



Facultad de Ciencias
Departamento de Química Orgánica

*Síntesis de Transportadores y Canales
de Iones Basados en Estructuras
Aromáticas Pre-Organizadas*

Directores:

Dra. Pilar Prados Hernando

Dr. Javier de Mendoza Sans

Dr. Roberto Quesada Pato

Memoria que presenta

José Carlos Iglesias Sánchez

Para optar al grado de

Doctor en Ciencias Químicas

Madrid, 2007

*... No cansarse nunca de estudiar
y tener todos los días, la humildad
de aprender la nueva lección de
cada día.*

Gregorio Marañón

Agradecimientos

Este trabajo ha sido realizado en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad Autónoma de Madrid, bajo la dirección de la Dra. Pilar Prados Hernando, el Dr. Javier de Mendoza Sans y el Dr. Roberto Quesada Pato, a quienes expreso mi más sincero agradecimiento por la oportunidad de realizar esta tesis doctoral. Especialmente a Pilar me gustaría agradecerle su confianza y continuo apoyo, que han sido fundamentales para realizar este trabajo.

Una parte de este trabajo se ha realizado en colaboración con otras instituciones, el Instituto Catalán de Investigación Química (ICIQ), Universidad de St. Louis y Universidad de Maryland en EEUU, a los que agradezco las facilidades que me han dado. Me gustaría tener un especial recuerdo para el Prof. G. W. Gokel, el Dr. Ricardo Ferdani y Wai Wang con los que he colaborado desde el comienzo de esta tesis doctoral. También me gustaría agradecerles su estrecha colaboración durante los últimos meses al Prof. P. A. Gale y Prof. J. T. Davis.

A todos los compañeros que han pasado a lo largo de estos años por el laboratorio, agradeceremos los buenos momentos que hemos pasado juntos y muy especialmente a Hitos y a Curra, que hemos formado el último "reducto" de calixarenos en la Autónoma. También un sincero agradecimiento a todos los compañeros que se fueron a Tarragona, especialmente a Margot, Enrique y Elisa de los que guardo un especial cariño y una gran amistad. Quisiera agradecer la ayuda de todos los post-doc que han pasado por el laboratorio, de los que siempre he aprendido algo, especialmente me gustaría agradecer su especial colaboración al Dr. Alex Frago y Dr. Roberto Quesada.

Un especial recuerdo a Juanjo, las cosas hubieran sido muy distintas aquí sin ti, echare de menos nuestro "bollo de emergencia" y nuestras charlas durante la comida, gracias por ser un gran amigo. A todos muchas gracias por vuestra amistad.

A Marieta, me resulta muy difícil expresar en estas líneas todo lo que me gustaría agradecerle, por aguantarme en los malos momentos, por ser amiga, compañera, por estar siempre junto a mí, por arrancarme una sonrisa cada día y hacerme sentir especial, por esto y por muchísimas más cosas mil gracias.

Por último, un merecido agradecimiento a mis padres y hermanos, y muy especialmente a mis padres M^a Carmen y José Luis, que me han enseñado la lección más valiosa que uno puede aprender, con sacrificio y esfuerzo se puede alcanzar cualquier meta, muchísimas gracias por vuestro cariño, no hubiera llegado hasta aquí sin vosotros.

Listado de abreviaturas y acrónimos

Ac	Ácido
Ach	Acetilcolina
AIBN	Azo isobutironitrilo
Ar	Aromático
ATP	Trifosfato de adenosina
Bn	Bencilo
BLMS	Black lipid membrane
Boc	Terc-butoxicarbonil
Bu	Butilo
Bz	Benzoilo
COSY	Correlation spectroscopy
D	Down
DCC	<i>N,N</i> -Diciclohexilcarbodiimida
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMF	Dimetil formamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
eq	Equivalentes
ELM	Emulsion Liquid Membranes
EYPC	Egg YolK Phosphatidylcholine
Et	Etilo
GlyR	Receptor de glicina
HEPES	Ácido [4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico]
HMQC	Heteronuclear multiple-quantum correlation
MALDI-TOF	Matriz Assisted Laser Desorption/Ionization-Time of Fly
Me	Metilo
MEC	Metil etil cetona
NBS	N-bromo succinimida
NMP	N-metilpirrolidinona

Listado de abreviaturas y acrónimos

NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
Ph _t	Ftalimida
Ppm	Partes por millon
PyBOP·PF ₆	Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidino-fosfonio
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
ROESY	Rotating-frame Overhauser Enhancement Spectroscopy
SLM	Supported Liquid Membranes
TBA	Tetrabutil amonio
<i>t</i> Bu	<i>Terc</i> -butilo
<i>t</i> BuLi	<i>Terc</i> -butil litio
TFA	Ácido trifluoro acético
THF	Tetrahidrofurano
TRIS	(Trishidroximetil)aminometano
U	Up
UV-vis	Ultravioleta Visible
VDP	Voltimetría Diferencial de Pulso
VC	Voltimetría Cíclica

Nota:

Las citas bibliográficas de este trabajo se recogen al pie de cada página y son independientes en cada capítulo en que se divide la Memoria, por lo que, en los casos en que ha sido necesario, han sido repetidas.

Capítulo 1. Introducción: Transporte a través de la membrana	
1.1. Estructura de la membrana biológica	3
1.2. Transportadores naturales	7
1.3. Canales naturales	9
1.3.1. Canales de cationes	10
1.3.2. Canales de aniones	16
1.4. Modelos sintéticos de transportadores y de canales de cationes	18
1.4.1. Transportadores de cationes	18
1.4.2. Canales de cationes	23
Canales helicoidales basados en péptidos	24
Canales de naturaleza no peptídica	26
1.5. Modelos sintéticos de transportadores y de canales de aniones	35
1.5.1. Transportadores de aniones	35
1.5.2. Canales sintéticos de aniones	38
1.6. Técnicas experimentales para determinar el transporte de iones	43
1.7. Objetivos	48
Capítulo 2. Transportadores y canales de iones	
2.1. Transportadores de aniones basados en isoftalamidas	61
2.1.1. Síntesis de los receptores 1-4	62
2.1.2. Estudio conformacional de los derivados 1-4 y 22	65
2.1.3. Complejación de haluros con los derivados 1-4	70
2.1.4. Transporte de cloruro a través de liposomas con los derivados 1-4	76

Índice

2.1.5. Influencia del pH en el transporte	80
2.2. Canales de aniones basados en calixarenos	82
2.2.1. Síntesis los receptores 5-10	83
2.2.2. Estudio conformacional de los calixarenos sintetizados	90
2.2.3. Estudios de complejación de los receptores 5-7 con cloruro de tetrabutilamonio (TBACl)	108
2.3. Canales de cationes basados en calixarenos	112
2.3.1. Síntesis de los receptores 11 y 12	112
2.3.2. Síntesis de los receptores 13 y 14	123
2.3.3. Síntesis de los compuestos modelo 15 y 16	127
2.3.4. Estudio estructural de los modelos de canal 11-16	128
2.3.5. Reconocimiento de fullerenos por el biarilo 72	132
2.3.6. Transporte de cationes por los canales 11-16	140
2.4. Conclusiones	142
2.5. Parte experimental	144
2.5.1. Transportadores de aniones basados en isoftalamidas	146
2.5.2. Canales de aniones basados en calixarenos	164
2.5.3. Canales de cationes basados en calixarenos	184
Anexo I. Determinación de constantes	229
I.1. Medidas de las constantes de asociación por RMN	232
I.2. Medidas de las constantes de asociación por UV-v	236
I.3. Medidas electroquímicas	237
I.4. Medidas de las constantes cinéticas y termodinámicas por RMN	238
I.5. Medidas de transporte	243

Anexo II. Datos Cristalográficos y estructuras de rayos-X²⁴⁹

**Anexo III. Espectros bidimensionales de resonancia
magnética nuclear**

265

**Capítulo 1. Introducción:
Transporte a través de la membrana**

1.1. Estructura de las membranas biológicas

La comunicación entre las células y de éstas con su entorno es uno de los procesos clave en los seres vivos. Las células se encuentran en medios salinos que contienen una alta concentración en sodio y cloruro, y en menor medida potasio y calcio; todas ellas poseen estos iones en concentraciones específicas y diferentes a las extracelulares. La membrana plasmática es la encargada de mantener a la célula aislada del exterior, y a la vez es la responsable del intercambio de sustancias con el medio. Este transporte es selectivo y posee mecanismos de control apropiados para regularlo.¹

Estas membranas están formadas por dos capas de fosfolípidos estrechamente empaquetados en disposición "cola-cola", originando una bicapa de aproximadamente 40 Å que dirige los grupos polares hacia los extremos mientras que la zona interna es hidrófoba (Figura 1.1a). En 1972 Singer y Nicholson, propusieron el modelo de mosaico fluido para explicar estas estructuras, donde fluido hace referencia a la capacidad que poseen los fosfolípidos para difundirse rápidamente por la superficie bidimensional de la membrana, y mosaico se refiere al hecho de que también se insertan en ella proteínas, colesterol, ergosterol, y otro tipo de moléculas (Figura 1.1b).² Esto produce una diversidad estructural que dificulta su estudio, por lo que se han clasificado en dos grandes grupos: simétricas y no simétricas, siendo estas últimas las más habituales. Su denominación alude a que las dos monocapas que las forman, presentan o no la misma composición en lípidos y proteínas.

¹ a) Alberts, B.; Bray, D.; Lewis, J.; Raff, M.; Roberts, K.; Watson, J. D. *Molecular Biology of the Cell*, Garland Pub. Inc.: New York, **1983**. b) Gouaux, E.; MacKinnon, R. *Science* **2005**, *310*, 5753.

² a) Singer, S. J.; Nicholson, G. L. *Science* **1972**, *175*, 720. b) Engelman, D. M. *Nature* **2005**, *438*, 578. c) Venturoli, M.; Sperotto, M.; Kranenburg, M.; Smit, B. *Physics Rep.* **2006**, *437*, 1. d) Zimmerberg, J.; Gawrisch, K. *Nature Chem. Biol.* **2006**, *2*, 564.

Introducción: Transporte a través de la membrana

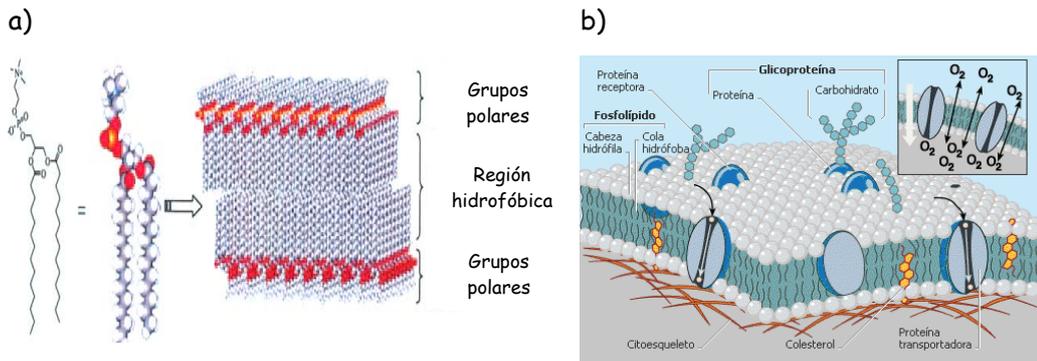


Figura 1.1. Arquitectura de la membrana biológica. a) Distribución de los fosfolípidos. b) Modelo de mosaico fluido.

La membrana plasmática es muy poco permeable a moléculas polares como azúcares, aminoácidos y partículas cargadas (sodio, potasio y cloruro) que, por otro lado, son imprescindibles para mantener la vida celular. Este hecho implica que su transporte a través de la bicapa lipídica no pueda realizarse por difusión, debido a que la energía necesaria para transferir una molécula cargada desde un medio con alta constante dieléctrica como el agua (alrededor de 80) a otro de baja (de 2 a 4) como es el interior de la célula se encuentra en torno a 80 kcal mol^{-1} . Además, este tipo de transporte o cualquier otro que transcurra por un mecanismo pasivo, no posee los requisitos de regulación y selectividad necesarios para que se produzca el flujo de las especies químicas. Por tanto, estas sustancias sólo pueden moverse utilizando determinadas proteínas transmembranales, de las cuales existen tres tipos:³

Transportadores o ionóforos: Estas proteínas forman, inicialmente, un complejo con la molécula o el ión a transportar, y a continuación lo pasan al otro lado de la membrana bien moviéndolo a través de ésta (traslación) o mediante un cambio

³ a) Stein, W. D. *Channels, Carriers, and Pumps: Introduction to Membrane Transport*, Academic Press: San Diego, 1990. b) Hille, B. *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 2nd ed., Sinauer: Sunderland, 1992. c) Nicholls, D. G. *Proteins, Transmitters, and Synapses*, Blackwell: Oxford, 1994.

conformacional (translocación) (Figura 1.2). Se conocen tres modos de llevar a cabo este proceso:

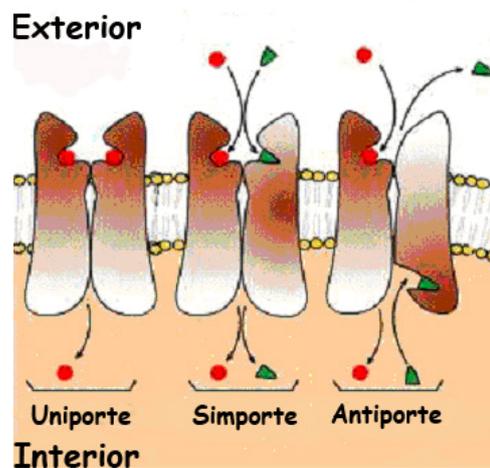


Figura 1.2. Tipos de transportadores.

- Uniporte: Transportan un soluto cada vez
- Simporte: Transportan el soluto y co-transportan otra especie diferente al mismo tiempo y en la misma dirección.
- Antiporte: Transportan el soluto hacia el interior (o exterior) y co-transportan otra especie en la dirección opuesta.

Proteínas de canal: Forman un poro o canal que atraviesa la bicapa en todo su espesor y permite el paso de determinados iones a favor de un gradiente de concentración o potencial eléctrico. Las especies que la penetran se seleccionan de acuerdo a su tamaño y carga. Suelen estar cerrados y se abren cuando actúan sobre ellos estímulos específicos (Figura 1.3).

Introducción: Transporte a través de la membrana

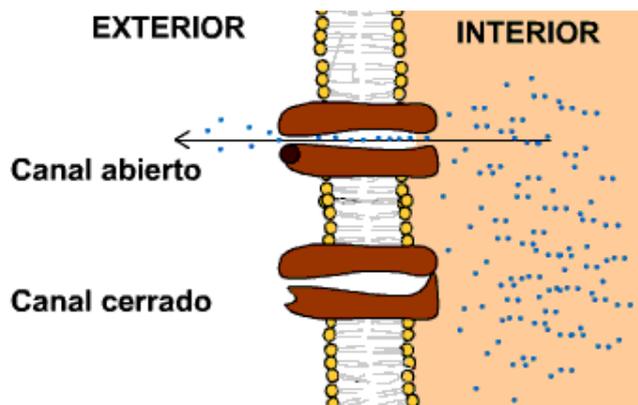


Figura 1.3. Proteínas de canal insertadas en la membrana celular.

Bombas: Transportan moléculas contra un gradiente de concentración. Para llevar a cabo este proceso necesitan energía que es suministrada por el ATP (Figura 1.4).

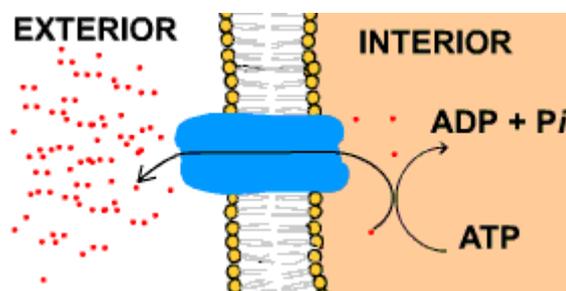


Figura 1.4. Esquema de bomba de transporte de iones.

Existen varias diferencias entre el comportamiento de los canales y de los transportadores. En primer lugar, los canales poseen una velocidad de transporte unas 1000 veces superior a cualquier otra proteína que actúe como transportadora. Por otro lado, la forma más sencilla para que una molécula pequeña y soluble en agua atraviese la membrana de forma pasiva es a través de los canales. Este paso depende del tipo y distribución de los aminoácidos que revisten el canal, con lo que se consigue una buena selectividad en el transporte de iones de carga y tamaños determinados. Por último, el sentido del transporte en los canales

es unidireccional, mientras que en las proteínas que actúan como transportadoras este proceso es reversible.

1.2. Transportadores naturales

En la naturaleza existen varios ejemplos de ionóforos que transportan iones con alta eficacia y selectividad.⁴ Uno de ellos es la valinomicina, un dodecadepsipéptido cíclico que se obtiene a partir del *Streptomyces Tsusimaensis* y que aunque es tóxico, tiene actividad antibiótica. Este macrociclo, formado por D-hidroxicinámico, L-láctico, D- y L-valina que alternan enlaces amida y éster, muestra una estructura tubular de 9.5 Å de longitud con diámetros externo e interno de 6.3 Å y 14.5 Å respectivamente, su exterior es hidrófobo mientras que el interior es hidrófilo. La cavidad generada, que presenta los grupos carbonilo dirigidos hacia el interior, tiene el tamaño y los centros de reconocimiento adecuados para la complejación del catión K⁺ (Figura 1.5).

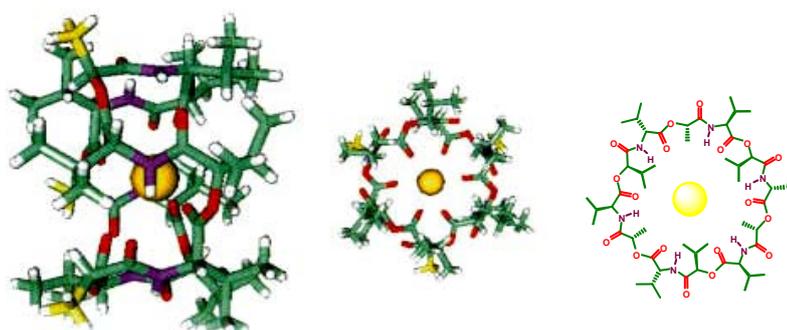


Figura 1.5. Estructura del complejo Valinomicina-K⁺.

⁴ Steed, J. W.; Atwood, J. L. *Supramolecular Chemistry*. John Wiley and Sons, Ltd.: Chichester, 2000.

Introducción: Transporte a través de la membrana

En 1964 Moore y Pressman justificaron su toxicidad al establecer el mecanismo de acción de este compuesto.⁵ El estudio lo realizaron con mitocondrias obtenidas del hígado de rata, que poseen una alta concentración en iones potasio, observando la salida de éste de su interior en presencia de valinomicina. Este catión se encuentra solvatado por moléculas de agua lo que le impide atravesar la membrana celular, sin embargo, en presencia del macrociclo se produce la complejación convirtiéndolo en una especie hidrófoba capaz de traspasarla.^{3a}

Una vez establecido el mecanismo de este tipo de transporte, se ha utilizado como modelo para preparar ionóforos artificiales, en particular aquellos que están basados en éteres corona.⁶ Otras moléculas que actúan como transportadoras de cationes son la nigericina o la nonactina.^{3a}

El ejemplo natural más significativo como transportador de aniones es la Prodigiosina. Se trata de un pigmento coloreado que se obtiene de la *Serratia Marcescens*,⁷ con una estructura de bipirrolpirrometano, que se corresponde con el 2-metil-3-pentil-6-metoxiprodigioseno o con la 2-metil-3-pentilprodiginina, según se considere al esqueleto como prodigioseno,⁸ o prodiginina⁹ (Figura 1.6). La aparición posterior de nuevos compuestos con esta estructura básica dio lugar a la familia de las prodigiosinas.

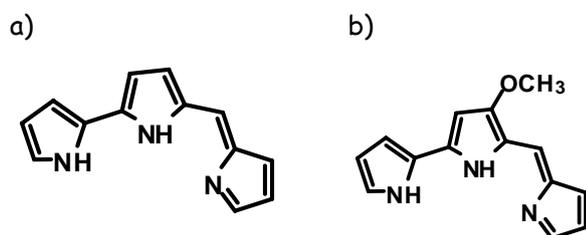


Figura 1.6. Núcleo de: a) Prodigioseno, b) prodiginina.

⁵ Moore, C.; Pressman, B. C. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1964**, *15*, 562.

⁶ Gokel, G. W. *Crown Ethers and Cryptands*. Royal Society of Chemistry: Cambridge, **1991**.

⁷ Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3582.

⁸ Hearn, W. R.; Elson, M. K.; Williams, R. H.; Medina-Castro, J. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 142.

⁹ Gerber, N. N. *Crc. Crit. Rev. Microbiol.* **1975**, *3*, 469.

En estado neutro, la prodigiosina presenta una baja afinidad por el cloruro. Sin embargo, una vez protonada presenta tres grupos N-H con la disposición convergente apropiada para interactuar con el anión a través de enlaces de hidrógeno, convirtiéndose de forma efectiva en un co-transportador de HCl (Figura 1.7). Este complejo neutro es lo suficientemente lipófilo para difundirse por la membrana.¹⁰

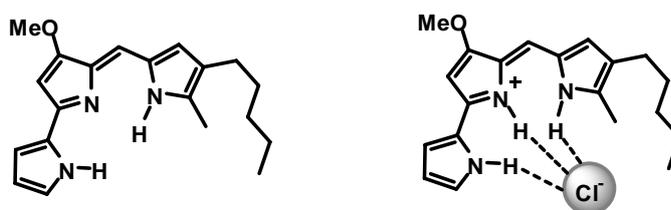


Figura 1.7. Complejo Prodigiosina-HCl.

1.3. Canales naturales

Están formados por proteínas con una tarea aparentemente simple, permitir el flujo de iones a través de las membranas biológicas (Figura 1.3). Sin embargo, este proceso es más sofisticado al ser altamente selectivo y poseer, además, mecanismos de control que regulan su apertura y cierre a través de eventos externos.

Las medidas electrofisiológicas realizadas sobre estas proteínas revelan la existencia de entidades microscópicas que seleccionan el paso específico de un ión.¹¹ Para explicar estos hechos a nivel macroscópico se han utilizado modelos que se basan en leyes físicas sencillas. Sin embargo, si se quiere obtener un detalle

¹⁰ a) Sessler, J. L.; Eller, L. R.; Cho, W.-S.; Nicolaou, S.; Aguilar, A.; Lee, J. T.; Lynch, V. M.; Magda, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5989. b) Seganish, J. L.; Davis, J. T. *Chem. Commun.* **2005**, 5781.

¹¹ a) Hodgkin, A. L.; Huxley, A. F.; Katz, B. *Arch. Sci. Physiol.* **1949**, 129. b) Hodgkin, A. L.; Huxley, A. F.; Katz, B. *J. Physiol.* **1952**, 424. c) Hodgkin, A. L.; Huxley, A. F. *J. Physiol.* **1952**, 449. d) Hodgkin, A. L.; Huxley, A. F. *J. Physiol.* **1952**, 500.

Introducción: Transporte a través de la membrana

molecular es preciso conocer la estructura de estas proteínas, y esta información no la puede aportar este tipo de estudios.¹² Afortunadamente, las técnicas de secuenciación permitieron determinar sus estructuras primarias y secundarias¹³ localizando estos segmentos (dentro o fuera de la membrana),¹⁴ e incluso se pudo predecir el tipo de aminoácidos que estaban involucrados en el mecanismo de selección.¹⁵ Finalmente, la técnica de difracción de rayos-X dio acceso a la estructura terciaria de las proteínas de membrana.¹⁶

1.3.1. Canales de cationes

La gramicidina A (HCO-L-val-gly-L-ala-D-leu-L-ala-D-val-L-val-D-val-L-trp-D-leu-L-trp-D-leu-L-trp-D-leu-L-trp-NHCH₂CH₂O) es un pentadecapéptido biosintético obtenido a partir del *Bacillus Brevis*, que presenta actividad antibiótica frente a bacterias gram-positivas. En su estructura se alternan aminoácidos L y D formando una β -hélice levógira estabilizada por enlaces de hidrógeno lo que da lugar a un exterior hidrófobo y a un interior hidrófilo.¹⁷

¹² Allen, M. P.; Tildesley, D. J. *Computer Simulations of Liquids*, Oxford Science Publications: Oxford, 1987.

¹³ a) Shinozaki, K.; Anzai, K.; Kirino, Y.; Lee, S.; Aoyagi, H. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1994**, *198*, 445. b) Sun, S.; Parthasarathy, R. *Biophys. J.* **1994**, *66*, 2092. c) Yao, X.; Segal, A. S.; Welling, P.; Zhang, X.; McNicholas, C. M.; Engel, D.; Boulpaep, E. L.; Desir, G. V. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, *92*, 11711. d) Shindo, K.; Takahashi, H.; Shinozaki, K.; Kami, K.; Anzai, K.; Lee, S.; Aoyagi, H.; Kirino, Y.; Shimada, I. *Biochim. Biophys. Acta* **2001**, *1545*, 153.

¹⁴ a) Peled, H.; Shai, Y. *Biochemistry* **1994**, *33*, 7211. b) Fernandez-Ballester, G.; Gavilanes, F.; Albar, J. P.; Criado, M.; Ferragut, J. A.; Gonzalez-Ros J. M. *Biophys. J.* **1995**, *68*, 858. c) Monks, S. A.; Needleman, D. J.; Miller, C. J. *Gen. Physiol.* **1999**, *113*, 415. d) Halsall, A.; Dempsey, C. E. *J. Mol. Biol.* **1999**, *293*, 901.

¹⁵ a) Ayer, R. K.; Sigworth, F. J. *J. Membr. Biol.* **1997**, *157*, 215. b) Zheng, J.; Sigworth, F. J. *J. Gen. Physiol.* **1997**, 101.

¹⁶ a) Doyle, D. A.; Cabral, J. M.; Pfuetzner, R. A.; Kuo, A.; Gulbis, J. M.; Cohen, S. L.; Chait, B. T.; MacKinnon, R. *Science* **1998**, *280*, 69. b) Sui, H.; Han, B.-G.; Lee, J. K.; Walian, P.; Jap, B. K. *Nature* **2001**, *414*, 872. c) Jiang, Y.; Lee, A.; Chen, J.; Cadene, M.; Chait, B. T.; MacKinnon, R. *Nature* **2002**, *417*, 515. d) Jiang, Y.; Lee, A.; Chen, J.; Cadene, M.; Chait, B. T.; MacKinnon, R. *Nature* **2002**, *417*, 523.

¹⁷ Urry, D. W. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1971**, *68*, 672.

El dímero de este péptido forma un poro cilíndrico de 28 Å de longitud y 4 Å de diámetro, que atraviesa la membrana permitiendo el paso selectivo de cationes monovalentes a través de un proceso dinámico impuesto por la formación y disociación del dímero (Figura 1.8).¹⁸

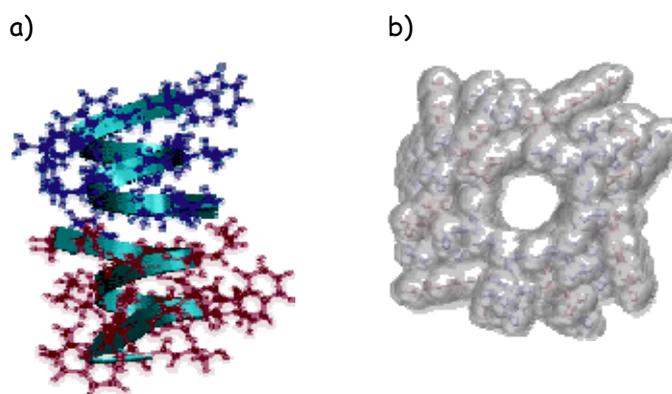


Figura 1.8. Estructura cristalográfica de la gramicidina A. a) Vista de la doble β -hélice desde el interior de la membrana. b) Vista desde el citoplasma a lo largo del eje del poro, utilizando radios de van der Waals.

Sus propiedades fisiológicas están caracterizadas por curvas lineales y concentraciones de saturación grandes, estos hechos sugieren que no hay barreras energéticas demasiado altas dentro del canal. Por otro lado, los estudios realizados por RMN indican que cerca de las entradas del poro existen lugares de unión bien establecidos para los iones.

Otro canal conocido es el del receptor nicotínico de la acetilcolina (ACh) que actúa en la sinapsis muscular, y cuya apertura y cierre se produce como respuesta a la unión de un mensajero químico (receptores ionotrópicos).¹⁹ Su estructura es la de un pentámero formado por cuatro subunidades peptídicas diferentes ($2\alpha, \beta, \gamma, \delta$) en cuyo interior se encuentra el poro. Cada subunidad está

¹⁸ a) Venkatchalam, U. *J. Comput. Chem.* **1983**, *4*, 461. b) Hladky, S. B.; Haydon, D. A. *Curr. Top. Membr. Transp.* **1984**, *21*, 327.

¹⁹ a) Toyoshima, C.; Unwin, N. *Nature* **1988**, *336*, 247. b) Unwin, N. *Neuron* **1989**, *3*, 665. c) Unwin, N. *J. Mol. Biol.* **1993**, *229*, 1101. d) Unwin, N. *Nature* **1995**, *373*, 37.

Introducción: Transporte a través de la membrana

constituida por cuatro α -hélices ricas en aminoácidos hidrófobos, disponiendo hacia el exterior una extensa región hidrófila cercana al extremo amino terminal. El lugar de unión de la acetilcolina se encuentra en una zona poblada por aminoácidos aromáticos entre los que el triptófano-149 se ha identificado como fundamental para asociar al ligando (subunidades α) (Figura 1.9).²⁰

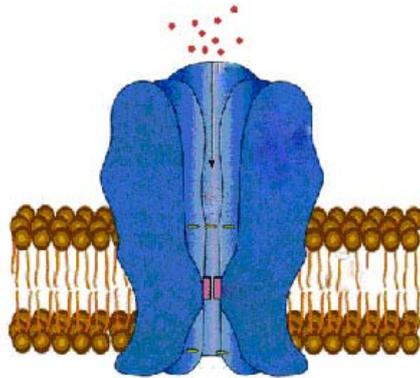


Figura 1.9. Estructura del receptor de ACh.

En 1988 MacKinnon obtuvo, a partir de la bacteria *Streptomyces lividans*, la primera estructura cristalográfica para un canal de potasio (KcsA), cuya función es regular la frecuencia de los impulsos nerviosos y el ritmo cardíaco.¹⁶ Está formado por cuatro subunidades idénticas cada una de las cuales contiene dos α -hélices conectadas por unos treinta aminoácidos (Figura 1.10). El poro consta de una parte interna situada en el interior de la célula, una gran cavidad que se encuentra en la zona media, y el denominado filtro de selectividad que separa la cavidad de la solución extracelular. Este filtro es relativamente corto y estrecho (~ 12 Å de longitud y ~ 3.0 Å de diámetro), además posee gran rigidez debido a la interacción por enlaces de hidrógeno que se establecen entre los residuos de tirosina y dos triptófanos vecinos, lo que provoca que los carbonilos de las glicinas

²⁰ Zhong, W.; Gallivan, J. P.; Zhang, Y.; Lester, H. A.; Dougherty, D. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 12088.

de la secuencia conservada se dispongan de forma que la distancia entre estos oxígenos sea idéntica a la que ocuparían las moléculas de agua en el K^+ hidratado.²¹ Este hecho justifica la alta selectividad encontrada para este catión y la dificultad que va a tener el Na^+ para coordinarse de manera efectiva.

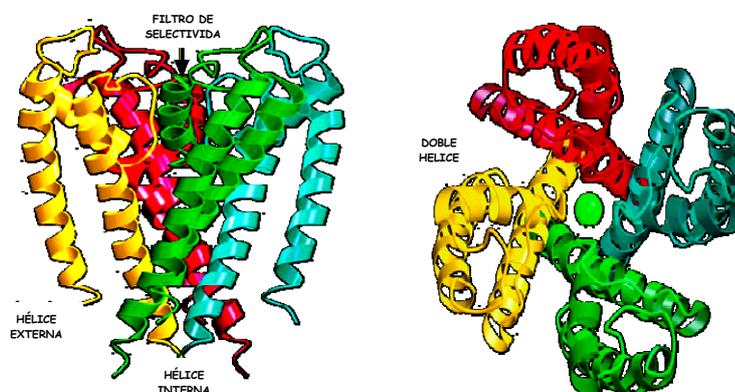


Figura 1.10. Estructura del tetrámero del canal de potasio.

En la estructura cristalina del filtro se observan dos iones separados unos 7.5 Å, lo que indica que es la repulsión electrostática entre ambos la que vence a las fuerzas de atracción del catión por los oxígenos, provocando su salida (Figura 1.11).²² Se ha comprobado que la secuencia peptídica que forma parte de este filtro se encuentra altamente conservada en todos los canales de K^+ estudiados.²³

²¹ Zhou, Y.; Morais-Cabral, J. H.; Kaufman, A.; MacKinnon, R. *Nature* **2001**, *414*, 43.

²² Roux, B.; MacKinnon, R. *Science* **1999**, *285*, 100.

²³ a) MacKinnon, R.; Cohen, S. L.; Kuo, A.; Lee, A.; Chait, B. T. *Science* **1998**, *280*, 106. b) Shealy, T.; Murphy, A. D.; Ramarathnam, R.; Jakobsson, E.; Subramaniam, S. *Biophys. J.* **2003**, *84*, 2929.

Introducción: Transporte a través de la membrana

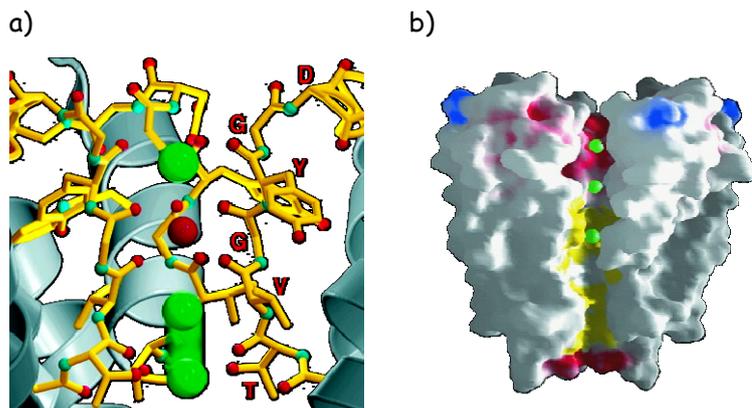


Figura 1.11. Filtro de selectividad del canal de K^+ . a) Detalle de los aminoácidos involucrados. b) Vista desde el citoplasma a lo largo del eje del poro utilizando radios de van der Waals.

Algunos de estos canales están regulados por el Ca^{2+} , y se bloquean por el Ba^{2+} .²⁴ Concretamente, la estructura cristalina obtenida para el canal de potasio (MthK) demuestra que posee ocho dominios intracelulares que forman un anillo en la superficie de la membrana. Este anillo utiliza la energía libre de enlace con el Ca^{2+} para realizar el trabajo mecánico de apertura del poro.^{25,16c,d}

En la última década se han obtenido las estructuras cristalográficas de otros canales, como acuaporinas,²⁶ dos canales mecanosensitivos que no presentan selectividad²⁷ e incluso el de una bomba de Ca^{2+} .²⁸

²⁴ a) Neyton, J.; Miller, C. *J. Gen. Physiol.* **1988**, *92*, 549. b) Neyton, J.; Miller, C. *J. Gen. Physiol.* **1988**, *92*, 569. c) Vergara, C.; Alvarez, O.; Latorre, R. *J. Gen. Physiol.* **1999**, *114*, 365. d) Jiang, Y.; MacKinnon, R. *J. Gen. Physiol.* **2000**, *115*, 269.

²⁵ Yellen, G. *Nature* **2002**, *419*, 35.

²⁶ a) Jung, J. S.; Preston, G. M.; Smith, B. L.; Guggino, W. B.; Agre, P. *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 14648. b) Walz, T.; Hirai, T.; Murata, K.; Heymann, J. B.; Mitsuoka, K.; Fujiyoshi, Y.; Smith, B. L.; Agre, P.; Engel, A. *Nature* **1997**, *387*, 624. c) Fu, D.; Libson, A.; Miercke, L. J. W.; Weitzman, C.; Nollert, P.; Krucinski, J.; Stroud, R. *Science* **2000**, *290*, 481. d) Murata, K.; Mitsuoka, K.; Hirai, T.; Walz, T.; Agre, P.; Heymann, J. B.; Engel, A.; Fujiyoshi, Y. *Nature* **2000**, *407*, 599. e) Sui, H.; Han, B.-G.; Lee, J. K.; Walian, P.; Jap, B. K. *Nature* **2001**, *414*, 872. f) Tajkhorshid, E.; Nollert, P.; Jensen, M. O.; Miercke, L. J. W.; O'Connell, J.; Stroud, R. M.; Schulten, K. *Science* **2002**, *296*, 525.

El transporte de protones (H^+) es especialmente interesante debido a que todos los seres vivos lo utilizan como sistemas bioenergéticos. Por ejemplo, en la mitocondria, esta energía química es almacenada y posteriormente usada para producir trifosfato de adenosina (ATP), por otro lado, los cloroplastos emplean la luz para generar este gradiente y aplicarlo a la formación de ATP.

La especie H^+ está presente como tal por debajo del 1% del tiempo, existiendo principalmente como un ión hidratado [H_3O^+ o $H_3O^+(H_2O)_n$].²⁹ Estos tres protones son equivalentes y tienen una elevada probabilidad de "saltar" a otra molécula de agua vecina.³⁰ Esta característica, junto al hecho de que no tiene electrones, lo que reduce su radio iónico unos cinco órdenes de magnitud respecto a un catión monovalente, lo convierten en una entidad única, facilitando las reacciones de transferencia de protones,³¹ y permitiendo que la conductividad de éstos en agua sea hasta cinco veces mayor que la de otros cationes como el K^+ .³⁰ Teniendo en cuenta esta observación, y con el fin de diferenciarlo de la difusión hidrodinámica de cationes H_3O^+ , se propuso que el transporte de protones tiene lugar a través de un mecanismo especial denominado de Grotthuss o de transferencia prototrópica.³² En contraste con otros iones, durante su conducción cambia la identidad del protón que "viaja".³⁰ Por ejemplo, bajo la acción de un campo eléctrico un protón puede unirse a un lado de una molécula de agua, mientras que el que se encuentra en la posición opuesta se desprende; de esta forma se ahorra el tiempo que necesitaría para difundirse en esa distancia. El

²⁷ a) Chang, G.; Spencer, R. H.; Lee, A. T.; Barclay, M. T.; Rees, D. C. *Science* **1998**, *282*, 2220. b) Bass, R. B.; Strop, P.; Barclay, M.; Rees, D. C. *Science* **2002**, *298*, 1582.

²⁸ a) Toyoshima, C.; Nakasako, M.; Nombra, H.; Ogawa, H. *Nature* **2000**, *405*, 647. b) Green, N. M.; MacLennan, D. H. *Nature* **2002**, *418*, 598. c) Toyoshima, C.; Nombra, H. *Nature* **2002**, *418*, 605.

²⁹ Conway, B. E.; Bockris, J. O. M.; Linton, H. *J. Chem. Phys.* **1956**, *24*, 834.

³⁰ Bernal, J. D.; Fowler, R. H. *J. Chem. Phys.* **1933**, *1*, 515.

³¹ Bell, R. P. *The Proton in Chemistry*, Cornell University Press: New York, **1973**.

³² Lengyel, S.; Conway, B. E. *Comprehensive Treatise of Electrochemistry. Thermodynamic and Transport Properties of Aqueous and Molten Electrolytes*. Plenum, Press: New York, **1983**.

Introducción: Transporte a través de la membrana

hecho de que algunas de las proteínas que forman los canales de protones puedan actuar como bombas si revierte el gradiente (consumo de ATP)³³ sugiere que su estructura no está basada en un poro central, sino en otra diferente donde no es obvio el tipo de transporte.

1.3.2. Canales de aniones

El ejemplo más representativo de canales de aniones lo constituye una familia de proteínas de membrana conocidas como proteínas ClC. Estas proteínas se encuentran expresadas desde bacterias hasta humanos, estando involucradas en numerosos procesos fisiológicos. Estos canales son selectivos a halogenuros como el Cl⁻ o el Br⁻, bloqueándose por aniones más grandes.³⁴ Existe un fuerte acoplamiento funcional entre el transporte y el proceso de apertura; el ión Cl⁻ es el sustrato que fluye a través del poro y a la vez es un regulador alostérico de la apertura del canal. Se ha observado que una vez que el anión se une al poro la probabilidad de apertura aumenta.³⁵ Los estudios realizados por Mindell, utilizando microscopía crioelectrónica, con cristales obtenidos a partir de proteínas de la bacteria *Escherichia coli* (EcClC), demostraron que eran homodímeros. Además, sugirió la presencia de dos poros al detectar dos áreas de baja densidad electrónica fuera del eje central.³⁶

³³ Decoursey, T. E. *Physiol. Rev.* **2003**, *83*, 476.

³⁴ a) White, M. M.; Miller, C. *J. Gen. Physiol.* **1981**, *78*, 1. b) Rychkov, G.; Pusch, M.; Roberts, M. L.; Jentsch, T. J.; Bretag, A. H. *J. Gen. Physiol.* **1998**, *111*, 653. c) Maduke, M.; Miller, C.; Mindell, J. A. *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **2000**, *29*, 411. d) Rychkov, G.; Pusch, M.; Roberts, M. L.; Bretag, A. H. *J. Physiol.* **2001**, *530*, 379.

³⁵ a) Pusch, M.; Ludwig, U.; Rehfeldt, A.; Jentsch, T. J. *Nature* **1995**, *373*, 527. b) Chen, T. Y.; Miller, C. *J. Gen. Physiol.* **1996**, *108*, 237.

³⁶ Mindell, J. A.; Maduke, M.; Miller, C.; Grigorieff, N. *Nature* **2001**, *409*, 219.

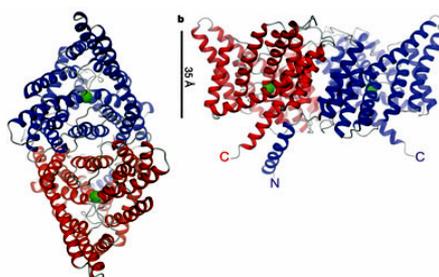


Figura 1.12. Estructura cristalográfica del canal de Cf. Dímero visto desde la zona periplásmica.

Posteriormente, MacKinnon describió la estructura tridimensional de este canal (Figura 1.12).³⁷ Esta proteína mide 35 Å y dirige los extremos amino y carboxilo terminales hacia el citoplasma, por otro lado, la perspectiva desde el periplasma muestra una geometría rómbica (Figuras 1.12 y 1.13). Identificó cada una de las subunidades que componen el homodímero, demostrando que está formado por diez y ocho α -hélices idénticas pero con orientación opuesta (arquitectura "antiparalela") (Figura 1.13). No todas ellas atraviesan la membrana y además sus ejes están muy inclinados respecto a la normal de la bicapa (Figura 1.13). Por último, confirmó la presencia de dos poros independientes en el homodímero (Figura 1.12).

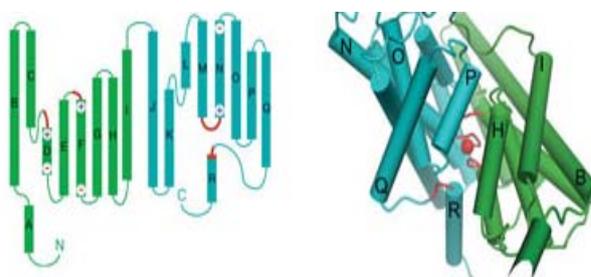


Figura 1.13. Dímero visto desde dentro de la membrana.

³⁷ a) Dutzler, R.; Campbell, E. B.; Cadene, M.; Chait, B. T.; MacKinnon, R. *Nature* **2002**, *415*, 287. b) Dutzler, R.; Campbell, E. B.; MacKinnon, R. *Science* **2003**, *300*, 108.

Introducción: Transporte a través de la membrana

En la parte más estrecha del poro, se localiza el filtro donde se consigue la selectividad, el anión cloruro se encuentra coordinado mediante la formación de enlaces de hidrógeno con dos grupos NH de amida y dos grupos OH hidroxilo pertenecientes a cuatro aminoácidos diferentes. Significativamente en este punto no participa ningún aminoácido cargado positivamente, probablemente para evitar una interacción demasiado fuerte que ralentizará el flujo de aniones (Figura 1.14). Cerca del sitio de coordinación del cloruro se encuentra un glutamato, y McKinnon especula con la posibilidad de que sea el giro de la cadena lateral de este aminoácido la que actúa de puerta para abrir el canal.³⁷

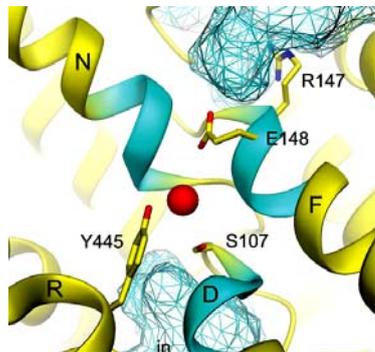


Figura 1.14. Filtro de selectividad en el canal de Cl⁻.

1.4. Modelos sintéticos de transportadores y de canales de cationes

1.4.1. Transportadores de cationes

A la hora de diseñar transportadores artificiales se deben tener en cuenta una serie de requisitos:

- Tipo de interacción predominante en el complejo.
- Rigidez del receptor. Este factor va a influir notablemente en la constante de asociación.
- Lipofilia del receptor, le va a permitir difundirse a través de la membrana.

Desde que Moore y Pressman, descubrieron en 1964 el transporte de potasio en las membranas mitocondriales mediado por el antibiótico valinomicina,⁵ el estudio de su mecanismo se ha convertido en un área de investigación muy activa. Son innumerables los trabajos publicados en este campo, aunque la mayoría se centran en el transporte de cationes alcalinos utilizando ligandos neutros como los éteres corona.³⁸

Los estudios cinéticos realizados sobre el dibenzo-18-corona-6 revelan que la velocidad de transporte es proporcional a la concentración inicial de sustrato (gradiente de concentración o de carga), presentando una dependencia de tipo gaussiana respecto a la constante de complejación (Figura 1.15).^{39,40}

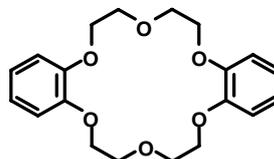


Figura 1.15. Estructura del dibenzo-18-corona-6.

Trabajos más recientes estudian el transporte de metales de transición (Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} y Hg^{2+}) como los llevados a cabo por el grupo de Gloe, con compuestos derivados de las 8-hidroxiquinolinas (Figura 1.16a) o de amino criptandos (Figura 1.16b).⁴¹

³⁸ a) Kobuke, Y.; Hanji, K.; Horigushi, K.; Hasada, M.; Nakayama, Y.; Furukawa, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7414. b) Christensen, J. J.; Lamb, J. D.; Izatt, S. R.; Starr, S. E.; Weed, G. C.; Astin, M. S.; Stitt, B. D.; Izatt, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3219. c) Sugiura, M.; Shinbo, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 684. d) Lamb, J. D.; Christensen, J. J.; Izatt, S. R.; Bedke, K.; Astin, M. S.; Izatt, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3399. e) Marcus, Y.; Nakashima, T. *J. Phys. Chem.* **1983**, *87*, 794.

³⁹ a) Lamb, J. D.; Christensen, J. J.; Izatt, R.M. *J. Chem. Edu.* **1980**, *57*, 227. b) Yoshida, S.; Watanabe, T. *J. Coord. Chem.* **1988**, *18*, 63.

⁴⁰ Behr, J. P.; Kirch, M.; Lehn, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 241.

⁴¹ Chartroux, C.; Wichmann, K.; Goretzki, G.; Rambusch, T.; Gloe, K.; Müller, U.; Müller, W.; Vötgel, F. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2000**, *39*, 3616.

Introducción: Transporte a través de la membrana

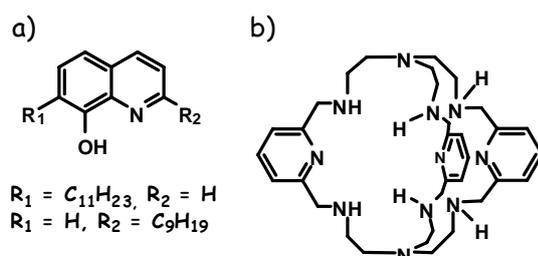


Figura 1.16. Estructuras de a) 8-hidroxiquinolinas y b) amino criptando.

Alterar la capacidad de complejación de una molécula concreta hacia un catión mediante algún mecanismo que sea reversible, tiene un gran interés en cuanto a las aplicaciones técnicas finales. Los compuestos que disponen de esta propiedad se denominan interruptores moleculares, y hasta el momento se han desarrollado principalmente dos tipos:

- Controlados por el pH, y
- Fotoquímicos

El control por el pH se basa en la alteración de la carga de la molécula, por lo tanto los compuestos deben presentar grupos ionizables en alguna parte de su estructura, de forma que al cambiar su estado de protonación se favorezca o se dificulte la formación del complejo. Así por ejemplo, los derivados de 18-corona-6 que poseen una cadena lateral con un *o*-nitrofenol, incrementan notablemente la capacidad de complejar K^+ en medio básico, mientras que en medio ácido, se revertiría el proceso (Figura 1.17).⁴²

⁴² a) Newcomb, M.; Moore, S. S.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6405. b) Bell, T. W.; Chang, G.; Newcomb, M.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5185. c) Kaneda, T.; Sigiara, K.; Kamiya, M.; Misumi, S. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4407. d) Bradshaw, J. S.; Guynn, J. M.; Wood, S. G.; Wilson, B. E.; Dalley, N. K.; Izatt, R. M. *J. Heterocyclic Chem.* **1987**, *24*, 415.

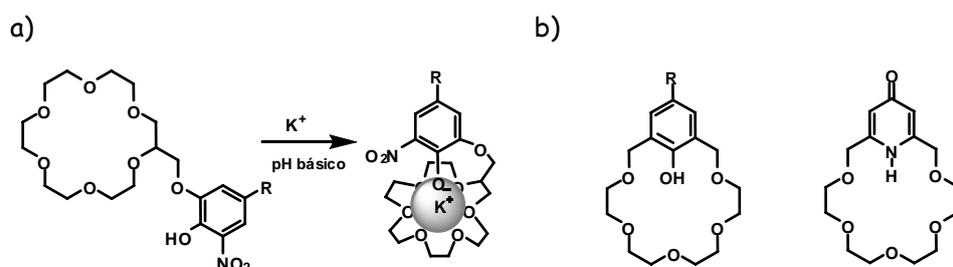


Figura 1.17. Transportadores de K^+ basados en 18-corona-6, regulados por el pH.

Entre los transportadores modulados fotoquímicamente se encuentran los desarrollados por Shinkai, que presenta dos éteres corona unidos por un grupo azo.⁴³ La configuración más estable de este grupo funcional es la E que presenta baja capacidad de complejación, sin embargo, cuando se irradia con luz a una determinada longitud de onda, se produce la isomerización a la forma Z, que es la adecuada para alojar al catión, formándose un complejo de tipo sándwich (Figura 1.18).

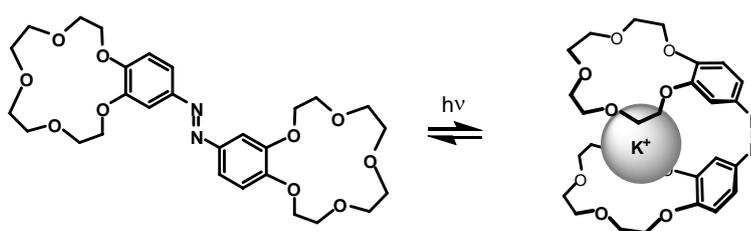


Figura 1.18. Transportador de K^+ basado en 15-corona-5, modulado fotoquímicamente.

Los calix[n]arenos, oligómeros cíclicos de *p-terc*-butilfenol, poseen una geometría de cono truncado o copa, mostrando la parte más abierta en el cerco superior y la más cerrada en el inferior. La *O*-alquilación de los fenoles con α -

⁴³ a) Shinkai, S.; Ogawa, T.; Kusano, Y.; Manabe, O.; Kikukawa, K.; Goto, T.; Matsuda, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1960. b) Shinkai, S.; Minami, T.; Kusano, Y.; Manabe, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1851.

Introducción: Transporte a través de la membrana

haloalquilésteres da lugar a unos derivados que muestran alta afinidad por los cationes metálicos en disolventes orgánicos,⁴⁴ comportándose como ionóforos neutros al no poseer ningún grupo ionizable.⁴⁵

La mayoría de los estudios de transporte realizados con estos compuestos se han llevado a cabo usando membranas líquidas gruesas (*Bulk Liquid Membranes*). Uno de los primeros ejemplos ha sido descrito por Arnaud-Neu, donde un calix[4]-o un calix[6]areno funcionalizados con ésteres en el cerco inferior, transportan Na⁺ y Cs⁺ selectivamente a través de una membrana líquida, mientras que los octámeros son inactivos.^{46d}

Reinhoudt y Ungaro publicaron el transporte selectivo de K⁺ y Cs⁺ por un calix[4]areno funcionalizado con un éter corona (Figura 1.19).^{46i,j}

Sin embargo, y a pesar de que en la última década son numerosos los estudios que corroboran la capacidad de los calix[n]arenos para transportar cationes a través de membranas líquidas, son muy pocos los ejemplos descritos

⁴⁴ *Calixarenes-A Versatile Class of Macrocyclic Compounds*, ed. Vicens, J.; Böhmer, V. Kluwer: Dordrecht, **1991**.

⁴⁵ Pressman, B. C. *Annu. Rev. Biochem.* **1976**, *45*, 501.

⁴⁶ a) Izatt, R. M.; Lamb, J. D.; Hawkins, R. T.; Brown, P. R.; Izatt, S. R.; Christensen, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1783. b) Izatt, S. R.; Hawkins, R. T.; Christensen, J. J.; Izatt, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 63. c) Goldman, H.; Vogt, W.; Paulus, E.; Böhmer, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6811. d) Arnaud-Neu, F.; Collins, E. M.; Deasy, M.; Ferguson, G.; Harris, S. J.; Kaitner, B.; Lough, A. J.; McKervey, M. A.; Marques, E.; Ruhl, B. L.; Schwing-Weil, M. J.; Seward, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8681. e) Shinkai, S.; Shiramama, Y.; Satoh, H.; Manabe, O.; Arimura, T.; Fujimoto, K.; Matsuda, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **1989**, 1167. f) Nijenhuis, W. F.; Buitenhuis, E. G.; de Jong, F.; Sudhölter, E. J. R.; Reinhoudt, D. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7963. g) Akerfeldt, K. S.; Lear, J. D.; Wasserman, Z. R.; Chung, L. A.; DeGrado, W. F. *Acc. Chem. Res.* **1993**, 191. h) Reichwein-Buitenhuis, E. G.; Visser, H. C.; de Jong, F.; Reinhoudt, D. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3913. i) Casnati, A.; Pochini, A.; Ungaro, R.; Ugozzoli, F.; Arnaud-Neu, F.; Fanni, S.; Schwing-Weil, M.-J.; Egberink, R. J. M.; de Jong, F.; Reinhoudt, D. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2767. j) Casnati, A.; Pochini, A.; Ungaro, R.; Bocchi, C.; Ugozzoli, F.; Egberink, R. J. M.; Struijk, H.; Lugtenberg, R.; de Jong, F.; Reinhoudt, D. N. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 436. k) Jin, K.; Kinjo, M.; Kobayashi, Y.; Hirata, H. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1998**, *94*, 3135.

sobre las propiedades de transporte de estos compuestos sobre bicapas lipídicas.⁴⁷

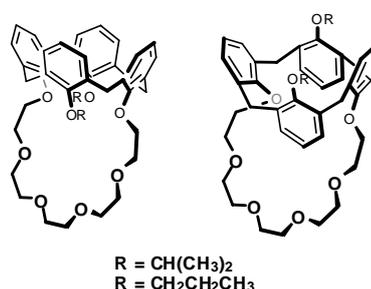


Figura 1.19. Transportadores de cationes basados en calix[4]arenos.

1.4.2. Canales de cationes

Las características que debe cumplir un análogo sintético para actuar como modelo de canal son tres:

- Atravesar la membrana celular, lo que implica una estructura de aproximadamente 40 Å de longitud.
- Capacidad de discriminación a favor de un ión (presentar selectividad)
- Alcanzar un índice de transporte alto.

Los ejemplos que se van a desarrollar a continuación sirven para ilustrar las diferentes estrategias utilizadas en la síntesis de este tipo de sustratos, haciendo un énfasis especial sobre la selectividad Na^+/K^+ . El primer grupo está constituido por secuencias artificiales de péptidos y el segundo por éteres corona o ionóforos sintéticamente similares.

⁴⁷ a) Kimizuka, N.; Wakiyama, T.; Yanagi, A.; Shinkai, S.; Kunitake, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1996**, *69*, 3681. b) Jin, T.; Kinjo, M.; Koyama, T.; Kobayashi, Y.; Hirata H. *Langmuir* **1996**, *12*, 2684.

Introducción: Transporte a través de la membrana

Canales helicoidales basados en péptidos

En 1988 DeGrado, basándose en secuencias de proteínas naturales, sintetizó una serie de péptidos anfifílicos helicoidales formados por serina y leucina.⁴⁸ Estas α -hélices se auto-asocian para dar lugar a un tetrámero que genera un poro central en su interior, transportando Na^+ y K^+ indistintamente (Figura 1.20).

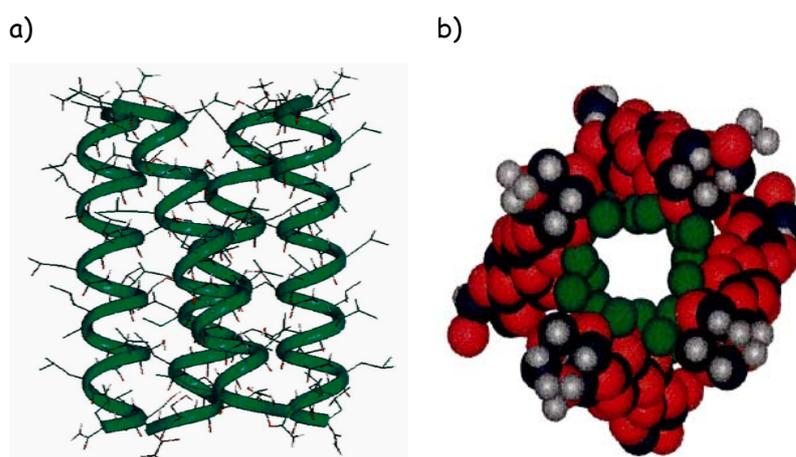


Figura 1.20. Modelo de DeGrado. a) Vista lateral de las cuatro α -hélices. b) Poro central.

Posteriormente, Voyer publicó una variante sobre esta aproximación.⁴⁹ Su modelo es una α -hélice formada por combinación de 21-corona-7 y una secuencia de aminoácidos (21) insertando derivados de L-leucina cada tres o cuatro residuos, lo que permite formar un tubo por alineación de los éteres corona (Figura 1.21). Son activos frente a H^+ y cationes alcalinos, la poca selectividad obtenida se debe

⁴⁸ a) Lear, J. D.; Wasserman, Z. R.; DeGrado, W. F. *Science* **1988**, *240*, 1177.

⁴⁹ a) Voyer, N.; Robitaille, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6599. b) Voyer, N.; Potvin, L.; Rousseau, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1997**, 469. c) Meillon, J.-C.; Voyer, N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 967.

al gran tamaño del macrociclo. Cuando el péptido no es capaz de atravesar la membrana, actúa como transportador.

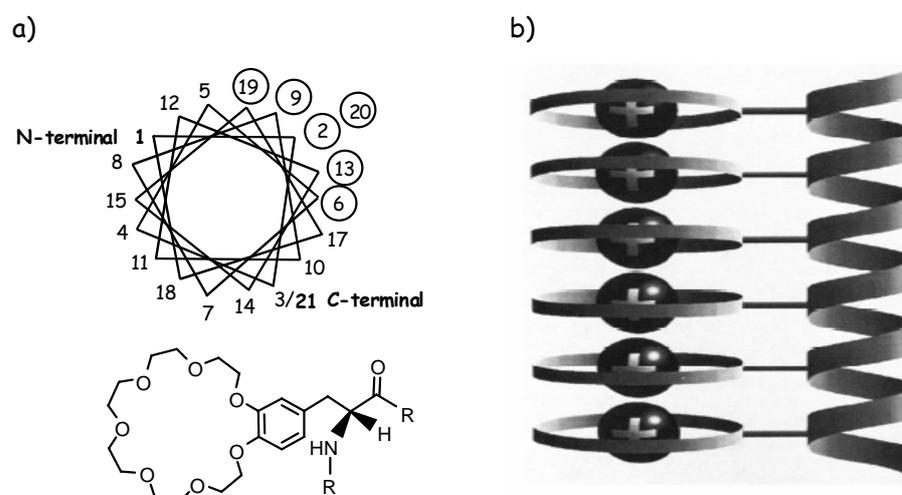


Figura 1.21. Modelo de Voyer. a) Proyección axial de la estructura helicoidal, los éteres corona están representados por un círculo. b) Estructura propuesta para canalizar el ión.

La utilización de α -hélices para formar un canal tiene semejanzas obvias con los naturales, no obstante, se han empleado otras estrategias que han dado lugar a notables resultados. Los ejemplos más representativos se deben a Ghadiri⁵⁰ e Inoue,⁵¹ que sintetizaron péptidos cíclicos capaces de auto-asociarse por enlaces de hidrógeno, dando lugar a super-estructuras que atraviesan la bicapa. Compuestos tan sencillos como los tripéptidos cíclicos, con un diámetro

⁵⁰ a) Ghadiri, M. R.; Granja, J. R.; Buehler, L. K. *Nature* **1994**, *369*, 301. b) Granja, J. R.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10785. c) Clark, T. D.; Buehler, L. K.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 651. d) Sánchez-Quesada, J.; Ghadiri, M. R.; Bayley, H.; Braha, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11757. e) Fernandez-Lopez, S.; Kim, H.-S.; Choi, E. C.; Delgado, M.; Granja, J. R.; Khasanov, A.; Kraehenbuehl, K.; Long, G.; Weinberger, D. A.; Wilcoxon, K. M.; Ghadiri, M. R. *Nature* **2001**, *412*, 452. f) Sánchez-Quesada, J.; Kim, H. S.; Ghadiri, M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2503. g) Sánchez-Quesada, J.; Isler, M. P.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10004.

⁵¹ Ishida, H.; Qi, Z.; Sokabe, M.; Donowaki, K.; Inoue, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2978.

Introducción: Transporte a través de la membrana

interno de aproximadamente 4 Å, son permeables al K⁺.⁵¹ Por otro lado, Ghadiri utilizando β- o α-aminoácidos ha obtenido nanotubos con diámetros interiores de 7.5 Å, que transportan Na⁺, K⁺ y glucosa. La baja selectividad observada se debe al gran tamaño del poro (Figura 1.22).⁵⁰

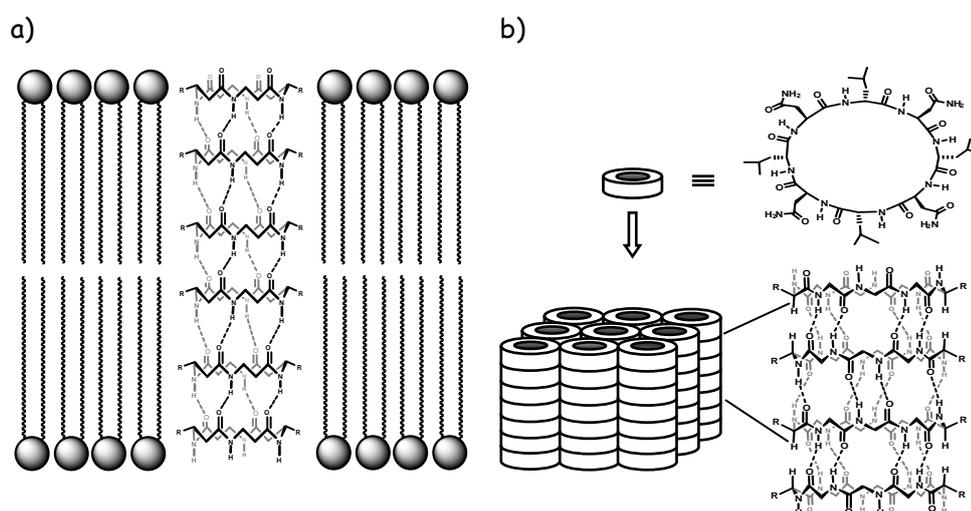


Figura 1.22. Modelo de Ghadiri. a) Tetrapéptido cíclico. b) Octapéptido cíclico.

En los últimos cinco años varios autores han realizado numerosas contribuciones basadas en esta estrategia.⁵²

Canales de naturaleza no peptídica.

Una de las primeras aproximaciones se debe a Lehn, que preparó los compuestos denominados ramo (bouquet).⁵³ Están formados por una unidad central

⁵² a) Wang, D.; Guo, L.; Zhang, J.; Jones, L. R.; Chen, Z.; Pritchard, C.; Roeske, R. W. C. *J. Pept. Res.* **2001**, *57*, 301. b) Ranganathan, D. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 919. c) Ranganathan, D.; Haridas, V.; Kurur, S.; Agaraj, R.; Bikshapathy, E.; Kunwar, A. C.; Sarma, A. V. S.; Vairamani, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *65*, 365. d) Ranganathan, D.; Samant, M. P.; Nagaraj, R.; Bikshapathy, E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5145. e) Sanderson, J. M.; Yazdani, S. *Chem. Commun.* **2002**, 1154

⁵³ a) Dock, A. C.; Moras, D.; Behr, J. P.; Lehn, J.-M. *Acta Cryst. C.* **1983**, *39*, 1005. b) Jullien, L.; Lehn, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 3803. c) Pregel, M. J.; Jullien, I.; Lehn, J.-

de 18-corona-6 funcionalizada con cuatro grupos ácido, a los que se han unido subunidades polares de poli-oxietileno que presentan un éster en el extremo. Estos compuestos transportan Li^+ , Na^+ y K^+ a través de vesículas (Figura 1.23). La estructura en estado sólido permite visualizar al K^+ hidratado en el interior de las coronas que forman el canal. Debido a la mayor afinidad de este catión por este éter corona, el compuesto canaliza de manera selectiva el transporte de cationes potasio de un lado a otro de la membrana. Los mismos autores han preparado canales similares utilizando como unidad central una β -ciclodextrina.^{53d}

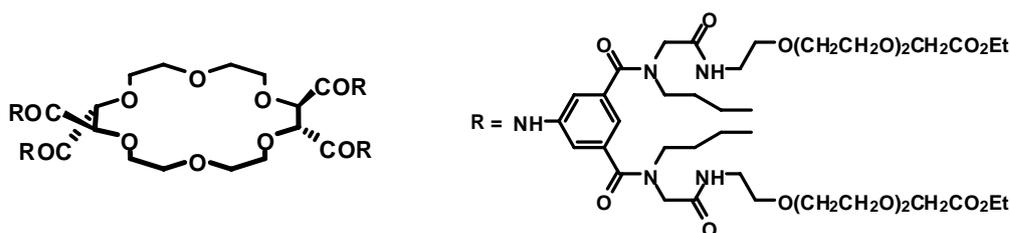


Figura 1.23. Modelo de Lehn.

El modelo de Fyles está formado por un tetraéster cíclico que posee un lado polar, debido a la presencia de cadenas de poliéter, y otro apolar constituido por cadenas hidrocarbonadas. A su vez este macrociclo está unido por un extremo a restos polares (glucosa, ácido 2-tioacético ó 3-tiopropanol) lo que le permite estabilizarse en la membrana, y por el otro a una plataforma de 18-corona-6 hexa-ácido. Esta estrategia dispone tres de estas subunidades hacia cada extremo a modo de paredes que dejan un poro en su interior, manteniendo al éter corona en el plano medio de la membrana (Figura 1.24).⁵⁴ Este canal permite el paso de

M. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1992**, *31*, 1637. d) Jullien, L.; Lazrak, T.; Canceill, J.; Lacombe, L.; Lehn, J.-M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **1993**, 1011.

⁵⁴ a) Carmichael, V E.; Dutton, P. J. ; Fyles, T. M. ; James, T. D. ; Swan, J. A. ; Zojaji, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 767. b) Fyles, T. M.; James, T. D.; Kaye, K. C. *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 976. c) Fyles, T. M.; James, T. D.; Kayke, K. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12315.

Introducción: Transporte a través de la membrana

cationes alcalinos. Variaciones posteriores realizadas sobre este modelo inicial, dieron lugar a canales regulados por el voltaje.⁵⁵

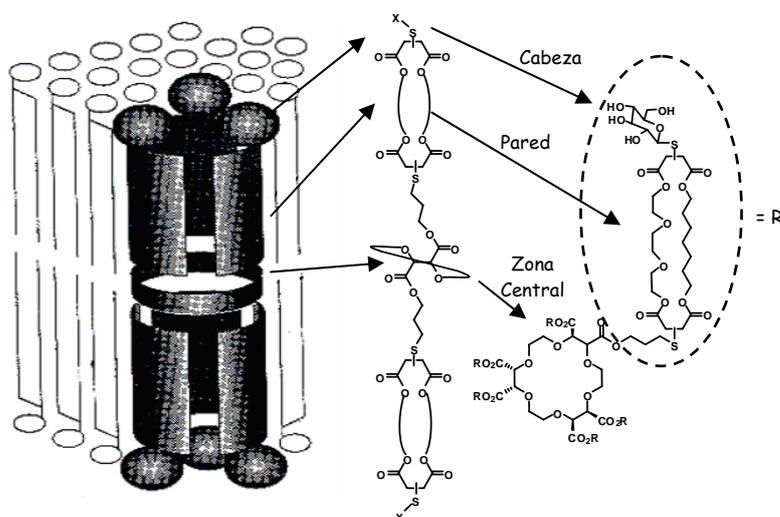


Figura 1.24. Modelo de Fyles.

