

**VNiVERSiDAD DE SALAMANCA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QVÍMICAS**  
**DEPARTAMENTO DE QVÍMICA ORGÁNICA**



***RECEPTORES FLUOROGÉNICOS COMO  
SENSORES PARA DICARBOXILATOS***

**M<sup>a</sup> Belén Jiménez Jiménez**

**2010**



La memoria titulada ***“Receptores Fluorogénicos como Sensores para Dicarboxilatos”*** es presentada por Dña M<sup>a</sup> BELÉN JIMÉNEZ JIMÉNEZ para optar al grado de Doctor en Químicas por la Universidad de Salamanca.

En Salamanca, 22 de abril de 2010

Fdo. M<sup>a</sup> Belén Jiménez Jiménez







DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA  
UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

Dña. M<sup>a</sup> CRUZ CABALLERO SALVADOR, Profesora Titular del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Salamanca y Dña. VICTORIA ALCÁZAR MONTERO Profesora Titular (Interina) del Departamento de Ingeniería Química Industrial y del Medio Ambiente de la Universidad Politécnica de Madrid

CERTIFICAN:

Que la Tesis Doctoral titulada ***“Receptores Fluorogénicos como Sensores para Dicarboxilatos”*** presentada por Dña. M<sup>a</sup> Belén Jiménez Jiménez para optar al grado de Doctor en Ciencias Químicas, ha sido realizada bajo nuestra dirección en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Salamanca.

Y para que así conste a efectos oportunos, firmamos la presente en Salamanca a 22 de abril de dos mil diez.

Fdo. M<sup>a</sup> Cruz Caballero Salvador

Fdo. Victoria Alcázar Montero



## *Agradecimientos*

*Quiero expresar mi agradecimiento a Cruz y a Victoria por ser las directoras de este trabajo y por su dedicación.*

*También quiero agradecer a Quino su interés por como iban las cosas, sus ánimos y sus consejos*

*Y a todos los compañeros del laboratorio (Jose, Ana, Simón, Muñiz, Silvia, Germán, Maite, Gema, Justo, Laura, Juanjo, Ramón, Isabel, Celso, Elena, María Rodríguez, Rafa, Andrés, Quique, Rodrigo, María Martín, Lidia, Roberto, Pablo, Ari) con los que tantas cosas he compartido durante estos años, sin ellos no hubiera sido lo mismo.*

*A Josefa, a Manolo, a Paco, a Rosa, a Chema, y a Alfonso porque desde el primer momento me hicieron sentir a gusto en el departamento.*

*Agradezco de igual modo a Emilio y a los compañeros del departamento de Químico-Física las facilidades en la utilización del espectrofluorímetro y de los espectrofotómetros de absorción UV-vis.*

*Gracias a Paqui por su empeño en probar con diferentes cristales hasta conseguir determinar la estructura de los compuestos por análisis de difracción de rayos X.*

*Tampoco quiero olvidarme de César, por la realización de los espectros de masas, de Anna por los espectros de RMN y del servicio de análisis elemental de la Universidad de Santiago.*

*Gracias a Rafa por las modelizaciones.*

*A Marisol y a Marisa por llevar todo el papeleo y a M<sup>a</sup> José por su disponibilidad.*

*Gracias a mis padres, sin duda ellos son el pilar fundamental de todo esto, su apoyo ha sido vital para mi.*

*Gracias a mi hermana Mónica por todo lo que me ha ayudado, a mi hermano David y a todos los que de una forma u otra han colaborado para que este trabajo siguiera adelante.*

*Al Ministerio de Educación y Ciencia por la financiación (CTQ2005-07400 / BQU) y a la Junta de Castilla y León por la financiación (SA053/03 y SA125A06) y por haberme concedido una beca para la realización de este trabajo.*

*A todos vosotros quiero expresar hoy mis mas sinceras GRACIAS*



*“Más de que sirven nuestras vidas, si no enriquecen otras vidas”*

**(José Hierro)**

*“El único error de Dios fue no haber dotado al hombre de dos vidas:  
una para ensayar y otra para actuar”*

**(Vittorio Gassman)**



*Dedicado a mis padres y hermanos*





## ÍNDICE

<b>Abreviaturas</b>	1
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	5
1. Química Supramolecular. Reconocimiento Molecular	7
1.1. Receptores moleculares como sensores químicos	10
1.2. Principios generales de asociación receptor-sustrato	11
1.3. Quimiosensores moleculares fluorescentes	11
1.4. Principios para el diseño de sensores fluorescentes	14
1.5. Mecanismos de emisión de fluorescencia	16
1.6. Caracterización de sistemas supramoleculares	28
2. Antecedentes en receptores y sensores para aniones	31
2.1. Receptores cargados positivamente	32
2.1.1. Receptores con grupos amonio y guanidinio	32
2.1.2. Receptores basados en porfirinas	35
2.2. Receptores neutros	36
2.2.1. Complejación de aniones carboxilato	37
2.2.2. Complejación de aniones dicarboxilato	41
2.3. Sensores fluorescentes para dicarboxilatos	45
2.4. Sensores para glutamato y aspartato	49
2.5. Antecedentes en nuestro grupo de trabajo	51

<b>II. OBJETIVOS</b>	57
<b>III. MÉTODOS Y RESULTADOS</b>	61
1. Sensores pirrólicos fluorescentes tipo pet para dicarboxilatos	63
1.1. Diseño de los receptores	63
1.1.1. Espaciador	64
1.1.2. Fluoróforos	65
1.2. Receptores con butil ureas como unidades enlazantes	66
1.2.1. Síntesis de los receptores <b>1 y 2</b>	67
1.2.1.1. Preparación del espaciador 5-hidroxi- <i>meta</i> -xililendiamina	67
1.2.1.2. Síntesis de la parte enlazante de los receptores <b>1 y 2</b>	69
1.2.1.3. Acoplamiento de la parte enlazante y la unidad fluorogénica	73
1.2.2. Estudios de asociación por RMN <sup>1</sup> H	77
1.2.2.1. Evaluación de la capacidad de asociación de los receptores <b>1 y 2</b>	78
1.2.3. Estudios de fluorescencia con los receptores <b>1 y 2</b>	81
1.3. ¿Por qué los pirroles?	85
1.4. Receptores neutros basados en 2-amidopirroles	86
1.4.1. Síntesis de los receptores <b>11 y 12</b>	88
1.4.2. Estudios de asociación por RMN- <sup>1</sup> H	93
1.4.3. Estudios de fluorescencia	101

---

1.5. Receptor neutro basado en 2,5-diamidopirroles	105
1.5.1. Síntesis del receptor <b>15</b>	107
1.5.2. Estudios de asociación por RMN- <sup>1</sup> H	115
1.5.3. Estudios de fluorescencia	119
1.6. Conclusiones	121
2. Sensores fluorescentes basados en unidades de carbazol	123
2.1. ¿Por qué el carbazol?	123
2.2. Sensores carbazólicos para dicarboxilatos de cadena media	125
2.2.1. Diseño	125
2.2.2. Síntesis de los receptores <b>24</b> y <b>25</b>	126
2.2.3. Estudios de asociación por RMN- <sup>1</sup> H	133
2.2.4. Estudios de fluorescencia	140
2.2.4.1. Fluorescencia del Carbazol	140
2.2.4.2. Estudios de fluorescencia con <b>24</b>	140
2.2.4.3. Estudios de fluorescencia con <b>25</b>	141
2.2.5. Conclusiones	148
2.3. Sensor carbazólico para oxalato y malonato	149
2.3.1. Síntesis del receptor <b>32</b>	151
2.3.2. Estudios de asociación por RMN- <sup>1</sup> H	153
2.3.3. Estudios de fluorescencia	160
2.4. Sensores carbazólicos con éteres corona en su estructura	164
2.4.1. Síntesis de los receptores <b>33</b> y <b>34</b>	166
2.4.2. Estudios de asociación por RMN- <sup>1</sup> H	168
2.4.3. Estudios de fluorescencia con los receptores	169
3. Reconocimiento quiral de aminoácidos con dioxazolininas de carbazol	173

3.1 Síntesis del receptor <b>40</b>	175
3.2. Estudios de asociación por RMN 1H del receptor <b>40</b>	177
3.3. Síntesis del receptor <b>42</b> y estudios de asociación	178
3.4. Otros intentos	178
<b>IV. CONCLUSIONES</b>	179
<b>V. EXPERIMENTAL</b>	183
<b>VI. ESTUDIOS DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X</b>	233
<b>VII. ESPECTROSCOPIA</b>	247
<b>VIII. ANEXOS</b>	287
Anexo I: Relación de compuestos	289
Anexo II: Rendimiento cuántico	298

## **ABREVIATURAS**

A	absorbancia
AcOEt	acetato de etilo
c	cuadruplete
CCF	cromatografía de capa fina
COSY	correlation spectroscopy (espectroscopia de correlación)
CPK	Corey-Pauling-Koltun
d	doblete
dd	doble doblete
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	1,3-diciclohexilcarbodiimida
DCU	diciclohexilurea
DIAD	azadicarboxilato de diisopropilo
4-DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	dimetilsulfóxido deuterado
DPPA	difenilfosforilazida
δ	desplazamiento químico
EDC	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
EM	espectrometría de masas
ESPT	excited state proton transfer (transferencia de protón en el estado excitado)
FAB	fast atom bombardment (bombardeo con átomos rápidos)

$\Phi_F$	rendimiento cuántico de fluorescencia
HMBC	heteronuclear multiple bond connectivity (experimentos bidimensionales HMBC)
HMQC	heteronuclear multiple quantum coherence (experimentos bidimensionales HMQC)
$I_F$	intensidad de fluorescencia
IR	infrarrojo
J	constante de acoplamiento
$K_{as}$	constante de asociación
$\lambda$	longitud de onda
HRMS-ESI	high resolution mass spectrum-electrospray impact (espectro de masas de alta resolución-electrospray)
m	multiplete
$M^+$	ión molecular
MLCT	metal to ligand charge transfer (transferencia de carga de metal a ligando)
NOE	nuclear Overhauser effect (efecto nuclear Overhauser)
OHSu	N-hidroxisuccinimida
PCET	proton coupled electron transfer (protones acoplados de transferencia de electrones)
PDC	clorodicromato de piridonio
PET	photoinduced electron transfer (transferencia electrónica fotoinducida)
ppm	partes por millón
RMN $^1H$	resonancia magnética nuclear de protón
RMN $^{13}C$	resonancia magnética nuclear de carbono

ROESY	rotating frame nuclear Overhauser and exchange spectroscopy (determinación de la proximidad espacial entre hidrógenos por efecto nuclear Overhauser)
s	singlete
t	triplete
t. a.	temperatura ambiente
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butilo
TBA	tetrabutilamonio
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBDMS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
THF	tetrahidrofurano
TMA	tetrametilamonio
tren	tris(2-aminoetil)amina
UV-Vis	ultravioleta-visible

## ***I. Introducción***





## 1. QUÍMICA SUPRAMOLECULAR. RECONOCIMIENTO MOLECULAR

La *Química Supramolecular* es un área multidisciplinar que se desarrolla en la frontera de la Química Orgánica Molecular con otras áreas como la Bioquímica, la Física, la Química Inorgánica o la Ciencia de los Materiales. Su nombre se basa en la existencia de supermoléculas,<sup>1</sup> agregados moleculares formados por asociación de moléculas de menor tamaño a través de interacciones no covalentes.

Comprende el *Reconocimiento Molecular* o complejación selectiva entre entidades supramoleculares, proceso que resulta fundamental en los mecanismos operativos en los seres vivos. Dentro de este campo, los enlaces de hidrógeno contribuyen en gran manera a la afinidad y selectividad en reconocimiento molecular, ya que resultan esenciales en algunos sistemas químicos y biológicos para mantener su forma y función así como para explicar fenómenos biológicos tan complejos a nivel molecular como los procesos de asociación enzima-sustrato, antígeno-anticuerpo, replicación, transcripción y traducción del material genético, etc. Aunque un enlace de hidrógeno individual es relativamente débil (1-6 Kcal/mol), colectivamente pueden tener una gran fuerza, influyendo en la obtención de una conformación preferente mediante la formación de una estructura tridimensional rígida.

---

<sup>1</sup> Potvin, P. G.; Lehn, J. M. "*Synthesis of Macrocycles: the Design of Selective Complexing Agents*" John Wiley and Sons, 1987.

La química supramolecular es intrínsecamente una química dinámica dada la labilidad de las interacciones que conectan los componentes moleculares de una entidad supramolecular y la capacidad resultante de las especies supramoleculares de intercambiar sus constituyentes.

En la actualidad se dispone de los conocimientos básicos suficientes para que aplicando un diseño racional, se puedan elaborar modelos propios<sup>2</sup> imitando a los que la naturaleza ha ido generando de forma aleatoria y seleccionando por un mecanismo evolutivo de millones de años.<sup>3</sup> Así surge el concepto *receptor-sustrato* o química “*host-guest*”<sup>4</sup> que está basado en una evolución del modelo “llave-cerradura” formulado por Fischer hace más de cien años.<sup>5</sup>

Los químicos comenzaron a reconocer la importancia de las interacciones no covalentes a partir de los trabajos desarrollados por Pedersen<sup>6</sup> en 1967 con éteres corona, poliéteres macrocíclicos con la capacidad de formar complejos estables y selectivos con cationes de metales alcalinos, alcalinotérreos y cationes amonio. Tras este descubrimiento, científicos como Jean-Marie Lehn<sup>7</sup> y Donald J. Cram<sup>8</sup> contribuyeron decisivamente al impulso de este campo de la química, desarrollando la síntesis de estos compuestos y avanzando en el estudio de sus interacciones no covalentes, trabajos por los que recibieron, junto a Pedersen,<sup>9</sup> el Premio Nobel de Química en 1987.

---

<sup>2</sup> de Mendoza, J.; Alcázar, V.; Botana, E.; Galán, A.; Lu, G.; Magrans, J. O.; Martín-Portugués, M.; Prados, P.; Salmerón, A.; Sánchez-Quesada, J.; Seel, C.; Segura, M. *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 577.

<sup>3</sup> a) Dugas, H. “*Bioorganic Chemistry*”, Springer-Verlag; Berlin, 1981.

b) Roberts, S. “*Molecular Recognition and Biochemical Problems*”, Royal Society of Chemistry; Cambridge, 1989.

<sup>4</sup> Cram, D. J. *Science* **1983**, *219*, 1177.

<sup>5</sup> Fischer, E. *Ber. Dt. Chem. Ges.* Vol. 27.pp.2985-2993.

<sup>6</sup> a) Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017.

b) Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 153.

<sup>7</sup> Lehn, J. M. (Nobel Lecture) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 89.

<sup>8</sup> Cram, D. J. (Nobel Lecture) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1009.

<sup>9</sup> Pedersen, C. J. (Nobel Lecture) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1021.

Los éteres corona han sido utilizados con distintos fines como complejar aproximadamente la mitad de los metales del sistema periódico, extraer selectivamente cationes metálicos, servir como agentes de transferencia de fase o transportar iones metálicos a través de barreras hidrofóbicas. Debido a sus múltiples aplicaciones, se han sintetizado numerosos derivados y se han incorporado variaciones estructurales dando lugar a familias de compuestos como los criptandos, carcerandos, éteres lazo, calixarenos, etc.

Análogamente a los cationes, los aniones tienen un papel fundamental en un amplio abanico de procesos químicos y biológicos. Los aniones están presentes en prácticamente todos los sistemas biológicos<sup>10</sup> y tienen gran importancia en múltiples aspectos: algunos son contaminantes en agricultura, como los nitratos y fosfatos procedentes de los fertilizantes que causan eutrofización en los ríos;<sup>11</sup> otros, como el  $\text{TcO}_4^-$ , son productos de desecho muy peligrosos en la industria nuclear, y otros están implicados en procesos bioquímicos relacionados con la aparición de ciertas enfermedades, como en el caso de la fibrosis quística, causada por la falta de regulación de los canales de cloro.<sup>12</sup>

Sin embargo, al contrario de lo que ha sucedido con la química de coordinación de cationes, el reconocimiento molecular de aniones no ha sido tan exhaustivamente explorado, debido fundamentalmente a su mayor complejidad estructural. No obstante, en los últimos años se están realizando numerosos esfuerzos para desarrollar receptores capaces de asociar eficaz y selectivamente especies aniónicas.

---

<sup>10</sup> Bianchi, A.; Bowman-James, K.; García-España, E. *“Supramolecular Chemistry of Anions”* Wiley-VCH, New York, 1997.

<sup>11</sup> a) Harrison, R. M. *“Pollution: Causes Effects and Control”*, The Royal Society of Chemistry, London.

b) Moss, B. *Chem., Ind.* **1996**, 407-411.

<sup>12</sup> a) *Chloride Transport Coupling in Biological Membranes and Epithelia*; Gerenser, G.; Ed.; Elsevier: Amsterdam, 1984.

b) Boat, T. F.; Welsh, M. J.; Beadudet, A. L. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 6th ed.

### ***1.1. Receptores moleculares como sensores químicos***

Un sensor químico o quimiosensor es cualquier dispositivo capaz de transformar información química en una señal analítica.<sup>13</sup>

Gran parte del trabajo en Química Supramolecular está enfocado, desde hace unas décadas, al estudio y uso de los quimiosensores sintéticos como un medio de mimetizar los receptores naturales. Recientemente, la demanda de sensores sintéticos se ha incrementado rápidamente debido a sus interesantes aplicaciones para usos analíticos. Es un campo para el que se prevé un crecimiento rápido.<sup>14</sup>

En reconocimiento molecular para que un receptor pueda funcionar como quimiosensor, debe emitir una señal macroscópica que será inducida por la asociación del sustrato y que tiene que poder medirse fácilmente. Muchos quimiosensores experimentan cambios de color o en su fluorescencia cuando forman complejos. En este proceso, la información a nivel molecular, como la presencia o ausencia de determinadas especies en disolución se amplifica a nivel macroscópico, permitiendo por tanto su determinación cualitativa o cuantitativa.

En la actualidad se dispone de multitud de procedimientos para llevar a cabo análisis químicos y clínicos pero la mayoría de estas determinaciones son lentas lo que las hace inútiles para algunas aplicaciones en las que se requieren resultados en tiempo real. Por otro lado, aunque la utilización de biosensores es esperanzadora, estos compuestos tienen todos los inconvenientes de las proteínas (desnaturalización, coste elevado, biodegradación). Sería deseable por tanto la obtención de compuestos que ofrezcan resultados análogos pero basados en moléculas sintéticas estables.

---

<sup>13</sup> Desvergne, J. P.; Czarnik, A. W. *Chemosensor for Ion and Molecule Recognition*; NATO Asi Series, Series C; Kluwer Academic Publishers: London, 1997.

<sup>14</sup> Anslyn, E. V. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3, 687-699.

### ***1.2. Principios generales de asociación receptor-sustrato***

Una de las principales características de la unión entre un receptor y un sustrato es la *preorganización*, la cual conduce a la formación de complejos estables al estar el receptor y el sustrato en la disposición más favorable para unirse; adicionalmente la solvatación de las especies libres debe ser pequeña.<sup>15</sup> Hay que tener en cuenta que las interacciones que operan en los procesos de asociación molecular, aunque más débiles que los enlaces covalentes, tienen la particularidad de actuar de forma cooperativa.

Existe un conjunto de fuerzas intermoleculares que permiten la formación de agregados, como son los ya citados enlaces de hidrógeno, las fuerzas de Van der Waals, iónicas, dipolares, cuadrupolares, efecto hidrofóbico, enlaces de coordinación, transferencia de carga, “stacking”, etc. Cualquiera de estas interacciones puede conducir a la formación de complejos, pero resulta difícil llevar a cabo una clasificación de los receptores en función de estas fuerzas, ya que en muchos complejos participan simultáneamente varias de estas interacciones.

Otra de las características principales de la unión entre receptor y sustrato es la *complementariedad estructural* que debe existir entre ellos.<sup>16</sup>

### ***1.3. Quimiosensores moleculares fluorescentes***

Los sensores fluorescentes son un tipo de sensores químicos que tienen la capacidad de unirse selectiva y reversiblemente al sustrato con un cambio simultáneo en la fluorescencia.

Para que el fenómeno de detección del analito sea eficaz, se requiere de dos procesos diferentes: el reconocimiento molecular y la transducción, siendo la

---

<sup>15</sup> a) Cram, D. J.; Lein, G. M.; Kaneda, T.; Helgeson, R. C.; Knobler, C. B.; Maverick, E.; Trueblood, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6228.

b) Cram, D. J.; de Grandpre, M. P.; Knobler, C. B.; Trueblood, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3286.

<sup>16</sup> Cram, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 1039.

fluorescencia una propiedad muy conveniente para el proceso de transducción. En general, el diseño de un sensor fluorescente debe incluir dos componentes: un centro de coordinación, que es el responsable de asociar selectivamente el analito y una unidad activa generadora de señal al ser enlazado el analito. A veces se incluye un espaciador, cuya función es conectar y modular la interacción entre el receptor y la unidad fotoquímicamente activa.

Los quimiosensores fluorescentes presentan un particular atractivo por ser la fluorescencia una técnica muy sensible, con un bajo límite de detección, de fácil manejo, eficaz y de respuesta rápida para detectar o monitorizar la concentración de moléculas específicas. Presentan una gran aplicación en biología dado que permiten trabajar a escalas extraordinariamente pequeñas<sup>17</sup> como por ejemplo medir el pH dentro de una célula<sup>18</sup> o medir la concentración de iones mediante el uso de un sensor fluorescente.<sup>19</sup> Por otra parte, la técnica de fluorescencia posee una gran ventaja sobre la de absorbancia ya que se puede utilizar un haz de luz incidente de gran potencia, y aunque sólo una pequeña fracción sea reemitida, será fácilmente detectada. Los métodos fluorescentes permiten medir concentraciones un millón de veces inferiores a los métodos clásicos basados en la utilización de la absorbancia de cromóforos.<sup>20</sup>

Los primeros trabajos en este campo se deben a Tsien<sup>21</sup> quien diseñó en los años 80 una molécula fotoactiva para determinar la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  en células, en tiempo y espacio reales, usando técnicas de microscopía de fluorescencia. La aproximación de Tsien consistió en la unión covalente a través de un espaciador, de un receptor selectivo de  $\text{Ca}^{2+}$  a un fluoróforo. La adición del catión produjo una alteración drástica de las propiedades emisivas del fluoróforo, bien aumentando la

---

<sup>17</sup> Miller, E. W.; Bian, S. X.; Chang, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3458-3459.

<sup>18</sup> Vasylevska, A. S.; Karasyov, A. A.; Borisov, S. M.; Krause, C. *Anal. Bioanal. Chem.* **2007**, *387*, 2131-2141.

<sup>19</sup> Peng, X.; Du, J.; Fan, J.; Wang, J.; Wu, Y.; Zhao, J.; Sun, S.; Xu, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1500-1501.

<sup>20</sup> Martínez-Máñez, R.; Sancenón, F. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4419-4476.

<sup>21</sup> a) Tsien, R. Y. *Biochemistry* **1980**, *19*, 2396-2404.

b) Grynkiewicz, G.; Poenie, M., Tsien, R. Y. *J. Bio. Chem.* **1985**, *260*, 3440-3450.

intensidad de fluorescencia o desplazando sustancialmente la banda de emisión. Dado el importante papel que el catión  $\text{Ca}^{2+}$  desempeña en algunas funciones a nivel celular, estos ensayos tuvieron un gran éxito y hoy en día se usan rutinariamente en laboratorios de fisiología celular en todo el mundo.

A diferencia del caso de los cationes, el campo de sensores de aniones no está tan desarrollado y sistematizado, aunque en la actualidad, la preparación de sensores moleculares fluorescentes para aniones es un área en expansión con una demanda creciente. Los primeros sensores fluorescentes para aniones fueron diseñados por Czarnik<sup>22</sup> basándose en una aproximación sintética cuya unidad coordinante fue un ión poliamónico y la unidad indicadora (fluoróforo) un antraceno. En este caso la interacción entre la subunidad poliamónica y el anión fosfato causó un aumento de la emisión en el antraceno a través de un proceso PET, que se explicará más adelante (apartado 1.3).

Lehn<sup>23</sup> utilizando receptores poliamónicos más complejos, cíclicos y policíclicos, han desarrollado sensores moleculares para una variedad de aniones. Fabbrizzi<sup>24</sup> amplió estos sistemas incorporando interacciones metal-ligando. Un receptor formado por el complejo  $[\text{Zn}^{\text{II}}(\text{tren})]^{2+}$  y un fragmento de antraceno mostró una buena afinidad hacia el anión benzoato produciéndose una sustancial disminución (*quenching*) de la fluorescencia del antraceno por la coordinación con el anión.

Los mismos autores desarrollaron sistemas relacionados para  $\alpha$ -aminoácidos naturales incorporando varias unidades de antraceno para favorecer las interacciones de apilamiento  $\pi$ - $\pi$  ( $\pi$ - $\pi$  *stacking*). Los resultados con  $\alpha$ -aminoácidos aromáticos

---

<sup>22</sup> Huston, M. E.; Akkaya, E. U.; Czarnik, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8735.

<sup>23</sup> a) Dhaenens, M.; Lehn, J. M.; Vigneron, J. P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1993**, 1379-1381.

b) Fenniri, H.; Hosseini, M. W.; Lehn, J. M. *Hev. Chim. Acta* **1997**, *80*, 786.

c) Teulade-Fichou, M. P.; Vignero, J. P.; Lehn, J. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1996**, 2169.

<sup>24</sup> De Santis, G.; Fabbrizzi, L.; Licchelli, M.; Poggi, A.; Taglietti, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1996**, *35*, 202.



como la fenilalanina o el triptófano fueron buenos, produciéndose igualmente una atenuación en la emisión de fluorescencia.<sup>25</sup>

#### ***1.4. Principios para el diseño de sensores fluorescentes.***

Aunque las posibilidades para el diseño de sensores fluorescentes de aniones son muy variadas, en este apartado se comentarán solamente los aspectos relativos al diseño y funcionamiento de los sensores objeto de este trabajo.

Los elementos comunes en el diseño de estos quimiosensores son la presencia de una unidad complejante y una unidad señalizadora. En la primera reside la función de actuar como receptor de un determinado anión, mientras que la segunda varía la fluorescencia tras la coordinación del anión. Existen dos aproximaciones generales para el diseño de sensores: ambas unidades pueden estar unidas covalentemente (aproximación unidad coordinante-unidad indicadora),<sup>26</sup> o no (aproximación de desplazamiento).<sup>27</sup>

#### ***Aproximación unidad coordinante-unidad indicadora.***

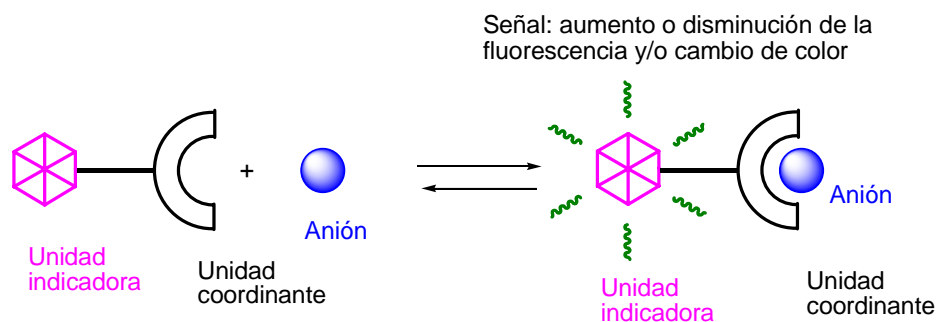
La unidad indicadora está unida covalentemente al sitio donde se coordina el anión. Esta ha sido la aproximación más ampliamente usada en el desarrollo de quimiosensores.

---

<sup>25</sup> Fabbrizzi, L.; Licchelli, M.; Perotti, A.; Poggi, A.; Rabaioli, G.; Sacchi, D.; Taglietti, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2001**, *11*, 2108-2113.

<sup>26</sup> Bisell, R. A.; de Silva, P.; Gunaratne, H. Q. N.; Lynch P. L. M.; Maguire, G. E. M.; Sandanayake, K. R. A. S. *Chem. Soc. Rev.* **1992**, 187.

<sup>27</sup> Wiskur, S. L.; Ait-Haddou, H.; Lavigne, J. J.; Anslyn, E. V. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 963.

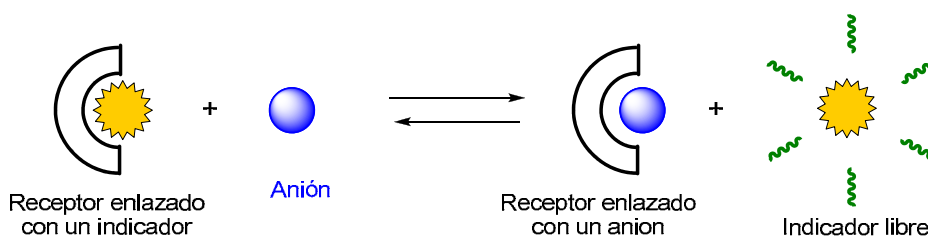


**Figura 1.** Quimiosensor para aniones basado en la aproximación unidad coordinante-unidad indicadora.

Como se representa en la Figura 1, cuando el anión se une al sitio de coordinación se provoca un cambio de las propiedades de la subunidad señalizadora que da lugar a variaciones en el color (*quimiosensor cromogénico*) o alteración de la fluorescencia del sistema (*quimiosensor fluorogénico*), entre otras.

#### ***Aproximación de desplazamiento.***

En este caso la unidad coordinante y la unidad indicadora no se encuentran unidas por medio de un enlace covalente sino formando un asociado molecular. Cuando se añade un determinado anión a la disolución de este conjunto, se produce una reacción de desplazamiento por lo que la unidad coordinante pasa a formar un complejo con la especie aniónica, desplazando a la unidad indicadora hacia la disolución y recuperando ésta su comportamiento espectroscópico no coordinado (Figura 2).



**Figura 2.** Quimiosensores para aniones basados en la aproximación de desplazamiento.

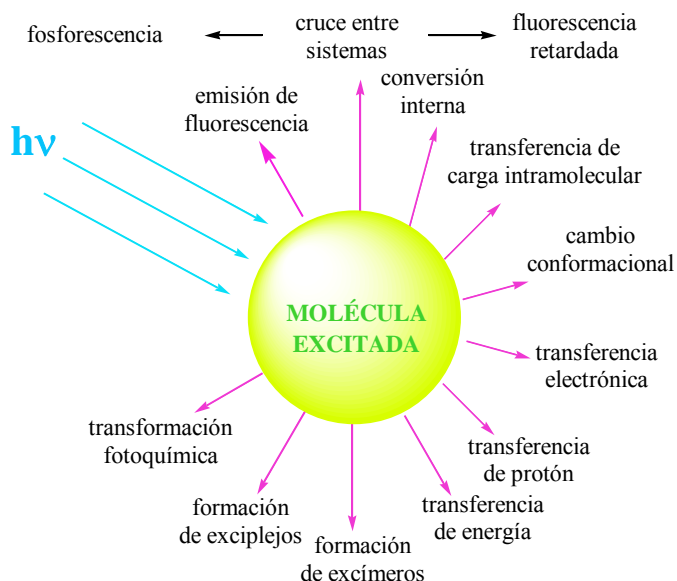
Si las características espectroscópicas de la unidad indicadora cuando está formando el complejo y cuando se encuentra libre son distintas, se obtiene una respuesta que está relacionada con la presencia del anión. Como puede deducirse, la constante de estabilidad para la formación del complejo entre la unidad coordinante y el anión ha de ser mayor que la que presente la unidad coordinante y la unidad indicadora a fin de que pueda producirse la reacción de desplazamiento y por lo tanto el reconocimiento óptico del anión.

### ***1.5. Mecanismos de emisión de fluorescencia***

El término fluorescencia se incluye dentro del concepto general de luminiscencia que puede ser definido como una emisión de radiación espontánea desde un estado excitado. Si la molécula excitada tiene la misma multiplicidad que la molécula en el estado fundamental se habla de fluorescencia. Se caracteriza porque al irradiar una molécula, ésta emite radiación a longitudes de onda mayores que la empleada para la excitación.

Una vez que una molécula es excitada por absorción de un fotón, puede volver al estado fundamental con emisión de fluorescencia, pero también son posibles otros muchos caminos de desactivación (Figura 3): conversión interna (regreso directo al estado fundamental sin emisión de fluorescencia), cruce entre sistemas (posiblemente seguido por emisión de fosforescencia), transferencia de carga intramolecular y cambios conformacionales. Las interacciones en el estado excitado con otras moléculas también pueden competir con la desactivación: transferencia de electrones, transferencia de protón, transferencia de energía, formación de excímeros o exciplejos.

Estos caminos de desactivación pueden competir con la emisión de fluorescencia si tienen lugar en una escala de tiempos comparable con el tiempo de vida media durante el cual las moléculas están en el estado excitado.



**Figura 3.** Posibles caminos de desactivación para moléculas excitadas.

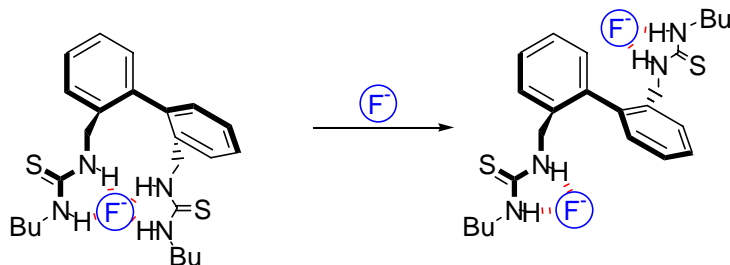
Es interesante constatar que la asociación del huésped puede contribuir tanto a incrementar como a reducir la fluorescencia y que, en otros casos, lo que se obtiene son desplazamientos en los máximos de emisión. Dichos desplazamientos también conducen a una variación en la intensidad de fluorescencia. Dada la complejidad de los estados excitados no siempre resulta fácil interpretar cuál es el papel del huésped en el cambio de la emisión del sensor al formarse el complejo, razón por la cual pasamos a describir brevemente los mecanismos más conocidos que conducen al cambio de emisión de los sensores, centrándonos en los que más se aproximan a nuestro trabajo y que son:

- Efectos de la rigidez
- PET (transferencia electrónica fotoinducida)
- Excímeros
- ESPT (transferencia de protón en el estado excitado)

### ***Efectos de la rigidez: cambio conformacional***

Como consecuencia de la coordinación con el anión puede tener lugar un aumento de la rigidez en el complejo formado, lo cual hace menos probable la

desactivación no radiante del estado excitado dando lugar a aumentos en la intensidad de emisión, (P.D. Beer, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 71.). Un ejemplo se muestra en la Figura 4.<sup>28</sup>



**Figura 4.** En el complejo 1:1 (izquierda) la restricción conformacional aumenta la fluorescencia mientras que en el 1:2 (derecha) más libre, la fluorescencia desaparece.

En un sistema receptor con unidades tiourea como sitios de coordinación de aniones, la banda de emisión muestra un aumento de la intensidad tras la adición del anión fluoruro al formar un complejo 1:1 debido a la restricción conformacional que se impone al sistema, mientras que la formación de un complejo menos rígido 1:2, condujo a la pérdida de fluorescencia.

### ***Transferencia electrónica fotoinducida (PET)***

El efecto electrónico más ampliamente utilizado en el desarrollo de sensores fluorescentes para propósitos de detección de cationes y aniones<sup>29</sup> es la transferencia electrónica fotoinducida, más conocida como PET (Photoinduced Electron Transfer).

El efecto PET es un proceso de transferencia electrónica que ocurre a distancia entre una molécula en estado excitado (fluoróforo) y alguna otra especie que puede actuar como dador o receptor (amortiguador). Se distingue por ser un proceso de

<sup>28</sup> Lee, D. H.; Im, J. H.; Lee, J. H.; Hong, J. I. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9637.

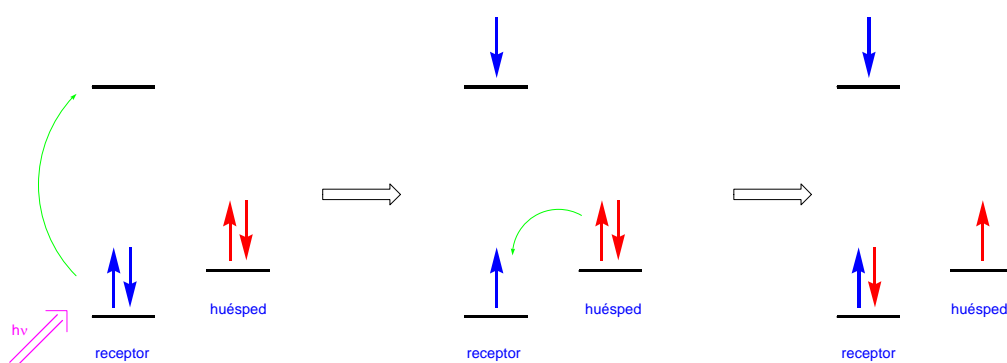
<sup>29</sup> a) Fabbrizzi, L.; Licchelli, M.; Pallavicini, P.; Parodi, L.; Taglietti, A. *Transition Metals in Supramolecular Chemistry*; John Wiley & Sons Ltd.; New York, 1999; p 93.

b) de Silva, P.; Gunaratne, H. Q. N.; Gunnlaugsson, T.; Huxley, A. J. M.; McCoy, C. P.; Rademacher, J. T.; Rice, T. E. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1515.

carácter supramolecular intrínseco ya que distintos componentes realizan una o más de las funciones necesarias para que el dispositivo funcione.

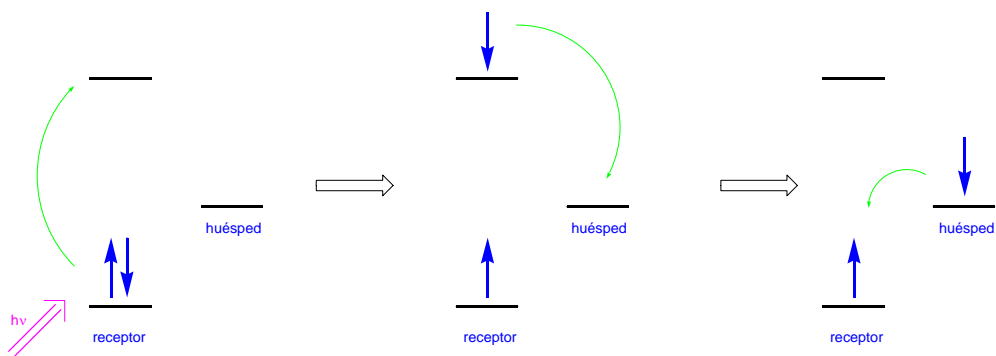
El proceso está controlado por las energías relativas de los orbitales HOMO y LUMO de fluoróforo y de un orbital molecular externo. En general, se pueden presentar dos casos:

- la energía del HOMO externo es intermedia entre las energías del HOMO y LUMO del fluoróforo: en este caso la excitación del fluoróforo del receptor deja una vacante en el orbital de baja energía, que puede ser completada aceptando un electrón desde el orbital externo al fluoróforo.



**Figura 5.** Proceso PET en el que un par de electrones actúa como reductor.

- la energía del LUMO externo es intermedia entre las energías del HOMO y LUMO del fluoróforo. Cuando el orbital externo corresponde a un grupo con carácter oxidante como es el caso del grupo nitro, el electrón de elevada energía del fluoróforo excitado se puede transferir al LUMO externo, originándose así un par de iones radicales de los que no se puede obtener ya la fluorescencia inicial (Figura 6).

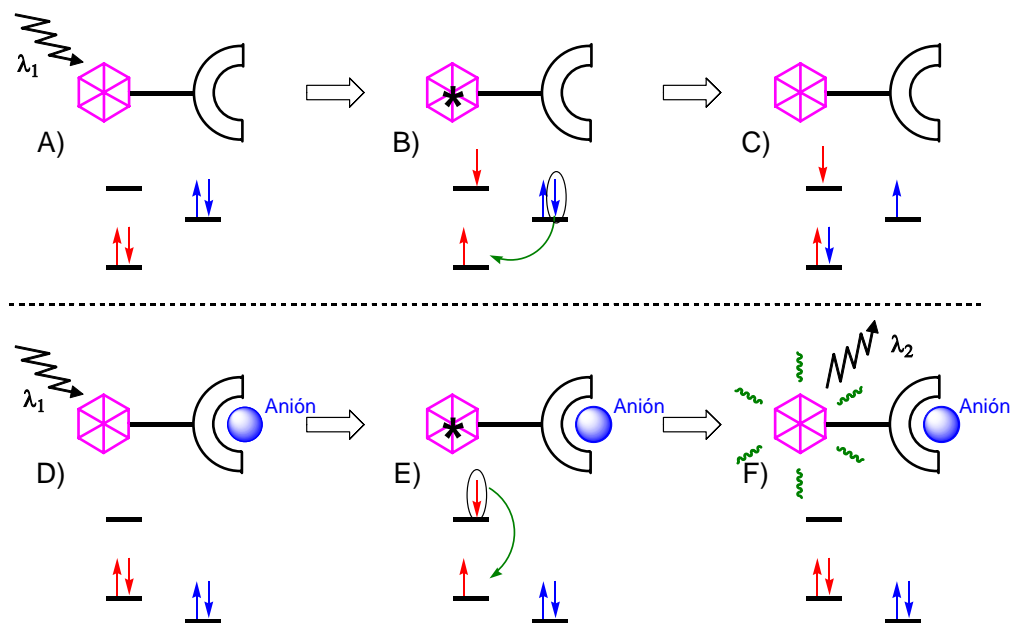


**Figura 6.** Diagrama que explica la pérdida de fluorescencia por efecto PET debido a amortiguadores que actúan como oxidantes.

Estos efectos han sido utilizados para el diseño de quimiosensores que incorporan un fluoróforo (la unidad estructural donde se efectúan los fenómenos fotofísicos de excitación y emisión) un centro coordinante (responsable de la complejación del huésped) y un espaciador que mantiene ambas unidades a la distancia adecuada para que el proceso tenga lugar.

De forma general los quimiosensores basados en transferencia electrónica fotoinducida son de dos tipos:

- sensores tipo Off/On, donde la fluorescencia natural del fluoróforo que estaba considerablemente reducida en el receptor, se restaura tras el proceso de asociación



**Figura 7.** Un posible mecanismo PET en sensores Off/On

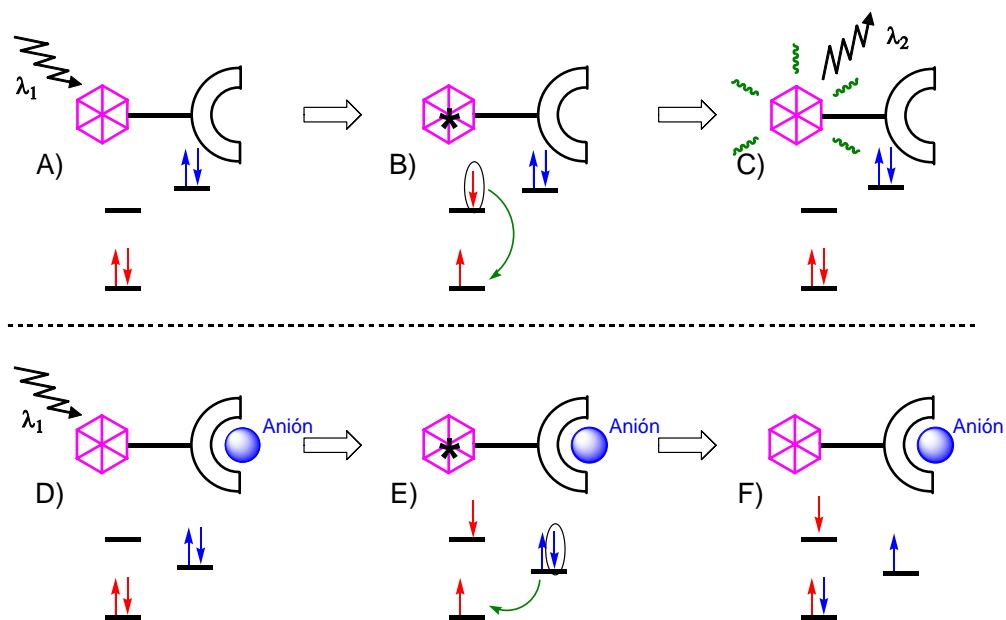
En la Figura 7 se encuentra representado este proceso, donde la molécula en estado fundamental (A) es excitada con luz, lo que consigue promover un electrón del fluoróforo desde el orbital molecular ocupado de más alta energía (HOMO) al orbital molecular no ocupado de más baja energía (LUMO) para dar el estado excitado (B), que puede actuar como un oxidante fuerte, aceptando un electrón del HOMO de la unidad coordinante (C).

Puesto que el electrón excitado no puede volver al orbital del que partió, la fluorescencia inicial del receptor ha sido alterada observándose a nivel macroscópico una baja intensidad de emisión (Off).

Por el contrario, si la coordinación con el anión implica un cambio en las energías de los orbitales moleculares tal como se representa en la figura (D), la excitación del fluoróforo deja una vacante en un orbital de baja energía (E) que no puede ser ocupada por ningún electrón del HOMO de la unidad coordinante restituyendo la fluorescencia de la molécula (F).



- sensores tipo On/Off donde la coordinación con el analito amortigua considerablemente la fluorescencia del receptor. A continuación se representa esquemáticamente en un diagrama de orbitales moleculares un posible desarrollo del proceso:



**Figura 8.** Mecanismo PET en sensores On/Off

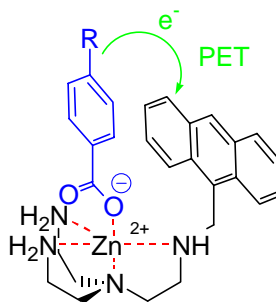
La fluorescencia inicial del receptor no está amortiguada ya que el electrón de elevada energía del fluoróforo excitado (B) puede volver a su vacante (C), no siendo posible ningún proceso vía PET. Sin embargo, la unión con el anión modifica la energía de los orbitales moleculares implicados en el proceso (D), desencadenando la transferencia electrónica desde el fluoróforo y amortiguando la fluorescencia (F).

Cuando el proceso en vez de secuencial es sincrónico, es decir, si ocurre un intercambio simultáneo de dos electrones del LUMO al orbital externo y de este al HOMO, se habla de desactivación por transferencia de energía (EET).<sup>29</sup> Lo que se observa a nivel macroscópico es una ausencia total de fluorescencia.

Cuando se buscan sensores para aniones, la gran mayoría de las publicaciones recientes aprovechan las características reductoras del huésped. El ejemplo más conocido es el de los aminometilantracenos de la Figura 9. La fluorescencia natural del antraceno se pierde debido a que el grupo amino cede un electrón al orbital

semilleno del antraceno excitado; cuando el par de electrones se encuentra coordinado con un metal o sencillamente protonado, la fluorescencia del antraceno reaparece.

Un ejemplo es el receptor en el que el aminometilo no destruye la fluorescencia del antraceno debido a la coordinación con el  $Zn^{2+}$ . Cuando el átomo de zinc se coordina con un benzoato se produce transferencia de un electrón del anión al orbital semilleno del antraceno, con lo que se pierde la fluorescencia.<sup>30</sup>



**Figura 9.** Sensor fluorescente cuya emisión de luz se pierde en presencia de benzoatos por efecto PET.

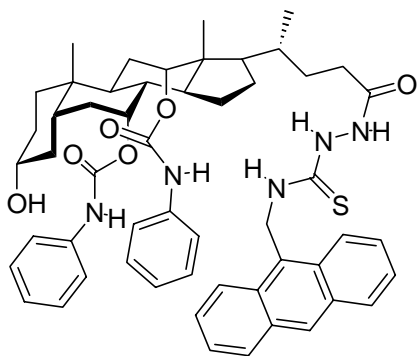
El artículo de revisión de Pfeffer<sup>31</sup> recoge muchos más sensores interesantes de este tipo. Es de destacar que los autores de trabajos relacionados con el efecto PET no consideran que la transferencia del electrón que inhibe la fluorescencia provenga del huésped, sino que recurren a proponer que el electrón proviene de determinados grupos dentro de la molécula (como amidas o ureas) que debido a la formación del enlace de hidrógeno incrementan su potencial de reducción y, por este motivo, se vuelven más eficientes destruyendo la fluorescencia del fluoróforo. Este es el caso del receptor de la Figura 10 que es capaz de asociar aniones debido a los enlaces de hidrógeno que provienen de los dadores anclados sobre el esqueleto de colestano.<sup>32</sup>

<sup>30</sup> De Santis, G.; Fabbrizzi, L.; Licchelli, M.; Poggi, A.; Taglietti, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1996**, *35*, 202-204.

<sup>31</sup> Gunlaugsson, T.; Glynn, M.; Tocci, G. M.; Kruger, P. E.; Pfeffer, F. M. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 3094-3117.

<sup>32</sup> Fang, L.; Chan, W. H.; He, Y. B.; Kwong, D. W. J.; Lee, A. W. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7640-7646.

La fluorescencia del antraceno se pierde rápidamente con varios de estos aniones como benzoato, fosfato o fluoruro y, de acuerdo con los autores, es la transferencia interna de electrones desde la urea al antraceno el motivo principal de la pérdida de rendimiento cuántico de la fluorescencia del antraceno. Debido a que el enlace de hidrógeno con el anión confiere a su vez características aniónicas a la tiourea, el efecto PET interno se hace más eficiente.



**Figura 10.** Receptor en el que se produce PET intramolecular.

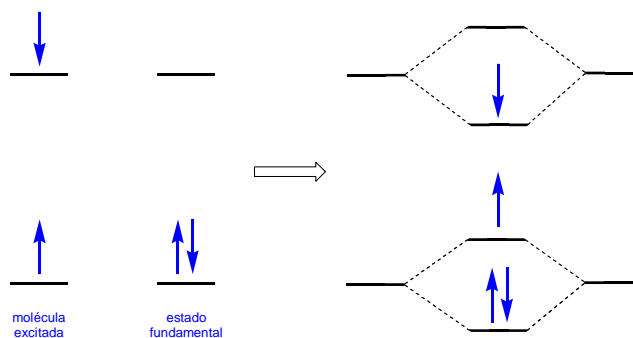
### ***Formación de excímeros***

Un excímero es un complejo formado por interacción de una molécula de fluoróforo en el estado excitado con otra de la misma estructura en el estado fundamental.<sup>33</sup>

La presencia de orbitales semillenos en los compuestos fotoquímicamente excitados conduce fácilmente a la formación de complejos (exciplejos).

---

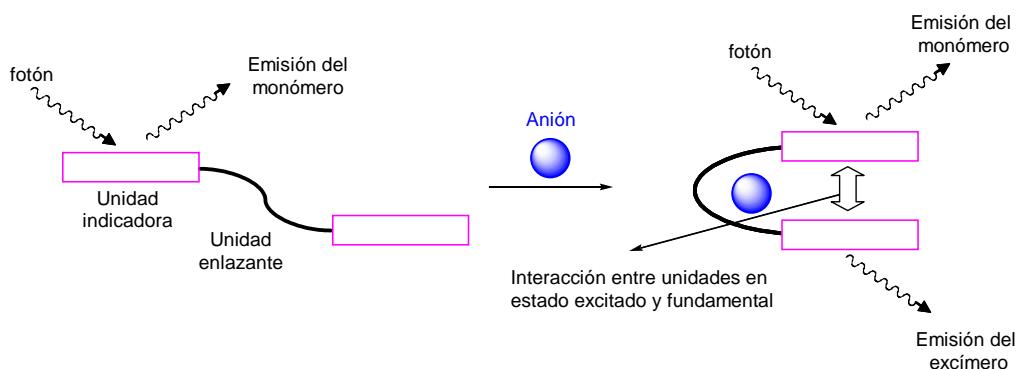
<sup>33</sup> de Silva, P.; Gunaratne, H. Q. N.; Gunnlaugsson, T.; Huxley, A. J. M.; McCoy, C. P.; Rademacher, J. T.; Rice, T. E. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1515.



**Figura 11.** Diagrama que explica la formación de excímeros.

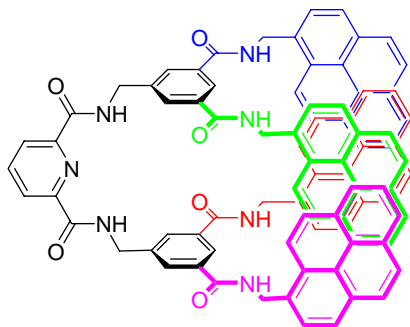
Un aspecto fundamental es que el espectro de emisión del excímero se desplaza hacia el rojo, hacia longitudes de onda más largas, con respecto al monómero y, en muchos casos, puede observarse la doble emisión del monómero y del excímero.

Por lo general, sistemas con un gran número de electrones  $\pi$  deslocalizados, como el pireno o el antraceno, muestran una mayor capacidad de formación de excímeros. Además se requiere que los dos monómeros estén espacialmente próximos para que puedan existir interacciones  $\pi$ -stacking (Figura 12).



**Figura 12.** Receptor formado por una unidad coordinante flexible y dos fluoróforos planos. La coordinación con un anión induce la aproximación espacial entre los dos fluoróforos y la doble emisión del monómero y del excímero.

Un ejemplo reciente<sup>34</sup> se puede ver en la Figura 13. El receptor fija una conformación de manera que los pirenos, que normalmente emiten a 377 nm, queden próximos y puedan generar la fluorescencia del excímero a 477 nm. La presencia de huéspedes, como el fosfato, hace que se rompan los excímeros, observándose como se recupera la fluorescencia natural del pireno.



**Figura 13** Sensor fluorescente basado en la formación de excímeros del pireno.

Así la formación o ruptura de excímeros, como resultado de la adición de un anión, sirve para detectar la presencia del mismo por simple monitorización de la banda de emisión del excímero.

### ***Transferencia de protón en el estado excitado ESPT***

Las propiedades ácidas o básicas de una molécula que absorbe luz no son las mismas en el estado fundamental y en el estado excitado. Una causa puede ser la redistribución de la densidad electrónica por la excitación. Los casos más interesantes son cuando los ácidos y las bases son más fuertes en el estado excitado que en el fundamental, porque en estos casos, la excitación puede producir una transferencia de protón fotoinducida.

Así, el carácter ácido de un protón de un grupo dador puede ser aumentada por la excitación de manera que el  $pK^*$  de este grupo en el estado excitado es mucho mas

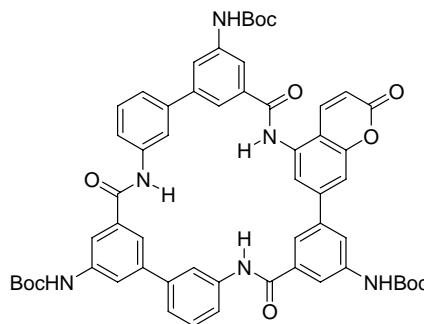
---

<sup>34</sup> Liao, J. H.; Chen, C. T.; Fang, J. M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 561-564.

bajo que el pK en el estado fundamental. De la misma manera, el  $pK^*$  de un protón de grupo aceptor en el estado excitado es mucho más alto que en el estado fundamental

Los estados excitados, especialmente en los casos en los que existe transferencia de carga intramolecular, pueden generar compuestos notablemente ácidos que transfieren protones a los huéspedes. Este efecto se denomina ESPT (Excited State Proton Transfer) o PCET (Proton Coupled Electron Transfer) y, aunque la fotofísica básica es conocida desde hace tiempo, sólo se ha utilizado en la obtención de sensores recientemente.

El primer trabajo de este tipo para aniones corresponde al receptor macrocíclico<sup>35</sup> de la Figura 14, en el que se produce un comportamiento similar al de la cumarina que sufre transferencia de carga interna fotoinducida por el amino de la posición C-5.

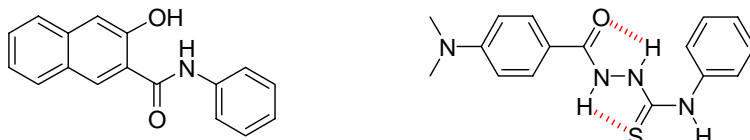


**Figura 14.** Sensor macrocíclico para aniones que muestra la formación del complejo por cambios en su fluorescencia debidos a la transferencia de protón en el estado excitado.

Mientras que el receptor libre muestra fluorescencia a 425 nm, la presencia de un anión de basicidad adecuada, como el fosfato, genera una segunda emisión a 540 nm, de mayor intensidad y que se atribuye a que el nitrógeno en C-5 de la cumarina queda en forma aniónica después de la excitación.

<sup>35</sup> Choi, K.; Hamilton, A. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3912-3915.

Otros receptores modernos que trabajan con transferencia de protón en estado excitado se deben a Wu<sup>36</sup> y se muestran en la Figura 15.



**Figura 15.** Sensores fluorescentes basados en transferencia de protón en el estado excitado.

### 1.6. Caracterización de sistemas supramoleculares.

Una vez que se ha diseñado y sintetizado un sistema supramolecular, es necesario caracterizarlo adecuadamente. Las siguientes técnicas proporcionan esta información:

**Cristalografía:** Quizá la evidencia más clara de interacción supramolecular sea la estructura cristalina, aunque a menudo no es fácil obtener asociados cristalinos con la calidad suficiente para realizar rayos X. Una estructura cristalina muestra claramente el centro de unión y proporciona información sobre las interacciones que los mantienen unidos. Sin embargo sólo es válida para el estado sólido, y factores como el empaquetamiento cristalino, que no tienen lugar en disolución, pueden alterar las propiedades de la supermolécula.

**Espectrometría de masas,** sirve para determinar la masa de los complejos si la ionización es suave y el complejo llega al detector sin romperse (FAB, electrospray).

**Resonancia Magnética Nuclear:** Es el método más ampliamente utilizado. Una de las formas posibles para calcular el valor de la constante de asociación consiste en realizar un espectro de RMN <sup>1</sup>H de una disolución del receptor puro, y

---

<sup>36</sup> a) Zhang, X.; Guo, L.; Wu, F. Y.; Jiang, Y. B. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2667-2670.

b) Wu, F. Y.; Li, Z.; Wen, Z. C.; Zhou, N.; Zhao, Y. F.; Jiang, Y. B. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3203-3205.

c) Wu, F. Y.; Jiang, Y. B. *Chem. Phys. Lett.* **2002**, 355, 438-444.

posteriormente registrar su variación al ir añadiendo el sustrato en pequeñas alícuotas a la disolución anterior. Si ocurre reconocimiento se verá cómo el sustrato perturba las señales del receptor, viéndose más afectadas las señales de protones implicados más directamente en el proceso de asociación receptor-sustrato. Esta técnica también se puede utilizar para determinar la estequiometría del complejo siguiendo el método de las variaciones continuas o “método de Job”.<sup>37</sup>

La formación del asociado es un intercambio dinámico entre las formas del receptor libre y enlazado al sustrato, y las señales de RMN son un reflejo de la cinética del proceso. Si la complejación es cinéticamente rápida en comparación con la escala temporal de la RMN (ej. tiempo de vida del complejo < separación en frecuencia de las resonancias del complejo y el receptor libre,  $10^{-2}$ – $10^{-3}$  s), se observa un intercambio y las señales del receptor colapsan en una  $\delta$  intermedia. En estos casos es necesario realizar una curva de valoración. Para ello se registra el espectro del receptor y se van añadiendo alícuotas de sustrato (o viceversa) y se observa como van cambiando los desplazamientos de las señales. Siempre que sea posible, se elige una señal cuyo desplazamiento químico varíe apreciablemente del receptor libre al receptor complejado. Se representa  $\Delta\delta$  (variación de dicha señal) frente a  $[G_0]/[H_0]$  ( $[\text{Sustrato}_{\text{inicial}}]/[\text{Receptor}_{\text{inicial}}]$ ). Se obtiene así una curva indicativa de la afinidad del receptor por el sustrato que posee toda la información necesaria para calcular  $K_{as}$ , lo cual se realiza a través de un sencillo programa informático.

Por otro lado, si la complejación es cinéticamente lenta comparada con la escala de tiempos de RMN se observan señales diferentes para el receptor libre y el receptor complejado con el sustrato. A partir de la integración de las señales se pueden obtener directamente las concentraciones relativas de complejo, receptor libre y sustrato libre. Conociendo las concentraciones iniciales de los componentes se puede determinar la constante de asociación  $K_{as}$  de forma inmediata. A medida que se añade más sustrato, las señales del receptor libre disminuyen en intensidad y aumentan las que corresponden al complejo.

---

<sup>37</sup> Connors, K. A. *Binding Constants*; John Wiley & Sons: New York, 1987; p 24.



La elección de un método espectroscópico u otro para evaluar una constante de estabilidad está determinada fundamentalmente por la sensibilidad requerida. A continuación citamos otras técnicas interesantes.

**Fluorescencia y Espectroscopia UV-Visible**, especialmente efectiva para investigar sistemas con electrones  $\pi$  o con metales de transición, pues su espectro puede perturbarse fuertemente al formarse el complejo. La espectroscopia de fluorescencia es bastante más sensible que otros métodos espectroscópicos, por tanto se suele aplicar en estudios de complejación con valores muy altos de  $K_{as}$ . La intensidad de fluorescencia aumenta (o disminuye) dependiendo del entorno de las moléculas fluorescentes.

La técnica de **Calorimetría** permite conocer la constante de asociación receptor-sustrato ya que proporciona el valor de  $\Delta G$  del proceso; consiste en tomar medidas de la cantidad de calor desprendido o absorbido en la formación del complejo.

**Potenciometría**, importante para determinar la constante de asociación en agua para sustratos iónicos.

## 2. ANTECEDENTES EN RECEPTORES Y SENSORES PARA ANIONES.

De manera paralela a lo que ha sucedido en el área del reconocimiento molecular, el desarrollo de sensores para cationes ha sido más profusamente investigado. Se trata de iones relativamente fáciles de detectar debido a que pueden formar complejos de coordinación con pares de electrones no enlazantes adecuados del receptor. Además, pueden alterar fuertemente la fluorescencia de los ligandos por el efecto MLCT (Metal to Ligand Charge Transfer).<sup>38</sup> Los trabajos en este campo han sido recientemente recopilados en un artículo de revisión.<sup>39</sup>

Los receptores para aniones son en general más complejos que los correspondientes para cationes, ya que al poder mostrar diferentes geometrías (esférica, tetraédrica, lineal...) presentan mayor complejidad estructural, y son más grandes que los correspondientes cationes isoelectrónicos, con lo que las interacciones electrostáticas son en general, menores. Los sensores para aniones más eficientes son los que asocian halogenuros, cianuros, fosfatos o carboxilatos.<sup>40</sup>

Como el principal objetivo de este trabajo es conseguir receptores destinados a la detección de compuestos aniónicos, nos centraremos a continuación en la descripción de receptores para aniones.

Los receptores sintéticos para la asociación de aniones se pueden dividir en dos grandes grupos: *los cargados positivamente* y los *receptores neutros*. Los primeros se basan principalmente en interacciones electrostáticas, mientras que los receptores neutros se clasifican según el tipo de interacción que se establece con el anión, por

---

<sup>38</sup> Sun, S. S.; Anspach, J. A.; Lees, A. J.; Zavalij, P. Y. *Organometallics* **2002**, *21*, 685-693.

<sup>39</sup> Valeur, B.; Leray, I. *Inorg. Chim. Acta* **2007**, *360*, 765-774.

<sup>40</sup> a) Basurto, S.; Riant, O.; Moreno, D.; Rojo, J.; Torroba, T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4673-4688.

b) Alcázar, V.; Segura, M.; Prados, P.; de Mendoza, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1033-1036.

ejemplo, interacciones ión-dipolo, una combinación de interacciones ión-dipolo y enlaces de hidrógeno, o exclusivamente por enlaces de hidrógeno.

### ***2.1. Receptores cargados positivamente.***

El camino más obvio para reconocer aniones es utilizar receptores cargados positivamente.<sup>41</sup> En este caso, la fuerza del enlace se basa principalmente en las interacciones electrostáticas, y la selectividad se puede favorecer introduciendo fuerzas de enlace adicionales como enlaces de hidrógeno o interacciones  $\pi$ - $\pi$  stacking.

#### ***2.1.1. Receptores con grupos amonio y guanidinio.***

La mayor parte de los receptores para aniones pertenecen al grupo de las poliaminas cíclicas poliprotonadas.<sup>42</sup> Esta serie de poliaminas receptoras poseen un número de cargas positivas en medio acuoso que varía en función del pH y forman compuestos estables con gran cantidad de aniones orgánicos e inorgánicos de formas y tamaños diversos. Cabe destacar los trabajos de Lehn,<sup>43</sup> que describe entre otros los aza-éteres corona de la Figura 16.

---

<sup>41</sup> Dietrich, B. *Pure Appl. Chem.* **1993**, 65, 1457.

<sup>42</sup> a) Atwood, J. L. *"Inclusion Phenomena and Molecular Recognition"*, Plenum Press, New York, 1990.

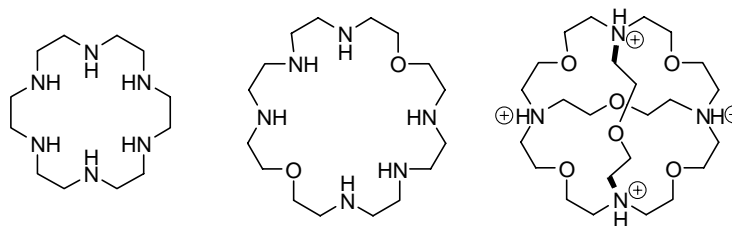
b) Dietrich, B.; Hosseini, M.; W., Lehn; J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1282.

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

<sup>43</sup> a) Dietrich, B.; Fyles, T. M.; Lehn, J. M.; Pease, L. G.; Fyles, D. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 934.

b) Hosseini, M. W.; Lehn, J. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 397.

c) Hosseini, M. W.; Lehn, J. M.; Maggiora, L.; Bowman Mertes, K.; Mertes, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 537.



**Figura 16.** Aza-éteres corona desarrollados por Lehn.

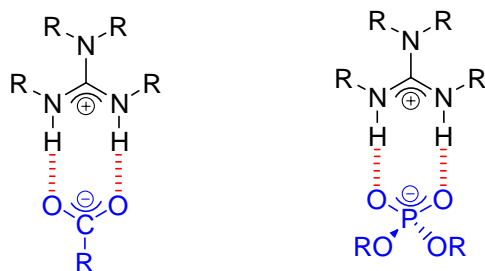
Las poliaminas pueden sintetizarse también en un gran número de disposiciones (cadena abierta, ramificadas, etc) y se han empleado exitosamente como receptores aniónicos en medio acuoso. Sin embargo, debido al generalmente bajo valor del  $pK_a$  de la mayor parte de las aminas, es necesario un medio altamente ácido para conseguir la protonación total. Este problema podría evitarse utilizando receptores con grupos guanidinio<sup>44</sup> o amonios cuaternarios<sup>45</sup> ya que ambos grupos tienen una carga positiva que no depende del pH del medio.

Se han desarrollado un gran número de receptores artificiales basados en guanidinos para complejar aniones en general y carboxilatos en particular, ya que un grupo fuertemente básico como es la unidad de guanidinio ( $pK_a=13.5$ ) está protonado en un amplio rango de pH. El grupo guanidinio, presente en la cadena lateral de la arginina, se encuentra en muchos de los enzimas que unen sustratos aniónicos y además es importante en la estabilización de la estructura terciaria de proteínas mediante la formación de puentes salinos con la función carboxilato. La razón de que su unión con oxoaniones sea particularmente fuerte reside en la formación adicional de dos enlaces de hidrógeno bien orientados<sup>46</sup> (Figura 17).

<sup>44</sup> Camiolo, S.; Gale, P. A.; Ogden, M. I.; Skelton, B. W.; White, A. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2001**, 1294.

<sup>45</sup> Abouderbala, L. O.; Belcher, W. J.; Boutelle, M. G.; Cragg, P. J.; Dhaliwal, J.; Muriel, F.; Steed, J. W.; Turner, D. R.; Wallace, K. J. *Chem. Commun.* **2002**, 358.

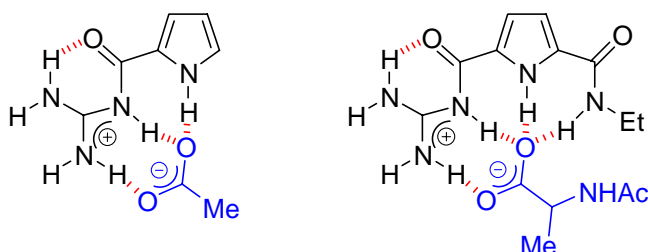
<sup>46</sup> Jorgensen, W. L.; Pranata, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2008.



**Figura 17.** Interacción mediante enlaces de hidrógeno entre el guanidinio y dos oxoaniones (carboxilato y fosfato).

Lehn y de Mendoza consiguieron reconocimiento quiral de carboxilatos aromáticos en cloroformo con un receptor guanidínico quiral con dos sustituyentes naftalénicos capaces de dar efectos  $\pi$ -stacking.<sup>47</sup> Asimismo, tanto de Mendoza<sup>48</sup> como Schmidtchen<sup>49</sup> los usaron combinados con éteres corona para extraer del agua aminoácidos aromáticos en su forma zwitteriónica.

Schmuck<sup>50</sup> mejora la capacidad de asociación de carboxilatos en medios acuosos introduciendo centros de enlace adicionales a cationes guanidinio, como se puede ver en los guanidiniocarbonil-pirroles de la Figura 18.



**Figura 18.** Guanidiniocarbonil pirroles de Schmuck para asociar carboxilatos.

<sup>47</sup> Echavarren, A.; Galán, A.; Lehn, J. M.; de Mendoza, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4994.

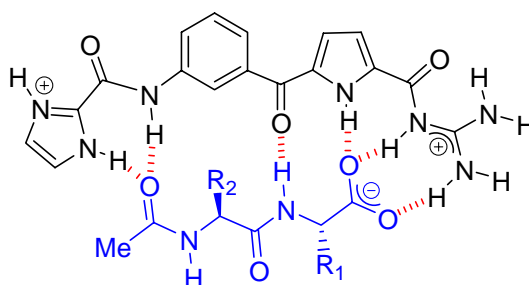
<sup>48</sup> Galán, A.; Andreu, D.; Echavarren, A. M.; Prados, P.; de Mendoza, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1511.

<sup>49</sup> Metzger, A.; Gloe, K.; Stephan, H.; Schmidtchen, F. P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2051.

<sup>50</sup> a) Schmuck, C. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 709-718.

b) Schmuck, C. *Chem. Commun.* **1999**, 843-844.

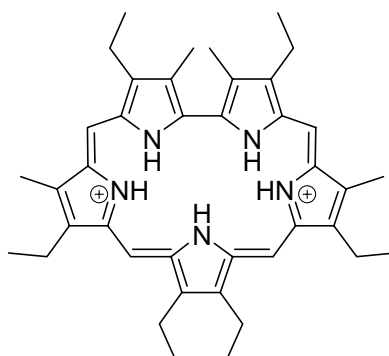
En este sentido Schmuck y Geiger,<sup>51</sup> posteriormente, prepararon un receptor de guanidiniocarbonil-pirrol que asocia sustratos peptídicos en agua.



**Figura 19** Receptor de Schmuck que asocia dipéptidos en agua.

### 2.1.2. Receptores basados en porfirinas.

Las porfirinas pueden actuar como receptores para aniones en su forma protonada o bien conteniendo un átomo de un elemento metálico<sup>52</sup> en el plano de los grupos pirrólicos. Un ejemplo son las safirinas de Sessler para el fosfato.<sup>53</sup>



**Figura 20.** Receptor oligopirrólico publicado por Sessler.

<sup>51</sup> Schmuck, C.; Geiger, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8898.

<sup>52</sup> Chaniotakis, N. A.; Park, S. B.; Meyerhoff, M. E. *Anal. Chem.* **1989**, *61*, 566.

<sup>53</sup> Sessler, J. L.; Burrell, A. K. *Top. Curr. Chem.* **1991**, *161*, 177.

## 2.2. Receptores neutros.

La desventaja de los receptores cargados positivamente es su limitada selectividad debido al dominio de la complejación por las interacciones electrostáticas. Esta desventaja se puede salvar utilizando receptores neutros, aunque surgen otras dificultades, ya que al suprimirse la interacción electrostática aumentan los efectos competitivos por parte del disolvente; así por ejemplo; en un disolvente polar, la formación de un asociado receptor-sustrato basado en interacciones por enlaces de hidrógeno o interacciones ión-dipolo resulta más difícil.

Sin embargo, los receptores neutros poseen la ventaja de poder ser usados en medios hidrofóbicos, lo que hace posible su aplicación en la detección potenciométrica de aniones mediante electrodos selectivos,<sup>54</sup> el diseño de sensores,<sup>55</sup> el transporte selectivo de iones a través de membrana<sup>56</sup> o el reconocimiento enantioselectivo de sustratos.<sup>57</sup>

Junto a las poliaminas y las guanidinas, otros grupos funcionales neutros que también pueden formar enlaces de hidrógeno con aniones, son las amidas, ureas, tioureas y, en menor medida, sulfonatos y fosfatos.

---

<sup>54</sup> a) Schmitchen, F. P. "Artificial Anion, Hosts. Concepts for Structure and Guests Binding", en "Supramolecular Chemistry of Anions" Bianchi, A.; Bowman-James, K.; García-España, E. Wiley-VCH, 1997.

b) Valiyaveetil, S.; Engbersen, J.F.J.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 900.

<sup>55</sup> a) Xiao, K. P.; Buhlmann, P.; Nishizawa, S.; Amemiya, S.; Umezawa, Y. *Anal. Chem.* **1997**, 69, 1038.

b) De Santis, G.; Fabrizzi, L.; Lichelli, M.; Poggi, A.; Taglietti, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 202

<sup>56</sup> a) Král, V.; Sessler, J. L. *Tetrahedron* **1995**, 51, 539.

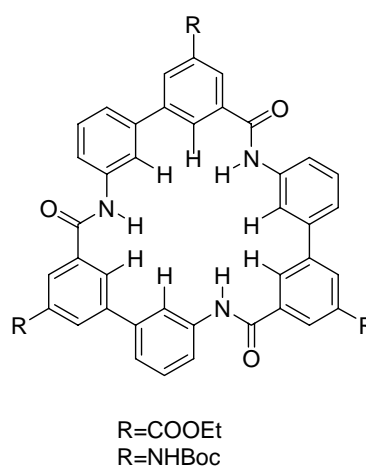
b) Bell, T. W. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, 2, 711.

c) Snowden, T. S.; Anslyn, E. V. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, 3, 740.

<sup>57</sup> Tye, H.; Eldred, C.; Wills, M. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 457.

### 2.2.1. Complejación de aniones carboxilato por receptores neutros.

En la bibliografía se han descrito multitud de receptores basados en amidas para la asociación de aniones. Se ha elegido como ejemplo ilustrativo el publicado por Hamilton,<sup>58</sup> y que haciendo uso de las propiedades enlazantes de una nueva familia de triamidas macrocíclicas (Figura 21), resulta selectivo para determinados aniones como el tosilato; este mismo esqueleto modificado con la incorporación de una cumarina (fluoróforo) se transforma en sensor fluorescente, como ya se comentó con anterioridad.



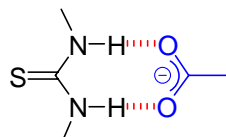
**Figura 21.** Receptores macrocíclicos con triamidas.

Entre los grupos más efectivos a la hora de asociar carboxilatos se encuentran las ureas y las tioureas. En estos casos, el complejo receptor-sustrato queda estabilizado mediante la formación de los enlaces de hidrógeno que se establecen entre los NH de la urea o tiourea y los oxígenos de los carboxilatos. Presentan además la ventaja de ofrecer combinaciones sintéticas sencillas y modulares en el diseño de los receptores.

<sup>58</sup> Choi, K. J.; Hamilton, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2456.

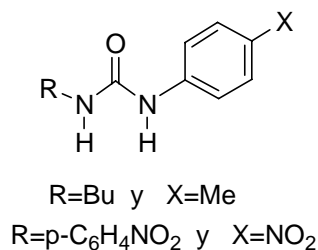


Hamilton<sup>59</sup> también ha estudiado la complejación de carboxilatos mediante receptores basados en ureas y tioureas en disolventes polares como DMSO. La adición de acetato de tetrametilamonio (TMA) a una disolución de 1,3-dimetilurea en DMSO-*d*<sub>6</sub> desplazaba las señales del NH en RMN <sup>1</sup>H, debido a la formación de enlaces de hidrógeno, como se muestra en la Figura 22. La fuerza de estos enlaces aumenta con la acidez de los hidrógenos de los NH, como se puso de manifiesto al sustituir la función urea por un grupo tiourea.



**Figura 22.** Esquema para la formación de enlaces de hidrógeno entre una tiourea y un anión carboxilato (Hamilton).

Paralelamente, Kelly<sup>60</sup> exploró la capacidad de las ureas de la Figura 23 como receptores para derivados de benzoato y un amplio rango de oxoaniones de fósforo. Se comprobó que la capacidad de complejación está íntimamente relacionada con la basicidad del anión. De esta forma, el nitrobenzoato se asocia más débilmente que el benzoato, siendo el fosforano el sustrato más fuertemente complejado.



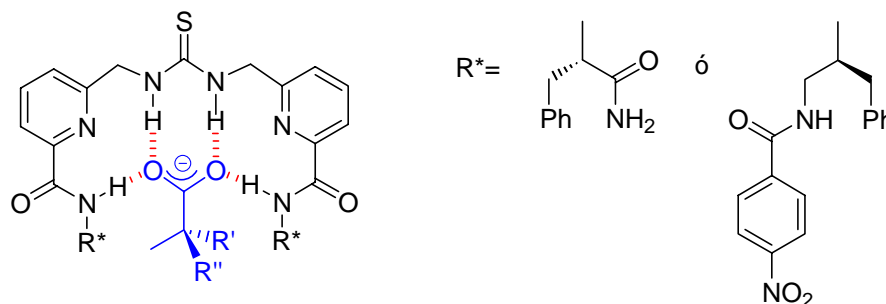
**Figura 23.** Ureas descritas por Kelly para asociar aniones carboxilatos y fosforanos.

---

<sup>59</sup> Fan, E.; Van Arman, S. A.; Kincaid, S.; Hamilton, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 369.

<sup>60</sup> Kelly, T. R.; Kim, M. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7072.

El grupo de Kilburn<sup>61</sup> ha desarrollado una serie de receptores quirales, con una unidad central de tiourea sustituida simétricamente con residuos de amidopiridina. La quiralidad se introduce a través de los sustituyentes del grupo amida. Estos compuestos fueron capaces de reconocer enantioselectivamente aminoácidos N-protegidos, según el modo de asociación propuesto en la figura:



**Figura 24.** Reconocimiento enantioselectivo de los receptores de Kilburn, basados en tiourea y amidas.

Otra aproximación hacia el reconocimiento selectivo de carboxilatos ha sido realizada por Gale, que utiliza receptores neutros derivados del pirrol.<sup>62</sup> (Figura 25).

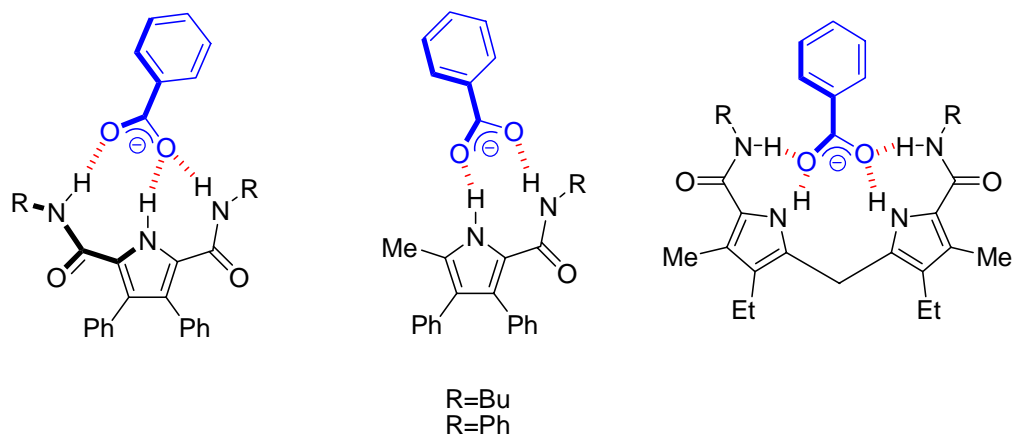
<sup>61</sup> Kyne, G. M.; Light, M. E.; Hursthouse, M. B.; de Mendoza, J.; Kilburn, J. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1258-1263.

<sup>62</sup> a) Gale, P. A.; Camiolo, S.; Chapman, C. P.; Light, M. E.; Hursthouse, M. B. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5095.

b) Gale, P. A.; Camiolo, S.; Tizzard, G. J.; Chapman, C. P.; Light, M. E.; Coles, S. J.; Hursthouse, M. B. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7849.

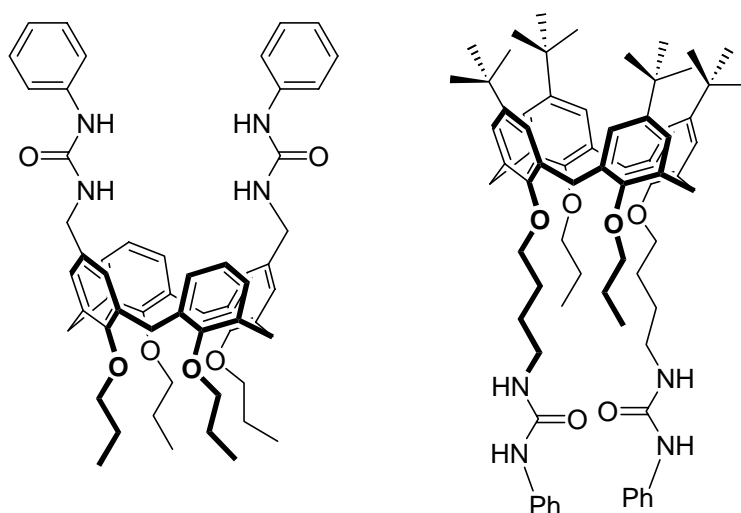
c) Camiolo, S.; Gale, P. A.; Hursthouse, M. B.; Light, M. E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6995.

d) Vega, I. D.; Camiolo, S.; Gale, P.; Hursthouse, M. B.; Light, M. E. *Chem. Commun.* **2003**, 1686.



**Figura 25.** Complejos formados entre receptores pirrólicos y benzoato de TEA mediante la formación de enlaces de hidrógeno.

Por otra parte, Ungaro y Reinhoudt han llevado a cabo múltiples variaciones sobre los esqueletos tipo calixareno, incorporando una gran variedad de grupos dadores de enlaces de hidrógeno como aminas, amidas, alcoholes, ureas y tioureas.<sup>63</sup>



**Figura 26.** Receptores calixarénicos con ureas sintetizados por Ungaro y Reinhoudt.

<sup>63</sup> a) Scheerder, J.; Fochi, M.; Engbersen, J. F. J.; Reinhoudt, D. N. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7815.

b) Scheerder, J.; Engbersen, J. F. J.; Casnati, A.; Ungaro, R.; Reinhoudt, D. N. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6448.

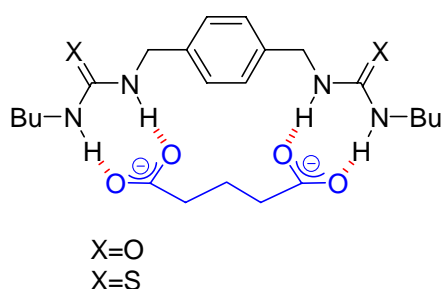
c) Casnati, A.; Fochi, M.; Minari, P.; Pochini, A.; Reggiani, M.; Ungaro, R.; Reinhoudt, D. N. *Gazz. Chim. Ital.* **1996**, 126, 99.

d) Pelizzi, N.; Casnati, A.; Friggeri, A.; Ungaro, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1998**, 2, 130.

Es de destacar la discriminación frente a aniones exhibida por estos receptores: cuando los calixarenos se encuentran sustituidos en el borde superior resultan selectivos para aniones tipo carboxilato o fosfato mientras que los calixarenos sustituidos en el borde inferior resultan óptimos para asociar iones haluro.

### 2.2.2. Complejación de aniones dicarboxilato por receptores neutros.

La reconocida capacidad de los grupos urea o tiourea como complejantes de carboxilatos, fue utilizada elegantemente por Hamilton<sup>64</sup> para la asociación de aniones dicarboxilato. La estrategia sintética, sencilla pero eficaz, combina dos restos de urea o tiourea sobre un espaciador aromático. En la Figura 27 se muestra el complejo con glutarato de di-TBA en DMSO-*d*<sub>6</sub>.

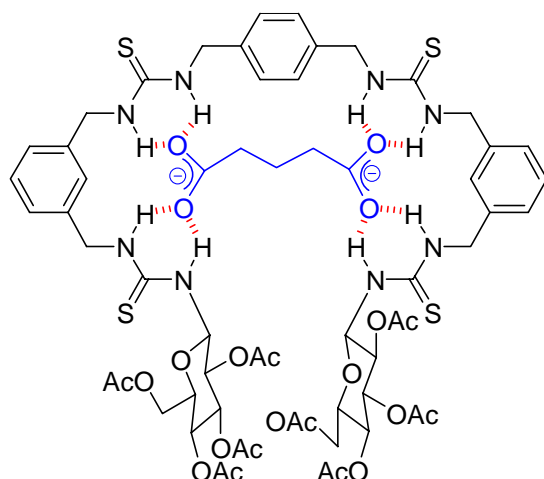


**Figura 27.** Receptores de Hamilton con ureas y tioureas para asociar dicarboxilatos.

Posteriormente, García Fernández ha descrito una serie de receptores relacionados con el anterior, con grupos tioureas y unidades de oligosacáridos para la asociación de glutarato.<sup>65</sup>

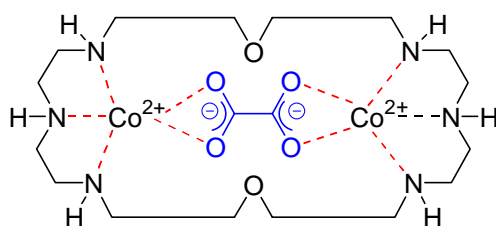
<sup>65</sup> a) Jiménez Blanco, J. L.; Benito, J. M.; Ortiz Mellet, C.; García Fernández, J. M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1217.

b) Benito, J. M.; Gómez-García, M.; Jiménez Blanco, J. L.; Ortiz Mellet, C.; García Fernández, J. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1366.



**Figura 28.** Complejo con glutarato mediante la formación de ocho enlaces de hidrógeno.

Los complejos metálicos también se han utilizado para complejar aniones dicarboxilato (Figura 29).<sup>66</sup> Estos complejos anclan los aniones más fuertemente que las interacciones electrostáticas o los enlaces de hidrógeno.

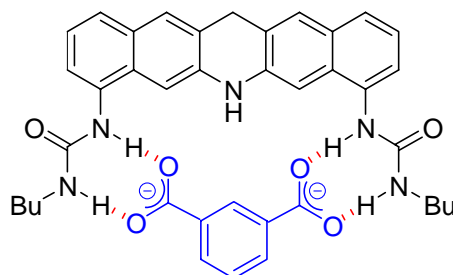


**Figura 29.** Complejación de oxalato por complejos metálicos.

Como es bien sabido, a veces no es suficiente con que se produzca la asociación receptor-sustrato, sino que se requiere que el proceso sea selectivo. En esta línea de trabajo, Kelly ha descrito un sistema sencillo con dos grupos urea y que

<sup>66</sup> Bazzicalupi, C.; Bencini, A.; Bianchi, A.; Giorgia, C.; Valtancoli, B. *Inorg. Chem.* **1999**, 38, 620.

asocia selectivamente isoftalato frente a tereftalato.<sup>67</sup> La razón de esta discriminación se atribuye a la rigidez de receptor y sustratos, por lo que únicamente el isoftalato que presenta la geometría óptima puede asociarse simultáneamente con los dos centros dadores del receptor (Figura 30).



**Figura 30.** Receptor con selectividad para isoftalato frente a tereftalato.

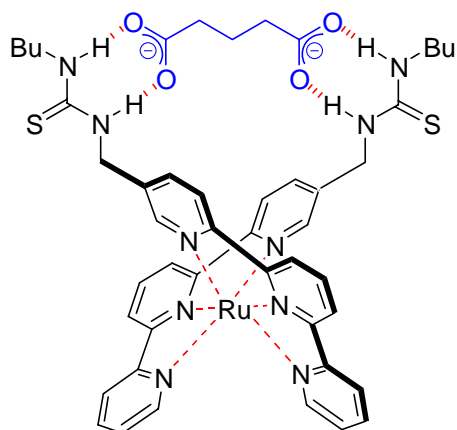
Hamilton también ha desarrollado un receptor basado en un sistema de ditiourea para el reconocimiento de dicarboxilatos,<sup>68</sup> consistente en la complejación de dos terpiridiltiureas alrededor de un catión metálico ( $\text{Ru}^{2+}$ ). Estudios de asociación en  $\text{DMSO}_d-5\% \text{ D}_2\text{O}$  con un amplio rango de dicarboxilatos estructuralmente semejantes (desde succinato a pimelato como sales de di-TBA) mostraron que las constantes de asociación para todos los dicarboxilatos estudiados se encontraban dentro de un mismo orden de magnitud.

---

<sup>67</sup> Kelly, T. R.; Kim, M. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7072-7080.

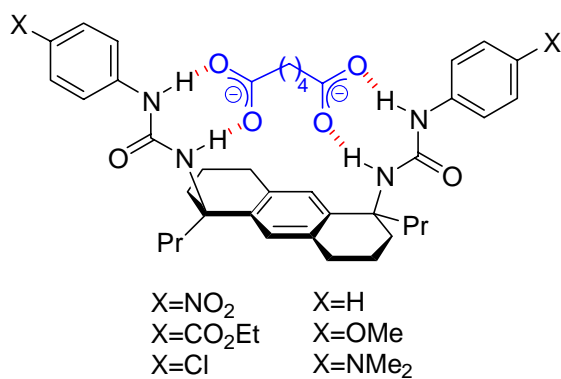
<sup>68</sup> a) Goodman, M. S.; Jubian, V.; Hamilton, A. D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2551.

b) Goodman, M. S.; Jubian, V.; Linton, B.; Hamilton, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11610.



**Figura 31.** Receptor con Ru y tioureas que asocia dicarboxilatos.

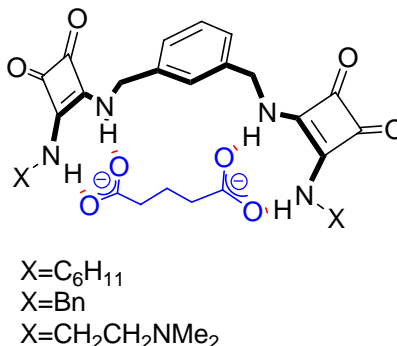
Jeong<sup>69</sup> ha descrito receptores basados en diureas que mostraron afinidad por el adipato de di-TBA en DMSO-*d*<sub>6</sub> frente a otros dicarboxilatos estructuralmente similares (Figura 32). En esta serie de receptores, los sustituyentes en *para* influyen en las constantes de asociación al modular la acidez de los NH; así, el adipato de di-TBA era débilmente complejoado en DMSO-*d*<sub>6</sub> cuando X=NMe<sub>2</sub> mientras que la constante de asociación era mayor cuando X=NO<sub>2</sub>.



**Figura 32.** Receptor de Jeong para dicarboxilatos.

<sup>69</sup> Jeong, K. S.; Park, J. W.; Cho, Y. L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2795.

