

Química bioinspirada en espais confinats *Bioinspired chemistry in confined spaces*

Agustí Lledó

Universitat de Girona. Institut de Química Computacional i Catàlisi (IQCC) i Departament de Química

Resum: Un dels objectius de la química supramolecular és el de reproduir de forma artificial el comportament d'enzims i altres proteïnes. Si bé en les últimes dècades s'han desenvolupat un gran nombre de receptors sintètics amb cavitats interiors de mides i formes diverses, són encara limitats els exemples que permeten reproduir els mecanismes de la catàlisi enzimàtica. Els cavitands —macromolècules amb una concavitat aromàtica i unes propietats conformacionals inusuals— es presenten com excel·lents candidats per al desenvolupament de processos complexos de catàlisi bioinspirada.

Paraules clau: Catàlisi, cavitands, química biomimètica, química supramolecular, sistemes host-guest.

Abstract: One of the goals of supramolecular chemistry is to artificially reproduce the behavior of enzymes and other proteins. A great number of synthetic receptors with inner cavities of varied sizes and shapes have been developed in recent decades, but limited success has been achieved in reproducing the mechanisms of enzymatic catalysis. Cavitands — macromolecules with an aromatic cavity and unusual conformational properties — appear as ideal candidates for the development of complex bioinspired catalysis.

Keywords: Catalysis, cavitands, biomimetic chemistry, supramolecular chemistry, host-guest systems.

Introducció

Els químics sempre han sentit fascinació per l'eficiència amb què els enzims i les proteïnes duen a terme les seves funcions biològiques — transformacions químiques, transport de molècules, transducció de senyals— i han intentat aprofitar aquesta maquinària natural per dur a terme processos de síntesi més eficients i sostenibles [1]. La particularitat més gran de les reaccions enzimàtiques és, potser, que tenen lloc en un espai confinat reduït dins del centre actiu de l'enzim. Al contrari que en els processos químics tradicionals que tenen lloc en solució, i on les molècules dels compostos que han de reaccionar es mouen lliurement, el substrat d'una reacció enzimàtica es troba confinat en un espai reduït i totalment aïllat del medi que l'envolta i d'altres molècules. Les conseqüències d'aquest aïllament són dràstiques: les molècules es comporten de manera totalment diferent en aquests espais confinats, cosa que permet explicar en bona mesura la gran eficàcia de les reaccions enzimàtiques [2].

Des de la seva eclosió als anys vuitanta, una de les principals motivacions de la química supramolecular ha estat el disseny

de macromolècules capaces d'encapsular altres molècules al seu interior, inspirant-se en la natura. Els primers exemples de molècules amb una certa concavitat permanent van ser els *esferands* [3, 4] i els *criptands* (1, figura 1) [5, 6] descrits per Cram i Lehn, respectivament, i pels quals obtindrien el Premi Nobel de Química conjuntament amb Pedersen l'any 1987 [7]. Aquestes molècules poden tan sols embolcallar petits ions metàl·lics com el K^+ . La recerca en aquest camp es va intensificar enormement amb el reconeixement del Premi Nobel, i es va encetar una cursa frenètica per obtenir estructures amb cavitats cada cop més grans.

Al llarg dels anys s'han anat obtenint estructures més complexes combinant les estratègies més clàssiques d'unió covalent amb d'altres més genuïnes de la química supramolecular. L'assemblatge de molècules autocomplementàries mitjançant ponts d'hidrogen (*autoassemblatge*) va ser liderat per Rebek amb la síntesi de la famosa *tennis ball* (2₂, figura 1), una estructura amb prou espai interior per encapsular una molècula de cloroform. Amb aquesta estratègia es van obtenir posteriorment càpsules de mida prou respectable, com l'hexàmer de *resorcin[4]arè* (o *resorcinarè*) 5₆. Més endavant Raymond, Fujita i altres van popularitzar les càpsules de coordinació (abreujades M_nL_m), una estratègia molt potent per obtenir molècules amb cavitats de formes i mides molt diverses a partir d'elements de construcció senzills [8, 9]. Una altra família de macromolècules amb propietats de reconeixement molecular la conformen els *cavitands* (3), terme encunyat per Cram per descriure molècules amb una conca-

Correspondència: Agustí Lledó
Universitat de Girona. Institut de Química Computacional i Catàlisi (IQCC) i Departament de Química
C. de Maria Aurèlia Capmany, 69. 17003 Girona
Tel.: +34 610 865 823
A/e: agusti.lledo@udg.edu

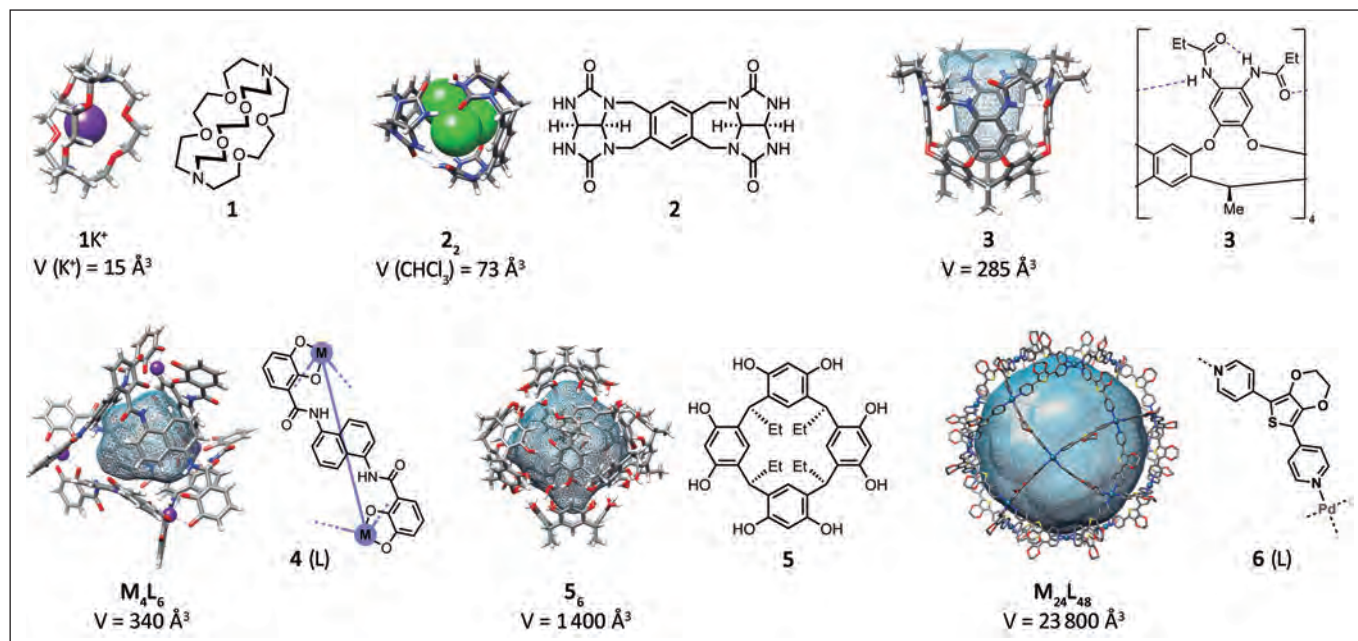


FIGURA 1. Diverses estratègies d'encapsulament i els seus components constructius. S'hi indiquen en cada cas els volums de l'espai total contingut o l'espai que ocupen les molècules encapsulades.

vitat oberta però més o menys rígida i permanent, típicament derivats de resorcinarens. Quant a mides i formes podem dir, per tant, que la imaginació és el límit. No obstant això, només és en el rang entre 200 i 2 000 Å³, *grosso modo*, que aquests espais confinats són realment assimilables al centre actiu d'un enzim quant a dimensions i propietats. La càpsula de coordinació M₄L₆, per exemple, conté un volum més propi d'una petita vesícula o liposoma, i les seves grans obertures permeten la difusió lliure de molècules de fora a dins i viceversa.