Este mismo autor ha descrito, más recientemente, otros canales en los que ha variado el tipo de espaciador central sustituyéndolo por plataformas aromáticas planas (ácido tereftálico) a las que ha unido cadenas de poliéter, obteniendo actividades similares a las anteriores.⁵⁶

El modelo de Matile está formado por un esqueleto rígido de oligo-*p*-fenilenos sobre los que ha situado restos de diferente naturaleza (1,2-glicoles,⁵⁷

⁵⁵ a) Fyles, T. M.; Kaye, K. C.; James, T. D.; Smiley, D. W. M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1233. b) Fyles, T. M.; Loock, D.; Van Straaten-Nijenhuis, W. F.; Zhou, X. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8866. c) Fyles, T. M.; Loock, D.; Zhou, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2997.

⁵⁶ a) Fyles, T. M.; Hu, C.; Knoy, R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1335. b) Cameron, L. M.; Fyles, T. M.; Hu, C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1548. c) Eggers, P. K.; Fyles, T. M.; Mitchell, K. D. D.; Sutherland, T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1050. d) Buchmann, M. B.; Fyles, T. M.; Sutherland, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1315.

⁵⁷ a) Sakai, N.; Brennan, K. C.; Weiss, L. A.; Matile, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8726. b) Weiss, L. A.; Sakai, N.; Ghebremariam, B.; Ni, C.; Matile, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12142. c) Sakai, N.; Ni, C.; Bezrukov, S. M.; Matile, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2743. d) Tedesco, M. M.; Ghebremariam, B.; Sakai, N.; Matile, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 540.

poliéteres cíclicos,⁵⁸ o péptidos en β -hélice⁵⁹) dando lugar a una estructura tubular, que presenta selectividad para Na^+ y K^+ (Figura 1.25).

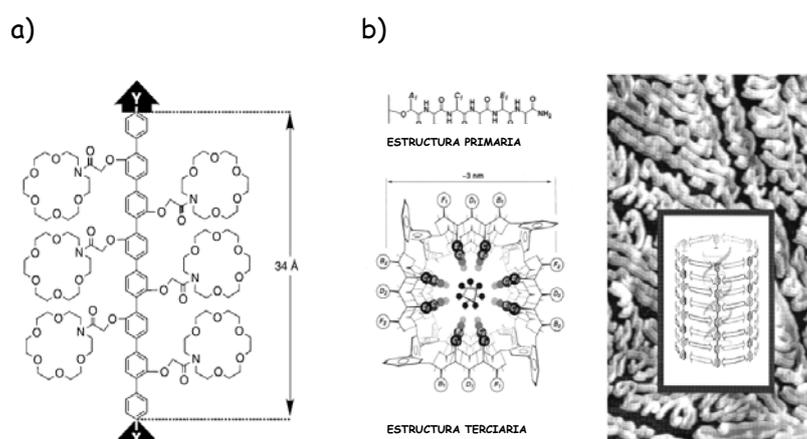


Figura 1.25. Modelos de Matile.

Otro tipo de compuestos que han demostrado su capacidad para actuar como canales de iones son los desarrollados por Gokel, que se van a comentar con más detalle debido a la estrecha relación que tienen con esta Tesis Doctoral.

Este modelo, cuya característica más destacada es su elevada flexibilidad, está constituido por tres diazacoronas unidas por cadenas de dodecilo con una longitud total de 25-30 Å, suficiente para extenderse a lo ancho de la membrana.

⁵⁸ a) Winum, S.; Matile, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7961. b) Sakai, N.; Gerard, D.; Matile, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2517.

⁵⁹ a) Baumeister, B.; Sakai, N.; Matile, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 1955. b) Sakai, N.; Baumeister, B.; Matile, S. *Chem. Bio. Chem.* **2000**, *1*, 123. c) Baumeister, B.; Om, A.; Das, G.; Sakai, N.; Vilbois, F.; Gerard, D.; Shahi, S. P.; Matile, S. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 2740. d) Som, A.; Matile, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3874. e) Sakai, N.; Matile, S. *Chem. Commun.* **2003**, 2514. f) Sakai, N.; Sordè, N.; Matile, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7776. g) Talukdar, P.; Sakai, N.; Sordè, N.; Gerard, D.; Cardona, V. M. F.; Matile, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *12*, 1325. h) Matile, S.; Som, A.; Sordè, N. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6405. i) Talukdar, P.; Bollot, G.; Mareda, J.; Sakai, N.; Matile, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6528. j) Matile, S.; Sakai, N. *The Characterization of Synthetic Ion Channels and Pores. In Analytical Methods in Supramolecular Chemistry*, Schalley, C., Ed.; Wiley: Weinheim, **2007**.

Introducción: Transporte a través de la membrana

La unidad central estaba diseñada, inicialmente, para coordinar al ión con el fin de disminuir la energía del proceso de transporte, las otras dos coronas, además de facilitar el anclaje a los extremos hidrófilos de la membrana, tienen la misión de actuar como puertas de entrada y salida para los iones (Figura 1.26).⁶⁰

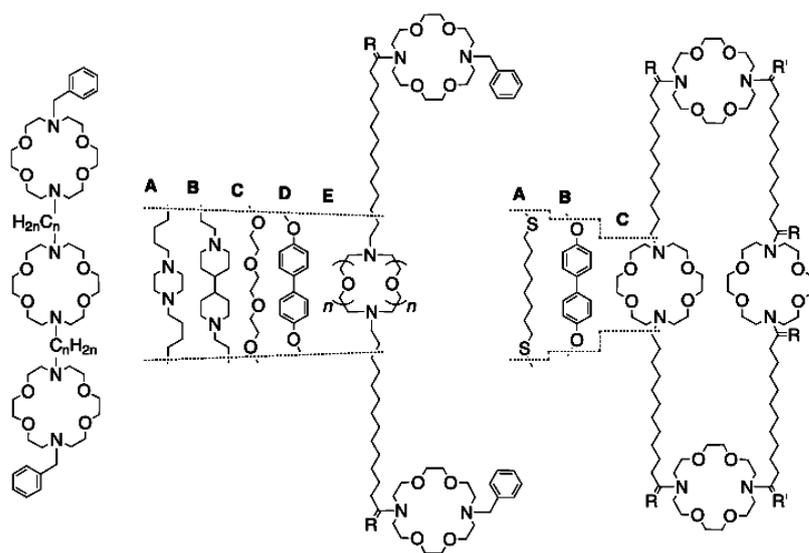


Figura 1.26. Modelos de Gokel.

Cuando se sustituyó la unidad central por otro tipo de espaciadores, el transporte, en la mayoría de los casos, no se vio afectado. Este resultado indica

⁶⁰ a) Murillo, O.; Watanabe, S.; Nakano, A.; Gokel, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7665. b) Gokel, G. W.; Abel, E.; De Wall, S. L.; Jin, T.; Maguire, G. E. M.; Meadows, E. S.; Murray, C. L.; Murillo, O.; Suzuki, I. *An. Quim. Int. Ed.* **1997**, *93*, 347. c) De Wall, S. L.; Wang, K.; Berger, D. R.; Watanabe, S.; Hernandez, J. C.; Gokel, G. W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6784. d) Murray, C. L.; Shabany, H.; Gokel, G. W. *Chem. Commun.* **2000**, 2371. e) Shabany, H.; Gokel, G. W. *Chem. Commun.* **2000**, 2373. f) Shabany, H.; Murray, C. L.; Gloeckner, C. A.; Grayson, M. A.; Gross, M. L.; Gokel, G. W. *Chem. Commun.* **2000**, 2375. g) Murray, C. L.; Gokel, G. W. *J. Supramol. Chem.* **2001**, *1*, 23. h) Leevy, W. M.; Donato, G. M.; Ferdani, R.; Goldman, W. E.; Schlesinger, P. H.; Gokel, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9022. i) Ferdani, R.; Barbour, L. J.; Hu, J.; Djedovic, N. K.; Gokel, G. W. *J. Supramol. Chem.* **2003**, *1*, 305.

que el ión no pasa a través de este macrociclo, disponiéndose, por tanto, perpendicularmente a la superficie de la membrana.

Asimismo, ha demostrado que para estabilizar la conformación extendida de la molécula, se necesitan los restos bencilo situados en las posiciones distales de las azacoronas. El cambio de estos grupos por otros (colestero o indol) produce una pérdida de actividad. Para explicar estos hechos Gokel ha especulado con una interacción catión- π entre el grupo bencilo y los amonio cuaternarios del lípido.⁶¹ Por otro lado, la sustitución de este grupo por *p*-nitro o *p*-metoxibencilo hace que el transporte sea más lento o más rápido respectivamente. Este resultado indica que el catión pasa a través de los macrociclos distales.⁶²

Siguiendo esta misma filosofía se ha publicado un canal artificial formado por cuatro azacoronas y una unidad central de ferroceno. La presencia de este centro activo redox inhibe la actividad del transporte por oxidación (Figura 1.27).⁶³

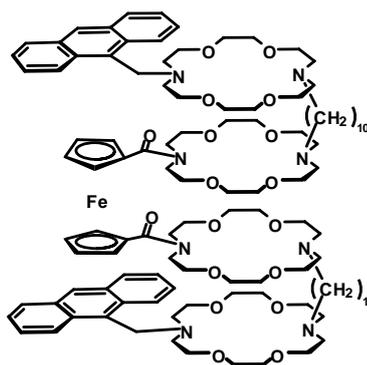


Figura 1.27. Azacoronas ancladas sobre un ferroceno.

⁶¹ Murillo, O.; Abel, E.; Maguire, G. E. M.; Gokel, G. W. *Chem. Commun.* **1996**, 2147.

⁶² Murillo, O.; Suzuki, I.; Abel, E.; Gokel, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7628.

⁶³ Hall, A. C.; Suarez, C.; Hom-Choudhury, A.; Manu, A. N. A.; Hall, C. D.; Kirkovits, G. J.; Ghiriviga, I. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2973.

Introducción: Transporte a través de la membrana

Las ciclodextrinas⁶⁴ y los calixarenos⁶⁵ se han utilizado para preparar canales sintéticos. Estos compuestos presentan dos características que les convierten en buenos candidatos, por un lado poseen cavidades que pueden ser adecuadas para el paso del ión, y por otro son fáciles de funcionalizar tanto en el borde superior como en el inferior. En la mayor parte de los casos estos macrociclos se han empleado como portales de entrada o salida del catión.

Uno de los primeros ejemplos es el descrito por Tabushi, que está formado por una β -ciclodextrina cuyos hidroxilos secundarios, situados en el borde superior del macrociclo, permiten a los cationes penetrar en la región polar de la bicapa, mientras que en el borde inferior los hidroxilos primarios se han funcionalizado con tioles alquílicos con amidas terminales. Con este compuesto se produce un transporte lento de metales alcalinos a través de la membrana.⁶⁶

Los calix[4]arenos no son rígidos y pueden encontrarse en distintas conformaciones como consecuencia del giro de uno o varios de los anillos aromáticos a través de la cavidad. No obstante, es posible fijar su conformación por *O*-alquilación de los fenoles con cadenas de tres o más átomos de carbono (Figura 1.28).⁶⁷

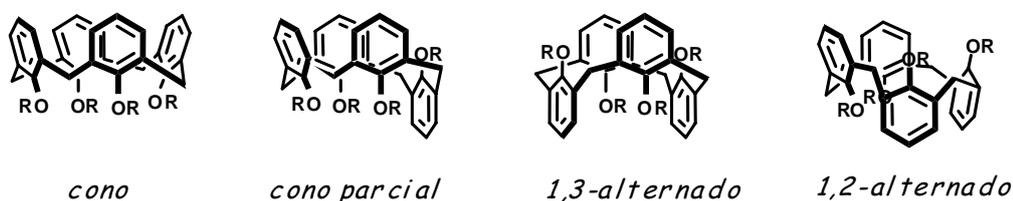


Figura 1.28. Conformaciones de los calix[4]arenos.

⁶⁴ a) Khan, A. R.; Forgo, P.; Stine, K. J.; D'Souza, V. T. *Chem. Rev.* **1998**, *98* (5), 977. b) D'Souza, V. T.; Lipkowitz, K. B. *Chem. Rev.* **1998**, *98* (5), 1741.

⁶⁵ Böhmer, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 713.

⁶⁶ Tabushi, I.; Kuroda, Y.; Yokota, K. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4601.

⁶⁷ Gutsche, C. D. *Calixarenes: Monographs in Supramolecular Chemistry*, vol 1; Ed.: Stoddart, J. F., The Royal Society of Chemistry: Cambridge, England, **1989**.

La elección del conformero va a determinar la longitud del canal. Por ejemplo, si las cadenas alquílicas situadas sobre los fenoles de una conformación *cono* se eligen de forma que cubran la mitad de la distancia del canal, se necesitará la agregación de dos calixarenos para atravesar la membrana. Sin embargo, si esta misma cadena se encuentra unida a una conformación *1,3-alternada* una sola molécula puede atravesarla. En este sentido, nuestro grupo de investigación en colaboración con el de Gokel, sintetizó un canal formado por un calix[4]areno en conformación *1,3-alternada* funcionalizado en el cerco inferior con una cadena de dodecilo que termina en una *N*-bencildiaza-[18]-corona-6 (Figura 1.29).⁶⁸ Este compuesto transporta Na⁺, mientras que el derivado en conformación *cono*, no dio ningún resultado al no tener la longitud adecuada para atravesar la membrana debido a que no puede agregarse (Figura 1.29).

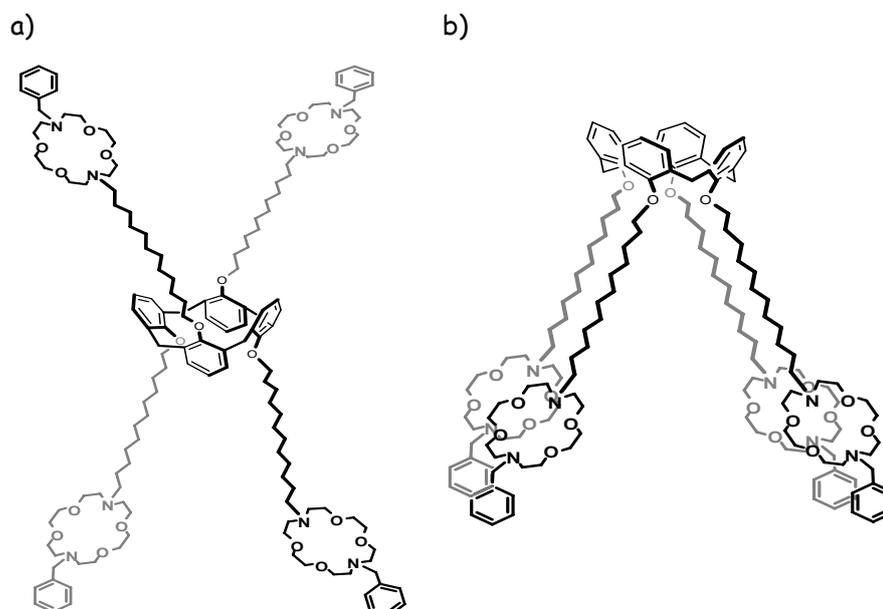


Figura 1.29. Calix[4]arenos funcionalizados con azacoronas. a) Conformación *1,3-alternada*. b) Conformación *cono*.

⁶⁸ de Mendoza, J.; Cuevas, F.; Prados, P.; Meadows, E. S.; Gokel, G. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1534.

Introducción: Transporte a través de la membrana

El ejemplo descrito por Kobuke utiliza un calix[4]resorcinareno funcionalizado con heptadecilo (Figura 1.30a) o colesterilo (Figura 1.30b). El transporte es casi tres veces más selectivo para el K^+ que para el Na^+ .⁶⁹ Para explicar estos hechos los autores especulan con una agregación tipo "cola-cola", al no observar esta propiedad para compuestos análogos con cadenas más cortas.

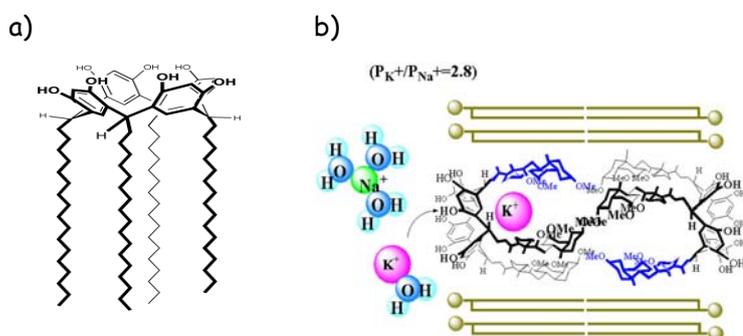


Figura 1.30. Modelo de Kobuke basado en resorcinarenos.

Otros sistemas basados en calixarenos tienen una cierta relevancia, aunque no forman canales, sino que presentan actividad como ionóforos. La estructura de rayos-X del bis-calixareno descrito por Beer, reveló la presencia de K^+ en el interior del macrociclo y en la cavidad que existe entre los dos calixarenos. Cálculos computacionales más recientes, indican que la energía más baja para que el catión pueda estar en la cavidad, es a través del calixareno (Figura 1.31a).⁷⁰

⁶⁹ a) Tanaka, Y.; Kobuke, Y.; Sokabe, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 693. b) Kobuke, Y.; Nagatani, T. *Chem. Lett.* **2000**, 298. c) Yoshino, N.; Satake, A.; Kobuke, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 457.

⁷⁰ a) Schmitt, P.; Beer, P. D.; Drew, M. G. B.; Sheen, P. D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1840. b) Matthews, S. E.; Schmitt, P.; Felix, V.; Drew, M. G. B.; Beer, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1341.

El bisantroilcalix[4]areno descrito por Jin, muestra una cierta selectividad en el transporte de Na^+ frente a K^+ (Figura 1.31b).⁷¹ Un aspecto interesante de estos calixarenos fue la fotodimerización de los grupos antraceno debido a su cercanía, produciéndose una notable reducción en el transporte de Na^+ después de la irradiación.

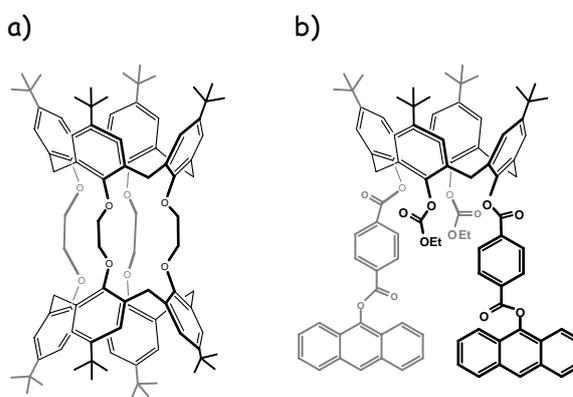


Figura 1.31. Modelos a) de Beer y b) de Jin.

Otros ejemplos basados en calixarenos son los oxacalix[3]arenos descritos por Cragg.⁷² Estos derivados presentan semejanzas con los calixarenos y con el 18-corona-6, sin embargo, los datos iniciales no indican preferencias sobre la selectividad por algún catión.

1.5. Modelos sintéticos de transportadores y de canales de aniones

1.5.1. Transportadores de aniones

Los transportadores de bajo peso molecular pueden imitar la acción de los canales naturales ejerciendo su efecto sobre determinados sistemas biológicos.⁷³ Sin embargo, no es fácil diseñar transportadores eléctricamente neutros ya que

⁷¹ Jin, T. *Chem. Commun.* **2000**, 1379.

⁷² Cragg, P. J.; Allen, M. C.; Steed, J. W. *Chem. Commun.* **1999**, 553.

⁷³ Davis, A. P.; Sheppard, D. N.; Smith, B. D. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 348.

Introducción: Transporte a través de la membrana

es preciso extraer al anión del agua separándolo del catión. Por otro lado, son escasos los ejemplos de ionóforos naturales que puedan servir de modelo para preparar los artificiales.^{74,75} Los transportadores sintéticos de aniones pueden utilizarse además como sensores membranales o en procesos de separación.⁷⁶

En contraste con la química de coordinación de cationes, que se encuentra bien asentada,⁷⁷ el reconocimiento molecular de moléculas neutras o cargadas negativamente se ha desarrollado en los últimos años.⁷⁸ Resulta particularmente interesante el reconocimiento de aminoácidos en forma zwitteriónica.^{73,79} Nuestro grupo de investigación ha desarrollado una estrategia para complejar estos sustratos sin que se produzca el colapso interno del receptor.⁸⁰ Está basada en utilizar un grupo guanidinio quirral al que se ha unido, mediante un espaciador, un éter corona. Estas dos unidades van a ser las encargadas de reconocer al anión carboxilato y al grupo amonio, respectivamente. Estos compuestos transportan

⁷⁴ Ohkuma, S.; Sato, T.; Okamoto, M.; Matsuya, H.; Arai, K.; Kataoka, T.; Nagai, K.; Wasserman, H. H. *Biochemistry* **1998**, *334*, 731.

⁷⁵ a) Sheth, T. R.; Henderson, R. M.; Hladky, S. B.; Cuthbert, A. W. *Biochim. Biophys. Acta* **1992**, *1107*, 179. b) Jeong, E. J.; Kang, E. J.; Sung, L. T.; Hong, S. K.; Lee, E. J. *Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14.

⁷⁶ *Fundamentals and Applications of Anion Separations*, Ed. Moyer, B. A.; Singh, R. ACS Symp. Ser., Kluwer: New York, **2004**.

⁷⁷ a) Gokel, G. W.; Abel, E. Complexation of Organic Cations. In *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Pergamon: Oxford, 1996. b) Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 338. c) Sessler, J. L.; Gale, P. A.; Cho, W.-S. *Anion Receptor Chemistry*, Royal Society of Chemistry: Cambridge, **2006**.

⁷⁸ a) Seel, C.; Galán, A.; de Mendoza, J. *Top. Curr. Chem.* **1995**, *175*, 101. b) Schimdtchen, F. P.; Berger, M. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1609. c) Beer, P. D.; Schimtt, P. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1997**, *1*, 475. d) Gale, P. A.; Quesada, R. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 3219. e) Blondeau, P.; Segura, M.; Pérez-Fernández, R.; de Mendoza, J. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 198.

⁷⁹ a) Schmidtchen, F. P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5161. b) Askew, B. C. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4245. c) Chin, J.; Lee, S. S.; Park, S.; Kim, D. H. *Nature* **1999**, *401*, 254.

⁸⁰ Galán, A.; Andreu D.; Echavarren, A. M.; Prados, P.; de Mendoza, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1511.

(antiporte) selectivamente L-triptófano y L-fenilalanina a través de una membrana líquida (Figura 1.32).⁸¹

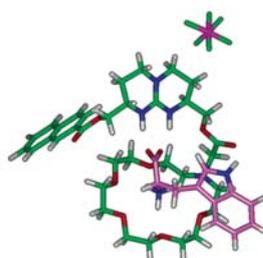


Figura 1.32. Estructuras optimizadas para el complejo: Guanidinio:L-Triptófano,

Tomando como inspiración la estructura de la prodigiosina, los grupos de Sessler,⁸² Gale y Smith⁸³ han desarrollado compuestos con estructuras similares, capaces de co-transportar HCl en liposomas (Figura 1.33).

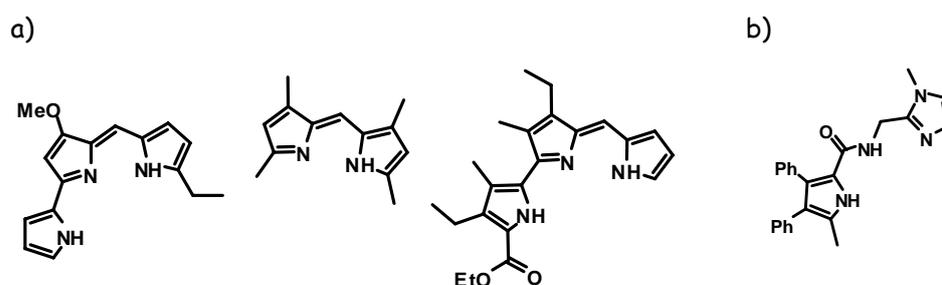


Figura 1.33. Modelos de transportadores de HCl. a) Sessler. b) Gale y Smith.

El transporte de aniones por moléculas neutras presenta mayores dificultades, por la ausencia de interacciones electrostáticas. En este sentido, el grupo de A. P. Davis ha utilizado el esqueleto del ácido cólico para preparar una

⁸¹ Breccia, P.; Van Gool, M.; Pérez-Fernández, R.; Martín-Santamaría, S.; Gago, F.; Prados, P.; de Mendoza, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8270.

⁸² Sessler, J. L.; Eller, L. R.; Cho, W. S.; Nicolaou, S.; Aguilar, A.; Lee, J. T.; Lynch, V. M.; Magda, D. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5989.

⁸³ Gale, P. A.; Light, M. E.; McNally, B.; Navakhun, K.; Sliwinski, K. E.; Smith, B. D. *Chem. Commun.* **2005**, 3773.

Introducción: Transporte a través de la membrana

serie de derivados equipados con grupos dadores de enlaces de hidrógeno, como amidas y ureas, en un entrono preorganizado altamente lipófilo. Estos compuestos son capaces de transportar cloruro en vesículas mediante un mecanismo de antiporte, en el que los aniones son intercambiados por nitratos (Figura 1.34).⁸⁴

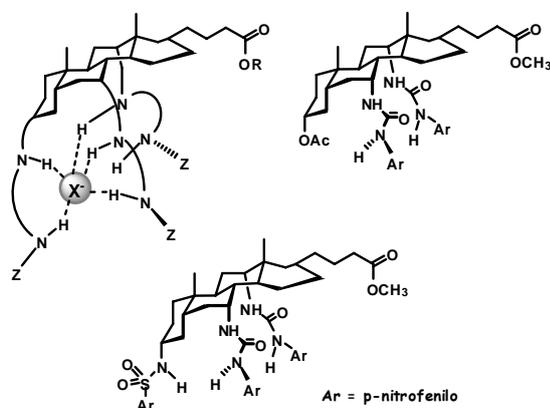


Figura 1.34. Modelo de Davis.

1.5.2. Canales sintéticos de aniones

La primera tentativa fue desarrollada por Tomich a principios de los años 90.⁸⁵ Su diseño está basado en el receptor de glicina de médula espinal (GlyR). Por

⁸⁴ a) Baragaña, B.; Blackburn, A. G.; Breccia, P.; Davis, A. P.; de Mendoza, J.; Padrón-Carrillo, J. M.; Prados, P.; Riedner, J.; de Vries, J. G. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2931. b) Koulov, A. V.; Lambert, T. N.; Shukla, R.; Jain, M.; Boon, J. M.; Smith, B. D.; Li, H.; Sheppard, D. N.; Joos, J.-B.; Clare, J. P.; Davis, A. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4931. c) Davis A. P.; Joos, J.-B. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 143. d) McNally, B. A.; Koulov, A. V.; Smith, B. D.; Joos, J.-B.; Davis, A. P. *Chem. Commun.* **2005**, 1087. e) Clare, J. P.; Ayling, A. J.; Joos, J.-B.; Sisson, A. L.; Magro, G.; Pérez-Payán, M. N.; Lambert, T. N.; Shukla, R.; Smith, B. D.; Davis, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10739. f) Davis, A. P. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, 2335.

⁸⁵ a) Reddy, G. L.; Iwamoto, T.; Tomich, J. M.; Montal, M. *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 14608. b) Wallace, D. P.; Tomich, J. M.; Iwamoto, T.; Henderson, K.; Grantham, J. J.; Sullivan, L. P. *Am. J. Physiol.: Cell Physiol.* **1997**, *272*, C1672. c) Wallace, D. P.; Tomich, J. M.; Eppler, J. W.; Iwamoto, T.; Grantham, J. J.; Sullivan, L. P. *Biochim. Biophys. Acta* **2000**, *1464*, 69. d) Broughman, J. R.; Mitchell, K. E.; Sedlacek, R. L.; Iwamoto, T.; Tomich, J. M.; Schultz, B. D. *Am. J. Physiol.: Cell Physiol.* **2001**, *280*, C451. e) Broughman, J. R.; Shank, L. P.; Takeguchi, W.; Schultz, B. D.; Iwamoto, T.; Mitchell, K. E.; Tomich J. M. *Biochemistry* **2002**, *41*, 7350.

tanto, su modelo está formado por una secuencia peptídica que se agrega en la bicapa formando tetrámeros y pentámeros, que permiten el paso del cloruro mediante la formación de enlaces de hidrógeno con la metionina.

Un segundo ejemplo lo constituye el desarrollado por Gokel, que está formado por un heptapéptido cuyo extremo C terminal está protegido como bencilo, y el N terminal se encuentra unido, a través de un espaciador, a un grupo carboxamido (Figura 1.35).⁸⁶ Estos compuestos son activos para varios aniones mostrando una mayor selectividad para el cloruro ($\text{Cl}^- > \text{NO}_3^- > \text{SO}_4^{2-} \gg \text{K}^+$).

Los experimentos de *Job* realizados indican que se trata de un dímero sugiriendo por tanto la formación de un canal. La presencia de las prolina en el péptido produce una curvatura que al dimerizar da lugar a un poro con 7-8 Å de diámetro (Figura 1.35). Aunque se ha aumentado la eficacia del transporte al disminuir el tamaño de la cadena alquílica unida al extremo N terminal, esto ha repercutido en una pérdida de selectividad.

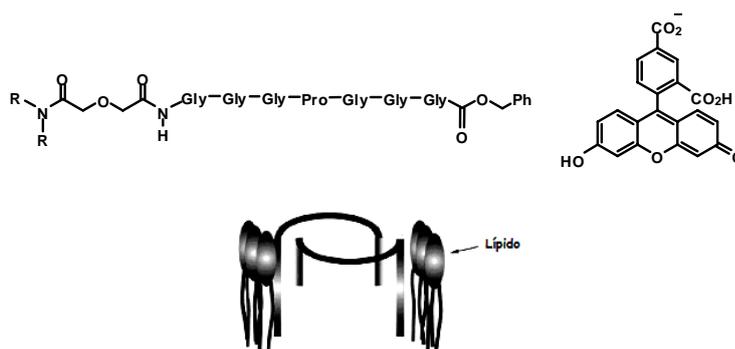


Figura 1.35. Modelo de Gokel.

⁸⁶ a) Schlesinger, P. H.; Ferdani, R.; Liu, J.; Pajewska, J.; Pajewski, R.; Saito, M.; Shabany, H.; Gokel G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1848. b) Schlesinger, P. H.; Ferdani, R.; Pajewski, R.; Pajewska, J.; Gokel, G. W. *Chem. Commun.* **2002**, 840. c) Schlesinger, P. H.; Djedovic, N. K.; Ferdani, R.; Pajewska, J.; Pajewski, R.; Gokel, G. W. *Chem. Commun.* **2003**, 308. d) Djedovic, N.; Ferdani, R.; Harder, E.; Pajewska, J.; Pajewski, R.; Weber, M. E.; Schlesinger, P. H.; Gokel, G. W. *New J. Chem.* **2005**, *29*, 291. e) Ferdani, R.; Pajewski, R.; Djedovic, N.; Pajewska, J.; Schlesinger, P. H.; Gokel, G. W. *New J. Chem.* **2005**, *29*, 673. f) You, L.; Ferdani, R.; Gokel, G. W. *Chem. Commun.* **2006**, 603.

Introducción: Transporte a través de la membrana

El modelo desarrollado por Matile, está basado en un tronco central de *p*-octilfenilenos al que se han unido péptidos, que forman láminas β por condensación de aminoácidos polares y apolares.⁸⁷ Estas láminas se orientan en direcciones opuestas para estabilizar la estructura, de forma que los aminoácidos apolares dirigen sus cadenas laterales hacia el exterior sumergiéndose en la zona hidrófoba de la membrana, mientras que las de los polares se encuentran hacia el interior del poro. La selectividad del anión se logra introduciendo determinados aminoácidos sobre la cadena peptídica. Por ejemplo, aminoácidos sensibles al pH tales como argininas o histidinas provocan su protonación aumentando la selectividad por el cloruro (Figura 1.36).

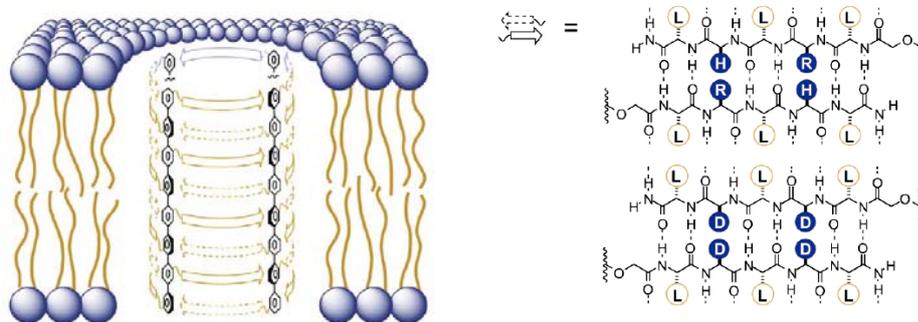


Figura 1.36. Modelo de Matile.

El grupo de Davis ha desarrollado un tipo de canales de naturaleza no peptídica que están basados en calixarenos con sustituyentes amida.⁸⁸ Así por ejemplo, el calix[4]areno en conformación *1,3-alternada* tetra-*O*-sustituido con *N*-butil amidas transporta cloruros a través de vesículas, auto-asociándose en la

⁸⁷ a) Das, G.; Onouchi, H.; Yashima, E.; Sakai, N.; Matile, S. *Chem. Bio. Chem.* **2002**, *3*, 1089. b) Sakai, N.; Houdebert, D.; Matile S. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 223. c) Sakai, N.; Sorde, N.; Das, G.; Perrottet, P.; Gerard, D.; Matile, S. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1226.

⁸⁸ a) Sidorov, V.; Kotch, F. W.; Abdrakhmanova, G.; Mizani, R.; Fettingner, J. C.; Davis, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2267. b) Sidorov, V.; Kotch, F. W.; Kuebler, J. L.; Lam, Y. F.; Davis, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2840. c) Seganish, J. L.; Fettingner, J. C.; Davis, J. T. *Supramol. Chem.* **2006**, *18*, 257. d) Seganish, J. L.; Santacroce, P. V.; Salimian, K. J.; Fettingner, J. C.; Zavalij, P.; Davis, J. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3334.

membrana para formar un canal que facilita el transporte de HCl, mostrándose selectivo frente a otros aniones como el sulfato (Figura 1.37a).^{88a} El mismo grupo ha demostrado que compuestos acíclicos similares producen el mismo resultado, incluso de manera más eficiente, como es el caso del trímero [(n = 1), Figura 1.37b].^{88b}

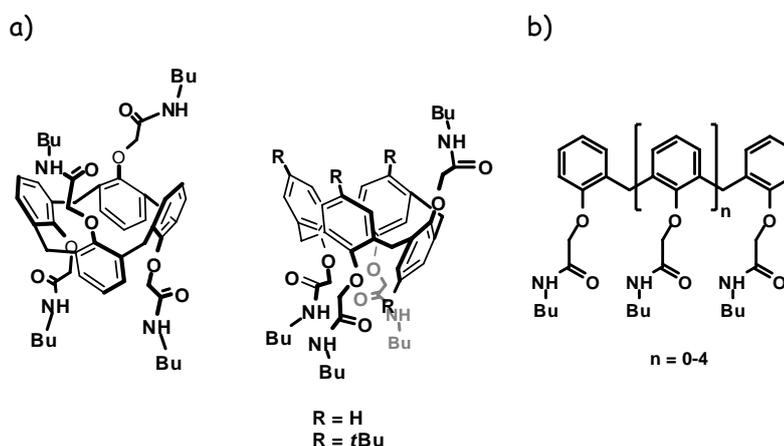


Figura 1.37. Modelo de Davis. a) Basados en calixarenos. b) Sistemas acíclicos.

Más recientemente han publicado que el conformero *cono parcial* también forma un canal por auto-asociación facilitando el transporte de cloruro mediante un mecanismo antiporte con intercambio de nitrato. No obstante, su actividad depende de pequeñas diferencias estructurales, así mientras el derivado *des-tert*-butilado es activo, el que presenta *tert*-butilos no lo es. Hay que señalar que, la mezcla de ambos compuestos no presenta actividad debido probablemente a la formación de hetero-agregados no funcionales.

Como ya puso de manifiesto Matile, proporcionar un sendero cargado positivamente por la membrana, aumentará la interacción con aniones.⁸⁷ El grupo

Introducción: Transporte a través de la membrana

de Regen ha aplicado esta estrategia al diseño de canales de aniones.⁸⁹ La estructura está inspirada en un esteroide que contiene un grupo sulfato en la posición 3 y al que se ha unido en 17 un resto de la poliamida natural espermina. La presencia de estos grupos funcionales hacía suponer que esta molécula se encontraría preferentemente en una conformación cíclica por interacción entre el sulfato y el amonio, dirigiendo la superficie apolar del esteroide hacia las paredes de la membrana. La unión de dos de estas unidades daría lugar al canal, mostrando el par iónico hacia el exterior, facilitando el paso de aniones cloruro (Figura 1.38). El transporte es sensible al grosor de la membrana, lo que implica que el canal formado posee una longitud específica.

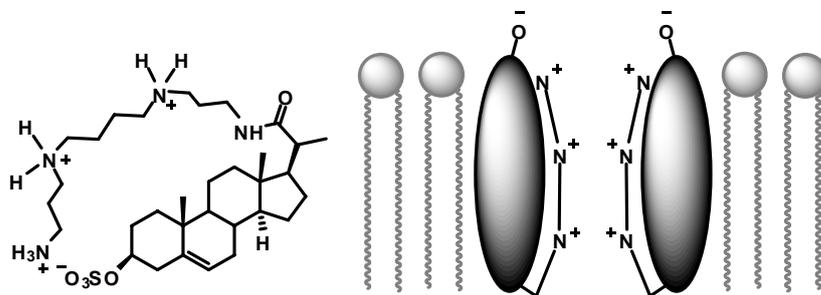


Figura 1.38. Modelo de Regen basado en esteroides.

El grupo de Gin ha descrito un sistema similar, basado en una β -ciclodextrina funcionalizada con grupos amino, que han sido alquilados con derivados de pentabutylenglicol (Figura 1.39).⁹⁰ Estas cadenas tienen la longitud adecuada para atravesar la membrana, por otro lado, la protonación de los nitrógenos crea una entrada estabilizante para los aniones. Inicialmente se probó

⁸⁹ a) Deng, G.; Dewa, T.; Regen, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8975. b) Merritt, M.; Lanier, M.; Deng G.; Regen, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8494. c) Otto, S.; Osifchin, M.; Regen, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7276.

⁹⁰ Madhavan, N.; Robert, E. C.; Gin, M. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7584.

como canal para cationes (Na^+), aunque resultó ser más eficaz para bromuro y especialmente para yoduro.

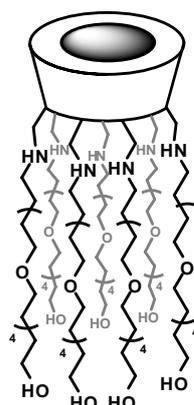


Figura 1.39. Modelo de Gin basado en β -ciclodextrinas.

Muy recientemente Li ha publicado una isoftalamida funcionalizada con hidroxi α -aminoácidos, que transporta cloruro a través de liposomas demostrando, mediante la técnica patch-clamp, la formación de un canal por auto-asociación de estas moléculas (Figura 1.40).⁹¹

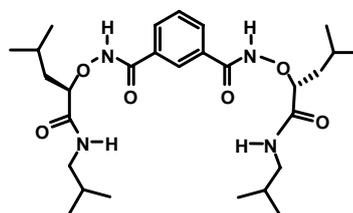


Figura 1.40. Canal de cloruro basado en isoftalamidas.

1.6. Técnicas experimentales para determinar el transporte de iones

La complejidad estructural de las membranas biológicas dificulta el poder disponer de modelos artificiales que cumplan con los requisitos de las naturales.

⁹¹ Li, X.; Shen, B.; Yao, X.-Q.; Yang, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7264.

Introducción: Transporte a través de la membrana

Para obtenerlos es preciso acudir a la raíz de la definición de membrana: "un espacio finito que separa dos fases y que presenta resistencia al paso de diferentes especies".⁹² En este sentido, el desarrollo de las bicapas lipídicas planas (black lipid membrane, planar lipid membrane, BLMs) así como de los liposomas⁹³ ha permitido investigar las características eléctricas y los fenómenos de transporte que se producen en la membrana celular. Estos bio-sistemas funcionan como un "dispositivo" para la conversión de la energía o la traducción de una señal: recopilan la información, la procesan, y la devuelven en forma de una medida eléctrica.⁹⁴

Estas técnicas proporcionan información complementaria y son apropiadas para tipos distintos de transporte. Así, los métodos basados en la medida de la conductancia a menudo usan fragmentos muy pequeños de membrana ($\sim 10^{-8}$ mm²) y son muy sensibles, por lo que son apropiados para determinar el transporte facilitado por canales. Dentro de este grupo se encuentran dos técnicas: la de "parches" de membranas sintéticas o naturales (patch-clamp), que fue introducida por Sakmann y Neher, y se basa en aislar un área de membrana tan pequeña que contenga sólo una proteína transportadora;⁹⁵ y la segunda, la bicapa lipídica plana que consiste en formar una bicapa en un orificio realizado en una cubeta de teflón con dos compartimentos (Figura 1.41). Esta membrana se comporta como un aislante al aplicar una diferencia de potencial entre los dos electrodos. Los métodos de conductancia también permiten detectar el transporte de pares iónicos, en el cual la transferencia de carga neta ocurre a través de la membrana.

⁹² Morf, W. E. *The Principles of Ion-Selective Electrodes and Membrane Transport*, Elsevier: Amsterdam, 1981.

⁹³ Desde el punto de vista químico los liposomas o vesículas son bicapas lipídicas esféricas en cuyo interior se encuentra un medio acuoso. Dependiendo del tipo de fosfolípido utilizado se pueden variar las características físicas y químicas de estas membranas.

⁹⁴ *Planar Lipid Bilayers (BLMs) and their Applications*, Tien, H. T.; Ottowa, A. Eds. Elsevier Science: Amsterdam, 2003.

⁹⁵ a) Neher, E.; Sakmann, B. *Scientific Amer.* 1992, 266, 44. b) Sakmann, B. *Physiol. Med.* 1991, 31. c) Neher, E. *Physiol. Med.* 1991, 10.

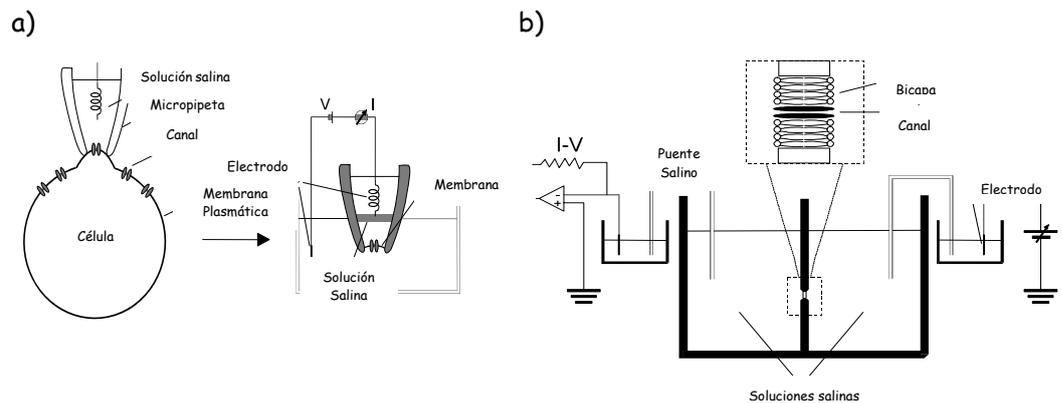


Figura 1.41. Técnicas de: a) Patch-clamp, b) bicapa lipídica plana.

Una vez formada la bicapa lipídica, ésta se comporta como una superficie aislante entre las dos soluciones conductoras, por lo que no se observa paso de corriente al aplicar un potencial eléctrico. Sin embargo, en presencia de un compuesto que actúe como canal iónico, se producen variaciones en la conductancia que pueden detectarse mediante un equipo electrónico apropiado.



Figura 1.42. Variaciones de la conductancia en presencia de un canal.

Las fluctuaciones de la conductancia se representan en función del tiempo. Así, cuando el canal está cerrado se observa una línea base de corriente igual a cero y a intervalos irregulares de tiempo se producen cambios en la intensidad debido a la apertura del canal (Figura 1.42). La duración de estos pulsos es corta y

Introducción: Transporte a través de la membrana

variable y se producen aparentemente de forma aleatoria, presentando la misma intensidad de conductancia.⁹⁶

Por el contrario, los métodos basados en vesículas determinan el transporte de iones en cantidades macroscópicas (área de membrana $\sim 1 \text{ mm}^2$), siendo aptos para determinar el transporte facilitado por ionóforos.

En la mayor parte de los casos se emplean vesículas de composición uniforme, que pueden considerarse como una "burbuja" de diámetro entre 0.1 y 1 μm . Se preparan por varios procedimientos, aunque el más utilizado consiste en sonicar en agua el lípido elegido, generalmente fosfatidilcolina.⁹⁷ La composición interna de las vesículas corresponderá a la de la disolución empleada en su formación. Una vez obtenidas pueden situarse en medios distintos con el fin de favorecer la aparición de un gradiente de concentración a través de la membrana. La entrada de los iones al interior de las vesículas se puede evidenciar empleando un pigmento al que sean sensibles. Un ejemplo sería la lucigenina, un indicador fluorescente cuya emisión disminuye por la presencia de aniones haluro. Su transporte hacia el interior es detectado por una reducción de la fluorescencia que se convierte en valores de concentración del anión (Figura 1.43).⁹⁸

Otra alternativa consiste en emplear electrodos selectivos para cada ión. Así, cuando los iones se encuentran en el interior de las vesículas no pueden ser medidos, pero cuando un transportador los libera al medio extravésicular son detectados por el electrodo.^{86a}

⁹⁶ a) Reddy, G. L.; Iwamoto, T.; Tomich, J. M.; Montal, M. *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 14615.

b) Oblatt-Montal, B.; Reddy, G. L.; Iwamoto, T.; Tomich, J. M.; Montal, M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 1495.

⁹⁷ *Liposomes: A Practical Approach*, ed. New, R. R. C., IRL Press: Oxford, **1990**.

⁹⁸ Bowers, J.; Tulk, B.; Verkman, A. S. *Anal. Biochem.* **1994**, *219*, 139.

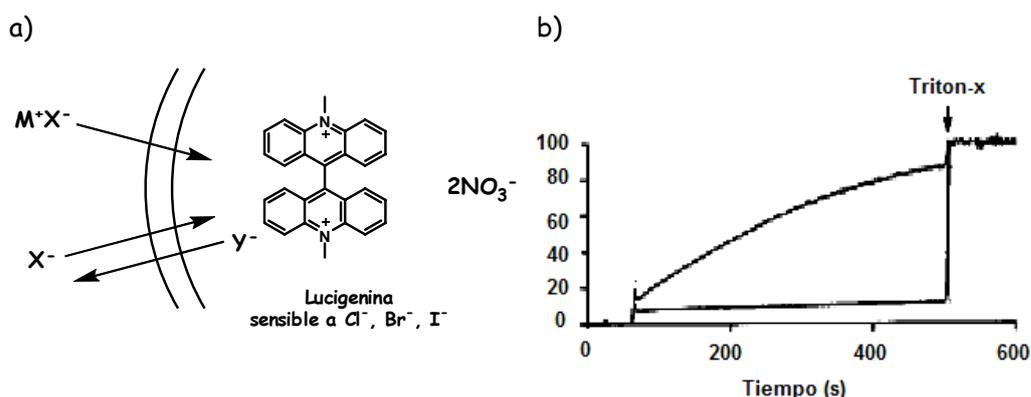


Figura 1.43. a) Uso de tintes fluorescentes para la determinación del transporte de iones. b) Variación de la $[Cl^-]$ en el interior del liposoma en función del tiempo.

Existen otras técnicas experimentales para estudiar el transporte de iones por un ionóforo determinado. El método que se emplea habitualmente es el de membranas líquidas gruesas (*Bulk Liquid Membranes*), que consiste en aislar dos fases acuosas por un disolvente orgánico inmiscible, utilizando tubos en U, W o H (Figura 1.44a).⁹⁹ Otra de ellas es la de las membranas líquidas de emulsión (*Emulsion Liquid Membranes, ELM*), estriba en una dispersión en agua que contiene pequeñas partículas liposomales diseminadas por la fase fuente. La fase receptora se encuentra en el interior de las vesículas orgánicas (Figura 1.44b).¹⁰⁰ Por último, el método denominado membranas líquidas soportadas (*Supported Liquid Membranes, SLM*) se fundamenta en un material polimérico inmovilizado en un líquido orgánico que separa las dos fases acuosas (Figura 1.44c).¹⁰¹

⁹⁹ *Tubo en U*: Rosano, H. L.; Schulman, J. H.; Weibuch, J. B. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1961**, *92*, 457. *Tubo en H y coaxial*: Lamb, J. D.; Christensen, J. J.; Izatt, S. R.; Bedke, K.; Astin, M. S.; Izatt, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3399.

¹⁰⁰ a) Yan, N.-X.; Huang S.-A.; Shiao, Y.-J. *Sep. Sci. Techn.* **1987**, *22*, 801. b) Juang, R. S.; Lee, S.-H.; Shiao, R.-C. *J. Membr. Sci.* **1997**, *137*, 231. c) Sahoo, G. C.; Dutta, N. N.; *J. Membr. Sci.* **1998**, *145*, 15. d) Juang, R. S.; Wang, Y.-Y. *J. Membr. Sci.* **2002**, *207*, 241 e) Ishizu, H.; Habaki, H.; Kawasaki, J. *J. Membr. Sci.* **2003**, *145*, 209.

¹⁰¹ Visser, H. C.; Reinhoudt, D. N.; De Jong, F. *Chem. Rev.* **1994**, *75*.

Introducción: Transporte a través de la membrana

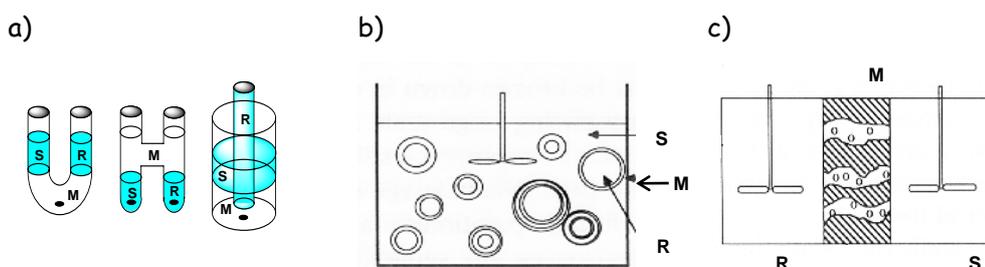


Figura 1.44. Técnicas de transporte de ionóforos: a) BLM, b) ELM y c) SLM. (S) Fase acuosa fuente. (R) Fase acuosa receptora. (M) Fase orgánica inmisible.

1.7. Objetivos

Los gradientes de concentración de los iones se crean y mantienen por la acción concertada de las proteínas transmembranales, actuando como fuentes de energía para producir determinados procesos metabólicos, además de controlar la señalización eléctrica en nervios, músculos, así como la sinapsis neuronal. Es decir, el transporte a través de las membranas es el que produce los cambios en los gradientes de concentración de estas especies induciendo los efectos fisiológicos.

Dada la importancia de este proceso, los objetivos generales de esta Tesis Doctoral se centran en sintetizar y evaluar una serie de compuestos que puedan actuar como modelos de transportadores o de canales de iones, de tal manera que pueden presentar potenciales aplicaciones terapéuticas o actividad fisiológica.

Es obvio que para que tenga lugar el transporte, previamente tiene que existir un reconocimiento del receptor por las especies a transportar. Este proceso requiere que exista una complementariedad geométrica y de interacciones entre ambas especies para que el proceso sea entálpicamente favorable.¹⁰² Una preorganización de los centros de enlace en el receptor evita el coste entrópico que supone el reajuste conformacional durante la formación de la supramolécula.¹⁰³

¹⁰² Mathias, J. P.; Simanek, E. E.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4326.

¹⁰³ Es la especie generada por asociación de moléculas más pequeñas mediante interacciones no covalentes. Esta definición fue introducida por Lehn en 1978. a) Steed, J. M.; Atwood, J.

Para que el complejo se genere adecuadamente es preciso que las especies, que van a formar parte de él, se encuentren des-solvatadas, lo que puede tener un coste energético alto. Este principio de doble complementariedad ("una llave sólo puede abrir una cerradura") fue enunciado por E. Fischer en 1894.¹⁰⁴

A la hora de diseñar un receptor para un sustrato determinado se tienen que tener en cuenta estos principios, es decir ambas especies deben ajustarse en topología e interacciones. Esta complementariedad depende, por tanto, de una arquitectura tridimensional bien definida con una correcta disposición de los lugares de enlace.¹⁰³

Primer objetivo: Transportadores de aniones basados en isoftalamidas

Las características propias de los aniones dificultan su reconocimiento; son más voluminosos que los cationes referibles, por tanto, tienen una menor relación carga/radio lo que hace que las interacciones electrostáticas sean menos efectivas. Además se encuentran más solvatados que éstos por lo que los receptores tienen que competir más eficazmente con el medio. Por otra parte, muestran diversas geometrías (lineales, esféricas, planas, tetraédricas, octaédricas), y por último muchos aniones son especies protonables, existiendo sólo en un estrecho margen de pH.¹⁰⁵ Al ser una especie cargada negativamente se pueden utilizar las interacciones electrostáticas para su reconocimiento, colocando sobre un receptor, cationes amonio, guanidinio, etc¹⁰⁶ o emplear enlaces

L. *Supramolecular Chemistry*, Wiley, J., Chichester: England, 2000. b) *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, vol. 1-10, Atwood, J. L.; Davies, J. E. D.; Macnicol, D. D.; Vögtle, F., Eds., Oxford: Pergamon, 1996. c) Lehn, J.-M. *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*. VCH: Weinheim, 1995. d) Lehn, J.-M. *Science* 1985, 227, 849.

¹⁰⁴ Fischer, E. *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* 1894, 27, 2985.

¹⁰⁵ Beer, P. D.; Gale, P. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 486.

¹⁰⁶ a) Schneider, H.-J.; Kramer, R.; Simova, S.; Schneider, U. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 6442. b) Schneider, H.-J.; Blatter, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1988, 27, 1163. c)

Introducción: Transporte a través de la membrana

de hidrógeno situando sobre el receptor grupos dadores de este tipo de interacción.¹⁰⁷

El cloruro es el anión más abundante en los sistemas biológicos y es transportado por una familia de proteínas de membrana conocidas como ClC que se encuentran expresadas en todo tipo de organismos vivos, desde bacterias hasta humanos, participando en numerosos procesos biológicos. La disfunción de estas proteínas provoca diversas enfermedades entre las que destaca por su incidencia la fibrosis quística. El diseño de moléculas capaces de transportar cloruro a través de membranas representa, por tanto, una solución terapéutica potencial para estas enfermedades, además de la actividad fisiológica que pudieran poseer. Preparar moléculas de bajo peso molecular tiene como ventajas, frente a sistemas más complejos, que su síntesis es más sencilla y existe una mayor facilidad a la hora de su administración como fármaco.

En este sentido las isoftalamidas muestran una buena afinidad por aniones esféricos en disolventes apolares.¹⁰⁸ El complejo se forma por interacción mediante enlaces de hidrógeno de los grupos NH de amida y el CH situado entre ellas y el cloruro. Para que esto ocurra las amidas de la isoftalamida deben adoptar una conformación *sin-sin* que es la apropiada para la complejación.

Schneider, H.-J.; Blatter, T.; Simova, S.; Theis, I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 580.
d) Schneider, H.-J. *Chem. Soc. Rev.* **1994**, 227.

¹⁰⁷ a) Echavarren, A.; Galán, A.; de Mendoza, J.; Salmerón, A.; Lehn, J.-M. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 685. b) Kurzmeier, H.; Schmidtchen, F. P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3749. c) Tabet, M.; Labroo, V.; Sheppard, P.; Sasaki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3866. d) Seel, C.; Galán, A.; de Mendoza, J. *Top. Curr. Chem.* **1995**, *175*, 101. e) Albert, J. S.; Goodman, M. S.; Hamilton, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1143. f) Haack, T.; Peczu, M. W.; Salvatella, X.; Sánchez-Quesada, J.; de Mendoza, J.; Hamilton, A. D.; Giralt, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11813.

¹⁰⁸ a) Kavallieratos, K.; de Gala, S. R.; Austin, D. J.; Crabtree, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2325. b) Hughes, M. P.; Smith, B. D. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4492. c) Kavallieratos, K.; Bertao, C. M.; Crabtree, R. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1675. d) Kavallieratos, K.; Moyer, B. A. *Chem. Commun.* **2001**, 1620. e) Hossain, M. A.; Llinares, J. M.; Powell, D.; Bowman-James, K. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 2936. f) Szumna, A.; Jurczak, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4031. g) Bondy, C. R.; Loeb, S. J. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 77. h) Kondo, S.; Suzuki, T.; Toyama, T.; Yano, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78*, 1348.

Por otro lado, para que el fenómeno del transporte se produzca es preciso que receptor y cloruro interaccionen en un medio muy competitivo, por esta razón decidimos desarrollar una serie de isoftalamidas que presenten una mayor afinidad por este ión. En concreto nos propusimos:

a) Síntesis de los compuestos **1-4** con distinto grado de preorganización. La introducción de grupos fenólicos en las posiciones 4 y 6 produce un triple efecto: preorganiza los NH por formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares con los carbonilos, aumenta la capacidad dadora de enlace de hidrógeno de los grupos amida, y por último enmascara su polaridad lo que hace que aumente la lipofilia del receptor. Los sustituyentes de las amidas se eligieron con el fin de estudiar el efecto que sobre el transporte tiene la lipofilia y la capacidad dadora de enlaces de hidrógeno de estos grupos (Figura 1.45).

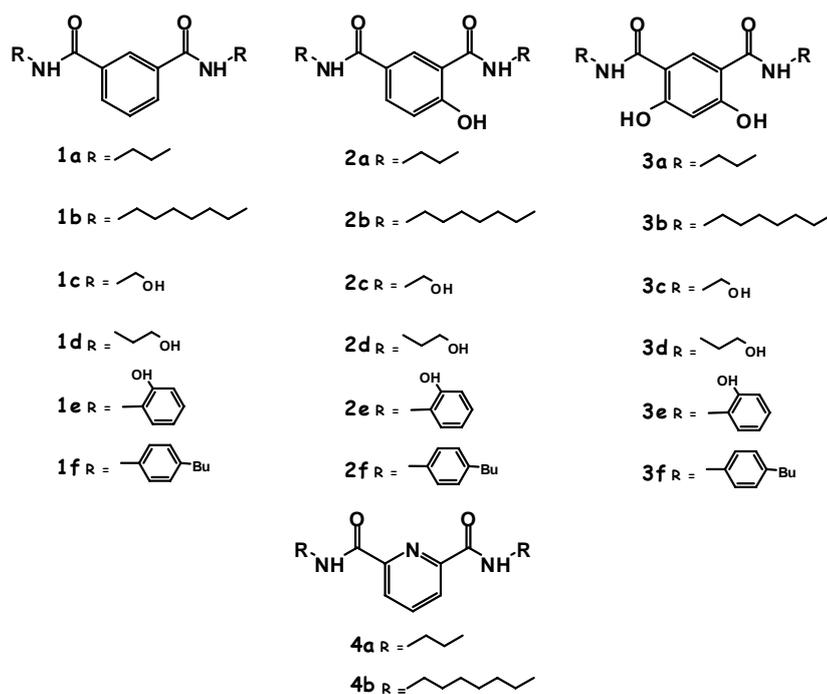


Figura 1.45. Estructura de los transportadores 1-4.

Introducción: Transporte a través de la membrana

- b) Se medirán las constantes de asociación con diferentes aniones.
- c) Con los compuestos sintetizados se estudiará el transporte de cloruro por el grupo del Prof. Davis (Universidad de Maryland, USA).

Segundo objetivo: Canales de aniones basados en calixarenos

Como ya se ha comentado el grupo del Prof. Davis ha descrito diversos calix[4]arenos capaces de formar canales y transportar cloruro a través de vesículas (Figura 1.37).⁸⁸ Este hecho nos hizo plantearnos la posibilidad de que calix[6]arenos adecuadamente funcionalizados pudieran actuar como canales de este ión. Además, la funcionalización selectiva de estos compuestos está bien establecida,¹⁰⁹ lo que permitiría variar el número de amidas situadas sobre las posiciones fenólicas del calixareno con el fin de determinar el número mínimo de estos grupos necesarios para producir el transporte de cloruro a través de un canal formado por auto-asociación del macrociclo.

Por otro lado, los procesos de transporte de iones a nivel biológico tienen lugar en medios polares, mientras que los calixarenos son especies hidrófobas. No obstante, sería posible preparar una serie de estos compuestos solubles en medios polares, dotándolos de grupos funcionales que pudieran dirigirse hacia la entrada y salida del canal estabilizándose en la membrana.

En la bibliografía se han descrito numerosos ejemplos de este tipo de macrociclos en que su solubilidad es dependiente del pH del medio.¹¹⁰ Sin embargo,

¹⁰⁹ a) Robers, V. S.; Gutsche, C. D. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3152. b) de Mendoza, J.; Carramolino, M.; Cuevas, F.; Nieto, P.; Prados, P.; Reinhoudt, D.; Verboom, W.; Ungaro, R.; Casnati, A. *Synthesis* **1994**, *1*, 47. c) Casnati, A.; Domiano, L.; Pochini, A.; Ungaro, R.; Carramolino, M.; Magrans, J. O.; Nieto, P. M.; López-Prados, J.; Prados, P.; de Mendoza, J.; Janssen, R. G.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12699.

¹¹⁰ *Carboxilatos*: a) Arduini, A.; Pochini, A.; Reverberi, S.; Ungaro, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 981. b) Gutsche, C. D.; Alam, I. *Tetrahedron* **1988**, 4689. *Sulfonatos*: Koh, K. N.; Araki, K.; Ikeda, A.; Otsud, H.; Shinkai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 755. *Sales de amonio*: a) Nagasaki, T.; Arimura, T.; Shinkai, S. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 797. b) Shimizu, S.;

en estos casos, la presencia de cargas en el receptor puede provocar interacciones electrostáticas repulsivas o atractivas con el anión a complejar, lo que impediría evaluar la eficacia de los puntos de reconocimiento introducidos. Existen pocos ejemplos descritos que utilizan derivados neutros para disolver en medios polares a estos macrociclos.¹¹¹ Se eligió el (trishidroximetil)aminometano (TRIS) que había sido empleado por Ungaro para obtener un calix[4]areno con una alta solubilidad en agua.^{111a}

En concreto se propone:

- a) Síntesis de los compuestos **5-7** solubles en medios apolares que presentan de cuatro a seis grupos *N*-butilamida (Figura 1.46).

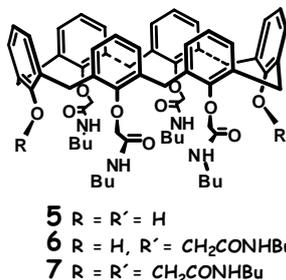


Figura 1.46. Calix[6]arenos solubles en medios apolares **5-7**.

- b) Síntesis de los calix[6]arenos **8-10** que poseen de cuatro a seis grupos amida derivadas de TRIS. El objetivo es determinar el número mínimo de estos grupos para conseguir que el macrociclo sea soluble en disolventes polares (Figura 1.47).

Kito, K.; Sasaki, Y.; Iria, C. *Chem. Commun.* **1997**, 1629. c) Arimori, S.; Nagasaki, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1995**, 679.

¹¹¹ a) Segura, M.; Sansone, F.; Casnati, A.; Ungaro, R. *Synthesis* **2001**, *14*, 2105. b) Hervé, G.; Hahn, D. U.; Hervé, A.-C.; Goodworth, K. J.; Hill, A. M.; Hailes, H. C. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 427.

Introducción: Transporte a través de la membrana

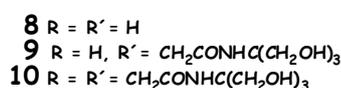
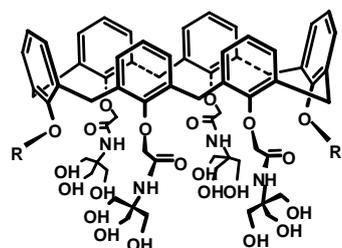


Figura 1.47. Calix[6]arenos solubles en medios polares **8-10**.

- c) Determinación de las constantes de asociación para cloruro.
- d) Con los compuestos sintetizados se estudiará el transporte de cloruro por el grupo del Prof. Davis (Universidad de Maryland, USA).

Tercer objetivo: Canales de cationes basados en calixarenos

El reconocimiento de cationes alcalinos se encuentra bien establecido desde que Pedersen descubrió casualmente la complejación de estos iones por éteres corona.¹¹² Estas especies, con geometría esférica, están cargadas positivamente y su complejación puede realizarse con receptores que presenten grupos ricos en electrones; por ejemplo heteroátomos,¹¹³ o anillos aromáticos en cuyo caso se establecerá una interacción catión- π .¹¹⁴ Como se ha comentado anteriormente, esta interacción es la responsable de la selectividad hacia los cationes en determinados canales naturales.^{20,21}

¹¹² Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017.

¹¹³ a) Dietrich, B.; Lehn, J.- M.; Sauvage, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 2885, 2889. b) Lehn J. -M. *Structure and Bonding* **1973**, *16*, 1. c) Lehn, J. -M. *Pure Appl. Chem.* **1977**, *49*, 857. d) Lehn J.- M. *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 49.

¹¹⁴ a) Stauffer, D. A.; Dougherty, D. A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6039. b) Stauffer, D. A.; Barrans, R. E.; Dougherty, D. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2762. c) Cattani, A.; Dalla Cort, A.; Mandolini, L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8313. d) Roelens, S.; Torriti, R. *Supramol. Chem.* **1999**, *10*, 225.

Teniendo en cuenta los modelos de canales sintéticos desarrollados por Gokel^{¡Error! Marcador no definido.} y por nuestro grupo de investigación,⁶⁸ y que los calixarenos poseen una cavidad tapizada por anillos aromáticos nos propusimos desarrollar la síntesis de una serie de compuestos (**11-14**) con la longitud adecuada para atravesar la membrana en los que se va a variar el tamaño del calixareno y su posición a lo largo del canal. El objetivo es doble, por un lado, determinar si los cationes pasan a través de estos macrociclos, para conseguirlo se sustituirá el azacorona central del modelo de Gokel por un calixareno; y por otro, estudiar si estos derivados situados en la entrada y la salida del canal pueden tener el mismo comportamiento que los azacoronas diseñados por Gokel.^{¡Error! Marcador no definido.}

En concreto se propone:

a) Síntesis de los canales **11** y **12**. Se diferencian solamente en el tamaño del calixareno, manteniendo las dos subunidades de diazacorona, que servirán como puerta de entrada y salida de los iones además de permitir su estabilización en la bicapa. Por otro lado, las cadenas hidrocarbonadas van a proporcionar la longitud adecuada para que puedan extenderse a través de la membrana. El compuesto **11** al tener una cavidad mayor podría ser más adecuado para los cationes de mayor radio iónico como el potasio (Figura 1.48).

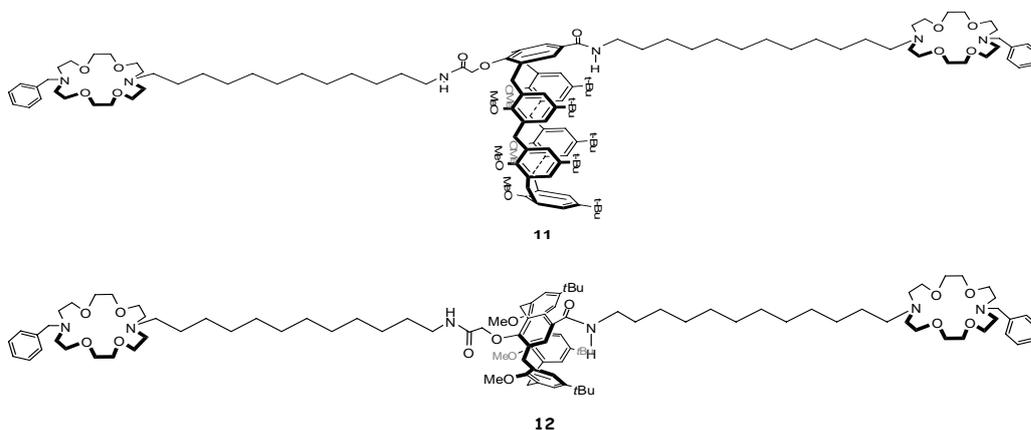


Figura 1.48. Estructura de los compuestos **11** y **12**.

Introducción: Transporte a través de la membrana

b) Síntesis de los derivados **13** y **14**. Se diferencian de los anteriores en que ahora los calixarenos están situados en las posiciones distales del canal manteniendo los restos bencilo, que según el modelo de Gokel sirven para estabilizar a estos compuestos en la membrana (Figura 1.49).

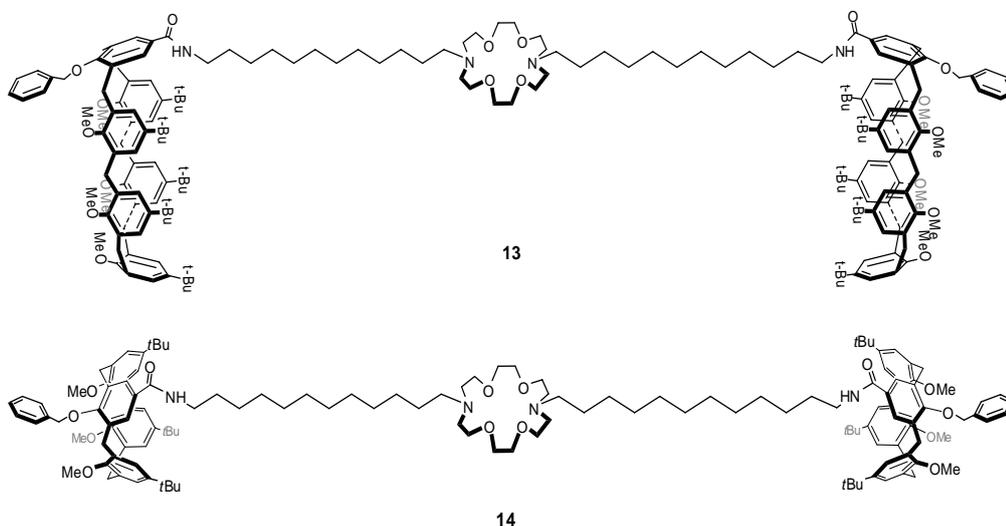


Figura 1.49. Estructuras de los compuestos 13 y 14.

c) Síntesis de los modelos **15** y **16** en los que la unidad de calixareno se ha sustituido por un anillo aromático. Servirán para evaluar si los cationes pasan o no por el interior de los macrociclos (Figura 1.50).

