterofà, mentre que en el cas d'iodurs, bromurs, clorurs, dihidrogenfosfat, fluorur, acetat i cianur augmenta de forma gradual el deapantallament dels protons abans citats; així, el major desapantallament dels protons H-23,25 i H-24,26 del macrocicle **10e-2PF₆** es produeix a l'addicionar TBA-CN (+1,7 ppm, 510 Hz pels protons H-23,25 i +0,83 ppm, 249 Hz pels protons H-24,26).

De forma qualitativa, l'[14]metaimidazoliòfà **10e-2PF₆** presenta una selectivitat pel dihidrogenfosfat en dimetilsulfòxid (veure Figura 3.16) i pel cianur en acetonitril (veure Figura 3.17). Per tant, els desplaçaments químics dels protons més afectats no segueixen l'ordre de basicitat dels anions estudiats.

3.4.2. ESTUDI QUANTITATIU DE LA COMPLEXACIÓ

F. Estudi quantitatiu de la complexació

F.1. Determinació de l'estequiometria del complex

F.2. Quantificació dels paràmetres termodinàmics de la complexació

Considerant els fets experimentals anteriors es va procedir a quantificar els paràmetres termodinàmics de complexació entre el receptor **10e-2PF₆** i els diferents substrats aniònics estudiats, és a dir, es calculà la constant d'estabilitat del complex (K_{ass}) i l'energia lliure de complexació ($-\Delta G^\circ$) entre l'[14]metaimidazoliòfà **10e-2PF₆** i el clorur, el fluorur, el cianur, l'acetat i el dihidrogenfosfat <99MI11>.

F.1. DETERMINACIÓ DE L'ESTEQUIOMETRIA DEL COMPLEX MOLECULAR

L'avaluació de la constant d'estabilitat d'un complex ha de començar per la construcció d'un model de complexació possible, cal determinar l'estequiometria receptor-substrat (veure Apartat 7.1.2 en Part Experimental).

En el cas de l'heterofà **10e-2PF₆** i la sal amònica **TBA·CN**, en una solució d'acetonitril deuterat, es determinà pel *mètode de Job* <28LA113> que l'estequiometria del complex era 1:1 tan pels protons H-23,25 com pels H-24,26 (veure Figura 3.18 i Taula 7.8 en Part Experimental). En canvi, al realitzar la determinació de l'estequiometria pel *mètode de la relació molar* <57JA49> (vegeu Figura 3.18 i Taula 7.8 en Part Experimental) s'observaren a les isoterms de complexació dels protons H-23,25 i H-24,26 dues inflexions que són indicatives de la possible presència de dos equilibris en solució d'estequiometries 1:1 i 1:2.

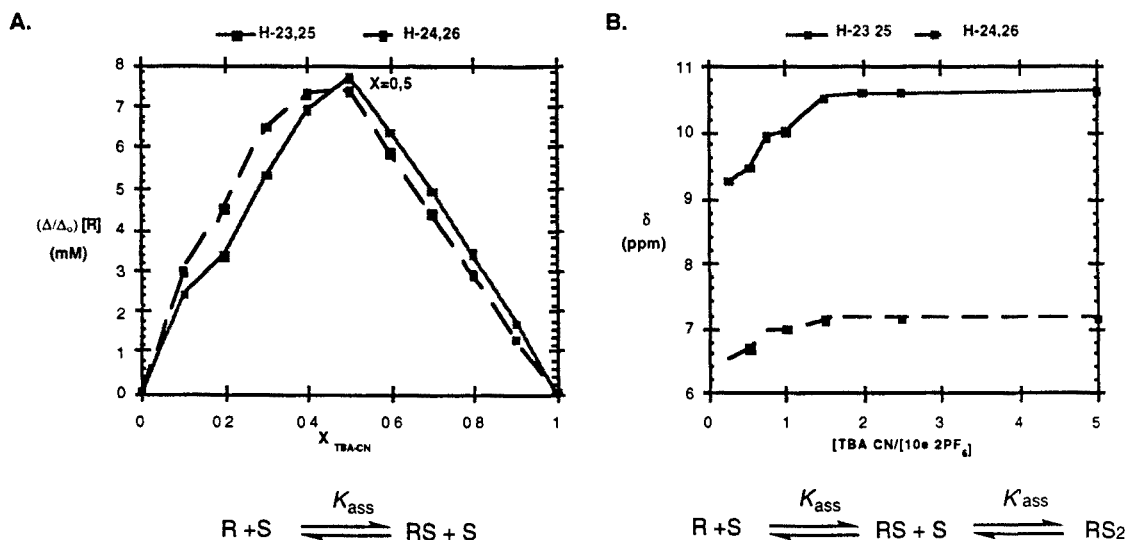


Figura 3.18. Determinació de l'estequiometria del complex **10e-2PF₆/TBA·CN**

A. Mètode de Job <28LA113>

B. Mètode de la relació molar <57JA49>

A fi de determinar correctament l'estequiometria del complex entre l'azoliofà **10e-2PF₆** i el cianur cal considerar que si al quantificar l'estabilitat del complex les representacions gràfiques de les *equacions de Benesi-Hildebrand, Scott i Scatchard* <49ANY660, 49JA2703, 56RTC787> no són lineals, el fenomen de complexació pot tenir lloc amb una relació estequiomètrica diferent a l'1:1 (veure Apartat 7.1.3 en Part Experimental). El *gràfic de Scatchard* és el més adient per observar aquest fet <69JA4050>.

Així, es procedí a aplicar el tractament lineal de Scatchard a les dades obtingudes per RMN de protó de l'experiment de valoració entre el macrocicle **10e-2PF₆** i **TBA·CN** en acetonitril deuterat (veure Taula 7.9 en Part Experimental), obtenint-se els gràfics representats a la Figura 3.19.

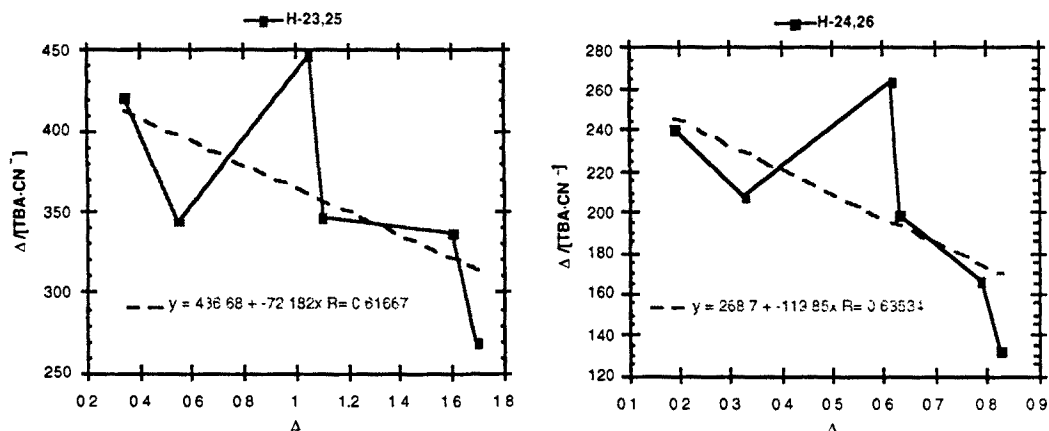


Figura 3.19. Gràfics de Scatchard del complex **10e-2PF₆/TBA·CN** en CD₃CN

L'observació dels gràfics anteriors posa de manifest que no és possible obtenir una recta de regressió acceptable estadísticament a partir de les dades de l'experiment de valoració entre **10e-2PF₆** i **TBA·CN** segons el mètode de Scatchard (veure Apartat 7.4 en Part Experimental) possiblement perquè el tipus de complex entre el receptor **10e-2PF₆** i el cianur és d'estequiometria superior a l'1:1.

Davant la dificultat de calcular les constants d'estabilitat de complexos que formen un sistema multiequilibri d'estequiometries 1:1 i 1:2 en solució, es realitzà l'experiment de valoració del macrocicle **10e-2PF₆** i la sal amònica **TBA·CN** en un dissolvent més polar com el dimetilsulfòxid deuterat que disminuirà la força dels enllaços d'hidrogen presents entre el receptor **10e-2PF₆** i el substrat **TBA·CN**, ja que la major polaritat del DMSO-d₆ respecte el CD₃CN potencia la solvatació del receptor i el substrat i evitarà, a priori, la formació del complex d'estequiometria 1:2. Així, al determinar l'estequiometria segons el mètode de la relació molar, les isoterms de complexació pels protons H-23,25 i H-24,26 només presenten una inflexió corresponen a la relació molar $[10e-2PF_6]/[TBA·CN]=1$ (veure Figura 3.20 i Apartat 7.4 en Part Experimental). En aquest cas només hi ha un tipus de complex en solució, el d'estequiometria 1:1.

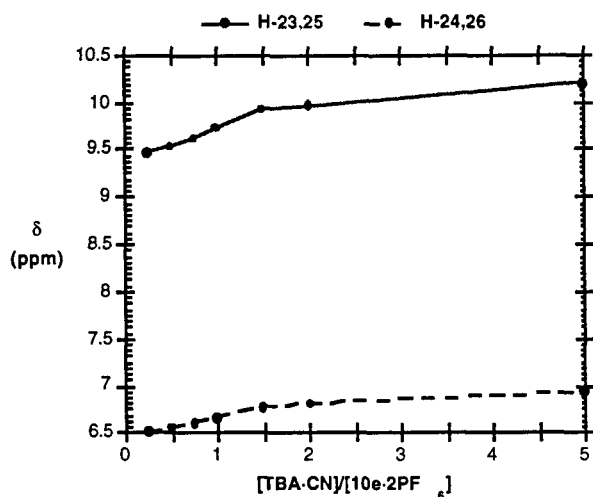


Figura 3.20. Determinació de l'estequiometria segons el mètode de la relació molar pel complex **10e-2PF₆/TBA·CN** en DMSO-d₆

Segons el *mètode de la relació molar* es determinà l'estequiometria dels complexos formats entre l'[14]metaimidazoliòfà **10e-2PF₆** i diferents sals de tetrabutilamoni TBA·A, recollint-se els resultats a la Taula 3.6. (veure Taules 7.9, 7.10 i Figures 7.5, 7.6 en Part Experimental).

Taula 3.6. Determinació de l'estequiometria segons el *mètode de la relació molar* entre el receptor **10e-2PF₆** i els substrats TBA·A en CD₃CN i DMSO-d₆

Substrat	Dissolvent	Estequiometria
TBA·Cl	CD ₃ CN	1:1
TBA·H ₂ PO ₄		1:2
TBA·F		1:1
TBA·AcO		1:1
TBA·CN		1:2 ^a
TBA·Cl	DMSO-d ₆	b
TBA·CN		1:1
TBA·AcO		1:1
TBA·H ₂ PO ₄		1:2
TBA·F		1:1

^aL'estequiometria segons el *mètode de Job* correspon a una relació 1:1. ^bComplex molt feble.

F.2. QUANTIFICACIÓ DELS PARÀMETRES TERMODINÀMICS DE LA COMPLEXACIÓ: CONSTANT D'ESTABILITAT DEL COMPLEX (K_{ass}) I ENERGIA LLIURE DE COMPLEXACIÓ ($-\Delta G^\circ$)

Un cop determinada l'estequiometria dels complexos formats entre el macrocicle **10e-2PF₆** i diferents sals de tetrabutilamoni es pot calcular la constant d'estabilitat del complex i l'energia lliure de complexació en acetonitril o dimetilsulfòxid assumint un model d'estequiometria 1:1 (veure Apartat 7.1.3 en Part Experimental) <99MI12>.

Així, el tractament lineal de les isoterms de complexació entre l'heterofà **10e-2PF₆** i el cianur en DMSO-d₆ (veure Taula 7.10 en Part Experimental) mitjançant el *mètode de Scatchard* <99MI11> i considerant l'interval de concentracions entre aproximadament el 20% i el 80% del procés de complexació <96CSC(8)436>, proporcionà les equacions de dues rectes, representades a la Figura 3.21, amb un bon coeficient de correlació (R=0,99) <75MI258>.

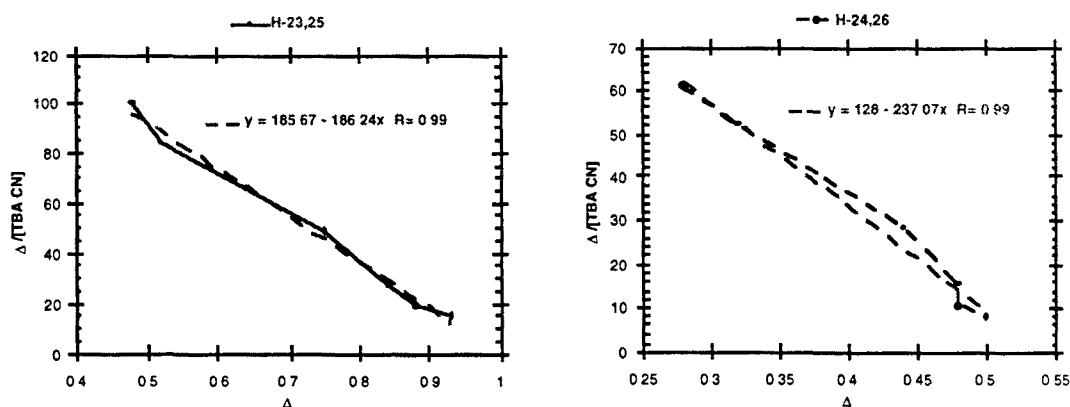


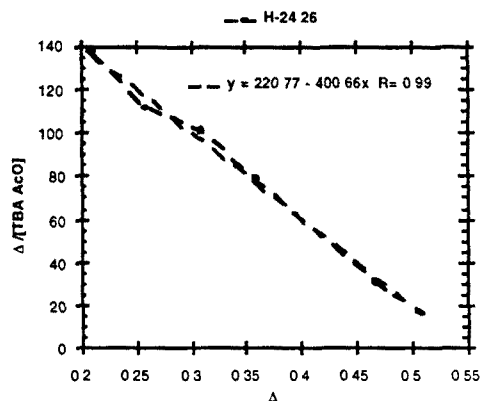
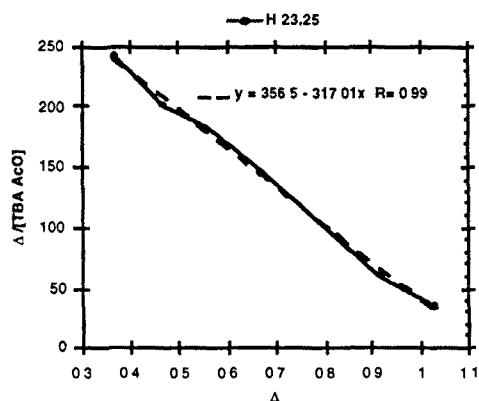
Figura 3.21. Gràfics de Scatchard del complex **10e-2PF₆/TBA-CN** en DMSO-d₆

La pendent de les rectes de regressió lineal anteriors correspon a les constants d'estabilitat del complex d'estequiometria 1:1 entre els protons H-23,25 i H-24,26 del macrocicle **10e-2PF₆** i el cianur aportat per la sal amònica **TBA-CN** i a partir d'aquestes es calculà l'energia lliure de complexació. El valor promig de les dues constants i de les energies lliures proporcionà els resultats globals de la constant d'associació del complex i l'energia lliure de

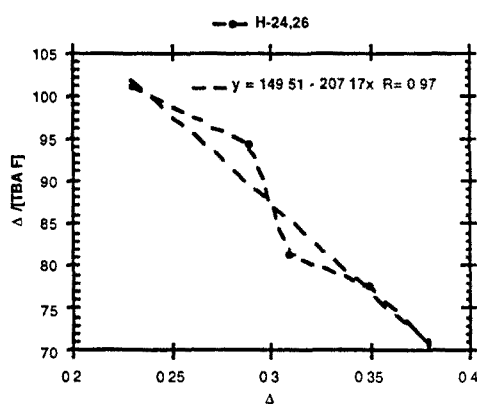
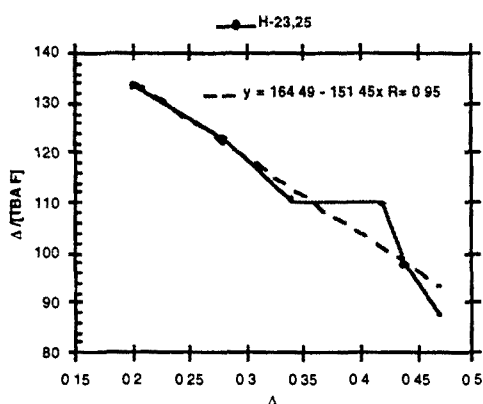
complexació entre l'[14]metaimidazolifà **10e-2PF₆** i el cianur de tetrabutilamoni **TBA-CN** (veure Taula 3.7).

Segons protocol descrit fins aquest punt, es procedí a calcular les constants d'estabilitat i energies lliures de complexació entre l'[14]metaimidazolifà **10e-2PF₆**, l'acetat de tetrabutilamoni **TBA-AcO** i el fluorur de tetrabutilamoni **TBA-F** prenent com model de complexació l'estequiometria 1:1 i aplicant el mètode de regressió lineal de Scatchard (veure Taula 3.7 i Apartat 7.4 en Part Experimental). Els gràfics de Scatchard pels protons H-23,25 i H-24,26 del macrocicle **10e-2PF₆** en els diferents complexos es representen a la Figura 3.22.

Complex $10e\text{-}2PF_6/TBA\text{-}AcO$ en $DMSO\text{-}d_6$



Complex $10e\text{-}2PF_6/TBA\text{-}F$ en $DMSO\text{-}d_6$



Complex $10e\text{-}2PF_6/TBA\text{-}F$ en CD_3CN

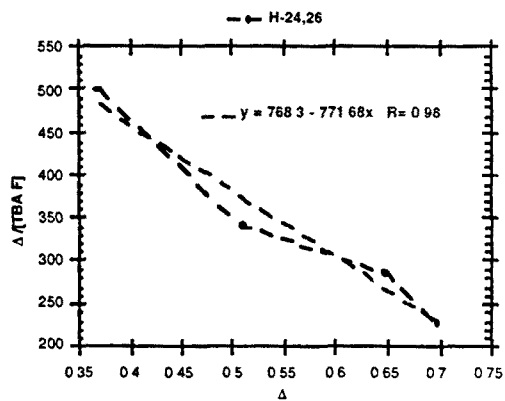
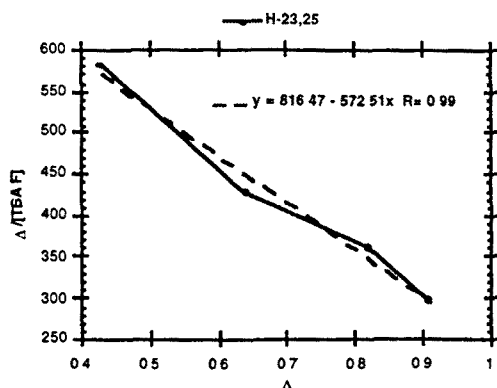


Figura 3.22. Gràfics de Scatchard dels complexos $10e\text{-}2PF_6/TBA\text{-}AcO$ i $10e\text{-}2PF_6/TBA\text{-}F$

Taula 3.7. Valors de K_{ASS} i $-\Delta G^\circ$ entre l'[14]metaimidazoliofà **10e-2PF₆** i les sals de tetrabutylamoni **TBA-A**

Complex	Dissolvent	K_{ASS} (M ⁻¹)		$-\Delta G^\circ$ (KJ·mol ⁻¹)	
		A ⁻ ...H-23,25	A ⁻ ...H-24,26	A ⁻ ...H-23,25	A ⁻ ...H-24,26
10e-2PF₆/TBA·F	DMSO-d ₆	151,45	207,17	11,40	12,12
Valor promig		179,31±28		11,76±0,36	
10e-2PF₆/TBA·CN		186,24	237,07	12,83	13,45
Valor promig		212±26		13,14±0,31	
10e-2PF₆/TBA·AcO		317,01	400,66	14,17	14,75
Valor promig		359±42		14,46±0,29	
10e-2PF₆/TBA·F	CD ₃ CN	572,51	771,68	14,42	15,10
Valor promig		672,10±100		14,76±0,34	

La quantificació dels paràmetres termodinàmics de la complexació de l'heterofà **10e-2PF₆** i clorurs i acetat en CD₃CN, on s'observa un model estequiomètric 1:1, no s'han pogut obtenir uns valors de constant d'estabilitat dels complexos correctes estadísticament ($R < 0,90$) aplicant el mètode de regressió lineal de Scatchard (veure Apartat 7.4 en Part Experimental).

Considerant els resultats exposats fins aquest punt de la present memòria (veure Taula 3.7), es pot concloure que l'[14]metaimidazoliofà **10e-2PF₆** és un receptor abiòtic en dimetilsulfòxid pel fluorur, cianur i acetat i per fluorur en acetonitril. Cal comentar que els valors de les constants d'estabilitat i les energies lliures de complexació calculades dels complexos no són elevades ja que els medis en els quals es realitzà l'estudi de complexació, dimetilsulfòxid i acetonitril, són polars, fet que no afavoreix la formació de fortes interaccions no covalents del tipus enllaç d'hidrogen entre el receptor i el substrat a causa de la solvatació provocada pel dissolvent; però és un bon medi per mimetitzar els processos biològics. D'altra part, el receptor **10e-2PF₆** presenta selectivitat per l'acetat en dimetilsulfòxid ja que la constant d'estabilitat d'aquest complex és superior comparada amb les corresponents als complexos amb fluorur i cianur.

3.5. [1₄]METAIMIDAZOLIFANS. ANÀLISI PER DIFRACCIÓ DE RAIGS X DELS DICATIONS 10a·2Cl·2H₂O I 10d·2Cl·3,5H₂O·0,5CH₃CN

Les estructures dels macrocicles **10a·2Cl·2H₂O** <99MI13> i **10d·2Cl·3,5H₂O·0,5CH₃CN** <99MI14> han estat confirmades per anàlisi de difracció de raigs X, posant de manifest que l'empaquetament cristal·lí està principalment governat per xarxes d'enllaços d'hidrogen <99MI15>.

Referent a l'[1₄]metaimidazoliòfa **10a·2Cl·2H₂O**, la unitat asimètrica del cristall està formada per la meitat del macrocicle, un àtom de clor i una molècula d'aigua. A l'estructura molecular del macrocicle **10a·2Cl·H₂O** s'observa, en les interaccions C-H...Cl, que cada anió clorur està bifurcat entre un àtom d'hidrogen de l'anell *m*-xilil –per exemple H24– i l'àtom d'hidrogen àcid de l'imidazoli –per exemple H23– sent aquesta la interacció més curta. En aquest enllaç d'hidrogen tricentrat preval una direccionalitat d'enllaç $\theta \sim 160^\circ$; valor que es pot considerar molt elevat al tractar-se d'una interacció multicentrada <96MI1>, que en el nostre cas és de tres centres. El sistema de numeració dels àtoms representats a la Figura 3.23 no és el mateix que l'obtingut de l'anàlisi de difracció de raigs X <99MI16>.

Per altra part, s'observen interaccions *febles* amb l'aigua i l'enllaç d'hidrogen C-H...O connecta l'acceptor trifurcat O1 amb l'anell catiònic –per exemple H10–, l'anell de *m*-xilil –per exemple H6– i l'espaiador –per exemple H8.

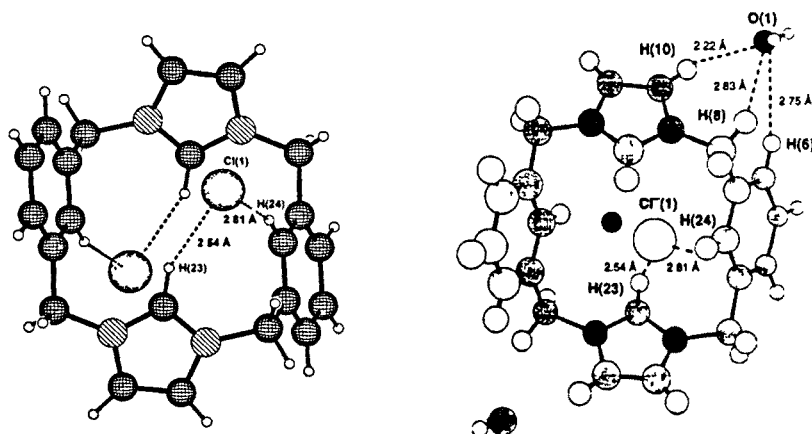


Figura 3.23. Dues perspectives de l'estructura molecular del macrocicle **10a·2Cl·2H₂O** incloent les interaccions no covalents més rellevants. Les distàncies H...Cl⁻ i els angles C-H...Cl⁻ més significatius són: H(6)...Cl⁻(1)=2.811 Å, angle 162.3°; H(10)...Cl⁻(1)=2.538 Å, angle 156.7°. Les distàncies H...O i els angles C-H...O més significatius són: H(2)...O(1)=2.751 Å, angle 154.4°; H(8)...O(1)=2.225 Å; angle 158.9°; H(27)...O(1)=2.826 Å, angle 135.1° <99CC295>.

El dicatió **10a** adopta una conformació de cadira i la cel·la unitat conté dos molècules d'heterofà, els quatre contranions associats junt amb quatre molècules d'aigua tal i com es representa a la Figura 3.24.

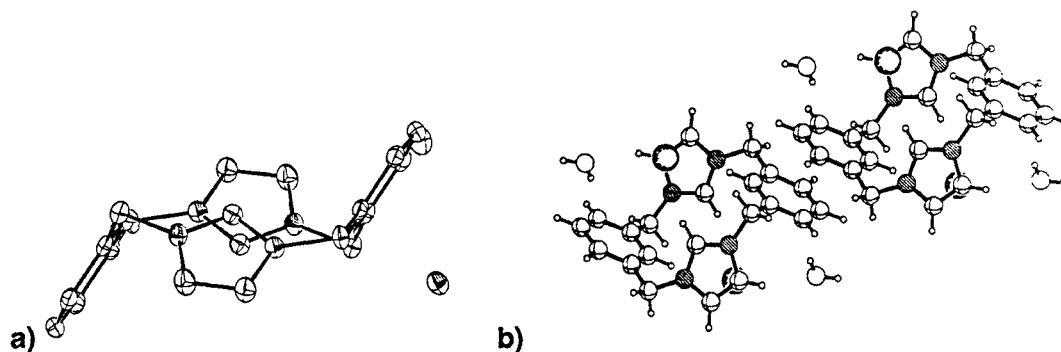


Figura 3.24. a) Diagrama en perspectiva de l'estructura molecular del macrocicle **10a·2Cl·2H₂O** observant-se la disposició espacial del macrocicle: conformació tipus cadira
b) Cel·la unitat de l'heterofà **10a·2Cl·2H₂O**

L'estructura cristal·lina del macrocicle **10a·2Cl·2H₂O** posa de manifest que els contranions clorur i les molècules d'aigua estan situades entremig dels dications formant un canal (Figura 3.25). Així, el clorur Cl1 és un acceptor bifurcat que forma enllaços d'hidrogen amb els protons de les molècules d'aigua H11 i H21 —2.409 Å i 2.420 Å respectivament. L'empaquetament cristal·lí també és sostingut per interaccions no covalents π - π entre els espaiadors *m*-xilil —3.589 Å.