Dos exemples prominents de catàlisi biomimètica amb receptors sintètics han estat descrits justament amb les càpsules M₄L₆ [10] i 5₆ [11] (figura 2). Aquestes estructures poden encapsular monoterpens lineals i promoure la seva ciclació iniciada per àcid mimetitzant el procés biològic de formació de terpens cíclics, de gran interès sintètic ja que permet obtenir estructures policíclics complexes a partir de compostos senzills tot i formant diversos enllaços carboni-carboni en un sol pas de reacció. En aquest procés és clau l'estabilització dels intermediaris de reacció carbocatiònics mitjançant el seu confinament en el centre actiu de l'enzim, aïllant-los de bases i nucleòfils presents en el medi que poden interferir en la propagació de la cadena de reacció carbocatiònica. No obstant això, aquests sistemes estan encara lluny dels nivells d'activitat i selectivitat que trobem en les reaccions enzimàtiques. Un

dels trets característics dels enzims més difícils de reproduir en sistemes sintètics és la presència de grups funcionals en la concavitat del centre actiu, dirigits vers el substrat per activar-lo. En els exemples esmentats aquesta funció és inexistent i té lloc una activació àcida no específica.

Els cavitands: receptors i catalitzadors biomimètics

Tot i que els resorcinarens (5) tenen en si mateixos una superfície còncava amb certes propietats de reconeixement molecular, la seva capacitat d'encapsular molècules per si sols és limitada. Cram i col·laboradors van explotar la proximitat espacial dels grups fenòlics per condensar-los amb 2,3-dicloroquinoxalina o altres 1,4-diazines mitjançant reaccions seqüencials de substitució nucleòfila aromàtica (S_NAr). Amb la incorporació de quatre fragments aromàtics que actuen d'envans, s'aconsegueix conformar una cavitat més rígida i profunda, el cavitand 7 (figura 3) [12]. Una particularitat dels cavitands que els distingeix d'altres macromolècules o receptors és la seva fluxionalitat, ja que poden existir en dues conformacions extremes [13]. La que anomenem de «vas» (*vase*) és la que conforma la cavitat i permet encapsular altres molècules a l'interior. L'altra, anomenada conformació «d'estel»

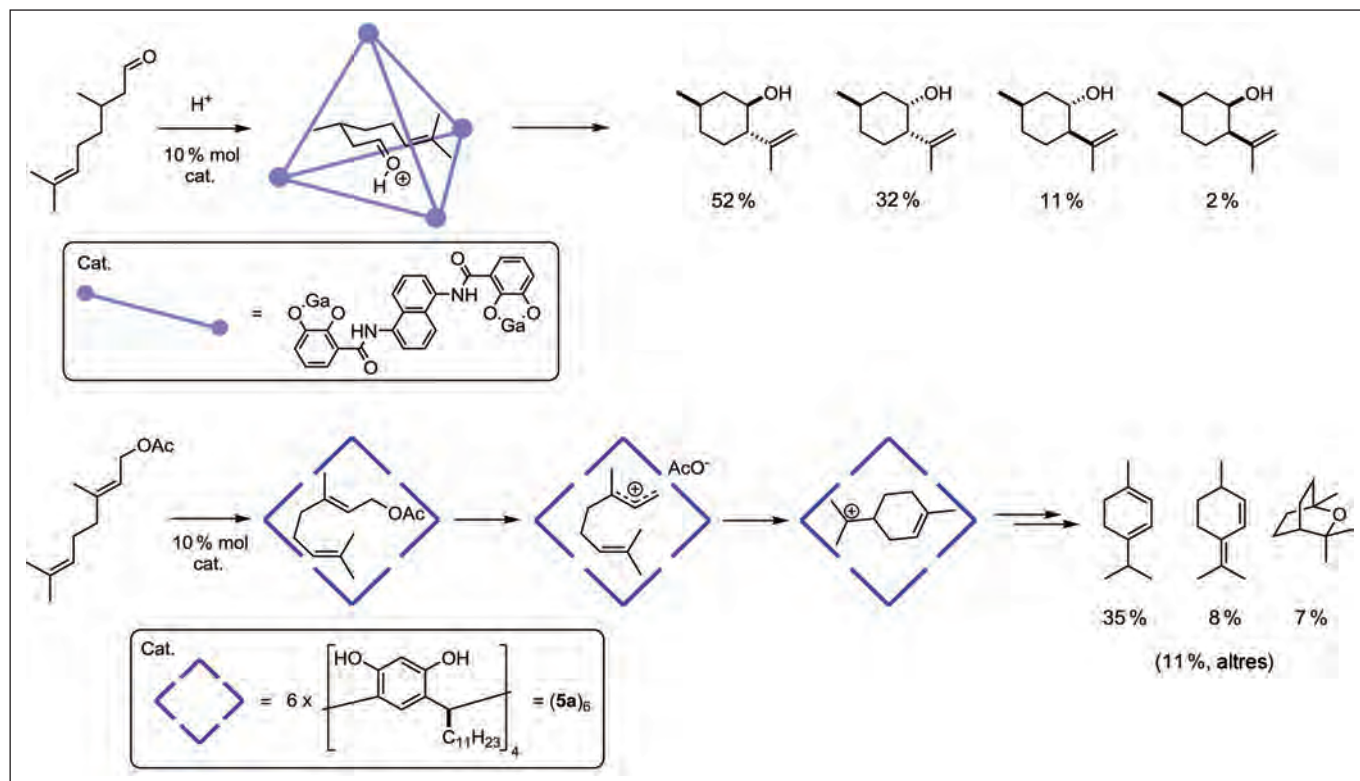


FIGURA 2. Ciclacions biomimètiques de substrats terpènics, emprant càpsules moleculars autoassemblades com a catalitzadors.

(*kite*), consisteix bàsicament en una gran superfície aromàtica plana que s'agrega mitjançant interaccions $\pi-\pi$ en un dímer sense propietats de reconeixement molecular. Una innovació clau en aquest camp va ser la introducció per part de Rebek i col·laboradors dels cavitands *autoplegables* (*self-folding*) [14, 15]. La condensació del resorcinà amb 1,2-difluoro-4,5-dinitrobenzè forneix el corresponent octa(nitro) derivat **8** que per reducció i acilació permet obtenir l'octa(amido) cavitand **9**. Aquesta estructura té la particularitat que en la forma vas s'estableix una xarxa cooperativa de ponts d'hidrogen entre els grups amido que estabilitza la forma plegada. Això no tan sols permet la formació de complexos *host-guest* més estables termodinàmicament, sinó que n'augmenta l'estabilitat cinètica. Així, si bé l'intercanvi conformacional de **7** té una barrera (ΔG^\ddagger) d'uns 12 kcal/mol, aquesta augmenta fins a 17 kcal/mol —o més, en funció del dissolvent— per a **9**, ja que cal trencar aquesta «costura» de ponts d'hidrogen. Aquest fet té fortes implicacions, ja que permet contenir la molècula *guest* aïllada del medi durant més temps. A conseqüència de la direccionalitat imposada en els grups amido pels ponts d'hidrogen, aquest cavitand existeix en dues formes enantiomèriques de simetria C_4 que s'interconverteixen a través de la forma oberta.