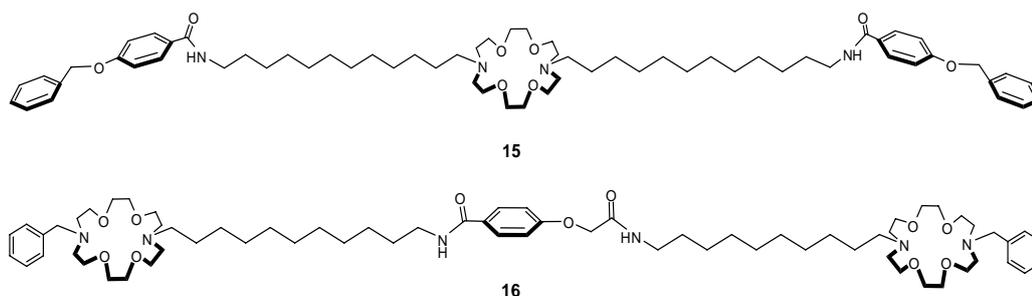


Figura 1.50. Estructuras de los modelos 15 y 16.

d) Una vez sintetizados estos compuestos se estudiará, por el grupo del Prof. Gokel (Universidad de St. Louis, USA), su comportamiento como canales frente a cationes.

Capítulo 2.
Transportadores y canales de iones

2.1. Transportadores de aniones basados en isoftalamidas

La complejación y el transporte de aniones han atraído gran atención debido a su importancia biológica.^{1,2} Como se ha comentado anteriormente, al ser especies cargadas negativamente su reconocimiento puede realizarse con receptores que posean grupos dadores de enlace de hidrógeno; además deben poseer una cierta rigidez para que el proceso sea termodinámicamente favorable.

En este sentido unos compuestos tan sencillos como las isoftalamidas han mostrado una buena afinidad por los haluros, interaccionando con ellos, en disolventes no polares, a través de enlaces de hidrógeno con los grupos NH amida y CH central de la plataforma aromática. La publicación de estos primeros trabajos ha servido de inspiración a numerosos autores para diseñar receptores que contienen esta unidad estructural.^{3,4}

Se han utilizado dos estrategias sintéticas para mejorar su afinidad y selectividad: aumentar la acidez de los grupos dadores de enlace de hidrógeno, e incrementar su rigidez estructural. La primera de ellas tiene la desventaja de que con aniones muy básicos se puede provocar la desprotonación del receptor,⁵ lo que

¹ a) Sessler, J. L.; Gale, P. A.; Cho, W. S. *In Anion Receptor Chemistry* (Monographs in Supramolecular Chemistry); Stoddart, J. F., Ed.; RSC: Cambridge, U.K., 2006. b) Gale, P.A.; Quesada, R. *Coord. Chem. Rev.* 2006, 250, 3219. c) Bowman-James, K. *Acc. Chem. Res.* 2005, 38, 671.

² a) Davis, A. P.; Sheppard, D. N.; Smith, B. D. *Chem. Soc. Rev.* 2007, 36, 348. b) Gorteau, V.; Bollot, G.; Mareda, J.; Perez-Velasco, A.; Matile, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 14788.

³ a) Kavallieratos, K.; de Gala, S. R.; Austin, D. J.; Crabtree, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 2325. b) Hughes, M. P.; Smith, B. D. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 4492. c) Kavallieratos, K.; Bertao, C. M.; Crabtree, R. H. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 1675.

⁴ a) Kavallieratos, K.; Moyer, B. A. *Chem. Commun.* 2001, 1620. b) Hossain, M. A.; Llinares, J. M.; Powell, D.; Bowman-James, K. *Inorg. Chem.* 2001, 40, 2936. c) Szumna, A.; Jurczak, J. *Eur. J. Org. Chem.* 2001, 4031. d) Bondy, C. R.; Loeb, S. J. *Coord. Chem. Rev.* 2003, 240, 77. e) Kondo, S.; Suzuki, T.; Toyama, T.; Yano, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2005, 78, 1348.

⁵ a) Gale, P. A.; Navakhun, K.; Camiola, S.; Light, M. E.; Hursthouse, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 11228. b) Boiocchi, M.; DelBoca, L.; Esteban-Gómez, D.; Fabbrizzi, L.; Licchelli, M.; Monzani, E. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 16507. c) Gunnlaugsson, T.; Kruger, P. E.; Jensen, P.; Pfeffer, F. M.; Hussey, G. M. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 8909. d) Costero, A.

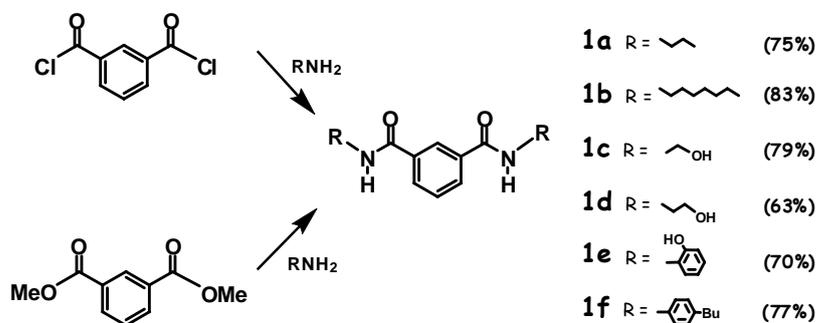
impediría la complejación, mientras que la segunda presenta normalmente limitaciones por su complejidad sintética.

Como ya se ha comentado nos propusimos preparar receptores de aniones basados en isoftalamidas que posean una mayor pre-organización estructural lo que se va a conseguir mediante enlaces de hidrógeno intramoleculares.

2.1.1 Síntesis de los receptores 1-4

En primer lugar se eligieron los compuestos **1a-f**, que al no estar pre-organizados iban a servir de modelo para determinar la influencia de este factor en la complejación. Por otro lado, los restos unidos al nitrógeno de las amidas se seleccionaron con el fin de aumentar la lipofilia o para variar la capacidad dadora del enlace de hidrógeno de este grupo funcional.

La síntesis de **1a⁶-b** y **1f** se realizó siguiendo el método descrito en la bibliografía, por tratamiento del dicloruro del ácido isoftálico con las correspondientes aminas. Los compuestos **1c-e**, al tener hidroxilos libres, se prepararon por aminólisis del isoftalato de dimetilo para evitar reacciones competitivas (Esquema 2.1).



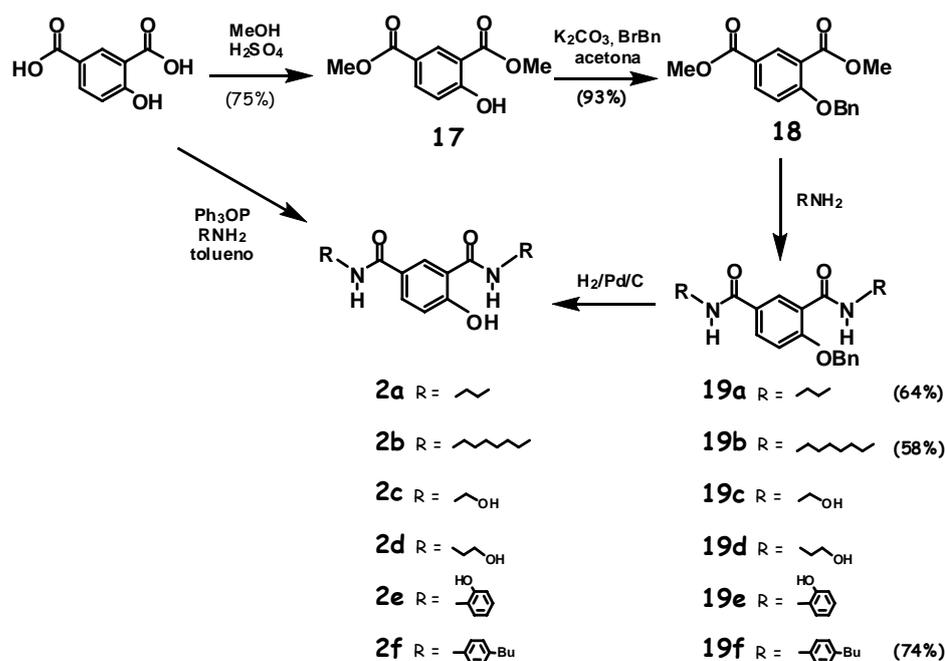
Esquema 2.1. Síntesis de los derivados **1a-f**.

M.; Banuls, M. J.; Aurell, M. J.; Ward, M. D.; Argent, S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9471. e)
Evans, L. S.; Gale, P. A.; Light, M. E.; Quesada, R. *Chem. Commun.* **2006**, 965.

⁶ Larocca, J. P.; Sharkawi, M. A. Y. *J. Pharma. Sci.* **1967**, *56*(7), 916.

Con el fin de determinar cuantitativamente el efecto que tiene la pre-organización del receptor sobre la complejación de los aniones, se introdujeron uno (compuestos **2**) o dos fenoles (compuestos **3**) sobre el anillo aromático de la isoftalamida. Estos grupos funcionales formarán enlaces de hidrógeno con los carbonilos de las amidas, restringiendo su libertad conformacional y por tanto haciendo el proceso de reconocimiento energéticamente más favorable.

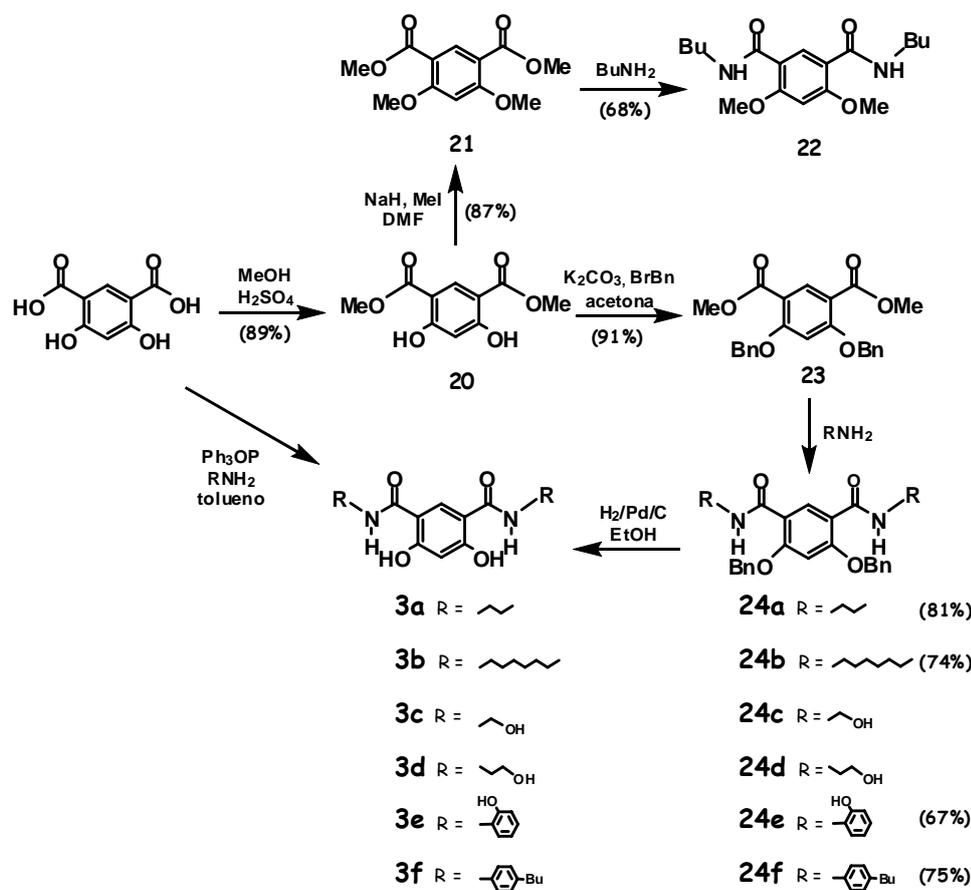
Inicialmente, se llevó a cabo la síntesis directa de **2a-f** por tratamiento del ácido 4-hidroxi isoftálico con la amina correspondiente y trifenil fosfito en tolueno a reflujo.⁷ Sin embargo, sólo se obtuvieron los compuestos **2a-b** (72 y 65 % respectivamente) y **2f** (90%) (Esquema 2.2). Estos resultados indican que este método puede aplicarse cuando en el ácido existen grupos OH quelados, pero la presencia de estos restos sobre la amina inhibe la reacción, debido, probablemente, a que tienen lugar reacciones competitivas.



Esquema 2.2. Síntesis de los derivados **2a-f**.

⁷ Herz, J. E.; Mantecón, R. E. *Org. Prep. Prod. Int.* **1972**, 4(3), 123.

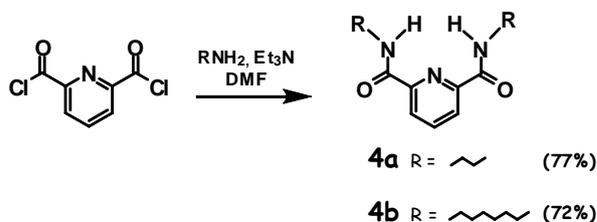
A la vista de estos resultados se abordó su preparación a través de una ruta indirecta, que implica cuatro etapas a partir del ácido 4-hidroxi isoftáltico: esterificación, *O*-bencilación, aminólisis y desprotección del resto bencilo. No se pudieron aislar los compuestos **19c-d** y **19f**, al producirse la desprotección del fenol durante el tratamiento de la reacción, dando lugar directamente a las amidas **2c-d** y **2f**. Por este método, los rendimientos globales para **2a-b** (47 y 40% respectivamente) son ligeramente inferiores a los obtenidos por el método anterior ya que implica mayor número de pasos (Esquema 2.2). El derivado **2d** no se logró sintetizar por ninguna de las dos rutas.



Esquema 2.3. Síntesis de los derivados **3a-f** y **22**.

Los compuestos **3a-f**, se prepararon a partir del ácido 4,6-dihidroxi isoftálico siguiendo rutas análogas a las utilizadas en los derivados anteriores. Además se sintetizó el modelo **22** que tiene los fenoles protegidos como éteres metílicos (Esquema 2.3).

Por último, se modificó el esqueleto aromático introduciendo un anillo de piridina que presenta los grupos amida en las posiciones 2 y 6. Estos compuestos poseen una cierta pre-organización, al adoptar la disposición adecuada para la complejación (*sin-sin*) como consecuencia de la repulsión que existe entre el par de electrones del nitrógeno del anillo aromático y los grupos carbonilo de las amidas, aunque se podría producir una repulsión electrostática durante la complejación del anión. Los compuestos **4a-b** se sintetizaron siguiendo los métodos habituales de obtención de amidas (Esquema 2.4).



Esquema 2.4. Síntesis de los derivados **4a-b**.

2.1.2. Estudio conformacional de los derivados **1-4** y **22**

Los estudios teóricos realizados demuestran que la conformación más estable de las isoftalamidas es aquella en la que los grupos amida adoptan una disposición relativa *sin-anti*.⁸ Esta situación no es la más favorable para la coordinación de los aniones, que requieren la interacción cooperativa de los dos

⁸ a) Hunter, C. A.; Purvis, D. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 792. b) Chmielewski, M. J.; Jurczak, J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7652.

grupos NH, lo que va a suponer un coste entrópico que se reflejará en una menor afinidad por los mismos. La introducción de un grupo hidroxilo en una posición contigua a la amida, debería fijar la conformación de ese grupo al formarse un enlace de hidrógeno intramolecular con el carbonilo de la misma. De esta manera, los derivados **2a-f** tendrán una mayor probabilidad de que sus amidas se encuentren en una situación adecuada para la interacción con los aniones. Los derivados **3a-f**, al poseer dos grupos hidroxilo deberían presentar una conformación de tipo *sin-sin* mayoritariamente. La alquilación de estos grupos produciría la situación inversa, es decir, la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares entre los grupos NH de amida y los OR, estabilizándose una conformación *anti-anti* (Figura 2.1).

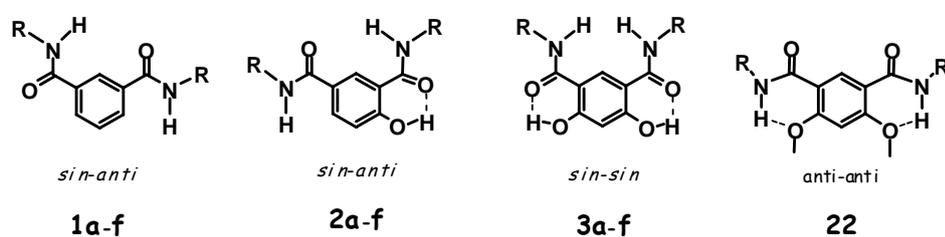


Figura 2.1. Conformaciones predominantes en las isoftalamidas **1-3** y **22**.

Estas hipótesis se corroboraron por espectroscopia de ^1H -RMN y determinando las estructuras en estado sólido de algunos de los compuestos sintetizados.

Los experimentos de ^1H -RMN (CD_3CN) realizados para los receptores **1a**, **2a**, **3a** y **22** muestran diferencias en los desplazamientos del NH de las amidas y del protón aromático situado en C-2. A medida que aumenta el número de enlaces de hidrógeno el desplazamiento químico del protón aromático contiguo a las dos amidas sufre un apantallamiento (δ 8.61, 8.18, 8.15 y 7.81 ppm para **22**, **1a**, **2a** y **3a** respectivamente) como consecuencia del cambio de conformación (cono de

desapantallamiento del carbonilo). Este hecho se ve también reflejado en el desplazamiento del grupo NH (δ 7.71, 7.09, 7.10, 7.12 ppm para **22**, **1a**, **2a** y **3a** respectivamente). Los fenoles en los compuestos **2a** y **3a** aparecen a 12.78 y 13.20 ppm respectivamente, lo que indica que están involucrados en la formación de enlaces de hidrógeno.

Tabla 2.1. $^1\text{H-RMN}$ en $d_6\text{-DMSO}$ para las isoftalamidas **1-4** y **22**.

Compuesto	δ NH (ppm)	δ OH (ppm)	δ H-2
1a	8.55	-	8.23
1b	8.53	-	8.20
1c	8.51	4.68	8.29
1d	8.31	4.25	8.02
1e	9.69	9.81	8.52
1f	10.34	-	8.50
2a	8.88 y 8.30	13.00	8.29
2b	8.87 y 8.28	12.95	8.31
2c	8.91 y 8.27	12.90 y 4.70	8.43
2e	9.75 y 9.55	12.42, 10.82 y 10.12	8.64
2f	10.47 y 10.14	12.20	8.57
3a	8.43	13.10	8.33
3b	8.48	13.15	8.29
3c	8.49	13.0 y 4.93	8.42
3d	8.97	13.3 y 4.63	8.90
3e	10.15	12.32 y 10.57	8.76
3f	10.26	12.60	8.62
4a	9.31	-	-
4b	9.32	-	-
22	7.94	-	8.10

Cuando este estudio se realizó en $d_6\text{-DMSO}$ se encontró, en todos los casos, que la señal correspondiente a los fenoles del anillo de isoftalamida aparecían a campos bajos (δ 12-13 ppm) lo que indica que se encuentran formando enlaces de hidrógeno intramoleculares (Tabla 2.1).⁹ Hay que reseñar que en los derivados de tipo **e** (**1e**, **2e** y **3e**) el fenol, que está en el anillo aromático unido al nitrógeno de la amida, aparece a un desplazamiento químico más alto de lo que

⁹ Un fenol sin posibilidad de formar enlace de hidrógeno intramolecular aparece en $^1\text{H-RMN}$ en $d_6\text{-DMSO}$ a $\delta \sim 9\text{-}9.3$ ppm. Fujio, M.; Mishima, M.; Tsuno, Y.; Yukawa, Y.; Takai, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 2127.

cabría esperar (δ 10.8-10.1 ppm),⁹ lo que implica una cierta interacción con el carbonilo a través de un ciclo de siete eslabones, menos favorecido que el anterior.

En cuanto a los derivados de piridina **4a-b**, se puede decir que presentan una cierta pre-organización si se compara el desplazamiento del NH con el que presenta este grupo funcional en sus homólogos aromáticos **1a** y **1b** respectivamente (Tabla 2.1).

La caracterización de esta familia de compuestos se completó mediante estudios de la estructura de varios derivados en estado sólido. La estructura de rayos-X de **3a** muestra tres moléculas diferentes, dos de ellas se encuentran en una conformación *sin-sin* formando enlaces de hidrógeno intramoleculares entre el fenol y el grupo carbonilo ($O\cdots O$ 2.55-2.57 Å), mientras que, la tercera presenta una disposición *anti-anti*. Estas tres moléculas se encuentran formando trímeros mediante interacciones de enlace de hidrógeno entre los grupos carbonilo de la molécula en disposición *anti-anti* y las isoftalamidas en disposición *sin-sin* (Figura 2.2a y Figura 2.2b).¹⁰

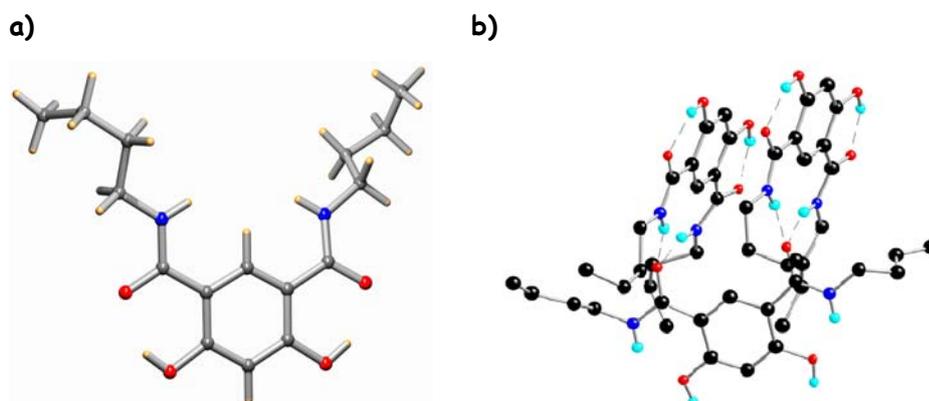


Figura 2.2. Estructuras de rayos-X. a) Compuesto **3a** en conformación *sin-sin*. b) Vista del trímero formado por **3a**.

¹⁰ Las estructuras cristalinas han sido resueltas en el servicio de rayos-X de la Universidad de Southampton, en colaboración con el grupo del Prof. Gale.

La estructura en estado sólido del compuesto **22** exhibe la disposición opuesta, con una conformación *anti-anti* de los grupos amida, estabilizados por enlaces de hidrógeno entre los NH de las amidas y los grupos metoxilo ($N\cdots O$ 2.67-2.68 Å) (Figura 2.3).¹¹

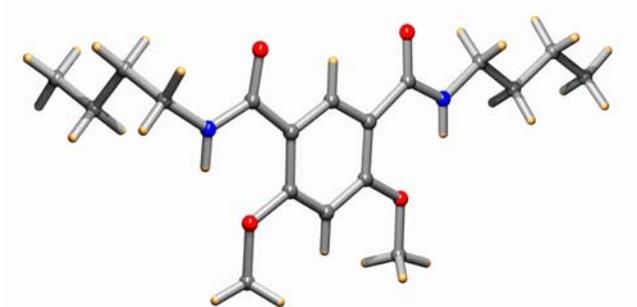


Figura 2.3. Compuesto **22** en conformación *anti-anti*.

Por otro lado, en el compuesto **24e** aparecen, en estado sólido, dos tipos de enlaces de hidrógeno intramoleculares. Por una parte el anillo de isoftalamida se encuentra en una conformación *anti-anti* debido a que estas interacciones se establecen entre los grupos NH y los benciloxi ($N\cdots O$ 2.630-2.633 Å), de la misma manera que ocurría con **22**. Por otra parte, los fenoles que se encuentran en el anillo aromático que está unido al nitrógeno están formando enlaces de hidrógeno fuertes con los grupos carbonilo de las amidas ($O\cdots O$ 2.540-2.554 Å) (Figura 2.4a).

Por último el compuesto **3d** muestra de nuevo una conformación *sin-sin* favorable para la interacción con los aniones ($O\cdots O$ 2.574-2.525 Å). Los grupos alcohol presentes en los sustituyentes que soporta el nitrógeno de la amida, forman parte de una red de enlaces de hidrógeno intermoleculares que define a

¹¹ Para isoftalamidas con grupos *O*-alquilados ver: a) Zeng, H.; Miller, R.; Flowers, R. A.; Gong, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2635. b) Yuan, L.; Feng, W.; Yamato, K.; Sanford, A. R.; Xu, D.; Guo, H.; Gong, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11120. c) Zeng, H.; Yang, X.; Brown, A. L.; Martinovic, S.; Smith, R. D.; Gong, B. *Chem. Commun.* **2005**, 1556.

este compuesto en estado sólido, y no se encuentran en la disposición adecuada para intervenir cooperativamente con la pinza de la isoftalamida (Figura 2.4b).

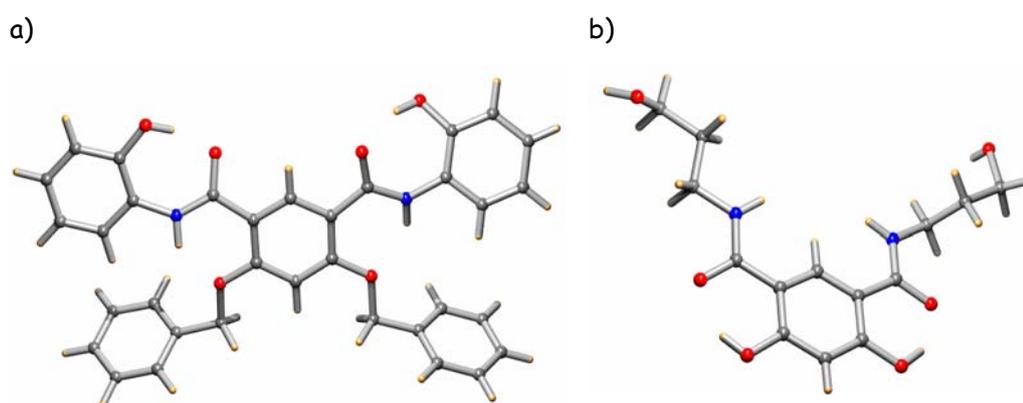


Figura 2.4. Estructuras de rayos-X, a) Compuesto **24e** en conformación anti-anti, b) Compuestos **3d** en conformación sin-sin.

2.1.3. Complejación de haluros con los derivados 1-4

Se calcularon las constantes de asociación por valoración directa, mediante experimentos de ^1H -RMN usando el software EQNMR, siguiendo la variación del desplazamiento químico de la señal de los NH de amida.¹²

Los estudios iniciales se realizaron con los receptores **1a**, **3a** y **22** utilizando CD_3CN como disolvente. La adición de cloruro, bromuro o yoduro de tetrabutilamonio (TBAX) sobre una disolución de **1a** ó **3a** provocó un desplazamiento hacia campos bajos de las señales de los NH y del protón aromático situado entre las dos amidas, lo que evidencia la interacción con los aniones. Por otro lado, los fenoles muestran solo una pequeña variación en su desplazamiento químico, lo que indica que no participan en la complejación (Figura 2.5).

¹² Hynes, M. J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1993**, 311.

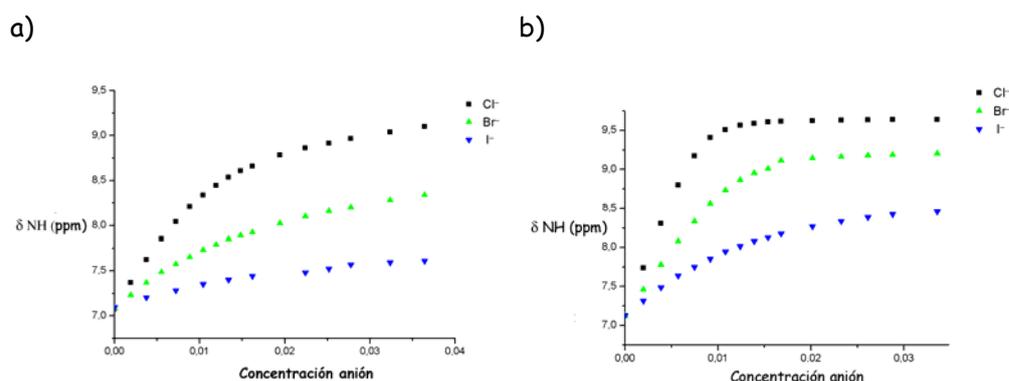


Figura 2.5. Variación del desplazamiento químico del grupo NH en función de la concentración del anión: a) **1a**, b) **3a**.

Los valores de las constantes de asociación para **1a** y **3a** reflejan el efecto de la preorganización en este último. En ambos casos la afinidad sigue el orden $\text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^-$, como era de esperar por el menor tamaño y mayor basicidad del primero de ellos; sin embargo, los valores de K_a son un orden de magnitud mayores en el caso de **3a**. La rigidez del receptor produce, también, un incremento significativo en la selectividad hacia el cloruro (Tabla 2.2).

Tabla 2.2. Constantes de asociación K_a (M^{-1}) de **1a** y **3a** con TBAX a 298 K en CDCl_3 .

Compuesto	X = Cl^-	X = Br^-	X = I^-
1a	195 ^a	60 ^a	15 ^a
3a	5230 ^a	716 ^a	152 ^a

^a Error < 10%.

La estequiometría 1:1 del complejo **3a**/ Cl^- se determinó mediante experimentos de *Job plot* (Figura 2.6).

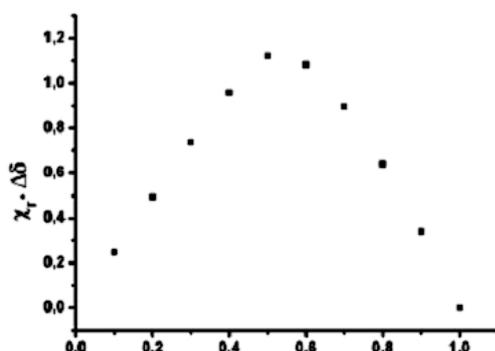


Figura 2.6. Experimento de Job plot para la complejación de **3a** con TBACl a 10mM en CD_3CN .

Los experimentos de 1H -RMN realizados con el compuesto **22**, en las condiciones utilizadas anteriormente, no produjeron ningún cambio destacable en el espectro lo que indica que no existe interacción con los aniones, corroborando la hipótesis inicial de que los grupos NH no están disponibles para complejar al huésped al estar comprometidos en enlaces de hidrógeno intramoleculares con los metoxilos.

Estas mismas valoraciones se repitieron utilizando un disolvente más competitivo como es el d_6 -DMSO, con el fin de conocer el comportamiento de estos receptores en un medio más parecido al que se emplea en el transporte. Un aumento de la polaridad del disolvente va a provocar una disminución del valor de la constante de asociación debido a un efecto doble, por un lado el cloruro estará más solvatado, y por otro, se destruirá, en parte, la preorganización del receptor. En estas condiciones, sólo el compuesto **3a** mostró variaciones en el espectro de 1H -RMN cuando el anión evaluado fue el Cl^- ($K_a = 70 M^{-1}$). La adición de cantidades crecientes de agua sobre una disolución de **3a** en d_6 -DMSO produjo, como cabía esperar, una disminución de K_a (Figura 2.7).

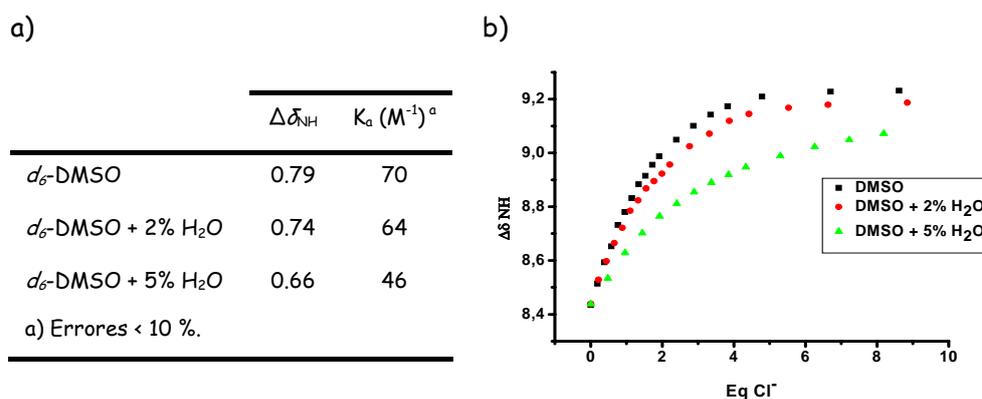


Figura 2.7. a) K_a y b) $\Delta\delta_{NH}$ de **3a** en distintas mezclas d_6 -DMSO/ H₂O al aumentar[Cl⁻].

A la vista de estos resultados preliminares, se evaluó la capacidad de complejación del resto de los receptores **1-4** con el cloruro de tetrabutilamonio utilizando d_6 -DMSO + 5% H₂O como disolvente (Tabla 2.3).

Tabla 2.3. Variación del δ_{NH} y K_a de **1-4** con TBACl en d_6 -DMSO + 5% H₂O a 298 K.

Compuesto	$\Delta\delta_{NH}$	K_a (M^{-1}) ^a
1a ^b	0.05	-
1b	0.08	8
1c	0.08	14
1d	0.09	12
1e	0.06	10
1f	0.17	22
2a	0.17	20
2b	0.22	10
2c	0.14	23
2e	0.02	6
2f	0.30	20
3a	0.66	46
3b	0.58	37
3c	0.32	35
3d	0.46	31
3e	0.06	6
3f	0.44	25
4a	0.11	17
4b	0.09	12

a) Errores inferiores al 10%.

b) Los datos no se pudieron ajustar.

La utilización de un medio tan competitivo tiene como resultado la obtención de constantes de asociación muy similares, y aunque sacar conclusiones de estos datos es arriesgado, no hay que olvidar que lo que se pretende es intentar establecer un patrón que permita determinar, a partir del valor de K_a , si un receptor puede o no comportarse como transportador.

Como se había predicho la incorporación de fenoles en la estructura del receptor produce una mayor pre-organización con el consiguiente aumento en la afinidad hacia el cloruro. Dentro de cada familia de compuestos los que poseen los mejores valores de K_a son aquellos que presentan la estructura de 4,6-dihidroxi isoftalamida (Tabla 2.3. Por ejemplo comparar **1b**, **2b** y **3b**)

Los derivados de tipo **c**, **d** y **e** muestran un comportamiento peculiar, todos ellos poseen grupos OH adicionales, que podrían participar en la complejación del anión mejorando la afinidad del receptor.¹³ No obstante, los experimentos de ¹H-RMN, indican que en los compuestos de tipo **c** y **d** los grupos OH no cooperan en la complejación del anión ya que no se observa un desplazamiento significativo de estas señales en RMN, por lo que su comportamiento es similar al de las isoftalamidas con sustituyentes alquílicos (Tabla 2.3. Comparar **3b**, **3c** y **3d**; comparar **3b** con **3c**).

El caso de los receptores de tipo **e** es más curioso. Apenas se observa interacción con el cloruro, a diferencia de lo comentado para los compuestos **c** y **d** o los derivados con sustituyentes de tipo *p*-alquilfenilo (**f**) que presentan una afinidad significativa. Se puede concluir que la presencia del grupo OH en el anillo aromático no es favorable para la coordinación del anión en este medio, quizás por un efecto de la solvatación del propio receptor que involucra a la pinza de la isoftalamida (Figura 2.8).

¹³ a) Kondo; S.-I.; Suzuki, T.; Toyama, T.; Yano, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78*, 1348. b) McNally, B. A.; Koulov, A. V.; Smith, B. D.; Joos, J. B.; Davis, A. P. *Chem. Commun.* **2005**, 1087.

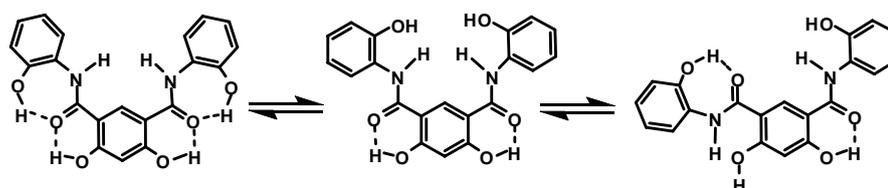


Figura 2.8. Equilibrio entre distintas conformaciones probables de **3e**.

La estructura cristalina del derivado **3f** con el TBACl corrobora los datos experimentales así como las hipótesis establecidas previamente (Figura 2.9). La disposición *sin-sin* de los grupos amida está estabilizada de forma similar a la encontrada en los receptores libres ($O\cdots O$ 2.504-2.508 Å) y el cloruro está interaccionando con los grupos NH de amida mediante enlaces de hidrógeno ($N\cdots Cl$ 2.243-2.358 Å). Sin embargo, y a diferencia de lo que ocurre en otras estructuras cristalinas referibles, donde este anión se encuentra situado por encima del plano definido por el anillo aromático,¹⁴ en este caso el cloruro se encuentra coordinado intersectando dicho plano. Además, el CH aromático situado entre las dos amidas [anillo de isoftalamida ($C\cdots Cl$ 3.462 Å)] y los CH aromáticos situados en posición *orto* al nitrógeno de la amida ($C\cdots Cl$ 3.541-3.615 Å), están participando en la estabilización del anión.

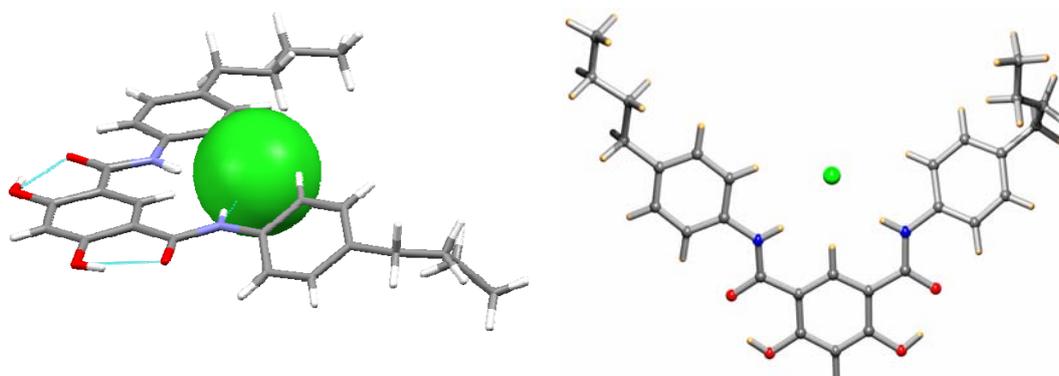


Figura 2.9. Estructura de rayos-X del complejo **3f** - TBACl.

¹⁴ Kavallieratos, K.; Bertao, C. M.; Crabtree, R. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1675.

Transportadores y canales de iones

Por último, los receptores basados en piridina (**4a** y **4b**) muestran un comportamiento similar a las isoftalamidas análogas (Tabla 2.3. Comparar **4b** con **1b**), aunque muestran una menor afinidad que aquellas isoftalamidas preorganizadas mediante enlaces de hidrógeno.

Una vez analizados los resultados del comportamiento de los receptores **1-4** frente a cloruro, se puede concluir que los derivados de tipo **a** y **b** con sustituyentes alquílicos son los que mayor afinidad muestran por el cloruro. Se espera que los compuestos **3a** y **3b** actúen como buenos transportadores de aniones a través de la membrana al ser los que presentan los mejores valores de K_d en todas las condiciones estudiadas.

2.1.4. Transporte de cloruro a través de liposomas con los derivados 1-4

Una vez preparados los liposomas, que contienen NaNO_3 y lucigenina en su interior, se suspenden en una disolución de cloruro sódico y se añade el transportador disuelto en DMSO de tal forma que la proporción receptor/lípido sea 2:100. El experimento se siguió midiendo, la disminución de la fluorescencia del pigmento, debido a la formación del complejo lucigenina-cloruro a medida que el anión es transportado al interior de la vesícula. Los ensayos se realizaron por triplicado para cada compuesto, y los datos finales reflejan el promedio de las tres pruebas. La medida de la fluorescencia se transforma en concentración de cloruro usando la constante de Stern-Volmer, determinada para estas condiciones de ensayo (Ver anexo I).¹⁵ Por último, se adiciona el detergente Triton-X para romper el liposoma y obtener el valor máximo de supresión de la fluorescencia.

¹⁵ a) Seganish, J. L.; Davis J. T. *Chem. Commun.* **2005**, 5781. b) Seganish, J. L.; Santacrose, P. V.; Salimian, K. J.; Fettinger, J. C.; Zavalij, P.; Davis, J. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *46*, 3334. c) Sidorov, V.; Kotch, F. W.; Abdrakhmanova, G.; Mizani, R.; Fettinger, J. C.; Davis, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2267.

Los compuestos **1a-3a** (NHBu) muestran actividades claramente diferenciadas. El compuesto **3a** se comporta como un eficaz transportador en estas condiciones, mientras que la isoftalamida no preorganizada **1a** no produce un transporte significativo. El compuesto **2a** presenta un comportamiento intermedio. Estos resultados están de acuerdo con los datos obtenidos en la determinación de las constantes de asociación. Como era de esperar, el compuesto control **22** (OMe) no manifiesta ninguna actividad en este ensayo (Figura 2.10).¹⁶

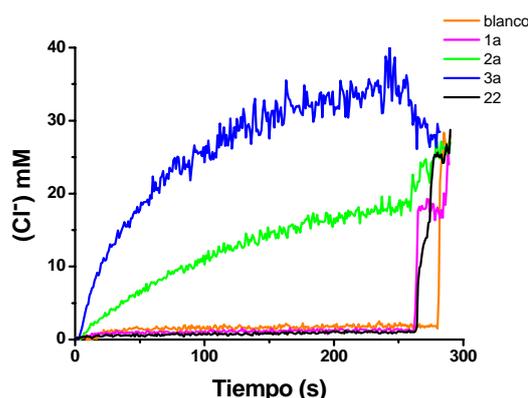


Figura 2.10. Transporte de cloruro a través de liposomas que contienen lucigenina (1 mM) en $[NaNO_3]=100$ mM, y un buffer de fosfato de sodio 10 mM a pH 6.4, para **1a**, **2a**, **3a** y **22**. Los compuestos se añadieron en proporción 2:100 ligando/lípido. Con una concentración externa de Cl^- 25 mM.

Los compuestos **1b-3b** (NHOct) se muestran más activos que sus homólogos **1a-3a**. En este caso tanto **3b** como **2b** son capaces de igualar las concentraciones intra y extra vesicular de cloruro de forma muy rápida. Significativamente el compuesto **1b**, no preorganizado presenta una moderada actividad de transporte. Estas diferencias pueden deberse a la mayor lipofilia de los derivados de octilo (**b**) frente a los de butilo (**a**) (Figura 2.11).

¹⁶ Los estudios de transporte de cloruro a través de liposomas fueron realizados por el grupo de investigación del Prof. Davis (Universidad de Maryland, USA).

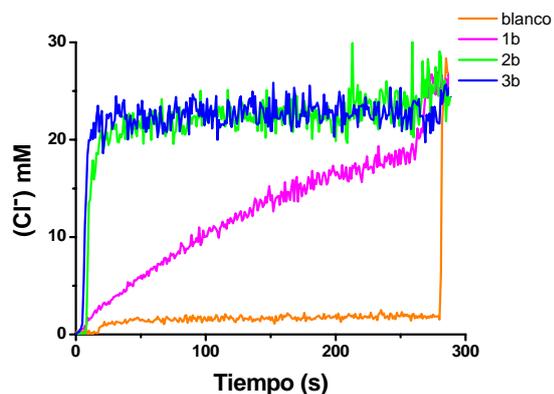


Figura 2.11. Transporte de cloruro a través de liposomas que contienen lucigenina (1 mM) en $[\text{NaNO}_3]= 100 \text{ mM}$, y un buffer de fosfato de sodio 10 mM a pH 6.4, para **1b**, **2b** y **3b**. Los compuestos se añadieron en proporción 2:100 ligando/lípido. Con una concentración externa de Cl⁻ 25 mM.

Los experimentos realizados con los compuestos **1e-3e** [HN(*p*-OHPH)] ponen de manifiesto que son prácticamente inactivos en el transporte de cloruro. Este resultado está de nuevo en concordancia con los datos obtenidos previamente en los experimentos de coordinación con este anión (Figura 2.12).

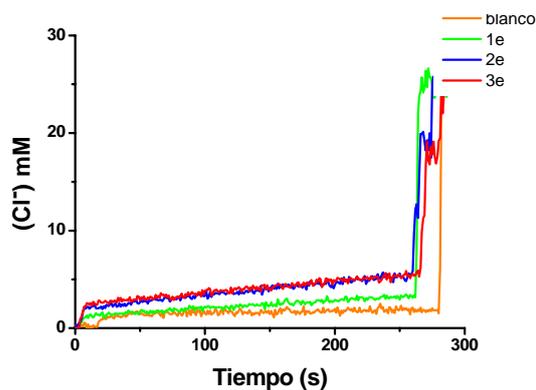


Figura 2.12. Transporte de cloruro a través de liposomas que contienen lucigenina (1 mM) en $[\text{NaNO}_3]= 100 \text{ mM}$, y un buffer de fosfato de sodio 10 mM a pH 6.4 para **1e**, **2e** y **3e**. Los compuestos se añadieron en proporción 2:100 ligando/lípido. Con una concentración externa de Cl⁻ 25 mM.

Debido a la gran actividad mostrada para algunos de los compuestos, se decidió realizar un nuevo experimento reduciendo 100 veces la concentración del receptor empleado. En estas condiciones solo los receptores más preorganizados **3a** y **3b** muestran una actividad moderada (Figura 2.13). Mientras que **2a**, **1b** y **2b** no se muestran activos en estas condiciones.

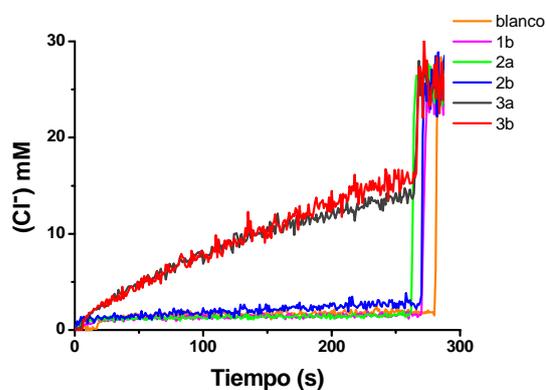


Figura 2.13. Transporte de cloruro a través de liposomas que contienen lucigenina (1 mM) en $[\text{NaNO}_3] = 100 \text{ mM}$, y un buffer de fosfato de sodio 10 mM a pH 6.4 para **1b**, **2a**, **2b**, **3a** y **3b**. Los compuestos se añadieron en proporción 0.02:100 ligando/lípido. Con una concentración externa de Cl^- 25 mM.

En conclusión, la pre-organización estructural juega un papel importante en el transporte de cloruro en liposomas. La mayor pre-organización de los compuestos **3**, favorece la actividad como transportador frente a los derivados **2** ó **1**. La lipofilia parece ser otro factor determinante, siendo los derivados de tipo **b** (NHOct), más activos que sus homólogos **a** (NHBU), presentando una actividad moderada el compuesto no pre-organizado **1b**. Finalmente, los resultados de transporte obtenidos con los compuestos **1e-3e** están en concordancia con la baja afinidad por el cloruro mostrada en disolución por estos derivados.

2.1.5. Influencia del pH sobre el transporte

Como se ha visto en el apartado anterior, el fenómeno del transporte está estrechamente ligado a la pre-organización de los receptores. La formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares con los fenoles, que poseen un cierto carácter ácido, sugiere la posibilidad de controlar la conformación de la isoftalamida en función del pH. La desprotonación de este grupo funcional podría producir un cambio similar al obtenido mediante *O*-alquilación, favoreciendo una conformación no apta para la interacción con el cloruro y afectando por tanto a la actividad del transporte (Figura 2.14).

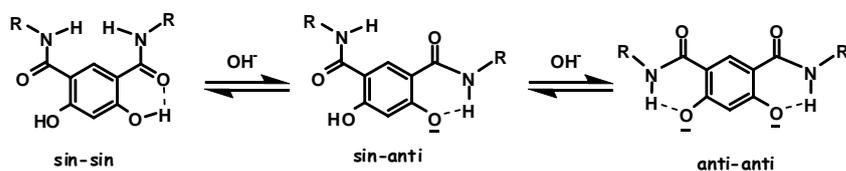


Figura 2.14. Control de la conformación con el pH.

Los experimentos se realizaron utilizando **3a** en las condiciones descritas anteriormente pero utilizando un buffer de fosfato para conseguir los valores de pH deseados (6.4, 7.4, 8 y 9),^{Error! Marcador no definido.} observándose una clara disminución del transporte a medida que aumenta el pH, llegando a ser inexistente a pH = 9 lo que confirma el cambio de conformación del receptor (Figura 2. 16).¹⁷

¹⁷ El pK_a de los OH fenólicos en la 2-hidroxi-*N*-metilsalicilamida es de 8.6: Menger, F. M.; Saito, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6838.

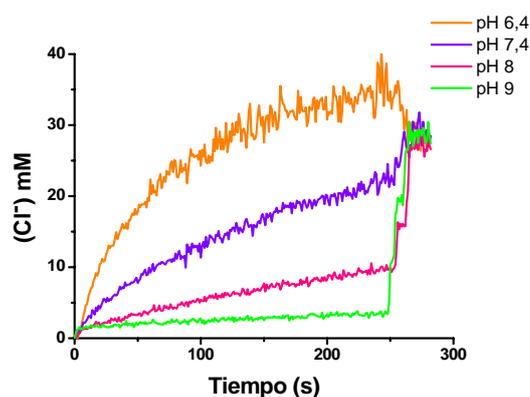


Figura 2.16. Transporte de cloruro en función del pH a través de liposomas que contienen lucigenina (1 mM) en $[\text{NaNO}_3]=100$ mM, y un buffer de fosfato de sodio 10 mM al pH adecuado. El compuesto **3a** se añadió en proporción 2:100 ligando/lípido. Con una concentración externa de Cl^- 25 mM.

Esta hipótesis fue confirmada mediante la resolución por difracción de rayos-X de la estructura cristalina obtenida por reacción de **2f** con un exceso de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) (Figura 2.15). La isoftalamida muestra una conformación *sin-anti* estabilizada por la presencia de un enlace de hidrógeno intramolecular entre el grupo NH amida y el fenolato ($\text{N}\cdots\text{O}$ 2.635 Å).

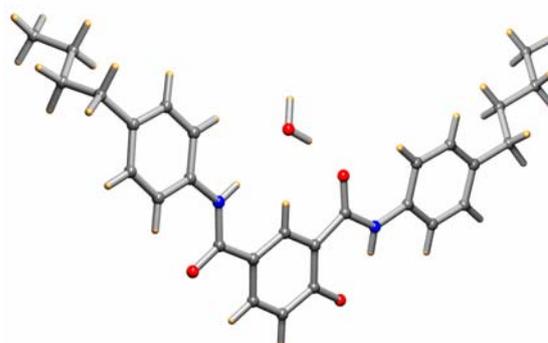
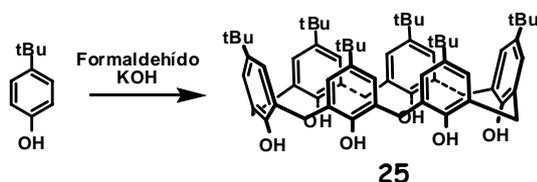


Figura 2.15. Estructura de rayos-X del compuesto **2f** desprotonado. El catión TBA se ha omitido por claridad.

En conclusión es posible modular la actividad de transporte del compuesto **3a** en función del pH del medio.

2.2. Canales de aniones basados en calixarenos

Los calixarenos, oligómeros cíclicos de *p*-alquilfenoles, se preparan fácilmente por reacción del *p*-*tert*-butilfenol y formaldehído en medio básico.¹⁸ Aunque algunos son comerciales, el *p*-*tert*-butilcalix[6]areno se continúa sintetizando en nuestro laboratorio debido a su elevado precio (Esquema 2.5).



Esquema 2.5. Síntesis del *p*-*tert*-butilcalix[6]areno.

Estos compuestos no son rígidos, sino que presentan un equilibrio entre las diferentes conformaciones que se producen por el giro de los anillos aromáticos a través de la cavidad, y en este caso, tiene lugar tanto por parte de los fenoles como por las posiciones *para*.¹⁹ La conformación de menor energía en el *p*-*tert*-butilcalix[6]areno es la *cono* que está estabilizada por la formación de una red cerrada de enlaces de hidrógeno (Figura 2.17).²⁰

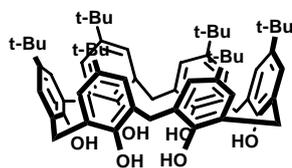


Figura 2.17. Conformación cono del *p*-*tert*-butilcalix[6]areno.

¹⁸ Gutsche, C. D.; Dhawan, B.; Leonis, M.; Stewart, D. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 238.

¹⁹ a) van Dynhoven, J. P. M.; Janssen, R. G.; Verboom, W.; Franken, S. M.; Casnati, A.; Pochini, A.; Ungaro, R.; de Mendoza, J.; Nieto, P. M.; Prados, P.; Reinhoudt, D. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5814. b) Otsuka, H.; Araki, K.; Sasaki, T.; Nakashima, K.; Shinkai, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7275.

²⁰ Cuando todos los grupos fenólicos están dirigidos hacia el mismo lado del plano definido por los grupos metilénicos entre los anillos aromáticos se dice que el calixareno se encuentra en conformación *cono*.

La alquilación de los fenoles conlleva la desaparición de esta estabilización, produciéndose la inversión del macrociclo a través de la posición *para*, incluso cuando se introducen grupos tan voluminosos como el colesterol.²¹

Los enlaces de hidrógeno producen un aumento en la acidez de uno de los fenoles situados sobre esta plataforma, esta característica permite llevar a cabo la mono *O*-alquilación del *p-terc*-butilcalix[6]areno eligiendo adecuadamente la base y el disolvente.²² Por otro lado, una vez que se ha producido esta reacción las *O*-alquilaciones siguientes están gobernadas por efectos electrónicos, teniendo lugar, preferentemente, en aquellas posiciones que permiten mantener más eficazmente el mayor número de enlaces de hidrógeno (Figura 2.18).²³

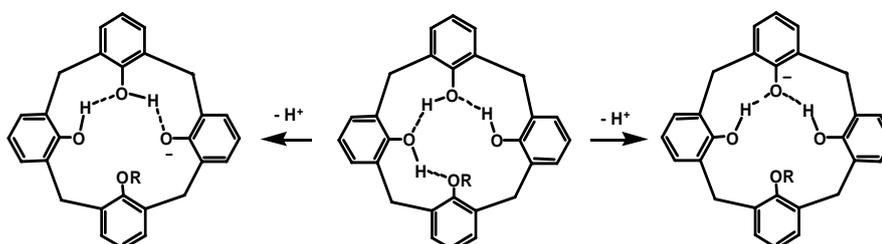


Figura 2.18. Estabilización del monoanión del calix[4]areno mono-*O*-alquilado.

2.2.1. Síntesis de los receptores 5-10

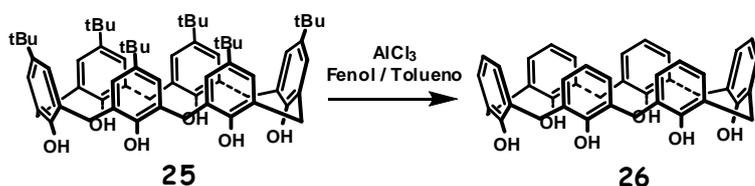
En los objetivos propuestos los receptores **5-10** carecen de los grupos *terc*-butilo situados en la posición *para* de los anillos aromáticos del calix[6]areno, con el fin de proporcionarles una menor lipofilia y por tanto mejorar, en parte, su solubilidad en los medios polares necesarios para realizar el transporte. Por lo

²¹ Otsuka, H.; Araki, K.; Shinkai, S. *Chem. Expr.* **1993**, *8*, 479.

²² a) Kanamathareddy, S.; Gutsche, C. D. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3160. b) Moran, J.; Gerogiev, E. M.; Yordanov, A. T.; Mague, J. T.; Roundhill, D. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5960.

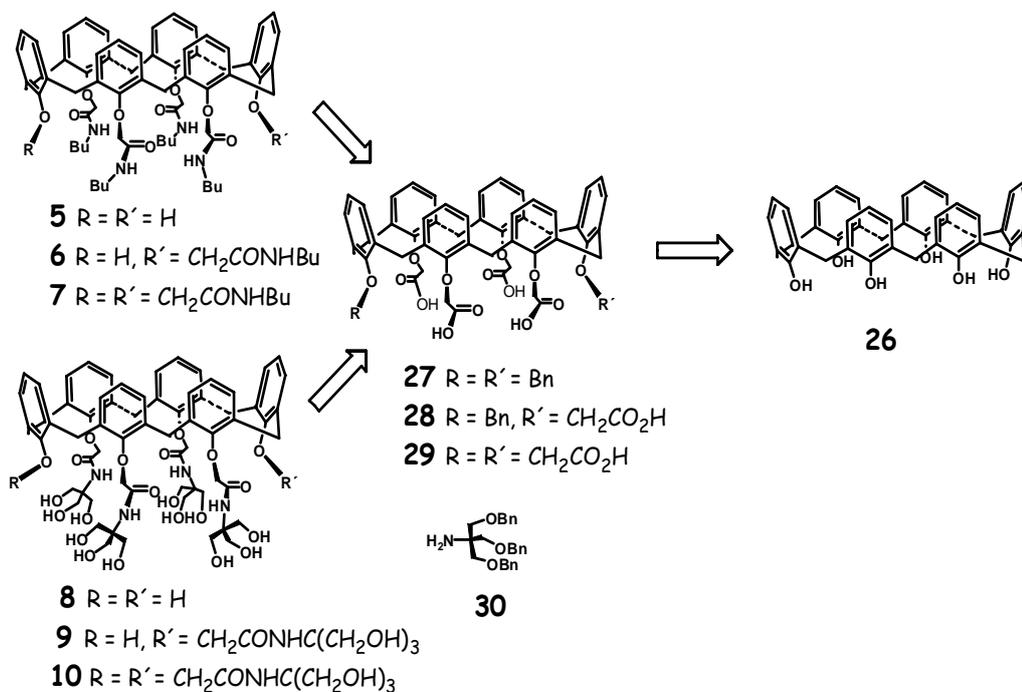
²³ Van Lonn, J. D.; Arduini, A.; Coppi, L.; Verboom, W.; Pochini, A.; Ungaro, R.; Harkema, S.; Reinhoudt, D. N. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5639.

tanto, la primera etapa que hay que llevar a cabo es la *des-terc*-butilación de **25**. Esta reacción está descrita en la bibliografía y se realizó con AlCl_3 en tolueno obteniéndose **26** con un 75% de rendimiento (Esquema 2.6).²⁴



Esquema 2.6. *Des-terc*-butilación del *p-terc*-butilcalix[6]areno.

Desde el punto de vista retrosintético los compuestos **5-10** pueden prepararse por formación de enlaces amida entre las aminas correspondientes y los calixarenos **27-29** que aportan restos ácido (Esquema 2.7).



Esquema 2.7. Análisis retrosintético de los compuestos **5-10**.

²⁴ Gutsche, C. D.; Lee-Gin, L. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 1633.

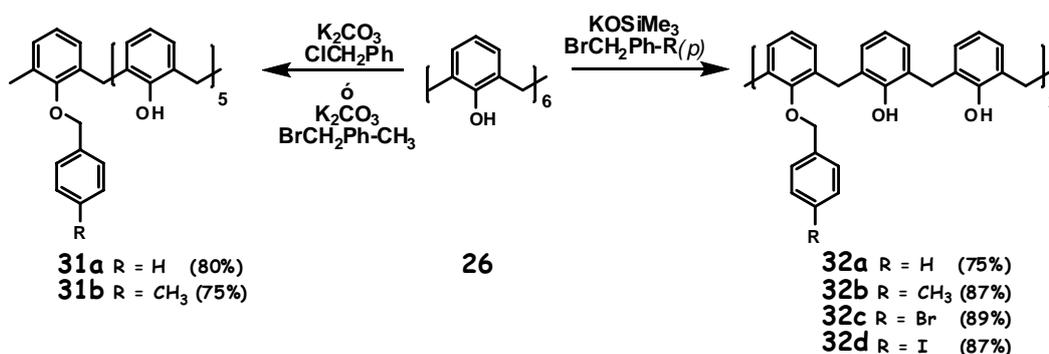
Para preparar los receptores **5**, **6**, **8** y **9** que se encuentran tetra- y penta-*O*-funcionalizados es necesario llevar a cabo, previamente, la *O*-alquilación selectiva de **26**. La síntesis de **27** requiere una secuencia en tres etapas: protección por *O*-alquilación de las posiciones 1 y 4 (enfrentadas), a continuación per-*O*-alquilación del resto de los fenoles con α -haloésteres, y por último hidrólisis de los ésteres. Un esquema similar se utiliza para obtener el compuesto **28**. Sin embargo, aunque en la bibliografía existen descritas varias *O*-alquilaciones selectivas de **25**,²⁵ no ocurre lo mismo con el calix[6]areno des-*terc*-butilado **26**.^{22,25} Por lo tanto hubo que poner a punto el procedimiento para sintetizar **27** y **28**, eligiendo como protector el grupo bencilo que es compatible con la secuencia de reacciones a realizar.

La mono- ó 1,4-di-*O*-alquilación de estos macrociclos depende de la base empleada. Cuando se utiliza una base débil como el K_2CO_3 se obtiene el producto de mono-*O*-alquilación, mientras que si ésta es más voluminosa, como el $KOSiMe_3$, la reacción se produce en posiciones 1 y 4.^{25,26}

El tratamiento de **26** con K_2CO_3 y cloruro de bencilo o bromuro de *p*-metilbencilo en acetona da lugar a los derivados mono-*O*-bencilados **31a**^{19b} y **31b** respectivamente (Esquema 2.8). Por el contrario, cuando se emplea $KOSiMe_3$ y diferentes bromuros de bencilo en THF/DMF, se obtuvieron, con buenos rendimientos, los derivados di-*O*-bencilados **32a-d** (Esquema 2.8).

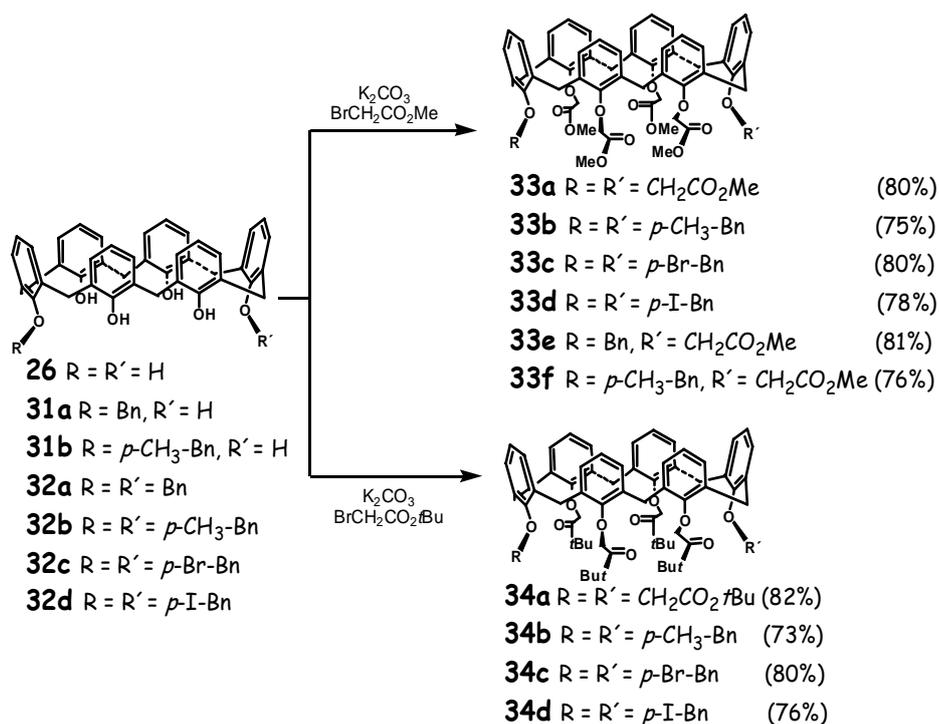
²⁵ a) de Mendoza, J.; Carramolino, M.; Cuevas, F.; Nieto, P.; Prados, P.; Reinhoudt, D. N.; Verboom, W.; Ungaro, R.; Casnati, A. *Synthesis* **1994**, *1*, 47. b) Casnati, A.; Domiano, L.; Pochini, A.; Ungaro, R.; Carramolino, M.; Magrans, J. O.; Nieto, P. M.; López-Prados, J.; Prados, P.; de Mendoza, J.; Janssen, R. G.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12699. c) Nam, K. C.; Choi, Y. J.; Kim, D. S.; Kim, J. M.; Chun, J. C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6441. d) Blanda, M. T.; Farmer, D. B.; Brodbelt, J. S.; Goolsby, B. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1486.

²⁶ Robers, V. S.; Gutsche, C. D. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3152.



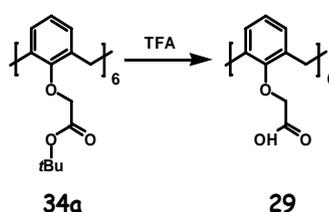
Esquema 2.8. Síntesis de los compuestos **31** y **32**.

La *O*-alquilación a fondo de **31** y **32** así como del calix[6]areno **26** se realizó con K₂CO₃ en acetona utilizando diferentes α-bromoacetatos de alquilo. Cuando se empleó α-bromoacetato de metilo se obtuvieron los derivados **33a-f**. Mientras que, el uso de α-bromoacetato de *terc*-butilo dio lugar a los compuestos **34a-d** (Esquema 2.9).



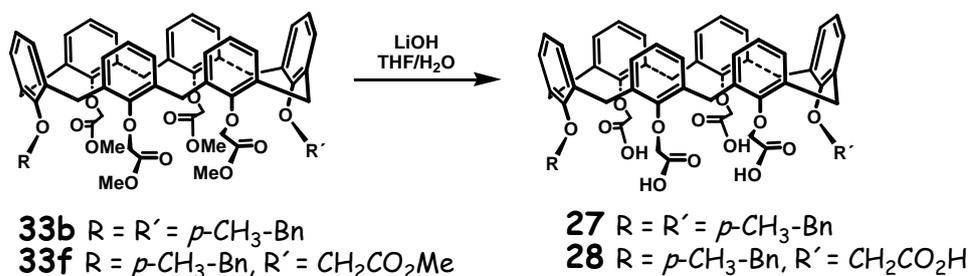
Esquema 2.9. Síntesis de los compuestos **33a-f** y **34a-d**.

A continuación había que proceder a la hidrólisis de los ésteres para obtener los ácidos carboxílicos **27-29**. Con el fin de encontrar las condiciones de reacción adecuadas, los primeros ensayos se realizaron con el compuesto **34a** que posee seis restos de *tert*-butilo. El tratamiento de **34a** con TFA a temperatura ambiente dio lugar al ácido **29** con un rendimiento cuantitativo (Esquema 2.10).



Esquema 2.10. Síntesis del ácido **29**.

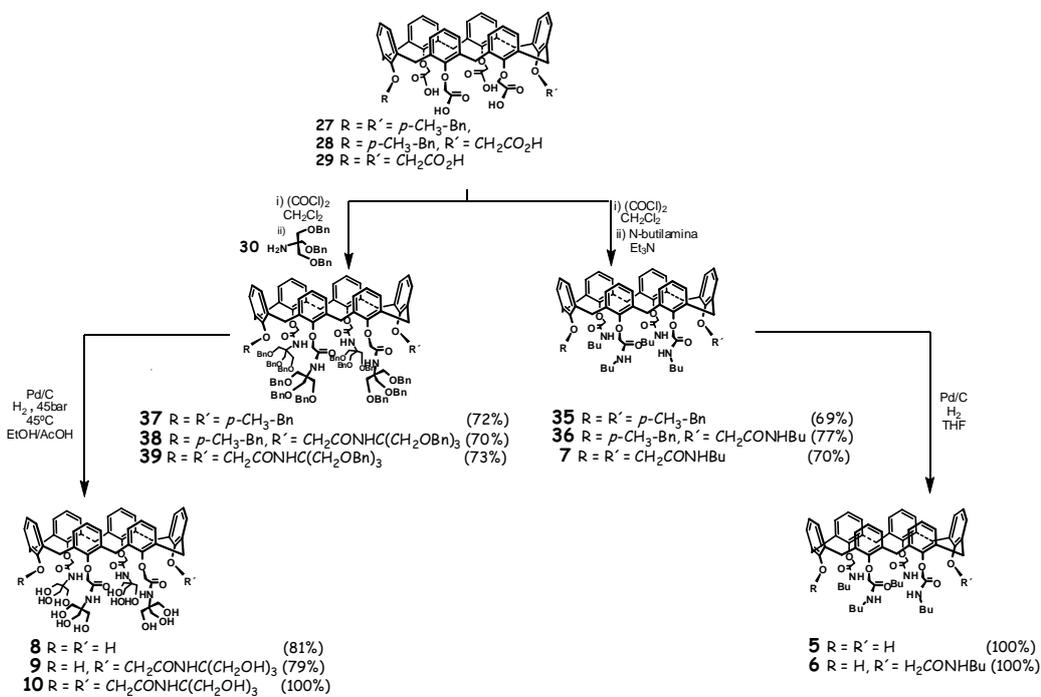
Sin embargo, cuando los derivados **34c-d** se sometieron a las mismas condiciones de reacción se produjo, además de la hidrólisis, la pérdida de los grupos bencilo; por esta razón se decidió realizar esta reacción sobre los derivados de ésteres de metilo que podrían hidrolizarse en medio básico sin afectar a los grupos protectores. El tratamiento de **33b** ó **33f** con LiOH en THF/H₂O dio lugar a los intermedios **27** y **28** con rendimientos cuantitativos (Esquema 2.11).