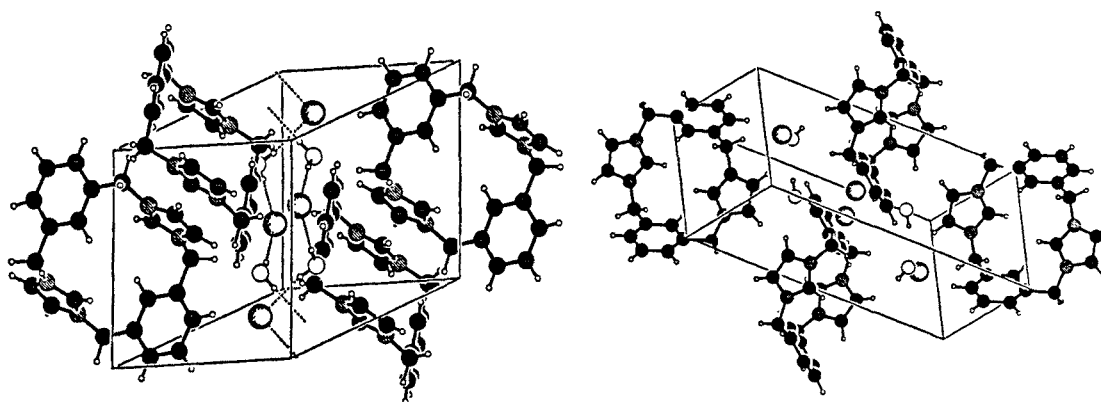


Figura 3.25. Dues perspectives de l'estructura cristal·lina del macrocicle **10a·2Cl·2H₂O**

Referent a l'anàlisi de difracció de raigs X de l'heterofà **10d·3,5H₂O·0,5CH₃CN**, l'estructura molecular del dicatió **10d** assumeix una conformació tipus con per contrast amb

la disposició 1,2-alternada observada pel dicatió **10a** (Figura 3.26). Però, ambdós dications **10a** i **10d** presenten unes dimensions de les cavitats moleculars similars: un quadrat de 5 Å de costat.

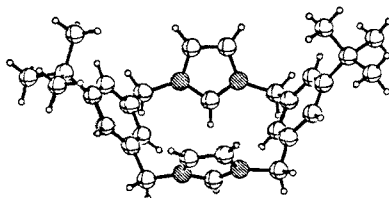


Figura 3.26. Diagrama en perspectiva de l'estructura molecular en conformació tipus con del dicatió **10d·2Cl** —molècula **B**

La unitat asimètrica de l'heterofà **10d·2Cl·3.5H₂O·0,5CH₃CN** conté dos cations diferents —molècula **A** i molècula **B**—, els contranions associats junt amb set molècules d'aigua (Figura 3.27). També s'ha identificat una molècula de dissolvent de cristallització (acetonitril) en la unitat asimètrica.

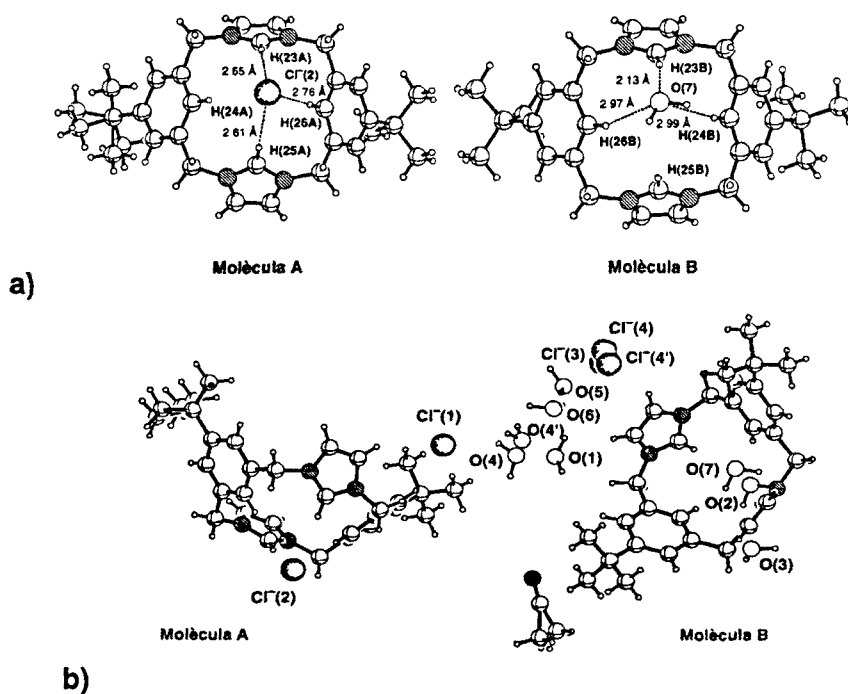


Figura 3.27. a) Unitat asimètrica del macrocicle **10d·2Cl** incloent les interaccions no covalents més rellevants. Les distàncies H...Cl⁻ i els angles C-H...Cl⁻ més significatius són: H(23A)...Cl⁻(2)=2.650 Å, angle=158.26°; H(25A)...Cl⁻(2)=2.615 Å, angle=169.72°; H(26A)...Cl⁻(2)=2.765 Å, angle=178.76°; H(24A)...Cl⁻(2)=3.021 Å, angle=174.89°. Les distàncies H...O i els angles C-H...O més significatius són: H(24B)...O(7)=2.996 Å, angle=167.76°; H(26B)...O(7)=2.972 Å, angle=161.78°; H(23B)...O(7)=2.127 Å, angle=164.96°; H(25B)...O(7)=3.24 Å, angle=147.54°. b) Perspectiva de la unitat asimètrica del macrocicle **10d·2Cl**<99CC295>.

Ambdues estructures **A** i **B** mostren entramats d'enllaços d'hidrogen amb acceptors multifurcats poc comuns principalment a causa de la presència dels anells d'imidazoli com a rics donadors d'enllaços d'hidrogen. Curiosament, la molècula **A** té la propensió a formar enllaços d'hidrogen amb un dels contranions clorur (Cl⁻), mentre que la molècula **B** complexa amb una molècula d'aigua (O₇) tractant-se en ambdós casos d'interaccions de quatre centres (Figura 3.27).

Referent a la molècula **A**, el contranion clorur acceptor Cl⁻ és trifurcat, establint-se enllaços d'hidrogen entre els àtoms d'hidrogen àcids dels anells d'imidazoli H23A i H25A junt amb l'àtom d'hidrogen del *m*-xilil H26A (Figura 3.27 i 3.28).

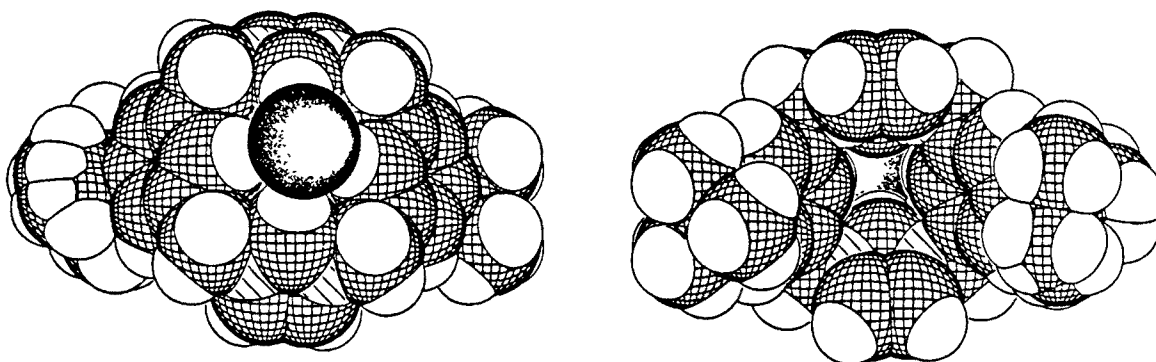


Figura 3.28. Diagrames en perspectiva de l'estructura molecular del macrocicle **10d-2Cl** —molècula **A**. Representació CPK. Ambdós diagrames es relacionen per rotació de 180° al voltant d'un eix contingut en el paper.

Un model de complexació similar, però amb aigua com a acceptor multicentrat s'observa per la molècula **B**. Així, l'enllaç d'hidrogen entre l'àtom d'oxigen O₇ i els àtoms d'hidrogen dels dos fragments aromàtics *m*-xilil H24B i H26B junt amb l'àtom d'hidrogen de l'anell catiónic H25B és de quatre centres (Figura 3.27).

Cal assenyalar la gran dificultat en l'obtenció de cristalls adients per a l'estudi de difracció de raigs X en condicions estàndard de recristalització. Finalment, per recristalització en acetonitril sec va ser possible obtenir cristalls del macrocicle **10d-2Cl** d'una qualitat acceptable. No obstant, el refinament final és elevat <99MI14> i per això les dades cristallogràfiques referents als enllaços d'hidrogen són tan sols valors aproximats.

A la Figura 3.29 es representa la cel·la unitat del macrocicle $10d \cdot 2Cl \cdot 3,5H_2O \cdot 0,5CH_3CN$ que inclou quatre molècules.

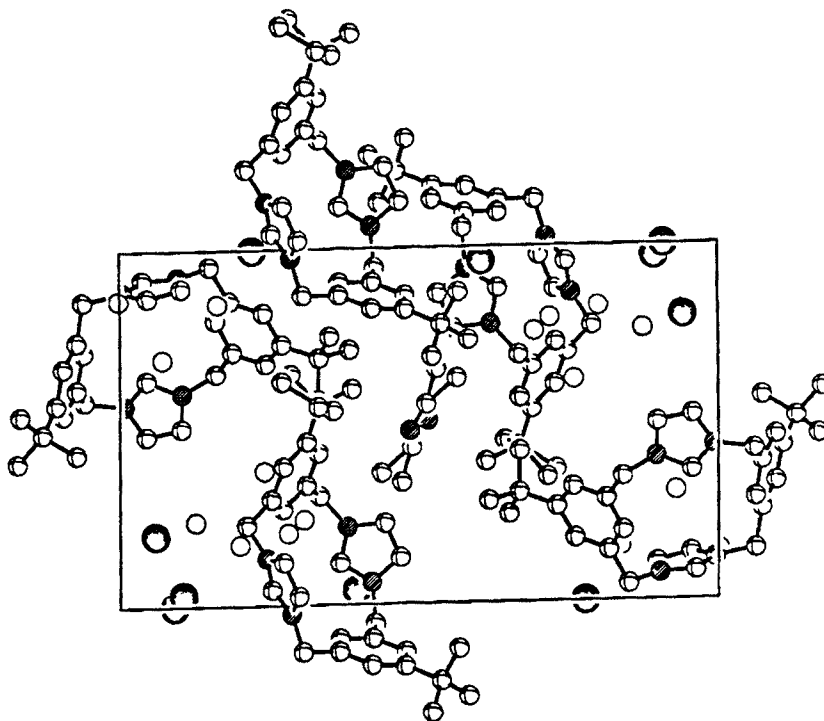


Figura 3.29. Cel·la unitat vista al llarg de l'eix cristal·logràfic paral·lel a l'eix ortogonal X

En general, hi ha una correlació excel·lent entre els resultats experimentals observats en solució i en estat sòlid, fet que il·lustra la rellevància dels citats heterofans dicatiónics en els estudis de complexació d'anions, ja que les conformacions dels macrocicles —i les seves propietats intrínseques— poden controlar-se mitjançant la natura dels contranions.

En concordància amb les dades estructurals, els dications $10 \cdot 2X$ són macrocicles orgànics dadors rics d'enllaços d'hidrogen i el seu comportament com a receptors abiòtics d'anions prototípus està principalment controlat per entramats d'enllaços d'hidrogen (veure Apartat 3.3).

3.5.1 ANTECEDENTS

Els exemples sobre dades de difracció de raigs X que han estat útils per a contrastar els resultats estructurals dels heterofans dicatiònics **10a**·2Cl·2H₂O i **10d**·2Cl·3,5H₂O es poden dividir en tres seccions: (a) Sals quaternàries d'imidazoli. (b) [14]metaheterofà quadrupolar **7a**. (c) Enllaços d'hidrogen. (d) Receptors artificials d'anions mitjançant enllaços d'hidrogen.

(a) Sals quaternàries d'imidazoli

Com a referències més directes tenim la sal interna de 2-(3-metil-1-imidazoli) benzimidazolot **35** <88TH1, 91JOC4223>, l'hexafluorofosfat d'1-etil-3-metilimidazoli **36** <94CC299> representades a la Figura 3.26 i, especialment, el [14]metaheterofà **7a** <95CC1239>.

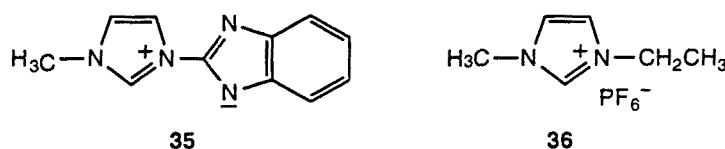


Figura 3.26

La cel·la unitat de l'hexafluorofosfat **36** mostra que els cations orgànics estan emparellats, en una disposició paral·lela, amb una separació entre els centroides de 5,39 Å i una separació entre els plans de referència dels imidazolis de 4,53 Å. Els anions hexafluorofosfat encerclen els cations orgànics, situant-se els àtoms de fluor pròxims als grups etil. Les llargues distàncies entre els cations exclou qualsevol possibilitat d'interacció no covalent π - π . Els grups etil estableixen una regió hidrofòbica separada de la regió més iònica al voltant de l'hexafluorofosfat. La distància de 2,557 Å entre el protó 2 de l'anell d'imidazoli i un àtom de fluor indica la presència d'un enllaç d'hidrogen feble (veure Figura 3.27).

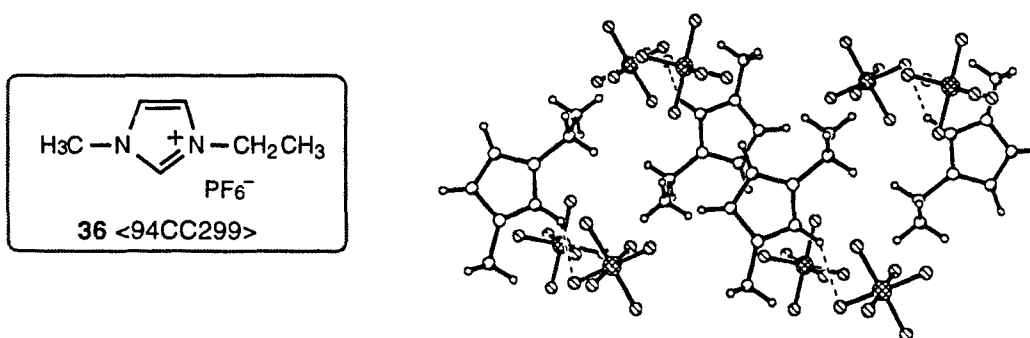


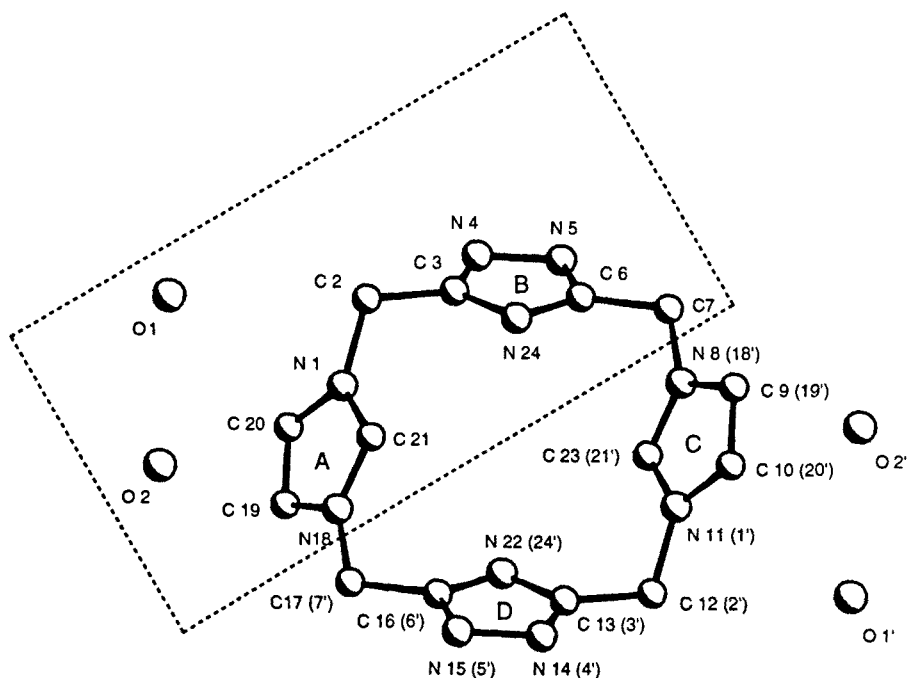
Figura 3.27. Estructura cristal·lina de l'hexafluorofosfat **36**

La manca d'enllaços d'hidrogen forts i interaccions no covalents π - π a la sal **36** condueix a la conclusió que les interaccions electrostàtiques dominen l'estructura cristal·lina.

(b) [14] Metaheterofà quadrupolar 7a

L'estructura molecular de la bis-betaïna **7a** ha estat confirmada per difracció de raigs X. Les dades cristal·logràfiques i la informació destacable de l'anàlisi de difracció de raigs X de la bis-betaïna **7a** es troben recollits en un treball anterior <94TH1, 95CC1239>.

La unitat asimètrica està constituïda per mitja unitat de l'[14]heterofà **7a** i dues molècules d'aigua, éssent aquesta la secció necessària per a l'estudi per difracció de raigs X; la resta es genera per simetria (veure Figura 3.28). Els quatre metilens (C2, C7, C2' i C7') –pla de referència– adopten una disposició quadrada plana amb un costat de dimensió de 4,96 Å, i els anells presenten una distribució regular entre si i respecte al pla de referència, disposició imposada per la simetria.



Distàncies no covalents

C21 ... C23: 4.57 Å
 N22 ... N24: 4.29 Å
 C2 ... C7: 4.96 Å

Angles Diedres

A-C 0°; A-E, C-E 49°; B-D 0°; B-E, D-E 137°

Enllaços d'hidrogen intermoleculars

O1 ... N5: 2.85 Å
 O2 ... N4: 2.87 Å
 O2 ... N5: 3.32 Å
 O1 ... O2: 2.79 Å

Figura 3.28. Estructura molecular de la bis-betaïna **7a**: C₁₄H₁₄N₁₀·4H₂O. Diagrama en perspectiva <95CC1239>.

Malgrat que no disposem del diagrama en perspectiva del l'empaquetament cristal·lí de la betaïna **7a** en la cel·la unitat, per les dades cristal·logràfiques es coneix l'entramat dirigit per enllaços d'hidrogen amb les molècules d'aigua de cristallització <94TH1, 95CC1239>. Per una altra banda, si considerem com a pla de referència aquell format pels carbonis metilènics, els C21 i C23 dels anells d'imidazoli així com els N22 i N24 dels anells de triazolot es troben orientats en cares oposades i fora d'aquest pla (0,23 Å i 0,27 Å); concretament, el C21 i el N24 es troben localitzats en la cara superior del pla de referència.

Gràcies a la cristal·lografia de raigs X podem conèixer les dimensions de la cavitat molecular de l'[14]metaheterofà quadrupolar **7a** (veure Figura 3.29). El pla definit pels grups metilè forma un quadrat d'aproximadament 5 Å de costat. La distància entre els carbonis imidazòlics o entre els nitrogens del triazole es troben en l'ordre de 4,5 Å.

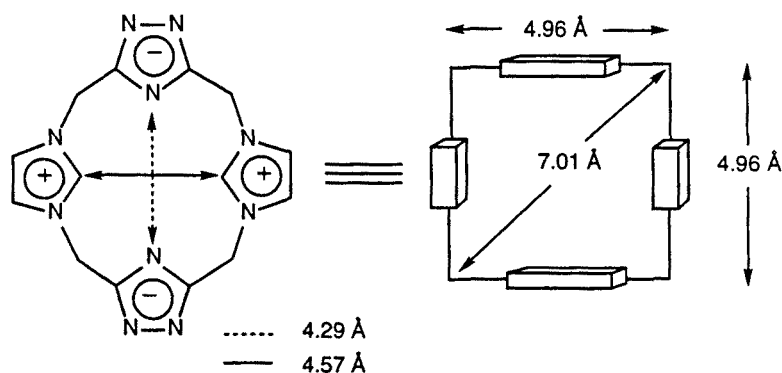


Figura 3.29. Les distàncies no covalents més significatives relacionades amb les dimensions de l'[14]metaheterofà quadrupolar **7a** són: C21...C23: 4,57 Å; N22...N24: 4,29 Å; N4...N15: 5,93 Å; C2...C7: 4,96 Å; C2...C12: 6,91 Å; C21...C9: 6,05 Å; N1...N8: 5,16 Å; C7...C17: 7,09 Å <95CC1239>.

(c) Enllaços d'hidrogen

L'enllaç d'hidrogen és una interacció dador-acceptor que involucra àtoms d'hidrogen i es forma quan l'electronegativitat de D respecte a H en un enllaç covalent D–H és tal com per a atreure els electrons i deixar el protó parcialment desprotegit. Per interaccionar amb aquest enllaç D–H dador, l'acceptor A ha de tenir un parell d'electrons solitaris o electrons π polaritzables.

En l'estat sòlid, l'empaquetament de les molècules ve determinat per la seva forma i les diferents forces intermoleculars, de les quals l'enllaç d'hidrogen només és una d'elles i no

necessàriament la dominant <96MI35, 97MI3>.

Steiner <98AX456> posa de manifest que en la literatura es troben pocs exemples d'estructures cristal·lines amb enllaços d'hidrogen entre grups C–H i halogenurs, encara que dadors C–H forts presenten interaccions $\text{CH}\cdots\text{Hal}^-$ de forma similar als dadors O/N–H i poden ser analitzades de la mateixa manera. Respecte al fragment $(\text{NN})\text{C}(\text{sp}^2)\text{--H}$, la distància promig C–H $\cdots\text{Cl}^-$ de 2.54 Å es cita a la literatura <98AX456>. Referent als enllaços $\text{NH}\cdots\text{Cl}^-$, cal mencionar els calix[4]pirroles descrits per Sessler <98CC1> com a receptors abiòtics d'anions en solució de CH_2Cl_2 i en estat sòlid. En els complexos amb clorur i fluorur, els anions se situen per sobre el pla principal que formen els àtoms de nitrogen.

(d) Receptors artificials d'anions mitjançant enllaços d'hidrogen

Les estructures moleculars dels receptors artificials **31**, **32** i **33**, citats a la Introducció del present Capítol, van ser determinades per difracció de raigs X i proporcionaren informació sobre el reconeixement molecular d'anions mitjançant enllaços d'hidrogen <97CC899, 97CC1065, 98CC181>.

La cel·la unitat del clorur d'1,3-didodecilbenzimidazoli **31** es representa a la Figura 3.30 <97CC899>. Les dues cadenes *N*-alquil són aproximadament ortogonals respecte el pla de referència del benzimidazoli. Els clorurs no estan en la proximitat dels àtoms de nitrogen carregats positivament, sinó que cada anió forma enllaços d'hidrogen amb quatre grups C–H (H(2), H''(5), H(10A) i H'(22A)) corresponents a tres benzimidazoli veïns i dos enllaços d'hidrogen addicionals amb molècules d'aigua les quals uneixen dos àtoms d'hidrogen H(22A) dels benzimidazolis.

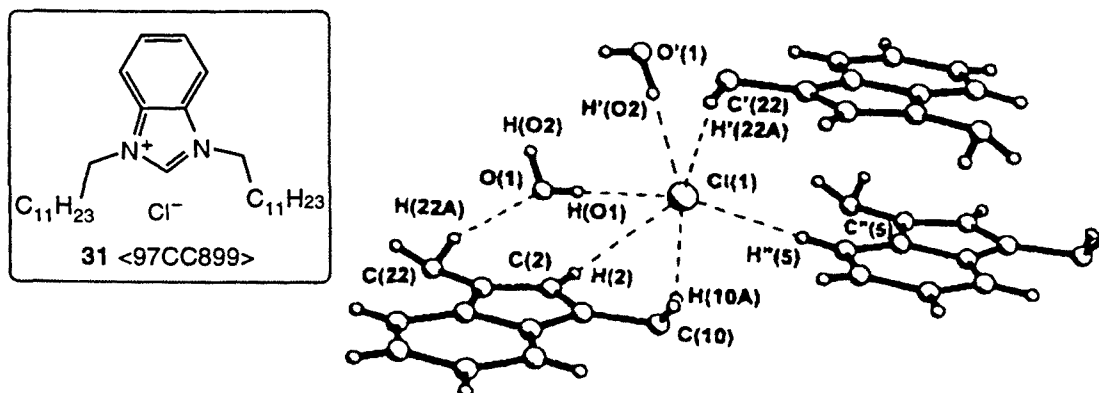


Figura 3.30. Enllaços d'hidrogen entre el clorur i els benzimidazolis en l'estructura cristal·lina del clorur **31** <97CC899>

El tractament del derivat de la piridina **32** amb un equivalent de HCl proporciona el complex **32**·HCl i la seva estructura ha estat confirmada per difracció de raigs X <97CC1065>. La molècula d'àcid clorhídric es troba insertada en una cavitat i aquesta arquitectura molecular s'estabilitza mitjançant interaccions no covalents amb el nitrogen de la piridina i els dos grups tiol. Així, en el complex, els grups tiol estan units per enllaços d'hidrogen de diferent longitud al clorur $\text{H(31)}\cdots\text{Cl(1)}$ 2,58 Å, $\text{H(32)}\cdots\text{Cl(1)}$ 2,45 Å, probablement com a resultat d'efectes de l'empaquetament cristal·lí. Per altra part, la distància de l'enllaç $\text{H}\cdots\text{Cl}$ en l'estructura **32**·HCl és de 2,19 Å, la qual és 0,92 Å més llarga que la longitud de l'enllaç covalent HCl en fase gasosa, fet que confirma l'estructura de parell iònic representada a la Figura 3.31.

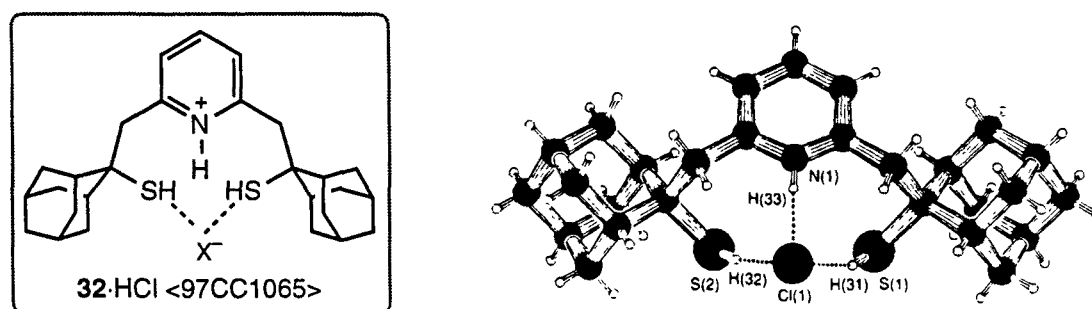


Figura 3.31. Estructura molecular del complex **32**·HCl <97CC1065>

L'estructura molecular del [14]heterofà tetracatiònic **33** (veure Figura 3.32), determinada per estudis de difracció de raigs X, indica que el tetracatió es troba pràcticament en un pla. Dels quatre contraions bromur, dos estan localitzats a l'interior del macrocicle, mentre que els altres dos es troben a l'exterior. Les distàncies entre aquests anions bromur i els protons H-2 dels anells de piridini estan en l'interval 2,65-2,79 Å, fet que posa de manifest l'existència d'enllaços d'hidrogen <98CC181>.

