

Dr. Romen Carrillo Fumero y el Dr. Tanausú Santos Sierra, componentes del Grupo de Investigación Estructura, Diseño y Función Molecular adscritos a la Titulación Máster en Biomedicina por la ULL

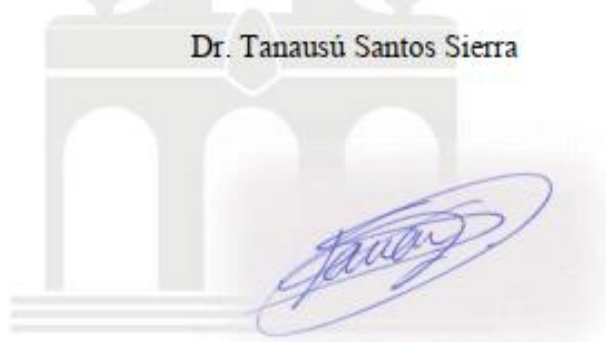
CERTIFICAN

- Que el Trabajo Fin de Máster (TFM) titulado “Síntesis de anillos moleculares β -enaminona para la captación y detección de aniones” ha sido realizado bajo nuestra supervisión por D^a Irene Pulido Castillo, matriculada en el Máster en Biomedicina, durante el curso académico 2021-22.
- Que una vez revisada la memoria final del TFM, damos nuestro consentimiento para ser presentado a la evaluación (lectura y defensa) por el Tribunal designado por la Comisión Académica de la Titulación.
- Que se ha indicado expresamente, a través del mecanismo de entrega de la memoria TFM por sede electrónica ULL, el deseo de hacer público o no los resultados del TFM.

Para que conste, se firma el presente certificado en La Laguna a 01/07/2022

Dr. Romen Carrillo Fumero

Dr. Tanausú Santos Sierra



Trabajo Fin de Máster

Síntesis de anillos moleculares β -enaminona para la captación y detección de aniones

Máster de Biomedicina

Curso 2021-2022

Irene Pulido Castillo

Tutor: Romen Carrillo Fumero

Cotutor: Tanausú Santos Sierra

Grupo de investigación: Ciencias Moleculares. Estructura,
diseño y función molecular



Índice de abreviaturas

ACN: acetonitrilo

AcOEt: acetato de etilo

AcOH: ácido acético

BF₃·Et₂O: éter dietílico de trifluoruro de boro

CDCl₃: cloroformo deuterado

CHCl₃: cloroformo

DCM: diclorometano

DABCO: trietilendiamina

EtOH: etanol

Hex: hexano

H₂SO₄: ácido sulfúrico

LiAlH₄: hidruro de litio y aluminio

MeOH: metanol

N₂: nitrógeno

NaN₃: azida de sodio

NaOH: hidróxido sódico

PCC: clorocromato de piridino

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

TBAHSO₄: Tetrabutilamonio bisulfato

TBACl: cloruro de tetrabutilamonio

TEA: Trietanolamina

THF: tetrahidrofurano

TLC: cromatografía en capa fina

Índice

Resumen.....	5
1. Introducción.....	6
1.1 Antecedentes	8
1.1.1 Transportadores aniónicos sintéticos.....	9
1.1.2 Macrociclos o anillos moleculares	10
1.1.3 Actualidad	12
2. Hipótesis y objetivo	12
3. Materiales y métodos.	14
3.1 Reactivos y disolventes	14
3.2 Técnicas experimentales	14
3.3 Técnicas cromatográficas	14
3.4 Parte experimental.....	16
3.4.1 Síntesis de los precursores del receptor.....	16
3.4.2 Síntesis de los precursores del anillo molecular.....	18
3.4.3 Síntesis del receptor	22
3.4.4 Síntesis del anillo molecular	23
3.4.5 Estudio de la constante de asociación	24
3.4.6 Síntesis del receptor fluorescente.....	25
4. Resultados y discusión	26
4.1 Síntesis de precursores	26
4.2 Síntesis de receptores	28
4.3 Síntesis de anillos moleculares.....	28
4.4 Estudios de la constante de asociación del receptor.....	29
4.5 Estudio de la constante de asociación del anillo molecular.	32
4.6 Estudio de fluorescencia.....	33
5. Conclusiones	33
6. Bibliografía	35
7. Anexo.....	38

Resumen

El desarrollo de entidades químicas que promuevan el transporte transmembrana de aniones están añadiendo nuevas aspiraciones para el tratamiento de canalopatías (por ejemplo, fibrosis quística) mediante la sustitución de los canales iónicos naturales defectuosos. La disponibilidad de estas entidades químicas adecuadas es todavía escasa por la dificultad que presenta su síntesis y también por su conocimiento relativamente escaso frente a entidades químicas que promueven el transporte transmembrana de cationes.

En este trabajo se presenta un anillo molecular de beta-enaminona sintético desarrollado a partir de diferentes precursores para estudiar la captación y detección de aniones.

Abstract

The development of chemical entities that promote the transmembrane transport of anions are adding new aspirations for the treatment of channelopathies (e.g., cystic fibrosis) by replacing defective natural ion channels. The availability of these suitable chemical entities is still scarce because of the difficulty in their synthesis and also because of their relatively scarce knowledge versus chemical entities that promote transmembrane transport of cations.

In this work we present a synthetic beta-enaminone molecular ring developed from different precursors to study anion capture and sensing

1. Introducción

Es indiscutible que los iones son fundamentales para vida, pues de ellos dependen varios procesos biológicos de elevada importancia como, por ejemplo: el transporte de sustancias entre las células o el impulso nervioso^{1,2}. Por esta y más razones, parece necesario prestarles atención.

Los iones son partículas cargadas, positivas o negativas, capaces de ser atraídas o repelidas por campos eléctricos. En la naturaleza los podemos encontrar en las minas, en sus formas sólidas, o incluso disueltos como por ejemplo los electrolitos que componen la sangre o los que se encuentran dispersos en el agua de mar.³

Para un óptimo funcionamiento de dichos procesos biológicos es necesario que los iones se encuentren en una concentración o intervalo de concentraciones muy concreto, y es por ello que su transporte para cumplir estos requisitos es de máxima importancia⁴.

Los sistemas vivos, como las células, han sido capaces de diferenciarse entre sí a través de la construcción de una barrera lipofílica fluida y semipermeable a la mayoría de las moléculas hidrosolubles (los iones). Es lo que conocemos como la membrana celular (Ilustración 1).^{5,6}

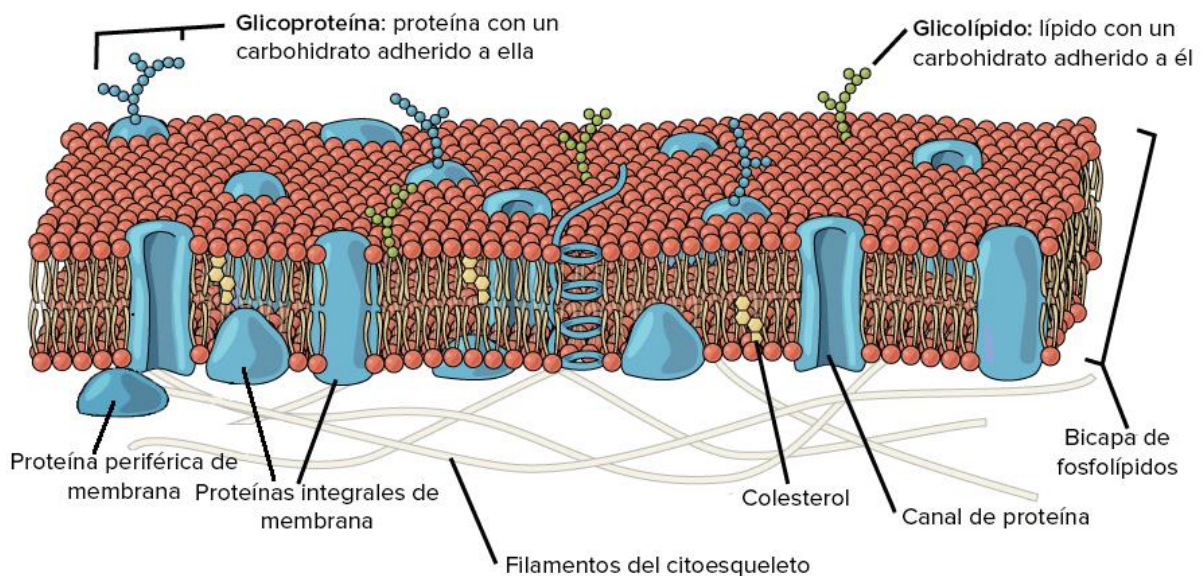


Ilustración 1: Estructura de la membrana celular

Este “aislamiento” es necesario por muchas razones, pero a su vez es un inconveniente a la hora de comunicarse con su entorno mediante el transporte de sustancias desde el exterior al interior celular o viceversa.

Atendiendo a los iones, estos son incapaces de atravesar la bicapa lipídica por sí solos, aunque haya un gradiente de potencial químico o electroquímico favorable. Por ello las células han desarrollado sistemas complejos de transporte para cumplir esta función y son las conocidas proteínas transportadoras de membranas (Ilustración 2).

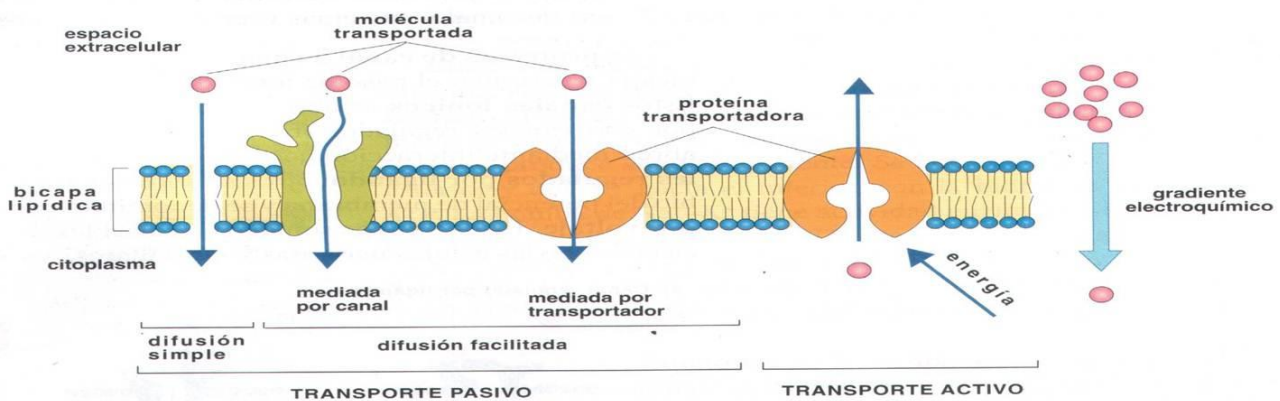


Ilustración 2: Transporte transmembrana de moléculas

Un proceso de transporte que requiera proteínas que faciliten el movimiento de moléculas se denomina transporte facilitado. En todas las membranas biológicas encontramos dos grandes grupos de sistemas de transporte facilitado: canales y transportadores⁷.

Los canales son estructuras proteicas que forman un conducto hidrofílico en la membrana a través del cual pueden pasar determinadas moléculas por difusión. Por otro lado, los transportadores son estructuras proteicas que se asocian de forma específica con la molécula que será transportada y la ayudan a desplazarse a través de la membrana.

El pasaje a través de canales no requiere aporte de energía (transporte pasivo) ya que las moléculas se mueven impulsadas por el gradiente de potencial químico o electroquímico. Lo mismo pasa con algunos tipos de transportadores en los que el transporte facilitado es pasivo. Sin embargo, otros grupos de transportadores requieren de energía para realizar el transporte (transporte activo)⁸.

Retomando el tema que nos atañe. Una alteración y/o inhabilitación en el transporte de iones puede ocasionar un problema fisiológico que puede drásticamente traducirse en serios problemas de salud.

De hecho, recientemente se ha definido el concepto de canalopatía⁹, que hace referencia a defectos en la función de los canales iónicos que dan lugar a alteraciones fisiológicas importantes en diferentes tejidos del organismo. Se pueden producir por alteraciones genéticas o por enfermedades autoinmunes, pero de cualquier manera se produce un fallo en el transporte de un ion debido a que el canal no se ha formado correctamente quedando inactivado, o porque la cinética de transporte de un canal activo es escasa. Un ejemplo de ello son los defectos en el transporte del anión cloruro a través de la membrana ya que puede dar lugar a varias enfermedades siendo la más destacada la fibrosis quística.

La fibrosis quística es una enfermedad genética que produce malformaciones de una proteína compleja llamada CFTR, por su sigla en inglés “cystic fibrosis transmembrane regulator”, que funciona como un canal para el paso del anión cloruro¹⁰.

Actualmente no hay una cura específica para esta enfermedad, pero si terapias dirigidas para reducir los síntomas. De manera general, estas terapias suelen estar basadas en el desarrollo de entidades químicas que emulan la función de los propios compuestos naturales o a la simple modificación o mejora de dichas entidades^{11,12}.

1.1 Antecedentes

Desde hace algunas décadas, la química supramolecular ha experimentado un gran desarrollo gracias al estudio y el entendimiento de las interacciones intermoleculares no-covalentes¹³.

Las interacciones no-covalentes determinan las estructuras de macromoléculas y son responsables del proceso de reconocimiento molecular. Entre ellas se encuentran los enlaces de hidrógenos, interacciones de Van der Waals, interacciones electrostáticas, etc.^{14,15}

Además, de manera paralela, esto ha servido para comprender mejor multitud de estructuras complejas y procesos biológicos que se encuentran en la naturaleza. De hecho, una familia de estas estructuras o moléculas biológicas que llevan a cabo procesos bioquímicos importantes son las enzimas, las cuales reconocen selectivamente a un sustrato determinado y se unen a él mediante interacciones no covalentes para realizar una acción concreta¹⁶. Este hecho sobre el reconocimiento molecular fue planteado por primera vez por Emil Fischer¹⁷ (Ilustración 3).



Ilustración 3: modelo llave-cerradura

Todo esto ha permitido el desarrollo de una gran diversidad de estructuras sintéticas que permiten la identificación y transporte de iones y/o moléculas importantes.

1.1.1 Transportadores aniónicos sintéticos

La síntesis de transportadores hasta la actualidad abarca una gran cantidad y variedad de moléculas. Las interacciones de hidrógeno (interacción no-covalente) para interactuar con los aniones son introducidas a través de diferentes grupos funcionales como las amidas, tioamidas, grupos ureido, etc¹⁸.

A partir del trabajo pionero de Crabtree¹⁹ a finales de los años 90, las isoftalamidas se han utilizado en diversos estudios como agentes transportadores de aniones. Además, se han explorado otros grupos funcionales como las ureas y tioureas realizado por Mark Glyn y colaboradores²⁰, las tioamidas estudiado por J. Chmielewski y colaboradores²¹ (Ilustración 4), así como otros factores que pueden influir en la captación y transporte de un anión como es el impedimento estérico investigado por Gale y colaboradores²², cambios de pH, interacciones intramoleculares, lipofilicidad, tamaño, etc.

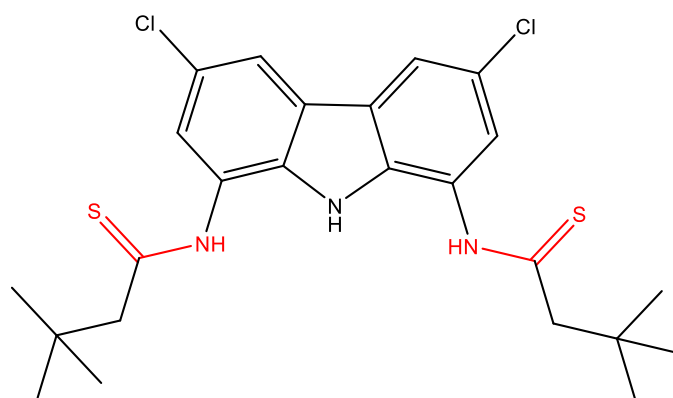


Ilustración 4: Transportador con tioamidas (marcadas en color) sintetizado por J. Chmielewski y colaboradores

Varios de estos transportadores aniónicos sintéticos han sido probados en membranas y sistemas celulares y han dado resultados prometedores, pero hay que realizar más estudios de captación y transporte para establecer claramente qué diseños producen mayores flujos de anión. Asimismo, considerando que tienen un gran potencial frente a las canalopatías, hay que tener en cuenta factores farmacocinéticos como la toxicidad no deseada, inestabilidad metabólica, etc²³.

1.1.2 Macrociclos o anillos moleculares

Los macrociclos o anillos moleculares son compuestos cíclicos que poseen una cavidad central con sitios de unión que interactúan con un anión mediante fuerzas intermoleculares débiles como son las interacciones de enlace de hidrógeno.

Cabe destacar que han demostrado ser fundamentales para la base del reconocimiento molecular y han establecido aplicaciones potenciales en la química y biología, como la detección mediante fluorescencia, el suministro de fármacos y el transporte de aniones²⁴.

El desarrollo de estos macrociclos es un campo en auge de la química supramolecular, y hasta el día de hoy se han sintetizado una gran variedad que contienen una cavidad interna bien definida y rígida capaces de captar o interactuar con diferentes aniones.

Como en el caso de los transportadores, las interacciones de hidrógeno para interactuar con los aniones son introducidas a través de diferentes grupos funcionales. Asimismo, varios factores afectan a la captación o interacción del anillo molecular con el anión estando la mayoría relacionados con la coordinación geométrica entre ambos como son el tamaño, forma, carga, etc²⁵.

Un ejemplo destacable de los macrociclos es la conocida “cyanostar” sintetizada por Amar H.²⁶ y colaboradores. Se trata de un macrociclo constituido por grupos tipo cianoestilbeno con enlaces CH dadores de H, deficientes electrónicamente capaces de interactuar con aniones. Gracias a su estructura rígida y su forma circular estos hidrógenos deficientes electrónicamente que apuntan hacia su interior crean una cavidad interna electropositiva capaz de interactuar con aniones muy fuertemente, en especial con aniones voluminosos como el hexafluoruro de fósforo, entre otros. Esto fue demostrado, estudiando la afinidad de unión de diversos aniones con diferentes tamaños. Observándose una lógica dependencia, además de los grupos funcionales implicados, de su tamaño y complementariedad geométrica entre el complejo anión-receptor.