Esquema 2.11. Síntesis de los ácidos **27** y **28**.

Transportadores y canales de iones

Para evitar reacciones en competencia se llevó a cabo la introducción de los grupos amida antes de desproteger los fenoles. La reacción de los cloruros de ácido de **27-29** con *N*-butilamina permitió obtener los compuestos **7**, **35** y **36** (Esquema 2.12). Para preparar las amidas derivadas de TRIS **37-39** es preciso sintetizar previamente la amina **30**.

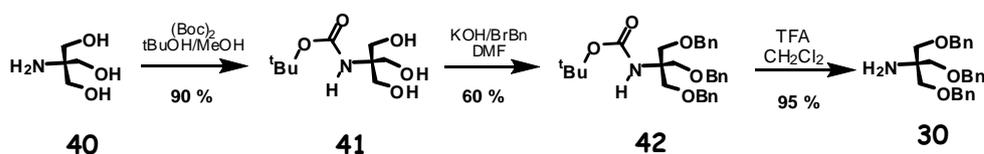


Esquema 2.12. Síntesis de los derivados **5** y **10**.

Este compuesto se obtuvo siguiendo el método descrito en la bibliografía, y consta de tres etapas: protección de la amina como su Boc-derivado,²⁷ alquilación de los alcoholes con bromuro de bencilo (para evitar reacciones en competencia a la hora de formar los receptores), y desprotección de la amina (Esquema 2.13).²⁸

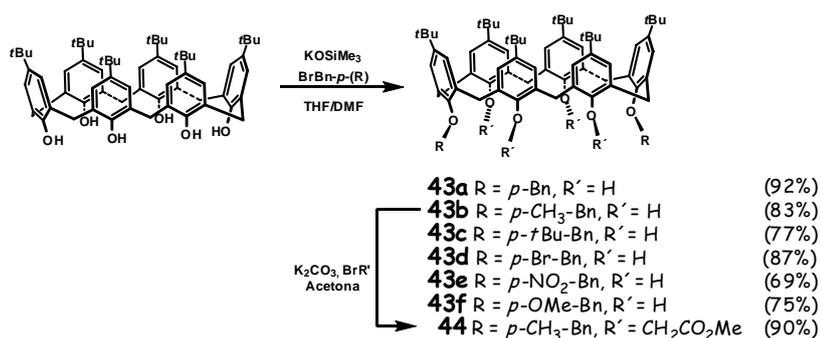
²⁷ Christopher, T. S.; John, P. M.; George, M. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1321.

²⁸ Segura, M.; Sansone, F.; Casnati, A.; Ungaro, R. *Synthesis* **2001**, *14*, 2105.

Esquema 2.13. Síntesis del compuesto **30**.

Una vez preparado **30** se hizo reaccionar con los cloruros de ácido de los calixarenos **27-29** lo que dio lugar a las amidas **37-39** (Esquema 2.12). Por último, se realizó la desprotección de los derivados **35-39** por hidrogenólisis, obteniéndose los receptores **5, 6** y **8-10** con buenos rendimientos (Esquema 2.12).

Como se ha mencionado anteriormente, existen muy pocos estudios sobre la movilidad conformacional de los calixarenos *des-terc*-butilados. Con el fin de comparar el comportamiento de los compuestos sintetizados respecto a aquellas plataformas que poseen grupos *terc*-butilo en posición *para*, se prepararon los compuestos **43** y **44** según el método descrito en la bibliografía (Esquema 2.14).^{22a}

Esquema 2.14. Síntesis de los compuestos **43** y **44**.

2.2.2. Estudio conformacional de los calixarenos sintetizados

Los calixarenos se han usado como plataformas sobre las que se han situado los grupos funcionales encargados del reconocimiento molecular.²⁹ Estos macrociclos presentan una cavidad que puede ser utilizada para tal fin, siempre que se bloquee el equilibrio entre las distintas conformaciones posibles y el calixareno adopte la disposición *cono*.³⁰ Esto se consigue fácilmente en los tetrámeros, alquilando los fenoles con grupos más voluminosos que el etilo,³¹ sin embargo, no es fácil lograrlo en sus homólogos superiores, no obstante, se han descrito algunos *p*-*terc*-butilcalix[6]arenos *O*-funcionalizados con grupos no muy voluminosos que presentan una cierta rigidez. Así, por ejemplo, un único sustituyente *O*-bencil-*p*-sustituido favorece la conformación *cono* debido a los enlaces de hidrógeno entre los cinco fenoles libres y al efecto "tapadera" que genera dicho grupo.^{26,32} Este hecho también se observa en los derivados 1,4-di- y 1,2,4,5-tetra-*O*-arilados.²⁶ Por otro lado, en el 1,3,5-tri-*O*-metoxi derivado es una interacción CH- π la responsable de la estabilización de esta conformación al introducirse los grupos metilo en la cavidad.³³ Sin embargo, estos ejemplos son

²⁹ a) Pochini, A.; Ungaro, R. In *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Atwood, J. L., Davis, J. E. D., MacNicol, D. D., Vögtle, F., Eds.; Pergamon Press: New York, 1996; Vol. 2. b) de Namor, A. F. D.; Cleverly, R. M.; Zapata-Ormachea, M. L. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2495. c) Hof, F.; Craig, S. L.; Nuckllos, C.; Rebek, J., Jr. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1488. d) Rudkevich, D. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 558.

³⁰ a) Gutsche, C. D. *Calixarenes; Monographs in Supramolecular Chemistry*, vol 1; Stoddart, J. F.; Ed.; The Royal Society of Chemistry: Cambridge, England, 1989. b) Vicens, J.; Böhmer, V., Eds.; *Calixarenes: A versatile Class of Macrocyclic Compounds*; Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, 1991. c) Böhmer, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 713. d) Gutsche, C. D. *Calixarenes Revisited*; Monographs in Supramolecular Chemistry, vol 6; Stoddart, J. F.; Ed.; The Royal Society of Chemistry: Cambridge, England, 1998.

³¹ Shinkai, S. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8933.

³² Magrans, J. O.; Rincón, A. M.; Cuevas, F.; López-Prados, J.; Nieto, P. M.; Pons, M.; Prados, P.; de Mendoza, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1079.

³³ a) Casnati, A.; Minari, P.; Pochini, A.; Ungaro, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1413. b) Janssen, R. G.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N.; Casnati, A.; Freriks, M.; Pochini, A.;

casos particulares, pues la estrategia comúnmente empleada implica la unión covalente de dos o tres anillos fenólicos a través de espaciadores.³⁴

La rigidez del macrociclo se determina habitualmente por RMN, observando la señal que corresponde al metileno situado entre los anillos aromáticos. Cuando el calixareno es flexible, los dos protones del grupo metileno aparecen como un singlete debido a que el equilibrio que se establece entre las conformaciones es rápido en la escala de tiempo de RMN, obteniéndose una señal promedio; sin embargo, si la conformación está bloqueada, los protones aparecen como un sistema AX como consecuencia del diferente entorno químico. Este efecto también se refleja en ¹³C-RMN, mostrando el carbono metilénico a 31 ppm si la disposición de los anillos es *sin* y a 37 ppm si es *anti* (Figura 2.19).^{22a,35}

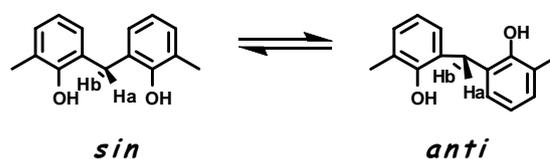


Figura 2.19. Disposiciones relativas *sin* y *anti* de los anillos aromáticos.

Los hexámeros des-*terc*-butilados son aún más flexibles que sus homólogos con *terc*-butilos, debido a que carecen de grupos voluminosos en las posiciones *para*. Esta flexibilidad se observa en su espectro de ¹H-RMN donde

Ugozzoli, F.; Ungaro, R.; Nieto, P. M.; Carramolino, M.; Cuevas, F.; Prados, P.; de Mendoza, J. *Synthesis* **1993**, 380.

³⁴ a) Kanamathareddy, S.; Gutsche, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6572. b) Araki, K.; Otsuka, H.; Nakashima, K.; Inokuchi, F.; Shinkai, S. *Chem. Lett.* **1994**, 1251. c) Casnati, A.; Jacopozzi, P.; Pochini, A.; Ugozzoli, F.; Cacciapaglia, R.; Mandolini, L.; Ungaro, R. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 591. d) Hideyuki, O.; Araki, K.; Matsumoto, H.; Harada, T.; Shinkai, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4862. e) Saiki, T.; Goto, K.; Tokitoh, N.; Okazaki, R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2924. f) Nam, K. C.; Choi, Y. J.; Kim, D. S.; Kim, J. M.; Chun, J. C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6441. g) Galán, H.; de Mendoza, J.; Prados, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4093.

³⁵ Jaime, C.; de Mendoza, J.; Prados, P.; Nieto, P. M.; Sánchez, C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3372.

los protones metilénicos que unen los anillos aromáticos del calixareno (ArCH_2Ar) aparecen como singletes.³⁶ Hasta el momento y que nosotros sepamos, no se ha conseguido determinar la conformación de estos macrociclos ni siquiera a bajas temperaturas.

Aunque el estudio conformacional se ha realizado sobre todos los compuestos de las diferentes familias sintetizados, para no alargar la descripción sólo se van a detallar los ejemplos más significativos.

El comportamiento de los derivados 1,4-di-*O*-bencilados **33** y **34** se van a comparar con sus homólogos *tert*-butilados **44**. Los espectros de ^1H -RMN realizados en CDCl_3 a temperatura ambiente de los compuestos **33** y **34** indican que su estructura es flexible. Los protones metilénicos (ArCH_2Ar) del calixareno aparecen como dos singletes, lo que implica una interconversión rápida del macrociclo. Sin embargo, se observan algunas diferencias entre los distintos compuestos (Figura 2.20).

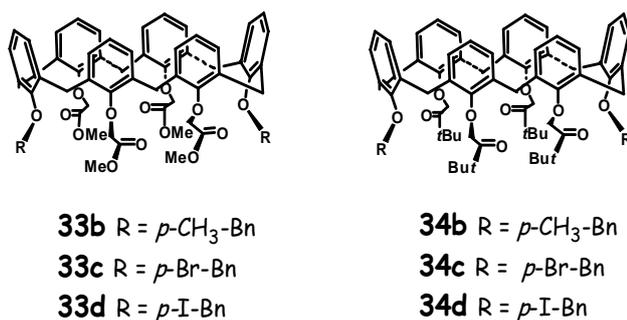


Figura 2.20. Estructuras de los derivados **33** y **34**.

Cuando el macrociclo está tetra-*O*-alquilado con derivados de ésteres metílicos (**33b-d**) se produce un apantallamiento de la señal del metileno bencílico unido a los fenoles a medida que aumenta el tamaño del sustituyente de las

³⁶ Nam, K. C.; Kang, S. O.; Lee, K. H.; Jeon, S.; Cho, H. J.; Chang, S.-K. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1998**, *19*, 279.

posiciones *para* (triángulo en figura 2.21a). Así, en **33b** (*p*-metilbencilo) aparece a 4.79 ppm y se desplaza a 4.15 (*p*-bromobencilo) y 4.20 ppm (*p*-iodobencilo) para **33c** y **33d** respectivamente (Figura 2.21a). Este apantallamiento es más pronunciado cuando el éster está más impedido (4.10 ppm *p*-metil **34b**, 3.48 ppm *p*-bromo **34c** y 3.50 ppm *p*-iodobencilo **34d**) (Figura 2.21b). Es decir los derivados que presentan ésteres de *terc*-butilo (**34b-d**) muestran los protones de los metilenos bencílicos 0.7 ppm más apantallados que sus análogos de metilo (**33b-d**).

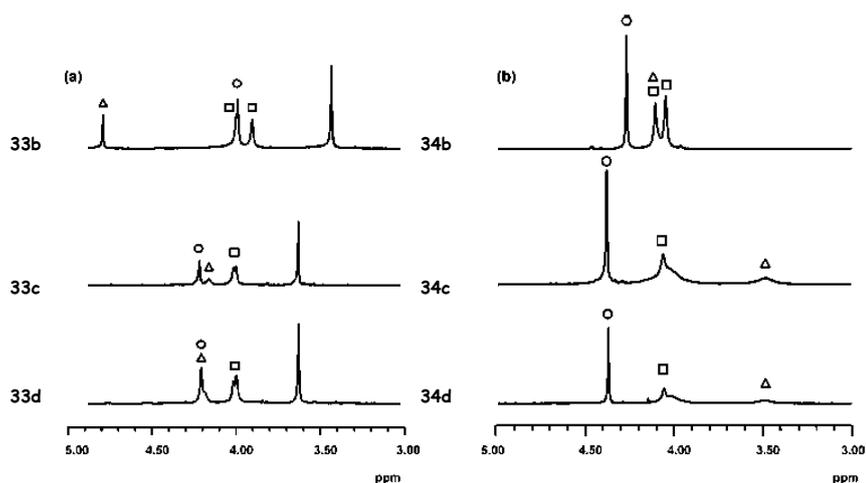


Figura 2.21. Espectros de ^1H -RMN (CDCl_3 , 298K): a) **33b-d** (triángulo = $\text{O-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-R}(p)$; cuadrado = ArCH_2Ar ; círculo = $\text{O-CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$). b) compuestos **34b-d** (triángulo = $\text{O-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-R}(p)$; cuadrado = ArCH_2Ar ; círculo = $\text{O-CH}_2\text{CO}_2\text{tBu}$).

Estos resultados parecen indicar que grupos voluminosos situados en la posición *para* del resto *O*-bencilo y en el éster provocan una congestión estérica en el borde inferior del calixareno, que obliga a los metilenos bencílicos [$\text{OCH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-R}(p)$] a introducirse en el interior de la cavidad, apareciendo a valores de desplazamiento anormalmente bajos.

Los espectros de ^{13}C -RMN y HMQC realizados a los compuestos **33-34**, mostraron dos señales alrededor de 30 ppm para los carbonos metilénicos

(ArCH₂Ar), lo que parece indicar que se encuentran en equilibrio entre dos conformaciones *cono*.^{22a,35}

Se llevó a cabo un estudio por ¹H-RMN a temperatura variable para los compuestos **33b** y **34c**. A alta temperatura (C₂D₂Cl₄, 393 K) se observa, como cabía esperar, un afinamiento de todas las señales del espectro. Sin embargo, mientras que los protones bencílicos [OCH₂-C₆H₄-R(*p*)] de **33b** no varían su posición respecto al desplazamiento encontrado a temperatura ambiente, los de **34c** se mueven 0.5 ppm ($\delta = 4.03$ ppm).

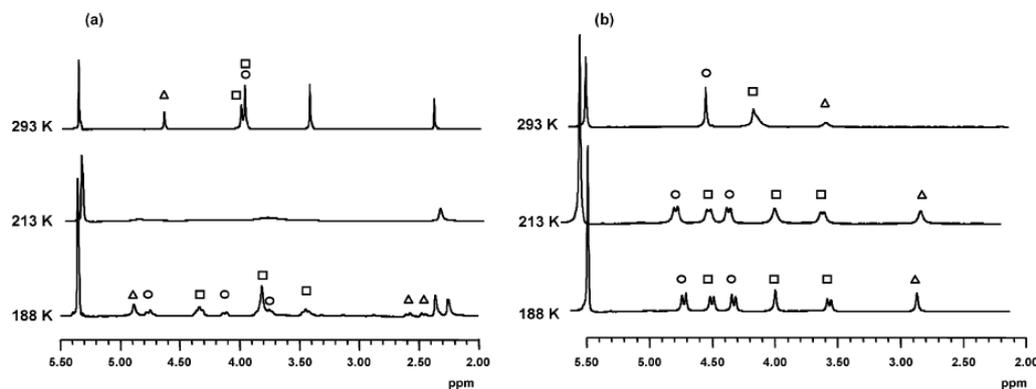


Figura 2.22. ¹H-RMN (CD₂Cl₂) a temperatura baja: a) **33b** (triángulo = O-CH₂-C₆H₄-CH₃; cuadrado = ArCH₂Ar; círculo = O-CH₂CO₂Me). b) compuestos **34c** (triángulo = O-CH₂-C₆H₄-Br; cuadrado = ArCH₂Ar; círculo = O-CH₂CO₂tBu).

Estos datos indican que, aunque en los dos casos existe un rápido equilibrio de inversión *cono-cono*, los derivados de ésteres de *terc*-butilo (**34b-d**) tienen un comportamiento diferente a sus análogos de metilo (**33b-d**). Esta misma situación se encontró en los estudios realizados a baja temperatura (CD₂Cl₂). Mientras que, **33b** muestra la temperatura de coalescencia a 233 K, la de **34c** está cercana a 243 K. Por debajo de estas temperaturas los espectros aparecen más definidos (Figura 2.22).

Hay que destacar el espectro de ¹H-RMN (188 K) de **33b**, en él aparece un sistemas AX y un singlete para los metilenos del calixareno (ArCH₂Ar,

cuadrado en figura 2.22a) en proporción 2:1, ocho señales para los protones aromáticos; dos sistemas AX para los metilenos unidos a los grupos éster ($\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, círculo en figura 2.22a), uno de ellos aparece más apantallado de lo normal ($\delta \sim 3.75$ ppm) lo que indica que se encuentra en el interior de la cavidad del macrociclo. Por otro lado, los protones correspondientes al resto bencilo (OCH_2Ar), aparecen a su desplazamiento habitual. Por el contrario, **34c** presenta los metilenos del calixareno (ArCH_2Ar , cuadrado en figura 2.22b) como un sistema AX y un singlete en proporción 2:1 y cinco señales para los protones aromáticos. Por otro lado, los metilenos unidos a los grupos éster ($\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{tBu}$, círculo en figura 2.22b) se manifiestan como un único sistema AX, y en este caso son los metilenos bencílicos (OCH_2Ar , triángulo en figura 2.22b) los que se muestran a un desplazamiento anormalmente bajo, lo que indica que se encuentran en el interior de la cavidad del macrociclo (Tabla 2.4). Estos resultados apuntan a que el compuesto **33b** posee una conformación que presenta un sólo elemento de simetría (plano o centro de inversión), mientras que **34c** tiene dos de estos elementos (dos planos o un plano y un centro de inversión).

Con el fin de conocer algo más acerca de la conformación de estas familias de compuestos se realizaron experimentos bidimensionales (HMQC, ROESY) a 188 K para los compuestos **33b** y **34c**. En el espectro HMQC de **33b** aparecen dos señales de carbono para los metilenos del calixareno (ArCH_2Ar), una de ellas a 30 ppm, que se corresponde con los dos sistemas AX que en $^1\text{H-RMN}$ están más separados en desplazamiento (4.32-3.43 y 4.12-3.43 ppm, tabla 2.4), y la otra a 33 ppm para el otro sistema AX (3.81-3.75 ppm, tabla 2.4).

Tabla 2.4. ^1H -RMN (CD_2Cl_2 , 188 K) de **33** y **34**.^a

Compuesto	δ (ppm)					
	ArH ^b	ArCH ₂ Ar	CH ₂ CO ₂ R	OCH ₂ Ar	CO ₂ Me	CO ₂ tBu
33b	para (3)	4.32-3.43 (^c)	3.76-4.32	4.89	3.82	
	meta (5)	4.12-3.43	2.68-2.45		2.26	
		3.81-3.75 (^c)				
33c	para (2)	4.32-3.39 (AX)	4.69-4.36	2.67	2.25	
	meta (3)	3.77 (s)				
33d	meta (6)	4.57-3.52 (^c)	4.50-4.36	4.89	3.83	
		4.57-3.38	3.92-3.45		2.19	
		3.95-3.87 (^c)				
34b	para (2)	4.33-3.43 (AX)	4.62-4.15	2.86		1.51
	meta (3)	3.85 (s)				
34c	para (2)	4.32-3.42 (AX)	4.58-4.15	2.64		1.48
	meta (3)	3.79 (s)				
34d	para (2)	4.33-3.43 (AX)	4.60	2.77		1.51
	meta (3)	3.84 (s)				

^a Protones asignados por experimentos COSY y HMQC. ^b Número de señales entre paréntesis. ^c Protones intercambiables en los experimentos de ROESY (ver texto).

Por otro lado, el compuesto **34c** muestra estos carbonos a 30 ppm para el sistema AX y a 32 ppm para el singlete. Si se comparan estos valores con los obtenidos a temperatura ambiente (**33b**: 29.7 y 31.0 ppm; **34c**: 30.8; 31.2) se observa que uno de ellos prácticamente no ha variado, mientras que el otro aparece a un desplazamiento más alto. Los valores obtenidos a 33 ó 32 ppm (188 K) para uno de los carbonos de **33b** y otro de **34c** distan mucho del de 37 ppm necesario para confirmar una disposición *anti* de los anillos aromáticos.^{22a,35} Sin embargo, se ha descrito, para calix[4]arenos, que la desviación de los valores estandar (31 ppm disposición *sin* y 37 ppm para *anti*), se puede deber bien a una

distorsión de la conformación o a la existencia de un equilibrio entre las formas *sin* y *anti*.³⁷

Los experimentos ROESY realizados sobre el compuesto **33b** (188 K, CD_2Cl_2) muestran un intercambio entre los protones axiales y ecuatoriales de cada sistema AX del calixareno [Tabla 2.4, Figura 2.23 (H^* y H°), ver anexo III], así como para los protones que pertenecen a los metilenos de los ésteres (Tabla 2.4, Figura 2.23).

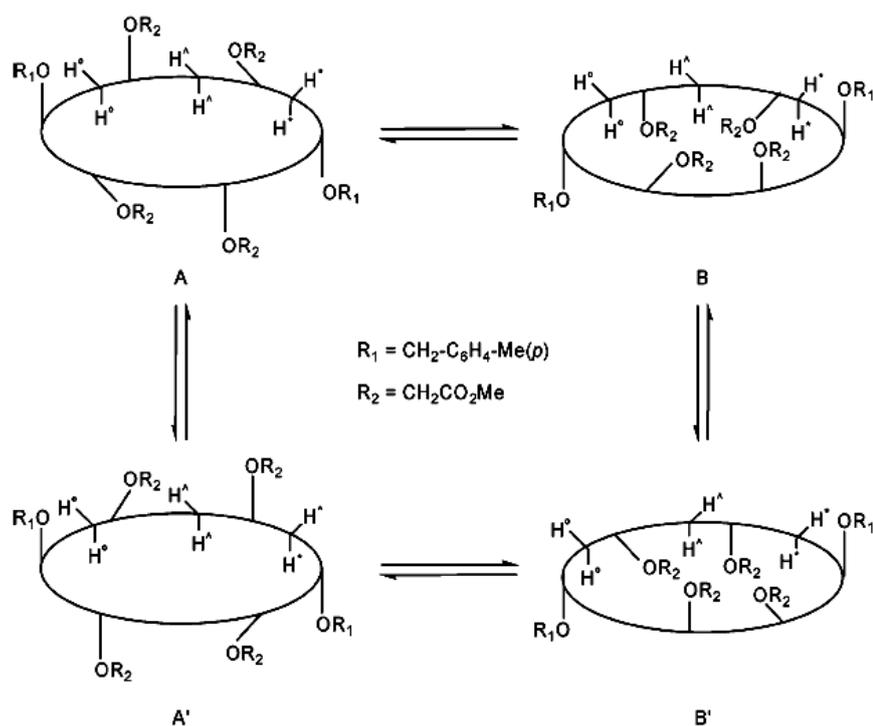


Figura 2.23. Representación esquemática del equilibrio entre las conformaciones 1,2,3-alternadas de **33b**.

Teniendo en cuenta estos intercambios, los desplazamientos de ^{13}C -RMN para ArCH_2Ar y que este compuesto presenta un sólo elemento de simetría (centro de inversión), se puede concluir que, a baja temperatura, existe un

³⁷ Magrans, J. O.; de Mendoza, J.; Pons, M.; Prados, P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4518.

equilibrio entre varias conformaciones 1,2,3-alternadas no simétricas, en las que dos de los anillos aromáticos que soportan los ésteres no están completamente invertidos sino que se encuentran en el plano definido por los metilenos del calixareno (Figura 2.23).

Como se ha comentado anteriormente, el compuesto **34c** presenta dos elementos de simetría, esta característica la cumplen dos conformaciones (1,2,3-ó 1,4-alternadas). Sin embargo, los puntos de cruce encontrados en el experimento ROESY realizado en CD_2Cl_2 a 188 K confirman una 1,2,3-alternada simétrica (Figura 2.24, ver anexo III).

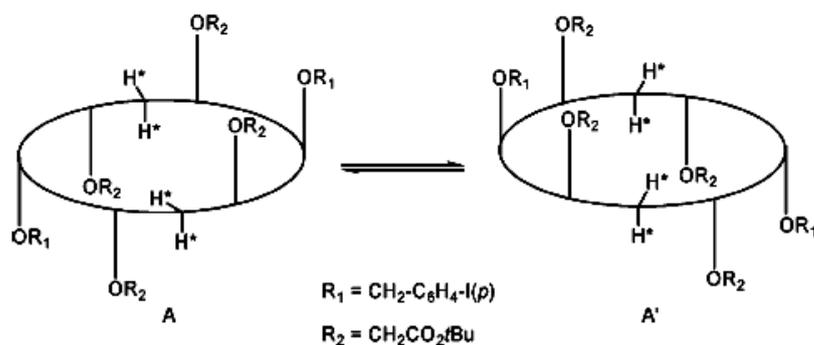


Figura 2.24. Representación esquemática del equilibrio entre dos conformaciones 1,2,3-alternadas simétricas para **34c**.

Por último, la determinación por rayos-X de las estructuras de los compuestos **33b**, **34b** y **34c** confirman la conformación 1,2,3-alternada asignada en disolución a baja temperatura (Figura 2.25, ver anexo II).

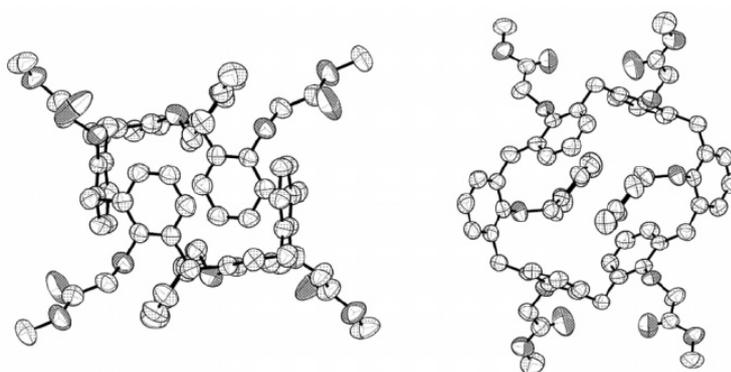
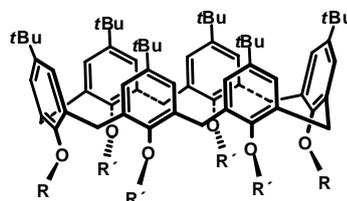


Figura 2.25. Estructura de rayos-X del compuesto **33b**.

Para determinar si este comportamiento era debido a la ausencia del sustituyente en posición *para* de los anillos aromáticos del calixareno, se realizó el mismo estudio con el derivado análogo **44** que está más impedido (Figura 2.26).



44 R = *p*-CH₃-Bn, R' = CH₂CO₂Me

Figura 2.26. Estructura del compuestos **44**.

A baja temperatura este macrociclo muestra un comportamiento similar al de sus homólogos *des-terc*-butilados **33b** y **34c** (ver Anexo III). Por tanto, se puede concluir que las conformaciones que presentan a baja temperatura los calix[6]arenos *des-terc*-butilados estudiados, no se debe a que sean más flexibles por carecer de grupos voluminosos en posición *para*, sino a la congestión estérica que se produce en el borde inferior del calixareno, y que en estos casos dependen del tamaño del resto del grupo éster. Es la primera vez que se ha determinado la conformación de un calix[6]areno *des-terc*-butilado en disolución.

A continuación, se abordó el estudio conformacional de los compuestos que presentan cuatro fenoles libres (**32**) comparándolos con los análogos del *p*-terc-butilcalix[6]areno (**43**) (Figura 2.27).

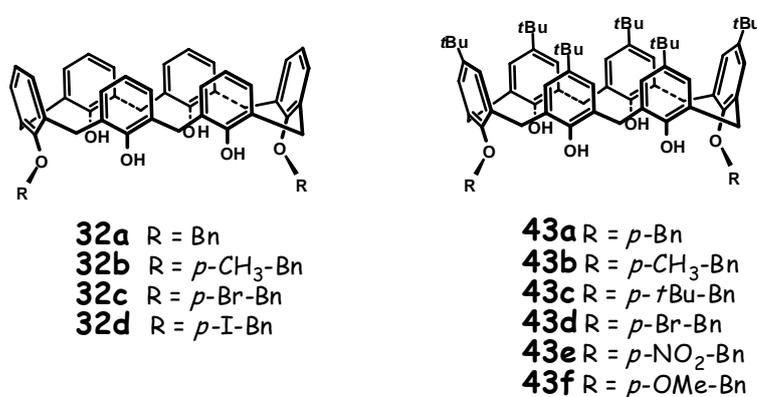


Figura 2.27. Estructuras de los compuestos **32** y **43**.

Los espectros de ¹H-RMN en CDCl₃ de los derivados **32** a temperatura ambiente muestran los metilenos del calixareno (ArCH₂Ar) aparecen como dos singletes anchos, lo que indica una rápida interconversión *cono-cono*, este hecho fue corroborado por ¹³C-RMN que presenta dos señales a 29 y 30 ppm respectivamente para estos carbonos metilénicos. En los estudios realizados por ¹H-RMN (CD₂Cl₂) a baja temperatura se observa que los metilenos del calixareno (ArCH₂Ar), alcanzan la coalescencia a 243 K y a temperaturas más bajas aparecen como un sistema AX y un singlete, como corresponde a los dos planos de simetría que presenta el macrociclo. Estos datos, indican que todavía existe una cierta flexibilidad conformacional.

Por otro lado, los espectros de ¹H-RMN (CDCl₃) realizados a temperatura ambiente para los compuestos **43a-f** muestran todos ellos el mismo patrón de señales. Los protones aromáticos aparecen como tres señales (un singlete y un par de dobletes), los protones metilénicos del grupo bencilo [OCH₂Ph-R(*p*)] lo hacen como un singlete (su desplazamiento se encuentra afectado por la naturaleza del

sustituyente en la posición *para*), los metilenos (ArCH_2Ar) del calixareno aparecen como dos sistemas AX en proporción 2:1 y por último, los grupos *terc*-butilo como dos singletes en proporción 2:1. El número de señales encontrado indica que la molécula tiene dos planos de simetría, aunque aún posee una cierta flexibilidad conformacional.

Por tanto, se puede concluir que los calix[6]arenos *des-terc*-butilados funcionalizados en las posiciones 1 y 4 con grupos voluminosos como el bencilo, presentan a baja temperatura una cierta rigidez estructural, aunque siguen siendo flexibles, con un patrón de señales en ^1H -RMN comparable al de sus homólogos *terc*-butilados a temperatura ambiente.

Casualmente, se repitió el espectro de ^1H -RMN de **43b** transcurridas 24 h, y sorprendentemente se observó la aparición de un nuevo conjunto de señales: un sistema AA'BB' para los protones aromáticos del resto [$\text{O-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3(p)$], dos dobletes y un singlete para los protones aromáticos del calixareno, un singlete para el metileno del grupo bencilo [$\text{O-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3(p)$], un sistema AX y un singlete, en proporción 2:1, para los metilenos del calixareno (ArCH_2Ar) y dos grupos *terc*-butilo (Figura 2.28).

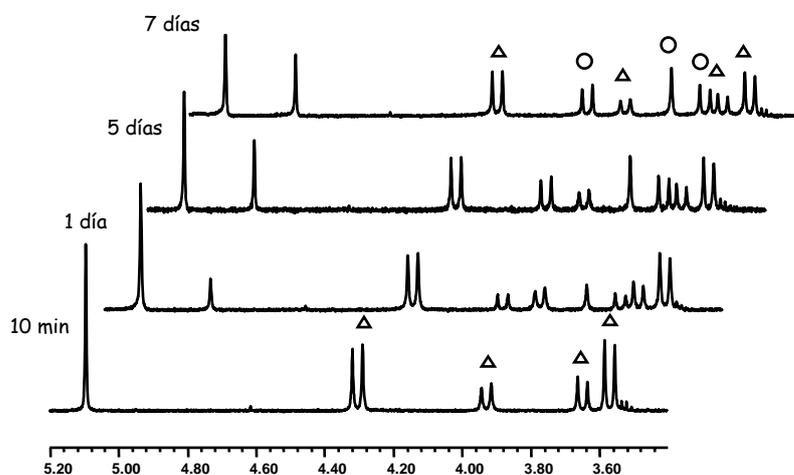


Figura 2.28. Espectro ^1H RMN (CDCl_3 , 298K) de **43b** (triángulo = $\text{Ar-CH}_2\text{-Ar}$ conformero A mayoritario; círculo = $\text{Ar-CH}_2\text{-Ar}$ conformero B minoritario).

Estos resultados indican, que con el tiempo, en disolución aparece un nuevo conformero que también posee dos elementos de simetría. Ante esta situación, se decidió hacer un estudio exhaustivo de este comportamiento.

En general, los *p-terc*-butilcalix[6]arenos funcionalizados se encuentran, en disolución, en una conformación determinada o en un equilibrio rápido entre varias de ellas. Sólo existe un ejemplo, descrito por Neri, en el que se hayan podido separar dos isómeros conformacionales del 1,2-bis-(*p-terc*-butilbencil)éter del *p-terc*-butilcalix[6]areno, el equilibrio tiene lugar a temperaturas próximas a las 45 °C, y los cálculos realizados por MM2 evidencian conformeros de baja energía del tipo *anti*, aunque existen dos conformeros degenerados tipo *sin*.³⁸

Se repitieron los espectros de ¹H RMN de **43b** a lo largo del tiempo, observando un aumento progresivo de la proporción del conformero B hasta alcanzar el equilibrio a los 7 días (1.4:1 A:B) (Figura 2.28). Este mismo comportamiento también lo presentan los compuestos **43c-43f** diferenciándose en la proporción A:B en el equilibrio (Tabla 2.5). Sin embargo, una muestra recién preparada de **43a** (sustituyente en posición *para* = H) muestra ya los dos conformeros siendo B el mayoritario. Estos datos parecen indicar que son los sustituyentes del grupo bencilo los responsables de que el equilibrio sea lento ya que **43a** se equilibra rápidamente. El estudio también se siguió por HPLC analítico (hexano:THF 99:1, régimen isocrático). Al cabo de los 7 días se obtuvo una proporción A:B similar a la encontrada en los experimentos de ¹H-RMN (Ver anexo I).

Con el compuesto **43b** se realizaron estudios de dilución (10⁻², 10⁻³ y 10⁻⁴ M) en CDCl₃ observando que no había ningún efecto, la proporción A:B fue 4:1 a todas las concentraciones ensayadas al cabo de 24 h. Esto significa que la

³⁸ Neri, P.; Rocco, C.; Consoli, G. M. L.; Piattelli, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6535.

velocidad a la que se establece el equilibrio es independiente de la concentración lo que implica un proceso unimolecular.

Tabla 2.5. Proporción en el equilibrio de los conformeros A y B a los 7 días.^a

Proporción A:B	
Compuesto	CDCl ₃ (298 K)
43a^b (H)	1.0 : 1.9
43b (Me)	1.4 : 1.0
43c (tBu)	2.6 : 1.0
43d (Br)	1.9 : 1.0
43e (NO ₂)	4.9 : 1.0
43f (OMe)	1.4 : 1.0

a) Esta proporción fue determinada por ¹H NMR integrando el singlete correspondiente a los protones bencílicos. b) Esta mezcla se observa en una muestra recién preparada de **43a** en CDCl₃.

Los espectros de ¹³C-RMN de los compuestos **43b-f** (conformero A) muestran las señales correspondientes a los carbonos metilénicos del calixareno (ArCH₂Ar) en el rango 31.8- 32.3 ppm (sistema AX que integra para 8H), mientras que el carbono metilénico del otro sistema AX (integral 4H) lo hace en el rango 32.1-32.6 ppm lo que sugiere que este compuesto se encuentra en una conformación que posee todos los anillos en disposición "Up".^{26,35,39} En el espectro HMQC de la mezcla A:B, las señales correspondientes a los carbonos metilénicos del conformero B aparecen en el rango 32.3-33.4 ppm (correlacionadas con el sistema AX de 8H), y 31.6-32.3 ppm (correlacionadas con el singlete de 4H).

Como se ha comentado previamente, esta aparente "inversión" de los desplazamientos de ¹³C-RMN de los metilenos correspondientes a los sistemas AX (8H y 4H) en cada uno de los conformeros, podría deberse a que ambas

³⁹ Las conformaciones están expresadas en términos de la orientación de los anillos aromáticos que pueden estar por encima "UP" o por debajo "Down" del plano medio de la molécula. Para cada una de las conformaciones "Up o Down" existen otras posibles conformaciones adicionales, que dependeran de la disposición relativa de cada anillo aromático.

conformaciones se encuentran distorsionadas o a que existen equilibrios conformacionales en cada una de ellas que tienden a igualar los valores observados lo que justificaría la desviación respecto a la regla previamente enunciada.³⁷

Se estudió por ^1H RMN el efecto de la temperatura sobre este equilibrio. Al calentar una muestra recién preparada de **43b** desde temperatura ambiente hasta 403 K en $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ se observó que el conformero B comienza a aparecer a 328 K, alcanzándose el equilibrio (1.4:1) a 388 K (Figura 2.29).

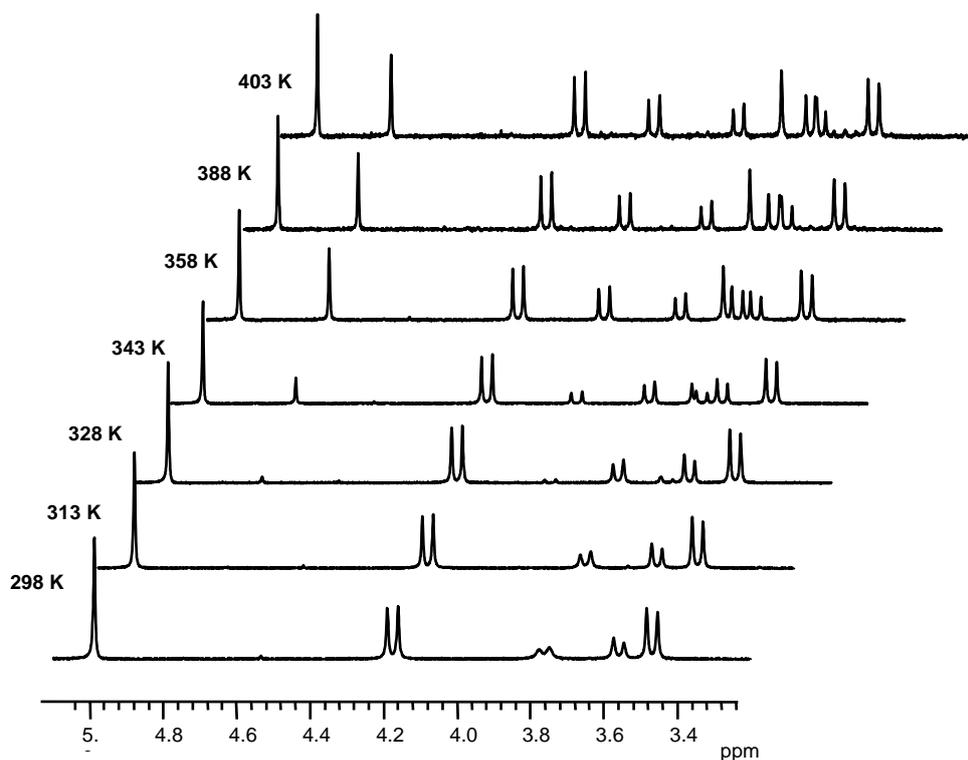


Figura 2.29. Espectro ^1H RMN ($\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$) de **43b** (298-403K).

Al enfriar una muestra recién preparada de **43b** (conformero A) en CD_2Cl_2 el sistema AX de los metilenos del calixareno que integra para 8H (δ 4.30 y 3.60 ppm) se acerca, mientras que el otro (δ 3.91 y 3.63 ppm) se separa; por otro lado, a 188 K se observa un desdoblamiento de las señales de los fenoles y de los metilenos del grupo bencilo, lo que sugiere que alguno de los elementos de simetría desaparece a baja temperatura. Estos resultados indican que a temperatura

ambiente el espectro de ^1H RMN del conformero A es un promedio entre varias conformaciones.

Los dos isómeros de **43b** se separaron por cromatografía en columna (SiO_2 , Hexano/THF 8:1) y se estudió por ^1H RMN el comportamiento en disolución del isómero B puro, observando que el equilibrio se establece más rápidamente (1:1.1 B:A a los 5 días).

Teniendo en cuenta la diferencia que existe en los desplazamientos del metileno del resto *p*-metilencilo y en los grupos *terc*-butil del anillo que soporta a este grupo en los dos isómeros [(conformero A $\delta_{\text{CH}_2}=5.01$, $\delta_{\text{t-Bu}}=0.93$ ppm), (conformero B $\delta_{\text{CH}_2}=4.80$ ppm, $\delta_{\text{t-Bu}}=1.15$ ppm)] y que en ambos casos los anillos no sustituidos del calixareno presentan ROEs muy similares, se puede concluir que a temperatura ambiente el isómero mayoritario de **43b** (A) se encuentra en equilibrio entre dos conformeros idénticos producidos por el movimiento de los anillos no sustituidos entre las formas $\text{U}_{\text{out}}\text{-U}$, situando los restos OBn en disposición *sin*, mientras que, el isómero minoritario de **43b** (B) se encuentra en una conformación que dispone los restosencilo en *anti* y los cuatro anillos no sustituidos del calixareno se encuentran en equilibrio dos a dos entre las formas D-D_{out} y U-U_{out} (Figura 2.30).³⁹

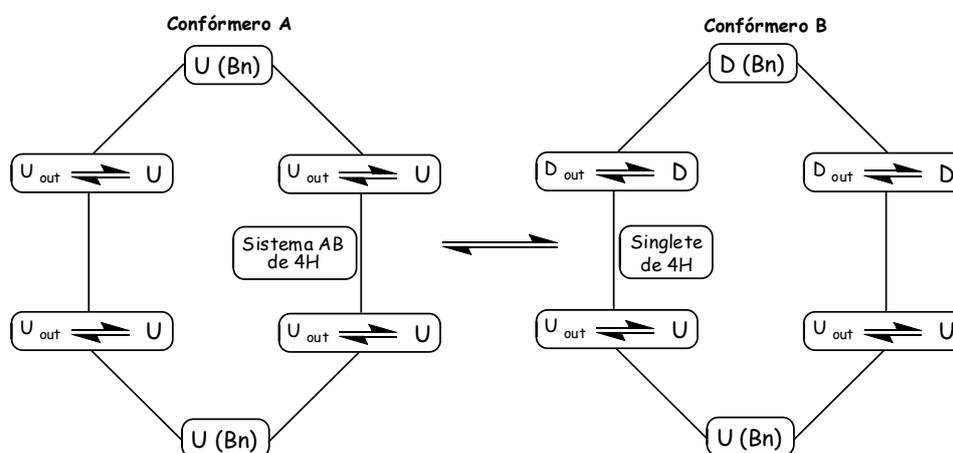


Figura 2.30. Representación esquemática de los equilibrios entre las conformaciones *sin* y *anti*.

El paso entre U-U_{out} y D-D_{out} es relativamente fácil si no existe el sustituyente en *para* del anillo aromático del bencilo, por lo tanto los resultados obtenidos indican que la inversión del macrociclo se produce introduciendo los restos de bencilo por el interior de la cavidad.

En el conformero A (*sin*) a baja temperatura el equilibrio de interconversión entre las formas D-D_{out} y U-U_{out} es lento, lo que origina una baja simetría y que la forma U no sea muy diferente de la D. Por el contrario, en el conformero B (*anti*), existe un rápido equilibrio D-D_{out} y U-U_{out}, obteniendo una especie mucho más simétrica.

Se determinaron, por ¹H-RMN, las constantes de velocidad del equilibrio de interconversión entre los dos conformeros de **43b** así como los valores termodinámicos que lo rigen.⁴⁰ Asumiendo que en el equilibrio no existen otras especies, se desarrollaron las ecuaciones de velocidad en función de la variación de la concentración del conformero A respecto del tiempo, de cuya representación pudieron determinarse las constantes de velocidad *k* y la *K_{eq}* a distintas temperaturas (Figura 2.31).

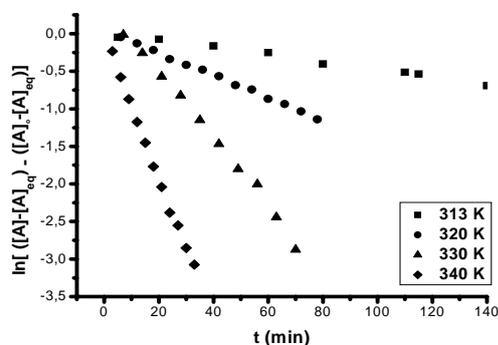


Figura 2.31. Estudios cinéticos de **43b** a temperatura variable.

⁴⁰ Las cinéticas se realizaron a 313, 320, 330 y 340 K. A temperaturas superiores la velocidad del equilibrio es demasiado rápida para evaluarse mediante esta técnica.

Tabla 2.6. Estudio cinético de las constantes de velocidad a temperatura variable del compuesto **43b**.

	Temperatura del experimento (K)			
	313 K	320 K	330 K	340 K
K_{eq}	0.766	0.738	0.725	0.696
k_d (min^{-1})	$21.7 \cdot 10^{-4}$	$63.7 \cdot 10^{-4}$	$187.4 \cdot 10^{-4}$	$390 \cdot 10^{-4}$
k_i (min^{-1})	$28.3 \cdot 10^{-4}$	$86.3 \cdot 10^{-4}$	$258.6 \cdot 10^{-4}$	$560 \cdot 10^{-4}$

Los datos cinéticos demuestran que la constante de velocidad inversa es mayor que la directa, lo que explicaría que la transformación desde el conformero B al A sea más rápida (Tabla 2.6). La relación que existe entre la K_{eq} y la variación de energía libre standard permite determinar los parámetros termodinámicos del proceso (Figura 2.32).

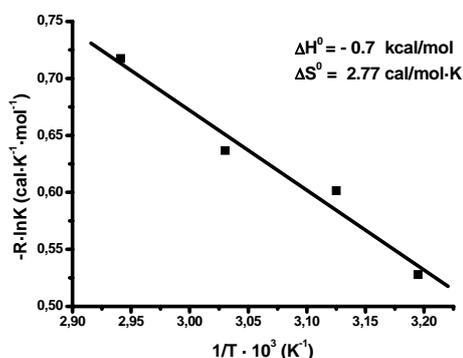


Figura 2.32. Determinación de la entalpía y entropía del equilibrio *sin-anti* del compuesto **43b**.

A la vista de estos valores, se desprende que el paso de la conformación *sin* a la *anti* está favorecida desde el punto de vista termodinámico siendo más entrópico dependiente.

A continuación se estudiaron los receptores **5-10**, sus espectros de ^1H -RMN en CDCl_3 a temperatura ambiente, muestran un único singlete para los protones metilénicos del calixareno, así como un desplazamiento a 31 ppm en ^{13}C -

Transportadores y canales de iones

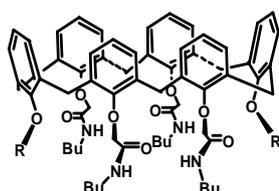
RMN para estos carbonos, lo que indica que a esta temperatura existe un rápido equilibrio, en principio, entre dos conformaciones *cono*. Los experimentos realizados a baja temperatura con alguno de estos compuestos mostraron espectros complejos y con señales muy anchas, por lo que no se pudo determinar su conformación.

2.2.3. Estudios de complejación de los receptores 5-7 con cloruro de tetrabutilamonio (TBACl).

La topología de los calixarenos tiene una doble ventaja para la complejación y transporte de aniones a través de la membrana, por un lado, la naturaleza hidrófoba de la cavidad, y por otro, son excelentes plataformas para incorporar varios ligandos que asocien cooperativamente a este tipo de iones.³⁰

Como ya se ha comentado, el grupo de Davis, ha demostrado que calix[4]arenos funcionalizados en el borde inferior con grupos n-butil amida, y en conformación *1,3-alternada*, transportan cloruro a través de liposomas.⁴¹ Los calix[6]arenos **5-7** poseen diferente número de este tipo de grupos funcionales (4, 5 ó 6 respectivamente) y antes de someterlos al experimento de transporte se va a realizar un estudio de complejación con cloruro de tetrabutilamonio para determinar si reconocen a este tipo de iones (Figura 2. 33).

⁴¹ a) Sidorov, V.; Kotch, F. W.; Kuebler, J. L.; Lam, Y. F.; Davis, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2840. b) Seganish, J. L.; Fettinger, J. C.; Davis, J. T. *Supramol. Chem.* **2006**, *18*, 257. c) Seganish, J. L.; Santacroce, P. V.; Salimian, K. J.; Fettinger, J. C.; Zavalij, P.; Davis, J. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3334.



- 5** R = R' = H,
6 R = H, R' = CH₂CONHBu
7 R = R' = CH₂CONHBu
35 R = R' = *p*-CH₃-Bn,
36 R = *p*-CH₃-Bn, R' = CH₂CONHBu

Figura 2.33. Estructura de los receptores **5-7** y de los compuestos **35** y **36**.

Se midieron las constantes de asociación de los receptores **5-7** así como la de los precursores bencilados **35** y **36** con el fin de determinar si grupos voluminosos, como el bencilo, situados en el borde inferior del calixareno podían tener algún efecto en la complejación.

En primer lugar se realizó un estudio preliminar por ¹H-RMN (CDCl₃) con **7** (seis grupos amida) y TBACl en CDCl₃, no observándose ninguna variación en ninguna de las señales del espectro. Este resultado puede ser debido a que, como se ha comentado anteriormente, este compuesto se encuentra en un equilibrio rápido entre varias conformaciones, por lo tanto, la probabilidad de que varios grupos NH converjan de manera cooperativa sobre el anión es baja.

El cambio de disolvente a *d*₆-DMSO, produjo cambios significativos en el espectro de ¹H-RMN de **7**: señales más finas y definidas para los protones aromáticos y la aparición de dos singletes para los metilenos del calixareno. Estos datos parecen indicar la presencia de una estructura algo más rígida, debido a la formación de enlaces de hidrógeno entre el disolvente y los grupos NH ($\delta \sim 7.4$ ppm) de las amidas, este hecho, probablemente, obliga a que varios de estos grupos se encuentren en la disposición adecuada para coordinarse con el cloruro.

Transportadores y canales de iones

Por lo tanto, se eligió este disolvente para llevar a cabo las valoraciones de los receptores y los modelos con TBACl (Tabla 2.7).

Tabla 2.7. Valor de las constantes de asociación y $\Delta\delta_{\text{NH}}$ medidas para **5-7**, **35** y **36** con TBACl en d_6 -DMSO a 298 K.

Compuesto	$\Delta\delta_{\text{NH}}$	K_a (M^{-1}) ^a
5	0.19	65
6 ^b	-	-
7	0.08	63
35	0.15	57
36 ^b	-	-

a) Errores inferiores al 10%.
b) No pudieron determinarse.

Como se puede observar los resultados obtenidos son muy similares y parecen indicar que al menos son necesarios cuatro grupos amida para que se produzca la asociación (Figura 2.33). No se pudieron determinar las constantes de asociación para los derivados penta-*O*-sustituídos **6** y **36** con TBACl, debido a que las señales de los NH se ensanchan con la adición del cloruro. No obstante, se aprecia una variación en el desplazamiento de las mismas, lo que demuestra la asociación con el cloruro. Por otro lado, el que no exista una gran diferencia en los valores obtenidos para **5** y el modelo más impedido **35**, plantea la duda de si la complejación está teniendo lugar por la cara exterior del calixareno, no hay que olvidar que la cavidad está ocupada por el metileno del grupo *O*-bencilo y no se observa variación en el desplazamiento de esta señal. No obstante, la estequiometría encontrada para el complejo **7**/Cl⁻ (1:1), parece indicar que la asociación se produce en la cavidad donde se encuentran las amidas (Figura 2.34).

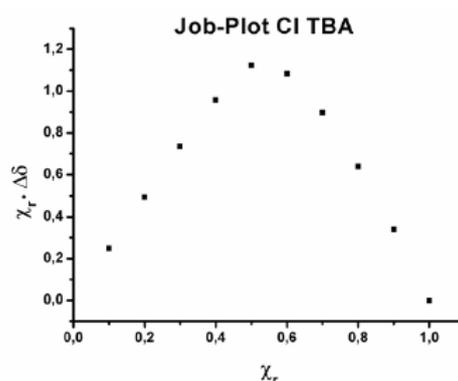


Figura 2.34. Job plot para la complejación de **7** con TBACl a 5mM en d_6 -DMSO.

Asímismo, se puede determinar la constante de asociación de **7** con TBACl en un medio aun más competitivo d_6 -DMSO + 5% H_2O , obteniéndose, como cabía esperar, un valor más bajo pero del mismo orden de magnitud ($35 M^{-1}$).

A la vista de estos resultados, se espera que los receptores **5-7** se comporten de manera similar frente al transporte de cloruro a través de la membrana.

Por último, con los receptores **8-10** no se pudieron medir las constantes de asociación debido a que son muy flexibles y al añadir el TBACl se producía un ensanchamiento demasiado acusado de las señales de los NH de amida, sin que se observase variación en el desplazamiento. Estos datos cualitativos indican, en principio, que no existe interacción con los aniones. No obstante, el medio polar necesario para realizar el transporte, podría favorecer que los grupos TRIS facilitaran la auto-asociación de los macrociclos y por lo tanto el transporte del cloruro a través de la membrana.

Los experimentos de transporte de cloruro en vesículas están siendo realizados en este momento por el grupo de Prof. Davis en la Universidad de Maryland.

2.3. Canales de cationes basados en calixarenos

Como ya se ha comentado para que un compuesto pueda actuar como canal debe atravesar la membrana celular, lo que implica una estructura de aproximadamente 40 Å de longitud. Teniendo en cuenta los modelos de canales descritos por Gokel⁴² y por nuestro grupo de investigación⁴³ nos planteamos estudiar los compuestos **11-14** con un doble objetivo; en primer lugar determinar si los cationes pasan a través de la cavidad de los calixarenos, y en segundo lugar decidir si estos macrociclos, situados a la entrada y salida del canal, van a tener el mismo comportamiento que los azacoronas descritos por Gokel.⁴²

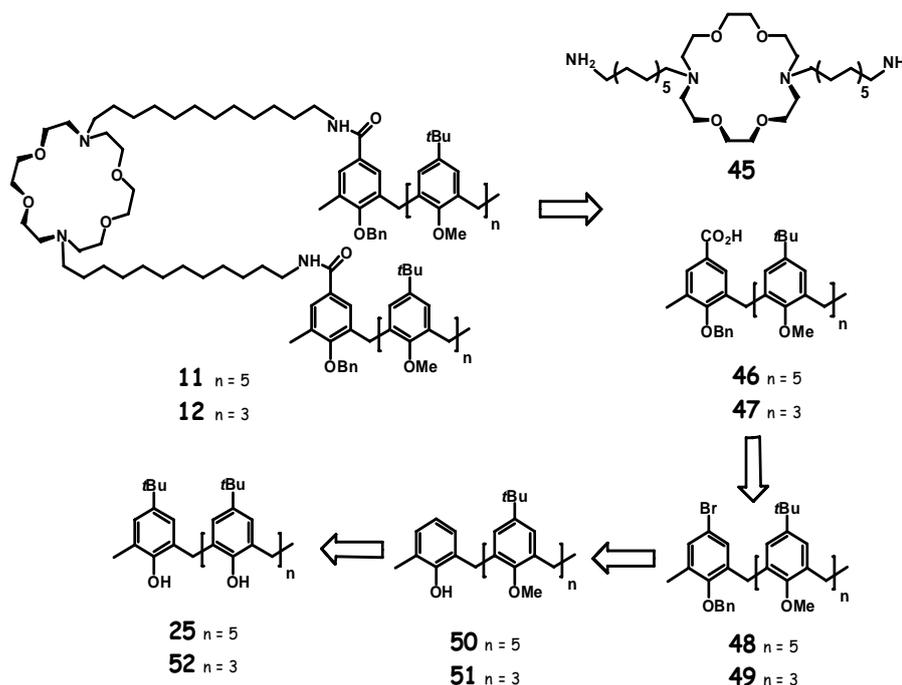
2.3.1. Síntesis de los receptores **11-12**

Desde un punto de vista retrosintético los compuestos **11** y **12** pueden prepararse de dos formas distintas. Teniendo en cuenta que las unidades a conectar, a través de un separador, son el azacorona y el calixareno, éste puede unirse inicialmente sobre el espaciador mediante un grupo amida y proceder, posteriormente, a la alquilación del diazacorona, o bien a la inversa es decir, dejar para la última etapa la unión con el calixareno. Se ha elegido esta ruta por ser la más convergente. Por lo tanto, el diazacorona **45** debe disponer de dos grupos

⁴² a) Murillo, O.; Watanabe, S.; Nakano, A.; Gokel, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7665. b) Gokel, G. W.; Abel, E.; De Wall, S. L.; Jin, T.; Maguire, G. E. M.; Meadows, E. S.; Murray, C. L.; Murillo, O.; Suzuki, I. *An. Quin. Int. Ed.* **1997**, *93*, 347. c) De Wall, S. L.; Wang, K.; Berger, D. R.; Watanabe, S.; Hernandez, J. C.; Gokel, G. W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6784. d) Murray, C. L.; Shabany, H.; Gokel, G. W. *Chem. Commun.* **2000**, 2371. e) Shabany, H.; Gokel, G. W. *Chem. Commun.* **2000**, 2373. f) Shabany, H.; Murray, C. L.; Gloeckner, C. A.; Grayson, M. A.; Gross, M. L.; Gokel, G. W. *Chem. Commun.* **2000**, 2375. g) Murray, C. L.; Gokel, G. W. *J. Supramol. Chem.* **2001**, *1*, 23. h) Leevy, W. M.; Donato, G. M.; Ferdani, R.; Goldman, W. E.; Schlesinger, P. H.; Gokel, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9022. i) Ferdani, R.; Barbour, L. J.; Hu, J.; Djedovic, N. K.; Gokel, G. W. *J. Supramol. Chem.* **2003**, *1*, 305.

⁴³ de Mendoza, J.; Cuevas, F.; Prados, P.; Meadows, E. S.; Gokel, G. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1534.

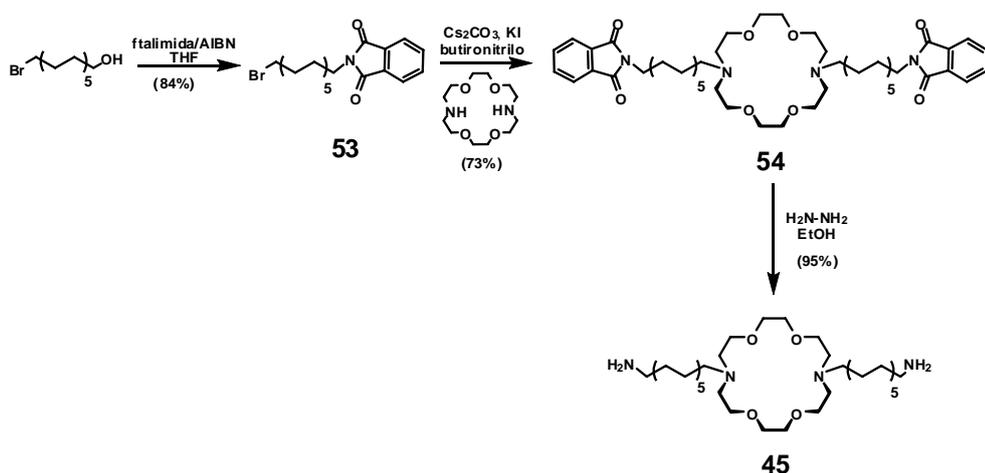
amino para unirse a los macrociclos **46** (calix[6]areno) ó **47** (calix[4]areno) que a su vez deben poseer restos ácido. La introducción de este grupo funcional puede realizarse vía intercambio Br/Li y reacción posterior con anhídrido carbónico. Los derivados bromados **48** y **49** pueden prepararse por bromación de los macrociclos *des-terc*-butilados **50** y **51**. Por lo tanto, la obtención de estos dos compuestos se convierten en la etapa clave del proceso ya que es necesario realizar una mono *des-terc*-butilación selectiva sobre los calixarenos de partida **25** y **52**. El espaciador, elegido es el dodecilo, para asegurar que el canal tenga la longitud adecuada para atravesar la membrana (Esquema 2.15).



Esquema 2.15. Análisis retrosintético de los derivados **11** y **12**.

La síntesis de **45** se realizó en tres etapas a partir del 12-bromo-1-dodecanol siguiendo el método descrito por Gokel, y que consiste en: reacción de Mitsunobu, *N*-alquilación del 1,10-diaza-18-corona-6 y desprotección del grupo amino (Esquema 2.16).^{42a}

Transportadores y canales de iones

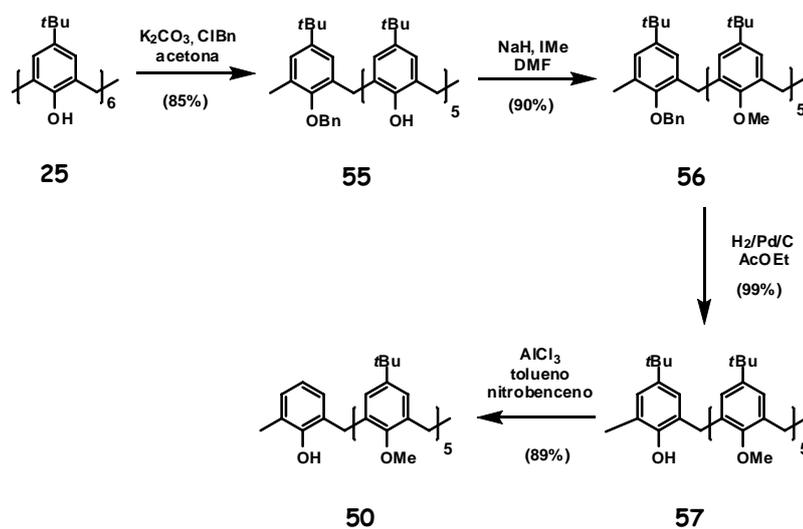


Esquema 2.16. Síntesis del compuesto **45**.

Las primeras aproximaciones descritas para conseguir la funcionalización selectiva en posición *para* de los calixarenos utiliza una síntesis por pasos, en donde el macrociclo se genera en la última etapa del proceso. Este método es largo y tedioso dando lugar a rendimientos globales bajos.⁴⁴ La estrategia general más efectiva está basada en la diferencia de reactividad que existe entre un fenol y un anisol,^{30c} lo que conlleva realizar previamente una *O*-alquilación selectiva. Esta ruta está bien establecida para calix[4]arenos, sin embargo, no existen demasiados ejemplos descritos para sus homólogos superiores.^{30c}

Nuestro grupo de investigación ha puesto a punto una ruta indirecta que permite preparar el compuesto **50** con un rendimiento global del 68% desde el calixareno de partida **25** mediante la *des-terc*-butilación selectiva del derivado pentametilado **57** (Esquema 2.17).^{25a}

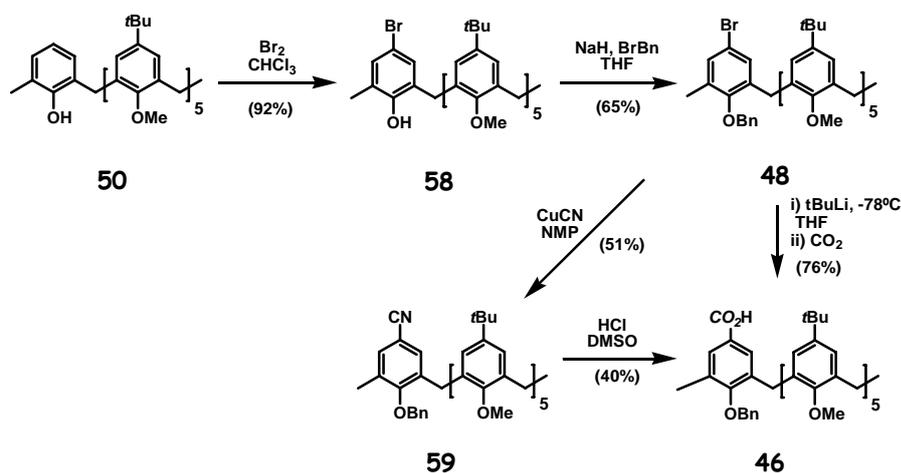
⁴⁴ a) Kämmerer, H.; Happel, G. *Monatsh. Chem.* **1981**, *112*, 759. b) Böhmer, V.; Marschollek, F.; Zetta, L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3200. c) de Mendoza, J.; Nieto, P. M.; Prados, P.; Sánchez, C. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 671.



Esquema 2.17. Síntesis del compuesto 50.

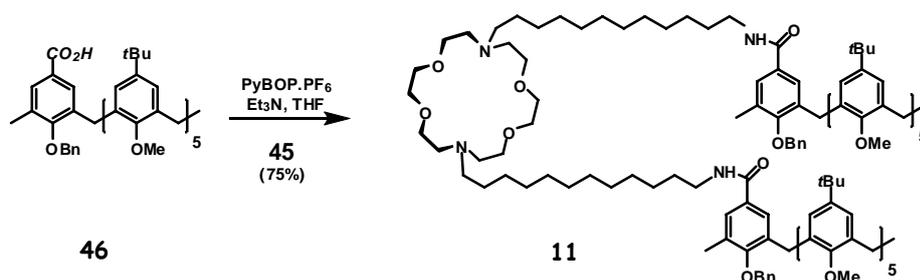
Una vez conseguida la *des-terc*-butilación selectiva, se realizó la bromación de **50** con Br₂ en cloroformo,^{25a} obteniéndose **58** con un 92% de rendimiento. La *O*-alquilación del fenol en forma de éter bencílico, en las condiciones habituales, dió lugar a **48** cuyo tratamiento con *terc*-butil litio seguido de adición de anhídrido carbónico permitió aislar el ácido carboxílico **46** con un 76% de rendimiento (Esquema 2.18). Asimismo, **46** se obtuvo, aunque con menor rendimiento, por hidrólisis del ciano derivado **59**. Este compuesto se preparó a partir de **48** por tratamiento con CuCN en *N*-metilpirrolidinona (NMP) (Esquema 2.18).

Transportadores y canales de iones



Esquema 2.18. Síntesis del derivado de ácido 46.

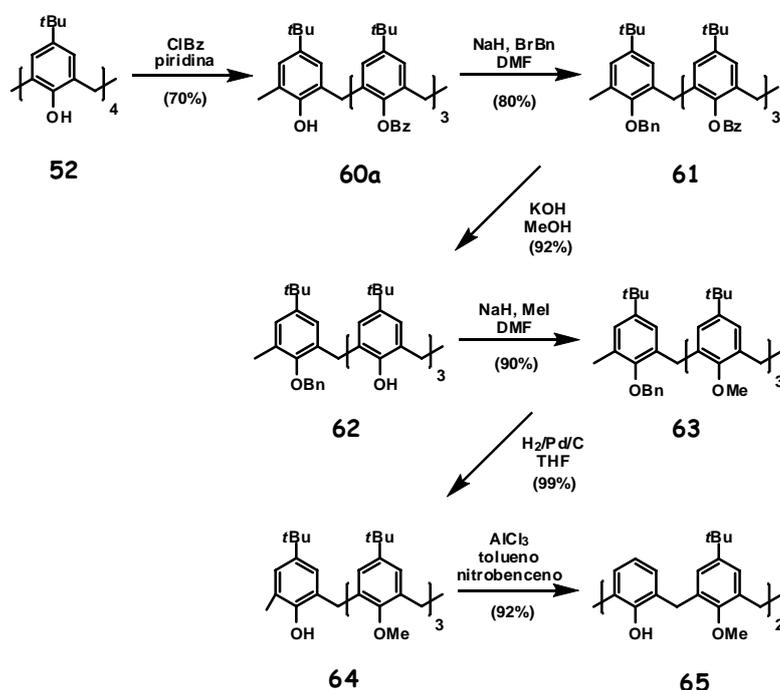
Una vez preparadas las dos subunidades se procedió a la síntesis del modelo de canal 11. El acoplamiento entre el diazacorona 45 y el calix[6]areno 46 se realizó mediante la formación de enlace amida, utilizando PyBOP como agente de activación, obteniéndose 11 con un 75% de rendimiento (Esquema 2.19).



Esquema 2.19. Síntesis del modelo de canal 11.

Se decidió aplicar esta misma estrategia para obtener el compuesto 12 que está constituido por un calix[4]areno. En primer lugar hay que conseguir una mono-*O*-bencilación selectiva. Sin embargo, no es posible acceder a este tipo de derivados de forma directa, ya que en estos macrociclos la utilización de K₂CO₃

como base conduce a derivados 1,3-di-*O*-alquilados,⁴⁵ por lo que hay que acudir a una ruta indirecta que consta de tres etapas: tri-*O*-benzoilación, *O*-bencilación e hidrólisis.⁴⁶ En estas condiciones se obtuvo el compuesto **62** con un rendimiento global del 52% desde **52** (Esquema 2.20). La per-*O*-alquilación de **62** con NaH/MeI, seguido de hidrogenolisis dió lugar al derivado deseado **64** que presentaba un fenol libre (Esquema 2.20). Sin embargo, cuando este compuesto se sometió a las condiciones de *des-terc*-butilación empleadas anteriormente, se obtuvo una mezcla compleja de reacción de la que se aisló **65** como producto mayoritario. Sus datos espectroscópicos indicaban que se había producido una desmetilación adicional y por ende la *des-terc*-butilación de dicho anillo (Esquema 2.20).