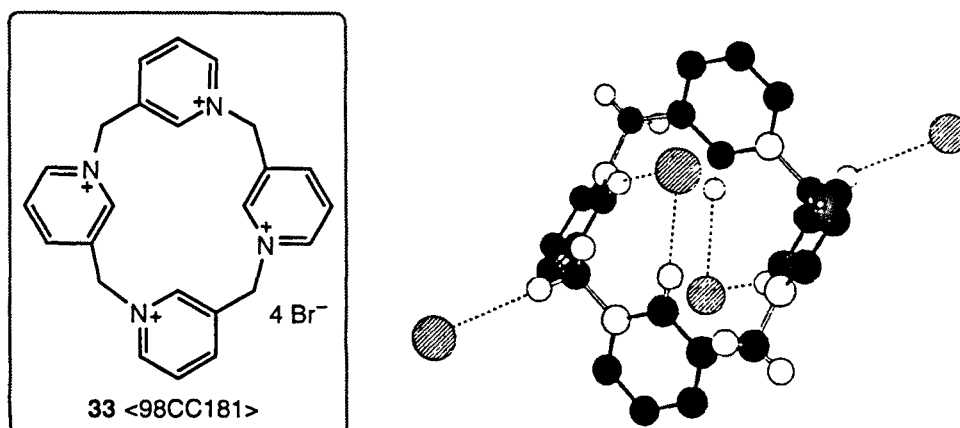


Figura 3.32. Estructura molecular del macrocicle **33** <98CC181>

Finalment, citarem l'estudi de difracció de raigs X de l'[14]heterofà tetracatiònic **37** <91JA7033> que posa de manifest que el macrocicle adopta una conformació de con definint una cavitat d'1,3 Å de diàmetre. A l'estructura molecular del heterofà **37** s'observen dos clorurs no equivalents que interaccionen amb el tetracatió mitjançant quatre enllaços d'hidrogen i quatre interaccions electrostàtiques: C(16)⋯Cl(1)=3,69 Å, C(26)⋯Cl(2)=3,78 Å, C(16)-H⋯Cl(1)=2,65 Å i C(26)-H⋯Cl(2)=2,77 Å (veure Figura 3.33).

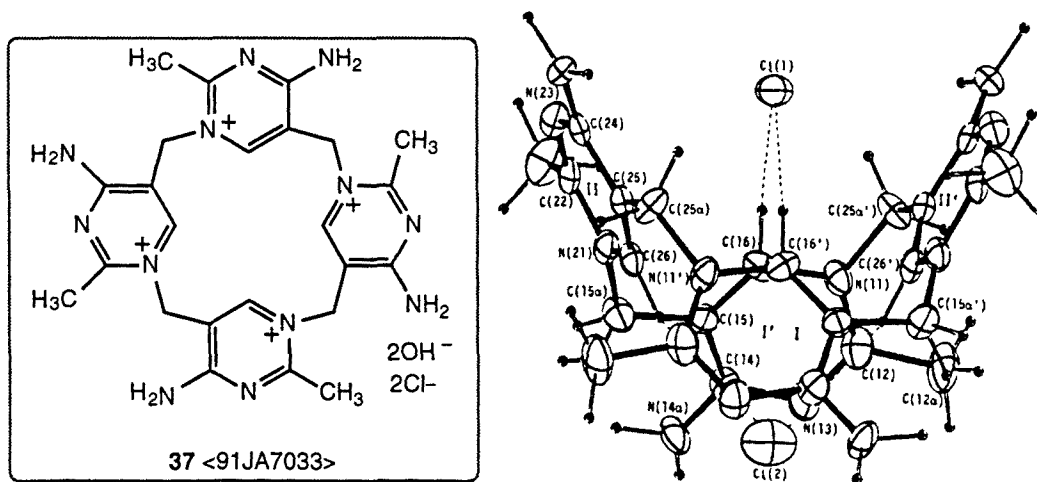


Figura 3.33. Estructura molecular de l'[14]heterofà **37** <91JA7033>

3.6. [14]METAIMIDAZOLIOFANS. AIGUA D'HIDRATACIÓ

Tal i com ja s'ha comentat a l'Apartat 3.3.1.C, el dissolvent juga un paper crucial en el reconeixement molecular. La correcta elecció del dissolvent modularà la fortalesa del complex receptor-substrat; una selecció errònia, pot conduir a la no observació del fenomen de complexació. L'aigua és el millor dissolvent per induir la formació de complexos estables entre interaccionants hidrofòbics, i aquesta propietat és essencial per a entendre les funcions vitals. Per altra banda, la complexació de receptors abiòtics i substrats mitjançant enllaços d'hidrogen en medi aquós és difícil com a resultat de la competició entre les molècules d'aigua i els substrats pels llocs donadors o acceptors d'enllaços d'hidrogen en el receptor (*aigua d'hidratació*) <92ACS205>.

En el cas de receptors sintètics on no sigui possible realitzar els estudis de reconeixement molecular en aigua a causa de la seva baixa o nula solubilitat, cal utilitzar dissolvents orgànics polars per a mimetitzar el millor possible el medi biològic.

Una important dificultat que es presenta en fer estudis de reconeixement molecular en medi aquós és la manifestació del fenomen de l'*aigua d'hidratació*, aquest ha estat avaluat en dissolvents orgànics i això proporciona una visió de la naturalesa de les interaccions solut-aigua. Hi han sistemes en els quals la hidratació en la fase orgànica té una incidència directa en el procés que s'investiga. Un d'aquest processos és el transport a través de membranes biològiques o químiques en el qual les espècies implicades són el macrocicle hidratat i el seu complex.

Mentre que la influència de la hidratació en les propietats estructurals dels soluts està ampliament estudiada, l'efecte dels soluts en l'estructura de l'aigua és poc conegut; així com la hidratació de soluts en dissolvents orgànics, on pocs estudis es centren principalment en la caracterització de les espècies hidratades. Testa i col. han estudiat la capacitat d'hidratació dels soluts en el medi orgànic, o més exactament l'excès de molècules d'aigua "arrosegades" pels soluts en el medi orgànic a causa, en primer lloc, de l'acidesa dels protons del soluts capaços de formar enllaços d'hidrogen amb l'aigua i, en segon lloc, a la seva basicitat acceptora d'enllaços d'hidrogen <93JA9632, 94JPC329>.

En estudis de RMN de protó en dissolvents apolars, soluts potencialment acceptors d'enllaços d'hidrogen tendiran a desplaçar el senyal de l'aigua dissolta en el dissolvent a camps més baixos. Per altra banda, en dissolvents polars l'aigua està unida fortament

mitjançant enllaços d'hidrogen al dissolvent, i els soluts pràcticament no afecten el seu desplaçament químic <97JOC7512>.

El desplaçament de les molècules d'aigua complexades en els llocs d'unió dels receptors per substrats s'ha analitzat com una font d'entropia, contribuint favorablement al canvis d'energia lliure en els processos de reconeixement molecular. Però, la total eliminació d'aquestes molècules d'aigua complexades també pot ser un inconvenient des del punt de vista energètic ja que algunes d'elles estableixen els complexos unint el receptor i el substrat mitjançant enllaços d'hidrogen.

Respecte al fenomen de competició entre les molècules d'aigua i els substrats pels llocs d'unió dels receptors, Garcia i Gokel van obtenir la primera estructura en estat sòlid d'un complex entre l'èter azacorona protonat **38** i l'aigua <77TL317> (Figura 3.34). En aquest cas, l'aigua està localitzada en el centre de l'aza-18-corona-6 i el protó se situa entre el nitrogen de la corona i l'oxígen de l'aigua. Al llarg dels anys s'han descrit diversos complexos macrocicle-aigua i les seves estructures s'han determinat per anàlisi cristal·logràfic de raigs X <94JA12045, 95JCS(P1)277, 96CC911>.

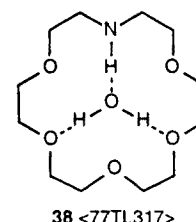


Figura 3.34

Al realitzar l'estudi d'agregació per RMN de protó dels [14]metaimidazoliofans **10a-e-2X** en DMSO- d_6 a 300 MHz s'observà desapantallament i eixamplament del senyal de l'aigua dissolta en el dissolvent deuterat a l'augmentar la concentració de l'heterofà, sobre tot, quan el contraió és hexafluorofosfat (veure Taula 7.7 i 7.8 en Part Experimental). Aquest fet experimental indica la presència d'enllaços d'hidrogen entre els macrocicles **10a-e-2X** i molècules d'aigua, tal i com s'ha observat en l'estructura en estat sòlid obtinguda per difracció de raigs X dels ciclofans **10a-2Cl·2H₂O** i **10d-2Cl·3,5H₂O·0,5CH₃CN** (veure Apartat 3.5). A la Taula 3.8 s'indica el valor màxim de desapantallament observat pel senyal de l'aigua dissolta en DMSO- d_6 al realitzar l'estudi d'agregació dels [14]metaimidazoliofans **10a-e-2X**.

Taula 3.8. Variació del desplaçament químic del H₂O en l'estudi d'agregació els [1,4]metaimidazoliofans **10a-e-2X** en DMSO-d₆

Compost	Intèrval concentració (mM)	$\Delta\delta_{\max}$ H ₂ O (ppm) ^a
10a-2Cl	1,51-38,1	0,04
10a-2PF₆	1,36-18,60	0,51 ^b
10c-2Cl	0,71-23,63	0,18
10c-2PF₆	1,33-16,33	1,47 ^b
10d-2Br	1,39-25,11	0,01
10d-2Cl	0,59-25,55	0,22
10d-2PF₆	0,54-18,61	0,77 ^b
10e-2Br	1,33-19,62	0,01
10e-2Cl	0,95-18,29	0,59
10e-2PF₆	1,27-17,04	1,67 ^b
10e-2AcO	0,56-20,22	0,13

^aValor de referència del δ H₂O en DMSO-d₆=3,33 ppm. ^bSenyal ample.

Com es pot observar a la Taula anterior el major desapantallament dels protons de l'aigua corresponen als diferents macrocicles en forma d'hexafluorofosfat i també en aquests casos és quan el senyal és més ample, per tant, es pot intuir que els enllaços d'hidrogen més forts amb l'aigua s'estableixen amb els heterofans **10a-e-2PF₆**. En un futur proper iniciarem els estudis per quantificar la fortlesa d'aquestes interaccions no covalents.

Per altra part, l'observació dels espectres de RMN de protó en CD₃CN a 300 MHz de dos solucions 5,5 mM del macrocicle **10e-2AcO** (veure Figura 3.35) posa de manifest el fenomen de competició entre l'aigua i els contraions acetat per receptor **10e**. Així, a l'espectre superior s'observa un desapantallament d'1,02 ppm (306 Hz) en el senyal corresponen a l'aigua dissolta en l'acetonitril deuterat –valor de referència del δ H₂O en CD₃CN: 2,13 ppm–, mentre que a l'espectre inferior els senyals que presenten un major desapantallament són els corresponents als protons imidazòlics H-23,25 (0,45 ppm, 145 Hz) i els benzènics H-24,26 (0,20 ppm, 60 Hz) –valor de referència dels δ H-23,25 en CD₃CN: 9,96 ppm i δ H-24,26 en CD₃CN: 6,97 ppm (veure Taula 3.2).

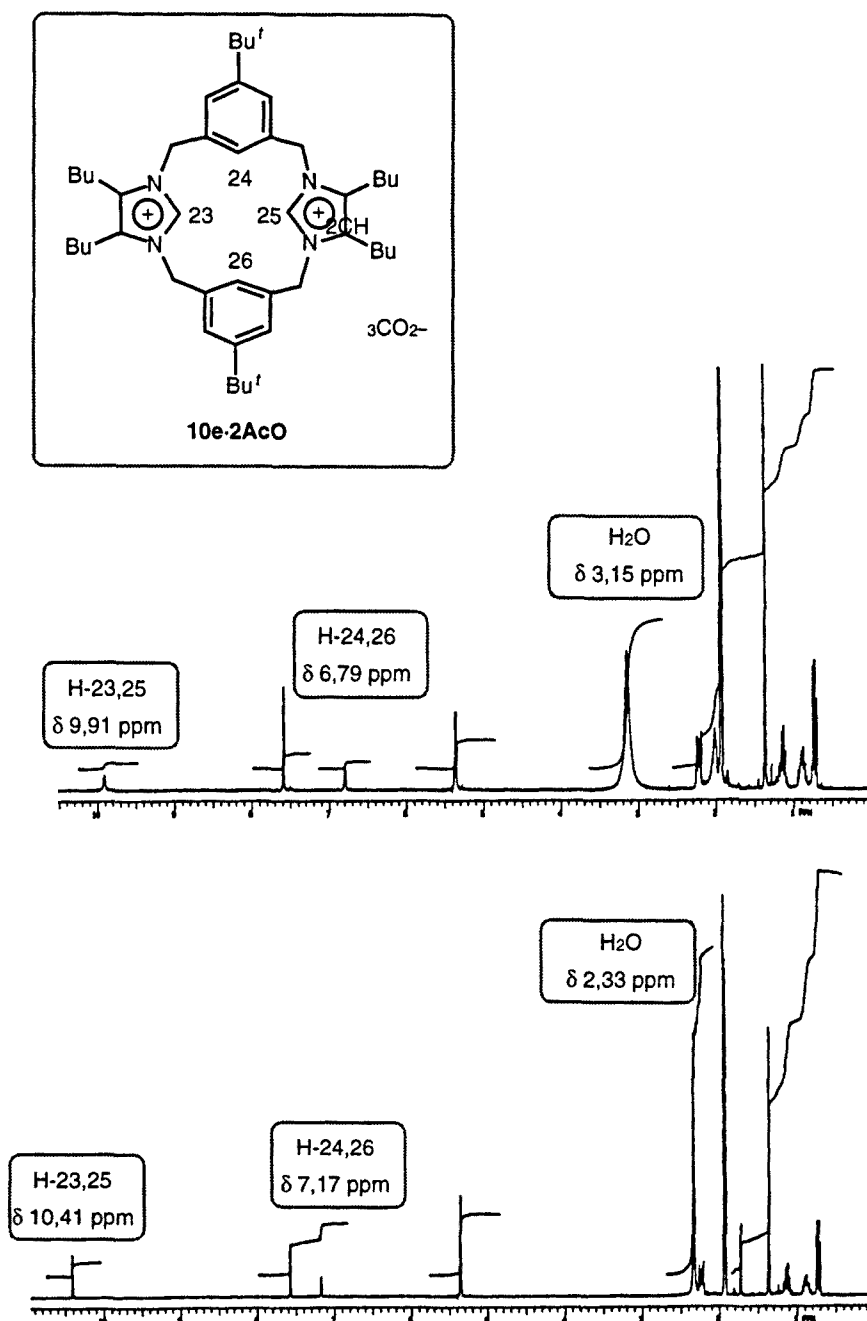


Figura 3.35

Per tant es pot concloure que a l'espectre superior dominen les interaccions no covalents del tipus enllaç d'hidrogen entre l'aigua i el receptor dicatònic **10e**, mentre que a l'espectre inferior els enllaços d'hidrogen més forts s'estableixen entre el macrocicle **10e** i els contraions acetat.

**4. BETAÏNES HETEROCÍCLIQUES COM A BLOCS FONAMENTALS
EN [14]METAZOLOFANS**

4. BETAÏNES HETEROCÍCLIQÜES COM A BLOCS FONAMENTALS EN [14]METAZOLOFANS

Els objectius del present Capítol s'han centrat en dos aspectes. Com a extensió lògica del treball previ realitzat al nostre laboratori (veure Figura 1.3, Capítol 1), es considerarà en primer lloc l'estudi d'estructures del tipus [14]heterofans quadrupolars **4**, que incorporen a la seva molècula betaïnes d'1,2,4-triazolat metilenimidazoli **7**, juntament amb els seus precursors immediats les sals externes **17·2X** (Figura 4.1).

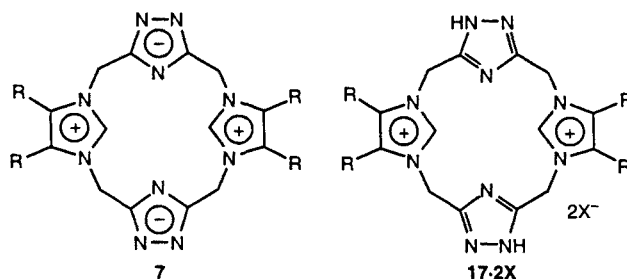


Figura 4.1. [14]Heterofans. Incorporació de betaïnes d'azolat metilenimidazoli com a subunitats fonamentals a [14]heterofans

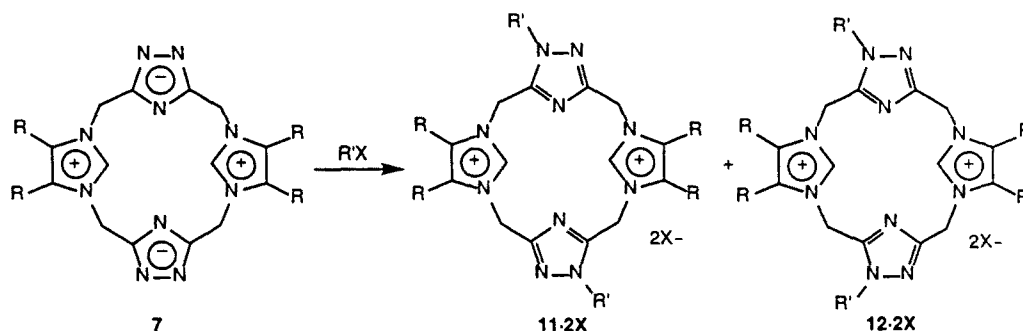
El objectius concrets són compendiats als apartats següents:

1er. *Síntesi.* És un estudi bàsic de la metodologia utilitzada en la preparació de sistemes macrocíclics.

2on. *Estructura i Reactivitat.* Sens dubte, l'aprofundiment en les propietats estructurals dels heterofans del tipus **4** és un tema rellevant en el context del nostre projecte d'investigació. Tanmateix, l'estudi de la seva reactivitat enfront d'electròfils (*N*-alquilació) permetrà obtenir substrats adients per a generar nous sistemes com per exemple *ureofans*. Pel cas de derivats d'imidazoli seria possible generar *carbens* que poden ser relativament *estables*, tenint present els treballs publicats sobre l'estabilització electrònica de carbens nucleòfils preparats per desprotonació de sals d'imidazoli 1,3-disubstituïdes, situant-se el centre del carbè a la posició C-2 del nucli d'imidazoli <94JA6812, 95JOC5935, 96AG(E)725, 96AG(E)1011, 97AG(E)2162> .

Després d'avaluar els treballs efectuats al nostre laboratori en el marc de les betaïnes heterocícliques, els [14]metaazolofans quadrupolars **7** constituïts per dos subunitats de betaïnes de triazolot metilenimidazoli han estat seleccionats com a substrats per reaccions

d'alquilació que rendirien les sals dicatòniques **11·2X** i **12·2X** (Esquema 4.1), els dos isòmers constitucionals més probables <94H1951, 95MI448>.

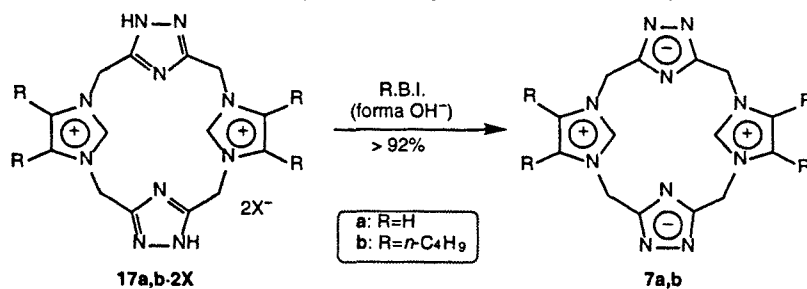


Esquema 4.1. [14]Metaazolofans quadrupolars **7** com precursors d'[14]metaazolofans dicatònics **11·2X** i **12·2X**

Els compostos **7** són accessibles per una ruta sintètica convergent del tipus '3+1' prèviament descrita al nostre grup <94TH1, 95CC1239, 95SL757, 96T15171>. Un cop sintetitzats, l'estudi de la reactivitat enfront d'un agent alquilant es podria explorar considerant una varietat de condicions experimentals, per exemple, utilitzant diversos dissolvents, diferents proporcions de nucleòfil i halogenur d'alquil i variant els temps de reacció.

4.1. [14]METAAZOLOFANS QUADRUPOLARS. SÍNTESI

Els [14]metaazolofans quadrupolars **7a,b** se sintetitzaren per desprotonació dels precursors corresponents **17a,b·2X** (Esquema 4.2). Per a efectuar aquest procés es va utilitzar una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica, Intercanviador d'ions III (Merck), convertida a la forma hidròxid, amb la que s'obtingueren rendiments pràcticament quantitatius.

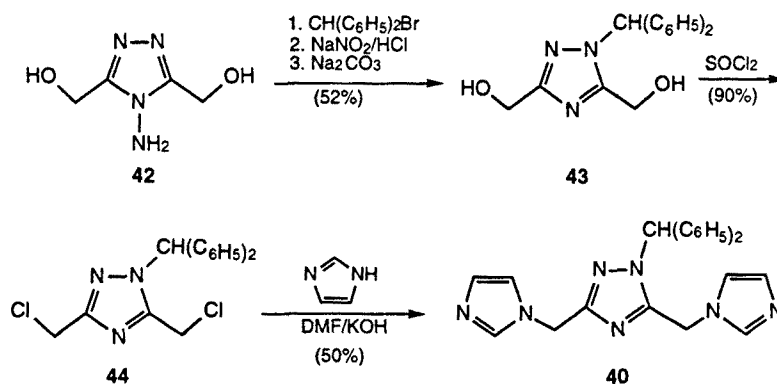
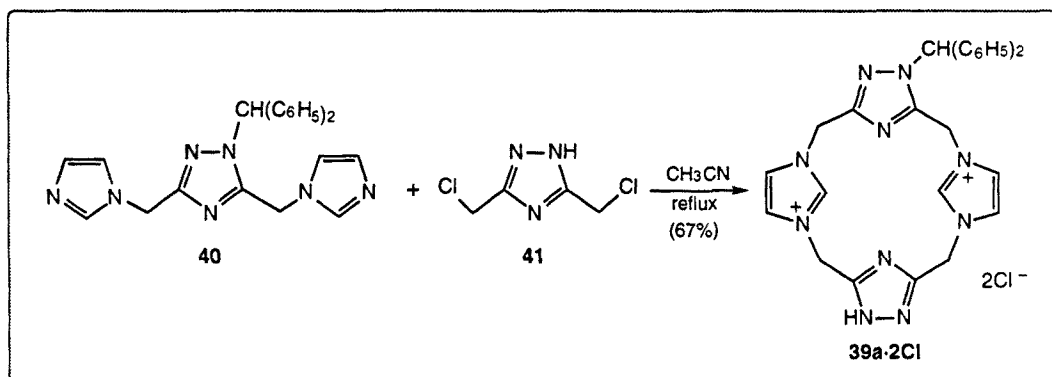


Esquema 4.2. [14]Metaazolofans quadrupolars **7a,b**

Per a la síntesi dels compostos **17a,b·2X** s'han seguit dues rutes sintètiques diferents, depenent dels substituents presents a l'anell d'imidazol, d'acord amb l'experiència prèviament adquirida al nostre laboratori <94TH1, 95CC1239, 95SL757, 96T15171>, tal i com s'indica als apartats següents.

4.1.1. SÈRIE BENZHIDRIL (NH, NBh)

La via d'elecció per accedir al compost macrocíclic **17a·2X** implica la protecció de l'anell de *s*-triazole. D'acord amb resultats del nostre grup en treballs precedents <94TH1, 95CC1239, 96T15171>, s'elegí el grup benzhidril com a grup protector de *s*-triazoles, fet que evitaria possibles reaccions col·laterals i, addicionalment, comporta l'avantatge d'augmentar la solubilitat dels productes intermedis, facilitant la purificació dels mateixos. Així doncs, l'[14]metaazolofà protegit **39a·2Cl** es va obtenir a través d'una síntesi convergent '3+1' per condensació del protofà **40** amb el bis(clorometil)triazole **41** al si d'acetonitril a temperatura de reflux, amb un excel·lent rendiment per reaccions de macrociclació (Esquema 4.3). La desprotecció de l'heterofà **39a·2Cl** s'efectuà per tractament amb àcid trifluoroacètic obtenint-se l'[14]metaazolofà **17a·2CF₃CO₂** (veure Esquema 4.4).

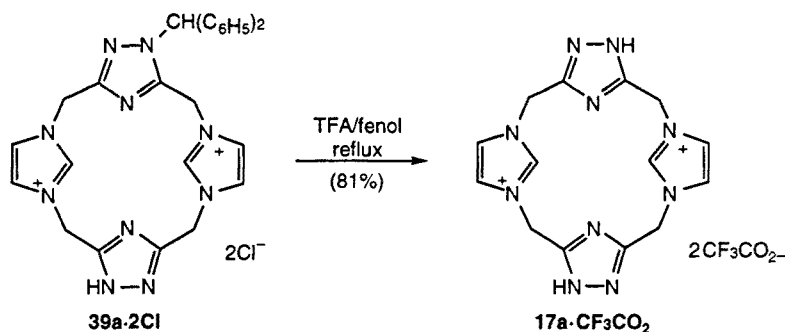


Esquema 4.3. Síntesi convergent del tipus '3+1' de l'[14]metaazolofà **39a·2Cl**

El protofà trinuclear clau **40** s'ha obtingut per un procés que consta de quatre etapes segons s'indica a l'Esquema 4.3. Així, el 4-amino-3,5-bis(hidroximetil)-1,2,4-triazole <86JHC361> s'alquilà amb el grup benzhidril i es desaminà sense aïllar la sal intermèdia proporcionant el triazole protegit **43** que es transformà en el corresponent cloroderivat **44** per

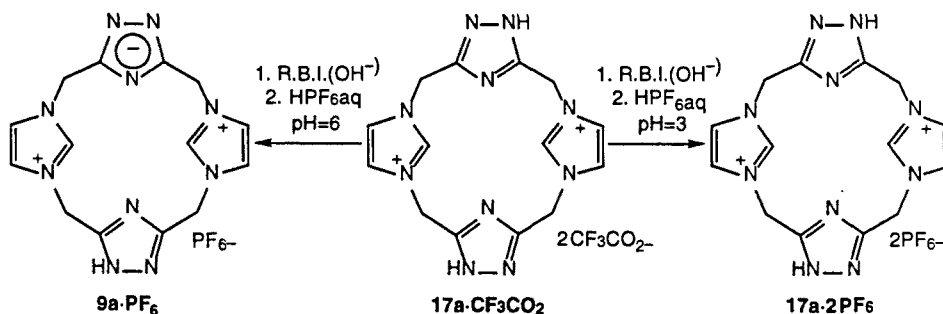
tractament amb clorur de tionil. El darrer pas en l'obtenció del protofà **40** és la *N*-alquilació de l'imidazole amb el cloroderivat **44** en medi bàsic.

L'eliminació del grup benzhidril de l'[14]heterofà **39a·2Cl** permetrà l'accés al diimidazolio-ditriazola-ciclooctà **17a·2X**. Tot i la manca de literatura trobada referent al grup benzhidril com a protector d'un grup NH (p.ex. amines), la utilització de l'àcid trifluoroacètic ha resultat eficaç en la desprotecció del macrocicle **39a·2Cl** <94TH1, 95CC1239>. Així, l'[14]heterofà **39a·2Cl** es sotmeté a un reflux d'àcid trifluoroacètic en presència de fenol, proporcionant el macrocicle desprotegit en forma de trifluoroacetat **17a·2CF₃CO₂** (Esquema 4.4) fet que implica l'avantatge d'incrementar considerablement la seva solubilitat en dissolvents orgànics polars.