Hay que destacar también, como alternativa a la urea, el uso de receptores basados en unidades de esquaramida<sup>70</sup> y que han sido desarrollados por Costa para asociar mono y dicarboxilatos (Figura 33).



**Figura 33.** Ejemplo de un receptor para dicarboxilatos basado en esquaramidas.

### 2.3. Sensores fluorescentes para dicarboxilatos.

Existe un gran número de quimiosensores fluorescentes que cuentan con sistemas policíclicos aromáticos como unidad indicadora, entre ellos el naftaleno, antraceno, o pireno son los más frecuentemente usados.

Un receptor sintetizado por Wu<sup>71</sup> es capaz de discriminar dicarboxilatos de diferente longitud de la cadena. Consta de dos tioureas sustituidas con una unidad de naftaleno y conectadas mediante un espaciador que contiene aminas terciarias. La intensidad de la fluorescencia en DMSO disminuye gradualmente con la adición de alícuotas de dicarboxilato y simultáneamente se observa una nueva banda a 500 nm. Los autores atribuyen esta nueva banda desplazada hacia el rojo al complejo formado mediante enlaces de hidrógeno y no a la formación de un excímero intramolecular. La capacidad de quencheo o disminución de la fluorescencia depende de la longitud de la

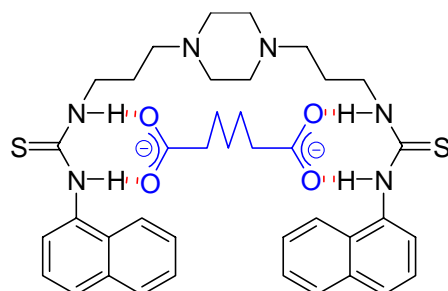
<sup>70</sup> a) Tomás, S.; Prohens, R.; Vega, M.; Rotgen, M. C.; Deyá, P. M.; Ballester, P.; Costa, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9394.

b) Prohens, R.; Tomás, S.; Morey, J.; Deyá, P. M.; Ballester, P.; Costa, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1063.

<sup>71</sup> Mei, M.; Wu, S. *New. J. Chem.* **2001**, *25*, 471.



cadena del dicarboxilato en el siguiente orden: pimelato (C<sub>7</sub>)>suberato(C<sub>8</sub>)>adipato(C<sub>6</sub>)>glutarato (C<sub>5</sub>)>succinato(C<sub>4</sub>).



**Figura 34.** Sensor de Wu con naftalenos como unidad señalizadora para pimelato.

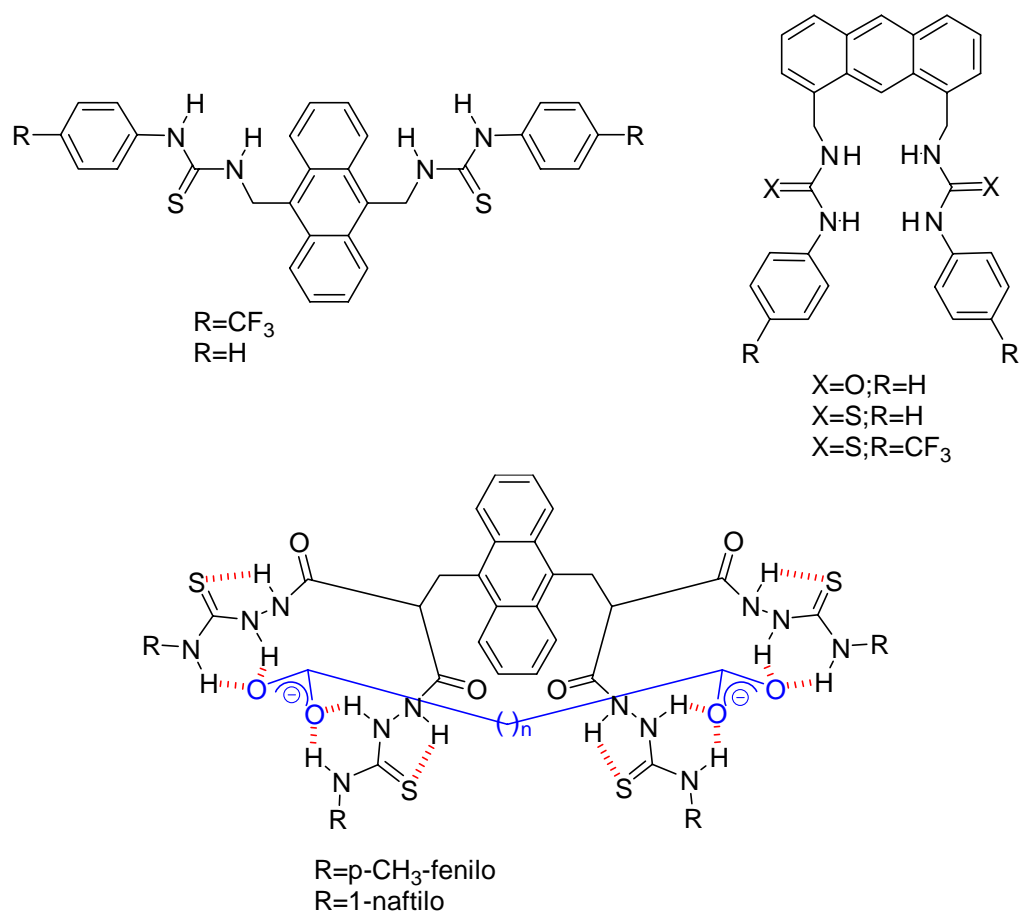
Davis<sup>72</sup> y He<sup>73</sup> han descrito sensores para dicarboxilatos que contienen una unidad de antraceno como unidad señalizadora con sustituciones en 9,10 y Kim y Yoon<sup>74</sup> disustituido en 1,8. Todos ellos muestran alguna selectividad hacia sustratos de longitud de la cadena pequeña o mediana. Según los autores presentan un comportamiento PET.

---

<sup>72</sup> Gunnlaugsson, T.; Davis, A. P.; O'Brien, J. E.; Glynn, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2449.

<sup>73</sup> Zeng, Z. Y.; He, Y. B.; Wu, J. L.; Wei, L. H.; Liu, X.; Meng, L. Z.; Yang, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2888.

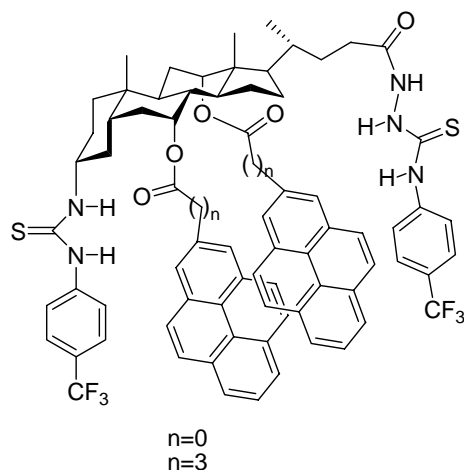
<sup>74</sup> Kim, S. K.; Singh, N. J.; Kim, S. J.; Swamy, K. M. K.; Kim, S. H.; Lee, K. H.; Kim, K. S., Yoon, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4545.



**Figura 35.** Sensores fluorescentes de Davis, Kim y He basados en unidades de antraceno con selectividad hacia glutarato, malonato y adipato respectivamente.

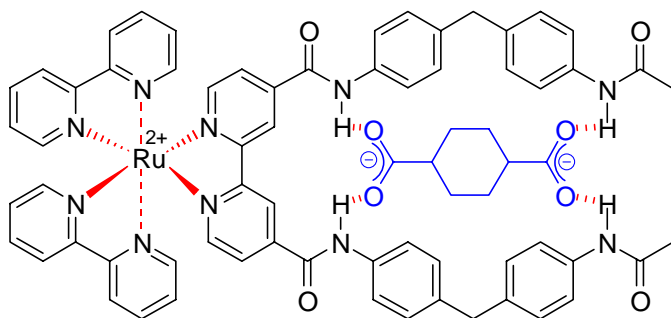
Sensores basados en ácido cólico con unidades fluorescentes de pireno, que presentan reconocimiento selectivo de dicarboxilatos de cadena larga (suberato y sebacato) han sido descritos por Chan.<sup>75</sup> La formación de los complejos es detectada por la disminución de la emisión del excímero intramolecular.

<sup>75</sup> Liu, S. Y.; He, Y. B.; Chan, W. H.; Lee, W. M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11687-11696.



**Figura 36.** Sensores fluorescente para dicarboxilatos de cadena larga basados en ácido cólico.

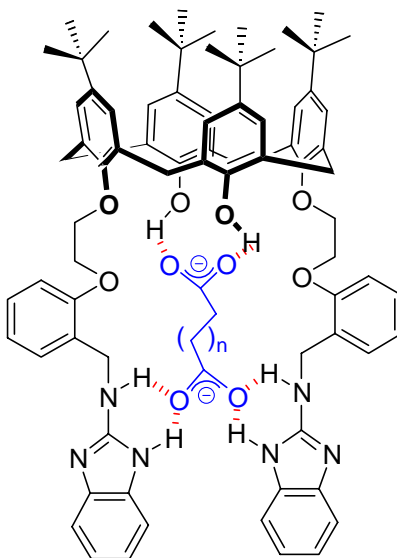
El receptor desarrollado por Watanabe muestra un comportamiento interesante en disoluciones de DMSO ya que es capaz de detectar la presencia de dicarboxilatos lineales, cíclicos y aromáticos por cambios en la banda de emisión.<sup>76</sup> Los resultados mejores se encontraron con dicarboxilatos cíclicos. La adición de *trans*-1,4-ciclohexanodicarboxilato provoca un aumento de la intensidad de emisión, mientras que la adición del isómero *cis* disminuye la fluorescencia.



**Figura 37.** Estructura propuesta para el complejo formado entre el sensor de Watanabe y 1,4-ciclohexanodicarboxilato con la formación de cuatro enlaces de hidrógeno entre los carboxilatos y las amidas.

<sup>76</sup> Watanabe, S.; Higashi, N.; Kobayashi, M.; Hamanaka, K.; Takata, Y.; Yoshida, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4583.

Jang<sup>77</sup> ha sintetizado un sensor basado en calix[4]areno con benzimidazoles como unidades de reconocimiento que presenta selectividad para pimelato frente a otros dicarboxilatos en acetonitrilo.



**Figura 38.** Estructura del complejo con pimelato del receptor desarrollado por Jang.

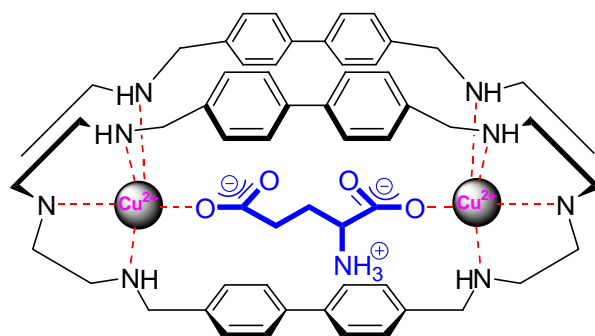
#### ***2.4. Sensores para glutamato y aspartato.***

En lo referente a los neurotransmisores zwitterionicos glutamato y aspartato, solamente hemos encontrado descritos hasta la fecha tres sensores fluorescentes selectivos para glutamato y un sensor cromogénico para aspartato. Dos de los sensores para glutamato están basados en la aproximación de desplazamiento, uno formado por ciclodextrinas-pireno-Cu(II)<sup>78</sup> y otro descrito por Fabbrizzi con Cu(II), que utiliza el indicador fluorescente 6-carboxitetrametilrhodamina (Figura 39).<sup>79</sup>

<sup>77</sup> Singh, N.; Lee, G. W.; Jang, O. D. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1482-1486.

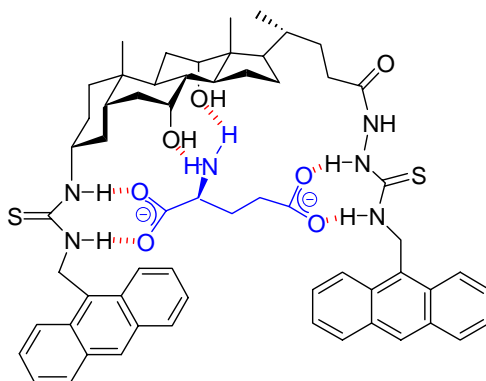
<sup>78</sup> Santra, S.; Zhang, P.; Tan, W. *Chem. Commun.* **1999**, 1301-1302.

<sup>79</sup> Bonizzoni, M.; Fabbrizzi, L.; Piovani, G.; Taglietti, A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11159-11162.



**Figura 39.** Complejo con Cu (II) y glutamato.

Y el tercer sensor neutro fluorescente para glutamato está constituido por un esqueleto de ácido cólico con dos unidades fluorogénicas de antraceno unidas de forma covalente y que presenta comportamiento PET al adicionar el sustrato.<sup>80</sup>



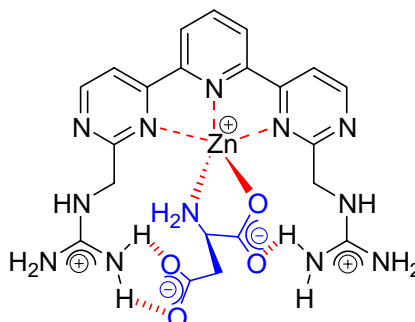
**Figura 40.** Sensor fluorescente para glutamato basado en ácido cólico.

El sensor selectivo para aspartato descrito por Anslyn<sup>81</sup> en el que la formación del asociado se debe fundamentalmente a la interacción con Zn(II) y los grupos guanidinio estabilizan adicionalmente el complejo, utiliza el cambio de color que se

<sup>80</sup> Liu, S. Y.; Fang, L.; He, Y. B.; Chan, W. H.; Yeung, K. T.; Cheng, Y. K.; Yang, R. H. *Organic Lett.* **2005**, 7, 5825-5828.

<sup>81</sup> Aït-Haddou, H.; Wiskur, S. L.; Lynch, V. M.; Anslyn, E. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11296-11297.

produce al desplazar el violeta de pirocatecol para la detección del aminoácido (Figura 41).



**Figura 41.** Estructura propuesta para el complejo formado por el sensor desarrollado por Anslyn y aspartato.

### 2.5. Antecedentes en nuestro grupo de trabajo.

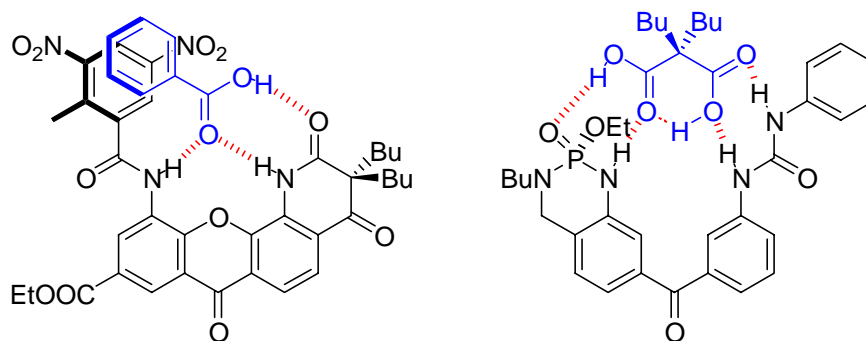
En nuestro grupo de investigación se viene trabajando desde hace tiempo en el campo del reconocimiento molecular, y concretamente, con receptores basados en enlaces de hidrógeno.

Los trabajos iniciales se llevaron a cabo sobre esqueletos xantona<sup>82</sup> y benzofenona,<sup>83</sup> que mostraron buenos resultados en la asociación de ácido benzoico y en la descarboxilación del ácido dibutilmalónico, respectivamente.

---

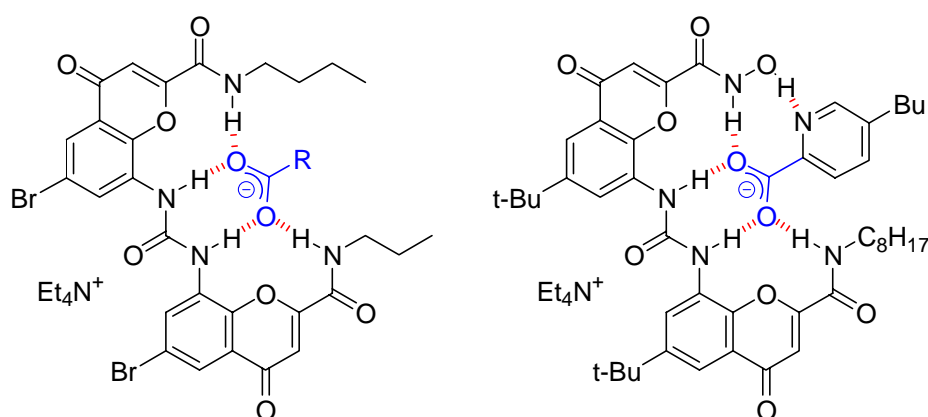
<sup>82</sup> Crego, M.; Raposo, C.; Caballero, M. C.; García, E.; Saez, J. G.; Morán, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7437-7440.

<sup>83</sup> Raposo, C.; Crego, M.; Partearroyo, A.; Mussons, M. L.; Caballero, M. C.; Morán, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1995-1998.



**Figura 42.** Ejemplo de receptores y sus huéspedes basados en xantonas y benzofenonas.

Las benzofenonas resultaron esqueletos excesivamente móviles, por lo que se sustituyeron por un nuevo esqueleto de cromenona, más sencillo de obtener, sobre todo a gran escala.<sup>84</sup> Con este nuevo esqueleto, se diseñaron receptores selectivos para  $\alpha$ -heterocarboxilatos que presentaban una unidad de ácido hidroxámico en uno de los brazos de la dicromenilurea, lo cual permitía el establecimiento de un enlace de hidrógeno adicional en el complejo<sup>85</sup> (Figura 43).

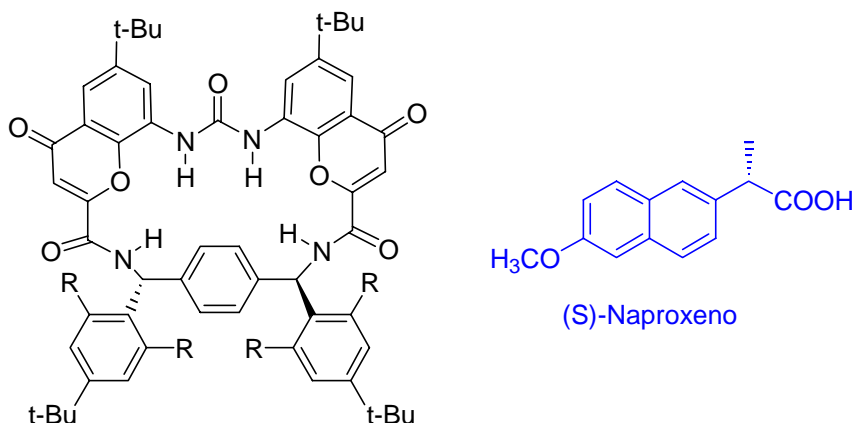


**Figura 43.** Receptores para carboxilatos con estructura de dicromenilurea.

<sup>84</sup> Raposo, C.; Crego, M.; Mussons, M. L.; Caballero, M. C.; Morán, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3409-3410.

<sup>85</sup> de la Torre, M. F.; Campos, E. G.; González, S.; Morán, J. R.; Caballero, M. C. *Tetrahedron* **2001**, 57, 3945.

Hasta el momento, los mejores resultados para receptores basados en este esqueleto se han conseguido con un macrociclo en el que la unidad de dicromenilurea se conecta a través de dos enlaces amida a un espaciador quiral (Figura 44). Este receptor fue capaz de reconocer enantioselectivamente el antiinflamatorio naproxeno como su sal TBA, con un valor de discriminación quiral de 7.2 a favor del enantiómero (*S*) frente al (*R*), y que, hasta la fecha, sigue siendo el valor más alto descrito para este compuesto.<sup>86</sup>



**Figura 44.** Estructura de uno de los enantiómeros del receptor macrocíclico.

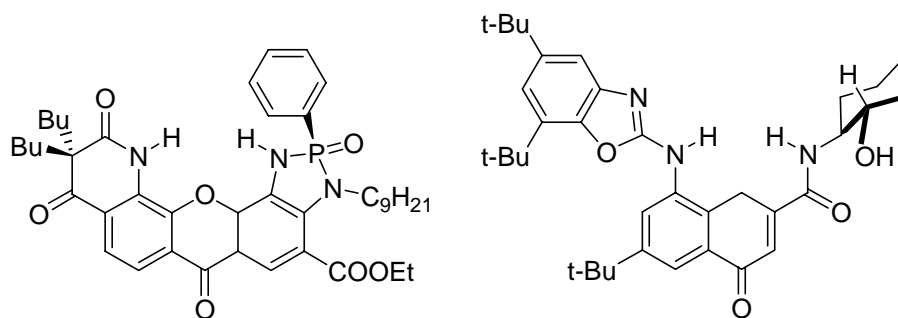
También se ha conseguido reconocimiento enantiomérico para los carbamoil derivados de  $\alpha$ -hidroxiácidos quirales. Estos receptores presentan esqueleto de xantona<sup>87</sup> y de cromenona,<sup>88</sup> este último combinado con unidades de benzoxazol (Figura 44).

<sup>86</sup> González, S.; Peláez, R.; Sanz, F.; Jiménez, M. B.; Morán, J. R.; Caballero, M. C. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4679-4682.

<sup>87</sup> Martín, M.; Raposo, C.; Almaraz, M.; Crego, M.; Caballero, C.; Grande, M.; Morán, J. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2386.

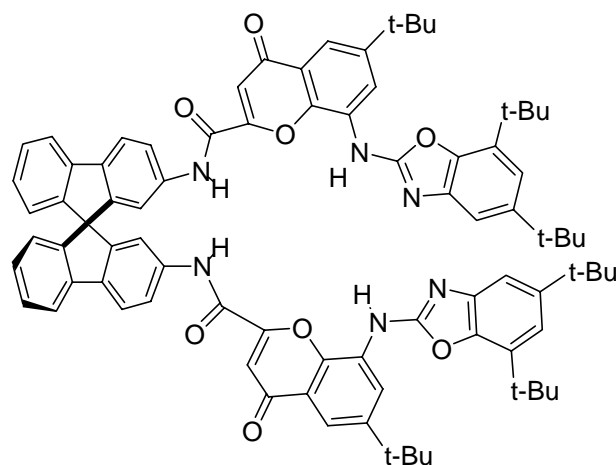
<sup>88</sup> Almaraz, M.; Raposo, C.; Martín, M.; Caballero, M. C.; Morán, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3517.





**Figura 45** Receptores para el reconocimiento quiral de  $\alpha$ -hidroxiácidos con estructuras de xantona y dicromenilurea.

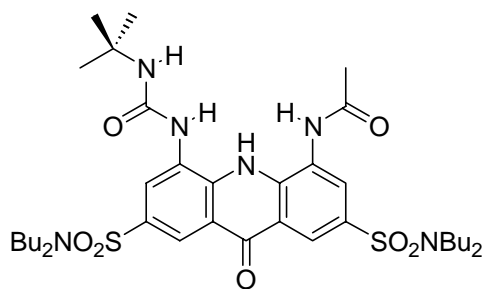
Cuando las cromenonas se unieron con un espaciador de espirobifluoreno se consiguió reconocimiento quiral de derivados del ácido tartárico <sup>89</sup> (Figura 46).



**Figura 46.** Receptor para el reconocimiento quiral de derivados del ácido tartárico.

En uno de los últimos trabajos llevados a cabo en el grupo se ha realizado la síntesis de un sensor basado en el esqueleto fluorescente de acridona<sup>90</sup> funcionalizado en las posiciones C-4 y C-5.

<sup>89</sup> Hernández, J. V.; Almaraz, M.; Raposo, C.; Martín, M.; Lithgow, A.; Crego, M.; Caballero, M. C.; Morán, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7401.



**Figura 47.** Sensor con acridona funcionalizada asimétricamente en las posiciones C-4 y C-5 que muestra una gran selectividad para cloruros.

El sensor obtenido a partir de la acridona que mostró resultados muy esperanzadores en la detección de aniones, presentó una gran selectividad para cloruros frente a bromuro y yoduro. Sin embargo éste receptor tiene el inconveniente de que se autoasocia con gran facilidad. La constante de dimerización se evaluó por fluorescencia, encontrándose alrededor de  $5 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ , un valor muy elevado que evita que el receptor pueda ser utilizado con compuestos neutros.

<sup>90</sup> Blázquez, M. T.; Muñiz, F. M.; Sáez, S.; Simón, L. M.; Alonso, Á.; Raposo, C.; Lithgow, A.; Alcázar, V.; Morán, J. R. *Heterocycles* **2006**, *69*, 73-81.

## ***II. Objetivos***



El desarrollo de receptores moleculares y quimiosensores para el reconocimiento de aniones es de gran importancia, debido al papel fundamental que desempeñan en muchos procesos químicos y biológicos así como en diagnósticos clínicos y análisis medioambientales.

En este contexto, los aniones dicarboxilato resultan muy atractivos porque sus estructuras forman parte de algunas moléculas relevantes, participan en numerosos procesos metabólicos, como los ciclos del ácido cítrico y del glioxalato, en la generación de enlaces fosfato de alta energía o en la biosíntesis de importantes intermedios. Los aminoácidos glutamato y aspartato son los principales neurotransmisores excitatorios del sistema nervioso central y su determinación en fluidos biológicos tiene gran interés en áreas como la bioanalítica y la investigación biomédica.

Teniendo en cuenta estos hechos, se plantearon los siguientes objetivos para la presente Tesis Doctoral:

- 1.-** Sintetizar receptores ditópicos neutros con unidades de pirrol para la asociación de aniones dicarboxilato de cadena lineal y longitud variable (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>).
- 2.-** Introducir un grupo fluorogénico (unidad indicadora) en el esqueleto de los receptores anteriores para posibilitar su aplicación como sensores.
- 3.-** Desarrollar receptores más rígidos con unidades de carbazol, que actúan simultáneamente como centro de coordinación del anión y como unidad indicadora (fluoróforo).
- 4.-** Introducir éteres corona en los receptores carbazólicos preparados para estudiar su aplicación como quimiosensores en la detección de los  $\alpha$ -aminoácidos excitatorios (glutamato y aspartato).

### ***III. Métodos y resultados***



## 1. SENSORES PIRRÓLICOS FLUORESCENTES TIPO PET PARA DICARBOXILATOS

### 1.1. Diseño de los receptores

Los receptores que se preparan en este trabajo no poseen carga lo cual resulta especialmente interesante porque no se ven afectados por interferencias con el pH y pueden utilizarse en medios hidrofóbicos, lo que permite ciertas aplicaciones prácticas, como se comentó en la introducción.

Los receptores se diseñan para complejar sustratos con dos elementos de reconocimiento y por tanto deben ser ditópicos ya que será necesario anclar cada grupo carboxilato del sustrato a una unidad enlazante del receptor.



Utilizaremos pirroles como unidades enlazantes y se conectarán a través de funciones amida a un espaciador adecuado que permita cierta adaptación del receptor a la longitud de la cadena del sustrato.

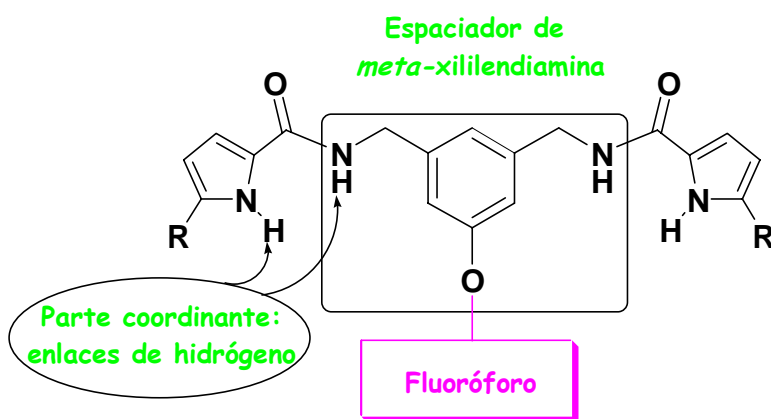
El espaciador será a su vez el portador del fluoróforo al que estará unido covalentemente. Esta solución podría resultar muy ventajosa teniendo en cuenta que



en una situación ideal los grupos fluorescentes deben estar unidos al esqueleto del sensor en una posición lo más alejada posible de los elementos de reconocimiento reales, para evitar interferencias con cualquier otro proceso de enlace que pudiera producirse dando a su vez una respuesta fluorescente.

La estructura semirrígida de una *meta*-xililendiamina proporciona una longitud y flexibilidad relativa que podría resultar adecuada para definir la forma y el tamaño de una cavidad complementaria hacia los aniones dicarboxilato, con la ventaja añadida de que en posición relativa *meta*, respecto de los otros dos brazos en el anillo aromático, se puede unir covalentemente el fluoróforo.

El diseño general para las estructuras de los receptores pirrólicos se representa a continuación en la Figura 1.



**Figura 1.** Diseño general de los receptores pirrólicos.

### 1.1.1. Espaciador

El diseño del espaciador está basado en un trabajo de Hamilton<sup>1</sup> que compara la estabilidad de los complejos entre el glutarato y receptores con dos grupos guanidinio conectados a través de un espaciador de *para*-xililendiamina o de *meta*-xililendiamina. Se observan constantes de asociación muy parecidas, lo que indica

<sup>1</sup> Linton, B. R.; Goodman, M. S.; Fan, E.; Van Arman, S. A.; Hamilton A. D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7313.

que en ambos casos los brazos de guanidinio son suficientemente flexibles para adaptarse a la longitud de la cadena del dicarboxilato. En nuestro caso, la *meta*-xililendiamina resulta, en principio, más adecuada para nuestros propósitos ya que permite introducir el grupo fluorogénico en posición relativa *meta* a los brazos enlazantes y obtener una estructura simétrica.

### 1.1.2. Fluoróforos

Los fluoróforos (unidades indicadoras) son los encargados de transformar la información química que se genera a nivel molecular (el proceso de coordinación del anión a la unidad coordinante) en una señal que sea fácil de medir. Entre los diferentes fluoróforos para el diseño de quimiosensores se encuentran el dansilo y la acridina que se unirán covalentemente sobre el espaciador de xililendiamina. Las propiedades fluorescentes<sup>2</sup> del grupo dansilo son bien conocidas y ha sido ampliamente utilizado para obtener sensores fluorescentes,<sup>3</sup> especialmente en el campo de la bioquímica donde se utiliza para la detección de péptidos y aminoácidos. Las dansilamidas y sus derivados presentan intensas bandas de fluorescencia en la región 400-600 nm cuando se excitan las moléculas a 340 nm. Basándonos en estos conocimientos previos decidimos incorporar este grupo fluorogénico a la estructura del receptor **1**.

La acridina es una unidad muy fluorescente que presenta una banda de absorción con un máximo a la longitud de onda de 410 nm y una emisión de fluorescencia a 510 nm.<sup>4</sup> Esta unidad se incorporará en el receptor **2**. La acridina y

---

<sup>2</sup> Li, Y. H.; Chan, L. M.; Tyer, L.; Moody, R. T.; Himel, C. M.; Hercules, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3118.

<sup>3</sup> a) Chen, C. F.; Chen, Q. Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3957.

b) Miao, R.; Zheng, Q. Y.; Chen, C. F.; Huang, Z. T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4959.

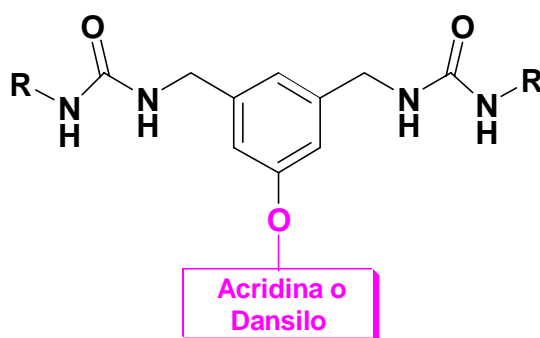
c) Liu, S. Y.; He, Y. B.; Qing, G. Y.; Xu, K. X.; Qin, H. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1527.

<sup>4</sup> Berlman, I. B. *Handbook of Fluorescence Spectra of Aromatic Molecules*; Academic Press: New York, 1971.

algunos de sus derivados<sup>5</sup> tienen rendimientos cuánticos en el rango de 0.2-0.5; sin embargo, a pesar de este elevado rendimiento cuántico, el uso de derivados de acridina como fluoróforos en la detección de aniones ha sido bastante limitado. Entre los quimiosensores que incorporan la acridina como unidad fluorescente se encuentran los descritos por Lehn, donde las poliaminas son las unidades enlazantes para la coordinación con el anión.<sup>6</sup>

### 1.2. Receptores con butilureas como unidades enlazantes

Aunque nuestro objetivo final es el desarrollo de receptores basados en unidades pirrónicas para asociar dicarboxilatos a través de complejos estabilizados por formación de enlaces de hidrógeno, comenzamos este estudio utilizando como unidades coordinantes funciones urea. Como ya se ha comentado en la introducción, los grupos urea han sido muy utilizados para asociar carboxilatos mediante este tipo de enlaces. De esta manera disponemos de un modelo adecuado sobre el que probar la viabilidad del espaciador y de la unidad fluorogénica de los receptores. Comenzamos, por lo tanto, preparando los receptores de la Figura 2, con R= Butilo.



**Figura 2.** Receptores basados en grupos urea como dadores de enlaces de hidrógeno.

---

<sup>5</sup> Olmstead, J. I. I. *J. Phys. Chem.* **1979**, *83*, 2581.

<sup>6</sup> a) Hosseini, M. W.; Blacker, A. J.; Lehn, J. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 596.

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

c) Fenniri, H.; Hosseini, M. W.; Lehn, J. M. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 786.

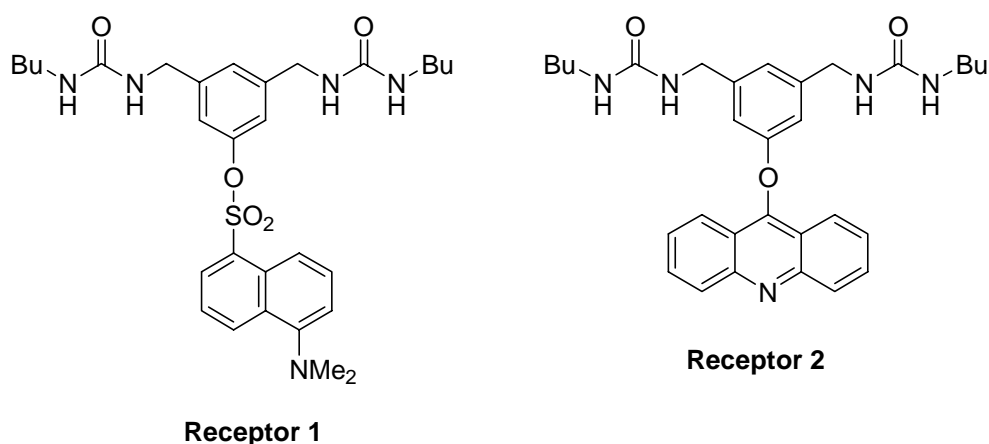
d) Teulade-Fichou, M. P.; Vigneron, J. P.; Lehn, J. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **1996**, 2169.

e) Shionoya, M.; Ikeda, T.; Kimura, E.; Shiro, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3848.

### 1.2.1. Síntesis de los receptores 1 y 2

Estos quimiosensores presentan como elementos comunes la unidad de coordinación y el espaciador; en ambos compuestos dos grupos urea se conectan a través de un espaciador de *meta*-xililendiamina. Este espaciador actúa así mismo como plataforma para el anclaje del grupo fluoróforo, tal como se representa en la Figura 3.

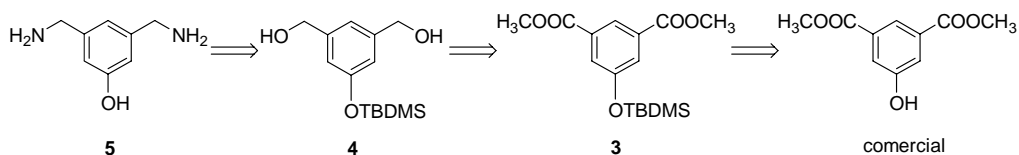
El paso clave en la síntesis de estos compuestos es la preparación del espaciador.



**Figura 3.** Estructuras de los receptores: **1** con el grupo fluorogénico dansilo, y **2** con acridina.

#### 1.2.1.1. Preparación del espaciador 5-hidroxi-*meta*-xililendiamina

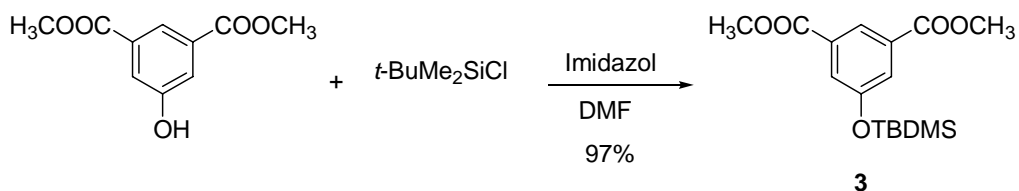
La *meta*-xililendiamina es un producto comercial pero su derivado 5-hidroxilado no lo es. La funcionalización directa de la diamina no es viable en posición relativa *meta*, por lo que elegimos como material de partida el 5-hidroxiisofalato de dimetilo. La transformación del grupo éster en la correspondiente metilendiamina requiere una protección previa del grupo hidroxilo, que se realizó con el cloruro de *tert*-butildimetilsililo según el esquema retrosintético de la Figura 4.



**Figura 4.** Retrosíntesis para la preparación del espaciador.

#### Obtención de 3: Protección del grupo hidroxilo

Se comenzó la ruta sintética con la protección del grupo fenólico del 5-hidroxiisofalato de dimetilo en forma de *tert*-butildimetilsilil derivado. Para obtener el sililéter se hizo reaccionar el alcohol con cloruro de *tert*-butildimetilsililo (*t*-BuMe<sub>2</sub>SiCl) en condiciones estándar.



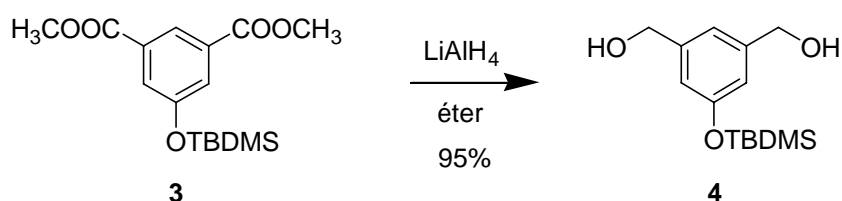
**Figura 5.** Protección del fenol como TBDMS derivado.

Se eligió este clorosilano ya que los silanos con grupos voluminosos son grupos protectores más resistentes; en concreto, este grupo protector es estable frente a ácidos diluidos por razones estéricas aunque, por esta misma razón, es más difícil de introducir. La reacción es catalizada por inidazol.

La reacción se llevó a cabo en disolución de dimetilformamida (DMF) con agitación durante 18 h bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente. Se obtuvo el derivado sililado **3** como un sólido blanco con un rendimiento prácticamente cuantitativo. Las señales en RMN del grupo protector son inconfundibles por su desplazamiento a campo alto, en RMN <sup>1</sup>H se significan un singlete a 0.23 ppm de dos metilos y otro a 0.99 ppm del *tert*-butilo, y dos señales alrededor de -4.5 ppm y 25.5 ppm en RMN <sup>13</sup>C. Estas señales se observarán en todos espectros de los compuestos intermedios de la síntesis hasta la desprotección.

Obtención de 4: reducción del diéster 3 al diol 4

Seguidamente se transforman los ésteres metílicos en alcoholes por tratamiento con hidruro de aluminio y litio suspendido en éter anhidro.

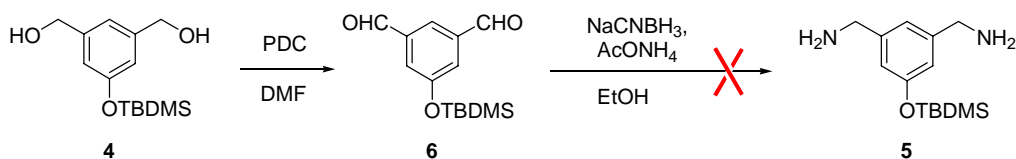


**Figura 6.** Reducción del diéster 3.

La reacción se mantuvo a reflujo hasta desaparición del producto de partida, controlando la reacción por cromatografía de capa fina (CCF). Al cabo de unas 2 h la reacción ha terminado obteniéndose 4 con un 95% de rendimiento. Los metilenos, bencílicos resuenan a 4.64 ppm.

Obtención de 5: Transformación del diol 4 en la diamina 5**a. Oxidación y aminación reductora**

En primer lugar se intentó transformar los alcoholes primarios en aminas mediante una aminación reductora (cianoborohidruro sódico y acetato amónico) de los aldehídos obtenidos en la oxidación con clordicromato de piridonio de los alcoholes. La oxidación de 4 con este oxidante suave se llevó a cabo en DMF, obteniéndose el dialdehído 6; sin embargo, el tratamiento posterior de 6 con cianoborohidruro sódico y acetato amónico en etanol no permitió aislar las aminas deseadas.



**Figura 7.** Oxidación del diol **4** y tratamiento del dialdehído **6** en condiciones de aminación reductora.

### ***b. Reacción de Mitsunobu***

Una alternativa para la transformación de alcoholes en aminas es a través de una reacción de Mitsunobu.<sup>7</sup> Éste es un método muy versátil para la transformación de alcoholes primarios o secundarios en otros grupos funcionales, utilizando para ello el sistema redox compuesto por azadicarboxilato de diisopropilo (DIAD) y trifenilfosfina.

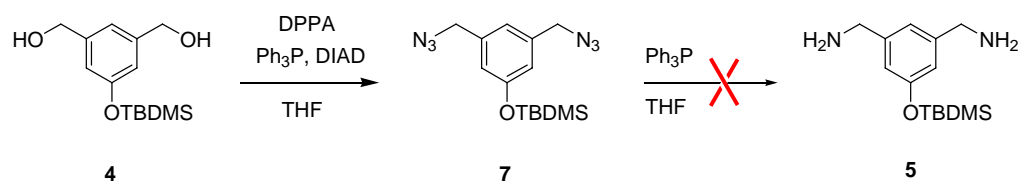
Una de las ventajas de esta reacción es que sólo requiere condiciones suaves, compatibles con una gran variedad de grupos funcionales y otra, la simplicidad de la realización experimental.

Para la formación del enlace C-N necesario en nuestra síntesis, consideramos dos reactivos nucleófilos: difenilfosforilazida y ftalimida.

### **Nucleófilo: Difenilfosforilazida (DPPA)**

El método que nos pareció más atractivo para obtener las aminas fue realizar en un sólo reactor una reacción de Mitsunobu para obtener la azida, y una reacción de Staudinger, para conseguir un iminofosforano. Este último, se formaría directamente empleando un exceso del reactivo trifenilfosfina, y se hidrolizaría posteriormente a la amina al trabajar la reacción en medio acuoso, tal como se indica en el esquema de la Figura 8.

<sup>7</sup> Hughes D. L. en “*Organic Reactions*” vol. 42 p. 335. Ed. John Wiley & Sons, USA, 1992.



**Figura 8.** Reacciones de Mitsunobu y Staudinger para la obtención de la diamina **5**.

La síntesis de la diamina **5** se intentó tratando el diol **4** con DIAD y DPPA (tres moles de cada uno de ellos/mol de diol) y un exceso de trifetilfosfina para llevar al completo la reacción (seis moles/mol de diol). Trabajando inicialmente a 0° C bajo atmósfera inerte y agitando después a temperatura ambiente 18 h, no se obtuvieron resultados satisfactorios ya que se forma la diazida, que no evoluciona hacia la diamina.

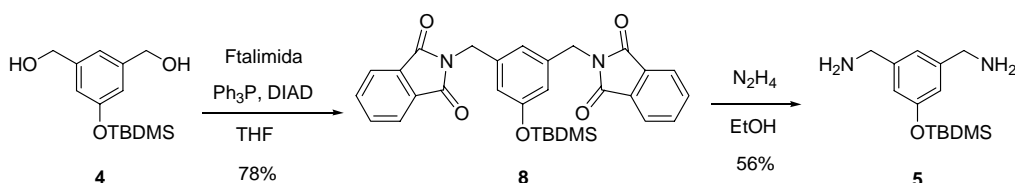
Siguiendo el avance de la reacción por RMN  $^1\text{H}$ , observamos la disminución de la señal singlete a  $\delta=4.64$  ppm de los metilenos bencílicos de los alcoholes y la aparición de un nuevo singlete a  $\delta=4.30$  ppm de los metilenos de las azidas, pero en ningún caso se observó el singlete a menor desplazamiento  $\delta\sim 3.8$  ppm esperado para las aminas. Nos planteamos entonces aislar las azidas para reducirlas por otro procedimiento. Como no conseguimos separar completamente los subproductos derivados de fósforo por cristalización en diversos disolventes y fue necesaria una separación cromatográfica que realizamos tanto sobre sílice desactivada como sobre florisil para evitar la desprotección del fenol. En ambos casos aislamos un bajo porcentaje de la diazida (~14%). A pesar de este bajo rendimiento llevamos a cabo la reducción, tanto con  $\text{LiAlH}_4$  como por hidrogenólisis sobre Pd/C, obteniendo en ambos casos la diamina con buenos resultados. Sin embargo, el bajo rendimiento global de la transformación nos animó a buscar una solución alternativa que no precisara de separación cromatográfica.

#### **Nucleófilo: Ftalimida**

Las ftalimidias por lo general son compuestos sólidos fáciles de cristalizar y por tanto de separar del producto bruto de una reacción. Teniendo esto en cuenta, parece



oportuno formar la diftalimida del diol para conseguir sin dificultad un intermedio que se pueda transformar en la diamina, por ejemplo mediante una reacción de intercambio con hidrazina.<sup>8</sup>



**Figura 9.** Obtención de la diamina **5** a través de la diftalimida **8**.

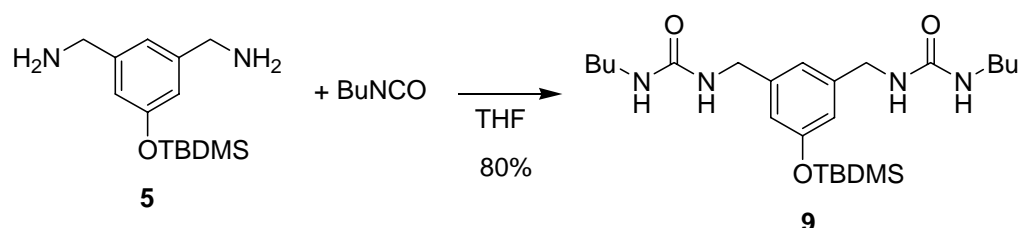
Se llevó a cabo la reacción de Mitsunobu en las condiciones y relaciones molares anteriores, sustituyendo el reactivo DPPA por ftalimida. La cristalización en etanol proporcionó la diftalimida **8**, un sólido blanco, con un 78% de rendimiento. En este caso, se observan en RMN <sup>1</sup>H los metilenos bencílicos como un singlete, a 4.74 ppm. A partir del diftalimido-derivado se preparó la diamina **5** por reacción con hidrazina, en etanol y refluendo durante 2 h. A medida que progresa la reacción aparece un precipitado blanco de la ftalhidrazida, que se elimina del producto de reacción por filtración. Una vez evaporado el etanol, el residuo se disuelve en cloroformo y se lava con agua para eliminar el exceso de hidrazina. Se obtiene así la diamina **5** con un rendimiento del 56%. Se observan los metilenos en el espectro de protón como un singlete a 3.80 ppm.

### 1.2.1.2. Síntesis de la parte enlazante de los receptores 1 y 2

La formación de la diurea, necesaria para obtener los receptores diseñados, se realiza por tratamiento de la diamina **5** con butilisocianato comercial. Sobre una disolución de la diamina en THF anhidro a temperatura ambiente se añadió un pequeño exceso del isocianato, precipitando la diurea **9** de forma inmediata y con un alto rendimiento (Figura 10).

<sup>8</sup> Roush, W. R.; Straub, J. A.; Brown, R. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5127.

La formación de la urea desplaza en RMN  $^1\text{H}$  el singlete de los metilenos bencílicos hasta 4.09 ppm, apareciendo como un doblete acoplado con el NH de la urea; igualmente, se puede observar el acoplamiento del otro NH de la función urea con el metileno adyacente de la cadena de butilo.



**Figura 10.** Obtención del compuesto **9** con las unidades enlazantes de ureas.

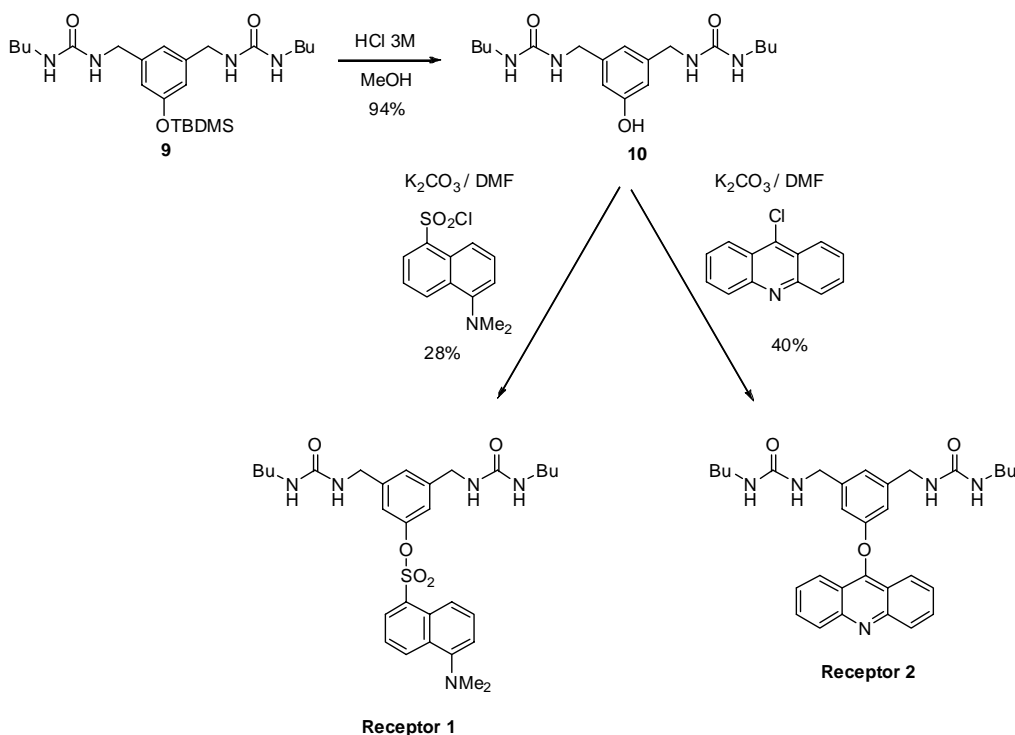
### 1.2.1.3. Acoplamiento de la parte enlazante y la unidad fluorogénica

Una vez sintetizada la unidad receptora, únicamente queda por introducir la unidad indicadora, que dotaría a los receptores de capacidad para actuar como sensores fluorescentes. La inclusión del fluoróforo en el receptor se realiza en la última etapa de la síntesis para dejar abierta la posibilidad de utilizar diferentes unidades fluorogénicas.

La síntesis de los receptores **1** y **2** es ahora inmediata: desprotección del fenol y formación del éster sulfónico con cloruro de dansilo (receptor **1**), o síntesis de Williamson con 9-cloroacridina (receptor **2**).

El grupo *tert*-butildimetilsililo se eliminó tratando una disolución metanólica de la diurea **9** con HCl 3M; la reacción transcurre en unos minutos y el rendimiento del fenol **10** es del 95%. En su espectro de RMN  $^1\text{H}$  los tres protones aromáticos coinciden en un único singlete a  $\delta=6.49$  ppm. Asimismo, los metilenos bencílicos se ven afectados con pequeños desplazamientos hacia campos mayores (4.06 ppm). Una caracterización completa del producto se puede ver en la parte experimental de esta memoria.

La reacción de acoplamiento se realizó en las condiciones más usuales: formación del fenolato en medio básico anhidro por tratamiento con carbonato potásico en exceso y DMF como disolvente, y adición del correspondiente derivado halogenado, cloruro de dansilo o 9-cloroacridina. La reacción se mantuvo a reflujo durante 5 h; la adición posterior de hielo y extracción con AcOEt condujo a un producto bruto de reacción, que tras purificación por cromatografía permitió aislar los receptores **1** (rendimiento 28%) y **2** (rendimiento 40%).



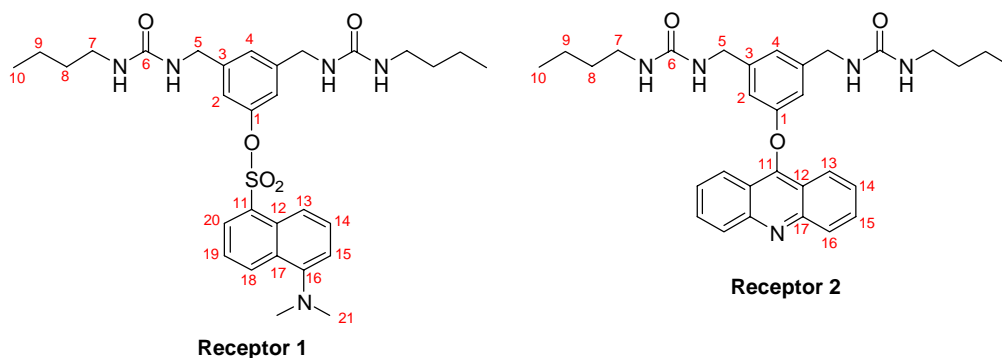
**Figura 11.** Acoplamiento de la unidad enlazante con los fluoróforos dansilo y acridina.

Como los rendimientos mediante esta secuencia de reacciones nos parecieron bajos, tratamos de buscar unas condiciones de reacción más óptimas y que se pudieran aplicar a la síntesis de otros receptores.

Cuando se realizó la reacción en un único paso desde **9**, sin aislar el fenol y generando el fenolato en presencia del cloro derivado, se obtuvieron unos resultados muy satisfactorios. Para ello se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) una disolución de la diurea sililada y cloruro de dansilo o 9-cloroacridina, respectivamente. Tras agitar a temperatura ambiente 3 h, destilar el disolvente y repartir entre agua y cloruro de metileno se decantó la fase orgánica que se lavó con agua repetidas veces para eliminar completamente el TBAF. Cuando esto sucede aparece un precipitado que se identificó en cada caso como el receptor **1** (rendimiento 72%) o receptor **2** (rendimiento 88%).

La caracterización de los dos receptores se llevó a cabo por los métodos habituales, mereciendo especial atención la asignación de las señales en el espectro de RMN  $^1\text{H}$ , al ser ésta una de las técnicas empleadas para determinar la asociación con los sustratos. Puesto que el complejo receptor-sustrato se estabiliza mediante la formación de enlaces de hidrógeno, el desplazamiento químico de los NH es especialmente relevante. La correlación entre las señales de los metilenos unidos a la urea y los NH, se obtiene mediante una doble irradiación sobre la señal doblete de los metilenos bencílicos, que nos permite identificar inequívocamente en el receptor **1** el triplete a 6.22 ppm como la del NH interior de la urea y la desplazada a 5.87 ppm como la del NH exterior unido al butilo. En el receptor **2** los NH interior y exterior resuenan a 6.18 ppm y a 5.79 ppm, respectivamente.

A continuación se muestra una asignación completa de todas las señales tanto de protón como de carbono que se han establecido en base a experimentos COSY, HMQC y HMBC.



**Tabla 1.** Datos de los espectros de RMN <sup>1</sup>H y RMN <sup>13</sup>C de los receptores 1 y 2. Espectros realizados en DMSO-*d*<sub>6</sub>.

Posición	Receptor 1		Receptor 2	
	δ <sub>H</sub> (ppm)	δ <sub>C</sub> (ppm)	δ <sub>H</sub> (ppm)	δ <sub>C</sub> (ppm)
<b>1</b>		149.1 s		159.4 s
<b>2</b>	6.99 (s)	124.2 d	6.62 (s)	120.2 d
<b>3</b>		143.4 s		143.6 s
<b>4</b>	6.67 (s)	117.9 d	6.83 (s)	112.1 d
<b>5</b>	4.03 (d)	42.3 t	4.06 (d)	42.8 t
<b>6</b>		157.8 s		157.9 s
<b>7</b>	2.94 (c)	39.5 t	2.88 (c)	39.0 t
<b>8</b>	1.29 (m)	32.0 t	1.23 (m)	32.0 t
<b>9</b>	1.29 (m)	19.5 t	1.23 (m)	19.4 t
<b>10</b>	0.85 (t)	13.7 c	0.83 (t)	13.5 c
<b>11</b>		130.5 s		s
<b>12</b>		129.1 s		119.7 s
<b>13</b>	8.25 (d)	118.1 d	7.99 (d)	122.1 d
<b>14</b>	7.75 (t)	129.3 d	7.57 (t)	126.2 d
<b>15</b>	7.33 (d)	115.6 d	7.87 (t)	130.6 d
<b>16</b>		151.8 s	8.22 (d)	129.5 d
<b>17</b>		128.9 s		150.0 s
<b>18</b>	8.60 (d)	132.1 d		
<b>19</b>	7.63 (t)	123.5 d		
<b>20</b>	8.11 (d)	130.8 d		
<b>21</b>	2.85 (s)	45.0 c		
<b>NH interior urea</b>	6.22 (t)		6.18 (t)	

NH exterior urea	5.87 (t)		5.79 (t)	
------------------	----------	--	----------	--

### 1.2.2. Estudios de asociación por RMN $^1\text{H}$

Los sustratos usados en este trabajo son las sales di-tetrabutylamónicas (di-TBA) de los ácidos dicarboxílicos correspondientes, que se preparan a partir de cada ácido con dos equivalentes de una disolución de hidróxido de tetrabutylamonio. Se evapora a vacío el disolvente hasta total ausencia de agua, ya que su presencia interferiría en el proceso de asociación compitiendo por los enlaces de hidrógeno.

Para determinar el valor de las constantes de asociación ( $K_{as}$ ) se realizaron valoraciones mediante espectroscopia de RMN  $^1\text{H}$ , en la cual es requisito indispensable que el desplazamiento químico de alguno de los protones en el complejo sea diferente al de los compuestos aislados.

A diferencia de otros métodos espectroscópicos, como UV o IR, en los cuales las bandas del complejo y de sus componentes aislados aparecen independientes, en RMN  $^1\text{H}$  se obtiene normalmente una única señal de manera que el desplazamiento que se observa es un promedio entre el correspondiente al complejo y al componente aislado.<sup>9</sup> Este hecho es debido a que la formación y ruptura del complejo resultan muy rápidas con respecto a la escala de tiempos de la espectroscopia de RMN  $^1\text{H}$ , que precisa del orden del segundo de vida media para poder diferenciar señales distintas.

Las constantes de asociación se midieron añadiendo a una disolución de concentración  $4 \times 10^{-3}$  M del receptor (en  $\text{CDCl}_3$ -4%  $\text{DMSO}-d_6$  o  $\text{DMSO}-d_6$  puro, según se indique en cada caso), alícuotas de otra disolución  $1.6 \times 10^{-2}$  M del huésped en el mismo disolvente, hasta llegar a la saturación, esto es, hasta que los valores de desplazamientos químicos resultan prácticamente constantes.

De los espectros de RMN  $^1\text{H}$  se obtiene la variación en el desplazamiento químico de las señales del receptor a medida que se forma el complejo, las cuales

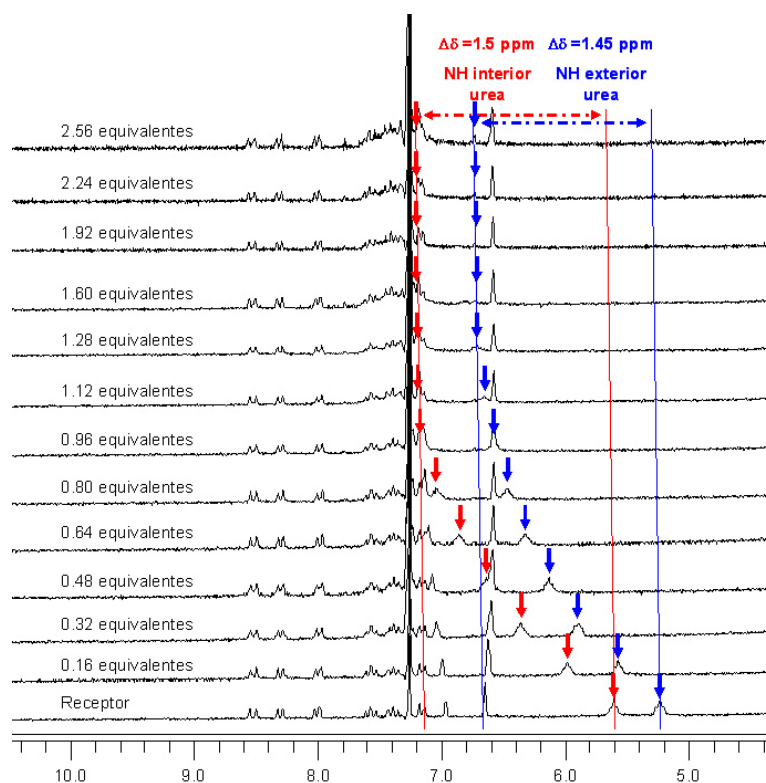
---

<sup>9</sup> Lackman, M. L.; Sternell, S. "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry" Pergamon Press, London, 1969.

comparadas con las del receptor aislado, y junto al número de equivalentes de sustrato que se añaden, proporcionan la información necesaria para obtener el valor de la constante de asociación. Para ello se emplea un programa de cálculo de regresiones no lineales basado en el método Montecarlo.

### ***1.2.2.1. Evaluación de la capacidad de asociación de los receptores 1 y 2.***

Ambos receptores **1** y **2** pueden formar complejos ditópicos con los sustratos mediante el establecimiento de hasta cuatro enlaces de hidrógeno. Para evaluar la capacidad enlazante realizamos valoraciones con varios dicarboxilatos de longitud variable, los dicarboxilatos succinato ( $C_4$ ), glutarato ( $C_5$ ) y adipato ( $C_6$ ). Las valoraciones se realizan en  $CDCl_3$ -4% DMSO- $d_6$  para asegurar la total solubilidad de los receptores, no muy solubles en cloroformo. Seguidamente se muestra como ejemplo el estudio con glutarato de di-TBA. La adición de cantidades sucesivas de glutarato según el método anterior, condujo a desplazamientos significativos a campos más bajos de las señales de los protones de las ureas,  $\approx 1.5$  ppm en cada caso, confirmando la formación de complejos receptor-dianión mediante enlaces de hidrógeno.



**Figura 12.** Valoración del receptor **1** con glutarato de di-TBA.

Al representar los valores de los incrementos en los desplazamientos ( $\Delta\delta$ ) de los NH frente al número de equivalentes de sustrato añadidos, se observó que los puntos no se ajustaban correctamente a una curva para un modelo de asociación 1:1 receptor-sustrato.

Para determinar la estequiometría del complejo se utilizó el método de variaciones continuas, método de Job.<sup>10</sup> Aplicando este método se puede conocer la estequiometría de un complejo entre un receptor (R) y un sustrato (G) representando, a una concentración total constante de receptor y sustrato ( $[R]+[G]$ ) pero con diferentes proporciones de receptor y sustrato, el cambio observado en el

<sup>10</sup> a) Chen, Q. Y.; Chen, C. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2468.

b) Connors, K. A. *Binding Constants*; Wiley: New York, 1987.

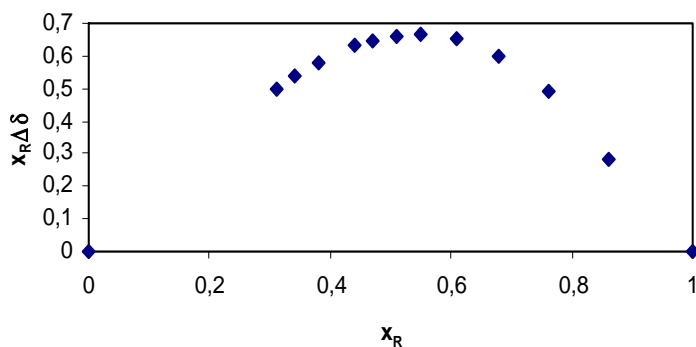
c) Schneider, H. J.; Yatsimirsky, A. K. *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons: New York, 2000.



desplazamiento químico ( $\Delta\delta$ ) de un protón del receptor multiplicado por la fracción molar del mismo ( $x_R=[R]/[R]+[G]$ ) como una función de dicha fracción molar ( $x_R$ ) (Job's plot). Un máximo o un mínimo en dicho gráfico indica en la abscisa la estequiometría del complejo: si el máximo aparece cuando la fracción molar del receptor es 0.50 se trata de la formación de un complejo 1:1; si  $x_R=0.33$  (complejo 1:2);  $x_R=0.25$  (complejo 1:3);  $x_R=0.67$  (complejo 2:1);  $x_R=0.75$  (complejo 3:1).

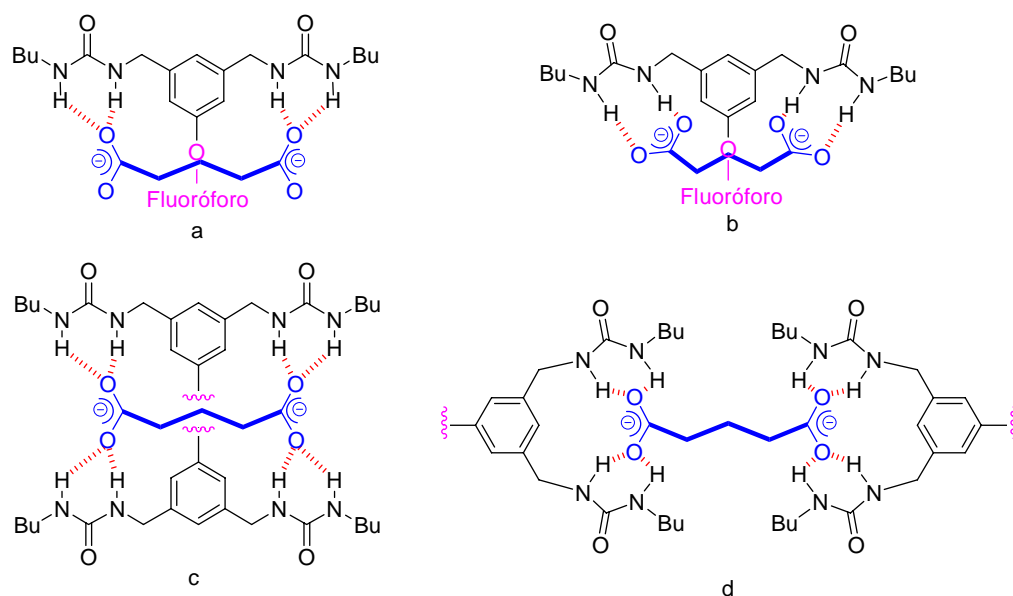
En nuestro caso se trabajó con disoluciones de concentración total  $4 \times 10^{-3}$  M, en  $CDCl_3$ -4%  $DMSO-d_6$ , preparando diez muestras en las que las fracciones molares de receptor y sustrato varían, en sentidos opuestos, a intervalos de 0.1. Así la fracción molar del receptor se reduce desde 1.0 (receptor puro, muestra 1) a 0.1 (muestra 10), mientras que la fracción molar del sustrato aumenta desde 0.0 (muestra 1) a 0.9 (muestra 10). Se registraron los espectros de RMN  $^1H$  a partir de los cuales se obtuvieron los cambios en los desplazamientos del protón seleccionado del receptor ( $\Delta\delta$ ).

La Figura 13 muestra el Job's plot del receptor **1** con glutarato. Como puede verse se alcanza un máximo cuando la fracción molar del receptor es  $\approx 0.6$ , en vez de un valor de 0.50 que correspondería al complejo 1:1, lo cual muestra que no hay un único asociado.



**Figura 13.** Gráfica de Job (Job's plot) del receptor **1** con glutarato.

Los datos sugieren un equilibrio entre los complejos 1:1 y 2:1, para los que proponemos las estructuras *a-b* y *c-d* de la Figura 14.



**Figura 14.** Estructuras propuestas para los complejos de asociación con estequiometrías: a) y b) 1:1 y c) y d) 2:1 (receptor-sustrato), del receptor **1** con glutarato.

### 2.3. Estudios de fluorescencia con los receptores **1** y **2**

Aunque las  $K_{as}$  resultaron bajas y se confirmó la formación de complejos con diferente estequiometría, se realizaron ensayos preliminares de fluorescencia que se describen a continuación.

En primer lugar se determinó el rendimiento cuántico de fluorescencia,  $\Phi_F$ , de los receptores **1** y **2** para lo cual se tomó como contador cuántico de referencia el sulfato de quinina<sup>11</sup> que absorbe y emite en el mismo rango de longitudes de onda que los receptores **1** y **2** según se muestra en la Tabla 2. Aplicando las ecuaciones que se detallan en la parte experimental de la memoria (en el CD) se calculó el valor del rendimiento cuántico para el receptor **1** que fue de 0.09 y para el receptor **2** de 0.01. Teniendo en cuenta que se consideran rendimientos cuánticos bajos a los valores inferiores a  $10^{-3}$  ambos receptores poseen valores aceptables, si bien el receptor con el grupo dansilo es bastante más fluorescente que el de acridina.

<sup>11</sup> Meech, S. R.; Phillips, D. J. *Photochem.* **1983**, 23, 193.

**Tabla 2.** Las longitudes de onda de absorción y emisión del sulfato de quinina se encuentran en el mismo rango que las de los receptores **1** y **2**.

	<b>Receptor 1</b>	<b>Receptor 2</b>	<b>Sulfato de quinina</b>
Rango de absorción (nm)	275-400	300-440	310-410
Rango de emisión (nm)	400-600	450-600	380-490

Para conocer si existe una respuesta óptica medible en el proceso de asociación, se registraron los espectros de absorción y de emisión de fluorescencia de los receptores **1** y **2** en CHCl<sub>3</sub>-4% DMSO, en ausencia y en presencia de la sal del dianión glutarato.

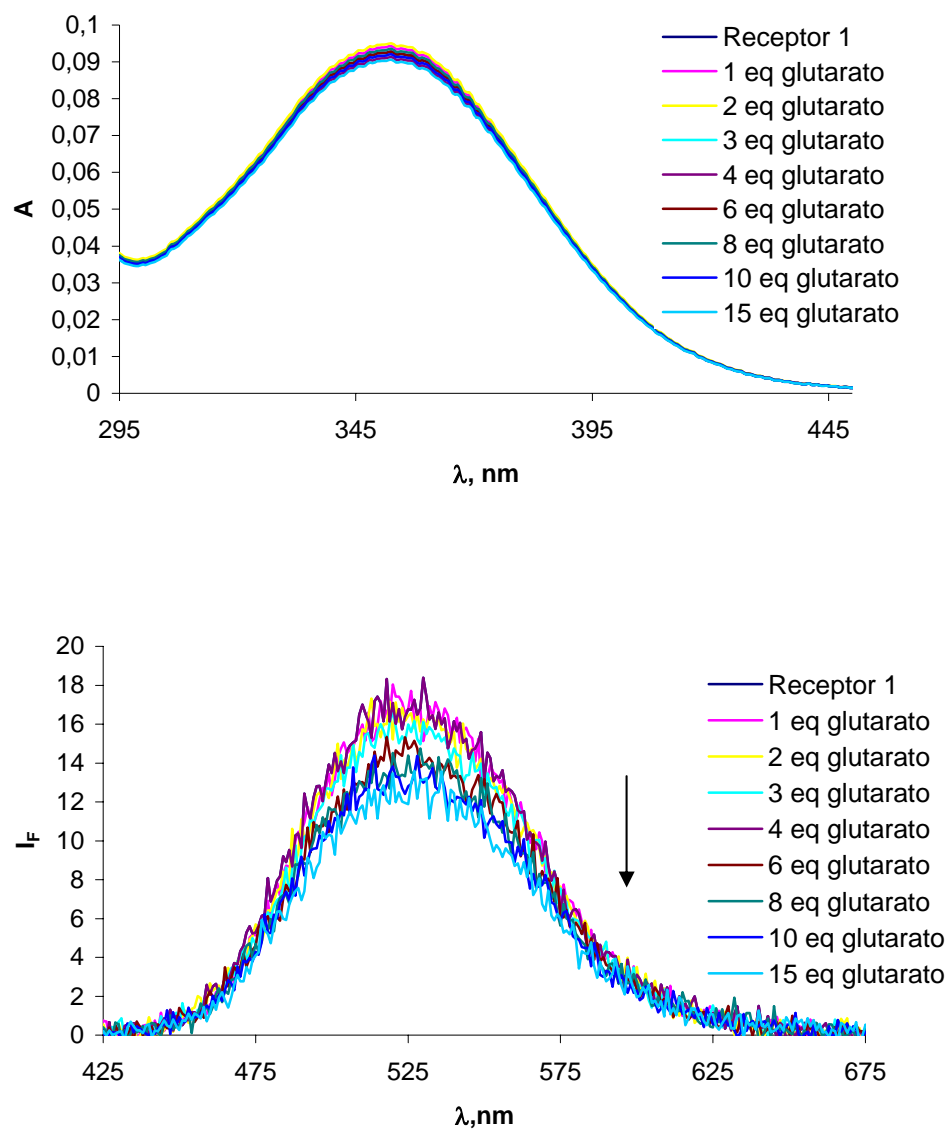
En este disolvente, los espectros de absorción de ambos receptores cumplieron la ley de Lambert-Beer no observándose cambios espectroscópicos al variar la concentración. Esto implica una distribución homogénea en el disolvente y la ausencia de agregados.

Al registrar el espectro de absorción UV-Vis del receptor **1** a una concentración  $1.84 \times 10^{-5}$  M presenta una banda de absorción con un máximo a  $\lambda_{ab}=355$  nm. Excitando a esta longitud de onda, el espectro de fluorescencia presenta una banda de emisión centrada a  $\lambda_{em}=525$  nm y con intensidad de fluorescencia  $I_F=17$ .

La concentración del receptor se eligió de forma que la absorbancia estuviera por debajo de 0.1 para que no se produzcan efectos de filtro, es decir, para que la radiación fluorescente emitida no sea reabsorbida por otras moléculas de la muestra antes de que emerja de la disolución.

Se monitorizaron los espectros de absorción UV-Vis y de fluorescencia del receptor **1** y de su complejo con glutarato y los cambios espectroscópicos se recogen en la Figura 15 b). La intensidad de fluorescencia del receptor decreció gradualmente a medida que se añadió el sustrato, alcanzando la saturación con quince equivalentes

del dicarboxilato; en este punto de saturación la disminución o quenching de la intensidad de fluorescencia fue próximo al 30%.



**Figura 15.** a) Espectros de absorción UV-Vis (arriba) y b) Espectros de emisión de fluorescencia (abajo) del receptor **1** ( $1.84 \times 10^{-5}$  M), solo y en presencia de distintas cantidades de glutarato en  $\text{CHCl}_3$ -4% DMSO.  $\lambda_{\text{exc}} = 355$  nm.

Durante el curso de la valoración no hubo otros cambios espectroscópicos en la emisión. Al mismo tiempo, los espectros de absorción se mantuvieron prácticamente constantes durante la valoración con glutarato (Figura 15 a)) lo cual permite suponer que la fluorescencia del sistema disminuye por la formación del complejo vía un mecanismo de transferencia electrónica fotoinducida o PET.

En un proceso PET con sensores neutros, usando como es nuestro caso un modelo *receptor-espaciador-fluoróforo*, se dan unos supuestos que se cumplen en este estudio como son: no se observan cambios en los espectros de absorción del fluoróforo al añadir el sustrato; no cambia la forma de la banda de emisión de fluorescencia ni la longitud de onda y solamente cambia el rendimiento cuántico, es decir la intensidad de la emisión de fluorescencia después de la adición del anión.

Como experimento de control se estudió el efecto del dianión glutarato en el espectro de fluorescencia del éster metílico de dansilo ( $1.84 \times 10^{-5}$  M) en  $\text{CHCl}_3$ -4% DMSO, pero no se observó atenuación de la fluorescencia. Este resultado indica que la disminución de la emisión de **1** no es causada directamente por la interacción del grupo dansilo y el dianión añadido, sino por la interacción mediante enlaces de hidrógeno entre los grupos urea y el dianión.

Por otra parte, el receptor **2** mostró bandas de absorción pero baja emisión de fluorescencia; además no se observaron cambios significativos en la emisión durante el proceso de complejación. En este caso, la baja fluorescencia de **2** puede ser atribuida a un proceso de desactivación provocado por un mecanismo PET desde uno de los pares electrónicos solitarios del átomo de oxígeno del éter a la unidad de acridina fotoexcitada.

En este punto, los datos disponibles indicaron que los receptores **1** y **2** preparados como modelo podrían ser válidos para extrapolar a nuevos receptores. El espaciador cumple además adecuadamente con los requisitos necesarios y el receptor **1** se comporta como un quimiosensor tipo PET, al formarse el complejo. Con el objetivo de mejorar el proceso de asociación y obtener asociados moleculares con

estequiometrías 1:1, se continuó el trabajo desarrollando nuevos quimiosensores basados en unidades de pirrol como sistemas enlazantes.

### 1.3. ¿Por qué los pirroles?

Durante la pasada década el interés por los receptores para aniones basados en unidades de pirrol ha ido en aumento. En el grupo de Sessler se han sintetizado una gran variedad de porfirinas expandidas, calixpirroles y dipirrolilquinoxalinas<sup>12</sup> capaces de asociar aniones. También se han descrito receptores que contienen pirrol-amidas,<sup>13</sup> pirrol-amidoureas y tioureas,<sup>14</sup> y Jurczak<sup>15</sup> ha llevado a cabo estudios comparativos entre receptores pirrol-amidas y pirrol-tioamidas. Por otra parte, Schmuck<sup>16</sup> y colaboradores han incorporado la unidad de pirrol a receptores con grupos guanidinio. Estos receptores con carga positiva han demostrado su eficacia para asociar carboxilatos y aminoácidos.

Los pirroles no son particularmente ácidos o básicos, por lo que sus interacciones de enlace de hidrógeno *NH*-anión, se pueden utilizar bajo una gran variedad de condiciones de pH.<sup>17</sup>

También son especialmente atractivos para el reconocimiento de aniones, porque los pirroles al no contener un grupo aceptor de enlaces de hidrógeno no se pueden autoasociar, como ocurre frecuentemente con otras entidades moleculares como amidas y ureas capaces de autoagregarse vía interacciones  $C=O \cdots HN$ .

---

<sup>12</sup> a) Gale, P. A.; Anzenbache, P., Jr.; Sessler, J. L. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *222*, 57-102.

b) Sessler, J. L.; Camiolo, S.; Gale, P. A. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 17-55.

<sup>13</sup> a) Yin, Z.; Li, Z.; Yu, A.; He, J.; Cheng, J. P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6803-6806.

b) Gale, P. *Chem. Commun.* **2005**, 3761-3772.

<sup>14</sup> Evans, L. S.; Gale, P. A.; Light, M. E.; Quesada, R. *New J. Chem.* **2006**, *30*, 1019-1025.

<sup>15</sup> Zielinski, T.; Jurczak, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4081.

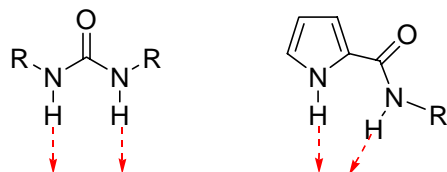
<sup>16</sup> a) Schmuck, C.; Machon, U.; *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1109.

b) Schmuck, C.; Geiger, L. *Chem. Commun.* **2005**, 772.

<sup>17</sup> Gale, P. A. Camiolo, S.; Sessler, J. L. en Atwood, J. L.; Steed, J. W. (Eds) *The Encyclopedia of Supramolecular Chemistry*, Marcel Dekker.

A su vez los pirroles son relativamente fáciles de funcionalizar e incorporar en estructuras cíclicas y acíclicas.

A diferencia de las ureas, estructuras comúnmente usadas para asociar aniones carboxilato, los 2-amidopirroles presentan una orientación de los enlaces de hidrógeno más convergente (Figura 16).<sup>18</sup>



**Figura 16.** Los 2-amidopirroles tienen un sitio de enlace más convergente que las ureas.

Así, los receptores para aniones basados en pirroles pueden presentar una serie de características ventajosas en tamaño, forma, estructura y propiedades electrónicas sobre otros receptores aniónicos.

Aunque la presencia de grupos sustractores de electrones en las posiciones 3 y 4 del anillo de pirrol podría ser conveniente, ya que al aumentar la acidez del NH pirrólico formarían enlaces de hidrógeno más fuertes, tienen el riesgo de desprotonación por parte de los dicarboxilatos básicos (como ocurre en el caso de los receptores 3,4-dicloro pirrólicos descritos por Gale al intentar asociar fluoruro).<sup>19</sup>

#### **1.4. Receptores neutros basados en 2-amidopirroles**

Como se ha visto los pirroles se han utilizado para asociar monocarboxilatos, pero hasta donde nosotros conocemos no se han utilizado para dicarboxilatos; por esta

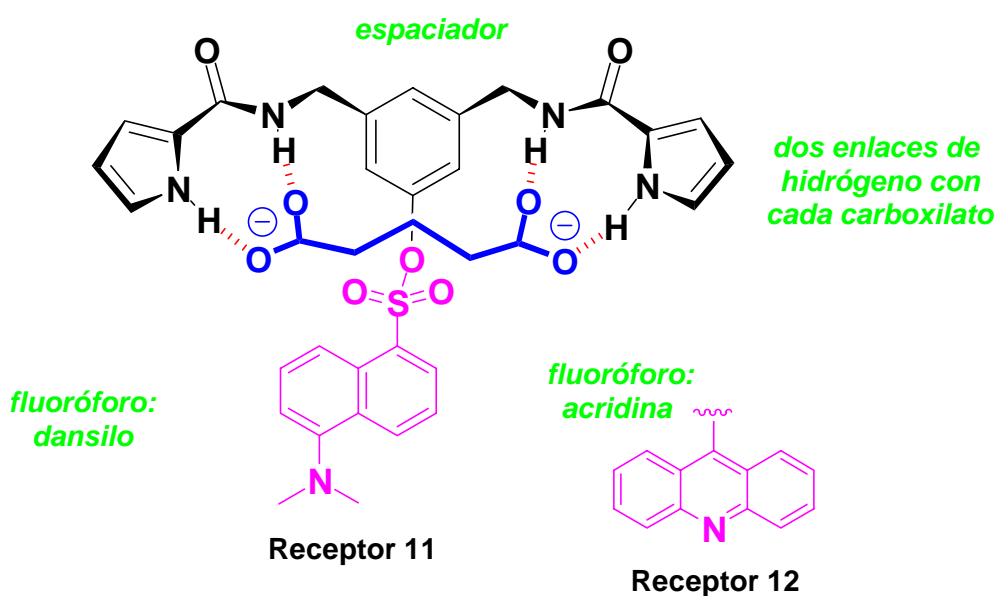
---

<sup>18</sup> Gale, P. A.; Camiolo, S.; Tizzard, G. J.; Chapman, C. P.; Light, M. E.; Coles, S. J.; Hursthouse, M. B. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7849-7853.

<sup>19</sup> Camiolo, S.; Gale, P. A.; Hursthouse, M. B.; Light, M. E.; Shi, A. *J. Chem. Commun.* **2002**, 758-759.

razón nos propusimos incorporar pirroles en estos receptores de forma análoga a los receptores con las unidades enlazantes de ureas **1** y **2**.

Diseñamos los receptores neutros ditópicos **11** y **12** de la Figura 17, que se sintetizaron por unión de dos grupos enlazantes de 2-acilpirrol al espaciador semirrígido de *m*-xililendiamina a través de funciones amida, las cuales son comúnmente usadas como dadores de enlaces de hidrógeno en receptores para aniones. Cabe esperar que los NH de los pirroles y los de las amidas formen de manera concertada enlaces de hidrógeno con los oxígenos negativamente cargados de los carboxilatos, estableciendo un complejo estabilizado hasta por cuatro enlaces de hidrógeno.



**Figura 17.** Estructura propuesta para los complejos de glutarato con los quimiosensores ditópicos **11** y **12** basados en unidades de 2-amidopirrol.



### 1.4.1. Síntesis de los receptores 11 y 12

A partir del pirrol se preparó el 2-tricloroacetyl derivado **13**<sup>20</sup> por tratamiento con cloruro de tricloroacetyl utilizando lutidina como base. El tratamiento posterior del tricloroacetyl derivado con la diamina **5** condujo a **14** con buenos rendimientos en ambos pasos. La introducción de los grupos fluorogénicos cloruro de dansilo y 9-cloroacridina se llevó a cabo según el procedimiento descrito anteriormente, obteniéndose los receptores **11** y **12** con rendimientos globales de 76% y 92% respectivamente. Los HRMS presentan iones moleculares concordantes con las estructuras.

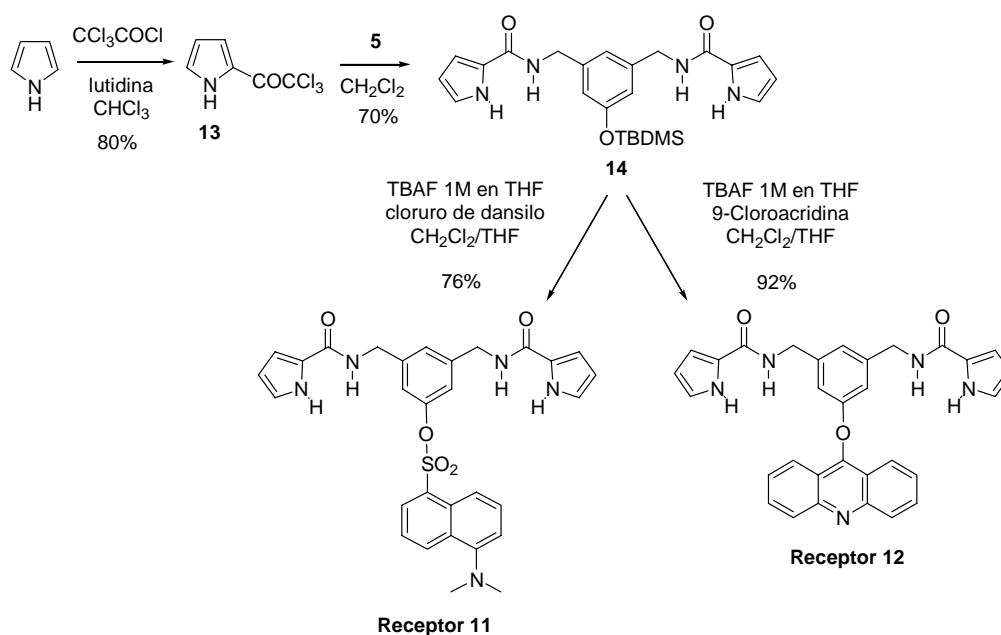


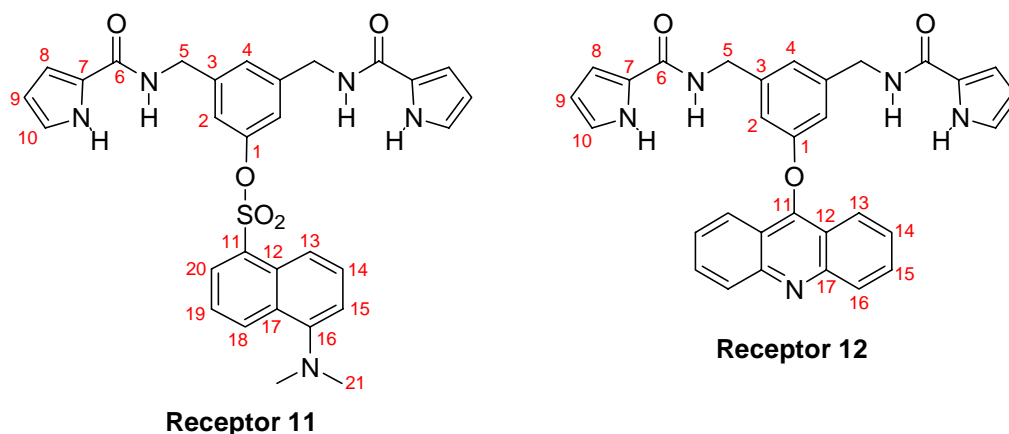
Figura 18. Síntesis de los receptores **11** y **12**.

De los espectros de RMN  $^1\text{H}$  realizados en  $\text{DMSO-}d_6$  del receptor **11** destacamos las señales de los protones del anillo de pirrol: H-10 (6.88 ppm, singlete ancho); H-8 (6.73 ppm, singlete ancho) y H-9 (6.10 ppm, multiplete). Los metilenos

<sup>20</sup> Harbuck, J. W.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3618.

bencílicos resuenan a 4.28 como doblete; los protones NH del pirrol se observan desplazados a 11.45 ppm y a 8.48 ppm aparecen los de las amida.

A continuación se recoge en la Tabla 3 una asignación completa de los desplazamientos químicos de  $^1\text{H}$  y de  $^{13}\text{C}$  de ambos receptores.

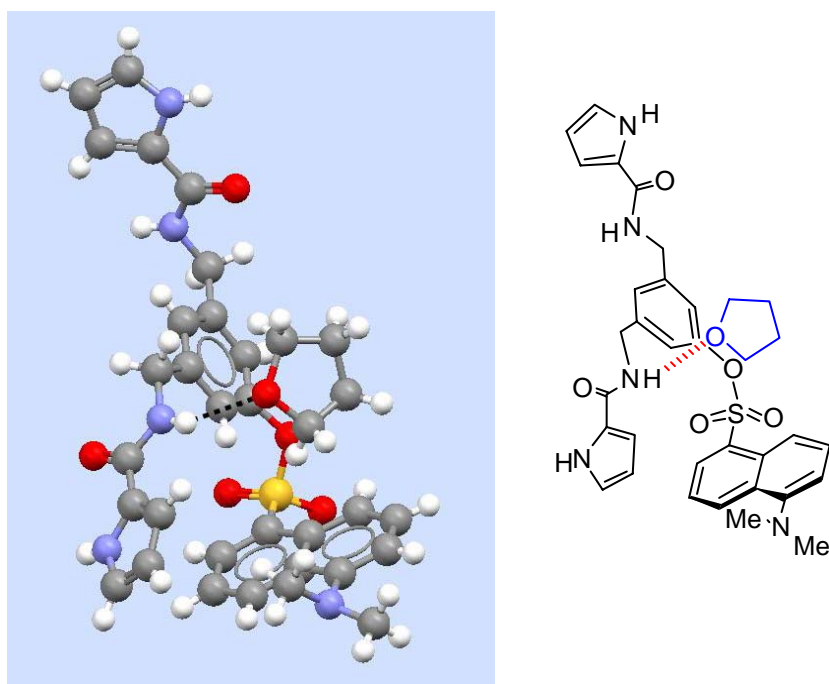


**Tabla 3.** Desplazamientos de  $^1\text{H}$  y de  $^{13}\text{C}$  de los receptores **11** y **12**. Espectros realizados en  $\text{DMSO-}d_6$ .