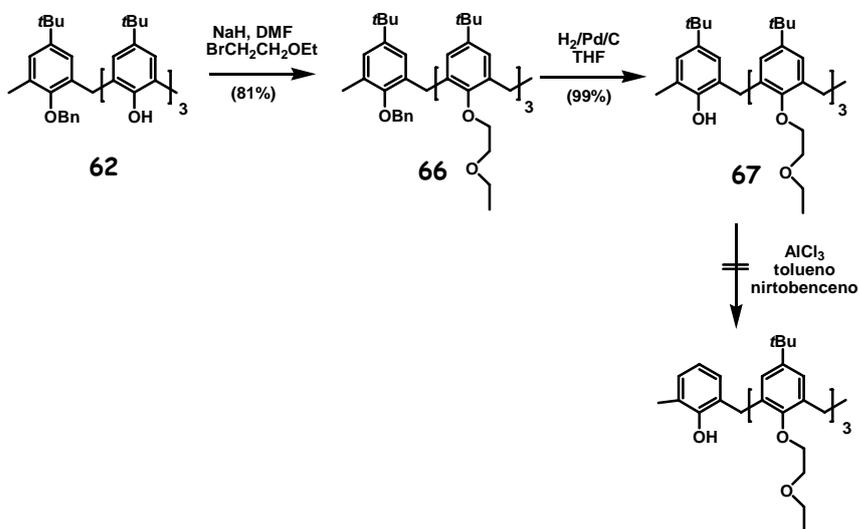
Esquema 2.20. Síntesis del compuesto **65**.

⁴⁵ Gutsche, C. D.; Dhawan, B.; Levine, J. A.; No, K. H.; Bauer, L. J. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 409.

⁴⁶ Kleij, A. W.; Souto, B.; Pastor, C. J.; Prados, P.; de Mendoza, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8711.

Con el fin de encontrar las condiciones de reacción adecuadas se realizó un estudio sobre diferentes calix[4]arenos donde se ha variado la conformación del macrociclo, la longitud y naturaleza de los restos unidos a los fenoles así como su impedimento estérico.

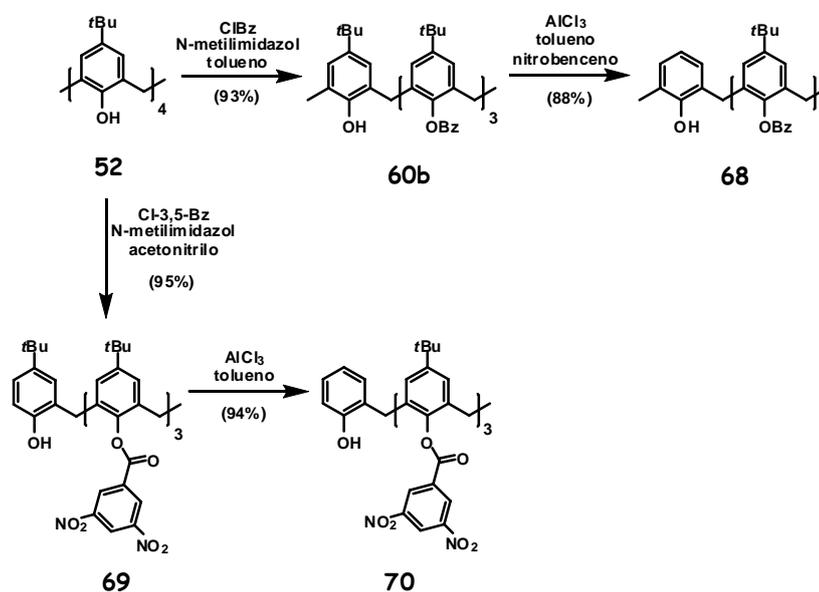
En primer lugar, y siguiendo una ruta similar, se preparó el compuesto **67**, debido a que en nuestro grupo de investigación se había descrito la *des-terc*-butilación selectiva de las posiciones 1-4 de un calix[6]areno que presentaba estos grupos funcionales.^{35b} Sin embargo, la reacción de **67** con AlCl₃ en tolueno/nitrotolueno condujo de nuevo a los mismos resultados, *des*-alquilación y *des-terc*-butilación (Esquema 2.21).



Esquema 2.21. Estudio de *des-terc*-butilación selectiva.

Lo mismo ocurrió cuando esta reacción se intentó sobre el compuesto tri-*O*-benzoilado **60a** que se encuentra en conformación *cono parcial* no simétrica. Por el contrario, cuando la *des-terc*-butilación se realizó sobre el derivado **60b** en conformación *cono parcial simétrica*,⁴⁶ se obtuvo el compuesto **68** con un

rendimiento del 88%. Un aumento en el impedimento estérico del grupo benzoílo condujo a resultados similares. Así, en primer lugar se obtuvo el derivado tri-*O*-3,5-dinitrobenzoilado **69** (como *parcial* simétrica)⁴⁷ que por tratamiento con AlCl₃ en tolueno/nitrotolueno dió lugar a **70** con un 94% de rendimiento (Esquema 2.22).

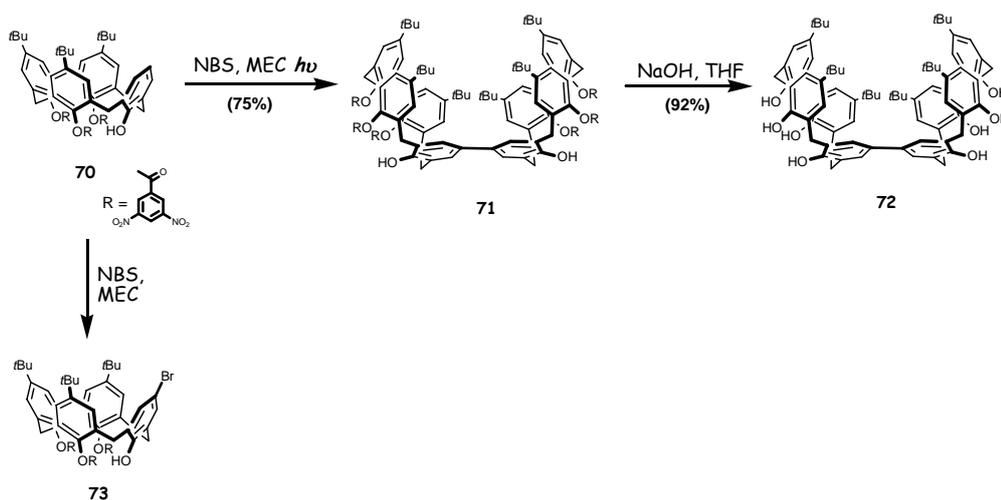


Esquema 2.22. Síntesis de los derivados mono des-terc-butilados **68** y **70**.

A continuación, el derivado **70** se intentó bromar con Br₂ en CHCl₃ recuperándose el producto de partida. Cuando la reacción se llevó a cabo con NBS en metiletilcetona, no se aisló el derivado bromado esperado, sino, el producto de acoplamiento arílico **71** (Esquema 2.23).

⁴⁷ See, K. A.; Fronczek, F. R.; Watson, W. H.; Kashyap, R. P.; Gutsche, C. D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7256.

Transportadores y canales de iones



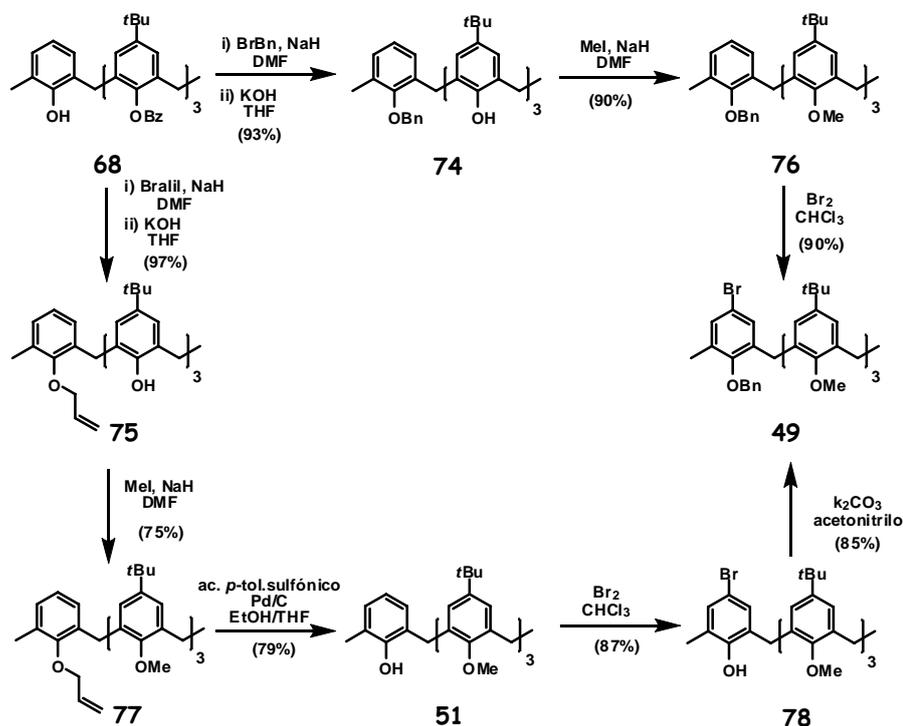
Esquema 2.23. Síntesis del bi-aril derivado **72**.

La insólita formación de este compuesto parece indicar que debe transcurrir a través del acoplamiento del radical libre generado por la ruptura homolítica del enlace C-Br. Con el fin de corroborar esta hipótesis se realizó la reacción en las mismas condiciones pero en ausencia de luz, detectándose el derivado bromado **73** por espectrometría de masas. Estos experimentos parecen indicar que en primer lugar se produce la formación del derivado bromado, y a continuación se rompe homolíticamente el enlace C-Br, para dar un radical libre que por homo-acoplamiento genera el bi-aril derivado **71**. Hay que reseñar que, cuando el análogo derivado de calix[5]areno se somete a las mismas condiciones de reacción, sólo se obtiene el correspondiente derivado bromado. Esto significa, que es la congestión estérica de **73** la que facilita la ruptura homolítica del enlace bromo-carbono, y por tanto, que esté favorecido el acoplamiento.

La desprotección de las posiciones fenólicas de **71** se realizó por hidrólisis con KOH en THF, dando lugar a **72** con un 92% de rendimiento (Esquema 2.23). Este compuesto es estructuralmente muy interesante ya que posee una gran cavidad proporcionada por la unión de los dos calix[4]arenos rígidos, y puede

utilizarse para el reconocimiento de distintos sustratos. Más adelante se detallará el estudio estructural y de complejación realizado con **72**.

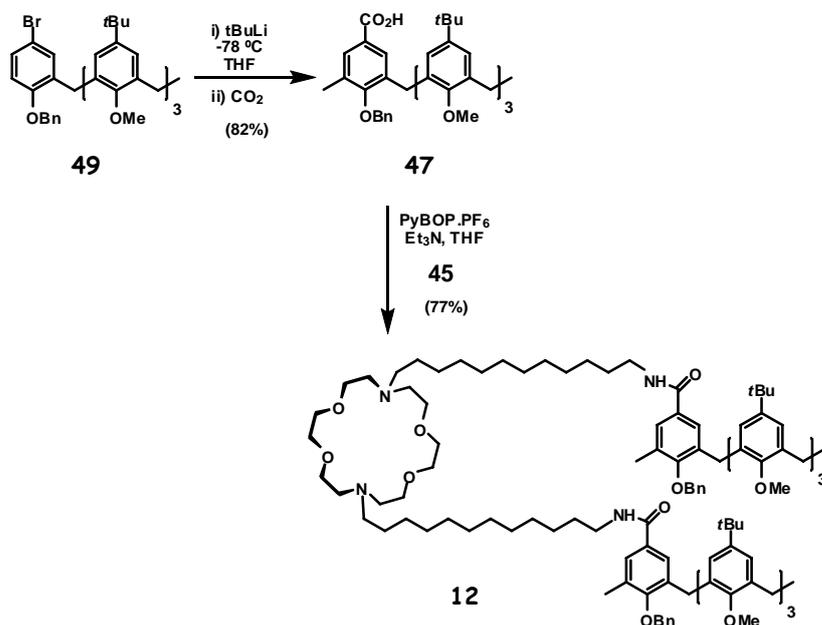
A la vista de las dificultades encontradas para obtener el derivado bromado **73** se propuso una secuencia sintética distinta a partir del compuesto *des-terc*-butilado **68**, que implicaba: protección del fenol libre por *O*-alquilación, hidrólisis de los benzoílos, *O*-metilación de los fenoles, bromación y desprotección. Como protectores se eligieron los grupos alilo y bencilo, este último debido a que es el que se encuentra en la estructura final del canal **12** y así se evitaría la etapa de desprotección.



Esquema 2.24. Síntesis del compuesto **49**.

La *O*-alquilación de **68** con bromuro de bencilo o de alilo seguida de hidrólisis con hidróxido potásico y permetilación dio lugar a los compuestos **76** y **77** con rendimientos globales del 84 y del 68% respectivamente (Esquema 2.24).⁴⁸

La bromación del derivado mono bencilado **76** permitió obtener el derivado deseado **49** con un 85 % de rendimiento. Por otro lado, la des-*O*-alilación de **77** con ácido *p*-toluensulfónico en presencia de Pd(C) dio lugar a **51**, cuya bromación seguida de *O*-bencilación condujo de nuevo a **49**. Aunque se han descrito dos rutas distintas para acceder a **49**, la que transcurre vía el derivado bencilado **76** es la más convergente y la que produce el rendimiento global más alto (Esquema 2.24).



Esquema 2.25. Síntesis del modelo de canal **12**.

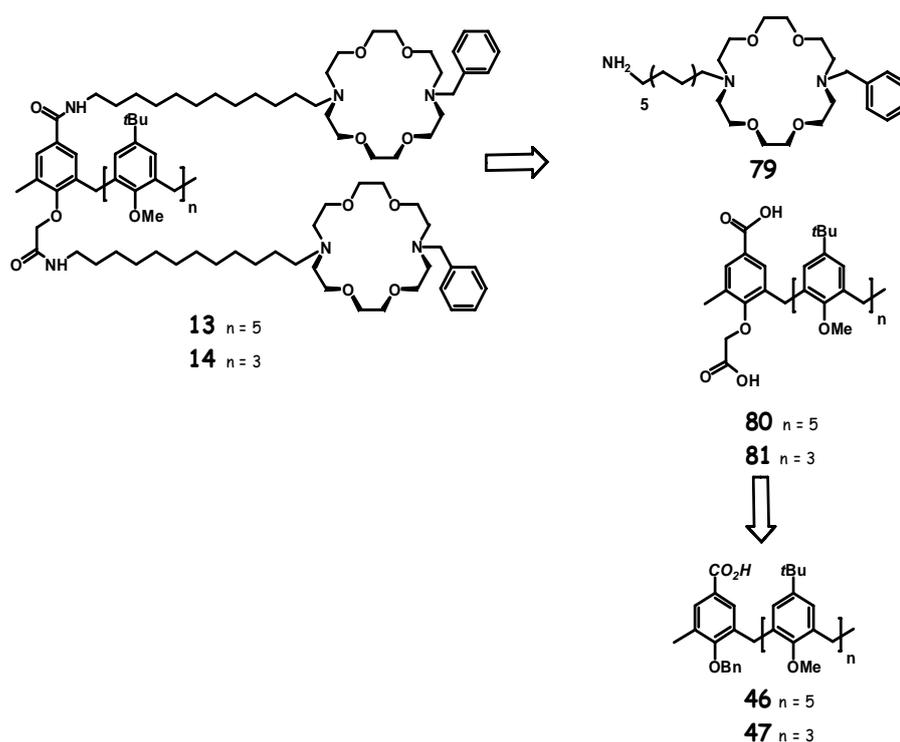
Por último, una vez obtenido el ácido carboxílico **47**, vía intercambio Br/Li seguido de adición CO₂, se produjo el acoplamiento con el azacorona **45** en

⁴⁸ Berthalon, S.; Motta-Viola, L.; Regnouf-de-Vains, J.-B.; Lamartine, R.; Lecocq, S.; Perrin, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2269.

presencia de PyBOP para dar lugar al canal **12** con un 77% de rendimiento (Esquema 2.25).

2.3.2. Síntesis de los receptores **13** y **14**

En estos compuestos los calixarenos están situados en la posición central del canal por lo tanto tendrán que estar doblemente funcionalizados con grupos ácido con el fin de poder unirse a los azacoronas que van a actuar de puerta de entrada y salida para los iones.



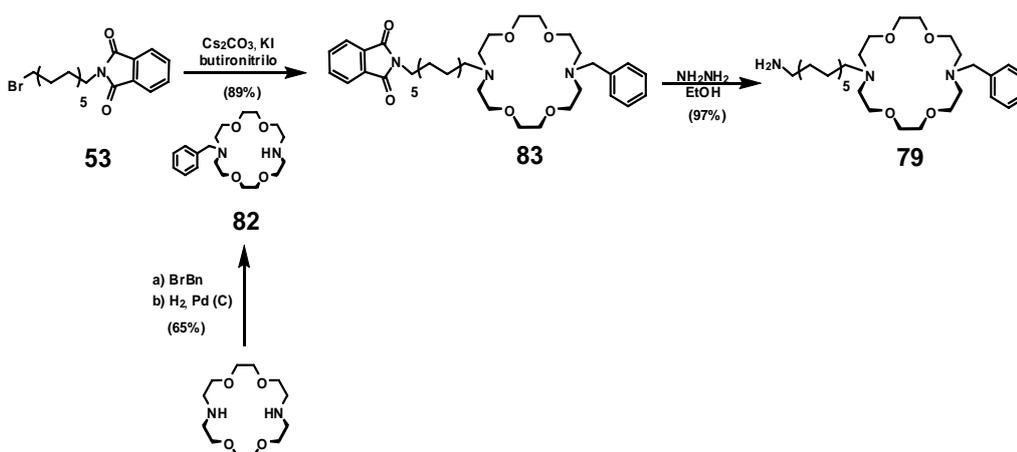
Esquema 2.26. Análisis retrosintético para los derivados **13** y **14**.

Desde un punto de vista retrosintético **13** y **14** podrían obtenerse a partir del diazacorona **79** que debe disponer de un resto bencilo, para estabilizarse en la membrana, y de una cadena alquílica amino terminal para unirse a los calixarenos.

Transportadores y canales de iones

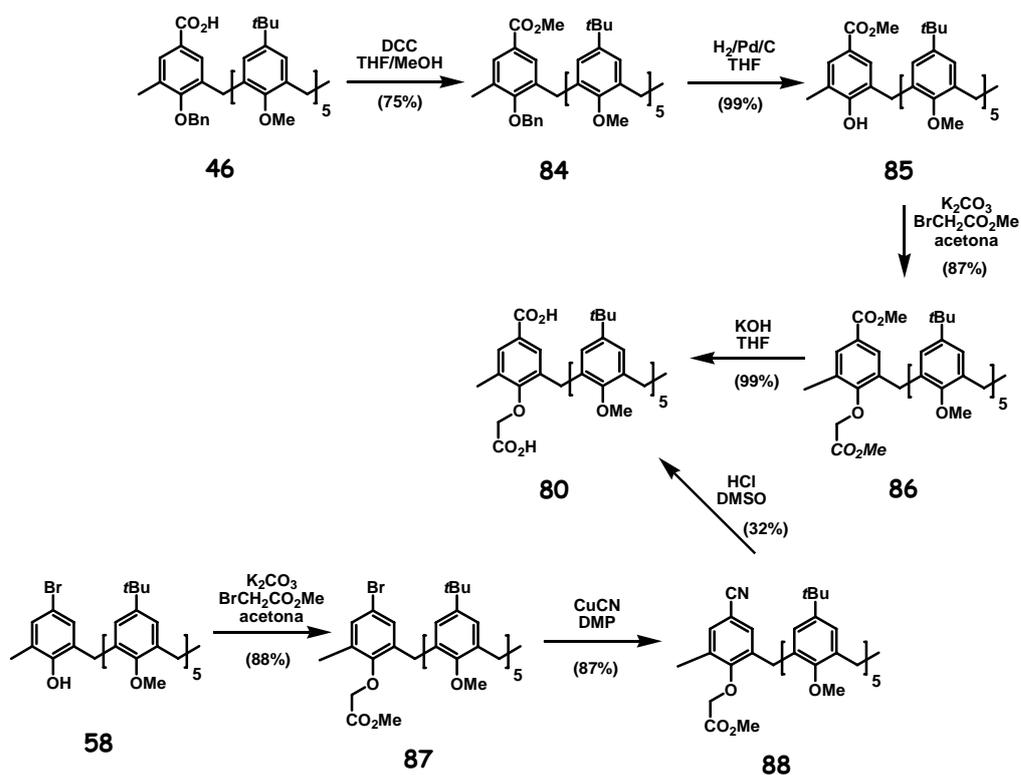
Por otro lado, los calixarenos **80** y **81**, funcionalizados con dos grupos ácido en las posiciones fenólicas y en las *para* del anillo aromático, podrían prepararse a partir de los macrociclos **46** y **47**, sintetizados en el apartado anterior (Esquema 2.26).

La diazacorona **79** se sintetizó en dos pasos con un rendimiento global del 57%, por *N*-alquilación de **82** con el derivado bromado **53**, seguido de desprotección del grupo ftalimido con hidracina. A su vez, la mono *N*-bencil diazacorona **82** se preparó siguiendo el método descrito por nuestro grupo de investigación (Esquema 2.27).⁴³

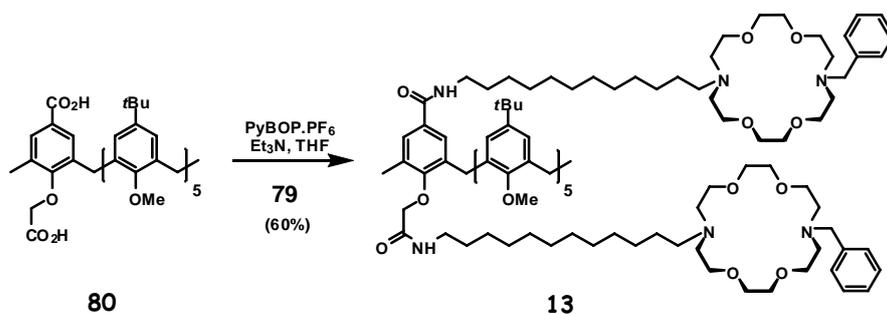


Esquema 2.27. Síntesis de la diazacorona **79**.

La obtención del calix[6]areno diácido **80** a partir de **46** requiere cuatro etapas de síntesis: esterificación, desprotección del fenol, *O*-alquilación e hidrólisis de los ésteres. La esterificación inicial es necesaria para evitar reacciones secundarias en la reacción de *O*-alquilación (Esquema 2.28). Este compuesto se preparó también, por una ruta más corta, a partir del derivado bromado **58** vía hidrólisis del nitrilo, lo que evita las etapas de esterificación y desprotección del fenol (Esquema 2.28). Sin embargo, el rendimiento de la última etapa fue muy bajo (32 %).

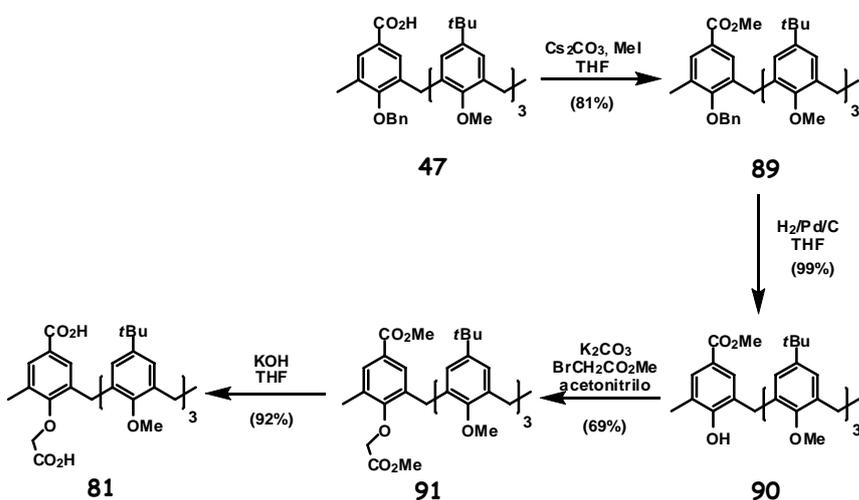
Esquema 2.28. Síntesis del diácido **80**.

Una vez preparadas las dos subunidades se procedió a la síntesis del modelo de canal **13**. El acoplamiento entre el diazacorona **79** y el calix[6]areno **80** se realizó mediante la formación de enlace amida, utilizando PyBOP como agente de activación, obteniéndose **13** con un 60 % de rendimiento (Esquema 2.29).



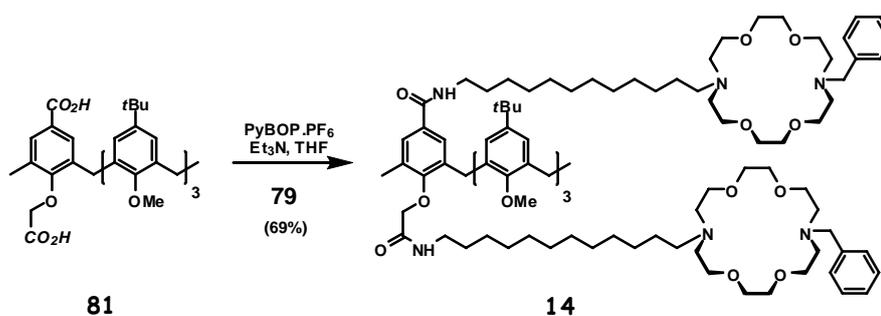
Esquema 2.29. Síntesis del modelo de canal **13**.

Un esquema de síntesis similar es el que se ha utilizado para preparar el canal **14** que está constituido por un calix[4]areno. En primer lugar, a partir de **47**, se sintetizó el diácido **81** en cuatro etapas con un rendimiento global del 51 % (Esquema 2.30).



Esquema 2.30. Síntesis del diácido **81**.

Por último el acoplamiento, en presencia de PyBOP, entre **81** y el azacorona **79** dió lugar al modelo de canal **14** con un 69% de rendimiento (Esquema 2.31).

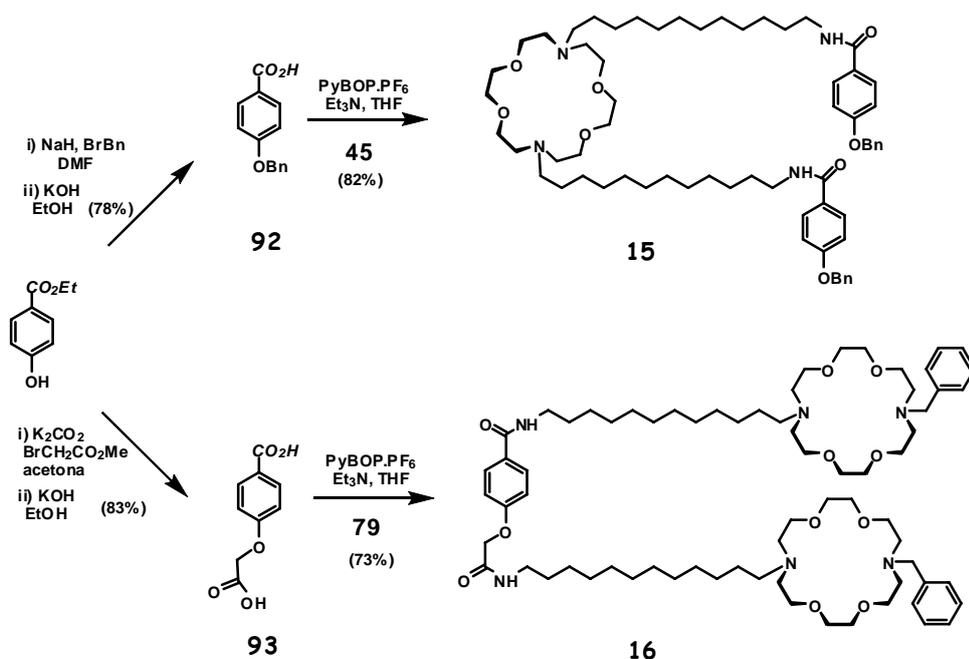


Esquema 2.31. Síntesis del modelo de canal **14**.

2.3.3. Síntesis de los compuestos modelo **15** y **16**

Estos compuestos son análogos a los canales previamente sintetizados, pero en ellos se han sustituido las sub-unidades de calixareno por anillos aromáticos. El objetivo es utilizarlos como blancos para comprobar si los cationes pasan o no por el interior de los macrociclos.

Para la síntesis de ambos derivados se eligió como producto de partida al 4-hidroxibenzoato de etilo. La ruta sintética utilizada para la preparación de **15** consta de tres etapas: *O*-bencilación, hidrólisis del éster y acoplamiento del ácido **92** con el diazacorona **45**, obteniéndose **15** con un rendimiento global del 64% (Esquema 2.32).



Esquema 2.32. Síntesis de los compuestos modelo **15** y **16**.

El compuesto **16** se preparó a través de la misma secuencia sintética, excepto que la *O*-alquilación del fenol se realizó con α -bromoacetato de metilo y el acoplamiento del ácido **93** se realizó con el diazacorona **79**, obteniéndose **16** con un rendimiento global del 76% (Esquema 2.32).

2.3.4. Estudio estructural de los modelos de canales **11-14**

Una vez sintetizados los compuestos **11-14** es preciso llevar a cabo un análisis estructural con el fin de determinar si se encuentran en una conformación *cono*, que sería la que posee la cavidad más adecuada para el paso de los cationes.

Estudio estructural de los derivados de calix[6]arenos **11** y **13**

Gutsche ha descrito que el derivado *O*-pentametoxi *O*-monobencil *p*-*tert*-butilcalix[6]areno **56** (página 115) se encuentra en una conformación de tipo *cono*.

Esta afirmación la fundamentó en la aparición en $^1\text{H-RMN}$ de tres sistemas AX para los protones metilénicos del macrociclo. Los experimentos que realizó a temperatura variable le permitieron determinar la temperatura de coalescencia para la inversión *cono-cono* (398 K). Por otro lado, en los estudios bidimensionales llevados a cabo (NOESY y ROESY) observó picos de intercambio entre los pares de protones metilénicos geminales; asimismo, calculó la constante de velocidad de intercambio y demostró que la velocidad de interconversión era mayor que la escala de tiempo de resonancia en frecuencias, pero menor que la del tiempo de relajación. Esta circunstancia impide determinar las orientaciones de los anillos aromáticos. En principio, las conclusiones obtenidas para este macrociclo, se pueden generalizar para aquellos calix[6]arenos que presentan cinco grupos metoxilo y un grupo voluminoso.

Los espectros de $^1\text{H-RMN}$ de **11** y **13** indican que estos compuestos presentan un plano de simetría que bisecta el macrociclo del calix[6]areno y que pasa por el centro del anillo que posee los sustituyentes del azacorona. Así, los protones metilénicos del macrociclo aparecen como tres sistemas AX, lo que en principio sugiere que el calixareno adopta una única conformación.

Los experimentos NOESY y ROESY llevados a cabo con los receptores mostraron contactos entre cada protón de los anillos aromáticos que tienen grupos metoxilo y la pareja de protones metilénicos geminales correspondientes, aunque siempre la interacción con el protón ecuatorial era un poco más intensa que con el axial (Figura 2.35). Esto indica que, al igual que en el ejemplo comentado anteriormente, existe un equilibrio lento para la inversión del macrociclo. Por otro lado, el anillo aromático que presenta la sustitución con un azacorona (**11**) o con dos de estas subunidades (**13**) sólo tienen contactos con el protón ecuatorial del metileno contiguo, lo que significa que no está invirtiéndose. Por último, la ausencia de contactos entre los metoxilos y los protones aromáticos de los anillos vecinos, así como el desplazamiento de los carbonos metilénicos ($\delta \sim 31$ ppm) permite

determinar que la conformación predominante en la que se encuentran estos compuestos es de tipo *cono*, aunque los cinco anillos aromáticos que soportan los grupos metoxilo se están interconvirtiendo, pero más lentamente que en la mayoría de los derivados de calix[6]arenos conformacionalmente móviles (Figura 2.35).

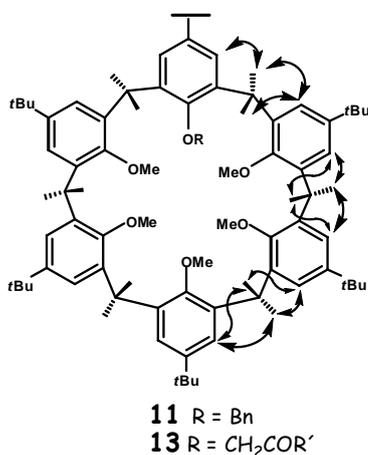


Figura 2.35. ROEs observados en los modelos **11** y **13**.

Estudio estructural de los derivados de calix[4]arenos **12** y **14**

La conformación en la que se encuentra un calix[4]areno puede determinarse, teniendo en cuenta su simetría, a partir del desplazamiento químico de los metilenos del calixareno (ArCH₂Ar) tanto por ¹H-RMN³⁰ como por ¹³C-RMN.³⁷ Por ejemplo, en un calix[4]areno tri-*O*-alquilado, las conformaciones *cono* y *1,3-alternada* poseen un plano de simetría, sin embargo, la primera de ellas muestra, en ¹H-RMN, los protones metilénicos del macrociclo como dos sistemas AX muy separados³⁰ y en ¹³C-RMN estos carbonos se encuentran alrededor de 31 ppm, mientras que en la *1,3-alternada* estos sistemas se acercan y los carbonos aparecen a 37 ppm (Figura 2.36). Por otro lado, son posibles dos conformaciones *cono parcial*, la simétrica que presenta, también, un plano de simetría y que

mostrará dos sistemas AX (*sin* y *anti*) y dos señales en ^{13}C -RMN ($\delta \sim 31$ y 36 ppm), y la no simétrica que no posee ningún elemento de simetría y por tanto aparecerán cuatro sistemas AX y cuatro señales para carbono ($\delta \sim 31$ y 36 ppm) (Figura 2.36).

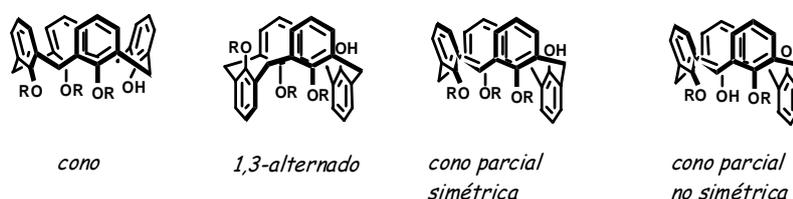


Figura 2.36. Conformaciones posibles en un calix[4]areno tri-*O*-alquilado.

Sin embargo, Gutsche⁴⁵ y Reinhoudt⁴⁹ determinaron que el *p*-*tert*-butil-tri-*O*-metil calix[4]areno se encuentra en equilibrio entre varias conformaciones (*cono*, *1,3-alternada* y las dos *conos parciales*), debido a que el grupo metilo no es lo suficientemente voluminoso para restringir el movimiento conformacional.

Los espectros de ^1H -RMN de los receptores **12** y **14** muestran la existencia de dos conformaciones en proporción 5:1. La mayoritaria posee cuatro sistemas AX, dos de ellos muy separados (anillos en *sin*), y los otros dos juntos (anillos en *anti*), mientras que la minoritaria presenta únicamente dos sistemas AX separados (todos los anillos en *sin*). Estos datos indican que se trata de un equilibrio entre las conformaciones *cono parcial no simétrica* y *cono*, hipótesis que fue corroborada por ^{13}C -RMN donde aparecieron tres señales para los carbonos metilénicos del calixareno [(*cono parcial no simétrica* $\delta \sim 31$ y 37 ppm), (*cono* $\delta \sim 31$ ppm)]. Este equilibrio se hace mucho más rápido al aumentar la temperatura, observando el promedio de todas las señales.

Los experimentos NOESY y ROESY llevados a cabo sobre el conformero mayoritario en los receptores **12** y **14** mostraron contactos entre los protones aromáticos que soportan los grupos metoxilo y la pareja de protones metilénicos

⁴⁹ Groenen, L. C.; van Loon, J.-D.; Verboom, W.; Harkema, S.; Casnati, A.; Ungaro, R.; Pochini, A.; Ugozzoli, F.; Reinhoudt, D. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2385.

Transportadores y canales de iones

geminales correspondientes, aunque siempre la interacción con el protón ecuatorial era un poco más intensa que con el axial, lo que indica que estos anillos están girando. Por otro lado, los protones aromáticos que poseen como sustituyentes las azacoronas sólo tienen puntos de cruce con el protón ecuatorial del metileno contiguo, lo que significa que estos anillos están fijos. Por último, existen contactos entre los metoxilos y los protones aromáticos de los anillos vecinos (Figura 2.37).

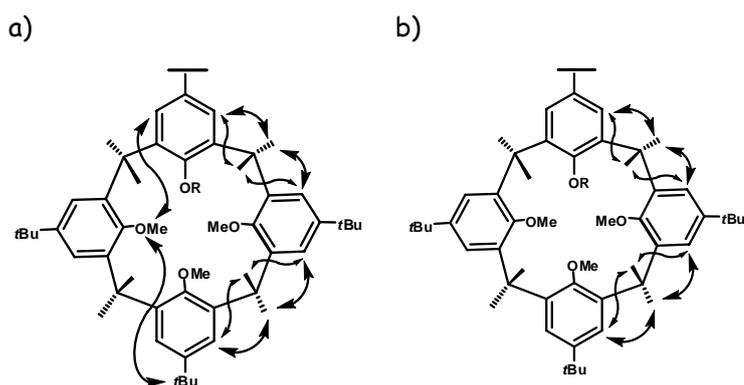


Figura 2.37. ROEs observados en los receptores **12** y **14**. a) Confórmero mayoritario en cono parcial no simétrico. b) Confórmero minoritario en cono.

Estos resultados indican que en **12** y **14** la conformación predominante es la *cono parcial no simétrica*, en la que los tres anillos aromáticos con grupos metoxilo están girando.

2.3.5. Reconocimiento de fullerenos por el biarilo **72**

A lo largo de las dos últimas décadas se han desarrollado una gran variedad de receptores con cavidades adecuadas para reconocer la geometría

"cuasi" esférica de los fullerenos,⁵⁰ entre los que hay que destacar las ciclodextrinas,⁵¹ azacoronas,⁵² ciclotriveratrilenos,⁵³ dendrímeros⁵⁴ o tiacalixarenos.⁵⁵ Especialmente interesantes son los ejemplos desarrollados con calixarenos⁵⁶ y en particular, los publicados por Atwood,⁵⁷ y Shinkai,⁵⁸ que utilizando el *p*-*terc*-butilcalix[8]areno consiguen precipitar selectivamente C₆₀ de una mezcla de fullerenos.

Por otro lado, los receptores que contienen dos o más subunidades de calixarenos han atraído una especial atención debido a que poseen mejores propiedades para la complejación.^{30,59} Las estructuras, en la mayoría de los casos, están formadas por un espaciador flexible que actúa como punto de conexión

⁵⁰ a) Gutsche, C. D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2269. b) Shinkai, S.; Ikeda, A. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 275. c) Hardie, M. J.; Raston, C. L. *Chem. Commun.* **1999**, 150. d) Diederich, F.; Gomez-Lopez, M. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 263.

⁵¹ a) Andersom, T.; Wastman, G.; Stenhagen, G.; Sundahl, M.; Wennerström, O. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 597-600. b) Kim, H.-S.; Jeon, J.-S. *Chem. Commun.* **1996**, 817.

⁵² Diederich, F.; Effing, J.; Jonas, U.; Jullien, L.; Plesniviy, T.; Ringsdorf, H.; Thilgen, C.; Weinstien, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *31*, 1599.

⁵³ a) Steed, J. W.; Junk, P. C.; Atwood, J. L.; Barnes, M. J.; Raston, C. L.; Burkhalter, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10346. b) Atwood, J. L.; Barnes, M. J.; Gardiner, M. G.; Raston, C. L. *Chem. Commun.* **1996**, 1449. c) Matsubara, H.; Shimura, T.; Hasegawa, A.; Semba, M.; Asano, K.; Yamamoto, K. *Chem. Lett.* **1998**, 1099. d) Ferder, D.; Heinrich, B.; Guillon, D.; Nicoud, J.-F.; Nierengarten, J.-F. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3501. e) Zhang, S.; Palkar, A.; Fragoso, A.; Prados, P.; de Mendoza, J.; Echegoyen, L. *Chem. Mater.* **2005**, *17*, 2063.

⁵⁴ a) Nierengarten, J.-F.; Oswald, L.; Eckert, J.-F.; Armaroli, N. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5681. b) Numata, M.; Ikeda, A.; Fukuhara, C.; Shaik, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6945.

⁵⁵ Kunsagi-Mate, S.; Szabo, K.; Bitter, I.; Nagy, G.; Kollar, L. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1387.

⁵⁶ a) Chrisophersen, C. *Acta Chem. Scand.* **1985**, *39B*, 517. b) Mizyed, S.; Georghiou, P. E.; Ashram, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2000**, 277. c) Makha, M.; Hardie, M. J.; Raston, C. L. *Chem. Commun.* **2002**, 1446. d) Haino, T.; Yanase, M.; Fukunaga, C.; Fukazawa, Y. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2025. e) Wang, J.; Gutsche, C. D. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4423.

⁵⁷ Atwood, J. L.; Koutsantonis, G. A.; Raston, C. L. *Nature* **1994**, *368*, 229.

⁵⁸ Suzuki, T.; Nakashima, K.; Shinkai, S. *Chem. Lett.* **1994**, 699.

⁵⁹ Z. Asfari, Z.; Weiss, J.; Vicens, J. *Synlett* **1993**, 719.

entre las cavidades de los macrociclos.⁶⁰ Sin embargo, sólo existen dos ejemplos descritos por Neri⁶¹ y Gutsche⁶² mediante acoplamiento oxidativo, de biscalix[n]arenos ($n = 4,5,6,8$) unidos directamente por su borde superior. Sólo se ha estudiado la complejación de fullerenos por UV-vis en disulfuro de carbono con el bi-*p-terc*-butil-calix[5]areno descrito por Gutsche,⁶² obteniendo constantes de asociación de 43 M^{-1} para C_{60} y 233 M^{-1} para C_{70} . Como era de esperar, dada la naturaleza dimérica de este receptor, estos valores son aproximadamente un orden de magnitud superiores a los observados para el monómero. No obstante, la selectividad hacia C_{70} es moderada, ($K_{C_{70}}/K_{C_{60}}$ es 5 veces más alta).⁶²

En el caso del receptor **72** se espera que los grupos *terc*-butilo unidos a las posiciones *para* de los macrociclos proporcionen una mejor complementariedad para la superficie del fullereno, lo que puede traducirse en un aumento de las constantes de asociación y una mayor selectividad hacia alguno de ellos.

Previamente, se realizó un estudio conformacional de este compuesto. La presencia, en ^1H -RMN, de dos sistemas anchos para los protones metilénicos del calixareno (ArCH_2Ar) y la aparición, en ^{13}C -RMN, de dos señales alrededor de 32 ppm para estos carbonos, indican que en disolución **72** se encuentra en una conformación *flattened cono*. Esta estructura fue confirmada por difracción de rayos-X, en la que se observa que las dos subunidades de calixarenos se encuentran en orientación *sin*, a diferencia del análogo *des-terc*-butilado descrito por Neri (Figura 2.38a).⁶¹ Por otro lado, el ángulo de inclinación de 43° para la

⁶⁰ a) Pérez-Adelmar, J. A.; Abraham, H.; Sánchez, C.; Rissanen, K.; Prados, P.; de Mendoza, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1009. b) Ikeda, A.; Shinkai, S. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1713. c) Haino, T.; Anase, Y. M.; Fukazawa, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 997. d) Castellano, R. K.; Rebek, Jr., J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3657.

⁶¹ a) Neri, P.; Bottino, A.; Cunsolo, F.; Piattelli, M.; Gavuzzo, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 166. (b) Bottino, A.; Cunsolo, M. F.; Piattelli, M.; Gavuzzo, E.; Neri, P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10065. c) Bottino, A.; Cunsolo, F.; Piattelli, M.; Garozzo, D.; Neri, P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8018.

⁶² Wang, J.; Borige, S. G.; Watson, W. H.; Gutsche, C. D. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8260.

unión bifenílica conlleva que los grupos *terc*-butilo estén alineados alrededor de una pared que hace más profunda la cavidad, además, los grupos fenólicos forman una red de enlaces de hidrógeno en cada subunidad, y las interacciones CH- π y CH-O entre cada una de las subunidades, ayudan a la estabilización adicional de la estructura en estado sólido. Aunque, lo más interesante es que dos moléculas de **72** se encuentran orientadas "cara a cara" formando una "pseudo-jaula" en la cuál se encuentran incluidas hasta cuatro moléculas de diclorometano (Figura 2.38. b).

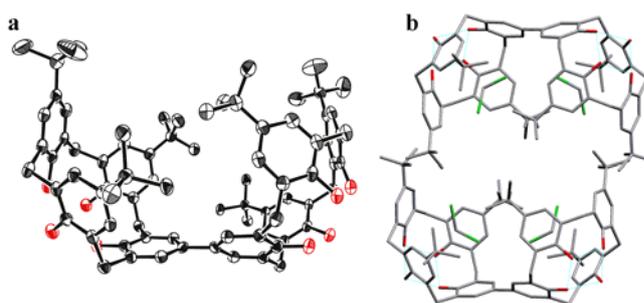


Figura 2.38. a) Estructura de rayos-X de **72**. b) Vista lateral de la pseudo-jaula formada por dos moléculas de **72**. Los átomos de hidrógeno han sido omitidos.

La complejación de C_{60} y C_{70} por el receptor **72** se realizó por valoración UV-vis en tolueno. Los experimentos de *Job plot* llevados a cabo para determinar la estequiometría de los complejos, indican que es dependiente de la concentración de receptor utilizada (Figura 2.39). A bajas concentraciones de receptor (0.14 mM), sobre todo en el caso del C_{70} , se observa que coexisten dos estequiometrías [(1:1) y (1:2) fullereno:**72**]. Por el contrario, a concentraciones más altas (1.14 mM), la formación de un complejo 1:2, es mucho más evidente en ambos casos, alcanzándose el máximo cerca de $\chi = 0.67$.

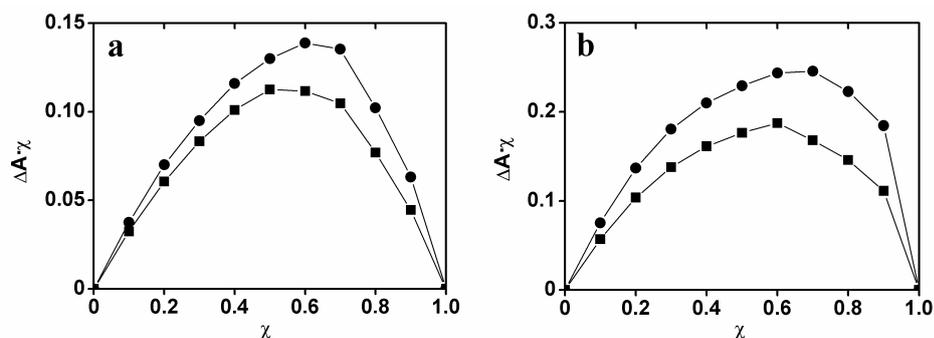


Figura 2.39. Job plots para la complejación de **72**: a) con C_{60} . b) con C_{70} .
Concentraciones: 0.14 mM (\square) y 1.4 mM (\bullet).

Se calcularon las constantes de estabilidad del complejo 1:2 formado entre C_{60} ó C_{70} y **72** respectivamente (Figura 2.40). Se eligió la técnica de UV-vis y se siguió la variación de la longitud de onda donde los fullerenos presentan un mínimo de absorción [437 nm para (C_{60}) y 418 nm para (C_{70})] (Tabla 2.8).

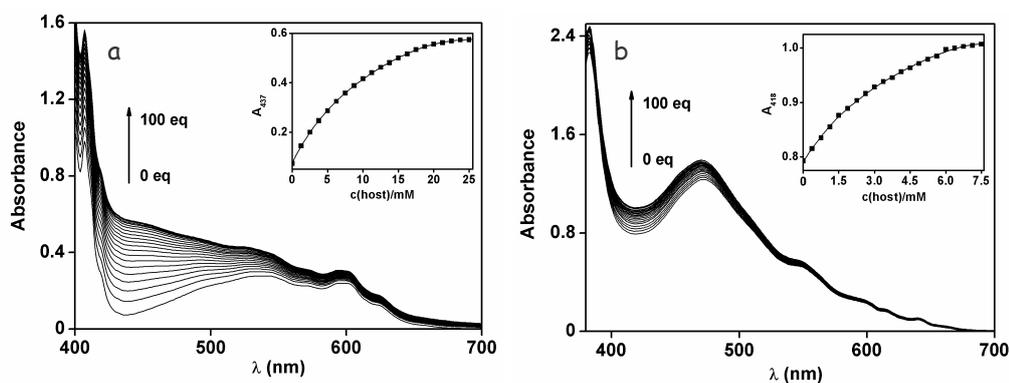


Figura 2.40. Variación del espectro UV-vis a 295 K de: a) C_{60} (5 mM). b) C_{70} (0.15 mM) por adición de **72** en tolueno.

Tabla 2.8. Constantes de complejación de **72** con C_{60} y C_{70} en tolueno.

Sustrato	$\log K_{11}$ (M^{-1})	$\log K_{12}$ (M^{-2})
C_{60}	1.9 ± 0.2	4.2 ± 0.2
C_{70}	2.3 ± 0.3	5.1 ± 0.4

Teniendo en cuenta que los valores de $\log K_{12}$ engloban una primera etapa de asociación 1:1, así como la dimerización con una segunda molécula del calixareno **72**, se puede deducir fácilmente que $\log K_{11}$ sería de 1.9 ± 0.2 y de $2.3 \pm 0.3 \text{ M}^{-1}$ para C_{60} y C_{70} respectivamente. Estos datos indican que el complejo formado entre **72** y C_{70} es aproximadamente ocho veces más fuerte que con C_{60} , lo que difiere notablemente de los resultados publicados por Gutsche para el bi-calix[5]areno donde se forma un complejo 1:1 relativamente débil con ambos fullerenos.⁶²

La selectividad de este receptor hacia C_{70} podría fundamentarse en la mejor orientación de la jaula formada por los dos bi-calix[4]arenos ortogonalmente colocados respecto al fullereno. Los cálculos realizados por dinámica molecular para los modelos moleculares optimizados, sugieren que la forma "ovoide" del C_{70} encaja mejor que la esférica del C_{60} en la cavidad dimerica del receptor **72** (Figura 2.41).⁶³

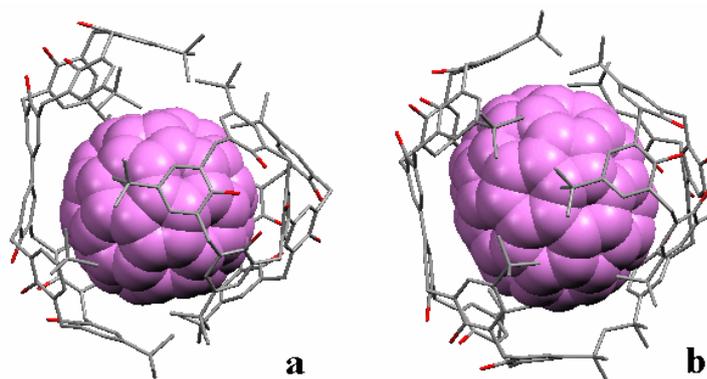


Figura 2.41. Vistas laterales de las estructuras optimizadas del complejo 2:1 del receptor **72**: a) con C_{60} , b) con C_{70} .

⁶³ Insight II/Discovery optimized structures (*in vacuo*, cvff force field calculation).

El complejo formado entre C_{60} y **72** se estudió además por técnicas electroquímicas.⁶⁴ El voltamograma cíclico (VC) de una solución de C_{60} (1 mM) en una mezcla tolueno:acetonitrilo (5:1) muestra las tres ondas electroquímicas correspondientes a la primera, segunda y tercera reducción respectivamente ($E_{\frac{1}{2}} = -0.48, -0.88, \text{ y } -1.42 \text{ V}$).⁶⁵ La adición de un equivalente de **72**, provoca dos efectos por un lado, se produce la disminución de la intensidad de la señal en torno a un 40 %, lo que indica la formación del complejo C_{60} :**72** reduciéndose la difusión del C_{60} al electrodo, y por otro, se observa un desplazamiento de las señales de reducción a potenciales más negativos (Figura 2.42a).

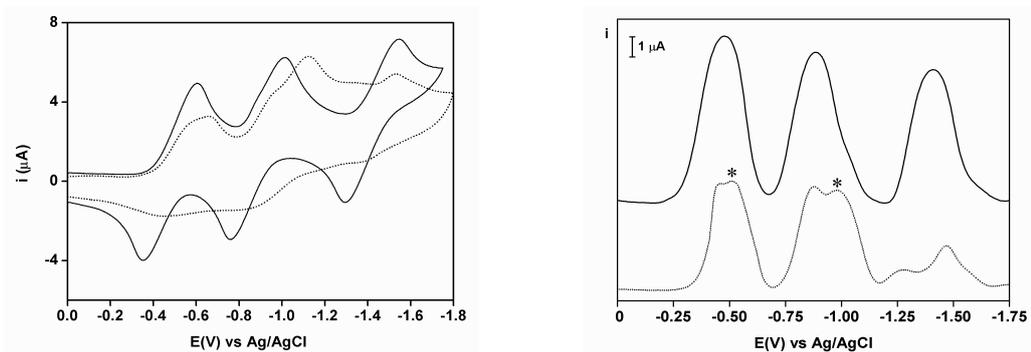


Figura 2.42. a) Voltametría cíclica. b) Voltamograma diferencial de pulso. Tolueno:acetonitrilo (5:1) [C_{60}] = 1 mM (—); en presencia de 1 equiv. de **72** (...). Electrolito soporte: [NBu_4PF_6] = 0.1 M. Electrodo de trabajo: 0.03 cm² Pt disc. Scan: 100 mV/s.

Hay que reseñar, que la segunda reducción es más difícil que la primera si se tiene en cuenta que el desplazamiento de esta señal a potenciales más negativos es de -100 mV, frente a los -30 mV encontrados para la adición del primer electrón. Por otro lado, se observa la desaparición del tercer paso de reducción, no obstante, y con el fin de comprobar que este hecho no se debía a procesos faradaicos, se realizaron estos experimentos a diferentes velocidades

⁶⁴ Estos experimentos se realizaron en colaboración con el Dr. Alex Frago (UAM).

⁶⁵ Echegoyen, L.; Echegoyen, L. E. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 593.

de barrido, encontrándose en todos ellos los mismos resultados, lo que sugiere la formación del complejo $C_{60}/\mathbf{72}$ (ver anexo I).

Por otra parte, la ausencia casi completa de corrientes anódicas en la voltametría cíclica indica que el proceso electroquímico es ahora química y electroquímicamente irreversible, sugiriendo que el complejo reducido es relativamente estable, al menos en la escala de tiempo de esta técnica.

Es interesante destacar, que las ondas de reducción se dividen en dos señales. Esta división es más evidente en el voltamograma diferencial de pulso (VDP) tanto del C_{60} aislado como del complejo (Figura 2.42b). Como se puede observar, las dos primeras señales de reducción muestran dos picos, uno al mismo potencial que el C_{60} libre, y otro desplazado a potenciales más negativos que podría corresponder al complejo (señalado con un asterisco en la figura 2.42b). Esto significa, que la incorporación de electrones al complejo está menos favorecida debido a su carácter rico de electrones. Variaciones similares se han descrito en la bibliografía para la complejación de C_{60} por calixarenos,^{66,67} o ciclotriveratrilenos.⁵³ Sin embargo, en estos casos los cambios fueron observados después de varios días de interacción, en contraste con los resultados obtenidos con $\mathbf{72}$, que son inmediatos, lo que indica una rápida complejación.

Por lo tanto, estos experimentos confirman que $\mathbf{72}$ forma un complejo estable con el C_{60} y completa los resultados obtenidos por UV-vis. Lamentablemente, la adición de un segundo equivalente de $\mathbf{72}$ provocó el ensanchamiento de las señales y la precipitación lenta del complejo y por tanto, no se pudo estudiar.

Los únicos ejemplos descritos de complejación de fullerenos por receptores relacionados, corresponden a los calix[4]naftalenos,⁵⁶ o a

⁶⁶ Chen, Z.; Fox, J. M.; Gale, P. A.; Pilgrim, A. J.; Beer, P. D.; Rosseinsky, M. J. *J. Electroanal. Chem.* **1995**, *392*, 101.

⁶⁷ Olsen, S. A.; Bond, A. M.; Lazarev, G.; Mahon, P. J.; Raston, C. L.; Tedesco, V.; Compton, R. G.; Marken, F.; Webster, R. D. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 2641.

tiacalix[4]arenos⁵⁵ Por lo tanto, hasta nuestro conocimiento, este es el primer ejemplo de complejacion de fullerenos por un *p-terc*-butil calix[4]areno.

2.3.6. Transporte de cationes por los canales 11-16.

Como ya se ha comentado uno de los métodos utilizados para detectar y cuantificar el transporte de iones en liposomas consiste en usar electrodos selectivos para ellos,⁶⁸ Gokel ha desarrollado una metodología para detectar Na⁺ y Cl⁻.^{42,69}

Las vesículas se prepararon en presencia de una disolución de NaCl para que quede ocluido en el interior del liposoma. La solución externa se sustituye por otra que carezca de este catión, utilizándose en este caso un buffer externo de cloruro de colina. El microelectrodo se inserta en la suspensión vesicular, se añade la molécula a estudiar y la liberación del ión se mide entre 500-3600 segundos. Por último, se adiciona el detergente con el fin de romper el liposoma y obtener el valor máximo de concentración del ión. Los datos obtenidos se normalizan respecto a este valor, expresándolos como fracción molar del ión liberado. Los ensayos se realizaron por triplicado para cada compuesto, y los datos finales reflejan el promedio de las tres pruebas.⁷⁰

En primer lugar se realizó el experimento con los compuestos **11**, **12** y el modelo **15** que presentan los restos aromáticos en las posiciones distales y el grupo azacorona en la zona central. Los resultados obtenidos indican que **12** (calix[4]areno) y **15** muestran un transporte moderado de catión sodio, mientras que **11** (calix[6]areno) presenta una actividad muy baja (Figura 2.43).

⁶⁸ a) Schendel, S. L.; Reed, J. C. *Methods Enzymol.* **2000**, *322*, 274. b) Lynch, A.; Diamond, D.; Leader, M. *Analyst* **2000**, *125*, 2264.

⁶⁹ Weber, M. E.; Schlesinger, P. H.; Gokel, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *126*, 636.

⁷⁰ Estos experimentos fueron llevados a cabo por el grupo de investigación del Prof. G. Gokel (Universidad de Missouri, USA).

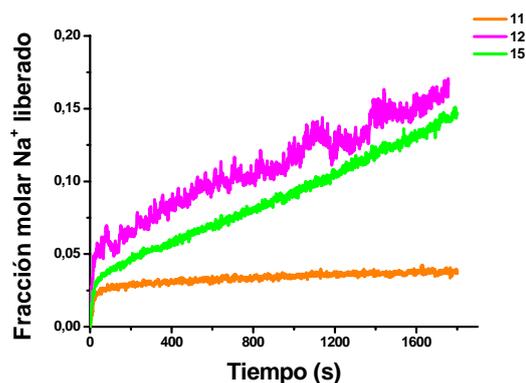


Figura 2.43. Transporte de sodio a través de liposomas que contienen $[\text{NaCl}] = 750 \text{ mM}$, y un buffer de HEPES 15 mM a $\text{pH } 7$. Los compuestos **11**, **12** y **15** se añadieron disueltos en isopropanol con una concentración de $37.5 \mu\text{M}$.

Se obtuvo un comportamiento diferente para los derivados **13**, **14** y el modelo **16** que presentan las azacoronas en las posiciones distales y el calixareno en la zona central. En este caso el transporte más eficaz se consiguió con el modelo sencillo **16**, cuya actividad es comparable a la descrita por Gokel para sus derivados basados en azacorona.⁴² Respecto a los canales que contienen calixarenos, sólo **14** (calix[4]areno) mostró una actividad moderada (Figura 2.44).

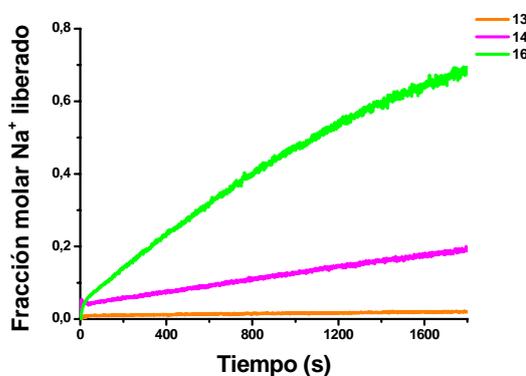


Figura 2.44. Transporte de sodio a través de liposomas que contienen $[\text{NaCl}] = 750 \text{ mM}$, y un buffer de HEPES 15 mM a $\text{pH } 7$. Los compuestos **13**, **14** y **16** se añadieron disueltos en isopropanol a una concentración de $37.5 \mu\text{M}$.

Estos resultados, indican que sólo los modelos de canal que presentan un calix[4]areno en su estructura son moderadamente activos frente al transporte de sodio a través de liposomas. Si se supone que el catión atraviesa la membrana sin pasar por el interior de la cavidad de los calixarenos **11-14**, el tamaño y flexibilidad de estos macrociclos no debería ser un factor limitante y tendrían que encontrarse actividades de transporte similares para todos ellos. Sin embargo, existen diferencias, lo que parece indicar que el catión debe pasar por el interior de la cavidad del macrociclo. Este comportamiento podría justificarse teniendo en cuenta la movilidad conformacional. Así, los compuestos **11** y **13** constituidos por calix[6]arenos son conformacionalmente flexibles, existiendo un equilibrio rápido entre dos conformaciones *cono* que dificulta el paso de los cationes y por lo tanto el que puedan actuar como canales. Por el contrario, los derivados **12** y **14** están formados por calix[4]arenos conformacionalmente rígidos, pero no hay que olvidar que se trata de una mezcla de conformeros donde el mayoritario era el cono parcial no simétrico, no apto para que el catión pase por el interior de la cavidad del macrociclo. En este caso sólo podría hacerlo a través del conformero cono (minoritario) lo que justificaría la baja actividad obtenida. No obstante, los estudios realizados son preliminares y será necesario llevar a cabo otros experimentos con otros cationes utilizando la técnica de patch-clamp.

En conclusión los compuestos **11-14** sintetizados atraviesan la membrana de los liposomas y la actividad del transporte del catión sodio está relacionada con la rigidez estructural que muestran las subunidades de calixareno.

2.4. Conclusiones

- 1.- Se ha sintetizado una nueva familia de receptores de cloruro basados en isoftalamidas (**1-3**) y piridinas (**4**) con diferente grado de pre-organización. La conformación *sin-sin* adecuada para la complejación con cloruro, se consigue mediante enlaces de hidrógeno intramoleculares entre el carbonilo

del grupo amida y los grupos fenólicos situados en posiciones 2 y 6 del anillo aromático.

- 2.- La preorganización del receptor mediante enlaces de hidrógeno intramoleculares aumenta la eficacia en el transporte de cloruro. Los compuestos **3a-b** que presentan restos alquílicos (butilo y octilo respectivamente) son los transportadores más eficientes.
- 3.- La actividad de transporte del derivado **3a** puede ser modulada en función del pH del medio.
- 4.- Se ha sintetizado una nueva familia de calix[6]arenos *des-terc*-butilados (**33** y **34**) y se ha determinado que se encuentran en una conformación 1,2,3-alternada tanto en estado sólido como en disolución (a baja temperatura). Es el primer ejemplo descrito de calix[6]arenos *des-terc*-butilados donde se ha restringido la movilidad conformacional (a baja temperatura).
- 5.- Se ha sintetizado un nuevo bi-arilcalix[4]areno (**72**) que es capaz de complejar fullerenos formando complejos de estequiometría 1:2 (fullereno:72). Se ha obtenido una selectividad ocho veces mayor hacia el C₇₀ sobre el C₆₀. Es el primer ejemplo de complejación de fullerenos por un *p-terc*-butilcalix[4]areno.
- 6.- Se han sintetizado cuatro nuevos compuestos (**11** y **13**) derivados del calix[6]areno, (**12** y **14**) derivados del calix[4]areno, y dos compuestos control (**15** y **16**) derivados del ácido 4-hidroxibenzoico. Estos compuestos presentan una subunidad de calixareno en las posiciones distales y un azacorona en la zona central (**11** y **12**) o bien un azacorona en los extremos y una subunidad de calixarenos en el centro de la estructura (**13** y **14**).
- 7.- Se han realizado los ensayos de transporte de Na⁺ en modelos micelares con los derivados **11-16**. Los compuestos **12** y **14** se comportan como canales de cationes, a diferencia de sus análogos de calix[6]arenos (**11** y **13**) que son

Transportadores y canales de iones

inactivos. La flexibilidad conformacional de estos macrociclos juega un papel fundamental en el mecanismo de transporte.

- 8.- Los estudios preliminares realizados sobre los compuestos **12** y **14** indican que los cationes pasan a través de la cavidad del macrociclo, al ser inactivos los derivados **11** y **13**.

2.5. Parte Experimental

Procedimientos generales

Análisis. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Gallenkamp en tubos abiertos. Los espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN se realizaron en espectrómetros Bruker DRX-500 (^1H -500 MHz) en los disolventes indicados en cada caso. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, δ) referidos al pico residual del disolvente. Los espectros de masas se registraron en un cromatógrafo Reflex para la ionización MALDI-TOF. Los datos se expresan en unidades m/z . Los análisis elementales se realizaron en un analizador LECO CHNS-932 y se expresan en tantos por ciento.

Cromatografía. Para la cromatografía en capa fina (CCF) se utilizaron cromatofolios Alugram Sil G/UV254 (Macherey-Nagel), Merck RP-18 F254 (fase reversa), y Merck 60 F²⁵⁴ (alúmina neutra), usando como agentes de revelado luz ultravioleta, ácido fosfomolibdico (en EtOH o en $\text{Ce}_2(\text{SO}_4)_3 / \text{H}_2\text{SO}_4 / \text{H}_2\text{O}$), verde de bromocresol, ninhidrina y ácido sulfúrico al 50% en EtOH. Para la cromatografía en columna se empleó gel de sílice SDS (Chromagel 60 AC.C, 40-60 μm , Chromagel 60 AC.C, 70-200 μm) y Scharlab (ASTM 60, 40-60 μm), siguiendo el procedimiento descrito por W. C. Still.⁷¹

Síntesis. Todos los reactivos comerciales (Acros, Aldrich, Fluka, Nova Biochem, Panreac) se emplearon sin purificación adicional. Los disolventes utilizados se

⁷¹ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. J. *Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

secaron y destilaron de acuerdo a los métodos convencionales,⁷² excepto el THF utilizado en reacciones de hidrogenación catalítica, que fue purificado por destilación sin ningún procedimiento de secado adicional.

Los siguientes productos se sintetizaron según métodos descritos en la bibliografía: ácido 4,6-dihidroxi isoftálico,^{11a} 4,6-dihidroxi isoftalato de dimetilo (20),^{11a} 4,6-dimetoxi isoftalato de dimetilo (21),⁷³ 5,11,17,23,29,35-hexa-*terc*-butil-37,38,39,40,41,42-hexahidroxi calix[6]areno (25),¹⁸ 37,38,39,40,41,42-hexahidroxi calix[6]areno (26),²⁴ tris-benciloximetil aminometano (30),^{28,27} 38,39,40,41,42-penta-hidroxi-37-(4-metilbenciloxi) calix[6]areno (31a),^{19b} 37,40-di-benciloxi-38,39,41,42-tetra-hidroxi calix[6]areno (32a),^{33b} 37,38,39,40,41,42-hexaquis-(metoxicarbonilmetiloxi) calix[6]areno (33a),⁷⁴ *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-tris-(hidroximetil) aminometano (41),²⁷ *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-tris-(benciloximetil) aminometano (42),²⁷ 37,40-di-benciloxi-5,11,17,23,29,35-hexa-*terc*-butil-38,39,41,42-tetra-hidroxi calix[6]areno (43a),^{22a} 5,11,17,23,29,35-hexa-*terc*-butil-38,39,41,42-tetra-hidroxi-37,40-di-(4-*terc*-butilbenciloxi)-38,39,41,42-tetra-hidroxi calix[6]areno (43b),^{22a} 5,11,17,23,29,35-hexa-*terc*-butil-37,40-di-(4-*terc*-butilbenciloxi)-38,39,41,42-tetra-hidroxi calix[6]areno (43c),^{22a} 5,11,17,23,29,35-hexa-*terc*-butil-37,40-di-(4-bromobenciloxi)-38,39,41,42-tetra-hidroxi calix[6]areno (43d),^{22a} 5,11,17,23,29,35-hexa-*terc*-butil-38,39,41,42-tetra-hidroxi-37,40-di-(4-nitrobenciloxi) calix[6]areno (43e),^{22a} 5,11,17,23,29,35-hexa-*terc*-butil-38,39,41,42-tetra-hidroxi-37,40-di-(4-metoxibenciloxi) calix [6]areno (43f),^{22a} 1,10-di-(12-aminododecil)-1,10-diaza-18-corona-6 (45),^{42a} *N*-(12-bromododecil) ftalamida (53),^{42a} 1,10-bis-(12-ftalimidododecil)-1,10-diaza-18-

⁷² Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*, 2ª Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1980.

⁷³ Yuan, L.; Sanford, A. R.; Feng, W.; Zhang, A.; Zhu, J.; Zeng, H.; Yamato, Ka.; Li, M.; Ferguson, J. S.; Gong, B. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 10660.

⁷⁴ Françoise, A.; Elizabeth, M. C.; Deasy, M.; Ferguson, G.; Harris, S. J.; Kaitner, B.; Lougt, A. J.; McKervey, M. A.; Marques, E.; Barbara, L. R.; Seward, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 8681.