Esquema 4.4. Síntesi de l'[14]metaazolofà **17a·2CF₃CO₂**

Els eluats corresponents al tractament de la sal externa **17a·2CF₃CO₂** amb una reina de bescanvi iònic Intercanviador d'Ions III (Merck) en la forma hidròxid s'acidificaren amb una solució aquosa d'àcid hexafluorofosfòric controlant de forma acurada el pH. Així, a pH 6 s'obtinguè la betaïna **9a·PF₆** mentre que l'acidificació fins pH 3 proporcionà el bis(hexafluorofosfat) corresponent **17a·2PF₆** (Esquema 4.5).

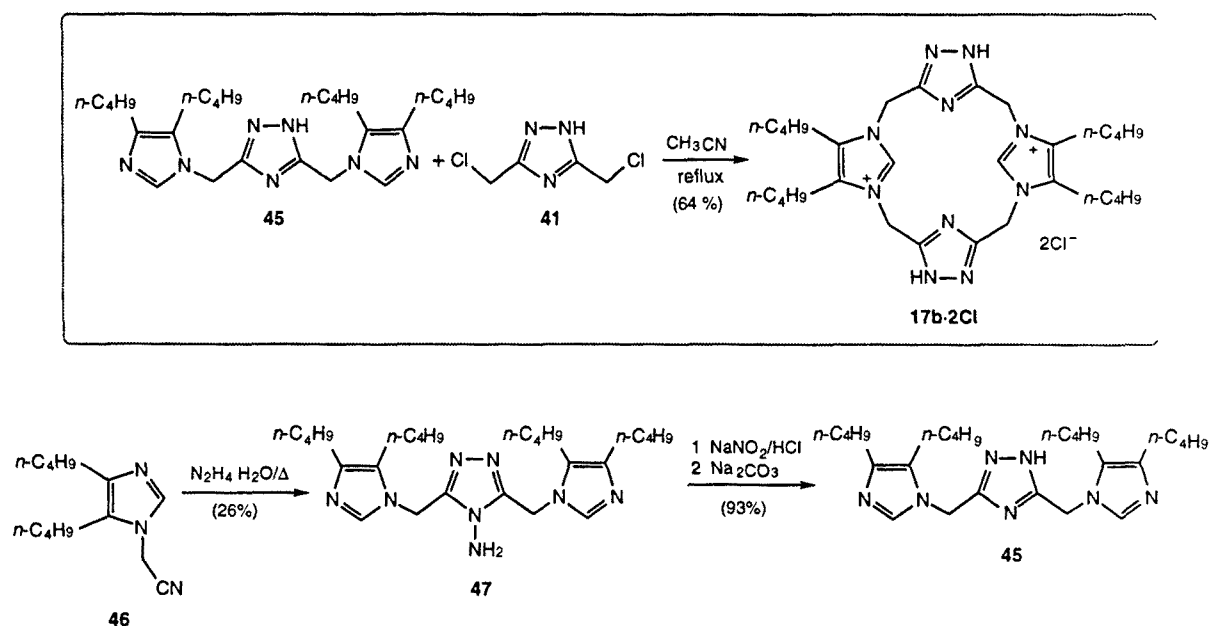


Esquema 4.5. Síntesi de la betaïna **9a·PF₆** i el bis(hexafluorofosfat) **17a·2PF₆**

4.1.2. SÈRIE NH,NH

Per a l'accés a l'heterofà **17b-2X** s'ha emprat una via alternativa (veure Esquema 4.6) -que implica una reducció en el nombre d'etapes respecte a l'anterior-, en la que el compost clau és el protofà trinuclear **45**, que a continuació es sotmet a macrociclació segons una síntesi convergent '3+1'.

El protofà **45** es condensà amb el 3,5-bis(clorometil)-1*H*-1,2,4-triazole **41** proporcionant l'heterofà **17b-2Cl** al si d'acetonitril a temperatura de reflux, tal com ha sigut descrit pel nostre grup de treball <94TH1, 95SL757, 96T15171>. Els rendiments obtinguts en la reacció de macrociclació són del 64%, que per aquest tipus de procés poden considerar-se com a molt bons.



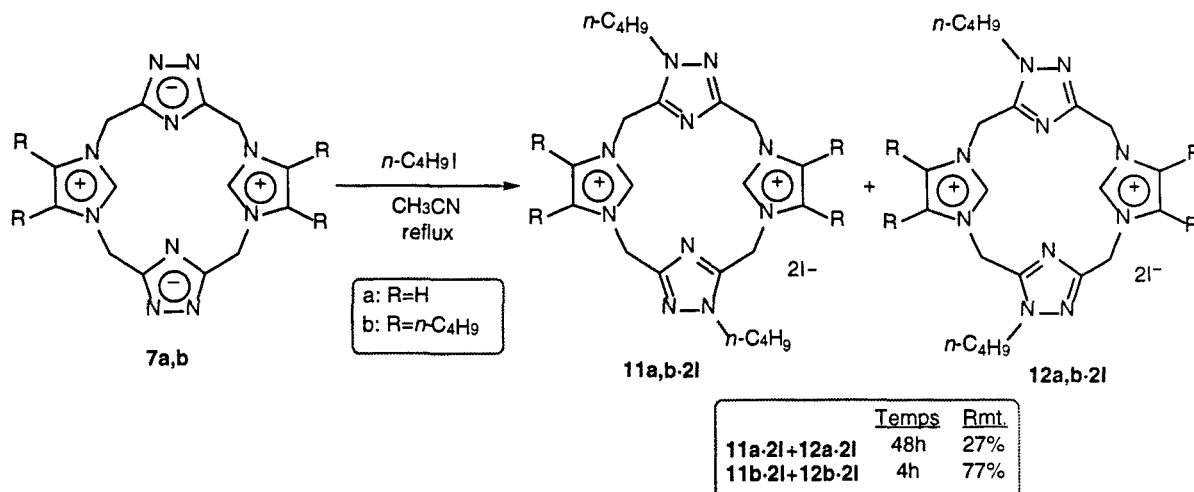
Esquema 4.6. Síntesi convergent del tipus '3+1' de l'[14]metaazolofà **17b-2Cl**

El mètode de síntesi per a la preparació del protofà **45** és un procés en dues etapes (veure Esquema 4.6), que utilitza com a producte de partida l'1-cianometilimidazole **46** <96T15171>. Així, la condensació de l'imidazole **46** amb hidrazina proporcionarà l'aminoderivat **47**, que per reacció de desaminació rendí el protofà **45**.

4.2. N-ALQUILACIÓ DELS [14]METAZOLOFANS QUADRUPOLARS

Dins la investigació de les propietats dels [14]metaazolofans quadrupolars **7a,b** es considerà interessant fer un estudi de la seva reactivitat enfront d'electròfils (*N*-alquilació) seleccionant-se el iodur de *n*-butil com a electròfil per a les reaccions d'alquilació. La introducció de grups *n*-butil sens dubte contribuirà a augmentar la solubilitat dels derivats obtinguts i, en conseqüència, facilitarà la seva manipulació.

Així doncs, per reacció dels [14]heterofans quadrupolars **7a,b** amb un excés de iodur de *n*-butil s'aconseguí l'obtenció dels derivats dialquilats **11a,b-2I** i **12a,b-2I** en una proporció aproximada 1:1, tal i com es representa a l'Esquema 4.7.



Esquema 4.7. *N*-alquilació d'[14]metaazolofans quadrupolars **7a,b**.

L'obtenció de productes d'alquilació sobre el nitrogen N-4 de l'anell de triazolot pot inicialment descartar-se d'acord amb els precedents existents <94H1951, 95M1448>.

Amb objecte d'optimitzar la reacció d'alquilació entre la bis-betaïna **7a** i el iodur de *n*-butil, es van dur a terme una sèrie d'assaigs utilitzant diferents condicions experimentals. En aquests experiments, reunits a la Taula 4.1 (veure assaigs 1 a 6), es variaren el dissolvent, la proporció nucleòfil/electròfil i el temps de reacció. El curs d'aquestes reaccions es monitoritzà mitjançant cromatografia en capa fina i el registre d'espectres de RMN de protó d'alíquotes de les reaccions.

Dels diversos experiments efectuats es concluí que les millors condicions experimentals per a la *N*-alquilació del macrocicle **7a** corresponen a la utilització d'un gran

excès de iodur de *n*-butil a la temperatura de reflux de l'acetonitril (veure assaig 3, Taula 4.1). No obstant això, de la resta d'assaigs caldria efectuar alguns comentaris.

Taula 4.1. Reaccions de *N*-alquilació de les bis-betaïnes **7a,b** amb iodur de *n*-butil

Assaig	Producte partida	[7a,b]/[<i>n</i> -C ₄ H ₉ I] (en mols)	Dissolv./Temp.	Temps (h)	Productes ^a	
					11a,b+12a,b	7a,b
1	7a	1/5	CH ₃ CN/Reflux	48	27	52
2	7a	1/5	DMF/80°C	112	b	b
3	7a	1/10	CH ₃ CN/Reflux	48	42	18
4	7a	1/10	CH ₃ CN/Reflux	54	48 ^c	11
5	7a	1/10	EtOH/Reflux	29	<42	30
6 ^d	7a	1/10	CH ₃ CN/Reflux	48	44	–
7	7b	1/5	CH ₃ CN/Reflux	4	77	–

^aRendiment del compost aïllat i producte de partida recuperat en %. ^bMescla complexa no identificada. ^cAïllament difícil a causa de la presència de subproductes. ^dMontatge tipus Soxhlet per assecat el dissolvent.

L'elecció de l'acetonitril com a dissolvent de la reacció de *N*-alquilació proporciona (assaig 1, Taula 4.1) un 27% del producte desitjat **11a·2I+12a·2I**, encara que es recuperà el 52% de la bis-betaïna **7a** a causa de la seva poca solubilitat en acetonitril.

L'ús de dimetilformamida com dissolvent (assaig 2, Taula 4.1) conduí a un cru de reacció complex en el que es detectà producte de dialquilació **11a·2I+12a·2I** junt amb productes de degradació i descomposició, si bé va ser impossible l'aïllament del compost **11a·2I+12a·2I**.

Al doblar la proporció de l'agent alquilant (assaig 3 Taula 4.1) en acetonitril, s'obtingué el producte desitjat **11a·2I+12a·2I** amb un bon rendiment (42%) i es recuperà una quantitat moderada de la bis-betaïna de partida **7a** (18%). Prolongant el temps de reacció (assaig 4, Taula 4.1) es detectà l'aparició d'un major nombre de subproductes no identificats que dificultà la purificació del compost dialquilat **11a·2I+12a·2I**.

Quan s'utilitzà etanol com dissolvent (assaig 5, Taula 4.1), es detectà el producte de dialquilació **11a·2I+12a·2I** en la barreja de reacció junt amb productes de descomposició i degradació, si bé només es pogué aïllar un 30% del producte de partida **7a**.

Tanmateix, es dugué a terme la reacció en un montatge tipus Soxhlet utilitzant tamís molecular de 4Å amb objecte d'assecar de forma contínua l'acetonitril (assaig 6, Taula 4.1) però el rendiment de **11a·2I+12a·2I** no es millorà de forma significativa.

Simultàniament, es procedí a l'estudi de la *N*-alquilació de la bis-betaïna **7b** en acetonitril (assaig 7, Taula 4.1). En aquest cas, a causa de la total solubilització de la bis-betaïna **7b** en acetonitril a reflux, el rendiment del producte dialquilat **11b·2I+12b·2I** fou significativament superior (77%) inclús amb temps de reacció notablement inferiors.

La proporció relativa 1:1 dels isòmers **11a,b·2I+12a,b·2I** no varià significativament després d'efectuar un rentat amb èter, necessari per eliminar l'excés de iodur de *n*-butil remanent a la mescla de reacció.

La diferent solubilitat dels dos isòmers **11a·2I+12a·2I** en acetona permeté la seva separació. Així, la fracció soluble obtinguda per trituració en acetona corresponia a l'isòmer **12a·2I**, mentre que el residu insoluble consistí en una mescla enriquida de l'isòmer **11a·2I** (**11a·2I:12a·2I**/90:10). Per altra part, al triturar amb acetona la mescla d'isòmers **11b·2I** i **12b·2I** s'obtinguè un residu insoluble corresponent a l'isòmer **11b·2I**.

Paral·lelament s'assajà, sense èxit, la separació dels isòmers **11b·2I** i **12b·2I** per cromatografia en columna. En canvi, la cromatografia de la mescla d'isòmers **11b·2Cl+12b·2Cl** –obtinguda per intercanvi iònic de forma anàloga al compost **17a·2PF₆**– permeté l'aïllament de l'isòmer **12b·2Cl** pur.

Mitjançant un canvi d'anió per tractament amb una reïna de bescanvi iònic de l'isòmer **12a·2I** es va poder obtenir el corresponent bis(hexafluorofosfat) **12a·2PF₆** a fi de realitzar el seu estudi per espectrometria de masses segons la tècnica d'electrospray (veure Apartat 4.4).

4.3. [14]METAZOLOFANS QUADRUPOLARS. ESPECTROSCÒPIA

La caracterització i estudi estructural de les bis-betaïnes **7a,b**, la betaïna **9a·PF₆** i dels [14]metaazolofans **17a,b·2X** així com dels seus precursors ha estat prèviament descrita amb detall <94TH1, 95CC1239, 95SL757, 96T15171>. De forma representativa, els valors dels senyals de RMN de protó dels productes **39a·2Cl**, **17a,b·2X**, **9a·PF₆** i **7a,b** es recullen a la Taula 4.2.

La comparació dels desplaçaments químics de les bis-betaïnes **7a,b** amb els seus corresponents precursors **17a,b·2X** revela que els valors de desplaçament químic dels protons dels espaiadors metilènics i dels àtoms d'hidrogen H-21 i H-23 de l'imidazoli són els més afectats, desplaçant-se a freqüències més baixes (veure $\Delta\delta$, Figura 4.2) respecte a les sals precursors **17a,b·2X**.

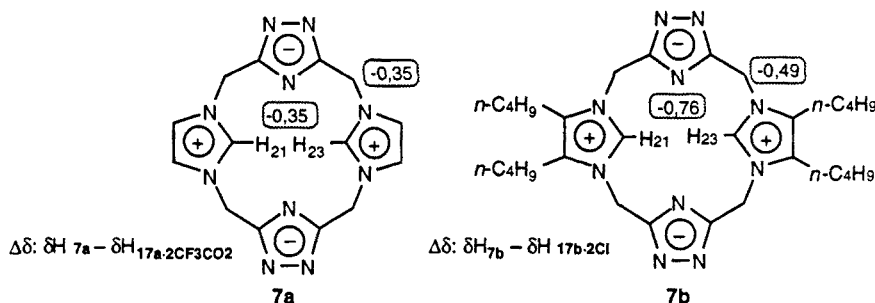


Figura 4.2. Diferències de desplaçament químic de protó (ppm) entre les bis-betaïnes **7a,b** respecte a les corresponents sals **17a,b·2X** en DMSO-*d*₆ (veure Taula 4.2)

En tots els casos s'observa un únic senyal en forma de singlet en els protons de metilè interanular, la qual cosa reflexa la flexibilitat conformacional d'aquests compostos.

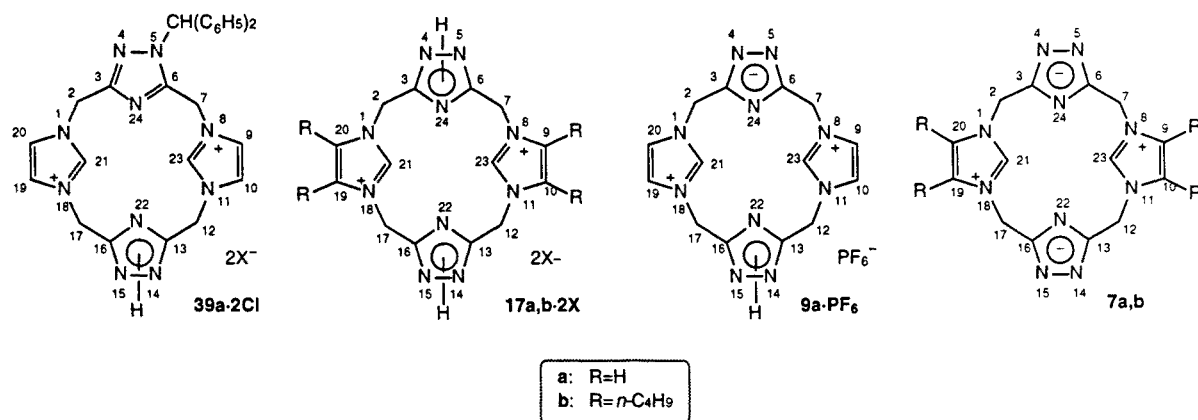
Cal comentar que s'ha realitzat un estudi d'agregació per RMN de protó a 200 MHz en D₂O dels [14]metaazolofans **17a·2PF₆**, **9a·PF₆** i **7a** (veure Apartat 3.3.2, Capítol 3) que posa de manifest que en l'interval de concentracions indicat a la Taula 4.3 no hi ha una variació significativa en els desplaçaments químics dels protons.

Taula 4.3. Estudi d'agregació dels [14]metaazolofans **17a·2PF₆**, **9a·PF₆** i **7a** per RMN de ¹H a 200 MHz en D₂O

Compost	[] (mM)	-CH ₂ -	H-21,23	H-9,10,19,20
17a·2PF₆	4,83-30,53	5,43	8,75	7,43
9a·PF₆	4,89-47,91	5,33	a	7,43
7a	4,88-64,67	5,19	a	7,42

^aSenyal no observat a causa de l'intercanvi -H/-D.

Taula 4.2. Dades espectroscòpiques de RMN de ^1H de les sals **39a·2Cl**, **17a,b·2X**, la betaïna **9a·PF₆** i les bis-betaïnes **7a,b** en DMSO- d_6



Compost	-CH ₂ -	H-21,23	R-9,10,19,20	-CH(C ₆ H ₅) ₂
39a·2Cl ^a	5,56 (H-2); 5,63 (H-17); 5,66 (H-12); 5,97 (H-7)	9,16 (H-21); 9,25 (H-23)	7,77 (H-20); 7,80 (H-19); 7,82 (H-10); 7,84 (H-9)	7,26-7,42
17a·2PF₆	5,61	9,12	7,80	-
17a·2CF₃CO₂	5,63	9,14	7,82	-
7a	5,28	8,79	7,79	-
$\Delta\delta^b$	-0,35	-0,35	-0,03	-
9a·PF₆	5,48	8,99	7,80	-
17b·2Cl	5,60	9,15	2,55 ^c	-
7b	5,11	8,39	2,70 ^c	-
$\Delta\delta^b$	-0,49	-0,76	+0,15	-

^aAssignació per ROESY. ^b $\Delta\delta$: Diferència de desplaçament químic entre les bis-betaïnes **7a,b** i les sals precursors **17a,b·2X** ($\delta\text{H}_{\text{betaïna}} - \delta\text{H}_{\text{sal}}$). ^cAl substituent *n*-butil sols s'indica el desplaçament químic del grup metilè unit en α a l'imidazoli.

Com acavem de comentar, l'alquilació dels [14]metaheterofans quadrupolars **7a,b** amb iodur de *n*-butil condueix a una mescla d'isòmers constitucionals **11a,b·2I** i **12a,b·2I** (veure Esquema 4.7), que es caracteritzaren per RMN de protó i de carboni-13 (veure Taules 4.4 i 4.5) com també mitjançant anàlisis elementals (veure Taula 6.11, Part Experimental).

L'espectre de RMN de protó en DMSO- d_6 de les bis-betaïnes **7a,b** presenta tres senyals en forma de singlet corresponent als protons de metilè interanular i els imidazòlics (veure Taula 4.2). En canvi, l'observació de l'espectre de RMN de protó en DMSO- d_6 d'una alíquota de la mescla de reacció **11a,b·2I**+**12a,b·2I** (Figura 4.3.A) indica la presència de dos isòmers corresponents als productes alquilats en les posicions 4,14 i 4,15 (veure Taula 4.4), la qual cosa es pot deduir a partir de tres consideracions:

1a. A la zona corresponent als protons imidazòlics H-21,23 hi ha tres senyals en forma de singlet, la integració de les quals correspon a la proporció relativa 1:2:1. La disposició dels grups *n*-butil de l'isòmer **11a,b·2I** comporta un entorn electrònic similar pels protons H-21,23, per tant, presentaran un mateix desplaçament químic (singlet); mentre que, en el cas de l'isòmer **12a,b·2I**, la disposició dels grups *n*-butil provocarà diferents freqüències de ressonància pels protons H-21,23 observant-se en l'espectre dos senyals en forma de singlet.

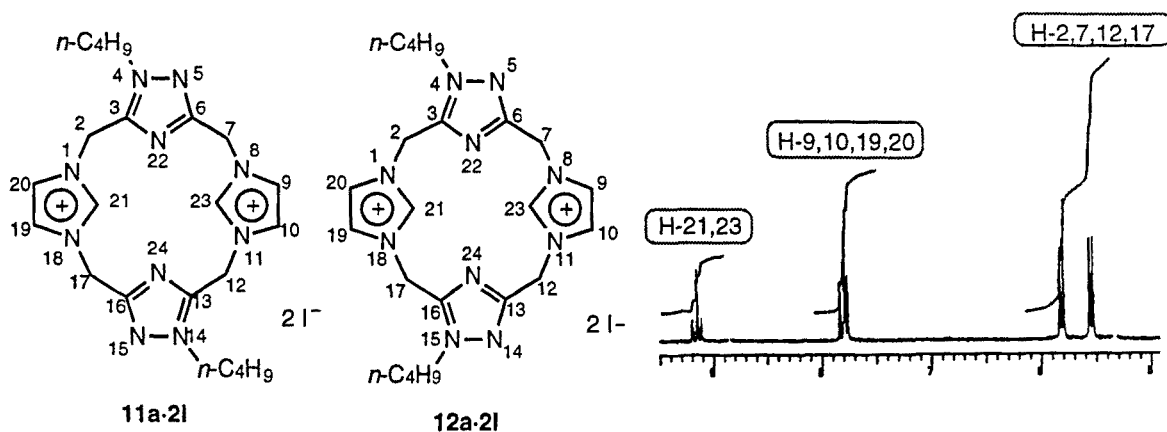
2a. A la zona dels protons dels anells d'imidazoli H-9,10,19,20 apareix un grup de quatre senyals, dos corresponents a l'isòmer **11a·2I** (H-9,19 i H-10,20) i altres dos corresponents a l'isòmer **12a·2I** (H-9,10 i H-19,20).

3a. A la zona corresponent als grups metilè interanulars s'observen quatre senyals, dos corresponents a l'isòmer **11a,b·2I** (H-2,12 i H-7,17) i altres dos corresponents a l'isòmer **12a,b·2I** (H-2,17 i H-7,12).

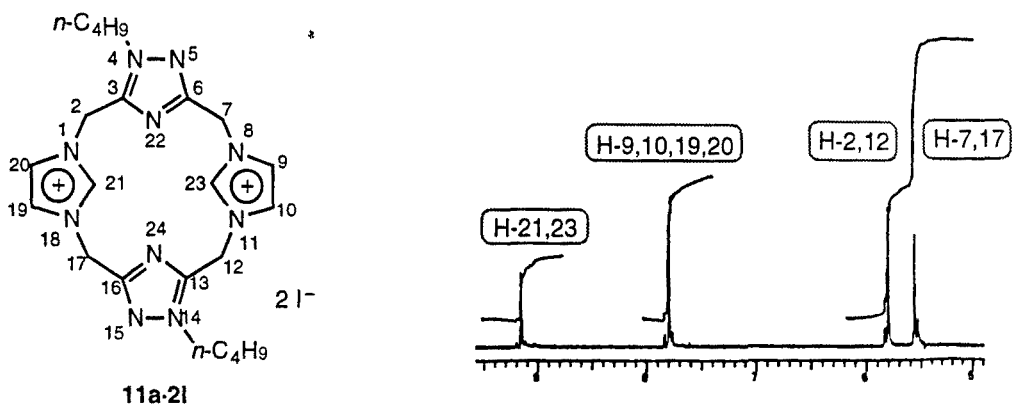
La integració dels senyals corresponents als protons dels espaiadors metilè i imidazòlics permeté calcular que els isòmers **11a,b·2I** i **12a,b·2I** es troben presents en proporcions relatives 1:1.

La diferent solubilitat en acetona dels dos isòmers **11a·2I** i **12a·2I** va permetre la seva assignació inequívoca. Així, l'espectre de RMN de protó en DMSO- d_6 del residu insoluble presenta un singlet a la zona dels protons H-21,23 que correspon a una mescla enriquida de l'isòmer **11a·2I** (**11a·2I**:**12a·2I**/90:10, Figura 4.3.B) mentre que l'espectre de la fracció soluble presenta dos singlets que s'assignaren a l'isòmer **12a·2I** (Figura 4.3.C.).

A.



B.



C.

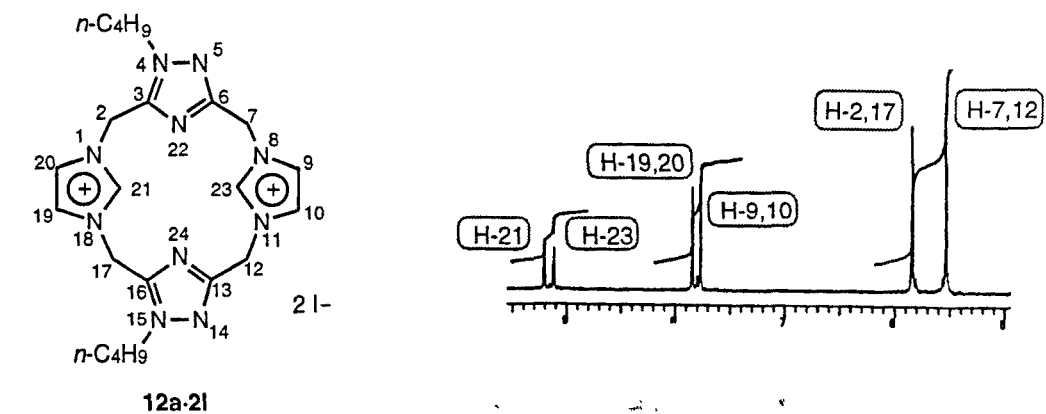


Figura 4.3. (A) RMN de ¹H en DMSO-d₆ d'una al·líquota de la mescla de reacció 11a-2I+12a-2I
 (B) RMN de ¹H en DMSO-d₆ d'una mostra enriquida en l'isòmer 11a-2I
 (C) RMN de ¹H en DMSO-d₆ de l'isòmer 12a-2I

Pel que fa a la mescla d'isòmers dialquilats **11b·2I+12b·2I**, a partir de les consideracions anteriors i l'espectre bidimensional ROESY del residu insoluble en acetona de la mescla dels isòmers s'assignà de forma inequívoca el macrocicle **11b·2I** (Figura 4.4). Així, en aquest espectre s'observà una correlació entre el metilè unit a l'anell de triazole i el senyal a 5,76 ppm, per tant s'assignà aquest senyal als metilens en posicions 2,12. Un cop feta aquesta assignació, es veié que aquest senyal a 5,76 ppm es correlaciona amb el singlet a 9,02 ppm, es tracta doncs dels protons H-21,23. D'altra part, el pic a 9,02 ppm està correlacionat amb el senyal a 5,50 ppm, els metilens de les posicions 7,17.