Posición	Receptor 11		Receptor 12	
	$\delta_{\text{H}}$ (ppm)	$\delta_{\text{C}}$ (ppm)	$\delta_{\text{H}}$ (ppm)	$\delta_{\text{C}}$ (ppm)
<b>1</b>		149.3 s		159.2 s
<b>2</b>	6.78 (s)	118.0 d	6.72 (s)	112.6 d
<b>3</b>		142.6 s		142.8 s
<b>4</b>	7.14 (s)	124.7 d	6.99 (s)	120.6 d
<b>5</b>	4.28 (d)	41.3 t	4.27 (d)	41.6 t
<b>6</b>		160.5 s		160.6 s
<b>7</b>		125.9 s		126.0 s
<b>8</b>	6.73 (m)	110.1 d	6.67 (m)	110.0 d
<b>9</b>	6.10 (m)	108.6 d	6.05 (m)	108.6 d
<b>10</b>	6.88 (m)	121.5 d	6.83 (m)	121.4 s
<b>11</b>		130.3 s		154.3 s
<b>12</b>		129.0 s		119.6 s
<b>13</b>	8.20 (d)	118.2 d	7.99 (d)	122.1 d
<b>14</b>	7.64 (t)	129.3 d	7.54 (t)	126.5 d
<b>15</b>	7.23 (d)	115.6 d	7.85 (t)	130.9 d

<b>16</b>		151.7 s	8.21 (d)	129.5 d
<b>17</b>		128.9 s		149.9 s
<b>18</b>	8.48 (d)	132.0 d		
<b>19</b>	7.42 (t)	123.4 d		
<b>20</b>	8.06 (d)	130.8 d		
<b>21</b>	2.81 (s)	45.0 c		
<b>NH amida</b>	8.48 (t)		8.47 (t)	
<b>NH pirrol</b>	11.45 (s)		11.40 (s)	

La cristalización del receptor **11** en THF permitió obtener monocristales aptos para el estudio por difracción de rayos X. En la Figura 19 se presenta la estructura de **11**, que incluye una molécula del disolvente de cristalización, THF, enlazada por su oxígeno al NH de una de las amidas.

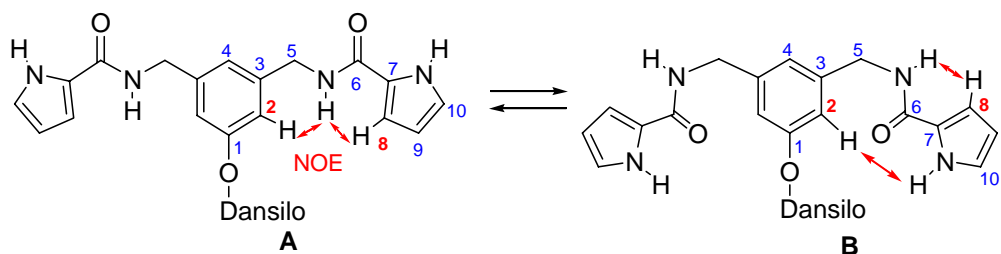


**Figura 19.** Estructura de rayos X del receptor **11** con una molécula de disolvente. Se establece un enlace de hidrógeno entre un NH de amida y el oxígeno del THF (NH amida...O = 2.95 Å). El receptor adopta una conformación *anti* para las amidas y los NH pirrólicos se disponen en *sin* con el oxígeno carbonílico.

El análisis de la estructura cristalina muestra el receptor libre en una conformación en la cual los grupos amida adoptan su conformación más estable, estando el oxígeno del grupo carbonilo en la misma dirección que el NH de los pirroles. Según esta conformación, la formación de los complejos con los dicarboxilatos sólo estaría estabilizada por dos enlaces de hidrógeno.

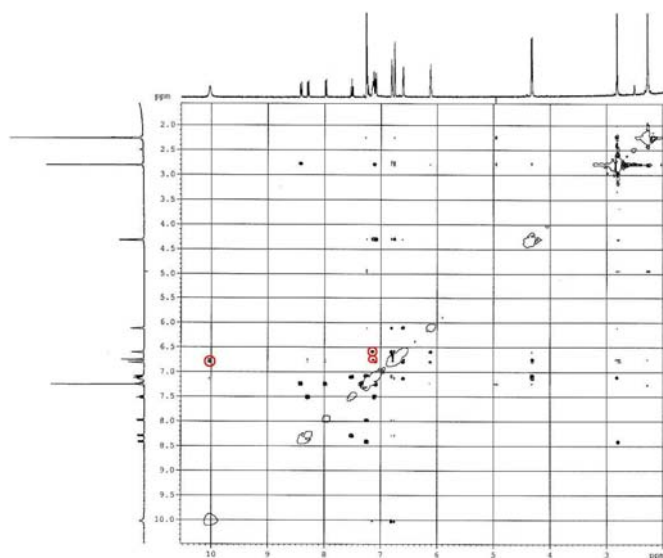
Para determinar la conformación del receptor **11** en disolución se realizaron experimentos 2D ROESY en  $\text{CDCl}_3$ -4%  $\text{DMSO-}d_6$  (Figura 21). Se observa efecto NOE entre los NH de amida y H-2 (fenilo) y H-8 (pirrol) y no se observa ningún NOE de las amidas con los NH de pirrol lo que indica que la conformación **A** (Figura 20) es una posible conformación del receptor en disolución.

Por otra parte, el experimento ROESY revela la proximidad entre los protones NH pirrólicos y los protones H-2 del fenilo; la explicación se puede encontrar en una nueva conformación de la molécula (conformación **B**, Figura 20) a la que se llega tras un giro alrededor del enlace  $\text{CH}_2\text{-NH}$ , según análisis con los modelos moleculares CPK. En esta conformación se mantiene la distinta orientación de los NH de pirrol y NH de amida, ya observada en la conformación **A**.



**Figura 20.** El receptor **11** adopta ambas conformaciones, **A** y **B**, en disolución.

Por lo tanto, podemos concluir que la molécula en disolución presenta las conformaciones, **A** y **B** y que los efectos observados son sólo en parte coincidentes con la situación en estado sólido.

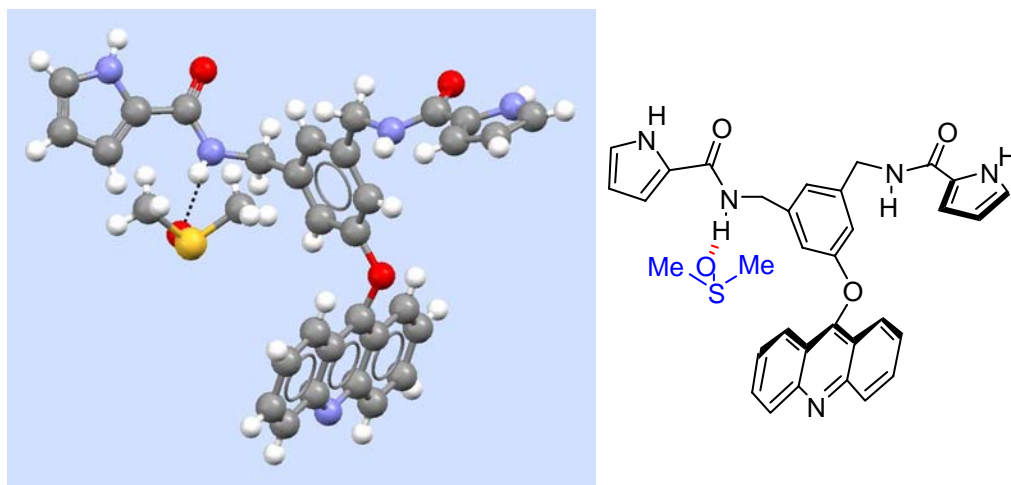


**Figura 21.** Espectro ROESY de **11** en  $\text{CDCl}_3$ -4%  $\text{DMSO-}d_6$ . Las correlaciones comentadas se han rodeado con círculos.

De acuerdo con el análisis conformacional realizado, ninguna de las dos conformaciones del receptor detectadas en disolución se encuentra ya preorganizada para poder formar asociados estabilizados a través de cuatro enlaces de hidrógeno. Esto implica que la formación de los complejos con los dicarboxilatos va a suponer una pérdida adicional de entropía debida a las restricciones conformacionales generadas al unirse al sustrato.

Por lo tanto, sería deseable disponer de receptores más preorganizados en los que la conformación del receptor tipo “pinza bidentada” permita la formación simultánea de cuatro enlaces de hidrógeno, sin coste entrópico adicional.

En el caso del receptor **12**, mucho más insoluble que **11**, también se consiguió determinar su estructura por difracción de rayos X a partir de cristales obtenidos en DMSO como disolvente. El análisis de los resultados muestra que las dos unidades de pirrol en estado sólido adoptan la misma conformación que en el receptor anterior, **11**. También se observa la presencia de una molécula de disolvente, unida al receptor a través un enlace de hidrógeno formado entre uno de los NH de amida y el átomo de oxígeno del DMSO.



**Figura 22.** Estructura de rayos X del receptor **12**. Posee la misma disposición relativa de los grupos amida y pirrol que el receptor **11**. Incluye una molécula de DMSO, cuyo oxígeno establece un enlace de hidrógeno con el NH de una de las amidas (NH amida...O = 2.95 Å).

#### 1.4.2. Estudios de asociación por RMN $^1\text{H}$

Los estudios para investigar las propiedades complejantes de los receptores **11** y **12** hacia los aniones dicarboxilato, se realizaron por RMN  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$ -4% DMSO- $d_6$  para asegurar la total solubilidad de los receptores. La formación de autoasociados quedó descartada ya que durante la realización de experimentos de dilución con los receptores no se observaron cambios significativos en las señales de los espectros de RMN  $^1\text{H}$ .

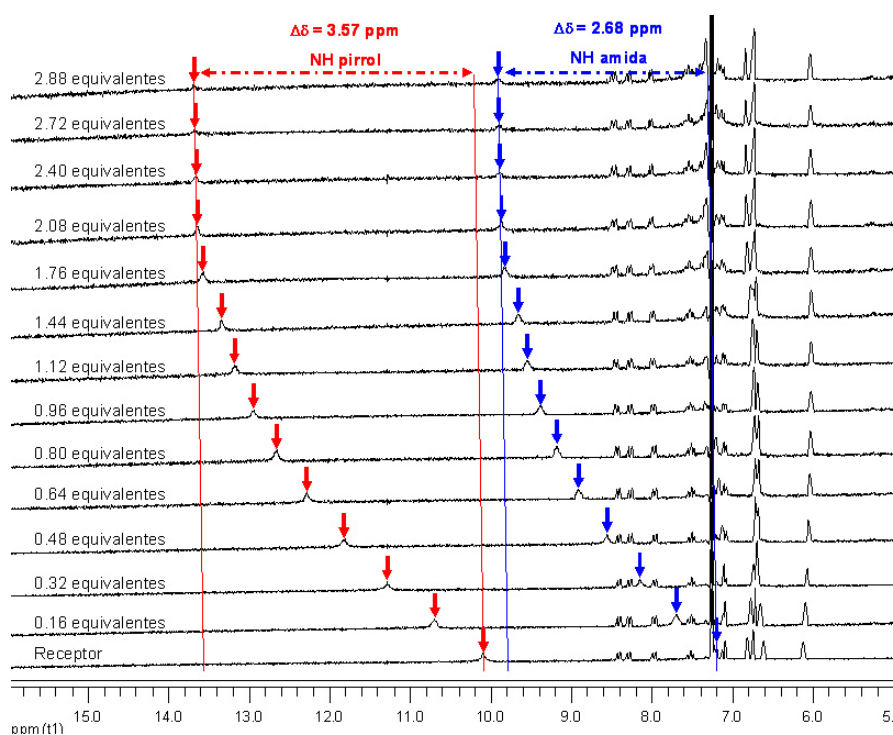
En presencia de aniones dicarboxilato los espectros de ambos receptores muestran grandes cambios en los desplazamientos químicos de los protones NH, tanto de amida como de pirrol, lo cual confirma la implicación directa de ambos tipos de protones en la formación de enlaces de hidrógeno durante el proceso de asociación.

Para realizar las valoraciones los dianiones fueron añadidos como sus sales ditetrabutylamónicas. La adición gradual de alícuotas de soluciones de los diferentes aniones dicarboxilato alifáticos [ $^-\text{OOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COO}^-$ ] ( $n=2-6$ ) tales como succinato, glutarato, adipato, pimelato y suberato, a una disolución  $4 \times 10^{-3}$  M de los receptores

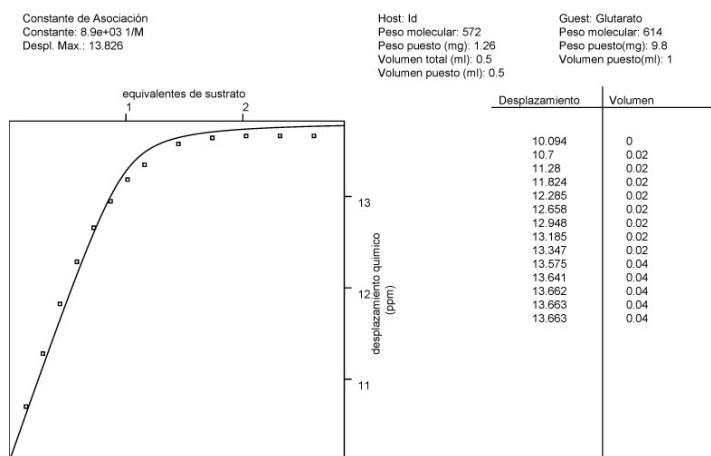
neutros **11** ó **12**, condujo a grandes desplazamientos hacia campo más bajo de las señales del protón NH de amidas y de NH de los pirroles.

Además, se observaron desplazamientos discretos a campos más altos para las señales de los protones del anillo de pirrol y de los metilenos. No se observó ningún cambio en las señales de los protones de los fluoróforos, indicando que esta parte de la molécula no participa en el proceso de asociación.

A modo de ejemplo se muestra en la Figura 23 la valoración del receptor **11** con la sal di-TBA del ácido glutárico (Figura 24).



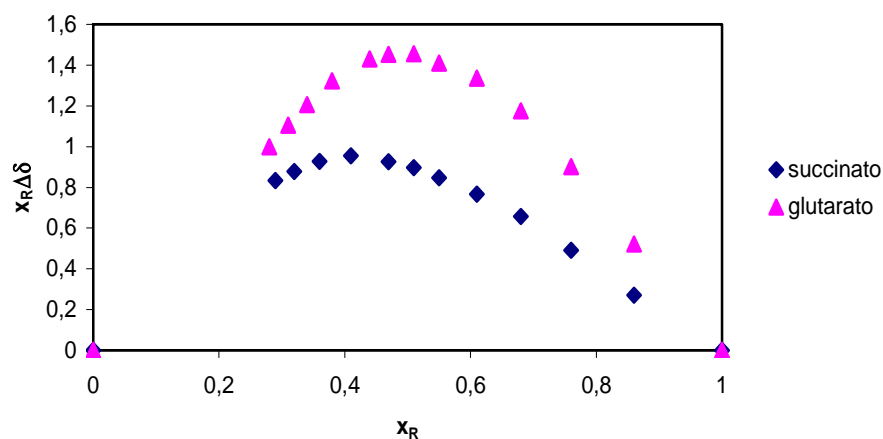
**Figura 23.** Región del espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **11** en  $\text{CDCl}_3$ -4%  $\text{DMSO-}d_6$  mostrando el efecto de la adición de cantidades crecientes de la sal glutarato de di-TBA.



**Figura 24.** Curva de valoración obtenida para el receptor **11** con la sal di-TBA del ácido glutárico.

El perfil de cada valoración indicó la formación de complejos con estequiometría 1:1 en todos los casos estudiados excepto para succinato. Estas estequiometrías se confirmaron también por el método de variaciones continuas (Job's plot). La Figura 25 muestra el análisis del receptor **11** con glutarato y con succinato a una concentración total de  $4 \times 10^{-3}$  M en  $\text{CDCl}_3$ -4%  $\text{DMSO}-d_6$ . Cuando la fracción molar fue 0.5 se alcanzó un máximo, lo cual demuestra la formación de un complejo 1:1 entre **11** y glutarato. En el caso de succinato el máximo se alcanza a 0.4 poniendo de manifiesto la formación de asociados con estequiometrías 1:1 ( $X_R=0.5$ ) y 1:2 ( $X_R=0.33$ ).

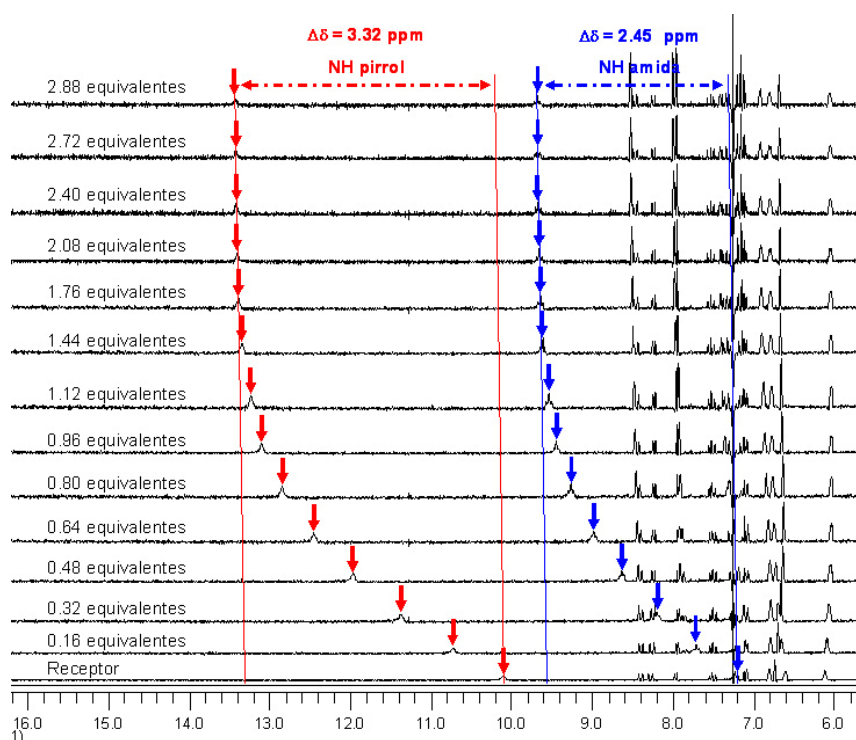




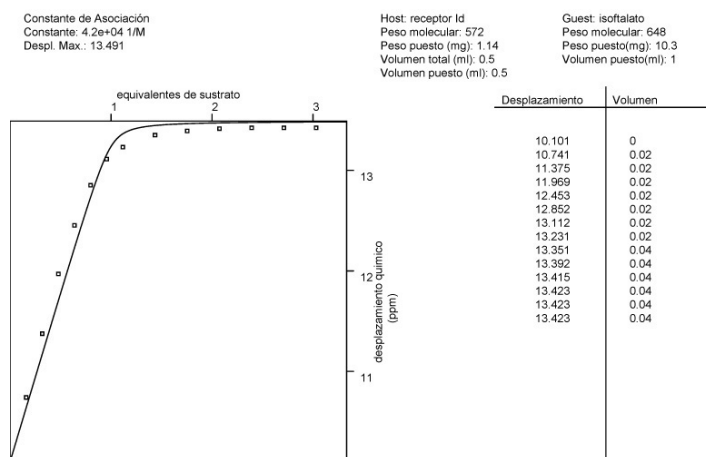
**Figura 25.** Job's plots del receptor **11** con las sal di-TBA de los ácidos glutárico y succínico.

También se realizaron estudios comparativos con algunos dicarboxilatos aromáticos isoftalato y tereftalato, para comprobar el efecto de la rigidez en el sustrato, aunque también hay que considerar que en este caso los aniones son menos básicos.

En la Figura 26 se muestran los cambios espectroscópicos del receptor **11** después de la adición de sucesivas cantidades de isoftalato. También se ha representado la curva de valoración obtenida (Figura 27).



**Figura 26.** Región del espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **11** en  $\text{CDCl}_3$ -4%  $\text{DMSO-}d_6$  mostrando el efecto de la adición de cantidades crecientes de isoftalato de di-TBA.



**Figura 27.** Curva de valoración obtenida en la valoración del receptor **11** con la sal di-TBA del ácido isoftálico.

En la tabla siguiente se muestran los valores de las  $K_{as}$  obtenidas en las valoraciones realizadas con los receptores pirrólicos de dansilo **11** y acridina **12** para diversos sustratos.

**Tabla 4.** Constantes de asociación  $K_{as}$  de los receptores **11** y **12** con los aniones dicarboxilato en  $CDCl_3$ -4%  $DMSO-d_6$ .

Entrada	Sustratos <sup>a</sup>	Receptor 11 $K_{as}$ ( $M^{-1}$ )	Receptor 12 $K_{as}$ ( $M^{-1}$ )
1	<b>Succinato</b>	Sin determinar	Sin determinar
2	<b>Glutarato</b>	$8.9 \times 10^3$	$5.8 \times 10^3$
3	<b>Adipato</b>	$5.6 \times 10^3$	$3.9 \times 10^3$
4	<b>Pimelato</b>	$5.3 \times 10^3$	$3.1 \times 10^3$
5	<b>Suberato</b>	$4.0 \times 10^3$	$2.8 \times 10^3$
6	<b>Isoftalato</b>	$4.2 \times 10^4$	$1.7 \times 10^4$
7	<b>Tereftalato</b>	$1.0 \times 10^4$	$6.2 \times 10^3$

<sup>a</sup> Los aniones se utilizan como sus sales di-TBA.

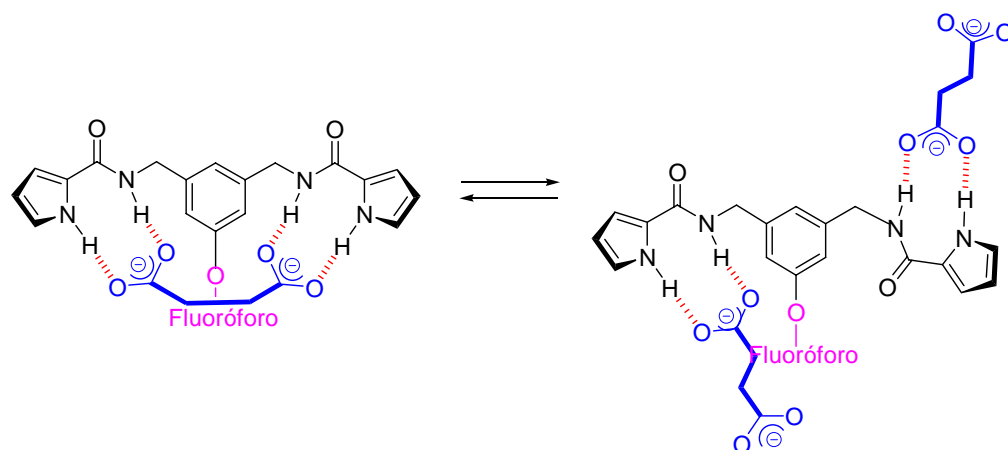
El análisis de los datos de la tabla permite extraer algunas conclusiones. Por una parte, es conocido que la selectividad entre dos ácidos dicarboxílicos puramente alifáticos es difícil de precisar debido a su flexibilidad; sin embargo está demostrado<sup>21</sup> que los valores de las  $K_{as}$  presentan una buena correlación lineal con la basicidad de los oxoaniones.

En nuestro caso y para los dos receptores estudiados, observamos una cierta preferencia según la longitud de la cadena de las especies aniónicas en el sentido siguiente: glutarato ( $C_5$ ) > adipato ( $C_6$ ) > pimelato ( $C_7$ ) > suberato ( $C_8$ ) > succinato ( $C_4$ ). Los complejos más fuertes se forman con aquellos dicarboxilatos (glutarato y adipato) cuya longitud de la cadena se adecua mejor a la cavidad de los receptores. Sin embargo, homólogos superiores como pimelato y suberato o inferiores como el

<sup>21</sup> Amendola, V.; Esteban-Gómez, D.; Fabbrizzi, L.; Licchelli, M. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 343.

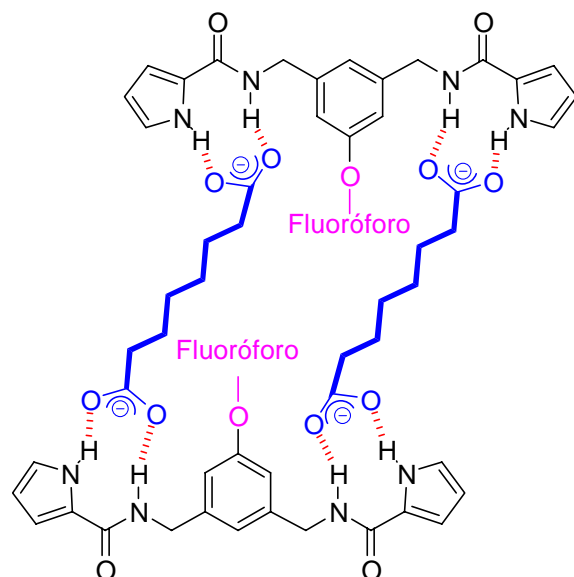
succinato muestran valores significativamente más pequeños de las constantes de asociación debido a las diferentes dimensiones de la cavidad y los sustratos.

Además, como ya se comentó, el succinato puede formar asociados con estequiometrías 1:1 y 1:2. La reducida longitud de la cadena lineal requiere una grave restricción conformacional para enlazar simultáneamente con las dos unidades del receptor. Por esta razón, el succinato forma también complejos de estequiometría 1:2 donde la mayor pérdida entrópica del asociado trimolecular queda compensada por la mayor libertad conformacional.



**Figura 28.** Estructuras propuestas para los complejos de los receptores **11** ó **12** y la sal di-TBA del succínico.

Análogamente en el caso del suberato el estudio de los modelos moleculares CPK muestra que la longitud del mismo es demasiado grande para poder ser albergado en la cavidad de los receptores con un modelo bimolecular de asociación 1:1. En su lugar, podrían formarse complejos en los que cada sustrato se une con dos unidades diferentes de receptor a través de sus carboxilatos. La estructura más sencilla se representa en la Figura 29.



**Figura 29.** Estructura más sencilla propuesta para los complejos de los receptores **11** o **12** con di-TBA suberato.

Un resultado interesante de selectividad se encontró con ambos receptores **11** y **12**, prefiriéndose la asociación de glutarato a succinato por un factor de 36 y 28 respectivamente.

Por otra parte, para glutarato y adipato el receptor con dansilo **11** (Tabla 4, entradas 2 y 3) tiene una afinidad ligeramente más alta que el receptor con acridina **12**. Esta diferencia se puede explicar por razones estéricas debidas a la rigidez y proximidad del fluoróforo. En el receptor **12**, el fluoróforo rígido acridina se conecta por una función éter al esqueleto base mientras que en el receptor **11**, la unión a través del grupo éster sulfónico del dansilo proporciona una mayor flexibilidad y mayor distancia.

Los aniones de los sustratos aromáticos, menos básicos pero más rígidos que los alifáticos, presentaron los valores más altos de  $K_{as}$ . Las mayores constantes con isoftalato que con tereftalato (Tabla 4, entradas 6 y 7) las justificamos considerando la mejor adaptación molecular del primero a la estructura del receptor ya que su basicidad es similar (Isoftálico:  $pK_{a1}=3.46$ ,  $pK_{a2}=4.46$ ; Tereftálico:  $pK_{a1}=3.51$ ,

pK<sub>a2</sub>=4.82). De nuevo el receptor con dansilo **11** forma asociados más fuertes con estos dicarboxilatos que el receptor **12**.

Los valores de constantes de asociación en el rango de 10<sup>3</sup>-10<sup>4</sup> M<sup>-1</sup> nos permite proponer asociados por formación de al menos cuatro enlaces de hidrógeno intermoleculares.

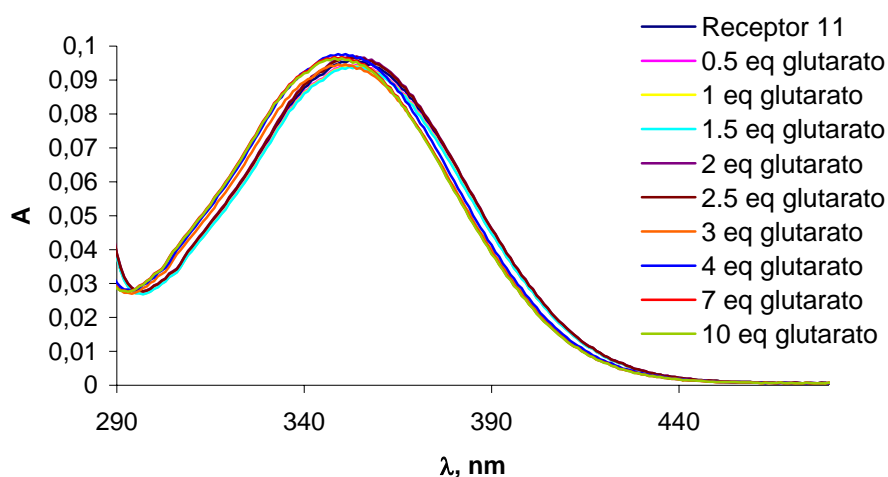
### 1.4.3. Estudios de fluorescencia con los receptores **11** y **12**.

Para evaluar el rendimiento cuántico de fluorescencia de los receptores se tomó como referencia el sulfato de quinina como se hizo anteriormente para los receptores de urea. Los resultados obtenidos con estos receptores en que las unidades coordinantes son pirroles, fueron muy similares a los obtenidos con ureas, valores de Φ<sub>F</sub>=0.092 y 0.014 para dansilo y acridina respectivamente, como era de esperar dada la similitud estructural.

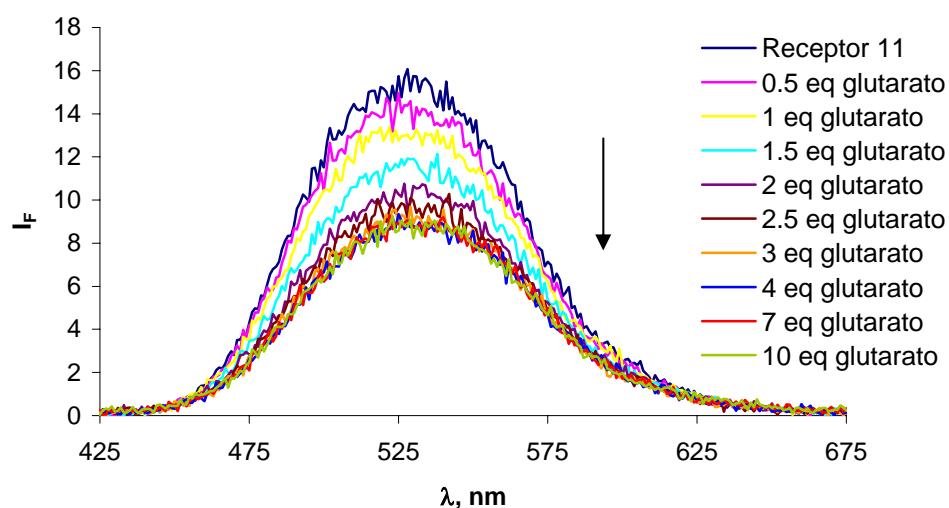
Para estimar la respuesta óptica de los receptores hacia los aniones dicarboxilato se llevaron a cabo valoraciones UV-Vis y de fluorescencia, mostramos nuevamente como ejemplo el glutarato de di-TBA.

Con el receptor de dansilo **11** se trabajó a una concentración de 2.13×10<sup>-5</sup> M para que la absorbancia estuviera en torno a 0.1 y en el disolvente anteriormente utilizado (CHCl<sub>3</sub>-4% DMSO). El espectro de absorción mostró una banda centrada a λ<sub>max</sub>=354 nm y no se observaron cambios significativos durante la adición de la sal del glutarato, desde 0 a 10 equivalentes. Cuando se excitó a una longitud de onda de 357 nm, el receptor **11** presentó una banda de emisión de fluorescencia con un máximo a λ<sub>em</sub>=530 nm. Durante la complejación con glutarato di-TBA se observó un notable grado de disminución (*quenching*) de fluorescencia: un 20% con la adición de 1 equivalente y próximo al 50% cuando se alcanzó el punto de saturación con la adición de 2.5 equivalentes de sustrato.

En las Figuras 30 y 31 se presentan los espectros de absorción y emisión de fluorescencia del receptor libre y los obtenidos por adiciones sucesivas de glutarato.



**Figura 30.** Espectros de absorción UV-Vis de **11** ( $2.13 \times 10^{-5}$  M) con diferentes cantidades de glutarato en CHCl<sub>3</sub>-4% DMSO.

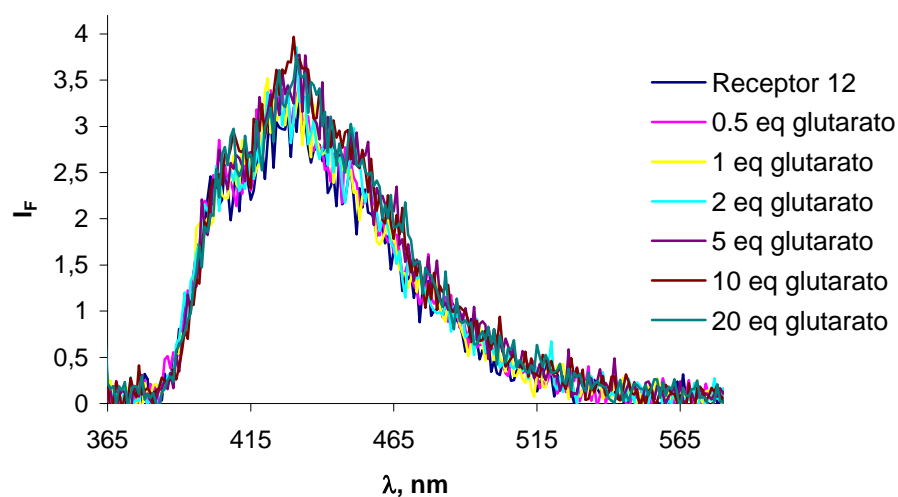
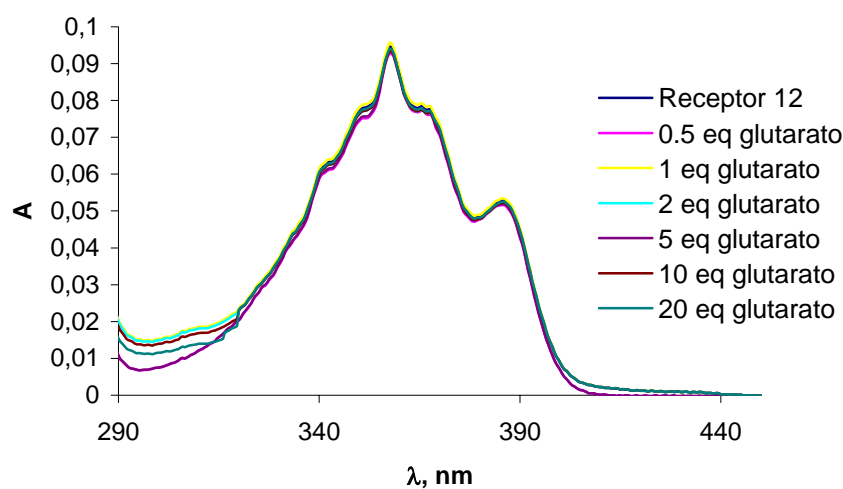


**Figura 31.** Cambios en la intensidad de emisión de fluorescencia del receptor **11** ( $2.13 \times 10^{-5}$  M) con la adición de glutarato en CHCl<sub>3</sub>-4% DMSO.  $\lambda_{ex}$ =357 nm.

Como las unidades enlazantes están separadas de los fluoróforos por el espaciador aromático de *m*-xililendiamina, la atenuación de la fluorescencia del receptor **11** se produce por un mecanismo PET.

La formación del asociado con el dianión mediante enlaces de hidrógeno con los NH de pirrol y amida del receptor causa un aumento en el potencial de reducción de estos enlaces NH favoreciendo el efecto PET desde la unidad enlazante al fluoróforo y produciéndose de este modo el quenching de la fluorescencia.

En contraste, el receptor con acridina **12** presenta un máximo de absorción a 357 nm y en el espectro de fluorescencia, obtenido al excitar a  $\lambda_{\text{ex}}=359$  nm, la banda de emisión está centrada a  $\lambda_{\text{em}}=430$  nm. La banda es débil y sólo se observaron cambios prácticamente insignificantes durante la valoración con glutarato.





**Figura 32.** a) Espectros de absorción UV-vis y b) espectros de emisión de fluorescencia ( $\lambda_{\text{ex}}=359$  nm) del receptor **12** con distintas cantidades de glutarato en  $\text{CHCl}_3$ -4% DMSO.

Como se explicó con el receptor **2** la fluorescencia de la acridina en ambos receptores **2** y **12** está desactivada por la presencia de los electrones solitarios del átomo de oxígeno que sirve de unión entre el fluoróforo y el espaciador. Puesto que en la formación de los complejos no están implicados estos pares de electrones solitarios no se observa aumento de la fluorescencia al adicionar el sustrato. Tampoco se produce ningún otro tipo de interacción entre sustrato y fluoróforo por lo que no hay respuesta fluorescente al formar los complejos. Así pues descartamos la utilización de los receptores que tienen acridina como unidad fluorogénica para su aplicación como sensores.

También se realizaron estudios similares con las sales di-TBA de succínico, adípico, pimélico, subérico, isoftálico y tereftálico. Los resultados experimentales obtenidos fueron en todos los casos muy parecidos al presentado anteriormente, no encontrándose selectividad significativa entre ellos.

La diferente selectividad observada en los estudios de fluorescencia y de resonancia magnética nuclear no es un fenómeno desconocido para el caso de aniones, habiéndose descrito repetidas veces en bibliografía.

### ***Conclusión***

Con el receptor **11** se produce un efecto PET mucho más interesante que en el caso anteriormente estudiado del receptor **1**, ya que se registra un valor doble del quench de la fluorescencia con la adición de tan solo un equivalente del dicarboxilato. La fluorescencia se ve reducida en aproximadamente un 50%, respecto del receptor solo, cuando se alcanzó la saturación. La mayor disminución de la fluorescencia respecto de los receptores con ureas es atribuible a la formación de complejos más fuertes y estables.

Tanto los resultados de los estudios realizados por RMN  $^1\text{H}$  como por fluorescencia, siendo el grupo fluorogénico dansilo, resultaron muy convincentes con el receptor pirrólico por lo que se prosiguió el trabajo utilizando este modelo de receptor.

### ***1.5. Receptor neutro basado en 2,5-diamidopirroles***

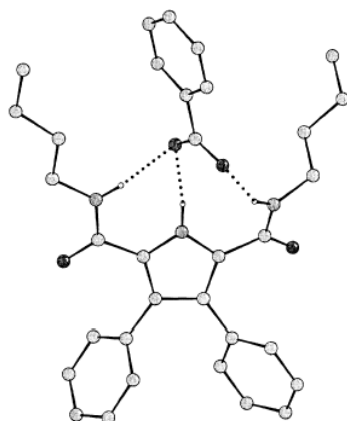
Los resultados obtenidos con los receptores que poseen 2-amidopirroles en su estructura y que establecen cuatro enlaces de hidrógeno con dicarboxilatos, nos animaron a preparar sistemas más funcionalizados para poder formar complejos más fuertes en el reconocimiento de biomoléculas basadas en la asociación de estos dianiones.

La afinidad enlazante por los carboxilatos podría ser significativamente mejorada con la presencia de dadores de enlaces de hidrógeno adicionales en el receptor. La funcionalización en C-5 del pirrol con otra carboxamida permitiría asociar cada grupo carboxilato por formación de tres enlaces de hidrógeno y por tanto en nuestro caso, se podrían establecer hasta seis enlaces en el complejo.

Camiolo y Gale<sup>22</sup> han conseguido elucidar la estructura cristalina del complejo formado por un 3,4-difenil-2,5-diamidopirrol con un grupo carboxilato, la cual revela que los tres NH dadores de enlaces de hidrógeno del receptor están implicados en la formación del complejo con el anión. Un átomo de oxígeno del carboxilato se encuentra en el mismo plano que el anillo del pirrol y uno de los grupo amida del receptor, formando dos enlaces de hidrógeno; la otra amida está girada unos 38° respecto del plano anterior para poder acomodar un tercer enlace de hidrógeno con el otro átomo de oxígeno del anión. Los enlaces de hidrógeno están en el rango 2.77-2.86 Å.

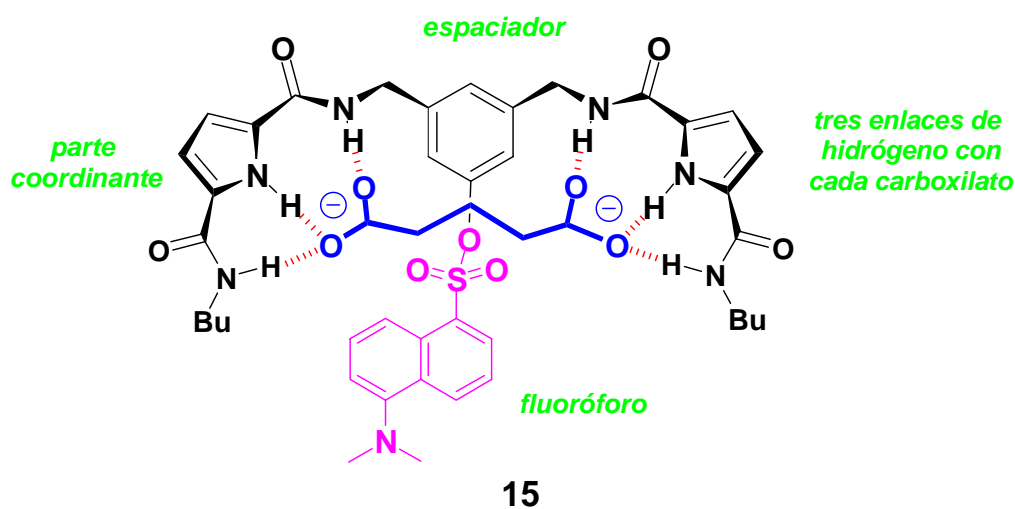
---

<sup>22</sup> Camiolo, S.; Gale, P. A.; Hursthouse, M. B.; Light, M. E.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6995.



**Figura 33.** Estructura cristalina del complejo 3,4-difenil-2,5-diamidopirrol•benzoato.

La adaptación de la estructura base de los receptores **11** y **12** a la del nuevo receptor **15** se realizó utilizando un pirrol 2,5-disustituido como se muestra en la Figura 82. Esta estructura podría curvarse para adoptar una conformación en la cual los grupos dadores de los enlaces de hidrógeno se dirigieran hacia el interior, formando una cavidad tipo “cleft”, que se prevé como la más estable en disolución al formar el complejo.



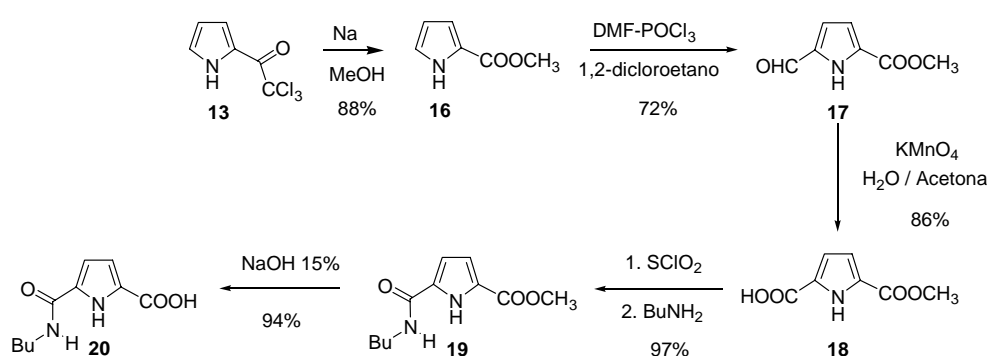
**Figura 34.** Estructura propuesta para el complejo formado por el receptor **15**, basado en unidades de 2,5-diamidopirrol, con el dianión glutarato, estabilizado por seis enlaces de hidrógeno.

### 1.5.1. Síntesis del receptor 15

El receptor **15** es una molécula simétrica que se ha sintetizado uniendo al espaciador ya descrito anteriormente, las partes enlazantes pirrónicas 2,5-disustituidas y el fluoróforo dansilo.

#### Síntesis de la parte enlazante del sensor 15 basada en unidades de 2,5-diamidopirrol

La ruta sintética seguida para la preparación del pirrol funcionalizado en las posiciones 2 y 5 se muestra en la Figura 83.



**Figura 35.** Funcionalización asimétrica del pirrol en posiciones 2 y 5.

La estructura intermedia clave en la síntesis es el mono éster metílico del ácido 1H-pirrol-2,5-dicarboxílico **18**, que se preparó según un procedimiento descrito.<sup>23</sup>

<sup>23</sup> a) Harbuck, J. W.; Rapoport, H. J. *Org. Chem.* **1972**, *37*, 3618.

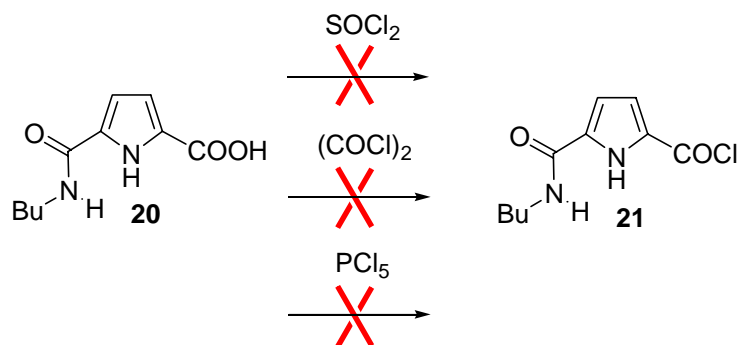
b) Silverstein, R. M.; Ryskiewicz, E. E.; Willard, C. *Org. Synth. Coll. Vol. IV* **1963**, 831.

c) Khan, M. K. A.; Morgan, K. J.; Morrey, D. P. *Tetrahedron* **1966**, *22*, 2095.

d) Barker, P.; Gendler, P.; Rapoport, H. J. *Org. Chem.* **1978**, *43*, 4849.

Este compuesto se convirtió en el cloruro de ácido por reacción con cloruro de tionilo, calentando a reflujo, y se usó inmediatamente en la reacción con butilamina. La evaporación posterior a vacío del exceso de amina condujo al éster amida **19** con un 97% de rendimiento. La hidrólisis del éster metílico permitió la obtención del ácido **20** con rendimiento prácticamente cuantitativo.

Continuando con el esquema de síntesis, el siguiente paso consistía en acoplar dos moléculas del ácido **20**, a través de su cloruro de ácido, con la unidad espaciadora *tert*-butildimetilsilil derivado del 3,5-dimetilaminofenol **5**. Sin embargo, la formación de estas amidas a través del cloruro de ácido no fue posible porque el ácido **20** no resistió el tratamiento ni con cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, ni con el más suave cloruro de oxalilo.



**Figura 36.** Intentos fallidos de la activación del ácido en forma de cloruro de ácido.

Optamos entonces por la utilización de un agente de acoplamiento cuyo uso está muy extendido en la síntesis de péptidos, la 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) introducida por Sheehan y Hess en 1955.<sup>24</sup> El principal inconveniente que presenta la DCC es la dificultad de separar el éster activado de la diciclohexilurea (DCU) que se forma como subproducto. Puesto que la DCU únicamente es soluble en pequeñas cantidades en la mayoría de disolventes se elimina por precipitación y filtración pero

<sup>24</sup> a) Sheehan, J. C.; Hess, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1067.

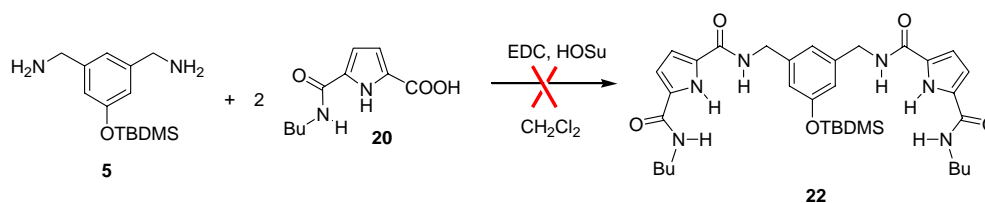
b) Sheehan, J. C.; Goodman, M.; Hess, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1367.

este método no es tan efectivo como la extracción y el producto queda contaminado con DCU

Se optó por lo tanto por otra carbodiimida, como es el hidrocloreuro de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) que tiene la ventaja frente a la DCC de que la urea producida es soluble en agua, y por lo tanto, fácil de extraer.

Para evitar otras reacciones laterales, especialmente la formación de N-acilureas, adicionamos otro agente acoplante, la N-hidroxisuccinimida (HOSu). Para ello se pusieron a reaccionar la diamina **5**, el ácido **20**, EDC y HOSu en cloruro de metileno seco.

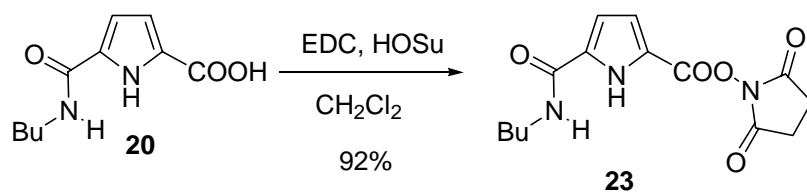
Sin embargo, la reacción de acoplamiento por este método no tuvo lugar y en su lugar se produjo una transferencia de protón desde el ácido **20** hasta la amina **5** precipitando cuantitativamente la sal de amonio. Un comportamiento similar se ha publicado para otros compuestos.<sup>25</sup>



**Figura 37.** Intento fallido de acoplamiento entre la diamina **5** y el ácido carboxílico **20** con la utilización de los agentes de acoplamiento EDC y HOSu.

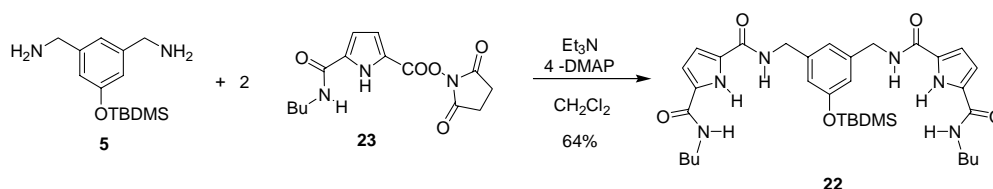
Decidimos, por lo tanto, formar en primer lugar el éster activado; así se obtuvo el éster de N-hidroxisuccinimida **23** como un sólido blanco muy estable que se puede almacenar.

<sup>25</sup> a) Hoveyda, H. R.; Karunaratne, V.; Nichols, C. J.; Rettig, S. J.; Stephens, A. K. W.; Orvig, C. *Can. J. Chem.* **1998**, *76*, 414.  
b) Li, R.; Evans, L. S.; Larsen, D. S.; Gale, P. A.; Brooker, S. *New J. Chem.* **2004**, *28*, 1340.



**Figura 38.** Activación del ácido como éster de N-hidroxisuccinimida.

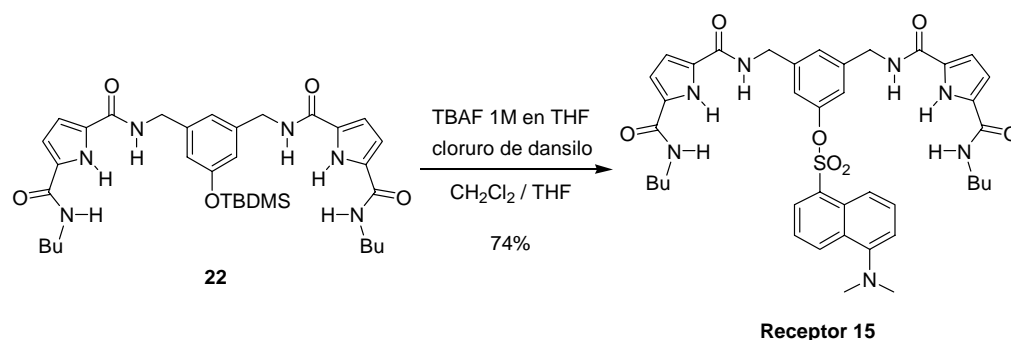
Posteriormente el tratamiento de éste con la diamina **5** junto con trietilamina y cantidades catalíticas de 4-DMAP (10% en moles), condujo a la aparición de un sólido en el medio de reacción que una vez filtrado se caracterizó como el compuesto **22** puro. La reacción transcurrió con un 64% de rendimiento.



**Figura 39.** Síntesis de la parte enlazante del sensor **15**.

### *Acoplamiento de la unidad fluorogénica a la parte enlazante del sensor 15*

Llegados a este punto, para la obtención del sensor **15** solamente restaba la reacción de **22** con el grupo fluorogénico dansilo que tan buenos resultados había proporcionado en los sensores anteriormente preparados. La reacción se realizó en un único paso, desprotegiendo el fenol con fluoruro de tetrabutilamonio y tratándolo con cloruro de dansilo. Transcurrió con un 74% de rendimiento.



**Figura 40.** Síntesis del receptor 15.

La estructura del nuevo receptor se confirmó por sus propiedades espectroscópicas de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  y HRMS consistentes con la estructura propuesta. Desafortunadamente no hemos conseguido obtener su estructura cristalina ni las de sus complejos con las sales tetrabutilamónicas de los dianiones.

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  en  $\text{DMSO-}d_6$  presenta señales de un compuesto simétrico. En la región del espectro a partir de 7 ppm se encuentran junto a cuatro dobletes y dos tripletes del grupo dansilo, un singlete de un protón aromático en posición *para* del dansilo, y los NH de amida y de pirrol. De estos últimos los de amidas, asignados inequívocamente mediante experimentos COSY, resuenan como un triplete a  $\delta=8.74$  ppm ( $J=5.3$  Hz) los NH unidos al metileno bencílico y a campo más alto los de las butilamiditas también como triplete ( $J=5.5$  Hz) a  $\delta=8.24$  ppm. Los NH pirrólicos se observan como singlete, ahora desplazados hasta  $\delta=11.67$  ppm.

Por otra parte los desplazamientos de los dos protones del anillo pirrólico en C-8 y C-9 (Figura 41), que se ven lógicamente afectados por el nuevo grupo carbonilo respecto del anillo monosustituído, presentan señales muy próximas en el espectro, a  $\delta=6.73$ . Los protones del anillo aromático central en *orto* del dansilo aparecen como un singlete muy próximo en desplazamiento  $\delta=6.77$  ppm.



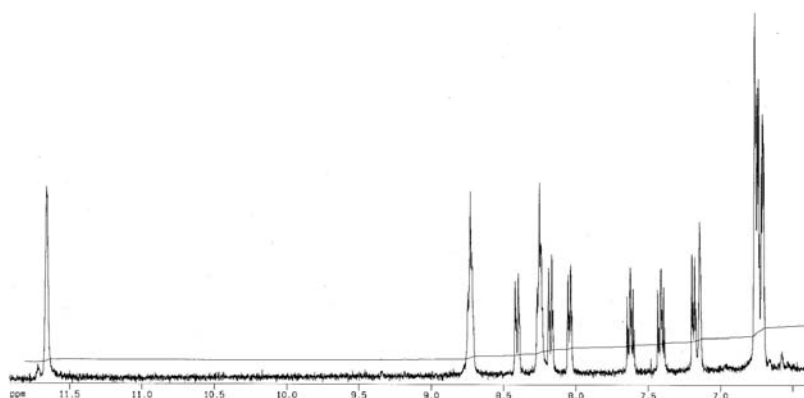
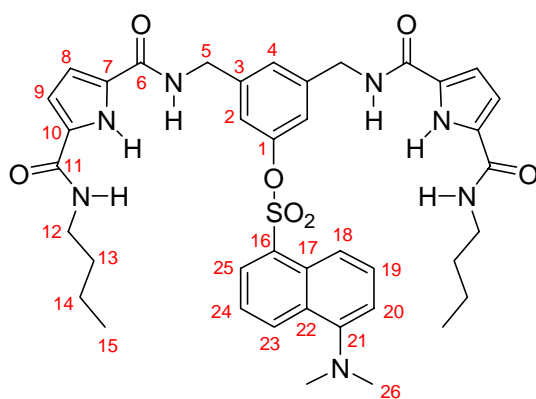


Figura 41. Espectro expandido de RMN  $^1\text{H}$  del receptor **15** en  $\text{DMSO-}d_6$ .



Receptor **15**

Tabla 5. Asignación de los desplazamientos de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  del receptor **15**.

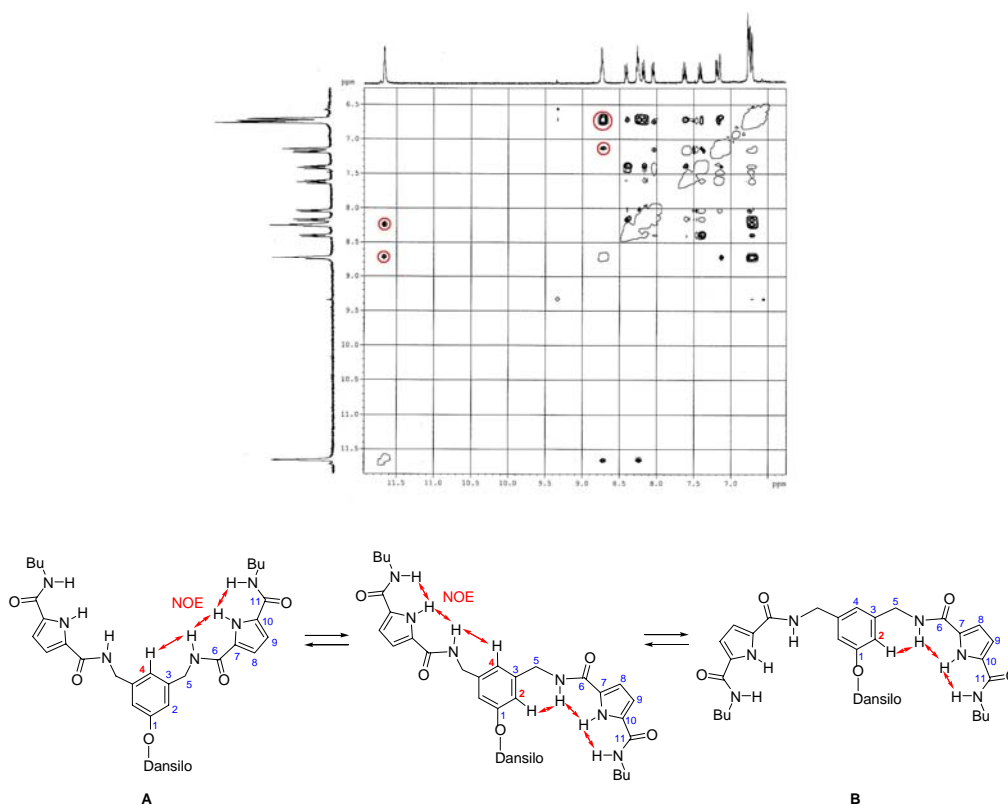
Espectros realizados en  $\text{DMSO-}d_6$ .

Posición	Receptor 15	
	$\delta_{\text{H}}$ (ppm)	$\delta_{\text{C}}$ (ppm)
1		149.3 s
2	6.77 (s)	117.9 d
3		142.1 s
4	7.15 (s)	125.0 d
5	4.31 (d)	41.4 t
6		159.7 s

<b>7</b>		129.0 s
<b>8</b>	6.73 (m)	111.5 d
<b>9</b>	6.73 (m)	111.6 d
<b>10</b>		128.1 s
<b>11</b>		159.6 s
<b>12</b>	3.23 (c)	38.3 t
<b>13</b>	1.48 (m)	31.2 t
<b>14</b>	1.31 (m)	19.6 t
<b>15</b>	0.89 (t)	13.7 c
<b>16</b>		130.2 s
<b>17</b>		129.1 s
<b>18</b>	8.17 (d)	118.4 d
<b>19</b>	7.63 (t)	129.3 d
<b>20</b>	7.19 (d)	115.5 d
<b>21</b>		151.7 s
<b>22</b>		128.9 s
<b>23</b>	8.41 (d)	132.0 d
<b>24</b>	7.42 (t)	123.3 d
<b>25</b>	8.05 (d)	130.8 d
<b>26</b>	2.79 (s)	44.9 c
<b>NH amida interior</b>	8.74 (t)	
<b>NH pirrol</b>	11.67 (s)	
<b>NH amida exterior</b>	8.24 (t)	

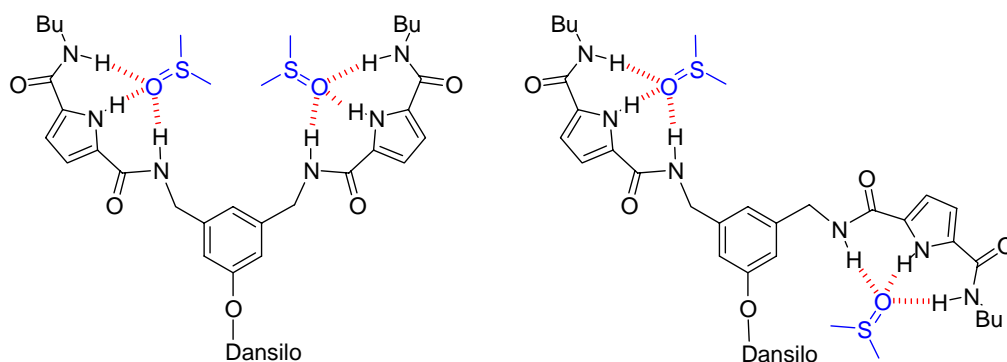
Como se mencionó anteriormente no se ha conseguido una estructura cristalina de este receptor a pesar de haber realizado varios intentos y por tanto, estudiamos directamente la conformación del receptor en disolución.

Experimentos bidimensionales ROESY en DMSO- $d_6$  (Figura 42) del receptor libre mostraron, entre otras, una correlación entre los tres NH y por otra parte, entre el NH de amida interior y los protones H-4 ó H-2 del anillo aromático del espaciador.



**Figura 42.** Correlaciones entre diferentes protones obtenidas de un experimento ROESY.

Inequívocamente esto sitúa los dos brazos enlazantes con los átomos dadores de enlace de hidrógeno dirigidos hacia una cavidad y con tres posibilidades de orientación: ambos dirigidos hacia la parte contraria del fluoróforo dansilo (conformación **A**), ambos orientados en la misma dirección que el fluoróforo (conformación **B**) o con los brazos divergentes (conformación **C**), como se representa en la Figura 42. En cualquier caso la resolución con que se observan las señales en el espectro permite suponer la solvatación con moléculas de disolvente DMSO.



**Figura 43.** Conformaciones observadas para **15** según experimentos ROESY y solvatación con dos moléculas de DMSO.

### 1.5.2. Estudios de asociación por RMN $^1\text{H}$

En este caso los estudios de asociación se realizaron con los dicarboxilatos succinato y los biológicamente más interesantes glutarato y adipato.

Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de las valoraciones (en  $\text{CDCl}_3$ -4%  $\text{DMSO-}d_6$ ) de **15** con las sales di-TBA de los dicarboxilatos citados, muestran los mayores desplazamientos hacia campo más bajo para los tres tipos de NH del receptor, de lo cual se deduce que todos ellos están implicados como dadores de enlaces de hidrógeno en la formación de los complejos. Con la excepción del asociado con succinato, los complejos poseen estequiometría 1:1 ya que los datos adquiridos se ajustan perfectamente a una curva de valoración de este tipo, al igual que sucedía con los receptores **11** y **12**. El establecimiento de seis enlaces en el asociado implica necesariamente que el receptor tiene que adoptar una conformación como la representada a la izquierda en la Figura 43 .

Con **succinato** se observó el movimiento del protón NH de la amida interior, que se desplaza 1.62 ppm a campos más bajos con la adición de 3.68 equivalentes, pero no llega a pararse. Los datos obtenidos no se ajustan bien a una curva de valoración por lo que se dedujo que existen asociados con diferentes estequiometrías. Además no fue posible seguir la valoración a partir de las variaciones en los desplazamientos químicos de los otros dos NH del receptor; mientras que el NH del pirrol desaparecía con la primera adición de sustrato, la evolución de la señal

correspondiente al NH de la amida exterior que se desplaza 2.10 ppm con 3.68 equivalentes se pierde durante espectros intermedios de la valoración.

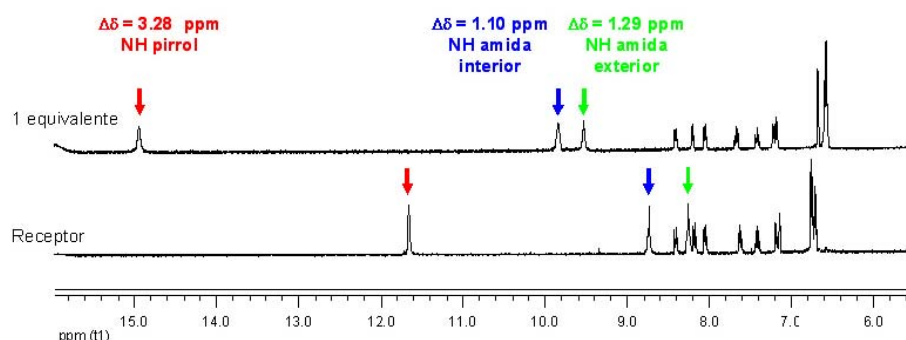
Mejores resultados se obtuvieron con **glutarato**; así siguiendo el NH de la amida interior se observaron cambios en el desplazamiento de hasta 1.85 ppm y a partir de la adición de un equivalente de sustrato, sucesivas adiciones no produjeron una variación apreciable en el desplazamiento químico de la señal NH del receptor. Los datos se ajustan perfectamente a una curva con estequiometría 1:1 para el complejo, siendo el valor de la constante de asociación  $1.2 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ .

El comportamiento del receptor **15** con **adipato** siguió un camino paralelo, pero en este caso el valor de la constante fue más baja,  $K_{as}=4.3 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ . La selectividad encontrada en este caso es muy interesante, ya que **15** muestra una selectividad 3 veces mayor para glutarato frente a adipato.

Los valores de las constantes de asociación obtenidos con este receptor **15** son mayores que los obtenidos con el receptor análogo **11** lo que demuestra que en este caso efectivamente se establecen seis enlaces de hidrógeno.

Dados los altos valores obtenidos para las  $K_{as}$ , se consideró oportuno realizar las valoraciones en  $\text{DMSO-}d_6$ , un disolvente como es sabido muy competitivo por los enlaces de hidrógeno y que formará en consecuencia asociados más débiles. Cuando se realizó la valoración con **succinato** en  $\text{DMSO-}d_6$  todas las señales de NH se ensanchan y desaparecen con la adición de sustrato. Siguiendo el desplazamiento de los protones H-2 aromáticos se obtuvo un resultado parecido al obtenido en  $\text{CDCl}_3$ -4%  $\text{DMSO-}d_6$ , los datos no se ajustan a una curva. Un Job's plot nos confirmó el resultado.

En la Figura siguiente se muestra un espectro de la valoración con **glutarato** en  $\text{DMSO-}d_6$  donde se aprecia el gran cambio de desplazamiento que experimentan los protones de los grupos NH dadores de enlace de hidrógeno.



**Figura 44.** Espectros expandidos del receptor **15** y del complejo de **15-glutarato (di-TBA)** en  $\text{DMSO-}d_6$ .

En el espectro, comparado con la del receptor libre, se puede ver como la adición de un equivalente de sustrato provoca fuertes desplazamientos: del protón NH pirrónico que se desplaza hasta 14.94 ppm desde 11.66 ( $\Delta\delta=3.28$  ppm), del NH bencílico hasta 9.84 ppm desde 8.73 ( $\Delta\delta=1.10$  ppm) y del NH de butilo hasta 9.53 ppm desde 8.24 ( $\Delta\delta=1.29$  ppm).

No se observan desplazamientos en las señales del dansilo, ni en los protones bencílicos y tampoco en el protón H-4 del anillo aromático. Sin embargo, tanto los protones del anillo pirrónico que pasan de ser dos señales anchas a ser un singlete fino como los protones H-2 aromáticos que resuenan como un singlete fino, sufren pequeños desplazamientos  $\Delta\delta = 0.15$  y  $\Delta\delta = 0.10$  ppm respectivamente. Las señales de éstos últimos se siguen más fácilmente por lo que se utilizaron para el cálculo de la constante de asociación. Los valores se ajustan perfectamente a una curva para un complejo 1:1, como se muestra en la Figura 45, y con un valor de  $K_{as}=8.8 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ .

De manera similar para el **adipato** se obtuvo una  $K_{as}=1.1 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ . Como se preveía, se obtuvieron valores más bajos de las constantes de asociación que utilizando  $\text{CDCl}_3$ -4%  $\text{DMSO-}d_6$  como disolvente: el valor para adipato disminuye 4 veces mientras que para glutarato en torno a 1.5 veces. Por otra parte la selectividad de 3 veces glutarato/adipato en el disolvente menos polar se eleva hasta 8 veces en el más competitivo.

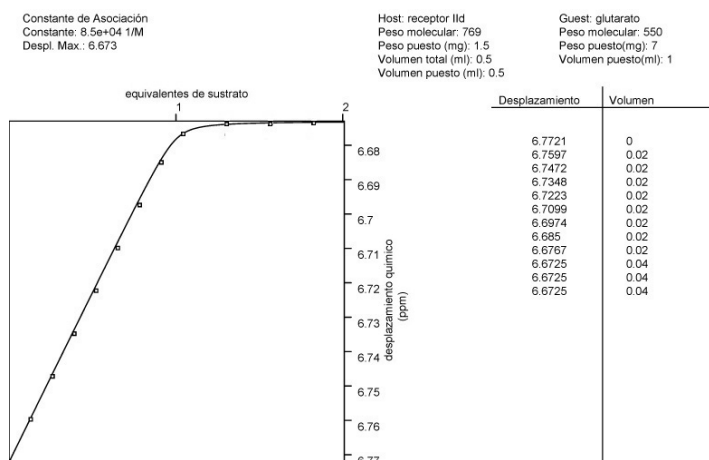


Figura 45. Valoración del receptor 15 y glutarato.

Tabla 6. Constantes de asociación  $K_{as}$  de 15 con aniones dicarboxilato en diferentes disolventes.

Sustratos <sup>a</sup>	$K_{as}$ ( $M^{-1}$ )	$K_{as}$ ( $M^{-1}$ )
	$CDCl_3$ -4% $DMSO-d_6$	$DMSO-d_6$
<b>Succinato</b>	sin determinar	sin determinar
<b>Glutarato</b>	$1.2 \times 10^5$	$8.5 \times 10^4$
<b>Adipato</b>	$4.3 \times 10^4$	$1.1 \times 10^4$

<sup>a</sup> Los aniones se utilizan como sus sales di-TBA.

Una mejor complementariedad geométrica entre el receptor y glutarato que frente a adipato, permiten interpretar estos interesantes resultados; por una parte la constante con el glutarato se ve menos influenciada por el disolvente lo que se explica porque los enlaces de hidrógeno que se forman con glutarato son más fuertes que con adipato, por otra parte y como consecuencia de lo anterior aumenta la selectividad de glutarato frente a adipato. No hemos encontrado descrito en bibliografía un valor de 8 veces de selectividad en un disolvente tan polar como  $DMSO-d_6$  donde la solvatación juega un papel importante. Proponemos que es debido a la conformación tipo “cleft” que debe adoptar el receptor en disolución formando una cavidad más definida y más

complementaria con el glutarato al formarse los seis enlaces de hidrógeno entre receptor y sustrato.

La alta afinidad hacia los aniones dicarboxilato en este disolvente muy polar y altamente competitivo, es muy notable para ser un receptor neutro. **15** asocia los sustratos significativamente más fuerte que el receptor precedente **11** debido al establecimiento de dos enlaces de hidrógeno adicionales que permiten superar en más de un orden de magnitud el valor de la  $K_{as}$ .

Por otra parte, uno de los grupos carboxilo en los dicarboxilatos de número par de átomos de carbono necesita girarse para que el receptor pueda formar los enlaces de hidrógeno con el segundo grupo carboxilato, mientras que los de número impar no lo necesitan debido a que la conformación alternada en la cadena permite la adaptación molecular al receptor de ambos carboxilatos.

Según los modelos moleculares CPK, en el caso de adipato por ejemplo, la formación de enlaces de hidrógeno con los átomos de hidrógeno de pirrol y amida crea tensión en la conectividad de la cadena, por tanto debilitaría el enlace, mientras que éste no es el caso para el glutarato porque hay menos tensión en la cadena alifática y la formación de enlaces de hidrógeno es más favorable.

Además considerando la energía de solvatación, ésta será más desfavorable para los dicarboxilatos de cadena más corta, teniendo en cuenta que hay que romper los enlaces con el disolvente polar para poder formar el complejo sustrato-receptor.

En conclusión, teniendo en cuenta todos estos factores, la formación del complejo será un compromiso entre los enlaces de hidrógeno, la tensión en la conectividad de la cadena de los dos grupos carboxílicos y las energías de solvatación.

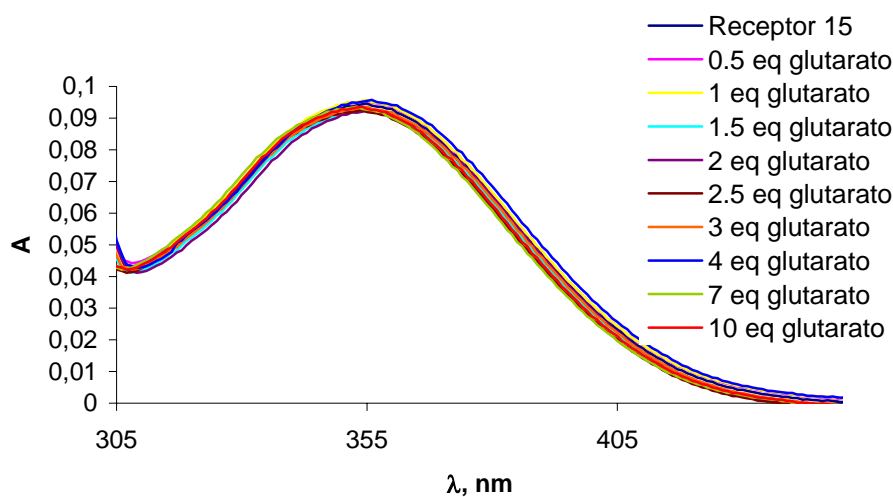
### ***1.5.3. Estudios de fluorescencia con el receptor 15***

La fuerza de los seis enlaces de hidrógeno establecidos por los NH pirrólicos y los NH de amida del receptor con los aniones dicarboxilato, debería en principio inducir un reconocimiento del anión vía un proceso PET.

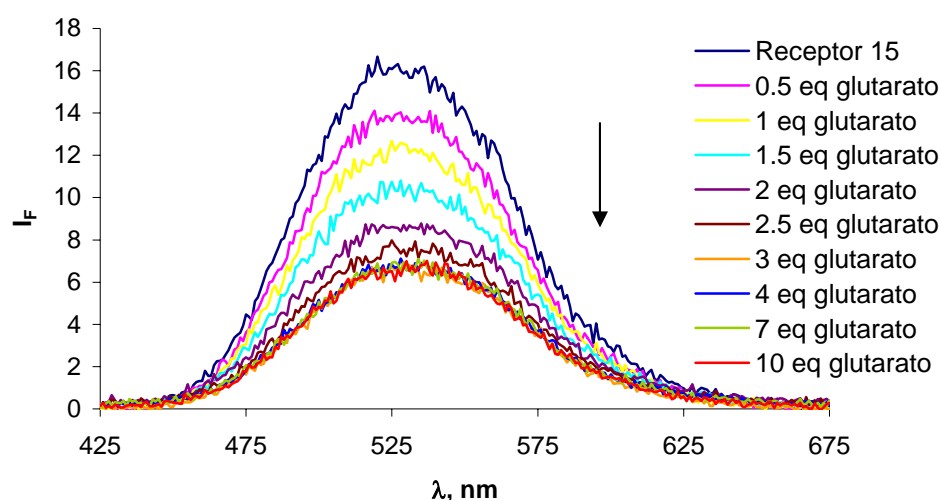


Los resultados encontrados con este receptor **15** fueron similares a los obtenidos con el receptor **11**. Mostramos a continuación el caso del glutarato como ejemplo de sustrato en estos estudios. Como se muestra en la Figura 47 la emisión de fluorescencia de **15** fue atenuada por la adición de las sales di-TBA de los aniones dicarboxilato, no observándose otros cambios en los espectros de emisión, lo cual indica que no hay evidencia de la formación de excíplejos o excímeros. Se produjo una disminución de la intensidad de fluorescencia del 70% con la adición de 3 moles de glutarato.

Además los cambios en los espectros de absorción no fueron significativos con la formación del complejo, lo que nuevamente demuestra como en el caso del receptor **11** que el sistema presenta un comportamiento PET.



**Figura 46.** Espectros de absorción UV-Vis de **15** ( $1.73 \times 10^{-5} \text{M}$ ) con diferentes cantidades de glutarato en  $\text{CHCl}_3$ -4% DMSO.



**Figura 47.** Cambios en los espectros de fluorescencia ( $\lambda_{exc}=357$  nm) del receptor **15** ( $c=1.73 \times 10^{-5} M$ ) con la adición de glutarato. En  $CHCl_3$ -4% DMSO.

De acuerdo con la ecuación de Benesi-Hildebrand, la emisión medida [ $1/(I_F - I_{F_0})$ ] a 530 nm resultó una línea recta en función del glutarato, indicando la estequiometría 1:1 para el complejo, como anteriormente se había obtenido por RMN  $^1H$ .

El nuevo sensor ditópico **15** tiene potencial uso para la detección de dicarboxilatos de cadena media: succinato, glutarato y adipato, trabajando a concentraciones de  $10^{-5} M$  y utilizando  $CHCl_3$ -4% DMSO como disolvente.

Sin embargo no presenta selectividad de fluorescencia entre ellos, que por otra parte sí se ha encontrado en RMN  $^1H$  sobre todo para glutarato frente a adipato y de ambos frente a succinato.

### 1.6. Conclusiones

Como resumen, en este capítulo se han diseñado y sintetizado nuevos receptores neutros que integran en su estructura funcionalidades de pirrol y amida para el reconocimiento molecular de aniones dicarboxilato de longitud de cadena media. Se establecen complejos mediante enlaces de hidrógeno con estequiometría

1:1 para todos ellos excepto para succinato con el que se forman complejos 1:1 y 1:2. Se han incorporado unidades fluorogénicas a los receptores lo que permite su utilización como quimiosensores fluorescentes para la detección de este tipo de sustratos. Estos quimiosensores presentan un comportamiento PET en la formación de complejos.

Hasta el momento son los primeros ejemplos descritos con dos unidades pirrónicas en su esqueleto para asociar dicarboxilatos. Son fáciles de sintetizar y admiten modificaciones, como puede ser la introducción de sustituyentes en las posiciones libres del anillo pirrónico, modificaciones del grupo funcional en la posición C-5 del pirrol y la fácil introducción de diferentes fluoróforos ya que están diseñados para la incorporación de éste en el último paso sintético.

Esto es de gran importancia ya que los quimiosensores fluorescentes de estructura sencilla y por tanto fácilmente accesibles, son ampliamente demandados para usos prácticos.

## 2. SENSORES FLUORESCENTES BASADOS EN UNIDADES DE CARBAZOL

En un lógico intento de explorar nuevos y mejores sensores para dicarboxilatos, continuamos nuestro trabajo desarrollando receptores que formen complejos de mayor estabilidad con estos sustratos. Dicarboxilatos alifáticos con longitud de cadena de dos a ocho átomos de carbono, así como los  $\alpha$ -aminoácidos aspartato y glutamato podrían ser detectados por estos sensores.

Se presenta aquí el diseño, síntesis y resultados obtenidos con los nuevos sensores basados en unidades de carbazol.

### 2.1. ¿Por qué el carbazol?

La acidez del anillo de pirrol puede aumentarse razonablemente no sólo por la unión con grupos sustractores de electrones sino también por conjugación con fenilos. Así en DMSO<sup>1</sup> los valores de  $pK_a$  de pirrol, indol y carbazol son 23.0, 20.9 y 19.9 respectivamente y como es sabido, al aumentar la acidez del *NH*, aumenta la fuerza del enlace de hidrógeno.

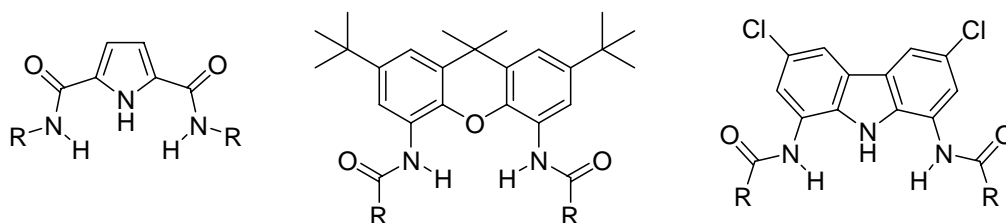
El esqueleto de carbazol adecuadamente sustituido, aparte de ser más ácido, también presenta otras ventajas adicionales respecto al pirrol, derivadas de su mayor rigidez. Así, los derivados de 1,8-diaminocarbazol presentan una disposición de *NH* dadores de enlaces de hidrógeno análoga a la del correspondiente derivado pirrólico del receptor **15**. Si la geometría de los sustratos resulta complementaria a la de los receptores, la formación de los complejos con los dianiones conllevará un menor gasto entrópico y por lo tanto, su formación estará más favorecida energéticamente (Figura 1).

---

<sup>1</sup> Bordwell, F. Zhang, G.; X.; Cheng, J. P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3216-3219.

La estructura del carbazol también es una buena alternativa a los esqueletos ampliamente utilizados de 4,5-diaminoxanteno ó 4,5-diaminoantraceno como receptores aniónicos, ya que los complejos podrán estar adicionalmente estabilizados por un enlace de hidrógeno desde el NH central del carbazol.

Los esqueletos rígidos, en principio, son mejores para el reconocimiento molecular. Como ejemplo podemos tomar la estructura de xanteno muy conocida y utilizada en reconocimiento molecular para la asociación de aniones y el receptor de la Figura 1 descrito por Umezawa<sup>2</sup>.



**Figura 1.** Estructuras de derivados de pirrol, xanteno y carbazol.

Los modelos moleculares CPK muestran que, comparado con el esqueleto de xanteno, el anillo central del pirrol imparte una amplitud extra a la cavidad en el caso del carbazol, aumentando la separación entre los sustituyentes en C-1 y C-8. Por otra parte, la presencia del NH del pirrol aporta un dador extra de enlaces de hidrógeno.

Para estos sensores no fue necesario diseñar un sistema integrado fluoróforo-receptor como en los casos anteriores, puesto que los carbazoles son unidades fluorescentes. Esto supone una interesante ventaja al disponer directamente de una unidad, el carbazol, que realiza ambos procesos, el de asociación y el de detección de la formación del complejo.

Hasta la fecha sólo hemos encontrado descrito por Jurzack<sup>3</sup> receptores moleculares para aniones monocarboxilato con carbazoles en su estructura. Se trata de un receptor monocarbazólico que asocia acetato y benzoato, junto a otros aniones

---

<sup>2</sup> Bülmann, P.; Nishizawa, S.; Xiao, K. P.; Umezawa, Y. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1647-1654.

<sup>3</sup> Chmielewski, M. J.; Charon, M.; Jurczak, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 20, 3501-3504.

inorgánicos sin estudiar sus propiedades fluorescentes. Los receptores desarrollados recientemente por Sessler se basan en un esqueleto central de carbazol sustituido con dos unidades de amidopirrol y han demostrado su mayor afinidad para oxoaniones que halogenuros tipo cloruro.<sup>4</sup>

Por otra parte, tampoco tenemos constancia de otros receptores dicarbazólicos que se hayan descrito como quimiosensores.

Considerando estos datos nos propusimos desarrollar nuevos receptores ditópicos basados en el esqueleto de carbazol y explorar sus prometedoras posibilidades como sensores fluorescentes para dicarboxilatos.

## ***2.2. Sensores carbazólicos para dicarboxilatos de longitud de cadena media***

### ***2.2.1. Diseño***

Teniendo en cuenta que la complementariedad estructural entre los receptores y los dicarboxilatos juega un papel crucial en el proceso de reconocimiento selectivo, se diseñaron y sintetizaron estos nuevos receptores ditópicos y neutros basados en unidades de carbazol.

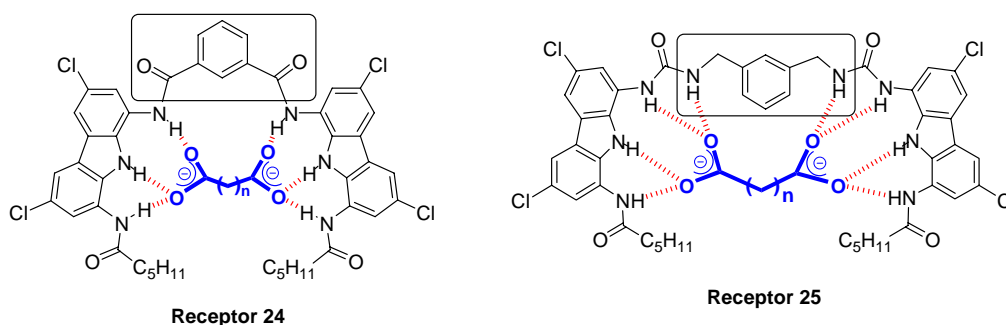
Siguiendo nuestra metodología diseñamos dos receptores con diferentes espaciadores: el receptor **24** basado en un isoftalato y al que se conectan las unidades de carbazol mediante enlaces amida y el receptor **25**, con un esqueleto de *m*-xililendiamina que incorpora los carbazoles a través de uniones urea. Mientras que el primer receptor podría formar complejos de hasta seis enlaces de hidrógeno, en el caso del receptor **25**, el complejo con el dicarboxilato podría estar estabilizado hasta por ocho enlaces de hidrógeno. La cavidad de este último receptor es mayor que la del receptor **24**. En la Figura 2 se representa un hipotético modo de enlace con aniones dicarboxilato.

---

<sup>4</sup> Gross, D. E.; Mikkilineni, V.; Lynch, V. M.; Sessler, J. L. *Supramolecular Chemistry* **2010**, *22*, 135-141.

Otro aspecto importante a considerar es que no estén favorecidas reacciones de transferencia de protón lo que convertiría el proceso en una reacción ácido-base.

Teniendo en cuenta los valores de  $pK_a$  en DMSO de ácidos carboxílicos (12), ureas (26-20), amidas (19) o del ya citado *NH* de carbazol (20), todos en DMSO, no se esperan reacciones de desprotonación.



**Figura 2.** Posibles modelos de asociación de dicarboxilatos con receptores dicarbazólicos para dos espaciadores diferentes: isoftálico (receptor **24**) y *m*-xililendiamina (receptor **25**).

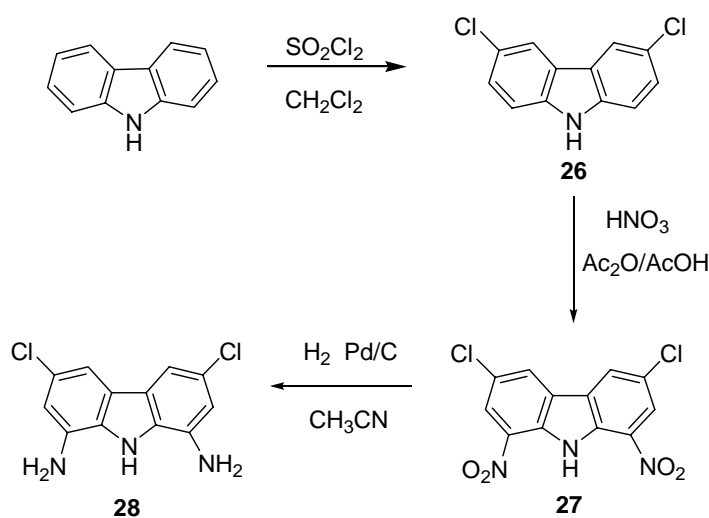
### 2.2.2. Síntesis de los receptores 24 y 25

Para la síntesis de los receptores **24** y **25** se necesitan dos unidades de 1,8-diaminocarbazol funcionalizadas asimétricamente. En principio el precursor de esta nueva familia de receptores podría ser el 1,8-diaminocarbazol, compuesto cuya preparación está descrita en bibliografía pero que resulta tediosa y poco eficaz.<sup>5</sup>

Una alternativa consiste en utilizar como material de partida el 1,8-diamino-3,6-diclorocarbazol. El 3,6-diclorocarbazol presenta algunas ventajas sobre el carbazol ya que además de bloquear las posiciones 3 y 6 reactivas en la nitración, la presencia de los cloros desactivantes podría ser beneficiosa para la asociación y además abre algunas posibilidades para posteriores transformaciones de la estructura

<sup>5</sup> Takahashi, K.; Eguchi, H.; Shiwaku, S.; Hatta, T.; Lyoya, E.; Yonemitsu, T.; Mataka, S.; Tashiro, M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1869-1873.

ya que en presencia de metales (paladio)<sup>6</sup> se puede llevar a cabo su sustitución por otros grupos lo que permitiría adaptar este tipo de moléculas a otros sistemas, ya sea en soporte sólido, convertirlas en solubles en agua, etc. El 1,8-diamino-3,6-diclorocarbazol ha sido sintetizado por Jurczak<sup>7</sup> en un procedimiento en tres etapas: cloración del carbazol, nitración e hidrogenación (Figura 3), y que mejora un procedimiento anteriormente descrito.<sup>8</sup>



**Figura 3.** Síntesis del 1,8-diamino-3,6-diclorocarbazol **28**.

Siguiendo la síntesis de Jurczak, se trató una suspensión de carbazol en cloruro de metileno con cloruro de sulfurilo como agente clorante a temperatura ambiente; la precipitación y filtración del producto obtenido vertiéndolo sobre hexano muy caliente condujo a **26** con un rendimiento del 60%. La nitración se realizó con ácido nítrico fumante en  $\text{Ac}_2\text{O/AcOH}$  obteniéndose **27** con un 73% de rendimiento. La transformación de los grupos nitro en aminas se llevó a cabo por hidrogenación

<sup>6</sup> Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176-4211.

<sup>7</sup> Chmielewski, M. J.; Charon, M.; Jurczak, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 20, 3501-3504.

<sup>8</sup> F. Muzík; Z. Allan; J. Poskocil, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1958**, *23*, 770-772.



catalizada sobre Pd/C 10% a presión atmosférica en acetonitrilo, obteniéndose **28** con rendimiento del 90%.

**28** presenta un espectro de RMN  $^1\text{H}$  en DMSO- $d_6$  muy sencillo con dos señales singlete a 7.33 y 6.64 ppm correspondientes a los protones aromáticos, mientras que los NH resuenan a 10.67 ppm (NH carbazol) y a 5.33 ppm ( $\text{NH}_2$ ).

Seguidamente es preciso funcionalizar como monoamida uno de los grupos amino. La protección selectiva de uno de estos grupos no se intentó ya que resultó muy fácil obtener gran cantidad del producto monoacilado por tratamiento directo del 1,8-diamino-3,6-diclorocarbazol con cloruro de caproílo. La función amida formada desactiva el anillo carbazólico que a su vez hace menos nucleófilo el segundo grupo amino, lo cual explica que no se obtenga producto diacilado hasta que no se ha consumido gran parte de la diamina. Para ello trabajamos en una proporción 1:1 molar del diaminocarbazol y el cloruro de caproílo. Se ha elegido este ácido de cadena larga para favorecer la solubilidad. La reacción se sigue por cromatografía de capa fina y en el momento en que se observa la aparición del producto diacilado se detiene la reacción, pudiéndose reciclar el material de partida que no ha reaccionado, aproximadamente 50%. La separación del compuesto monoacilado y el diaminocarbazol de partida se realiza por cromatografía sobre sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol (100:1).