Transportadores y canales de iones

corona-6 (**54**),^{42a} 37-benciloxi-5,11,17,23,29,35-hexa-*terc*-butil-38,39,40,41,42-penta-hidroxi calix[6]areno (**55**),^{25a} 37-benciloxi-5,11,17,23,29,35-hexa-*terc*-butil-38,39,40,41,42-penta-metoxi calix[6]areno (**56**),^{25a} 5,11,17,23,29,35-hexa-*terc*-butil-37-hidroxi-38,39,40,41,42-penta-metoxi calix[6]areno (**57**),^{25a} 25,26,27-tri-benzoiloxi-5,11,17,23-tetra-*terc*-butil-28-hidroxi calix[4]areno (**60b**),⁴⁶ 25,27,28-tri-benzoiloxi-11,17,23-tri-*terc*-butil-26-hidroxi calix[4]areno (**68**),⁴⁸ 1-bencil-10-(12-aminododecil)-1,10-diaza-18-corona-6 (**79**),^{42a} 1-bencil-1,10-diaza-18-corona-6 (**82**),^{42a} 1-bencil-10-(12-ftalimidododecil)-1,10-diaza-18-corona-6 (**83**).^{42a}

Convenios. Se utiliza notación inglesa para la separación de decimales (puntos en lugar de comas). Para la asignación de las señales de RMN se usa el acrónimo siguiente: Ar (aromático).

2.5.1. Transportadores de aniones basados en isoftalamidas

Procedimiento general A. Síntesis de isoftalamidas vía cloruro de ácido

Se enfría a 0 °C una disolución formada por el dicloruro del ácido isoftálico en DMF (70 mM). Se adiciona gota a gota una disolución de la amina correspondiente (1.5 eq/OH), Et₃N (2 eq/OH) en DMF (1ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 h, se elimina el disolvente a vacío el residuo se disuelve en CH₂Cl₂, y se lava con HCl 1M (3x 20 ml), se elimina el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía en columna (CH₂Cl₂/Et₂O 95:5).

Procedimiento general B. Síntesis de isoftalamidas vía aminolisis

Sobre una disolución del ester dimetílico del ácido isoftálico correspondiente en DMF (5 ml) se añade un exceso de la amina que proceda. La mezcla se calienta a 110 °C en un tubo cerrado durante 24h. Se enfría a temperatura ambiente y se adiciona HCl (1M), precipitando el producto como un sólido blanco.

***N,N'*-Dibutil isoftalamida (1a).**

Se sintetiza según el procedimiento general A descrito anteriormente, obteniéndose **1a**⁶ como un sólido blanco (75%).

P.f.: 83 °C

¹H RMN (500 MHz, CD₃CN) δ: 0.94 (t, 6H, *J* = 7.5 Hz, CH₃), 1.38 (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₃), 1.55 (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₂), 3.35 (m, 4H, NH-CH₂), 7.12 (sa, 2H, NH), 7.51 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, ArH), 7.89 (dd, 2H, *J* = 7.2 Hz, *J* = 2.2 Hz, ArH), 8.18 (t, 1H, *J* = 2.2 Hz, ArH).

¹³C RMN (125 MHz, CD₃CN, DEPT) δ: 14.0 (CH₃), 20.8, 32.4 (CH₂), 40.3 (NHCH₂), 126.5, 129.5, 130.5 (ArH), 136.3 (Ar), 167.2 (CO).

Impacto electrónico: (Iones positivos): 276.3[M]⁺.

Análisis elemental

Calculado para C₁₆H₂₄N₂O₂: C, 69.53 %; H, 8.75 %; N, 10.14 %.

Experimental : C, 69.50 %; H, 8.70 %; N, 10.12 %.

***N,N'*-Dioctil isoftalamida (1b).**

Se sintetiza según el procedimiento general A descrito anteriormente, obteniéndose **1b** como un sólido blanco (83%).

P.f.: 120 °C

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.91 (t, 6H, *J* = 7.4 Hz, CH₃), 1.34 (m, 12H, CH₂), 1.64 (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₂), 3.47 (m, 4H, NH-CH₂), 6.42 (sa, 2H, NH), 7.52 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, ArH), 7.93 (dd, 1H, *J* = 2.2 Hz, *J* = 8.1 Hz, ArH), 8.20 (s, 1H, ArH),

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT) δ: 14.1 (CH₃), 22.7, 27.0, 29.2, 29.3, 29.6, 31.8 (CH₂), 40.3 (NHCH₂), 125.2, 128.9, 129.7 (ArH), 135.1 (Ar), 166.7 (CO).

Impacto electrónico: (Iones positivos): 389.2[M]⁺

Análisis elemental

Calculado para C₂₄H₄₀N₂O₂: C, 74.18 %; H, 10.38 %; N, 7.21 %.

Experimental : C, 74.09 %; H, 10.40 %; N, 7.20 %.

***N,N'*-Di-(2-hidroxietil) isoftalamida (1c).**

Se sintetiza según el procedimiento general B descrito anteriormente, obteniéndose **1c** como un sólido blanco (79%).

P.f.: 133 °C

¹H RMN (500 MHz, *d*₆-DMSO) δ: 3.32 (t, 4H, *J* = 6.3 Hz, CH₂OH), 3.49 (t, 4H, *J* = 6.3 Hz, HN-CH₂), 4.68 (s, 2H, OH), 7.50 (m, 1H, ArH), 7.93 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 8.29 (s, 1H, ArH), 8.50 (t, 2H, *J* = 5.4 Hz, NH),

¹³C RMN (125 MHz, *d*₆-DMSO, DEPT) δ: 42.7 (CH₂-OH), 60.2 (NHCH₂), 126.6, 128.7, 130.2 (ArH), 135.2 (Ar), 166.0 (CO).

Impacto electrónico: (Iones positivos): 253.3 [M]⁺

Análisis elemental

Calculado para C₁₂H₁₆N₂O₄: C, 57.13 %; H, 6.39 %; N, 11.10 %.

Experimental: C, 57.04 %; H, 6.42 %; N, 11.13 %.

***N,N'*-Di-(2-hidroxipropil) isoftalamida (1d).**

Se sintetiza según el procedimiento general B descrito anteriormente, obteniéndose **1d** como un sólido blanco (63%).

P.f.: 237 °C

¹H RMN (500 MHz, *d*₆-DMSO) δ: 1.43 (m, 4H, -CH₂-), 3.08 (m, 4H, CH₂-OH), 3.21 (m, 4H, NH-CH₂), 4.25 (s, 2H, OH), 7.28 (s, 1H, ArH), 7.68 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, ArH), 8.02 (s, 1H, ArH), 8.31 (s, 2H, NH),

¹³C RMN (125 MHz, *d*₆-DMSO, DEPT) δ: 32.3 (CH₂), 36.6 (CH₂-OH), 58.5 (NHCH₂), 126.1, 128.2, 129.5 (ArH), 134.8 (Ar), 165.8 (CO).

Impacto electrónico: (Iones positivos): 281.1 [M]⁺

Análisis elemental

Calculado para C₁₂H₁₆N₂O₄: C, 59.99 %; H, 7.19 %; N, 9.99 %.

Experimental: C, 58.98 %; H, 7.16 %; N, 9.84 %.

***N,N'*-Di-(2-hidroxifenil) isoftalamida (1e).**

Se sintetiza según el procedimiento general A descrito anteriormente, obteniéndose **1e** como un sólido blanco (70%).

P.f.: 170 °C

¹H RMN (500 MHz, *d*₆-DMSO) δ: 6.85 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, ArH), 7.95 (m, 4H, ArH), 7.07 (m, 4H, ArH), 7.66(d, 2H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 8.13 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 8.53 (s, 1H, ArH), 9.69 (s, 2H, NH), 9.81 (sa, 2H, OH)

¹³C RMN (125 MHz, *d*₆-DMSO, DEPT) δ: 120.3, 126.9, 128.3, 128.5, 130.5 (ArH), 135.2, 136.7, 137.7 (Ar), 164.8 (CO).

Impacto electrónico: (Iones positivos): 349.1 [M]⁺

Análisis elemental

Calculado para C₂₀H₁₆N₂O₄: C, 68.96 %; H, 4.63 %; N, 8.04 %.

Experimental : C, 68.38 %; H, 4.69 %; N, 7.94 %.

***N,N'*-Di-(4-*n*-butilfenil) isoftalamida (1f).**

Se sintetiza según el procedimiento general A descrito anteriormente, obteniéndose **1f** como un sólido blanco (77%).

P.f.: 250 °C

¹H RMN (500 MHz, *d*₆-DMSO) δ: 0.89 (t, 6H, *J* = 7.3 Hz, CH₃), 1.33 (m, 4H, CH₂), 1.55 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂), 2.53 (m, 4H, NHCH₂), 7.18 (d, 4H, *J* = 7.3 Hz, ArH), 7.68 (m, 5H, ArH), 8.13 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 8.50 (s, 1H, ArH), 10.34 (s, 2H, NH).

¹³C RMN (125 MHz, *d*₆-DMSO, DEPT) δ: 13.9 (CH₃), 21.9, 33.5, 34.3 (CH₂), 120.3, 126.9, 128.3, 128.5, 130.5 (ArH), 135.2, 136.7, 137.7 (Ar), 164.8 (CO).

Impacto electrónico: (Iones positivos): 429.2 [M]⁺

Análisis elemental

Calculado para C₂₈H₃₂N₂O₄: C, 78.47 %; H, 7.53 %; N, 6.54 %.

Experimental : C, 78.43 %; H, 7.55 %; N, 6.52 %.

4-Hidroxi-isoftálato de metilo (17)

Se calienta a reflujo durante 24 h, una disolución formada por el ácido 4-hidroxi isoftálico (500 mg, 2.75 mmol) y H₂SO₄ (5 ml) en MeOH (50 ml). Se enfría a temperatura ambiente y se filtra el precipitado. Se lava con MeOH frío obteniéndose **17** como un sólido blanco (435 mg, 75%).

P.f.: 170 °C

¹H RMN (500 MHz, *d*₆-DMSO) δ: 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.93 (s, 3H, OCH₃) 7.43(m, 1H, ArH), 7.52 (m, 2H, ArH), 8.48 (s, 1H, ArH).

¹³C RMN (125 MHz, *d*₆-DMSO, DEPT) δ: 52.2, 52.4 (OCH₃), 117.4, 127.1, 132.9 (ArH) 136.7, 162.2 (Ar), 164.8, 169.3 (CO).

Impacto electrónico: (Iones positivos): 211.2 [M]⁺

Análisis elemental

Calculado para C₁₀H₁₀O₅: C, 57.14 %; H, 4.80 %.

Experimental : C, 57.08 %; H, 4.73 %.

4-Benciloxi-isoftalato de metilo (18).

Se calienta a reflujo durante 1 h una disolución de **17** (500 mg, 2.37 mmol), K₂CO₃ (1.3 gr, 9.6 mmol) en acetona (100 ml). A continuación se añade bromuro de bencilo (1.1 ml, 9.6 mmol). La mezcla se mantiene a reflujo durante 12 h. Se añade HCl 1M (125 ml), se agita durante 1h a temperatura ambiente y se extrae con CHCl₃. La fase orgánica se seca (MgSO₄). Se elimina el disolvente a vacío y el residuo obtenido se tritura en HCl (1M), obteniéndose **18** como un sólido blanco (661 mg, 93%). P.f.: 130 °C

¹H RMN (500 MHz, *d*₆-DMSO) δ: 3.93 (s, 3H, CH₃), 3.95 (s, 3H, CH₃), 5.28 (s, 2H, CH₂Ar), 7.07 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.44-7.35 (m, 5 H, ArH), 8.14 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 8.54 (s, 1H, ArH).

^{13}C RMN (125 MHz, d_6 -DMSO, DEPT) δ : 52.1, 52.2 (OCH₃), 70.62 (CH₂Ar), 122.5, 126.8, 128.1, 128.7, 133.7, 134.9 (ArH), 113.2, 120.6, 136.0, 161.5 (Ar), 165.8, 166.0 (CO).

Impacto electrónico: (Iones positivos): 301.3 [M]⁺

Análisis elemental

Calculado para C₁₇H₁₆O₅: C, 67.99 %; H, 5.37 %.

Experimental: C, 67.93 %; H, 5.32 %.

4-Benciloxi-*N,N'*-dibutil isoftalamida (19a).

Se sintetiza según el procedimiento general B descrito anteriormente a partir de **18**, obteniéndose **19a** como un sólido blanco (64%).

P.f.: 72 °C

^1H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 0.82 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH₃), 0.96 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH₃), 1.15, (m, 2H, CH₂), 1.38 (m, 2H, CH₂), 1.61 (m, 4H, CH₂-CH₂), 3.35 (m, 2H, NHCH₂), 3.46 (m, 2H, NHCH₂), 5.22 (s, 2H, CH₂Ar), 6.43 (sa, 1H NH), 7.16 (d, 1H, J = 8.3 Hz, ArH), 7.46 (m, 5 H, ArH), 7.88 (sa, 1H, NH), 8.13 (m, 1H, ArH), 8.53 (d, 1H, J = 2.2 Hz, ArH).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT) δ : 13.75, 13.8 (CH₃), 20.0, 20.2, 31.1, 31.7 (CH₂), 39.6, 39.9 (NHCH₂), 71.72 (CH₂Ar), 121.1, 127.7, 128.3, 129.0, 129.1, 129.6, 133.2 (ArH), 112.8, 121.05, 134.9, 158.9 (Ar), 164.3, 166.1 (CO).

Impacto electrónico: (Iones positivos): 383.5 [M]⁺

Análisis elemental

Calculado para C₂₃H₃₀N₂O₃: C, 72.22 %; H, 7.91 %; N, 7.32 %.

Experimental: C, 72.25 %; H, 7.97 %; N, 7.35 %.

4-Benciloxi-*N,N'*-dioctil isoftalamida (19b).

Se sintetiza según el procedimiento general B descrito anteriormente a partir de **18**, obteniéndose **19b** como un sólido blanco (58%).

P.f.: 101 °C

Transportadores y canales de iones

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.82-0.77 (m, 6H, CH₃), 1.50 (m, 12H, CH₂-CH₃), 3.35 (m, 2H NH-CH₂), 3.44-3.28 (m, 2H, NH-CH₂), 5.19 (s, 2H, CH₂Ar), 6.53 (sa, 1H, NH), 7.04 (d, 1H, J = 9.1 Hz, ArH), 7.36 (m, 5H, ArH), 7.79 (sa, 1H, NH), 8.01 (dd, 1H, J = 2.8 Hz, J = 9.1 Hz, ArH), 8.47 (d, 1H, J = 2.8 Hz, ArH).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT) δ: 14.1(CH₃), 22.6, 26.9, 27.1, 29.1, 29.11, 29.2, 29.3, 29.7, 31.8 (CH₂), 39.9, 40.2 (NHCH₂), 71.6 (CH₂Ar), 127.8, 128.2, 128.99, 129.0, 129.7, 133.1 (ArH), 112.8, 121.1, 135.0158.8 (Ar), 164.3, 164.1 (CO).

Análisis elemental

Calculado para C₃₁H₄₆N₂O₃: C, 75.26 %; H, 7.37 %; N, 5.66 %.

Experimental: C, 75.22 %; H, 7.33 %; N, 5.61 %.

4-Benciloxi-*N,N'*-di-(2-hidroxifenil) isoftalamida (19e).

Se sintetiza según el procedimiento general B descrito anteriormente a partir de **18**, obteniéndose **19e** como un sólido blanco (74%).

P.f.: 186 °C

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 5.56 (s, 2H, CH₂Ar), 6.82-7.03 (m, 8H, Ar), 7.32-7.64 (m, 10H, ArH), 7.80 (s, 1H, NH), 8.09 (d, 1H, J = 9.1 Hz, ArH), 8.29 (d, 1H, J = 9.1 Hz, ArH), 8.63 (s, 1H, ArH), 9.63 (s, 1H, NH), 10.19 (s, 1H, OH), 10.46 (s, 1H, OH).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT) δ: 70.91 (CH₂Ar), 114.5, 115.2, 116.6, 119.6, 120.8, 122.7, 124.6, 127.2, 127.7, 128.3, 128.8, 129.1, 131.7, 132.8 (ArH), 119.5, 124.9, 126.3, 136.1, 147.2, 150.0, 158.4 (Ar), 162.3, 164.7 (CO).

Impacto electrónico: (Iones positivos): 423.5 [M]⁺

Análisis elemental

Calculado para C₂₇H₂₂N₂O₃: C, 76.76 %; H, 5.25 %; N, 6.63 %.

Experimental: C, 76.72 %; H, 5.21 %; N, 6.60 %.

Procedimiento general C. Desbencilación de las isoftalamidas

Sobre una suspensión del derivado correspondiente y Pd/C (10 % eq) en MeOH se burbujea H₂ durante 15 min. La mezcla se agita a temperatura ambiente 2 h bajo atmósfera de hidrógeno. Se filtra sobre celita y el filtrado se concentra a sequedad obteniéndose el producto final como un sólido blanco.

Procedimiento general D. Síntesis de isoftalamidas vía trifenil fosfito

Se calienta a reflujo durante 24h una suspensión formada por el ácido (1 eq) y la amina correspondientes (3 eq), y trifenil fosfito (3 eq) en tolueno (0.17 mM). Se enfría a temperatura ambiente y el sólido resultante se filtra a vacío.

4-Hidroxi-*N,N'*-dibutil isoftalamida (2a).

Procedimiento 1. Se sintetiza según el procedimiento general C descrito anteriormente a partir de **19a**, obteniéndose **2a** como un sólido blanco (cuantitativo).

Procedimiento 2. Se sintetiza según el procedimiento general D descrito anteriormente a partir del ácido 4-hidroxi isoftálico, obteniéndose **2a** como un sólido blanco (72%).

P.f.: 93 °C.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.80 (m, 6H, CH₃), 1.24 (m, 4H, CH₂), 1.42 (m, 4H, CH₂-CH₂), 3.27 (m, 4H, NH-CH₂), 6.94 (d, 1H, *J*= 8.3 Hz, ArH), 7.24 (sa, 1H, N-H), 7.78 (sa, 1H, N-H), 7.84(d, 1H, *J*= 8.3 Hz, ArH), 8.49 (s, 1H, ArH), 13.07 (s, 1H, OH).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT) δ: 13.7 (CH₃), 20.09, 20.10, 31.3, 31.6, (CH₂), 39.6, 40.0 (NHCH₂), 114.6, 125.3, 132.3 (ArH), 118.3, 126.4, 164.0 (Ar), 169.3, 167.3 (CO).

Impacto electrónico: (Iones positivos): 292.24 [M]⁺

Análisis elemental

Calculado para $C_{16}H_{24}N_2O_3$: C, 65.73 %; H, 8.27 %; N, 9.58 %.

Experimental: C, 65.71 %; H, 8.33 %; N, 9.37 %.

4-Hidroxi-*N,N'*-dioctil isoftalamida (2b).

Procedimiento 1. Se sintetiza según el procedimiento general C descrito anteriormente a partir de **19b**, obteniéndose **2b** como un sólido blanco (cuantitativo).

Procedimiento 2. Se sintetiza según el procedimiento general D descrito anteriormente a partir del ácido 4-hidroxi isoftálico, obteniéndose **2b** como un sólido blanco (65%).

P.f.: 105 °C.

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.81-0.77 (m, 6H, CH_3), 1.17 (m, 12H, CH_2), 1.46 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3.29 (m, 4H, NH-CH_2), 6.34 (sa, 1H, N-H), 6.88 (d, 1H, $J=9.1$ Hz, ArH), 7.13 (sa, 1H, N-H), 7.60 (d, 1H, $J=9.1$ Hz, ArH), 8.18 (s, 1H, ArH), 12.98 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C RMN}$ (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 14.1 (CH_3), 22.6, 27.0, 27.04, 29.2, 29.3, 29.3, 29.4, 29.7, 31.8 (CH_2), 19.9, 40.3 (NHCH_2), 114.6, 124.5, 131.1 (ArH), 118.3, 126.5, 164.3 (Ar), 166.7, 169.4 (CO).

Impacto electrónico: (Iones positivos): 405.3 [M]⁺

Análisis elemental

Calculado para $C_{24}H_{40}N_2O_3$: C, 71.25 %; H, 9.97 %; N, 6.92 %.

Experimental: C, 71.23 %; H, 9.95 %; N, 6.87 %.

4-Hidroxi-*N,N'*- di-(2-hidroxietil) isoftalamida (2c).

Se sintetiza según el procedimiento general B descrito anteriormente a partir de **18**, obteniéndose **2c** como un sólido blanco (cuantitativo).

P.f.: 160 °C.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.50 (m, 4H, CH_2OH), 3.52 (m, 4H, HNCH_2), 4.50 (sa, 2H, OH), 6.92 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, ArH), 7.87 (dd, 1H, $J = 8.7, 2.1$ Hz, ArH), 8.22 (t, 1H, $J = 6.4$ Hz, NH), 8.40 (s, 1H, ArH), 8.86 (t, 1H, $J = 6.4$ Hz, NH), 12.91 (s, 1H, OH).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 41.8, 59.5 (CH_2), 40.0 (NHCH_2), 113.9, 125.5, 131.5 (ArH), 117.9, 126.2, 164.3 (Ar), 166.2, 169.4 (CO).

Impacto electrónico: (Iones positivos): 268.3 [M]⁺

Análisis elemental

Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 53.73 %; H, 6.01 %; N, 10.44 %.

Experimental : C, 53.54 %; H, 5.99 %; N, 10.38 %.

4-Hidroxi-*N,N'*-di-(2-hidroxifenil) isoftalamida (**2e**).

Se sintetiza según el procedimiento general B descrito anteriormente a partir de **18**, obteniéndose **2e** como un sólido blanco (cuantitativo).

P. f.: 182 °C.

^1H RMN (500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 6.86-6.83 (m, 2H, ArH), 6.97-6.93 (m, 3H, ArH), 7.04 (t, 1H, $J = 8.5$ Hz, ArH), 7.12 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, ArH), 7.70 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, ArH), 8.04 (dd, 2H $J = 2.1, 8.3$ Hz, ArH), 8.35 (d, 1H $J = 8.2$ Hz, ArH), 8.69 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz, ArH), 9.55 (s, NH), 9.75 (s, 1H, NH), 10.12 (s, 1H, OH), 10.80 (s, 1H, OH), 12.42 (s, 1H, OH).

^{13}C RMN (125 MHz, d_6 -DMSO, DEPT) δ : 115.2, 116.6, 117.5, 119.6, 119.7, 121.1, 224.4, 124.5, 127.3, 131.3, 133.1 (ArH), 119.2, 126.0, 126.1, 126.6, 147.3, 149.7, 159.6 (Ar), 163.2, 165.0 (CO).

Impacto electrónico: (Iones positivos): 365.1 [M]⁺

Análisis elemental

Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 65.93 %; H, 4.43 %; N, 7.69 %.

Experimental : C, 65.87 %; H, 4.40 %; N, 7.65 %.

***N,N'*-Di-(4-butilfenil)-4-hidroxi isoftalamida (2f).**

Procedimiento 1. Se sintetiza según el procedimiento general B descrito anteriormente a partir de **18**, obteniéndose **2f** como un sólido blanco (cuantitativo).

Procedimiento 2. Se sintetiza según el procedimiento general D descrito anteriormente a partir del ácido 4-hidroxi isoftálico, obteniéndose **2f** como un sólido blanco (90%).

P.f.: > 300° C.

¹H RMN (500 MHz, *d*₆-DMSO) δ: 0.90 (t, 6H, *J* = 7.3 Hz, CH₃), 1.31 (m, 4H, CH₂-CH₃), 1.55 (m, 4H, CH₂), 2.55 (m, 4H, NHCH₂), 7.09 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, ArH), 7.17 (m, 4H, ArH), 7.64 (m, 4H, ArH), 8.03 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, ArH), 8.57 (s, 1H, ArH), 10.14 (s, 1H, NH), 10.47 (s, 1H, NH), 12.20 (s, 1H, OH).

¹³C RMN (125 MHz, *d*₆-DMSO, DEPT) δ: 13.8 (CH₃), 21.7, 33.2 (CH₂), 39.2 (NHCH₂), 116.9, 120.2, 120.8, 128.3, 128.5, 129.3, 132.7 (ArH), 117.8, 125.8, 135.7, 136.9, 137.4, 138.3 (Ar), 164.4, 165.8 (CO).

Impacto electrónico: (Iones positivos): 445.2 [M]⁺

Análisis elemental

Calculado para C₂₈H₃₂N₂O₃: C, 75.65 %; H, 7.26 %; N, 6.30 %.

Experimental: C, 75.67 %; H, 7.26 %; N, 6.33 %.

***N,N'*-Dibutil-4,6-dimetoxi isoftalamida (22)**

Se sintetiza según el procedimiento general B descrito anteriormente a partir de **21**, obteniéndose **22** como un sólido blanco (68%).

P.f.: 215 °C.

¹H RMN (500 MHz, CD₃CN) δ: 0.94 (t, 6H, *J* = 7.5 Hz, CH₃), 1.37 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.52 (m, 4H, CH₂CH₂), 3.34 (m, 4H, NHCH₂), 4.00 (s, 6H, OCH₃), 6.65 (s, 1H, ArH), 7.71 (sa, NH), 8.61 (s, 1H, ArH).

^{13}C RMN (125 MHz, CD_3CN , DEPT) δ : 14.1 (CH_3), 20.9, 32.6 (CH_2), 40.0 (NHCH_2), 57.3 (OCH_3), 96.88, 136.44 (ArH), 115.9, 161.8(Ar), 161.8, 165.0 (CO).

Impacto electrónico: (Iones positivos): 337.5 [M]⁺

Análisis elemental

Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 64.26 %; H, 8.39 %; N, 8.33 %.

Experimental : C, 64.34 %; H, 8.45 %; N, 8.38 %.

4,6-Dibenciloxi isoftalato de dimetilo (23)

Se calienta a reflujo durante 1 h una disolución formada por **20** (500 mg, 1.9 mmol) y K_2CO_3 (1.3 gr, 9.6 mmol) en acetona (100 ml). A continuación se añade bromuro de bencilo (1.1 ml, 9.6 mmol). La mezcla se mantiene a reflujo durante 12 h. Se añade HCl 1M (125 ml), se agita durante 1h a temperatura ambiente y se extrae con CHCl_3 . La fase orgánica se lava con agua, se seca (MgSO_4) y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se tritura en HCl (1M), obteniéndose **23** como un sólido blanco (508 mg, 91%).

P.f.: 145 °C

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.19 (OCH_3), 5.17 (CH_2Ar), 6.55 (s, 1H, ArH), 7.33-7.47 (m, 10H, ArH), 8.52 (s, 1H, ArH).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 51.9 (OCH_3), 70.7 (CH_2Ar), 117.4, 127.1, 17.9, 128.9, 131.0, 132.9 (ArH), 113.5, 122.6, 136.7, 162.8(Ar), 165.5 (CO).

Impacto electrónico: (Iones positivos): 406.4 [M]⁺

Análisis elemental

Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_6$: C, 70.92 %; H, 5.46 %.

Experimental : C, 70.88 %; H, 5.41 %.

4,6-Dibenciloxi-*N,N'*-dibutil isoftalamida (24a)

Se sintetiza según el procedimiento general B descrito anteriormente a partir de **23**, obteniéndose **24a** como un sólido blanco (81%).

P.f.: 132 °C.

Transportadores y canales de iones

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.72 (m, 6H, CH₃), 1.07, (m, 4H, CH₂), 1.24 (m, 4H, CH₂), 3.24 (m, 4H, NHCH₂), 5.07 (s, 4H, CH₂Ar), 6.54 (s, 1H, ArH), 7.34 (m, 12H, ArH + NH), 8.93 (s, 1H, ArH).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT) δ: 14.1 (CH₃), 20.9, 32.6 (CH₂), 40.0 (NHCH₂), 70.1 (OCH₂Ar), 96.88, 127.0, 127.8, 128.6, 136.44 (ArH), 115.9, 136.2, 163.5, 161.8(Ar), 165.0 (CO).

Impacto electrónico: (Iones positivos): 489.3 [M]⁺

Análisis elemental

Calculado para C₃₀H₃₆N₂O₄: C, 73.74 %; H, 7.43 %; N, 5.73 %.

Experimental : C, 73.71 %; H, 7.40 %; N, 5.68 %.

4,6-Dibenciloxi-*N,N'*-dioctil isoftalamida (24b)

Se sintetiza según el procedimiento general B descrito anteriormente a partir de **23**, obteniéndose **24b** como un sólido blanco (74%).

P. f.: 138 °C.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.91 (t, 6H, *J*= 7.3 Hz, CH₃), 1.34-1.28 (m, 24H, CH₂), 3.33 (m, 4H, NHCH₂), 5.18 (s, 4H, CH₂Ar), 6.63 (s, 1H, ArH), 7.45 (sa, 10H, ArH), 7.52 (sa, 2H, NH), 9.03 (s, 1H, ArH).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT) δ: 14.1 (CH₃), 22.7, 27.0, 29.2, 29.22, 29.3, 31.9 (CH₂), 39.8 (NHCH₂), 71.7 (OCH₂Ar), 97.44, 12.1, 129.0, 135.0 (ArH), 115.9, 136.9, 159.4, 161.8(Ar), 164.1 (CO).

Impacto electrónico: (Iones positivos): 601.8 [M]⁺

Análisis elemental

Calculado para C₃₈H₅₂N₂O₄: C, 75.96%; H, 8.72 %; N, 4.66 %.

Experimental : C, 75.91 %; H, 8.69 %; N, 4.62 %.

4,6-Dibenciloxi-*N,N'*-di-(2-hidroxifenil) isoftalamida (24e)

Se sintetiza según el procedimiento general B descrito anteriormente a partir de **23**, obteniéndose **24e** como un sólido blanco (67%).

P.f.: 183 °C.

¹H RMN (500 MHz, *d*₆-DMSO) δ: 5.62 (s, 4H, CH₂ArH), 6.99-6.87 (m, 6H, ArH), 7.57-7.40 (m, 10H, ArH), 8.31 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, ArH), 8.83 (s, 1H, ArH), 10.15 (s, 2H NH), 10.39 (s, 2H, OH).

¹³C RMN (125 MHz, *d*₆-DMSO, DEPT) δ: 71.1 (OCH₂Ar), 99.9, 12.1, 123.8, 126.9, 128.3, 128.6, 129.0, 135.0 135.3 (ArH), 115.9, 136.9, 146.5, 159.1, (Ar), 164.3 (CO).

Impacto electrónico: (Iones positivos): 561.2 [M]⁺

Análisis elemental

Calculado para C₃₄H₂₈N₂O₆: C, 72.84%; H, 5.03 %; N, 5.00 %.

Experimental : C, 72.77 %; H, 4.98 %; N, 4.96 %.

***N,N'*-Dibutil-4,6-dihidroxi isoftalamida (3a)**

Procedimiento 1. Se sintetiza según el procedimiento general C descrito anteriormente a partir de **24a**, obteniéndose **3a** como un sólido blanco (cuantitativo).

Procedimiento 2. Se sintetiza según el procedimiento general D descrito anteriormente a partir del ácido 4,6-dihidroxi isoftálico, obteniéndose **3a** como un sólido blanco (68%).

P.f.: 170 °C.

¹H RMN (500 MHz, CD₃CN) δ: 0.96 (t, 6H, *J* = 7.3 Hz, CH₃), 1.44 (m, 4H, CH₂CH₃), 1.60 (m, 4H, CH₂), 3.39 (m, 4H, NHCH₂), 6.32 (s, 1H, ArH), 7.11 (sa, 2H, NH), 7.80 (s, 1H, AH), 13.25 (s, 2H, OH).

¹³C RMN (125 MHz, CD₃CN, DEPT) δ: 12.8 (CH₃), 19.5, 30.9 (CH₂), 38.7 (NHCH₂), 103.7, 126.1 (ArH), 106.5, 165.8 (Ar), 169.3 (CO).

Impacto electrónico: (Iones positivos): 309.2 [M]⁺

Análisis elemental

Calculado para C₁₆H₂₄N₂O₄: C, 62.32%; H, 7.84 %; N, 9.08 %.

Experimental : C, 62.71 %; H, 7.94 %; N, 8.92 %.

4,6-Dihidroxi-*N,N'*-dioctil isoftalamida (3b)

Procedimiento 1. Se sintetiza según el procedimiento general C descrito anteriormente a partir de **24b**, obteniéndose **3b** como un sólido blanco (cuantitativo).

Procedimiento 2. Se sintetiza según el procedimiento general D descrito anteriormente a partir del ácido 4,6-dihidroxi isoftálico, obteniéndose **3b** como un sólido blanco (66%).

P.f.: 150 °C.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.78 (m, 6H, CH₃), 1.15, (m, 4H, CH₂), 1.44 (m, 4H, CH₂), 1.60 (m, 16H, CH₂-CH₂-CH₂), 3.24 (m, 4H, NHCH₂), 6.41 (s, 1H, ArH), 6.94 (sa, 2H, NH), 7.89 (s, 1H, ArH), 12.73 (s, 2H, OH).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT) δ: 14.1 (CH₃), 22.6, 27.0, 29.2, 29.4, 31.8(CH₂), 40.0 (NHCH₂), 105.1, 126.4 (ArH), 107.6, 165.3 (Ar), 169.0 (CO).

Impacto electrónico: (Iones positivos): 421.3 [M]⁺

Análisis elemental

Calculado para C₂₄H₄₀N₂O₄: C, 68.54%; H, 9.59 %; N, 6.66 %.

Experimental : C, 68.41%; H, 9.57 %; N, 6.30 %.

4,6-Dihidroxi-*N,N'*-(2-hidroxietil) isoftalamida (3c)

Se sintetiza según el procedimiento general C descrito anteriormente a partir de **24c**, obteniéndose **3c** como un sólido blanco (89 %).

P.f.: 179 °C.

¹H RMN (500 MHz, *d*₆-DMSO) δ: 3.37 (m, 4H, CH₂), 3.55 (m, 4H, CH₂), 4.86 (t, 2H, *J*= 5.7 Hz, OH), 6.32 (s, 1H, ArH), 8.47 (s, 1H, ArH), 8.49 (t, 2H, *J*= 5.3 Hz, NH), 13.01 (s, 2H, OH).

¹³C RMN (125 MHz, *d*₆-DMSO, DEPT) δ: 41.8, 59.5 (CH₂), 40.0 (NHCH₂), 103.9, 129.5 (ArH), 107.9, 163.9 (Ar), 168.2 (CO).

Impacto electrónico: (Iones positivos): 285.1 [M]⁺

Análisis elemental

Calculado para $C_{12}H_{16}N_2O_6$: C, 50.70%; H, 5.67 %; N, 9.85 %.

Experimental : C, 50.76%; H, 5.72 %; N, 9.91 %.

4,6-Dihidroxi-*N,N'*-(3-hidroxiopropil) isoftalamida (3d)

Se sintetiza según el procedimiento general C descrito anteriormente a partir de **24d**, obteniéndose **3b** como un sólido blanco (86%).

P.f.: 284 °C.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.70 (m, 4H, CH_2), 3.35 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 3.48 (m, 4H, NHCH_2), 4.54 (t, 2H, $J = 5.3$ Hz, OH), 6.31 (s, 1H, ArH), 8.35 (s, 1H, ArH), 8.48 (t, 2H, $J = 4.5$ Hz, NH), 12.96 (s, OH).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 32.2, 36.3 (CH_2), 58.8 (NHCH_2), 103.3, 129.3 (ArH), 108.0, 163.8 (Ar), 168.1 (CO).

Impacto electrónico: (Iones positivos): 313.0 [M]⁺

Análisis elemental

Calculado para $C_{14}H_{20}N_2O_6$: C, 53.84%; H, 6.45 %; N, 8.97 %.

Experimental : C, 53.94%; H, 6.38 %; N, 8.92 %.

4,6-Dihidroxi *N,N'*-di-(2-hidroxifenil) isoftalamida (3e)

Se sintetiza según el procedimiento general C descrito anteriormente a partir de **24e**, obteniéndose **3e** como un sólido blanco (85%).

P.f.: 269 °C.

^1H RMN (500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 6.61 (s, 1H, ArH), 6.84-6.82 (m, 2H, ArH), 6.95-6.89 (m, 4H, ArH), 8.31 (m, 2H, ArH), 8.80 (s, 1H, ArH), 10.03 (s, 2H, NH), 10.58 (s, 2H, OH), 12.25(s, 2H, OH).

^{13}C RMN (125 MHz, d_6 -DMSO, DEPT) δ : 103.8, 115.1, 119.6, 121.0, 127.6, 135.8 (ArH), 112.5, 124.1, 147.2, 160.6 (Ar), 163.2 (CO).

Impacto electrónico: (Iones positivos): 381.3 [M]⁺

Análisis elemental

Calculado para $C_{20}H_{16}N_2O_6$: C, 63.16%; H, 4.24 %; N, 7.37 %.

Experimental : C, 63.04%; H, 4.15 %; N, 7.25 %.

N,N'-Di-(4-butilfenil)-4,6-dihidroxi isoftalamida (**3f**)

Procedimiento 1. Se sintetiza según el procedimiento general C descrito anteriormente a partir de **24f**, obteniéndose **3f** como un sólido blanco (cuantitativo).

Procedimiento 2. Se sintetiza según el procedimiento general D descrito anteriormente a partir del ácido 4,6-dihidroxi isoftálico, obteniéndose **3f** como un sólido blanco (76%).

P.f.: > 300 °C.

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 0.90 (t, 6H, J = 7.5 Hz, CH_3), 1.31 (m, 4H, CH_2), 1.55 (m, 4H, CH_2 - CH_2), 2.56 (m, 2H, CH_2), 6.49 (s, 1H, ArH), 7.19 (d, 4H, J = 8.3 Hz, ArH), 7.59 (d, 4H J = 8.3 Hz, ArH), 8.65 (s, 1H, ArH), 10.28 (s, 2H, NH), 12.42 (s, 2H, OH).

$^{13}\text{C RMN}$ (125 MHz, d_6 -DMSO, DEPT) δ : 13.8 (CH_3), 21.7, 33.1, 34.2 (CH_2) 103.5, 120.8, 128.5, 131.7 (ArH), 110.0, 135.8, 138.1, 162.9 (Ar), 165.9 (CO).

Impacto electrónico: (Iones positivos): 461.2 [M]⁺

Calculado para $C_{28}H_{32}N_2O_4$: C, 73.02%; H, 7.00 %; N, 6.08 %.

Experimental : C, 72.50%; H, 7.08 %; N, 6.13 %.

N,N'-Dibutil-2,6-piridindicaboxamida (**4a**)

Se sintetiza según el procedimiento general A descrito anteriormente a partir del dicloruro del ácido 2,6-piridin dicarboxílico, obteniéndose **4a** como un sólido blanco (77%).

P.f.: 97 °C.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.82 (t, 6H, *J* = 7.5 Hz, CH₃), 1.28 (m, 4H, CH₂), 1.51 (m, 4H, CH₂CH₂), 3.37 (m, 4H, NHCH₂), 7.94 (t, 1H, *J* = 8.8 Hz, ArH), 8.12 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz, NH), 8.28 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, ArH).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT) δ: 13.8 (CH₃), 20.2, 31.8 (CH₂), 39.4 (NHCH₂), 124.9, 140.0 (ArH), 149.0 (Ar), 163.7 (CO).

Impacto electrónico: (Iones positivos): 278.2 [M]⁺

Análisis elemental

Calculado para C₁₅H₂₃N₃O₂: C, 64.95 %; H, 8.36 %; N, 15.15 %.

Experimental : C, 64.90 %; H, 8.28 %; N, 15.09 %.

***N,N'*-Diocetil-2,6-piridindicarboxoamida (4b)**

Se sintetiza según el procedimiento general A descrito anteriormente a partir del dicloruro del ácido 2,6-piridin dicarboxílico, obteniéndose **4b** como un sólido blanco (72%).

P. f.: 99 °C.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.82 (t, 6H, *J* = 4.3 Hz, CH₃), 1.17 (m, 10H, CH₂), 1.53 (m, 4H, CH₂-CH₂), 3.37 (m, 4H, NH-CH₂), 7.98 (t, 1H, *J* = 5.3 Hz, ArH), 8.34 (d, 2H, *J* = 5.3 Hz, ArH), 8.53 (sa, 2H, NH).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT) δ: 14.0 (CH₃), 22.6, 27.1, 29.2, 29.3, 29.7, 31.8 (CH₂), 39.8 (NHCH₂), 124.8, 139.9 (ArH), 149.0 (Ar), 163.8 (CO).

Impacto electrónico: (Iones positivos): 390.3 [M]⁺

Análisis elemental

Calculado para C₂₃H₃₉N₃O₂: C, 70.91 %; H, 10.09 %; N, 10.79 %.

Experimental : C, 70.79 %; H, 10.19 %; N, 10.73 %.

2.5.2. Canales de aniones basados en calixarenos

38,39,40,41,42-Penta-hidroxi-37-(4-metilbenciloxi) calix[6]areno (31b)

Se calienta a reflujo durante 1 hora una suspensión formada por **26** (1 g, 1.57 mmol) y K_2CO_3 (239 mg, 1.73 mmol) en acetona (100 ml). A continuación se añade otra de bromuro de *p*-metilbencilo (320 mg, 1.73 mmol) en acetona (5 ml) y la mezcla de reacción se mantiene a reflujo durante 60 h. Se añade HCl 1M (125 ml), se agita durante 1h a temperatura ambiente y la mezcla se extrae con $CHCl_3$. La fase orgánica se lava con agua, se seca ($MgSO_4$) y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se tritura en MeOH, obteniéndose **31b** (872 mg, 75%), como un sólido blanco.

P.f. 172-175° C

1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.48 (s, 3H, $ArCH_3$), 3.52-4.52 (sa, 12H, $ArCH_2Ar$), 5.24 (s, 2H, OCH_2Ar), 6.85 (m, 5H, ArH), 7.02 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, ArH), 7.11-7.20 (m, 12H, ArH), 7.47 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz, ArH), 7.67 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz, ArH), 8.94 (s, 2H, OH), 9.72 (s, 1H, OH), 9.86 (s, 2H, OH).

^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$, DEPT) δ : 21.4 ($ArMe$), 31.0, 31.9 ($ArCH_2Ar$), 78.1 (OCH_2Ar), 120.6, 121.2, 122.2, 126.0, 127.6, 128.8, 128.9, 129.2, 129.3, 129.5, 129.6, 129.8 (ArH), 127.5, 127.6, 128.0, 128.1, 133.2, 133.4, 138.6, 149.0, 150.0, 151.8 (Ar).

MALDI-TOF: m/z (Ditrinol + NaI): 843.3 $[M]^+$, 867.3 $[M+Na]^+$.

Análisis elemental

Calculado para $C_{50}H_{44}O_6 \cdot MeOH$ (772.3): C, 79.25 %; H, 6.26 %.

Experimental: C, 79.28 %; H, 6.21 %.

Procedimiento general para la 1,4-di-O-alkilación de calix[6]arenos. A una disolución formada por **26** (200 mg, 0.31 mmol) en THF:DMF (9:1) anhidros (100 ml) se adiciona $KOSiMe_3$ (239 mg, 1.86 mmol) y la mezcla se enfría a 0 °C durante 15 min, a continuación se adiciona el correspondiente bromuro de bencilo (1.86

mmol) disuelto en THF (10 ml) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 4h. Se elimina el disolvente a vacío, el residuo obtenido se tritura con HCl 1M, se filtra el sólido y se purifica por recristalización con CHCl₃/MeOH (3:1).

38,39,41,42, -Tetra-hidroxi-37,40-di-(4-metilbenciloxi) calix[6]areno (32b)

Se sintetiza según el procedimiento general descrito anteriormente, a partir de **26** y bromuro del 4-metilbencilo, obteniéndose **32b** como un sólido blanco (227 mg, 87%).

P.f.: 136-138 °C

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 2.34 (s, 6H, CH₃), 3.80 (s, 4H, ArCH₂Ar), 3.95 (s, 8H, ArCH₂Ar), 5.02 (s, 4H, OCH₂Ar), 6.76 (t, 4H, *J* = 7.5 Hz, ArH), 6.99-7.06 (m, 18H, ArH), 7.26 (d, 4H, *J* = 7.9 Hz, ArH), 8.05 (s, 4H, OH).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT) δ 21.3 (CH₃), 31.5, 31.7 (ArCH₂Ar), 77.6 (OCH₂Ar), 120.2, 125.7, 128.4, 128.7, 129.0, 129.2, 129.4 (ArH), 127.0, 127.4, 132.4, 133.4, 138.4, 151.8, 152.6 (Ar).

MALDI-TOF: *m/z* 845.3 [M + H]⁺, 867.3 [M + Na]⁺, 889.3 [M + K]⁺.

Análisis elemental

Calculado para C₅₈H₅₂O₆ · 2CHCl₃: C, 66.49 %; H, 5.02 %.

Experimental : C, 66.09 %; H, 5.12 %.

38,39,41,42-Tetra-hidroxi-37,40-di-(4-bromobenciloxi) calix[6]areno (32c).

Se sintetiza según el procedimiento general descrito anteriormente, a partir de **26** y bromuro de 4-bromobencilo, obteniéndose **32c** como un sólido blanco (269 mg, 89%).

P.f.: 170-175 °C

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 3.77 (s, 4H, ArCH₂Ar), 3.96 (s, 8H, ArCH₂Ar), 4.97 [s, 4H, OCH₂Ar) 6.76 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H, ArH), 7.07 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H, ArH), 7.08-7.11 (m, 10H, ArH), 7.23 (s, 4H, ArH), 7.31 (s, 4H, ArH), 8.14 (s, 4H, OH).

Transportadores y canales de iones

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ 31.6, 31.8 (ArCH_2Ar), 76.5 (OCH_2Ar), 120.4, 126.0, 128.8, 129.2, 129.3, 129.4, 131.7 (ArCH), 122.5, 127.0, 127.4, 133.3, 134.3, 151.5, 152.5 (ArC).

MALDI-TOF: m/z 973.2 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, 995.2 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$, 1011.2 [$\text{M} + \text{K}$] $^+$.

Análisis elemental

Calculado para $\text{C}_{56}\text{H}_{46}\text{Br}_2\text{O}_6 \cdot 3\text{MeOH}$: C, 66.17 %; H, 5.46 %.

Experimental: C, 66.05 %; H, 5.88 %.

38,39,41,42-Tetra-hidroxi-37,40-di-(4-iodobenciloxi) calix[6]areno (32d)

Se sintetiza según el procedimiento general descrito anteriormente, a partir de **26** y bromuro de 4-iodobencilo, obteniéndose **32d** como un sólido blanco (258 mg, 87%).

P. f.: 190-193 °C

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 3.78 (s, 4H, ArCH_2Ar), 3.97 (s, 8H, ArCH_2Ar), 4.97 (s, 4H, OCH_2Ar), 6.76 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H, ArH), 7.09-7.11 (m, 18H, ArH), 7.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H, ArH), 8.17 (s, 4H, OH).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ 31.6, 31.8 (ArCH_2Ar), 76.6 (OCH_2Ar), 120.4, 126.1, 128.8, 129.3, 129.4, 129.5, 137.7 (ArCH), 94.3, 127.1, 127.5, 133.3, 135.0, 151.6, 152.4 (ArC).

MALDI-TOF: m/z 1069.1 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, 1091.1 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$.

Análisis elemental

Calculado para $\text{C}_{56}\text{H}_{46}\text{I}_2\text{O}_6 \cdot 2\text{MeOH}$: C, 61.49 %; H, 4.80 %.

Experimental: C, 61.74 %; H, 4.29 %.

Procedimiento general para la *O*-alquilación de calix[6]arenos con bromoacetatos de alquilo

Se calienta a 60° C durante 1h una suspensión formada por el calix[6]areno correspondiente (1 mmol) y K_2CO_3 (6.6 mmol) en acetona (100 ml). A continuación se adiciona el bromoacetato de alquilo (8.8 mmol) y la mezcla se

mantiene a reflujo durante seis días. Se elimina el disolvente a vacío y el residuo obtenido se disuelve en AcOEt, se lava con HCl (1M) y posteriormente con agua, se seca la fase orgánica (MgSO₄) y se elimina el disolvente a vacío. El sólido obtenido se purifica por precipitación con CHCl₃/MeOH (3:1).

37,40-Di-(4-metilbenciloxi)-38,39,41,42-tetraquis-(metoxicarbonilmetiloxi) calix[6]areno (33b).

Se sintetiza según el procedimiento general descrito anteriormente, a partir de **32b** y bromoacetato de metilo, obteniéndose **33b** como un sólido blanco (518 mg, 75%).

P. f.: 201-204 °C;

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 2.40 [s, 6H, Ar-CH₃(p)], 3.43 (s, 12H, OCH₃), 3.90 (s, 8H, OCH₂CO), 3.99 (s, 8H, ArCH₂Ar), 4.00 (s, 4H, ArCH₂Ar), 4.79 (s, 4H, OCH₂Ar), 6.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, ArH), 6.80 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H, ArH), 6.92 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H, ArH), 6.97 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H, ArH), 7.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H, ArH), 7.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 4H, ArH), 7.33 (d, *J* = 7.9 Hz, 4H, ArH).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT) δ: 21.3 [Ar-CH₃(p)], 29.7, 31.0 (ArCH₂Ar), 51.7 (OCH₃), 69.5 (OCH₂CO), 74.8 (OCH₂Ar), 124.1, 124.3, 128.0, 128.9, 129.1, 129.3, 130.0 (ArCH), 133.6, 133.9, 134.2, 134.6, 137.5, 154.7, 154.9 (ArC), 169.4 (CO).

MALDI-TOF: *m/z* (Ditranol + KI), 1155.5 [M + Na]⁺, 1171.4 [M + K]⁺.

Análisis elemental

Calculado para C₇₀H₆₈O₁₄

C, 74.19 %; H, 6.05 %.

Experimental :

C, 73.68 %; H, 6.35 %.

37,40-Di-(4-bromobenciloxi)-38,39,41,42-tetraquis-(metoxicarbonilmetiloxi) calix[6]areno (33c)

Se sintetiza según el procedimiento general descrito anteriormente, a partir de **32c** y bromoacetato de metilo, obteniéndose **33c** como un sólido blanco (555 mg, 80%).

P.f.: 203-205 °C;

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 3.62 (s, 12H, OCH₃), 3.99 (s, 12H, ArCH₂Ar), 4.15 (s, 4H, OCH₂Ar), 4.21 (s, 8H, OCH₂CO), 6.73 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H, ArH), 6.81 (d, *J* = 7.4 Hz, 4H, ArH), 6.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, ArH), 7.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H, ArH), 7.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H, ArH), 7.10 (d, *J* = 7.4 Hz, 4H, ArH), 7.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H, ArH).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT) δ 29.7, 30.6 (ArCH₂Ar), 51.9 (OCH₃), 69.7 (OCH₂CO), 73.5 (OCH₂Ar), 124.0, 124.6, 128.8, 129.5, 129.6, 129.8, 131.4 (ArCH), 121.4, 133.67, 133.76, 133.79, 136.5, 154.4, 154.7 (ArC), 169.5 (CO).

MALDI-TOF: *m/z* 1283.1 [M + Na]⁺, 1299.1 [M + K]⁺.

Análisis elemental

Calculado para C₆₈H₆₂Br₂O₁₄·2MeOH: C, 63.35 %; H, 5.32 %.

Experimental: C, 63.15 %; H, 5.51 %.

37,40-Di-(4-iodobenciloxi)-38,39,41,42-tetraquis-(metoxicarbonilmetiloxi) calix[6]areno (33d)

Se sintetiza según el procedimiento general descrito anteriormente, a partir de **32d** y bromoacetato de metilo, obteniéndose **33d** como un sólido blanco (94 mg, 78%).

P.f.: 208-211 °C.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 3.62 (s, 12H, OCH₃), 3.99 (s, 12H, ArCH₂Ar), 4.20 (s, 12H, OCH₂Ar, OCH₂CO), 6.74 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H, ArH), 6.81 (d, *J* = 7.3 Hz, 4H,

ArH), 6.88 (m, 6H, ArH), 6.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 4H, ArH), 7.09 (d, $J = 6.9$ Hz, 4H, ArH), 7.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H, ArH).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ 29.7, 30.6 (ArCH₂Ar), 51.9 (OCH₃), 69.7 (OCH₂CO), 73.6 (OCH₂Ar), 124.0, 124.6, 128.9, 129.6, 129.7, 137.3 (ArCH), 93.2, 133.7, 133.76, 133.78, 137.4, 154.7 (ArC), 169.5 (CO).

MALDI-TOF: m/z 1379.3 [M + Na]⁺, 1395.3 [M + K]⁺.

Análisis elemental

Calculado para C₆₈H₆₂I₂O₁₄: C, 60.19 %; H, 4.61 %.

Experimental: C, 60.57 %; H, 4.72 %.

37-Benciloxi-38,39,40,41,42-pentaquis-(metoxicarbonilmetiloxi) calix[6]areno (33e)

Se sintetiza según el procedimiento general descrito anteriormente, a partir de **31a** y bromoacetato de metilo, obteniéndose **33e** como un sólido blanco (130 mg, 81%).

P.f. 152-156 °C

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.45 (s, 3H, OCH₃), 3.53 (s, 6H, OCH₃), 3.56 (s, 6H, OCH₃), 4.02 (s, 18H, ArCH₂Ar + OCH₂CO), 4.10 (s, 4H, ArCH₂Ar), 4.62 (s, 2H, OCH₂Ar), 6.76 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz, ArH_r), 6.81 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, ArH), 6.82 (t, 2H, $J = 7.56$ Hz, ArH), 6.86 (t, 1H, $J = 7.59$ Hz, ArH), 6.96 - 7.07 (m, 12H, ArH), 7.33 - 7.37 (m, 3H, ArH), 7.38 (d, 2H, $J = 4.38$ Hz, ArH).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 29.7, 30.7, 30.9 (ArCH₂Ar), 51.8, 51.8, 51.8 (OMe), 69.5, 69.7 (OCH₂CO), 75.0 (OCH₂Ar), 124.1, 124.5, 127.8, 128.1, 128.4, 129.4, 129.5 (ArH), 133.7, 133.7, 133.8, 133.8, 134.1, 137.5, 154.6, 154.7, 154.9 (Ar), 169.4, 169.4, 169.5 (CO).

MALDI-TOF: m/z (Ditranol + NaI): 1109.2 [M+Na]⁺, 1125.2 [M+K]⁺.

Análisis elemental

Calculado para $C_{64}H_{62}O_{16}$: C, 70.71 %; H, 5.75 %.

Experimental : C, 70.88 %; H, 5.83 %.

37-(4-Metilbenciloxi)-38,39,40,41,42-pentaquis-(metoxycarbonilmetiloxi) calix[6]areno (33f)

Se sintetiza según el procedimiento general descrito anteriormente, a partir de **31b** y bromoacetato de metilo, obteniéndose **33f** como un sólido blanco (486 mg, 76%).

P.f. 185-187 °C

1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.40 (s, 3H, CH_3), 3.49 (s, 3H, CO_2Me), 3.52 (s, 6H, CO_2Me), 3.55 (s, 6H, CO_2Me), 4.01 (s, 4H, OCH_2CO), 4.02 (s, 12H, $ArCH_2Ar$), 4.09 (s, 6H, OCH_2CO), 4.63 (s, 2H, OCH_2Ar), 6.76-6.86 (m, 6H, ArH), 6.94-7.00 (m, 10H, $J = 7.2$ Hz, ArH), 7.03 (t, 2H, $J = 6.91$ Hz, ArH), 7.19 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.29 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, ArH).

^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$, DEPT) δ : 21.7 ($ArMe$), 30.8, 31.0 ($ArCH_2Ar$), 51.8, 51.8 (CO_2CH_3), 69.5, 69.6 (OCH_2CO), 74.9 (OCH_2Ar), 124.03, 129.5, 129.5, 129.6 (ArH), 133.7, 133.7, 133.8, 133.9, 134.1, 134.5, 137.5, 154.6, 154.7, 154.7, 155.0 (Ar), 169.4, 169.5 (CO).

MALDI-TOF: m/z (Ditranol + NaI): 1123.3 [$M+Na$] $^+$, 1139.3 [$M+K$] $^+$.

Análisis elemental

Calculado para $C_{58}H_{52}O_{16} \cdot 2H_2O$: C, 63.53 %; H, 5.13 %.

Experimental : C, 63.52 %; H, 5.20 %.

37,38,39,40,41,42-Hexaquis-(*terc*-butoxicarbonilmetiloxi) calix[6]areno (34a)

Se sintetiza según el procedimiento general descrito anteriormente, a partir de **26** y bromoacetato de *terc*-butilo, obteniéndose **34a** como un sólido blanco (1.70 g, 82%).

P.f. 168-171 °C

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.48 [s, 54H, (CH₃)₃], 4.09 (s, 12H, OCH₂CO₂), 4.13 (s, 12H, ArCH₂Ar), 6.53 (t, 6H, J = Hz, ArH); 6.69 (d, 12H, J = Hz, ArH).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT) δ: 28.1 [(CH₃)₃], 31.4 (ArCH₂Ar), 34.0 [C(CH₃)₃], 70.3 (OCH₂CO₂), 124.5, 129.3 (ArH_r), 133.7, 154.9 (ArH), 168.2 (CO).

MALDI-TOF: *m/z* (Ditranol + KI): 1343.6 [M+Na]⁺, 1359.5 [M+K]⁺.

Análisis elemental

Calculado para C₇₈H₉₆O₁₈: C, 70.89 %; H, 7.32 %.

Experimental: C, 70.87 %; H, 7.47 %.

38,39,41,42-Tetraquis-(*tert*-butoxicarbonilmetiloxi)-37,40-di-(4-metilbenciloxi) calix[6]areno (34b)

Se sintetiza según el procedimiento general descrito anteriormente, a partir de **32b** y bromoacetato de *tert*-butilo, obteniéndose **34b** como un sólido blanco (550 mg, 73%).

P.f.: 190-193 °C;

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.51 [s, 36H, C(CH₃)₃], 2.34 [s, 6H, Ar-CH₃(*p*)], 4.04 (s, 8H, ArCH₂Ar), 4.11 (s, 8H, ArCH₂Ar, OCH₂Ar), 4.26 (s, 8H, OCH₂CO), 6.52 (t, J = 7.5 Hz, 4H, ArH), 6.58 (d, J = 7.5 Hz, 4H, ArH), 6.75 (m, 4H, ArH), 6.83 (s, 2H, ArH), 6.95 (d, J = 7.5 Hz, 4H, ArH), 7.02 (d, J = 7.5 Hz, 4H, ArH), 7.08 (m, 4H, ArH).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT) δ: 21.3 [Ar-CH₃(*p*)], 28.1 [C(CH₃)₃], 30.8, 31.2 (ArCH₂Ar), 70.7 (OCH₂CO), 74.2 (OCH₂Ar), 81.6 [C(CH₃)₃], 123.7, 124.4, 127.8, 128.2, 128.8, 129.5 (ArCH), 129.7, 133.7, 134.3, 134.8, 136.6, 154.7, 155.2 (ArC), 168.4 (CO).

MALDI-TOF: *m/z* 1323.7 [M + Na]⁺, 1339.7 [M + K]⁺.

Análisis elemental

Calculado para $C_{82}H_{92}O_{14} \cdot 1.5CHCl_3 \cdot MeOH$: C, 67.09 %; H, 6.50 %.

Experimental : C, 66.58 %; H, 6.35 %.

37,40-Di-(4-bromobenciloxi)-38,39,41,42-tetraquis-(*terc*-butoxicarbonil metiloxi) calix[6]areno (34c).

Se sintetiza según el procedimiento general descrito anteriormente, a partir de **32c** y bromoacetato de *terc*-butilo, obteniéndose **34c** como un sólido blanco (625 mg, 80%).

P.f.: 210-213 °C

1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.55 [s, 36H, $C(CH_3)_3$], 3.48 (sa, 4H, OCH_2Ar), 4.06 (sa, 12H, $ArCH_2Ar$), 4.37 (s, 8H, OCH_2CO), 6.58 (br s, 8H, ArH), 6.71 (m, 4H, ArH), 7.01 (s, 6H, ArH), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H, ArH), 7.31 (br s, 4H, ArH).

^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$, DEPT) δ : 28.2 [$C(CH_3)_3$], 29.7, 30.2 ($ArCH_2Ar$), 70.9 (OCH_2CO), 73.0 (OCH_2Ar), 81.9 [$C(CH_3)_3$], 123.7, 124.5, 127.6, 129.6, 129.8, 131.1 (ArCH), 121.0, 133.6, 133.7, 134.4, 136.5, 154.4, 154.7 (ArC), 168.2 (CO).

MALDI-TOF: m/z 1451.7 [$M + Na$] $^+$, 1467.7 [$M + K$] $^+$.

Análisis elemental

Calculado para $C_{80}H_{86}Br_2O_{14} \cdot MeOH$: C, 66.48 %; H, 6.20 %.

Experimental : C, 65.86 %; H, 6.28 %.

38,39,41,42-Tetraquis-(*terc*-butoxicarbonilmetiloxi)-37,40-di-(4-iodobenciloxi) calix[6]areno (34d)

Se sintetiza según el procedimiento general descrito anteriormente, a partir de **32d** y bromoacetato de *terc*-butilo, obteniéndose **34d** como un sólido blanco (104 mg, 76%).

P.f.: 189-194 °C

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.55 [s, 36H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 3.49 (s, 4H, OCH_2Ar), 4.06 (s, 12H, ArCH_2Ar), 4.37 (s, 8H, OCH_2CO), 6.59 (s, 12H, ArH), 6.95-7.10 (m, 6H, ArH), 7.31-7.39 (m, 8H, ArH).

$^{13}\text{C RMN}$ (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 28.2 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 29.7, 30.2 (ArCH_2Ar), 70.9 (OCH_2CO), 73.2 (OCH_2Ar), 81.9 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 123.7, 124.6, 127.6, 129.8, 130.6, 137.1 (ArCH), 92.9, 133.59, 133.63, 134.4, 154.4, 154.7 (ArC), 168.2 (CO).

MALDI-TOF: m/z 1547.1 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$, 1563.1 [$\text{M} + \text{K}$] $^+$.

Análisis elemental

Calculado para $\text{C}_{80}\text{H}_{86}\text{I}_2\text{O}_{14}$:	C, 62.99 %; H, 5.68 %.
Experimental :	C, 63.15 %; H, 5.51 %.

5,11,17,23,29,35-Hexa-*terc*-butil-37,40-di-(4-metilbenciloxi)-38,39,41,42-tetraquis-(metoxicarbonilmetiloxi) calix[6]areno (44).

Se sintetiza según el procedimiento general descrito anteriormente, a partir de **43b** y bromoacetato de metilo, obteniéndose **44** como un sólido blanco (115 mg, 90%).

P. f.: 200-202 °C

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.20 [s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.61 [s, 36H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 2.40 (s, 6H, Ar- CH_3) 3.46-3.54 (sa, 12H, OCH_3), 3.82-4.15 (sa, 12H, ArCH_2Ar), 4.38-4.68 (sa, 8H, OCH_2CO), 4.92 (s, 4H, OCH_2Ar), 7.03-7.20 (sa, 8H, ArH), 7.23 (d, 4H, $J = 7.8$ Hz, ArH), 7.38 (s, 4H, ArH), 7.53 (d, 4H, $J = 7.8$ Hz, ArH).

$^{13}\text{C RMN}$ (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 21.2 [Ar- $\text{CH}_3(p)$], 31.3 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 30.1, 31.4 (ArCH_2Ar), 51.7 (OCH_3), 70.1 (OCH_2CO), 75.1 (OCH_2Ar), 80.7 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 128.5, 128.9, 129.1, 129.3 (ArH), 127.9, 133.9, 133.1, 134.5, 137.8, 146.0, 146.5, 152.7 (Ar), 169.5 (CO).

MALDI-TOF: m/z 1492.7 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$, 1508.7 [$\text{M} + \text{K}$] $^+$.

Análisis elemental

Calculado para $C_{94}H_{116}O_{14}$: C, 76.81 %; H, 7.95 %.

Experimental : C, 77.10 %; H, 8.15 %.

37,38,39,40,41,42-Hexakis-(hidroxicarbonilmetiloxi) calix[6]areno (29)

Se agita a temperatura ambiente durante 24h una disolución formada por **34a** (700 mg, 0.53 mmol) en TFA (7 ml). Se elimina el disolvente a vacío y el residuo obtenido se tritura con HCl 1M (10 ml). Se filtra el sólido obteniéndose **29** como un sólido blanco (538 mg, rendimiento cuantitativo).

P.f. 215-218 °C

1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 4.00 (s, 12 H, ArCH₂Ar), 4.41 (s, 12H, OCH₂CO), 6.75 (t, 6H, J = 7.1 Hz, ArH), 6.82 (d, 12H, J = 7.1 Hz, ArH).

^{13}C RMN (125 MHz, DMSO- d_6 , DEPT): 30.4 (ArCH₂Ar), 69.7 (OCH₂CO), 124.0, 128.8 (ArH), 133.5, 154.7 (Ar), 170.5 (CO).

MALDI-TOF: m/z (DHB): 1007.94 [M+Na]⁺, 1023.05 [M+K]⁺.

Análisis elemental

Calculado para $C_{54}H_{48}O_{18} \cdot 2H_2O$: C, 63.53 %; H, 5.13 %.

Experimental : C, 63.60 %; H, 5.36 %.

Procedimiento general para la hidrólisis los derivados de ésteres metílicos

A una suspensión 72 mM del calix[6]areno correspondiente en THF, se adiciona una disolución 3.5 M de LiOH en H₂O. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. Se elimina el disolvente a vacío y el residuo obtenido se tritura con HCl 1M (10 ml) y se filtra el precipitado.

38,39,41,42-Tetraquis-(hidroxicarbonilmetiloxi)-37,40-di-(4-metilbenciloxi)-calix[6]areno (27)

Se sintetiza a partir de **33b** (400 mg, 0.363 mmol) según el procedimiento general descrito anteriormente, obteniéndose **27** (370 mg, rendimiento cuantitativo) como un sólido blanco.

P.f. 120-122 °C

¹H RMN (500 MHz, C₂D₂Cl₄, 403 K) δ: 1.28 (s, 6H, ArCH₃), 3.86 (s, 8H, ArCH₂Ar), 3.90 (s, 4H, ArCH₂Ar), 3.92 (s, 4H, OCH₂Ar), 4.91 (s, 8H, OCH₂CO), 6.74 (t, 2H, J = 17.1 Hz, ArH), 6.74 (d, 4H, J = 17.1 Hz, ArH), 6.84 (d, 4H, J = 7.4 Hz, ArH), 6.90 (t, 4H, J = 7.4 Hz, ArH), 6.98 (d, 4H, J = 7.4 Hz, ArH), 7.14 (d, 4H, J = 7.8 Hz, ArH), 7.26 (d, 4H, J = 7.8 Hz, ArH).

¹³C RMN (125 MHz, d₆-DMSO) δ: 21.3 (CH₃), 30.0, 30.8 (ArCH₂Ar), 70.4 (OCH₂CO), 73.9 (OCH₂Ar), 123.8, 124.2, 127.7, 128.6, 128.8, 129.5, 130.2, 133.9, 134.0, 134.5 (CH_{Ar}), 134.8 (CH_{Ar}), 136.5 (CH_{Ar}), 154.7 (CH_{Ar}), 154.9 (CH_{Ar}), 171.0 (CO).

MALDI-TOF: m/z (DHB): 1099.5 [M+Na]⁺, 1116.5 [M+K]⁺.

Análisis elemental

Calculado para C₆₆H₆₀O₁₄: C, 73.59 %; H, 5.61 %.

Experimental: C, 70.48 %; H, 6.04 %.

38,39,40,41,42-Pentaquis-(hidroxicarbonilmetiloxi)-37-(4-metilbenciloxi)-calix[6]areno (28)

Se sintetiza a partir de **33f** (500 mg, 0.45 mmol) según el procedimiento general descrito anteriormente, obteniéndose **28** (470 mg, rendimiento cuantitativo) como un sólido blanco.

P.f. 212-214 °C

¹H RMN (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 2.25 (s, 3H, CH₃), 3.97 (s, 4H, ArCH₂Ar), 3.99 (s, 4H, ArCH₂Ar), 4.02 (s, 4H, ArCH₂Ar), 4.24 (s, 2H, OCH₂Ar), 4.38 (s, 10H,

Transportadores y canales de iones

OCH₂CO), 6.31(sa, 2H, ArH), 6.55 (s, 4H, ArH), 6.64 (m, 2H, ArH), 6.67 (m, 4H, ArH), 6.79 (m, 2H, ArH), 6.88 (m, 4H, ArH), 6.98 (m, 4H, ArH), 12.7 (s, 4H, OH).

¹³C RMN (125 MHz, *d*₆-DMSO, DEPT) δ: 21.6 (CH₃), 30.5, 30.7, 31.0 (ArCH₂Ar), 70.2, 70.4, (OCH₂CO), 74.6 (OCH₂Ar), 123.9, 124.3, 124.4, 128.0, 128.4, 129.0, 129.7, 130.2 (ArH), 133.4, 133.8, 134.0, 134.1, 134.2, 134.3, 134.7 (Ar), 170.8, 171.1 (CO)

MALDI-TOF: *m/z* (DHB): 1053.1 [M+Na]⁺.

Análisis elemental

Calculado para C₆₀H₅₈O₁₆ · 2H₂O: C, 68.00 %; H, 5.71 %.

Experimental: C, 68.48 %; H, 5.33 %.

Procedimiento general para la formación de amidas vía cloruro de ácido

Se calienta a reflujo durante 14 h una disolución 72 mM formada por el calix[6]areno correspondiente en CH₂Cl₂ y cloruro de oxalilo (66 eq/OH). Se elimina el disolvente y el exceso de cloruro de oxalilo a vacío y el residuo obtenido se disuelve en CH₂Cl₂ (30 mM) y se enfría a 0° C, adicionándose gota a gota una disolución formada por la amina correspondiente (1.5 eq/OH), Et₃N (2 eq/OH) en CH₂Cl₂ (1 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 h, se elimina el disolvente a vacío y el residuo obtenido se disuelve en CH₂Cl₂, se lava con HCl 1M (3x 20 ml) y posteriormente con agua, se seca (MgSO₄) y se elimina el disolvente a vacío.

38,39,41,42-Tetraquis-(butilaminocarbonilmetiloxi)-37,40-di-(4-metilbencil oxi) calix[6]areno (35).

Se sintetiza a partir de **27** (200 mg, 0.19 mmol) y butilamina (0.12 ml, 1.14 mmol) según el procedimiento general descrito anteriormente. Se purifica por cromatografía en columna (CH₂Cl₂/MeOH 2%), obteniéndose **35** como un sólido blanco (170 mg, 69%).

P.f.: 170 °C.