Tot i que a primera vista no tenen gaire similitud estructural amb els enzims, aquests cavitands ja en reuneixen les principals propietats: *a*) un espai confinat hidrofòbic aïllat del medi extern i prou gran per embolcallar petites molècules orgàniques, *b*) una regió polar formada per l'alineament circular dels grups amido que proporciona una esfera de solvatació polar organitzada, i *c*) un comportament fluxional governat per interaccions de pont d'hidrogen que proporciona un via controlada per a la captura i alliberament dels *guests*. Finalment, modificant l'esquema sintètic general és factible introduir grups funcionals a voluntat en un dels panells aromàtics, i fer-ho sense afectar la integritat estructural del cavitand [16]. Aquests grups es poden orientar cap a la part còncava del receptor de manera que un *guest* present a la cavitat hi estigui en contacte íntim, talment com al centre actiu d'un enzim. L'exemple més paradigmàtic d'aquest tipus de compostos és el cavitand **10**, amb la funció àcid carboxílic *introvertida* (figura 4, **10H** en la seva forma d'àcid) [17]. El corresponent èster metílic **10Me** promou la metilació a temperatura ambient d'amines terciàries, una reacció que només transcorre en solució a temperatures molt més elevades [18]. Emprant trime-tilamina com a substrat, la reacció de substitució nucleòfila té lloc amb una constant de velocitat quatre ordres de magnitud

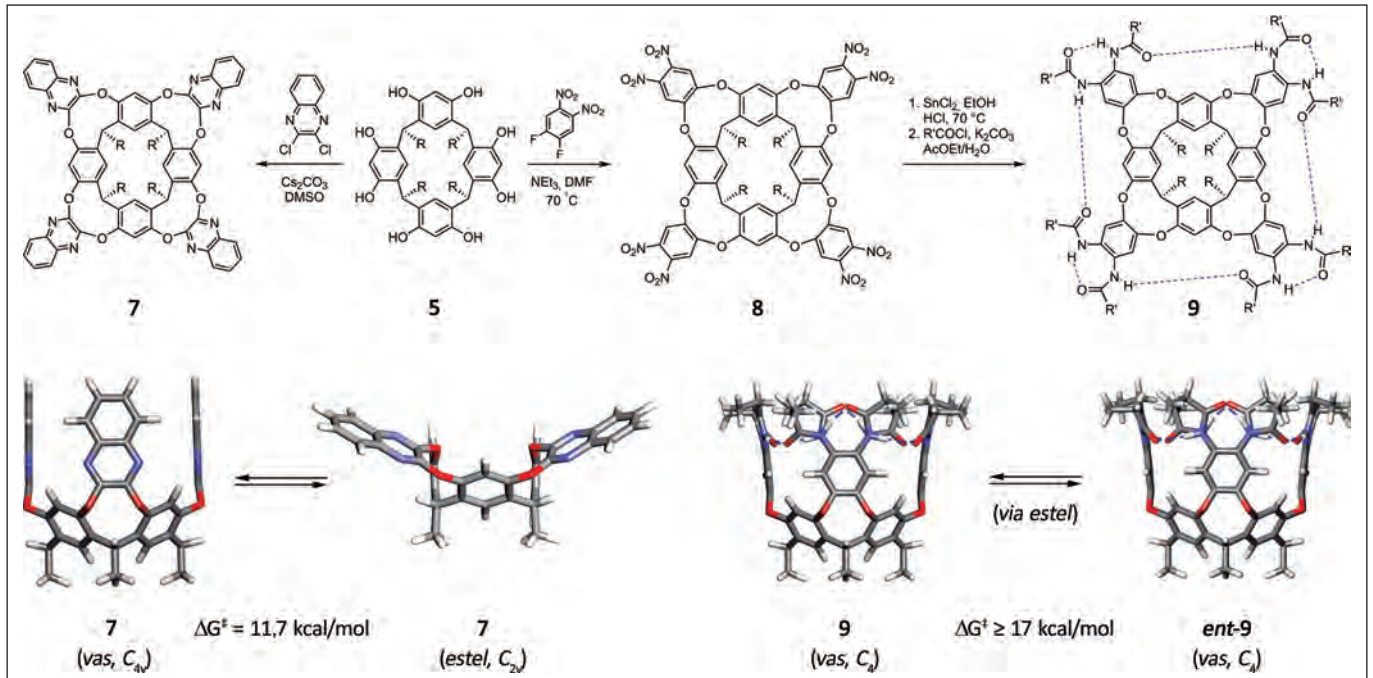


FIGURA 3. Síntesi de cavitands mitjançant reaccions $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ sobre resorcinarens. A sota es mostren models moleculars d'un cavitand amb panells tipus quinoxalina (7) en les seves formes plegada (vas/vase) i oberta (estel/kite), i les dues formes enantiomèriques en equilibri d'un cavitand autoplegable (9).

més gran que la de la reacció model amb benzoat de metil, que tan sols avança de forma significativa a 100°C . Per als substrats que tenen mides i formes més complementàries amb la cavitat com la quinuclidina (11b) o el 1,4-diazabici-clo[2.2.2]octà (DABCO, 11c), la diferència és encara major. A què es deu aquesta brutal acceleració de la reacció? En primer

lloc cal tenir en compte la concentració efectiva del substrat dins del cavitand: hi ha una molècula ($1/N_A = 1,66 \times 10^{-24}$ mol) en un volum de 170 \AA^3 ($1,7 \times 10^{-25}$ L), que equival a una concentració de 10 M aproximadament. Aquest fet per si sol no justifica la gran acceleració observada. Cal també tenir en compte que, en quedar encapsulat, el substrat queda embol-

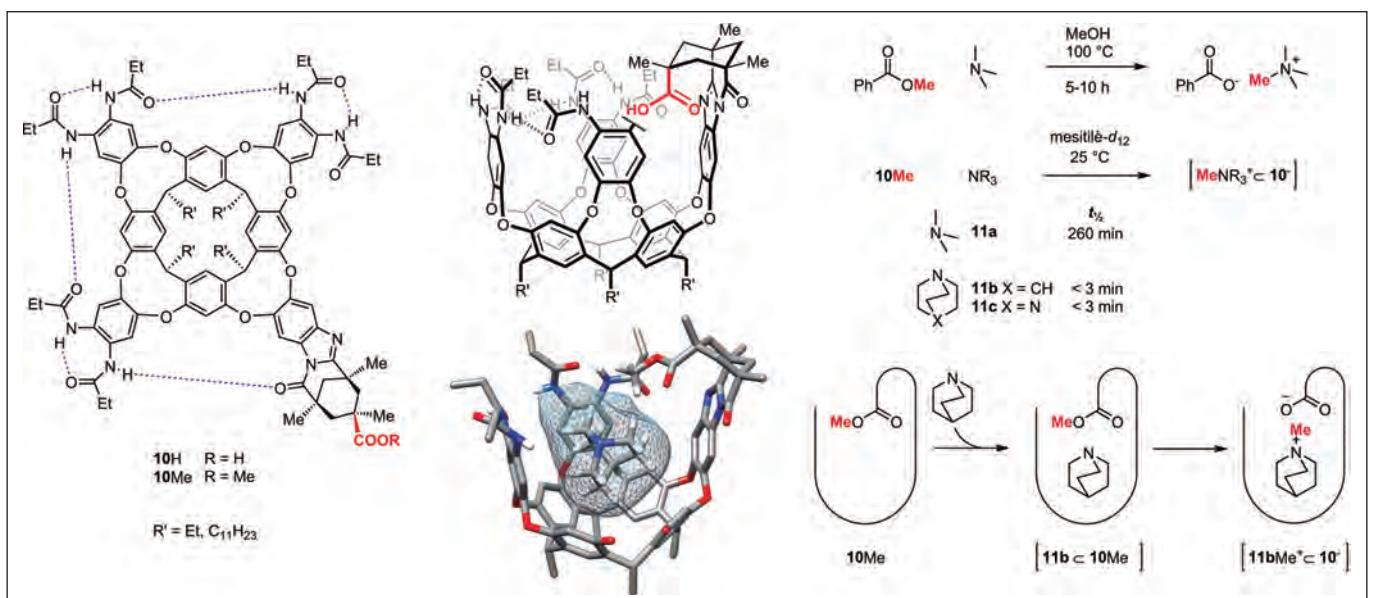


FIGURA 4. Estructures de Lewis de l'àcid introvertit 10 i un model molecular del corresponent èster metílic complexat amb quinuclidina (11b). S'hi ometen alguns fragments per claredat i es mostra el volum definit per la cavitat. A la dreta, reacció de metilació emprant l'èster 10Me i amines terciàries.