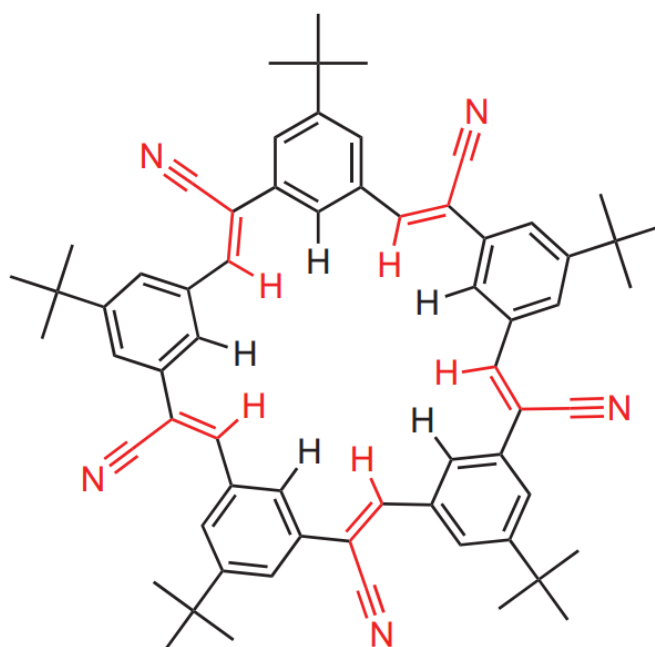


Ilustración 5: estructura de cyanostar

Como se ha comentado anteriormente, una ventaja que presentan estos macrociclos moleculares, y también los transportadores, es que permiten el acoplamiento de moléculas que aumentan su fluorescencia. De esta manera los diferentes macrociclos o transportadores presentan una mayor fluorescencia lo que permite una detección eficiente de aniones mediante espectroscopias de UV-Vis y fluorescencia. Un ejemplo de ello fue la investigación realizada por Chmielewski, Quesada y colaboradores²⁷, quienes desarrollaron una serie de receptores que presentaban fluorescencia y estudiaron como esa fluorescencia variaba según el receptor captaba un anión.

1.1.3 Actualidad

Este campo de la química ha experimentado recientemente un auge tan trascendental que merece ser tenido muy en cuenta. Esto lo podemos ver simplemente fijándonos en el elevadísimo número de publicaciones de alto impacto publicadas desde entonces. Sin embargo, a día de hoy sigue existiendo un amplio recorrido para conocer cuáles son las estructuras precisas, preferencias conformacionales, afinidades aniónicas, condiciones experimentales, etc., que permiten obtener una entidad aniónica con afinidades, selectividades y sensibilidades específicas.

2. Hipótesis y objetivo

Como se ha visto en la introducción resulta novedoso y necesario encontrar nuevos sistemas moleculares funcionales capaces de interactuar con iones y/o moléculas. Para ello, es fundamental el estudio de los grupos funcionales conocidos, como de poder encontrar nuevos capaces de reconocer o interactuar con los iones o moléculas que se quieran tomar a estudio, y si es posible de manera selectiva. Atendiendo a la disposición espacial de estos grupos en la estructura intrínseca del receptor y al volumen disponible del mismo como a la complementariedad del complejo receptor-huésped.

Inspirados en los trabajos de la cyanostar de Amar H. nombrado previamente, planteamos una nueva clase de estructuras moleculares funcionales, basadas en un nuevo sistema deficiente electrónicamente y capaz de interactuar con aniones, constituido por grupos de beta-enaminona. Este grupo de beta-enaminona se forma entre un grupo amino y un compuesto β -dicarbonílico.

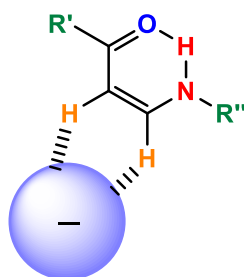


Ilustración 6: grupo beta-enaminona con los hidrógenos interactuando con un anión

En un primer objetivo se busca sintetizar un receptor molecular de aniones pequeños, tipo cloruro. Una vez sintetizado se procederá a realizar su completa caracterización y posteriormente se realizarán estudios de sus propiedades físico-químicas. Como por ejemplo el cálculo de la constante de asociación entre el receptor y aniones pequeños, y si fuera posible se intentará colaborar con otros grupos especialistas en el transporte de aniones a través de la membrana.

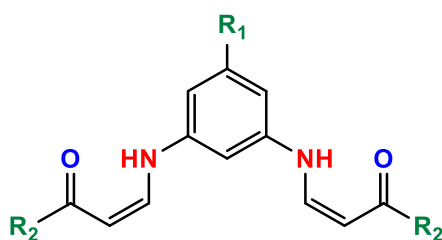


Ilustración 7: receptor a sintetizar

Los estudios previos realizados con el receptor molecular nos podrán servir de ayuda para el segundo objetivo que consistirá en la síntesis, caracterización y estudio de las propiedades fisicoquímicas de anillos moleculares. Teniendo en cuenta el tamaño que presenta la cavidad interna de los anillos moleculares se hipotetiza que estas estructuras presenten la capacidad de interactuar con aniones más grandes.

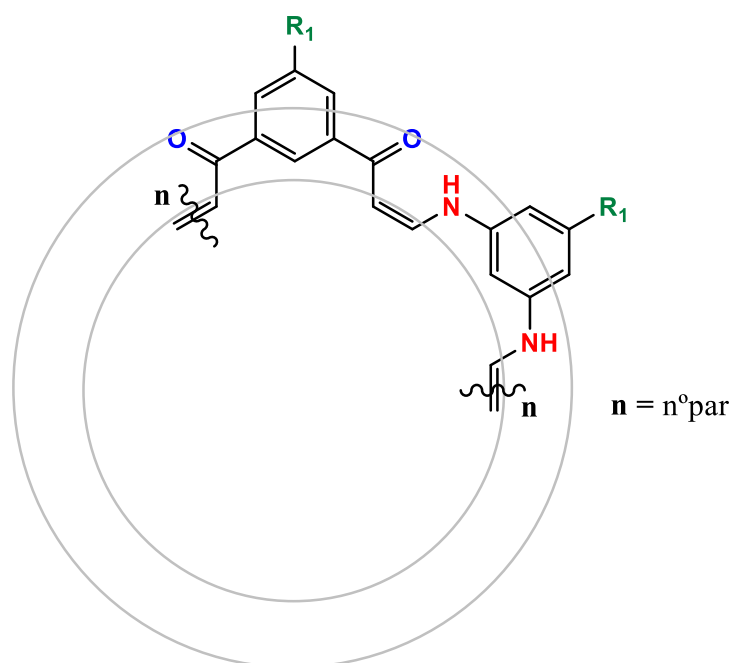


Ilustración 8: anillo molecular basado en beta-enaminona

Ambas estructuras, receptor y anillo molecular, presentan fluorescencia según la experiencia previa en nuestro grupo de investigación y los antecedentes. Por ello, el tercer objetivo se basa en intentar encontrar las condiciones apropiadas para modificar dicha fluorescencia, posiblemente aumentándola tras la adición de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Si se consiguiese superar este objetivo se podría estudiar cómo cambia esa fluorescencia cuando el receptor interactúa con diferentes aniones.

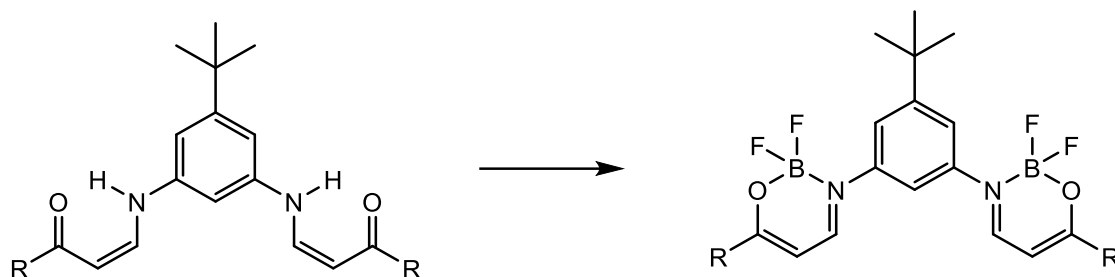


Ilustración 9: receptor sin y con el $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

3. Materiales y métodos.

3.1 Reactivos y disolventes

Los diferentes reactivos de partida y los disolventes orgánicos (hexano, acetato de etilo, diclorometano, etc.) utilizados en el desarrollo de este trabajo fueron comprados directamente a las casas comerciales pertinentes. Para su posterior uso no fue necesario realizar ningún tratamiento previo de purificación.

3.2 Técnicas experimentales

La resonancia magnética nuclear (RMN) es una de las técnicas más importantes a la hora de determinar estructuras de compuestos orgánicos. La caracterización de los compuestos obtenidos en este trabajo fue realizada utilizando los espectrómetros de RMN multinuclear Bruker Avance II-400 y 500.

Todas las muestras fueron preparadas utilizando cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente.

3.3 Técnicas cromatográficas

Las técnicas cromatográficas son métodos físicos de separación, identificación y purificación de los componentes de una mezcla para su análisis cualitativo y/o cuantitativo. Los componentes que se desean separar, identificar o purificar se distribuyen entre dos fases: una fase estacionaria y una fase móvil. La separación se consigue debido a que los componentes tienen distintas afinidades con la fase móvil y/o estacionaria.

Las técnicas cromatográficas utilizadas en este TFM son la cromatografía en columna y la cromatografía de capa fina (TLC).

- Cromatografía en columna

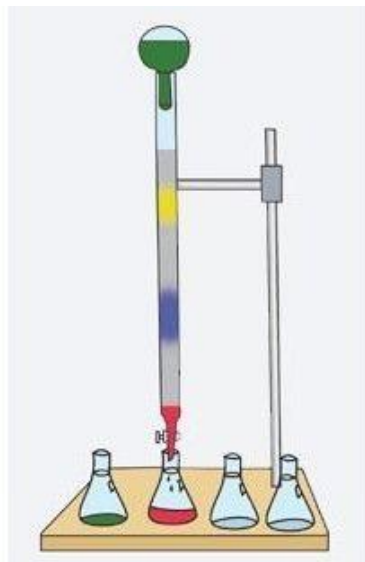


Ilustración 10: esquema cromatografía en columna

La columna está formada por una fase estacionaria sólida. En nuestro caso siempre utilizamos gel de sílice. La fase móvil puede ser un eluyente o una mezcla de eluyentes de composición variable. Algunos ejemplos de estos pueden ser: hexano, acetato de etilo, diclorometano, etc. En este trabajo se utilizaron diferentes mezclas según lo requería el producto que se quería purificar o separar. Los componentes se van separando a lo largo de la columna a medida que se introduce el eluyente.

- Cromatografía en capa fina (TLC)

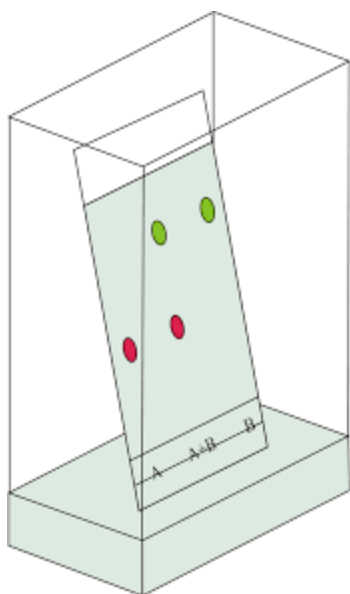


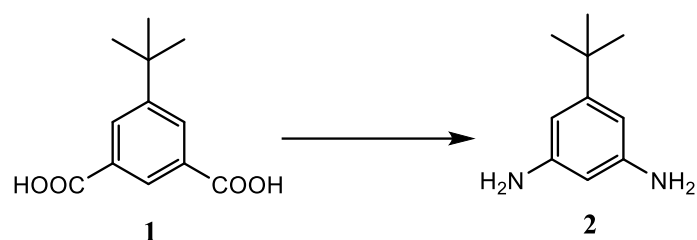
Ilustración 11: esquema TLC

La cromatografía en capa fina es una técnica que consiste en una placa compuesta de una fase estacionaria polar (usualmente de gel de sílice) adherida a una superficie sólida, que puede ser de vidrio, aluminio u otro soporte adecuado. En la base de la placa se siembra una pequeña muestra del producto. Posteriormente, en una cubeta conteniendo el eluyente o la mezcla de eluyentes que se requiera (fase móvil), se introduce la placa cromatográfica y se deja que dicha mezcla eluyente ascienda por la placa y comience así el proceso de separación.

3.4 Parte experimental

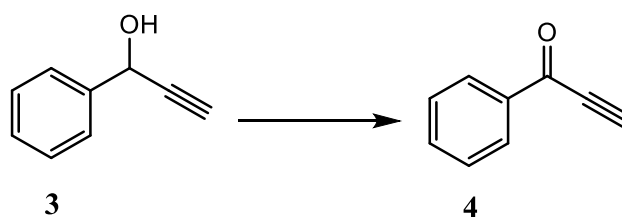
3.4.1 Síntesis de los precursores del receptor

- Síntesis de 5-tert-butilbenceno-1,3-diamina



En el primer paso de la reacción, en un balón de 100 mL se añadió H_2SO_4 concentrado (5 mL) y CHCl_3 (5 mL). Tras esto, se añadió el reactivo de partida, ácido 5-terc-butil isoftálico (873,5 mg; 3,93 mmol), al balón con agitación para que se disolviera completamente. Luego se adicionó lentamente NaN_3 (562,1 mg; 8,65 mmol) durante media hora. Tras finalizar la adición se agitó y calentó la reacción a 45°C durante 5 horas, siempre bajo atmósfera inerte de N_2 . Después, se eliminó el CHCl_3 bajo presión reducida. Al residuo resultante se le añadió lentamente una disolución saturada de NaOH , manteniendo el balón a 0°C usando un baño de agua-hielo. Una vez comprobado la neutralidad de la disolución se extrajo con AcOEt (x3). Entonces se concentró y el producto se purificó mediante columna cromatográfica utilizando gel de sílice y una mezcla de eluyentes de Hex/ AcOEt (40/60) obteniéndose un sólido marrón con un rendimiento del 62 %. **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, Cloroformo-d): δ 5.93 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), δ 5.73 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), δ 4.08 (s, 4H), δ 1.09 (s, 9H). **HRMS (ESI) m/z** : calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2$: 164,2400, encontrado: 165,1389.

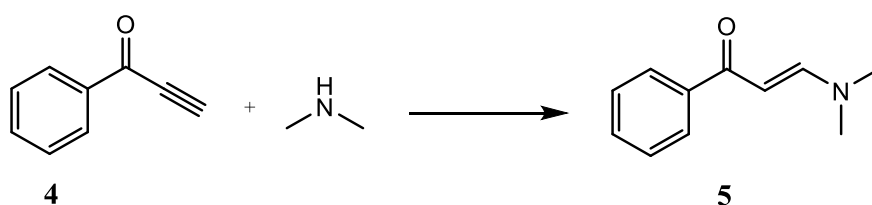
- Síntesis del 1-fenil-2-propin-1-ona



Se disolvió el producto de partida, 1-fenil-2-propin-1-ol (2150 mg; 16,27 mmol) en acetona y se puso en un baño de agua/hielo para que alcanzara 0°C . Luego se añadió el reactivo de Jones (10 mL aproximadamente) gota a gota hasta que la disolución se tornó de color naranja. Tras esto, se retiró la reacción del baño de agua/hielo y se dejó agitando

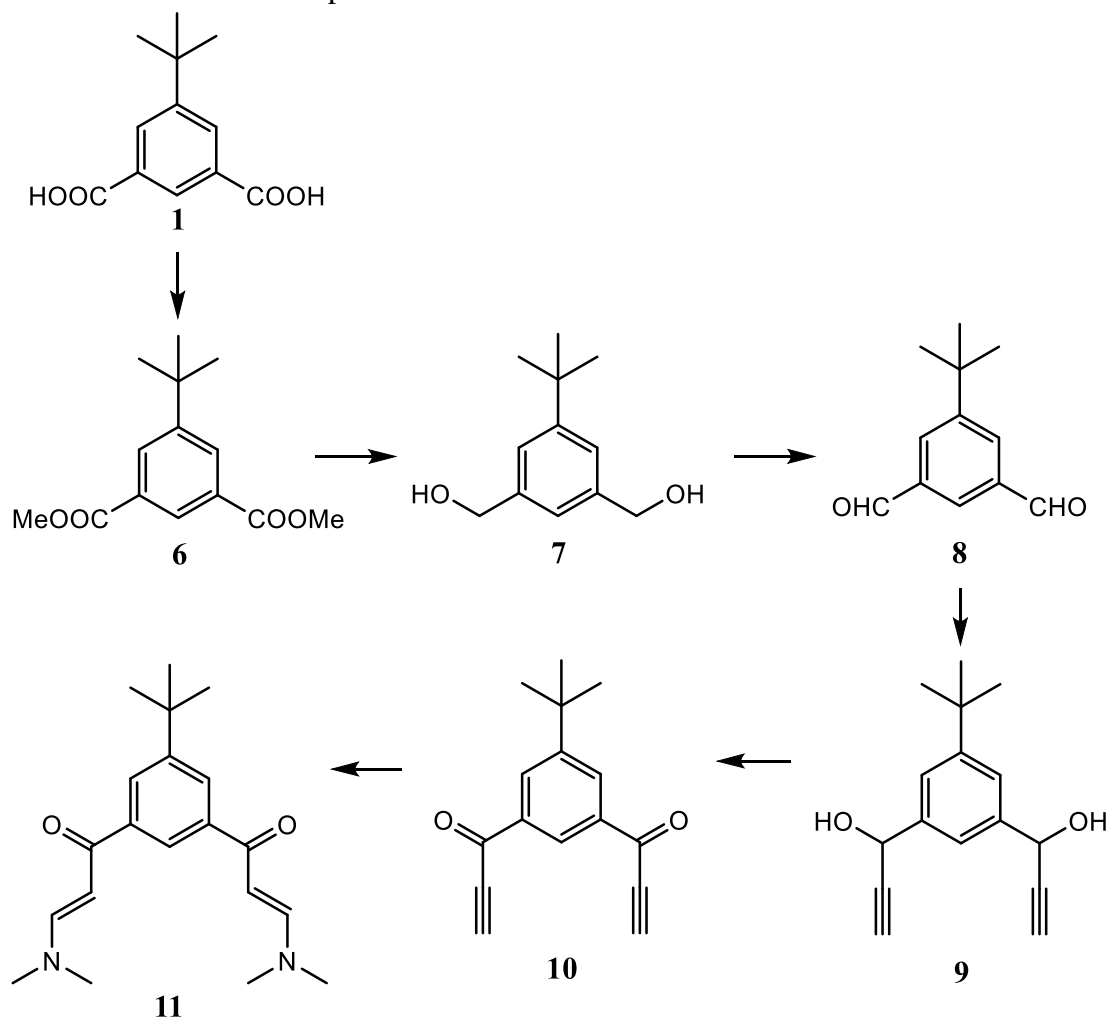
durante 16 horas a temperatura ambiente. Entonces se añadió el 2-propanol hasta que la disolución tuviera un color verde-turquesa. Una vez comprobado por TLC que no queda reactivo de partida, se extrajo con 3 porciones de DCM y se purificó el producto mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice y una mezcla de eluyentes Hex/AcOEt (90:10). El producto puro y seco se caracterizó por H-RMN. Se obtuvo un rendimiento del 94 %. **¹H-NMR** (500 MHz, Cloroformo-d): δ 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 2H), δ 7.58 (t, J = 7.4 Hz, 1H), δ 7.44 (t, J = 7.8, 2H), δ 3.38 (s, 1H). **¹³C-NMR** (126 MHz, Cloroformo-d): δ 177.43 (Cx1), δ 136.15 (Cx1), δ 134.56 (Cx1), δ 129.73 (CHx2), δ 128.71 (CHx2), δ 80.80 (Cx1), δ 80.28 (CHx1). **HRMS** (ESI) m/z: calculado para C₉H₆O₁: 130,1400, encontrado: 147,0453.