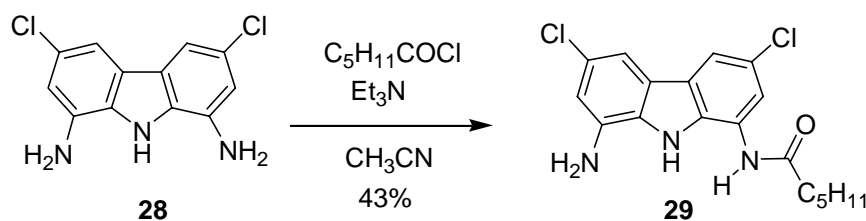
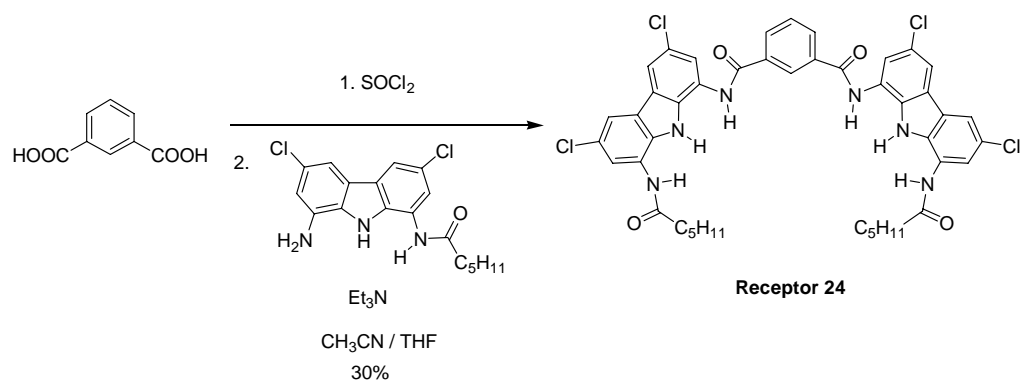


Figura 4. Monofuncionalización de la diamina **28**.

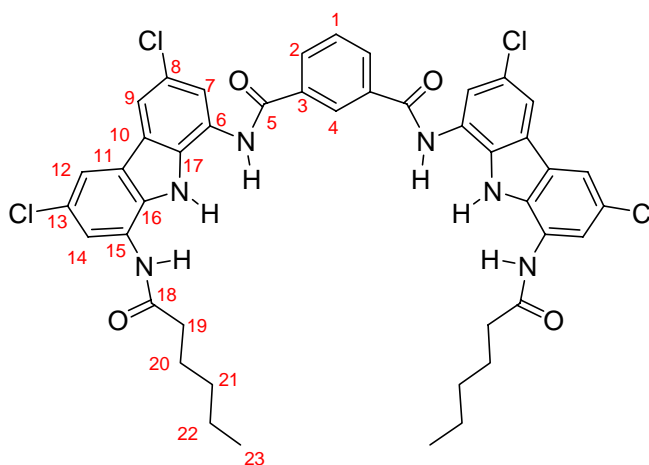
Una vez obtenido el compuesto monoacilado **29**, se conectan dos unidades del mismo al espaciador ácido isoftálico, mediante enlaces amida. Esta transformación conduce al receptor **24** con un rendimiento del 30%.



**Figura 5.** Síntesis del receptor 24.

Este receptor no ioniza en HRMS ni en modo positivo ni negativo, pero dio resultados satisfactorios de análisis elemental.

A continuación, en la Tabla 1 se recogen las asignaciones realizadas en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ .



**Tabla 1.** Desplazamientos de  $^1\text{H}$  y de  $^{13}\text{C}$  del receptor **24**. Espectros realizados en  $\text{DMSO-}d_6$ .

Posición	Receptor 24	
	$\delta_{\text{H}}$ (ppm)	$\delta_{\text{C}}$ (ppm)
<b>1</b>	7.83 (t)	128.9 d
<b>2</b>	8.35 (d)	131.4 d
<b>3</b>		134.4 s
<b>4</b>	8.81 (s)	127.9 d
<b>5</b>		165.2 s
<b>6</b>		124.6 s
<b>7</b>	7.66 (s)	117.5 d
<b>8</b>		123.5 s
<b>9</b>	8.10 (s)	121.4 d
<b>10</b>		124.4 s
<b>11</b>		124.0 s
<b>12</b>	8.22 (s)	115.9 d
<b>13</b>		123.2 s
<b>14</b>	7.92 (s)	118.1 d
<b>15</b>		123.7 s
<b>16</b>		130.2 s
<b>17</b>		132.4 s
<b>18</b>		171.8 s
<b>19</b>	2.40 (t)	36.1 t
<b>20</b>	1.60 (c)	24.6 t
<b>21</b>	1.26 (m)	30.8 t
<b>22</b>	1.26 (m)	21.9 t
<b>23</b>	0.82 (t)	13.87 c
<b>NH amida interior</b>	10.80 (s)	
<b>NH carbazol</b>	10.65 (s)	
<b>NH amida exterior</b>	10.05 (s)	

Por otra parte, el receptor **25** se sintetizó según la siguiente secuencia de reacciones: tratamiento del compuesto **29** con fosgeno en THF formando el isocianato **30**, que a continuación se hace reaccionar con la *m*-xililendiamina (Figura 6). Este receptor se obtiene con un rendimiento del 59%.

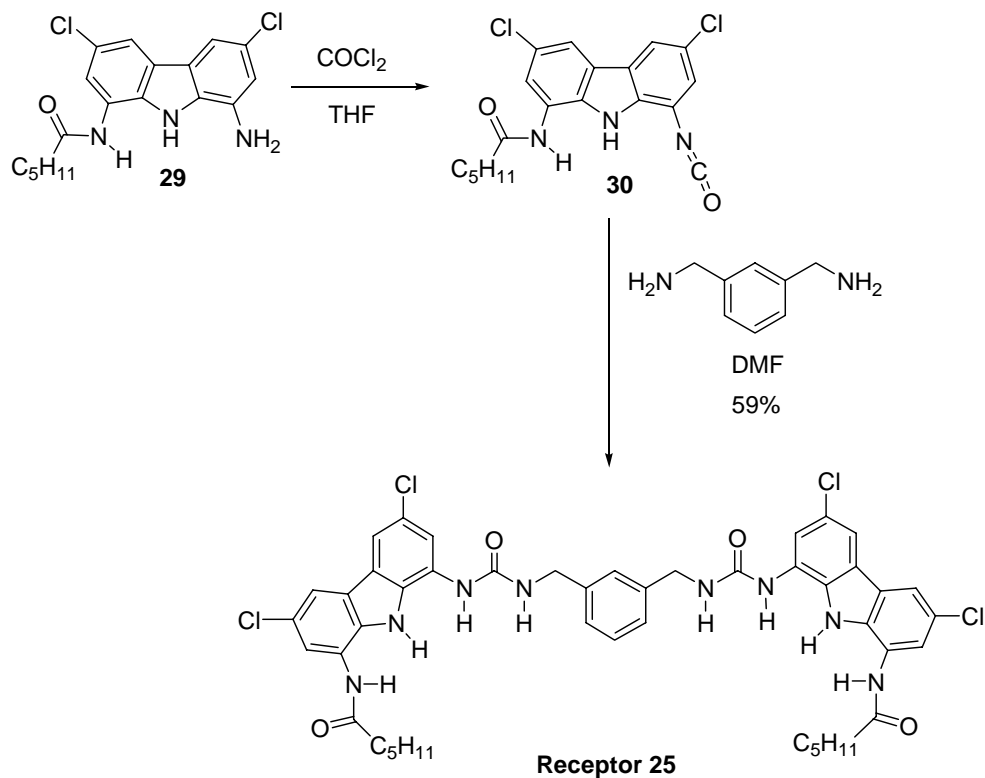
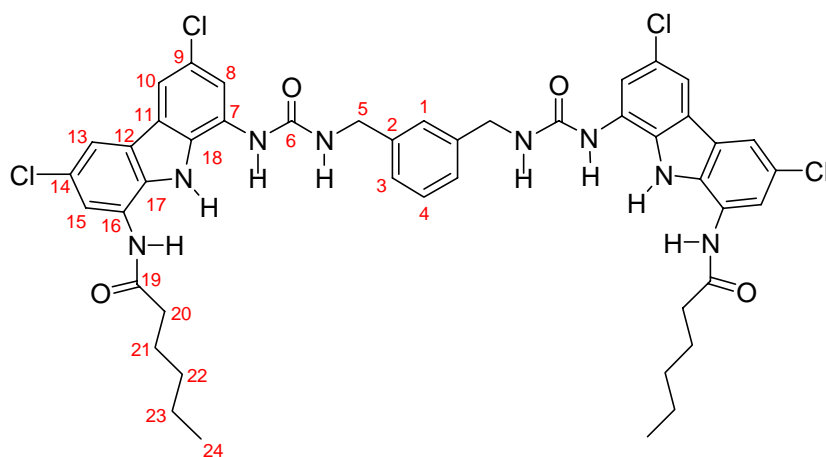


Figura 6. Síntesis del receptor **25**.

El resultado del análisis elemental concuerda perfectamente con la composición del receptor y también los espectros de RMN.

Las asignaciones realizadas para las señales de sus espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se recogen en la Tabla 2.



**Tabla 2.** Asignaciones de las señales de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del receptor **25**. Espectros realizados en  $\text{DMSO-}d_6$ .

Posición	Receptor 25	
	$\delta_{\text{H}}$ (ppm)	$\delta_{\text{C}}$ (ppm)
1	7.36 (s)	126.3 d
2		140.2 s
3	7.28 (d)	125.9 d
4	7.34 (t)	128.3 d
5	4.42 (d)	43.3 t
6		155.5 s
7		125.8 s
8	7.56 (s)	117.9 d
9		123.7 s
10	7.93 (s)	114.6 d
11		124.5 s
12		124.4 s
13	8.01 (s)	115.9 d
14		123.4 s
15	7.77 (s)	118.5 d
16		124.1 s
17		130.8 s
18		131.0 s
19		171.8 s
20	2.48 (t)	36.1 t
21	1.69 (c)	24.7 t

<b>22</b>	1.35 (m)	30.9 t
<b>23</b>	1.35 (m)	21.8 t
<b>24</b>	0.89 (t)	13.7 c
<b>NH interior urea</b>	6.98 (t)	
<b>NH exterior urea</b>	8.80 (s)	
<b>NH carbazol</b>	10.55 (s)	
<b>NH amida</b>	10.10 (s)	

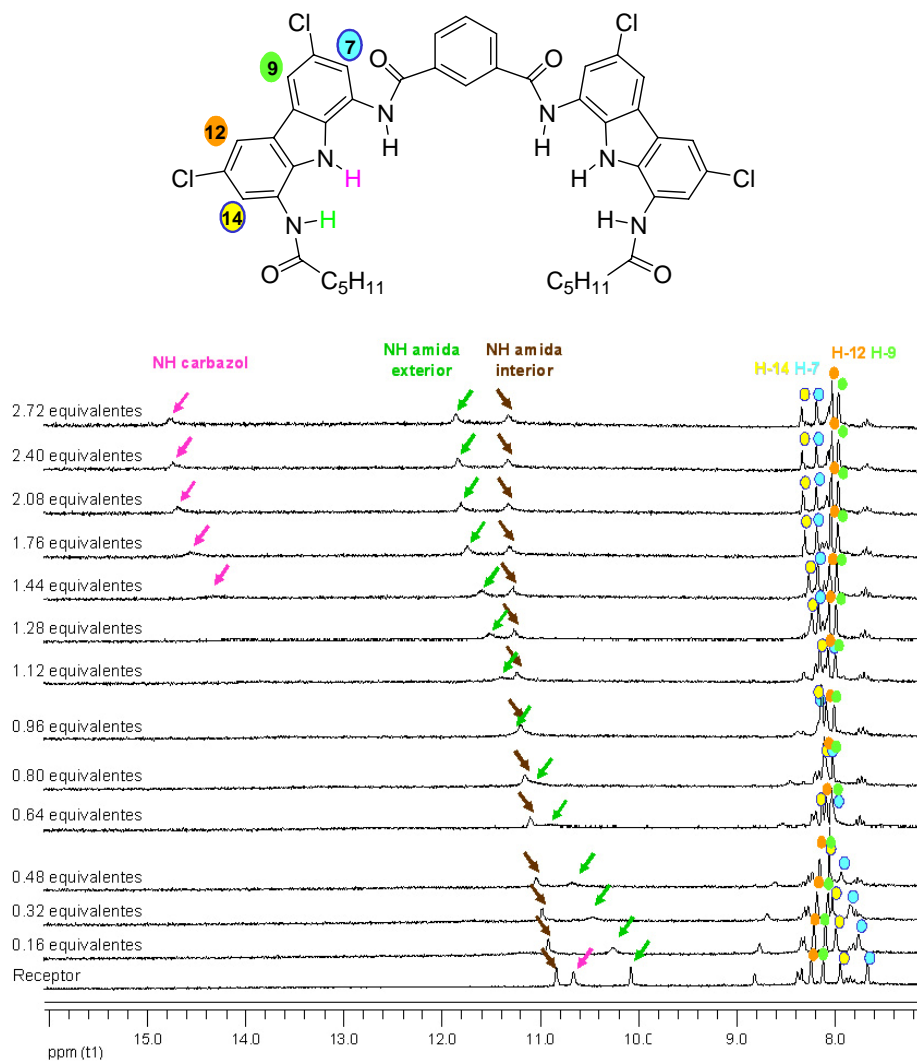
### 2.2.3. Estudios de asociación por RMN $^1\text{H}$

Se estudió la posible agregación de los receptores **24** y **25** en DMSO- $d_6$ , llevando a cabo espectros de RMN  $^1\text{H}$  a distintas concentraciones. Los desplazamientos químicos de los protones no cambian con la concentración, lo que manifiesta que estos compuestos no forman autoasociados en el rango de concentraciones estudiado.

Estos receptores no son solubles en disolventes orgánicos comunes como diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, acetato de etilo, acetona o metanol, pero ambos se solubilizan rápidamente después de la adición de 1 equivalente de dicarboxilato de tetrabutilamonio, lo que ya indica su capacidad para asociar aniones.

Las constantes de asociación de los receptores **24** y **25** con varios dicarboxilatos se determinaron en DMSO- $d_6$ , medio en el que son completamente solubles. A pesar de ser el DMSO un disolvente muy competitivo por los enlaces de hidrógeno era de esperar que estos receptores formasen complejos fuertes.

La Figura 7 recoge el curso de la valoración del receptor **24** con la sal di-TBA del ácido succínico, en la cual se señalan con flechas los desapantallamientos sufridos por las señales de los NH involucrados en la formación de los enlaces de hidrógeno.



**Figura 7.** Curso de la valoración del receptor **24** con la sal di-TBA del ácido succínico.

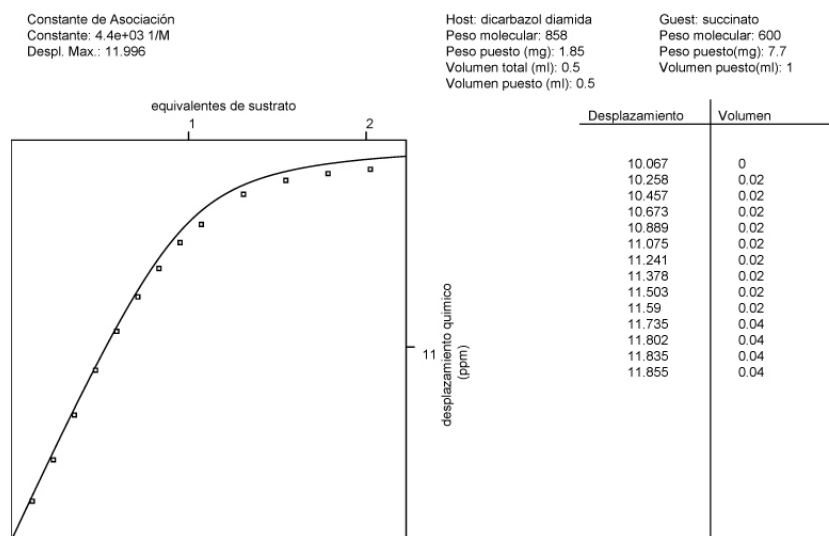
En primer lugar registramos el espectro que corresponde al receptor libre **24**, en el cual aparecen las tres señales de NH (marcadas con flechas), cuatro señales de los protones del carbazol (marcados con círculos) y tres señales del espaciador isoftálico.

El NH de amida interior implicado en la asociación de los carboxilatos resuena como singlete a 10.80 ppm y se desplaza hasta 11.32 ppm en la formación del complejo. El protón NH de carbazol que aparece a 10.65 ppm desaparece a medida que se forma el asociado hasta volver a aparecer cuando se alcanza la saturación, a

14.76 ppm. La señal del NH de amida exterior, resuena a 10.05 ppm como un singlete y se desplaza hasta 11.86 ppm a medida que se va adicionando succinato, al mismo tiempo que la señal se va ensanchando.

También se observan desplazamientos en las señales del resto de protones del carbazol. Los protones H-9 y H-12, desplazados a campo más bajo en el receptor libre, sufren sólo un pequeño desplazamiento en el transcurso de la valoración, ya que se encuentran más alejados del centro de coordinación. Sin embargo los protones H-7 y H-14 sufren un fuerte desplazamiento, con  $\Delta\delta$  de 0.5 y 0.4 ppm respectivamente. En ambos casos estos desplazamientos son inusuales para protones no unidos a heteroátomo y pueden explicarse por el efecto anisotrópico que ejercen sobre ellos los carbonilos de las amidas adyacentes, al formarse el complejo.

El análisis de regresión no lineal de los desplazamientos químicos de estos protones en el transcurso de la valoración nos ha permitido determinar el valor de la constante de asociación, que para el complejo del receptor **24** con succinato es  $4.4 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ .



**Figura 8.** Curva de valoración del receptor **24** con la sal di-TBA del ácido succínico.



Para determinar la estequiometría del complejo se utiliza nuevamente el método de variaciones continuas. La Figura 9 muestra el Job's plot del receptor **24** con succinato. Como puede verse se alcanza un máximo cuando la fracción molar del receptor es 0.47 lo que indica la formación de complejos 1:1 y 1:2 entre **24** y succinato para los que se pueden proponer las estructuras de la Figura 10.

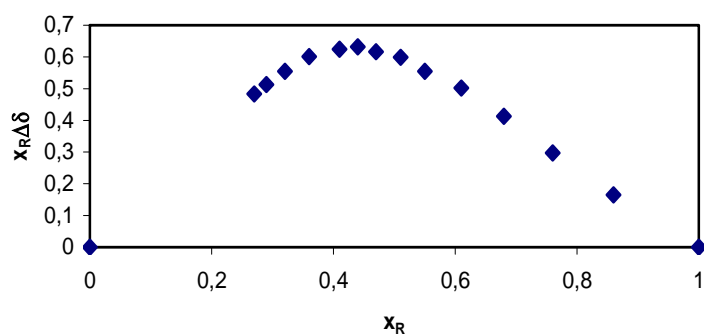


Figura 9. Job's plot del receptor **24** con la sal di-TBA del ácido succínico.

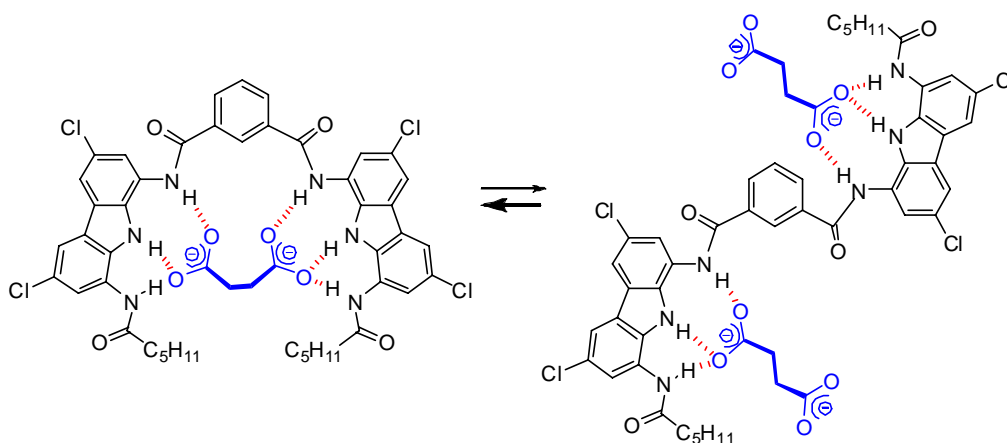


Figura 10. Equilibrio de los complejos 1:1 y 1:2 del receptor **24** y succinato de di-TBA en DMSO- $d_6$ .

Las valoraciones con otros dicarboxilatos presentan comportamientos parecidos pero únicamente se forman asociados con estequiometría 1:1. Los resultados obtenidos son los recopilados en la Tabla 3.

**Tabla 3.** Incremento en los desplazamientos de los protones NH que intervienen en la formación de enlaces de hidrógeno y valores de las constantes de asociación.

Sustratos <sup>a</sup>	$\Delta\delta$ (ppm) NH amida interior	$\Delta\delta$ (ppm) NH carbazol	$\Delta\delta$ (ppm) NH amida exterior	$K_{as}(M^{-1})$
<b>Succinato</b>	0.49	4.11	1.78	$4.4 \times 10^3$
<b>Glutarato</b>	0.89	4.31	1.48	$5.0 \times 10^4$
<b>Adipato</b>	1.09	4.26	1.36	$4.5 \times 10^4$
<b>Suberato</b>	1.12	4.19	1.39	$2.7 \times 10^4$
<b>Isoftalato</b>	1.04	3.27	1.56	$3.5 \times 10^5$
<b>Tereftalato</b>	0.08	3.54	2.28	$2.8 \times 10^5$

<sup>a</sup> Los aniones se utilizan como sus sales di-TBA.

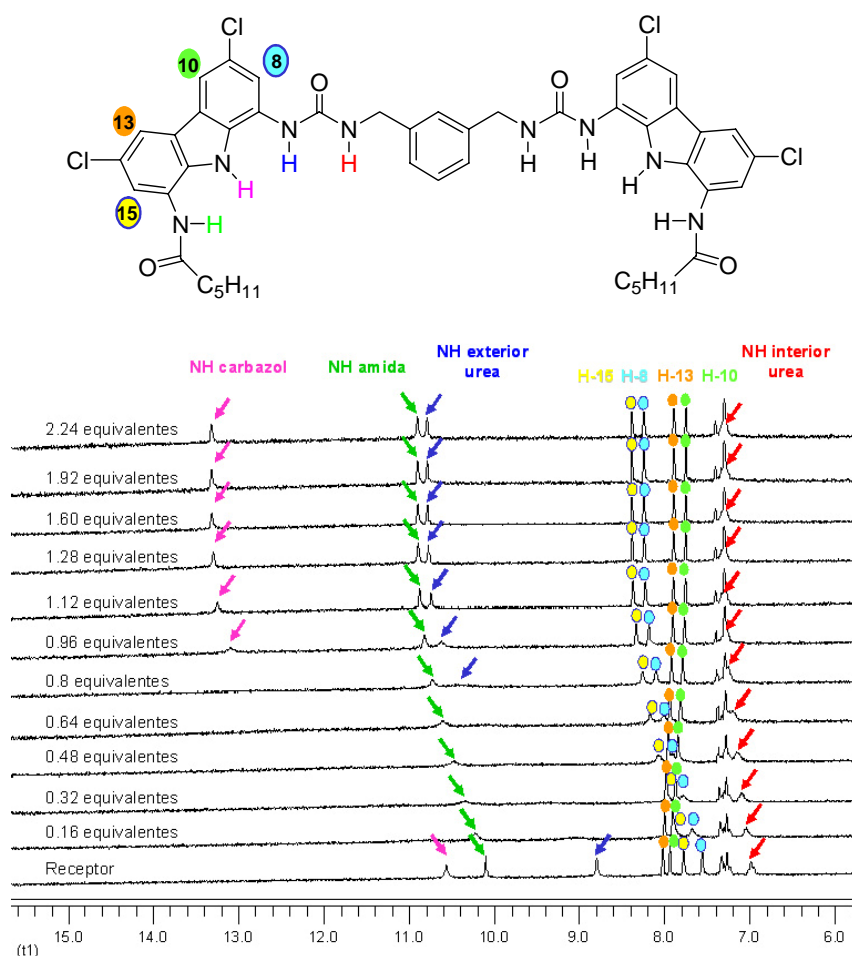
Del análisis de los datos reflejados en la Tabla 3, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- En todos los casos estudiados los tres tipos de enlace de hidrógeno del receptor parecen estar implicados en el proceso de asociación, a la vista de la variación en su desplazamientos químico ( $\Delta\delta$ ).
- El NH de carbazol, es el que mayor  $\Delta\delta$  experimenta (desde  $\Delta\delta=3.27$  en el caso del isoftalato a  $\Delta\delta=4.31$  para el glutarato). El NH de amida exterior también contribuye eficazmente al proceso de asociación con  $\Delta\delta$  desde 1.36 (adipato) a 2.28 (tereftalato). En el caso del NH de amida interior el cambio en el desplazamiento químico es sensiblemente inferior ( $\Delta\delta$  máximo =1.12 para el isoftalato).
- La estequiometría 1:1 de todos los complejos, a excepción del succinato, evidencia que el tamaño de la cavidad permite el reconocimiento simultáneo de los dos grupos carboxilato cuando la longitud de la cadena es lo suficientemente larga ( $n>2$ ). Así, los valores más altos de las constantes de asociación se obtienen para el glutarato

(serie alifática) e isoftálico (serie aromática) que presentan una longitud de cadena n=3.

- El valor superior de la constante de asociación del isoftalato ( $3.5 \times 10^5$ ) frente al glutarato ( $5.0 \times 10^4$ ) se atribuye a la mayor rigidez del huésped aromático.

Con el receptor **25** se llevó a cabo un estudio similar. En la Figura 11 aparece representado el curso de la valoración también con succinato.



**Figura 11.** Curso de la valoración del receptor **25** con la sal di-TBA del ácido succínico.

Como en el caso del receptor **24** los mayores cambios en el desplazamiento se observan para los NH, involucrados directamente en la formación de enlaces de hidrógeno con los sustratos (Tabla 4).

Sin embargo, con los dianiones glutarato, adipato, suberato, isoftalato y tereftalato no ha sido posible calcular las constantes de asociación por esta técnica. En este caso el análisis de regresión no lineal de los datos de valoración da un valor demasiado alto para ser determinado por RMN  $^1\text{H}$  ya que como es sabido, los valores de las  $K_{\text{ass}}$  superiores a  $10^5$  quedan fuera del límite de detección de esta técnica.

Por otra parte, sí fue posible determinar la estequiometría de los complejos, que en todos los casos a excepción del succinato, resultó ser 1:1.

**Tabla 4.** Incremento en los desplazamientos de los protones NH que intervienen en la formación de enlaces de hidrógeno.

Sustratos <sup>a</sup>	$\Delta\delta$ (ppm) NH carbazol	$\Delta\delta$ (ppm) NH amida	$\Delta\delta$ (ppm) NH exterior urea	$\Delta\delta$ (ppm) NH interior urea
<b>Succinato</b>	2.76	0.80	1.99	0.32
<b>Glutarato</b>	3.16	0.70	1.98	0.46
<b>Adipato</b>	2.95	0.76	2.02	0.30
<b>Suberato</b>	3.18	0.79	1.99	0.36
<b>Isoftalato</b>	2.90	0.75	1.78	0.56
<b>Tereftalato</b>	2.30	1.19	1.87	-0.01

<sup>a</sup> Los aniones se utilizan como sus sales di-TBA.

## 2.2.4. Estudios de fluorescencia con los receptores 24 y 25

### 2.2.4.1. Fluorescencia del Carbazol

Como el carbazol, además de ser la parte enlazante del sustrato en estos receptores actúa también de grupo fluorogénico, pasamos a describir brevemente las propiedades fotoquímicas del carbazol.

Esta molécula presenta una doble fluorescencia desde dos especies prototrópicas debido a un proceso de transferencia de protón en el estado excitado o proceso ESPT (ver pág. 26 del apartado Introducción de esta memoria), lo cual está bien documentado en bibliografía.<sup>9</sup>

La fotoexcitación (transición  $n-\pi^*$ ) provoca la promoción de un electrón desde el átomo de N central del carbazol al orbital  $\pi^*$  de los anillos aromáticos, lo cual conduce a un notable aumento de la acidez del sistema molecular en el estado excitado. Según se encuentra recogido en bibliografía<sup>10</sup> el carácter ácido, en agua, de la molécula de carbazol en el estado excitado  $S_1$  ( $pK_a^* = 7.6$ ) es mucho más alto comparado con el del estado fundamental  $S_0$  ( $pK_a = 21.1$ ). Estos autores observaron que la constante de velocidad en el proceso de desprotonación para el estado excitado es tres órdenes de magnitud mayor que para el proceso de reprotonación en el estado fundamental.

En disolución de agua pura, la molécula neutra da una fluorescencia con un máximo centrada alrededor de 360 nm.

### 2.2.4.2. Estudios de fluorescencia con el receptor 24

El sistema diamidas-dicarbazol en **24** no muestra fluorescencia en DMSO ( $1.12 \times 10^{-5}$  M). Este hecho indica que las amidas actúan como un inhibidor para el estado excitado singlete del carbazol. Este mismo efecto está descrito en bibliografía para fluoróforos como la acridina. No obstante **24** podría funcionar como un sensor si la coordinación con el dianión restaurara la fluorescencia. Desgraciadamente, en

---

<sup>9</sup> Capomacchia, A. C.; Schulman, S. G. *Anal Chim. Acta.* **1972**, *59*, 471.

<sup>10</sup> Chattopadhyay, N.; Chowdhury, M. J. *Photochem.* **1987**, *38*, 301; Chattopadhyay, N.; *Int. J. Mol. Sci.* **2003**, *4*, 460-480

nuestro caso la adición de dicarboxilatos provocó un aumento prácticamente insignificante de la fluorescencia.

#### 2.2.4.3. Estudios de fluorescencia con 25

A diferencia del receptor con amidas, el receptor **25** con ureas en su estructura sí presenta una banda de emisión de fluorescencia al excitar a  $\lambda_{\text{ex}}=363$  nm.

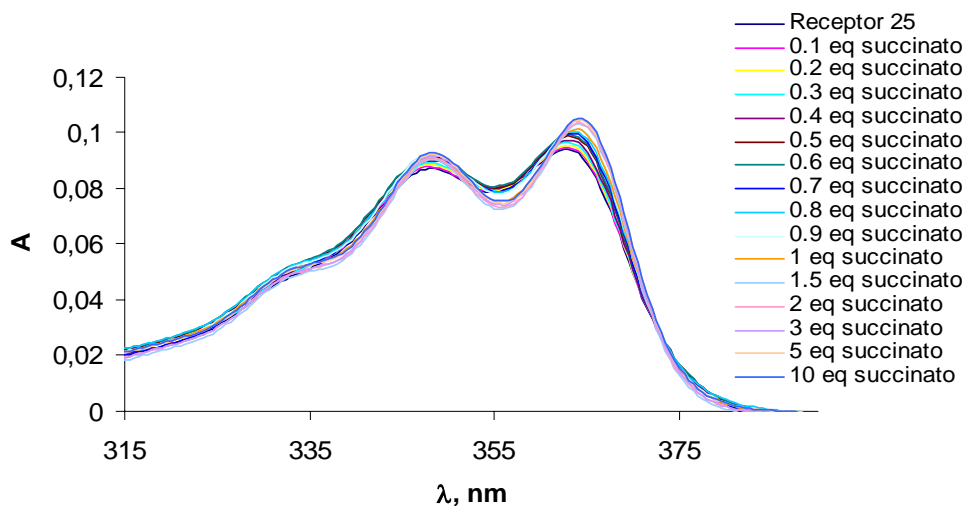
Comenzamos calculando el rendimiento cuántico de fluorescencia del receptor **25**; en este caso el contador cuántico que absorbe y emite en un rango parecido al del receptor es el antraceno (Tabla 5). El valor obtenido para este receptor fue  $\Phi_F=0.04$ .

**Tabla 5.** Las  $\lambda$  de absorción y emisión del antraceno se encuentran en el mismo rango que las del receptor **25**.

	<b>Receptor 25</b>	<b>Antraceno</b>
Rango de absorción (nm)	320-390	300-390
Rango de emisión (nm)	355-460	360-480

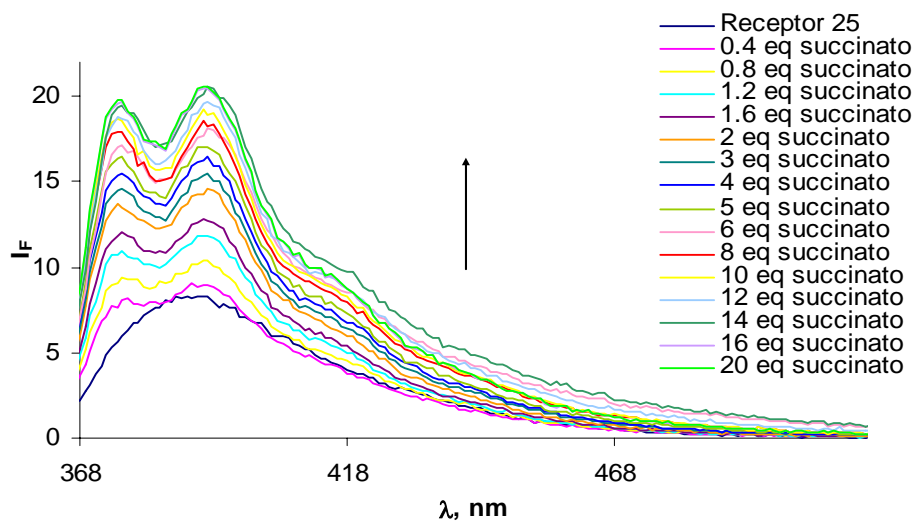
Para conocer si este receptor podía ser usado como sensor fluorescente para dicarboxilatos, realizamos estudios de valoración de absorción en UV-Vis y emisión de fluorescencia con succinato, glutarato y adipato.

La adición de los sustratos no produce prácticamente cambios en el espectro de absorción del receptor como puede observarse en la Figura 12 con el ejemplo del succinato.

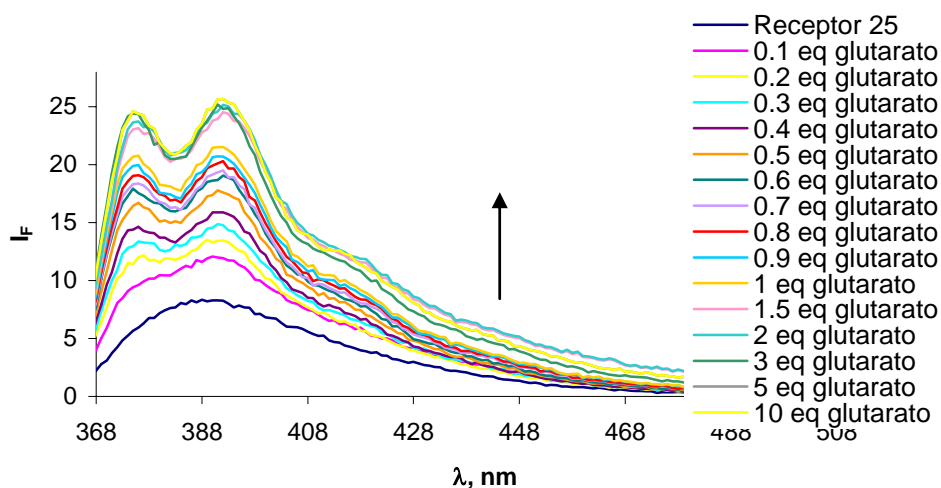


**Figura 12.** Espectros de absorción UV-Vis de **25** ( $c=6.67 \times 10^{-6} \text{ M}$ ) con diferentes cantidades de succinato en DMSO.

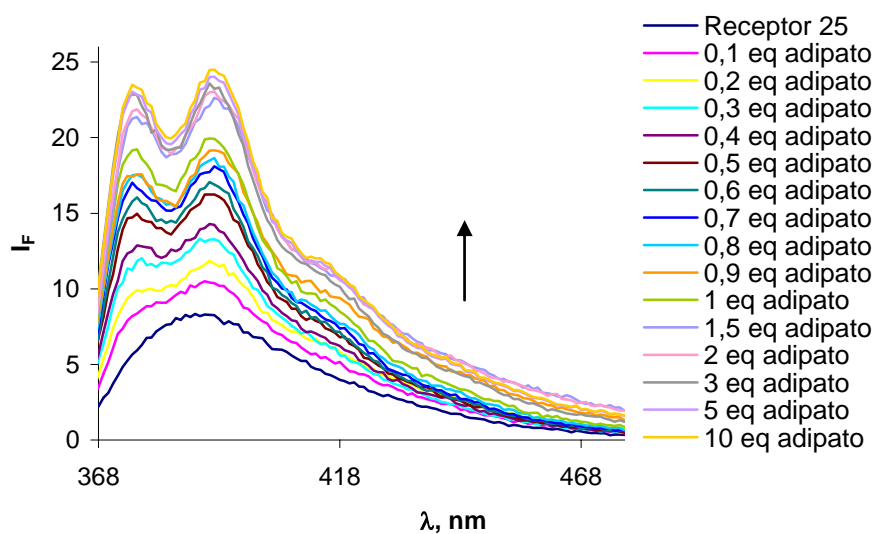
Una vez asegurados de que no hay cambios notables en la absorbancia se realizaron los espectros de emisión, que fueron obtenidos excitando a  $\lambda_{\text{exc}} = 363 \text{ nm}$ . Al adicionar cantidades crecientes de los dicarboxilatos, la intensidad de la fluorescencia aumenta al mismo tiempo que se genera otra banda a menor longitud de onda (Figuras 13, 14, 15).



**Figura 13.** Cambios en la intensidad de emisión de fluorescencia del receptor **25** ( $c=6.67 \times 10^{-6} \text{ M}$ ) con la adición de succinato en DMSO.  $\lambda_{\text{exc}}=363 \text{ nm}$ .



**Figura 14.** Cambios en la intensidad de emisión de fluorescencia del receptor **25** ( $c=6.67 \times 10^{-6}$  M) con la adición de glutarato en DMSO.  $\lambda_{ex}=363$  nm.



**Figura 15.** Cambios en la intensidad de emisión de fluorescencia del receptor **25** ( $c=6.67 \times 10^{-6}$  M) con la adición de adipato en DMSO.  $\lambda_{ex}=363$  nm.

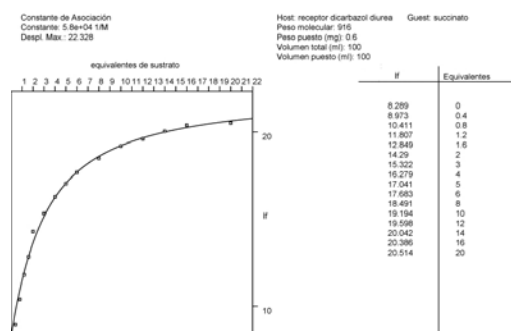
El aumento en la fluorescencia a 390 nm en el transcurso de la valoración evidencia la formación del asociado en todos los casos y puede atribuirse a la mayor rigidez en la estructura del receptor. La inhibición de los procesos de desactivación no



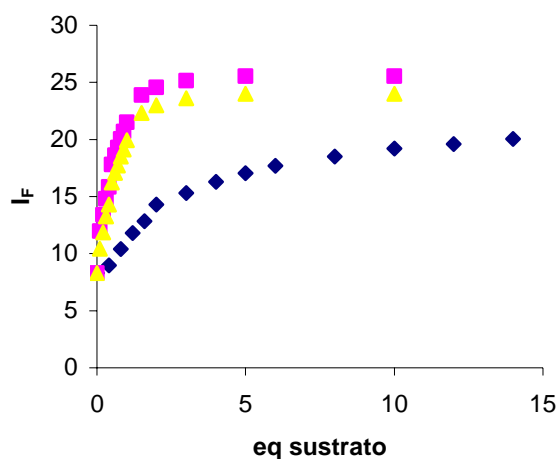
radiativa al aumentar la rigidez es un hecho bien documentado. Por otra parte, no hay que descartar que el cambio geométrico asociado a la complejación pueda también inhibir algún proceso tipo PET presente en el receptor libre.

Con glutarato y adipato el incremento de la fluorescencia es mayor que el observado con succinato. La adición de 0.1 equivalentes de glutarato o adipato conduce ya a un notable incremento de la emisión mientras que con succinato este efecto es apreciable sólo tras la adición de cantidades mayores (1.2 equivalentes). El aumento de fluorescencia en el punto de saturación es del 239% con el succinato, 309% con el glutarato y 295% con el adipato.

Asimismo, se calcularon las  $K_{as}$  por la técnica de fluorescencia, ya que como se vio con anterioridad dichos valores no pudieron determinarse por RMN  $^1H$  (Tabla 6), en todos los casos los datos se ajustan perfectamente a la curva de valoración. Como ejemplo, se ha incluido la valoración con succinato (Figura 16), representándose en la Figura 17 de manera conjunta la variación de fluorescencia observada para el receptor en presencia de los tres dianiones.



**Figura 16.** Variación de la intensidad de fluorescencia del receptor **25** a 390 nm en función de la cantidad de sal di-TBA del ácido succínico añadida.



**Figura 17.** Intensidad de fluorescencia a 390 nm de **25** ( $c=6.67 \times 10^{-6}$  M) en DMSO a 25° C, excitado a 363 nm, en función de los equivalentes añadidos de dicarboxilato.

Las constantes de asociación para estos dicarboxilatos resultaron mayores de  $10^6$  para glutarato y adipato y de  $10^5$  para el de cadena más corta, succinato (tabla 6).

**Tabla 6.** Constantes de asociación  $K_{\text{ass}}$  del receptor **25** con aniones dicarboxilato en DMSO calculadas por valoraciones de fluorescencia.

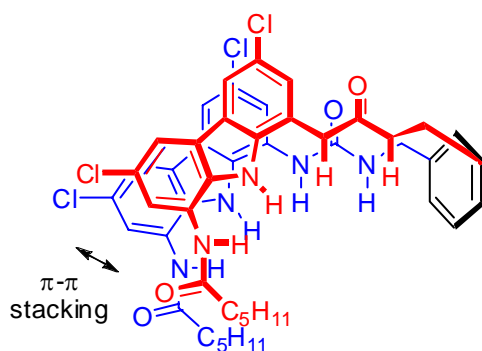
Sustratos <sup>a</sup>	Receptor <b>25</b> $K_{\text{ass}}$ ( $M^{-1}$ )
Succinato	$5.8 \times 10^4$
Glutarato	$2.8 \times 10^6$
Adipato	$1.9 \times 10^6$

<sup>a</sup> Los aniones se utilizan como sus sales di-TBA

Como muestran los espectros anteriores de emisión de fluorescencia, se puede observar como ya con la adición de la primera alícuota de sustrato, y como la intensidad de fluorescencia aumenta y la banda ancha del receptor libre se resuelve en dos bandas de estructura más fina, separadas 15 nm.

El aumento de fluorescencia puede deberse a cambios conformacionales de la estructura del receptor para aumentar la complementariedad con el sustrato y formar asociados más estructurados y más rígidos con el dianión, inhibiendo de esta forma el proceso de desactivación no radiativa y aumentando por tanto la banda de emisión de fluorescencia.

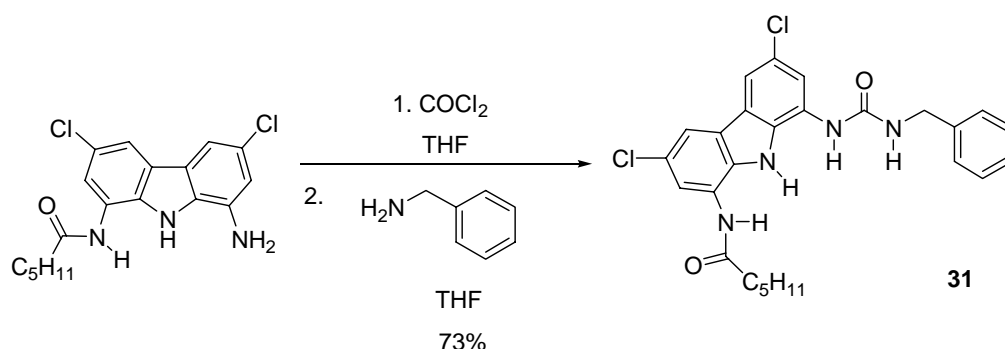
Otra posible manera de interpretar el cambio en la fluorescencia es suponer que sin dicarboxilato la emisión viene de una molécula de receptor en la cual los dos anillos del carbazol estén dispuestos en una conformación de excímero, con interacciones  $\pi$ - $\pi$  stacking. Puesto que los espectros realizados a diferentes concentraciones no presentan ninguna variación, la posible formación del agregado se debería a interacciones intramoleculares entre los anillos del carbazol. La emisión de este “agregado intramolecular” (Figura 18) tendría lugar a la longitud de onda ya comentada de 390 nm; al formarse el complejo con el dicarboxilato, si el modelo es correcto, los dos anillos de carbazol se separarán desapareciendo la fluorescencia debida al posible excímero y apareciendo en su lugar una banda a menor longitud de onda correspondiente al monómero, ( $\lambda = 375$  nm).



**Figura 18.** Posible estructura de excímero del receptor **25**.

Para descartar la formación de excímeros (pág 24 de Introducción) se realizó un estudio comparativo del comportamiento de fluorescencia, con otro receptor que posee una sola unidad carbazólica. Para ello se preparo **31** (N-(8-hexilamido-3,6-diclorocarbazol-1-il)-N-(bencil)urea) (fig. 19) y se valoró con valerato de TBA y con

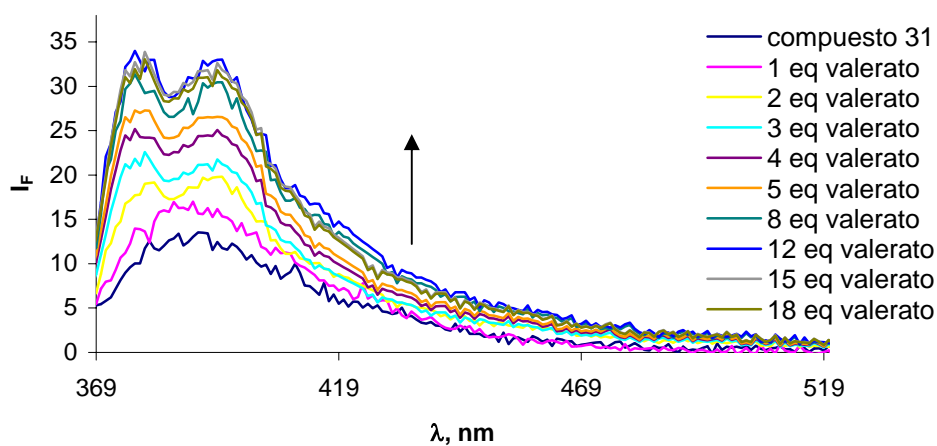
glutarato de di-TBA. En el primer caso el “agregado intramolecular” no puede formarse.



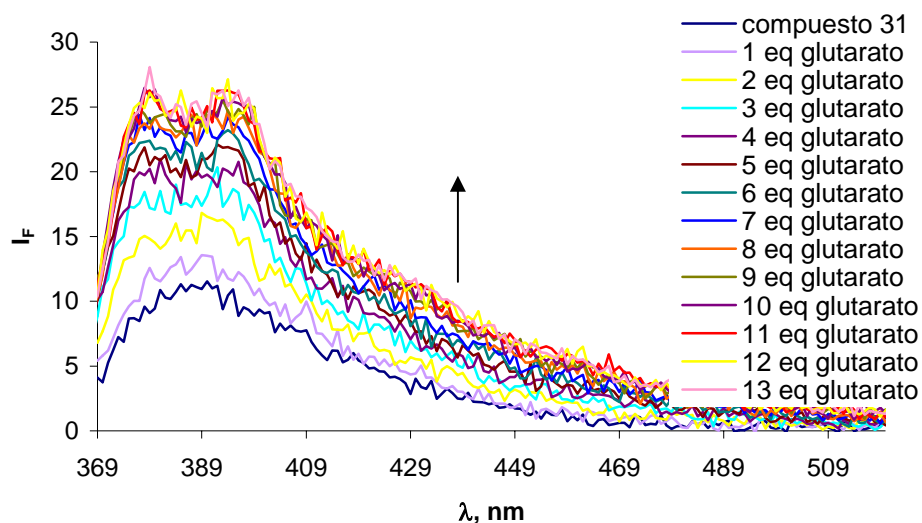
**Figura 19.** Síntesis de la molécula de control **31**.

El espectro de fluorescencia de **31** con valerato de TBA (fig 20) y glutarato (fig. 21) presentaba el mismo perfil que las valoraciones realizadas para **25** (Figuras 13, 14 y 15).

Por lo tanto, la resolución de la banda ancha del receptor centrada a 385 nm en dos bandas de estructura más fina (390 y 375 nm) al realizarse la valoración, debe estar inducida por la propia formación del complejo al convertirse en un sistema más estructurado.



**Figura 20.** Cambios en la intensidad de emisión de fluorescencia del compuesto **31** ( $c=1.31 \times 10^{-5} \text{ M}$ ) con la adición de valerato de TBA, en DMSO.  $\lambda_{\text{ex}}=363 \text{ nm}$ .



**Figura 21.** Cambios en la intensidad de emisión de fluorescencia del compuesto **31** ( $c=1.31 \times 10^{-5}$  M) con la adición de glutarato de di-TBA, en DMSO.  $\lambda_{\text{ex}}=363$  nm.

### 2.2.5. Conclusiones

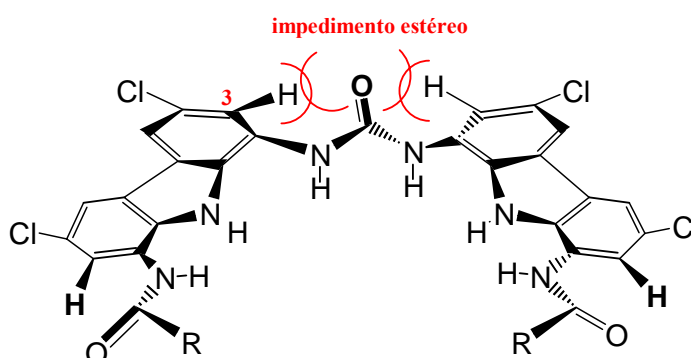
Los receptores con unidades de carbazol forman complejos mucho más estables con los dicarboxilatos que los conseguidos con los receptores basados en pirroles. Gracias a la rigidez del esqueleto de carbazol los receptores poseen mayor preorganización y se forman complejos estructuralmente bien definidos

Es notable la selectividad de este receptor por glutarato y adipato sobre succinato, 50 y 33 veces respectivamente. **25** podría actuar como un posible quimiosensor eficiente para analizar cualitativa y cuantitativamente concentraciones micromolares de glutarato y/o adipato.

### 2.3. Sensor carbazólico para oxalato y malonato

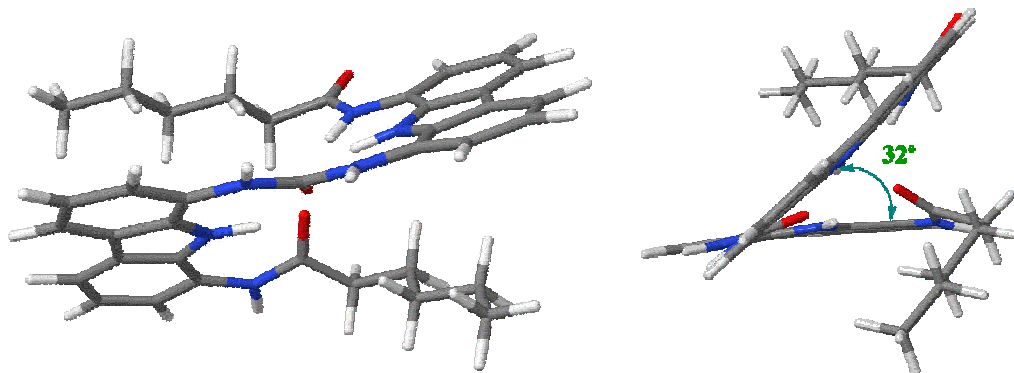
Sensores de carbazol con una cavidad más pequeña que los receptores anteriores resultarían adecuados para dicarboxilatos con longitud de cadena corta como oxalato, malonato y succinato. En este sentido hemos diseñado un sensor fluorescente **32** que consta de dos unidades de 3,6-dicloro-8-amino-1-pentilamidocarbazol, conectadas por una función urea, Figura 22.

En la conformación más favorable y de acuerdo con los modelos CPK, esta estructura presenta una cavidad delimitada por todos los hidrógenos de los grupos dadores de enlace de hidrógeno. En estas condiciones un dicarboxilato podría asociarse a través de hasta seis enlaces de hidrógeno. Debido al impedimento estérico entre los hidrógenos H-3 de los anillos de carbazol y el grupo carbonilo de la urea, las láminas aromáticas de los carbazoles se encuentran ligeramente giradas respecto del plano de la urea, por lo que los seis enlaces de hidrógeno no son coplanares.

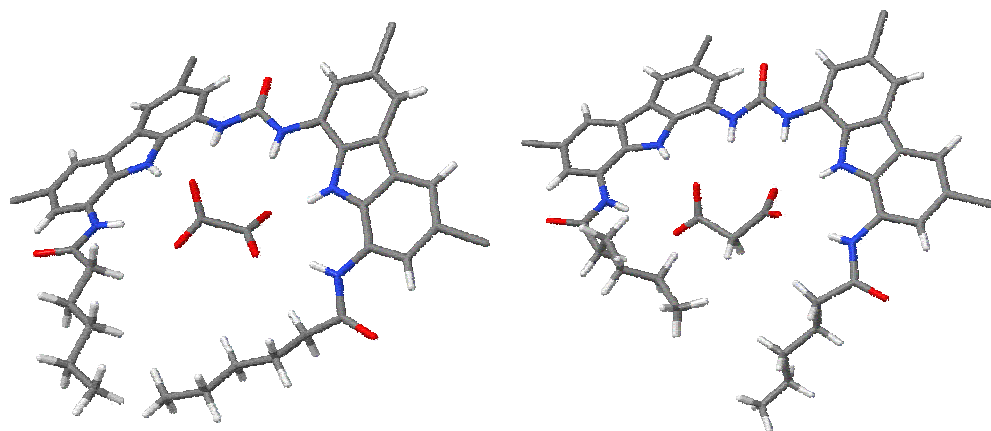


**Figura 22.** El impedimento estérico que muestran los hidrógenos H-3 de los anillos de carbazol y el oxígeno carbonílico produce un ligero giro de las láminas carbazólicas respecto del plano de la urea.

Para obtener más información acerca de la estructura del receptor así como de los posibles complejos con oxalato y malonato, se realizaron modelizaciones moleculares (Figuras 23 y 24).<sup>1</sup>



**Figura 23.** Izqda: En esta modelización se observa como los carbonilos de la urea y de una de amidas exocíclicas pueden formar enlaces de hidrógeno con las unidades de carbazol cerrando una especie de espiral. Dcha: Ángulo diedro de 32° que forman las láminas carbazólicas en el receptor.



**Figura 24.** Modelizaciones moleculares de los complejos del receptor con oxalato y malonato. Se aprecia como el receptor adapta su conformación a cada uno de los sustratos dispuestos en una cavidad hacia donde convergen los grupos dadores NHs.

---

<sup>1</sup> Dr Rafael Peláez. Departamento de Química Farmacéutica. Universidad de Salamanca.

### 2.3.1. Síntesis del receptor 32

Tratando **29** con fosgeno se preparó el isocianato **30** que reaccionó con la amina libre de **29** conduciendo al receptor deseado **32**.

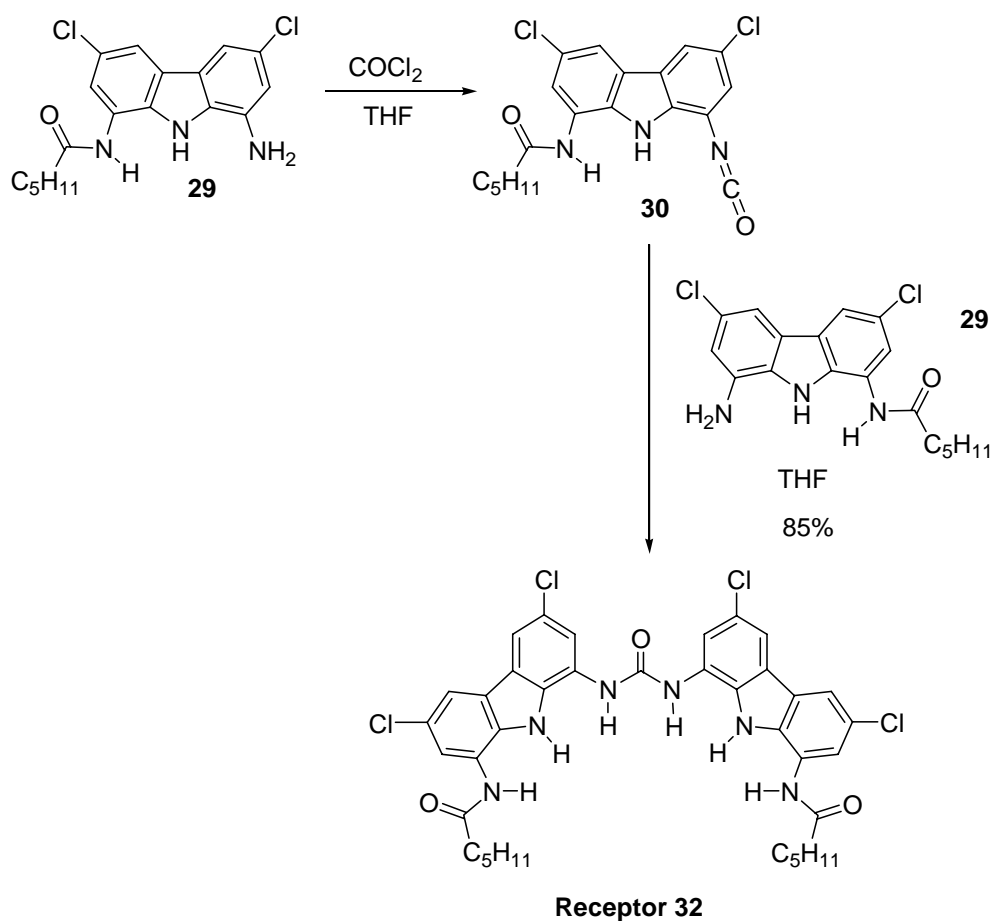
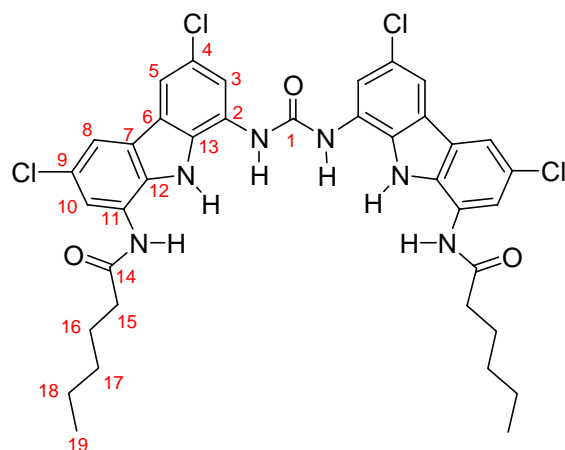


Figura 25. Síntesis del receptor **32**.

La simetría estructural de la molécula se confirma por el número de señales presentes en los espectros de RMN, que fueron asignadas completamente tal como se recoge a continuación.



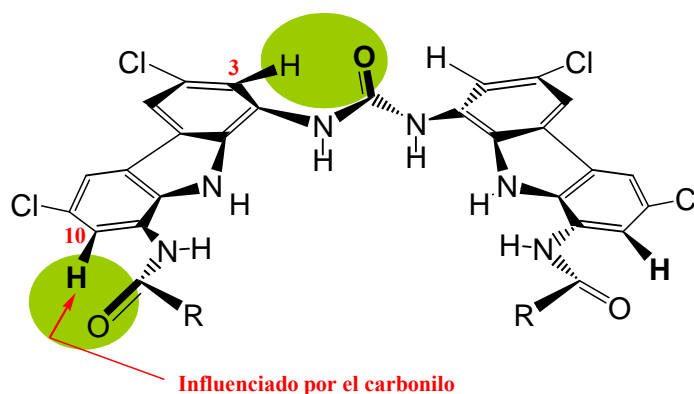


**Tabla 7.** Asignaciones de RMN  $^1\text{H}$  y de RMN  $^{13}\text{C}$  del receptor **32**. Espectros realizados en  $\text{DMSO-}d_6$ .

Posición	Receptor 32	
	$\delta_{\text{H}}$ (ppm)	$\delta_{\text{C}}$ (ppm)
<b>1</b>		153.2 s
<b>2</b>		124.7 s
<b>3</b>	7.64 (s)	119.4 d
<b>4</b>		130.4 s
<b>5</b>	8.08 (s)	116.0 d
<b>6</b>		124.2 s
<b>7</b>		124.2 s
<b>8</b>	8.08 (s)	116.0 d
<b>9</b>		123.4 s
<b>10</b>	7.80 (s)	118.2 d
<b>11</b>		124.5 s
<b>12</b>		130.4 s
<b>13</b>		131.6 s
<b>14</b>		171.8 s
<b>15</b>	2.42 (t)	36.1 t
<b>16</b>	1.62 (c)	24.7 t
<b>17</b>	1.26 (m)	30.9 t
<b>18</b>	1.26 (m)	21.9 t
<b>19</b>	0.82 (t)	13.8 c
<b>NH urea</b>	9.25 (s)	

NH pirrol	10.67 (s)	
NH amida	10.12 (s)	

El desplazamiento químico de los protones H-3 (7.64 ppm) y H-10 (7.80 ppm) a campos bajos se atribuye al cono de desapantallamiento de los respectivos carbonilos.



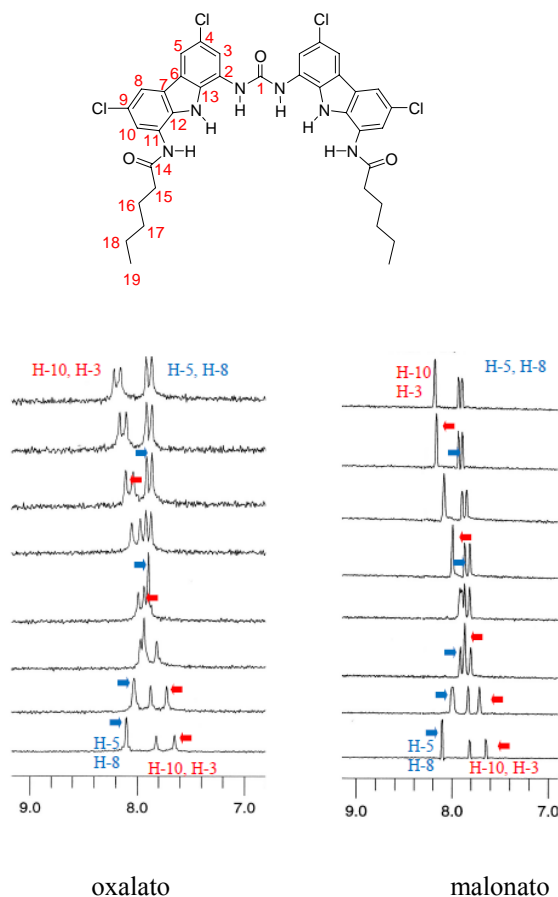
**Figura 26.** Protones influenciados por el cono de desapantallamiento de los carbonilos.

### 2.3.2. Determinación de las constantes de asociación por RMN $^1\text{H}$

Siguiendo la metodología anterior se llevaron a cabo estudios de asociación por RMN  $^1\text{H}$  en  $\text{DMSO-}d_6$ , con las sales de di-tetrabutilamonio del oxálico, malónico y succínico.

Se observaron cambios muy notables en los desplazamientos químicos del receptor al realizar la valoración con oxalato de di-TBA. Los tres tipos de NH de la molécula receptora sufrieron fuertes desplazamientos a campos más bajos lo que muestra su implicación en la formación de los enlaces de hidrógeno. El incremento más notable es el del protón NH de carbazol con  $\Delta\delta=3.08$  ppm; para el protón de la amida  $\Delta\delta=1.51$  ppm y para el de la urea  $\Delta\delta=1.36$  ppm. Por otra parte, los protones del

sistema aromático se mueven de diferente manera: H-3 y H-10 se desplazan a campos bajos afectados por un mayor efecto anisotrópico de los carbonilos de amida y urea al quedar más próximos en el complejo. H-5 y H-8 que en el receptor puro aparecen como una única señal (8.08 ppm, s) ya no son protones equivalentes en el complejo donde aparecen como dos singletes a campos más altos. Todos estos desplazamientos químicos evidencian el cambio conformacional experimentado por el receptor durante el proceso de asociación con la sal del oxálico.



**Figura 27.** Región de los espectros de RMN <sup>1</sup>H donde se muestran los desplazamientos experimentados por los protones del anillo de carbazol durante las valoraciones del receptor **32**.

En las valoraciones con malonato y succinato las señales de los NH siguen el mismo esquema que en el caso anterior desplazándose a campo bajo; sin embargo, los

protones del anillo de carbazol se desplazan de manera diferente en los tres casos estudiados. Así, con malonato los dos singletes correspondientes a H-3 y H-10 se desapantallan para converger en una única señal singlete, mientras que los protones inicialmente equivalentes H-5 y H-8 resuenan a campos más altos como dos singletes.

Análogamente, los desplazamientos químicos correspondientes a la valoración con succinato se indican en la Figura 27.

A la vista de estos resultados, podemos concluir que la longitud de la cadena del sustrato resulta determinante para fijar la conformación del receptor en el complejo, obteniéndose en los tres casos estudiados (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) modelos diferentes.

En la tabla siguiente se recogen los valores de las constantes de asociación junto con los desplazamientos sufridos por los protones NH en las valoraciones con los dicarboxilatos.

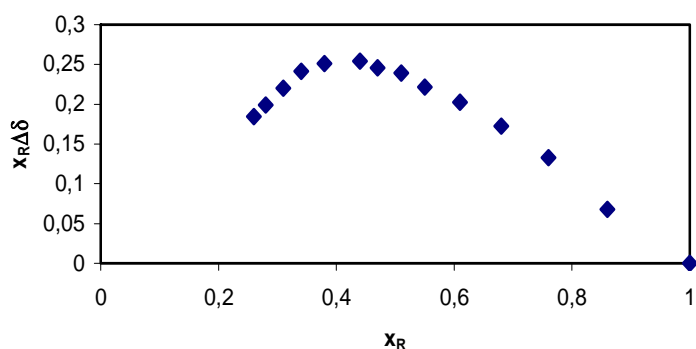
**Tabla 8.** Incremento en los desplazamientos de los protones NH que intervienen en la formación de enlaces de hidrógeno y valores de las constantes de asociación.

Sustratos <sup>a</sup>	$\Delta\delta$ (ppm) NH carbazol	$\Delta\delta$ (ppm) NH amida	$\Delta\delta$ (ppm) NH urea	$K_{as}(M^{-1})$
<b>Oxalato</b>	3.08	1.51	1.36	$3.4 \times 10^3$
<b>Malonato</b>	3.84	1.78	1.11	$> 10^5$ <sup>b</sup>
<b>Succinato</b>	4.00	1.61	1.18	$3.1 \times 10^4$

<sup>a</sup> Los aniones se utilizan como sus sales di-TBA.

<sup>b</sup> No se ha podido determinar.

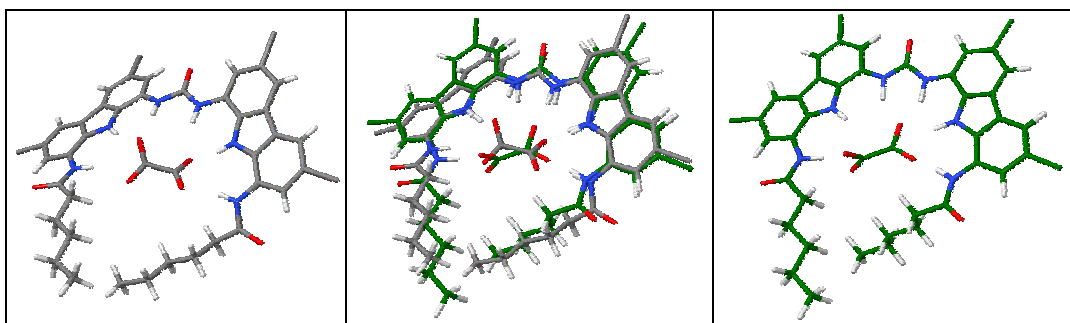
La estequiometría de los complejos se intentó determinar llevando a cabo estudios de Job's plot. Con oxalato se alcanza un máximo cuando la fracción molar del receptor es 0.4 lo que indica que se forman complejos con modos de asociación 1:1 y 1:2.



**Figura 28.** Job's plot del receptor **32** con oxalato, la concentración total de receptor-sustrato es  $4 \times 10^{-3} \text{ M}^{-1}$ .

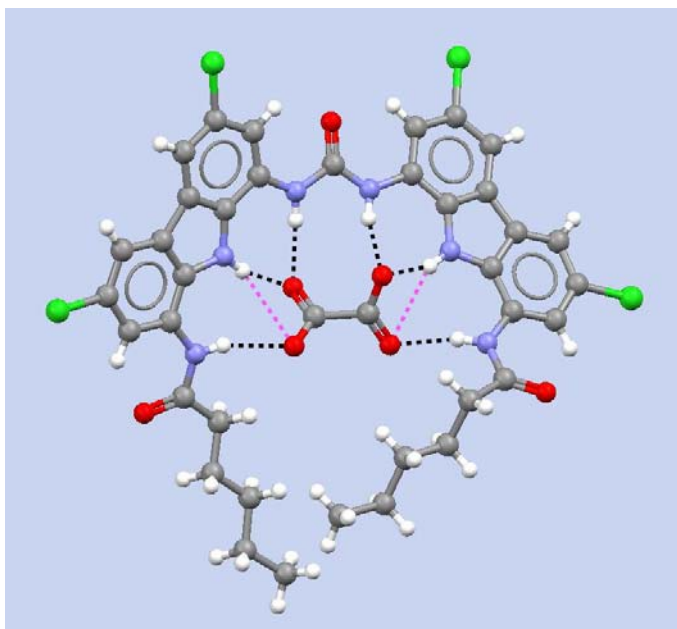
A pesar de la certeza de que se formaban varios asociados, pusimos a cristalizar una disolución del receptor **32** en presencia de un exceso de la sal di-TBA del ácido oxálico en cloruro de metileno/etanol, la cual se dejó evaporar lentamente. Fueron necesarios varios intentos para conseguir unos cristales que resultaran adecuados para su estudio por difracción de rayos X y que correspondieron al complejo con estequiometría 1:1.

Como ilustración y para comparar resultados, se presentan seguidamente las superposiciones de los resultados obtenidos en las modelizaciones moleculares realizadas y las obtenidas por rayos X.



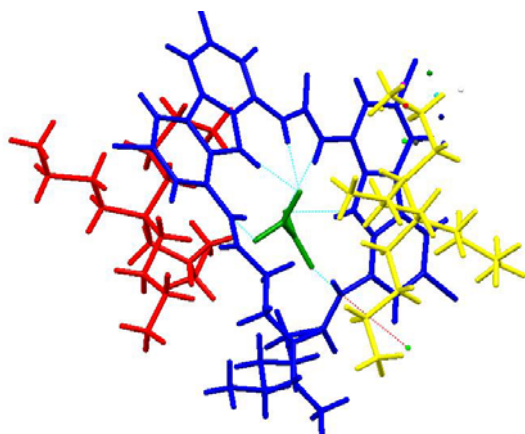
**Figura 29.** Se muestran modelizaciones moleculares a la izquierda y estructuras obtenidas por rayos X a la derecha, en el centro la superposición de ambas.

La estructura cristalina del complejo (Figura 30) muestra una simetría perfecta en la asociación. Se establecen seis fuertes enlaces de hidrógeno (representados en negro), tres por cada carboxilato: con NH de amida, NH carbazólico y NH de urea, con longitudes comprendidas entre 2.73 y 2.87 Å. También se forman otros dos enlaces débiles con una longitud mayor de 3 Å, con los NH carbazólicos.

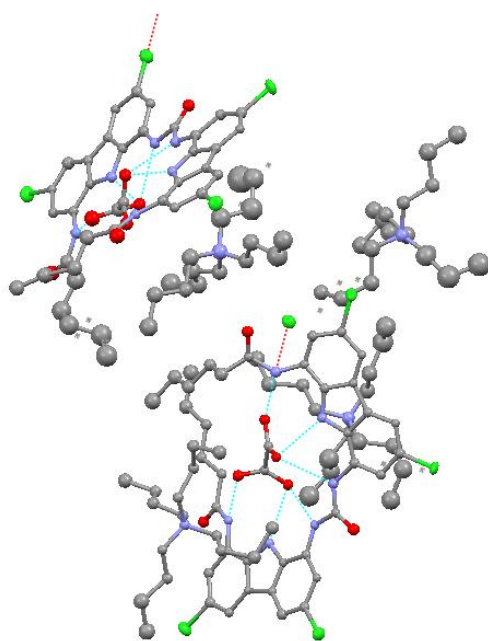


**Figura 30.** Estructura de rayos X del complejo 1:1 formado entre el receptor **32** y la sal di-TBA del ácido oxálico.  $\text{NH}_{\text{amida}}\text{-O}_{\text{huésped}}$ : 2.85 Å,  $\text{NH}_{\text{carbazol}}\text{-O}_{\text{huésped}}$ : 3.30 Å,  $\text{NH}_{\text{carbazol}}\text{-O}_{\text{huésped}}$ : 2.73 Å,  $\text{NH}_{\text{urea}}\text{-O}_{\text{huésped}}$ : 2.87 Å,  $\text{NH}_{\text{urea}}\text{-O}_{\text{huésped}}$ : 2.81,  $\text{NH}_{\text{carbazol}}\text{-O}_{\text{huésped}}$ : 2.77 Å,  $\text{NH}_{\text{carbazol}}\text{-O}_{\text{huésped}}$ : 3.32 Å,  $\text{NH}_{\text{amida}}\text{-O}_{\text{huésped}}$ : 2.81 Å.

En las Figuras 31 y 32 se muestran respectivamente, la estructura cristalina del complejo con estequiometría 1:1 y los dos contraiones de TBA y la unidad cristalina asimétrica en la cual se observan dos unidades del complejo.



**Figura 31.** Estructura cristalina del complejo, donde se representa en azul el receptor, en verde el dianión oxalato y en amarillo los dos contraiones de tetrabutilamonio. Se establecen seis enlaces de hidrógeno, tres por cada uno de los carboxilatos.



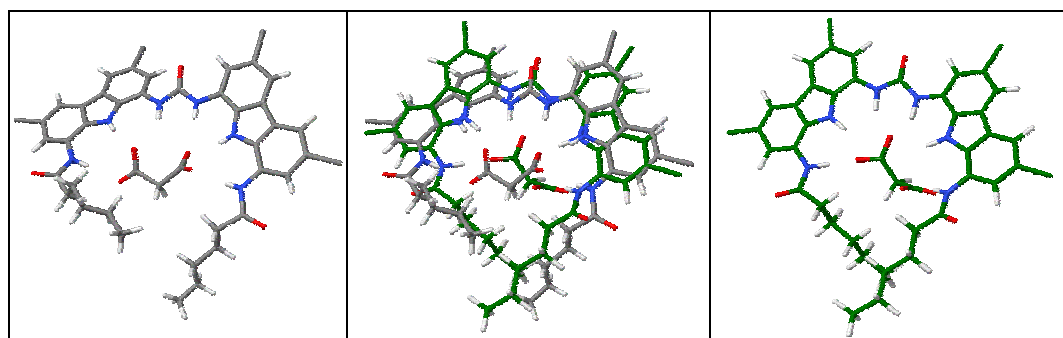
**Figura 32.** Celda unidad conteniendo dos moléculas de complejo y las cuatro unidades de TBA.

A diferencia del oxalato, las estequiometrías de los complejos con dianiones de mayor tamaño como malonato y succinato se ajustan perfectamente a complejos 1:1, correspondiendo el máximo del Job's plot a una fracción molar de receptor de 0.5.

Afortunadamente también se consiguió la cristalización del complejo entre el receptor **32** y el sustrato malonato de di-tetrabutilamonio. Igual que en el caso anterior, los monocristales del complejo aptos para su estudio por rayos X, se obtuvieron por evaporación lenta de una disolución del receptor **32** en presencia de un exceso de malonato de di-TBA, en cloruro de metileno/etanol.

La estructura del nuevo complejo resultó muy interesante al compararla con la del complejo con oxalato ya que muestra claramente cómo receptor y sustrato se adaptan de diferente manera para conseguir la mínima energía del asociado formando un complejo más estable.

A continuación se comparan nuevamente estos resultados con los obtenidos por modelización molecular para malonato.



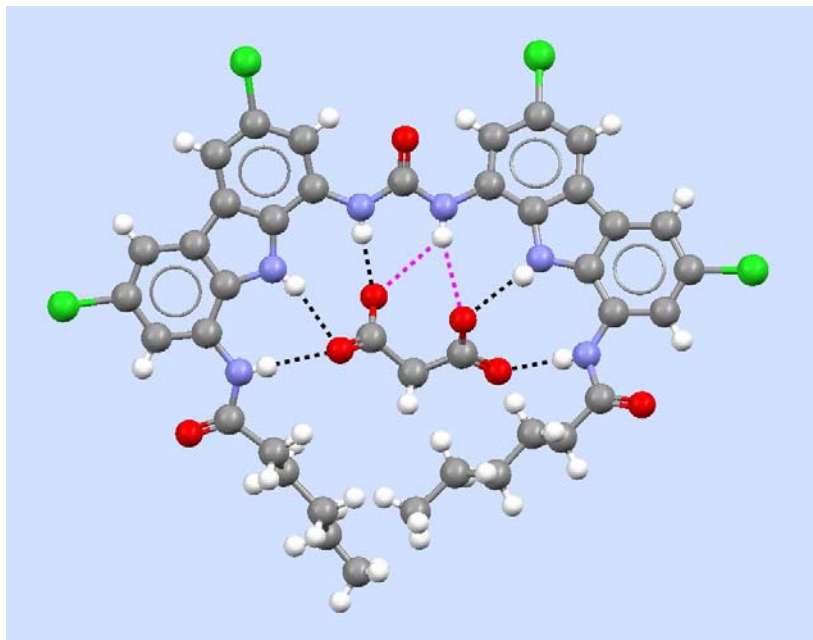
**Figura 33.** Se muestran modelizaciones moleculares a la izquierda y estructuras obtenidas por rayos X a la derecha, en el centro la superposición de ambas.

La estructura de rayos X que muestra la Figura 33 es la de un complejo con un total de siete enlaces de hidrógeno en el que es más efectiva la unión de uno de los grupos carboxilato, que forma cuatro enlaces de hidrógeno que la del segundo carboxilato que forma tres. Estos datos indican que primero se optimiza la asociación de uno de los carboxilatos con una unidad carbazólica, y el otro carbazol se ajusta al segundo carboxilato dependiendo de la longitud de la cadena.

De los siete enlaces de hidrógeno que se forman entre receptor y dianión cinco son fuertes, indicados con color negro en la estructura. Estos enlaces corresponden a los NH de carbazol (2.73 y 2.90 Å), amida (2.88 Å) y urea (2.77 Å). Los otros dos



enlaces del grupo urea son débiles ( $> 3 \text{ \AA}$ ), contrariamente a lo que se observó en el complejo con oxalato.



**Figura 34.** Estructura de rayos X del complejo formado entre el receptor **32** y la sal di-TBA del ácido malónico.  $\text{NH}_{\text{amida}}\text{-O}_{\text{huésped}}$ : 2.88  $\text{\AA}$ ,  $\text{NH}_{\text{carbazol}}\text{-O}_{\text{huésped}}$ : 2.90  $\text{\AA}$ ,  $\text{NH}_{\text{urea}}\text{-O}_{\text{huésped}}$ : 2.77  $\text{\AA}$ ,  $\text{NH}_{\text{urea}}\text{-O}_{\text{huésped}}$ : 3.22  $\text{\AA}$ ,  $\text{NH}_{\text{urea}}\text{-O}_{\text{huésped}}$ : 3.20  $\text{\AA}$ ,  $\text{NH}_{\text{carbazol}}\text{-O}_{\text{huésped}}$ : 2.73  $\text{\AA}$ ,  $\text{NH}_{\text{amida}}\text{-O}_{\text{huésped}}$ : 2.88  $\text{\AA}$ .

### 2.3.3. Estudios de fluorescencia.

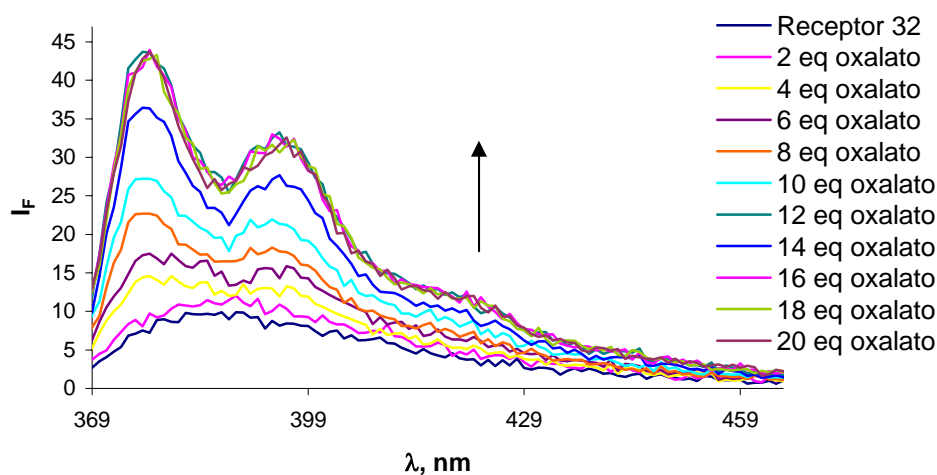
El rendimiento cuántico determinado para este receptor es  $\Phi_{\text{F}}=0.032$ .

En el espectro de absorción del receptor **32** trabajando a una concentración de  $5.7 \times 10^{-6} \text{ M}$  se observa una banda ancha con dos máximos a  $\lambda_{\text{max}}=350 \text{ nm}$  y  $363 \text{ nm}$ . Durante la adición de oxalato de di-TBA no se produce ningún cambio en la absorción.

El espectro de emisión de fluorescencia del receptor libre obtenido al excitar a  $363 \text{ nm}$ , mostró una banda muy ancha (Figura 35) centrada aproximadamente a  $390 \text{ nm}$ . La adición de oxalato provocó un aumento progresivo de la fluorescencia a la vez que se observa su resolución en dos bandas de estructura más fina, de forma análoga a

como sucedía con el receptor **25** al asociar succinato, glutarato y adipato. En este caso la banda desplazada hipsocrómicamente ( $\lambda = 377$  nm) alcanza mayor intensidad de fluorescencia que la de desplazamiento batocrómico (395 nm); el proceso fotogénico asociado a la primera longitud de onda se encontrará más favorecido que el de  $\lambda = 395$  nm en cada unidad de carbazol. La saturación de fluorescencia se alcanzó con la adición de 16 equivalentes de oxalato donde se produjo un aumento del 385%.

Nuevamente el aumento de la fluorescencia tras la adición de oxalato se atribuye a la mayor rigidez del receptor como consecuencia de la complejación.



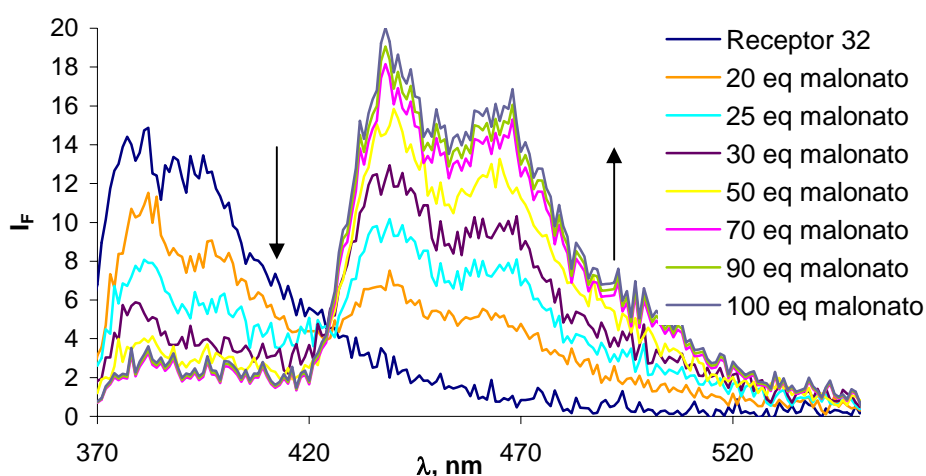
**Figura 35.** Cambios en el espectro de fluorescencia del receptor **32** ( $5.7 \times 10^{-6}$  M) en DMSO excitando a  $\lambda_{ex} = 363$  nm con la adición de oxalato de di-TBA.

Sorprendentemente durante la valoración del receptor **32** con malonato de di-TBA, trabajando a la misma concentración que el caso anterior, se observó un comportamiento significativamente distinto. En este caso después de la adición de 35 equivalentes de malonato sí se produjeron cambios en el espectro de absorción, a diferencia del caso anterior donde la adición de oxalato de hasta **x** equivalentes no condujo a ningún cambio significativo. Una vez añadidos 35 equivalentes, se observa un desplazamiento batocrómico de la banda de **x** nm, la adición progresiva de más sustrato condujo a un punto isobéptico a 377 nm (Figura 36), lo que significa que a

esta longitud de onda las cantidades de receptor libre y de complejo formado son iguales.

**FIGURA 36 ESPECTRO ABSORCION**

Por otra parte, igualmente interesante resulta el hecho de que durante el proceso de complejación se produce una fuerte atenuación de la banda de emisión a 390 nm a la vez que va apareciendo una nueva banda a 470 nm. Se observa claramente en el espectro la presencia de un punto isoemisivo a una  $\lambda_{em}=425$  nm.



**Figura 37.** Cambios en el espectro de fluorescencia del receptor **32** ( $5.7 \times 10^{-6}$  M) en DMSO excitando a  $\lambda_{ex}=363$  nm con la adición de malonato de di-TBA.

Con estos resultados, consultada la bibliografía y dado que el Job's plot se ajusta perfectamente a un complejo de estequiometría 1:1, se puede deducir que la doble fluorescencia se debe originar desde el estado fundamental de dos precursores diferentes, que serían el receptor libre **32** y el complejo 1:1 de **32**-malonato, a través de un proceso fotofísico del tipo Transferencia de Protón desde el Estado Excitado (ESPT).

La redistribución de los electrones  $\pi$  inducida por la formación de múltiples enlaces de hidrógeno en un sistema receptor-sustrato puede resultar en un proceso

poco frecuente del tipo ESPT el cual supone (permite) una magnífica oportunidad de aumento de la fluorescencia.

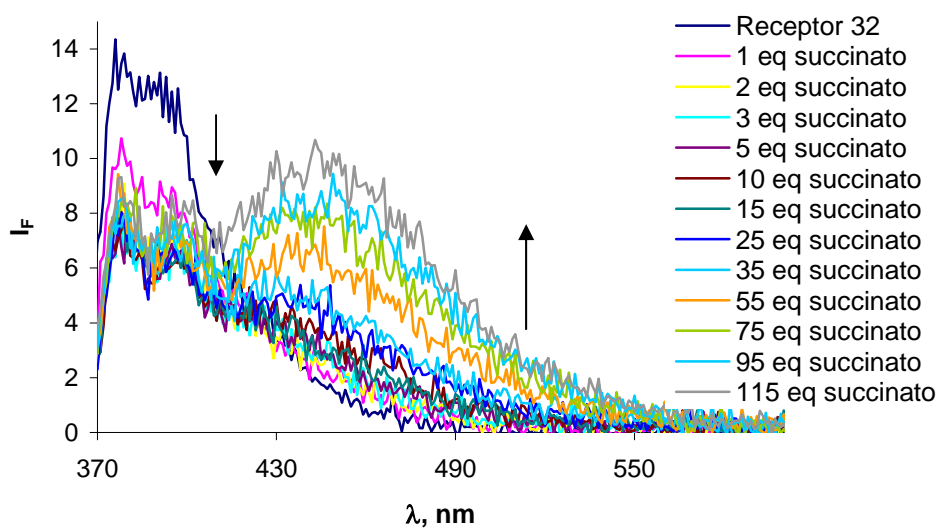
La concentración de carga en el sitio de enlace producida al añadir tantos equivalentes de malonato puede conducir a una reacción catalítica de transferencia de dos protones desde el receptor al dicarboxilato donde los protones “transferidos” forman enlace de hidrógeno con los mismos átomos. El proceso es catalítico porque la estructura molecular del grupo funcional carboxilato en el complejo permanece inalterada.

Entendemos que éste puede ser un proceso similar al que explica el mecanismo por el cual las bases púricas del ADN sufren un tautomerismo a través de una transferencia del tipo ESDPT,<sup>2</sup> que en este caso no es un proceso catalítico si no un equilibrio pero que sí puede serlo en nuestro caso donde no existe la posibilidad de tautomerización.

Con el succinato, que como vimos en RMN tiene una  $K_{ass}$  más pequeña que el malonato, se obtienen unos espectros similares pero la resolución es mucho más pobre lo que puede indicar la más difícil adaptación del receptor a un dicarboxilato de cadena más larga.

---

<sup>2</sup> Chou, P. T.; Wei, C. Y.; Wu, G. R.; Chen, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12186-12187.



**Figura 38.** Cambios en el espectro de fluorescencia del receptor **32** ( $5.7 \times 10^{-6}$  M) en DMSO excitando a  $\lambda_{ex}=363$  nm con la adición de succinato de di-TBA.