callat per una esfera de solvatació fixa que afavoreix la reacció. Els envans aromàtics proveeixen interaccions CH- π que orienten el substrat en una trajectòria favorable per a la substitució nucleòfila, però encara més important és la constel·lació polar formada pels grups amido al voltant de la regió on es forma el nou enllaç. Aquesta agrupació equivaldria a l'esfera de solvatació d'un solvent polar pròtic com la dimetilformamida —que com és sabut afavoreix les reaccions de tipus S_N2 —, però més estructurada i, per tant, polaritzada. Malgrat aquest efecte excepcional d'acceleració, aquest sistema encara presenta una limitació important respecte d'una reacció enzimàtica: l'absència de *turnover* o catàlisi. El catió amoni quaternari que es forma té molta més afinitat pel receptor que el substrat gràcies a la formació d'un parell iònic, fet que provoca la inhibició per producte del sistema.

Més recentment es va desenvolupar un sistema *catalitic* emprant 10H que sí que es pot considerar genuïnament biomimètic [19, 20]. En aquest cas es va emprar la reacció d'obertura intramolecular d'un epòxid, una transformació rellevant en la biosíntesi de productes naturals com ara terpens i polièters. Com a substrats model es van emprar els epoxialcohols 12a-c, que tenen una mida apropiada per ocupar la cavitat definida per 10H (figura 5). El cavitand embolcalla els substrats de manera efectiva mitjançant interaccions CH- π i la

interacció per pont d'hidrogen entre el grup àcid i el grup hidroxil. Això és fa palès per l'aparició, en els corresponents espectres d'RMN de 1H , dels senyals corresponents al substrat encapsulat a camps inusualment alts ($\delta 0$ a -4 ppm). Aquest fenomen és el resultat de l'efecte anisòtrop combinat dels vuit anells aromàtics que conformen el cavitand, junt amb l'estabilitat cinètica del complex *host-guest*. En combinació amb experiments d'RMN bidimensionals, els desplaçaments i la integració d'aquests senyals permeten a més establir l'orientació del substrat a dins la cavitat. Amb tant sols un 5 % de 10H respecte del substrat, els tres epoxialcohols forneixen els corresponents productes cíclics amb acceleracions molt notables (fins a tres-centes vegades) respecte a reaccions de control catalitzades per l'àcid model 13, que no disposa de la cavitat hidròfoba d'unió del substrat.

A part de l'acceleració en la velocitat de reacció, aquest sistema presenta un seguit de característiques que són, en conjunt, gairebé exclusives dels sistemes enzimàtics naturals. En primer lloc el cavitand pot conferir total regioselectivitat a la reacció. Amb els substrats 12a i 12c s'obté selectivament el corresponent tetrahidrofurà, mentre que la reacció catalitzada per 13 forneix mescles del tetrahidrofurà i el tetrahidro-2H-pirà. Es postula que això és degut a la constricció del substrat en una conformació plegada o cargolada que afavo-

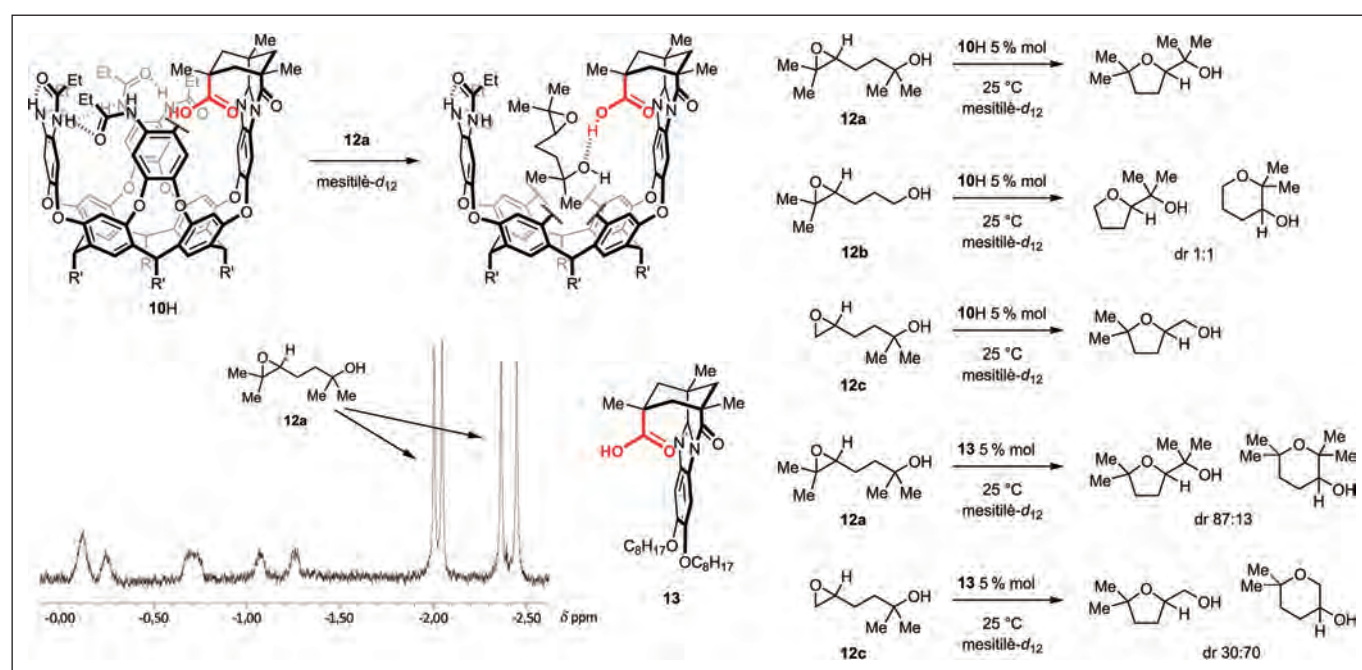


FIGURA 5. L'epoxialcohol 12a s'uneix amb el cavitand 10H mitjançant un pont d'hidrogen amb el grup hidroxil que posiciona els grups metil adjacents a la part més fonda de la cavitat. Això es fa evident per l'aparició a molt alt camp d'aquests grups degut a l'efecte anisòtrop dels panells aromàtics del cavitand.

reix la formació de l'anell de cinc membres. El fet que no s'obtingui cap selectivitat amb **12b** suggereix una major llibertat conformacional del substrat, degut a l'absència de grups metil en el fragment que està més enfonsat en la cavitat. Una altra característica important és el fet que hi hagi catàlisi, cosa que implica que el substrat té major afinitat pel cavitand que el producte de reacció. Una explicació plausible és que el producte de ciclació haurà d'orientar forçosament algun dels seus grups polars (èter, hidroxil) cap als panells hidrofòbics, i desestabilitzarà el complex cavitand-producte. Tant la selectivitat com la funció catalítica són, per tant, conseqüència d'un fenomen de reconeixement molecular precís entre substrat i cavitand, talment com en el cas d'un enzim. Finalment cal destacar els mecanismes d'inhibició d'aquest sistema. A concentracions més elevades d'epoxialcohol **12** la velocitat disminueix, cosa que indica inhibició per substrat. Com que la reacció és de primer ordre en [12], la inhibició no és competitiva sinó que té lloc fora del centre actiu, el que és conegut en catàlisi enzimàtica com a inhibició *al·lostèrica*. És sabut que els alcohols interfereixen en la xarxa de ponts d'hidrogen que formen els grups amido dels cavitands autoplegables, i a majors concentracions de substrat es pot observar per RMN de ¹H com la forma *vas* —que és la catalíticament competent— va desapareixent per donar lloc a la forma oberta que ha perdut la seva funció. La reacció també mostra inhibició competitiva, per exemple en afegir un *guest* que competeixi de manera efectiva amb el substrat pel lloc d'unió, com ara diclorometà.