- Síntesis de 3-(dimetilamino)-1-fenil-2-propen-1-ona

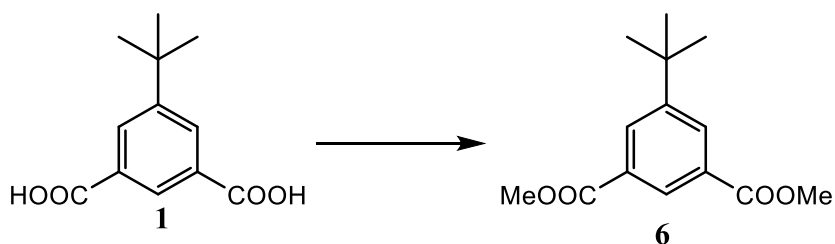


En un balón de 50 mL se añadió el 1-fenil-2-propin-1-ona (27,5 mg; 0,21 mmol) y la dietilamina (17,12 mg; 0,21 mmol) junto con el disolvente DMC (2,5 mL). Se dejó agitando hasta que ambos reactivos se disolvieron y tras esto se añadió DABCO (2,3 mg; 0,021 mmol) y por último TEA (0,05 mL). Tras 16 horas de reacción, se paró la reacción añadiendo agua y se extrajo el producto con tres porciones de DCM. La purificación del producto se realizó mediante una cromatografía en columna utilizando gel de sílice y una mezcla de eluyentes Hex/AcOEt (40:60). Una vez obtenido el producto puro y seco, se realizó su caracterización por RMN-H, C-RMN y espectroscopia de masas. Se obtuvo un rendimiento de 79% %. **¹H-NMR** (500 MHz, Cloroformo-d): δ 7.82 (d, J = 6.7 Hz, 2H), δ 7.72 (d, J = 12.4 Hz, 1H), δ 7.37 (d, J = 6.8 Hz, 2H), δ 7.33 (q, J = 5.3 Hz, 1H), δ 5.64 (d, J = 12.4 Hz, 1H), δ 2.94 (d, J = 81.9 Hz, 6H). **¹³C-NMR** (126 MHz, Cloroformo-d): δ 188,9 (Cx1), δ 154,4 (Cx1), δ 140,7 (Cx1), δ 131,0 (CHx2), δ 128,3 (CHx2), δ 127,64 (Cx1), δ 92,4 (Cx1), δ 37,4 (CH₃x2).

3.4.2 Síntesis de los precursores del anillo molecular



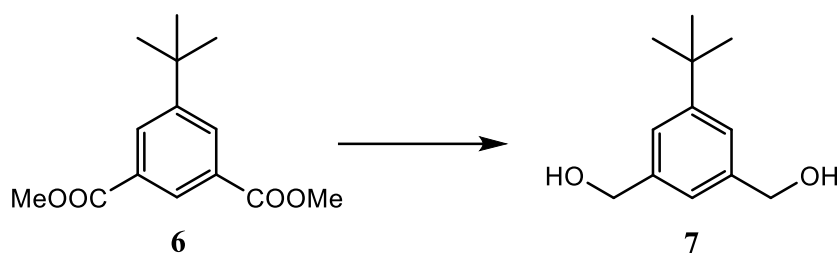
- Síntesis de 5-(terc-butil)isofталato de dimetilo



En un balón de 50 ml se añade el producto **1** (2170 mg; 9,57 mmol) junto con el disolvente MeOH (20 ml) y con H₂SO₄ (1 ml). Esta mezcla de reacción se dejó en un sistema de reflujo durante 2,5 horas. Tras esto se dejó enfriando hasta alcanzar la temperatura ambiente y se diluyó con AcOEt. Se lavó con NaOH 10% para neutralizar el ácido que pueda permanecer, y por último se lavó con brine. Finalmente, el producto se concentró, y una vez estuviera seco se realizó su caracterización por las técnicas usuales. Se obtuvo

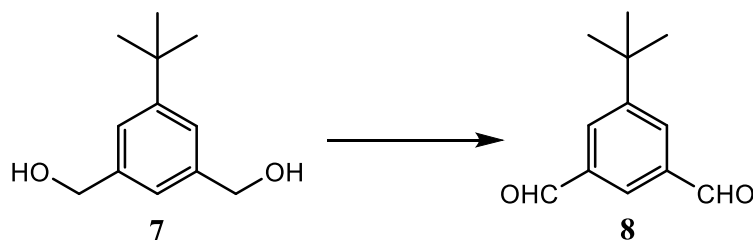
un rendimiento del 90 %. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Cloroformo-d): δ 8.50 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 3.95 (s, 6H), 1.37 (s, 9H). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, Cloroformo-d): δ 166.8 (Cx2), δ 152.3 (Cx1), δ 131.1 (Cx2), δ 130.5 (Cx1), δ 128.2 (CHx2), δ 52.4 (CH₃x2), δ 35.1 (Cx1), δ 31.3 (CH₃x3). **HRMS** (ESI) m/z: calculado para C₁₄H₁₈O₄: 250,2903, encontrado: 251,1278.

- Síntesis de 5-tert-butilbenceno-1,3-dimetanol



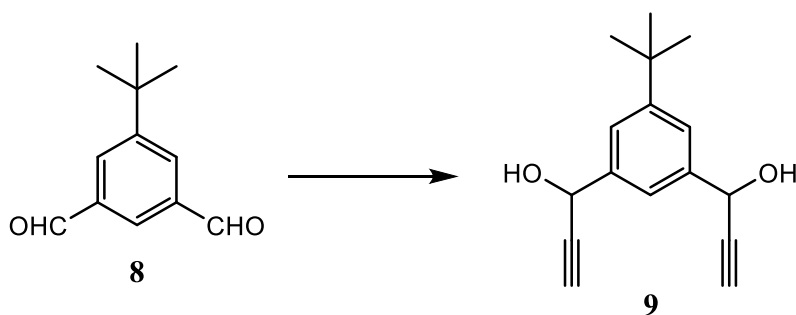
A una suspensión de LiAlH₄ (1147 mg; 28,71 mmol) en 10 mL de THF a 0°C se añadió el producto 6 (2395 mg; 9,57 mmol) en 10 mL de THF lentamente. Tras dejar la reacción agitando a temperatura ambiente durante una noche y una vez comprobado por TLC que no queda reactivo de partida se procede a parar la reacción añadiendo agua y NaOH a 0°C. Finalmente se extrae el producto con AcOEt, se filtra por celita para eliminar las sales de aluminio y se purifica el producto por cromatografía en columna utilizando un eluyente Hex/AcOEt (40:60). Una vez concentrado y seco se procedió a realizar su caracterización. Se obtuvo un rendimiento del 95 %. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Cloroformo-d): δ 7.32 (s, 2H), δ 7.19 (s, 1H), δ 4.69 (s, 4H), δ 1.83 (s, 2H), δ 1.33 (s, 9H). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, Cloroformo-d): δ 152.2 (Cx2), δ 141.06 (Cx1), δ 123.6 (Cx2), δ 123.1 (Cx1), δ 65.7 (CHx2), δ 34.9 (Cx1), δ 31.5 (CH₃x3).

- Síntesis de 5-(terc-butyl)isofthalaldehído



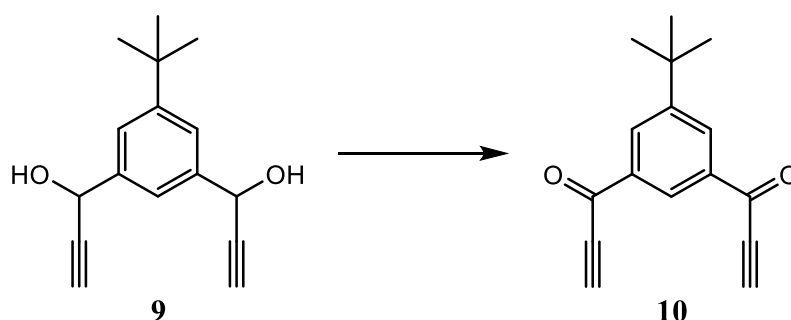
Se disuelve el producto 7 (529,5 mg; 2,73 mmol) en DCM (20 mL) y se le añade una mezcla de gel de sílice (2000 mg) y PCC (1799 mg; 8,18 mmol) a temperatura ambiente. Se deja agitando y reaccionando durante una noche para al día siguiente concentrar y directamente se purificó mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente Hex/AcOEt (80:20). Se realizó la caracterización y se obtuvo un rendimiento del 92 %. **¹H-NMR** (500 MHz, Cloroformo-d): δ 10.11 (s, 2H), 8.19 (s, 2H), 1.41 (s, 9H). **¹³C-NMR** (126 MHz, Cloroformo-d): δ 191.6 (Cx2), 153.8 (Cx1), 137.2 (Cx1), 131.8 (Cx2), 129.2 (CHx2), 35.3 (Cx1), 31.3 (CH₃x3). **HRMS** (ESI) m/z: calculado para C₁₂H₁₄O₂: 190,2384, encontrado: 205,0870.

- Síntesis de 1,1'-(5-(terc-butil)-1,3-fenileno)bis(prop-2-in-1-ol)



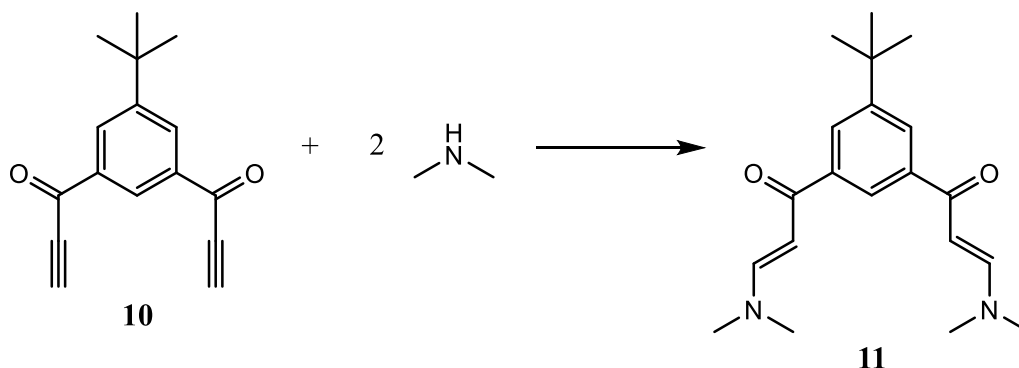
Se añade el producto 8 (235 mg; 1,24 mmol) en THF (10 mL) bajo atmósfera inerte usando argón y condiciones anhidra, es decir, sin presencia de humedad. Una vez establecidas las condiciones necesarias en el balón de reacción se añade el magnesiano de acetileno (7,43 mL; 3,71 mmol) y se deja agitando a temperatura ambiente durante una noche. Finalmente se concentró el producto y se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente Hex/AcOEt (70:30). Se caracterizó y se obtuvo un rendimiento del 87 %. **¹H-NMR** (500 MHz, Cloroformo-d): δ 7.58 (s, 2H), 7.56 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 2.69 (s, 2H), 2.22 (s, 2H), 1.35 (s, 9H). **¹³C-NMR** (126 MHz, Cloroformo-d): δ 152.6 (Cx1), 140.3 (Cx1), 124.2 (Cx2), 122.3 (CHx2), 83.6 (Cx2), 75.2 (CHx2), 64.8 (CHx2), 35.2 (Cx1), 31.5 (CH₃x3).

- Síntesis de 1,1'-(5-(terc-butil)-1,3-fenileno)bis(prop-2-in-1-ona)



El producto 9 (408,6 mg; 1,71 mmol) se disuelve en acetona (10 mL). Luego se fue añadiendo poco a poco el reactivo de Jones (3 mL aproximadamente) hasta que se produjo un cambio de color a naranja. La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante una noche y una vez comprobado por TLC que no quedaba producto de partida, se procedió a parar la reacción añadiendo 2-propanol (2 mL) hasta que la solución adquirió un color verde turquesa. Entonces se añade agua y se extrae con tres porciones de DCM. Finalmente, se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente Hex/AcOEt (85:15). Una vez el producto puro se ha concentrado se realizó su caracterización. Se obtuvo un rendimiento del 85 %. **¹H-NMR** (500 MHz, Cloroformo-d): δ 8.77 (s, 1H), 8.43 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 1.40 (s, 9H). **¹³C-NMR** (126 MHz, Cloroformo-d): δ 176.7 (Cx2), 153.2 (Cx1), 135.4 (Cx1), 131.9 (Cx2), 129.2 (CHx2), 81.8 (Cx2), 80.2 (CHx2), 35.3 (Cx1), 31.2 (CH₃x3).

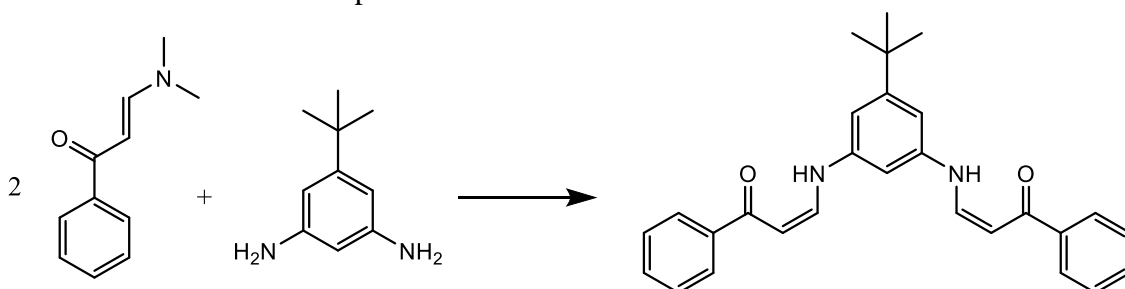
- Síntesis de (2E,2'E)-1,1'-(5-(terc-butil)-1,3-fenileno)bis(3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona)



Se disuelve el producto 10 (100 mg; 0,43 mmol) en DCM (10 mL) y se añadió la dimetilamina (70,9 mg; 0,87 mmol). Se dejó agitando hasta que ambos reactivos se

disolvieron y tras esto se añadió DABCO (4,8 mg; 0,08 mmol) y por último TEA (1,8 mL; 0,65 mmol). Se dejó agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Tras esto se lavó con agua y se extrajo con tres porciones de DCM. Finalmente se purificó el producto por cromatografía en columna utilizando como eluyente MeOH/DCM (5:95) y se caracterizó una vez estuviera seco. Se obtuvo un rendimiento del 78 %. **¹H-NMR** (500 MHz, Cloroformo-d): 8.15 (s, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.80 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 5.75 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.04 (d, J = 99.9 Hz, 12H), 1.38 (s, 9H). **¹³C-NMR** (126 MHz, Cloroformo-d): δ 189.3 (Cx2), 154.5 (CHx2), 151.3 (Cx1), 140.5 (Cx1), 127.2 (Cx2), 124.0 (CHx2), 92.9 (CHx2), 45.2 (CH₃x4), 35.11 (Cx1), 31.5 (CH₃x3). **HRMS** (ESI) m/z: calculado para C₂₀H₂₈O₂N₂: 328,4485, encontrado: 329,2223.

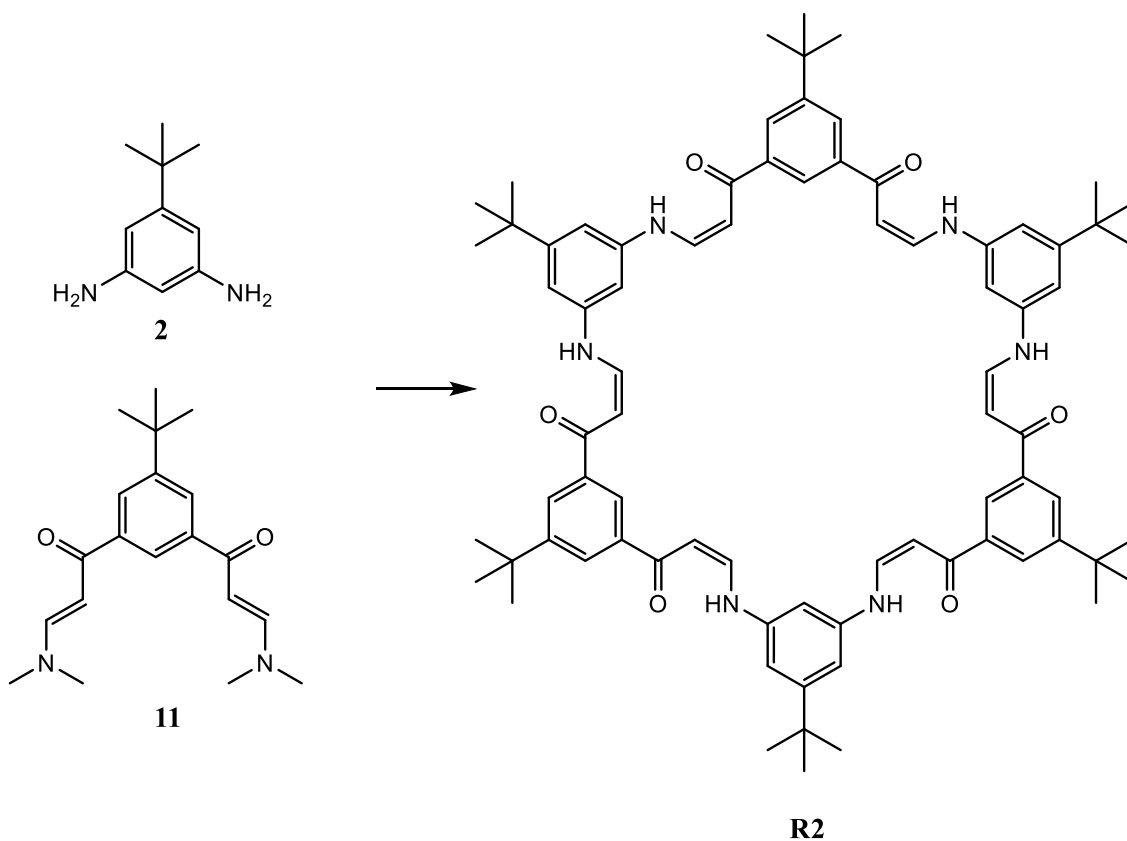
3.4.3 Síntesis del receptor



En un balón de 100 mL se disolvió el producto 2 (115,06 mg; 0,70 mmol) y el producto 5 (245,30 mg; 1,40 mmol) en ACN (35 mL). Entonces se dejó agitando a 85°C hasta que ambos reactivos estuviesen completamente disueltos. Una vez disueltos se añadió el AcOH (6,4 mL) y el TBAHSO₄ (490 mg; 1,40 mmol). Se siguió la reacción mediante TLC Hex/AcOEt (70:30) y parecía que la reacción no había acabado por lo que se añadió 1 equivalente más de TBAHSO₄ (237,6 mg; 0,7 mmol). Finalmente se realizó la purificación del receptor mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente Hex/AcOEt (85:15) Se obtuvo un rendimiento del 93 %. **¹H-NMR** (500 MHz, Cloroformo-d): δ 12.13 (d, J = 12.2 Hz, 2H), δ 7.90 (d, J = 7.0 Hz, 4H), δ 7.45 (q, J = 3.2 Hz, 2H), δ 7.40 (t, J = 7.3 Hz, 4H), δ 6.76 (d, J = 1.9 Hz, 2H), δ 6.63 (t, J = 1.7 Hz, 1H), δ 5.99 (d, J = 7.9 Hz, 2H), δ 1.27 (s, 9H). **¹³C-NMR** (126 MHz, Cloroformo-d): δ 191.1 (Cx2), δ 155.0 (Cx1), δ 144.7 (Cx2), δ 141.4 (Cx2), δ 139.1 (CHx4), δ 131.7 (CHx4), δ 128.5 (CHx2), δ 127.4 (CHx2), δ 109.8 (CHx2), δ 100.4 (CHx1), δ 93.9 (CHx2), δ 35.1

(Cx1), δ 31.2 (CH₃x3). **HRMS** (ESI) m/z: calculado para C₂₈H₂₈N₂O₂: 150,1400, encontrado: 151,0561.