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 0.76 (t, 12H, J = 7.2 Hz, CH_3), 1.11-1.24 (m, 16H, CH_2), 2.25 (s, 6H, CH_3), 2.91-2.95 (m, 8H, CH_2), 3.93 (s, 12H, ArCH_2Ar), 4.18 (s, 8H, OCH_2CO), 4.37 (s, 4H, OCH_2Ar), 6.44 (t, 4H, J = 7.3 Hz, ArH), 6.65 (t, 2H, J = 7.7 Hz, ArH), 6.69 (d, 4H, J = 7.7 Hz, ArH), 7.78 (m, 4H, ArH), 6.84 (d, 4H, J = 7.7 Hz, ArH), 6.99-7.06 (m, 8H, ArH), 7.10 (s, 4H, NH).

$^{13}\text{C RMN}$ (125 MHz, d_6 -DMSO, DEPT) δ : 14.0 (CH_3), 19.9 (CH_2), 21.2 ($\text{CH}_3\text{-Ar}$), 30.7 (ArCH_2Ar), 31.5 (CH_2), 38.3 (CH_2), 71.8 (OCH_2CO), 74.4 (OCH_2Ar), 124.1, 124.7, 128.0, 128.7, 129.0, 129.2, 129.5 (ArH), 133.6, 133.7, 134.8, 137.0, 154.4, 155.2 (Ar), 167.7 (CO).

MALDI-TOF: m/z (Ditranol + NaI): 1319.7 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

Análisis elemental

Calculado para $\text{C}_{82}\text{H}_{95}\text{N}_4\text{O}_{10}$:	C, 75.90 %; H, 7.46 %; N, 4.36 %.
Experimental :	C, 75.78 %; H, 7.40 %; N, 4.24 %.

38,39,40,41,42-Pentaquis-(butilaminocarbonilmetiloxi)-37-(4-metilbenciloxi) calix[6]areno (36).

Se sintetiza a partir de **28** (200 mg, 0.19 mmol) y butilamina (0.12 ml, 1.14 mmol) según el procedimiento general descrito anteriormente. Se purifica por cromatografía en columna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 2%), obteniéndose **36** como un sólido blanco (193 mg, 77%).

P.f.: 200 °C.

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 0.75-0.82 (m, 15H, CH_3), 1.11-1.21 (m, 10H, CH_2), 1.23-1.33 (m, 10H, CH_2), 2.92-3.05 (m, 10H, CH_2), 3.95 (s, 4H, ArCH_2Ar), 3.97 (s, 8H, ArCH_2Ar), 4.17 (s, 4H, OCH_2CO), 4.19 (s, 4H, OCH_2CO), 4.21 (s, 2H, OCH_2CO), 4.76 (s, 2H, OCH_2Ar), 6.43-6.53 (m, 6H, ArH), 6.60-6.75 (m, 12H, ArH), 7.13 (s, 2H, NH), 7.26-7.30 (m, 5H, ArH), 7.35 (s, 1H, NH), 7.42 (s, 1H, NH).

Transportadores y canales de iones

¹³C RMN (125 MHz, *d*₆-DMSO, DEPT) δ: 13.1 (CH₃), 19.9 (CH₂), 31.0, 31.2, 31.5 (ArCH₂Ar), 31.5, 33.2 (CH₂), 37.7, 38.3, 39.4 (CH₂), 71.9, 72.1, 74.7 (OCH₂CO), 77.8 (OCH₂Ar), 124.3, 124.7, 128.0, 128.6, 129.0, 129.1, 129.3, 129.2 (ArH), 133.5, 133.6, 133.6, 133.7, 133.8, 137.9 154.6, 154.6, 154.8, 155.3 (Ar), 167.7, 167.8 (CO).

MALDI-TOF: *m/z* (Ditranol + NaI): 1292.8 [M+H]⁺ + 1314.8 [M+Na]⁺.

Análisis elemental

Calculado para C₇₉H₇₈N₅O₁₁: C, 73.40 %; H, 7.56 %; N, 5.42 %.

Experimental : C, 73.35 %; H, 7.60 %; N, 5.48 %.

37,38,39,40,42,42-Hexakis-(butilaminocarbonilmetiloxi) calix[6]areno (7)

Se sintetiza a partir de **29** (100 mg, 0.10 mmol) y butilamina (0.89 ml, 0.9 mmol) según el procedimiento general descrito anteriormente. Se purifica por cromatografía en columna (CH₂Cl₂/MeOH 5%), obteniéndose **7** como un sólido blanco (92 mg, 70%).

P. f.: 231°C

¹H RMN (500 MHz, *d*₆-DMSO) δ: 0.80 (t, 18H, *J* = 7.3 Hz, CH₃), 1.14-1.20 (m, 12H, CH₂), 1.22-1.30 (m, 12H, CH₂), 3.00-3.04 (m, 12H, CH₂), 3.98 (s, 12H, ArCH₂Ar), 4.20 (s, 12H, OCH₂CO), 6.49 (t, 6H, *J* = 7.2 Hz, ArH), 6.72 (d, 12H, *J* = 7.2 Hz, ArH), 7.38 (s, 6H, NH).

¹³C RMN (125 MHz, *d*₆-DMSO, DEPT) δ: 13.5 (CH₃), 19.4 (CH₂), 30.5 (ArCH₂Ar), 31.0 (CH₂), 37.9 (CH₂), 71.5 (OCH₂CO), 124.2, 128.6 (ArH), 133.1, 154.2 (Ar), 167.3 (CO).

MALDI-TOF: *m/z* (Ditranol + NaI): 1337.8 [M+Na]⁺.

Análisis elemental

Calculado para C₇₈H₁₀₁N₆O₁₂: C, 71.21 %; H, 7.81 %; N, 6.39 %.

Experimental : C, 71.14 %; H, 7.98 %; N, 6.32 %.

**38,39,41,42-Tetraquis-[[tris(benciloximetil)metilamino]carbonilmetiloxi]-
37,40-di-(4-metilbenciloxi) calix[6]areno (37).**

Se sintetiza a partir de **27** (100 mg, 0.095 mmol) y **30** (223 mg, 0.57 mmol) según el procedimiento general descrito anteriormente. Se purifica por cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo 3:1), obteniéndose **37** como un aceite amarillo (176 mg, 72%).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 2.25 (s, 6H, Me-Ar), 3.75 (s, 12 H, ArCH₂Ar + 4H OCH₂Ar + 24H OCH₂CO), 4.18 (s, 8H, OCH₂CO), 4.44 (s, 24H, OCH₂Ar), 6.10 (sa, 6H, ArH), 6.12 (sa, 4H, NH), 7.18 (d, 4H, J = 3.1 Hz, ArH), 7.21 (sa, 74H, ArH), 7.22 (d, 4H, J = 3.0 Hz, ArH).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT) δ: 21.2 (CH₃), 29.7 (ArCH₂Ar), 60.1 [C(CH₂O)₃], 68.7 [C(CH₂O)₃], 70.1 (OCH₂CO), 73.2 (OCH₂Ar), 125.0, 127.4, 127.5, 128.25, 128.4, 129.0 (ArH), 124.2, 128.7, 129.6, 133.4, 134.1, 138.3 (Ar), 168.2 (CO).

MALDI-TOF: *m/z* (Ditranol + NaI): 2592.0 [M+Na]⁺.

Análisis elemental

Calculado para C₁₆₆H₁₆₈N₄O₂₂: C, 77.63 %; H, 6.67 %; N, 2.16 %.

Experimental : C, 77.19 %; H, 6.79 %; N, 2.21 %.

**38,39,40,41,42-Pentaquis-[[tris(benciloximetil)metilamino]carbonilmetiloxi]-
37-(4-metilbenciloxi) calix[6]areno (38).**

Se sintetiza a partir de **28** (100 mg, 0.097 mmol) y **30** (257 mg, 0.66 mmol) según el procedimiento general descrito anteriormente. Se purifica por cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo 3:1), obteniéndose **38** como un aceite amarillo (196 mg, 70%).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 2.26 (s, 3H, CH₃), 3.78 (s, 12H, ArCH₂Ar), 3.87 (s, 30H, OCH₂C), 4.12 (s, 10H, OCH₂CO), 4.51 (s, 30H, OCH₂Ph), 4.55 (s, 2H, OCH₂Ph), 6.20 (sa, 5H, NH), 7.15-7.23 (m, 97H, ArH).

Transportadores y canales de iones

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 22.8 (CH_3), 29.4, 29.7, 30.0 (ArCH_2Ar), 60.0, 60.1 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_2\text{O})_3$), 68.7, 68.8 [$\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O})_3$], 70.2 (OCH_2CO), 73.3 (OCH_2Ar), 125.0, 127.4, 127.5, 128.3, 128.4, 129.0 (ArH), 124.2, 128.7, 129.6, 133.4, 134.1, 138.2, 138.3 (Ar), 167.9, 168.1 (CO).

MALDI-TOF: m/z (Ditranol + NaI): 2919.8 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

Análisis elemental

Calculado para $\text{C}_{185}\text{H}_{189}\text{N}_5\text{O}_{26}$: C, 75.80 %; H, 6.87 %; N, 2.33 %.

Experimental : C, 75.86 %; H, 6.82 %; N, 2.31 %.

7,38,39,40,42,42-Hexaquis-[{tris(benciloximetil)metilamino}carbonilmetiloxi] calix[6]areno (39)

Se sintetiza a partir de **29** (500 mg, 0.51 mmol) y **30** (1.8 g, 4.6 mmol) según el procedimiento general descrito anteriormente. Se purifica por cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo 3:1), obteniéndose **39** como un aceite amarillo (1.20 g, 73%).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.70 (s, 12H, ArCH_2Ar), 3.91 (s, 36H, OCH_2C), 4.18 (s, 12H, OCH_2CO), 4.44 (s, 36H, OCH_2Ph), 6.10 (sa, 6H, ArH), 6.50 (d, 12H, $J = 6.5$ Hz, ArH), 7.0 (sa, 6H, NH), 7.19 (m, 90H, ArH).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 29.8 (ArCH_2Ar), 60.1 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_2\text{O})_3$), 69.2 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O})_3$), 72.4 (OCH_2Ph), 73.4 (OCH_2CO), 125.2, 127.5, 128.3, 128.6, 133.5 (ArH), 129.6, 138.5 (Ar), 167.9 (CO).

MALDI-TOF: m/z (Ditranol + NaI): 3248.9 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

Análisis elemental

Calculado para $\text{C}_{204}\text{H}_{210}\text{N}_6\text{O}_{30}$: C, 75.95 %; H, 6.56 %; N, 2.61 %.

Experimental : C, 75.70 %; H, 6.45 %; N, 2.48 %.

Procedimiento general para la desbencilación de los calix[6]arenos derivados de *N*-butilamida

Sobre una suspensión del calixareno correspondiente y Pd/C (10% eq) en THF se burbujea H₂ durante 15 min. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h bajo atmósfera de hidrógeno. Se filtra sobre celita y el filtrado se concentra a sequedad obteniéndose el producto final como un sólido blanco.

37,38,40,41 -Tetraquis-(*N*-butilaminocarbonilmetiloxi)-39,42-di-hidroxi-calix[6]areno (5).

Se sintetiza a partir de **35** (200 mg, 0.15 mmol) según el procedimiento general descrito anteriormente, obteniéndose **5** como un sólido blanco (160 mg, cuantitativo).

P.f.: 242 °C

¹H RMN (500 MHz, *d*₆-DMSO) δ : 0.86 (t, 12H, *J* = 7.3 Hz, CH₃), 1.24-1.31 (m, 8H, CH₂), 1.40-1.44 (m, 8H, CH₂), 3.14-3.18 (m, 8H, CH₂), 3.91(s, 8H, ArCH₂Ar), 3.94(s, 4H, ArCH₂Ar), 4.58 (s, 8H, OCH₂CO), 6.62 (d, 8H, *J* = 4.5 Hz, ArH), 6.74 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, ArH), 6.86 (t, 4H, *J* = 4.5 Hz, ArH), 7.08 (d, 4H, *J* = 7.5 Hz, ArH), 8.04 (s, 4H, NH), 8.24 (s, 2H, OH).

¹³C RMN (125 MHz, *d*₆-DMSO, DEPT) δ : 13.6 (CH₃), 19.5 (CH₂), 29.8, 30.1 (ArCH₂Ar), 31.1 (CH₂), 37.9 (CH₂), 71.6 (OCH₂CO), 119.2, 124.2, 127.5, 128.5, 129.7 (ArH), 126.5, 133.1, 133.8, 152.7, 154.0 (Ar), 167.8 (CO).

MALDI-TOF: *m/z* (Ditranol + NaI): 1111.6 [M+Na]⁺.

Análisis elemental

Calculado para C₆₆H₈₁N₄O₁₀: C, 72.77 %; H, 7.40 %; N, 5.14%.

Experimental : C, 72.69 %; H, 7.46 %; N, 5.18 %.

37, 38, 39, 40, 41 -Pentaquis-(*N*-butilaminocarbonilmetiloxi)-42-hidroxi calix [6]areno (6).

Se sintetiza a partir de **36** (200 mg, 0.15 mmol) según el procedimiento general descrito anteriormente, obteniéndose **6** como un sólido blanco (189 mg, cuantitativo).

P.f.: 225°C

¹H RMN (500 MHz, *d*₆-DMSO) δ: 0.76-0.81 (m, 15H, CH₃), 1.09-1.17 (m, 10H, CH₂), 1.20-1.17 (m, 10H, CH₂), 2.90-3.02 (m, 10H, CH₂), 3.84 (s, 4H, ArCH₂Ar), 3.92 (s, 8H, ArCH₂Ar), 4.12 (s, 4H, OCH₂CO), 4.15 (s, 4H, OCH₂CO), 4.19 (s, 2H, OCH₂CO), 6.40-6.49 (m, 6H, ArH), 6.60-6.70 (m, 12H, ArH), 7.20 (s, 2H, NH), 7.35 (s, 1H, NH), 7.42 (s, 1H, NH).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 13.1 (CH₃), 19.9 (CH₂), 31.0, 31.2, 31.5 (ArCH₂Ar), 31.5, 33.2 (CH₂), 37.7, 38.3, 39.4 (CH₂), 71.9, 72.1, 74.7 (OCH₂CO), 124.3, 128.0, 128.6, 129.3, 129.2 (ArH), 133.5, 133.6, 133.6, 133.8, 137.9 154.6, 154.6, 154.8, 155.3 (Ar), 167.7, 167.8 (CO).

MALDI-TOF: *m/z* (Ditranol + NaI): 1203.5 [M+H]⁺ + 1226.5 [M+Na]⁺.

Análisis elemental

Calculado para C₇₉H₇₈N₅O₁₁ : C, 71.91 %; H, 7.63 %; N, 5.82 %.

Experimental : C, 71.99 %; H, 7.60 %; N, 5.88 %.

Procedimiento general para la desbencilación de calix[6]arenos tris-(aminometilados)

Sobre una suspensión del calixareno bencilado correspondiente y Pd/C (10% eq) en EtOH/AcOH 2:1 (150 ml) se burbujea H₂. La mezcla se agita a 45° C y bajo 45 bares de presión de hidrógeno durante 24h. Se filtra sobre celita y el filtrado se concentra a sequedad obteniéndose el producto final como un sólido blanco

39,42-Di-hidroxi-37,38,40,41-tetraquis-[{tris(hidroximetil)metilamino} carbonilmetiloxi] calix[6]areno (8).

Se sintetiza a partir de **37** (150 mg, 0.06 mmol) según el procedimiento general descrito anteriormente, obteniéndose **8** como un sólido blanco (60 mg, 81%).

P.f.: 195 °C

¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ : 3.75 (s, 12 H ArCH₂Ar + 24H OCH₂OH), 4.18 (s, 8H, OCH₂CO), 6.10 (sa, 6H, ArH), 6.12 (sa, 4H, NH), 7.18 (s, 4H, ArH), 7.21 (s, 4H, ArH) 7.22 (s, 4H, ArH).

¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD, DEPT) δ : 29.7 (ArCH₂Ar), 60.1 [C(CH₂OH)₃], 68.7 [C(CH₂OH)₃], 70.1, 70.4 (OCH₂CO), 125.0, 127.4, 128.3, 128.4, 129.0 (ArH), 124.2, 128.7, 129.6, 133.4, 134.1, 138.3 (Ar), 168.2 (CO).

MALDI-TOF: *m/z* (Ditranol + NaI): 1304.3 [M+Na]⁺.

Análisis elemental

Calculado para C₆₆H₈₀N₄O₂₂: C, 61.86 %; H, 6.29 %; N, 4.37 %.

Experimental : C, 62.10 %; H, 6.40 %; N, 4.51 %.

37-Hidroxi-38,39,40,41,42-pentaquis-[{tris(hidroximetil)metilamino} carbonilmetiloxi] calix[6]areno (9).

Se sintetiza a partir de **38** (150 mg, 0.05 mmol) según el procedimiento general descrito anteriormente, obteniéndose **9** como un sólido blanco (79 mg, 79%).

P.f.: 182 °C

¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ : 3.78 (s, 12H, ArCH₂Ar), 3.87 (s, 30H, OCH₂OH), 4.12 (s, 10H, OCH₂CO), 6.20 (sa, 5H, NH), 7.15-7.23 (m, 18H, ArH).

¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD, DEPT) δ : 29.4, 29.7, 30.0 (ArCH₂Ar), 60.0, 60.1 (C(CH₂O)₃), 68.7, 68.8 [C(CH₂O)₃], 70.2 (OCH₂CO), 125.0, 127.4, 128.3, 128.4, 129.0 (ArH), 124.2, 128.7, 129.6, 138.2, 138.3 (Ar), 167.9, 168.1 (CO).

Transportadores y canales de iones

MALDI-TOF: m/z (Ditranol + NaI): 1802.1 [M+Na]⁺.

Análisis elemental

Calculado para C₉₆H₁₃₉N₅O₂₆: C, 64.81 %; H, 7.87 %; N, 3.94 %.

Experimental : C, 65.05 %; H, 7.98 %; N, 4.02 %.

37,38,39,40,41,42-Hexakis-[[tris(hidroximetil)metilamino]carbonilmetiloxi] calix[6]areno (10)

Se sintetiza a partir de **39** (300 mg, 0.09 mmol) según el procedimiento general descrito anteriormente, obteniéndose **10** como un sólido blanco (140 mg, cuantitativo).

P.f.: 195 °C.

¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ: 3.73 (s, 36H, CH₂OH), 3.98 (s, 12H, ArCH₂Ar), 4.25 (s, 12H, OCH₂CO), 6.62 (sa, 6H, ArH), 6.79 (d, 12H, ArH).

¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD, DEPT) δ: 31.0 (ArCH₂Ar), 62.5 (CH₂OH), 63.5 [C(CH₂OH)₃], 72.9 (OCH₂CO), 126.8, 131.0 (ArH), 134.9, 155.5 (Ar), 171.7 CO).

MALDI-TOF: m/z (Ditranol + NaI): 1603.7 [M+H]⁺, 1626.7 [M+Na]⁺.

Análisis elemental

Calculado para C₇₈H₁₀₂N₆O₃₀: C, 58.42 %; H, 6.41 %; N, 5.24 %.

Experimental : C, 57.99 %; H, 6.13 %; N, 5.10 %.

2.5.3. Canales de cationes basados en calixarenos

5,11,17,23,29-Penta-*terc*-butil-37-hidroxi-38,39,40,41,42-penta-metoxi calix[6]areno (50)

Se agita a temperatura ambiente durante 30 min una suspensión formada por **57** (500 mg, 0.48 mmol), AlCl₃ 99.99% (1.9 gr, 14.37 mmol) en tolueno / nitrobenzono (1/2) (30 ml). Se añade HCl 1M (20 ml) y la mezcla se agita en las mismas condiciones 15 min. La fase orgánica se lava con agua, se seca (MgSO₄) y

se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se tritura en MeOH y se filtra a vacío, obteniéndose **50** como un sólido blanco (420 mg, 89%).

P.f. 170-172 ° C

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.02 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.15 [s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.16 [s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 3.00 (s, 6H, OCH₃), 3.17 (s, 6H, OCH₃), 3.43 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (sa, 4H, ArCH₂Ar), 3.93 (sa, 8H, ArCH₂Ar), 6.63 (m, 1H, ArH), 6.86 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, ArH), 6.90 (s, 2H, ArH), 6.94 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H, ArH), 6.99 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H, ArH), 7.03 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H, ArH), 7.08 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H, ArH), 7.52 (s, 1H, OH).

EM (MALDI-TOF) m/z (Ditranol + NaI), 987.1 [M+H]⁺, 1010.1 [M+Na]⁺.

5-Bromo-11,17,23,29,35-penta-*terc*-butil-38-hidroxi-37,39,40,41,42-penta-metoxi calix[6]areno (58)

Sobre una disolución formada por **50** (500 mg, 0.50 mmol) en CHCl_3 (50 ml) a 0° C se añade gota a gota Br_2 (0.13 ml, 2.5 mmol). Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante 1h. Se añade una disolución de NaHSO_3 10% (10 ml) y se agita durante 30 min. La fase orgánica se separa y se lava con brine (2 x 50 ml), se seca (MgSO_4) y el disolvente se elimina a vacío. El residuo obtenido se tritura en MeOH y se filtra a vacío obteniéndose **58** como un sólido blanco (490 mg, 92%).

P.f. 190° C

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.95 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.07 [s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.11 [s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 2.93 (s, 6H, OCH₃), 3.14 (s, 6H, OCH₃), 3.41 (s, 3H, OCH₃), 3.69 (sa, 4H, ArCH₂Ar), 3.85 (sa, 8H, ArCH₂Ar), 6.83 (s, 2H, ArH), 6.86 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, ArH), 6.91 (s, 2H, ArH), 6.94 (s, 4H, ArH), 6.99 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, ArH), 7.73 (s, 1H, OH).

EM (MALDI-TOF) m/z (Ditranol + NaI), 1064.6 [M+H]⁺, 1087.6 [M+Na]⁺.

38-Benciloxi-5-bromo-11,17,23,29,35-penta-*terc*-butil-37,39,40,41,42-penta-metoxi calix[6]areno (48)

Se calienta a reflujo, durante 1h y bajo atmósfera de argón, una suspensión formada por **58** (630 mg, 0.59 mmol) e NaH 60 % (36 mg, 0.88 mmol) en THF (40 ml). A continuación se añade bromuro de bencilo (0.11 ml, 0.88 mmol) y se mantiene la temperatura y la agitación durante 5 h más. Se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se elimina el disolvente a vacío, al residuo obtenido se le añade HCl 1 M (20 ml) y se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). Se combinan las fases orgánicas se lavan con agua y se secan (MgSO₄). Se elimina el disolvente a vacío y el residuo obtenido se tritura en MeOH y se filtra a vacío, obteniéndose **48** como un sólido blanco (439 mg, 65%).

P.f. 205° C

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ: 1.06 [s, 18H, C(CH₃)₃], 1.28 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.32 [s, 18H, C(CH₃)₃], 2.63 (s, 6H, OCH₃), 2.77 (s, 3H, OCH₃), 3.41 (s, 6H, OCH₃), 3.53 (sa, 6H, ArCH₂Ar), 3.86-4.00 (sa, 6H, ArCH₂Ar), 4.97 (s, 2H, OCH₂Ar), 6.77 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H, ArH), 6.87 (sa, 2H, ArH), 6.91 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H, ArH), 7.15 (s, 2H, ArH), 7.17 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H, ArH), 7.20 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H, ArH), 7.38-7.44 (m, 3H, ArH), 7.51-7.55 (m, 2H, ArH).

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ: 30.9 (ArCH₂Ar), 31.3, 31.5 [C(CH₃)₃], 34.1, 34.2 [C(CH₃)₃], 59.9, 60.0 (OCH₃), 74.7 (OCH₂Ar), 124.9, 126.6, 127.7, 127.9, 128.1, 128.6, 130.2 (ArH), 132.5, 133.4, 133.60, 133.64, 137.7, 145.8, 146.2, 153.4, 154.2 (ArC).

EM (MALDI-TOF) *m/z* (Ditranol + NaI), 1155.5 [M+H]⁺, 1177.4 [M+Na]⁺.

Análisis Elemental

Calculado para C₇₄H₉₁BrO₆·MeOH: C, 75.80 %; H, 8.06 %.

Experimental: C, 75.92 %; H, 8.14 %.

38-Benciloxi-11,17,23,29,35-penta-*terc*-butil-5-hidroxicarbonil-37,39,40,41,42-penta-metoxi calix[6]areno (46)

Procedimiento 1: Sobre una disolución, a -78°C y bajo atmósfera de argón, formada por **48** (150 mg, 0.13 mmol) en THF anhidro (10 ml) se adiciona gota a gota *t*-BuLi (0.15 ml, 0.16 mmol), la mezcla se agita en las mismas condiciones durante 15 min. A continuación se burbujea una corriente de CO_2 durante 10 min, manteniéndose la agitación durante 1h a temperatura ambiente. Se añade HCl 1M hasta pH ácido y se elimina el disolvente a vacío. Sobre el residuo obtenido se añade HCl 1M (10 ml) y se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 15 ml), se combinan las fases orgánicas, se lava con H_2O (2 x 20 ml) se seca (MgSO_4) y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna [sílica gel, hexano/THF (8/2)] obteniéndose **46** como un sólido blanco (110 mg, 76%).

Procedimiento 2: Se calienta a 150°C durante 24h y bajo atmósfera de argón una disolución formada por **59** (100 mg, 0.09 mmol) y HCl (3 ml) en DMSO (5 ml). Se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se elimina el disolvente a vacío, al residuo obtenido se le añade HCl 1 M (20 ml) y se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 30 ml). Se combinan las fases orgánicas se lavan con agua y se secan (MgSO_4). Se elimina el disolvente a vacío y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna [sílica gel, hexano/THF (8/2)] obteniéndose **46** como un sólido blanco (41 mg, 40%).

P.f.: 220°C

$^1\text{H RMN}$ ($\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 500 MHz, 403 K) δ : 0.99 [s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.20 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.25 [s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 2.69 (s, 6H, OCH_3), 2.88 (s, 3H, OCH_3), 3.29 (s, 6H, OCH_3), 3.90 (s, 12H, ArCH_2Ar), 4.97 (s, 2H, OCH_2Ar), 6.72 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, ArH), 6.85 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, ArH), 7.04 (s, 2H, ArH), 7.07 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, ArH), 7.15 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, ArH), 7.31-7.40 (m, 3H, ArH), 7.47-7.49 (m, 2H, ArH), 7.50 (s, 2H, ArH).

Transportadores y canales de iones

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ: 29.7, 30.2, 31.2 (ArCH₂Ar), 31.3, 31.5, 31.6 [C(CH₃)₃], 34.0, 34.1, 34.2 [C(CH₃)₃], 59.87, 59.96, 60.01 (OCH₃), 74.8 (OCH₂Ar), 124.8, 124.9, 126.8, 127.2, 127.7, 127.8, 128.0, 128.2, 128.5, 128.6, 129.7 (ArH), 132.4, 133.4, 133.5, 133.6, 135.7, 145.8, 146.2, 153.4, 154.3, 158.9 (ArC), 166.2 (CO).

EM (MALDI-TOF) *m/z* (Ditranol + NaI), 1143.8 [M+Na]⁺.

Análisis Elemental

Calculado para C₇₅H₉₂O₈: C, 80.32 %; H, 8.27 %.

Experimental : C, 80.21 %; H, 8.49 %.

38-Benciloxi-11,17,23,29,35-penta-*terc*-butil-5-ciano-37,39,40,41,42-penta-metoxi calix[6]areno (59)

Se calienta a 200° C durante 24h y bajo atmósfera de argón una suspensión formada por **48** (200 mg, 0.17 mmol) y CuCN (34 mg, 0.37 mmol) en *N*-metil pirrolidinona (15 ml). La mezcla se enfría a temperatura ambiente se añade HCl 1M (20 ml) y se agita en las mismas condiciones durante 30 min. El precipitado se filtra a vacío y se purifica por cromatografía en columna [sílica gel, hexano/THF (8/2)] obteniéndose **59** como un sólido blanco (95 mg, 51%).

P.f. 287° C

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ: 1.06 [s, 18H, C(CH₃)₃], 1.28 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.32 [s, 18H, C(CH₃)₃], 2.63 (s, 6H, OCH₃), 2.77 (s, 3H, OCH₃), 3.41 (s, 6H, OCH₃), 3.53 (sa, 6H, ArCH₂Ar), 3.86-4.00 (sa, 6H, ArCH₂Ar), 4.97 (s, 2H, OCH₂Ar), 6.77 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H, ArH), 6.87 (sa, 2H, ArH), 6.91 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H, ArH), 7.15 (s, 2H, ArH), 7.17 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H, ArH), 7.20 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H, ArH), 7.38-7.44 (m, 3H, ArH), 7.51-7.55 (m, 2H, ArH).

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ: 30.9 (ArCH₂Ar), 31.3, 31.5 [C(CH₃)₃], 34.1, 34.2 [C(CH₃)₃], 59.9, 60.0 (OCH₃), 74.7 (OCH₂Ar), 119.5 (CN), 126.6, 127.7, 127.9,

128.1, 128.6, 130.2 (ArH), 108.5, 132.5, 133.4, 133.60, 133.64, 137.7, 145.8, 146.2, 153.4, 154.2 (ArC).

EM (MALDI-TOF) m/z (Ditranol + NaI) 1103.5 [M+H]⁺, 1125.5 [M+Na]⁺.

Análisis Elemental

Calculado para C₇₅H₉₁NO₆: C, 81.70 %; H, 8.32 %; N, 1.27 %.

Experimental: C, 81.53 %; H, 8.17 %; N, 1.12 %.

5,11,17,23-Tetra-*terc*-butil-25,26,27-tris-benzoiloxi-28-Hidroxi calix[4]areno (Conformación cono parcial no simétrica) (60a)

Se agita, a temperatura ambiente durante 20 min y bajo atmósfera de argón, una disolución formada por **52** (1 g, 1.54 mmol) en piridina (30 ml). A continuación se adiciona cloruro de benzoílo (2.5 ml, 21.88 mmol) y la mezcla se agita en las mismas condiciones durante 60 h. Se elimina el disolvente a vacío, el residuo obtenido se disuelve en CH₂Cl₂, la fase orgánica se lava sucesivamente con HCl (1M) con agua, se seca (MgSO₄) y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se tritura en MeOH obteniéndose **60a** como un sólido blanco (1.03 gr, 70 %).

P. f.: 309-311 (P. f. biblio. 310-312)

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.73 [s, 18H, C(CH₃)₃], 0.86 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.45 [s, 18H, C(CH₃)₃], 3.50 [d, 2H, *J* = 13.6 Hz, ArCH₂Ar], 3.86 [d, 2H, *J* = 16.7 Hz, ArCH₂Ar], 4.06 [d, 2H, *J* = 16.7 Hz, ArCH₂Ar], 4.21 [d, 2H, *J* = 13.6 Hz, ArCH₂Ar], 6.55-6.60 (m, 4H, ArH), 6.64 (s, 1H, OH) 6.65 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, ArH), 6.95 (s, 1H, ArH), 6.99 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, ArH), 7.16 (m, 1H, ArH), 7.21 (m, 1H, ArH), 7.29 (s, 2H, ArH), 7.55 (m, 2H, ArH), 8.10 (m, 4H, ArH).

25-Benciloxi-5,11,17,23-tetra-*terc*-butil-26,27,28-tri-hidroxi calix[4]areno (Conformación cono) (62)

Sobre una suspensión, bajo atmósfera de argón, formada por **60a** (1 g, 1.04 mmol) e NaH 60% (353 mg, 8.84 mmol) en DMF (200 ml) se añade bromuro

Transportadores y canales de iones

de bencilo (0.15 ml, 1.25 mmol). La mezcla se agita 1 h a temperatura ambiente, se añade HCl (1M) y el precipitado obtenido se filtra a vacío obteniéndose **61** como un sólido blanco (875 mg, 80%). Este sólido se suspende en THF/MeOH (50/20 ml) se añade KOH (150 mg) y la mezcla se calienta a reflujo durante 10 h. Se elimina el disolvente a presión reducida, el residuo obtenido se disuelve en CH₂Cl₂ y la disolución orgánica se lava con HCl (1M) posteriormente con agua y se seca (MgSO₄). Se elimina el disolvente a vacío y el residuo obtenido se tritura en MeOH, obteniéndose **62** como un sólido blanco (565 mg, 92%).

P.f.: 189 °C

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.20 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.21 [s, 18H, C(CH₃)₃], 3.41 (m, 4H, ArCH₂Ar), 4.22 (d, 2H, *J* = 13.1 Hz, ArCH₂Ar), 4.34 (d, 2H, *J* = 13.1 Hz, ArCH₂Ar), 5.17 (s, 2H, OCH₂Ar), 6.96 (d, 2H, *J* = 2.4 Hz, ArH), 7.02 (s, 2H, ArH), 7.04 (d, 2H, *J* = 2.4 Hz, ArH), 7.06 (s, 2H, ArH), 7.47-7.52 (m, 3H, ArH), 7.70-7.74 (m, 2H, arH), 9.39 (s, 2H, OH), 9.99 (s, 1H, OH).

25-Benciloxi-5,11,17,23-tetra-*terc*-butil-26,27,28-tri-metoxi calix[4]areno (Conformación cono parcial no simétrica/cono 5:1) (63)

Sobre una suspensión, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, formada por **62** (1 gr, 1.35 mmol) e NaH 60% (580 mg, 14.5 mmol) en DMF (100 ml) se añade IMe (1.75 ml, 27.9 mmol). La mezcla se agita en las mismas condiciones durante 2 h más. Se concentra a sequedad y el residuo obtenido se disuelve en CH₂Cl₂. La disolución orgánica se lava con HCl (1M), posteriormente con agua, se seca (MgSO₄) y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna [gel de sílice (hexano/THF 8:2)], obteniéndose **63** como un sólido blanco (950 mg, 90%).

Conformación cono parcial no simétrica

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.07 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.10 [s, 18H, C(CH₃)₃], 1.33 [s, 9H, C(CH₃)₃], 2.93 (s, 3H, OMe), 3.07 (d, 1H, *J* = 13.0 Hz, ArCH₂Ar), 3.11 (d,

1H, $J = 13.2$ Hz, ArCH₂Ar), 3.62-3.64 (m, 4H, ArCH₂Ar), 3.63 (s, 3H, OMe), 3.64 (s, 3H, OMe), 4.01 (d, 1H, $J = 13.0$ Hz, ArCH₂Ar), 4.15 (d, 1H, $J = 13.0$ Hz, ArCH₂Ar), 4.68 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz, OCH₂Ar), 4.70 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz, OCH₂Ar), 6.17 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, ArH), 6.54 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, ArH), 6.56 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz, ArH), 6.93 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, ArH), 6.97 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, ArH), 7.02 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, ArH), 7.09 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, ArH), 7.13 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, ArH), 7.36-7.44 (m, 3H, ArH), 7.51-7.53 (m, 2H, ArH).

¹³C RMN (125 Hz, CDCl₃, DEPT) δ: 30.9, 31.1, 36.3, 36.8 (ArCH₂Ar), 31.2, 31.3, 31.32, 31.5 [C(CH₃)₃], 34.1, 34.2, 34.4 [C(CH₃)₃], 58.6, 60.0, 60.8 (OCH₃), 76.5 (OCH₂Ar), 125.2, 126.2, 126.5, 127.9, 128.4, 128.5, 130.2, 131.6 (ArH), 131.9, 132.7, 133.1, 134.6, 134.9, 136.2, 136.3, 137.6, 143.2, 144.0, 145.2, 154.9, 155.3 (Ar).

Conformación cono

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.89 [s, 9H, C(CH₃)₃], 0.92 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.31 [s, 18H, C(CH₃)₃], 3.16 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz, ArCH₂Ar), 3.17 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, ArCH₂Ar), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 6H, OMe), 4.29 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, ArCH₂Ar), 4.31 (d, 2H, $J = 8.00$ Hz, ArCH₂Ar), 4.75 (s, 2H, OCH₂Ar), 6.30 (s, 2H, ArH), 6.69 (s, 2H, ArH), 7.08 (d, 2H, $J = 2.4$ Hz, ArH), 7.18 (d, 2H, $J = 2.4$ Hz, ArH), 7.36-7.44 (m, 3H, ArH), 7.58-7.60 (m, 2H, ArH).

¹³C RMN (125 Hz, CDCl₃, DEPT) δ: 29.9, 30.1 (ArCH₂Ar), 31.2, 31.3, 31.5 [C(CH₃)₃], 34.1, 34.2, 34.3 [C(CH₃)₃], 60.5, 62.7 (OCH₃), 77.8 (OCH₂Ar), 125.7, 127.2, 129.0, 131.5 (ArH), 115.0, 128.1, 130.7, 141.2, 143.3, 152.2, 153.1 (Ar).

MALDI-TOF: m/z (Ditranol + NaI): 803.4 [M+Na]⁺.

Análisis elemental

Calculado para C₅₄H₆₈O₄ C, 83.03 %; H, 8.77 %.

Experimental : C, 82.89 %; H, 8.53 %.

**5,11,17,23-Tetra-*terc*-butil-28-hidroxi-25,26,27-tri-metoxi calix[4]areno
(Conformación cono/cono parcial simétrico 5:1) (64)**

Sobre una suspensión formada por **63** (0.5 gr, 0.64 mmol) y Pd/C (50 mg) en THF (50 ml) se burbujea H₂ durante 15 min. La mezcla se agita bajo atmósfera de hidrógeno durante 2 h. Se filtra sobre celita y el filtrado se concentra a sequedad obteniéndose **64** como un sólido blanco (483 mg, cuantitativa).

Conformación cono

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.83 [s, 18H, C(CH₃)₃], 1.34 [s, 9H, C(CH₃)₃], 3.22 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, ArCH₂Ar), 3.27 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, ArCH₂Ar), 3.84 (s, 6H, OCH₃), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 4.31 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, ArCH₂Ar), 4.33 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, ArCH₂Ar), 6.18 (s, 1H, OH), 6.54 (m, 2H, ArH), 6.56 (m, 2H, ArH), 7.02 (s, 2H, ArH), 7.09 (s, 2H, ArH).

¹³C RMN (125 Hz, CDCl₃, DEPT) δ: 30.1, 30.5, 31.2 [C(CH₃)₃], 31.0, 31.8 (ArCH₂Ar), 33.9, 34.1, 34.2 [C(CH₃)₃], 126.7, 127.2, 128.5, 129.7 (ArH), 127.6, 127.4, 128.8, 133.5, 134.8, 143.4, 143.8, 147.0, 148.0, 152.1 (Ar).

Conformación cono parcial simétrica

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.06 [s, 18H, C(CH₃)₃], 1.35 [s, 9H, C(CH₃)₃], 2.40 (s, 3H, OCH₃), 3.11 (d, 2H, *J* = 13.2 Hz, ArCH₂Ar), 3.63 (s, 6H, OCH₃), 3.77 (s, 4H, ArCH₂Ar), 3.92 (d, 2H, *J* = 13.2 Hz, ArCH₂Ar), 6.70 (m, 2H, ArH), 6.74 (s, 1H, OH), 6.97 (m, 2H, ArH), 7.09 (s, 2H, ArH), 7.16 (s, 2H, ArH).

¹³C RMN (125 Hz, CDCl₃) δ: 31.5, 32.2 [C(CH₃)₃], 31.0, 38.2 (ArCH₂Ar), 33.9, 34.7 [C(CH₃)₃], 124.7, 125.7, 126.8, 128.4, 129.1, 129.4, 130.2 (ArH), 116.8, 126.4, 127.5, 129.5, 133.9, 134.7, 143.6, 143.5, 147.5, 148.6, 152.5 (Ar).

MALDI-TOF: m/z (Ditranol + NaI): 713.3 [M+Na]⁺

Análisis elemental

Calculado para C₄₇H₆₂O₄·CH₃OH: C, 79.74 %; H, 9.20 %.

Experimental : C, 79.80 %; H, 9.25 %.

5,17-Di-*terc*-butil-25,27-Dihidroxi-26,28-di-metoxi calix[4]areno (Conformación cono) (65)

Se agita a temperatura ambiente durante 30 min una suspensión formada por **64** (100 mg, 0.015 mmol), AlCl_3 99.99% (40 gr, 0.28 mmol) en tolueno/nitrobenceno (1/2) (6 ml). Se añade HCl 1M (20 ml) y la mezcla se agita en las mismas condiciones 15 min. La fase orgánica se lava con agua, se seca (MgSO_4) y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se tritura en MeOH y se filtra a vacío, obteniéndose **65** como un sólido blanco (81 mg, 92%).

P.f.: 187 °C

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.87 [s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 3.24 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, ArCH_2Ar), 3.27 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, ArCH_2Ar), 3.84 (s, 6H, OCH_3), 4.31 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, ArCH_2Ar), 4.33 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, ArCH_2Ar), 6.18 (s, 2H, OH), 6.54 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz, ArH), 6.56 (m, 2H, ArH), 7.02 (s, 4H, ArH).

^{13}C RMN (125 Hz, CDCl_3 , DEPT) δ : 30.1, [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 31.0, 31.8 (ArCH_2Ar), 33.9, [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 126.7, 127.2, 128.5 (ArH), 127.6, 127.4, 128.8, 133.5, 134.8, 143.4, 143.8, 147.0, 148.0, 152.1 (Ar).

MALDI-TOF: m/z (Ditranol + NaI): 587.7 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$

Análisis elemental

Calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{O}_4$ C, 80.82 %; H, 7.85 %.

Experimental : C, 80.87 %; H, 7.89 %.

25-Benciloxi-5,11,17,23-tetra-*terc*-butil-26,27,28-tris-(etiloxietiloxi) calix[4]areno (Conformación cono) (66)

Se calienta a reflujo, durante 30 min y bajo atmósfera de argón, una suspensión formada por **62** (100 mg, 0.14 mmol) e NaH 60% (65 mg, 1.62 mmol) en DMF (15 ml). A continuación se adiciona 2-bromoetil etil éter (0.14 ml, 0.81 mmol) y la mezcla se mantiene en las mismas condiciones durante 48 h más. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se disuelve en CH_2Cl_2 , la

Transportadores y canales de iones

disolución orgánica se lava con HCl (1M), posteriormente con agua, se seca (MgSO_4) y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna [gel de sílice (hexano/THF 99:1)], obteniéndose **66** como un sólido blanco (108 mg, 81%).

P.f.: 177 °C

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.95 [s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.18 [s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.12-1.18 (m, 9H, OCH_2CH_3), 3.04 (d, 2H, $J = 13.0$ Hz, ArCH_2Ar), 3.27 (d, 2H, $J = 13.1$ Hz, ArCH_2Ar), 3.35-3.51 (m, 4H, OCH_2CH_3), 3.54-3.61 (m, 2H, OCH_2CH_3), 3.75-4.11 (m, 12H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.35 (s, 2H, $J = 13.1$ Hz, ArCH_2Ar), 4.41 (d, 2H, $J = 13.0$ Hz, ArCH_2Ar), 4.85 (s, 2H, OCH_2Ar), 6.62 (s, 4H, ArH), 6.90 (s, 4H, ArH).

$^{13}\text{C RMN}$ (125 Hz, CDCl_3 , DEPT) δ : 15.0, 15.1 (CH_3) 31.4, 31.5 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 32.1, 32.8 (ArCH_2Ar), 33.9, 34.1 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 67.5, 67.6 (OCH_2CH_3), 69.5, 69.55 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 71.3, 71.4 (OCH_2CH_2), 79.6 (OCH_2Ar) 124.6, 124.7, 127.2, 127.7, 129.0, 131.5 (ArH), 127.4, 127.9, 128.1, 134.7, 135.6, 143.1, 143.8, 147.0, 148.6, 151.5 (Ar).

MALDI-TOF: m/z (Ditranol + NaI): 977.6 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$.

Análisis elemental

Calculado para $\text{C}_{63}\text{H}_{86}\text{O}_7$: C, 79.20 %; H, 9.07 %.

Experimental: C, 79.05 %; H, 8.98 %.

5,11,17,23-Tetra-*terc*-butil-25,26,27-tris-etiloxietiloxi-28-hidroxi calix [4]areno (Conformación cono) (67)

Sobre una suspensión formada por **66** (320 mg, 0.33 mmol) y Pd/C (30 mg) en THF (50 ml) se burbujea H_2 durante 15 min. La mezcla se agita bajo atmósfera de hidrógeno durante 2 h. Se filtra sobre celita y el filtrado se concentra a sequedad obteniéndose **67** como un sólido blanco (297 mg, cuantitativa).

P.f.: 183 °C.

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.83 [s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.32 [s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.25-1.45 (m, 9H, OCH_2CH_3), 3.15 (d, 2H, $J = 13.0$ Hz, ArCH_2Ar), 3.23 (d, 2H, $J = 13.1$

Hz, ArCH₂Ar), 3.51-3.641 (m, 6H, OCH₂CH₃), 3.66-3.83 (m, 12H, OCH₂CH₂O), 4.36 (d, 2H, *J* = 13.1 Hz, ArCH₂Ar), 4.44 (d, 2H, *J* = 13.0 Hz, ArCH₂Ar), 5.76 (s, 1H, OH), 6.53 (s, 4H, ArH), 7.04 (s, 2H, ArH), 7.10 (s, 2H, ArH).

¹³C RMN (125 Hz, CDCl₃, DEPT) δ: 15.0, 15.1 (CH₃) 31.4, 31.5 [C(CH₃)₃], 32.1, 32.8 (ArCH₂Ar), 33.9, 34.1 [C(CH₃)₃], 67.5, 67.6 (OCH₂CH₃), 69.5, 69.55 (OCH₂CH₂O), 71.3, 71.4 (OCH₂CH₂), 125.7, 126.8, 128.4, 129.4, (ArH), 127.4, 127.9, 128.1, 134.7, 135.6, 143.1, 143.8, 147.0, 148.6, 151.5 (Ar).

MALDI-TOF: m/z (Ditranol + NaI): 887.6 [M+Na]⁺.

Análisis elemental

Calculado para C₅₆H₈₀O₇: C, 75.72 %; H, 9.08 %.

Experimental: C, 75.85 %; H, 9.15 %.

5,11,17,23-Tetra-*terc*-butil-28-hidroxi-25,26,27-tri-(3,5-dinitrobenzoil oxi) calix[4]areno (Conformación como parcial simétrica) (69)

Se agita, a temperatura ambiente 30 min bajo atmósfera de argón, una disolución formada por **52** (1.3 g, 2 mmol) y 1-metilimidazol (1.6 ml, 20 mmol) en acetonitrilo (100 ml). A continuación se adiciona cloruro de 3,5-dinitrobenzoílo (2.5 ml, 21.88 mmol) y se mantiene en las mismas condiciones durante 24 h más. Se elimina el disolvente a vacío, el residuo obtenido se disuelve en CH₂Cl₂ y la disolución orgánica se lava con HCl (1M) posteriormente con agua, se seca (MgSO₄) y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se tritura en MeOH, obteniéndose **69** como un sólido blanco (2.3 g, 95%).

P.f.: 284 °C (P.f. biblio.: 285-287 °C)

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.65 [s, 18H, C(CH₃)₃], 0.85 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.27 [s, 9H, C(CH₃)₃], 3.64 (d, 2H, *J* = 14.7 Hz, ArCH₂Ar), 3.93 (d, 4H, *J* = 14.4 Hz, ArCH₂Ar), 4.16 (d, 2H, *J* = 14.7 Hz, ArCH₂Ar), 5.87 (s, 1H, OH), 6.65 (d, 2H, *J* = 2.1 Hz, ArCH₂Ar), 7.04 (s, 2H, *J* = 2.1 Hz, ArCH₂Ar), 7.08 (s, 2H, ArH), 7.12 (s, 2H, ArH), 7.82 (sa, 2H, ArH), 8.89 (d, 4H, *J* = 2.1 Hz, ArH).

11,17,23-Tri-*terc*-butil-26-hidroxi-25,27,28-tri-(3,5-dinitrobenzoiloxi) calix[4]areno (Conformación cono parcial simétrica) (70)

Se agita durante 3 h a temperatura ambiente una suspensión formada por **69** (2.3 g, 1.87 mmol) y AlCl_3 99.99% (6.95 g, 52.1 mmol) en tolueno (100 ml). Se añade HCl 1M (100 ml) y la mezcla se agita durante 15 min. Se separan las fases y la orgánica se lava con agua, se seca (MgSO_4) y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se tritura en MeOH, obteniéndose **70** como un sólido blanco (2.05 g, 94%).

P.f.: > 300 °C (P.f. biblio.: 308-310 °C)

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.95 [s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.45 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 3.54 (d, 2H, $J = 14.1$ Hz, ArCH_2Ar), 3.58 (d, 2H, $J = 14.4$ Hz, ArCH_2Ar), 3.84 (d, 2H, $J = 14.1$ Hz, ArCH_2Ar), 4.13 (d, 2H, $J = 14.4$ Hz, ArCH_2Ar), 4.30 (s, 1H, OH), 6.77 (m, 4H, ArH), 6.94 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, ArH), 7.21 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, ArH), 7.44 (s, 24H, ArH), 8.73 (sa, 1H, ArH), 9.05 (sa, 6H, ArH), 9.16 (sa, 2H, ArH).

5,5'-Bi-(11,11',17,17',23,23'-hexa-*terc*-butil)-26,26'-di-hidroxi-25,25',27,27',28,28'-hexa-(3,5-dinitrobenzoiloxi) calix[4]areno (Conformación cono parcial simétrica) (71)

Se calienta, durante 24 h a 80 °C, una disolución formada por **70** (500 mg, 0.43 mmol) y NBS (379 mg, 2.13 mmol) en 2-metilbutanona (10 ml) en presencia de luz. La reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade NaHSO_3 15% (15 ml). Se separan las fases y la orgánica se lava con H_2O y se seca (MgSO_4). Se elimina el disolvente a vacío y el residuo obtenido se tritura en $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (3:1) obteniéndose **71** como un sólido (375 mg, 75%).

P.f.: >300° C

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.02 [s, 36H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.50 [s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 3.54 (d, $J = 14.4$ Hz, 4H, ArCH_2Ar), 3.63 (d, $J = 14.4$ Hz, 4H, ArCH_2Ar), 3.89 (d, $J = 14.5$

Hz, 4H, ArCH₂Ar), 4.15 (d, J = 14.5 Hz, 4H, ArCH₂Ar), 4.45 (sa, 2H, OH), 6.80 (d, 4H, J = 2.1 Hz, ArH), 6.86 (d, J = 2.2 Hz, 4H, ArH), 7.40 (s, 4H, ArH), 7.50 (s, 4H, ArH), 9.05-9.20 (m, 18H, ArH).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT) δ : 31.0, 31.5 [C(CH₃)₃], 31.7, 31.9 (ArCH₂Ar), 34.2, 34.7 [C(CH₃)₃], 121.9, 122.9, 126.0, 126.2, 127.3, 128.3, 129.1, 131.8 (ArH), 121.9, 122.9, 125.3, 125.9, 126.1, 130.0, 130.9, 131.8, 132.7, 132.8, 134.0, 142.4, 148.3, 148.6, 149.8, 152.0 (Ar), 161.7, 162.0 (CO).

MALDI-TOF m/z (Ditranol + NaI): 2347.3 [M + H]⁺, 2369.3 [M + Na]⁺.

Análisis elemental

Calculado para C₁₂₂H₁₀₆N₁₂O₃₈: C, 62.40 %; H, 4.55 %.

Experimental: C, 63.09 %; H, 5.12 %.

5,5'-Bi-(11,11',17,17',23,23'-hexa-*terc*-butil) calix[4]areno (Conformación cono) (72)

A una disolución formada por **71** (300 mg, 0.13 mmol) en THF (50 ml) se adiciona otra de NaOH 10% (15 ml), la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 h. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se disuelve en CH₂Cl₂, la disolución orgánica se lava con HCl 1M, posteriormente con agua, se seca (MgSO₄) y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se tritura en CHCl₃/MeOH (3:1), obteniéndose **72** como un sólido (140 mg, 92%).

P.f.: >300 °C

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.12 [s, 18H, C(CH₃)₃], 1.15 [s, 36H, C(CH₃)₃], 3.41-3.50 (m, 8H, ArCH₂Ar), 4.17-4.21 (m, 8H, ArCH₂Ar), 7.00 (d, J = 2.2 Hz, 4H, ArCH), 7.11 (s, 4H, ArH), 7.12 (m, 8H, ArH), 10.03 (s, 8H, OH).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT) δ : 31.4, 31.5 [C(CH₃)₃], 32.5, 32.7 (ArCH₂Ar), 34.0, 34.1 [C(CH₃)₃], 125.9, 126.0, 126.1, 127.6 (ArH), 127.3, 127.6, 127.7, 128.1, 128.5, 135.1, 144.60, 144.61, 146.5, 146.6, 148.4(Ar).

MALDI-TOF m/z (Ditranol + NaI): 1182.7 [M + H]⁺, 1205.7 [M + Na]⁺.

Análisis elemental

Calculado para $C_{80}H_{94}O_8$: C, 81.18 %; H, 8.00 %.

Experimental : C, 81.32 %; H, 8.25 %.

26-Benciloxi-11,17,23-tri-*terc*-butil-25,27,28-tri-hidroxi calix[4]areno (Conformación cono) (74)

A una suspensión, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, formada por **68** (0.5 mg, 0.55 mmol) e NaH 60% (27 mg, 0.66 mmol) en DMF (200 ml) se añade bromuro de bencilo (0.79 ml, 0.66 mmol). La mezcla se agita en las mismas condiciones durante 1 h. Se añade HCl (1M) y se filtra a vacío el precipitado obtenido. Este sólido se disuelve en THF (30 ml) y se añade KOH (100 mg), la mezcla se calienta a reflujo durante 10 h. Se elimina el disolvente a presión reducida, y el residuo obtenido se disuelve en CH_2Cl_2 , la disolución orgánica se lava con HCl (1M) posteriormente con agua, se seca ($MgSO_4$) y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna [gel de sílice (hexano/THF 9:1)], obteniéndose **74** como un sólido blanco (350 mg, 93%).

P. f.: 221 °C

1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.23 [s, 9H, $C(CH_3)_3$], 1.26 [s, 18H, $C(CH_3)_3$], 3.43 (d, 2H, $J = 13.7$ Hz, $ArCH_2Ar$), 3.45 (d, 2H, $J = 13.1$ Hz, $ArCH_2Ar$), 4.24 (d, 2H, $J = 13.7$ Hz, $ArCH_2Ar$), 4.38 (d, 2H, $J = 13.1$ Hz, $ArCH_2Ar$), 5.23 (s, 2H, OCH_2Ar), 6.95 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, ArH), 7.02 (s, 2H, ArH), 7.04 (d, 2H, $J = 2.4$ Hz, ArH), 7.07 (d, 2H, $J = 2.4$ Hz, ArH), 7.14 (s, 1H, ArH), 7.16 (s, 1H, ArH), 7.49-7.56 (m, 3H, ArH), 7.73-7.75 (m, 2H, ArH), 9.28 (s, 2H, OH), 9.69 (s, 1H, OH).

^{13}C RMN (125 Hz, $CDCl_3$, DEPT) δ : 31.4, 31.5 [$C(CH_3)_3$], 32.1, 32.8 ($ArCH_2Ar$), 33.9 [$C(CH_3)_3$], 79.3 (OCH_2Ar), 125.2, 125.7, 125.9, 126.2, 128.95, 129.0, 129.1, 129.3 (ArH), 127.4, 127.9, 128.1, 134.7, 135.6, 143.1, 143.8, 147.0, 148.6, 151.5 (Ar).

MALDI-TOF: m/z (Ditranol + NaI): 682.4 [M]⁺, 705.4 [$M+Na$]⁺.

Análisis elementalCalculado para $C_{47}H_{54}O_4$: C, 82.66 %; H, 7.97 %.

Experimental: C, 82.34 %; H, 7.98 %.

26-Aliloxi-25,27,28-tri-hidroxi-11,17,23-tri-*terc*-butil calix[4]areno (Conformación cono) (75)

A una suspensión, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, formada por **68** (660 mg, 0.70 mmol) e NaH 60% (32 mg, 0.70 mmol) en DMF (220 ml) se añade bromuro de alilo (0.82 ml, 0.70 mmol). La mezcla se agita en las mismas condiciones durante 3 h. Se añade HCl (1M) y se filtra a vacío el precipitado obtenido. Este sólido se disuelve en THF (30 ml) y se añade KOH (200 mg), la mezcla se calienta a reflujo durante 10 h. Se elimina el disolvente a presión reducida, y el residuo obtenido se disuelve en CH_2Cl_2 , la disolución orgánica se lava con HCl (1M) posteriormente con agua, se seca ($MgSO_4$) y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se tritura en MeOH, obteniéndose **75** como un sólido blanco (430 mg, 97%).

P.f: 287 °C (P.f. biblio.: 288-289 °C)

1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.21 [s, 9H, $C(CH_3)_3$], 1.24 [s, 18H, $C(CH_3)_3$], 3.44 (d, 2H, $J = 13.6$ Hz, $ArCH_2Ar$), 3.47 (d, 2H, $J = 13.1$ Hz, $ArCH_2Ar$), 4.27 (d, 2H, $J = 13.6$ Hz, $ArCH_2Ar$), 4.40 (d, 2H, $J = 13.0$ Hz, $ArCH_2Ar$), 4.70 (d, 2H, $J = 6.3$ Hz, OCH_2-CH), 5.52 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz, $CH=CH_2$), 5.67 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz, $CH=CH_2$), 6.45 (m, 1H, $CH-CH_2$), 6.91 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, ArH), 7.012 (s, 2H, ArH), 7.04 (d, 2H, $J = 2.3$ Hz, ArH), 7.06 (d, 2H, $J = 2.4$ Hz, ArH), 7.12 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, ArH), 9.36 (s, 2H, OH), 9.83 (s, 1H, OH).

26-Benciloxi-11,17,23-tri-*terc*-butil-25,27,28-tri-metoxi calix[4]areno (Conformación cono parcial no simétrica/cono 3:1) (76)

Sobre una suspensión, a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón, formada por **74** (200 mg, 2.9 mmol) e NaH 60% (70 mg, 1.74 mmol) en DMF (15

Transportadores y canales de iones

ml) se añade IMe (0.11 ml, 1.74 mmol), la mezcla se agita en las mismas condiciones durante 2 h. Se concentra a sequedad y el residuo obtenido se disuelve en CH₂Cl₂, la disolución orgánica se lava con HCl (1M), posteriormente con agua, se seca (MgSO₄) y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna [gel de sílice (hexano/THF 95:5)], obteniéndose **76** como un sólido blanco (233 mg, 90%).

Conformación cono parcial no simétrica

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.07 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.19 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.38 [s, 9H, C(CH₃)₃], 3.04 (s, 3H, OMe), 3.05 (d, 1H, *J* = 13.3 Hz, ArCH₂Ar), 3.10 (d, 1H, *J* = 13.8 Hz, ArCH₂Ar), 3.65-3.75 (m, 4H, ArCH₂Ar), 3.65 (s, 3H, OMe), 3.70 (s, 3H, OMe), 4.06 (d, 1H, *J* = 13.8 Hz, ArCH₂Ar), 4.17 (d, 1H, *J* = 13.3 Hz, ArCH₂Ar), 4.73 (d, 1H, *J* = 10.7 Hz, OCH₂Ar), 4.82 (d, 1H, *J* = 10.7 Hz, OCH₂Ar), 6.23 (s, 2H, ArH), 6.34 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, ArH), 6.44 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz, ArH), 6.81 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, ArH), 6.88 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, ArH), 6.94 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, ArH), 7.01 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, ArH), 7.13 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, ArH), 7.36-7.44 (m, 3H, ArH), 7.51-7.53 (m, 2H, ArH).

¹³C RMN (125 Hz, CDCl₃, DEPT) δ: 30.7, 31.1, 36.2, 36.6 (ArCH₂Ar), 31.1, 31.2, 31.4 [C(CH₃)₃], 34.0, 34.2, 34.3 [C(CH₃)₃], 58.7, 59.7, 60.3 (OCH₃), 76.0 (OCH₂Ar), 122.0, 124.5, 124.9, 126.2, 126.3, 127.9, 128.4, 128.5, 130.7, 131.2 (ArH), 131.9, 132.5, 133.1, 134.7, 135.9, 136.2, 136.7, 137.6, 144.2, 144.5, 145.2, 154.9, 155.5 (Ar).

Conformación Cono

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.77 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.41 [s, 18H, C(CH₃)₃], 3.18-3.19 (m, 4H, ArCH₂Ar), 3.75 (s, 3H, OMe), 3.84 (s, 6H, OMe), 4.36 (d, 2H, *J* = 14.0 Hz, ArCH₂Ar), 4.42 (d, 2H, *J* = 14.0 Hz, ArCH₂Ar), 4.81 (s, 2H, OCH₂Ar), 6.10 (s, 2H, ArH), 6.98 (m, 3H, ArH), 7.01 (s, 2H, ArH), 7.04 (s, 1H, ArH), 7.08 (s, 1H, ArH), 7.36-7.37 (m, 3H, ArH), 7.48-7.49 (m, 2H, ArH).

^{13}C RMN (125 Hz, CDCl_3 , DEPT) δ : 31.4, 31.5 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 32.1, 32.7 (ArCH_2Ar), 34.2, 34.3 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 60.5, 62.3 (OCH_3), 79.8 (OCH_2Ar), 125.3, 125.7, 125.8, 126.3, 128.8, 129.0, 129.1, 129.3 (ArH), 127.4, 127.8, 128.3, 134.9, 135.4, 143.2, 143.7, 146.8, 148.4, 151.5 (Ar).

MALDI-TOF: m/z (Ditranol + NaI): 724.4 [M] $^+$, 747.4 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

Análisis elemental

Calculado para $\text{C}_{50}\text{H}_{60}\text{O}_4$: C, 82.83 %; H, 8.34 %.

Experimental : C, 82.99 %; H, 8.20 %.

26-Aliloxi-11,17,23-tri-*terc*-butil-25,27,28-tri-metoxi calix[4]areno (Conformación cono parcial no simétrica/cono 3:1) (77)

Se agita, durante 2h a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, una suspensión formada por **75** (400 mg, 0.63 mmol), NaH 60% (100 mg, 2.52 mmol) y yoduro de metilo (0.16 ml, 2.52 mmol), en DMF (50 ml). Se concentra a sequedad y el residuo obtenido se disuelve en CH_2Cl_2 ; la disolución orgánica se lava sucesivamente con HCl (1M) agua, se seca (MgSO_4) y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna [gel de sílice (hexano/THF 98:2)], obteniéndose **77** como un sólido blanco (318 mg, 75%).

Conformación Cono parcial no simétrica

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.07 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.39 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.41 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 3.11 (s, 3H, OMe), 3.12 (m, 2H, ArCH_2Ar), 3.62 (s, 3H, OMe), 3.69-3.72 (m, 4H, ArCH_2Ar), 3.73 (s, 3H, OMe), 4.08 (m, 2H, ArCH_2Ar), 4.40 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{-CH=}$), 5.29 (d, 1H, $J = 10.1$ Hz, CH=CH_2), 5.46 (d, 1H, $J = 10.1$ Hz, CH=CH_2), 6.20 (m, 1H, CH=CH_2), 6.24 (s, 1H, ArH), 6.31 (s, 1H, ArH), 6.36 (s, 1H, ArH), 6.50 (t, 1H, $J = 1.5$ Hz, ArH), 6.94 (m, 2H, ArH), 7.09 (s, 1H, ArH), 7.12 (s, 1H, ArH), 7.27 (s, 1H, ArH).

Transportadores y canales de iones

¹³C RMN (125 Hz, CDCl₃, DEPT) δ: 31.2, 31.7, 36.7, 36.9 (ArCH₂Ar), 31.1, 31.3, 31.7 [C(CH₃)₃], 33.6, 34.0, 34.1 [C(CH₃)₃], 58.3, 59.8, 60.6 (OCH₃), 75.0 (OCH₂-CH), 116.8 (CH=C₂), 122.1, 124.9, 125.2, 125.8, 126.3, 127.9, 127.9, 129.0, 135.0 (ArH + CH=CH₂), 131.1, 132.7, 131.8, 133.5, 135.1, 135.7, 136.3, 142.7, 143.2, 143.8, 145.1, 154.5, 155.8, 156.0, 156.2 (Ar).

Conformación Cono

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.78 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.41 [s, 18H, C(CH₃)₃], 3.18-3.19 (m, 4H, ArCH₂Ar), 3.69 (s, 3H, OMe), 3.93 (s, 6H, OMe), 4.17-4.21 (m, 4H, ArCH₂Ar), 4.31 (m, 2H, OCH₂-CH=), 5.47 (d, 1H, J = 11.0 Hz, CH=CH₂), 5.55 (d, 1H, J = 11.0 Hz, CH=CH₂), 6.20 (m, 1H, CH=CH₂), 6.42 (m, 3H, ArH), 6.94 (s, 2H, ArH), 7.14 (s, 2H, ArH), 7.19 (s, 2H, ArH).

¹³C RMN (125 Hz, CDCl₃, DEPT) δ: 31.1, 31.3 [C(CH₃)₃], 31.0, 31.5 (ArCH₂Ar), 334.7, 34.1 [C(CH₃)₃], 60.6, 62.3 (OCH₃), 75.8 (OCH₂-CH), 116.8 (CH=C₂), 122.5, 124.3, 125.8, 127.0, 127.5, 135.0 (ArH + CH=CH₂), 131.1, 132.4, 133.5, 133.8, 135.1, 135.8, 142.7, 143.8, 155.0, 155.5 (Ar).

MALDI-TOF: m/z (Ditranol + NaI): 674.4 [M]⁺, 697.4 [M+Na]⁺.

Análisis elemental

Calculado para C₄₆H₅₈O₄: C, 81.86 %; H, 8.66 %.

Experimental: C, 81.79 %; H, 8.93 %.

11,17,23-Tri-*terc*-butil-26-hidroxi-25,27,28-tri-metoxi-calix[4]areno (Conformación cono/cono parcial simétrico 10:3) (51)

Se calienta, a reflujo durante 24 h y bajo atmósfera de argón, una suspensión formada por **77** (100 mg, 0.15 mmol), Pd/C (10 mg) y ácido *p*-toluensulfónico (10 mg) en EtOH/ THF (4:1) (25 ml). Se filtra sobre celita y el filtrado se concentra a sequedad. El residuo obtenido se disuelve en CH₂Cl₂, se lava con H₂O y se seca (MgSO₄). Se elimina el disolvente a presión reducida y el

residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna [gel de sílice (hexano/THF 9:1)], obteniéndose **51** como un sólido blanco (75 mg, 79%).

Conformación cono

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.87 [s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.38 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 3.27 (d, 2H, $J = 12.6$ Hz, ArCH_2Ar), 3.35 (d, 2H, $J = 13.6$ Hz, ArCH_2Ar), 3.89 (s, 6H, OCH_3), 4.01 (s, 3H, OCH_3), 4.36 (m, 4H, ArCH_2Ar), 6.32 (s, 1H, OH), 6.59 (d, 2H, $J = 2.2$ Hz, ArH), 6.61 (d, 2H, $J = 2.2$ Hz, ArH), 6.76 (m, 1H, ArH), 7.10 (s, 1H, ArH), 7.12 (s, 1H, ArH), 7.19 (s, 2H, ArH).

$^{13}\text{C RMN}$ (125 Hz, CDCl_3 , DEPT) δ : 31.5, 31.6 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 31.2, 38.5 (ArCH_2Ar), 33.7, 33.9 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 118.8, 125.7, 125.9, 126.9, 127.0 (ArH), 128.8, 132.7, 133.2, 133.6, 146.1, 153.5 (Ar).

Conformación cono parcial simétrica

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.16 [s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.57 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 3.18 (s, 3H, OCH_3), 3.30 (d, 2H, $J = 13.6$ Hz, ArCH_2Ar), 3.76 (s, 6H, OCH_3), 3.90 (s, 4H, ArCH_2Ar), 4.09 (d, 2H, $J = 13.6$ Hz, ArCH_2Ar), 6.32 (s, 1H, OH), 6.71 (m, 1H, ArH), 6.87 (m, 2H, ArH), 7.07 (m, 4H, ArH), 7.34 (s, 2H, ArH).

$^{13}\text{C RMN}$ (125 Hz, CDCl_3 , DEPT) δ : 31.2, 32.2 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 31.0, 38.2 (ArCH_2Ar), 33.9, 34.7 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 124.7, 125.7, 126.8, 128.4, 129.1, 129.4, 130.2 (ArH), 116.8, 126.4, 127.5, 129.5, 133.9, 134.7, 143.6, 143.5, 147.5, 148.6, 152.5 (Ar).

MALDI-TOF: m/z (Ditranol + NaI): 635.4 [M] $^+$, 657.4 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

Análisis elemental

Calculado para $\text{C}_{43}\text{H}_{54}\text{O}_4$:	C, 81.35 %; H, 8.57 %.
Experimental :	C, 81.49 %; H, 8.67 %.

5-Bromo-11,17,23-tri-*terc*-butil-26-hidroxi-25,27,28-tri-metoxi calix[4]areno (Conformación cono/cono parcial simétrico 5:1) (78)

Sobre una disolución, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, formada por **51** (300 mg, 0.47 mmol) en cloroformo (10 ml), se añade Br_2 (0.97

Transportadores y canales de iones

ml, 1.89 mmol) y la mezcla se agita durante 2 h en las mismas condiciones. Se añade una disolución de NaHSO₃ 40% (20 ml) y se agita durante 30 min. Se separa la fase orgánica y se lava sucesivamente con HCl (1M), agua y se seca (MgSO₄). Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se tritura en MeOH y se filtra, obteniéndose **78** como un sólido blanco (290 mg, 87%).

Conformación cono

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.79 [s, 18H, C(CH₃)₃], 1.26 [s, 9H, C(CH₃)₃], 3.14 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, ArCH₂Ar), 3.19 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, ArCH₂Ar), 3.76 (s, 6H, OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 4.19 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, ArCH₂Ar), 4.24 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, ArCH₂Ar), 6.33 (s, 1H, OH), 6.47 (m, 2H, ArH), 6.52 (m, 2H, ArH), 7.06 (s, 2H, ArH), 7.12 (s, 2H, ArH).

¹³C RMN (125 Hz, CDCl₃, DEPT) δ: 30.5, 31.2 [C(CH₃)₃], 31.0, 31.8 (ArCH₂Ar), 33.9, 34.2 [C(CH₃)₃], 125.9, 127.2, 129.20, 129.7 (ArH), 115.7, 127.4, 127.9, 129.1, 133.9, 134.6, 143.1, 143.8, 147.0, 148.6, 152.5 (Ar).