Reptes de futur: catàlisi de ciclacions carbocatiòniques

Si bé els exemples anteriors representen un gran avenç conceptual en el desenvolupament de catàlisi supramolecular biomimètica, hi ha encara un llarg camí per recórrer fins a l'aplicació d'aquests conceptes a la síntesi orientada a compostos, siguin d'interès biològic/farmacèutic o tecnològic. El problema més evident és que la química supramolecular està típicament focalitzada en els *hosts* o receptors. És habitual centrar-se en un tipus de receptor que sigui sintèticament accessible, com els derivats de resorcin[4]arè (**5**), i dissenyar llavors substrats amb mides i formes commensurades. No obstant, si volem arribar a preparar un compost d'interès determinat per mètodes biomimètics, el que caldria és primer

establir quin és el substrat desitjat, i dissenyar llavors un receptor que s'hi adapti —una tasca gens fàcil. El lector haurà notat també l'ús recurrent en els exemples anteriors d'un dissolvent força exòtic, el mesitilè (1,3,5-trimetilbenzè). Aquest compost s'ha emprat tradicionalment en la química de cavitands perquè és massa gran per ocupar la cavitat, mentre que altres dissolvents més convencionals emprats en química orgànica (p. ex. cloroform, diclorometà, tetrahidrofurà, acetona, dimetilsulfòxid, dimetilformamida) són altament competitius ja que tenen volums moleculars menors i complementaris amb la cavitat sintètica, el que impedeix la unió d'altres *guests* per trobar-se en gran excés respecte d'aquests.

Amb aquest esperit el nostre laboratori va començar a abordar el 2014 el disseny de nous sistemes *host-guest* orientats al desenvolupament de catàlisi biomimètica. Des dels inicis ens hem proposat imitar un tipus de reaccions molt particulars que ja hem vist a la introducció: les ciclacions de poliisoprens per donar lloc a terpens (poli)cíclics. Aquestes reaccions són ciclacions carbocatiòniques iniciades per la ionització d'un poliè acíclic, bé per protonació d'un doble enllaç —anomenades *head to tail*—, o bé per extrusió d'un grup pirofosfat —*tail to head*. A part del seu interès sintètic, aquesta tria està motivada pel fet que la superfície π rica en electrons dels cavitands els fa bons receptors d'espècies carbocatiòniques, talment com passa amb les càpsules M_4L_6 i 5_6 (figura 1). Com que les unions *host-guest* amb component iònic són més fortes que aquelles on tan sols intervenen elements neutres, els potencials intermediaris carbocatiònics d'aquestes reaccions podrien romandre encapsulats en presència de solvents competitius. A més, els substrats naturals d'aquesta reacció són també iònics, de manera que un receptor dissenyat adequadament podria permetre una unió eficient del substrat en medis altament competitius. Els nostres treballs inicials s'han centrat en la preparació de cavitands funcionalitzats amb grups urea i tiourea (figura 6). Hem postulat que aquests grups haurien d'estabilitzar eficientment els parells iònics formats en ionitzar-se un substrat adequadament funcionalitzat, però permetent també la unió i activació de pirofosfats de poliisoprens o compostos anàlegs. Aquest mode d'acció està ben estudiat en els processos de catàlisi per unió d'anió (*anion binding catalysis*) desenvolupats per Jacobsen i col·laboradors, i que tenen de fet una certa component biomimètica [21]. Els enzims que catalitzen la ciclació de terpens operen amb mecanismes similars, amb grups funcionals en el centre actiu —com ara el grup guanidini d'un residu d'arginina— que uneixen

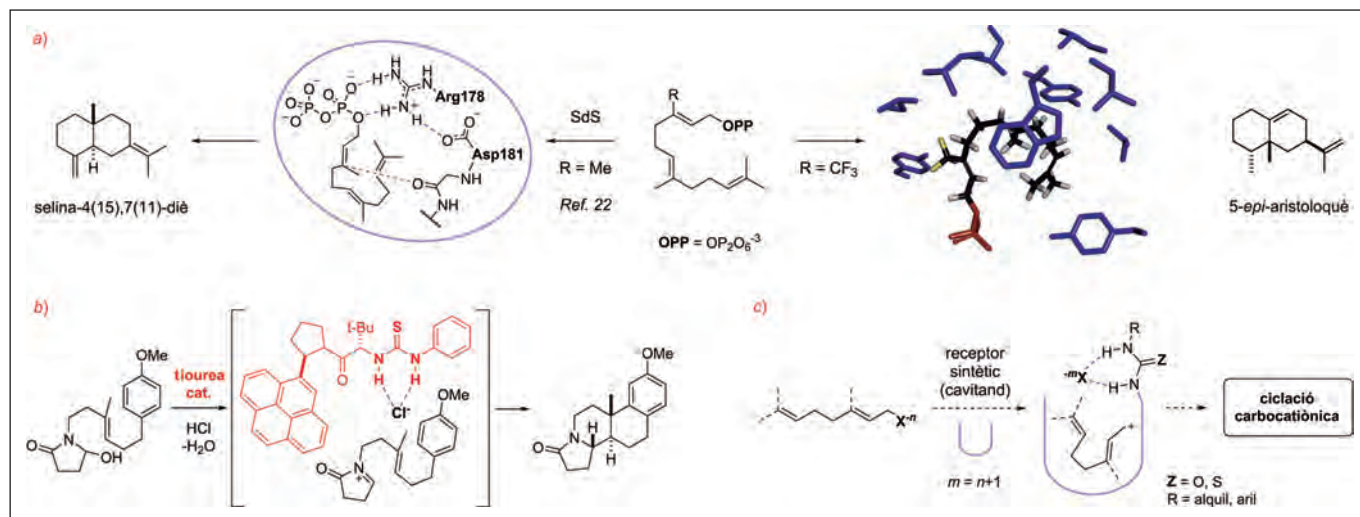


FIGURA 6. a) El pirofosfat de farnesol és el precursor de diversos sesquiterpens bicíclics. A l'esquerra és mostra la seva disposició en el centre actiu de l'enzim selinadiè-sintasa (SdS), on s'activa per mitjà d'un residu d'arginina que interacciona amb el grup pirofosfat sortint. A la dreta es mostra el centre actiu d'una estructura de 5-*epi*-aristolochè-sintasa obtinguda per difracció de raigs X (codi PDB: 5EAU), amb un anàleg fluorat no reactiu disposat en una conformació plegada (negre i vermell). En blau s'indiquen els residus hidròfobs que conformen la cavitat, incloent-hi els residus aromàtics que estableixen els intermediaris carbocatiònics. b) La catalisi per unió d'anions, on s'empra un grup tiourea com a activador, té grans similituds amb el procés de ciclació de terpens. c) Proposta conceptual de ciclació biomimètica emprant un receptor decorat amb grups urea o tiourea.

xen el pirofosfat i en promouen l'activació, fornint un parell iònic que desencadena la ciclació carbocatiònica [22].