3.4.4 Síntesis del anillo molecular



En un balón de 100 mL se disolvió el producto 11 (231,6 mg; 0,705 mmol) y el producto 2 (115,8 mg; 0,705 mmol) en disolvente ACN (250 mL). Entonces se dejó agitando a 85°C hasta que ambos reactivos estuviesen completamente disueltos. Una vez disueltos se añadió el AcOH (50 mL) y el TBAHSO₄ (740.3 mg; 2.115 mmol). Tras 16 h de reacción aparece un precipitado anaranjado que se filtra y lava con acetonitrilo frío. Obteniéndose el producto con un 96% de rendimiento.

3.4.5 Estudio de la constante de asociación

Se realizó el cálculo de la constante de asociación del receptor sintetizado utilizando el cloruro como anión, añadido en forma de cloruro de tetrabutilamonio.

- Técnica de absorbancia

En una cubeta de espectrofotometría de cuarzo se añadió, utilizando una micropipeta, 0,02 mL de una disolución del receptor con una concentración $2,56 \cdot 10^{-3}$ M y se añadió disolvente hasta alcanzar los 2 mL. Se midió su absorbancia y a partir del espectro obtenido se seleccionaron tres longitudes de ondas características: 296 nm, 386 nm y 415 nm. Luego se realizaron continuas adiciones de 0,02 mL (correspondientes a 0,42 equivalentes) con una micropipeta de una disolución del anión con una concentración de $1,07 \cdot 10^{-3}$ M a la cubeta y tras cada adición se realizó una medida de absorbancia. En total se realizaron 24 adiciones, lo que se corresponde con 10,08 equivalentes finales del anión frente a 1 equivalente del receptor.

Con los datos de absorbancia obtenidos a tres longitudes de ondas diferentes, se utilizó una herramienta informática, Supramolecular, que calculó la constante de asociación entre el receptor y el anión con una estequiometría 1:1.

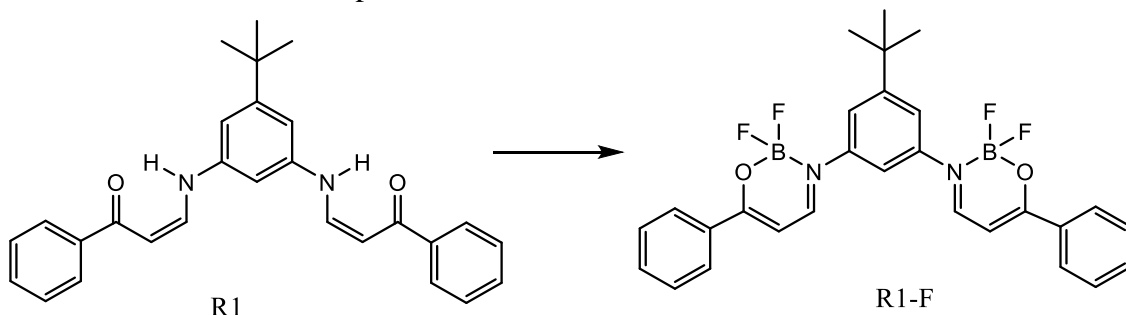
- Técnica de H-RMN

Con esta técnica hay que tener en cuenta que la concentración del receptor debe ser constante durante todo el estudio. Teniendo en cuenta que con cada adición del anión la concentración del receptor va disminuyendo, en la preparación de la disolución del anión se añadió una cantidad de receptor determinada para que tras cada adición la concentración del receptor no varíe.

Una vez que se han preparado las disoluciones del receptor y del anión con el receptor, se procedió a comenzar el estudio. En un tubo de resonancia, utilizando micropipeta, se añadió 0,2 mL de la disolución del receptor de concentración $2,90 \cdot 10^{-3}$ M y se añadió disolvente (CDCl_3) hasta 2 mL. Una vez realizado la primera medida, se hicieron continuas adiciones de 0,05 mL (correspondientes a 5 equivalentes) de la disolución del anión de concentración $5,79 \cdot 10^{-2}$ M de tal manera que tras cada adición se realizó una medida. En total se realizaron 20, lo que se corresponde con 100 equivalentes finales del anión frente a 1 equivalente del receptor.

Una vez obtenido los datos de ambos estudios se utilizó la herramienta informática “Supramolecular.org”, que generó la constante de asociación teórica del receptor con el anión.

3.4.6 Síntesis del receptor fluorescente



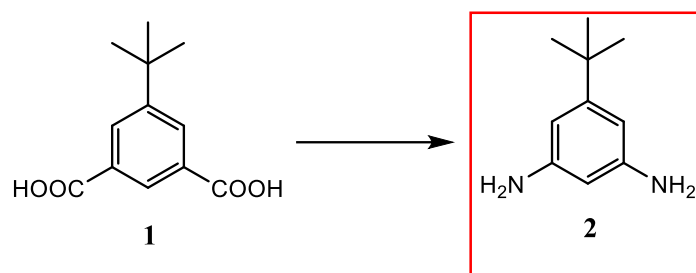
En un balón de reacción de 5 mL se introdujo el receptor (43,2mg; 0,10 mmol), R1, junto al disolvente DCM (2 mL). Se dejó agitando hasta que se disolviera completamente para añadir el $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1 mL; 4,07 mmol) lentamente. Tras finalizar la adición se añadió el TEA (1 mL; 4,07 mmol) y la mezcla de reacción se introdujo en un sistema de reflujo durante 48 horas a 40°C . Entonces la reacción se paró con H_2O y se extrajo con DCM (x3), luego se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice y una mezcla de eluyentes Hex/AcOEt (70:30). Finalmente se obtuvo un sólido amarilloso con un rendimiento del 78%. **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, Cloroformo-d): δ 12.18 (t, $J = 12.2$ Hz, 2H), 7.95 (t, $J = 6.7$ Hz, 4H), 7.52 (s, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.46 (d, 4H), 6.81 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.05 (s, $J = 7.9$ Hz, 2H), 1.32 (s, 9H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (126 MHz, Cloroformo-d): δ 174,9 (CHx2), δ 160,4 (CHx2). δ 154,8 (Cx1), δ 143,7 (Cx2), δ 133,5 (Cx2), δ 132,7 (Cx2), δ 129,0 (CHx4), δ 128,1 (CHx4), δ 120,6 (CHx2), δ 116,0 (Cx1), δ 93,2 (CHx2), δ 35,5 (Cx1), δ 31,3 (CH₃x3).

4. Resultados y discusión

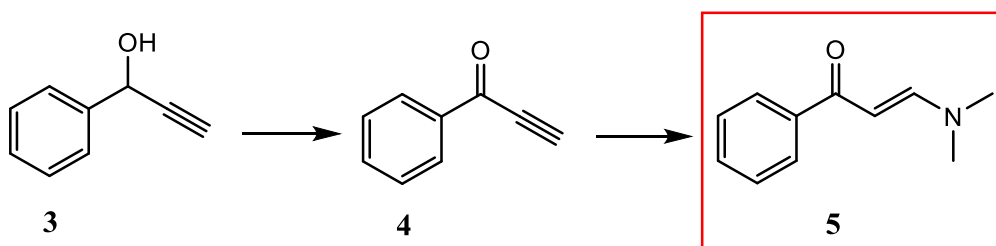
4.1 Síntesis de precursores

Para cumplir con los dos primeros objetivos planteados en este trabajo inicialmente se deben sintetizar los diferentes productos de partida para posteriormente llevar a cabo la síntesis tanto del receptor molecular como de los anillos moleculares.

- Precursores para receptor molecular

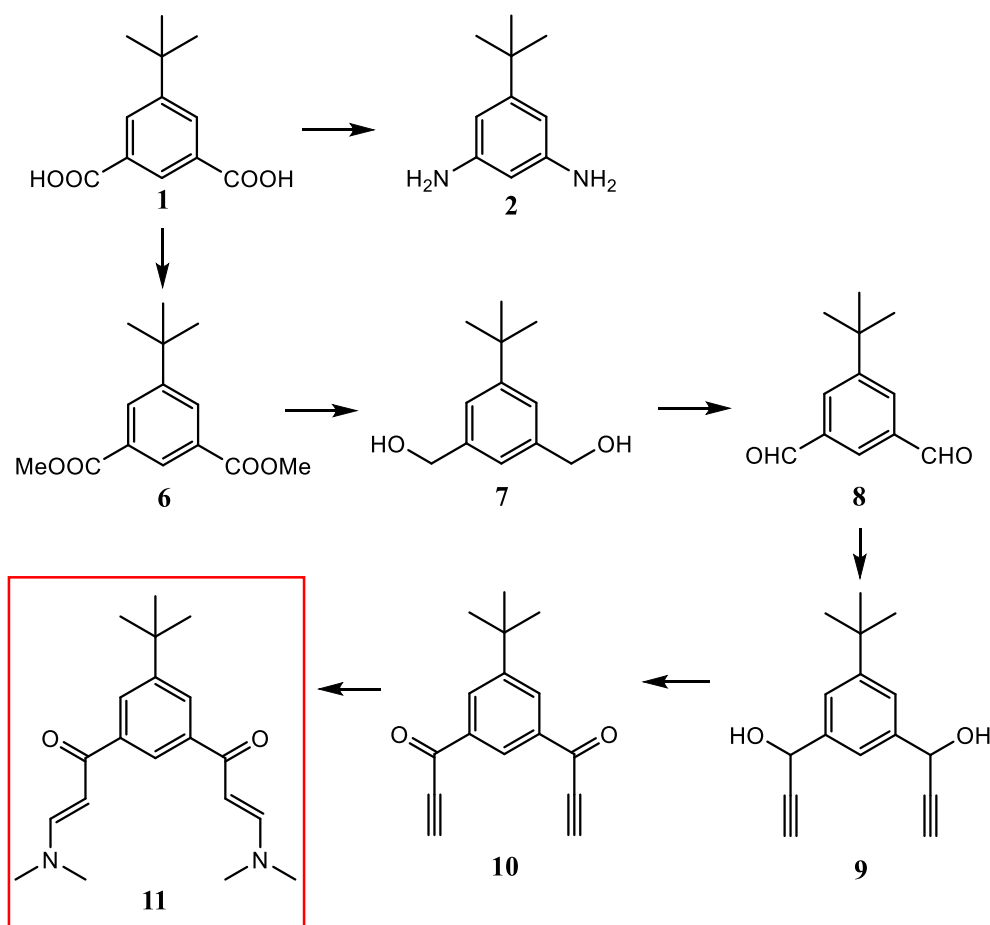


La síntesis del producto 2 se obtuvo gracias a una transposición de Curtis partiendo del producto comercial 1. Se utilizó la azida sódica como nucleófilo para formar la acil azida y con una posterior transposición se generó el producto deseado (precursor 1) y CO₂ como subproducto.



Para la obtención del producto 5 se debe partir del producto comercial 3. En un primer momento se realizó una oxidación de Jones para obtener la fenilacetona correspondiente (producto 4). Finalmente, mediante una adición de Michael de la dimetilamina al producto 4 se pudo obtener el producto deseado (precursor 2).

- Precursores para anillos moleculares

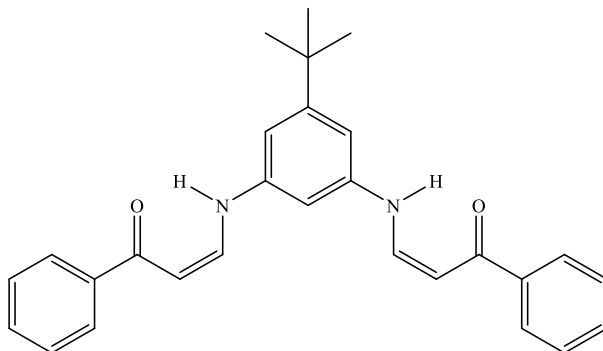


Como se puede apreciar en el esquema sintético, el producto 2 es el mismo precursor utilizado en el receptor anterior, por lo que no resulta ningún problema obtenerlo nuevamente. Por consiguiente, nos centraremos ahora en la obtención del producto 11. Para ello se parte, una vez más, del producto comercial 1. Primeramente se realizó una esterificación de Fischer del diácido comercial para obtener el producto metilado (producto 6). Seguidamente este producto es reducido con LiAlH_4 para obtener el correspondiente diol (producto 7) y este diol es oxidado con PCC para conseguir el dialdehído (producto 8).

Una vez que el producto 8 ha sido purificado y secado se lleva a cabo una reacción de Grignard con el magnesiano del acetileno, obteniéndose el producto 9. Llegado a este punto se realiza una oxidación del diol utilizando el reactivo de Jones para obtener el dicarbonilo correspondiente (producto 10). Finalmente, mediante la adición de la dimetilamina, igual que en el segundo precursor del receptor anterior, se obtiene el producto deseado (precursor 3). Todos los productos obtenidos fueron caracterizados por RMN y espectroscopia de masas (ver parte experimental y anexo).

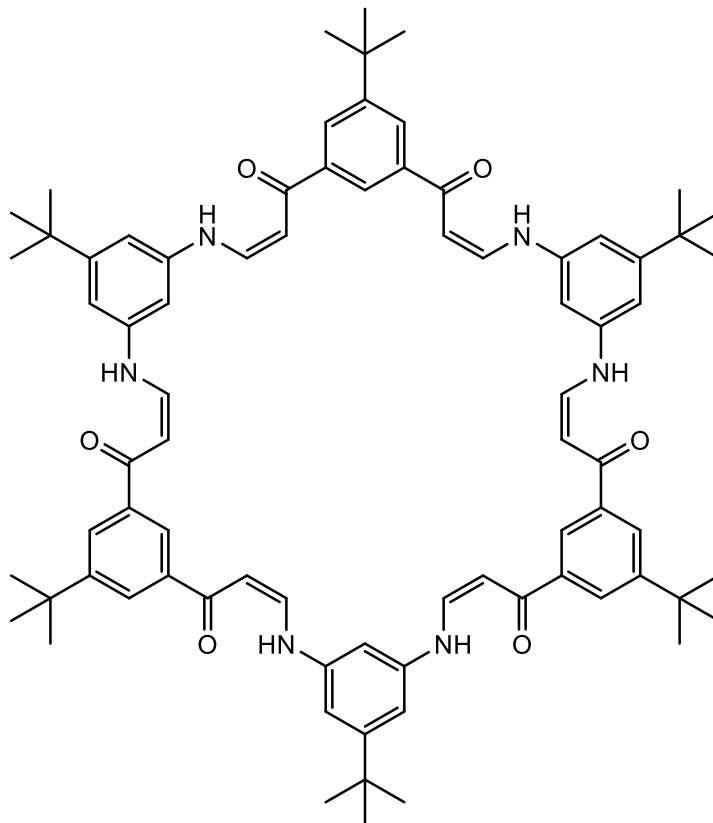
4.2 Síntesis de receptores

Una vez obtenidos los precursores correspondientes se llevó a cabo la síntesis del primer receptor.



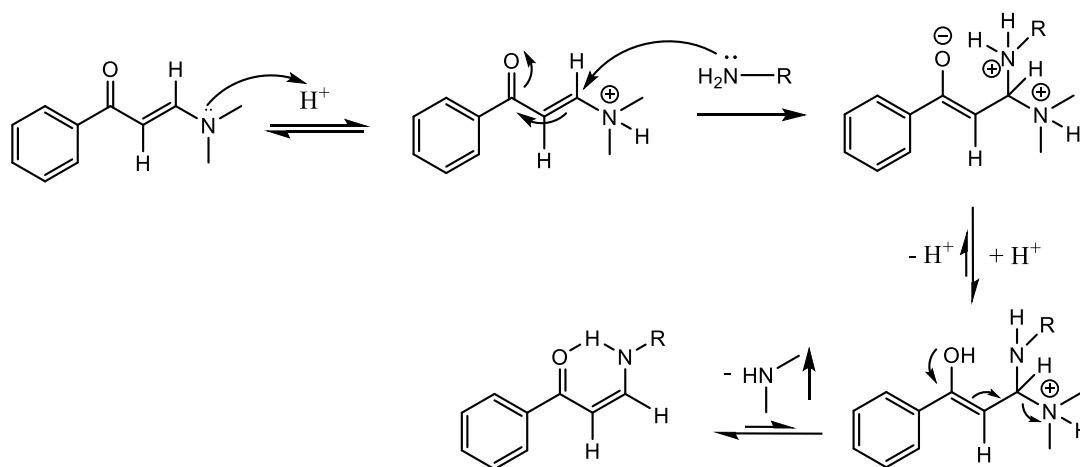
Para ello se hizo reaccionar 1 equivalente del precursor 2 con 2 equivalentes del precursor 5. Además, fue necesario añadir 3 equivalentes de TBAHSO₄ y una mezcla de ACN/AcOH en relación (5:1) que actúan en combinación tanto como disolvente como de medio ácido. Las condiciones experimentales se encuentran descritas en la parte experimental, como también la caracterización completa del receptor mediante RMN y espectroscopia de masas (ver parte experimental y anexo).

4.3 Síntesis de anillos moleculares



Para la síntesis del anillo molecular se hizo reaccionar 1 equivalente del precursor 2 con otro equivalente del precursor 11. De la misma manera que ocurre en la síntesis del receptor, fue necesario añadir 3 equivalentes de TBAHSO₄ y la combinación de ACN/AcOH en proporción (5:1) para mantener el medio ácido.

El plausible mecanismo de reacción, tanto para el receptor como para el anillo molecular, es consistente con una reacción de adición de Michael catalizada por ácido. De esta manera, con los precursores utilizados, se obtiene la beta-enaminona correspondiente al producto.



Generalmente, los productos obtenidos a partir de una reacción de adición de Michael pueden presentar tanto estereoisomería Z como E. En este caso debido a la interacción de enlace de hidrógeno entre el grupo carbonilo y la amina, la disposición espacial del producto es prácticamente estereoselectiva, pues solo hemos detectado la formación del estereoisómero Z.