#### **2.4. Sensores carbazólicos con éteres corona en su estructura.**

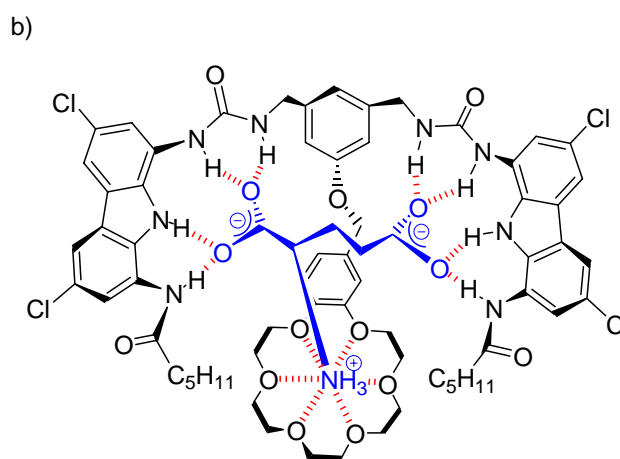
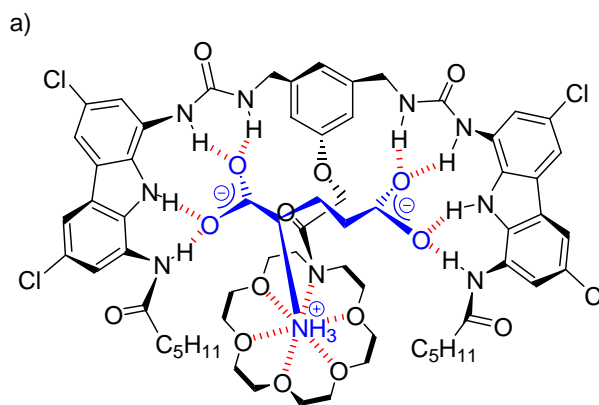
Los buenos resultados obtenidos con el receptor **25** en asociación y respuesta fluorescente de dicarboxilatos nos llevaron a plantearnos la preparación de posibles sensores útiles en la detección de  $\alpha$ -aminoácidos ácidos como el aspártico y el glutámico cuyo análisis se encuentra ampliamente demandado por los neurofisiólogos. Como es sabido, estos aminoácidos son neurotransmisores excitatorios de amplia e intensa distribución en el Sistema Nervioso Central, median en la mayoría de las transmisiones sinápticas excitatorias del cerebro, se hallan involucrados en procesos tan diversos como la epilepsia, las lesiones cerebrales isquémicas y el aprendizaje, influyendo en el desarrollo de las conexiones sinápticas normales del cerebro.

Para el diseño de un sensor fluorescente para aspartato y glutamato consideramos que a pH fisiológico, estos aminoácidos se encuentran en forma iónica con una carga neta negativa, debido a la presencia de dos grupos carboxilato y un grupo amonio. Los centros de reconocimiento en estos aminoácidos serán por tanto las funciones carboxilato y amonio presentes en el *zwitterion*, cuestión nada trivial y hacia donde se han dirigido muchos esfuerzos en el campo de la química supramolecular. El desarrollo de receptores con residuos cargados eléctricamente y complementarios a carboxilatos y amonios, plantea el problema del posible colapso interno de la cavidad. Por eso se ha preferido el desarrollo de receptores neutros que hagan uso de interacciones diferentes a la electrostática. Puesto que nuestros receptores neutros ya habían demostrado su eficacia en la asociación de dicarboxilatos, nos planteamos modificarlos utilizando una unidad para la asociación del grupo amonio.

La introducción de un éter corona en la estructura del receptor **25** permitiría coordinar el grupo amonio puesto que la simetría  $D_{3d}$  del 18-corona-6 encaja con la

simetría  $C_{3v}$  de este grupo.<sup>1</sup> El éter corona se podría conectar enlazando con el grupo hidroxílico en posición 5 del anillo aromático que actúa como espaciador. Según los modelos CPK existirían dos formas adecuadas para conectar el éter corona:

- podría ser a través de metileno-función amida (receptor **33**) o
- metileno benzo éter corona (receptor **34**).

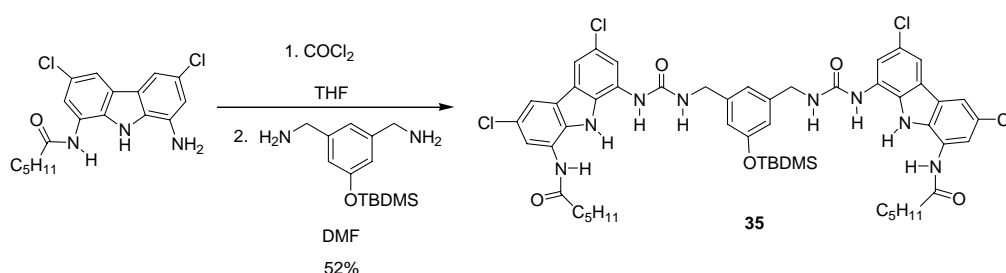


**Figura 38.** Posibles formas de asociación de glutamato con a) el receptor **33** y b) el receptor **34**.

<sup>1</sup> Goldberg, I. *Inclusión Compounds*; Atwood, J. L., Davies, J. E. D., MacNicol, D. D., Eds; Academic Press: Londres, 1984; Vol. 2, capítulo 9.

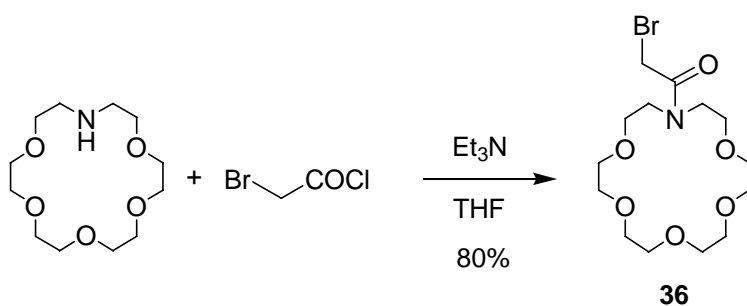
### 2.4.1. Síntesis de los receptores 33 y 34.

Al igual que se hizo para la síntesis del receptor **25** se conectaron dos unidades de carbazol mediante funciones urea al espaciador, en este caso a 5-*tert*-butildimetilsililoxi-*m*-xililendiamina **5**, y por último se introdujo el éter corona. Para ello, primero se desprotegió el fenol y posteriormente una reacción de Williamson con el derivado bromado de éter corona **36** ó **39** condujo a la obtención de los receptores **33** y **34**.



**Figura 39.** Conexión de dos unidades de carbazol al espaciador 5-*tert*-butildimetilsililoxi-*m*-xililendiamina.

El compuesto **36** se obtuvo por reacción de 1-aza-18-corona-6 y cloruro de bromoacetilo en THF.



**Figura 40.** Obtención del derivado bromado **36**.

Y el derivado bromado del benzoéter corona **39** se preparó a partir del ácido comercial 4'-carboxibenzo-18-corona-6, que por esterificación con metanol, reducción al alcohol y tratamiento con tribromuro de fósforo condujo compuesto deseado.



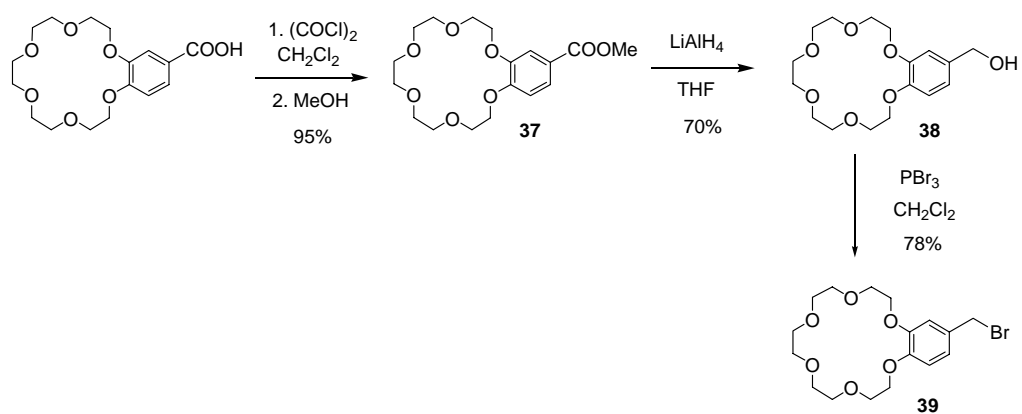


Figura 41. Obtención del derivado bromado 39.

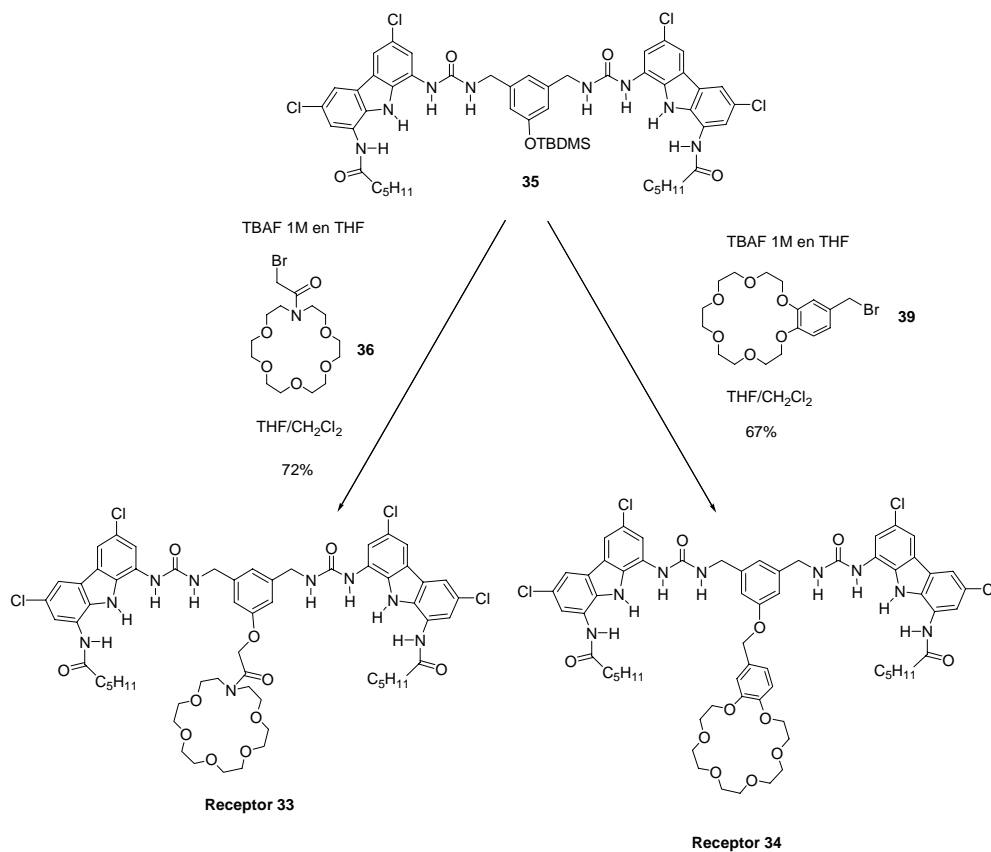
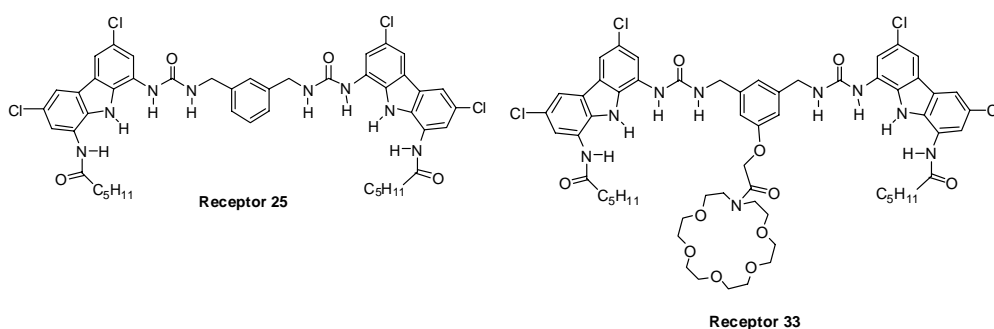


Figura 42. Síntesis de los receptores 33 y 34.

### 2.4.2. Estudios de asociación por RMN-<sup>1</sup>H.

La asociación de los dicarboxilatos de los aminoácidos comparada con la de los correspondientes dicarboxilatos se verá ligeramente afectada por el cambio en la acidez ( $pK_a = 4.1$  (glutámico),  $pK_a = 4.31$  (glutárico)). Sin embargo, es de esperar la presencia del tercer punto de anclaje para el éter corona contribuya muy favorablemente en el proceso de asociación.

La posible contribución de esta unidad en el proceso de asociación podrá ser evaluada fácilmente comparando con el receptor **25**.



**Figura 43.** Estructura de los receptores **25** y **33**.

Se calcularon las constantes de asociación con las sales mono-TBA de aspartato y glutamato en DMSO-*d*<sub>6</sub> por RMN-<sup>1</sup>H. Para generar el dicarboxilato del aminoácido basta con tratarlo con un mol de hidróxido de TBA.

Cabe suponer que estos receptores formen hasta cuatro enlaces de hidrógeno por carbazol con cada uno de los carboxilatos del sustrato.

Las señales de los protones NH y CH de carbazol siguen una tendencia similar a la observada con el receptor **25**. En las señales de los protones del éter corona se observan ligeros desplazamientos que ponen de manifiesto que efectivamente hay interacción entre el amonio del aminoácido y el éter corona.

Las constantes de asociación calculadas se recogen en la tabla 9.

**Tabla 9.** Constantes de asociación de los receptores **25**, **33** y **34** con las sales mono-TBA de los aminoácidos aspártico y glutámico en DMSO- $d_6$ .

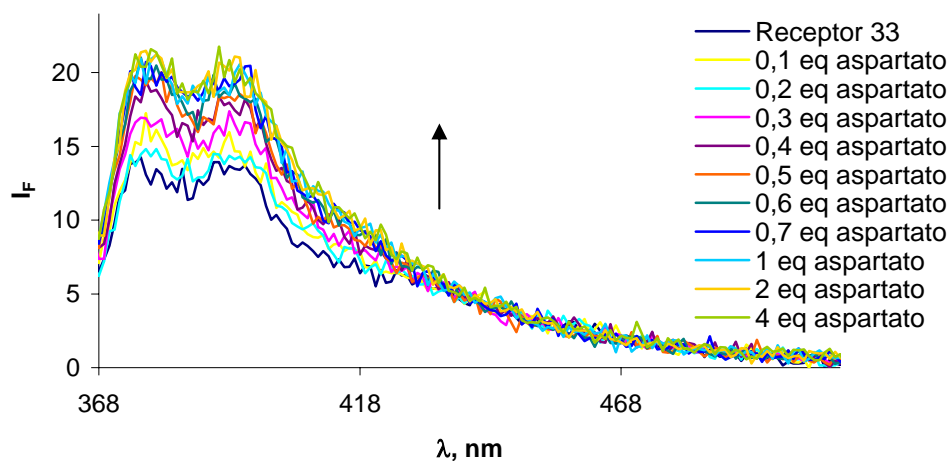
Sustratos <sup>a</sup>	Receptores	$K_{as}$ ( $M^{-1}$ )
<b>Aspartato</b>	<b>25</b>	$1.2 \times 10^4$
	<b>33</b>	$1.1 \times 10^4$
	<b>34</b>	$1.4 \times 10^4$
<b>Glutamato</b>	<b>25</b>	$3.5 \times 10^4$
	<b>33</b>	$4.8 \times 10^4$
	<b>34</b>	$4.3 \times 10^4$

Del análisis de los resultados de la tabla se deduce una ligera preferencia por parte de los receptores hacia el glutamato, tendencia que ya se había observado con el receptor **25** que carece del éter corona. Desafortunadamente, la contribución de esta última unidad no parece contribuir al proceso de asociación, determinado esencialmente por la unión de los carboxilatos con el receptor. Tampoco parece tener ninguna relevancia el diferente modo de unión del éter corona al receptor en **33** y **34**.

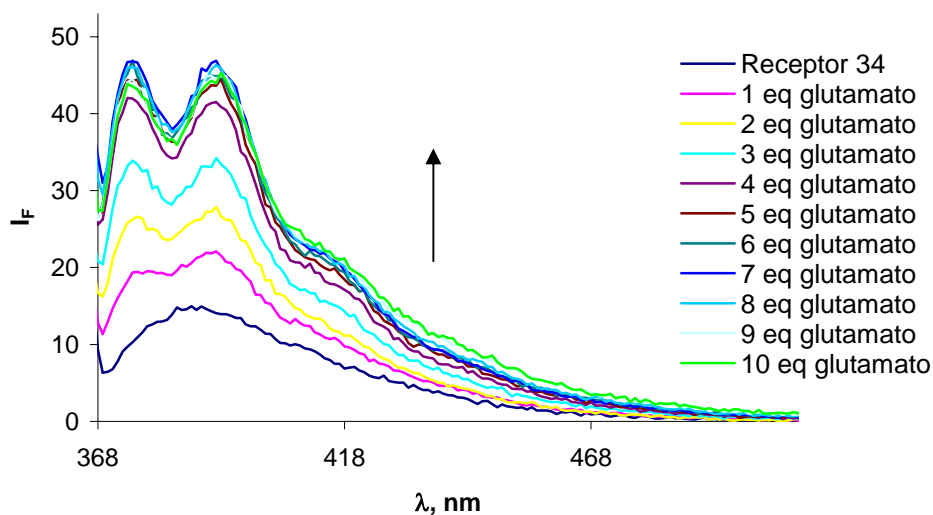
#### **2.4.3. Estudios de fluorescencia con los receptores 33 y 34.**

Para conocer la posible aplicación de estos receptores como sensores fluorescentes para las sales de los aminoácidos aspartato y glutamato, realizamos estudios de valoración de absorción en UV-Vis y emisión de fluorescencia. En los espectros de absorción, la adición de sustratos no produce prácticamente cambios.

Los espectros de fluorescencia de los receptores **33** y **34** presentan una banda de emisión al excitar a  $\lambda_{ex}=363$  nm centrada a 390 nm al igual que sucedía para el receptor **25**.



**Figura 44.** Valoración de fluorescencia del receptor **33** ( $c=5,3 \times 10^{-6} M$ ) con la sal mono-TBA del ácido aspártico en DMSO.  $\lambda_{ex}=363$  nm.



**Figura 45.** Valoración de fluorescencia del receptor **34** ( $c=5.3 \times 10^{-6} M$ ) con la sal mono-TBA del ácido glutámico en DMSO.  $\lambda_{ex}=363$  nm.

Al adicionar cantidades crecientes de los sustratos se produce un aumento de la intensidad de fluorescencia como puede observarse en las Figuras 44 y 45.

La explicación de este resultado podría estar en la mayor rigidez estructural del receptor al formar el asociado.

Estudiamos la respuesta fluorescente de estos receptores **33** y **34** hacia otros aminoácidos: GABA, lisina y glicina y no se produjeron los cambios observados en la fluorescencia con aspartato y glutamato por lo que estos receptores podrían utilizarse para la detección de aspartato y glutamato en presencia de otros aminoácidos.



### **3. RECONOCIMIENTO QUIRAL DE AMINOÁCIDOS CON DIOXAZOLINAS DE CARBAZOL.**

El reconocimiento quiral de compuestos asimétricos es una parte importante dentro del reconocimiento molecular debido a que la discriminación de enantiómeros desde una mezcla racémica tiene implicaciones en muchos campos de la ciencia, como biología y medicina y aplicaciones biomédicas en la preparación de fármacos y otros compuestos puros con actividades fisiológicas relevantes.

Las bases de cualquier fenómeno de reconocimiento quiral pasan por la formación de complejos diastereoméricos formados por un receptor quiral y un sustrato quiral con diferentes estabilidades.

En capítulos anteriores de este trabajo de tesis doctoral hemos venido viendo como para el diseño molecular de quimiosensores son cruciales dos puntos: por una parte, conseguir un reconocimiento específico de una cierta molécula que en el caso del reconocimiento enantiomérico es especialmente preciso y por otra obtener una respuesta óptica del fenómeno de reconocimiento.

El desarrollo de receptores fluorescentes enantioselectivos basados en el reconocimiento quiral provee una técnica de respuesta a tiempo real para determinar moléculas ópticamente activas.

Una vez estudiadas las propiedades fluorescentes del carbazol, nos pareció muy atractiva las posibilidades de desarrollar receptores con esta estructura que presentasen discriminación enantiomérica.

Aunque este no es el objetivo principal de este trabajo, presentamos los estudios realizados en los que se han sintetizado receptores quirales. Aunque hasta el momento los resultados no han sido los esperados, consideramos que podrían resultar interesantes para estudios posteriores. Por otra parte, no hay descritos precedentes en este sentido.

En los últimos años se han utilizado con éxito dioxazolininas con simetría  $C_2$  actuando como ligandos quirales en procesos catalíticos asimétricos. Entre ellos

podemos citar las derivadas de 2,5-piridina y más recientemente derivados de carbazol, que a diferencia de los preparados en este trabajo, se encuentran directamente sustituidos en las posiciones 1,8.

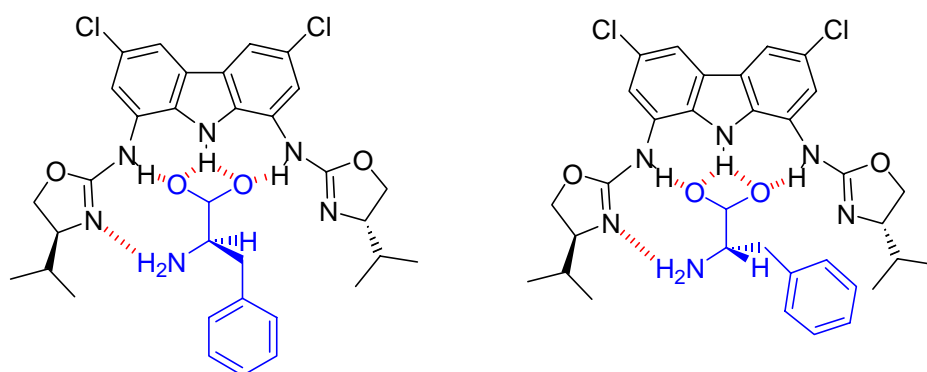
El receptor base se diseña disponiendo dos brazos quirales sobre las aminas del 3,6-dicloro-1,8-diaminocarbazol.

Atendiendo a la simplicidad estructural y ventajas sintéticas, junto a las de interpretación de resultados, diseñamos una molécula con simetría  $C_2$  utilizando por tanto un único reactivo quiral (Figura 1).

Preferimos situar dos unidades cíclicas con un elemento aceptor de enlace de hidrógeno para establecer un tercer punto de enlace entre el grupo amino del sustrato y el receptor, ya que el grupo carboxilato estará asociado con el carbazol como ya se ha visto. De esta manera, se colocaron dos oxazolininas sobre los grupos amino del carbazol, disponiendo así de un N ácido aceptor de enlace de hidrógeno.

Por otro lado, que este nitrógeno se encuentre en un ciclo, puede favorecer el reconocimiento al estar más limitada la libertad rotacional y por tanto reducir la pérdida de entropía del proceso.

La experiencia acumulada en trabajos anteriores sobre reconocimiento quiral nos ha enseñado que con estructuras rígidas o semirrígidas en los sitios de asociación se obtienen mejores resultados que situando los grupos enlazantes como brazos flexibles sobre un esqueleto base rígido.



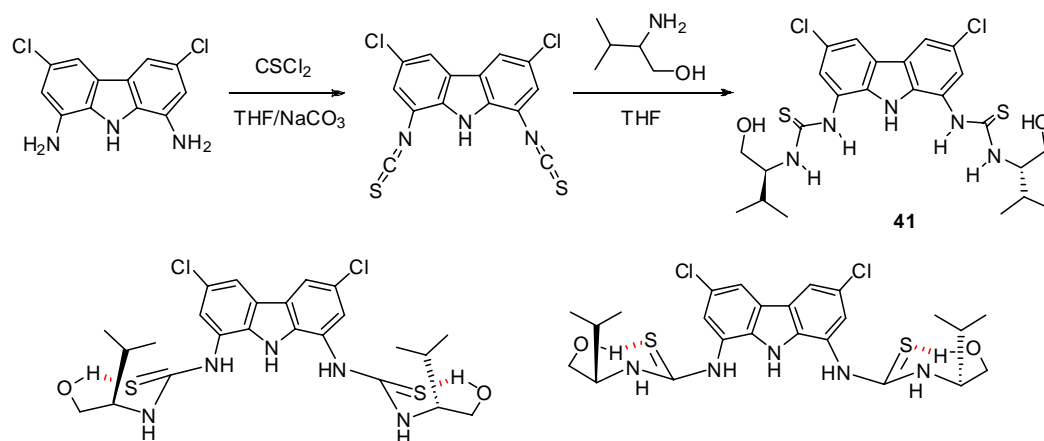
**Figura 1.** Estructuras de los posibles complejos de receptor **40**-sal TBA fenilalanina.

### 3.1. Síntesis del receptor 40

La preparación del diisotiocianato del diamino carbazol **28** se llevó a cabo en condiciones suaves. Para ello se trabajó en dos fases, usando tetrahidrofurano como disolvente orgánico y carbonato sódico acuoso en la segunda fase. Se trabaja a 0 °C y se añade exceso de tiofogeno. La formación del ditioisocianato requiere alrededor de quince minutos. La reacción se puede analizar por espectroscopia de RMN  $^1\text{H}$  sin más que decantar la fase acuosa, evaporar el tetrahidrofurano y llevar a cabo el espectro de RMN  $^1\text{H}$  en cloroformo deuterado.

El acoplamiento del ditioisocianato con L-valinol se realiza en tetrahidrofurano durante 3 h, se obtiene así la ditiourea **41** que se purifica fácilmente por cristalización en cloroformo después de lavar con agua.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$ -4% de  $\text{DMSO-d}_6$  se observan las señales del carbazol y otros sistemas a campo más bajo que ponen de manifiesto la presencia de enlaces de hidrógeno entre los hidroxilos y los átomos de azufre, dador y buen aceptor respectivamente.



**Figura 2.** Síntesis de **41**

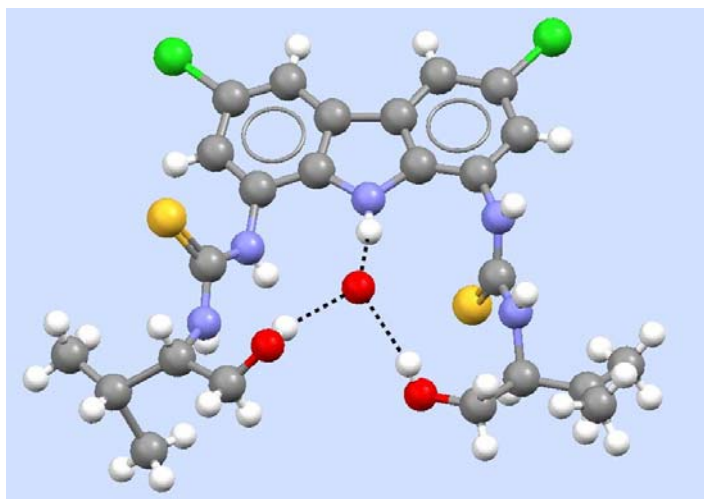
En la Figura 2 se muestra la forma cíclica de un anillo de siete miembros que deben adoptar los brazos de la molécula al formarse enlace de hidrógeno



intramolecular entre la tiourea y los hidrógenos de hidroxilo que explica las señales del espectro de RMN  $^1\text{H}$ .

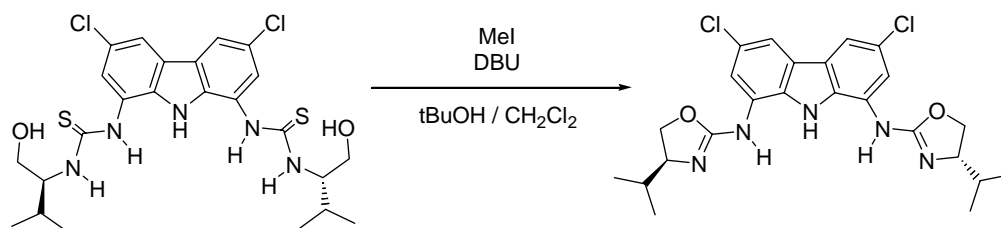
Cuando se cristalizó este compuesto en acetonitrilo húmedo se obtuvieron monocristales, cuyo análisis de difracción por rayos X mostró la molécula cristalizada con una molécula de agua en su cavidad asociada por tres enlaces de hidrógeno, dos con los H de hidroxilo y otro con el NH del carbazol, como muestra la Figura 3.

Entálpicamente la formación de un nuevo enlace de hidrógeno favorece la asociación (aunque el azufre forme enlaces de hidrógeno más fuertes que el oxígeno y se gana entropía al perder la rigidez de los ciclos).

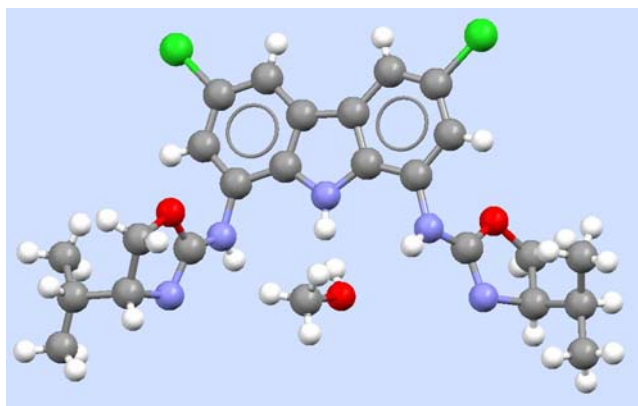


**Figura 3.** Estructura de rayos X del asociado del compuesto **41** y una molécula de agua.

La activación de los átomos de azufre de la ditiourea con yoduro de metilo en presencia de DBU permite obtener la dioxazolina **40** con un rendimiento del 55%.



**Figura 4.** Síntesis de **40**



**Figura 5.** Estructura de rayos X del receptor **40** y una molécula de metanol.

### 3.2. Estudios de asociación por RMN $^1\text{H}$ del receptor **40**

Los intentos de obtener reconocimiento quiral con este receptor **40** no fueron los esperados. La adición de mezclas racémicas de sales TBA de los aminoácidos glicina, fenilalanina, leucina y triptófano entre otros, no sólo no conduce a complejos diastereoméricos de energías distintas sino que ni siquiera producen desdoblamientos en las señales de RMN  $^1\text{H}$  de los aminoácidos.

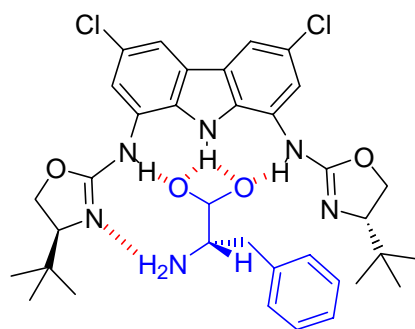
Consideramos la posibilidad de que la activación del grupo amino como dador de enlace de hidrógeno mediante la formación de un triflato, podría mejorar la enantioselectividad del receptor pero tampoco conseguimos el objetivo buscado.

Cuando se acercan el receptor enantioméricamente puro y uno de los enantiómeros del sustrato quiral para formar un complejo diastereomérico estable, un mayor impedimento estereo entre los sustituyentes de los centros quirales de ambas especies favorecerá el reconocimiento enantiomérico. Un aumento en el volumen de

los sustituyentes de los centros quirales normalmente aumenta el efecto de enantioselectividad, debido a la mayor repulsión estérica (siempre que los sustituyentes no sean tan grandes que impidan la formación del un complejo).

Por esta razón nos propusimos la sustitución del grupo isopropilo por *tert*-butilo.

### 3.3. Síntesis de 42 y estudios de asociación por RMN <sup>1</sup>H



**Figura 6.** Estructura del receptor **42**

La ruta sintética seguida para la preparación de este receptor fue la misma que en el receptor **40** sustituyendo el *L*-valinol por *L*-2-amino-3,3-dimetil-1-butanol.

Sin embargo, la introducción de los grupos *tert*-butilo no produjo el efecto deseado, y los resultados de las valoraciones con los aminoácidos no arrojaron ningún indicio de enantioselectividad.

### 3.4. Otros intentos

La falta de resultados en el reconocimiento quiral con las oxazolininas nos llevó a pensar en las tioureas quirales **41**, que ya habían evidenciado la formación de enlaces de hidrógeno. Estos compuestos se utilizaron como esqueleto para la preparación de nuevos receptores (ver parte experimental). En ningún caso, los experimentos previos realizados con RMN evidenciaron discriminación quiral en el reconocimiento de los aminoácidos.

## ***IV. Conclusiones***



1. Se han diseñado y sintetizado con éxito nuevos receptores ditópicos neutros útiles en el reconocimiento de aniones dicarboxilato mediante enlaces de hidrógeno en un medio tan altamente competitivo como DMSO.
2. Estos receptores pueden tener aplicación como quimiosensores, ya que incorporan en su estructura una unidad de fluoróforo, siguiendo el esquema: *unidad enlazante-espaciador-fluoróforo*.
3. Como partes enlazantes se han utilizado unidades dadoras de enlaces de hidrógeno como ureas (receptores **1** y **2**), amidopirroles (receptores **11**, **12** y **15**), amidocarbazol (receptor **24**), y combinaciones de las anteriores (receptores **25**, **32**, **33** y **34**).
4. Como grupos fluorogénicos se han empleado dansilo, acridina y unidades de carbazol.
5. La asociación y la estequiometría de los complejos con los dicarboxilatos se ha evaluado por técnicas espectroscópicas de RMN  $^1\text{H}$  y por fluorescencia.
6. Los receptores con unidades de urea y dansilo (receptor **1**) y acridina (receptor **2**) mostraron su eficacia en la asociación y detección fluorimétrica de dicarboxilatos, con una ligera atenuación de la fluorescencia del receptor.
7. El receptor **11** con unidades de amidopirrol y dansilo puede ser adecuado como quimiosensor para dicarboxilatos tipo glutamato, ya que la fluorescencia del receptor

se amortigua un 50% por la asociación con el anión. Al contrario, el receptor **12** con el fluoróforo acridina no presentó variación apreciable de su fluorescencia.

8. El receptor **15** con unidades de diamidopirrol y dansilo presenta un fuerte efecto PET por asociación con dicarboxilatos tipo glutamato.

9. Amidas (receptor **24**) y ureas (receptor **25**) conectando un espaciador de isoftálico o de *m*-xililendiamina con las unidades enlazantes carbazólicas, permiten reconocer selectivamente glutarato y adipato frente a succinato y otros dicarboxilatos.

10. El receptor **32** con unidades de urea y diamidocarbazol es un sensor apropiado para ácidos dicarboxílicos de cadena muy corta (oxalato y malonato), aumentando la fluorescencia en el primer caso (rigidez) y por efecto ESPT en el segundo.

11. Se han sintetizado los receptores **33** y **34** con la incorporación de un éter corona para el reconocimiento de las sales de los  $\alpha$ -aminoácidos ácidos aspartato y glutamato, que modifican su fluorescencia por asociación con los mismos.

## ***V. Experimental***





## TÉCNICAS INSTRUMENTALES

### Espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$

Se registraron:

- en un espectrómetro *BRUKER WP 200 SY*, 200 MHz para  $^1\text{H}$  y 50.3 MHz para  $^{13}\text{C}$
- en un espectrómetro *VARIAN MERCURY VX*, 200 MHz para  $^1\text{H}$  y 50 MHz para  $^{13}\text{C}$
- en un espectrómetro *BRUKER ADVANCE DRX*, 400 MHz para  $^1\text{H}$  y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$

Como disolventes deuterados se emplearon  $\text{CDCl}_3$  y/o  $\text{DMSO-}d_6$  como se indica junto a los datos espectroscópicos de cada compuesto.

Los valores del desplazamiento químico ( $\delta$ ) se expresan en ppm referidos a la señal del remanente no deuterado y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) en Hz.

### Espectros de Masas (EM):

Se realizaron en un espectrómetro de sector magnético *VG Ts-250*. Las técnicas empleadas fueron impacto electrónico (EI) 70 eV o bombardeo de átomos rápido (FAB) con xenón ionizado a 10 KV empleando como matriz alcohol *meta*-nitrobencílico.

Los espectros de electrospray (ES) fueron realizados en un espectrómetro de cuadrupolo *Waters ZQ4000*. En un modo positivo se emplearon 3.5 KV para la ionización y negativo 3.0 KV.

Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se realizaron en un espectrómetro híbrido de cuadrupolo-tiempo de vuelo *Applied Biosystems QSTAR XL* mediante la técnica de ionización de electrospray. Las muestras se introdujeron por

infusión en metanol y se ionizaron a 5 KV. La precisión en la medida de la masa es de 5 ppm ó 0.002 Da para masas inferiores a 400 Da.

### **Espectros de Infrarrojo (IR):**

Los espectros de infrarrojo fueron realizados en forma de película de nujol con una ventana de NaCl. Se registraron en un espectrofotómetro *Nicolet IR100* o en un espectrofotómetro *Bonem MB-100FT*, ambos con una resolución de 4 cm<sup>-1</sup>. Las bandas se expresan en cm<sup>-1</sup>.

### **Espectros UV-Visible:**

Se registraron en un espectrofotómetro *Shimadzu UV-Vis-2401* con un posicionador de celdas CPS-240A empleando cubetas ópticas de cuarzo de 1 cm de paso óptico.

### **Espectros de Fluorescencia:**

Se realizaron en un espectrofluorímetro *SHIMADZU RF-5301 PC SERIES*. La fuente de luz es una lámpara pulsada de xenon que emite pulsos de luz con una frecuencia 50-60 Hz. La anchura media del pulso es menor de 10 μs y su potencia de 20 kW.

## **TÉCNICAS CROMATOGRÁFICAS**

### **Cromatografía de Capa Fina (CCF):**

Se realizaron sobre placas de gel de sílice *Merck 60 F<sub>254</sub>* en soporte de aluminio. Una vez eluidas las placas se visualizaron con una lámpara UV 254/366 nm.

### Cromatografía en Columna:

Las purificaciones por cromatografía se realizaron sobre gel de sílice *SDS 60 ACC 70-200  $\mu\text{m}$*  en columna de vidrio, normalmente en proporción 50-60 gramos de sílice por gramo de sustancia a cromatografiar. El eluyente empleado se especifica en cada caso. La composición de las fracciones eluidas se determinó por cromatografía de capa fina.

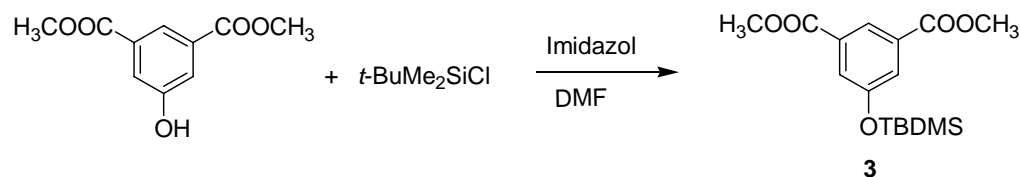
### SECADO DE DISOLVENTES

Para secar la dimetilformamida comercial se calienta a reflujo con hidruro cálcico, se destila y se recoge sobre tamiz molecular.

El tetrahidrofurano se secó por destilación del disolvente comercial sobre sodio, bajo atmósfera de argón, utilizando benzofenona como indicador y se usó inmediatamente después de su destilación en cada reacción.

El cloruro de metileno se secó por destilación sobre hidruro cálcico y bajo atmósfera de argón inmediatamente antes de su utilización.

### Síntesis del compuesto 3



Una disolución de 20.0 g (95.0 mmol) del diéster metílico del ácido 5-hidroxisoftálico, 21.0 g (142.5 mmol) de cloruro de *tert*-butildimetilsililo y 20.2 g (297.0 mmol) de imidazol en 200 ml de dimetilformamida se agita durante 18 h bajo

atmósfera de argón a temperatura ambiente. Después se diluye la mezcla de reacción con 250 ml de éter, y se lava con agua (5 x 100 ml). Se seca la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora el disolvente, obteniéndose 30.0 g de un sólido blanco que se identifica como **3**. Rendimiento: 97%

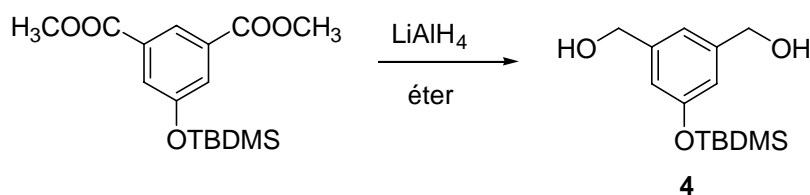
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 8.28 (1H, s, Ar), 7.67 (2H, s, Ar), 3.93 (6H, s, 2-COOCH<sub>3</sub>), 0.99 (9H, s, 3CH<sub>3</sub> TBDMS), 0.23 (6H, s, 2CH<sub>3</sub> TBDMS).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 166.0 (s), 155.9 (s), 131.9 (s), 125.3 (d), 123.6 (d), 52.2 (c), 25.5 (c), 18.1 (s), -4.5 (c).

**HRMS-ESI:** (M+Na<sup>+</sup>) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>NaSi: 347.1285; experimental: 347.1280.

**IR (Nujol) (cm<sup>-1</sup>):** 2954, 2854, 1731, 1596, 1336, 1236, 1110, 1024, 939, 896, 837, 783, 756, 669.

#### Síntesis del compuesto **4**



Se suspenden 5.3 g (139.0 mmol) de hidruro de aluminio y litio en 150 ml de éter y se calienta a reflujo. Sobre dicha suspensión se adiciona lentamente una disolución de 30.0 g (92.5 mmol) del diéster **3** en 100 ml de éter y se mantiene el reflujo 2 h. A continuación se deja enfriar a temperatura ambiente y se añaden gota a gota 6.3 ml de agua, seguidos de 6.3 ml de una disolución acuosa de NaOH al 15 % y de nuevo 18.9 ml de agua. Se agita la mezcla durante 5 minutos y se observa la aparición de un precipitado de las sales de aluminio. Se filtra el precipitado y el filtrado se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora a presión reducida, obteniéndose 23.5 g de **4**. Rendimiento: 95%

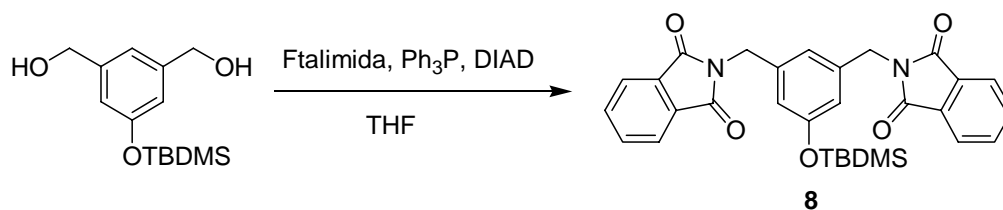
**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 6.95 (1H, s, Ar), 6.77 (2H, s, Ar), 4.64 (4H, d,  $J=6.0$  Hz,  $2\text{CH}_2$  bencílicos), 1.67 (2H, t,  $J=6.0$  Hz, -OH), 0.99 (9H, s,  $3\text{CH}_3$  TBDMS), 0.20 (6H, s,  $2\text{CH}_3$  TBDMS).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 155.7 (s), 142.7 (s), 118.2 (d), 117.5 (d), 64.5 (t), 25.7 (c), 18.1 (s), -4.4 (c).

**HRMS-ESI:** ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{NaSi}$ : 291.1387; experimental: 291.1386.

**IR (Nujol) ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3241, 2954, 2854, 1595, 1343, 1320, 1293, 1251, 1151, 1058, 1009, 934, 887, 838, 782, 678.

#### Síntesis del compuesto 8



Se prepara una disolución de 23.0 g (85.7 mmol) del diol **4**, 38.6 g (257.1 mmol) de ftalimida y 67.4 g (257.1 mmol) de trifenilfosfina en 650 ml de tetrahidrofurano seco. Se enfría a  $0^\circ\text{C}$  bajo atmósfera de argón y se añade gota a gota 50.6 ml (52.0 g, 257.1 mmol) de DIAD. Se deja agitando a temperatura ambiente durante 18 h. Pasado dicho tiempo se evapora el tetrahidrofurano obteniéndose un aceite amarillo muy viscoso. Se añaden 400 ml de etanol y se agita, precipitando de esta forma un sólido blanco. Filtramos dicho sólido y se obtienen 35 g de un producto caracterizado como el compuesto **8** puro. Rendimiento: 78%.

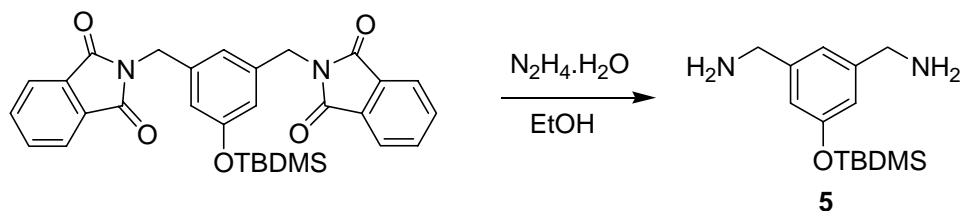
**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 7.84 (4H, dd,  $J_1=5.5$  Hz,  $J_2=3.0$  Hz, ftalimida), 7.70 (4H, dd,  $J_1=5.5$  Hz,  $J_2=3.0$  Hz, ftalimida), 7.07 (1H, s, Ar), 6.79 (2H, s, Ar), 4.74 (4H, s,  $2\text{CH}_2$  bencílicos), 0.89 (9H, s,  $3\text{CH}_3$  TBDMS), 0.13 (6H, s,  $2\text{CH}_3$  TBDMS).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 167.8 (s), 156.1 (s), 138.0 (s), 133.9 (d), 132.1 (s), 123.2 (d), 121.3 (d), 119.3 (d), 41.2 (t), 25.6 (d), 18.1 (s), -4.5 (c).

**HRMS-ESI:** ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{NaSi}$ : 549.1816; experimental: 549.1816.

**IR (Nujol) ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2954, 2854, 1167, 1716, 1596, 1429, 1391, 1340, 1323, 1254, 1166, 1102, 1026, 938, 871, 837, 774, 733, 708.

### Síntesis del compuesto 5



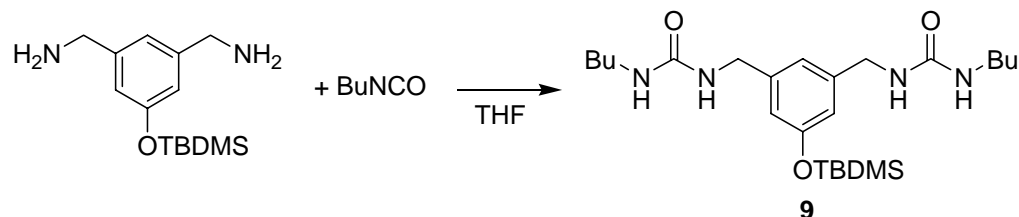
Se prepara una disolución de 5.0 g (9.5 mmol) de la diftalimida **8** y 1.2 ml (1.2 g, 24.7 mmol) de monohidrato de hidrazina en 180 ml de etanol caliente. Se calienta a reflujo durante 2 h, apareciendo un precipitado blanco de ftalhidrazida. Se deja enfriar a temperatura ambiente, se filtra el precipitado y se elimina a vacío el etanol del filtrado. Se añaden 100 ml de cloroformo caliente y queda un sólido insoluble que filtramos. Lavamos el filtrado con 100 ml de agua. Secamos la fase orgánica con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y evaporamos a vacío el cloroformo obteniendo de esta forma 1.4 g de un aceite amarillo que es la diamina **5**. Rendimiento: 56%

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 6.87 (1H, s, Ar), 6.67 (2H, s, Ar), 3.80 (4H, s,  $2\text{CH}_2$  bencílicos), 1.51 (4H, s ancho,  $-\text{NH}_2$ ), 0.99 (9H, s,  $3\text{CH}_3$  TBDMS), 0.20 (6H, s,  $2\text{CH}_3$  TBDMS).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ -4%  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 154.8 (s), 144.1 (s), 117.7 (d), 115.8 (d), 45.2 (t), 24.7 (c), 17.1 (s), -5.4 (c).

**HRMS-ESI:** ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{OSi}$ : 267.18872; experimental: 267.1890.

### Síntesis del compuesto 9



Sobre una disolución de 3.4 g (13 mmol) de la diamina **5** en 40 ml de tetrahidrofurano se adiciona 3.15 ml (28.6 mmol) de isocianato de butilo; casi instantáneamente empieza a precipitar un sólido blanco, se mantiene la agitación a temperatura ambiente 1 h. Se filtra el precipitado y se lava con 30 ml de tetrahidrofurano. Se obtienen 4.7 g de **9** puro. Rendimiento: 80%

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 6.67 (1H, s, Ar), 6.56 (2H, s, Ar), 6.21 (2H, t,  $J=6.0$  Hz, NH interior urea), 5.89 (2H, t,  $J=6.0$  Hz, NH exterior urea), 4.09 (4H, d,  $J=6.0$  Hz,  $2\text{CH}_2$  bencílicos), 2.97 (4H, c,  $J=6.0$  Hz,  $\text{NH-CH}_2$ -), 1.34-1.24 (8H, m,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ), 0.93 (9H, s,  $3\text{CH}_3$  TBDMS), 0.85 (6H, t,  $J=7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.15 (6H, s,  $2\text{CH}_3$  TBDMS).

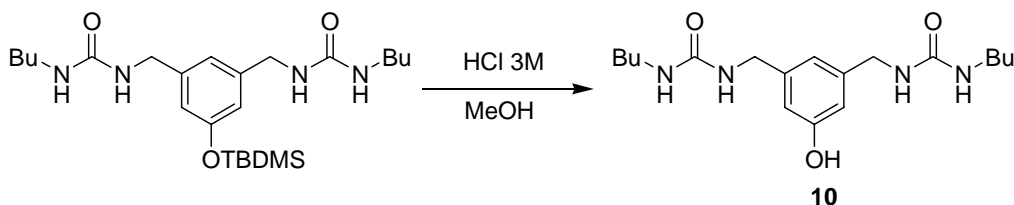
**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 158.0 (s), 155.1 (s), 142.5 (s), 118.5 (d), 116.2 (d), 42.6 (t), 39.1 (t), 32.1 (t), 25.5 (c), 19.4 (t), 17.7 (s), 13.6 (c), 4.6 (c).

**HRMS-ESI:** ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_3\text{NaSi}$ : 487.3075; experimental: 487.3076.

**IR (Nujol) ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3323, 2855, 1625, 1579, 1288, 1254, 1157, 1034, 842, 777, 671.



Síntesis del compuesto 10



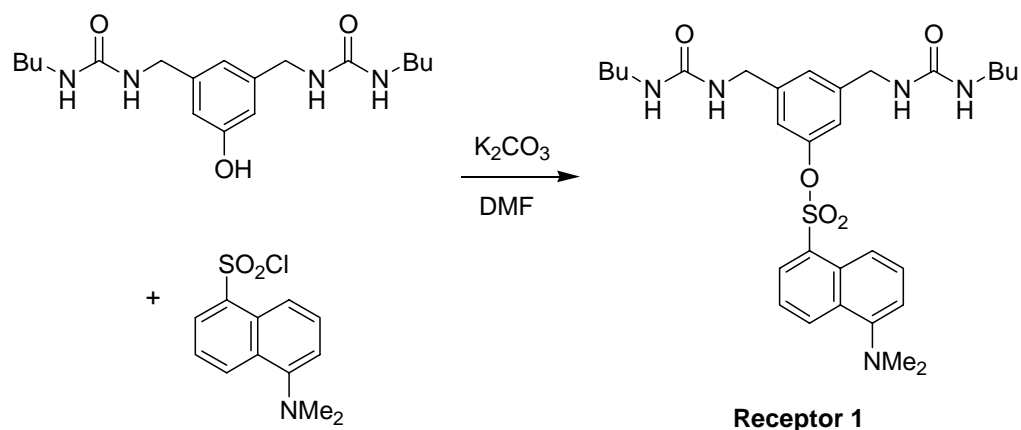
Sobre una disolución de 4.5 g (9.7 mmol) de **9** en 30 ml de metanol se adiciona 4 ml (12 mmol) de HCl 3M. Transcurridos unos minutos, se evapora a vacío el disolvente y se obtiene un aceite sobre el que se añade 30 ml de cloruro de metileno. Se filtra el sólido que queda en suspensión obteniéndose 3.2 g del compuesto desprotegido **10**. Rendimiento: 95%

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 6.49 (3H, s, Ar), 4.06 (4H, s, 2CH<sub>2</sub> bencílicos), 2.98 (4H, t, J=6.5 Hz, NH-CH<sub>2</sub>-), 1.40-1.16 (8H, m, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 0.85 (6H, t, J=7.0 Hz, CH<sub>3</sub>).

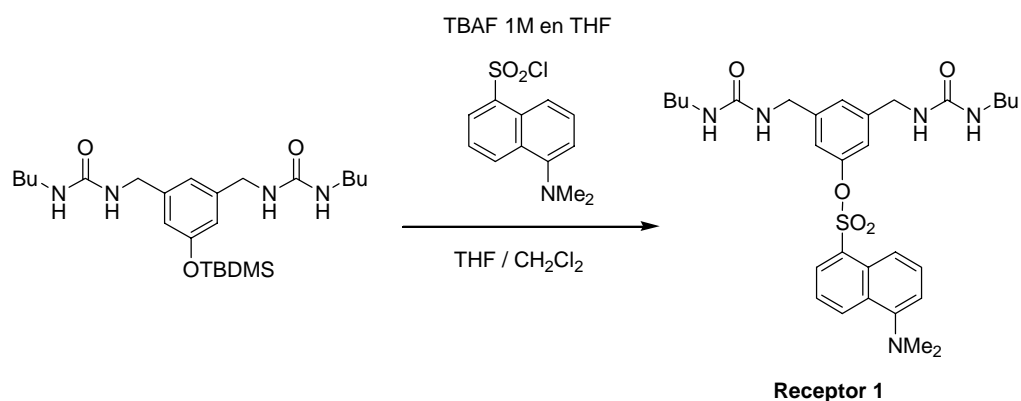
**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 158.8 (s), 157.8 (s), 141.6 (s), 116.6 (d), 112.7 (d), 43.4 (t), 39.7 (t), 32.0 (t), 19.8 (t), 13.9 (c).

**HRMS-ESI:** (M+H<sup>+</sup>) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 351.2391; experimental: 351.2367.

## Síntesis del Receptor 1



1.5 g (3.2 mmol) de **10** se disuelve en 120 ml de dimetilformamida, se adiciona 1.3 g (9.6 mmol) de carbonato potásico y se calienta a reflujo 30 minutos. Se enfría a temperatura ambiente y se adiciona 1.1 g (3.84 mmol) de cloruro de dansilo, y se calienta a 60°C durante 5 h. Se deja enfriar, se añade hielo y se extrae con AcOEt. El extracto se cromatografía sobre sílice, eluyendo con  $\text{CHCl}_3$  y  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  95:5. Se obtienen 700 mg de **receptor 1**. Rendimiento: 28%



Sobre una disolución de 1.5 g (3.2 mmol) de **9** y 1.1 g (3.8 mmol) de cloruro de dansilo en 40 ml de cloruro de metileno y 40 ml de tetrahidrofurano se adicionan 13 ml (13 mmol) de una disolución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio en

tetrahidrofurano. Se agita a temperatura ambiente 3 h. Se evapora a vacío el disolvente, se disuelve el residuo en 40 ml de cloroformo y se lava con agua (3 x 40 ml). En la fase orgánica precipita un sólido que se filtra y que es caracterizado como el **receptor 1** puro. Se obtienen 1.3 g. Rendimiento: 72%

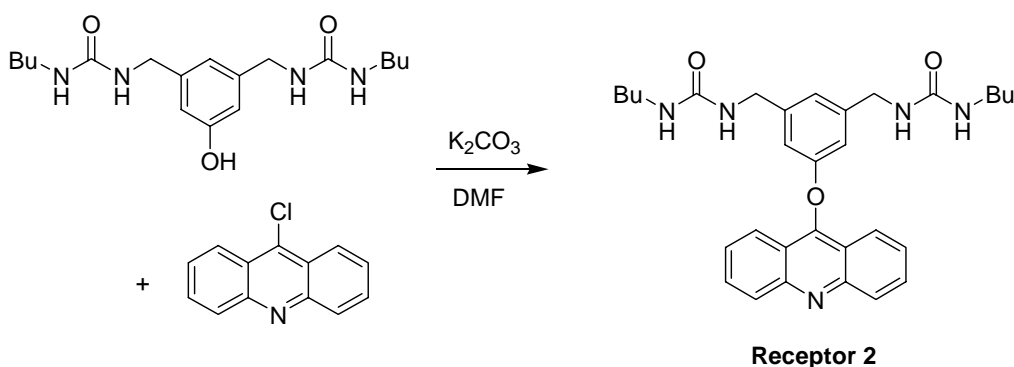
**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 8.60 (1H, d, J=8.0 Hz, dansilo), 8.25 (1H, d, J=8.3 Hz, dansilo), 8.11 (1H, d, J=8.0 Hz, dansilo), 7.75 (1H, t, J=8.3 Hz, dansilo), 7.63 (1H, t, J=8.0 Hz, dansilo), 7.33 (1H, d, J=8.3 Hz, dansilo), 6.99 (1H, s, Ar), 6.67 (2H, s, Ar), 6.22 (2H, t, J=5.8 Hz, NH interior urea), 5.87 (2H, t, J=6.0 Hz, NH exterior urea), 4.03 (4H, d, J=5.8 Hz, 2CH<sub>2</sub> bencílicos), 2.94 (4H, c, J= 6.0 Hz, NH-CH<sub>2</sub>-), 2.85 (6H, s, 2CH<sub>3</sub> dansilo), 1.29 (8H, m, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 0.85 (6H, t, J=7.0 Hz, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 157.8 (s), 151.8 (s), 149.1 (s), 143.5 (s), 132.1 (d), 130.8 (d), 130.5 (s), 129.3 (d), 129.1 (s), 129.0 (s), 124.2 (d), 123.5 (d), 118.1 (d), 117.9 (d), 115.6 (d), 45.0 (c), 42.3 (t), 39.5 (t), 32.0 (t), 19.5 (t), 13.7 (c).

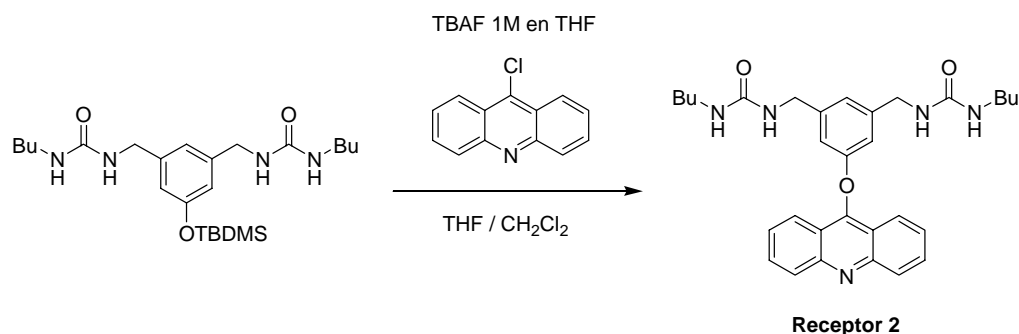
**HRMS-ESI:** (M+Na<sup>+</sup>) calculado para C<sub>30</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>NaS: 606.2721; experimental: 606.2734.

**IR (Nujol) (cm<sup>-1</sup>):** 3325, 2854, 1625, 1573, 1456, 1378, 1255, 1177, 963, 788.

### Síntesis del Receptor 2



Se disuelve en 120 ml de dimetilformamida 1.5 g (3.2 mmol) de **10**, se adiciona 1.3 g (9.6 mmol) de carbonato potásico y se calienta a reflujo 30 minutos. Se enfría a temperatura ambiente, se adiciona 820 mg (3.84 mmol) de 9-cloroacridina y se calienta a 60°C durante 5 h. Se deja enfriar, se añade hielo y se extrae con AcOEt. El extracto se cromatografía sobre sílice, eluyendo con CHCl<sub>3</sub> y CHCl<sub>3</sub>/MeOH 95:5. Se obtienen 900 mg de **receptor 2**. Rendimiento: 40%



Sobre una disolución de 1.5 g (3.2 mmol) de **9** y 820 mg (3.84 mmol) de 9-cloroacridina en 40 ml de cloruro de metileno y 40 ml de tetrahidrofurano se adicionan 13 ml (13 mmol) de una disolución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano. Se agita a temperatura ambiente 3 h. Se evapora a vacío el disolvente, se disuelve el residuo en 40 ml de cloroformo y se lava con agua (3 x 40 ml). En la fase orgánica precipita un sólido gelatinoso difícil de filtrar por lo que se añade 30 ml de éter obteniéndose así un sólido que se filtra y que es caracterizado como el **receptor 2** puro. Se obtienen 1.5 g. Rendimiento: 88%

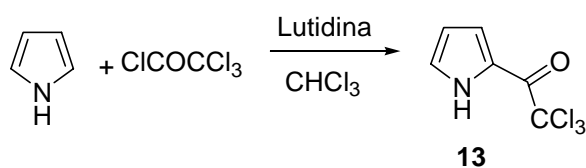
**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 8.22 (2H, d, J=8.1 Hz, acridina), 7.99 (2H, d, J=8.1 Hz, acridina), 7.87 (2H, t, J=8.1 Hz, acridina), 7.57 (2H, t, J=8.1 Hz, acridina), 6.83 (1H, s, Ar), 6.62 (2H, s, Ar), 6.18 (2H, t, J=5.9 Hz, NH interior urea), 5.79 (2H, t, J=5.9 Hz, NH exterior urea), 4.06 (4H, d, J=5.9 Hz, 2CH<sub>2</sub> bencílicos), 2.88 (4H, c, J=5.9 Hz, NH-CH<sub>2</sub>-), 1.23 (8H, m, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 0.83 (6H, t, J=6.6 Hz, CH<sub>3</sub>).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 159.4 (s), 157.9 (s), 150.0 (s), 143.6 (s), 130.6 (d), 129.5 (d), 126.2 (d), 122.1 (d), 120.2 (d), 119.7 (s), 112.1 (d), 42.8 (t), 39.0 (t), 32.0 (t), 19.4 (t), 13.5 (c).

**HRMS-ESI:** ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3\text{Na}$ : 550.2789; experimental: 550.2797.

**IR (Nujol) ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3331, 2954, 2854, 1631, 1573, 1456, 1378, 1274, 775, 729.

### Síntesis del compuesto 13



A una disolución a reflujo de 12 ml (19.44 g, 107 mmol) de cloruro de tricloroacetilo en 56 ml de cloroformo se le añade gota a gota durante aproximadamente 1 h una disolución de 6.8 ml (6.5 g, 97.4 mmol) de pirrol y 11.3 ml (10.4 g, 97.4 mmol) de 2,6-lutidina en 56 ml de cloroformo. Se continúa el reflujo durante 15 minutos más, se evapora el disolvente, se añade 300 ml de éter al residuo y se filtra la mezcla. Se lava el filtrado con  $\text{HCl}$  3M (2 x 200 ml) y con agua (3 x 200 ml). La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, el éter se elimina a vacío obteniendo así un sólido que se purifica por cromatografía en sílice con cloroformo como eluyente. Por recristalización en hexano se obtienen 16.5 g de **13**. Rendimiento: 80%

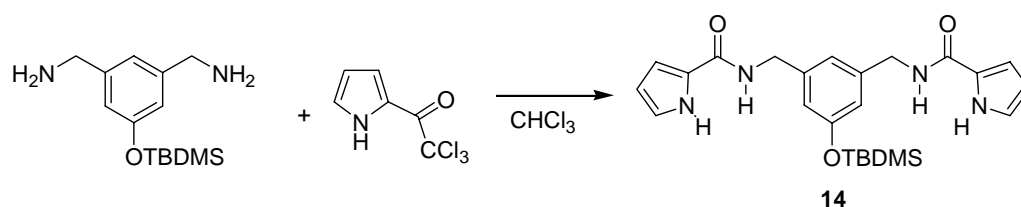
**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 9.64 (1H, s ancho, NH pirrol), 7.39 (1H, m, H-5), 7.18 (1H, m, H-3), 6.38 (1H, m, H-4).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 173.3 (s), 127.5 (d), 122.9 (s), 121.4 (d), 111.9 (d), 95.0 (s).

**HRMS-ESI:** ( $M+Na^+$ ) calculado para  $C_6H_4Cl_3NONa$ : 233.9251; experimental: 233.9259.

**IR (Nujol) ( $cm^{-1}$ ):** 3336, 2954, 1656, 1134, 1108, 1059, 846, 808, 686.

#### Síntesis del compuesto 14



Se disuelven 2.5 g (9.4 mmol) de la diamina **5** en 100 ml de cloroformo, se adiciona una disolución de 4.4 g (20.7 mmol) de 2-tricloroacetilpirrol **13** en 50 ml de cloroformo y se agita bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se evapora a vacío el disolvente y el producto bruto se cromatografía sobre florisil con cloroformo como eluyente. Se obtienen 3 g de **14**. Rendimiento: 70%

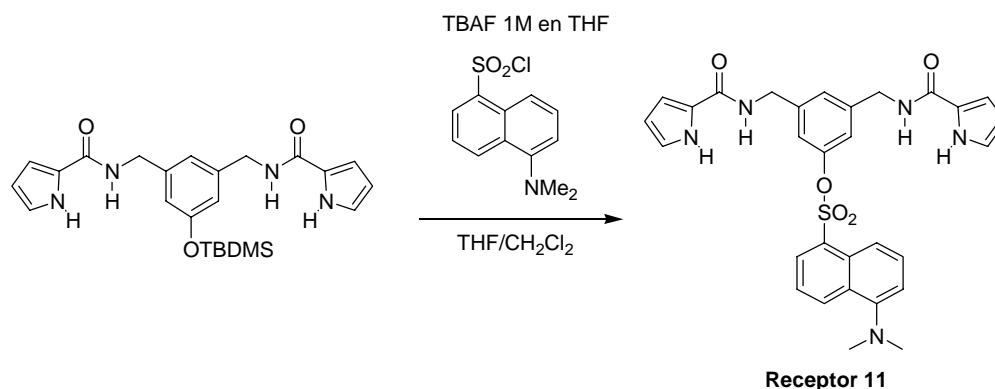
**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 11.45 (2H, s, NH pirrol), 8.51 (2H, t, J=6.0 Hz, NH amida), 6.83 (4H, m, H-10 y H-8 pirrol), 6.78 (1H, s, Ar), 6.65 (2H, s, Ar), 6.06 (2H, m, H-9 pirrol), 4.33 (4H, d, J=6.0 Hz, 2CH<sub>2</sub> benecílicos), 0.89 (9H, s, 3CH<sub>3</sub> TBDMS), 0.11 (6H, s, 2CH<sub>3</sub> TBDMS).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 160.6 (s), 155.1 (s), 141.6 (s), 126.13 (s), 121.2 (d), 119.1 (d), 116.9 (d), 109.9 (d), 108.5 (d), 41.7 (t), 25.5 (c), 17.8 (s), -4.6 (c).

**HRMS-ESI:** ( $M+Na^+$ ) calculado para  $C_{24}H_{32}N_4O_3NaSi$ : 475.2136; experimental: 475.2141.

**IR (Nujol) ( $cm^{-1}$ ):** 3402, 3287, 2954, 2854, 1603, 1532, 1359, 1316, 1255, 1199, 1158, 1088, 1030, 883, 839, 748.

### Síntesis del Receptor 11



Sobre una disolución de 1 g (2.2 mmol) de **14** y 715 mg (2.6 mmol) de cloruro de dansilo en 25 ml de cloruro de metileno y 25 ml de tetrahidrofurano se adicionan 8.8 ml (8.8 mmol) de una disolución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano. Se agita a temperatura ambiente 3h. Se evapora a vacío el disolvente, se disuelve el residuo en 25 ml de cloroformo y se lava con agua (3 x 25 ml). En la fase orgánica precipita un sólido que se filtra y que es caracterizado como el **receptor 11** puro. Se obtienen 960 mg. Rendimiento: 76%

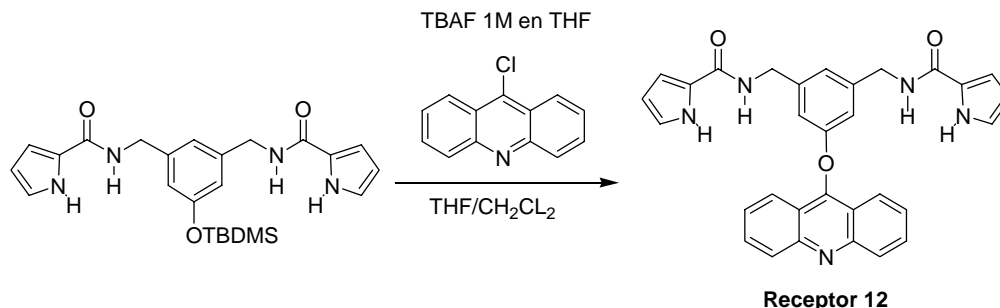
**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 11.45 (2H, s, NH pirrol), 8.48 (2H, t, J=6.2 Hz, NH amida), 8.48 (1H, d, J=8.0 Hz, dansilo), 8.20 (1H, d, J=8.0 Hz, dansilo), 8.06 (1H, d, J=8.0 Hz, dansilo), 7.64 (1H, t, J=8.0 Hz, dansilo), 7.42 (1H, t, J=8.0 Hz, dansilo), 7.23 (1H, d, J= 8.0 Hz, dansilo), 7.14 (1H, s, Ar), 6.88 (2H, m, H-10 pirrol), 6.78 (2H, s, Ar), 6.73 (2H, m, H-8 pirrol), 6.10 (2H, m, H-9 pirrol), 4.28 (4H, d, J=6.2 Hz, 2CH<sub>2</sub> bencílicos), 2.81 (6H, s, 2CH<sub>3</sub> dansilo).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 160.5 (s), 151.7 (s), 149.3 (s), 142.6 (s), 132.0 (d), 130.8 (d), 130.3 (s), 129.3 (d), 129.0 (s), 128.9 (s), 125.9 (s), 124.7 (d), 123.4 (d), 121.5 (d), 118.2 (d), 118.0 (d), 115.6 (d), 110.1 (d), 108.6 (d), 45.0 (c), 41.3 (t).

**HRMS-ESI:** (M+Na<sup>+</sup>) calculado para C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>NaS: 594.1782; experimental: 594.1830.

**IR (Nujol) (cm<sup>-1</sup>):** 3409, 3260, 2854, 1573, 1527, 1450, 1313, 1177, 755, 619.

### Síntesis del Receptor 12



Sobre una disolución de 1 g (2.2 mmol) de **14** y 555 mg (2.6 mmol) de 9-cloroacridina en 25 ml de cloruro de metileno y 25 ml de tetrahidrofurano se adicionan 8.8 ml (8.8 mmol) de una disolución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano. Se agita a temperatura ambiente 3 h. Se evapora a vacío el disolvente, se disuelve el residuo en 25 ml de cloroformo y se lava con agua (3 x 25 ml). En la fase orgánica precipita un sólido que se filtra y que es caracterizado como el **receptor 4** puro. Se obtienen 1 g. Rendimiento: 92%

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 11.40 (2H, s, NH pirrol), 8.47 (2H, t, J=5.5 Hz, NH amida), 8.21 (1H, d, J=8.1 Hz, acridina), 7.99 (1H, d, J=8.1 Hz, acridina), 7.85 (1H, t, J=8.1 Hz, acridina), 7.54 (1H, t, J=8.1 Hz, acridina), 6.99 (1H, s, Ar), 6.83 (2H, m, H-10 pirrol), 6.72 (2H, s, Ar), 6.67 (2H, m, H-8 pirrol), 6.05 (2H, m, H-9 pirrol), 4.27 (4H, d, J=5.5 Hz, 2CH<sub>2</sub> bencílicos).

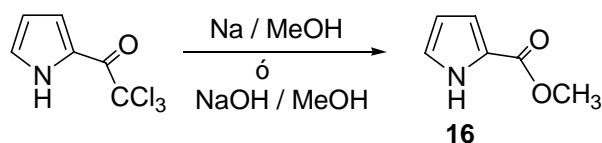
**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 160.6 (s), 159.2 (s), 154.3 (s), 149.9 (s), 142.8 (s), 130.9 (d), 129.5 (d), 126.5 (d), 126.0 (s), 122.1 (d), 121.4 (d), 120.6 (d), 119.6 (s), 112.6 (d), 110.0 (d), 108.6 (d), 41.6 (t).

**HRMS-ESI:** (M+H<sup>+</sup>) calculado para C<sub>31</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 516.2030; experimental: 516.2038.



**IR (Nujol) (cm<sup>-1</sup>):** 3287, 2954, 2854, 1617, 1561, 1526, 1408, 1132.

**Síntesis del compuesto 16**



A. A una disolución de 498 mg (22 mmol) de Na en 210 ml de metanol se le adiciona 2 g (9.4 mmol) de 2-tricloroacetilpirrol **13**. La reacción es instantánea. Se evapora la mezcla hasta sequedad y el residuo se reparte entre 100 ml de éter y 100 ml de agua. Lavamos la fase etérea con agua (2 x 100 ml), la secamos sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y evaporamos el éter obteniendo 1.04 g de **16**. Rendimiento: 88%

B. A una disolución de 3 g (14 mmol) de 2-tricloroacetilpirrol **13** en 50 ml de metanol se le adiciona una disolución de 725 mg (18.1 mmol) de NaOH en 30 ml de metanol. Se evapora a vacío el disolvente, se añade 40 ml de agua, se filtra el sólido que queda en suspensión y se seca a alto vacío, obteniéndose 1.5 g de **16**. Rendimiento: 83%

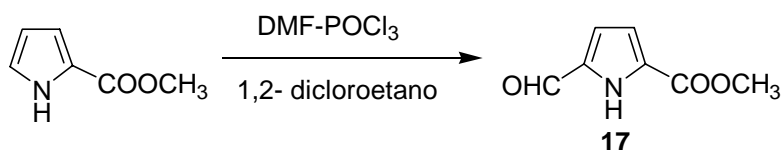
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 9.55 (1H, s ancho, NH pirrol), 6.97 (1H, m, H-5), 6.93 (1H, m, H-3), 6.26 (1H, m, H-4), 3.86 (3H, s, -COOCH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 162.0 (s), 123.3 (d), 122.4 (s), 115.4 (d), 110.2 (d), 51.3 (c).

**HRMS-ESI:** (M+Na<sup>+</sup>) calculado para C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>Na: 148.0369; experimental: 148.0376.

**IR (Nujol) (cm<sup>-1</sup>):** 3285, 2853, 1678, 1403, 1376, 1320, 1166, 1027, 976, 746.

## Síntesis del compuesto 17



Enfriamos en un baño de hielo 1.7 ml (1.6 g, 21.9 mmol) de DMF seca y mantenemos la temperatura entre 10 y 20 °C mientras añadimos lentamente 2 ml (3.4 g, 21.9 mmol) de oxiclورو de fosforo recientemente destilado.

Quitamos el baño de hielo y agitamos a temperatura ambiente durante 15 minutos. Volvemos a enfriar con un baño de hielo y añadimos 7 ml de 1,2-dicloroetano. A continuación adicionamos lentamente una disolución de 2.4 g (19.2 mmol) de **16** en 10 ml de 1,2-dicloroetano. Terminada la adición, sustituimos el baño de hielo por una manta calefactora y calentamos a reflujo 15 minutos. Enfriamos hasta temperatura ambiente y añadimos una disolución de 9.8 g (119 mmol) de acetato sódico en 22 ml de agua, lentamente al principio y después tan rápido como sea posible. Calentamos a reflujo otros 15 minutos con agitación vigorosa para mantener en contacto las fases.

Dejamos enfriar a temperatura ambiente y en un embudo de decantación separamos la fase orgánica. La fase acuosa la extraemos con éter (3 x 20 ml). Juntamos la fase de 1,2-dicloroetano y las fases etéreas y lavamos con NaHCO<sub>3</sub> saturado (3 x 80 ml). Secamos la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y evaporamos a vacío el disolvente obteniendo 2.37 g de una mezcla de los ésteres metílicos de los ácidos 5-formil-2-carboxílico y 4-formil-2-carboxílico (2:1) que se separan por cromatografía sobre sílice, utilizando cloruro de metileno/acetato de etilo (3:1) como eluyente. Obtenemos 1.4 g de **17**. Rendimiento: 72%

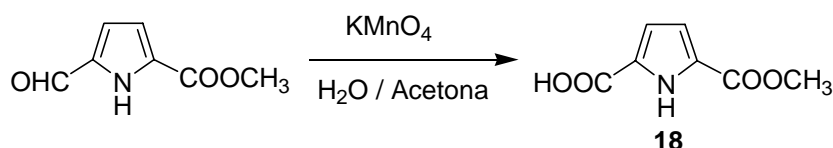
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 9.66 (1H, s, CHO), 6.94 (2H, d, J=2.4 Hz, H-3 y H-4), 3.92 (3H, s, -COOCH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 180.3 (d), 160.8 (s), 134.5 (s), 128.2 (s), 119.6 (d), 115.6 (d), 52.1 (c).

**HRMS-ESI:** (M+Na<sup>+</sup>) calculado para C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>3</sub>Na: 176.0318; experimental: 176.0327.

**IR (Nujol) (cm<sup>-1</sup>):** 2954, 2854, 1726, 1660, 1548, 1329, 1271, 1237, 992, 768.

### Síntesis del compuesto 18



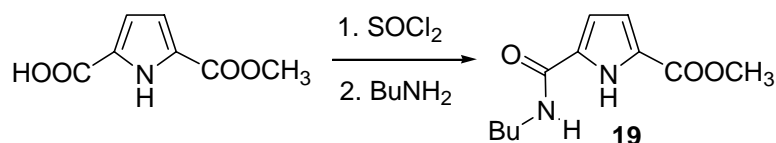
A una disolución de 1.4 g (9.14 mmol) de **17** en 50 ml de acetona se le adiciona durante aproximadamente 1.5 h una disolución de 2.9 g (18.3 mmol) de KMnO<sub>4</sub> en 120 ml de acetona/agua (1:1). Terminada la adición mantenemos la agitación a temperatura ambiente 3 h y después vertemos la mezcla sobre 400 ml de NaHSO<sub>3</sub> al 10% en HCl 1M. Se extrae con cloroformo (3 x 300 ml). Se juntan las fases orgánicas y se lava con H<sub>2</sub>O (1 x 300 ml) y después con NaHCO<sub>3</sub> al 5% (3 x 300 ml). La fase acuosa se acidula hasta pH=3 y se extrae con cloroformo (3 x 300 ml). Se seca la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora el disolvente dando 1.3 g de **18**. Rendimiento: 86%

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 12.85 (1H, s ancho, COOH), 12.49 (1H, s ancho, NH), 6.76 (2H, dd, J<sub>1</sub>=3.3 Hz, J<sub>2</sub>=2.2 Hz, H-3 y H-4), 3.77 (3H, s, -COOCH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 161.3 (s), 160.3 (s), 127.9 (s), 126.0 (s), 115.4 (d), 115.1 (d), 51.5 (c).

**HRMS-ESI:** (M+Na<sup>+</sup>) calculado para C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>4</sub>Na: 192.0267; experimental: 192.0277.

**IR (Nujol) (cm<sup>-1</sup>):** 3296, 2853, 1726, 1685, 1552, 1213, 1043, 996, 971, 910, 758.

Síntesis del compuesto **19**

Se suspenden 1.3 g (7.7 mmol) de **18** en 30 ml (48.9 g, 411 mmol) de cloruro de tionilo y la mezcla se calienta a reflujo durante 30 minutos, hasta la completa disolución del ácido y cese del desprendimiento de cloruro de hidrógeno. Se evapora el cloruro de tionilo a presión reducida obteniéndose así el cloruro de ácido que se enfría a 0 °C y sobre el que se adiciona lentamente exceso de butilamina (20 ml, 14.8 g, 202 mmol). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente aproximadamente 30 minutos. A continuación se evapora la butilamina y se obtienen 1.8 g de un aceite amarillo que es el compuesto **19**. Rendimiento: 97%

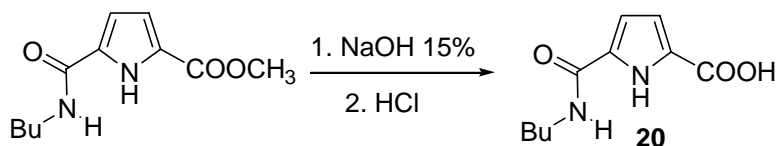
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 10.03 (1H, s ancho, NH pirrol), 6.86 (1H, d, J=4.0 Hz, H-3 pirrol), 6.52 (1H, d, J=4.0 Hz, H-4 pirrol), 6.12 (1H, s ancho, NH amida), 3.86 (3H, s, -COOCH<sub>3</sub>), 3.4 (2H, c, J=6.6 Hz, NH-CH<sub>2</sub>-), 1.60-1.31 (4H, m, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-) 0.93 (3H, t, J=7.0 Hz, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 161.0 (s), 160.4 (s), 130.0 (s), 124.8 (s), 115.5 (d), 110.6 (d), 51.6 (c), 39.4 (t), 31.6 (t), 20.0 (t), 13.5 (c).

**HRMS-ESI:** (M+H<sup>+</sup>) calculado para C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 225.1234; experimental: 225.1241.

**IR (Nujol) (cm<sup>-1</sup>):** 3351, 2954, 1717, 1623, 1560, 1278, 1260, 1206, 1153, 1045, 936, 729.

### Síntesis del compuesto 20



Se calienta a reflujo durante 20 minutos una mezcla de 1.8 g (7.5 mmol) del éster **19** en 50 ml de NaOH 15%. Se deja enfriar a temperatura ambiente y se acidula con HCl concentrado observándose la precipitación de un sólido. Se filtra el sólido y se seca a alto vacío, obteniéndose 1.6 g del ácido **20**. Rendimiento: 94%

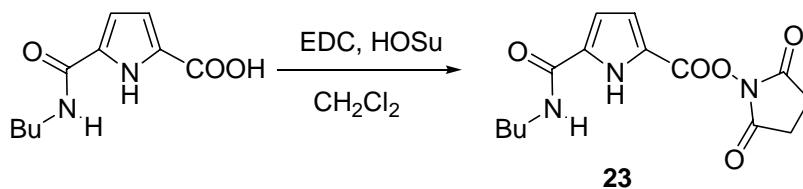
**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 12.71 (1H, s ancho, COOH), 11.91 (1H, s ancho, NH pirrol), 8.32 (1H, t, J=5.9 Hz, NH amida), 6.71 (2H, d, J=1.6 Hz, H-3 y H-4 pirrol), 3.20 (2H, c, J=5.9 Hz, NH-CH<sub>2</sub>-), 1.53-1.22 (4H, m, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 0.88 (3H, t, J=7.1 Hz, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 161.5 (s), 159.3 (s), 130.7 (s), 125.3 (s), 114.6 (d), 112.4 (d), 38.3 (t), 31.1 (t), 19.6 (t), 13.6 (c).

**HRMS-ESI:** (M+Na<sup>+</sup>) calculado para C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na 233.0897; experimental: 233.0914.

**IR (Nujol) (cm<sup>-1</sup>):** 3323, 3231, 2854, 1677, 1620, 1561, 1286, 1216, 1041, 928, 759.

### Síntesis del compuesto 23



Se prepara una suspensión de 1.6 g (7.1 mmol) de **20** en 50 ml de cloruro de metileno seco, y se adiciona 2.0 g (10.6 mmol) de hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 1.2 g (10.6 mmol) de N-hidroxisuccinimida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente unas 3 h hasta que por CCF se observa la desaparición del producto de partida. Se lava con agua (3 x 50 ml) y la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente a vacío, obteniéndose 2.0 g de **23**. Rendimiento: 92%

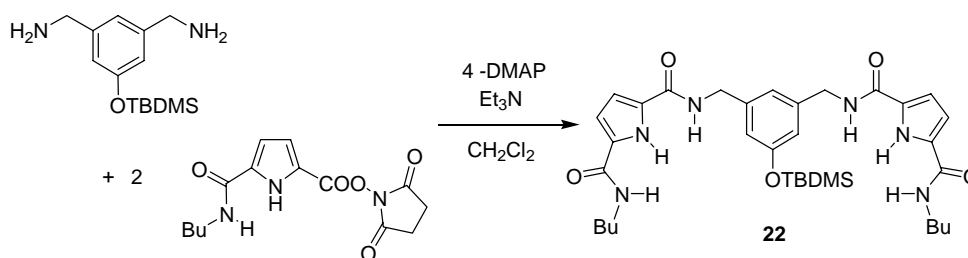
**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 10.36 (1H, s ancho, NH pirrol), 7.12 (1H, d,  $J=4.0$  Hz, H-3 pirrol), 6.59 (1H, d,  $J=4.0$  Hz, H-4 pirrol), 6.25 (1H, t,  $J=6.1$  Hz, NH amida), 3.42 (2H, c,  $J=6.1$  Hz,  $\text{NH-CH}_2$ -), 2.88 (4H, s, HOSu), 1.65-1.29 (4H, m,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ), 0.93 (3H, t,  $J=7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 169.1 (s), 159.2 (s), 155.5 (s), 133.5 (s), 118.4 (s), 118.1 (d), 113.1 (d), 38.9 (t), 31.0 (t), 25.3 (t), 19.7 (t), 13.4 (c).

**HRMS-ESI:** ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_5$ : 308.1241; experimental: 308.1254.

**IR (Nujol) ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3349, 2954, 1768, 1738, 1668, 1618, 1560, 1280, 1174, 1051, 995, 835.

### Síntesis del compuesto 22



Una disolución de 585 mg (2.2 mmol) de la diamina **5**, 1.5 g (4.9 mmol) de **23** y 61 mg (0.5 mmol) de 4-DMAP en 30 ml de cloruro de metileno seco se agita bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente 19 h, observándose la precipitación de un

sólido que se filtra y es caracterizado como el compuesto **22**. Se obtienen 900 mg. Rendimiento: 64%

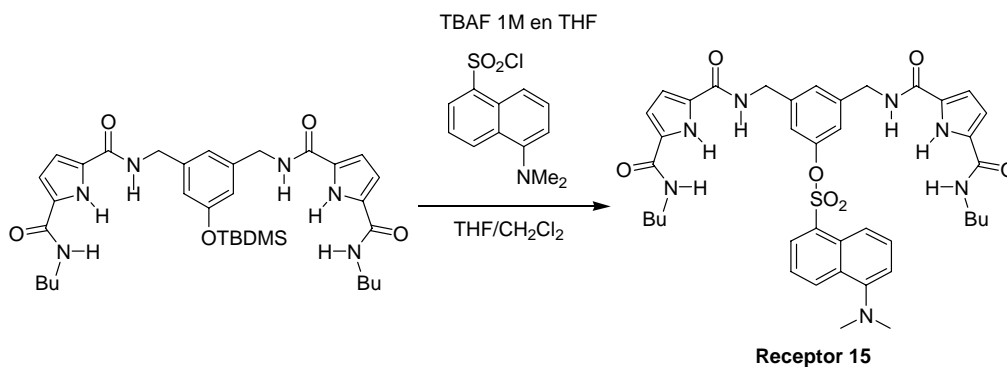
**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 11.72 (2H, s ancho, NH pirrol), 8.79 (2H, t, J=5.7 Hz, NH amida interior), 8.23 (2H, t, J=5.8 Hz, NH amida exterior), 6.84 (1H, s, Ar), 6.74 (4H, d, J=7.0 Hz, H-8 y H-9 pirrol), 4.35 (4H, d, J=5.7 Hz, 2CH<sub>2</sub> bencílicos), 3.20 (4H, c, J=5.8 Hz, NH-CH<sub>2</sub>-), 1.53-1.21 (8H, m, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 0.89 (6H, t, J=7.1 Hz, CH<sub>3</sub>), 0.89 (9H, s, 3CH<sub>3</sub> TBDMS), 0.12 (6H, s, 2CH<sub>3</sub> TBDMS).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 159.4 (s), 159.2 (s), 154.7 (s), 140.8 (s), 128.6 (s), 128.0 (s), 119.0 (d), 116.7 (d), 111.0 (d), 41.5 (t), 37.8 (t), 30.7 (t), 25.1 (c), 19.1 (t), 17.3 (s), 13.2 (c), -5.0 (c).

**HRMS-ESI:** (M+Na<sup>+</sup>) calculado para C<sub>34</sub>H<sub>50</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>NaSi: 673.3504; experimental: 673.3486.

**IR (Nujol) (cm<sup>-1</sup>):** 3237, 2954, 2854, 1617, 1530, 1299, 1154, 1023, 838, 764.

### Síntesis del Receptor 15



Sobre una disolución de 700 mg (1.1 mmol) de **22** y 355 mg (1.3 mmol) de cloruro de dansilo en 20 ml de cloruro de metileno y 20 ml de tetrahidrofurano se adicionan 4.4 ml (4.4 mmol) de una disolución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano. Se agita a temperatura ambiente tres horas. Se evapora a vacío el

disolvente, se disuelve el residuo en 20 ml de cloroformo y se lava con agua (3 x 20 ml). En la fase orgánica precipita un sólido que se filtra y que es caracterizado como el **receptor 15** puro. Se obtienen 825 mg. Rendimiento: 74%

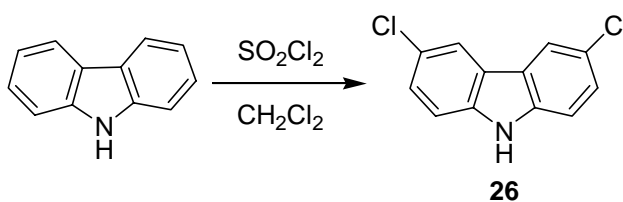
**RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 11.67 (2H, s ancho, NH pirrol), 8.74 (2H, t, J=5.3 Hz, NH amida interior), 8.41 (1H, d, J=8.0 Hz, dansilo), 8.24 (2H, t, J=5.9 Hz, NH amida exterior), 8.17 (1H, d, J=8.4 Hz, dansilo), 8.05 (1H, d, J=8.0 Hz, dansilo), 7.63 (1H, t, J=8.4 Hz, dansilo), 7.42 (1H, t, J=8.0 Hz, dansilo), 7.19 (1H, d, J=8.4 Hz, dansilo), 7.15 (1H, s, Ar), 6.77 (2H, s, Ar), 6.73 (4H, s ancho, H-8 y H-9 pirrol), 4.31 (4H, d, J=5.3 Hz, 2CH<sub>2</sub> bencílicos), 3.23 (4H, c, J=5.9 Hz, NH-CH<sub>2</sub>-), 2.79 (6H, s, 2CH<sub>3</sub> dansilo), 1.48 (4H, m, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.31 (4H, m, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 0.89 (6H, t, J=7.1 Hz, CH<sub>3</sub>).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 159.7 (s), 159.6 (s), 151.7 (s), 149.3 (s), 142.1 (s), 132.0 (d), 130.8 (d), 130.2 (s), 129.3 (d), 129.1 (s), 129.0 (s), 128.8 (s), 128.1 (s), 125.0 (d), 123.3 (d), 118.4 (d), 117.9 (d), 115.5 (d), 111.6 (d), 111.5 (d), 44.9 (c), 41.4 (t), 38.3 (t), 31.2 (t), 19.6 (t), 13.7 (c).

**HRMS-ESI:** (M+Na<sup>+</sup>) calculado para C<sub>40</sub>H<sub>47</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub>NaS: 792.3150; experimental: 792.3128.

**IR (Nujol) (cm<sup>-1</sup>):** 3279, 2954, 1612, 1553, 1450, 1385, 1294, 1183, 976, 814, 749.

#### Síntesis del compuesto 26





A una suspensión de 20 g (0.12 mol) de carbazol en 200 ml de cloruro de metileno a 0°C se le añade gota a gota y con fuerte agitación 19.2 ml (0.24 mol) de cloruro de sulfurilo evitando que la temperatura exceda los 2 °C.

Terminada la adición se agita la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente, se filtra el sólido en suspensión y se lava con 100 ml de cloruro de metileno, obteniéndose 18 g de 3,6-diclorocarbazol contaminado con trazas de 3-clorocarbazol.