La nostra primera aproximació va consistir a elaborar un cavitand completament simètric —sintèticament més assequible—, on es van substituir els grups amido per grups ureido (figura 7) [23]. Es va postular que aquest grup funcional podria mantenir intacte l'entramat de ponts d'hidrogen que estableixen la forma plegada, però que seria més versàtil a l'hora de reconèixer *guests* amb càrregues diferents. Efectivament, el cavitand 14 presenta una barrera d'intercanvi (17,5 kcal/mol) anàloga a la dels cavitands amb grups amida. Els grups urea, però, permeten també establir interaccions amb els grups aniònics de *guests* amb mides i formes apropiades. La unió amb els cavitands de molècules lineals en conformacions cargolades és difícil perquè té un cost energètic associat a cada conformació *gauche* de la cadena carbonada. En aquest estudi es van emprar com a *guests* sulfats d'alquil on la fracció orgànica és una estructura cíclica compacta, imitant en certa manera la forma d'un pirofosfat terpenic embolcallat en el centre actiu d'un enzim. Aquesta aproximació ens permet avaluar qualitativament l'espai disponible en el cavitand i emprar posteriorment aquesta informació en el disseny d'un substrat adequat. Si bé les constants d'associació obtingudes en aquest estudi no són especialment altes, cal remarcar el fet que s'ha emprat com a dissolvent cloroform, que és altament competitiu. Això ens permet avaluar amb precisió les interaccions que

es requereixen per a la formació eficient del complex. Variacions molt subtils en l'estructura del *guest* provoquen la pèrdua total d'afinitat. És crucial que la mida i la forma del fragment hidròfob siguin les adequades perquè el grup sulfat es posicioni correctament i interactuï favorablement amb els grups urea, és a dir, hi ha d'haver un procés de reconeixement molecular precís que combini els dos llocs d'interacció.

A la vista de les baixes constants d'associació obtingudes amb el cavitand 14, es va plantejar un nou disseny més elaborat amb una funció tiourea (figura 8) [24]. En aquesta estructura es va mantenir l'entramat de grups amida per introduir en una de les parets una funcionalitat diferenciada, com en el cas de l'àcid introvertit 10. El nou cavitand (15) conté una funció tiourea amb un grup aril electroatrant, una estructura molt més eficient per a la unió d'anions que no pas un grup urea. Com a espaiador es va emprar un grup fenil, que situa la tiourea prou lluny dels grups amida com per no interferir en la xarxa de ponts d'hidrogen. A més, models moleculars preliminars ens mostraven que aquesta estructura té les dimensions adequades per embolcallar pirofosfats monoterpènics. De fet, en aquest treball vam seguir amb l'estratègia d'emprar grups sulfat com a anàlegs dels grups pirofosfat, ja que la preparació de pirofosfats orgànics és farragosa i requereix purificacions tedioses. Ben al contrari, els sulfats corresponents es poden preparar amb facilitat a partir dels alcohols corresponents i triòxid de sofre, i, seguint la metodologia desenvolupada, es poden ob-

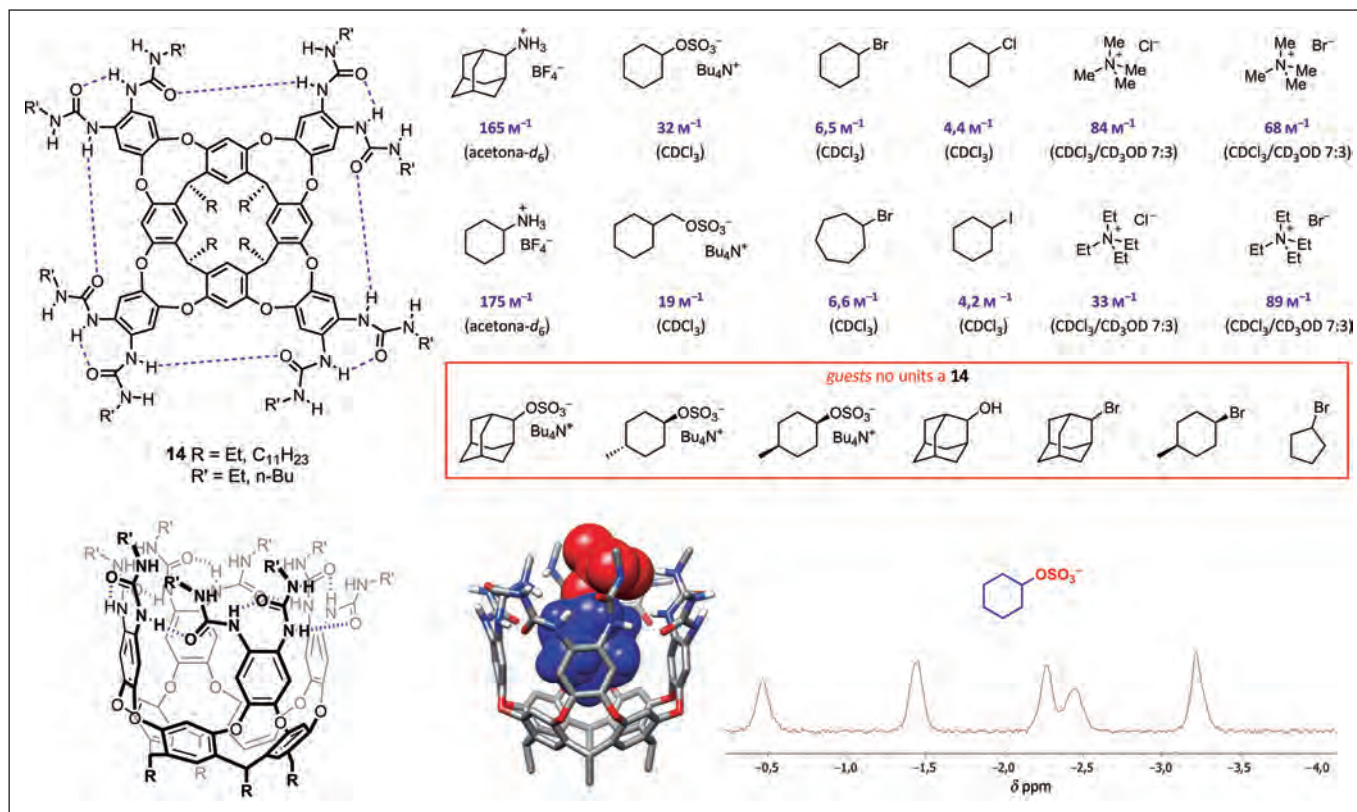


FIGURA 7. Els octa(ureido) cavitants 14 permeten la unió de *guests* polars en medis altament competitius (CDCl_3 , acetona- d_6). Es mostren les constants d'associació K_a en blau. Els grups urea permeten un ventall versàtil d'interaccions, sigui amb fragments catiónics (dipol- π amb el grup carbonil) o aniónics (ponts d'hidrogen amb els NH). Quan la mida o forma del fragment hidrofòbic no permet una interacció òptima amb els grups urea el *guest* no pot competir amb el dissolvent (requadre vermell). A baix es mostra un model molecular de 14 amb el sulfat de ciclohexil encapsulat, i la regió a molt alts camps del corresponent espectre d'RMN de ^1H on apareixen els senyals de la regió alifàtica (en blau).