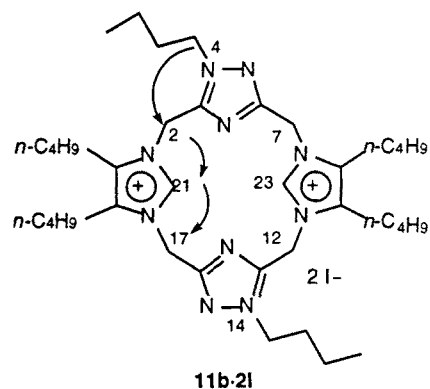
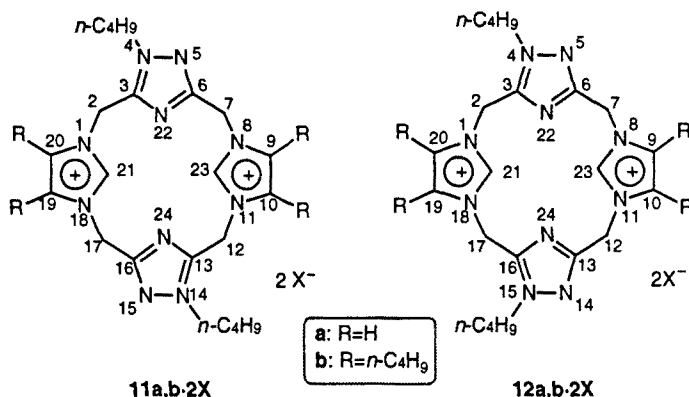


Figura 4.4

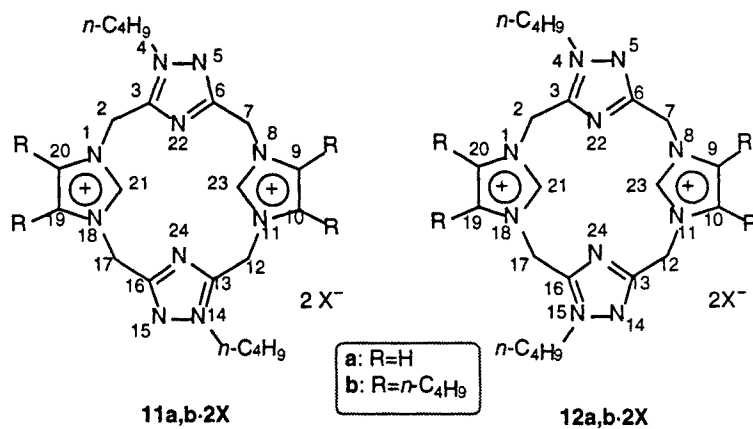
Taula 4.4. Dades espectroscòpiques de RMN de ^1H dels [14]heterofans **11a,b-2X** i **12a,b-2X**


Comp.	Dissolv.	H-2,12	H-7,17	H-21,23	H-9,19	H-10,20	N-C ₄ H ₉ ^{a,b}	R ^c
11a-2I ^d	CD ₃ OD	5,91	5,64	9,40	7,80	7,83	4,37	–
	DMSO-d ₆	5,80	5,56	9,15	7,79	7,80	4,20	–
11b-2I ^d	CD ₃ OD	5,80	5,52	9,16	–	–	4,38	2,75
	DMSO-d ₆ ^e	5,76	5,50	9,02	–	–	4,25	2,51
11b-2Cl	CD ₃ OD	5,80	5,53	f	–	–	4,39	2,77

Comp.	Dissolv.	H-2,17	H-7,12	H-21	H-23	H-9,10	H-19,20	N-C ₄ H ₉ ^{a,b}	R ^c
12a-2I	CD ₃ OD	5,95	5,61	9,38	–	7,74	7,89	4,38	–
	DMSO-d ₆	5,84	5,53	9,21	9,12	7,77	7,84	4,22	–
12a-2PF₆	CD ₃ OD	5,90	5,59 ^g	9,31	–	7,71	7,83 ^g	4,37	–
12b-2I ^h	CD ₃ OD	5,85	5,50	9,20	9,12	–	–	4,39	2,80
	DMSO-d ₆	5,78	5,48	9,04	8,96	–	–	4,25	2,80
12b-2Cl ^d	CD ₃ OD	5,84	5,53	f	–	–	4,39	2,74	

^aSubstituent unit a l'anell d'1,2,4-triazole. ^bDel grup *n*-butil sols s'indiquen els desplaçaments químics del grup metilè unit en α a l'anell d'1,2,4-triazole. ^cDel grup *n*-butil sols s'indiquen els desplaçaments químics del grup metilè en α de l'anell d'imidazoli. ^dEspectre d'una mostra enriquida en **11a,b-2X** (**11a,b-2X**:**12a,b-2X**, 90:10). ^eAssignació per ROESY. ^fSenyal no observat a causa de l'intercanvi -H/-D. ^gSenyal ample. ^hSenyals assignades per diferència entre espectres corresponents a la mescla **11b-2I**+**12b-2I** i a l'isòmer **11b-2I**.

Taula 4.5. Dades espectroscòpiques de RMN de ^{13}C dels [14]heterofans **11a,b-2I** en DMSO-d_6



Compost	C-2,12	C-3,13	C-6,16	C-7,17	C-9,19	C-10,20	C-21,23	N-C ₄ H ₉	R-9,19	R-10,20
11a-2I	43,9	151,0	156,2	45,9	123,2	122,7	138,4	48,0 ^a	–	–
11b-2I^b	41,3	151,2	156,6	43,4	130,6	130,1	137,7	47,9 ^a	21,8 ^c	21,7 ^c

Compost	C-2,17	C-3,16	C-6,13	C-7,12	C-9,10	C-19,20	C-21	C-23	N-C ₄ H ₉
12a-2I	44,6	151,5	156,8	46,4	123,8	123,3	138,5	139,4	48,7 ^a

^aDel grup *n*-butil sols s'indiquen els desplaçaments químics del grup metilè unit en α a l'anell d'1,2,4-triazole. ^bAssignació per HETCOR (HMBC i HMQC). ^cDel grup *n*-butil sols s'indiquen els desplaçaments químics del grup metilè en α de l'anell d'imidazoli.

4.4. ESPECTROMETRIA DE MASSES

Un estudi per espectrometria de masses dels [14]heterofans descrits a la present Memòria es podria realitzar per la tècnica FAB malgrat presentar certes limitacions <92TL7771>. Sens dubte la tècnica per electroesprai (ESI) <99MI17> és la que pot aportar una major informació estructural no tant sols de les molècules sino també de les seves possibles interaccions no covalents i detecció de sistemes supramoleculars <92TL7771, 95AG(E)209, 96AG(E)807, 97MI5, 98NJC411>.

4.4.1 ESPECTROMETRIA DE MASSES PER ELECTROESPRAI

L'ionització per electroesprai (ESI) –mode positiu–, que ha resultat de gran vàlua per a l'estudi dels bis-betaines **7a,b**, betaines **9a,b·PF₆** i [14]metaheterofans dicatiònics **10a,c-e·2Cl**, **12a·2PF₆** i **17a,b·2X**, així com per als protoheterofans dicatiònics **22a,d·2X** i **23a,b,d·2X** (veure Figura 4.5), aporta una informació estructural rellevant de les molècules de *per sé* i les seves interaccions no covalents amb la detecció de *dímers* i *trímers intermoleculars*.

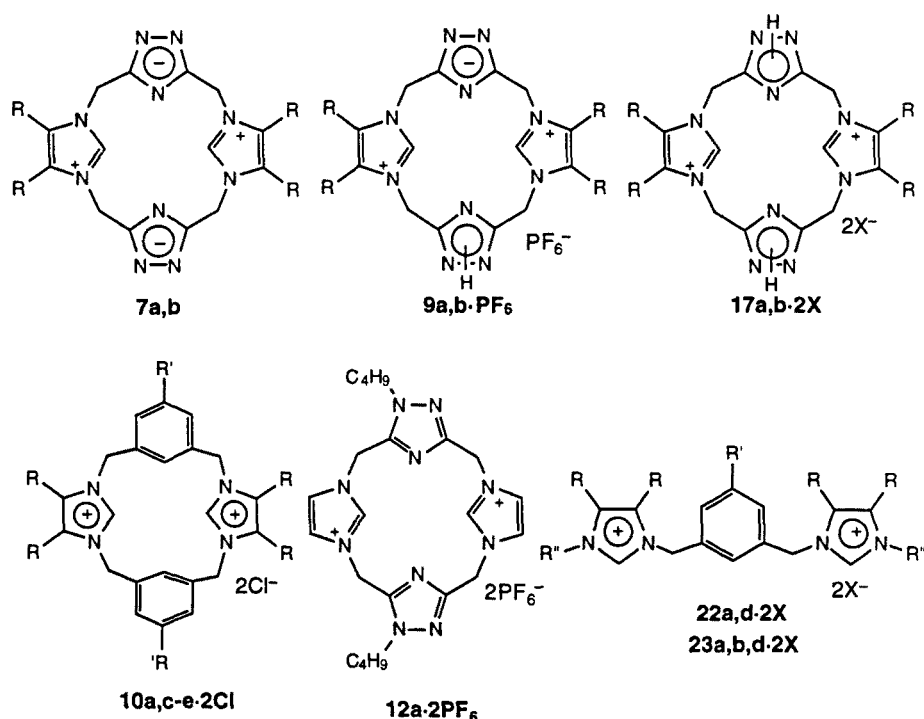


Figura 4.5. Estudi per espectrometria de masses per la tècnica d'electroesprai –mode positiu– dels [14]metaheterofans **7a,b**, **9a,b·PF₆**, **10a,c-e·2Cl**, **12a·2PF₆** i **17a,b·2X** i dels protoheterofans dicatiònics **22a,d·2X** i **23a,b,d·2X**

Les abreviatures utilitzades per a la denominació dels [14]metaheterofans es resumeixen a la Figura 4.6

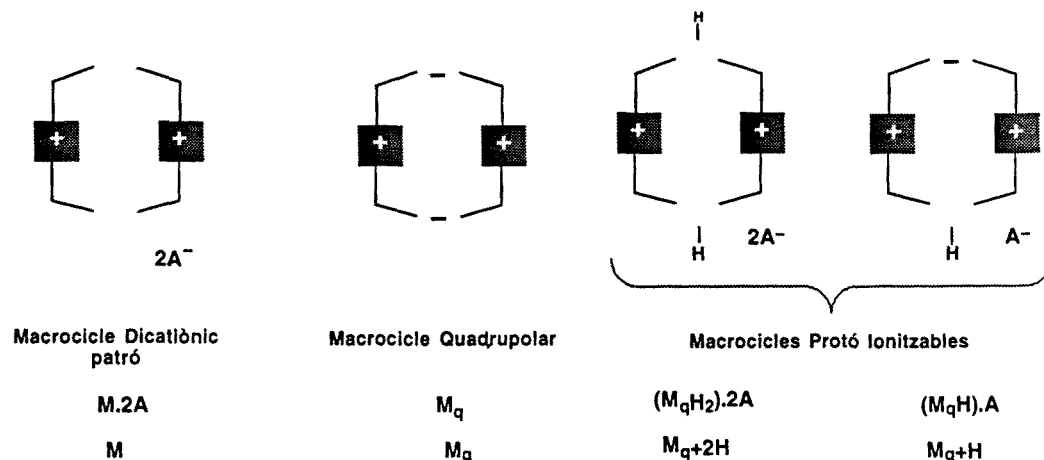


Figura 4.6. Abreviatures utilitzades per als [14]metaheterofans. Macrocycle dicationic patró **M·2A**. Macrocycle quadrupolar **M_q**. Macrocycles protó ionitzables: dicationic **(M_qH₂)·2A** i tripolar **(M_qH)·A**

Els cations més característics generats per ESI i les representacions abreujades es detallen a la Figura 4.7.

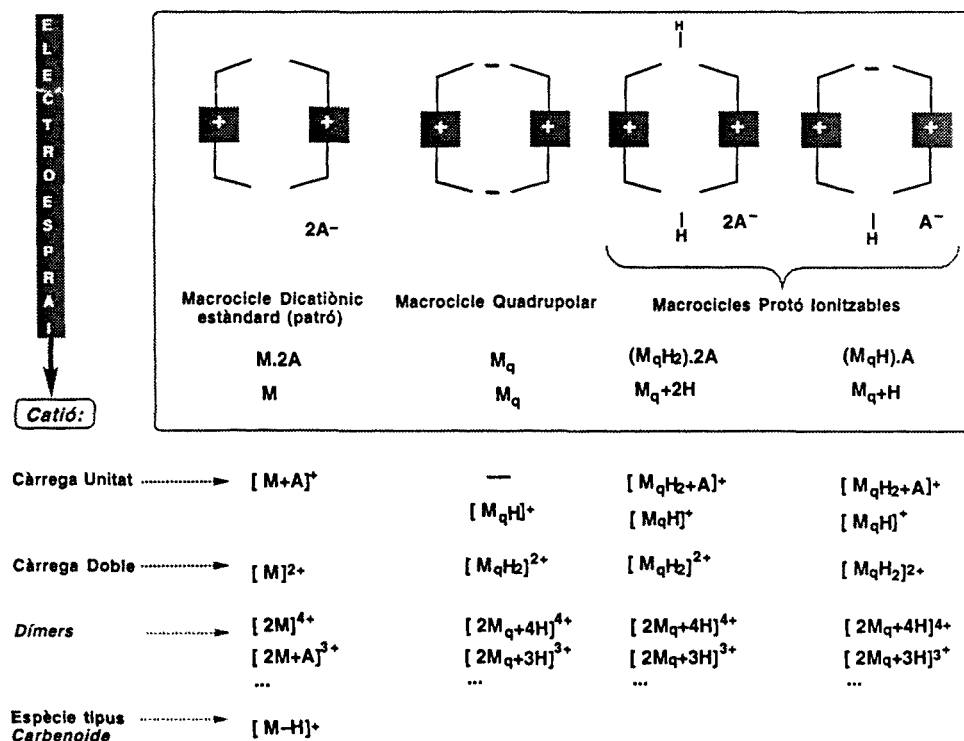


Figura 4.7. [14]metaheterofans dicationics i quadrupolars: representació abreujada dels cations més característics generats per ESI –mode positiu–

L'observació del comportament per *ESI* -mode positiu- del conjunt de compostos macrocíclics polars objecte d'estudi (veure Figura 4.5) posa de manifest que no existeix ambigüetat per al cas dels macrocicles dicatiónics patró $-M \cdot 2A^-$: per *ESI* es formen cations amb càrrega multiple $[M+nA]^n+$ <99MI18> junt amb espècies generades per autoassociació (veure Figura 4.7).

Però és a nivell dels *macrocicles quadropolars i protó ionitzables* on seria aconsellable utilitzar una abreviatura que indiqui el macrocicle –sense considerar els contraions– a partir del macrocicle quadropolar –bis-betaïna– M_q : el macrocicle dicatiónic M_q+2H (compost $(M_qH_2) \cdot 2A^-$) i el macrocicle tripolar –betaïna– M_q+H (compost $(M_qH) \cdot A^-$). A la Figura 4.8 s'il·lustren les abreviatures alternatives, que permeten visualitzar l'ió generat per *ESI* del compost macrocíclic analitzat.

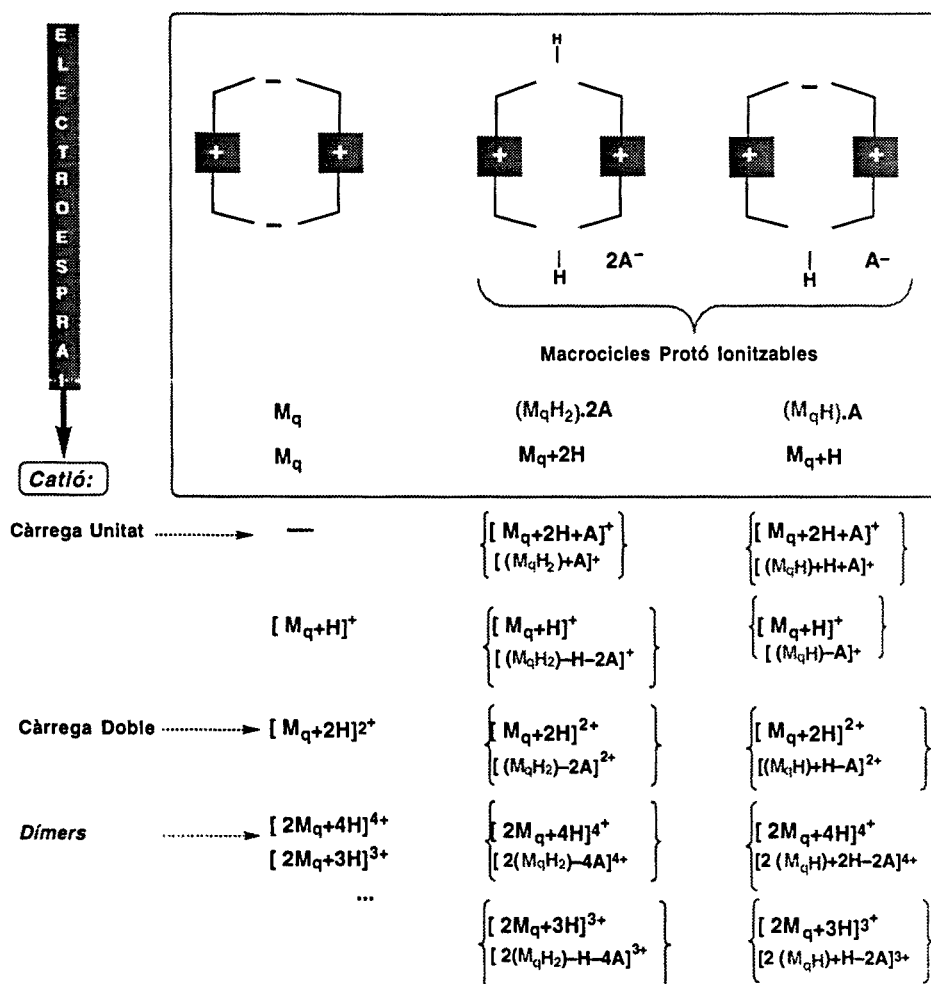


Figura 4.8. [14]metaheterofans quadropolars M_q i protó ionitzables $(M_qH_2) \cdot 2A$ i $(M_qH) \cdot A$: representació abreujada dels cations més característics generats per *ESI* -mode positiu-

Per exemple, una betaïna (**MqH**)·**A** podria generar els cations *tipus moleculars* <99MI18> següents:

- de càrrega unitat per protonació $[(\text{MqH})+\text{H}+\text{A}]^+$ i
- de doble càrrega per protonació i pèrdua del contraió $[(\text{MqH})+\text{H}-\text{A}]^{2+}$

4.4.2 [14]METAZOLOFANS BIS-BETAÍNICS I PROTÓ IONITZABLES

L'estudi dels [14]metaimidazoliófans dicatiónics **17a·2X**, la corresponent betaïna **9a·PF₆** i la bis-betaïna **7a** per electroesprai *–mode positiu–* a 50 V i 100 V aporta dades estructurals rellevants sobre aquests nous sistemes macrocíclics (veure Taula 4.6 i Figura 4.9). L'augment del voltatge implica l'aparició d'un major nombre d'espècies catióniques procedents dels processos de protonació i desprotonació dels diferents [14]hetetofans <99UP1>.

Els cinc ions comuns per aquests azolofans prototipus a 100 V són:

- l'ió de càrrega doble –dicatiónic– $[\text{MqH}_2]^{2+}$ a $m/z=162,2$
- l'ió de càrrega unitat $[\text{MqH}]^+$ a $m/z=323,3$
- l'ió corresponent al dímer dicatiónic que incorpora una molècula de nitrogen $[\text{2Mq}+\text{2H}+\text{N}_2]^{2+}$ a $m/z=337,3$
- l'ió corresponent al trímer dicatiónic $[\text{3Mq}+\text{2H}]^{2+}$ a $m/z=484,4$
- l'ió corresponent al dímer monocatiónic $[\text{2Mq}+\text{H}]^+$ a $m/z=645,7$

El pic a $m/z=162,2$ és el catió amb càrrega doble $—[\text{MqH}_2]^{2+}—$ que prové dels següents macrocicles:

- la bis-betaïna **7a** per diprotonació $[\text{Mq}+\text{2H}]^{2+}$
- la betaïna **9a·PF₆** per protonació i pèrdua del contraió $[(\text{MqH})+\text{H}-\text{A}]^{2+}$
- els *dications* **17a·2CF₃CO₂** i **17a·2PF₆** per pèrdua dels dos contraions $[(\text{MqH}_2)-\text{2A}]^{2+}$

El pic a $m/z=323,3$ és el catió amb càrrega unitat $—[\text{MqH}]^+—$ que prové dels següents macrocicles:

- la bis-betaïna **7a** per monoprotoneació $[\text{Mq}+\text{H}]^+$
- la betaïna **9a·PF₆** per pèrdua del contraió, $[(\text{MqH})-\text{A}]^+$

•els dications **17a·2CF₃CO₂** i **17a·2PF₆** per pèrdua d'un protó i els dos contraions [(MqH₂)–H–2A]⁺

De forma comparativa, els ions representatius d'aquests tres sistems prototipus s'il·lustren a la Figura 4.9. A més a més, a 50 V, el compost dicatiònic **17a·2PF₆** presenta el senyal a **m/z=469,3** corresponent al monocatió [MqH₂+PF₆]⁺ i el dicatió **17a·2CF₃CO₂** presenta el senyal a **m/z=437,4** corresponent al monocatió [MqH₂+CF₃CO₂]⁺.

Per últim, en tots els espectres de masses d'aquests macrocicles a 100 V s'observa el senyal a **m/z=230,3** que correspon a la reacció de fragmentació dels [1₄]azolofans que origina el protofà protonat.

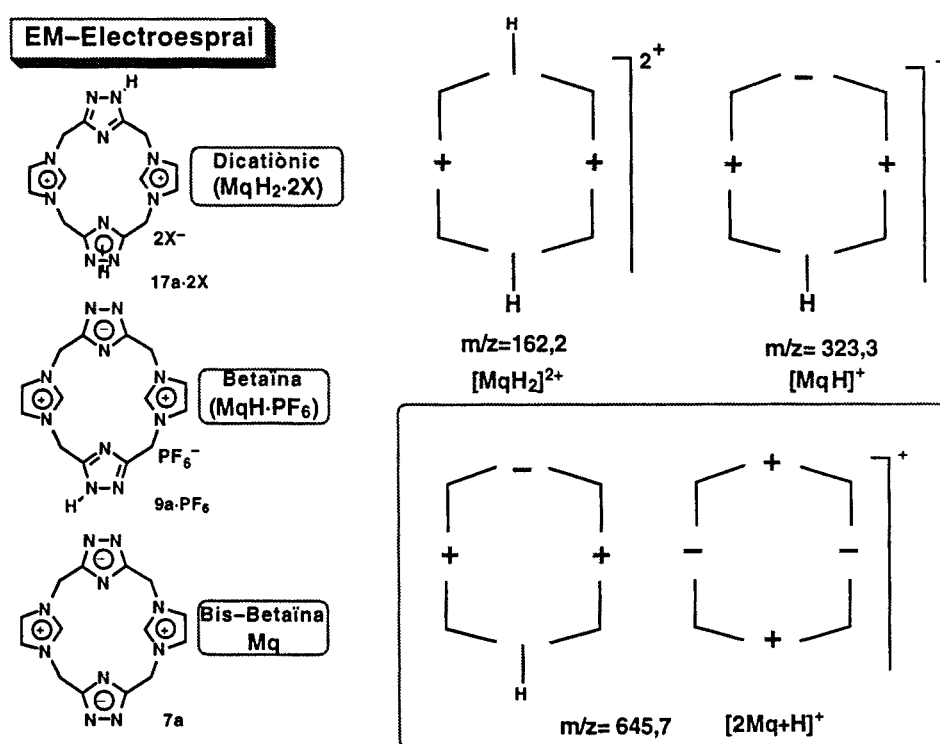
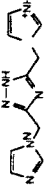
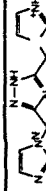
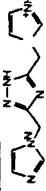
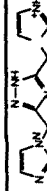


Figura 4.9.

Les dades més rellevants dels espectres de masses d'aquests compostos són la presència dels ions corresponents al dímer monocatiònic [2Mq+H]⁺ a **m/z=645,7**; el dímer dicatiònic que incorpora una molècula de nitrogen [2Mq+2H+N₂]²⁺ a **m/z=337,3** i el trimer dicatiònic [3Mq+2H]²⁺ a **m/z=484,4** <99MI19> (veure Figura 4.9 i Apartat 4.2.2.A).

Taula 4.6. Espectrometria de masses ESI dels [14]metaimidazoliófans 17a-2X, 9a-PF6 i 7a

Compost, PM	Vc	Ions característics, m/z						
17a-2CF ₃ CO ₂			294,9	[MqH] ⁺	[2Mq+2H+N ₂] ²⁺	[MqH ₂ +CF ₃ CO ₂] ⁺	[3Mq+2H] ²⁺	[2Mq+H] ⁺
	550,4	162,2	230,3	323,3	337,3	437,4	484,4	645,7
	50	100%	-	10%	a	16%	-	a
	100	35%	49%	100%	11%	-	2%	12%
17a-2PF ₆			294,9	[MqH] ⁺	[2Mq+2H+N ₂] ²⁺	[MqH ₂ +PF ₆] ⁺	[3Mq+2H] ²⁺	[2Mq+H] ⁺
	614,3	162,2	230,3	323,3	337,3	469,3	484,4	645,7
	55	100%	-	10%	-	5%	a	a
	100	100%	24%	55%	33%	-	2%	8%
9a-PF ₆			294,9	[MqH] ⁺	[2Mq+2H+N ₂] ²⁺	[MqH ₂ +PF ₆] ⁺	[3Mq+2H] ²⁺	[2Mq+H] ⁺
	468,3	162,2	230,3	323,3	337,3	469,3	484,4	645,7
	50	100%	-	4%	a	-	a	<1%
	100	100%	44%	64%	4%	-	4%	9%
7a			294,9	[MqH] ⁺	[2Mq+2H+N ₂] ²⁺		[3Mq+2H] ²⁺	[2Mq+H] ⁺
	322,2	162,2	230,3	323,3	337,3		484,4	645,7
	50	100%	-	14%	a		a	2%
	100	36%	82%	100%	1%		13%	32%

aAbundància relativa inferior a l'1%.

L'estudi dels [14]metaazolofans dicatiònics **17b·2X**, la corresponent betaïna **9b·PF₆** i la bis-betaïna **7b** per electroesprai *–mode positiu–* a 50 V i 100 V aporta dades estructurals rellevants sobre aquests nous sistemes macrocíclics (Taula 4.7 i Figura 4.10) <99UP1>.