El 3-clorocarbazol es más soluble en hexano que el 3,6-diclorocarbazol por lo que el sólido bruto se suspende en 0.5 l de hexano y se calienta a reflujo durante 0.5 h. A continuación se filtra la suspensión, obteniéndose de esta forma 17.2 g del producto **26** puro. Rendimiento: 61%

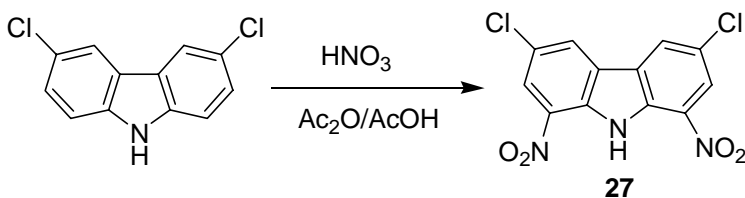
**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 11.55 (1H, s ancho, NH carbazol), 8.27 (2H, d, J=2.0 Hz, H-4 y H-5), 7.51 (2H, d, J=8.7 Hz, H-1 y H-8), 7.40 (2H, dd, J<sub>1</sub>=8.7 Hz, J<sub>2</sub>=2.0 Hz, H-2 y H-7).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 138.7 (s), 126.0 (d), 123.3 (s), 122.8 (s), 120.2 (d), 112.6 (d).

**HRMS-ESI:** (M+H<sup>+</sup>) calculado para C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>N: 236.0028; experimental: 236.0044.

**IR (Nujol) (cm<sup>-1</sup>):** 3404, 2954, 1562, 1436, 1283, 1062, 908, 870, 809, 674.

#### Síntesis del compuesto 27



Se suspenden 28 g (0.12 mmol) de 3,6-diclorocarbazol **26** en 96 ml de ácido acético y 72 ml de anhídrido acético. Se enfría la mezcla a 1 °C y se empieza a añadir gota a gota 14 ml (0.35 mol) de ácido nítrico fumante. Después de la adición de 1/8 del ácido nítrico se sustituye el baño de hielo por un baño de aceite y se calienta la mezcla de reacción a 60 °C y se mantiene a esta temperatura hasta añadir la mitad del ácido nítrico. Durante la adición del ácido nítrico restante se calienta la reacción hasta 75 °C. Una vez completada la adición se eleva la temperatura hasta 110 °C y se mantiene durante 10 minutos. Seguidamente se filtra la suspensión estando aún caliente y se lava el sólido con 300 ml de éter. Se obtiene 20.3 g de **27**. Rendimiento: 73%

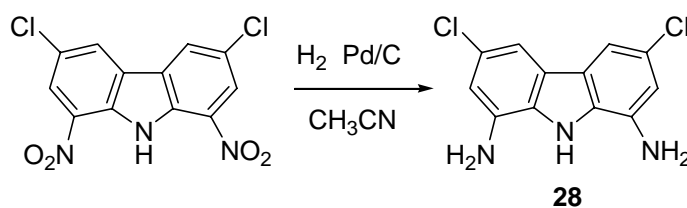
**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 11.13 (1H, s ancho, NH carbazol), 8.84 (2H, s, H-4 y H-5), 8.38 (2H, s, H-2 y H-7).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** la baja solubilidad de este compuesto no permitió la obtención del espectro de RMN <sup>13</sup>C.

**HRMS-ESI:** (M+H<sup>+</sup>) calculado para C<sub>12</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 325.9729; experimental: 325.9721.

**IR (Nujol) (cm<sup>-1</sup>):** 3452, 2854, 1616, 1520, 1430, 1411, 1349, 1274, 1197, 986, 886, 757.

#### Síntesis del compuesto **28**



Se suspenden 4 g (12.3 mmol) de 3,6-dicloro-1,8-dinitrocarbazol y 400 mg de Pd/C en 200 ml de acetonitrilo. Se purga la mezcla con hidrógeno y se agita bajo

atmósfera de hidrógeno durante 1 noche. Se filtra el catalizador y se evapora el disolvente. El residuo sólido se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con cloroformo/metanol (98:2). Se obtiene 2.8 g de un sólido gris que es el diaminocarbazol **28**. Rendimiento: 89%

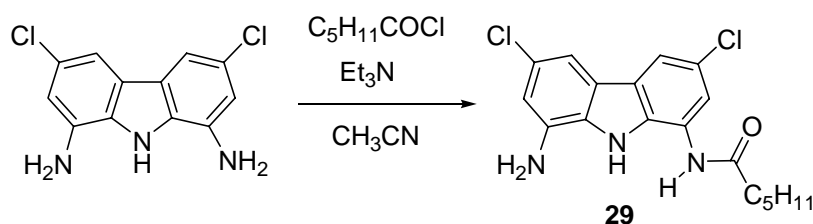
**RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 10.67 (1H, s ancho, NH carbazol), 7.33 (2H, s, H-4 y H-5), 6.64 (2H, s, H-2 y H-7), 5.33 (4H, s ancho,  $-\text{NH}_2$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 135.1 (s), 127.6 (s), 124.1 (s), 123.4 (s), 109.0 (d), 108.2 (d).

**HRMS-ESI:** ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_3$ : 266.0246; experimental: 266.0239.

**IR (Nujol) ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3340, 3175, 2854, 1586, 1495, 1413, 1314, 1228, 932, 885, 723.

#### Síntesis del compuesto **29**



A una disolución de 5 g (18.8 mmol) de 1,8-diamino-3,6-diclorocarbazol en 140 ml de acetonitrilo a 0 °C se le añade gota a gota otra disolución de 2.6 ml (2.5 g, 18.8 mmol) de cloruro de caproilo en 20 ml de acetonitrilo. La mezcla se agita durante 10 h a temperatura ambiente. Se filtra el sólido que precipita que es identificado como el carbazol diacilado. Se evapora el disolvente del filtrado y el sólido que se obtiene es una mezcla del diaminocarbazol que queda sin reaccionar y el compuesto monoacilado. Se separan por cromatografía sobre sílice eluyendo con cloruro de

metileno/metanol (100:1), obteniéndose 3 g del carbazol monoacilado. Rendimiento: 43%

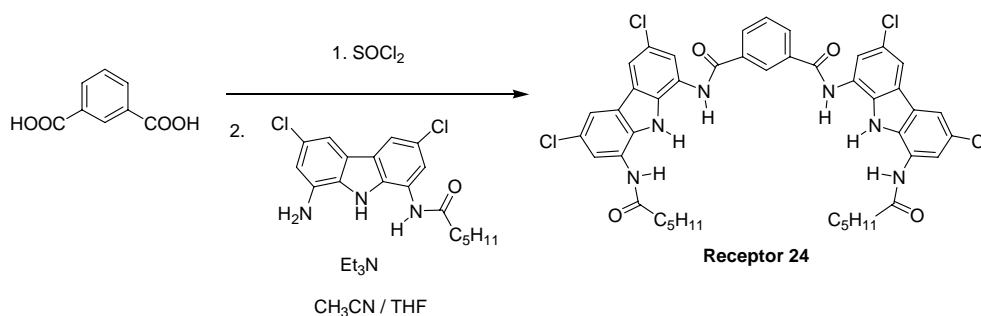
**RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 10.47 (1H, s ancho, NH carbazol), 9.89 (1H, s, NH amida), 7.95 (1H, s, H-2), 7.55 (1H, s, H-4), 7.43 (1H, s, H-5), 6.67 (1H, s, H-7), 5.60 (2H, s ancho,  $-\text{NH}_2$ ), 2.44 (2H, t,  $J=7.4$  Hz,  $\text{NHCO}-\underline{\text{CH}_2}$ -), 1.70 (2H, c,  $J=7.4$  Hz,  $-\underline{\text{CH}_2}$ -), 1.35 (4H, m,  $-\underline{\text{CH}_2}-\underline{\text{CH}_2}$ -), 0.90 (3H, t,  $J=6.7$  Hz,  $2\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 171.6 (s), 135.2 (s), 131.2 (s), 127.6 (s), 124.5 (s), 124.0 (s), 122.8 (s), 122.6 (s), 118.8 (d), 116.2 (d), 109.6 (d), 107.8 (d), 36.0 (t), 30.9 (t), 24.7 (t), 21.9 (t), 13.8 (c).

**HRMS-ESI:** ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{ONa}$ : 386.0797; experimental: 386.0787.

**IR (Nujol) ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3253, 2954, 2854, 1640, 1513, 1488, 1401, 1301, 1224, 842.

#### Síntesis del Receptor 24



Se suspenden 200 mg (1.2 mmol) de ácido isoftálico en 20 ml (32.6 g, 274 mmol) de cloruro de tionilo y se calienta a reflujo durante 1 h hasta que cesa el desprendimiento de cloruro de hidrógeno. Se evapora a presión reducida el cloruro de tionilo y se obtiene así el dicloruro de ácido que se disuelve en 20 ml de acetonitrilo. Sobre esta disolución se adiciona otra disolución de 1 g (2.7 mmol) de la amina **29** y 0.4 ml (290 mg, 2.8 mmol) de trietilamina en 60 ml de acetonitrilo. Se agita a

temperatura ambiente durante 18 h y precipita un sólido que se filtra y es caracterizado como el **receptor 24**. Se obtienen 300 mg. Rendimiento: 30%

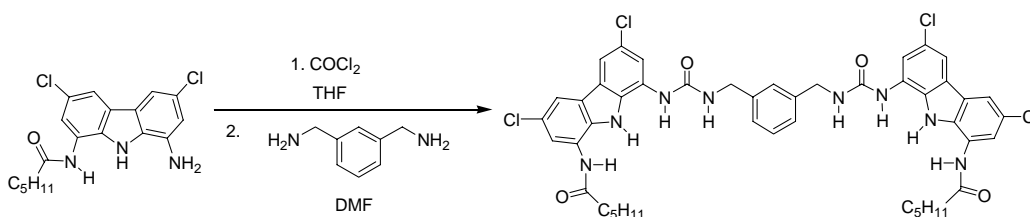
**RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 10.80 (2H, s, NH amida interior), 10.65 (2H, s, NH carbazol), 10.05 (2H, s, NH amida exterior), 8.81 (1H, s, Ar), 8.35 (2H, d, J=8.0 Hz, Ar), 8.22 (2H, s, H-12 carbazol), 8.10 (2H, s, H-9 carbazol), 7.92 (2H, s, H-14 carbazol), 7.83 (1H, t, J=8.0 Hz, Ar), 7.66 (2H, s, H-7 carbazol), 2.40 (4H, t, J=7.5 Hz, NHCO-CH $_2$ -), 1.60 (4H, c, J=7.5 Hz, -CH $_2$ -), 1.26 (8H, m, -CH $_2$ -CH $_2$ -), 0.82 (6H, t, J=7.5 Hz, 2CH $_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 171.8 (s), 165.2 (s), 134.4 (s), 132.4 (s), 131.4 (d), 130.2 (s), 128.9 (d), 127.9 (d), 124.6 (s), 124.4 (s), 124.0 (s), 123.7 (s), 123.5 (s), 123.2 (s), 121.4 (d), 118.1 (d), 117.5 (d), 115.9 (d), 36.1 (t), 30.8 (t), 24.6 (t), 21.9 (t), 13.8 (c).

**Análisis Elemental:** calculado (%) para  $\text{C}_{44}\text{H}_{40}\text{Cl}_4\text{N}_6\text{O}_4$ : C, 61.55; H, 4.70; N, 9.79; encontrado: C, 58.10; H, 4.71; N, 9.10. cambiar este dato, no sale el microanálisis

**IR (Nujol) ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3222, 2954, 2854, 1639, 1587, 1530, 1398, 1299, 895, 849.

### Síntesis del Receptor 25



Receptor 25

Se disuelve 1 g (2.7 mmol) de la amina **29** en 60 ml de tetrahidrofurano seco y se añade lentamente sobre 8.5 ml (16.6 mmol) de una disolución de fosgeno en tolueno al 20%. Una vez acabada la adición se calienta a reflujo durante 15 minutos en atmósfera de argón y se evapora el disolvente a vacío. Se obtiene el isocianato sobre

el cual se añade una disolución de 0.16 ml (169 mg, 1.2 mmol) de *m*-xililendiamina en 42 ml de dimetilformamida. Agitamos a temperatura ambiente durante 4 h. Filtramos el sólido que precipita y lo lavamos con 20 ml de cloruro de metileno. Se obtienen 650 mg de un sólido blanco que es caracterizado como el **receptor 25**. Rendimiento: 59%

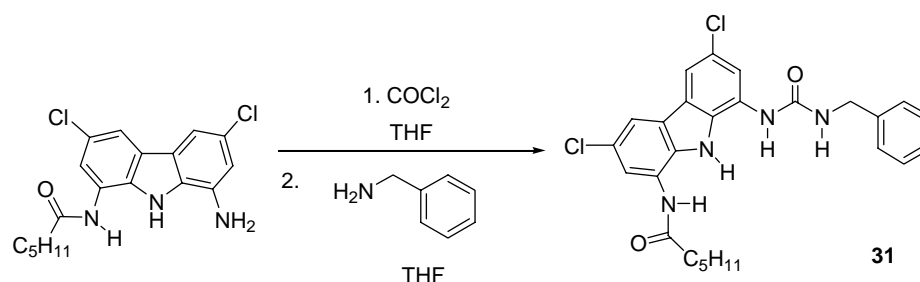
**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 10.55 (2H, s, NH carbazol), 10.10 (2H, s, NH amida), 8.80 (2H, s, NH exterior urea), 8.01 (2H, s, H-13 carbazol), 7.93 (2H, s, H-10 carbazol), 7.77 (2H, s, H-15 carbazol), 7.56 (2H, s, H-8 carbazol), 7.36 (1H, s, H-1), 7.34 (1H, t, H-4), 7.28 (2H, d, H-3), 6.98 (2H, t, J=5.6 Hz, NH interior urea), 4.42 (4H, d, J=5.5 Hz, 2CH<sub>2</sub> bencílicos), 2.43 (4H, t, J=7.3 Hz, NHCO-CH<sub>2</sub>-), 1.70 (4H, c, J=7.3 Hz, -CH<sub>2</sub>-), 1.32 (8H, m, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 0.86 (6H, t, J=6.4 Hz, 2CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 171.8 (s), 155.5 (s), 140.2 (s), 131.0 (s), 130.8 (s), 128.3 (d), 126.3 (d), 125.9 (d), 125.8 (s), 124.5 (s), 124.4 (s), 124.1 (s), 123.7 (s), 123.4 (s), 118.5 (d), 117.9 (d), 115.9 (d), 114.6 (d), 43.3 (t), 36.1 (t), 30.9 (t), 24.7 (t), 21.8 (t), 13.7 (c).

**Análisis Elemental:** calculado (%) para C<sub>46</sub>H<sub>46</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>: C, 60.27; H, 5.06; N, 12.22; encontrado C, 60.26; H, 5.21; N, 12.21.

**IR (Nujol) (cm<sup>-1</sup>):** 3326, 3245, 2954, 2854, 1644, 1584, 1302, 931, 847, 666.

### Síntesis del compuesto 31



Se disuelve 500 mg (1.4 mmol) de la amina **29** en 30 ml de tetrahidrofurano seco y se añade lentamente sobre 4.4 ml (8.3 mmol) de una disolución de fosgeno en tolueno al 20%. Una vez acabada la adición se calienta a reflujo durante 15 minutos en atmósfera de argón y se evapora el disolvente a vacío obteniéndose así el isocianato sobre el cual se añade una disolución de 0.18 ml (180 mg, 1.7 mmol) de bencilamina en 20 ml de tetrahidrofurano. Agitamos a temperatura ambiente durante 4 h. Filtramos el sólido que precipita y lo lavamos con 20 ml de cloruro de metileno. Se obtienen 500 mg de un sólido blanco que es caracterizado como el compuesto **31**. Rendimiento: 73%

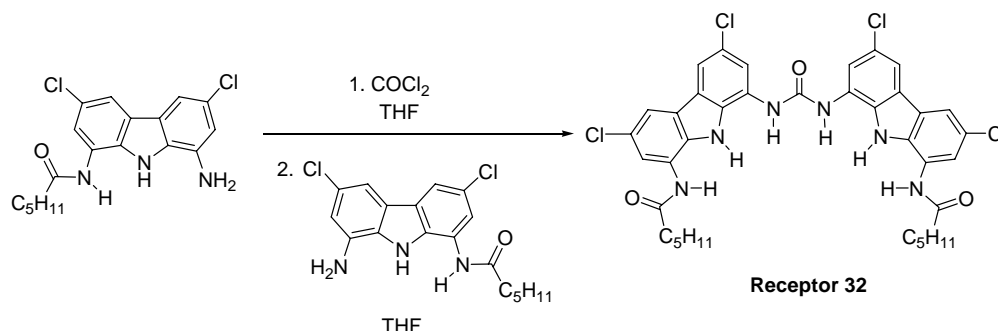
**RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 10.65 (1H, s, NH carbazol), 10.11 (1H, s, NH amida), 8.83 (1H, s, NH urea), 8.05 (1H, s, H-13 carbazol), 7.97 (1H, s, H-10 carbazol), 7.79 (2H, s, H-15 carbazol), 7.58 (2H, s, H-8 carbazol), 7.43-7.22 (5H, m, Ar), 6.95 (1H, t, J=5.8 Hz, NH interior bencílico), 4.37 (2H, d, J=5.8 Hz,  $\text{CH}_2$  bencílico), 2.45 (2H, t, J=7.3 Hz,  $\text{NHCO-CH}_2$ -), 1.67 (2H, c, J=7.3 Hz,  $-\text{CH}_2$ -), 1.34 (4H, m,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -), 0.88 (3H, t, J=6.7 Hz,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 171.8 (s), 155.5 (s), 140.1 (s), 131.0 (s), 130.5 (s), 128.3 (d), 127.3 (d), 126.8 (d), 125.8 (s), 124.5 (s), 124.3 (s), 124.0 (s), 123.7 (s), 123.3 (s), 118.3 (d), 118.1 (d), 115.9 (d), 114.8 (d), 43.2 (t), 36.1 (t), 30.9 (t), 24.8 (t), 22.0 (t), 13.8 (c).

**Análisis Elemental:** calculado (%) para  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$ : C, 62.78; H, 5.27; N, 11.26; encontrado C, 62.25; H, 5.11; N, 11.16.

**IR (Nujol) ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3247, 1638, 1566, 1482, 1462, 1378, 1300, 853, 716.

## Síntesis del Receptor 32



Se disuelven 200 mg (0.55 mmol) de la amina **29** en 20 ml de tetrahidrofurano seco y se añade lentamente sobre 1.75 ml (3.3 mmol) de una disolución de fosgeno en tolueno al 20%. Una vez acabada la adición se calienta a reflujo durante 15 minutos en atmósfera de argón y se evapora el disolvente a vacío. Se obtiene un sólido sobre el cual se añade una disolución de 200 mg (0.55 mmol) de **29** en 15 ml de tetrahidrofurano. Agitamos a temperatura ambiente durante 4 h y filtramos el sólido que precipita. Se obtienen 350 mg de un sólido blanco que es caracterizado como el **receptor 32**. Rendimiento: 85%

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 10.67 (2H, s, NH carbazol), 10.11 (2H, s, NH amida), 9.22 (2H, s, NH urea), 8.08 (4H, s, H-5 y H-8 carbazol), 7.80 (2H, s, H-10 carbazol), 7.64 (2H, s, H-3 carbazol), 2.42 (4H, t, J=7.3 Hz, NHCO-CH<sub>2</sub>-), 1.62 (4H, c, J=7.3 Hz, -CH<sub>2</sub>-), 1.27 (8H, m, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 0.83 (6H, t, J=6.7 Hz, CH<sub>3</sub>).

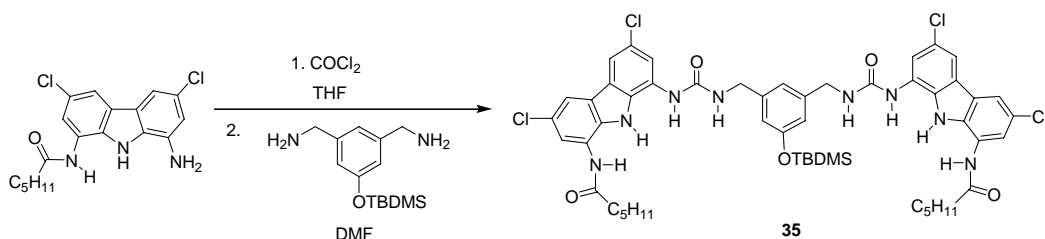
**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 171.8 (s), 153.2 (s), 131.6 (s), 130.4 (s), 124.7 (s), 124.5 (s), 124.2 (s), 123.5 (s), 123.4 (s), 119.4 (d), 118.2 (d), 116.0 (d), 115.9 (d), 36.1 (t), 30.9 (t), 24.7 (t), 21.9 (t), 13.8 (c).

**Análisis Elemental:** calculado (%) para C<sub>37</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: C, 58.90; H, 4.81; N, 11.14; encontrado C, 58.20; H, 4.70; N, 10.90.

**IR (Nujol) (cm<sup>-1</sup>):** 3247, 2954, 1646, 1562, 1490, 1298, 1274, 1239, 943, 896.



## Síntesis del compuesto 35



Se disuelve 2.5 g (6.7 mmol) de la amina **29** en 150 ml de tetrahidrofurano seco y se añade lentamente sobre 21.2 ml (41.5 mmol) de una disolución de fosgeno en tolueno al 20%. Una vez acabada la adición se calienta a reflujo durante 15 minutos en atmósfera de argón y se evapora el disolvente a vacío. Se obtiene así el isocianato sobre el cual se añade una disolución de 800 mg (3.0 mmol) de la diamina **5** en 50 ml de dimetilformamida. Agitamos a temperatura ambiente durante 4 h. Filtramos el sólido que precipita y lo lavamos con 40 ml de cloruro de metileno. Se obtienen 1.6 g de un sólido blanco que es caracterizado como el compuesto **35**. Rendimiento: 52%

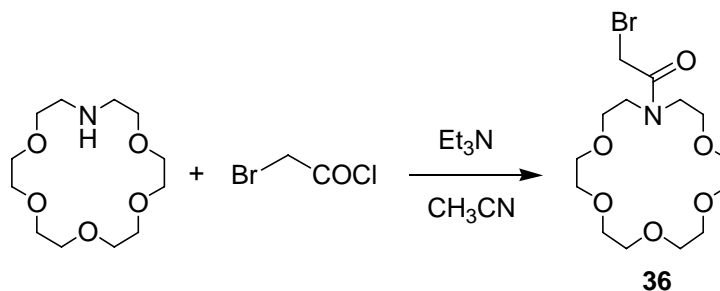
**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 10.54 (2H, s, NH carbazol), 10.07 (2H, s NH amida), 8.77 (2H, s, NH exterior urea), 8.01 (2H, s, H-13 carbazol), 7.93 (2H, s, H-10 carbazol), 7.77 (2H, s, H-15 carbazol), 7.53 (2H, s, H-8 carbazol), 6.94 (2H, t, J=5.8 Hz, NH interior urea), 6.92 (1H, s, Ar), 6.73 (2H, s, Ar), 4.32 (4H, d, J=5.5 Hz, 2CH<sub>2</sub> bencílicos), 2.43 (4H, t, J=7.3 Hz, NHCO-CH<sub>2</sub>-), 1.65 (4H, c, J=7.3 Hz, -CH<sub>2</sub>-), 1.31 (8H, m, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 0.93 (9H, s, 3CH<sub>3</sub> TBDMS), 0.86 (6H, t, J=6.5 Hz, 2CH<sub>3</sub>), 0.17 (6H, s, 2CH<sub>3</sub> TBDMS).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 171.3 (s), 155.1 (s), 154.9 (s), 141.3 (s), 130.6 (s), 130.3 (s), 125.4 (s), 124.0 (s), 124.0 (s), 123.6 (s), 123.3 (s), 122.9 (s), 118.8 (d), 117.5 (d), 116.6 (d), 115.5 (d), 114.2 (d), 42.7 (t), 35.6 (t), 30.4 (t), 25.1 (c), 24.2 (t), 21.3 (t), 17.4 (s), 13.2 (c), -4.9 (c).

**Análisis Elemental:** calculado (%) para C<sub>52</sub>H<sub>60</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub>Si: C, 59.65; H, 5.78; N, 10.70; encontrado C, 59.40; H, 5.78; N, 10.73.

**IR (Nujol) (cm<sup>-1</sup>):** 3326, 3247, 3051, 28,54, 1685, 1644, 1588, 1537, 1490, 1390, 1303, 1254, 1160, 1084, 1012, 969, 931, 879, 842, 668.

### Síntesis del compuesto 36

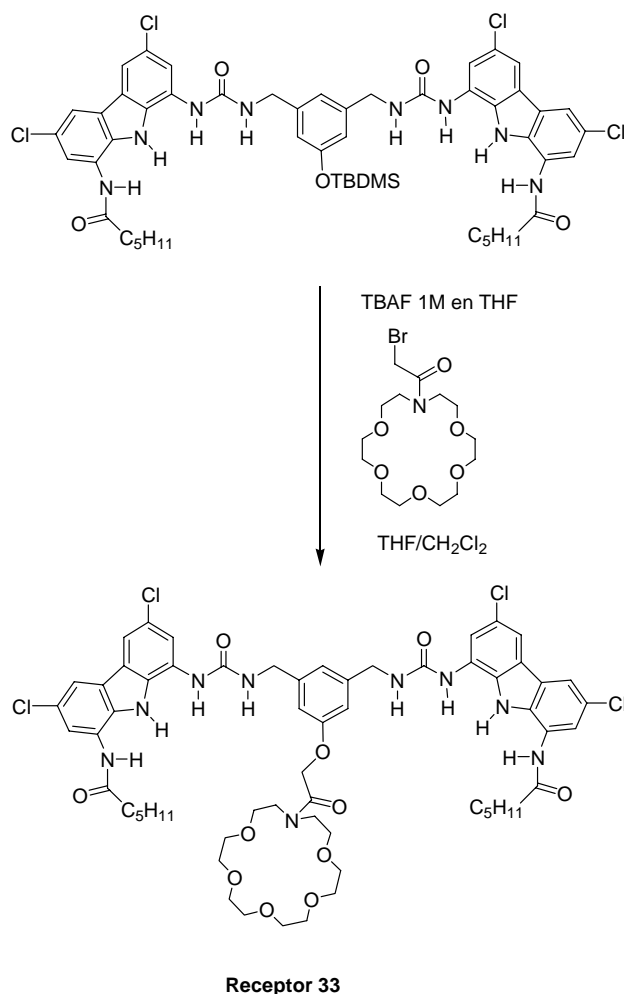


Sobre una disolución de 500 mg (1.9 mmol) de éter 1-aza-18-corona-6 y 0.32 ml (233 mg, 2.3 mmol) de trietilamina en 20 ml de acetonitrilo se añade gota a gota una disolución de 0.20 ml (362 mg, 2.3 mmol) de cloruro de bromoacetilo en 10 ml de acetonitrilo. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 3 h, se elimina a vacío el disolvente y el aceite resultante se disuelve en 20 ml de cloruro de metileno. La fase orgánica se lava con agua (3 x 20 ml), se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a vacío el cloruro de metileno, obteniéndose de esta forma 580 mg de un aceite amarillo que es identificado como el compuesto **36**. Rendimiento: 80%

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 4.25 (2H, s, CH<sub>2</sub>-Br), 3.77-3.61 (24H, m, CH<sub>2</sub> éter corona).

**HRMS-ESI: (M+Na<sup>+</sup>)** calculado para C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>BrNO<sub>6</sub>Na: 362.1341; experimental: 362.1322.

### Síntesis del Receptor 33



Sobre una disolución de 520 mg (0.5 mmol) de **35** y 230 mg (0.6 mmol) de **36** en 10 ml de cloruro de metileno y 10 ml de tetrahydrofurano se adicionan 2 ml (2 mmol) de una disolución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahydrofurano. Se agita a temperatura ambiente 3 h. Se evapora a vacío el disolvente, se disuelve el residuo en 10 ml de cloroformo y se lava con agua (3 x 10 ml). En la fase orgánica precipita un sólido que se filtra y que es caracterizado como el **receptor 33** puro. Se obtienen 440 mg. Rendimiento: 72%

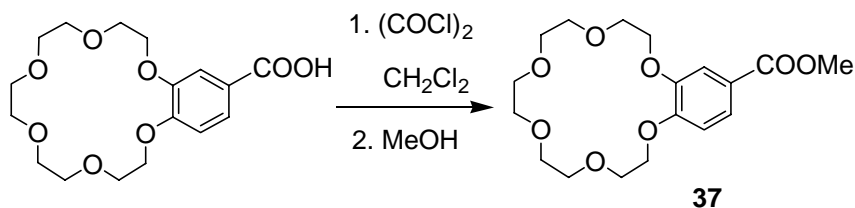
**RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 10.49 (2H, s, NH carbazol), 9.53 (2H, s, NH amida), 8.65 (2H, s, NH exterior urea), 8.00 (2H, s, H-13 carbazol), 7.90 (2H, s, H-10 carbazol), 7.74 (2H, s, H-15 carbazol), 7.57 (2H, s, H-8 carbazol), 6.97 (1H, s, Ar), 6.84 (2H, s, Ar), 6.79 (2H, t,  $J=5.7$  Hz, NH interior urea), 4.82 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 4.36 (4H, dd,  $J_1=5.7$  Hz,  $J_2=2.6$  Hz,  $2\text{CH}_2$  bencílicos), 3.50 (24H, m,  $\text{CH}_2$  éter corona), 2.45 (4H, t,  $J=7.2$  Hz,  $\text{NHCO-CH}_2$ -), 1.69 (4H, c,  $J=7.2$  Hz,  $-\text{CH}_2$ -), 1.36 (8H, m,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -), 0.89 (6H, t,  $J=6.6$  Hz,  $2\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 171.3 (s), 167.0 (s), 155.0 (s), 141.1 (s), 141.0 (s), 130.4 (s), 130.4 (s), 125.4 (s), 124.0 (s), 124.0 (s), 123.6 (s), 123.3 (s), 122.9 (s), 118.1 (d), 117.3 (d), 115.4 (d), 114.0 (d), 112.5 (d), 111.8 (d), 69.5 (t), 69.3 (t), 42.8 (t), 35.6 (t), 30.4 (t), 24.3 (t), 21.4 (t), 13.2 (c).

**Análisis Elemental:** calculado (%) para  $\text{C}_{60}\text{H}_{71}\text{Cl}_4\text{N}_9\text{O}_{11}$ : C, 58.30; H, 5.79; N, 10.20; encontrado C, 58.63; H, 5.83; N, 10.90.

**IR (Nujol) ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3326, 3249, 2954, 2854, 1645, 1585, 1490, 1301, 1126, 930.

#### Síntesis del compuesto 37



Sobre 2 g (5.6 mmol) del éter 4'-carboxibenzo-18-corona-6 disuelto en 60 ml de cloruro de metileno seco se añaden 1.5 ml (2.2 g, 16.8 mmol) de cloruro de oxalilo y 4 gotas de DMF y se deja la reacción agitando a temperatura ambiente 5 h. Se evapora hasta sequedad obteniéndose así el cloruro de ácido.

Se disuelve el cloruro de ácido en 25 ml de metanol y se agita a temperatura ambiente treinta minutos. Se evapora a vacío el metanol, se disuelve el residuo en 30 ml de cloruro de metileno y se lava a continuación con 30 ml de agua. La fase

orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora a presión reducida, obteniéndose 1.9 g de **37**. Rendimiento: 95%

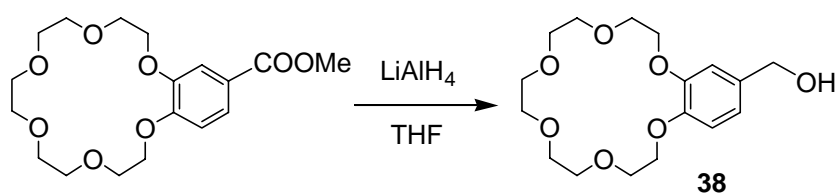
**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 7.85 (1H, dd,  $J_1=8.4$  Hz,  $J_2=2.0$  Hz, Ar), 7.74 (1H, d,  $J=2.0$  Hz, Ar), 7.07 (1H, d,  $J=8.4$  Hz, Ar), 4.41 (m,  $\text{CH}_2$  éter corona), 4.15 (m,  $\text{CH}_2$  éter corona), 4.08 (3H, s,  $-\text{COOCH}_3$ ), 3.95 (m,  $\text{CH}_2$  éter corona), 3.89 (s,  $\text{CH}_2$  éter corona).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 166.7 (s), 152.8 (s), 148.2 (s), 123.7 (d), 122.8 (s), 114.4 (d), 112.1 (d), 70.8 (t), 70.6 (t), 69.4 (t), 69.2 (t), 69.0 (t), 68.8 (t), 51.8 (c).

**HRMS-ESI:** ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_8\text{Na}$ : 393.1598; experimental: 393.1508.

**IR (Nujol) ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2954, 2854, 1709, 1593, 1276, 1249, 1124, 1055, 939, 848, 763.

#### Síntesis del compuesto **38**



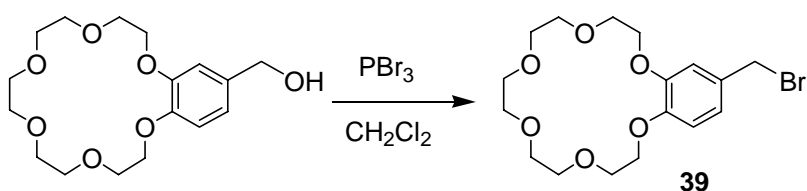
Sobre una disolución de 120 mg (3.1 mmol) de hidruro de aluminio y litio en 30 ml de tetrahidrofurano se adiciona lentamente una disolución de 1.5 g (4.1 mmol) del éster **37** en 30 ml de tetrahidrofurano y se mantiene el reflujo 1 h. A continuación se deja enfriar a temperatura ambiente y se añaden gota a gota 0.1 ml de agua, seguidos de 0.1 ml de una disolución acuosa de NaOH al 15 % y de nuevo 0.3 ml de agua. Se agita la mezcla durante 5 minutos y se observa la aparición de un precipitado de las sales de aluminio. Se filtra el precipitado y el filtrado se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evapora a presión reducida, obteniéndose 970 mg de **38**. Rendimiento: 70%

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 6.90 (1H, s, Ar), 6.84 (2H, s, Ar), 4.58 (2H, d,  $J=5.3$  Hz,  $\text{CH}_2$  bencílico), 4.13 (m,  $\text{CH}_2$  éter corona), 3.90 (m,  $\text{CH}_2$  éter corona), 3.73 (m,  $\text{CH}_2$  éter corona), 3.67 (s,  $\text{CH}_2$  éter corona).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 148.9 (s), 148.2 (s), 134.4 (s), 119.7 (d), 114.0 (d), 113.0 (d), 70.6 (t), 69.6 (t), 69.1 (t), 68.9 (t), 64.7 (t).

**IR (Nujol) ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3496, 3332, 2954, 1633, 1588, 1514, 1260, 1168, 1046, 995, 960, 848.

### Síntesis del compuesto 39



Se disuelven 500 mg (1.5 mmol) del alcohol **38** en 50 ml de cloruro de metileno seco, la disolución se enfría a  $-25$  °C, se añade 0.2 ml (610 mg, 2.3 mmol) de tribromuro de fósforo y se mantiene la reacción a  $-25$  °C durante cuarenta minutos. Se evapora hasta sequedad y se disuelve el residuo en 20 ml de cloruro de metileno y se lava a continuación con 20 ml de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a vacío, obteniéndose así 460 mg de **39**. Rendimiento: 78%

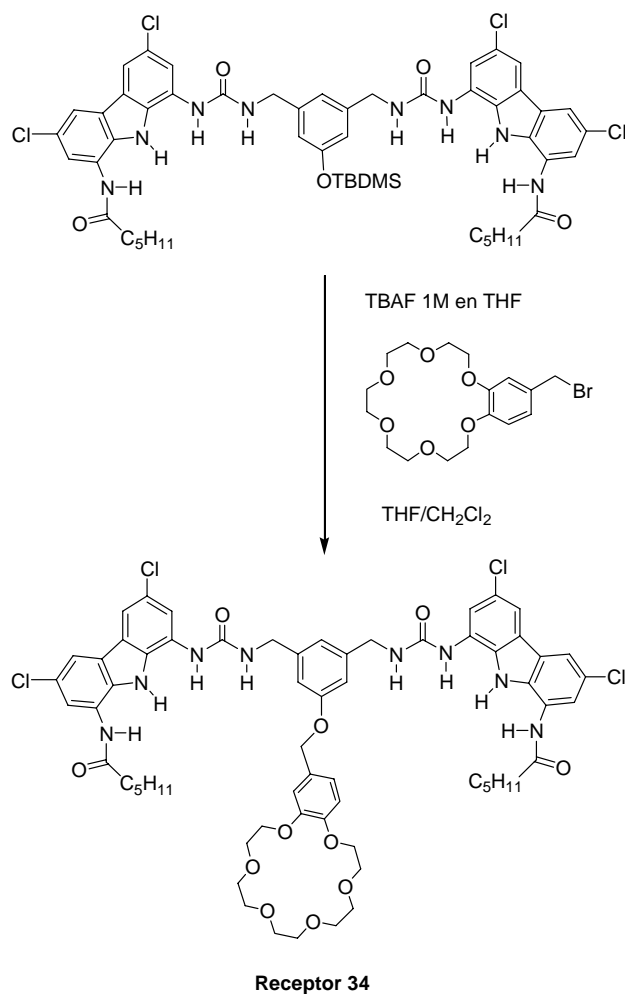
**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 6.92 (1H, d,  $J=7.6$  Hz, Ar), 6.91 (1H, s, Ar), 6.80 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 4.46 (2H, s,  $\text{CH}_2$  bencílico), 4.16 (m,  $\text{CH}_2$  éter corona), 3.91 (m,  $\text{CH}_2$  éter corona), 3.74 (m,  $\text{CH}_2$  éter corona), 3.67 (s,  $\text{CH}_2$  éter corona).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 149.2 (s), 148.9 (s), 130.6 (s), 122.0 (d), 114.9 (d), 113.8 (d), 70.8 (t), 70.6 (t), 69.5 (t), 69.1 (t), 34.1(t).

**Análisis Elemental:** calculado (%) para  $C_{17}H_{25}BrO_6$ : C, 50.38; H, 6.22; encontrado C, 49.67; H, 6.25.

**IR (Nujol) ( $cm^{-1}$ ):** 2954, 1602, 1516, 1311, 1272, 1171, 1106, 1019, 934, 895, 853, 782.

### Síntesis del Receptor 34



Sobre una disolución de 520 mg (0.5 mmol) de **35** y 245 mg (0.6 mmol) de **39** en 10 ml de cloruro de metileno y 10 ml de tetrahydrofurano se adicionan 2 ml (2 mmol) de una disolución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahydrofurano. Se agita a

temperatura ambiente 3 h. Se evapora a vacío el disolvente, se disuelve el residuo en 10 ml de cloroformo y se lava con agua (3 x 10 ml). En la fase orgánica precipita un sólido que se filtra y que es caracterizado como el **receptor 34** puro. Se obtienen 420 mg. Rendimiento: 67%

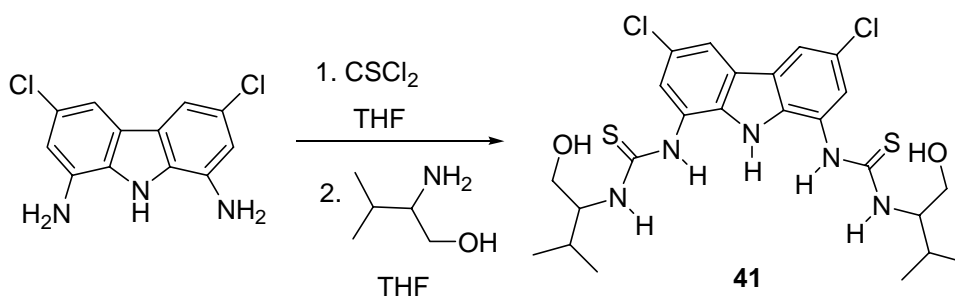
**RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 10.51 (2H, s, NH carbazol), 9.93 (2H, s, NH amida), 8.64 (2H, s, NH exterior urea), 7.99 (2H, s, H-13 carbazol), 7.90 (2H, s, H-10 carbazol), 7.73 (2H, s, H-15 carbazol), 7.58 (2H, s, H-8 carbazol), 7.02 (1H, s, Ar), 6.95 (1H, s, Ar benzo éter corona), 6.94 (2H, s, Ar), 6.85 (2H, d,  $J=7.0$  Hz, Ar benzo éter corona), 6.80 (2H, t,  $J=5.6$  Hz, NH interior urea), 5.02 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{OPh}$ ), 4.36 (4H, dd,  $J_1=5.6$  Hz,  $J_2=2.8$  Hz,  $2\text{CH}_2$  bencílicos), 3.99-3.53 (20H, m,  $\text{CH}_2$  éter corona), 2.45 (4H, t,  $J=7.3$  Hz,  $\text{NHCO-CH}_2$ -), 1.70 (4H, c,  $J=7.3$  Hz,  $-\text{CH}_2$ -), 1.35 (8H, m,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -), 0.88 (6H, t,  $J=6.6$  Hz,  $2\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 171.3 (s), 155.0 (s), 148.0 (s), 147.9 (s), 141.2 (s), 141.0 (s), 130.4 (s), 129.5 (s), 125.5 (s), 124.1 (s), 124.0 (s), 123.6 (s), 123.3 (s), 122.9 (s), 118.1 (d), 117.3 (d), 115.5 (d), 114.1 (d), 113.6 (d), 113.4 (d), 112.5 (d), 112.1 (d), 69.5 (t), 68.3 (t), 42.8 (t), 35.6 (t), 30.4 (t), 24.3 (t), 21.3 (t), 13.2 (c).

**Análisis Elemental:** calculado (%) para  $\text{C}_{63}\text{H}_{70}\text{Cl}_4\text{N}_8\text{O}_{11}$ : C, 60.19; H, 5.61; N, 8.91; encontrado C, 58.77; H, 5.23; N, 9.52.

**IR (Nujol) ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3324, 2954, 1684, 1644, 1490, 1301, 1137, 1051, 931, 847.

#### Síntesis del compuesto 41





La síntesis de la ditiourea se realiza en dos pasos, obtención del ditiouisocianato de la diamina **20**, y acoplamiento con *S*-(+)-2-amino-3-metil-1-butanol (L-valinol).

Sobre una mezcla heterogénea de 1.25 ml (0.023 mol) de tiofosgeno en 10 ml de tetrahidrofurano y 50 ml de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1M en agua a 0 °C se añade una disolución de 1 g (0.0038 mol) de la diamina **20** y se agita vigorosamente a 0 °C. Después de 15 minutos se decanta la fase acuosa y la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora a vacío el tetrahidrofurano y el exceso de tiofosgeno, obteniéndose así el ditiouisocianato, sobre el que se adiciona una disolución de 950 mg (0.01 mol) de L-valinol en 50 ml de tetrahidrofurano. Pasadas 3 h de agitación a temperatura ambiente se evapora el disolvente y el residuo se disuelve en cloroformo y se lava con agua precipitando de esta forma un sólido que se filtra y es caracterizado como **41**. (1.56 g). Rendimiento: 75%

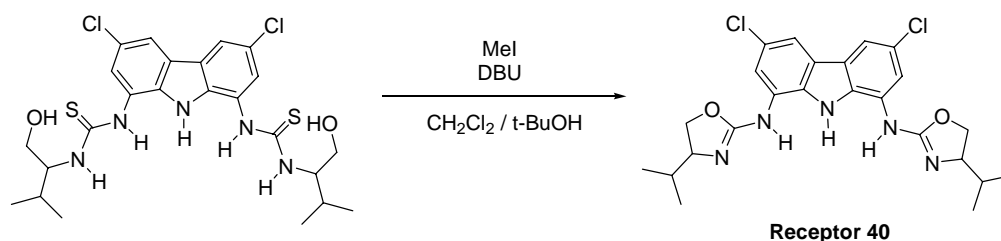
**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 10.70 (1H, s, NH carbazol), 9.70 (2H, s, NH tiourea interior), 8.11 (2H, s, H-2 carbazol), 7.74 (2H, d, J= 8.9 Hz, NH tiourea exterior), 7.72 (2H, s, H-4 carbazol), 4.73 (2H, t, J=4.3 Hz, -OH), 4.26 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 3.52 (2H, m, CH-NH), 2.00 (2H, m, J=6.7 Hz, CH-CH<sub>3</sub>), 0.93 (12H, d, J=6.5 Hz, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 181.0 (s), 132.9 (s), 125.1 (s), 124.4 (s), 123.3 (s), 121.7 (d), 116.8 (d), 60.9 (d), 60.4 (t), 28.5 (d), 19.4 (c), 18.8 (c).

**HRMS-ESI:** (M+Na<sup>+</sup>) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Na: 578.1188; experimental: 578.1243.

**IR (Nujol) (cm<sup>-1</sup>):** 3235, 2954, 2854, 1549, 1348, 1307, 1011, 845.

## Síntesis del Receptor 40



Sobre una disolución de 900 mg (1.62 mmol) de **41** en 40 ml de cloruro de metileno y 40 ml de *tert*-butanol se añaden 1.2 ml (8.08 mmol) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y 1 ml (16.20 mmol) de yoduro de metilo y se agita la mezcla de reacción durante 2 h bajo atmósfera de argón. Se evapora a vacío el disolvente y se adiciona agua. En el agua queda un sólido en suspensión que se filtra y se seca, obteniéndose 435 mg de **receptor 40**. Rendimiento: 55%

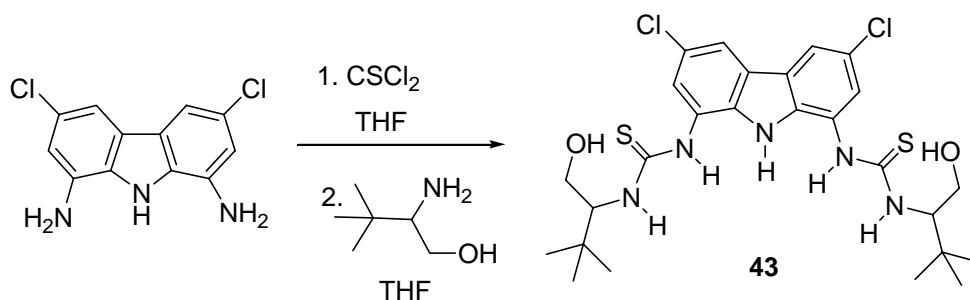
**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 7.60 (2H, s, H-2 carbazol), 7.15 (2H, s, H-4 carbazol), 4.34 (2H, t,  $J=8.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.14 (2H, t,  $J=8.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.41 (2H, c,  $J=8.0$  Hz,  $\text{CH-N}$ ), 1.61 (2H, m,  $J=6.7$  Hz,  $\text{CH-CH}_3$ ), 0.78 (6H, d,  $J=3.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.75 (6H, d,  $J=3.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 158.2 (s), 133.5 (s), 132.6 (s), 124.5 (s), 123.6 (s), 119.1 (d), 113.9 (d), 71.2 (t), 59.5 (d), 32.5 (d), 17.8 (c).

**HRMS-ESI:** ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$ : 488.1614; experimental: 488.1625.

**IR (Nujol) ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2954, 2854, 1680, 1572, 1293, 1219, 1007.

### Síntesis del compuesto 43



Rendimiento: 75%

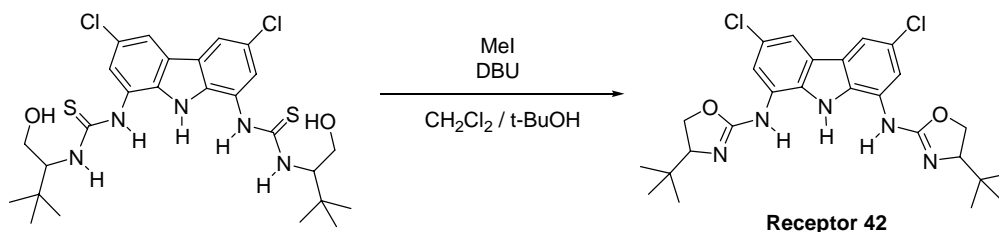
**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 11.00 (1H, s, NH carbazol), 9.97 (2H, s, NH interior tiourea), 8.08 (2H, s, H-2 carbazol), 7.90 (2H, s, H-4 carbazol), 7.87 (2H, d, J=10.0 Hz, NH exterior tiourea), 4.59 (2H, t, J=5.0 Hz, -OH), 4.36 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 3.56 (2H, m, CH-NH), 0.98 (18H, s, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm):** 181.7 (s), 132.7 (s), 125.6 (s), 123.9 (s), 123.0 (s), 121.2 (d), 116.3 (d), 62.9 (d), 60.4 (t), 34.4 (s), 27.3 (c).

**HRMS-ESI:** (M+Na<sup>+</sup>) calculado para C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Na: 606.1501; experimental: 606.1523.

**IR (Nujol) (cm<sup>-1</sup>):** 3232, 2954, 2854, 1590, 1547, 1401, 1343, 1309, 1081, 1042, 994, 965, 919, 893, 844, 814, 725, 662.

### Síntesis del Receptor 42



Rendimiento: 50%

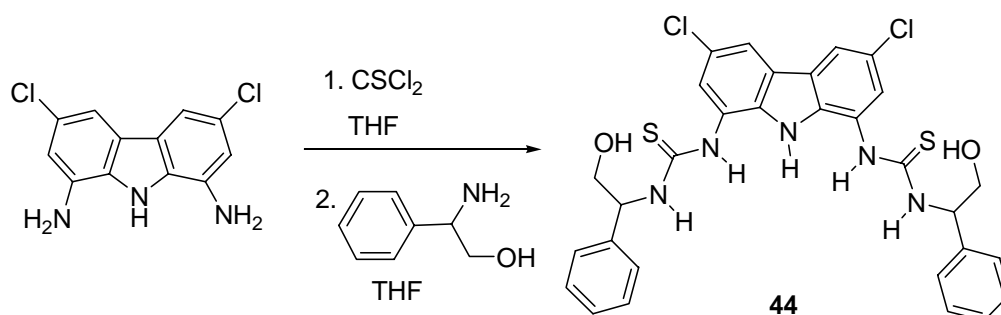
**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 7.63 (2H, s, H-2 carbazol), 7.13 (2H, s, H-4 carbazol), 4.30 (4H, d,  $J=6.8$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.49 (2H, c,  $J=6.8$  Hz,  $\text{CH-N}$ ), 0.85 (18H, s,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 158.3 (s), 133.7 (s), 132.7 (s), 124.5 (s), 123.6 (s), 119.4 (d), 113.9 (d), 69.2 (t), 62.6 (d), 33.5 (d), 24.7 (c).

**HRMS-ESI:** ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$ : 516.1927; experimental: 516.1945.

**IR (Nujol) ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2954, 2854, 1681, 1572, 1293, 1248, 1218, 1101, 1022, 989, 887, 842.

#### Síntesis del compuesto 44



Rendimiento: 60%

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 10.19 (1H, s, NH carbazol), 9.05 (2H, s, NH interior tiourea), 8.58 (2H, s, NH exterior tiourea), 8.10 (2H, s, H-2 carbazol), 7.79 (2H, s, H-4 carbazol), 7.41-7.20 (10H, anillo aromático), 5.52 (2H, t,  $-\text{OH}$ ), 5.07 (4H, t,  $J=5.1$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.73 (2H, t,  $J=5.2$  Hz,  $\text{CH-NH}$ ).

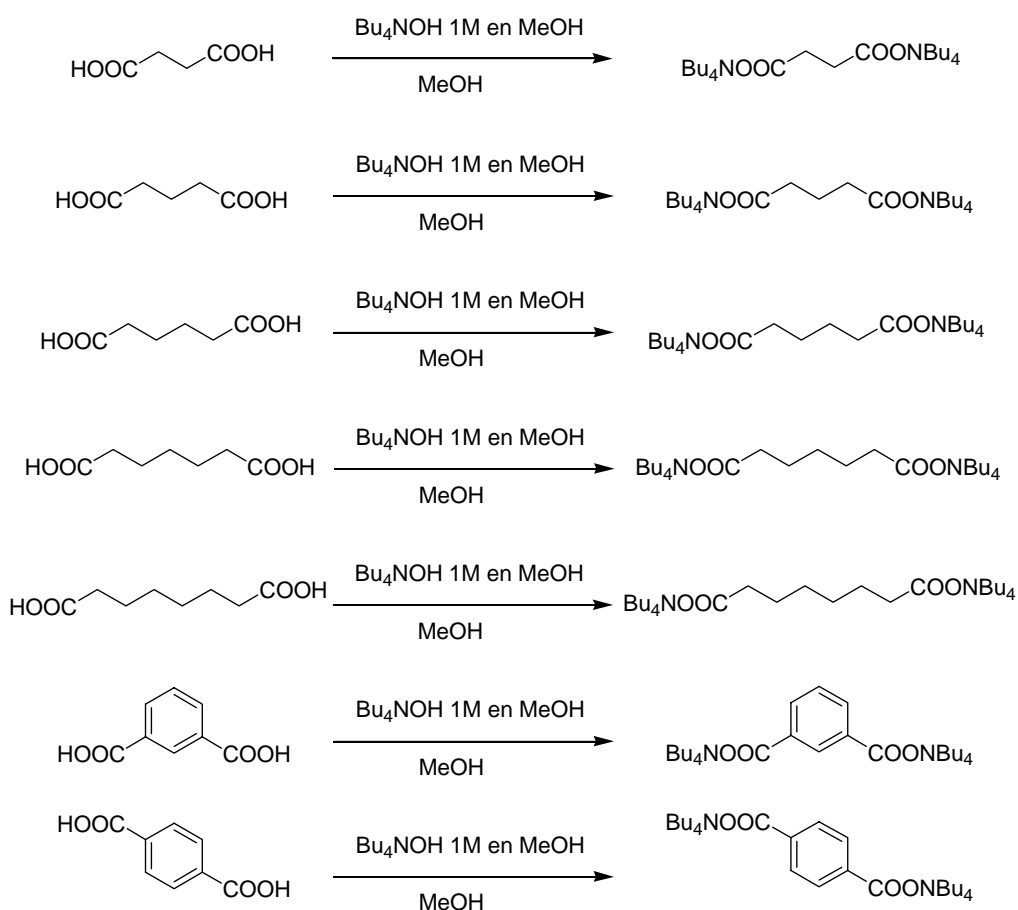
**RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 181.1 (s), 140.7 (s), 133.2 (s), 128.1 (d), 127.2 (d), 126.9 (d), 125.1 (s), 124.4 (s), 123.3 (s), 122.1 (d), 117.0 (d), 64.2 (t), 59.8 (d).

**HRMS-ESI:** ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2\text{Na}$ : 646.0875; experimental: 646.0890.

**IR (Nujol) ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3203, 2954, 2854, 1590, 1545, 1341, 1297, 1064, 891, 848, 698.

### Preparación de sustratos

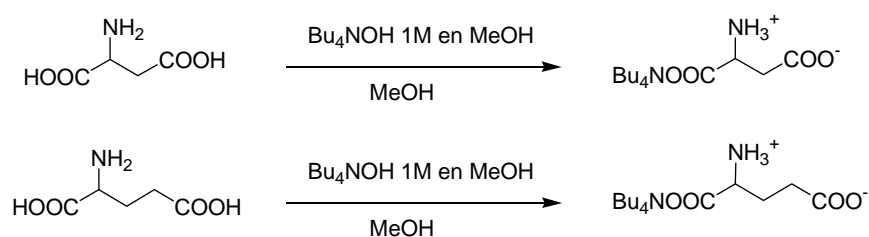
Sales di-tetrabutilamónicas de los ácidos succínico, glutárico, adípico, pimélico, subérico, isoftálico y tereftálico (Método general de obtención de carboxilatos)



Todas las sales tetrabutilamónicas se preparan añadiendo 2 equivalentes de hidróxido de tetrabutilamonio en metanol 1M a una disolución del correspondiente ácido dicarboxílico en metanol. Se agita la disolución durante 2 h a temperatura ambiente y se evapora a vacío el disolvente y el sólido-aceite resultante se seca a alto vacío hasta sequedad. Rendimiento cuantitativo.

Las sales de tetrabutilamonio obtenidas se almacenan bajo condiciones anhidras.

Sales tetrabutilamónicas de los aminoácidos aspártico y glutámico



Las sales tetrabutilamónicas de los aminoácido aspártico y glutámico se preparan añadiendo 1 equivalente de hidróxido de tetrabutilamonio en metanol 1M a una disolución del correspondiente aminoácido en metanol. Se agita la disolución durante 2 h a temperatura ambiente y se evapora a vacío el disolvente y el sólido-aceite resultante se seca a alto vacío hasta sequedad. Rendimiento cuantitativo.

Las sales de tetrabutilamonio obtenidas se almacenan bajo condiciones anhidras.

*VI. Estudios de difracción  
de rayos X*





## Instrumentación

La toma de datos para el receptor **11** se llevó a cabo con un difractómetro automático de cuatro círculos *SEIFERT XRD 3003 SC*, con geometría euleriana y detector puntual. Las medidas de las intensidades de los restantes compuestos presentados en este trabajo, se realizaron con un difractómetro automático de cuatro círculos *BRUKER KAPPA APEX II*, con geometría kappa y detector de área CCD (charge-coupled device) de alta sensibilidad. Todos los monocristales se midieron a temperatura ambiente, utilizándose la radiación  $\text{CuK}_\alpha$  ( $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$ ), con el generador de Rayos X operando a 40 kV y 30 mA.

## Difracción de RX en monocristal

### *1. Asociado del receptor 11 y una molécula de tetrahidrofurano*

Para la determinación estructural del receptor **11** se seleccionó un monocristal prismático de dimensiones 0.10 x 0.08 x 0.06 mm. Las dimensiones de la celdilla unidad se determinaron mediante un ajuste por mínimos cuadrados de 25 reflexiones bien centradas en el rango angular  $8 < \theta < 20$ . Las intensidades difractadas se midieron mediante barridos  $\omega/2\theta$  y fueron corregidas por factores de Lorentz y polarización. Los factores de difusión y corrección de dispersión anómala para los átomos de carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre se tomaron de las Tablas Internacionales de Cristalografía.<sup>1</sup>

La estructura se resolvió en el grupo espacial monoclinico  $P2_1/c$  ( $N^\circ = 14$ ). Refinamientos por mínimos cuadrados con matriz completa empleando parámetros térmicos anisotrópicos para los átomos de carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre e isotrópicos para los átomos de hidrógeno, condujeron a los factores de acuerdo  $R =$

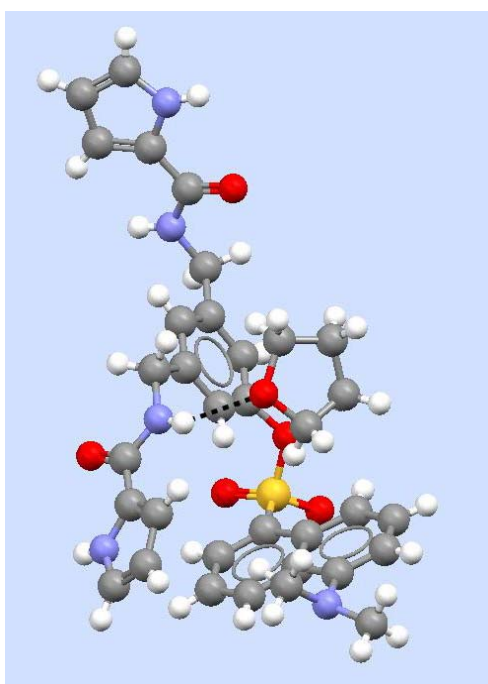
---

<sup>1</sup> International Tables for Crystallography, Vol. C, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, New York, 1995.

0.0541,  $\omega R_2 = 0.1220$ . En la unidad asimétrica cristaliza una molécula del receptor **11** y una molécula de tetrahidrofurano.

En la Tabla 1 se muestran los parámetros cristalográficos, así como algunas características de la toma de datos. Una proyección de la estructura del receptor **11** mostrando el enlace de hidrógeno intermolecular con la molécula de tetrahidrofurano se presenta en la Figura 1.

Todos los cálculos se llevaron a cabo utilizando los programas CRYSTMOS<sup>2</sup> para la toma de datos, XRAY80<sup>3</sup> para la reducción de datos y SHELXTL<sup>TM4</sup> para resolver y obtener una representación tridimensional del compuesto.



**Figura 1.** Estructura de rayos X del asociado del receptor **11** y una molécula de tetrahidrofurano.

---

<sup>2</sup> Martínez-Ripoll, M.; Cano, F. H. An Interactive Program for Operating Rich. Seifert Single-Crystal Four-Circle Diffractometers. Institute of Physical Chemistry Rocasolano, C.S.I.C., Serrano 119, Madrid, 1996.

<sup>3</sup> Stewart, M. J.; Kundell, F. A.; Baldwin, J. C. The X-RAY80 System. Computer Science Center, University of Maryland. College Park, Maryland, USA, 1990.

<sup>4</sup> Siemens SHELXTL<sup>TM</sup> Version 5.1, Bruker AXS, Inc., Madison, Wisconsin 53711, USA, 1997.

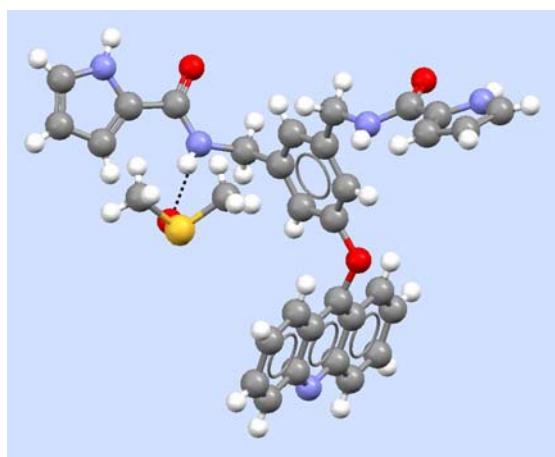
**Tabla 1.** Parámetros cristalográficos y detalles de la toma de datos del asociado del receptor **11** y una molécula de tetrahidrofurano.

Fórmula empírica	C <sub>34</sub> H <sub>37</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S
Peso molecular	643.75
Temperatura (K)	293(2)
Longitud de onda (Å)	CuKα (λ = 1.54180)
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub> /c
a (Å)	15.311(3)
b (Å)	19.925(4)
c (Å)	11.024(2)
alpha (°)	90
beta (°)	103.87(3)
gamma (°)	90
Volumen (Å <sup>3</sup> )	3265.1(11)
Z	4
Densidad calculada (g cm <sup>-3</sup> )	1.310
Coefficiente de absorción (mm <sup>-1</sup> )	1.316
F(000)	1360
Dimensiones (mm)	0.1 x 0.08 x 0.06
Intervalo de 2θ (°)	2.97 a 60.01
Intervalo h, k, l	-16 ≤ h ≤ 16, -20 ≤ k ≤ 20, 0 ≤ l ≤ 12
Nº de reflexiones recogidas	4984
Nº de reflexiones observadas	4796
Datos / restricciones / parámetros	4796 / 0 / 418
Bondad de ajuste en F <sup>2</sup>	0.923
Factores finales de acuerdo [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0541, wR2 = 0.1220
Factores de acuerdo (todos los datos)	R1 = 0.0869, wR2 = 0.1372

## 2. Asociado del receptor **12** y una molécula de dimetilsulfóxido

Se seleccionó un cristal transparente con caras bien definidas y forma prismática que fue montado sobre un capilar de vidrio. Se exploró el espacio recíproco en tres orientaciones distintas recogiendo un total de 36 imágenes, de las cuales se obtuvieron 84 reflexiones que fueron ajustadas por mínimos cuadrados para determinar las dimensiones de la celda unidad. Posteriormente, se procedió a la toma de datos sobre una esfera completa del espacio recíproco, recogiendo 1638 imágenes con una anchura de barrido de  $0.5^\circ$  y un tiempo de exposición de 10 s/imagen. Las imágenes fueron integradas con el programa SAINT usando un algoritmo de imagen-estrecha. A las intensidades de las reflexiones medidas se aplicaron correcciones de absorción empíricas usando el programa SADABS. La estructura se resolvió por métodos directos y se refinó en el grupo espacial monoclinico Pc ( $N^\circ = 7$ ), utilizando el programa SHELXTL<sup>TM</sup>. Las posiciones de los átomos de hidrógeno se fijaron geoméricamente. El refinamiento final converge para un valor de los factores de acuerdo  $R = 0.0644$  y  $\omega R_2 = 0.1168$ . En la unidad asimétrica cristaliza una molécula del receptor **11** y una molécula de dimetilsulfóxido.

Los datos fundamentales del cristal y algunas características de la recogida de datos aparecen en la Tabla 2. En la Figura 2 se ha representado la estructura del receptor **12** mostrando el enlace de hidrógeno intermolecular con la molécula de dimetilsulfóxido.

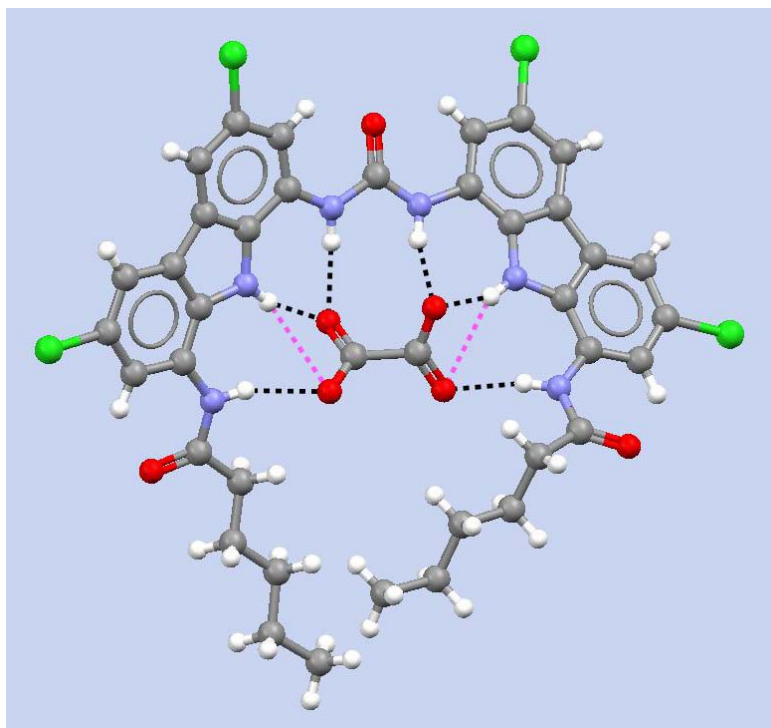


**Figura 2.** Estructura de rayos X del asociado del receptor **12** y una molécula de dimetilsulfóxido.

**Tabla 2.** Parámetros cristalográficos y detalles de la toma de datos del asociado del receptor **12** y una molécula de dimetilsulfóxido.

Fórmula empírica	C <sub>33</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S
Peso molecular	593.69
Temperatura (K)	293(2)
Longitud de onda (Å)	CuKα (λ = 1.54180)
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub>
a (Å)	9.8461(4)
b (Å)	36.6555(14)
c (Å)	8.3854(4)
alpha (°)	90
beta (°)	99.925(2)
gamma (°)	90
Volumen (Å <sup>3</sup> )	2981.1(2)
Z	4
Densidad calculada (g cm <sup>-3</sup> )	1.323
Coefficiente de absorción (mm <sup>-1</sup> )	1.347
F(000)	1248
Dimensiones (mm)	0.2 x 0.1 x 0.06
Intervalo de 2θ (°)	2.41 a 45.98
Intervalo h, k, l	-9<=h<=7, -29<=k<=33, -6<=l<=7
Nº de reflexiones recogidas	6159
Nº de reflexiones observadas	2127
Datos / restricciones / parámetros	2127 / 0 / 406
Bondad de ajuste en F <sup>2</sup>	1.039
Factores finales de acuerdo [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0665, wR2 = 0.1732
Factores de acuerdo (todos los datos)	R1 = 0.0724, wR2 = 0.1793

### 3. Asociado del receptor 32 con oxalato de di-TBA



**Figura 3.** Estructura de rayos X del asociado del receptor **32** con oxalato de di-TBA.

**Tabla 3.** Parámetros cristalográficos y detalles de la toma de datos del asociado del receptor **32** con oxalato de di-TBA.

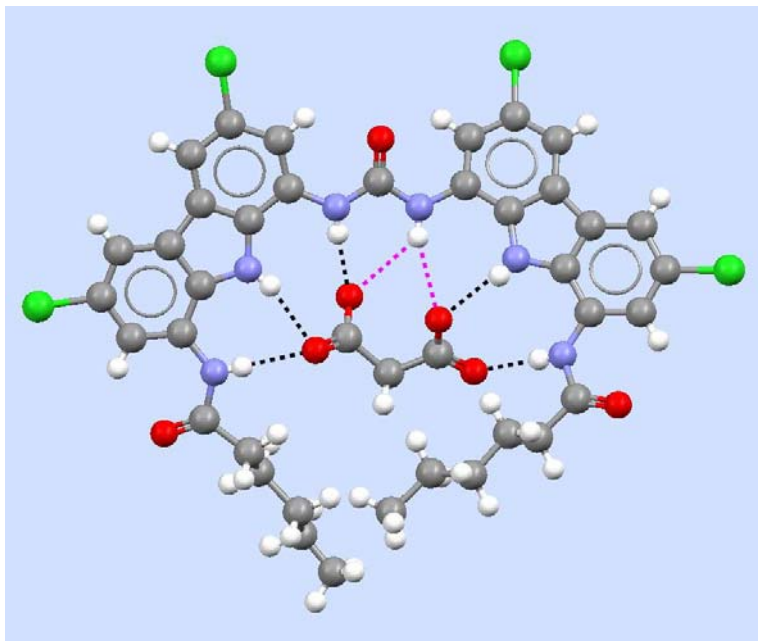
Fórmula empírica	$C_{142} H_{216} N_{16} O_{14} Cl_8$
Peso molecular	2654.91
Temperatura (K)	373(2)
Longitud de onda (Å)	0.71073
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	P21/c
a (Å)	27.892(3)
b (Å)	17.1340(18)
c (Å)	30.726(3)

alpha (°)	90
beta (°)	94.856(5)
gamma (°)	90
Volumen (Å <sup>3</sup> )	14631(3)
Z	4
Densidad calculada (g cm <sup>-3</sup> )	1.205
Coefficiente de absorción (mm <sup>-1</sup> )	0.218
F(000)	5712
Dimensiones (mm)	0.93 x 0.23 x 0.05
Intervalo de 2θ (°)	0.73 a 22.12
Intervalo h, k, l	-29<=h<=29, 0<=k<=18, 0<=l<=32
Nº de reflexiones recogidas	26060
Nº de reflexiones observadas	26060
Datos / restricciones / parámetros	26060 / 402 / 831
Bondad de ajuste en F <sup>2</sup>	1.057
Factores finales de acuerdo [I > 2σ(I)]	R1 = 0.1455, wR2 = 0.3772
Factores de acuerdo (todos los datos)	R1 = 0.2073, wR2 = 0.4071

#### 4. Asociado del receptor 32 con malonato de di-TBA

Para la determinación por DRX del complejo del receptor **32** con malonato de di-TBA se seleccionó un monocristal incoloro de dimensiones 0.20 x 0.10 x 0.06 mm. Los parámetros de red se determinaron mediante un ajuste por mínimos cuadrados de 102 reflexiones obtenidas de 36 imágenes. Se recogieron 17057 reflexiones, que originaron 6410 reflexiones únicas ( $R_{\text{int}} = 0.0190$ ), de las cuales 5486 fueron consideradas como observadas y corregidas por factores de Lorentz y polarización. El refinamiento final empleando parámetros térmicos anisotrópicos para todos los átomos distintos de hidrógeno condujo a los factores de acuerdo  $R = 0.0715$ ,  $\omega R_2 = 0.2180$ . Las posiciones de los átomos de hidrógeno se calcularon teóricamente, excepto aquellas correspondientes a los hidrógenos unidos a los átomos de nitrógeno, N1, N2, N3, N4, N5 y N6 que se obtuvieron por síntesis de Fourier diferencia.

Los datos fundamentales del cristal y algunas características de la recogida de datos aparecen en la Tabla 4. En la Figura 4, se representan las interacciones intermoleculares entre el receptor **32** y el malonato de di-TBA en la cual se han omitido las dos moléculas de tetrabutilamonio para clarificar.



**Figura 4.** Estructura de rayos X del asociado del receptor **32** con malonato de di-TBA.

**Tabla 4.** Parámetros cristalográficos y detalles de la toma de datos del asociado del receptor **32** con malonato de di-TBA.

Fórmula empírica	$C_{72} H_{110} N_8 O_7 Cl_4$
Peso molecular	1341.48
Temperatura (K)	293(2)
Longitud de onda (Å)	$CuK\alpha$ ( $\lambda = 1.54180$ )
Sistema cristalino	ortorrómbico
Grupo espacial	$P2_12_12_1$
a (Å)	18.8187(3)



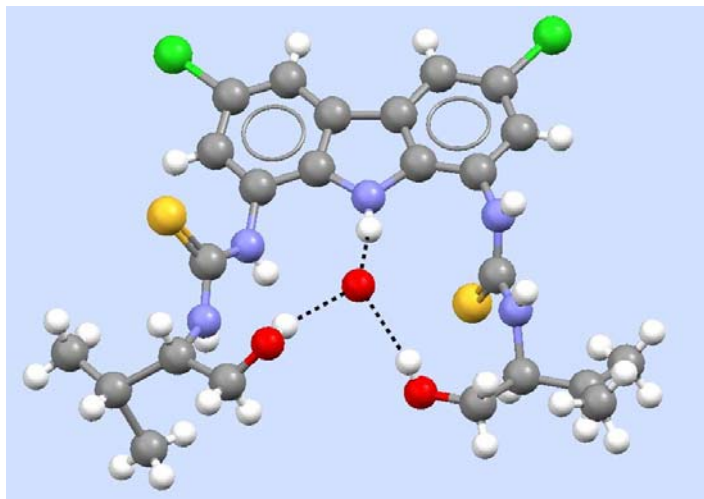
b (Å)	16.0647(3)
c (Å)	26.4451(3)
alpha (°)	90
beta (°)	93.06208(10)
gamma (°)	90
Volumen (Å <sup>3</sup> )	7983.4(2)
Z	4
Densidad calculada (g cm <sup>-3</sup> )	1.116
Coefficiente de absorción (mm <sup>-1</sup> )	1.754
F(000)	1232
Dimensiones (mm)	0.2 x 0.1 x 0.06
Intervalo de 2θ (°)	2.81 a 48.05
Intervalo h, k, l	-16<=h<=15, -14<=k<=12, -21<=l<=25
Nº de reflexiones recogidas	17057
Nº de reflexiones observadas	6410
Datos / restricciones / parámetros	6410 / 0 / 854
Bondad de ajuste en F <sup>2</sup>	1.046
Factores finales de acuerdo [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0715, wR2 = 0.2180
Factores de acuerdo (todos los datos)	R1 = 0.0888, wR2 = 0.2400

### 5. Asociado del compuesto 4I y una molécula de agua

Los parámetros de celdilla se refinaron a partir de 96 reflexiones que fueron ajustadas por mínimos cuadrados. El estudio de las extinciones sistemáticas permitió deducir que el compuesto cristaliza en el grupo espacial P6<sub>5</sub>22 (Nº = 179). Se recogieron 17097 reflexiones, que dieron lugar a 1908 reflexiones únicas (R<sub>int</sub> = 0.0313), de las cuales 1737 fueron consideradas como observadas y corregidas por factores de Lorentz y polarización. El refinamiento final empleando parámetros térmicos anisotrópicos para todos los átomos distintos de hidrógeno condujo a los factores de acuerdo R = 0.0709, ωR<sub>2</sub> = 0.2104. Las posiciones de los átomos de hidrógeno correspondientes a los átomos de nitrógeno, N4 y N5, se obtuvieron por síntesis de Fourier diferencia y todos los restantes átomos de hidrógeno se situaron en

posiciones calculadas. Además del compuesto **41** cristaliza una molécula de agua cuyos átomos de hidrógeno no ha sido posible localizar.

Detalles cristalográficos para el asociado se recogen en la Tabla 5. Una representación mostrando los enlaces de hidrógeno que establece el compuesto **x** con la molécula de agua se presenta en la Figura 5.



**Figura 5.** Estructura de rayos X del asociado del compuesto **41** y una molécula de agua.

**Tabla 5.** Parámetros cristalográficos y detalles de la toma de datos del asociado del compuesto **41** y una molécula de agua.

Fórmula empírica	C <sub>24</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
Peso molecular	382.41
Temperatura (K)	293(2)
Longitud de onda (Å)	CuK $\alpha$ ( $\lambda$ = 1.54180)
Sistema cristalino	hexagonal
Grupo espacial	P6 <sub>5</sub> 22
a (Å)	14.56560(10)
b (Å)	14.56560(10)
c (Å)	48.0107(6)

alpha (°)	90
beta (°)	90
gamma (°)	120
Volumen (Å <sup>3</sup> )	8821.15(14)
Z	12
Densidad calculada (g cm <sup>-3</sup> )	1.293
Coefficiente de absorción (mm <sup>-1</sup> )	3.588
F(000)	3600
Dimensiones (mm)	0.2 x 0.1 x 0.06
Intervalo de 2θ (°)	3.50 a 41.48
Intervalo h, k, l	-11<=h<=12, -12<=k<=11, -37<=l<=38
Nº de reflexiones recogidas	17097
Nº de reflexiones observadas	1908
Datos / restricciones / parámetros	1908 / 0 / 338
Bondad de ajuste en F <sup>2</sup>	1.102
Factores finales de acuerdo [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0709, wR2 = 0.2104
Factores de acuerdo (todos los datos)	R1 = 0.0767, wR2 = 0.2178

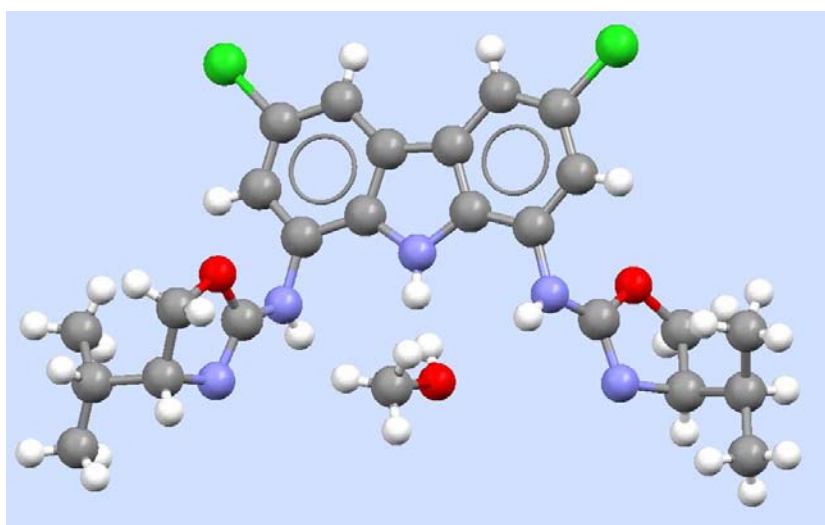
### ***6. Asociado del receptor 40 y una molécula de metanol***

Las constantes de celdilla se refinaron por mínimos cuadrados a partir de 103 reflexiones centradas en el rango angular  $8^\circ < \theta < 20^\circ$ . La estructura se resolvió por métodos directos refinándose sobre  $F^2$ , utilizando un procedimiento matricial de mínimos cuadrados con parámetros térmicos anisotrópicos para los átomos diferentes de hidrógeno. Los átomos de hidrógeno se posicionaron mediante cálculos geométricos apropiados, incluyéndolos en las últimas fases de refinamiento estructural. Los factores de difusión y corrección de dispersión anómala para los átomos de carbono, nitrógeno, oxígeno y cloro se tomaron de las Tablas Internacionales de Cristalografía. El valor de los índices finales de acuerdo es  $R = 0.0672$  y  $\omega R_2 = 0.1884$ .

El cristal contiene dos moléculas en la unidad asimétrica del receptor **40** e incluye dos moléculas de metanol y otra molécula de agua cuyos átomos de hidrógeno no han podido ser localizados por difracción de rayos X.

Los programas SAINT, SADABS y SHELXTL™, se utilizaron para realizar los cálculos cristalográficos.

En la Tabla 6 se muestran los parámetros cristalográficos, así como algunas características de la toma de datos. Una proyección de la estructura del receptor **40** se presenta en la Figura 6.



**Figura 6.** Estructura de rayos X del asociado del receptor **40** y una molécula de metanol.

**Tabla 6.** Parámetros cristalográficos y detalles de la toma de datos del asociado del receptor **40** y una molécula de metanol.