tenir en escala de grams amb un simple tractament extractiu (figura 8, a dalt). Amb aquest mètode es van preparar diversos sulfats terpenics, d'altres derivats de poliens no naturals amb mides més reduïdes, i compostos model amb grups n-alquil (16a-h). Malauradament, en tractar 15 amb aquests sulfats no es va observar la internalització del fragment alifàtic a la cavitat hidrofòbica. No obstant això, una interacció significativa del grup sulfat amb la tiourea es fa evident observant els senyals dels grups NH de la tiourea, que es desplacen a camps baixos. Això es pot corroborar pel desplaçament del singlet que s'observa en l'espectre d'RMN de ^{19}F en valorar una solució de 15 amb quantitats creixents de 16c. De la corba de valoració se n'extreu una constant d'associació important, de $1,04 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$. També es va assajar la unió de substrats iònics que poguessin imitar els intermediaris d'una cascada de ciclació carbocatiònica. Ens vam centrar en cations amoni cíclics, compostos sovint emprats com a inhibidors dels processos de ciclació terpenics perquè actuen com a substituents estàtics de les espècies carbocatiòniques reactives [25]. Si bé la majoria de *guests* emprats van proporcionar de nou constants d'associació modestes, es va obser-

var un augment molt significatiu amb sals de tetrametilamoni. Amb aquests *guests* s'obté l'efecte cooperatiu desitjat entre els dos llocs d'unió, la cavitat hidrofòbica que estableix interaccions $\text{CH}-\pi/\text{catió}-\pi$ amb el catió i la tiourea que enllaça l'aníó. Un efecte interessant obtingut de resultes d'aquest efecte cooperatiu és l'intercanvi lent de l'aníó. L'associació d'anions amb tiourees és normalment un procés en equilibri ràpid, però en el cas de 15 es pot observar mitjançant RMN de ^{19}F que l'aníó es troba en un règim d'equilibri lent respecte de l'escala de temps de l'RMN. Aquest és un tret prometedor per a futurs desenvolupaments en catàlisi perquè la combinació dels dos llocs d'unió pot permetre no tan sols millors constants d'associació, sinó també un confinament efectiu del catió mitjançant el bloqueig temporal de l'obertura del cavitant per part de l'aníó.

Conclusions

D'entre la gran varietat de macromolècules i receptors sintètics desenvolupats en els últims quaranta anys, els cavitants

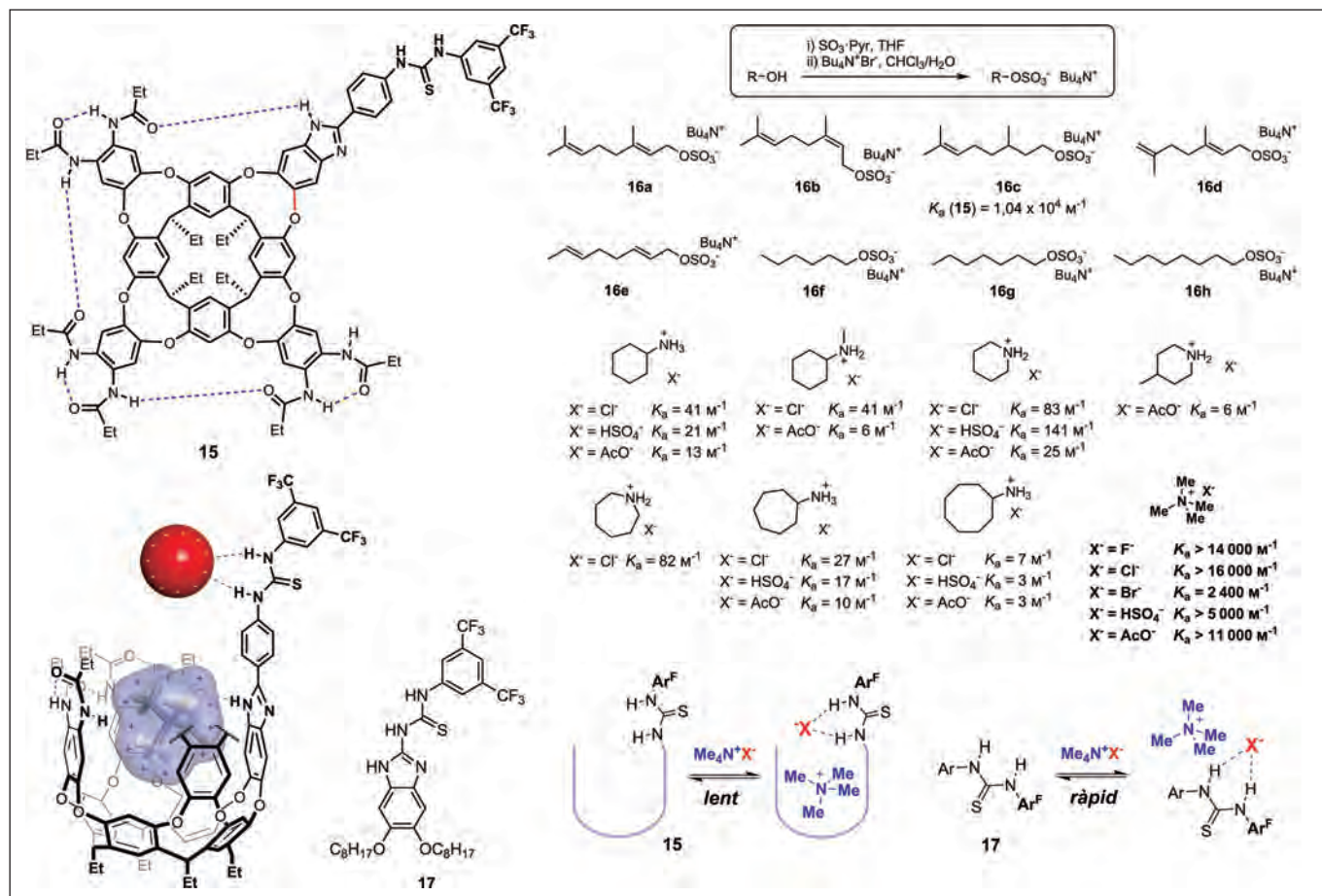


FIGURA 8. Estructura del cavitant 15 funcionalitzat amb un grup tiourea, i esquema del complex format amb una sal de tetrametilamoni. A la dreta es mostren els *guests* emprats en aquest estudi. Els sulfats acíclics interaccionen favorablement amb el grup tiourea, però no poden desplaçar el dissolvent de la cavitat hidròfoba. Els ions amoni cíclics mostren constants d'associació baixes, però les sals de tetrametilamoni s'hi uneixen amb molta afinitat. La unió d'aquests parells iònics en 15 constitueix un equilibri lent tant per la part catiònica com per l'aniónica. En contrast, el compost model 17 es troba en equilibri ràpid. Les constants d'associació mostrades són en CDCl₃.

emergeixen com una de les plataformes més prometedores per al desenvolupament de catàlisi bioinspirada. Com els enzims, aquestes estructures embolcallen molècules orgàniques en cavitats hidròfobes, on es troben en contacte amb grups funcionals diversos. A més, tenen un comportament fluxional distintiu regulat per un entramat de ponts d'hidrogen, talment com l'estructura secundària de les proteïnes. Quant a la catàlisi biomimètica, ja s'han descrit diverses reaccions model que validen el concepte. El repte és ara ampliar aquestes reaccions a d'altres més elaborades que puguin tenir interès sintètic. Una de les dificultats a superar és la cerca de sistemes *host-guest* amb constants d'associació prou elevades. En aquest sentit el desenvolupament de receptors solubles en aigua que permeten explorar l'efecte hidrofòbic —de nou, una característica dels sistemes biològics— és una aproximació molt prometedora [26, 27]. Un dels majors inconvenients que cal afrontar és el reduït espai disponible en els receptors deri-

vats de resorcin[4]arens, que no permeten encapsular els substrats amb les mides requerides per desenvolupar reaccions complexes, com les ciclacions carbocatiòniques inspirades en la biosíntesi de terpens. En aquest context, la síntesi de noves estructures amb majors volums interns i que conservin les propietats privilegiades dels cavitants autoplegables es presenta com una fita de gran interès.