Taula 4.7. Espectrometria de masses *ESI* dels [14]metaazolofans **17b·2X**, **9b·PF₆** i **7b**

Compost, PM	Vc	Ions característics, m/z			
17b·2Cl		[MqH₂]²⁺	[MqH]⁺	[MqH₂+Cl]⁺	[2Mq+H]⁺
619,7		274,4	547,7	584,1	1094,4
	50	100%	4%	2%	–
	100	100%	14%	a	a
17b·2PF₆		[MqH₂]²⁺	[MqH]⁺	[MqH₂+PF₆]⁺	[2Mq+H]⁺
838,7		274,4	547,7	693,7	1094,4
	50	100%	15%	2%	–
	100 ^b	10%	100%	1%	a
9b·PF₆		[MqH₂]²⁺	[MqH]⁺	[MqH₂+PF₆]⁺	[2Mq+H]⁺
692,7		274,4	547,7	693,7	1094,4
	50	100%	4%	a	a
	100 ^c	100%	10%	1%	a
7b		[MqH₂]²⁺	[MqH]⁺	[3Mq+2H]⁺	[2Mq+H]⁺
546,7		274,4	547,7	821,1	1094,4
	50	100%	30%	–	10%
	100	15%	100%	2%	50%

^aAbundància relativa inferior a l'1%. ^bAltres senyals observats a 100 V són: [2Mq+2H+PF₆]⁺ (m/z=1240,3 0,5%), [2Mq+3H+2PF₆]⁺ (m/z=1386,3 1,5%) i [2Mq+3PF₆]⁺ (m/z=1532,3 0,9%).

^cSenyal observat a 100 V: [2Mq+2H+PF₆]⁺ (m/z=1240,3 2%).

Els tres ions comuns per aquests tres azolofans són:

- l'ió de càrrega doble –dicatiònic– $[MqH_2]^{2+}$ a $m/z = 274,4$
- l'ió amb càrrega unitat $[MqH]^+$ a $m/z = 547,7$
- l'ió corresponent al dímer monocatiònic $[2Mq+H]^+$ a $m/z = 1094,4$

El senyal a $m/z=274,4$ és el catió amb càrrega doble $[MqH_2]^{2+}$ que prové dels següents macrocicles:

- la *bis-betaina* **7b** per diprotonació $[Mq+2H]^{2+}$
- la *betaina* **9b**·**PF₆** per protonació i pèrdua del contraió $[(MqH)+H-A]^{2+}$
- els *dications* **17b**·**2Cl** i **17b**·**2PF₆** per pèrdua dels dos contraions $[(MqH_2)-2A]^{2+}$

El pic a $m/z=547,7$ és el catió amb càrrega unitat $[MqH]^+$ que prové dels següents macrocicles:

- la *bis-betaina* **7b** per monoprotonació $[Mq+H]^+$
- la *betaina* **9b**·**PF₆** per pèrdua del contraió, $[(MqH)-A]^+$
- els *dications* **17a**·**2Cl** i **17b**·**2PF₆** per pèrdua d'un protó i els dos contraions $[(MqH_2)-H-2A]^+$

De forma comparativa, els ions representatius d'aquests tres sistemes macrocíclics s'il·lustren a la Figura 4.10. A més a més, el compost dicatiònic **17b**·**2PF₆** i la betaina **9b**·**PF₆** presenten el senyal a $m/z=693,7$ corresponent al monocatió $[MqH_2+PF_6]^+$ i en l'espectre de masses del macrocicle **17b**·**2Cl** s'observa el senyal a $m/z=584,1$ corresponent al monocatió $[MqH_2+Cl]^+$.

Cal destacar la presència a 100 V de senyals corresponents a dímers intermoleculars junt ions hexafluorofosfat de diferent estructura amb una abundància relativa inferior a l'1% a causa del voltatge més elevat aplicat (veure Figura 4.10 i Apartat 4.2.2.A).

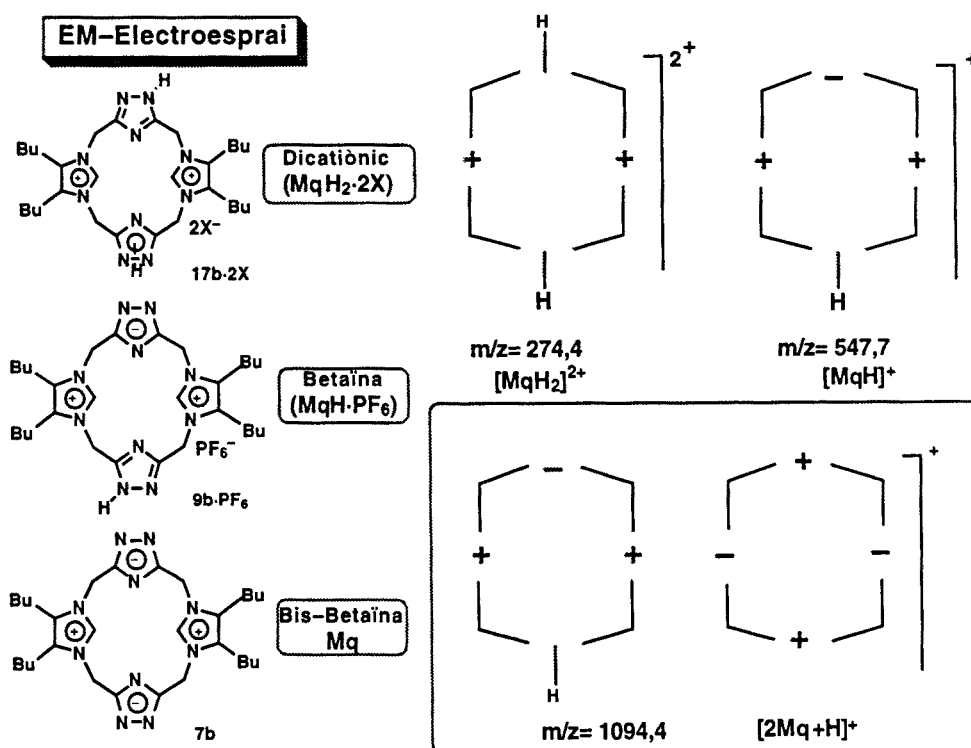


Figura 4.10

4.4.2.A ASSOCIACIÓ D'[14]METAZOLOFANS PER ELECTROSPRAI

A diferència del que succeix amb altres mètodes d'ionització, la tècnica d'*ESI* brinda una major probabilitat de poder detectar ions corresponents a associacions moleculars <96AG(E)807>, tals com les espècies supramoleculares per acoblament molecular i autoassociació <92TL7771, 95AG(E)209>. Per al cas de diversos catenans tetracatiònics, Stoddart i cols. <92TL7771> descriuen la presència de dímers [$2M-3PF_6$]⁺ en virtut de les interaccions no covalents tipus $\pi-\pi$ i forces electrostàtiques entre els contraions d'hexafluorofosfat i els catenans tetracatiònics.

En general, les *autoassociacions intermoleculares* solen presentar una intensitat relativa baixa quan es treballa en condicions estàndard ($V_c \geq 100$ V) i és necessari recórrer a condicions més suaus. Així, Lehn i cols. <95AG(E)209> han estudiat el cas d'associacions supramoleculares mitjançant enllaços d'hidrogen, remarcant la necessitat d'efectuar la mesura a baix voltatge de focus ($V_c = 10$ V), la qual cosa permet minimitzar les possibles "fragmentacions" dels enllaços d'hidrogen de l'entramat del sistema supramolecular <99MI19>.

Al present estudi, malgrat que no ha sigut possible registrar mesures a tan baix voltatge de focus, els azolofans presenten un senyal corresponent al dímer $[2Mq+H]^+$, que en el cas de les bis-betaines **7a,b**, a 100 V, és d'una intensitat relativa excepcionalment alta per a ions procedents d'autoassociacions moleculars i sistemes supramoleculars <99UP1>. També es pot observar un senyal corresponent al trímer $[3Mq+2H]^{2+}$ que pel cas de la bis-betaina **7a** presenta una intensitat elevada <99MI19>, en virtut de la seva estabilització per forces electrostàtiques.

Pels heterofans **17a·2CF₃CO₂**, **17a·2PF₆**, **9a·PF₆** i **7a** es detecta la presència del dímer dicatiònic que incorpora una molècula de nitrogen $[2Mq+2H+N_2]$. Aquesta supramolècula es troba estabilitzada per forces electrostàtiques i enllaços d'hidrogen entre la molècula de nitrogen i els protons H-2 dels anells d'imidazoli <97MI248>.

A més a més, l'azolofà dicatiònic **17b·2PF₆** presenta, a 100 V, els pics corresponents a les següents espècies *dímeres*:

- $[2Mq+2H+PF_6]^+$ a $m/z=1240,3$ (0,5%)
- $[2Mq+3H+2PF_6]^+$ a $m/z=1386,3$ (1,5%)
- $[2MqH_4+3PF_6]^+$ a $m/z=1532,3$ (0,9%)

La betaïna **9b·PF₆** presenta l'ió monocatiònic *dímer* $[2Mq+2H+PF_6]^+$ a $m/z=1240,3$ (0,2%). De forma similar, aquests dímers que incorporen hexafluorofosfat són el resultat de l'acció de forces electrostàtiques i la presència d'enllaços d'hidrogen entre l'anió i els protons H-2 dels imidazolis.

Des d'un punt de vista sintètic, l'estudi per *ESI* permet descartar la reacció adversa de macrociclodimerització que comportaria la presència del ciclodímer macrocíclic (CDM): formació de l'[14]azolofà dicatiònic **17a,b·2X** $-(MqH_2)·2X-$ enfront de l'[18]azoliofà tetracatiònic **(CDMqH₄)·4X** <99MI20> (veure Figura 4.12).

La diferenciació del ciclomonòmer i del ciclodímer se sól realitzar mitjançant l'anomenada "sèrie d'ions amb càrrega senar". Aquesta sèrie no s'observa per al compost **17a,b·2X** i, a més a més, els senyals a $m/z=645$ i $m/z=1094,4$ amb intensitat relativa elevada per a un dímer intermolecular $[(2MqH_4)-3H]^+$ –cohesionat per interaccions no covalents–, exclou la possibilitat de pertànyer al ciclodímer $[(CDMqH_4)-3H]^+$ l'intensitat relativa del qual hauria de ser major –en les mateixes condicions de registre de l'espectre d'*ESI*–.



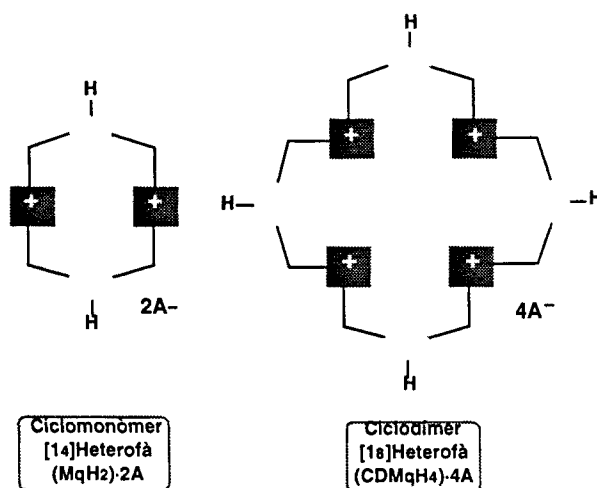


Figura 4.12. Diferenciació del ciclomonòmer (MqH₂)-2A i del ciclodímer (CDMqH₄)-4A per *ESI*

Finalment, es realitzà un estudi per *ESI* en *mode negatiu* dels anteriors macrocicles no observant-se la formació de cap tipus d'anió.

4.4.3. [14]METAIMIDAZOLIOFANS DICATIÒNICS

Per espectrometria de masses *ESI* en *mode positiu* dels macrocicles dicatiònics **10a,c-e-2Cl** s'observaren tres senyals característics amb una variació de l'intensitat relativa segons sigui el voltatge de focus aplicat $-V_c$ des de 40 V fins a 120 V⁻ (veure Taula 4.8).

Dos senyals corresponen a la pèrdua d'un o els dos contraions del compost, sent aquest últim senyal, $[M]^{2+}$, el pic base quan es registra l'espectre d'*ESI* a la franja de voltatge més baix permès per l'espectròmetre.

Taula 4.8. Espectrometria de masses *ESI(+)* dels [14]metaimidazoliofans **10a,c-e-2Cl** i **10a,d-2PF₆** en CH₃CN:H₂O

Compost, PM	Vc (V)	m/z Ions caracteristics		
10a-2Cl, 413,4		378 [M+Cl]⁺	341,6 [M-H]⁺	171,3 [M]²⁺
	50	10%	5%	100%
	57	20%	20%	100%
	80	10%	100%	40%
	100	5%	100%	30%
	120	<5%	100%	25%
10a-2PF₆, 632,4		487,4 [M+PF₆]⁺	341,6 [M-H]⁺	171,3 [M]²⁺
	60	35%	2%	100%
	80	20%	100%	25%
	100	1%	100%	10%
10c-2Cl, 637,8		602,3 [M+Cl]⁺	565,9 [M-H]⁺	283,4 [M]²⁺
	40	<5%	–	100%
	50	5%	2%	100%
	80	<5%	>5%	100%
	120 ^a	<5%	>60%	<5%
10d-2Cl, 525,6		490,1 [M+Cl]⁺	453,6 [M-H]⁺	227,3 [M]²⁺
	40	5%	–	100%
	50	5%	–	100%
	80	5%	20%	100%
	120	<5%	100%	15%
10d-2PF₆, 744,6		599,6 [M+PF₆]⁺	453,6 [M-H]⁺	227,3 [M]²⁺
	60	25%	2%	100%
	80	35%	15%	100%
	100	35%	100%	50%

Taula 4.8. Espectrometria de masses *ESI(+)* dels [14]metaimidazoliofans **10a,c-e·2Cl** i **10a,d·2PF₆** en CH₃CN:H₂O (continuació)

Compost, PM	Vc	m/z Ions característics			
10e·2Cl , 750		714,5 [M+Cl]⁺	678,1 [M-H]⁺	339,5 [M]²⁺	1464,4 [2M+3Cl]⁺
	40	10%	–	100%	2%
	50	>10%	<1%	100%	<1%
	80	>10%	<1%	100%	<1%
	120 ^b	20%	100%	50%	<1%

^am/z=105,2 (100%) correspon a una reacció de fragmentació. ^bm/z=161,3 (40%) correspon a una reacció de fragmentació <99MI22>.

El tercer pic se tracta d'un ió de càrrega unitat que procedeix de la pèrdua d'un protó i els dos ions clorur **–[M-H]⁺–**. Així, tal i com s'observa a la Figura 4.13, el pic corresponent a la desprotonació dels macrocicles **10a,c-e·2Cl** i **10a,d·2PF₆** –reacció de fragmentació– es podria explicar per la capacitat que pot presentar aquest heterofà de formar carbens <99MI23, 99UP2>. A fi de confirmar aquest fet experimental, es va sintetitzar el macrocicle **10a·2Cl-d₂** regioespecíficament deuterat en les posicions 23 i 25 (Im⁺) i observant-se en l'espectre d'*ESMS* en CH₃CN a 80 V que el pic base corresponia a la pèrdua de deuteri, formant-se l'ió monocarregat **[M-D]⁺** (veure Taula 4.9).

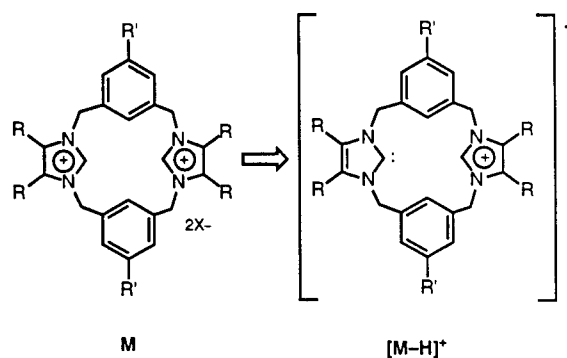


Figura 4.13

Taula 4.9. Espectrometria de masses *ESI(+)* de l'[14]metaimidazoliofà **10a·2Cl** i **10a·2Cl-d₂** en CH₃CN a 80 V

Compost, PM	m/z Ions característics		
10a·2Cl , 413,4	378 [M+Cl]⁺	341,6 [M-H]⁺	171,3 [M]²⁺
	8%	100%	24%
10a·2Cl-d₂ , 415,4	379,9 [M+Cl]⁺	342,5 [M-D]⁺	172,2 [M]²⁺
	5%	100%	40%

Per altra part, a fi de demostrar la formació del carbè *N*-heterocíclic que es representa a la Figura 4.13, es procedí a realitzar l'estudi per electroesprai del clorur d'1,3-di(1-adamantil)imidazoli **48·Cl** <99MI24> que hauria de posar de manifest l'existència d'algun tipus d'ió procedent de la desprotonació del nucli imidazòlic. L'estudi per electroesprai en mode positiu del clorur **48·Cl** a diferents voltatges se sumaritza a la Taula 4.10.

Taula 4.10. Espectrometria de masses *ESI* del clorur d'1,3-(1-adamantil)imidazoli **48·Cl** (PM=373) en CH₃CN:H₂O

Vc (V)	m/z ions característics		
	135,2 [Ad] ⁺	337,5 [M] ⁺	710,5 [2M+Cl] ²⁺
50	–	100%	5%
80	–	100%	10%
120	2%	100%	2%
180	100%	20%	–

Els espectres de masses anteriors posen a de manifest la gran estabilitat de la sal d'imidazoli **48·Cl** que no sofreix reaccions de fragmentació com la pèrdua del grup adamantil fins a voltatges molt elevats –180 V–. Així, a l'estudi per *ESI* en *mode negatiu* no va ser possible observar la formació del carbè *N*-heterocíclic procedent de la reacció de fragmentació [M-H-Ad][–].

Per últim, cal comentar que en l'espectre d'*ESI* a 40 V del macrocicle **10e·2Cl** s'observà el senyal corresponent al dímer catiònic intermolecular [2M+3Cl]⁺ a m/z=1464,4 (2%).

4.4.3.A [14]METAZOLOFÀ DICATIÒNIC 12a·2PF₆

Per espectrometria de masses *ESI* en *mode positiu* de l'azolofà dicatiònic **12a·2PF₆** s'observà tres senyals característics amb una variació de l'intensitat relativa segons sigui el voltatge de focus aplicat –Vc des de 60 V fins a 100 V– (veure Taula 4.11).

Dos senyals a m/z=581,1 i m/z=217,9, que corresponen a la pèrdua d'un o els dos contraions del compost, sent aquest últim senyal, [M]²⁺, el pic base quan se registra l'espectre d'*ESI* al voltatge més baix.

Taula 4.11. Espectrometria de masses *ESI* de l'[14]metaazolofà **12a**·2PF₆ (PM=726) en CH₃CN:H₂O

m/z lons característics			
Vc (V)	581,1 [M+PF ₆] ⁺	436 [M-H] ⁺	217,9 [M] ²⁺
60	20%	<5%	100%
80	100%	15%	15%
100	15%	30%	5%

El tercer pic apareix a **m/z=436** se tracta d'un ió de càrrega unitat que procedeix de la pèrdua d'un protó i els dos ions hexafluorofosfat **–[M–H]⁺** generant un carbè (veure Figura 4.14) <91JA361, 92JA5530, 94TL1365, 97AG(E)2163>, 99MI23>.

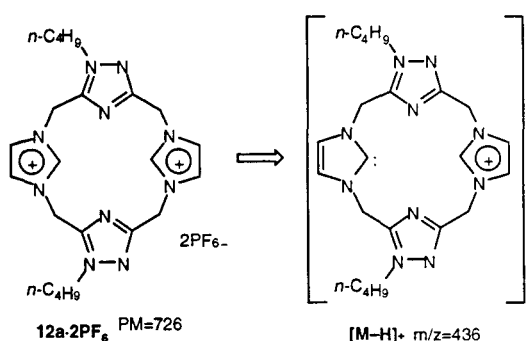


Figura 4.14

4.4.4. PROTOHETEROFANS DICATIÒNICS

Aplicant voltatges variables des de 40 V fins a 120 V, la espectrometria de masses *ESI* en *mode positiu* dels protoheterofans dicatiònics **22a,d·2X** i **23a,b,d·2X** (veure Taula 4.10 i Figura 4.15) va permetre modular el trencament d'interaccions no covalents i d'enllaços covalents <99MI23>. Així, quan els voltatges aplicats són baixos es va observar trencaments d'interaccions no covalents entre els protoheterofans i els contraions halogenurs. A l'augmentar el voltatge, s'identificaren els ions resultants de les reaccions de fragmentació dels protofans dicatiònics, com per exemple la corresponent a la pèrdua d'un grup adamantil i la desprotonació de l'anell imidazòlic generant un carbè estable <91JA361, 92JA5530, 94TL1365, 97AG(E)2163>.

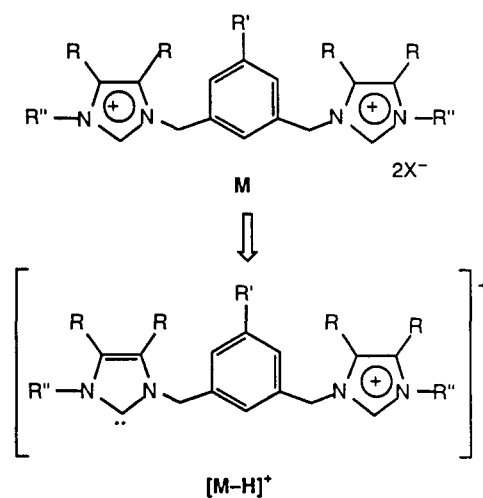


Figura 4.15

Taula 4.12. Espectrometria de masses ESI dels profans dicatiònics **22a·2X**, **22d·2X**, **23a·2Cl**, **23b·2Cl** i **23d·2Br** en CH₃CN:H₂O (continuació)

Compost, PM	V _c (V)	m/z Ions característics		
22a·2Cl , 339,3		303,8 [M+Cl]⁺	267,4 [M-H]⁺	134,2 [M]²⁺
	40	<10%	–	100%
	50	1%	<5%	100%
	80	<15%	>50%	100%
	120 ^a	20%	18%	–
22a·2Br , 428,2		348,3 [M+Br]⁺	267,4 [M-H]⁺	134,2 [M]²⁺
	50	< 10%	1%	100%
	80 ^b	20%	<90%	<10%
22d·2Cl , 395,4		359,9 [M+Cl]⁺	323,5 [M-H]⁺	162,2 [M]²⁺
	50	<5%	–	100%
	80	20%	100%	20%
	120 ^c	15%	20%	<90%
22d·2Br , 484,3		404,4 [M+Br]⁺	323,5 [M-H]⁺	162,2 [M]²⁺
	40	<5%	–	100%
	50	5%	–	100%
	80 ^d	<50%	>35%	–
	120 ^e	<10%	<20%	–
22d·2PF₆ , 614,4		469,4 [M+PF₆]⁺	323,5 [M-H]⁺	162,2 [M]²⁺
	50	>10%	–	100%
	80	100%	>20%	20%
	120	>10%	100%	10%

^am/z= 185, 1 (100%) corresponen a una reacció de fragmentació. ^bm/z=92,8 (100%) corresponen a una reacció de fragmentació. ^cm/z=175,8 (100%) corresponen a una reacció de fragmentació. ^dm/z=243,5 (100%) corresponen a una reacció de fragmentació. ^em/z=161,0 (100%) corresponen a una reacció de fragmentació.

Taula 4.12. Espectrometria de masses ESI dels profans dicatònics **22a·2X**, **22d·2X**, **23a·2Cl**, **23b·2Cl** i **23d·2Br** en CH₃CN:H₂O (continuació)

Compost PM	Vc (V)	m/z Ions característics				
23a·2Cl	544,3	507,9	373,7	254,5	135,2	
	579,7	[M+Cl]⁺	[M-H]⁺	[M-Ad]⁺	[M]²⁺	[Ad]⁺
	40	4%	–	2%	100%	–
	50	12%	1%	6%	100%	4%
	80	44%	5%	72%	2%	100%
	100	20%	12%	41%	–	100%
120	4%	11%	14%	–	100%	
23b·2Cl	848,6	812,1	677,9	406,6	135,2	
	884,05	[M+Cl]⁺	[M-H]⁺	[M-Ad]⁺	[M]²⁺	[Ad]⁺
	40	1%	–	1%	100%	3%
	57	3%	–	5%	100%	2%
	80	40%	2%	100%	3%	90%
120	5%	5%	30%	–	100%	
23d·2Br	644,8	563,9	429,7	282,5	135,2	
	724,7	[M+Br]⁺	[M-H]⁺	[M-Ad]⁺	[M]²⁺	[Ad]⁺
	40	6%	–	2%	100%	–
	50	14%	–	4%	100%	3%
	80	36%	–	28%	100%	32%
	100	53%	–	67%	3%	100%
120	20%	5%	25%	–	100%	

**5. BETAÏNES HETEROCÍCLIQUES COM A BLOCS FONAMENTALS
EN [16] I [18]METAZOLOFANS**

5. BETAÏNES HETEROCÍCLIQUES COM A BLOCS FONAMENTALS EN [16]METAZOLOFANS I [18]METAZOLOFANS

Un nombre important de característiques estructurals és normalment utilitzat pel disseny de nous sistemes *host* i entre elles el tamany de la cavitat és un atribut fonamental que modula la capacitat de complexació del sistema <96CSC(2)519, 96RTC307, 97CRV1609, 97MI1>. El reconeixement molecular requereix que un receptor i el seu substrat estiguin en contacte en una àrea extensa i per això els receptors artificials han de contenir cavitats intramoleculares suficientment amples i amb un equilibri entre flexibilitat i rigidesa que permetin la inclusió dels substrats desitjats.

Amb la finalitat d'augmentar la cavitat intramolecular, en el nostre grup d'investigació es dissenyaren els azaanàlegs del tipus [16]metaazolofans bis-betaínics **5** i [18]metaazolofans bis-betaínics **6** <99FES297> (veure Figura 5.1).

Els [16] i [18]heterofans **5** i **6** presenten una gran flexibilitat, però també permeten la construcció d'anàlegs més rígids i conformacionalment més definits que facilitarien aconseguir una propietat supramolecular determinada. A més a més, la presència d'anells de benzè en estructures macrocícliques tals com **5** i **6** haurien d'incrementar les interaccions no covalents per raó del caràcter hidrofòbic que aporten, i en conseqüència potenciar la capacitat de complexació amb diverses molècules biològiques.

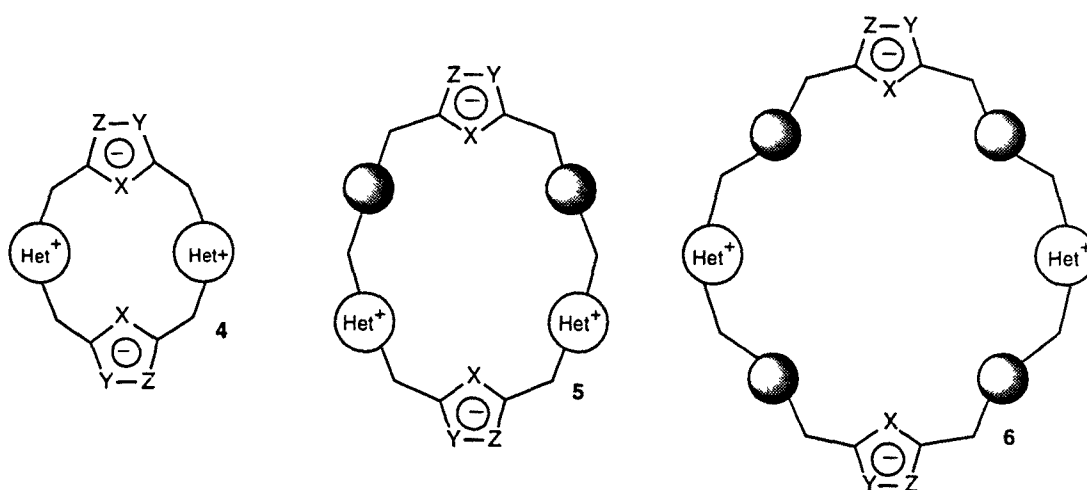


Figura 5.1. [1_n]Metaazolofans bis-betaínics **4**, **5** i **6**

5.1. [16]METAZOLOFANS I [18]METAZOLOFANS AMB BETAÏNES DE TRIAZOLAT METILENIMIDAZOLI COM A SUBUNITATS

La inserció de betaïnes heterocícliques com a subunitats es pot estendre cap a la recerca d'estructures més complexes del tipus [16] i [18]heterofans (veure Figures 1.9 i 1.10 en Capítol 1). En aquest context el nostre interès s'ha centrat en les betaïnes amb una subunitat molecular d'1,2,4-triazolat metilenimidazoli essent els compostos **13a-c** i **15a-c** les estructures dianes junt amb els seus precursors immediats **14a-c·2X** i **16a-c·2X**.