Fórmula empírica	C <sub>50</sub> H <sub>62</sub> N <sub>10</sub> O <sub>7</sub> Cl <sub>4</sub>
Peso molecular	1056.90
Temperatura (K)	293(2)
Longitud de onda (Å)	CuKα (λ = 1.54180)
Sistema cristalino	ortorrómbico

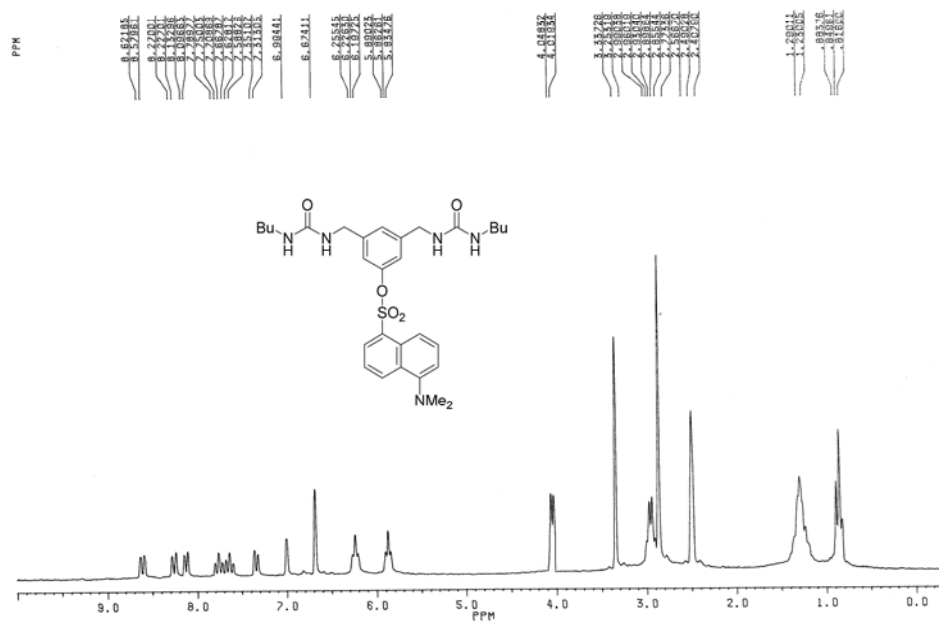
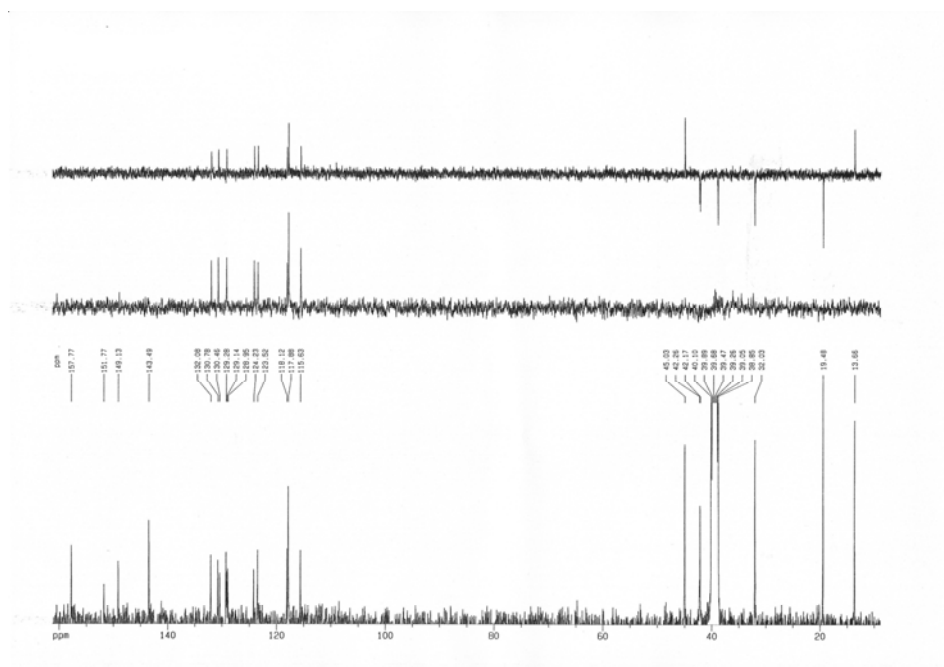
---

Grupo espacial	P212121
a (Å)	9.3516(2)
b (Å)	21.7157(4)
c (Å)	27.5830(5)
alpha (°)	90
beta (°)	90
gamma (°)	90
Volumen (Å <sup>3</sup> )	5601.46(19)
Z	4
Densidad calculada (g cm <sup>-3</sup> )	1.253
Coefficiente de absorción (mm <sup>-1</sup> )	2.382
F(000)	2224
Dimensiones (mm)	0.2 x 0.12 x 0.08
Intervalo de 2θ (°)	2.59 a 55.93
Intervalo h, k, l	-9<=h<=7, -17<=k<=23, -21<=l<=29
Nº de reflexiones recogidas	13818
Nº de reflexiones observadas	6228
Datos / restricciones / parámetros	6228 / 2 / 655
Bondad de ajuste en F <sup>2</sup>	1.041
Factores finales de acuerdo [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0672, wR2 = 0.1884
Factores de acuerdo (todos los datos)	R1 = 0.0738, wR2 = 0.1963

## ***VII. Espectroscopia***

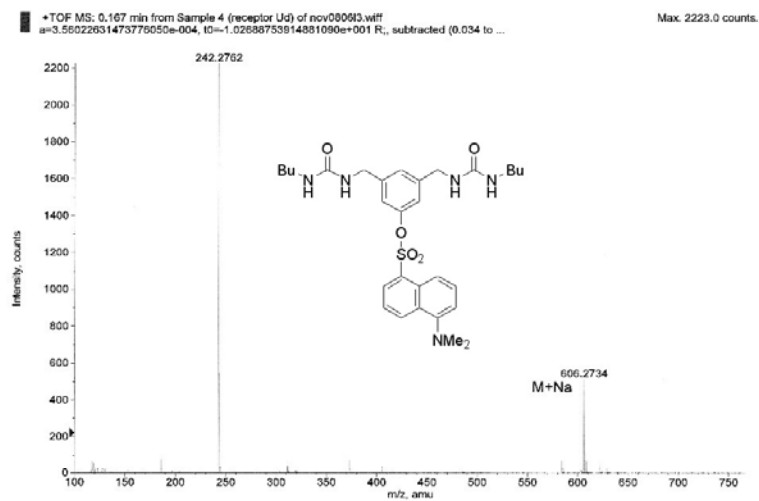


## RECEPTOR 1

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )



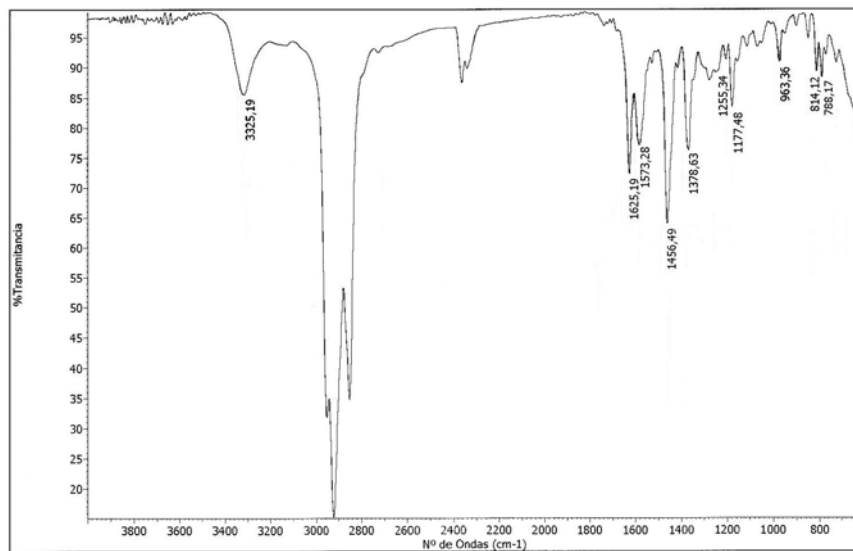
HRMS-ESI



Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C31 H37 N9 O Na S	606.2734	-0.000112	-0.000185	17.5
C25 H45 N O14 Na	606.273227	0.173112	0.285534	3.5
C23 H33 N15 O4 Na	606.273216	0.18388	0.303295	14.5
C16 H40 N13 O10 S	606.273633	-0.233324	-0.384849	3.5
C31 H44 N O9 S	606.273131	0.269252	0.444109	10.5
C23 H40 N7 O12	606.272947	0.453244	0.747589	7.5
C18 H45 N7 O12 Na S	606.273913	-0.513456	-0.846904	-0.5
C38 H37 N3 O3 Na	606.272714	0.686456	1.132254	21.5
C24 H36 N11 O8	606.274284	-0.884068	-1.458199	12.5
C36 H32 N9 O	606.272433	0.966588	1.594309	25.5
C32 H40 N5 O5 S	606.274468	-1.06806	-1.761679	15.5
C26 H41 N5 O10 Na S	606.274564	-1.1642	-1.920254	8.5
C30 H41 N5 O5 Na S	606.272063	1.3372	2.205604	12.5
C22 H37 N11 O8 Na	606.271879	1.521192	2.509084	9.5
C28 H36 N11 O3 S	606.271783	1.617332	2.667659	16.5
C40 H36 N3 O3	606.275119	-1.718604	-2.835029	24.5
C19 H41 N11 O8 Na S	606.275251	-1.850768	-3.052693	4.5
C14 H41 N13 O10 Na S	606.271228	2.171936	3.582433	0.5
C25 H32 N15 O4	606.275621	-2.22138	-3.663987	17.5
C27 H44 N O14	606.275632	-2.232148	-3.681748	6.5
C35 H36 N5 O5	606.271096	2.3039	3.800097	20.5
C33 H36 N9 O S	606.275805	-2.405372	-3.967467	20.5
C27 H37 N9 O6 Na	606.275902	-2.501512	-4.126042	13.5

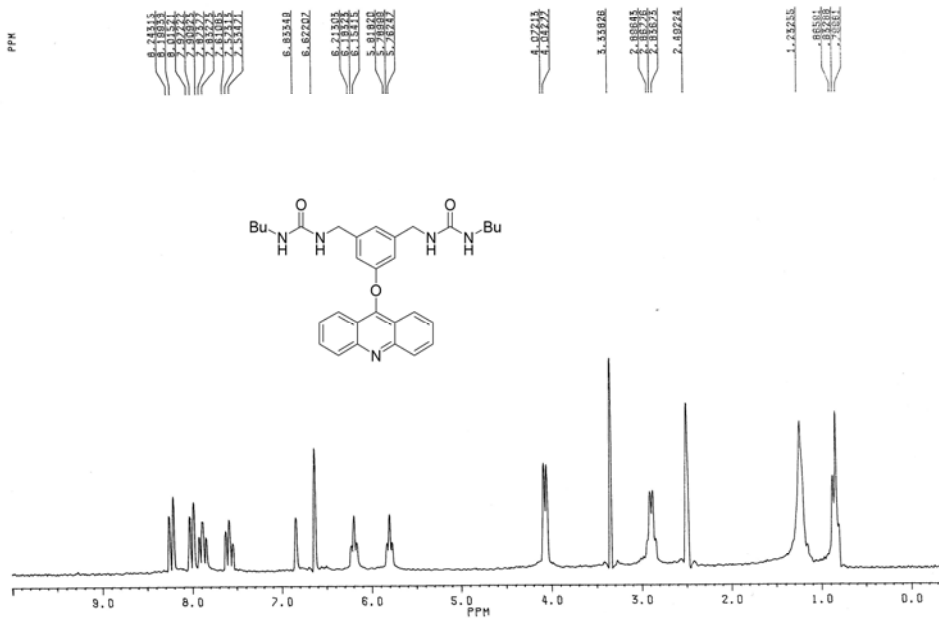


IR (Nujol)

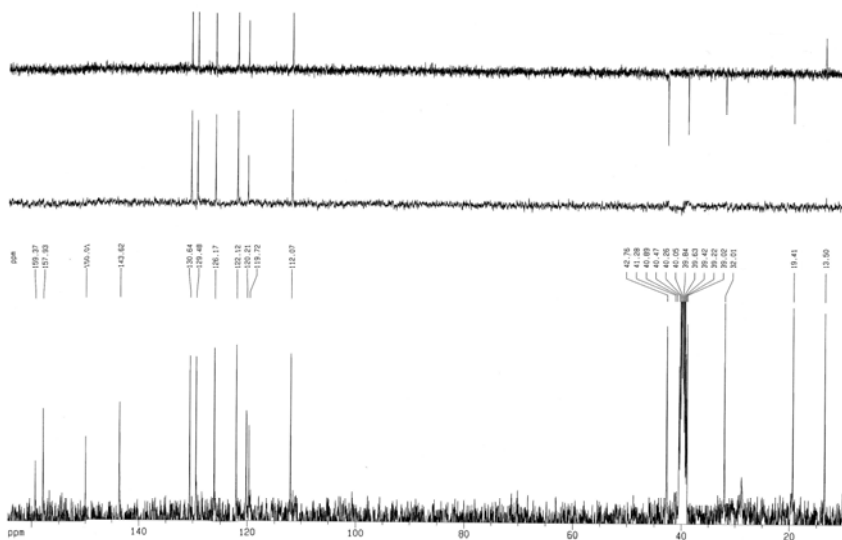


**RECEPTOR 2**

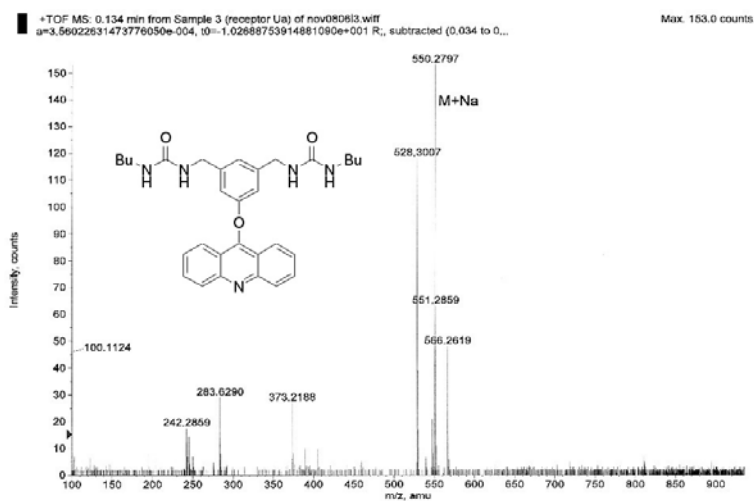
RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )



RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )

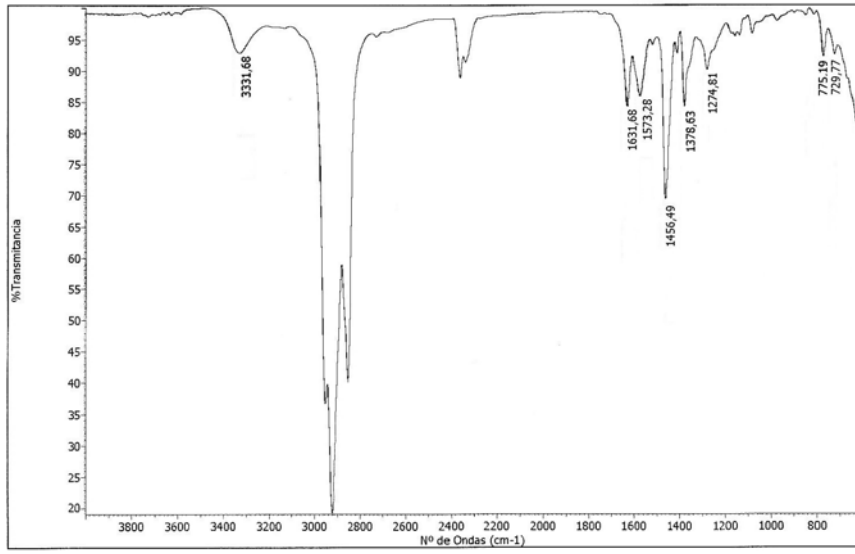


## HRMS-ESI

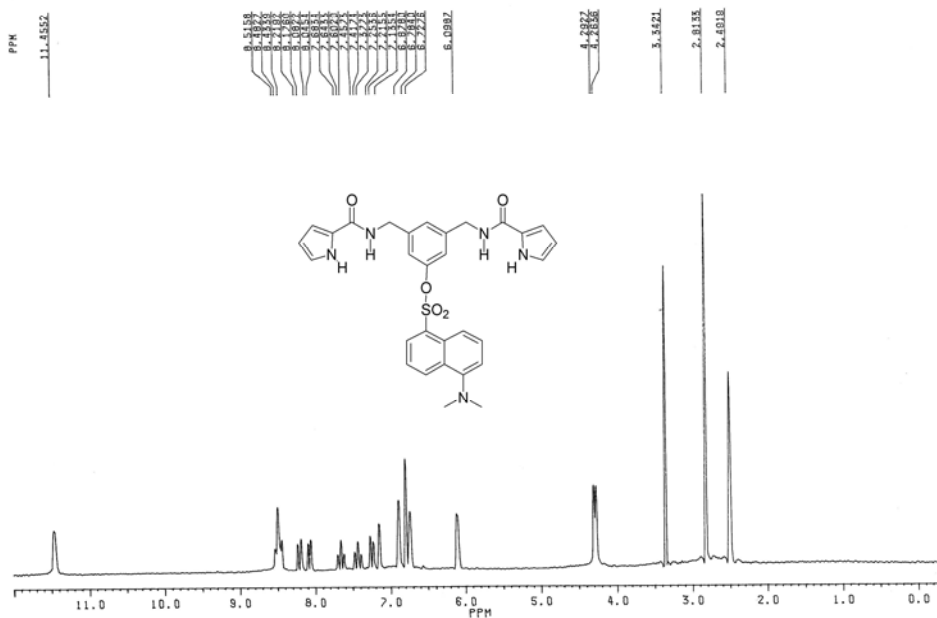
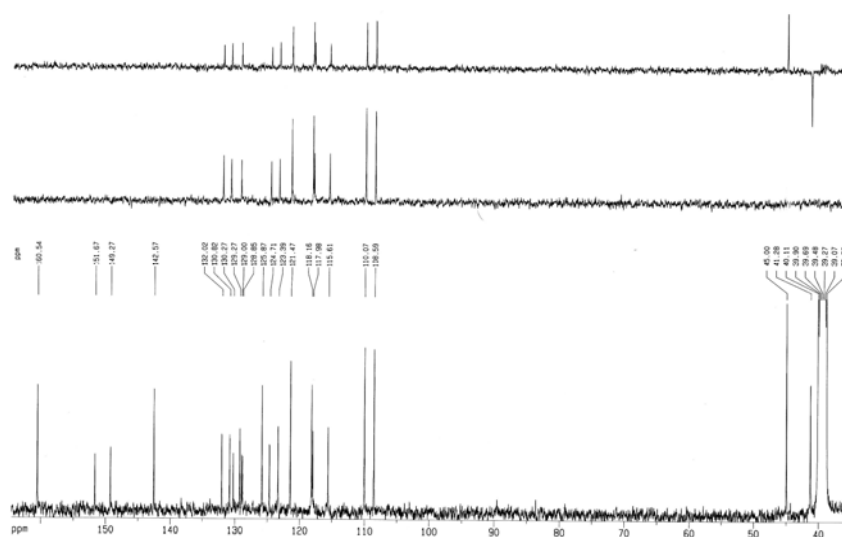


Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C32 H40 N O7	550.27993	-0.229508	-0.417075	13.5
C16 H40 N9 O12	550.279095	0.605228	1.099854	1.5
C17 H36 N13 O8	550.280432	-0.732084	-1.330384	6.5
C31 H37 N5 O3 Na	550.278862	0.83844	1.52366	15.5
C19 H41 N7 O10 Na	550.280712	-1.012216	-1.839455	2.5
C29 H32 N11 O	550.278581	1.118572	2.032732	19.5
C33 H36 N5 O3	550.281267	-1.56682	-2.847313	18.5
C15 H37 N13 O8 Na	550.278027	1.673176	3.040589	3.5
C20 H44 N3 O14	550.28178	-2.080164	-3.78019	0.5
C30 H41 N O7 Na	550.277524	2.175752	3.953898	10.5
C20 H37 N11 O6 Na	550.28205	-2.349528	-4.269693	7.5
C28 H36 N7 O5	550.277244	2.455884	4.46297	14.5
C36 H37 N3 O Na	550.282884	-3.184264	-5.786622	19.5
C12 H36 N15 O10	550.276409	3.29062	5.979898	2.5
C21 H40 N7 O10	550.283117	-3.417476	-6.210428	5.5
C27 H33 N11 O Na	550.276176	3.523832	6.403704	16.5
C21 H33 N15 O2 Na	550.283387	-3.68684	-6.699932	12.5
C23 H45 N O12 Na	550.283398	-3.697608	-6.7195	1.5
C27 H40 N3 O9	550.275907	3.793196	6.893208	9.5
C22 H36 N11 O6	550.284455	-4.754788	-8.640666	10.5
C26 H37 N7 O5 Na	550.274839	4.861144	8.833942	11.5
C24 H41 N5 O8 Na	550.284735	-5.03492	-9.149738	6.5
C24 H32 N13 O3	550.274559	5.141276	9.343014	15.5

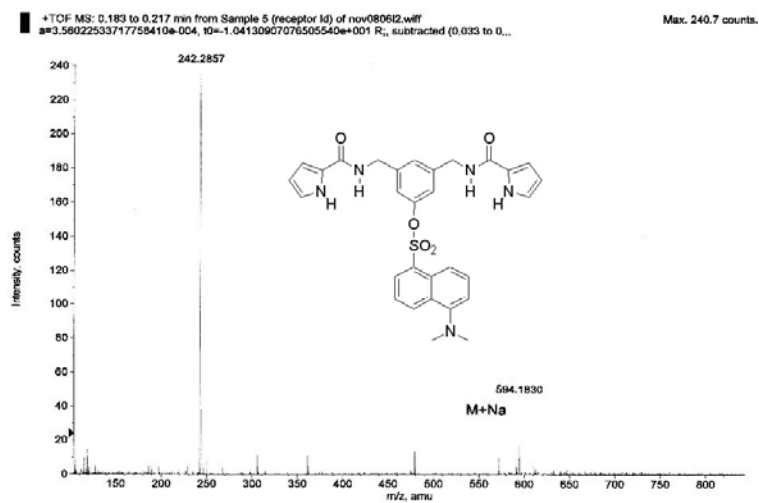
IR (Nujol)



## RECEPTOR 11

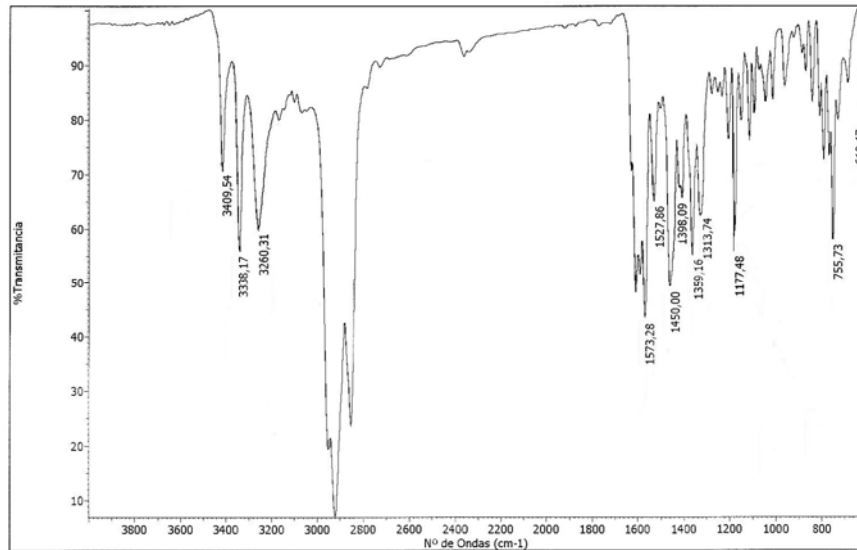
RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )

HRMS-ESI

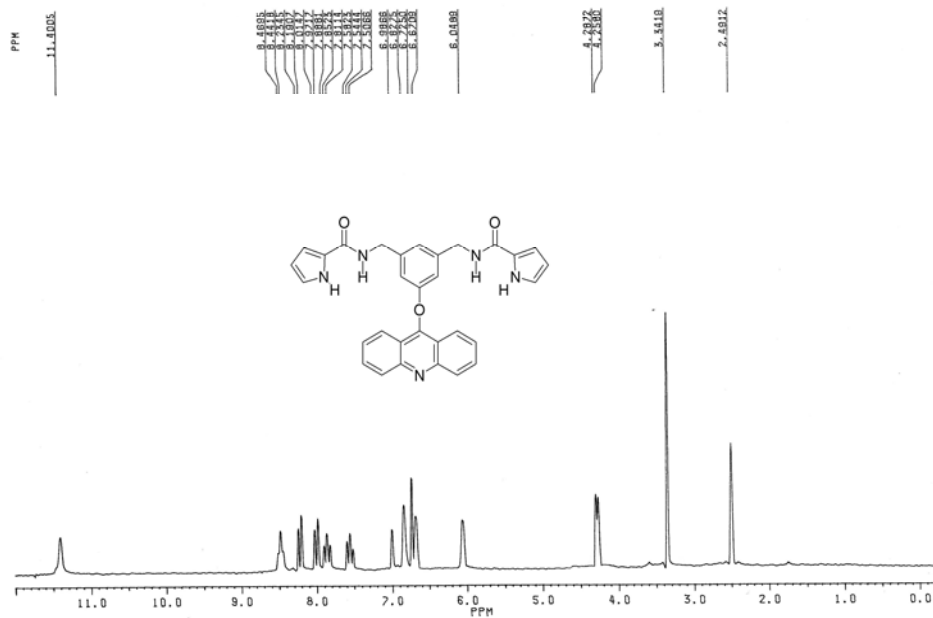
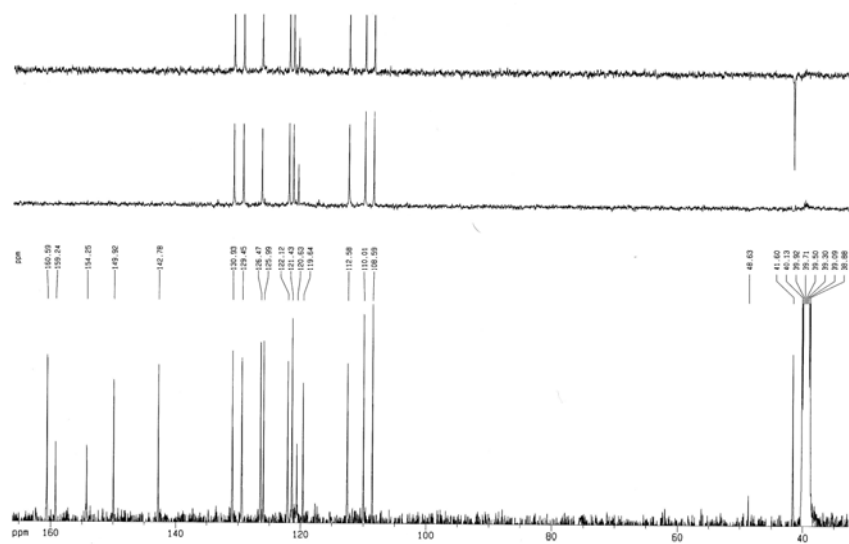


Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C23 H33 N5 O10 Na S	594.184036	-1.03568	-1.74303	9.5
C32 H28 N5 O5 S	594.180568	2.43242	4.093718	21.5
C25 H32 N5 O10 S	594.186441	-3.44094	-5.791039	12.5
C30 H29 N5 O5 Na S	594.178162	4.83768	8.141727	18.5

IR (Nujol)

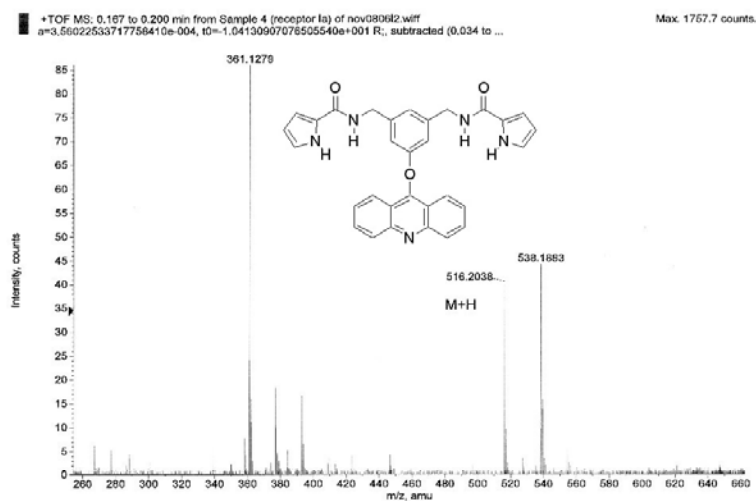


## RECEPTOR 12

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )

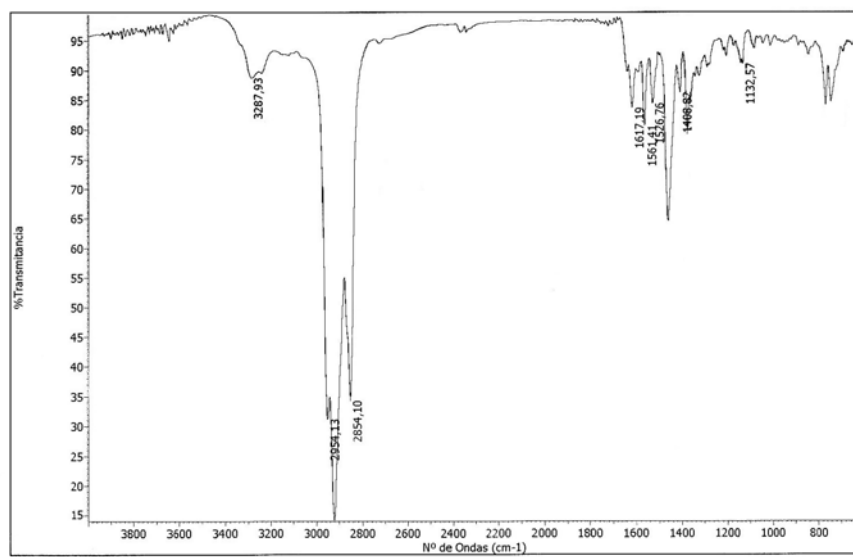


HRMS-ESI



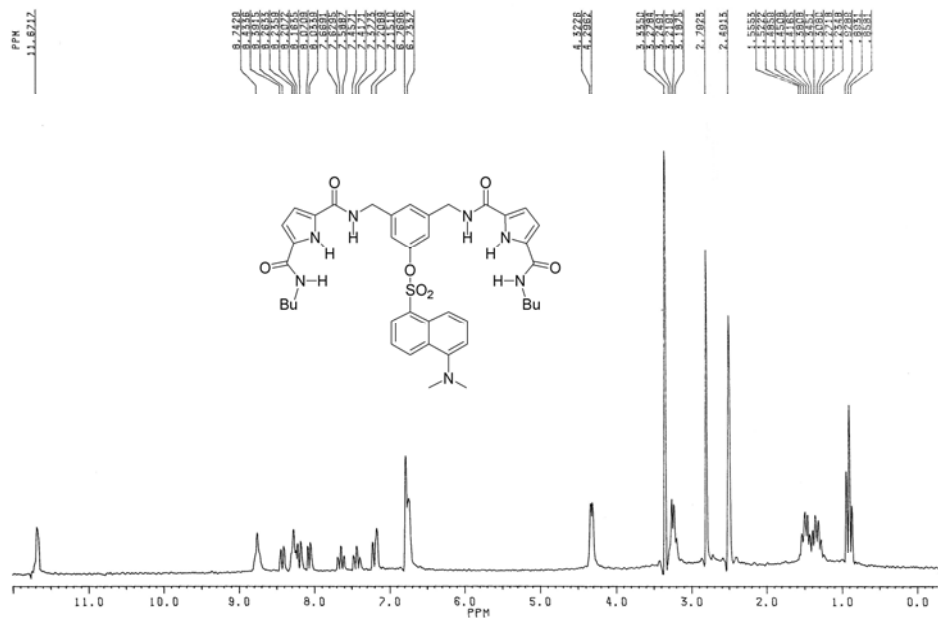
Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C18 H27 N11 O6 Na	516.203799	0.000872	0.001689	10.5
C25 H31 N5 O4 Na Si	516.203754	0.04564	0.088415	13.5
C10 H34 N9 O13 Si	516.203988	-0.187572	-0.363368	-0.5
C18 H34 N3 O14	516.20353	0.270236	0.523506	3.5
C23 H26 N11 O2 Si	516.203474	0.325772	0.631091	17.5
C31 H26 N5 O3	516.203016	0.78358	1.517965	21.5
C34 H27 N3 O Na	516.204634	-0.833864	-1.615376	22.5
C9 H31 N13 O9 Na Si	516.20292	0.880376	1.70548	1.5
C26 H34 N O8 Si	516.204822	-1.022308	-1.980433	11.5
C19 H30 N7 O10	516.204867	-1.067076	-2.067158	8.5
C26 H27 N9 Na Si	516.205092	-1.291672	-2.502249	18.5
C19 H23 N15 O2 Na	516.205136	-1.33644	-2.588975	15.5
C17 H31 N7 O10 Na	516.202462	1.338184	2.592353	5.5
C21 H35 N O12 Na	516.205147	-1.347208	-2.609835	4.5
C24 H35 N O8 Na Si	516.202417	1.382952	2.679079	8.5
C11 H30 N13 O9 Si	516.205325	-1.524884	-2.954032	4.5
C15 H26 N13 O8	516.202182	1.618316	3.13503	9.5
C22 H30 N7 O6 Si	516.202137	1.663084	3.221755	12.5
C13 H35 N7 O11 Na Si	516.205605	-1.805016	-3.496708	0.5
C30 H30 N O7	516.201679	2.120892	4.108629	16.5
C27 H30 N5 O4 Si	516.20616	-2.35962	-4.571097	16.5
C20 H26 N11 O6	516.206204	-2.404388	-4.657822	13.5
C6 H30 N15 O11 Si	516.201302	2.49782	4.83882	0.5
C16 H35 N3 O14 Na	516.201125	2.675496	5.183017	0.5
C22 H31 N5 O8 Na	516.206485	-2.68452	-5.200499	9.5
C21 H27 N11 O2 Na Si	516.201069	2.731032	5.290602	14.5
C14 H30 N9 O12	516.200844	2.955628	5.725694	4.5

IR (Nujol)

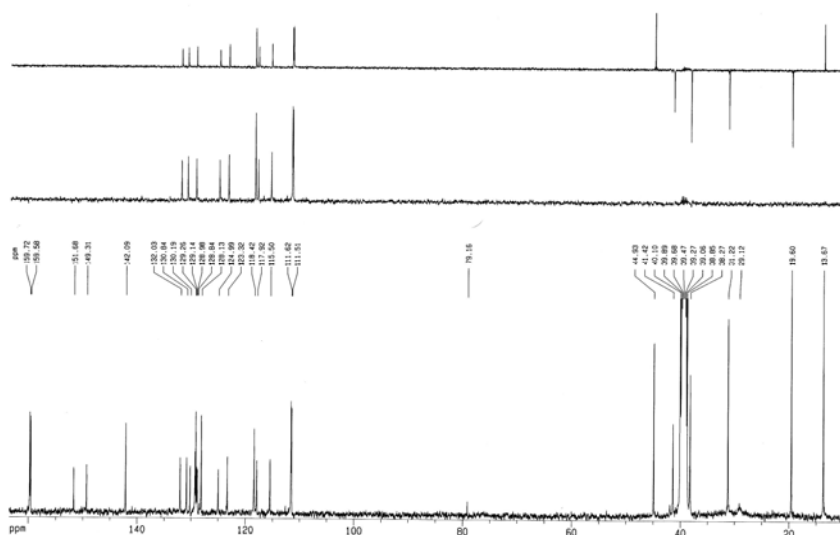


**RECEPTOR 15**

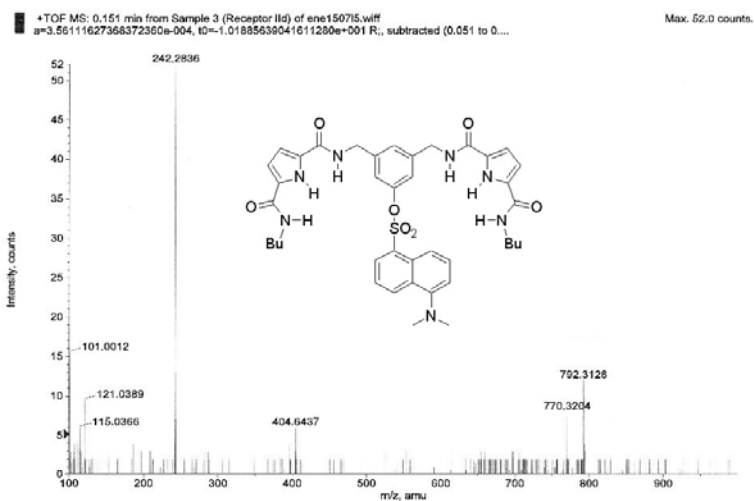
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)



RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>)



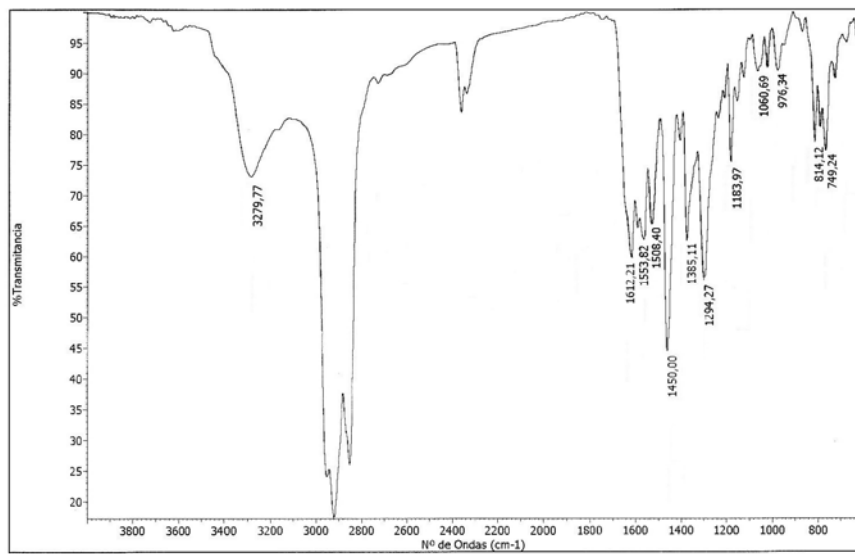
## HRMS-ESI



Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C23 H51 N11 O16 Na S	792.312818	-0.018288	-0.023082	3.5
C52 H43 N5 Na S	792.31314	-0.33968	-0.428719	33.5
C36 H43 N13 O5 Na S	792.312305	0.495056	0.624824	21.5
C37 H46 N9 O9 S	792.313373	-0.572892	-0.723062	19.5
C36 H50 N5 O13 S	792.312036	0.76442	0.964795	14.5
C39 H51 N3 O11 Na S	792.313653	-0.853024	-1.076625	15.5
C51 H47 N O4 Na S	792.311802	0.997632	1.259138	28.5
C24 H54 N7 O20 S	792.313886	-1.086236	-1.370968	1.5
C49 H42 N7 O2 S	792.311522	1.277764	1.6127	32.5
C24 H47 N15 O12 Na S	792.314156	-1.3556	-1.710939	8.5
C53 H46 N O4 S	792.314208	-1.407628	-1.776605	31.5
C20 H50 N13 O18 S	792.311201	1.599156	2.018338	2.5
C35 H47 N9 O9 Na S	792.310968	1.832368	2.312681	16.5
C38 H42 N13 O5 S	792.31471	-1.910204	-2.41092	24.5
C35 H54 N O17 S	792.310698	2.101732	2.652653	9.5
C33 H42 N15 O7 S	792.310687	2.1125	2.666243	20.5
C40 H47 N7 O7 Na S	792.31499	-2.190336	-2.764482	20.5
C25 H50 N11 O16 S	792.315224	-2.423548	-3.058825	6.5
C48 H46 N3 O6 S	792.310185	2.615076	3.300558	27.5
C27 H55 N5 O18 Na S	792.315504	-2.70368	-3.412387	2.5
C54 H42 N5 S	792.315545	-2.74494	-3.464463	36.5
C34 H51 N5 O13 Na S	792.30963	3.16968	4.000538	11.5
C41 H50 N3 O11 S	792.316058	-3.258284	-4.112368	18.5

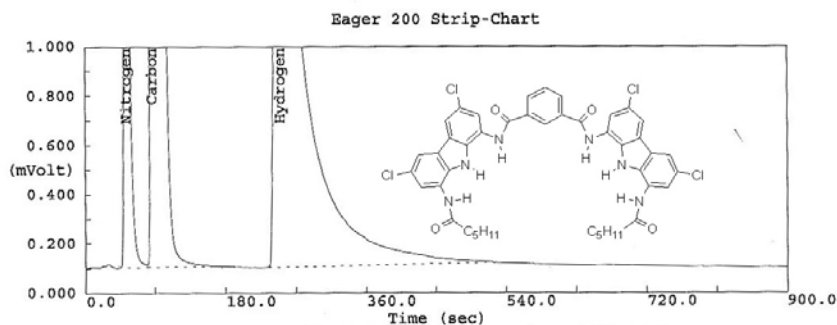


IR (Nujol)





Análisis Elemental



Filename C:\EAW\DATA\2006\OCTUBRE\D-18\FILE9.DAT  
 Sample name :DCDA Analysed :18-10-06 14:39

Eager 200 Report

S/W version : 1.06  
 Operator ID : W.D. Company Name : Carlo Erba Instr  
 Method Name : Sulfanilamide & Carbon Method File : CHNS.MTH  
 Analysed : 18-10-06 14:39 Printed : 18/10/2006 14:54

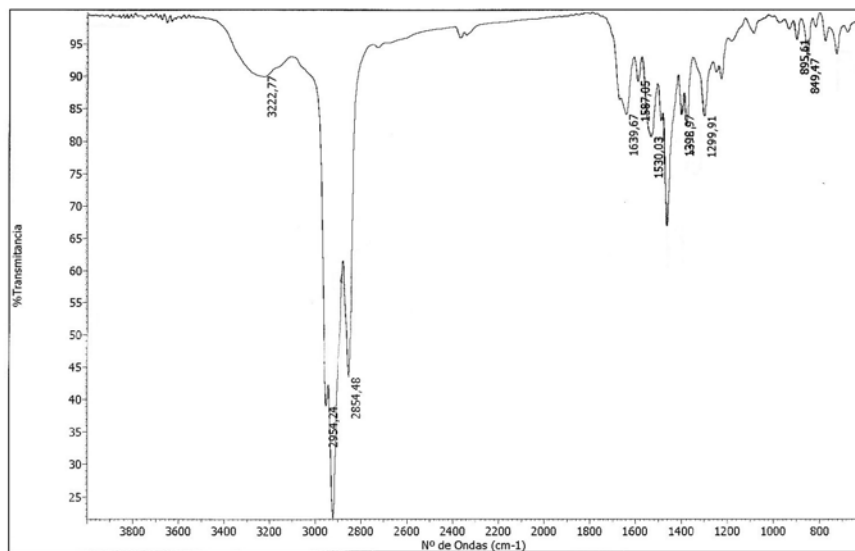
Sample ID : DCDA (# 9) Channel : E.A. Channel A  
 Analysis Type : UnkNown (Area) Sample weight : 1.0563  
 Chromatogram : C:\EAW\DATA\2006\OCTUBRE\D-18\FILE9.DAT

Calib. method : using 'K Factors'

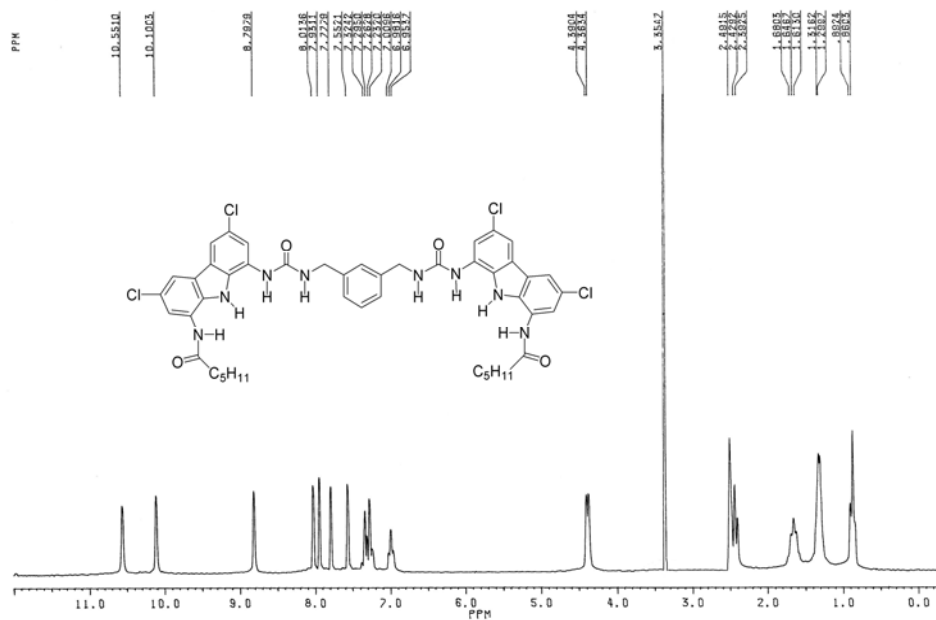
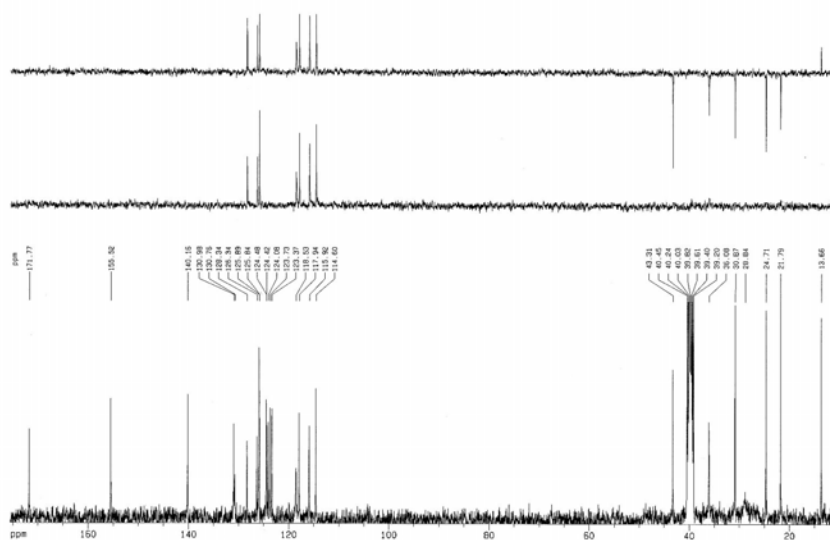
!!! Warning missing one or more peaks.

Element Name	Element %	Ret.Time	Area	BC	Area ratio	K factor
Nitrogen	9.1047	54	227512	FU	17.333730	.232750E+07
Carbon	58.0983	87	3943632	FU	1.000000	.642032E+07
Hydrogen	4.7137	250	906485	RS	4.350466	.182058E+08
Totals	71.9167		5077629			

IR (Nujol)

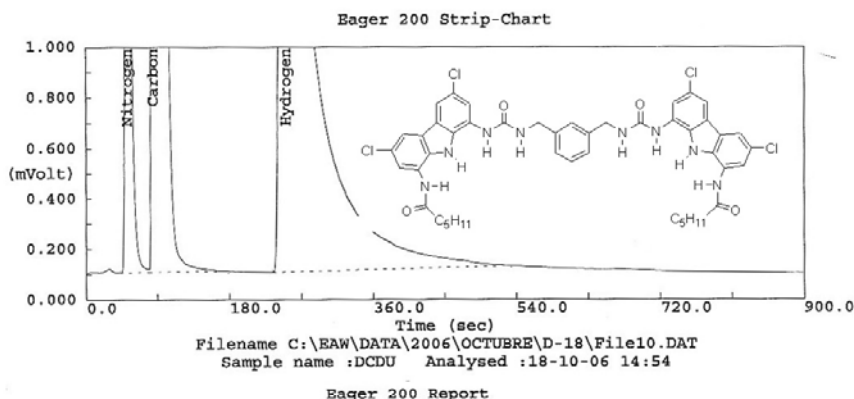


## RECEPTOR 25

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )



Análisis Elemental



S/W version : 1.06  
 Operator ID : W.D. Company Name : Carlo Erba Instr  
 Method Name : Sulfanilamide & Carbon Method File : CHNS.MTH  
 Analysed : 18-10-06 14:54 Printed : 18/10/2006 15:09

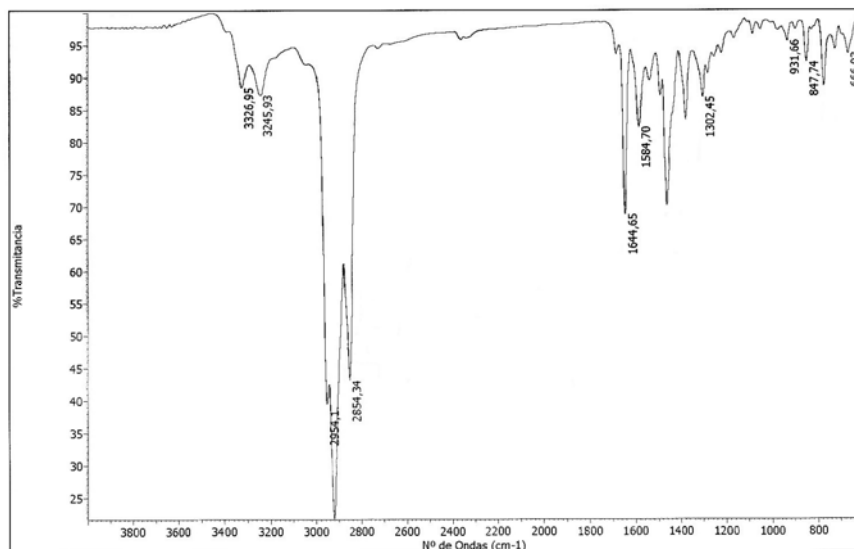
Sample ID : DCDU (# 10) Channel : E.A. Channel A  
 Analysis Type : UnkNown (Area) Sample weight : 1.1841  
 Chromatogram : C:\BAW\DATA\2006\OCTUBRE\D-18\FILE10.DAT

Calib. method : using 'K Factors'

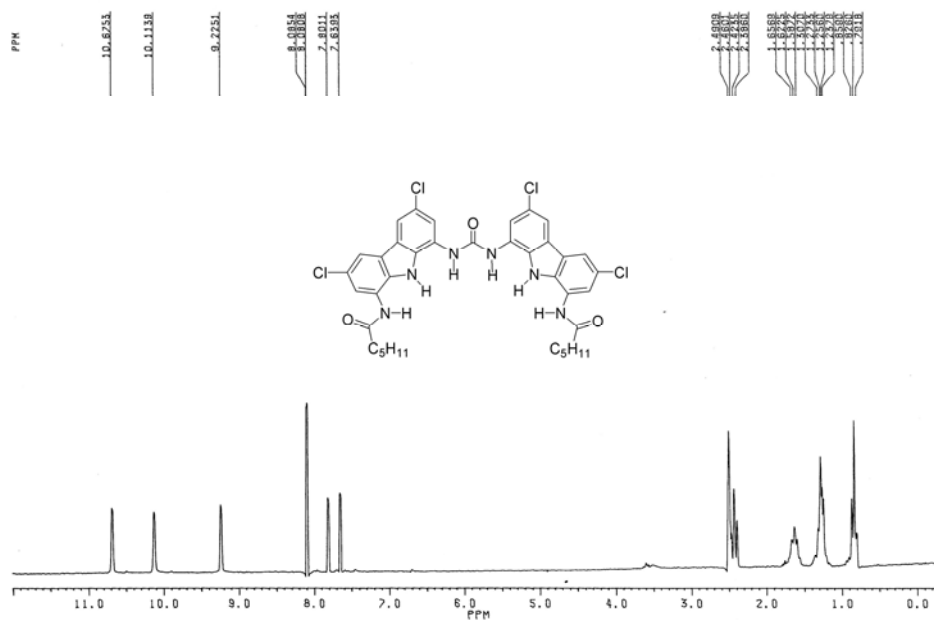
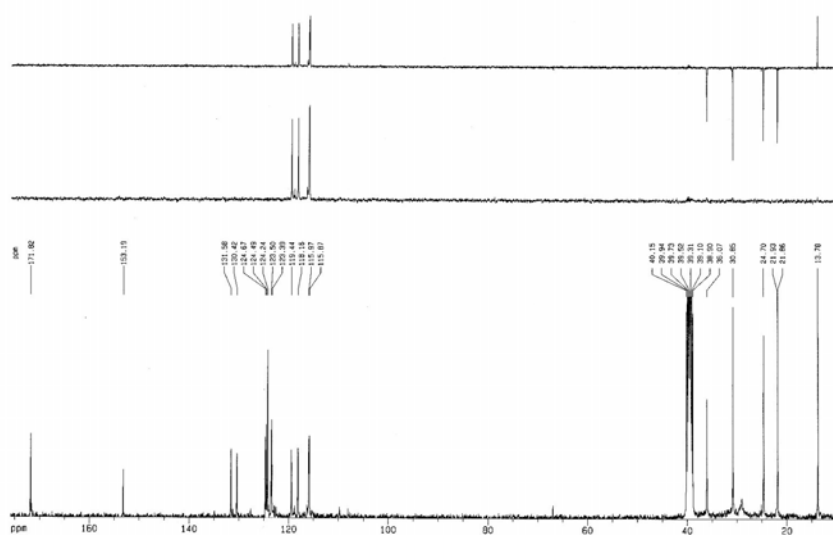
!!! Warning missing one or more peaks.

Element Name	Element %	Ret.Time	Area	BC	Area ratio	K factor
Nitrogen	12.2156	53	340330	FU	13.471650	.232750E+07
Carbon	60.2618	86	4584810	FU	1.000000	.642032E+07
Hydrogen	5.2112	251	1123403	RS	4.081182	.182058E+08
Totals	77.6885		6048542			

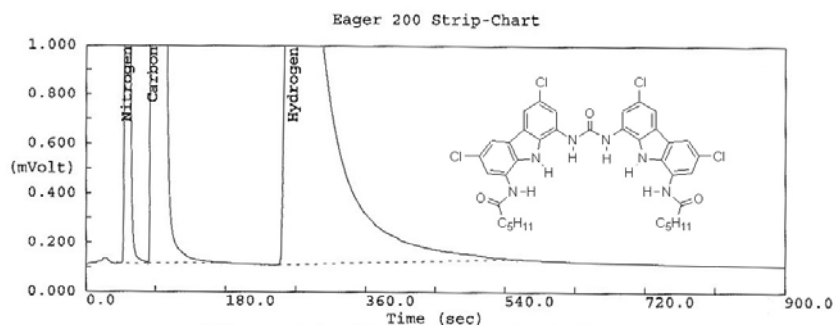
IR (Nujol)



## RECEPTOR 32

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )

Análisis Elemental



Filename C:\EAW\DATA\2007\ABRIL\D24\File16.DAT  
 Sample name :DCMCl Analyzed :24-04-07 20:01

Eager 200 Report

S/W version : 1.06  
 Operator ID : W.D. Company Name : Carlo Erba Instr  
 Method Name : Sulfanilamide & Carbon Method File : CHNS.MTH  
 Analysed : 24-04-07 20:01 Printed : 24/04/2007 20:16

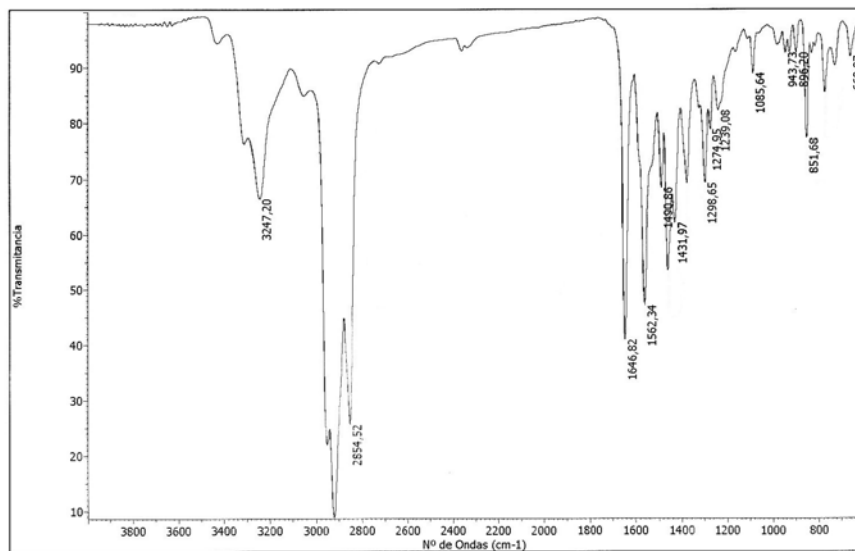
Sample ID : DCMCl (# 16) Channel : E.A. Channel A  
 Analysis Type : UnkNown (Area) Sample weight : 1.6899  
 Chromatogram : C:\EAW\DATA\2007\ABRIL\D24\FILE16.DAT

Calib. method : using 'K Factors'

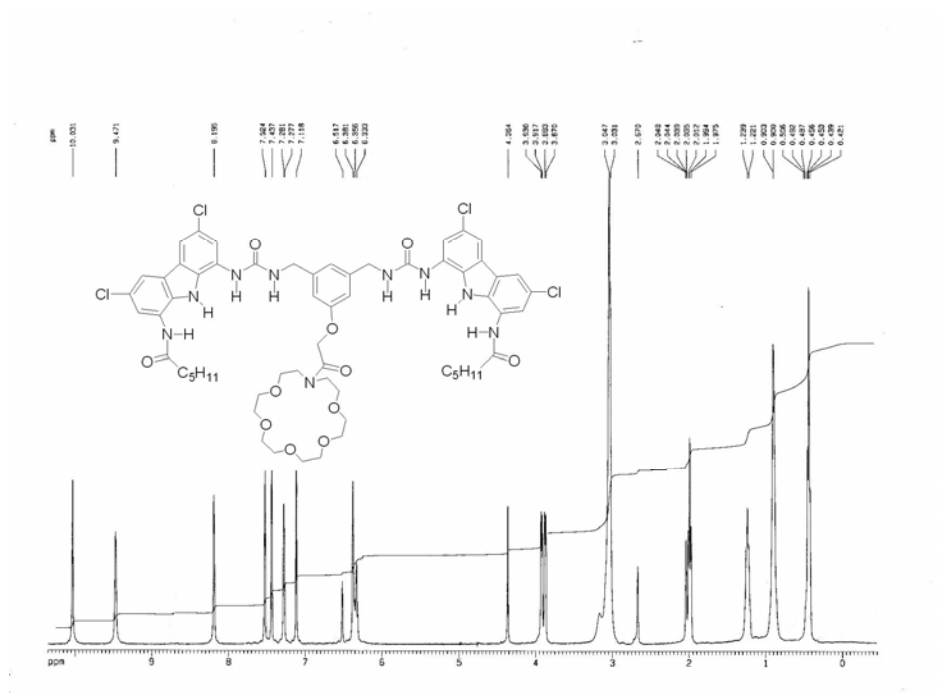
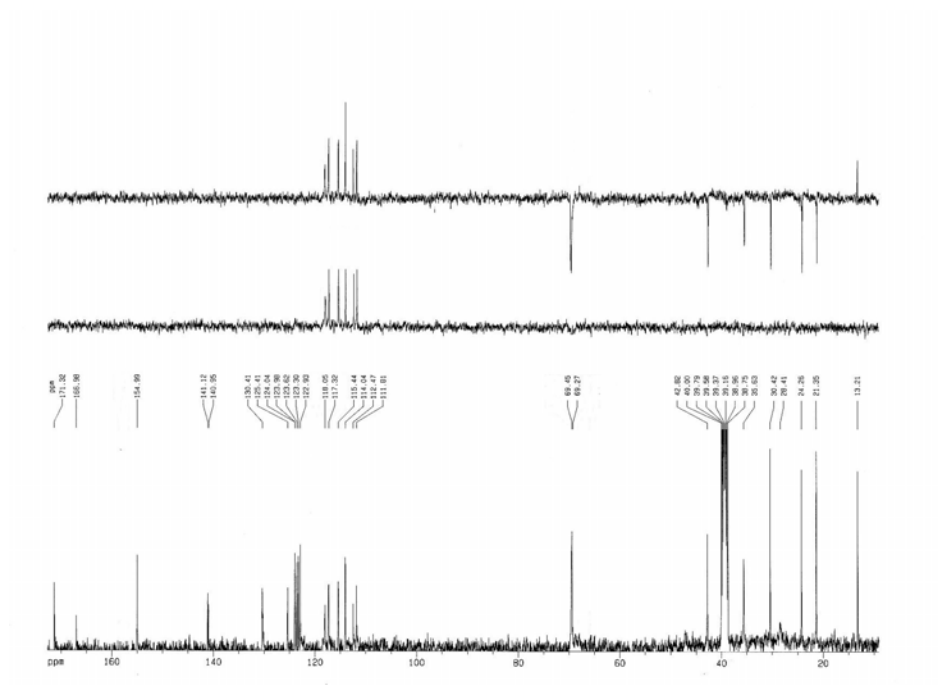
!!! Warning missing one or more peaks.

Element Name	Element %	Ret.Time	Area	BC	Area ratio	K factor
Nitrogen	10.9041	53	349436	FU	14.471440	.187642E+07
Carbon	58.2032	87	5056845	FU	1.000000	.513794E+07
Hydrogen	4.6992	266	1204898	RS	4.196907	.151727E+08
Totals	73.8065		6611179			

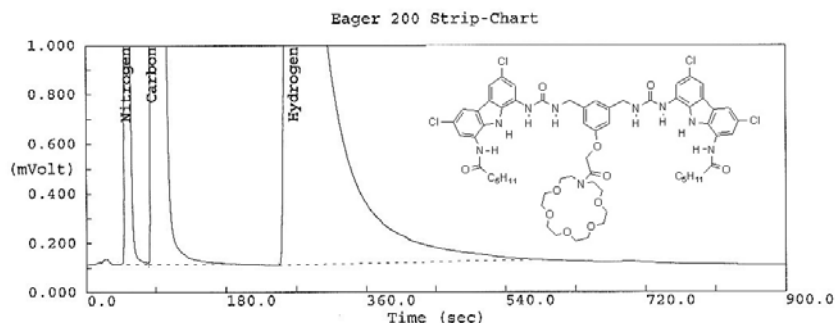
IR (Nujol)



## RECEPTOR 33

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )

Análisis Elemental:



Filename C:\...\File15.DAT  
 Sample name :DCDUAE Analysed :24-04-07 19:46

Eager 200 Report

S/W version : 1.06  
 Operator ID : W.D. Company Name : Carlo Erba Instr  
 Method Name : Sulfanilamide & Carbon Method File : CHNS.MTH  
 Analysed : 24-04-07 19:46 Printed : 25/04/2007 10:16

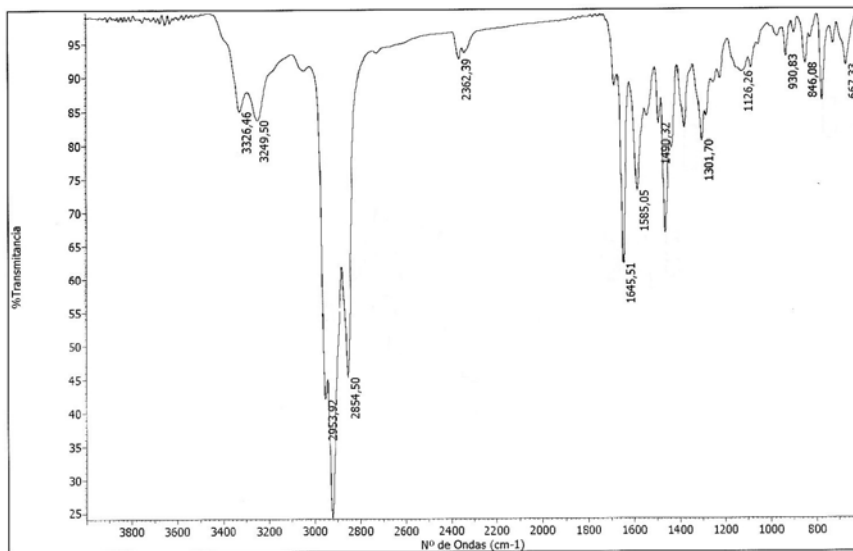
Sample ID : DCDUAE (# 15) Channel : E.A. Channel A  
 Analysis Type : UnkNown (Area) Sample weight : 1.7208  
 Chromatogram : C:\EAW\DATA\2007\ABRIL\D24\File15.DAT

Calib. method : using 'K Factors'

!!! Warning missing one or more peaks.

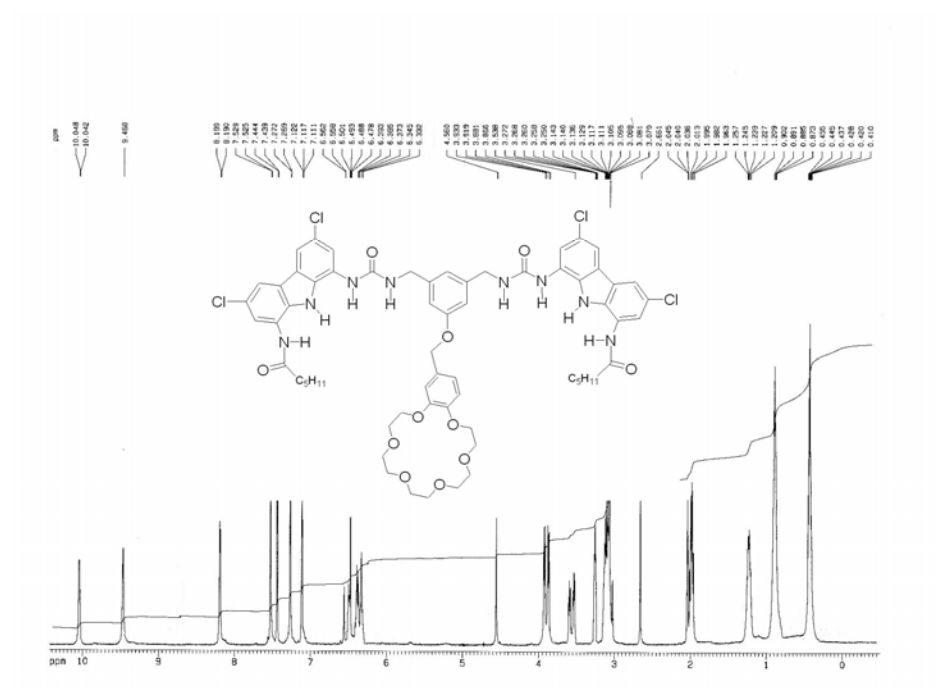
Element Name	Element %	Ret.Time	Area	BC	Area ratio	K factor
Nitrogen	10.9040	53	344834	FU	14.723030	.181822E+07
Carbon	58.6303	86	5076997	FU	1.000000	.502890E+07
Hydrogen	5.8349	267	1397013	RS	3.634181	.139136E+08
Totals	75.3691		6818843			

IR (Nujol)

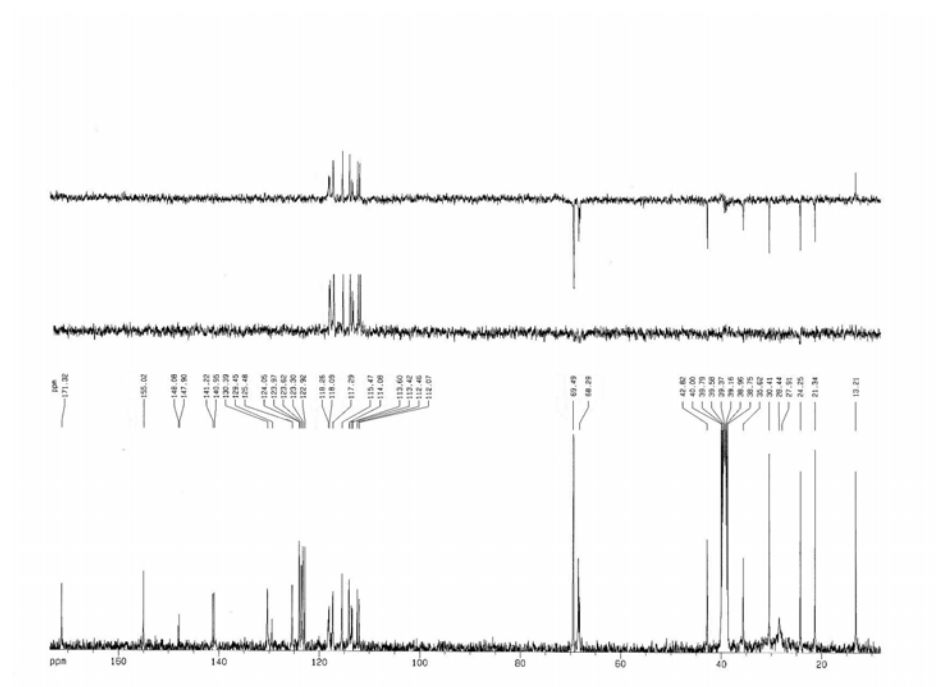


**RECEPTOR 34**

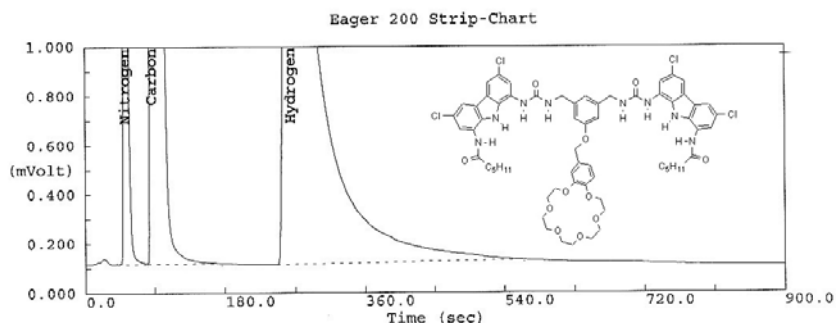
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)



RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>)



Análisis Elemental:



Filename C:\EAW\DATA\2007\ABRIL\D24\File13.DAT  
 Sample name :DCDUBE Analysed :24-04-07 19:16

Eager 200 Report

S/W version : 1.06  
 Operator ID : W.D. Company Name : Carlo Erba Instr  
 Method Name : Sulfanilamide & Carbon Method File : CHNS.MTH  
 Analysed : 24-04-07 19:16 Printed : 24/04/2007 19:31

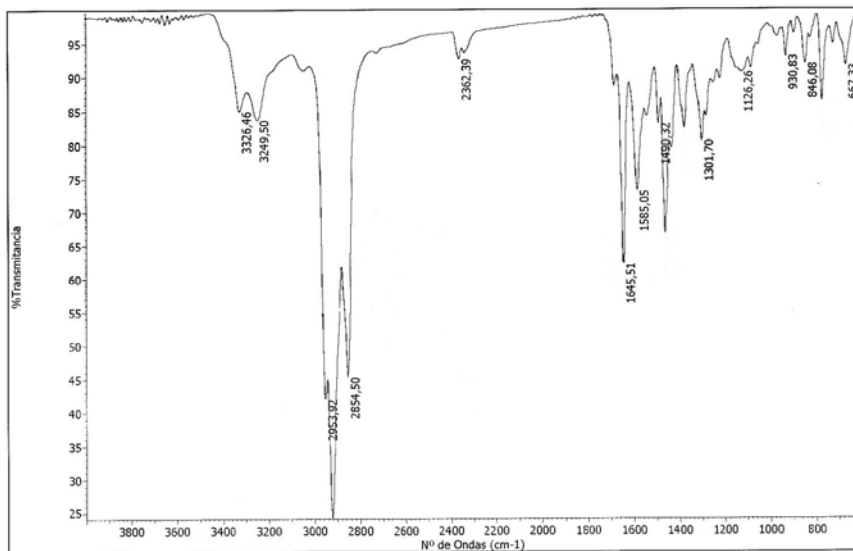
Sample ID : DCDUBE (# 13) Channel : E.A. Channel A  
 Analysis Type : UnkNown (Area) Sample weight : 1.4041  
 Chromatogram : C:\EAW\DATA\2007\ABRIL\D24\FILE13.DAT

Calib. method : using 'K Factors'

!!! Warning missing one or more peaks.

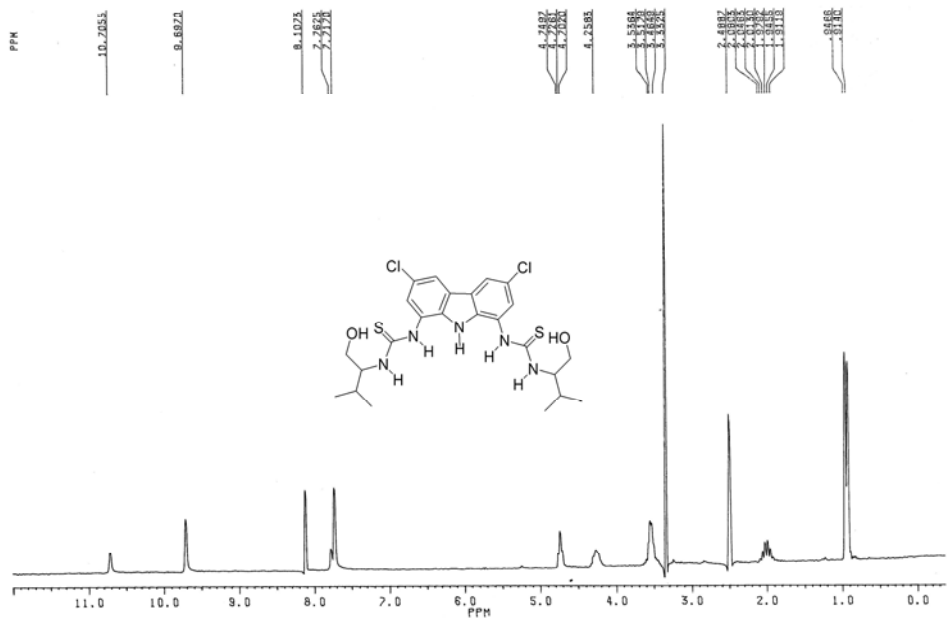
Element Name	Element %	Ret.Time	Area	BC	Area ratio	K factor
Nitrogen	9.5224	53	254557	FU	16.669990	.187642E+07
Carbon	58.7755	87	4243462	FU	1.000000	.513794E+07
Hydrogen	5.2339	265	1115024	RS	3.805714	.151727E+08
Totals	73.5318		5613043			

IR (Nujol)

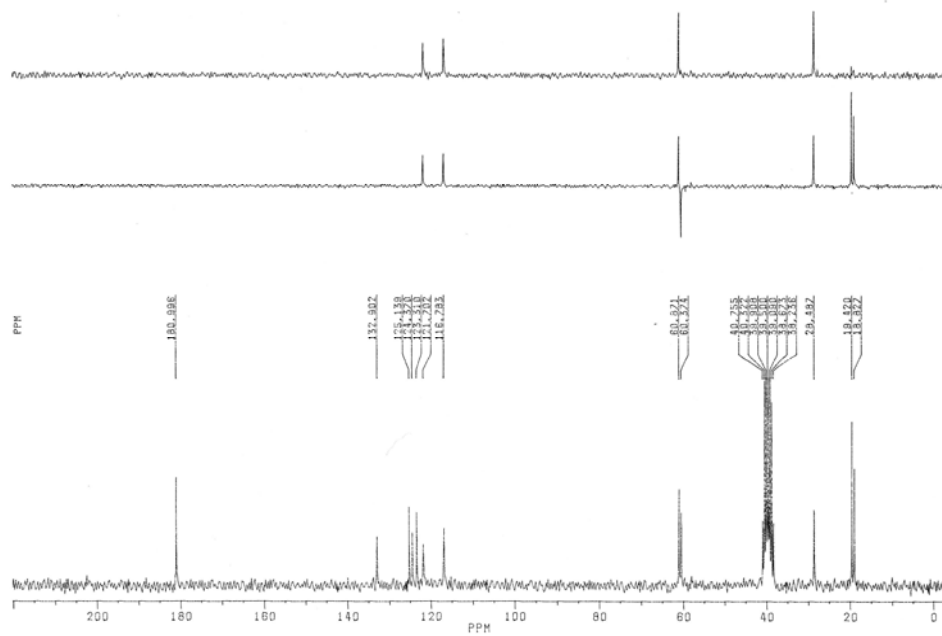


**COMPUESTO 41**

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )

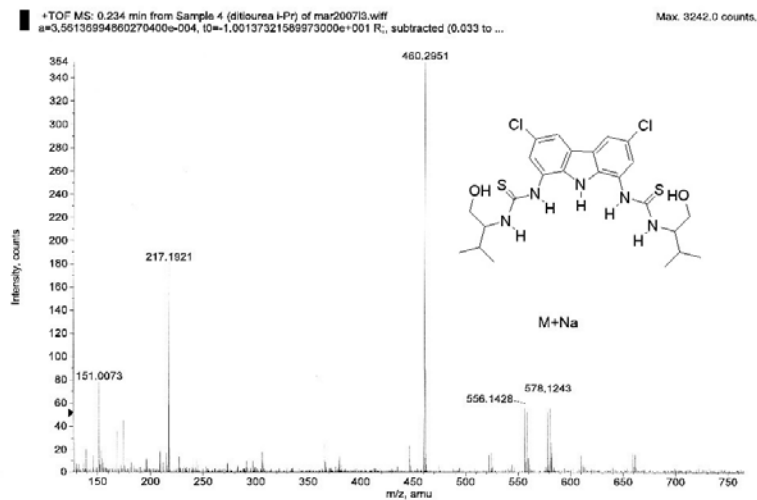


RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ )



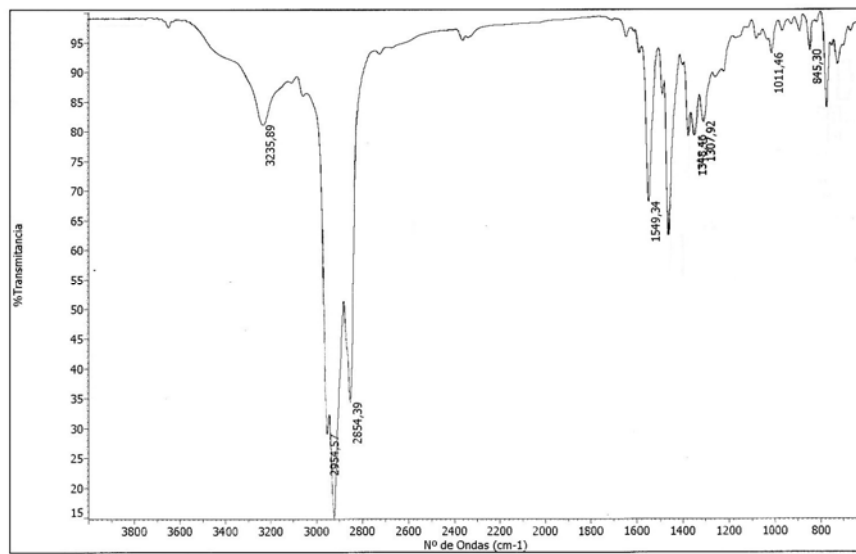


## HRMS-ESI



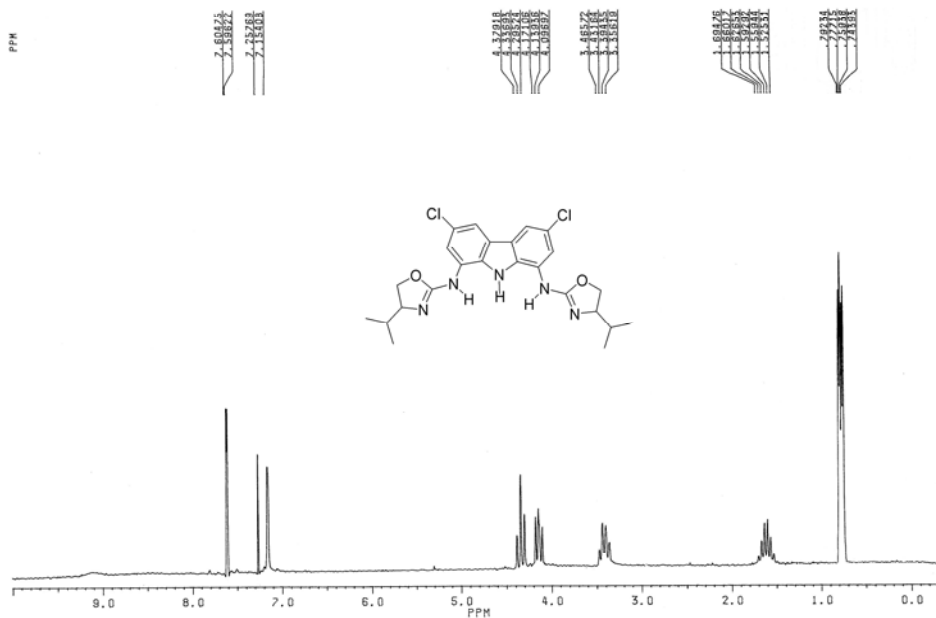
Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C15 H30 N11 O5 S2 Cl2	578.124439	-0.138966	-0.240374	5.5
C17 H35 N5 O7 Na S2 Cl	578.124719	-0.419098	-0.724926	1.5
C14 H27 N15 O Na S2 Cl	578.123371	0.928982	1.606888	7.5
C31 H30 N3 S2 Cl2	578.125274	-0.973702	-1.684242	17.5
C14 H34 N7 O9 S2 Cl2	578.123102	1.198346	2.072815	0.5
C29 H31 N3 Na S2 Cl2	578.122868	1.431558	2.476209	14.5
C16 H26 N15 O S2 Cl2	578.125776	-1.476278	-2.553563	10.5
C18 H38 N O11 S2 Cl2	578.125787	-1.487046	-2.572188	-0.5
C18 H31 N9 O3 Na S2 Cl	578.126056	-1.75641	-3.038115	6.5
C13 H31 N11 O5 Na S2	578.122034	2.266294	3.920077	2.5
C19 H34 N5 O7 S2 Cl2	578.127124	-2.824358	-4.885377	4.5
C26 H30 N5 O2 S2 Cl2	578.121251	3.049002	5.273951	13.5
C10 H30 N13 O7 S2 Cl2	578.120416	3.883738	6.717819	1.5
C20 H30 N9 O3 S2 Cl2	578.128462	-4.16167	-7.198566	9.5
C25 H34 N O6 S2 Cl2	578.119914	4.386314	7.58714	8.5
C22 H35 N3 O5 Na S2 Cl	578.128742	-4.441802	-7.683119	5.5
C24 H31 N5 O2 Na S2 Cl	578.118846	5.454262	9.434402	10.5
C22 H26 N11 S2 Cl2	578.118566	5.734394	9.918954	14.5
C23 H31 N7 O Na S2 C	578.130079	-5.779114	-9.996308	10.5

IR (Nujol)

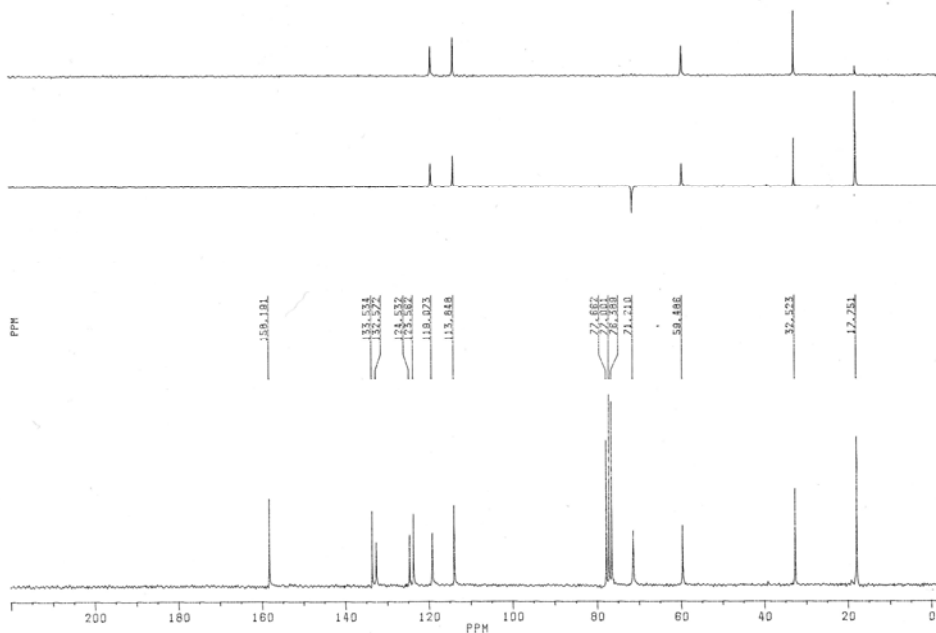


**RECEPTOR 40**

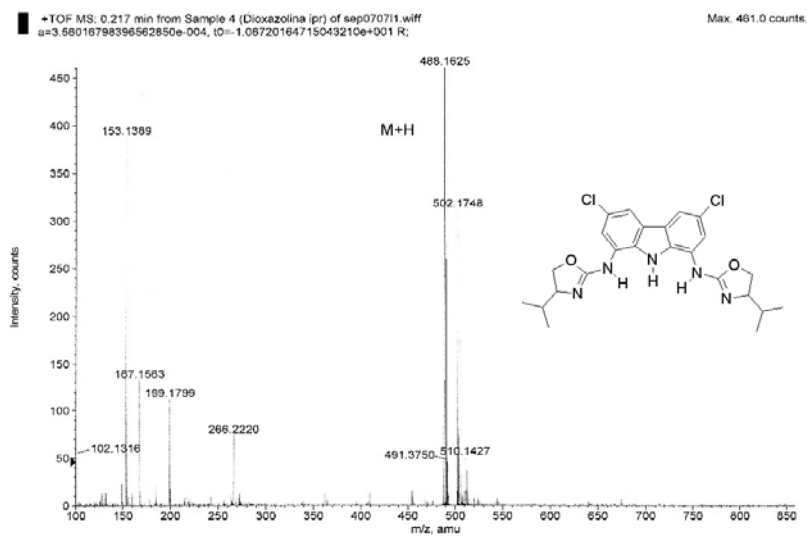
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )



RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

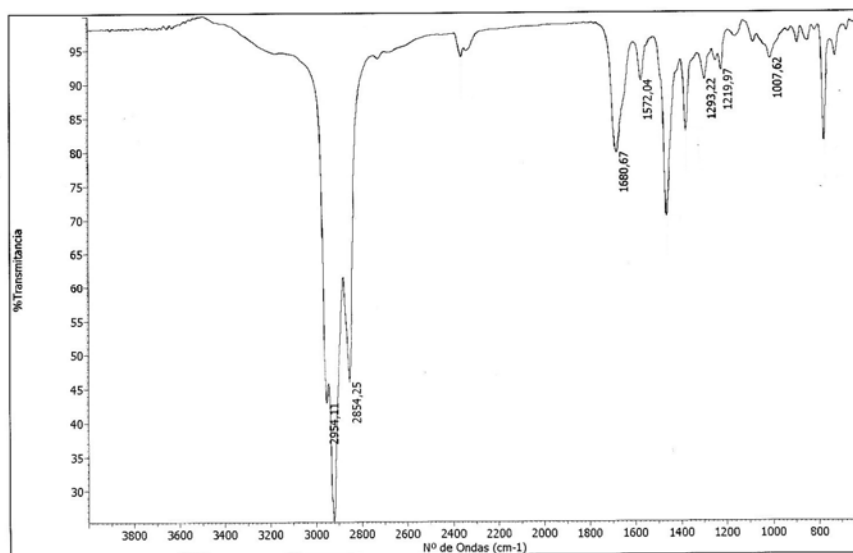


## HRMS-ESI



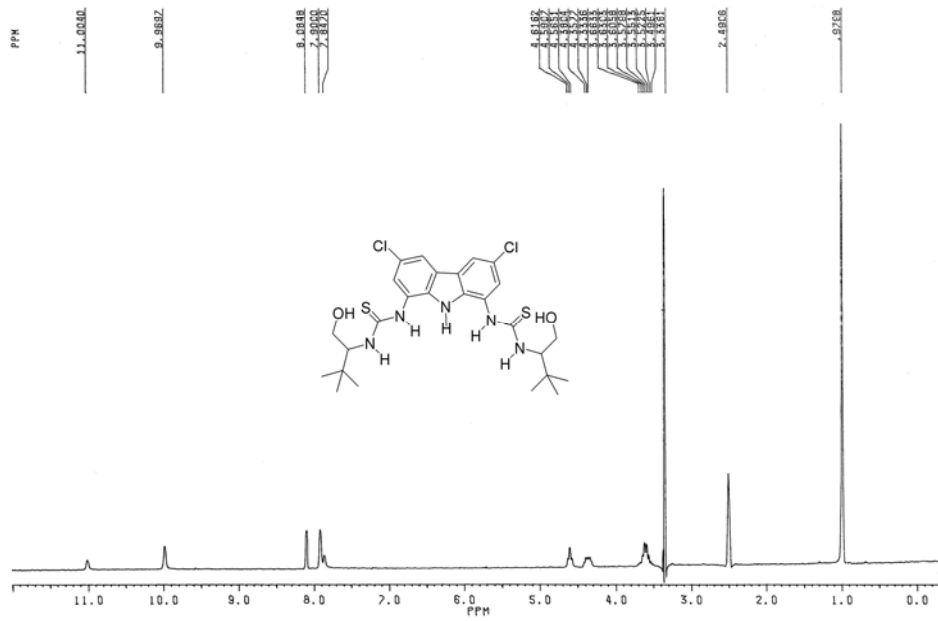
Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C27 H29 N3 Na Cl2	488.163075	-0.574762	-1.177398	13.5
C12 H32 N7 O9 Cl2	488.163308	-0.807974	-1.655131	-0.5
C24 H28 N5 O2 Cl2	488.161457	1.042682	2.13593	12.5
C23 H32 N O6 Cl2	488.16012	2.379994	4.875408	7.5
C15 H33 N5 O7 Na Cl2	488.164925	-2.425418	-4.968459	0.5
C29 H28 N3 Cl2	488.16548	-2.980022	-6.104563	16.5
C22 H29 N5 O2 Na Cl2	488.159052	3.447942	7.063095	9.5
C16 H29 N9 O3 Na Cl2	488.166263	-3.76273	-7.707937	5.5
C21 H33 N O6 Na Cl2	488.157715	4.785254	9.802573	4.5
C17 H32 N5 O7 Cl2	488.167331	-4.830678	-9.895624	3.5

## IR (Nujol)

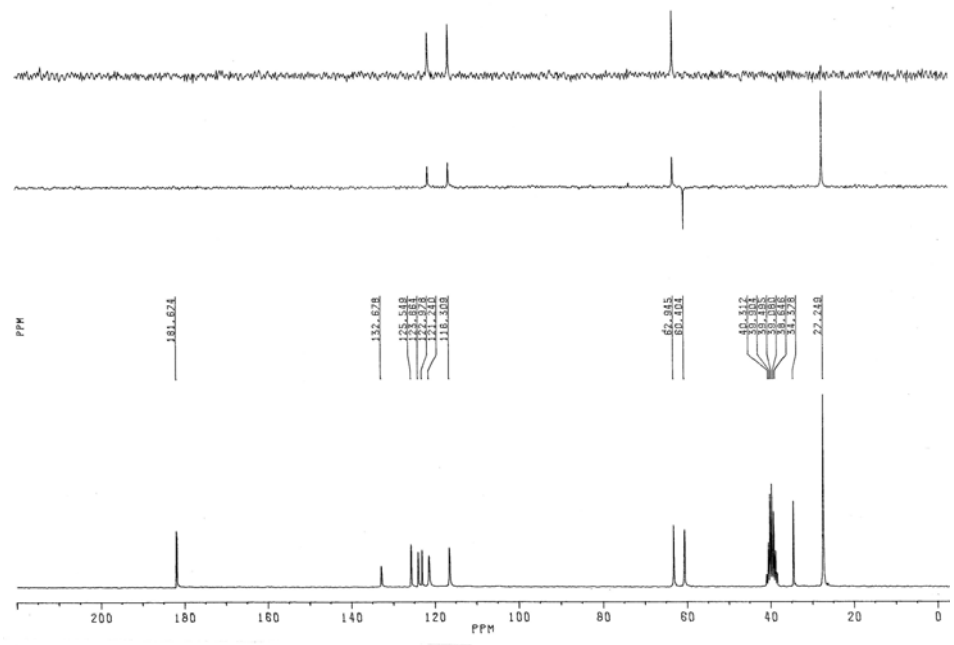


**COMPUESTO 43**

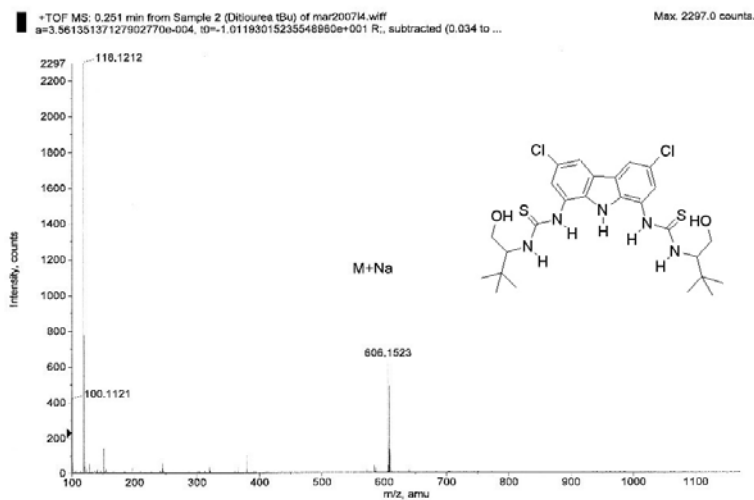
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)



RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>)

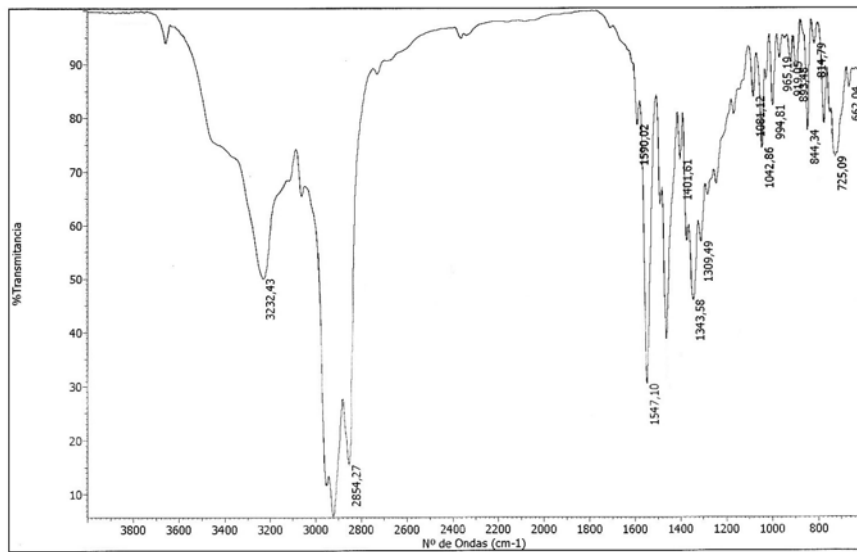


## HRMS-ESI

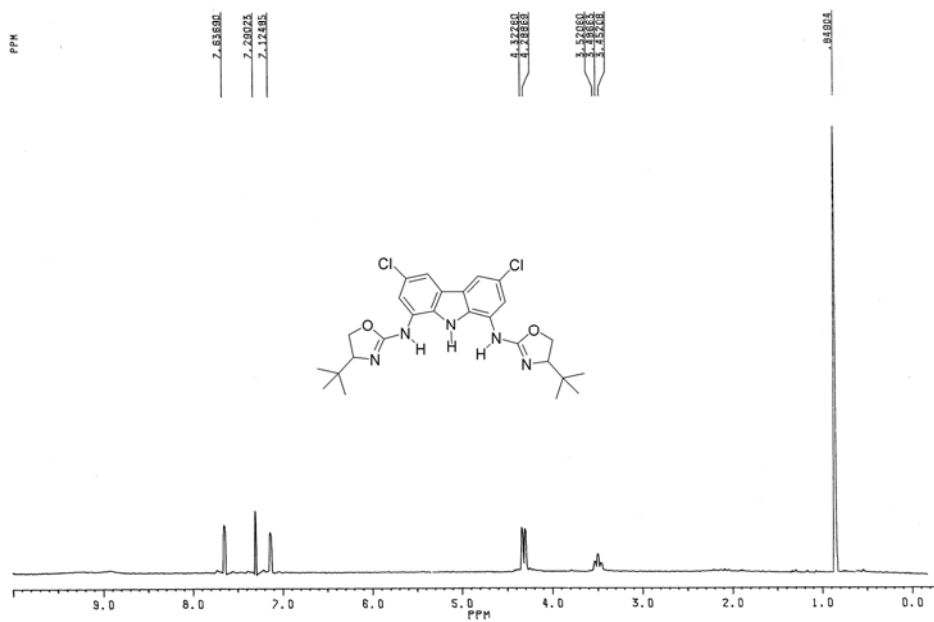
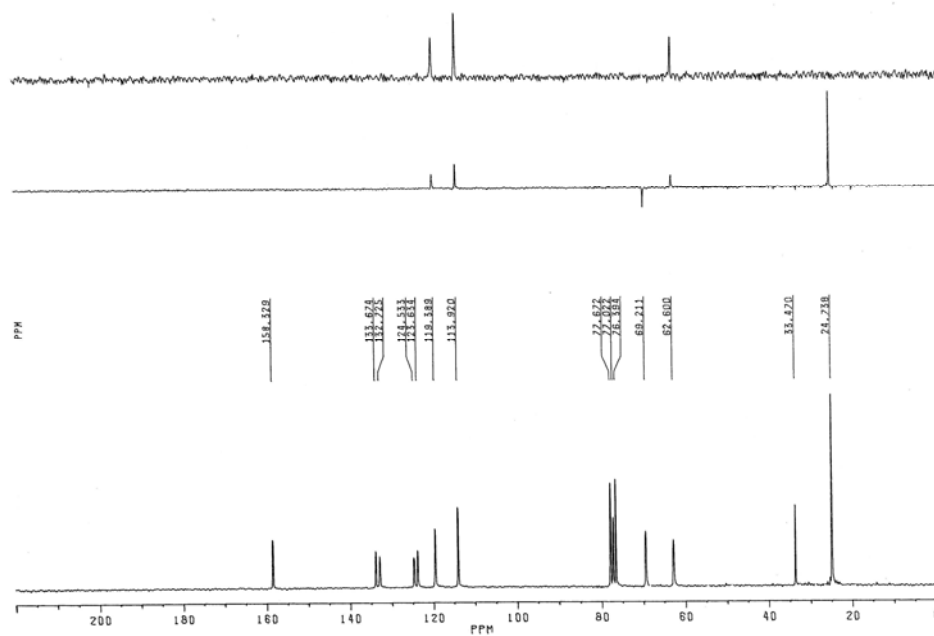


Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C28 H34 N5 O2 S2 Cl2	606.152551	-0.251158	-0.414348	13.5
C12 H34 N13 O7 S2 Cl2	606.151716	0.583578	0.962757	1.5
C15 H35 N11 O5 Na S2	606.153334	-1.033866	-1.705619	2.5
C27 H38 N O6 S2 Cl2	606.151214	1.086154	1.791881	8.5
C31 H35 N3 Na S2 Cl2	606.154169	-1.868602	-3.082724	14.5
C16 H38 N7 O9 S2 Cl2	606.154402	-2.101814	-3.467465	0.5
C26 H35 N5 O2 Na S2 Cl	606.150146	2.154102	3.553727	10.5
C16 H31 N15 O Na S2 Cl	606.154671	-2.371178	-3.911848	7.5
C24 H30 N11 S2 Cl2	606.149866	2.434234	4.015875	14.5
C17 H34 N11 O5 S2 Cl2	606.155739	-3.439126	-5.673694	5.5
C25 H39 N O6 Na S2 Cl	606.148809	3.491414	5.759956	5.5
C19 H39 N5 O7 Na S2 Cl	606.156019	-3.719258	-6.135842	1.5
C23 H34 N7 O4 S2 Cl2	606.148528	3.771546	6.222104	9.5
C33 H34 N3 S2 Cl2	606.156574	-4.273862	-7.050799	17.5
C18 H30 N15 O S2 Cl2	606.157076	-4.776438	-7.879923	10.5
C20 H42 N O11 S2 Cl2	606.157087	-4.787206	-7.897688	-0.5
C22 H31 N11 Na S2 Cl2	606.147461	4.839494	7.98395	11.5
C20 H35 N9 O3 Na S2 Cl	606.157357	-5.05657	-8.342071	6.5
C22 H38 N3 O8 S2 Cl2	606.147191	5.108858	8.428333	4.5

IR (Nujol)