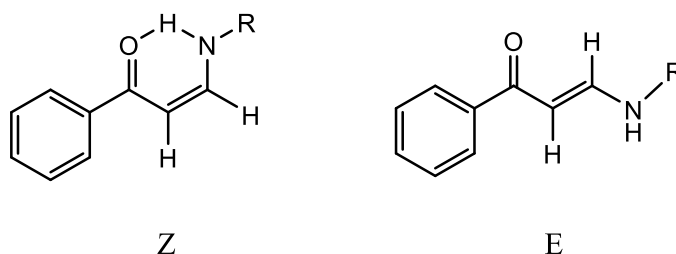


Ilustración 12: estereoisomería Z y E para el grupo enaminona

4.4 Estudios de la constante de asociación del receptor.

Con el receptor sintetizado y tal como se había planteado en los objetivos, se decidió estudiar la capacidad de estos para interactuar con aniones a través del cálculo de la

constante de asociación. Teniendo en cuenta la geometría y tamaño del receptor, podríamos esperar algún valor de dicha constante utilizando aniones pequeños como los cloruros.

Para obtener este valor en primer lugar se realizó una valoración en el espectrofotómetro UV-Vis. Para ello se midió la absorbancia de una disolución del receptor y se seleccionaron tres longitudes de ondas características. Luego se le fue adicionando pequeñas porciones de una disolución de TBACl (anión) y tras cada adición se realizó una medida de absorbancia. De esta manera conoceríamos como varía la absorbancia de la disolución a medida que el receptor y el anión interaccionan. Los resultados mostraron una variación gradual pero muy leve de absorción, de hecho, no pudimos obtener mediante esta técnica un valor de la constante de asociación significativo. Por tanto, se decidió utilizar como técnica alternativa la resonancia magnética nuclear (RMN).

Con la técnica de RMN en primer lugar se realizó una medida a una disolución del receptor y luego se le fue añadiendo gradualmente porciones de una disolución del receptor de modo que tras cada adición se realizó una medida. De esta manera observaríamos el desplazamiento químico que se produce en las señales del receptor a medida que interacciona con el anión (Ilustración 13). Como en los espectros se encuentran las señales de todos hidrógenos presentes, para el estudio se seleccionaron tres que se corresponden con los hidrógenos que interaccionan con el anión (Ilustración 14).

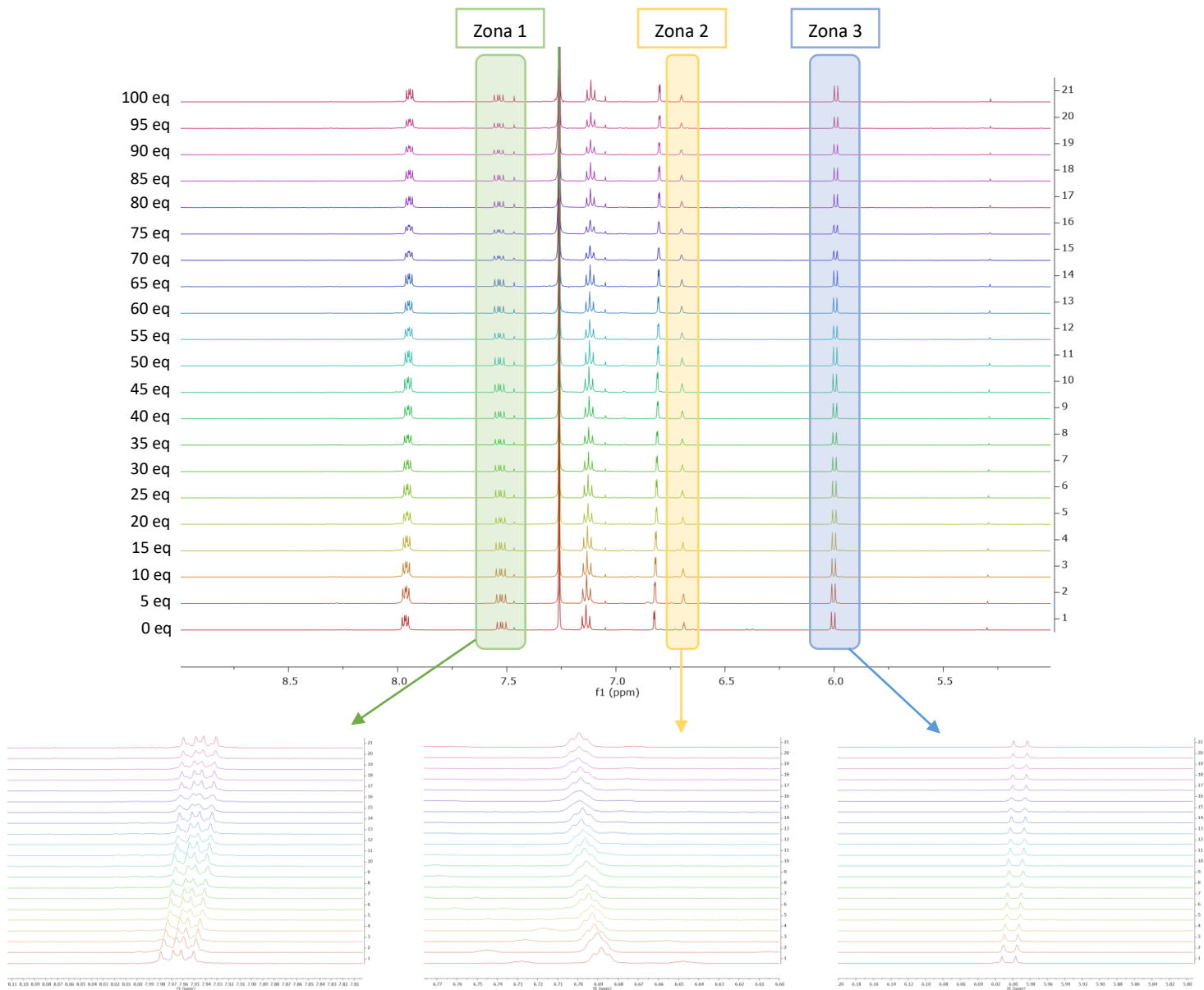


Ilustración 13: espectros de la valoración H-RMN superpuestos.

En las zonas ampliadas mostradas en la ilustración anterior se puede observar el leve desplazamiento producido al añadir 100 equivalentes del anión cloruro.

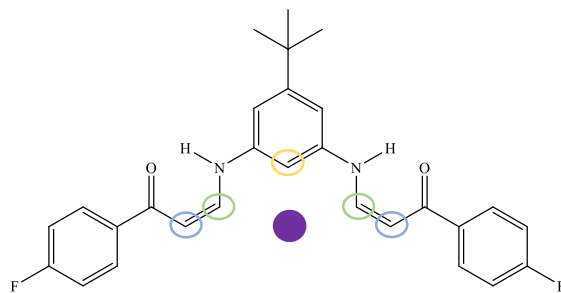


Ilustración 14: Receptor 2 con hidrógenos involucrados en la captación del anión marcados. En violeta se representa al cloruro

Los datos obtenidos de cada adición en las señales características son introducidos en la herramienta informática “Supramolecular.org” que genera un valor de la constante de asociación del sistema en estudio. Suponemos que el receptor interacciona con el anión cloruro en una estequiometría 1:1, por lo que se introdujo este ajuste en la herramienta informática. El valor correspondiente a la constante se da en la tabla:

Método	Anión	Ka (M ⁻¹)	Error (%)
Valoración H-RMN (1)	Cloruro	11,42	1,56

Este valor de la constante de asociación no es particularmente bueno, no obstante, era predecible si lo comparamos con los estudios del receptor modelo para la síntesis del macrociclo cianostar descrito por Amar H. al que hemos hecho alusión. El estudio de su constante de asociación para aniones sencillos como el cloruro produce igualmente un ligero desplazamiento de las señales de los protones traduciéndose posiblemente en un valor no muy bueno de su constante de asociación, que curiosamente ni calculan.

También se debe tener en cuenta la posibilidad de que en este tipo de receptores abiertos y gracias a la simetría esférica de los aniones el equilibrio con estequiometría (1:1) entre el receptor y el anión que habíamos planteado previamente no sea el único posible. Pues existe la posibilidad de equilibrios simultáneos como estequiometrías variables, como por ejemplo 2:1. Por lo que podemos deducir que, es posible que haya una mezcla de equilibrios mucho más complejos que compitan entre sí y no sea tan sencillo dar un valor para la constante de asociación suficientemente seguro.

4.5 Estudio de la constante de asociación del anillo molecular.

Debido al gran tamaño del anillo sintetizado es necesario realizar el estudio con aniones más grandes que el cloruro. Tras realizar un screening de aniones voluminosos nos pareció interesante intentar ver si los aniones tipo boronatos pudieran tener algún tipo de interacciones con el anillo molecular aquí planteado. Pues se ha visto que la introducción de especies de este tipo en el interior de las células podría causar efectos fisiológicos muy importantes. Sin embargo, por razones de tiempo esta sección no se pudo desarrollar y quedará pendiente para futuros estudios.

4.6 Estudio de fluorescencia.

Para cumplir el tercer objetivo se realizó un estudio comparativo de fluorescencia entre el receptor y el receptor modificado con el grupo $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Como se observa en la Ilustración 15, y se había predicho, hay un aumento en la fluorescencia tras la adición del $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

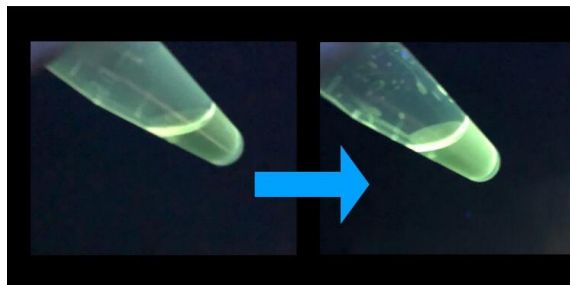


Ilustración 15: comparación de fluorescencia entre el receptor modificado y el receptor

En este punto se pretendió aplicar el mismo procedimiento al anillo molecular sintetizado previamente para corroborar que presenta un aumento en la fluorescencia. El siguiente paso sería estudiar si se produce una variación en esa fluorescencia cuando el receptor interacciona con un anión. Pero por razones de tiempo y porque primero se debe encontrar un anión con el que el anillo molecular tenga una buena interacción, este estudio no pudo realizarse.

5. Conclusiones

Se ha descrito en bibliografía que ciertos grupos funcionales funcionan bien para la captación y detección de aniones. En este TFM se plantea un nuevo grupo funcional, la β -enaminona, para comprobar si es efectivo para estos cometidos introduciéndolo en anillo molecular.

A lo largo de este trabajo se han desarrollado varios precursores y se han optimizado sus síntesis para mejorar tanto la pureza como el rendimiento. Asimismo, se ha descrito una ruta sintética para la síntesis tanto de receptores como anillos moleculares a partir de los precursores sintetizados previamente. En concreto, con el receptor sintetizado, se realizaron estudios de sus propiedades físico-químicas como, por ejemplo, la determinación de su constante de asociación con un anión pequeño (cloruro).

A pesar de no haber obtenido resultados muy prometedores de esta constante de asociación, se procedió a sintetizar el anillo molecular correspondiente. Este anillo molecular, al tener una cavidad interna grande, se espera que no interaccione con aniones pequeños como el cloruro, por lo que se buscaron otros aniones más voluminosos e interesantes. Por razones de tiempo no se pudo realizar el estudio de las propiedades físico-químicas del anillo puesto que aún nos encontramos seleccionando el anión.

Por otra parte, tanto el receptor como el anillo presentan fluorescencia, y esta fue estudiada mediante una comparación de fluorescencia entre el receptor y el receptor con el grupo $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Y, como era de esperar, se produjo un aumento de la fluorescencia al introducir el $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. El siguiente paso sería comprobar que ocurre lo mismo en el anillo molecular y estudiar la variación que se produce o no al interaccionar con un anión., pero por falta de tiempo esta sección no se pudo llevar a cabo.

Teniendo en cuenta el potencial que pueden tener los macrociclos de β -enaminona, en futuros trabajos se plantea continuar por este camino para estudiar tanto la constante de asociación del anillo molecular con un adecuado anión, así como estudiar su fluorescencia.

6. Bibliografía

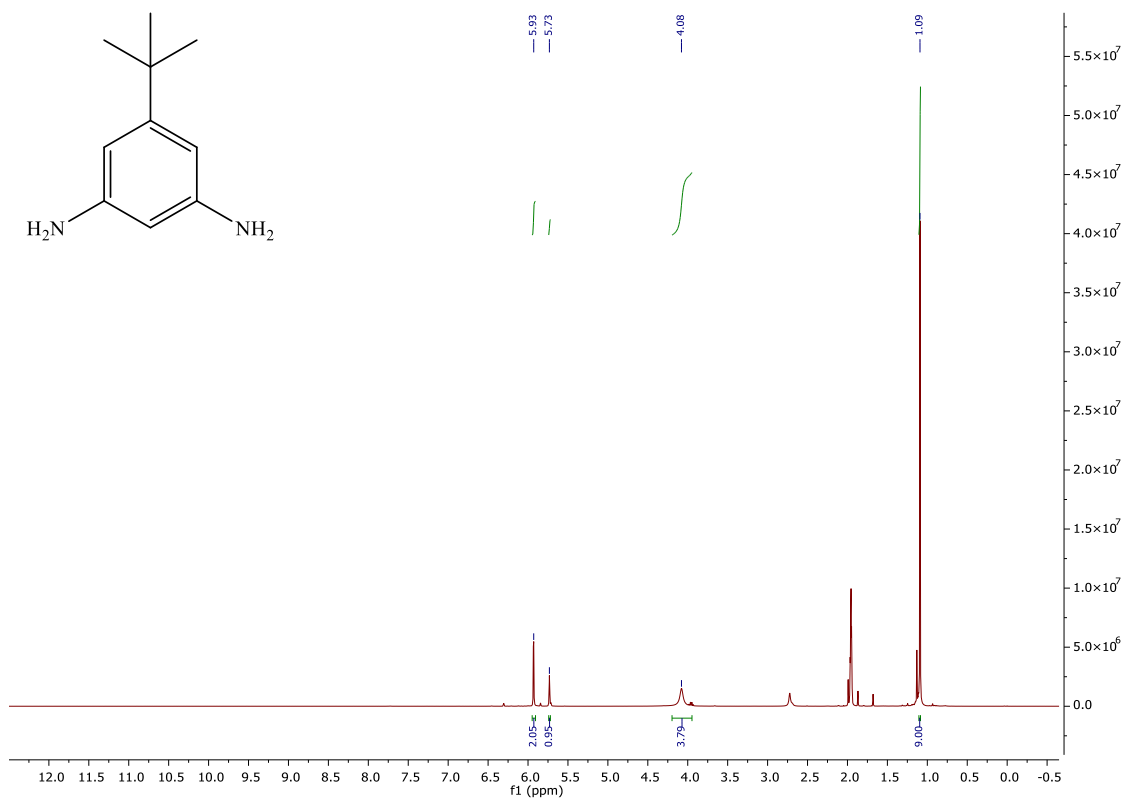
1. Duran, C., Thompson, C. H., Xiao, Q., & Hartzell, H. C. (2010). Chloride Channels: Often Enigmatic, Rarely Predictable. *Http://Dx.Doi.Org/10.1146/Annurev-Physiol-021909-135811*, 72, 95–121. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-PHYSIOL-021909-135811>
2. Jentsch, T. J., & Pusch, M. (2018). CLC chloride channels and transporters: Structure, function, physiology, and disease. *Physiological Reviews*, 98(3), 1493–1590. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00047.2017>
3. *ion* | *Taber's Medical Dictionary*. (n.d.). Retrieved June 21, 2022, from <https://www.tabers.com/tabersonline/view/Tabers-Dictionary/769859/all/ion?q=ions>
4. *Biofísica de la membrana celular (I): Potencial de membrana | FISIOLÓGÍA*. (n.d.). Retrieved June 21, 2022, from <https://fisiologia.facmed.unam.mx/index.php/biofisica-de-la-membrana-celular-i-potencial-de-membrana/>
5. A. Arrazola. (n.d.). *Biología de la membrana celular*. . Retrieved June 21, 2022, from <https://www.revistanefrologia.com/es-biologia-membrana-celular--articulo-X021169959400663X>
6. *View of Physical properties of lipid bilayer membranes: relevance to membrane biological functions*. (n.d.). Retrieved June 21, 2022, from <https://ojs.ptbioch.edu.pl/index.php/abp/article/view/3983/3041>
7. Rosas, M. M. (n.d.). *Los canales iónicos: la biología y patología*. 74(2), 60. Retrieved June 21, 2022, from www.archcardiolmex.org.mx
8. Kulbacka, J., Choromańska, A., Rossowska, J., Weźgowiec, J., Saczko, J., & Rols, M. P. (2017). Cell membrane transport mechanisms: Ion channels and electrical properties of cell membranes. *Advances in Anatomy Embryology and Cell Biology*, 227, 39–58. https://doi.org/10.1007/978-3-319-56895-9_3/FIGURES/3
9. Akhtar, N., Biswas, O., & Manna, D. (2020). Biological applications of synthetic anion transporters. *Chemical Communications*, 56(91), 14137–14153. <https://doi.org/10.1039/D0CC05489E>

10. Fielbaum, Ó. (2017). MANEJO ACTUAL DE LA FIBROSIS QUIÍSTICA. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 28(1), 60–71.
<https://doi.org/10.1016/J.RMCLC.2017.02.009>
11. Tomich, J. M., Bukovnik, U., Layman, J., & Schultz, B. D. (2012). Channel Replacement Therapy for Cystic Fibrosis. *Cystic Fibrosis - Renewed Hopes Through Research*. <https://doi.org/10.5772/29832>
12. Fiore, M., Cossu, C., Capurro, V., Picco, C., Ludovico, A., Mielczarek, M., Carreira-Barral, I., Caci, E., Baroni, D., Quesada, R., & Moran, O. (2019). Small molecule-facilitated anion transporters in cells for a novel therapeutic approach to cystic fibrosis. *British Journal of Pharmacology*, 176(11), 1764.
<https://doi.org/10.1111/BPH.14649>
13. Lehn, J. M. (2017). Supramolecular chemistry: Where from? Where to? *Chemical Society Reviews*, 46(9), 2378–2379.
<https://doi.org/10.1039/C7CS00115K>
14. Müller-Dethlefs, K., & Hobza, P. (2000). Noncovalent Interactions: A Challenge for Experiment and Theory. *Chemical Reviews*, 100(1), 143–167.
<https://doi.org/10.1021/CR9900331/ASSET/IMAGES/LARGE/CR9900331F00013.JPEG>
15. Černý, J., & Hobza, P. (2007). Non-covalent interactions in biomacromolecules. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 9(39), 5291–5303.
<https://doi.org/10.1039/B704781A>
16. He, H., Tan, W., Guo, J., Yi, M., Shy, A. N., & Xu, B. (2020). Enzymatic Noncovalent Synthesis. *Chemical Reviews*, 120(18), 9994–10078.
https://doi.org/10.1021/ACS.CHEMREV.0C00306/ASSET/IMAGES/LARGE/CR0C00306_0044.JPEG
17. Fischer, E. (1909). Einfluß der Konfiguration auf die Wirkung der Enzyme. I. *Untersuchungen Über Kohlenhydrate Und Fermente (1884–1908)*, 836–844.
https://doi.org/10.1007/978-3-642-99501-9_101
18. Davis, J. T., Gale, P. A., & Quesada, R. (2020). Advances in anion transport and supramolecular medicinal chemistry. *Chemical Society Reviews*, 49(16), 6056–6086. <https://doi.org/10.1039/C9CS00662A>
19. Kavallieratos, K., Bertao, C. M., & Crabtree, R. H. (1999). Hydrogen Bonding in Anion Recognition: A Family of Versatile, Nonpreorganized Neutral and Acyclic Receptors. *The Journal of Organic Chemistry*, 64(5), 1675–1683