La sèrie d'[16] i [18]azolofans **13a**, **14a·2Cl**, **15a** i **16a·2Cl** sintetitzats amb anterioritat en el nostre laboratori <96SL285, 96TH1> presenten com a factor limitant la seva restringida *solubilitat*. Així, els heterofans citats són solubles en aigua i alcohols, però altament insolubles en altres dissolvents orgànics. Per aquest motiu, en la present Tesi Doctoral ens proposarem la síntesi dels [16]heterofans **13b,c** i **14b,c·2X** i els [18]heterofans **15b,c** i **16b,c·2X**.

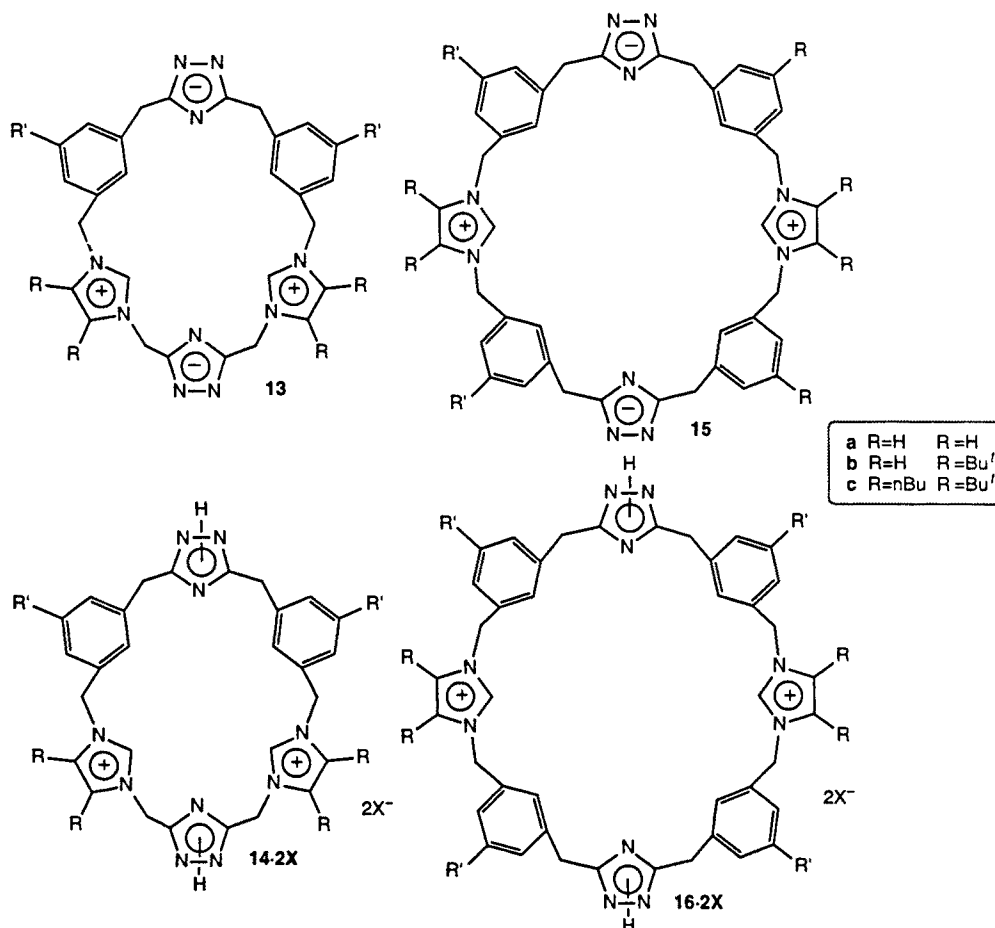
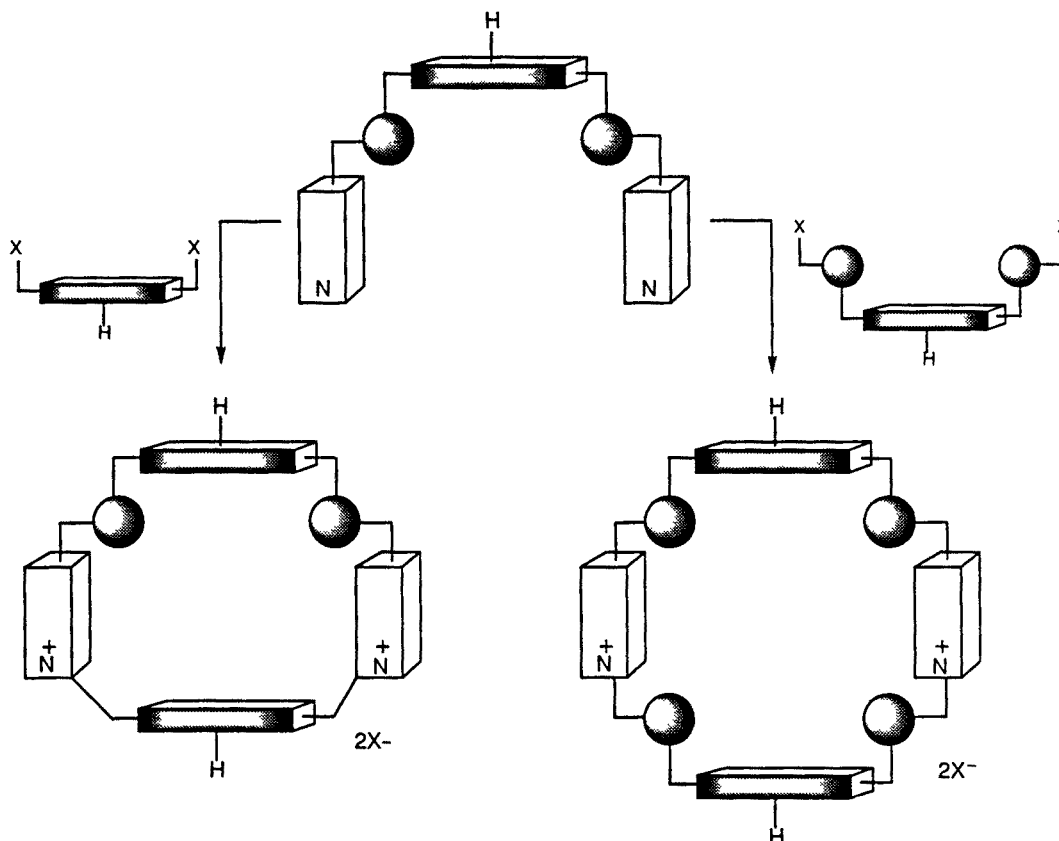


Figura 5.2

5.1.1. [16]METAAZOLOFANS I [18]METAAZOLOFANS. SÍNTESI

Per a accedir als [16]*metaheterofans* i [18]*metaheterofans* existeix una aproximació sintètica raonable que consisteix en una síntesi convergent del tipus '5+1' i '5+3' respectivament amb formació de dos enllaços en l'etapa de macrociclació.



Esquema 5.1. [16] i [18]Metaazolofans. Síntesi convergent del tipus '5+1' i '5+3'.

El mètode sintètic que permet l'obtenció dels [16] i [18]heterofans **14·2X** i **15·2X** implica en primer lloc la síntesi dels protofans claus **49b,c**, **50** i **51**.

La preparació dels *metaazolofans* **13b,c** i **15b,c** s'ha dut a terme mitjançant una primera etapa de macrociclació en la que s'efectua la condensació '5+1' entre els intermedis pentacíclics **49b,c** i el 3,5-bis(clorometil)-1,2,4-triazole **41** així com la condensació '5+3' entre els compostos **49b,c** i els 3,5-bis[3-(halometil)benzil]-1,2,4-triazole **50** o **51** per a formar els macrocicles **14b,c·2Cl** i **16b,c·2X** respectivament. A fi de millorar la reacció de macrociclació, en el cas de la síntesi convergent '5+3' amb el protofà pentanuclear **49b** es realitzaren dos assaigs diferents utilitzant en un d'ells el dicloroderivat **50** i en l'altre el dibromoderivat **51**. En idèntiques condicions de reacció (acetonitril com dissolvent, 15 dies a

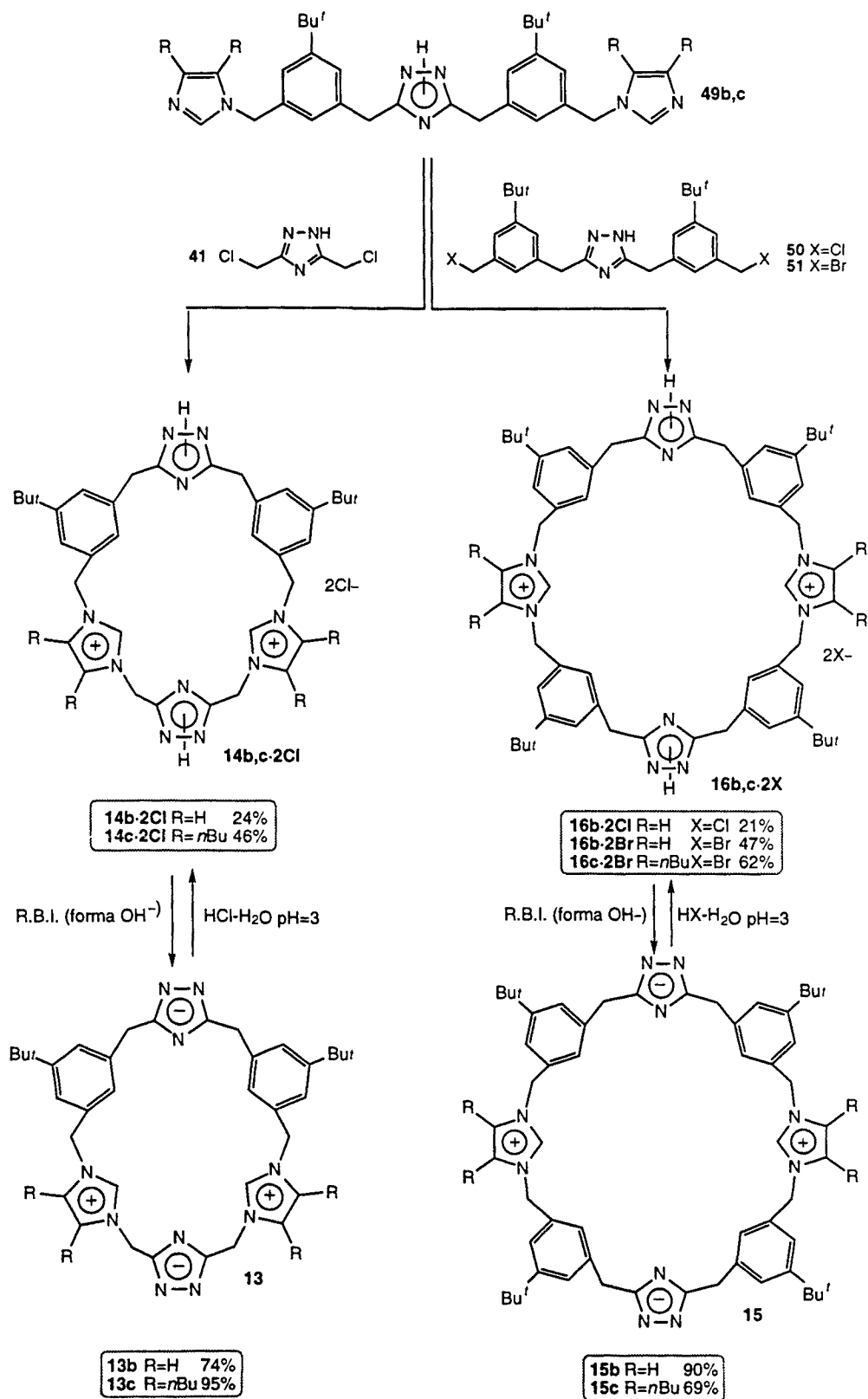
temperatura de reflux), els resultats finals foren clarament diferents. Mentre que en el primer cas només s'assoleix un 24% de rendiment, amb el protofà dibromat **51** el macrocicle final s'aïllà amb un 71% de rendiment.

La segona etapa en la síntesi de les bis-betaïnes **13b,c** i **15b,c** consisteix en la desprotonació i l'extracció de l'anió inorgànic dels heterofans **14b,c-2Cl** i **16b,c-2X** amb una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica, convertida a la forma hidròxid, per a generar els macrocicles bis-betaïnics **13b,c** i **15b,c** (veure Esquema 5.2).

En efectuar la reacció de macrociclació utilitzant quantitats equimolars dels productes de partida s'observa la formació dels macrocicles **14b,c-2Cl** i **16b,c-2X** junt amb productes de tipus polimèric difícils d'eliminar. Per RMN de protó dels bruts de reacció s'observa l'existència dels productes de macrociclació amb un elevat grau de puresa (>90%).

L'aïllament i la purificació de sals quaternàries heteroaromàtiques presenta sovint problemes de difícil solució <64AHC(3)1, 78AHC(22)71, 94AHC(60)197> i tot i que la cromatografia en columna està molt limitada a causa de l'elevada retenció dels productes al suport, els [1₆]metaheterofans **14b,c-2Cl** i l'[1₈]metaheterofà **16c-2Br** s'han aïllat analíticament purs per cromatografia en columna en gel d'òxid d'alumini. Cal remarcar que la basicitat intrínseca del gel d'òxid d'alumini fa que els eluats de la columna siguin una barreja dels compostos **14b-2Cl** i **13b**, **14c-2Cl** i **13c** i **16c-2Br** i **15c** respectivament, fet que obligà a ajustar la solució final a pH 3 per addició d'àcid clorhídric o bromhídric aquòs als eluats per a regenerar els dihalogenurs corresponents **14b-2Cl**, **14c-2Cl** i **16c-2Br**. L'[1₈]metaheterofans **16b-2Cl** i **16b-2Br** no es van poder purificar per cromatografia en columna en gel d'òxid d'alumini, i per obtenir-los analíticament purs va ésser necessari passar per la betaïna **15b** mitjançant una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (forma hidròxid) i posteriorment acidificar amb l'hidràcid corresponent fins a pH 3 a fi d'obtenir els dihalogenurs **16b-2Cl** i **16b-2Br** en estat pur.

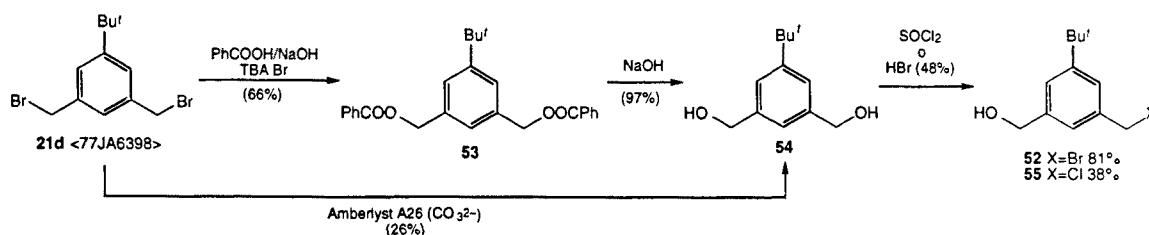
En relació als contranions dels azolofans **14b,c-2Cl** i **16b,c-2X** i a fi d'iniciar l'estudi estructural d'aquests nous heterofans, l'anió halogenur (clorur o bromur) va ser substituït per l'anió hexafluorofosfat. Aquest intercanvi aniónic va ser dut a terme per tractament dels halogenurs **14b,c-2Cl** i **16b,c-2X** amb una reïna de bescanvi iònic fortament bàsica (Intercanviador d'ions III, Merck) convertida prèviament a la forma hidròxid i posterior addició d'una solució aquosa d'àcid hexafluorofosfòric fins a pH 3, obtenint-se els hexafluorofosfats corresponents **14b,c-2PF₆** i **16b,c-2PF₆**.



Esquema 5.2. Síntesi convergent '5+1' i '5+3' pels [16]metaazolofans **14b,c-2Cl** i els [18]metaazolofans **16b,c-2X**. [1_n]Metaazolofans bis-betainics **13b,c** i **15b,c**

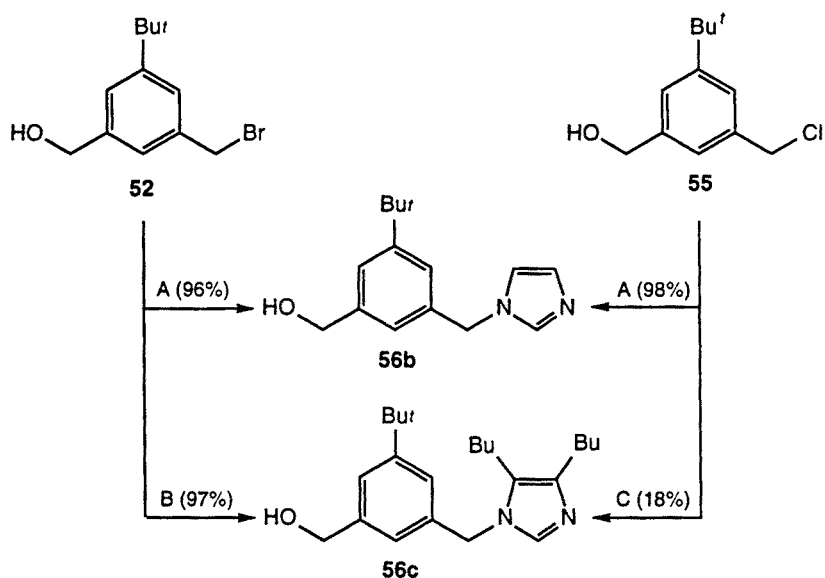
La ruta sintètica aplicada per a l'obtenció dels protofans pentanuclears **49b,c** i trinuclears **50** i **51** parteix en tots els casos dels alcohols 3-bromometil-5-*t*-butilbenzàlic **52**. Per a l'obtenció del derivat monobromat **52** s'ha seguit el procediment descrit a l'Esquema 5.3, sent l'1,3-bis(bromometil)-5-*t*-butilbenzè **21d** <77JA6398> el producte de partida. Així, la substitució nucleòfila del brom de la posició benzílica per un grup benzoat en condicions de catàlisi de transferència de fase <85S40>, obtenint-se el dièster **53** i la posterior hidròlisi en medi bàsic conduïren a l'1-*t*-butil-3,5-bis(hidroximetil)benzè **54** amb un rendiment global acceptable (64%). Cal mencionar que també s'assajà la transformació del compost dibromat **21d** en el corresponent diol **54** de forma directa utilitzant una reïna de bescanvi iònic bàsica en forma carbonat <81S793>. Tanmateix es formà el compost esperat, es recuperà el dibromoderivat **21d** com a producte majoritari.

La transformació del diol **54** en els halohidroxiderivats **52** i **55** es duguè a terme per halogenació selectiva, obtenint-se el bromoderivat **52** i el cloroderivat **55**. Se seleccionà el derivat monobromat **52** per a continuar la síntesi dels protofans desitjats a fi d'obtenir un millor grup sortint en la substitució nucleòfila següent de la ruta sintètica, millorant-se a més a més el rendiment de la reacció de monohalogenació.



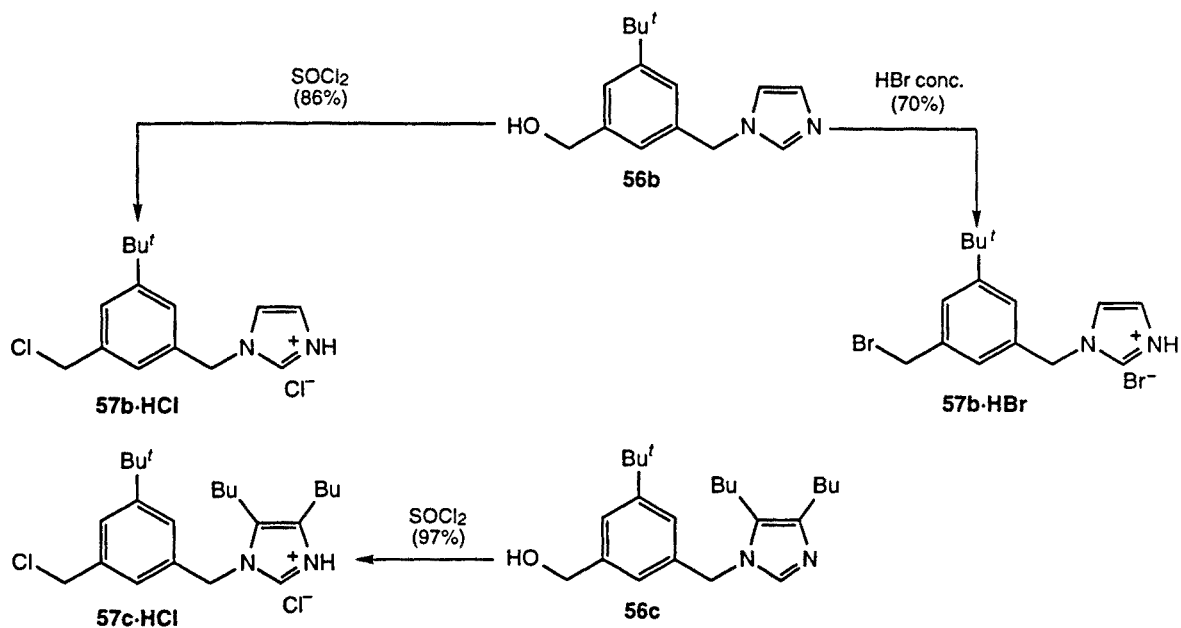
Esquema 5.3

Si ens centrem en la formació dels protofans pentacíclics **49b,c**, per a continuar la seqüència calia la introducció de l'anell d'imidazole funcionalitzat en la posició NH. Així, aquesta reacció s'efectua en dues fases: en la primera es formà l'anions imidazolats per reacció dels imidazoles **19a** i **19c·HCl** amb l'hidròxid potàssic i en la segona l'addició dels alcohols 3-*t*-butil-5-(halometil)benzàlics **52** o **55** va permetre l'alquilació dels imidazoles i la síntesi del compostos **56b** i **56c** amb diferents rendiments tal i com s'observa a l'Esquema 5.4. Així, es pot reafirmar que la millor via per accedir als alcohols benzílics **56b,c** és a partir del derivat monobromat **52**.



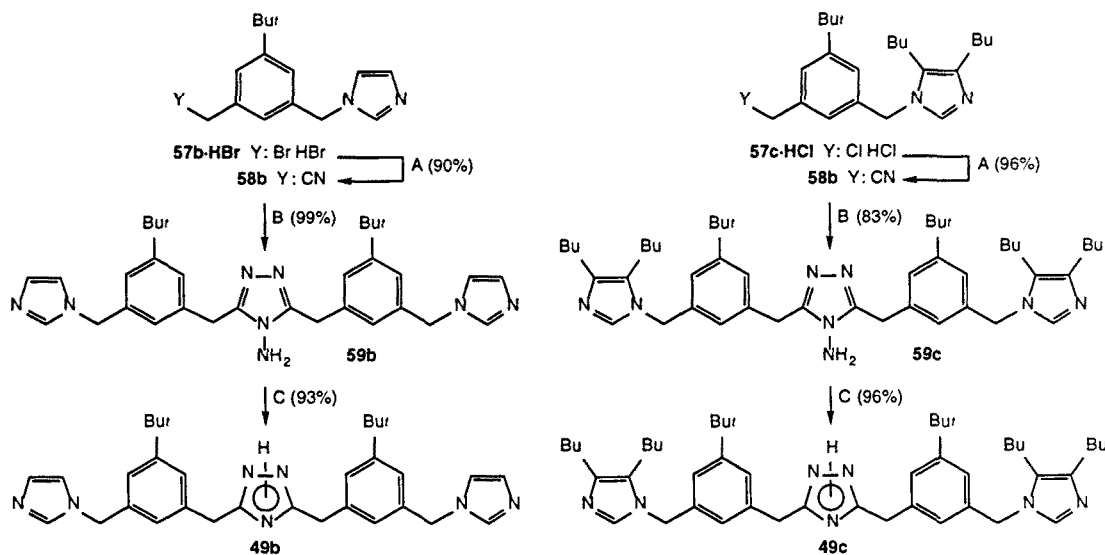
Esquema 5.4. A. Imidazole **19a**, KOH, CH₃CN, t.a. a reflux. B. Clorur d'imidazoli **19c·HCl**, KOH, CH₃CN/dioxà (1:2), t.a. a reflux. C. Clorur d'imidazoli **19c·HCl**, KOH, CH₃CN, t.a. a reflux.

Els alcohols benzílics **56b** i **56c** per tractament amb clorur de tionil o àcid bromhídric concentrat rendiren els halogenurs **57b·HCl**, **57b·HBr** i **57c·HCl** respectivament (veure Esquema 5.5). No va ser possible l'obtenció del compost **57c·HBr** mentre que l'hidrobromur **57b·HBr** presenta una millor purificació i manipulació.



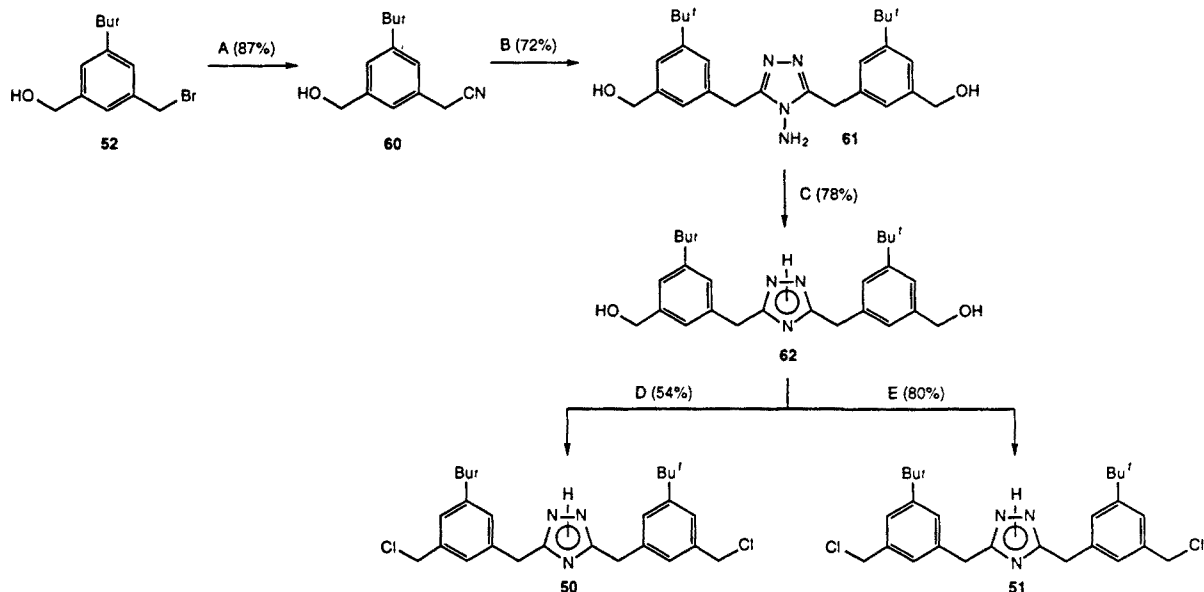
Esquema 5.5

La substitució nucleòfila amb NaCN de les sals **57b·HBr** i **57c·HCl** generà els cianoderivats **58b,c** que presenten un grup funcional adient (nitril) per a la generació del nucli de *s*-triazole. Així, en escalfar els cianometilderivats **58b,c** amb un excés d'hidrat d'hidrazina <94TH1, 96TH1> s'obtingueren els *N*-aminoprotofans pentanuclears **59b,c** que per desaminació nitrosa en condicions estàndar (NaNO₂/HCl) es transformaren en els protofans **49b,c** diana (veure Esquema 5.6).