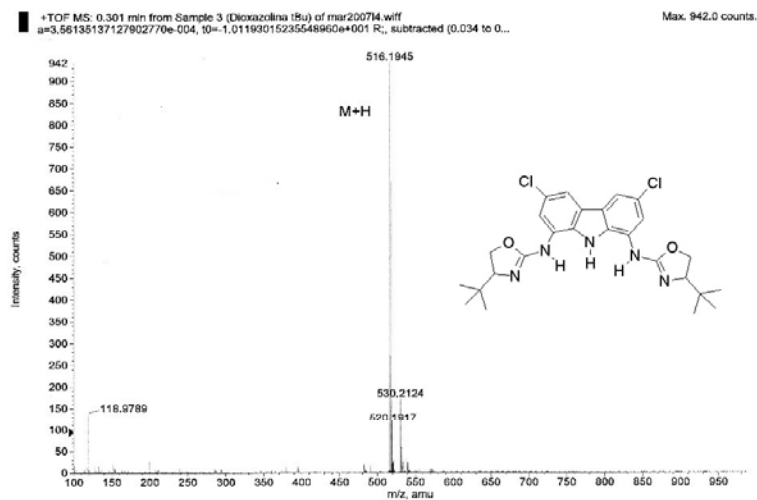


## RECEPTOR 42

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

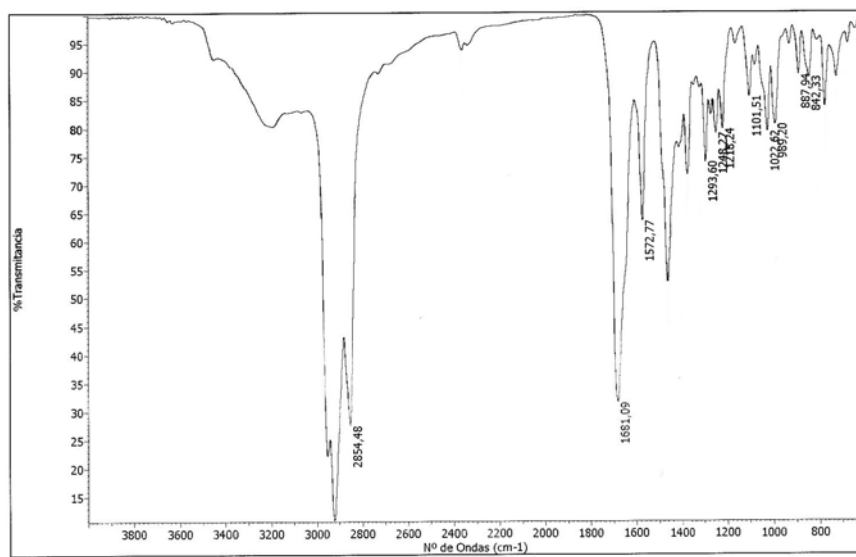


## HRMS-ESI



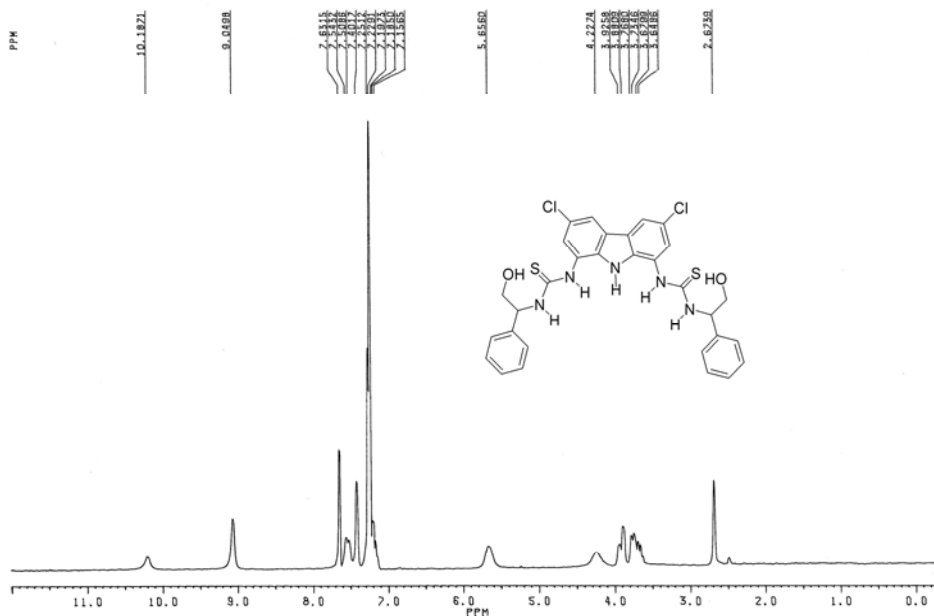
Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C14 H36 N7 O9 Cl2	516.194608	-0.108134	-0.209483	-0.5
C29 H33 N3 Na Cl2	516.194375	0.125078	0.242308	13.5
C14 H29 N15 O Na Cl2	516.194877	-0.377498	-0.731309	6.5
C13 H33 N11 O5 Na Cl2	516.19354	0.959814	1.859402	1.5
C15 H32 N11 O5 Cl2	516.195945	-1.445448	-2.800193	4.5
C17 H37 N5 O7 Na Cl2	516.196226	-1.725678	-3.34288	0.5
C26 H32 N5 O2 Cl2	516.192757	1.742522	3.375705	12.5
C31 H32 N3 Cl2	516.19678	-2.280182	-4.417288	16.5
C10 H32 N13 O7 Cl2	516.191923	2.577258	4.992799	0.5
C16 H28 N15 O Cl2	516.197283	-2.782758	-5.390904	9.5
C18 H33 N9 O3 Na Cl2	516.197563	-3.06289	-5.93359	5.5
C25 H36 N O6 Cl2	516.19142	3.079834	5.966415	7.5
C19 H36 N5 O7 Cl2	516.198631	-4.130838	-8.002475	3.5
C24 H33 N5 O2 Na Cl2	516.190352	4.147782	8.0353	9.5
C22 H28 N11 Cl2	516.190072	4.427914	8.577986	13.5

IR (Nujol)

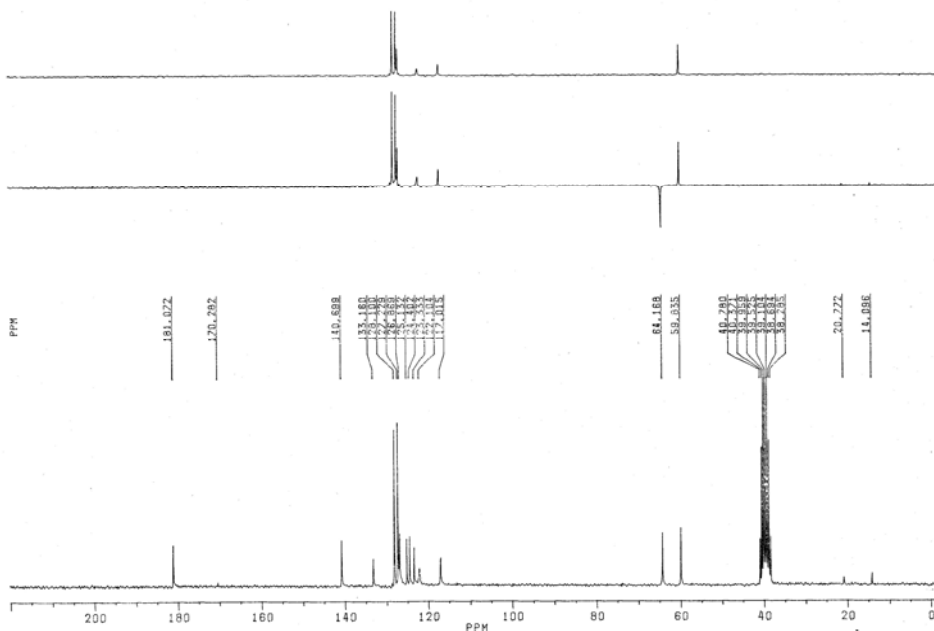


**COMPUESTO 44**

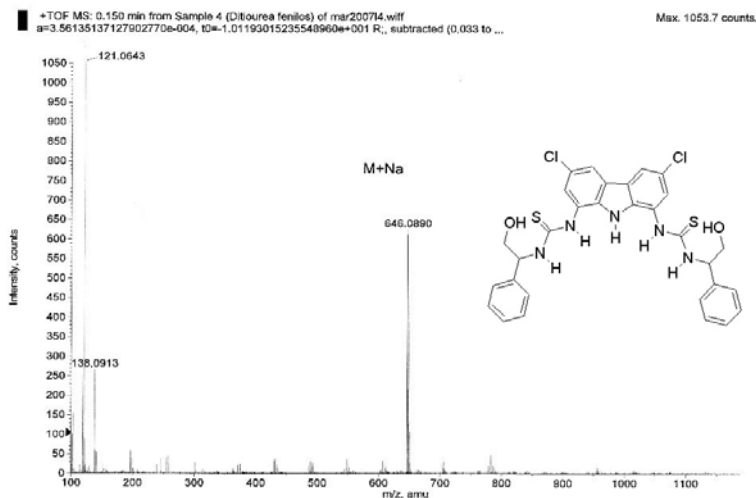
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)



RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>)

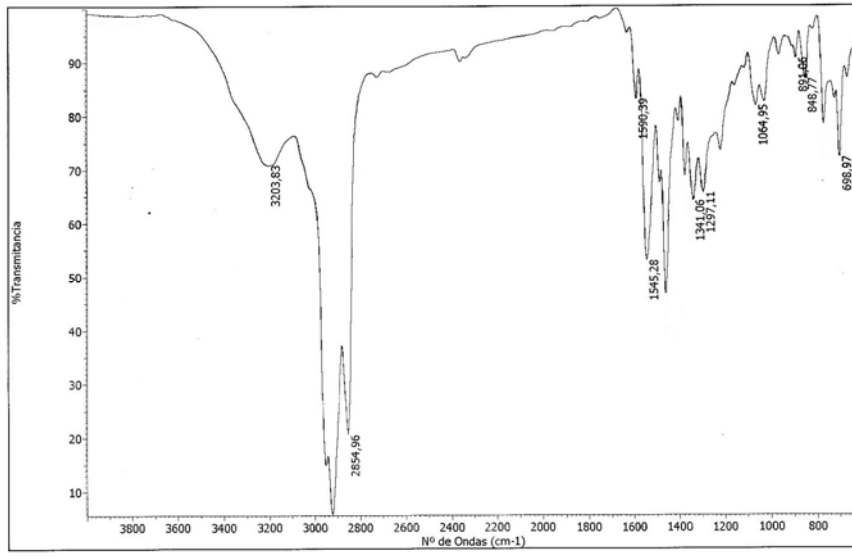


## HRMS-ESI



Formula	CalculatedMass	mDaError	ppmError	RDB
C16 H26 N13 O7 S2 Cl2	646.089116	-0.116102	-0.1797	9.5
C31 H30 N O6 S2 Cl2	646.088814	0.386474	0.598174	16.5
C18 H31 N7 O9 Na S2 Cl	646.089396	-0.396234	-0.61328	5.5
C17 H35 N3 O13 Na S2	646.088059	0.941078	1.455575	0.5
C32 H26 N5 O2 S2 Cl2	646.089951	-0.950838	-1.471681	21.5
C15 H30 N9 O11 S2 Cl2	646.087779	1.22121	1.890156	4.5
C30 H27 N5 O2 Na S2 Cl	646.087546	1.454422	2.251115	18.5
C19 H34 N3 O13 S2 Cl2	646.090464	-1.464182	-2.266221	3.5
C19 H27 N11 O5 Na S2	646.090734	-1.733546	-2.683136	10.5
C28 H22 N11 S2 Cl2	646.087265	1.734554	2.684696	22.5
C14 H27 N13 O7 Na S2	646.086711	2.289158	3.543097	6.5
C14 H34 N5 O15 S2 Cl2	646.086441	2.558522	3.960011	-0.5
C35 H27 N3 Na S2 Cl2	646.091568	-2.568282	-3.975118	22.5
C29 H31 N O6 Na S2 C	646.086208	2.791734	4.320971	13.5
C20 H30 N7 O9 S2 Cl2	646.091801	-2.801494	-4.336077	8.5
C20 H23 N15 O Na S2 Cl	646.092071	-3.070858	-4.752991	15.5
C27 H26 N7 O4 S2 Cl2	646.085928	3.071866	4.754551	17.5
C22 H35 N O11 Na S2 Cl	646.092082	-3.081626	-4.769658	4.5
C13 H31 N9 O11 Na S2	646.085374	3.62647	5.612953	1.5
C11 H26 N15 O9 S2 Cl2	646.085093	3.906602	6.046533	5.5
C21 H26 N11 O5 S2 Cl2	646.093139	-4.138806	-6.405932	13.5
C26 H23 N11 Na S2 Cl2	646.08486	4.139814	6.407493	19.5
C26 H30 N3 O8 S2 Cl2	646.084591	4.409178	6.824407	12.5
C23 H31 N5 O7 Na S2 Cl	646.093419	-4.418938	-6.839513	9.5
C37 H26 N3 S2 Cl2	646.093974	-4.973542	-7.697914	25.5
C10 H30 N11 O13 S2 C	646.083758	5.243914	8.116389	0.5
C22 H22 N15 O S2 Cl2	646.094476	-5.476118	-8.475788	18.5

IR (Nujol)



## ***VIII. Anexos***

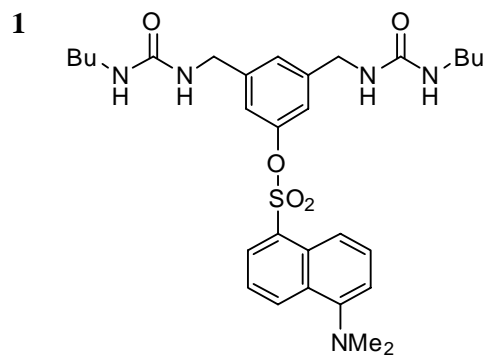


*Anexo I*  
*Relación de compuestos*

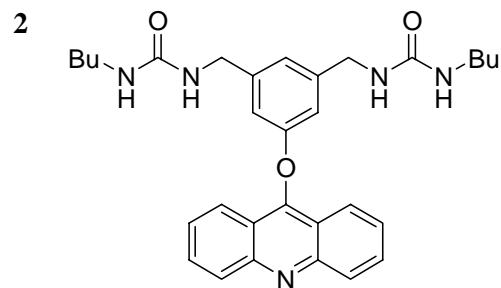




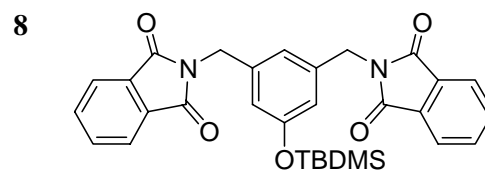
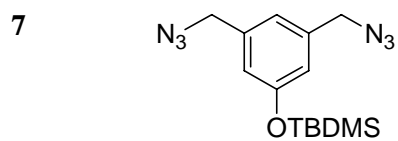
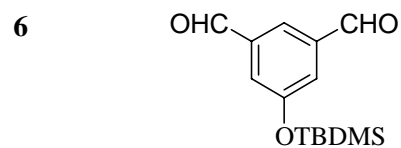
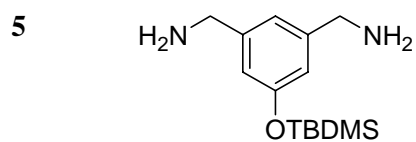
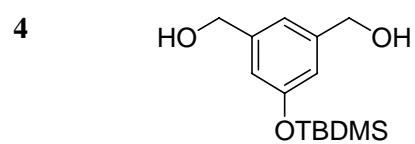
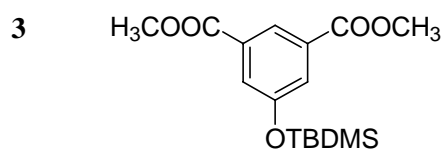
RELACIÓN DE COMPUESTOS

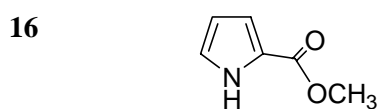
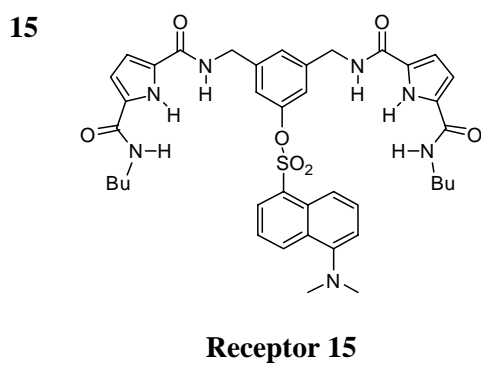
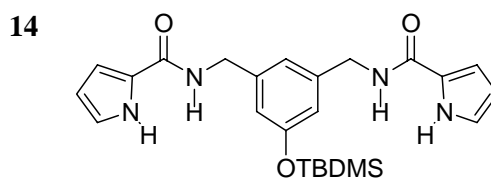
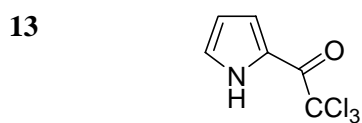
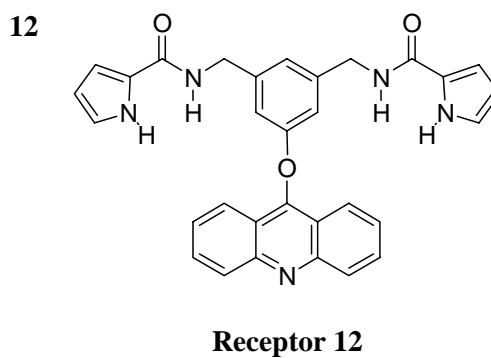
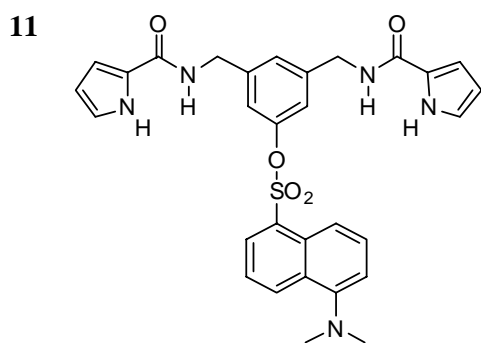
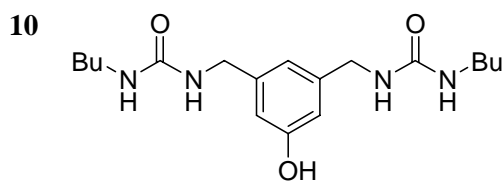
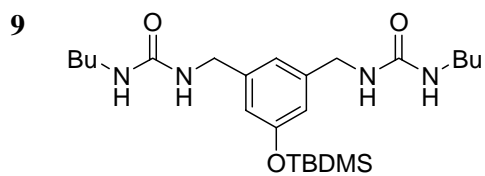


Receptor 1

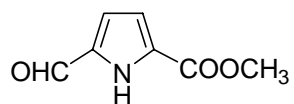


Receptor 2

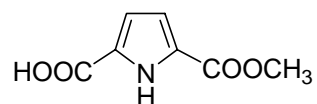




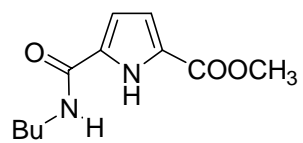
17



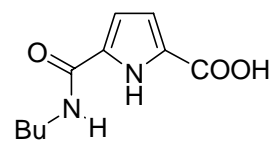
18



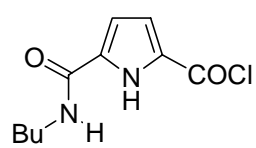
19



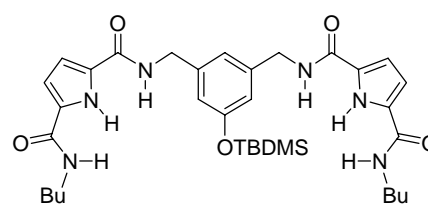
20



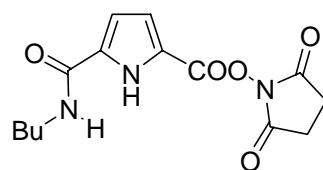
21



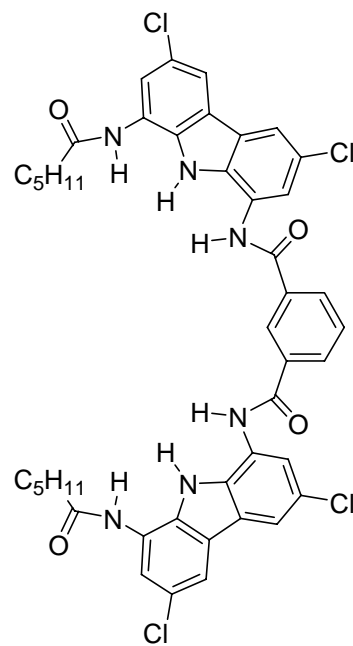
22



23

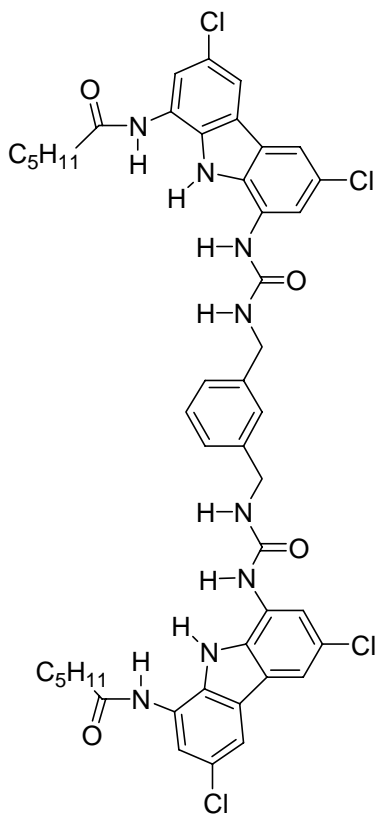


24



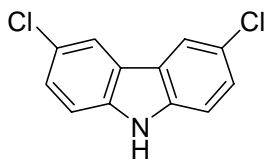
Receptor 24

25

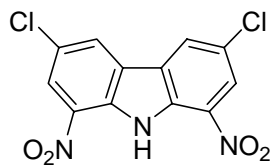


Receptor 25

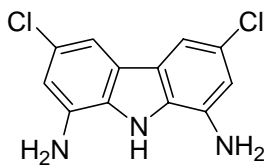
26



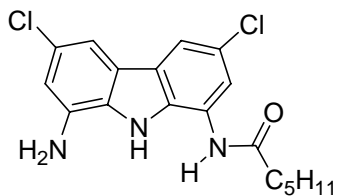
27



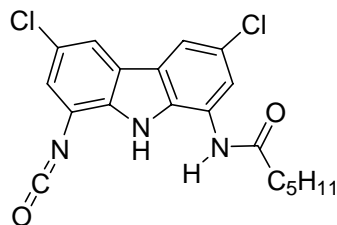
28



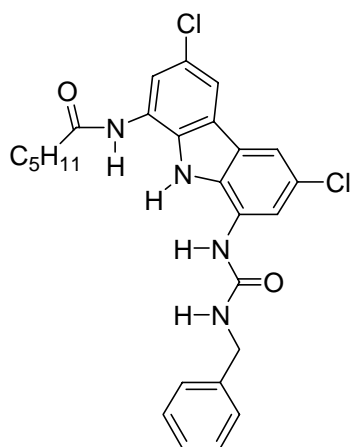
29



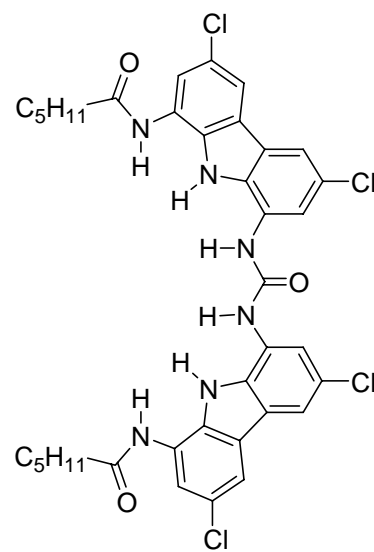
30



31

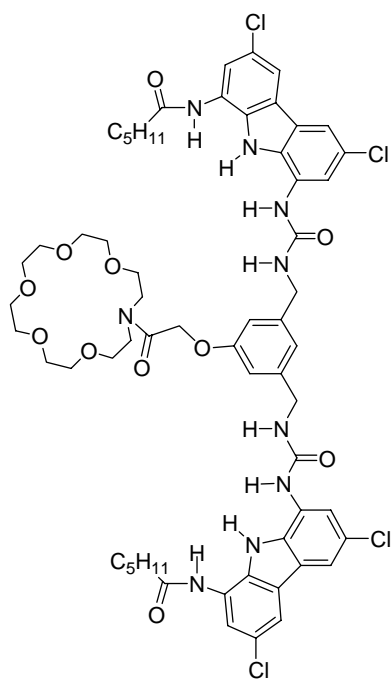


32



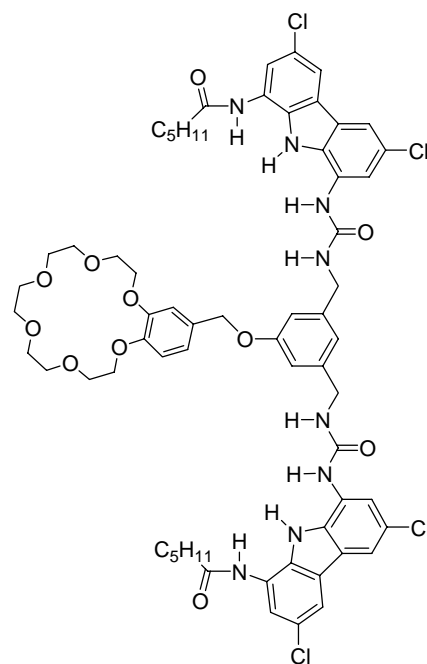
Receptor 32

33



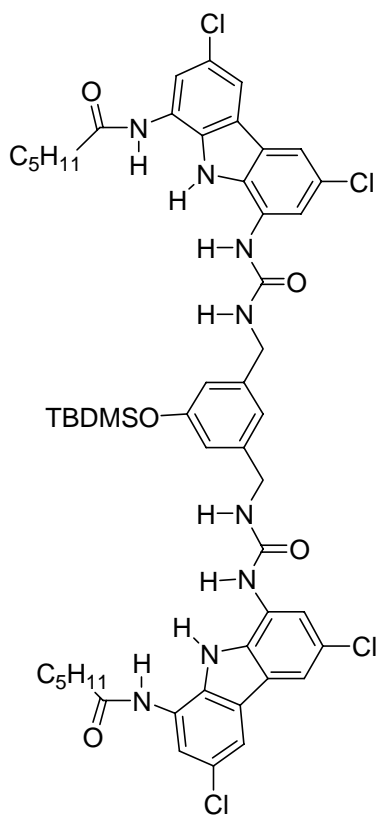
Receptor 33

34

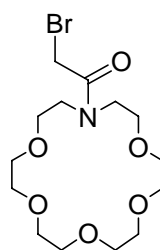


Receptor 34

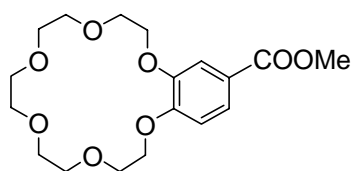
35



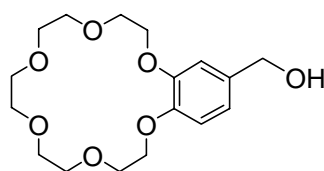
36



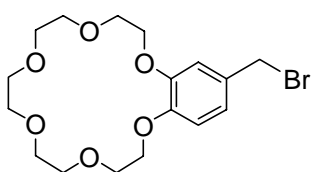
37



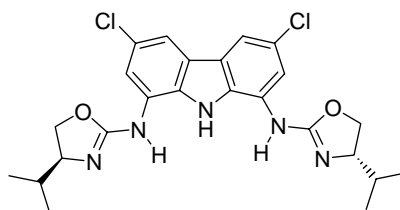
38



39

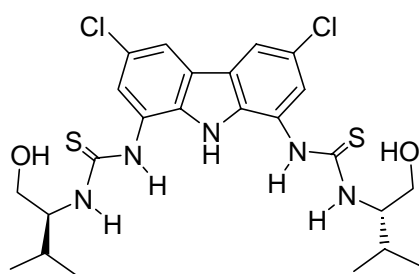


40

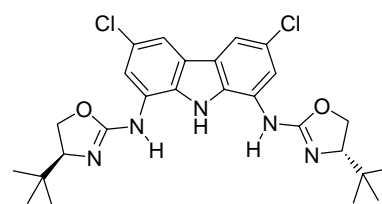


Receptor 40

41

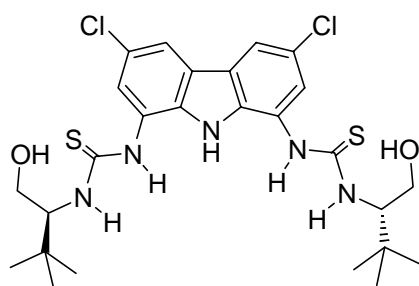


42

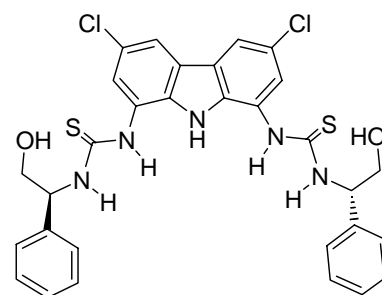


Receptor 42

43



44





*Anexo II*  
*Rendimientos cuánticos*



**Método para el cálculo de rendimientos cuánticos**

El rendimiento cuántico de fluorescencia  $\Phi_F$  de un compuesto es la relación entre los fotones absorbidos y los fotones emitidos por fluorescencia; es decir el rendimiento cuántico da la probabilidad de que el estado excitado se desactive por fluorescencia antes que por otro mecanismo no radiactivo.

Para calcularlo seguimos el método comparativo de Williams<sup>1</sup> que implica el uso de contadores cuánticos, sustancias con valores de rendimiento cuántico conocido. Se puede considerar que una disolución del compuesto cuyo rendimiento cuántico se quiere determinar y una disolución del contador cuántico que presentan la misma absorbancia a la misma longitud de onda de excitación absorben el mismo número de fotones. Por lo tanto, la relación de las intensidades de fluorescencia de estas dos disoluciones será la relación de los valores de los rendimientos cuánticos. Y puesto que el rendimiento cuántico del contador cuántico es conocido, se puede determinar fácilmente el rendimiento cuántico de la muestra.

Los valores se calculan según la siguiente ecuación:

$$\Phi_x = \Phi_{cc} \left( \frac{\text{Grad}_x}{\text{Grad}_{cc}} \right) \left( \frac{\eta_x}{\eta_{cc}} \right)^2$$

siendo:

$\Phi_x$  el rendimiento cuántico de la muestra

$\Phi_{cc}$  el rendimiento cuántico del contador cuántico tomado como referencia

$\text{Grad}_x$  y  $\text{Grad}_{cc}$  las pendientes de las rectas obtenidas al representar las áreas de las bandas de fluorescencia frente a las absorbancias

$\eta_x$  y  $\eta_{cc}$  los índices de refracción de los disolventes utilizados para la muestra y para el contador cuántico

---

<sup>1</sup> Williams, A. T. R.; Winfield, S. A.; Miller, J. N.; *Relative Fluorescence Quantum Yields Using a Computer Controlled Luminescence Spectrometer, Analyst* **1983**, 108, 1067.

La elección del contador cuántico se realiza teniendo en cuenta que este debe absorber y emitir fluorescencia en una región del espectro similar a la que lo hace la muestra.

Se preparan disoluciones con diferentes concentraciones del contador cuántico y de la muestra cuyas absorbancias estén comprendidas entre 0-0.1 para que no se produzcan efectos de filtro, es decir para que la radiación fluorescente emitida no sea reabsorbida por otras moléculas de la muestra antes de que emerja de la disolución.

Seguidamente se registran los espectros de fluorescencia de las disoluciones preparadas, obtenidos al excitar a la máxima longitud de onda de absorción más próxima al visible y se representan las áreas de las bandas de emisión frente a las absorbancias. Se obtiene así una recta cuyo valor de la pendiente se sustituye en la ecuación arriba indicada obteniendo el valor del rendimiento cuántico.

### ***1. Rendimiento cuántico del receptor 1***

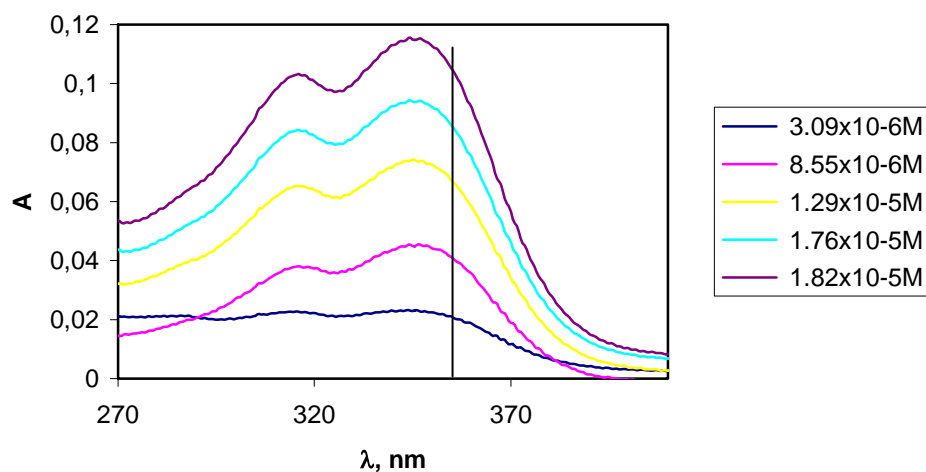
Para el cálculo de los rendimientos cuánticos de los receptores **1, 2, 11, 12 y 15** elegimos como referencia sulfato de quinina, cuyo rendimiento cuántico en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0.1 M es 0.54.<sup>2</sup>

**Tabla 1.** Las longitudes de onda de absorción y emisión del sulfato de quinina se encuentran en el mismo rango que las de los receptores **1, 2, 11, 12 y 15**.

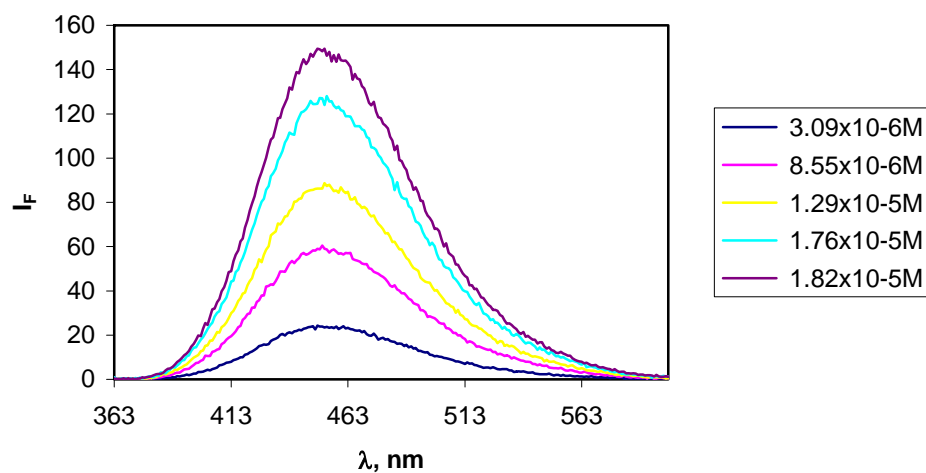
	<b>Receptores 1, 11 y 15</b>	<b>Receptores 2 y 12</b>	<b>Sulfato de quinina</b>
Rango de absorción (nm)	275-400	300-440	310-410
Rango de emisión (nm)	400-600	450-600	380-490

---

<sup>2</sup> Meech, S. R.; Phillips, D. J. *Photochem.* **1983**, 23, 193.

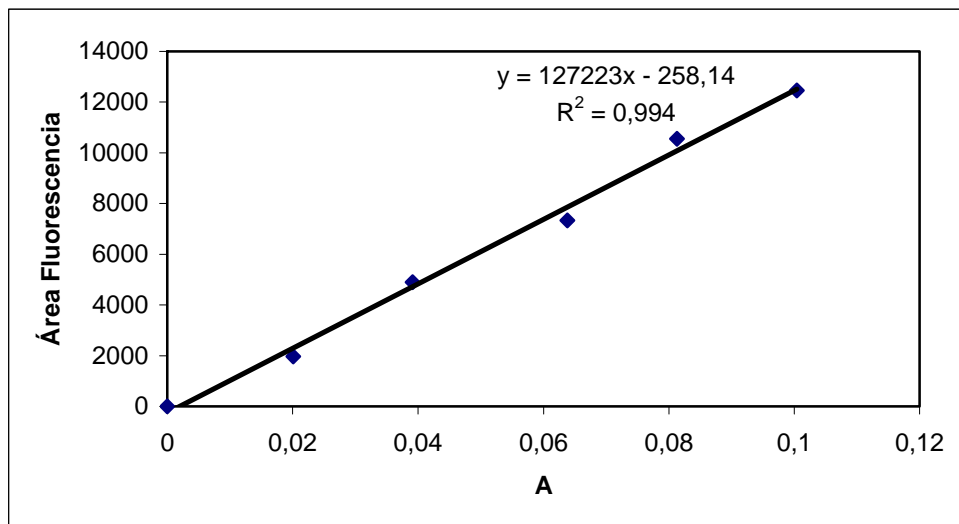


**Figura 1.** Espectros de absorción UV-Vis de disoluciones de distintas concentraciones de sulfato de quinina en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0.1 M.



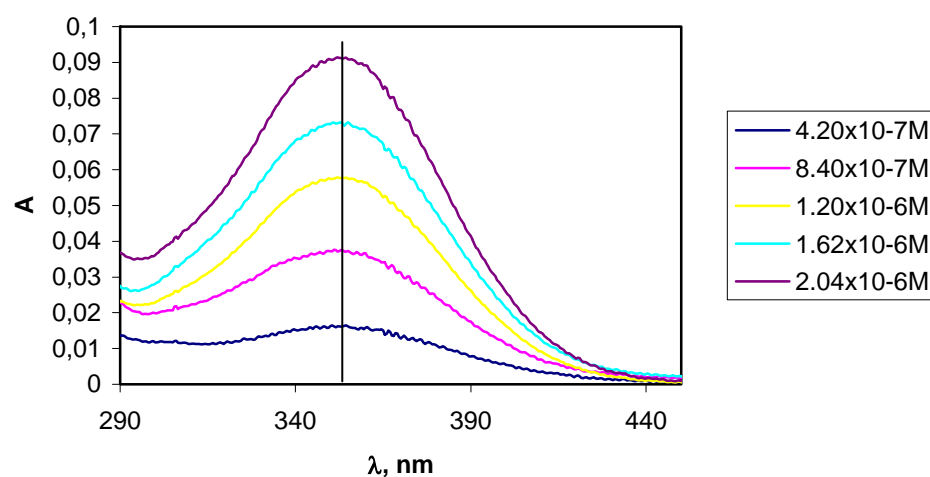
**Figura 2.** Espectros de emisión de fluorescencia ( $\lambda_{\text{ex}}=357$  nm) de disoluciones de distintas concentraciones de sulfato de quinina en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0.1 M.

A ( $\lambda=357$ nm)	Área fluorescencia
0	0
0.0201	1963.336
0.0391	4899.132
0.0638	7336.966
0.0813	10552.165
0.1004	12464.240

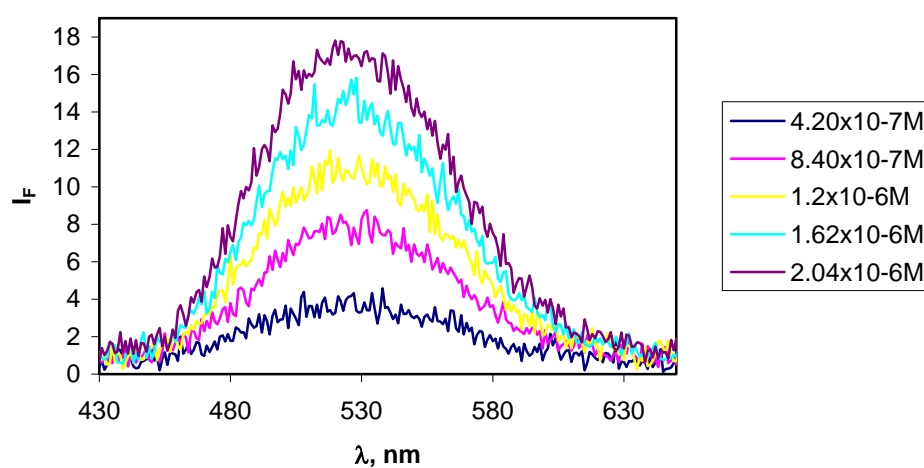


**Figura 3.** Representación de Área de Fluorescencia frente a Absorbancia de las disoluciones de sulfato de quinina en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0.1 M.

Grad<sub>sulfato de quinina</sub> = 127.223.



**Figura 4.** Espectros de absorción UV-Vis de disoluciones de distintas concentraciones del receptor **1** en CHCl<sub>3</sub>-4% DMSO.



**Figura 5.** Espectros de emisión de fluorescencia ( $\lambda_{\text{ex}}=357$  nm) de disoluciones de distintas concentraciones del receptor **1** en CHCl<sub>3</sub>-4% DMSO.

A ( $\lambda=357$ nm)	Área fluorescencia
0	0
0.0157	322.046
0.0367	703.403
0.0572	998.990
0.0720	1217.836
0.0904	1624.051

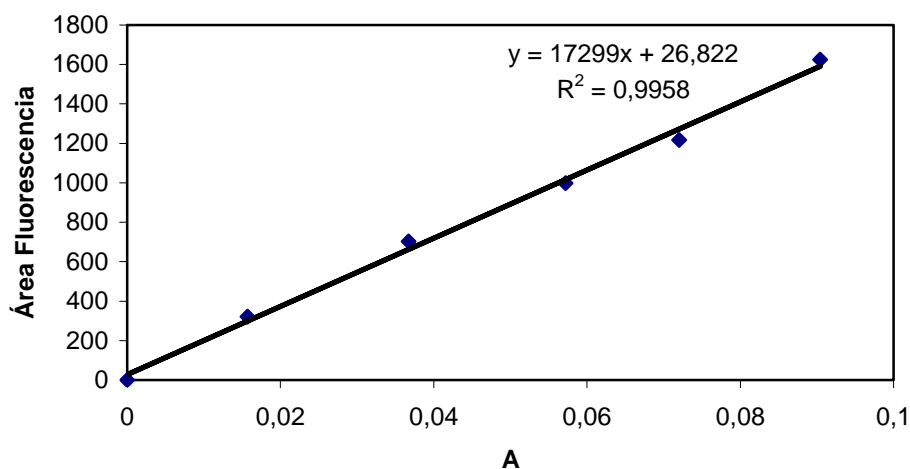


Figura 6. Representación de Área de Fluorescencia frente a Absorbancia de las disoluciones del receptor 1 en CHCl<sub>3</sub>-4% DMSO.

Grad<sub>receptor 1</sub> = 17.299.

$$\Phi_{\text{receptor 1}} = \Phi_{\text{sulfatodequinina}} \left( \frac{\text{Grad}_{\text{receptor 1}}}{\text{Grad}_{\text{sulfatodequinina}}} \right) \left( \frac{\eta_{\text{CHCl}_3}^2}{\eta_{\text{H}_2\text{SO}_4 0.1\text{M}}^2} \right)$$

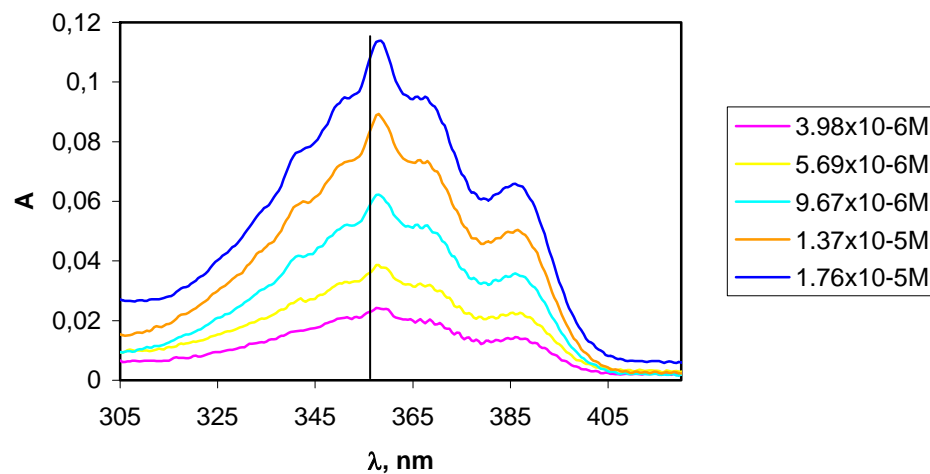
$\eta_{\text{CHCl}_3} = 1.443$

$\eta_{\text{H}_2\text{SO}_4 0.1\text{M}} = 1.3342$

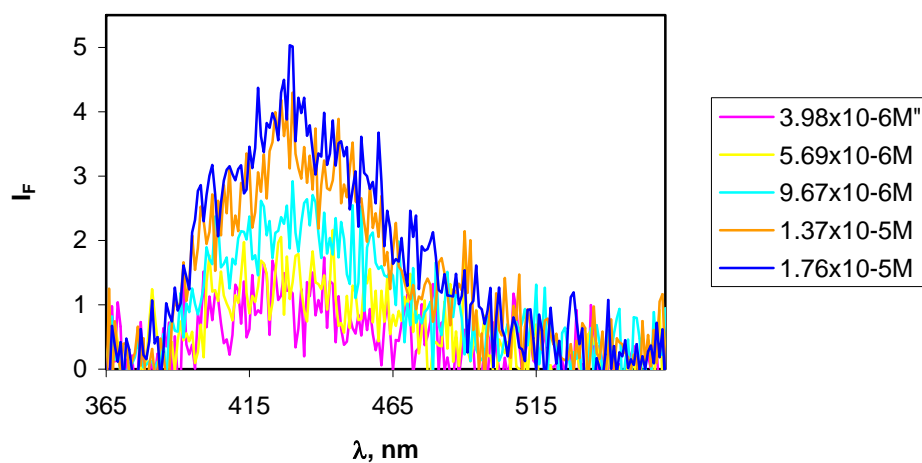
$\Phi_{\text{receptor 1}} = 0.09$



## 2. Rendimiento cuántico del receptor 2



**Figura 7.** Espectros de absorción UV-Vis de disoluciones de distintas concentraciones del receptor **2** en  $\text{CHCl}_3$ -4% DMSO.



**Figura 8.** Espectros de emisión de fluorescencia ( $\lambda_{\text{ex}}=357$  nm) de disoluciones de distintas concentraciones del receptor **2** en  $\text{CHCl}_3$ -4% DMSO.

A ( $\lambda=357$ nm)	Área fluorescencia
0	0
0.0236	75.091
0.0375	124.400
0.0611	189.865
0.0869	245.906
0.1120	309.879

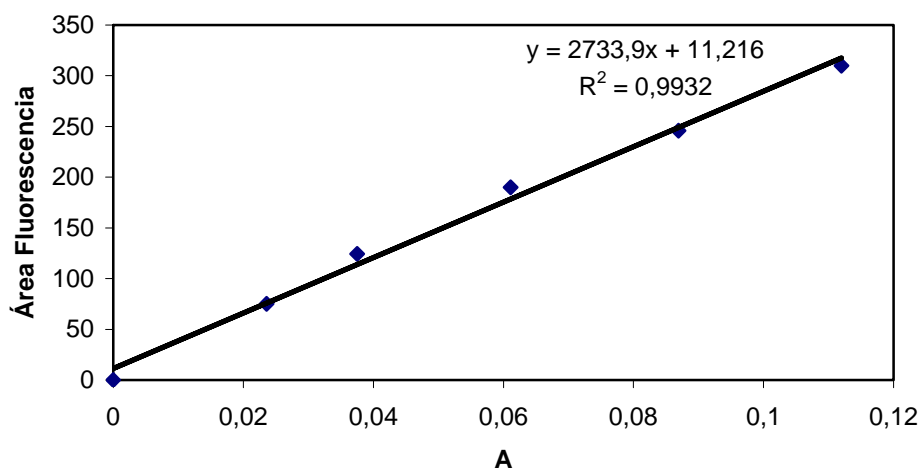


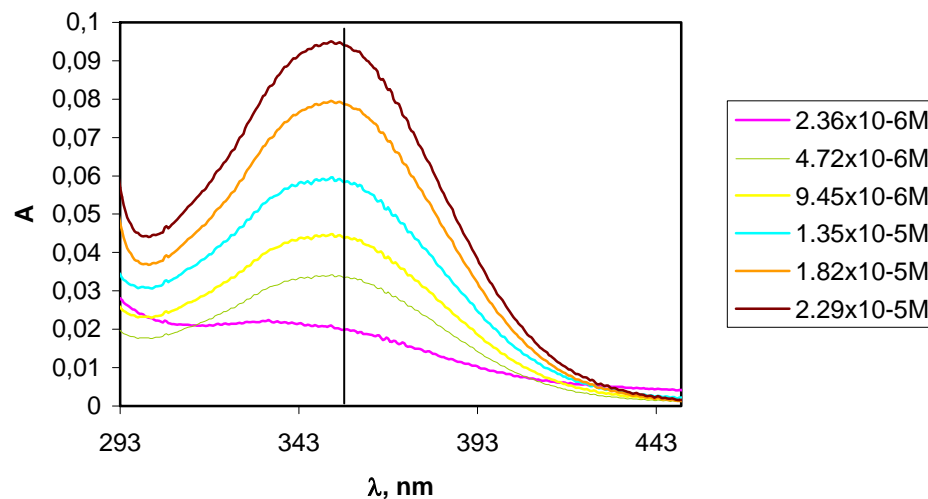
Figura 9. Representación de Área de Fluorescencia frente a Absorbancia de las disoluciones del receptor 2 en CHCl<sub>3</sub>-4% DMSO.

Grad<sub>receptor 2</sub> = 2.733,9.

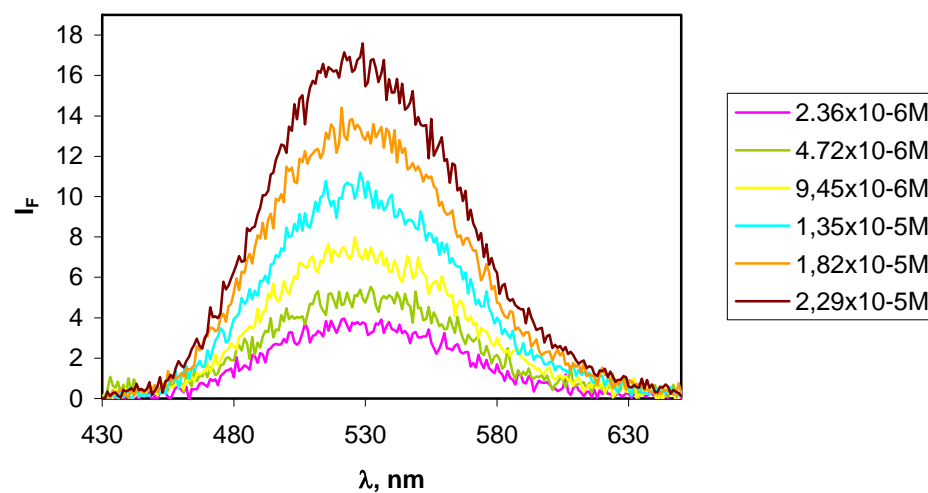
$$\Phi_{\text{receptor 2}} = \Phi_{\text{sulfatodequinina}} \left( \frac{\text{Grad}_{\text{receptor 2}}}{\text{Grad}_{\text{sulfatodequinina}}} \right) \left( \frac{\eta_{\text{CHCl}_3}^2}{\eta_{\text{H}_2\text{SO}_4 0.1\text{M}}^2} \right)$$

$\Phi_{\text{receptor 2}} = 0.01$

### 3. Rendimiento cuántico del receptor 11

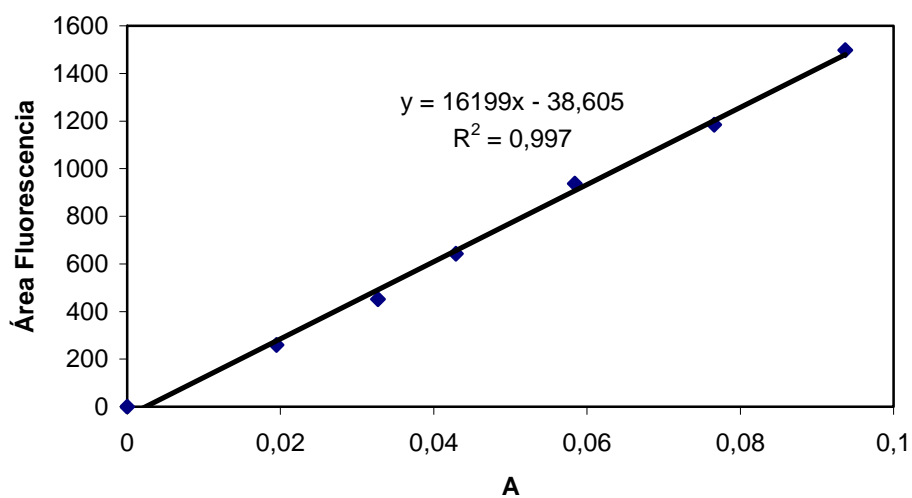


**Figura 10.** Espectros de absorción UV-Vis de disoluciones de distintas concentraciones del receptor **11** en CHCl<sub>3</sub>-4% DMSO.



**Figura 11.** Espectros de emisión de fluorescencia ( $\lambda_{\text{ex}}=357$  nm) de disoluciones de distintas concentraciones del receptor **11** en CHCl<sub>3</sub>-4% DMSO.

A ( $\lambda=357$ nm)	Área fluorescencia
0	0
0.0195	260.086
0.0327	452.011
0.0429	642.172
0.0584	937.328
0.0766	1185.073
0.0937	1498.341



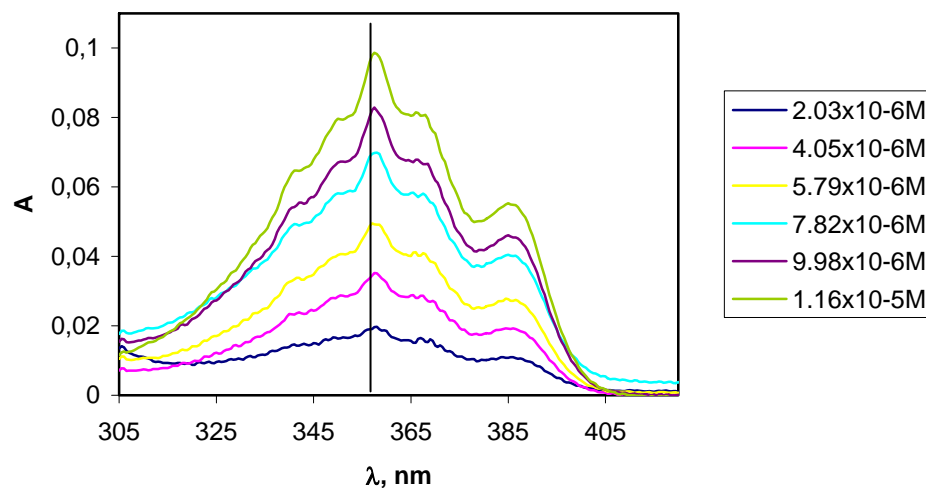
**Figura 12.** Representación de Área de Fluorescencia frente a Absorbancia de las disoluciones del receptor **11** en  $\text{CHCl}_3$ -4% DMSO.

$$\text{Grad}_{\text{receptor 11}}=16.199.$$

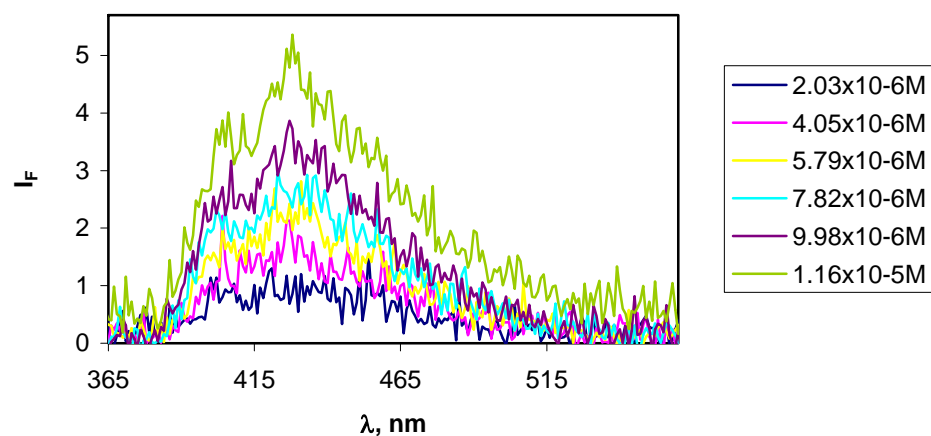
$$\Phi_{\text{receptor11}} = \Phi_{\text{sulfatodequinina}} \left( \frac{\text{Grad}_{\text{receptor11}}}{\text{Grad}_{\text{sulfatodequinina}}} \right) \left( \frac{\eta_{\text{CHCl}_3}^2}{\eta_{\text{H}_2\text{SO}_4 0.1\text{M}}^2} \right)$$

$$\Phi_{\text{receptor 11}}=0.08$$

#### 4. Rendimiento cuántico del receptor **12**

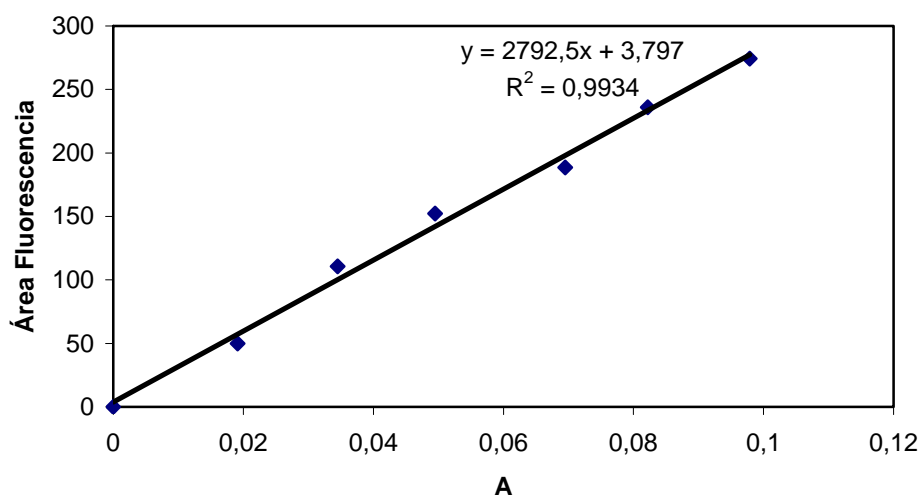


**Figura 13.** Espectros de absorción UV-Vis de disoluciones de distintas concentraciones del receptor **12** en CHCl<sub>3</sub>-4% DMSO.



**Figura 14.** Espectros de emisión de fluorescencia ( $\lambda_{\text{ex}}=357$  nm) de disoluciones de distintas concentraciones del receptor **12** en CHCl<sub>3</sub>-4% DMSO.

A ( $\lambda=357$ nm)	Área fluorescencia
0	0
0.0191	49.965
0.0345	110.622
0.0495	152.349
0.0695	188.473
0.0822	235.874
0.0979	274.227



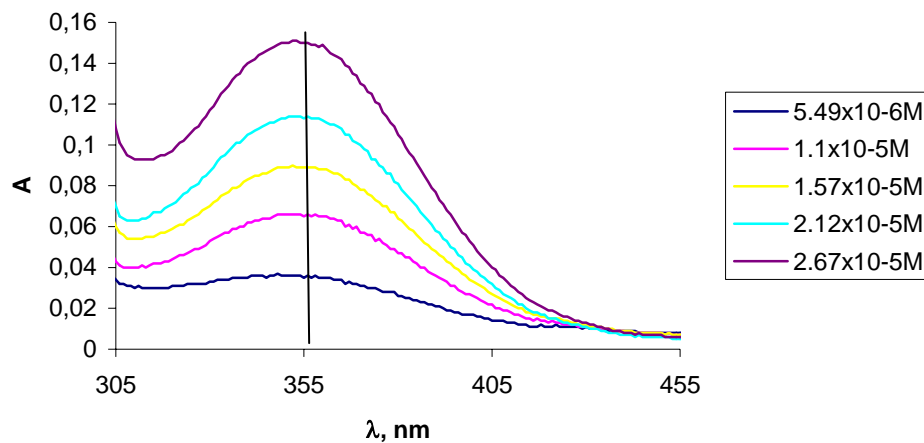
**Figura 15.** Representación de Área de Fluorescencia frente a Absorbancia de las disoluciones del receptor **12** en  $\text{CHCl}_3$ -4% DMSO.

$$\text{Grad}_{\text{receptor 12}} = 2.792,5.$$

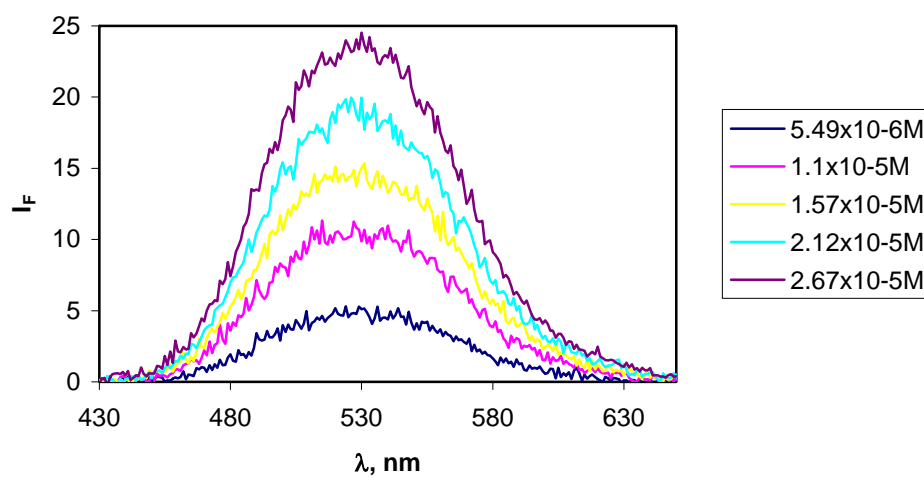
$$\Phi_{\text{receptor 12}} = \Phi_{\text{sulfatodequinina}} \left( \frac{\text{Grad}_{\text{receptor 12}}}{\text{Grad}_{\text{sulfatodequinina}}} \right) \left( \frac{\eta_{\text{CHCl}_3}^2}{\eta_{\text{H}_2\text{SO}_4 0.1\text{M}}^2} \right)$$

$$\Phi_{\text{receptor 12}} = 0.014$$

### 5. Rendimiento cuántico del receptor 15

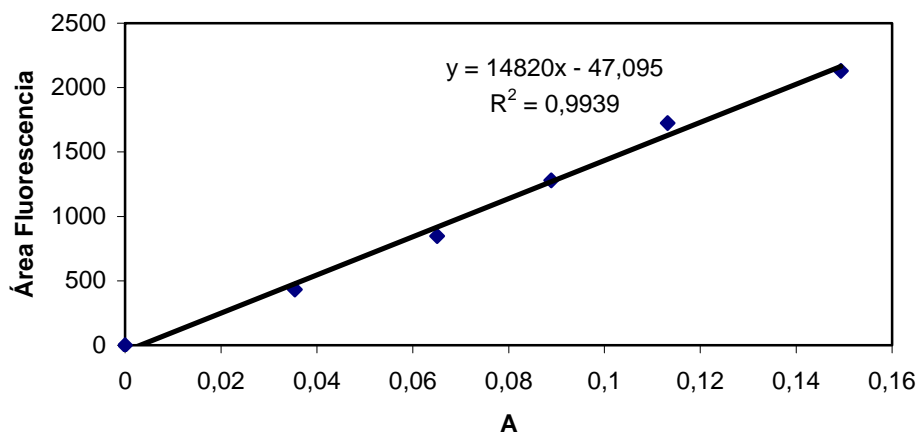


**Figura 16.** Espectros de absorción UV-Vis de disoluciones de distintas concentraciones del receptor **15** en  $\text{CHCl}_3$ -4% DMSO.



**Figura 17.** Espectros de emisión de fluorescencia ( $\lambda_{\text{ex}}=357$  nm) de disoluciones de distintas concentraciones del receptor **15** en  $\text{CHCl}_3$ -4% DMSO.

A ( $\lambda=357$ nm)	Área fluorescencia
0	0
0.0354	432.672
0.0651	847.137
0.0889	1280.227
0.1132	1725.383
0.1493	2129.145



**Figura 18.** Representación de Área de Fluorescencia frente a Absorbancia de las disoluciones del receptor **15** en  $\text{CHCl}_3$ -4% DMSO.

$$\text{Grad}_{\text{receptor 15}} = 14.820.$$

$$\Phi_{\text{receptor 15}} = \Phi_{\text{sulfatodequinina}} \left( \frac{\text{Grad}_{\text{receptor 15}}}{\text{Grad}_{\text{sulfatodequinina}}} \right) \left( \frac{\eta_{\text{CHCl}_3}^2}{\eta_{\text{H}_2\text{SO}_4 0.1\text{M}}^2} \right)$$

$$\Phi_{\text{receptor 15}} = 0.07$$

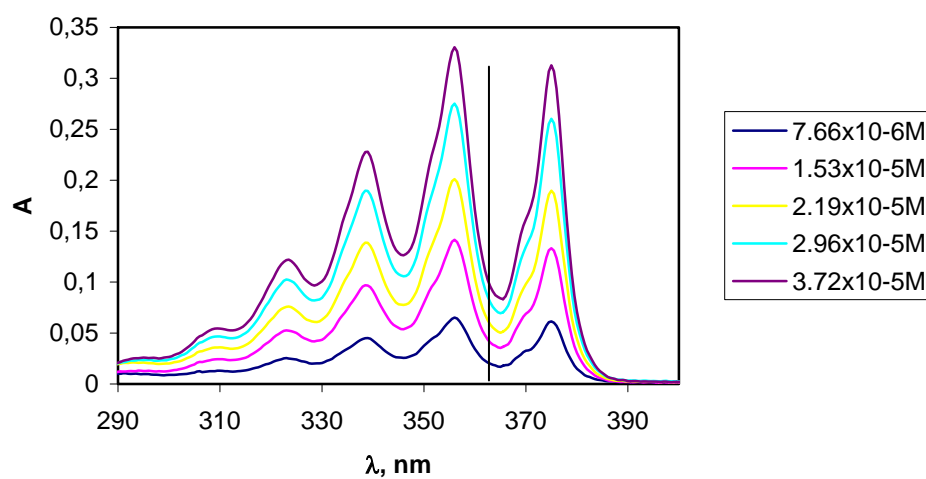


### 6. Rendimiento cuántico del receptor 25

Para el cálculo de los rendimientos cuánticos de los receptores **25**, **32**, **33** y **34** elegimos como contador cuántico antraceno cuyo rendimiento cuántico en EtOH es 0.27.<sup>3</sup>

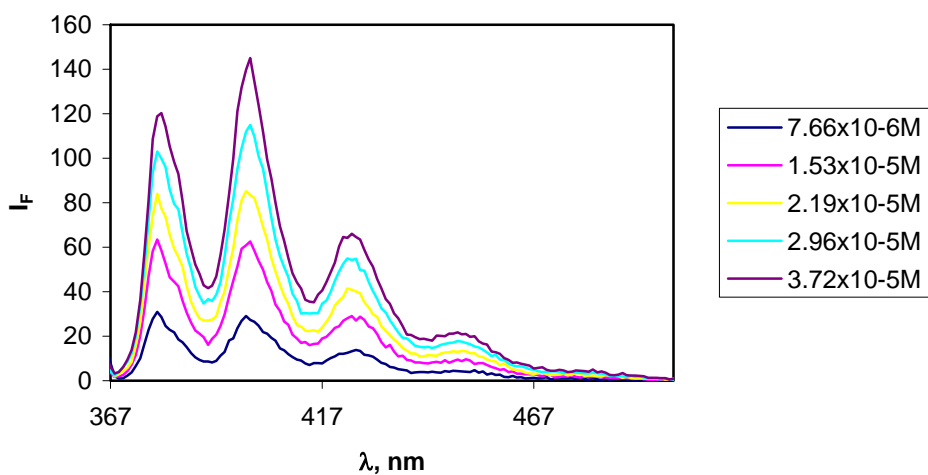
**Tabla 2.** Las longitudes de onda de absorción y emisión del antraceno se encuentran en el mismo rango que las del receptores **25**, **32**, **33** y **34**.

	Receptores 25, 32, 33 y 34	Antraceno
Rango de absorción (nm)	320-390	300-390
Rango de emisión (nm)	355-460	360-480



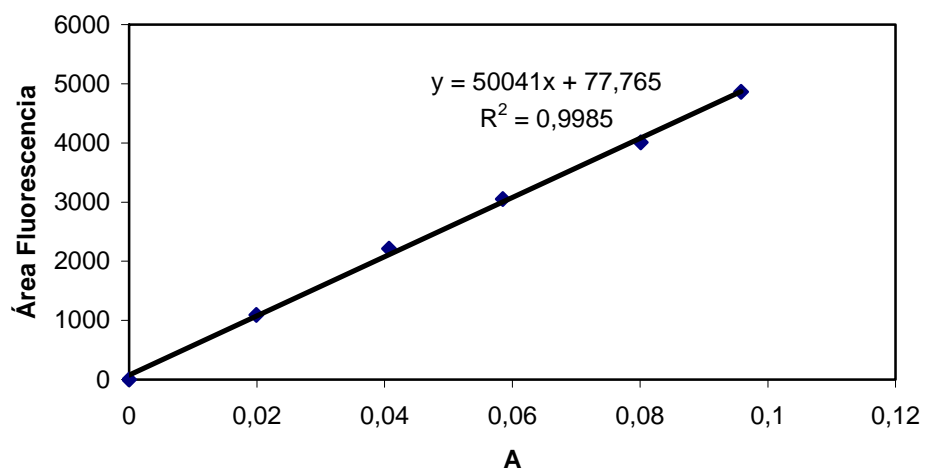
**Figura 19.** Espectros de absorción UV-Vis de disoluciones de distintas concentraciones del antraceno en DMSO.

<sup>3</sup> *J. Phys. Chem.* **1961**, 65, 229.



**Figura 20.** Espectros de emisión de fluorescencia ( $\lambda_{ex}=363$  nm) de disoluciones de distintas concentraciones de antraceno en DMSO.

A ( $\lambda=363$ nm)	Área fluorescencia
0	0
0.0199	1094.140
0.0407	2212.201
0.0585	3050.663
0.0801	4009.954
0.0958	4861.724



**Figura 21.** Representación de Área de fluorescencia frente a Absorbancia de las disoluciones de antraceno en DMSO.

$$\text{Grad}_{\text{antraceno}} = 50.041.$$

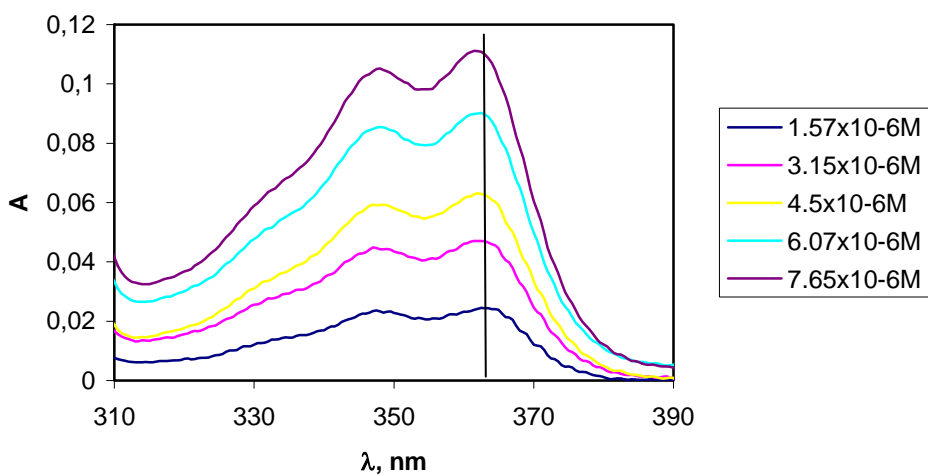


Figura 22. Espectros de absorción UV-Vis de disoluciones de distintas concentraciones del receptor 25 en DMSO.

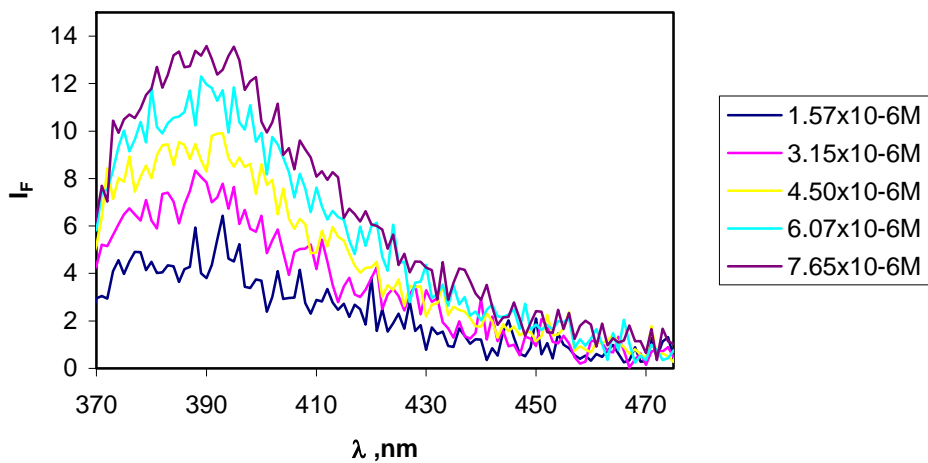
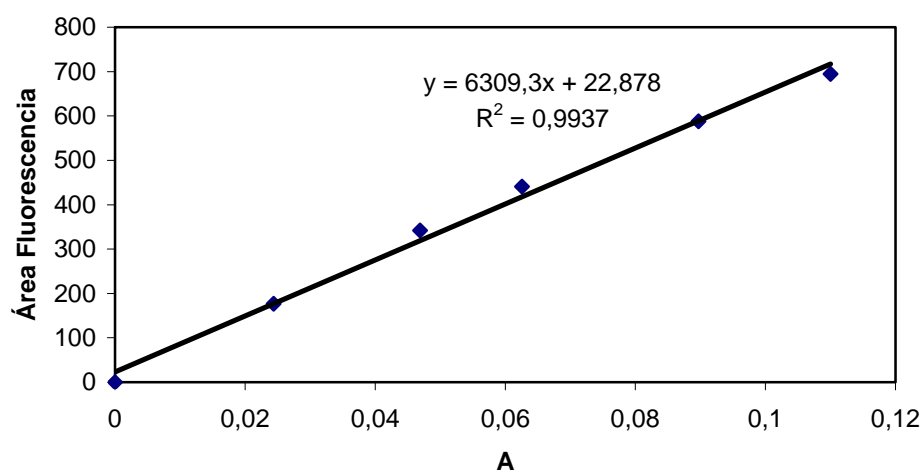


Figura 23. Espectros de emisión de fluorescencia (λ<sub>ex</sub>=363 nm) de disoluciones de distintas concentraciones del receptor 25 en DMSO.

A ( $\lambda=363$ nm)	Area fluorescencia
0	0
0.0244	176.464
0.0469	342.181
0.0626	440.850
0.0897	587.864
0.1100	694.693



**Figura 24.** Representación de Área de Fluorescencia frente a Absorbancia de las disoluciones del receptor **25** en DMSO.

$$\text{Grad}_{\text{receptor 25}} = 6.309$$

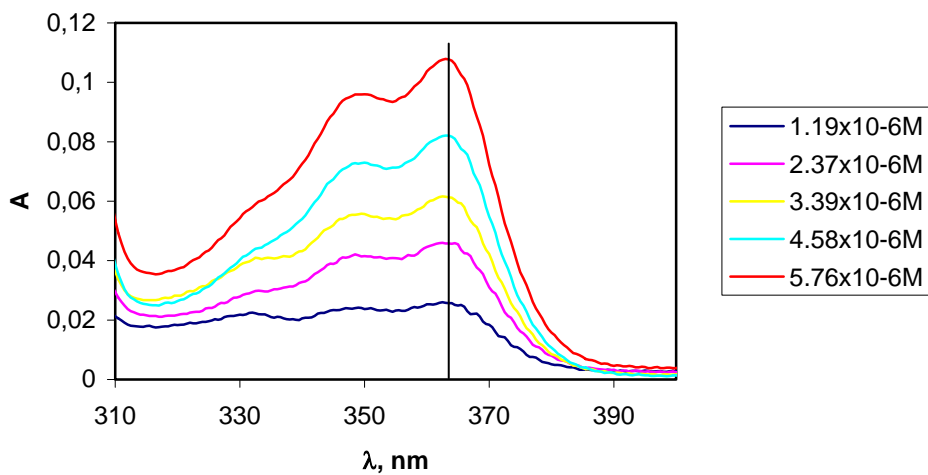
$$\Phi_{\text{receptor 25}} = \Phi_{\text{antraceno}} \left( \frac{\text{Grad}_{\text{receptor 25}}}{\text{Grad}_{\text{antraceno}}} \right) \left( \frac{\eta_{\text{DMSO}}^2}{\eta_{\text{EtOH}}^2} \right)$$

$$\eta_{\text{DMSO}} = 1.479$$

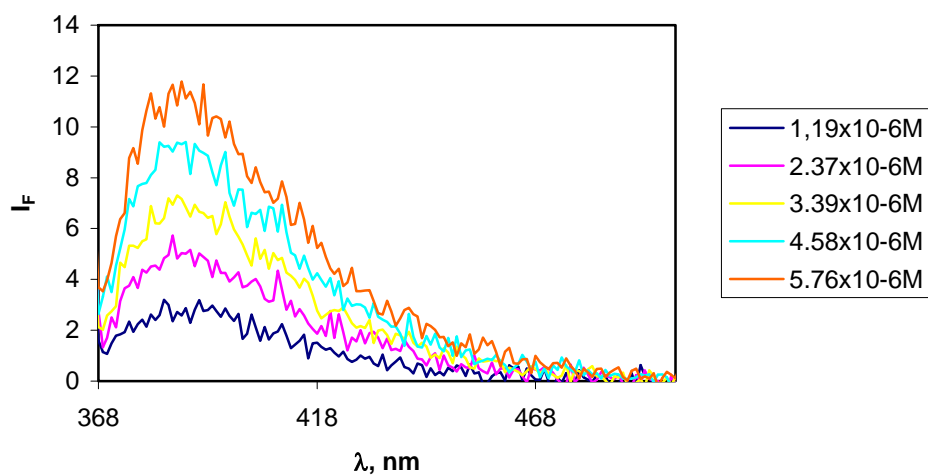
$$\eta_{\text{EtOH}} = 1.361$$

$$\Phi_{\text{receptor 25}} = 0.040$$

### 7. Rendimiento cuántico del receptor 32

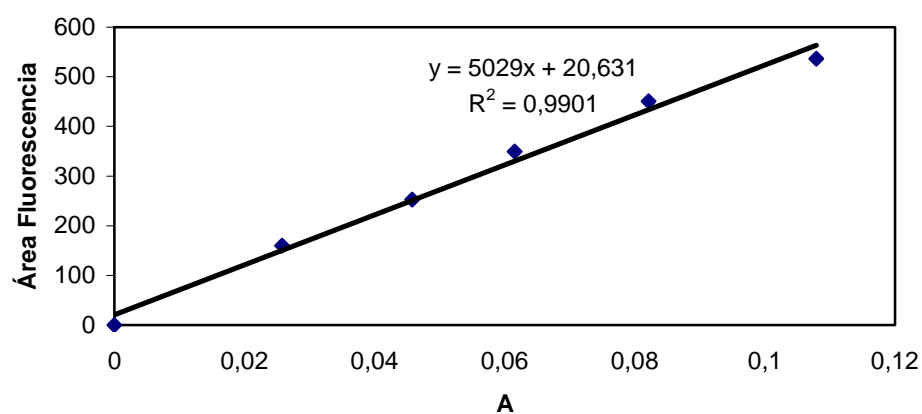


**Figura 25.** Espectros de absorción UV-Vis de disoluciones de distintas concentraciones del receptor **32** en DMSO.



**Figura 26.** Espectros de emisión de fluorescencia ( $\lambda_{\text{ex}}=363 \text{ nm}$ ) de disoluciones de distintas concentraciones del receptor **32** en DMSO.

A ( $\lambda=363$ nm)	Área fluorescencia
0	0
0.0258	159.770
0.0458	252.750
0.0615	349.613
0.0821	450.178
0.1079	536.349



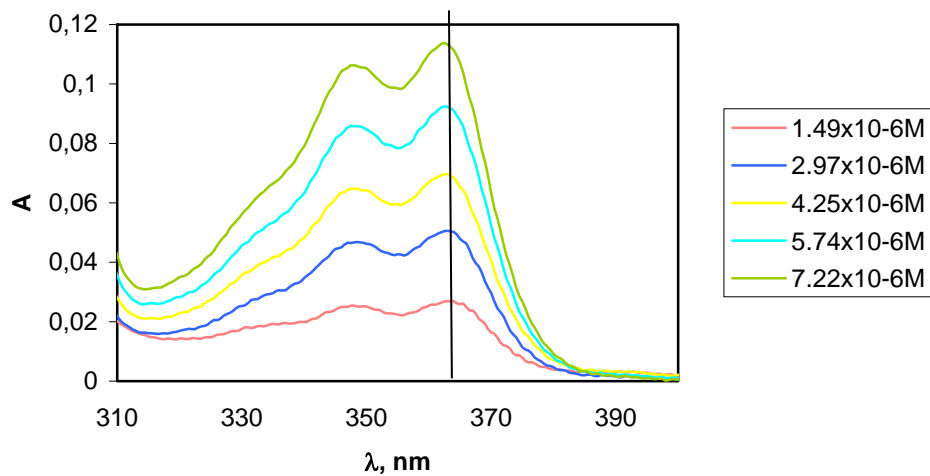
**Figura 27.** Representación de Área de Fluorescencia frente a Absorbancia de las disoluciones del receptor **32** en DMSO.

$$\text{Grad}_{\text{receptor 32}} = 5029.$$

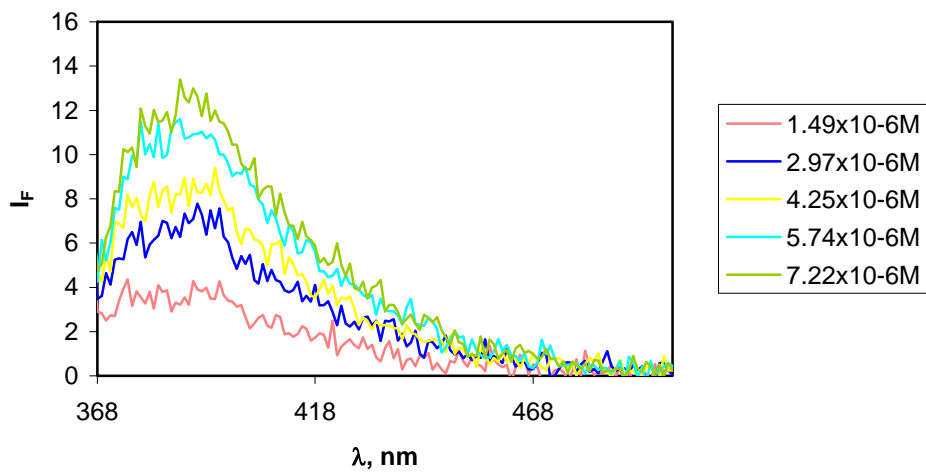
$$\Phi_{\text{receptor32}} = \Phi_{\text{antraceno}} \left( \frac{\text{Grad}_{\text{receptor32}}}{\text{Grad}_{\text{antraceno}}} \right) \left( \frac{\eta_{\text{DMSO}}^2}{\eta_{\text{EtOH}}^2} \right)$$

$$\Phi_{\text{receptor 32}} = 0.032$$

### 8. Rendimiento cuántico del receptor 33



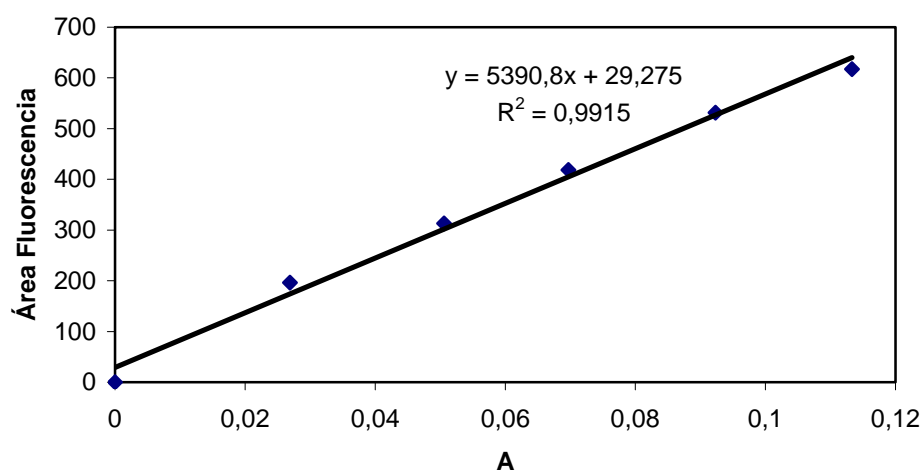
**Figura 28.** Espectros de absorción UV-Vis de disoluciones de distintas concentraciones del receptor **33** en DMSO.



**Figura 29.** Espectros de emisión de fluorescencia ( $\lambda_{ex}=363 \text{ nm}$ ) de disoluciones de distintas concentraciones del receptor **33** en DMSO.



A ( $\lambda=363$ nm)	Área fluorescencia
0	0
0.0269	196.521
0.0506	313.339
0.0697	418.482
0.0923	531.637
0.1133	617.537



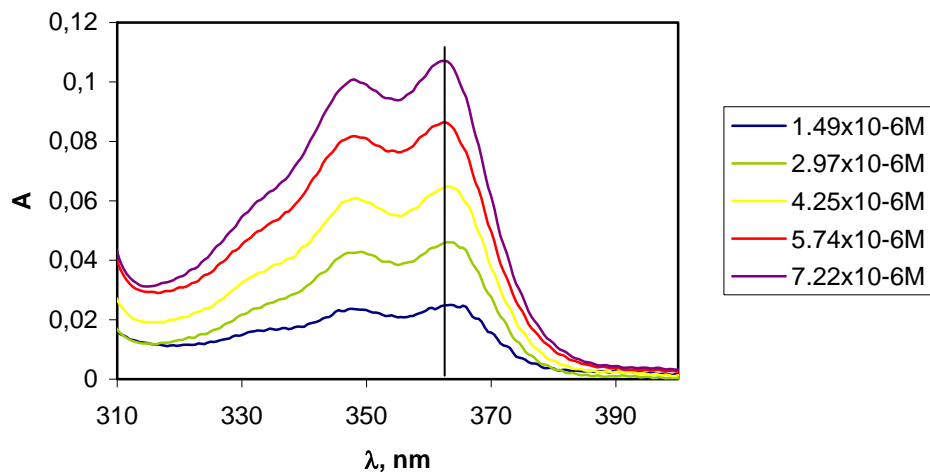
**Figura 30.** Representación de Área de Fluorescencia frente a Absorbancia de las disoluciones del receptor **33** en DMSO.

$$\text{Grad}_{\text{receptor 33}} = 5.390,8.$$

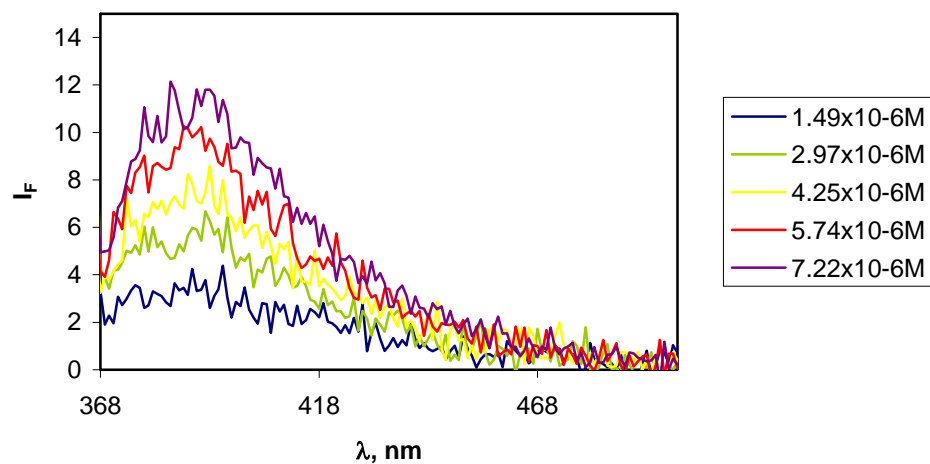
$$\Phi_{\text{receptor33}} = \Phi_{\text{antraceno}} \left( \frac{\text{Grad}_{\text{receptor33}}}{\text{Grad}_{\text{antraceno}}} \right) \left( \frac{\eta_{\text{DMSO}}^2}{\eta_{\text{EtOH}}^2} \right)$$

$$\Phi_{\text{receptor 33}} = 0.034$$

### 9. Rendimiento cuántico del receptor 34

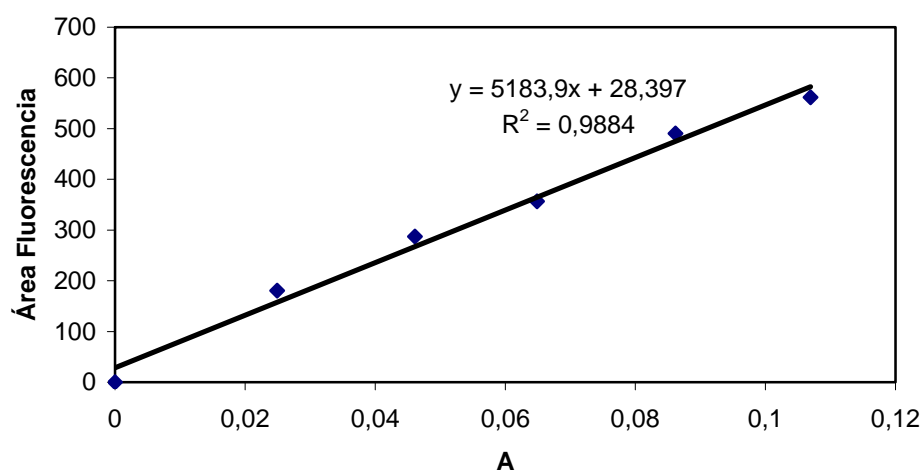


**Figura 31.** Espectros de absorción UV-Vis de disoluciones de distintas concentraciones del receptor **34** en DMSO.



**Figura 32.** Espectros de emisión de fluorescencia ( $\lambda_{ex}=363 \text{ nm}$ ) de disoluciones de distintas concentraciones del receptor **34** en DMSO.

A ( $\lambda=363$ nm)	Área fluorescencia
0	0
0.0249	180.498
0.0461	286.925
0.0649	356.337
0.0862	490.499
0.1069	561.617



**Figura 33.** Representación de Área de Fluorescencia frente a Absorbancia de las disoluciones del receptor **34** en DMSO.

$$\text{Grad}_{\text{receptor 34}} = 5.183,9.$$

$$\Phi_{\text{receptor 34}} = \Phi_{\text{antraceno}} \left( \frac{\text{Grad}_{\text{receptor 34}}}{\text{Grad}_{\text{antraceno}}} \right) \left( \frac{\eta_{\text{DMSO}}^2}{\eta_{\text{EtOH}}^2} \right)$$

$$\Phi_{\text{receptor 34}} = 0.033$$