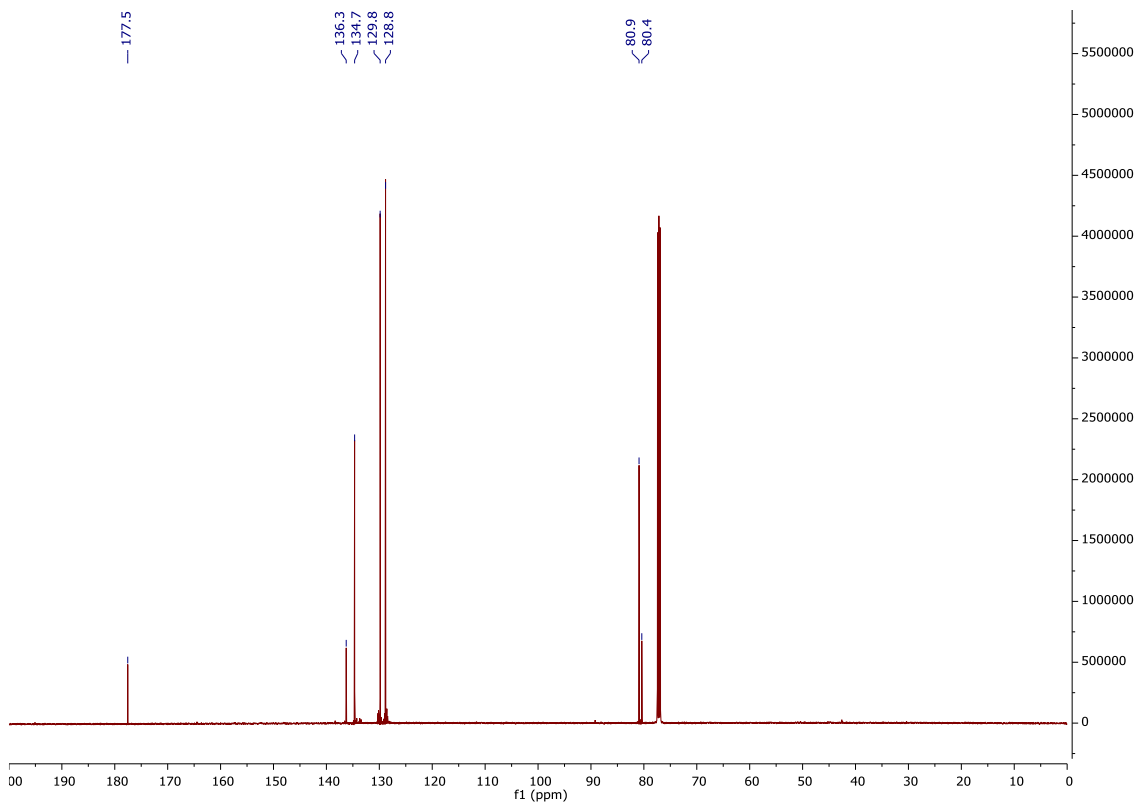
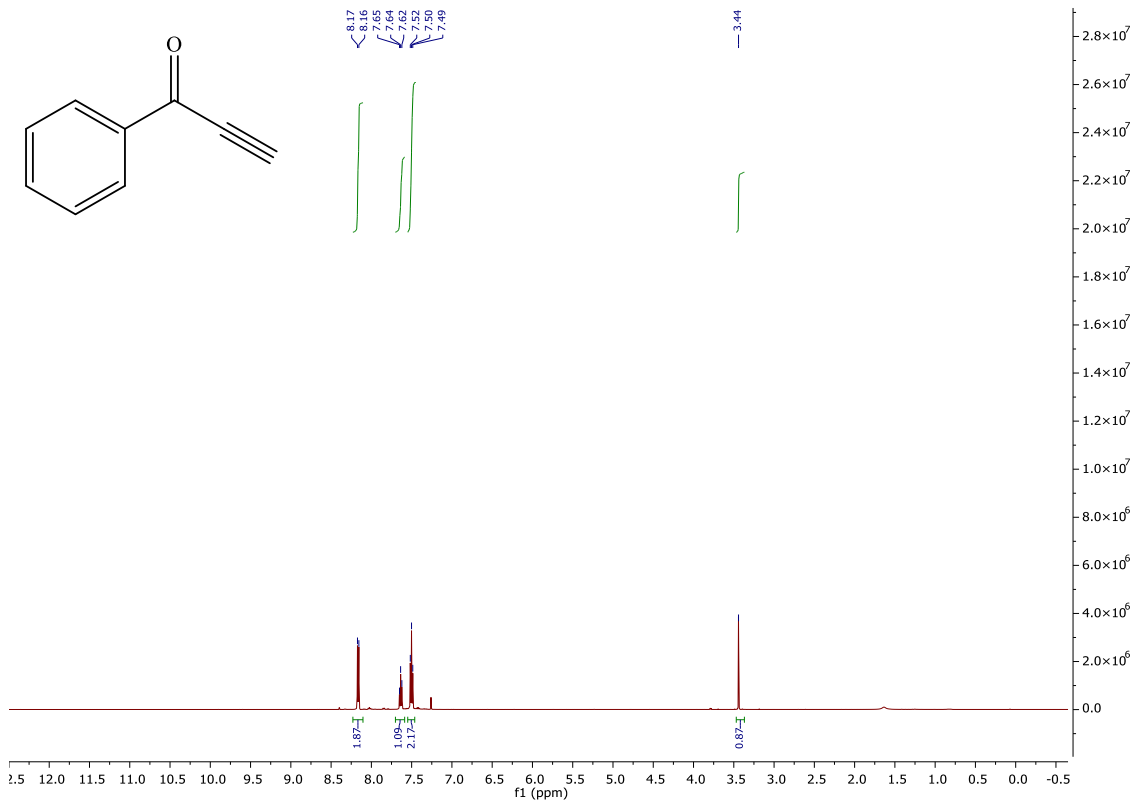
20. Gunnlaugsson, T., Davis, A. P., Hussey, G. M., Tierney, J., & Glynn, M. (2004). Design, synthesis and photophysical studies of simple fluorescent anion PET sensors using charge neutral thiourea receptors. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2(13), 1856–1863
21. Pomorski, R., García-Valverde, M., Quesada, R., & Chmielewski, M. J. (2021). Transmembrane anion transport promoted by thioamides. *RSC Advances*, 11(20), 12249–12253.
22. Jowett, L. A., Howe, E. N. W., Wu, X., Busschaert, N., & Gale, P. A. (2018). New Insights into the Anion Transport Selectivity and Mechanism of Tren-based Tris-(thio)ureas. *Chemistry – A European Journal*, 24(41), 10475–1048
23. Davis, A. P., Sheppard, D. N., & Smith, B. D. (2007). Development of synthetic membrane transporters for anions. *Chemical Society Reviews*, 36(2), 348–357.
24. Lehn, J. M. (1985). Supramolecular Chemistry: Receptors, Catalysts, and Carriers. *Science*, 227(4689), 849–856.
<https://doi.org/10.1126/SCIENCE.227.4689.849>
25. Gale, P. A., & Quesada, R. (2006). Anion coordination and anion-templated assembly: Highlights from 2002 to 2004. *Coordination Chemistry Reviews*, 250(23–24), 3219–3244.
26. Lee, S., Chen, C. H., & Flood, A. H. (2013). A pentagonal cyanostar macrocycle with cyanostilbene CH donors binds anions and forms dialkylphosphate [3]rotaxanes. *Nature Chemistry* 2013 5:8, 5(8), 704–710.
<https://doi.org/10.1038/nchem.1668>
27. Fluorescencia: Bąk, K. M., Chabuda, K., Montes, H., Quesada, R., & Chmielewski, M. J. (2018). 1,8-Diamidocarbazoles: an easily tuneable family of fluorescent anion sensors and transporters. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 16(28), 5188–5196

7. Anexo

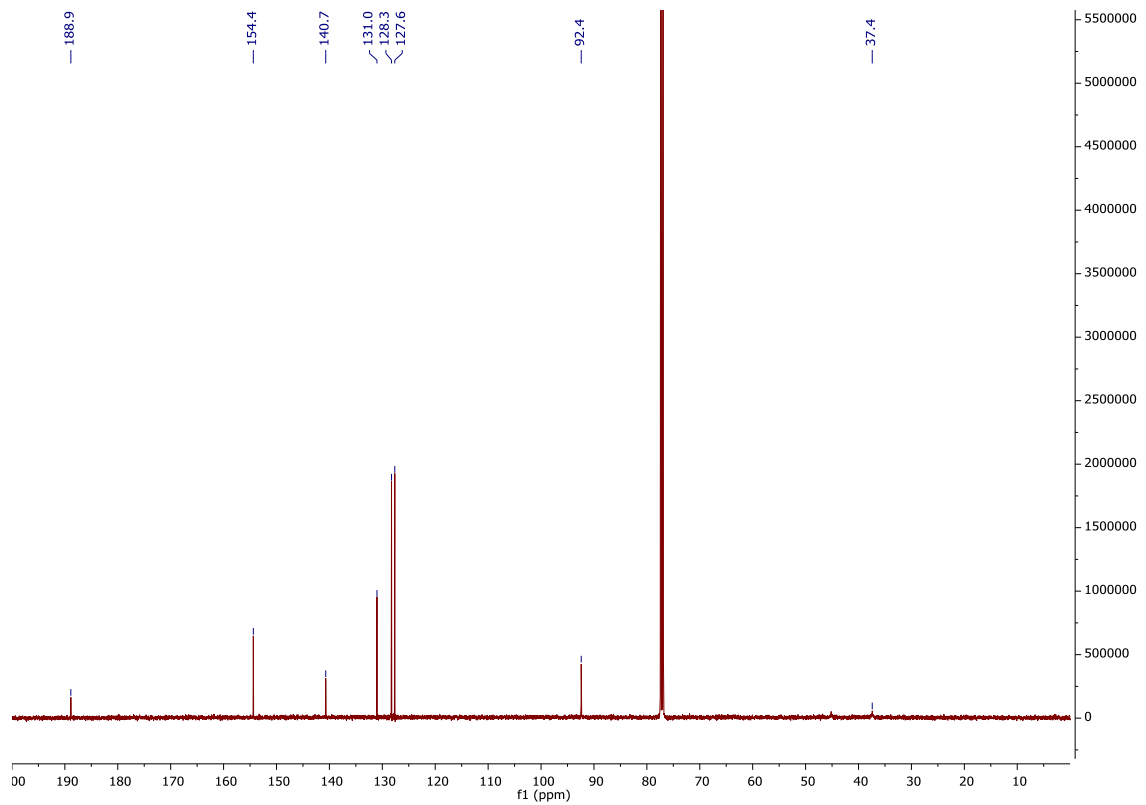
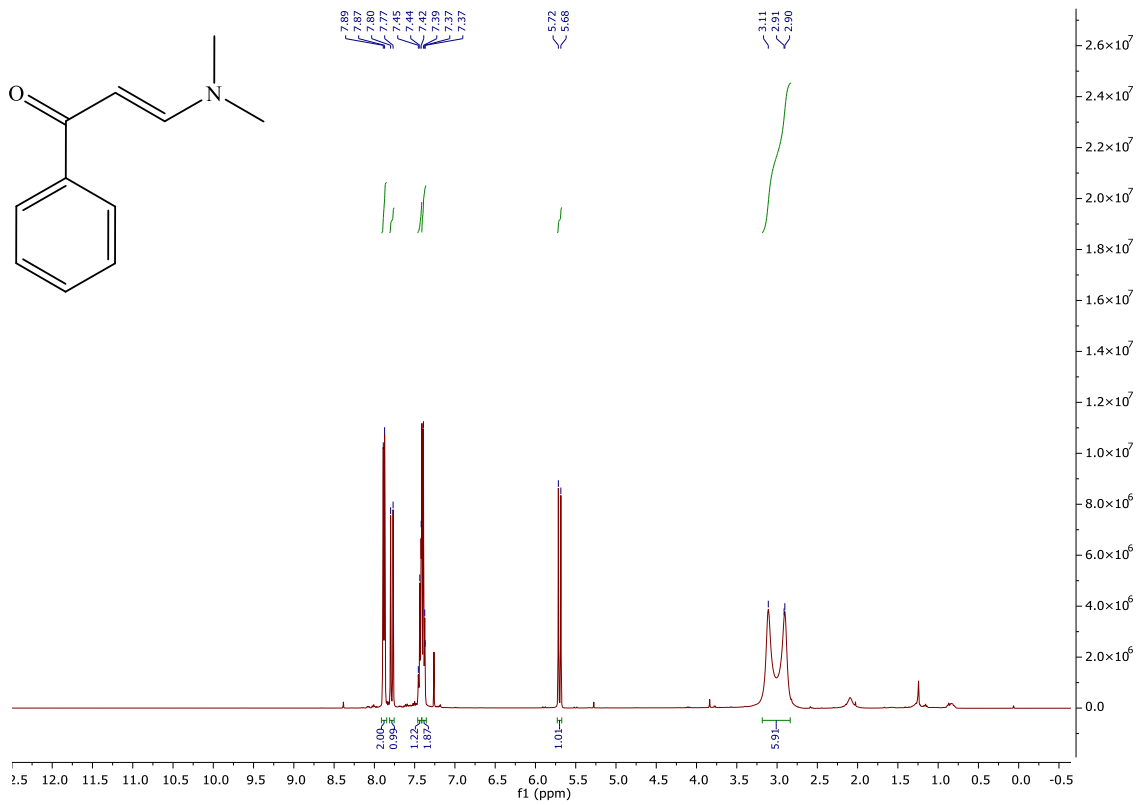
- 5-tert-butylbenzene-1,3-diamine



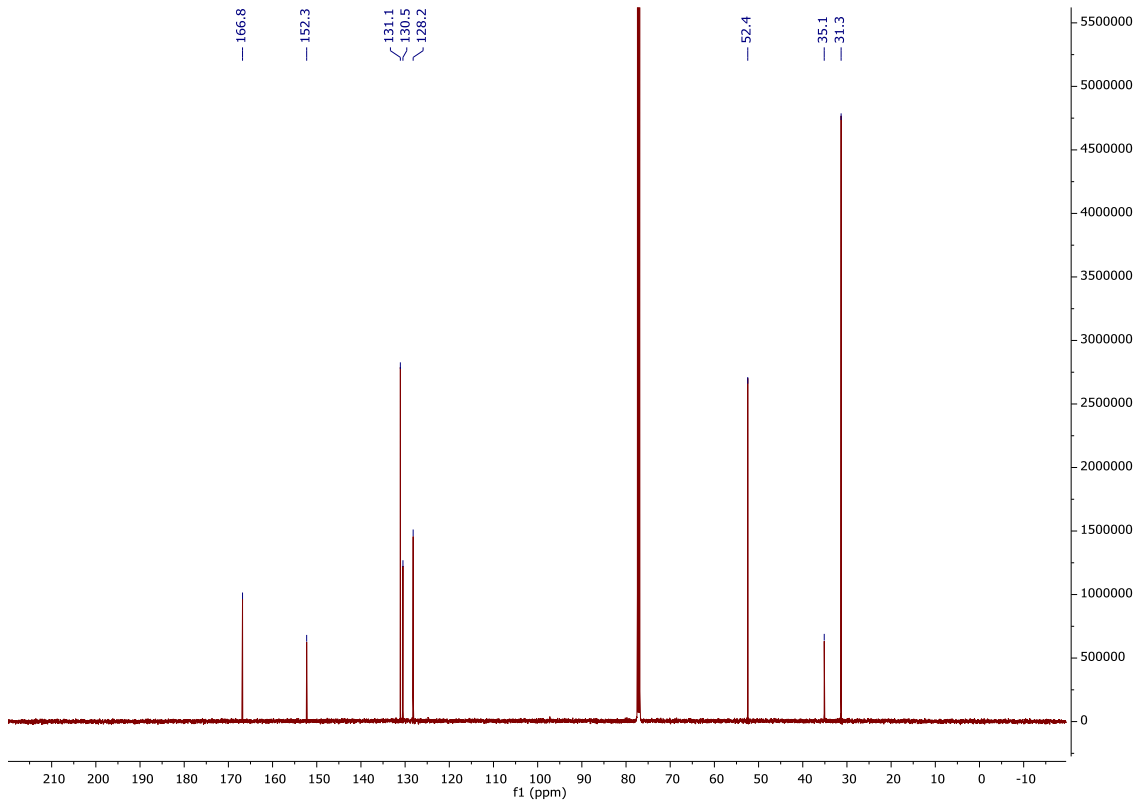
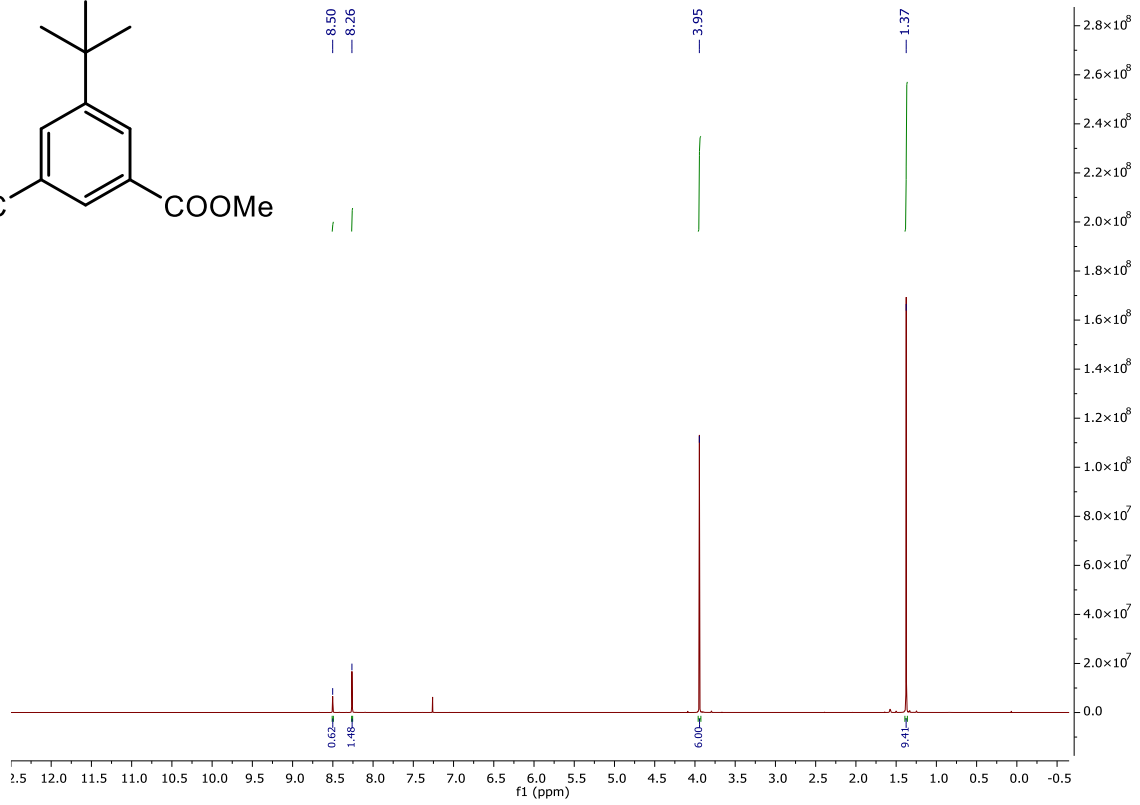
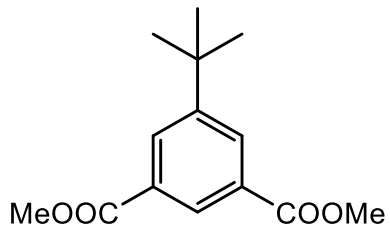
• 1-fenil-2-propin-1-ona