Agraïments

L'autor dona les gràcies a les diverses agències que han finançat la recerca en el nostre grup: el Ministeri d'Economia, Indústria i Competitivitat (projectes RYC2012-11112, CTQ2014-54306-P i CTQ2014-61629-EXP), la Generalitat de Catalunya (2014SGR931) i la Universitat de Girona (MPCU-dG2016/096).

Referències i altres fonts

- [1] RAYNAL, M.; BALLESTER, P.; VIDAL-FERRAN, A.; LEEUWEN, P. W. N. M. van. «Supramolecular catalysis. Part 2: artificial enzyme mimics». *Chem. Soc. Rev.*, vol. 43, núm. 5 (2014), p. 1734-1787.
- [2] RINGE, D.; PETSKO, G. A. «How enzymes work». *Science*, vol. 320, núm. 5882 (2008), p. 1428-1429.
- [3] CRAM, D. J.; LEHN, G. M. «Host-guest complexation. 36. Spherand and lithium and sodium ion complexation rates and equilibria». *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 107, núm. 12 (1985), p. 3657-3668.
- [4] CRAM, D. J.; KANEDA, T.; HELGESON, R. C.; BROWN, S. B.; KNOBLER, C. B.; MAVERICK, E.; TRUEBLOOD, K. N. «Host-guest complexation. 35. Spherands, the first completely preorganized ligand systems». *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 107, núm. 12 (1985), p. 3645-3657.
- [5] DIETRICH, B.; LEHN, J. M.; SAUVAGE, J. P. «Diaza-polyoxa-macrocycles et macrobicycles». *Tet. Lett.*, vol. 10, núm. 34 (1969), p. 2885-2888.
- [6] DIETRICH, B.; LEHN, J. M.; SAUVAGE, J. P. «Les Cryptates». *Tet. Lett.*, vol. 10, núm. 34 (1969), p. 2889-2892.
- [7] *The Nobel Prize in Chemistry 1987* [en línia]. <http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1987/> [Consulta: 24 abril 2017].
- [8] HARRIS, K.; FUJITA, D.; FUJITA, M. «Giant hollow MnL₂n spherical complexes: structure, functionalisation and applications». *Chem. Commun.*, vol. 49, núm. 60 (2013), p. 6703-6712.
- [9] CAULDER, D. L.; RAYMOND, K. N. «Supermolecules by design». *Acc. Chem. Res.*, vol. 32, núm. 11 (1999), p. 975-982.
- [10] HART-COOPER, W. M.; CLARY, K. N.; TOSTE, F. D.; BERGMAN, R. G.; RAYMOND, K. N. «Selective monoterpene-like cyclization reactions achieved by water exclusion from reactive intermediates in a supramolecular catalyst». *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 134, núm. 43 (2012), p. 17873-17876.
- [11] ZHANG, Q.; TIEFENBACHER, K. «Terpene cyclization catalysed inside a self-assembled cavity». *Nat. Chem.*, núm. 7 (2015), p. 197-202.
- [12] MORAN, J. R.; KARBACH, S.; CRAM, D. J. «Cavitands: synthetic molecular vessels». *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 104, núm. 21 (1982), p. 5826-5828.
- [13] MORAN, J. R.; ERICSON, J. L.; DALCANALE, E.; BRYANT, J. A.; KNOBLER, C. B.; CRAM, D. J. «Vases and kites as cavitands». *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 113, núm. 15 (1991), p. 5707-5714.
- [14] RUDKEVICH, D. M.; HILMERSSON, G.; REBEK, J. «Self-folding cavitands». *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 120, núm. 47 (1998), p. 12216-12225.
- [15] RUDKEVICH, D. M.; HILMERSSON, G.; REBEK, J. «Intramolecular hydrogen bonding controls the exchange rates of guests in a cavitand». *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 119, núm. 41 (1997), p. 9911-9912.
- [16] HOOLEY, R. J.; REBEK JR., J. «Chemistry and catalysis in functional cavitands». *Chem. Biol.*, vol. 16, núm. 3 (2009), p. 255-264.
- [17] RENSLO, A. R.; REBEK, J. J. «Molecular recognition with introverted functionality». *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 39, núm. 18 (2000), p. 3281-3283.
- [18] PURSE, B. W.; BALLESTER, P.; REBEK, J. «Reactivity and molecular recognition: amine methylation by an introverted ester». *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 125, núm. 48 (2003), p. 14682-14683.
- [19] PINACHO CRISÓSTOMO, F. R.; LLEDÓ, A.; SHENOY, S. R.; IWASAWA, T.; REBEK, J. «Recognition and organocatalysis with a synthetic cavitand receptor». *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 131, núm. 21 (2009), p. 7402-7410.
- [20] SHENOY, S. R.; PINACHO CRISÓSTOMO, F. R.; IWASAWA, T.; REBEK, J. «Organocatalysis in a synthetic receptor with an inwardly directed carboxylic acid». *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 130, núm. 17 (2008), p. 5658-5659.
- [21] KNOWLES, R. R.; JACOBSEN, E. N. «Attractive noncovalent interactions in asymmetric catalysis: links between enzymes and small molecule catalysts». *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 107, núm. 48 (2010), p. 20678-20685.
- [22] BAER, P.; RABE, P.; FISCHER, K.; CITRON, C. A.; KLAPSCHINSKI, T. A.; GROLL, M.; DICKSCHAT, J. S. «Induced-fit mechanism in class I terpene cyclases». *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 53, núm. 29 (2014), p. 7652-7656.
- [23] LLEDÓ, A. «Complementary binding in urea-based self-folding cavitands». *Org. Lett.*, vol. 17, núm. 15 (2015), p. 3770-3773.
- [24] LLEDÓ, A.; SOLER, A. «Binding of ion pairs in a thiourea-functionalized self-folding cavitand». *Org. Chem. Front.*, núm. 4 (2017), p. 1244-1249. DOI: 10.1039/C7QO00191F.
- [25] FARALDOS, J. A.; KARIUKI, B.; ALLEMANN, R. K. «Intermediacy of eudesmane cation during catalysis by aristolochene synthase». *J. Org. Chem.*, vol. 75, núm. 4 (2010), p. 1119-1125.
- [26] MOSCA, S.; YU, Y.; REBEK JR., J. «Preparative scale and convenient synthesis of a water-soluble, deep cavitand». *Nat. Protoc.*, vol. 11, núm. 8 (2016), p. 1371-1387.
- [27] LLEDÓ, A.; REBEK JR., J. «Deep cavitand receptors with pH-independent water solubility». *Chem. Commun.*, vol. 46, núm. 45 (2010), p. 8630-8632.



A. Lledó

Agustí Lledó és llicenciat en química per la Universitat de Barcelona (2002) i doctor en química (2006) per la mateixa universitat. Va ser investigador postdoctoral a The Scripps Research Institute (San Diego, CA, EUA, 2007-2010) i posteriorment a l'Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona (IRB, 2010-2014). Des del 2014 és investigador Ramón y Cajal a l'Institut de Química Computacional i Catàlisi (IQCC) de la Universitat de Girona. A part de la química supramolecular bioinspirada, els seus interessos de recerca inclouen la catàlisi amb metalls de transició, la química organometàlica i la síntesi orgànica en general.