Esquema 5.6. A. i: NaCN, DMF, 80°C; ii: Na₂CO₃ fins a pH 8. B. NH₂NH₂·H₂O, 100°C, 140°C, 150-155°C. C. i: NaNO₂, HCl 3N, H₂O; ii: Na₂CO₃ fins a pH 8

Per a la formació dels protofans tricíclics **50** i **51** s'operà de la següent manera: l'alcohol 3-bromometil-5-*t*-butilbenzàlic **52** es tractà amb NaCN obtenint-se el cianoderivat **60**. Aquest, a continuació, s'escalfà amb hidrat d'hidrazina per a generar el nucli d'1,2,4-triazole <96TH1> i permetre així l'accés al protofà aminat **61**, que per posterior desaminació nitrosa en condicions molt suaus (T ≤ 0°C) proporcionà el triazole **62**. Finalment per tractament amb clorur de tionil o àcid bromhídric concentrat s'obtingueren els protofans tricíclics **50** i **51** (veure Esquema 5.7).

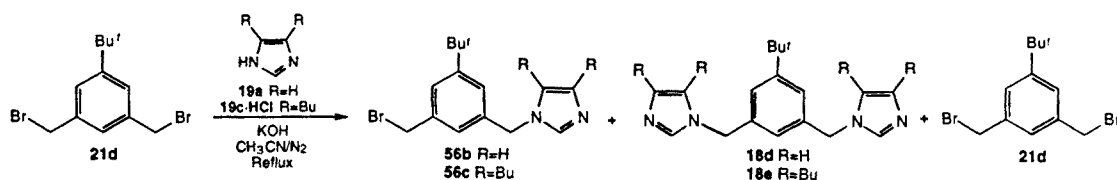


Esquema 5.7. A. i: NaCN, TBA·Br, H₂O, CH₂Cl₂. B. NH₂NH₂·H₂O, 100 °C, 140 °C, 150-5°C. C. i NaNO₂, HCl 3N, H₂O; ii Na₂CO₃ fins a pH 8. D. SOCl₂, CH₂Cl₂, t. a. E. HBr (48%), t.a.

Cal fer esment que si bé la ruta sintètica seguida resulta llarga donat l'elevat nombre d'etapes, a les nostres mans ha estat l'única finalitzada amb èxit. Han estat nombrosos els intents de simplificar algunes transformacions però donades les característiques dels compostos objecte d'estudi no ha estat possible obtenir resultats satisfactoris.

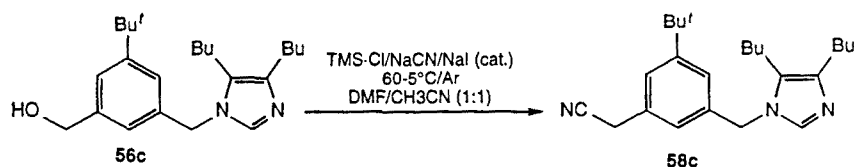
Un dels primers exemples, ja comentat a l'Esquema 5.3, correspon a l'intent, sense èxit, de simplificar la preparació del diol intermedi **54** disminuint el nombre d'etapes.

D'altra part s'intentà la transformació directa del dibromoderivat **21d** en els compostos **56b,c** per tractament amb una quantitat equimolecular de l'imidazoles **19a** i **19c·HCl** corresponents en medi bàsic a fi que es produís la substitució d'un sol dels àtoms d'halogen. En les condicions de reacció reflexades a l'Esquema 5.8 s'obtinguè una barreja complexa en la que s'identificaren per RMN de ¹H el producte de partida **21d**, els porcedents de la monosubstitució **56b,c** i els de disubstitució **18d,e**, sense que s'aconseguissin aïllar.



Esquema 5.8

Un altre intent de simplificació correspon a la transformació directa de l'alcohol benzílic **56c** en el cianoderivat **58c** segons el mètode experimental de Untch i col. que es representa a l'Esquema 5.9 <81JOC2985>, però en tots els assaigs realitzats es recuperà el producte de partida **56c**.



Esquema 5.9

5.1.2. [1₆]METAZOLOFANS I [1₈]METAZOLOFANS. ESTUDI ESTRUCTURAL

Donat que els [1_n]metaheterofans poden considerar-se calix[n]heteroarens indicarem breument una faceta dels calixarens que versa sobre el seu estudi conformacional. Tot i que la flexibilitat conformacional dels calixarens es previsible que augmenti amb l'increment del tamany de l'anell essent *quatre* conformacions possibles pels calix[4]arens, *vuit* conformacions pels calix[6]arens i *setze* conformacions pels calix[8]arens <89MI1>, els estudis per ressonància magnètica nuclear de protó a temperatura variable mostren que en dissolvents no-polars els calix[4]arens i els calix[8]arens mostren un comportament conformacional idèntic mentre que els calix[6]arens són molècules molt més flexibles. El canvi d'un dissolvent no-polar per un dissolvent polar fa que la barrera d'interconversió segueixi l'ordre esperat en funció del tamany de l'anell a causa del trencament dels enllaços d'hidrogen intramoleculars. Aquestes conformacions determinen la multiplicitat dels metilens interanulars.

En els [1₆] i [1₈]metaheterofans **13b,c**, **14b,c-2Cl**, **15b,c** i **16b,c-2X** que ens ocupa, l'observació de senyals molt amples pels protons metilènics i pels senyals aromàtics fa que sigui desitjable estudiar en un futur el comportament conformacional d'aquestes estructures en solució i a temperatura variable.

5.1.2.1. ESPECTROSCÒPIA DE PROTÓ I CARBONI-13

Els nous compostos macrocíclics descrits al present Capítol s'han identificat sense ambigüetat per mètodes espectroscòpics i anàlisi elemental.

Els espectres d'infraroig (KBr) dels heterofans **14b,c·2Cl** i **16b,c·2X** mostren bandes d'absorció a $3200-3000\text{ cm}^{-1}$ (ν_{NH}) i en els macrocicles **14c·2PF₆** i **16c·2PF₆** on el contraanió és l'hexafluorofosfat s'observa una banda a 1083 cm^{-1} (ν_{PF_6}). Aquestes bandes es troben absents en els heterofans betaínics **13b,c** i **15b,c**. De tots ells s'ha realitzat un minuciós estudi per ressonància magnètica nuclear de protó i carboni-13 que es resumeix a les Taules 5.1, 5.2, 5.3 i 5.4. Les atribucions dels senyals de ressonància magnètica nuclear (^1H i ^{13}C) s'han realitzat mitjançant experiments de NOESY i experiments d'heterocorrelació ^1H i ^{13}C .

Tal i com calia esperar segons l'experiència del nostre grup d'investigació, l'estudi de RMN de ^1H a 300 MHz posa de manifest que la presència d'anells d'azolat provoca un apantallament destacable en els protons pròxims als anells triazolats al comparar els espectres de les bis-betaïnes **13b,c** i **15b,c** respecte les sals precursors **14b,c·2Cl** i **16b,c·2X** <94TH1, 95CC1239, 95SL757, 96SL285, 96TH1>. Malauradament en les bis-betaïnes **13b** i **15b,c** els àtoms d'hidrogen dels CH de les posicions 33 i 37 o 45 i 49 respectivament de l'anell d'imidazoli s'han intercanviat per àtoms de deuteri i consegüentment aquest valor tant important quant a apantallament no es pot observar (veure Taules 5.1, 5.3 i Figura 5.3).

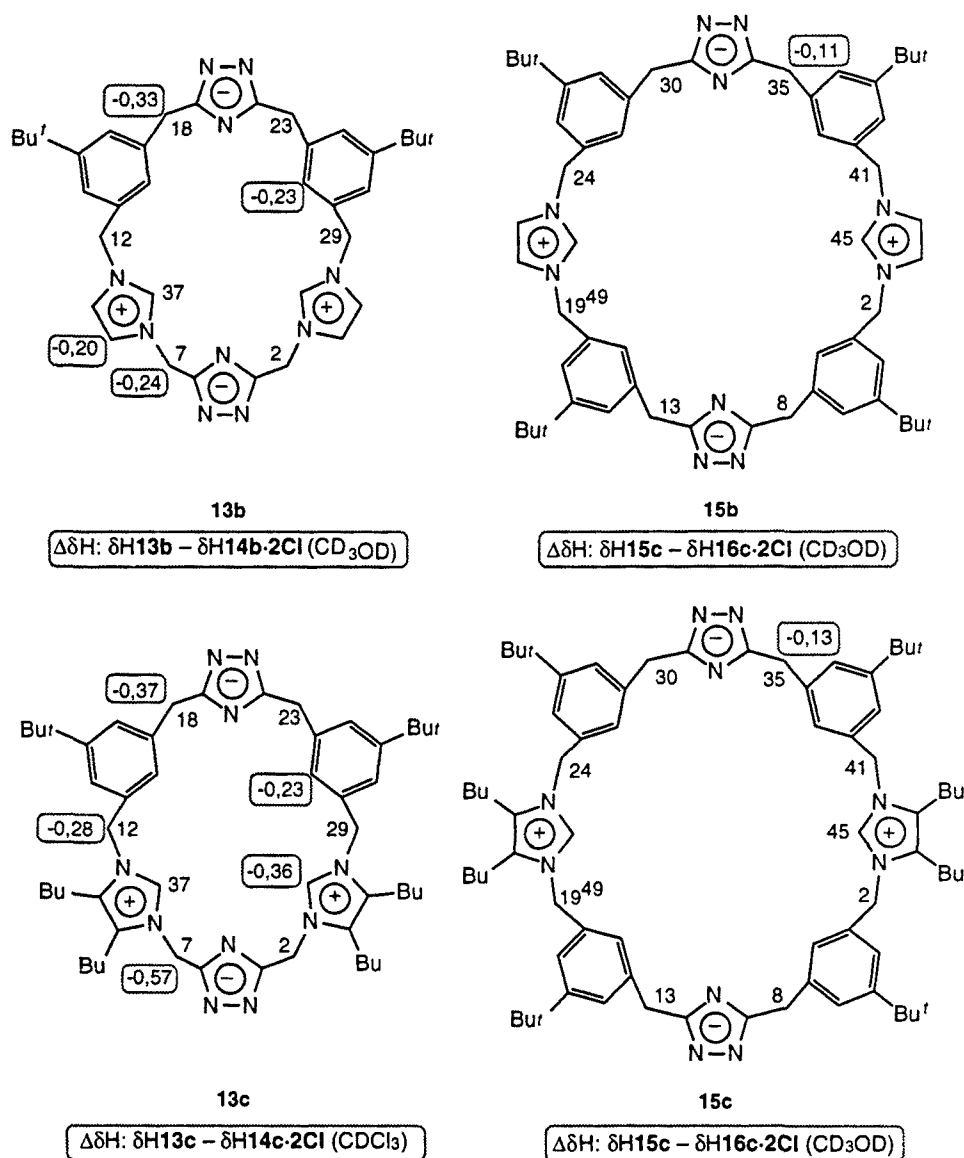


Figura 5.3. Diferències de desplaçament químic de protó (ppm) entre les betaïnes **13b,c** i **15b,c** respecte les corresponents sals **14b,c·2Cl** i **16b,c·2X** a 300 MHz

Existeixen diversos experiments de RMN que permeten determinar de forma inequívoca els desplaçaments químics dels protons dels sistemes macrocíclics que ens ocupen i en concret, per a l'assignació dels protons aromàtics ens ha estat de gran utilitat l'experiment de NOESY. A la Figura 5.4 es mostra, com a exemple, l'assignació de l'heterofà quadrupolar **13b** en CD_3OD (500 MHz) segons l'espectre de NOESY.

El senyal a 5,38 ppm, corresponent al protó metilènic 2 correlaciona amb el senyal a 7,52 ppm i per tant aquest és el protó 32 del nucli d'imidazoli. De forma semblant el senyal a 4,01 ppm (CH_2 -23) correlaciona amb dos singlets. Un singlet té un δ de 7,10 ppm i correspon al H-34 que al mateix temps correlaciona amb el metilè 29 (5,35 ppm). Aquest darrer metilè també presenta acoblament amb un singlet i conseqüentment serà el H-27 del benzè.

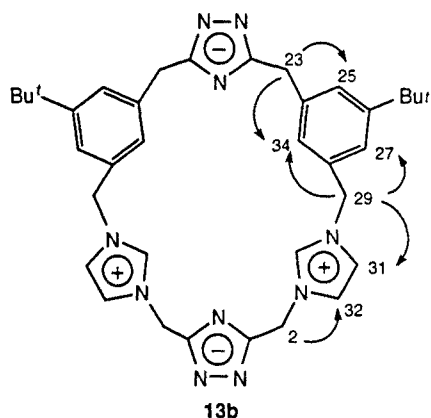


Figura 5.4

En relació als àtoms de carboni el més destacat és el desapantallament dels carbonis C-3,6 de l'anell de triazolol al comparar els espectres dels heterofans **13** i **14·2Cl** i l'apantallament dels carbonis metilènics en CD_3OD per a la parella de compostos **13b** i **14b·2Cl**; així com el desapantallament dels carbonis C-7,14,29,36 i l'apantallament dels carbonis C-3,18,25,40 de l'anell benzènic al comparar els espectres dels heterofans **15** i **16·2X**.

En relació a l'assignació dels àtoms de carboni dels compostos **13-16** els dubtes se solucionaren mitjançant un experiment de heterocorrelació ^1H - ^{13}C a llarga distància (HMBC). La zona més destacable de l'assignació per a la bis-betaina **13b** en CD_3OD es mostra a la Figura 5.5. Les fletxes indiquen les heterocorrelacions més importants observades a l'espectre.

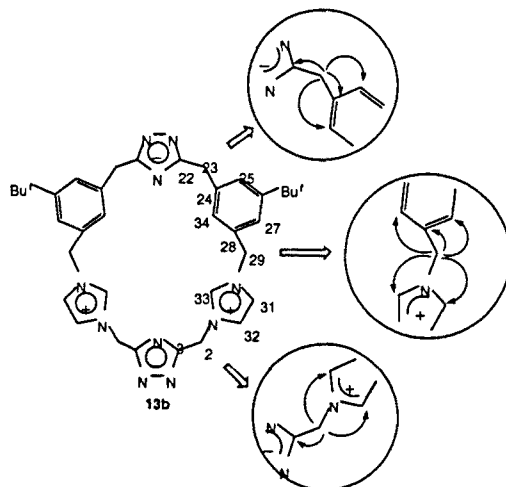
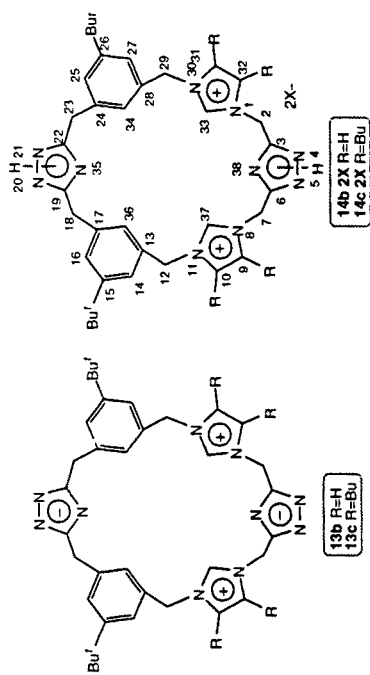


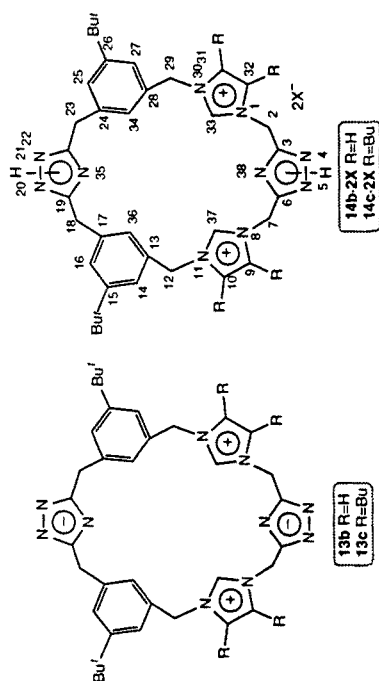
Figura 5.5

Taula 5.1. Dades espectroscòpiques de RMN de ¹H dels [16]metazazolofans **13b,c** i **14b,c-2X** en CD₃OD a 300 MHz


Comp.	H-9,32	H-10,31	H-14,27	H-16,25	H-33,37	H-34,36	CH ₂ -2,7	CH ₂ -12,29	CH ₂ -18,23	-Bu ^f
13ba	7,62	7,71	7,55	7,45	b	7,20	5,50	5,48	4,11	1,35
14b-2Cl	7,82	7,82	7,68	7,54	9,47	7,43	5,74	5,56	4,44	1,42
$\Delta\delta^c$	-0,20	-0,09	-0,13	-0,09	—	-0,23	-0,24	-0,08	-0,33	+0,07
14b-2PF₆ ^d	7,28	7,28	7,23	7,16	8,65	6,88	5,36	5,14	3,91	1,00

Comp.	H-14,27	H-16,25	H-33,37	H-34,36	CH ₂ -2,7	CH ₂ -12,29	CH ₂ -18,23	- <i>n</i> Bu ^e	-Bu ^f
13c^f	7,49	7,37	9,52	7,02	5,26	5,03	3,98	2,40-2,65	1,25
14c-2Cl^f	7,54	7,45	9,88	7,25	5,83	5,31	4,35	2,54-2,72	1,29
$\Delta\delta^e$	-0,05	-0,08	-0,36	-0,23	-0,57	-0,28	-0,37	—	-0,04
14c-2PF₆	7,55	7,50	9,25	7,20	5,68	5,47	4,23	2,65-2,82	1,39

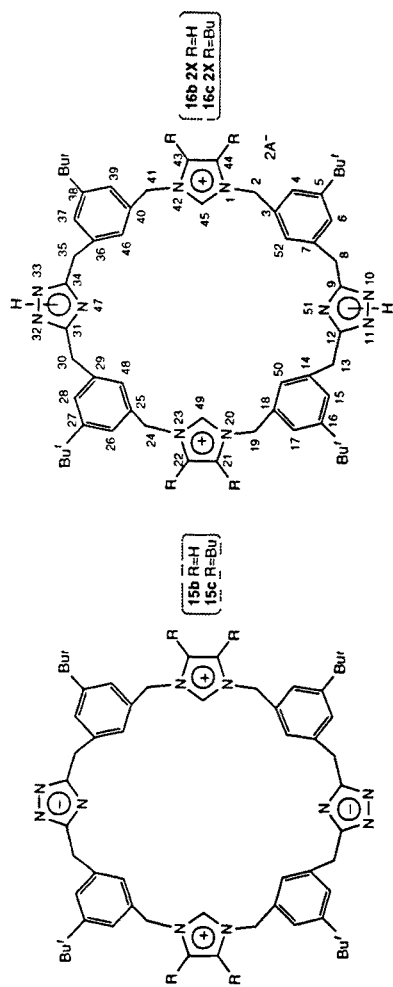
^aAssignació per NOESY. ^bSenyal no observat a causa de l'intercanvi H-D. ^c $\Delta\delta$: Diferència de desplaçament químic entre la betaïna **13** i la seva sal precursora **14-2Cl** (δ H-betaïna- δ Hsal). ^dEn D₂O (300 MHz). ^eAl substituint *n*-butil sols s'indica el desplaçament químic del grup metilè en α de l'anell d'imidazol. ^fEn CDCl₃ (200 MHz).

Taula 5.2. Dades espectroscòpiques de RMN de ^{13}C dels [16]metaazolofans **13b,c** i **14b,c-2X** en CD_3OD a 75,4 MHz

Comp.	C-3,6	C-9,32	C-10,31	C-13,28	C-14,27	C-15,26	C-16,25	C-17,24	C-19,22	C-33,37	C-34,36	CH ₂ -2,7	CH ₂ -12,29	CH ₂ -18,23	-Bu ^f	- <i>n</i> Bu
13b^a	158,1	124,1	123,9	134,6	125,7	154,1	128,1	140,0	161,2	b	127,6	47,8	54,5	34,5	31,7; 35,7 ^c	—
14b-2Cl	156,0	124,6	124,1	134,2	126,6	154,7	128,1	137,8	160,1	b	127,7	54,4	59,6	46,5	31,7; 35,8 ^c	—
$\Delta\delta^d$	+2,1	-0,5	-0,2	+0,4	-0,9	-0,6	0	+2,2	+1,1	—	-0,1	-6,6	-5,1	-12,0	—	—
13c	158,1	133,0	133,5	134,4	125,3	154,3	128,1	140,0	160,8	b	127,0	52,0	59,8	45,9	31,9; 35,7 ^c	32,1 ^e
14c-2PF₆	156,1	133,1	133,4	138,0	125,7	154,3	127,9	138,4	159,2	135,2	126,9	52,0	59,8	44,1	31,7; 35,7 ^c	32,0 ^e
$\Delta\delta^d$	+2,0	-0,1	+0,1	-3,6	-0,4	0	+0,2	+1,6	+1,6	—	+0,1	0	0	+1,8	—	—
14c-2Cl^f	153,3	131,0	131,9	132,4	124,8	151,9	127,8	134,9	153,6	136,7	126,5	51,4	58,9	42,1	31,1; 34,7 ^c	31,1 ^e

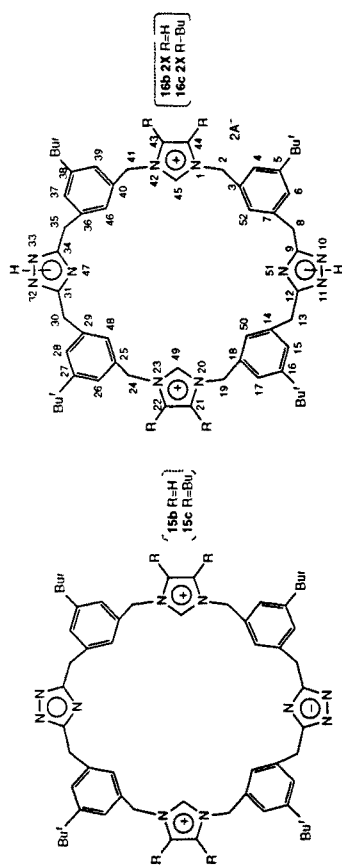
^aAssignació per HETCOR (HMBC, HMQC). ^bSenyal no observat. ^cCarboni quaternari del substituent *t*-butil. ^d $\Delta\delta$: Diferència de desplaçament químic entre la betaïna **13** i la seva sal precursora **14-2X** ($\delta\text{C}_{\text{betaïna}} - \delta\text{C}_{\text{sal}}$). ^eAl substituent *n*-butil sols s'indica el desplaçament químic del carboni en α de l'anell d'imidazol. ^fEn CDCl_3 (50,3 MHz).

Taula 5.3. Dades espectroscòpiques de RMN de ¹H dels [18]metazazolofans **15b,c** i **16b,c-2X** en CD₃OD a 300 MHz



Comp	H-4,17,26,39	H-6,15,28,37	H-21,22,43,44	H-45,49	H-46,48,50,52	CH ₂ -2,19,24,41	CH ₂ -8,13,30,35	-Bu ^f
15b^a	7,38	7,49	7,64	b	7,12	5,37	4,05	1,34
16b-2C^{1a}	7,47	7,44	7,71	9,24	7,21	5,46	4,16	1,35
$\Delta\delta^c$	-0,09	+0,05	-0,09	-	-0,09	-0,09	-0,11	-0,01
16b-2Br	7,42	7,42	7,70	9,20	7,17	5,46	4,17	1,36
16b-2PF₆	7,44	7,44	7,71	8,92	7,25	5,45	4,13	1,37
Comp	H-4,17,26,39	H-6,15,28,37	H-45,49	H-46,48,50,52	CH ₂ -2,19,24,41	CH ₂ -8,13,30,35	-nBu	-Bu ^f
15c	7,51	7,34	c	7,02	5,37	4,06	2,71 ^d	1,37
16c-2PF₆	7,47	7,36	9,36	7,05	5,53	4,19	2,67 ^d	1,35
$\Delta\delta^c$	+0,04	-0,02	-0,03	-0,03	-0,16	-0,13	+0,04	+0,02
16c-2Br^e	7,45	7,39	9,91	7,15	5,43	4,19	2,67 ^d	1,35

^aAssignació per NOESY. ^bSenyal no observat a causa de l'intercanvi H-D. ^c $\Delta\delta$: Diferència de desplaçament químic entre la betaina **15** i la seva sal precursora **16-2X** (δ Hbetaina- δ Hsal). ^dAl substituent *n*-butil sols s'indica el desplaçament químic del carboni en α de l'anell d'imidazoli. ^eEn CDCl₃.

Taula 5.4. Dades espectroscòpiques de RMN de ^{13}C dels [18]metaazolofans **15b,c** i **16b,c-2X** en CD_3OD a 75,4 MHz

Comp.	C-3,18,25,40	C-4,17,26,39	C-5,16,27,38	C-6,15,28,37	C-7,14,29,36	C-9,12,31,34	C-21,22,43,44	C-45,49	C-46,48,50,52	C-2,19,24,41	C-8,13,30,35	-Bu	-Bu ^f
15ba	135,4	125,7	154,7	129,0	142,5	162,6	124,8	138,0	128,0	55,4	35,9	—	32,6; 36,5 ^d
16b-2C1a	138,1 ^b	126,7	154,5	128,1	135,7	c	123,9	137,5 ^b	127,4	53,8	33,7	—	31,6; 35,8 ^d
$\Delta\delta^e$	-2,7	-1,0	+0,2	+0,9	+6,8	—	+0,9	+0,5	+0,6	+1,6	+2,2	—	—
15ca	134,1	124,6	154,0	128,0	141,8	161,8	133,9	c	126,6	52,2	34,9	32,0 ^f	31,7; 35,6 ^d
16c-2PF6^a	139,0	124,7	154,2	127,6	139,0	c	133,3	137,7	126,8	51,9	33,6	32,0 ^f	31,7; 35,6 ^d
$\Delta\delta^e$	-4,9	-0,1	-0,2	+0,4	+2,8	—	+0,6	—	-0,2	+0,3	+1,3	0	—

^aAssignació per HETCOR (HMBC, HMQC). ^bSenyals interconvertibles. ^cSenyal no observat. ^dCarboni quaternari del substituent *t*-butil. ^e $\Delta\delta$: Diferència de desplaçament químic entre la betaïna **15** i la seva sal precursora **16-2X** ($\delta\text{C}_{\text{betaïna}} - \delta\text{C}_{\text{sal}}$). ^fAl substituent *n*-butil sols s'indica el desplaçament químic del carboni en α de l'anell d'imidazol.