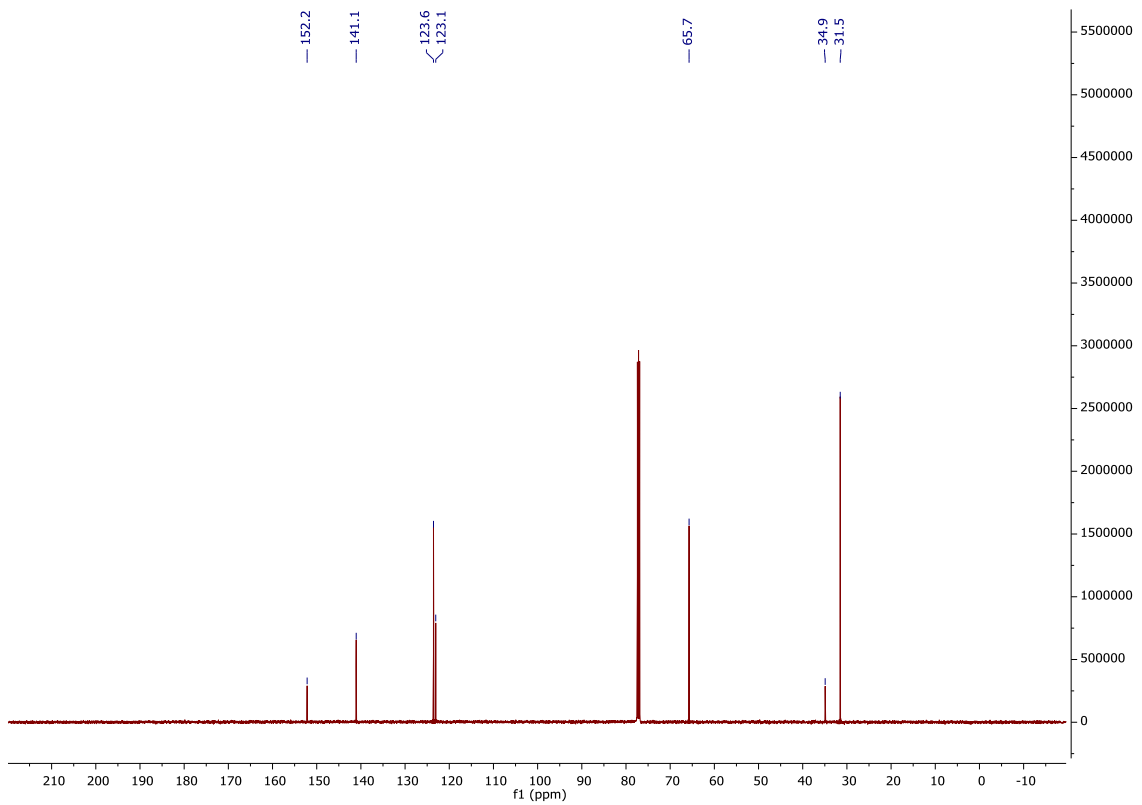
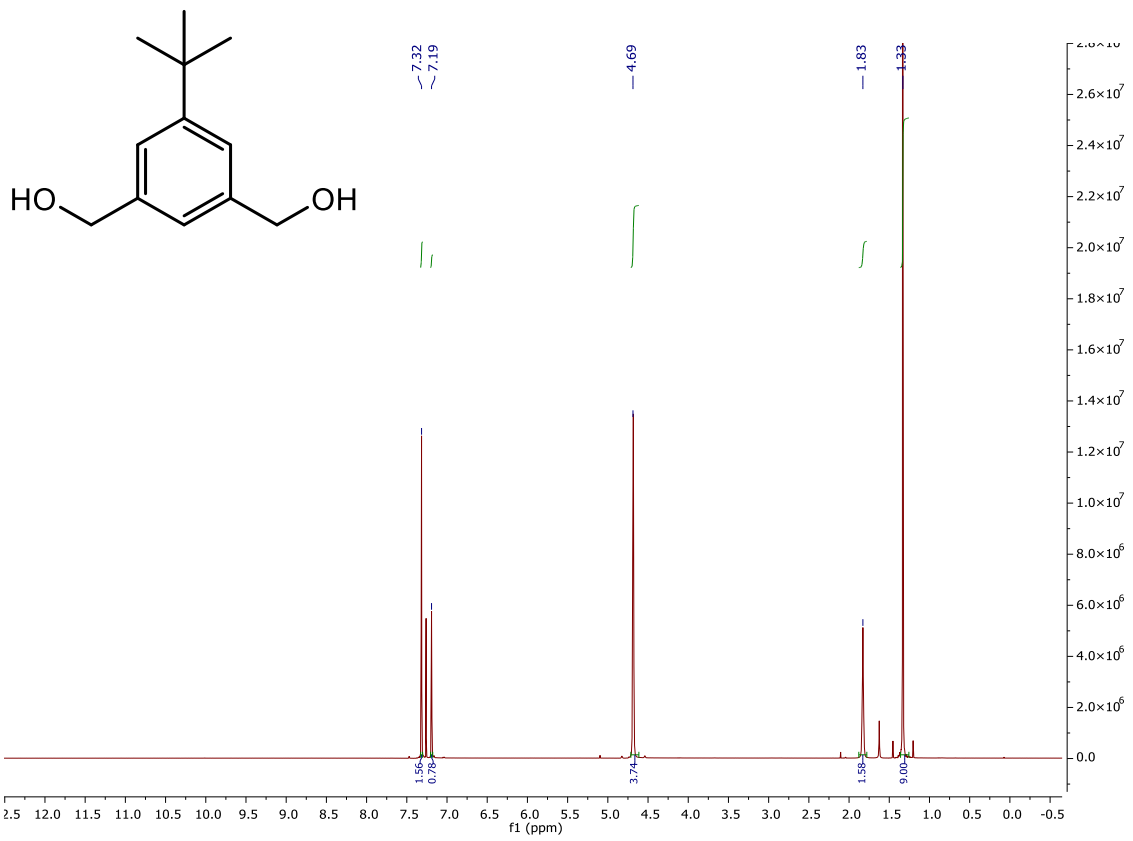
• 3-(dimetilamino)-1-fenil-2-propen-1-ona



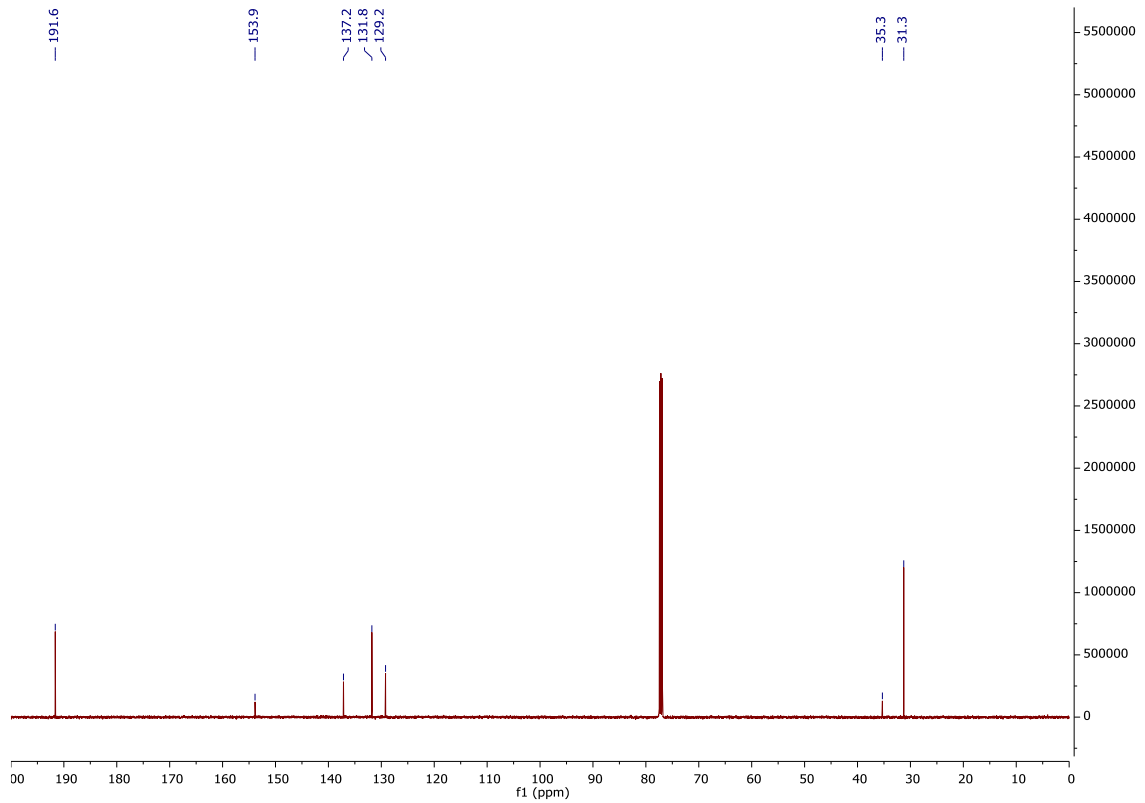
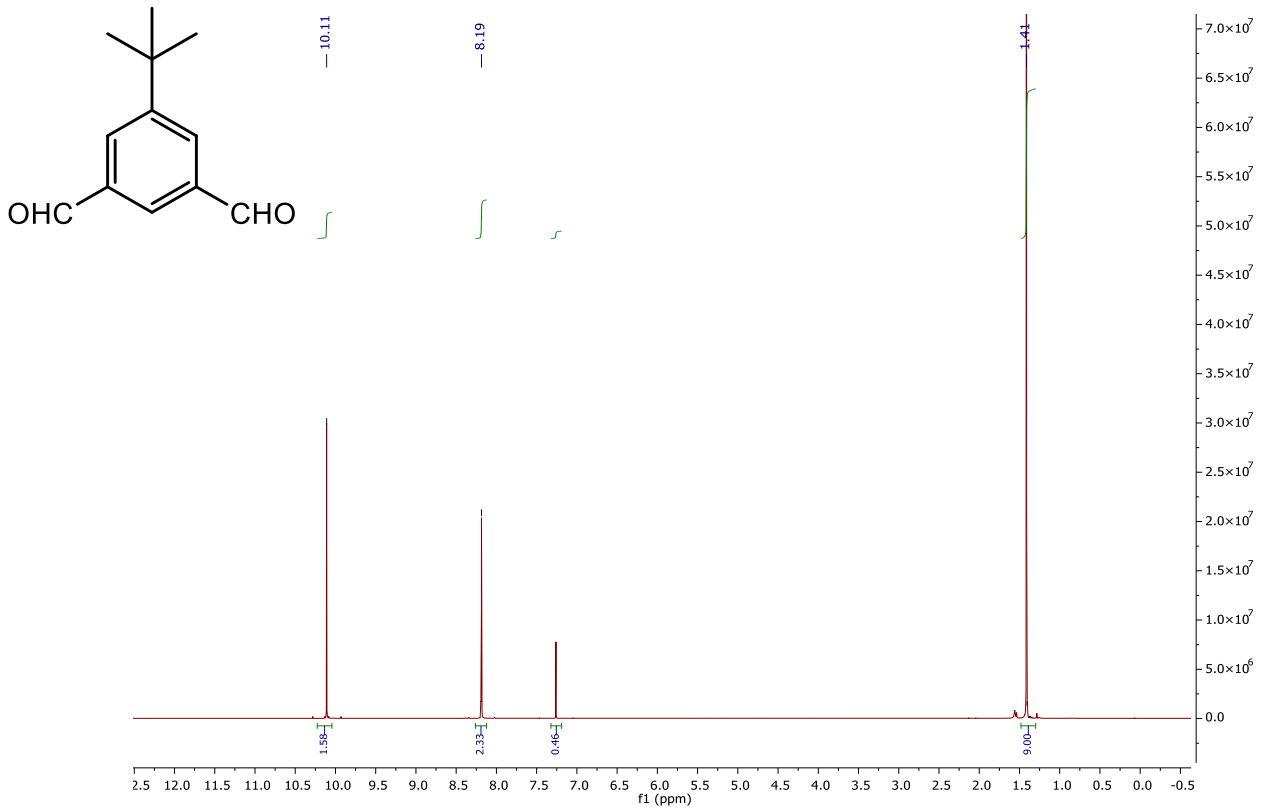
• 5-(terc-butil)isofalato de dimetilo



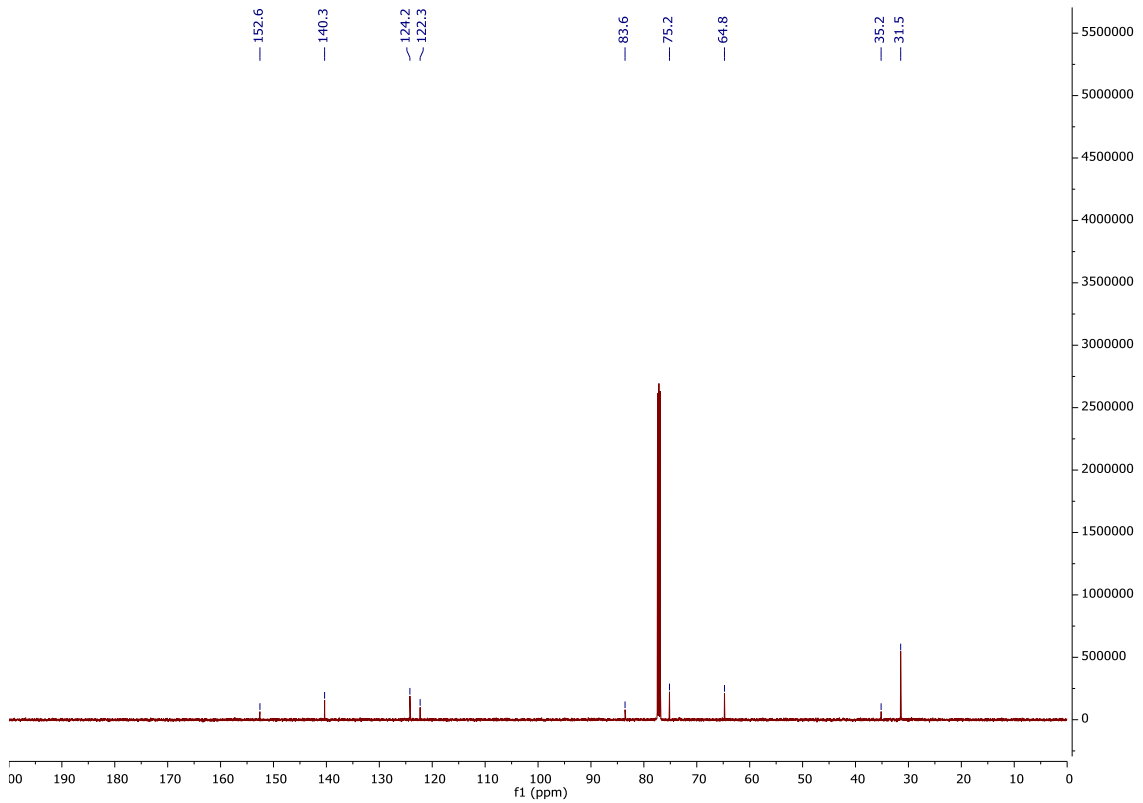
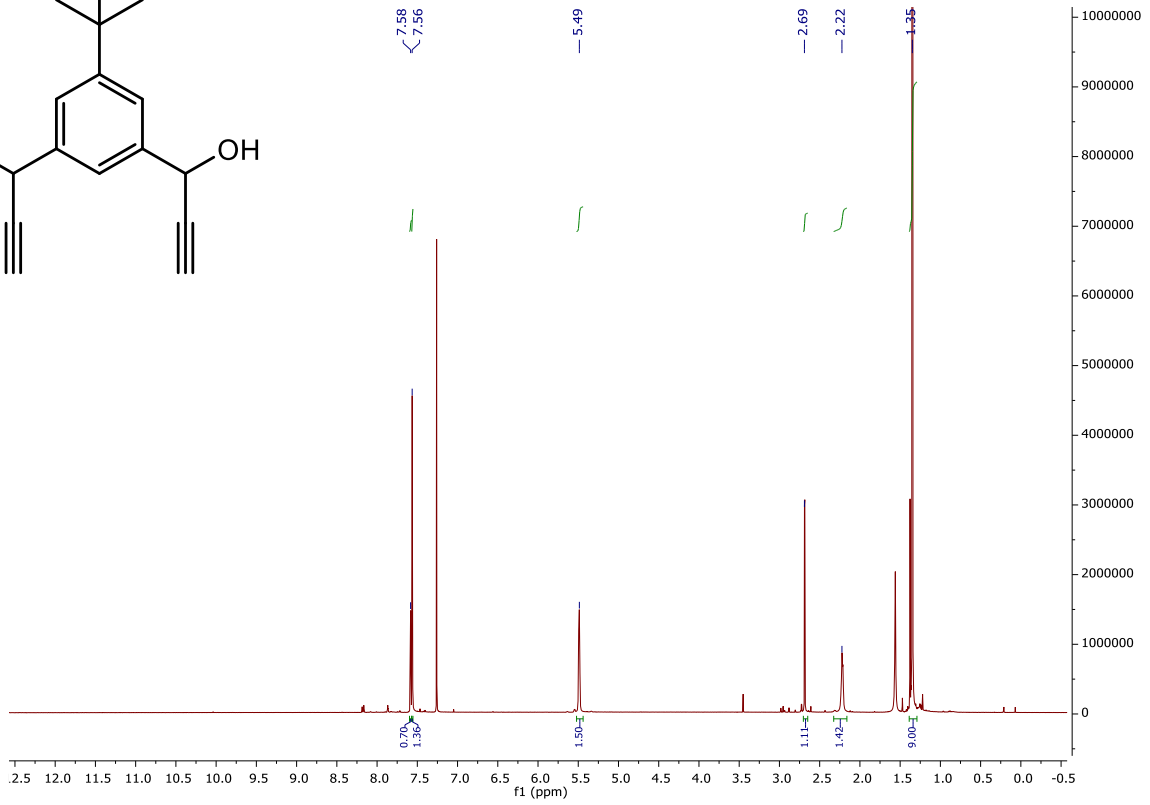
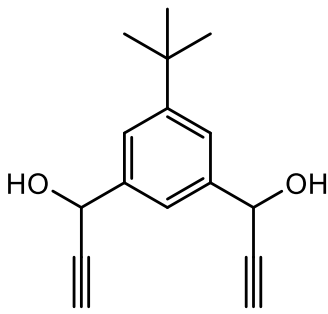
- [5-(terc-butil)-1,3-fenileno]dimetanol



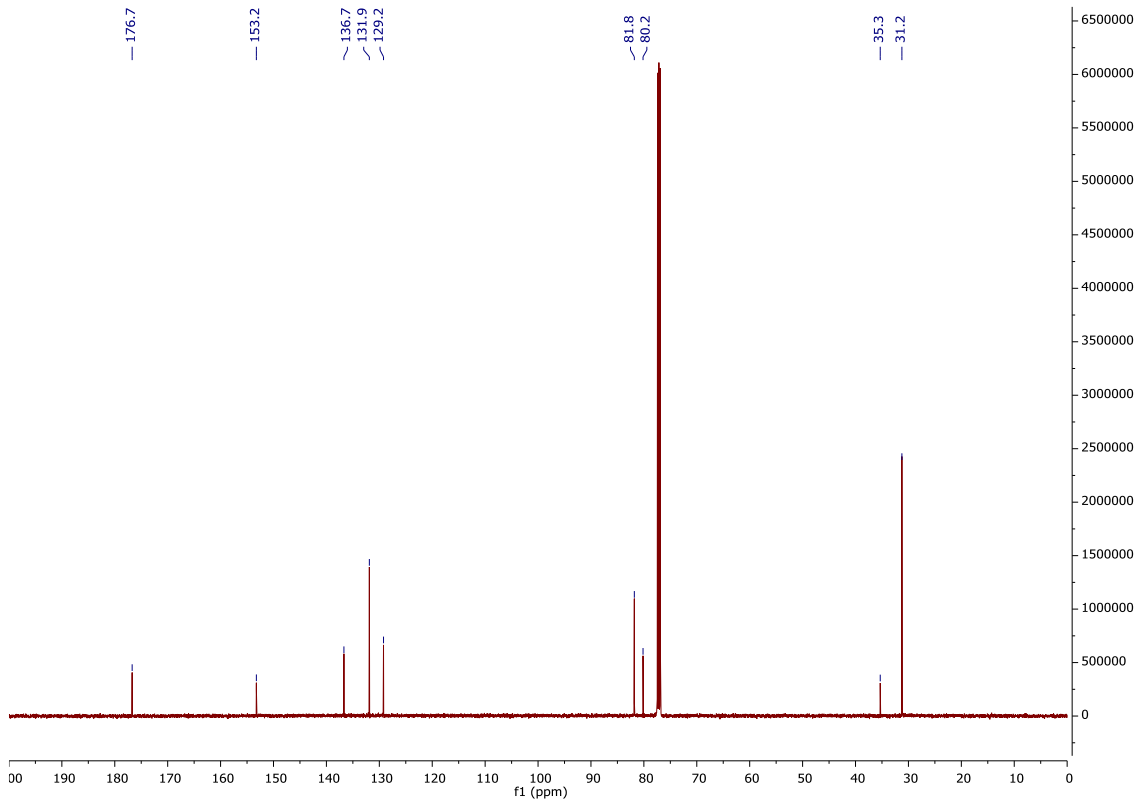
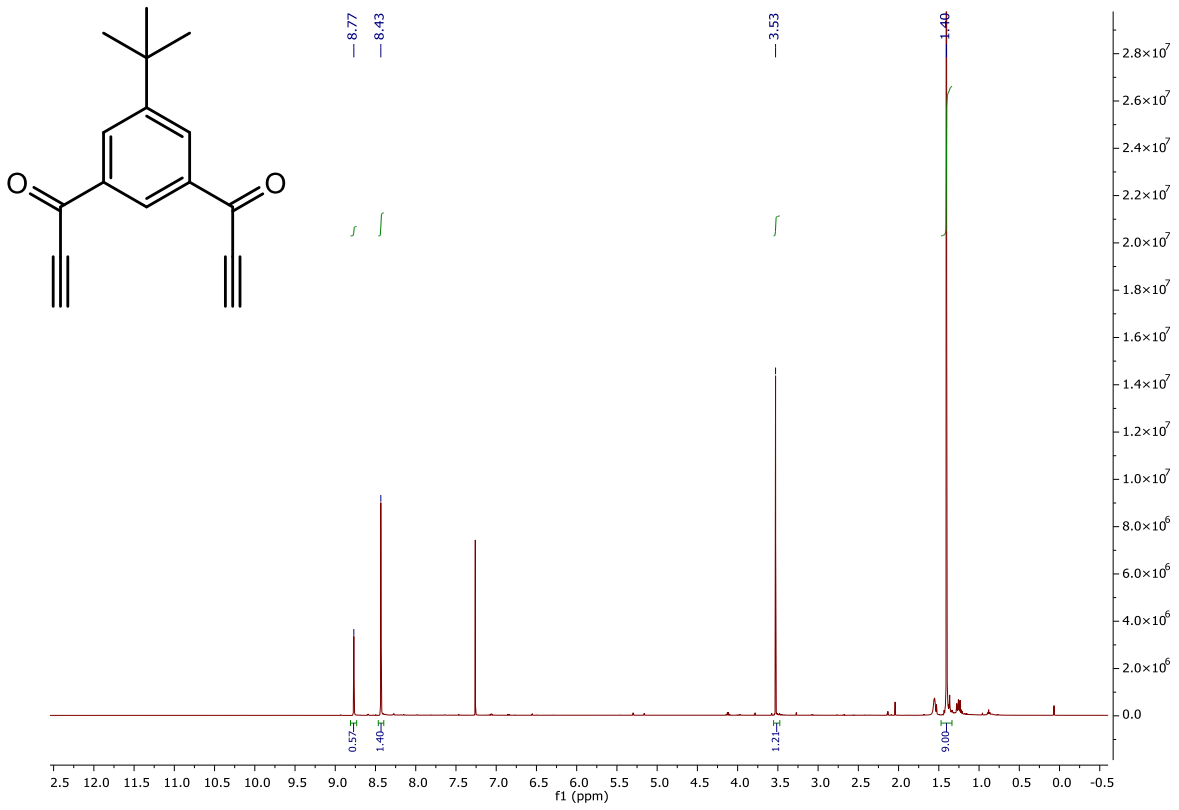
• 5-(terc-butil)isofталaldehído



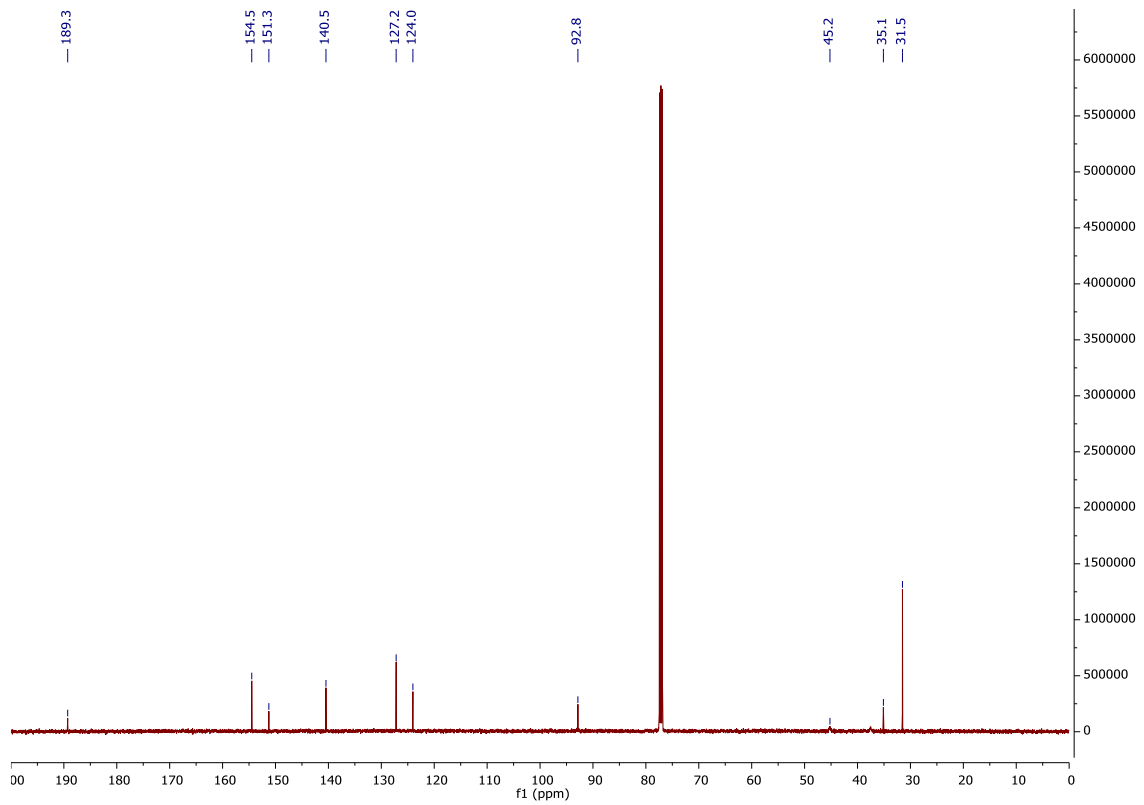
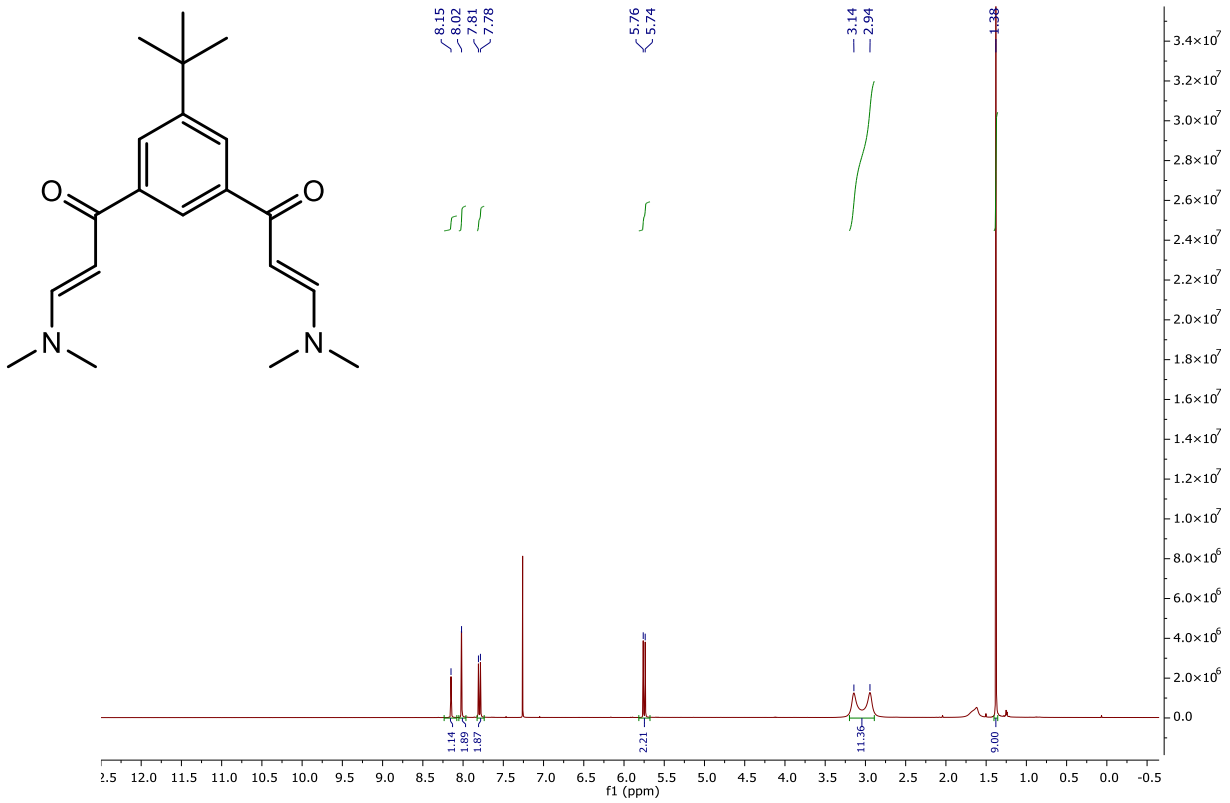
• 1,1'-(5-(terc-butyl)-1,3-fenileno)bis(prop-2-in-1-ol)



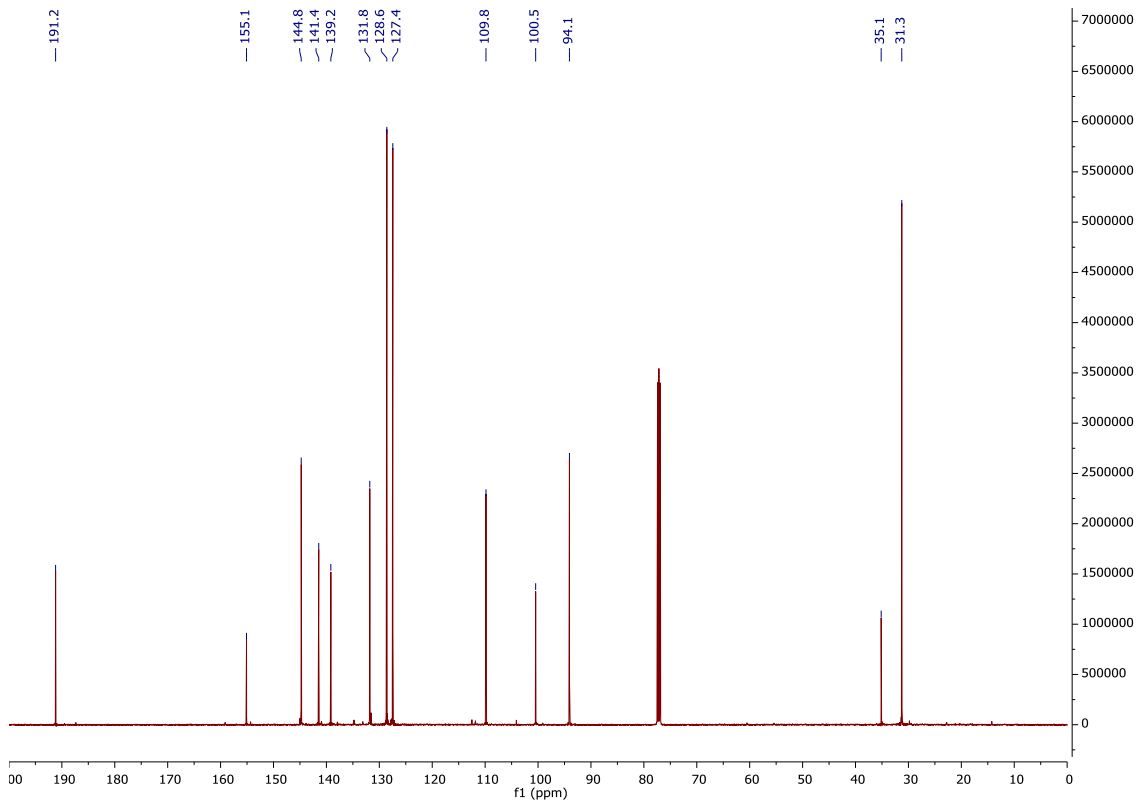
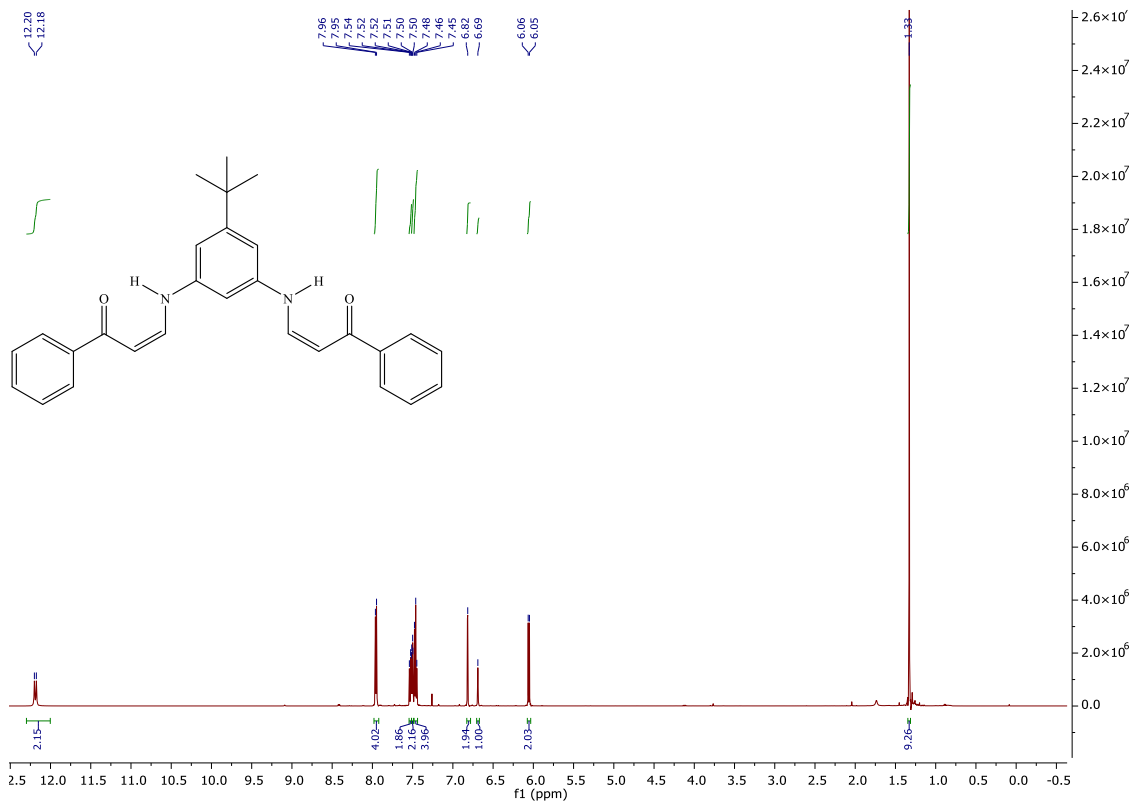
• 1,1'-(5-(terc-butil)-1,3-fenileno)bis(prop-2-in-1-ona)



• (2E,2'E)-1,1'-(5-(terc-butil)-1,3-fenileno)bis(3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona)



• Receptor



• Receptor con BF₃·Et₂O