Conformación cono parcial simétrica

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.06 [s, 18H, C(CH₃)₃], 1.35 [s, 9H, C(CH₃)₃], 2.40 (s, 3H, OCH₃), 3.11 (d, 2H, *J* = 13.2 Hz, ArCH₂Ar), 3.63 (s, 6H, OCH₃), 3.77 (s, 4H, ArCH₂Ar), 3.92 (d, 2H, *J* = 13.2 Hz, ArCH₂Ar), 6.70 (m, 2H, ArH), 6.74 (s, 1H, OH), 6.97 (m, 2H, ArH), 7.09 (s, 2H, ArH), 7.16 (s, 2H, ArH).

¹³C RMN (125 Hz, CDCl₃, DEPT) δ: 31.5, 32.2 [C(CH₃)₃], 31.0, 38.2 (ArCH₂Ar), 33.9, 34.7 [C(CH₃)₃], 124.7, 125.7, 126.8, 128.4, 129.1, 129.4, 130.2 (ArH), 116.8, 126.4, 127.5, 129.5, 133.9, 134.7, 143.6, 143.5, 147.5, 148.6, 152.5 (Ar).

MALDI-TOF: m/z (Ditranol + NaI): 712.3 [M]⁺, 735.3 [M+Na]⁺.

Análisis elemental

Calculado para C₄₃H₅₃O₄: C, 72.36 %; H, 7.48 %.

Experimental : C, 72.40 %; H, 7.58 %.

26-Benciloxi-5-bromo-11,17,23-tri-*terc*-butil-25,27,28-tri-metoxi calix[4]areno (Conformación cono parcial no simétrica/cono 5:1) (49)

Procedimiento 1: Se calienta a reflujo bajo atmósfera de argón, durante 30 min una suspensión formada por **78** (500 mg, 0.7 mmol) y K_2CO_3 (97 mg, 14 mmol) en acetonitrilo (25 ml) y a continuación se adiciona bromuro de bencilo (0.2 ml, 1.75 mmol), manteniéndose la mezcla en las mismas condiciones durante 24 h más. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se disuelve en CH_2Cl_2 y se lava sucesivamente con HCl (1M) con agua, se seca ($MgSO_4$) y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna [gel de sílice (hexano/THF 95:5)], obteniéndose **49** como un sólido blanco (480 mg, 85%).

Procedimiento 2: Sobre una disolución formada por **76** (500 mg, 0.67 mmol) en $CHCl_3$ (50 ml) a 0° C se añade gota a gota Br_2 (0.13 ml, 2.5 mmol). Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante 1 h. Se añade una disolución de $NaHSO_3$ 10% (10 ml) y se agita durante 30 min. La fase orgánica se separa y se lava con brine (2 x 50 ml), se seca ($MgSO_4$) y el disolvente se elimina a vacío. El residuo obtenido se tritura en MeOH y se filtra a vacío, obteniéndose **49** como un sólido blanco (498 mg, 90%).

Conformación Cono parcial no simétrica

1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.07 [s, 9H, $C(CH_3)_3$], 1.10 [s, 9H, $C(CH_3)_3$], 1.33 [s, 9H, $C(CH_3)_3$], 2.94 (s, 3H, OMe), 3.05 (d, 1H, $J = 13.4$ Hz, $ArCH_2Ar$), 3.09 (d, 1H, $J = 13.4$ Hz, $ArCH_2Ar$), 3.62-3.64 (m, 4H, $ArCH_2Ar$), 3.63 (s, 3H, OMe), 3.64 (s, 3H, OMe), 4.01 (d, 1H, $J = 13.4$ Hz, $ArCH_2Ar$), 4.05 (d, 1H, $J = 13.4$ Hz, $ArCH_2Ar$), 4.66 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz, OCH_2Ar), 4.73 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz, OCH_2Ar), 6.38 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, ArH), 6.58 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz, ArH), 6.93 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, ArH), 6.97 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz, ArH), 7.03 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, ArH), 7.08 (d, 1H, $J = 2.4$

Transportadores y canales de iones

Hz, ArH), 7.13 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, ArH), 7.24 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, ArH), 7.36-7.44 (m, 3H, ArH), 7.51-7.53 (m, 2H, ArH).

^{13}C RMN (125 Hz, CDCl_3 , DEPT) δ : 30.9, 31.1, 36.3, 36.8 (ArCH₂Ar), 31.2, 31.3, 31.5 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 34.1, 34.2, 34.4 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 58.6, 60.0, 60.8 (OCH₃), 76.5 (OCH₂Ar), 124.8, 125.2, 126.2, 126.5, 127.9, 128.4, 128.5, 130.2, 131.6 (ArH), 114.3, 131.9, 132.7, 133.1, 134.6, 134.9, 136.2, 136.3, 137.6, 143.2, 144.0, 145.2, 154.9, 155.3 (Ar).

Conformación Cono

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.89 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.31 [s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 3.14 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz, ArCH₂Ar), 3.18 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, ArCH₂Ar), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 6H, OMe), 4.29 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, ArCH₂Ar), 4.31 (d, 2H, $J = 8.00$ Hz, ArCH₂Ar), 4.75 (s, 2H, OCH₂Ar), 6.50 (s, 2H, ArH), 6.69 (s, 2H, ArH), 7.08 (d, 2H, $J = 2.4$ Hz, ArH), 7.18 (d, 2H, $J = 2.4$ Hz, ArH), 7.36-7.44 (m, 3H, ArH), 7.58-7.60 (m, 2H, ArH).

^{13}C RMN (125 Hz, CDCl_3 , DEPT) δ : 29.9, 30.1 (ArCH₂Ar), 31.2, 31.5 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 34.2, 34.3 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 60.5, 62.7 (OCH₃), 77.8 (OCH₂Ar), 124.6, 124.7, 127.2, 127.7, 129.0, 131.5 (ArH), 115.0, 128.1, 130.7, 141.2, 143.3, 152.2, 153.1 (Ar).

MALDI-TOF: m/z (Ditranol + NaI): 802.4 [M]⁺, 825.3 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺.

Análisis elemental

Calculado para $\text{C}_{50}\text{H}_{59}\text{O}_4$: C, 74.70 %; H, 7.40 %.

Experimental: C, 74.79 %; H, 7.43 %.

26-Benciloxi-11,17,23-tri-*terc*-butil-5-hidroxicarbonil-25,27,28-tri-metoxicalix[4]areno (Conformación cono parcial no simétrica/cono 9:1) (47)

Se agita a -78 °C y bajo atmósfera de argón una disolución formada por **49** (0.5 mg, 0.63 mmol) en THF (10 ml). A continuación se adiciona *t*-BuLi (0.96 ml, 1.3 mmol), y la mezcla se agita en las mismas condiciones durante 10 min, se burbujea una corriente de CO_2 durante 5 min, y se continúa la agitación a

temperatura ambiente durante 1 h más. Se elimina el disolvente a vacío y el residuo obtenido se disuelve en CH_2Cl_2 , la disolución orgánica se lava sucesivamente con HCl (1M), con agua, se seca (MgSO_4) y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna [gel de sílice (hexano/THF 7:3)], obteniéndose **47** como un sólido blanco (395 mg, 82%).

Conformación Cono parcial no simétrica

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.99 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.22 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.41 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 3.02 (s, 3H, OMe), 3.13 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz, ArCH_2Ar), 3.15 (d, 1H, $J = 13.3$ Hz, ArCH_2Ar), 3.71-3.79 (m, 4H, ArCH_2Ar), 3.72 (s, 3H, OMe), 3.74 (s, 3H, OMe), 4.08 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz, ArCH_2Ar), 4.17 (d, 1H, $J = 13.3$ Hz, ArCH_2Ar), 4.78 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, OCH_2Ar), 4.85 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, OCH_2Ar), 6.33 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, ArH), 6.92 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, ArH), 7.07 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz, ArH), 7.13 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz, ArH), 7.15 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, ArH), 7.27-7.28 (m, 2H, ArH), 7.30-7.38 (m, 3H, ArH), 7.41-7.45 (m, 2H, ArH), 7.80 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, ArH).

$^{13}\text{C RMN}$ (125 Hz, CDCl_3 , DEPT) δ : 30.9, 31.2, 36.5, 36.9 (ArCH_2Ar), 31.1, 31.5, 31.7 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 33.4, 33.8, 34.3 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 58.4, 59.8, 60.6 (OMe), 76.7 (OCH_2Ar), 124.9, 125.2, 126.2, 126.4, 127.3, 128.2, 128.3, 128.6, 128.61, 130.4, 131.8 (ArH), 132.0, 132.7, 132.8, 133.2, 134.6, 134.8, 135.8, 136.4, 137.3, 143.5, 144.2, 145.4, 151.6, 154.8, 155.3, 155.7 (Ar), 161.0 (CO).

Conformación Cono

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.69 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.43 [s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 3.18 (d, 2H, $J = 13.1$ Hz, ArCH_2Ar), 3.20 (d, 2H, $J = 13.0$ Hz, ArCH_2Ar), 3.73 (s, 3H, OMe), 3.85 (s, 6H, OMe), 4.38 (d, 2H, $J = 13.1$ Hz, ArCH_2Ar), 4.41 (d, 2H, $J = 13.0$ Hz, ArCH_2Ar), 4.86 (s, 2H, OCH_2Ar), 6.24 (s, 2H, ArH), 7.21 (sa, 6H, ArH), 7.27-7.28 (m, 2H, ArH), 7.41-7.45 (m, 3H, ArH).

$^{13}\text{C RMN}$ (125 Hz, CDCl_3 , DEPT) δ : 29.7, 30.0 (ArCH_2Ar), 30.8, 31.3 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 34.2, 34.3 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 60.6, 62.4 (OMe), 76.8 (OCH_2Ar), 160.0 (CO).

MALDI-TOF: m/z (Ditranol + NaI): 768.4 $[M]^+$, 791.4 $[M+Na]^+$.

Análisis elemental

Calculado para $C_{51}H_{60}O_6$: C, 79.65 %; H, 7.86 %.

Experimental : C, 79.05 %; H, 7.62 %.

38-Benciloxi-11,17,23,29,35-penta-*terc*-butil-37,39,40,41,42-penta-metoxi-5-metoxicarbonil calix[6]areno (84)

Se agita a temperatura ambiente durante 5 h una disolución formada por **46** (230 mg, 0.21 mmol), MeOH anhidro (5 ml) y DCC (64 mg, 0.31 mmol) en THF anhidro (15 ml). Se elimina el disolvente a vacío, se añade agua (40 ml) y se extrae con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se seca ($MgSO_4$) y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna [gel de sílice, hexano/THF (9 : 1)], obteniéndose **84** como un sólido blanco (175 mg, 75%).

P.f. 190° C

1H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ : 0.98 [s, 18H, $C(CH_3)_3$], 1.27 [s, 9H, $C(CH_3)_3$], 1.33 [s, 18H, $C(CH_3)_3$], 2.55 (s, 6H, OCH₃), 2.78 (s, 3H, OCH₃), 3.42 (s, 6H, OCH₃), 3.52 (s, $J = 16.0$ Hz, 2H, ArCH₂Ar), 3.71 (s, 3H, CO₂Me), 3.76 (s, $J = 15.6$ Hz, 2H, ArCH₂Ar), 3.80 (s, $J = 14.0$ Hz, 2H, ArCH₂Ar), 4.17 (s, $J = 14.0$ Hz, 2H, ArCH₂Ar), 4.20 (s, $J = 15.6$ Hz, 2H, ArCH₂Ar), 4.50 (s, $J = 16.0$ Hz, 2H, ArCH₂Ar), 5.00 (s, 2H, OCH₂Ar), 6.71 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H, ArH), 6.87 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H, ArH), 7.15 (s, 2H, ArH), 7.16 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H, ArH), 7.26 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H, ArH), 7.35-7.44 (m, 5H, ArH), 7.54 (s, 2H, ArH).

^{13}C RMN ($CDCl_3$, 125 MHz) δ : 29.7, 30.5, 31.1 (ArCH₂Ar), 30.2, 30.8, 31.5 [$C(CH_3)_3$], 34.0, 34.15, 34.2 [$C(CH_3)_3$], 51.7 (CO₂Me) 59.9, 60.01 (OCH₃), 74.8 (OCH₂Ar), 124.7, 124.9, 126.8, 127.3, 128.0, 128.1 (ArH), 125.4, 128.6, 132.5, 133.4, 133.6, 135.4, 137.1, 145.7, 146.1, 153.4, 154.3 (ArC), 166.0 (CO).

EM (MALDI-TOF) m/z (Ditranol + NaI), 1157.6 $[M+Na]^+$, 1233.6 $[M+Na]^+$.

Análisis Elemental

Calculado para $C_{76}H_{94}O_8$: C, 80.38 %; H, 8.34 %.

Experimental : C, 80.84 %; H, 8.12 %.

5,11,17,23,29-Penta-*terc*-butil-38-hidroxi-37,39,40,41,42-penta-metoxi-5-metoxicarbonil calix[6]areno (85)

Se burbujea hidrógeno durante 30 min sobre una suspensión formada por **84** (200 mg, 0.18 mmol) y Pd/C (20 mg) en THF (25 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno durante 2 h. La suspensión se filtra a vacío sobre celita y el filtrado se concentra a sequedad, obteniéndose **85** como un sólido blanco (187 mg, cuantitativo).

P. f. 193-196° C

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.06 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.17 [s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.19 [s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 3.02 (s, 6H, OCH_3), 3.32 (s, 6H, OCH_3), 3.57 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (s, 3H, CO_2Me), 3.87 (s, 4H, ArCH_2Ar), 3.98 (s, 8H, ArCH_2Ar), 6.94 (s, 2H, ArH), 6.96 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, ArH), 7.02 (d, $J = 2.5$, 2H, ArH), 7.06 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H, ArH), 7.11 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, ArH), 7.71 (s, 2H, ArH), 8.41 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 29.7, 30.9 (ArCH_2Ar), 30.4, 31.3, 31.4 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 34.0, 34.1, 34.2 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 51.6 (CO_2Me), 60.4, 60.42, 60.8 (OCH_3), 125.4, 125.5, 125.9, 126.2, 126.5, 133.3 (ArH) 126.2, 130.3, 131.8, 132.9, 133.6, 133.7, 145.3, 145.7, 146.9, 152.8, 154.0, 154.4, 156.8 (ArC) 167.3 (CO).

EM (MALDI-TOF) m/z (Ditranol + NaI), 1067.6 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$.

Análisis Elemental

Calculado para $C_{69}H_{88}O_8$: C, 79.27 %; H, 8.48 %.

Experimental : C, 79.57 %; H, 8.89 %.

11,17,23,29,35-penta-*terc*-butil-37,39,40,41,42-pentametoxi-5-metoxi carbonil-38-metoxicarbonilmetiloxi calix[6]areno (86)

Se calienta a reflujo durante 1 h una suspensión formada por **85** (150 mg, 0.14 mmol) y K_2CO_3 (29 mg, 0.21 mmol) en acetona (20 ml) a continuación se adiciona α -bromo acetato de metilo (19 μ l, 0.21 mmol) y se agita en las mismas condiciones durante 5 h. Se elimina el disolvente a vacío y al residuo se añade HCl 1M (25 ml) y se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). La fase orgánica se lava con agua, se seca ($MgSO_4$) y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se tritura en MeOH y se filtra a vacío, obteniéndose **86** como un sólido blanco (135 mg, 87%).

P.f. 197° C

1H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ : 1.03 [s, 18H, $C(CH_3)_3$], 1.26 [s, 9H, $C(CH_3)_3$], 1.33 [s, 18H, $C(CH_3)_3$], 2.72 (s, 6H, OCH_3), 2.84 (s, 3H, OCH_3), 3.33 (s, 6H, OCH_3), 3.74 (s, 3H, CO_2Me), 3.79 (s, 3H, CO_2Me), 3.98 (sa, 12H, $ArCH_2Ar$), 4.39 (s, 2H, OCH_2CO_2), 6.77 (s, 2H, ArH), 6.93 (s, 2H, ArH), 7.13 (s, 2H, ArH), 7.14 (s, 2H, ArH), 7.26 (s, 2H, ArH), 7.58 (s, 2H, ArH).

^{13}C RMN ($CDCl_3$, 125 MHz) δ : 29.7, 30.1, 30.9 ($ArCH_2Ar$), 29.5, 30.2, 31.4 [$C(CH_3)_3$], 34.0, 34.2, 34.2 [$C(CH_3)_3$], 51.8, 52.0 (CO_2Me), 59.9, 60.0 (OCH_3), 69.2 (OCH_2CO_2), 125.1, 126.6, 127.0, 127.5, 129.7 (ArH), 125.2, 125.8, 132.4, 133.3, 133.5, 133.6, 135.1, 145.6, 145.7, 146.3, 153.6, 154.2, 154.3, 157.7 (ArC), 166.3, 169.2 (CO).

EM (MALDI-TOF) m/z (Ditranol + NaI), 1139.7 [$M+Na$] $^+$.

Análisis Elemental

Calculado para $C_{72}H_{92}O_{10}$: C, 77.38 %; H, 8.30 %.

Experimental : C, 77.05 %; H, 8.15 %.

5-Bromo-11,17,23,29,35-penta-*terc*-butil-7,39,40,41,42-penta-metoxi-37-metoxicarbonilmetiloxi calix[6]areno (87)

Se calienta a reflujo, durante 1h y bajo atmósfera de argón, una suspensión formada por **58** (200 mg, 019 mmol) y K_2CO_3 (39 mg, 0.28 mmol) en acetona (20 ml). A continuación se adiciona α -bromo acetato de metilo (0.35 ml, 0.38 mmol) y se mantiene en las mismas condiciones durante 5 h. Se elimina el disolvente a vacío y al residuo obtenido se le añade HCl 1 M (20 ml) y se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 30 ml). La fase orgánica se lava con agua, se seca ($MgSO_4$) y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se tritura en MeOH y se filtra a vacío, obteniéndose **87** como un sólido blanco (190 mg, 88%).

P. f. 180° C

1H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ : 1.03 [s, 18H, $C(CH_3)_3$], 1.24 [s, 9H, $C(CH_3)_3$], 1.28 [s, 18H, $C(CH_3)_3$], 2.65 (s, 6H, OCH₃), 2.70 (s, 3H, OCH₃), 3.33 (s, 6H, OCH₃), 3.71 (s, 3H, CO₂Me), 3.95 (sa, 12H, ArCH₂Ar), 4.40 (s, 2H, OCH₂CO₂), 6.72 (d, 2H, J = 2.5 Hz, ArH), 6.83 (s, 2H, ArH), 6.90 (d, 2H, J = 2.5 Hz, ArH), 7.15 (m, 6H, ArH).

^{13}C RMN ($CDCl_3$, 125 MHz) δ : 29.5, 30.1, 30.7 (ArCH₂Ar), 31.1, 31.54, 31.5 [$C(CH_3)_3$], 34.1, 34.20, 34.23 [$C(CH_3)_3$], 52.1 (CO₂Me) 59.9, 59.95, 60.0 (OCH₃), 69.4 (OCH₂CO₂), 124.9, 125.2, 126.7, 126.9, 127.8, 130.6 (ArH), 117.3, 132.4, 133.4, 133.44, 133.6, 137.4, 145.9, 146.3, 152.8, 153.5, 154.2, 124.3 (ArC), 169.3 (CO).

EM (MALDI-TOF) m/z (Ditranol + NaI), 1159.6 [M+Na]⁺.

Análisis Elemental

Calculado para $C_{70}H_{89}BrO_8$: C, 76.86 %; H, 7.88 %.

Experimental : C, 76.95 %; H, 7.55 %.

11,17,23,29,35-Penta-*terc*-butil-5-ciano-37,39,40,41,42-penta-metoxi-38-metoxicarbonilmetiloxi calix[6]areno (88)

Se calienta a 200° C, durante 24h y bajo atmósfera de argón, una suspensión formada por **87** (60 mg, 0.05 mmol) y CuCN (10 mg, 0.11 mmol) en *N*-metil 2-pirrolidinona (5 ml). Se enfría a temperatura ambiente, se añade HCl 1M (20 ml) y la mezcla se agita durante 30 min. Se filtra el precipitado a vacío, y el sólido se purifica por cromatografía en columna [gel de sílice, hexano/THF (8/2)], obteniéndose **88** como un sólido blanco (47 mg, 87%).

P.f. 199° C

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ: 0.95 [s, 18H, C(CH₃)₃], 1.17 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.24 [s, 18H, C(CH₃)₃], 2.60 (s, 6H, OCH₃), 2.70 (s, 3H, OCH₃), 3.34 (s, 6H, OCH₃), 3.72 (s, 3H, CO₂Me), 3.87 (sa, 12H, ArCH₂Ar), 4.40 (s, 2H, OCH₂CO₂), 6.62 (d, 2H, *J* = 2.5 Hz, ArH), 6.83 (s, 2H, *J* = 2.5 Hz, ArH), 6.95 (s, 2H, ArH), 7.04 (s, 2H, ArH), 7.10 (d, 2H, *J* = 2.3 Hz, ArH), 7.12 (d, 2H, *J* = 2.3 Hz, ArH).

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ: 29.7, 30.2, 30.6 (ArCH₂Ar), 31.3, 31.5, 31.8 [C(CH₃)₃], 34.1, 34.2, 34.3 [C(CH₃)₃], 52.4 (CO₂Me), 59.9, 60.0 (OCH₃), 69.4 (OCH₂CO₂), 124.8 (CN), 125.0, 126.7, 126.8, 128.3, 131.6 (ArH), 108.1, 124.7, 133.3, 133.5, 133.6, 133.64, 136.9, 145.7, 146.0, 146.6, 153.4, 154.3, 157.3 (ArC), 168.8 (CO).

EM (MALDI-TOF) *m/z* (Ditranol + NaI), 1106.6 [M+Na]⁺.

Análisis Elemental

Calculado para C₇₁H₈₉NO₈: C, 78.63 %; H, 8.21 %; N, 1.29 %.

Experimental: C, 78.50 %; H, 8.09 %; N, 1.30 %.

11,17,23,29,35-Penta(*terc*-butil-5-hidroxicarbonil-38-hidroxicarbonil metiloxi-37,39,40,41,42-penta(metoxi) calix[6]areno (80)

Procedimiento 1: Se calienta a reflujo durante 5 h una disolución formada por **86** (150 mg, 0.13 mmol) y KOH (200 mg) en THF (20 ml). Se elimina el

disolvente a vacío y al residuo se le añade HCl 1M (50 ml) y se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 25 ml). La fase orgánica se lava con agua, se seca (MgSO₄) y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se tritura con MeOH obteniéndose **80** como un sólido blanco (140 mg, cuantitativo).

Procedimiento 2: Se calienta a 150° C durante 24h y bajo atmósfera de argón una disolución formada por **88** (90 mg, 0.05 mmol) y HCl (3 ml) en DMSO (5 ml). Se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se elimina el disolvente a vacío, al residuo obtenido se le añade HCl 1 M (20 ml) y se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). Se combinan las fases orgánicas, se lavan con agua se secan (MgSO₄) y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna [gel de sílice, hexano/THF (8/2)], obteniéndose **80** como un sólido blanco (27mg, 32%).

P.f. 220° C

¹H RMN (C₂D₂Cl₄, 500 MHz, 388 K) δ: 0.95 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.00 [s, 18H, C(CH₃)₃], 1.22 [s, 18H, C(CH₃)₃], 3.16 (s, 2H, OCH₂CO₂), 3.26 (s, 6H, OCH₃), 3.41 (s, 6H, OCH₃), 3.46 (s, 3H, OCH₃), 3.92 (s, 8H, ArCH₂Ar), 3.98 (s, 4H, ArCH₂Ar), 6.71 (s, 2H, ArH), 6.73 (s, 2H, ArH), 6.85 (s, 2H, ArH), 7.04 (s, 4H, ArH), 7.84 (s, 2H, ArH).

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ: 30.1, 30.2, 30.7 (ArCH₂Ar), 30.8, 30.9, 31.3 [C(CH₃)₃], 33.4, 33.43, 33.5 [C(CH₃)₃], 59.5, 59.53, 59.9 (OCH₃), 68.8 (OCH₂CO₂), 123.8, 124.2, 124.5, 126.5, 126.7, 132.0 (ArH), 123.9, 131.5, 132.3, 132.4, 132.7, 132.9, 134.5, 145.2, 145.6, 145.65, 153.0, 153.2 (ArC), 159.8, 167.1 (CO).

EM (MALDI-TOF) m/z (Ditranol + NaI), 1111.7 [M+Na]⁺.

Análisis Elemental

Calculado para C₇₀H₈₈O₁₀:

C, 77.17 %; H, 8.14 %.

Experimental :

C, 77.32 %; H, 8.41 %.

26-Benciloxi-11,17,23-tri-*terc*-butil-25,27,28-tri-metoxi-5-metoxicarbonil calix[4]areno (Conformación cono parcial no simétrica/cono 9:1) (89)

Se agita durante 12h a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, una suspensión formada por **47** (250 mg, 0.33 mmol), Cs_2CO_3 (530 mg, 1.63 mmol) y yoduro de metilo (1 ml, 16.3 mmol) en THF (25 ml). Se concentra a sequedad y el residuo se disuelve en CH_2Cl_2 . La disolución orgánica se lava sucesivamente con HCl (1M), agua y se seca (MgSO_4). Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna [gel de sílice, (hexano/THF 95:5)], obteniéndose **89** como un sólido blanco (200 mg, 81%).

Conformación Cono parcial no simétrica

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.86 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.10 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.28 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 2.91 (s, 3H, OMe), 2.98-3.03 (m, 2H, ArCH_2Ar), 3.55-3.64 (m, 4H, ArCH_2Ar), 3.58 (s, 3H, OMe), 3.61 (s, 3H, OMe), 3.66 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.96 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz, ArCH_2Ar), 4.04 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz, ArCH_2Ar), 4.64 (d, 1H, $J = 11.1$ Hz, OCH_2Ar), 4.72 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz, OCH_2Ar), 6.22 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, ArH), 6.79 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, ArH), 6.96 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz, ArH), 7.01 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz, ArH), 7.02 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, ArH), 7.08 (s, 1H, ArH), 7.15 (s, 1H, ArH), 7.29-7.31 (m, 3H, ArH), 7.39-7.42 (m, 2H, ArH), 7.60 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, ArH).

$^{13}\text{C RMN}$ (125 Hz, CDCl_3 , DEPT) δ : 30.9, 31.5, 31.7 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 30.9, 31.2, 36.6, 37.0 (ArCH_2Ar), 33.4, 33.8, 34.2 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 51.4 (CO_2CH_3), 58.3, 59.8, 60.6 (OCH_3), 76.6 (OCH_2Ar), 124.9, 125.2, 126.2, 126.4, 127.3, 128.2, 128.3, 128.6, 128.61, 130.4, 131.8 (ArH), 132.0, 132.7, 132.8, 133.2, 134.6, 134.8, 135.8, 136.4, 137.3, 143.5, 144.2, 145.4, 151.6, 154.8, 155.3, 155.7 (Ar), 160.2 (CO).

Conformación Cono

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.56 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.31 [s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 3.06-3.09 (m, 4H, ArCH_2Ar), 3.51 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.64 (s, 3H, OMe), 3.73 (s, 6H, OMe), 4.24 (d, 2H, $J = 9.8$ Hz, ArCH_2Ar), 4.29 (d, 2H, $J = 9.6$ Hz, ArCH_2Ar), 4.73

(s, 2H, OCH₂Ar), 6.12 (s, 2H, ArH), 7.01 (s, 2H, ArH), 7.08 (s, 4H, ArH), 7.26-7.31 (m, 3H, ArH), 7.39-7.41 (m, 2H, ArH).

¹³C RMN (125 Hz, CDCl₃, DEPT) δ: 30.7, 31.4 [C(CH₃)₃], 30.9, 31.0 (ArCH₂Ar), 33.8, 34.2 [C(CH₃)₃], 51.3 (CO₂CH₃), 58.3, 60.5 (OCH₃), 76.8 (OCH₂Ar), 160.2 (CO).

MALDI-TOF: m/z (Ditranol + NaI): 783.4 [M+H]⁺, 805.4 [M+Na]⁺.

Análisis elemental

Calculado para C₅₂H₆₂O₆: C, 79.76 %; H, 7.98 %.

Experimental: C, 79.55 %; H, 7.72 %.

11,17,23-Tri-*terc*-butil-26-hidroxi-25,27,28-tri-metoxi-5-metoxicarbonil calix[4]areno (Conformación cono/cono parcial simétrico 10:1) (90)

Se burbujea H₂ durante 15 min sobre una suspensión formada por **89** (0.5 gr, 0.38 mmol) y Pd/C (50 mg) en THF (50 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno durante 2 h. Se filtra sobre celita y el filtrado se concentra a sequedad obteniéndose **90** como un sólido blanco (262 mg, cuantitativo).

Conformación Cono

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.87 [s, 18H, C(CH₃)₃], 1.39 [s, 9H, C(CH₃)₃], 3.28 (d, 2H, J = 12.9 Hz, ArCH₂Ar), 3.44 (d, 2H, J = 13.6 Hz, ArCH₂Ar), 3.90 (s, 6H, OCH₃), 3.96 (s, 3H, CO₂Me), 4.01 (s, 3H, OCH₃), 4.33 (d, 2H, J = 13.6 Hz, ArCH₂Ar), 4.35 (d, 2H, J = 12.9 Hz, ArCH₂Ar), 6.56 (d, 2H, J = 2.5 Hz, ArH), 6.63 (d, 2H, J = 2.5 Hz, ArH), 7.21 (s, 2H, ArH), 7.30 (s, 1H, OH), 7.87 (s, 2H, ArH).

¹³C RMN (125 Hz, CDCl₃, DEPT) δ: 31.1, 31.7 [C(CH₃)₃], 31.2, 31.3 (ArCH₂Ar), 33.8, 34.2 [C(CH₃)₃], 51.7 (CO₂CH₃), 60.4, 63.0 (OCH₃), 124.7, 125.4, 125.5, 130.3 (ArH), 120.2, 129.1, 130.8, 132.3, 135.7, 146.0, 152.9, 155.3, 158.3 (Ar), 167.7 (CO).

Transportadores y canales de iones

Conformación cono parcial simétrica

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.14 [s, 18H, C(CH₃)₃], 1.47 [s, 9H, C(CH₃)₃], 2.59 (s, 3H, OCH₃), 3.39 (d, 2H, *J* = 13.9 Hz, ArCH₂Ar), 3.77 (s, 6H, OCH₃), 3.89 (s, 4H, ArCH₂Ar), 3.95 (s, 3H, CO₂Me), 4.06 (d, 2H, *J* = 13.9 Hz, ArCH₂Ar), 6.83 (d, 2H, *J* = 2.5 Hz, ArH), 7.08 (d, 2H, *J* = 2.5 Hz, ArH), 7.33 (s, 2H, ArH), 7.82 (s, 1H, OH), 7.84 (s, 2H, ArH).

¹³C RMN (125 Hz, CDCl₃, DEPT) δ: 31.1, 31.7 [C(CH₃)₃], 31.1, 38.4 (ArCH₂Ar), 33.9, 34.2 [C(CH₃)₃], 50.9 (CO₂CH₃), 58.2, 60.8 (OCH₃), 125.6, 127.0, 127.2, 130.3 (ArH), 120.2, 128.3, 131.7, 133.1, 133.5, 146.1, 146.3, 153.4 (Ar), 167.7 (CO).

MALDI-TOF: m/z (Ditranol + NaI): 693.4 [M+H]⁺, 715.4 [M+Na]⁺.

Análisis elemental

Calculado para C₄₅H₅₆O₆: C, 78.00 %; H, 8.15 %.

Experimental: C, 77.89 %; H, 8.03 %.

11,17,23-Tri-*terc*-butil-25,27,28-tri-metoxi-5-metoxicarbonil-26-metoxi carbonilmetiloxi calix[4]areno (Conformación cono parcial no simétrica/ cono 9:1) (91)

Se añade α-bromoacetato de metilo (0.8 ml, 0.87 mmol) sobre una suspensión, bajo argón, formada por **90** (300 mg, 0.43 mmol) y K₂CO₃ (120 mg, 0.87 mmol) en CH₃CN (50 ml). A continuación la mezcla se calienta a reflujo durante 3 h. Se concentra a sequedad y el residuo se disuelve en CH₂Cl₂ la disolución orgánica se lava sucesivamente con HCl (1M), agua y se seca (MgSO₄). Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna [gel de sílice, (hexano/THF 8:2)], obteniéndose **91** como un sólido blanco (190 mg, 69%).

Conformación cono parcial no simétrica

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.87 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.08 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.28 [s, 9H, C(CH₃)₃], 2.71 (s, 3H, OMe), 3.12-3.15 (m, 1H, ArCH₂Ar), 3.16-3.21 (m, 1H,

ArCH₂Ar), 3.62 (s, 3H, OMe), 3.65 (s, 3H, OMe), 3.61 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.70-3.80 (m, 4H, ArCH₂Ar), 3.72 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.11 (d, 1H, *J* = 13.9 Hz, ArCH₂Ar), 4.19 (d, 1H, *J* = 13.9 Hz, ArCH₂Ar), 4.35 (d, 1H, *J* = 11.1 Hz, OCH₂CO), 4.57 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz, OCH₂CO), 6.34 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 6.92 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 7.13 (sa, 2H, ArH), 7.18 (s, 1H, *J* = 1.9 Hz, ArH), 7.34 (sa, 2H, ArH), 7.68 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, ArH).

¹³C RMN (125 Hz, CDCl₃, DEPT) δ: 30.8, 31.6, 31.7 [C(CH₃)₃], 30.9, 31.2, 36.3, 36.9 (ArCH₂Ar), 33.4, 33.8, 34.2 [C(CH₃)₃], 51.5, 51.9 (CO₂CH₃), 58.4, 59.8, 60.6 (OCH₃), 70.8 (OCH₂CO), 124.9, 126.2, 126.4, 127.3, 128.2, 128.3, 128.6, 130.4, 131.8 (ArH), 132.0, 132.7, 132.8, 134.6, 134.8, 135.8, 136.4, 137.3, 143.5, 144.2, 145.4, 151.6, 154.8, 155.3, 155.7 (Ar), 159.8, 166.9 (CO).

Conformación cono

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.66 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.31 [s, 18H, C(CH₃)₃], 3.20 (d, 2H, *J* = 10.0 Hz, ArCH₂Ar), 3.23 (d, 2H, *J* = 9.8 Hz, ArCH₂Ar), 3.19 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.61 (s, 3H, OMe), 3.73 (s, 6H, OMe), 3.79 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.40 (d, 2H, *J* = 9.8 Hz, ArCH₂Ar), 4.42 (d, 2H, *J* = 10.0 Hz, ArCH₂Ar), 4.49 (s, 2H, OCH₂CO), 6.26 (s, 2H, ArH), 7.02 (s, 2H, ArH), 7.14 (s, 2H, ArH), 7.24 (s, 2H, ArH).

¹³C RMN (125 Hz, CDCl₃, DEPT) δ: 30.7, 31.4 [C(CH₃)₃], 30.9, 31.1 (ArCH₂Ar), 33.8, 34.2 [C(CH₃)₃], 51.4, 51.9 (CO₂CH₃), 58.3, 60.5 (OCH₃), 71.3 (OCH₂CO), 159.8, 166.9 (CO).

MALDI-TOF: m/z (Ditranol + NaI): 764.5 [M+H]⁺, 787.5 [M+Na]⁺.

Análisis elemental

Calculado para C ₅₂ H ₆₂ O ₆ :	C, 75.36 %; H, 7.91 %.
Experimental :	C, 75.56 %; H, 7.99 %.

11,17,23-Tri- *terc*-butil-5-hidroxicarbonil-26-hidroxicarbonilmetiloxi-25,27,28-tri-metoxi calix[4]areno (Conformación cono parcial no simétrica/cono 9:1) (81)

Se calienta a reflujo durante 5 h una disolución formada por **91** (200 mg, 0.26 mmol) y KOH (50 mg) en THF (50 ml). Se elimina el disolvente a vacío y sobre el residuo se añade HCl 1M (50 ml), se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 25 ml) se combinan las fases orgánicas, se lavan con agua y se secan (MgSO₄). Se elimina el disolvente a vacío y el residuo obtenido se tritura en MeOH, obteniéndose **81** como un sólido blanco (175 mg, 92%).

Conformación cono parcial no simétrica

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.84 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.12 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.25 [s, 9H, C(CH₃)₃], 2.75 (s, 3H, OMe), 3.15-3.25 (m, 2H, ArCH₂Ar), 3.62 (s, 3H, OMe), 3.74 (s, 3H, OMe), 3.70-3.80 (m, 4H, ArCH₂Ar), 4.17 (m, 1H, ArCH₂Ar), 4.23 (m, 1H, ArCH₂Ar), 4.35 (s, 2H, OCH₂CO), 6.34 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 6.92 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 7.13 (sa, 2H, ArH), 7.18 (s, 1H, *J* = 1.9 Hz, ArH), 7.34 (sa, 2H, ArH), 7.68 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, ArH).

¹³C RMN (125 Hz, CDCl₃, DEPT) δ: 30.8, 31.6, 31.7 [C(CH₃)₃], 30.9, 31.2, 37.7, 38.4 (ArCH₂Ar), 33.4, 33.8, 34.2 [C(CH₃)₃], 58.4, 59.8, 60.6 (OCH₃), 70.4 (OCH₂CO), 124.9, 126.2, 126.4, 127.3, 128.2, 128.3, 128.6, 130.4, 131.8 (ArH), 132.0, 132.7, 132.8, 134.6, 134.8, 135.8, 136.4, 137.3, 143.5, 144.2, 145.4, 151.6, 154.8, 155.3, 155.7 (Ar), 169.0, 170.5 (CO).

Conformación cono

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.72 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.35 [s, 18H, C(CH₃)₃], 3.27 (m, 2H, ArCH₂Ar), 3.29 (m, 2H, ArCH₂Ar), 3.61 (s, 3H, OMe), 3.73 (s, 6H, OMe), 4.40 (d, 2H, *J* = 9.8 Hz, ArCH₂Ar), 4.42 (d, 2H, *J* = 10.0 Hz, ArCH₂Ar), 4.62 (s, 2H, OCH₂CO), 6.26 (s, 2H, ArH), 7.02 (s, 2H, ArH), 7.14 (s, 2H, ArH), 7.24 (s, 2H, ArH).

^{13}C RMN (125 Hz, CDCl_3 , DEPT) δ : 30.7, 31.4 [$\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$], 30.9, 31.1 (ArCH_2Ar), 33.8, 34.2 [$\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$], 51.4, 51.9 ($\text{CO}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 58.3, 60.5 (OCH_3), 71.2 (OCH_2CO), 169.0, 170.5 (CO).

MALDI-TOF: m/z (Ditranol + NaI): 736.5 [M] $^+$, 759.4 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

Análisis elemental

Calculado para $\text{C}_{46}\text{H}_{56}\text{O}_8$: C, 74.97 %; H, 7.66 %.

Experimental : C, 74.80 %; H, 7.51 %.

Ácido 4-benciloxi benzoico (92)

A una suspensión, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, formada por 4-hidroxi benzoato de etilo (300 mg, 1.81 mmol) e NaH 60% (87 mg, 3.61 mmol) en DMF (20 ml) se añade bromuro de bencilo (0.32 ml, 2.72 mmol). La mezcla se agita en las mismas condiciones durante 24 h. Se añade HCl (1M) y se filtra a vacío el precipitado obtenido. Este sólido se disuelve en THF/EtOH 2:1 (30 ml) y se añade KOH (50 mg), la mezcla se calienta a reflujo durante 24 h. Se elimina el disolvente a presión reducida, y el residuo obtenido se disuelve en CH_2Cl_2 , la disolución orgánica se lava con HCl (1M), posteriormente con agua, se seca (MgSO_4) y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se tritura en MeOH, obteniéndose **92** como un sólido blanco (320 mg, 78%).

P. f.: 89 °C

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.14 [s, 2H, OCH_2Ar], 7.02 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz, Ar), 7.36-7.44 (m, 5H, Ar), 8.06 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz, Ar).

^{13}C RMN (125 Hz, CDCl_3 , DEPT) δ : 70.8 (OCH_2Ar), 114.2, 127.3, 127.5, 128.8, 131.9 (ArH), 121.9, 136.4, 162.3 (Ar), 169.3 (CO).

EI $^+$ m/z: 229.2 [M] $^+$.

Análisis elemental

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3$: C, 73.67 %; H, 5.30 %.

Experimental : C, 73.62 %; H, 5.27 %.

Ácido 4-(hidroxicarbonilmetiloxi) benzoico (93)

A una suspensión, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, formada por 4-hidroxibenzoato de etilo (300 mg, 1.81 mmol) y K_2CO_3 (500 mg, 3.61 mmol) en acetona (25 ml) se añade α -bromoacetato de metilo (0.25 ml, 2.72 mmol). La mezcla se agita en las mismas condiciones durante 24 h. Se añade HCl (1M) y se filtra a vacío el precipitado obtenido. Este sólido se disuelve en THF/EtOH 2:1 (30 ml) y se añade KOH (50 mg), la mezcla se calienta a reflujo durante 24 h. Se elimina el disolvente a presión reducida, y el residuo obtenido se disuelve en CH_2Cl_2 , la disolución orgánica se lava con HCl (1M), posteriormente con agua, se seca ($MgSO_4$) y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se tritura en MeOH, obteniéndose **93** como un sólido blanco (340 mg, 83%).

P.f.: 97 °C

1H RMN (500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 4.77 [s, 2H, OCH_2CO], 7.02 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, Ar), 8.00 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, Ar).

^{13}C RMN (125 Hz, d_6 -DMSO, DEPT) δ : 64.4 (OCH_2CO), 113.9, 131.4 (ArH), 123.5, 161.9 (Ar), 168.2, 170.7 (CO).

EI⁺ m/z: 196.0 [M]⁺.

Análisis elemental

Calculado para $C_9H_8O_5$: C, 55.11 %; H, 4.11 %.

Experimental: C, 55.07%; H, 4.08 %.

Método general para el acoplamiento de las azacoronas con los ácidos carboxílicos **46**, **47**, **80** y **81**

Se agita a temperatura ambiente durante 24 h una disolución formada por el ácido correspondiente (1 mmol), PyBOP.PF₆ (2.2 mmol), EtN₃ (2.2 mmol), y la amina de la correspondiente azacorona (2.2 mmol) en THF anhidro (10 ml). Se elimina el disolvente a vacío, se añade agua sobre el residuo y se extrae con

CH₂Cl₂. La fase orgánica se seca (MgSO₄) y se elimina el disolvente a vacío. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH 4%).

Modelo de canal basado en calix[6]areno (11)

Se sintetiza a partir de **46** (100 mg, 0.089 mmol) y el azacorona **45** (42 mg, 0.067 mmol) según el procedimiento general descrito anteriormente, obteniéndose **11** como un sólido blanco (189 mg, 75%).

P.f. 254° C

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ: 1.07 [s, 18H, C(CH₃)₃], 1.13 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.26 [s, 18H, C(CH₃)₃], 1.30 [m, 36H, (CH₂)₉], 1.64 (m, 4H, CH₂), 2.69 (m, 8H, CH₂-N-CH₂), 2.73 (s, 8H, OCH₃+ArCH₂Ar), 3.04 (s, 3H, OCH₃), 3.07 (sa, 4H, CH₂NHCO), 3.29 (s, 6H, OCH₃), 3.38 (m, 8H, CH₂NHCO+ArCH₂Ar), 3.64 (m, 16H, CH₂OCH₂CH₂OCH₂), 3.83 (m, 4H, ArCH₂Ar), 4.36 (m, 2H, ArCH₂Ar), 4.91 (s, 2H, OCH₂Ar), 5.81 (sa, 2H, NH), 6.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, ArH), 6.98 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, ArH), 7.02 (s, 2H, ArH), 7.18 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, ArH), 7.26 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, ArH), 7.31-7.40 (m, 3H, ArH), 7.47-7.49 (m, 2H, ArH), 7.48 (s, 2H, ArH).

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ: 27.0, 29.3, 29.5, 29.7 [(CH₂)₁₀], 29.7, 30.2, 31.2 (ArCH₂Ar), 31.3, 31.5, 31.6 [C(CH₃)₃], 34.0, 34.1, 34.2 [C(CH₃)₃], 40.1 (CH₂NH), 50.4 (CH₂NCH₂), 59.9, 58.0, 60.0 (OCH₃), 69.7, 69.9 (CH₂OCH₂CH₂OCH₂), 74.8 (OCH₂Ar), 124.8, 124.9, 126.8, 127.2, 127.7, 127.8, 128.0, 128.2, 128.5, 128.6, 129.7 (ArH), 132.2, 133.4, 133.5, 133.8, 135.9, 145.8, 146.2, 153.4, 154.3, 158.8 (ArC), 168.5 (CO).

EM (MALDI-TOF) *m/z* (Ditranol + NaI), 2836.0 [M+ H]⁺, 2859.0 [M+Na]⁺.

Análisis Elemental

Calculado para C₁₈₆H₂₅₆N₄O₁₈:

C, 78.77 %; H, 9.10 %; N, 1.98 %.

Experimental :

C, 78.95 %; H, 9.29 %; N, 2.09 %.

Modelo de canal basado en calix[4]areno (12)

Se sintetiza a partir de **47** (50 mg, 0.065 mmol) y el azacorona **45** (31 mg, 0.15 mmol) según el procedimiento general descrito anteriormente, obteniéndose **12** como un sólido blanco (107 mg, 77%).

Conformación cono parcial no simétrica

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.99 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.22 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.30 [m, 36H, (CH₂)₉], 1.41 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.64 (m, 4H, CH₂), 2.69 (m, 8H, CH₂-N-CH₂), 2.73 (s, 8H, OCH₃+ArCH₂Ar), 3.02 (s, 3H, OMe), 3.13 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz, ArCH₂Ar), 3.15 (d, 1H, *J* = 13.3 Hz, ArCH₂Ar), 3.71-3.79 (m, 4H, ArCH₂Ar), 3.72 (s, 3H, OMe), 3.74 (s, 3H, OMe), 4.08 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz, ArCH₂Ar), 4.17 (d, 1H, *J* = 13.3 Hz, ArCH₂Ar), 4.78 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, OCH₂Ar), 4.85 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, OCH₂Ar), 5.81 (sa, 2H, NH), 6.33 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, ArH), 6.92 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, ArH), 7.07 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, ArH), 7.13 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, ArH), 7.15 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, ArH), 7.27-7.28 (m, 2H, ArH), 7.30-7.38 (m, 3H, ArH), 7.41-7.45 (m, 2H, ArH), 7.80 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, ArH).

¹³C RMN (125 Hz, CDCl₃, DEPT) δ: 27.0, 29.3, 29.5, 29.7 [(CH₂)₁₀], 30.9, 31.2, 36.5, 36.9 (ArCH₂Ar), 31.1, 31.5, 31.7 [C(CH₃)₃], 33.4, 33.8, 34.3 [C(CH₃)₃], 40.1 (CH₂NH), 50.4 (CH₂NCH₂), 58.4, 59.8, 60.6 (OCH₃), 69.7, 69.9 (CH₂OCH₂CH₂OCH₂), 76.7 (OCH₂Ar), 124.9, 125.2, 126.2, 126.4, 127.3, 128.2, 128.3, 128.6, 128.61, 130.4, 131.8 (ArH), 132.0, 132.7, 132.8, 133.2, 134.6, 134.8, 135.8, 136.4, 137.3, 143.5, 144.2, 145.4, 151.6, 154.8, 155.3, 155.7 (Ar), 161.0 (CO).

Conformación cono

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.69 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.30 [m, 36H, (CH₂)₉], 1.43 [s, 18H, C(CH₃)₃], 1.64 (m, 4H, CH₂), 2.69 (m, 8H, CH₂-N-CH₂) 3.18 (d, 2H, *J* = 13.1 Hz, ArCH₂Ar), 3.20 (d, 2H, *J* = 13.0 Hz, ArCH₂Ar), 3.73 (s, 3H, OMe), 3.85 (s, 6H, OMe), 4.38 (d, 2H, *J* = 13.1 Hz, ArCH₂Ar), 4.41 (d, 2H, *J* = 13.0 Hz, ArCH₂Ar), 4.86 (s, 2H, OCH₂Ar), 5.81 (sa, 2H, NH), 6.24 (s, 2H, ArH), 7.21 (sa, 6H, ArH), 7.27-7.28 (m, 2H, ArH), 7.41-7.45 (m, 3H, ArH).

^{13}C RMN (125 Hz, CDCl_3 , DEPT) δ : 29.7, 30.0 (ArCH_2Ar), 30.8, 31.3 [$\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$], 34.2, 34.3 [$\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$], 60.6, 62.4 (OCH_3), 76.8 (OCH_2Ar), 160.0 (CO).

MALDI-TOF: m/z (Ditranol + NaI): 2131.0 [M] $^+$, 2154.0 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

Análisis elemental

Calculado para $\text{C}_{138}\text{H}_{192}\text{N}_4\text{O}_{14}$: C, 77.78 %; H, 9.08 %; N, 2.63 %.

Experimental : C, 77.53 %; H, 9.19 %; N, 2.83 %.

Modelo de canal basado en calix[6]areno (13)

Se sintetiza a partir de **80** (30 mg, 0.028 mmol) y el azacorona **79** (37 mg, 0.07 mmol) según el procedimiento general descrito anteriormente, obteniéndose **13** como un aceite amarillo (36 mg, 60%).

^1H RMN ($\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 500 MHz, 388 K) δ : 0.95 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.00 [s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.22 [s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.32 [m, 36H, $(\text{CH}_2)_9$], 1.61 (m, 4H, CH_2), 2.69 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 3.02 (sa, 4H, CH_2NHCO), 3.16 (s, 2H, OCH_2CO_2), 3.26 (s, 6H, OCH_3), 3.41 (s, 6H, OCH_3), 3.46 (s, 3H, OCH_3), 3.68 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$), 3.92 (s, 8H, ArCH_2Ar), 3.98 (s, 4H, ArCH_2Ar), 5.02 (s, 4H, OCH_2Ar), 5.70 (sa, 1H, NH), 5.75 (sa, 1H, NH), 6.71 (s, 2H, ArH), 6.73 (s, 2H, ArH), 6.85 (s, 2H, ArH), 7.04 (s, 4H, ArH), 7.22 (s, 2H, ArH), 729-735 (m, 10H, ArH).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 27.0, 29.3, 29.5, 29.7 [$(\text{CH}_2)_{10}$], 30.1, 30.2, 30.7 (ArCH_2Ar), 30.8, 30.9, 31.3 [$\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$], 33.4, 33.43, 33.5 [$\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$], 40.1 (CH_2NH), 50.4 (CH_2NCH_2), 59.5, 59.53, 59.9 (OCH_3), 68.8 (OCH_2CO_2), 69.7, 69.9 ($\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$), 74.8 (OCH_2Ar), 123.8, 124.2, 124.5, 126.5, 126.7, 132.0 (ArH) 123.9, 131.5, 132.3, 132.4, 132.7, 132.9, 134.5, 145.2, 145.6, 145.65, 153.0, 153.2 (ArC), 159.8, 167.1 (CO).

EM (MALDI-TOF) m/z (Ditranol + NaI), 2126.5 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 2148.0 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

Análisis Elemental

Calculado para $\text{C}_{132}\text{H}_{198}\text{N}_6\text{O}_{16}$: C, 74.71 %; H, 9.39 %; N, 3.95 %.

Experimental : C, 75.01 %; H, 9.57 %; N, 4.10 %.

Modelo de canal basado en calix[4]areno (14)

Se sintetiza a partir de **81** (50 mg, 0.068 mmol) y el azacorona **79** (91 mg, 0.17 mmol) según el procedimiento general descrito anteriormente, obteniéndose **14** como un aceite amarillo (82 mg, 69%).

Conformación cono parcial no simétrica

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.84 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.12 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.25 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.32 [m, 36H, $(\text{CH}_2)_9$], 2.69 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 2.75 (s, 3H, OMe), 3.02 (sa, 4H, CH_2NHCO), 3.15-3.25 (m, 2H, ArCH_2Ar), 3.62 (s, 3H, OMe), 3.68 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$), 3.74 (s, 3H, OMe), 3.70-3.80 (m, 4H, ArCH_2Ar), 4.17 (m, 1H, ArCH_2Ar), 4.23 (m, 1H, ArCH_2Ar), 4.35 (s, 2H, OCH_2CO), 5.70 (sa, 1H, NH), 5.75 (sa, 1H, NH), 6.34 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, ArH), 6.92 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, ArH), 7.13 (sa, 2H, ArH), 7.18 (s, 1H, $J = 1.9$ Hz, ArH), 7.34 (sa, 2H, ArH), 7.68 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz, ArH).

$^{13}\text{C RMN}$ (125 Hz, CDCl_3 , DEPT) δ : 27.0, 29.3, 29.5, 29.7 [$(\text{CH}_2)_{10}$], 30.8, 31.6, 31.7 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 30.9, 31.2, 37.7, 38.4 (ArCH_2Ar), 33.4, 33.8, 34.2 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 40.1 (CH_2NH), 50.4 (CH_2NCH_2), 58.4, 59.8, 60.6 (OCH_3), 69.7, 69.9 ($\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$), 70.4 (OCH_2CO), 124.9, 126.2, 126.4, 127.3, 128.2, 128.3, 128.61, 130.4, 131.8 (ArH), 132.0, 132.7, 132.8, 134.6, 134.8, 135.8, 136.4, 137.3, 143.5, 144.2, 145.4, 151.6, 154.8, 155.3, 155.7 (Ar), 169.0, 170.5 (CO).

Conformación cono

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.72 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.32 [m, 36H, $(\text{CH}_2)_9$], 1.35 [s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 2.69 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 3.02 (sa, 4H, CH_2NHCO), 3.27 (m, 2H, ArCH_2Ar), 3.29 (m, 2H, ArCH_2Ar), 3.61 (s, 3H, OMe), 3.68 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$), 3.73 (s, 6H, OMe), 4.40 (d, 2H, $J = 9.8$ Hz, ArCH_2Ar), 4.42 (d, 2H, $J = 10.0$ Hz, ArCH_2Ar), 4.62 (s, 2H, OCH_2CO), 5.70 (sa, 1H, NH), 5.75 (sa, 1H, NH), 6.26 (s, 2H, ArH), 7.02 (s, 2H, ArH), 7.14 (s, 2H, ArH), 7.24 (s, 2H, ArH).

¹³C RMN (125 Hz, CDCl₃, DEPT) δ: 30.7, 31.4 [C(CH₃)₃], 30.9, 31.1 (ArCH₂Ar), 33.8, 34.2 [C(CH₃)₃], 51.4, 51.9 (CO₂CH₃), 58.3, 60.5 (OCH₃), 71.2 (OCH₂CO), 169.0, 170.5 (CO).

MALDI-TOF: m/z (Ditranol + NaI): 1722.5 [M]⁺, 1795.5 [M+Na]⁺.

Análisis elemental

Calculado para C₁₀₈H₁₆₆N₆O₁₄: C, 73.18 %; H, 9.44 %; N, 4.74 %.

Experimental : C, 73.41 %; H, 9.57 %; N, 4.87 %.

Modelo sencillo de canal (15)

Se sintetiza a partir de **92** (100 mg, 0.44 mmol) y el azacorona **45** (207mg, 0.51 mmol) según el procedimiento general descrito anteriormente, obteniéndose **15** como un sólido blanco (376 mg, 82%).

P.f. 217° C

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ: 1.30 [m, 36H, (CH₂)₉], 1.64 (q, 4H, J = 7.1 Hz, CH₂), 2.72 (m, 8H, CH₂-N-CH₂), 3.05 (sa, 4H, CH₂NHCO), 3.45 (c, 4H, J = 7.1 Hz, CH₂NHCO), 3.65 (m, 16H, CH₂OCH₂CH₂OCH₂), 5.02 (s, 4H, OCH₂Ar), 6.20 (s, 2H, NH), 7.02 (d, 4H, J = 8.8 Hz, ArH), 7.38 (m, 4H, ArH), 7.46 (m, 6H, ArH), 7.77 (d, 4H, J = 8.8 Hz, ArH).

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ: 27.0, 29.3, 29.5, 29.7 [(CH₂)₁₀], 40.1 (CH₂NH), 50.4 (CH₂NCH₂), 69.7, 69.9 (CH₂OCH₂CH₂OCH₂), 70.1 (OCH₂Ar), 114.6, 127.5, 128.2, 128.7 (ArH), 126.5, 136.5, 162.4 (ArC), 167.5 (CO).

EM (MALDI-TOF) m/z (Ditranol + NaI), 1049.4 [M+ H]⁺, 1072.4 [M+Na]⁺.

Análisis Elemental

Calculado para C₆₄H₉₆N₄O₈: C, 73.25 %; H, 9.22 %; N, 5.34 %.

Experimental : C, 73.30 %; H, 9.25 %; N, 5.41 %.

Modelo sencillo de canal (16)

Se sintetiza a partir de **93** (44 mg, 0.22 mmol) y el azacorona **79** (250 mg, 0.54 mmol) según el procedimiento general descrito anteriormente, obteniéndose **16** como un aceite amarillo (201 mg, 73%).

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.25 [m, 36H, $(\text{CH}_2)_9$], 1.59 (m, 4H, CH_2), 2.18 (m, 16H, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 2.82 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{NHCO} + \text{CH}_2\text{N}$), 3.67 (m, 32H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$), 3.76 (s, 4H, OCH_2Ar), 6.11 (s, 2H, NH), 6.54 (s, 7.02 (d, 4H, $J = 8.8$ Hz, ArH), 7.38 (m, 4H, ArH), 7.46 (m, H, NH), 6.96 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, ArH), 7.25 (m, 4H, ArH), 7.32 (m, 6H, ArH), 7.77 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, ArH).

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 27.1, 27.5, 28.9, 29.2, 29.3, 29.4 [$(\text{CH}_2)_{10}$], 39.2, 40.2 (CH_2NH), 46.1, 46.3 (CH_2N), 53.9, 54.0 (CH_2NCH_2), 68.0 (OCH_2CO), 69.8, 69.9 ($\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$), 70.4 (OCH_2Ar), 114.5, 126.9, 128.2, 128.7, 128.9, 129.0 (ArH), 127.1, 139.5, 159.5 (ArC), 166.6, 167.4 (CO).

EM (MALDI-TOF) m/z (Ditranol + NaI), 1231.9 [$M + \text{H}$] $^+$

Análisis Elemental

Calculado para $\text{C}_{71}\text{H}_{118}\text{N}_6\text{O}_{11}$: C, 69.23 %; H, 9.66 %; N, 6.82 %.

Experimental : C, 69.55 %; H, 9.82 %; N, 6.95 %.

Anexo I.
Determinación de constantes

ANEXO I. Determinación de constantes

Cuando tiene lugar la formación de un complejo 1:1 entre un receptor y un sustrato se establece el equilibrio



donde la constante de equilibrio de complejación o constante de asociación del complejo, K_a viene definida por la ecuación 1:

$$k_a = \frac{[RS]}{[R][S]} \quad (\text{ec. 1})$$

siendo $[R]$, $[S]$ y $[RS]$ las concentraciones en el equilibrio del receptor libre, del sustrato libre y del complejo, respectivamente.

A partir de esta definición (ec. 1) y de los balances de masa del receptor y del sustrato (ecs. 2 y 3),¹ se puede expresar la concentración del complejo en el equilibrio como una función de las concentraciones iniciales del receptor y del sustrato así como de la constante de asociación del complejo (ec. 4).

$$[R]_r = [R] + [RS] \quad (\text{ec. 2})$$

$$[S]_r = [S] + [RS] \quad (\text{ec. 3})$$

$$[RS] = \frac{\left([R]_r + [S]_r + \frac{1}{K_a} \right) - \sqrt{\left([R]_r + [S]_r + \frac{1}{K_a} \right)^2 - 4[R]_r[S]_r}}{2} \quad (\text{eq. 4})$$

¹ $[R]_T$ y $[S]_T$ son las concentraciones totales del receptor y del sustrato, respectivamente, mientras que $[R]$, $[S]$ y $[RS]$ son las concentraciones en el equilibrio del receptor libre, sustrato libre y el complejo.

Determinación de Constantes

Para evaluar la constante de asociación de un complejo es necesario medir una propiedad física que esté relacionada con las concentraciones relativas de las especies en disolución. Normalmente, esta propiedad suele ser un dato espectroscópico, como el desplazamiento químico de una señal de RMN, o bien la variación de absorbancia en UV-vis.²

Cuando la valoración se sigue por ¹H-RMN y las velocidades de formación y destrucción del complejo son rápidas en la escala de tiempo de la resonancia magnética nuclear de protón, el desplazamiento químico observado (δ) en los protones del receptor esta en relación con la población de las especies libres y complejada, según la ecuación 5:

$$\delta = \delta_R \frac{[R]}{[R]_f} + \delta_{RS} \frac{[RS]}{[R]_f} \quad (\text{ec. 5})$$

donde δ es el desplazamiento químico observado, δ_R el correspondiente al receptor sin asociar y δ_{RS} el del complejo. Tomando el valor de $[R]$ de la ecuación 2 y sustituyendo en la ecuación 5, se llega a una expresión del tipo:

$$\Delta\delta = \delta - \delta_R = \Delta\delta_{Sat} \frac{[RS]}{[R]_f} \quad (\text{ec. 6})$$

En este caso, $\Delta\delta$ es la diferencia entre el desplazamiento químico observado y el del receptor libre, mientras que $\Delta\delta_{Sat}$ representa la diferencia entre el desplazamiento químico del complejo y el del receptor libre.

Finalmente, sustituyendo en la ecuación 6 el valor de $[RS]$ obtenido a partir de la ecuación 4, se obtiene una nueva expresión (ec. 7) en la que todos los

² Connors, K. A. "Binding Constants, The Measurement of Molecular Complex Stability", Wiley-Interscience: New York, 1987.

términos se pueden conocer experimentalmente, salvo la constante de asociación del complejo, K_a y $\Delta\delta_{\text{sat}}$:

$$\Delta\delta = \Delta\delta_{\text{Sat}} \frac{\left([R]_T + [S]_T + \frac{1}{K_a} \right) - \sqrt{\left([R]_T + [S]_T + \frac{1}{K_a} \right)^2 - 4[R]_T[S]_T}}{2[R]_T} \quad (\text{ec. 7})$$

No obstante, ambas incógnitas pueden ser determinadas mediante regresión no lineal de la ecuación 7, mediante la representación de los desplazamientos observados (δ) frente a las concentraciones del sustrato $[S]_T$, manteniendo constante la concentración del receptor $[R]_T$.³

Cuando se emplea la espectroscopia de UV-visible pueden darse varias situaciones: que sólo absorba el receptor, que solo lo haga el sustrato, o que ambos lo hagan a la longitud de onda elegida para seguir la valoración. Es recomendable elegir una longitud de onda tal que sólo uno de los componentes absorba, de acuerdo con la ley de Lambert-Beer, la absorbancia a esta longitud de onda (λ) se podrá expresar mediante la ecuación 8.

$$A_\lambda = \varepsilon_{S(\lambda)}[S] + \varepsilon_{RS(\lambda)}[RS] \quad (\text{ec. 8})$$

Expresando en esta ecuación $[S]$ en función de $[RS]$ y $[S]_T$ (ver ec. 3) y sustituyendo $[RS]$ por la ecuación 4, se obtiene la ecuación 9.

$$\Delta A_\lambda = \Delta\varepsilon \frac{\left([R]_T + [S]_T + \frac{1}{K_a} \right) - \sqrt{\left([R]_T + [S]_T + \frac{1}{K_a} \right)^2 - 4[R]_T[S]_T}}{2} \quad (\text{ec. 9})$$

³ Los valores experimentales de la presente Memoria se analizaron mediante el conjunto de programas estadísticos EQNMR para los datos procedentes de experimentos de RMN y SPECFIT cuando los datos proceden de experimentos de UV-vis.

Determinación de Constantes

donde ΔA_λ es la diferencia de absorbancia observada, y $\Delta \epsilon = \epsilon_{RS(\lambda)} - \epsilon_{R(\lambda)}$. La regresión no lineal de los valores de A_λ medidos en una serie de disoluciones con $[S]_T$ constante y diferentes $[R]_T$ permite calcular $\Delta \epsilon$ y K_a .³

I.1. Medidas de las constantes de asociación por RMN

Las constantes de asociación para un complejo 1:1 entre los derivados 1-7 y TBACl se realizaron por valoración directa, siguiendo la variación del desplazamiento químico de la señal de los NH de amida, mediante experimentos de ¹H-RMN usando el software EQNMR,⁴ para calcular la constante.

En matraces aforados, se preparan disoluciones del receptor (0.5 ml, 10×10^{-3} M en *d*₆-DMSO o CDCl₃) y del sustrato (1 ml, 10×10^{-2} M, en el disolvente elegido). Se prepara un tubo de resonancia con 0.5 ml de la disolución del sustrato y se registra el espectro inicial. Se añaden sucesivamente volúmenes de 10 μ l hasta completar diez adiciones, a continuación se repite el proceso con volúmenes de 20 μ l ($10 \times 20 \mu$ l) y de 25 μ l ($10 \times 25 \mu$ l) del receptor, registrando el espectro de ¹H-RMN tras cada adición. La representación de la variación del desplazamiento químico ($\Delta \delta$) del protón elegido (NH), frente a la concentración del sustrato de cada muestra, permite calcular, mediante regresión no lineal de la ecuación 7 el valor de la constante de asociación (K_a).

⁴ Hynes, M. J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1993**, 311.

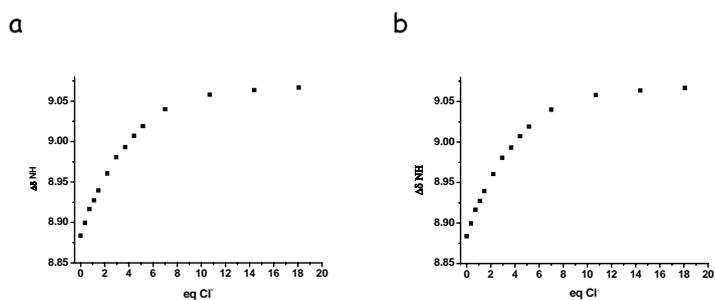


Figura I.1. Curvas de valoración de a) 2a y b) 3a con TBACl en d_6 -DMSO + 5% H_2O .

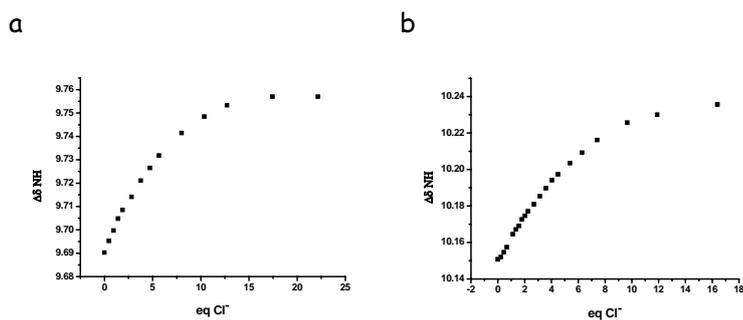


Figura I.2. Curvas de valoración de a) 1e y b) 3e con TBACl en d_6 -DMSO + 5% H_2O .

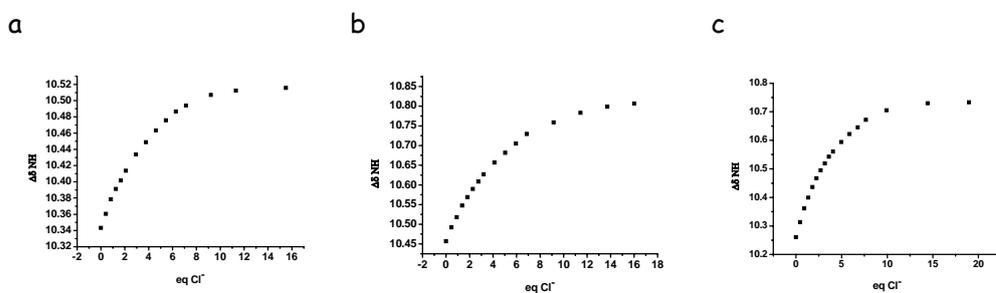


Figura I.3. Curvas de valoración de a) 1f, b) 2f y c) 3f con Cl TBA en d_6 -DMSO + 5% H_2O .

Determinación de Constantes

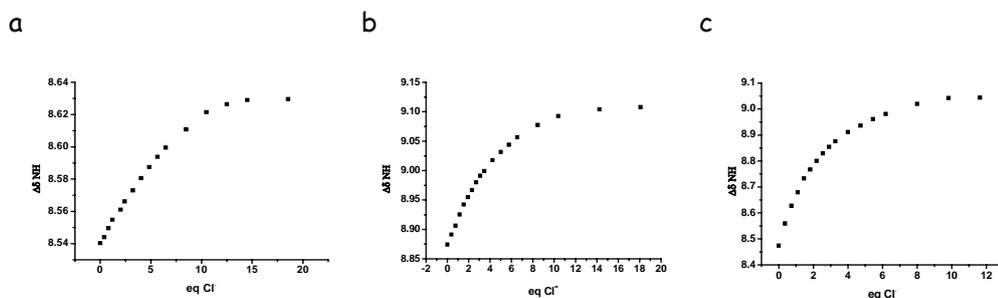


Figura I.4. Curvas de valoración de a) 1c, b) 2c y c) 3c con TBACl en d_6 -DMSO + 5% H_2O .

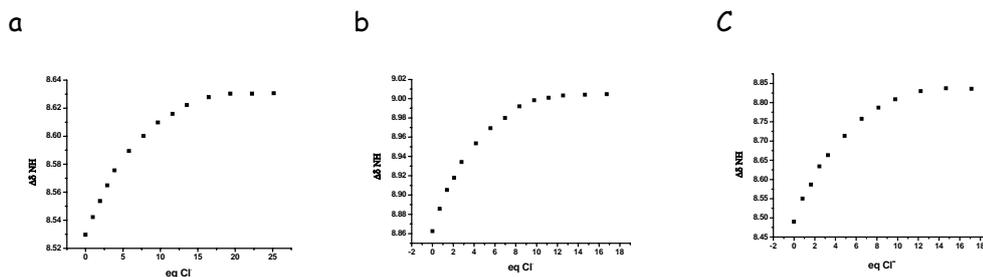


Figura I.5. Curvas de valoración de a) 1b, b) 2b y c) 3b con TBACl en d_6 -DMSO + 5% H_2O .

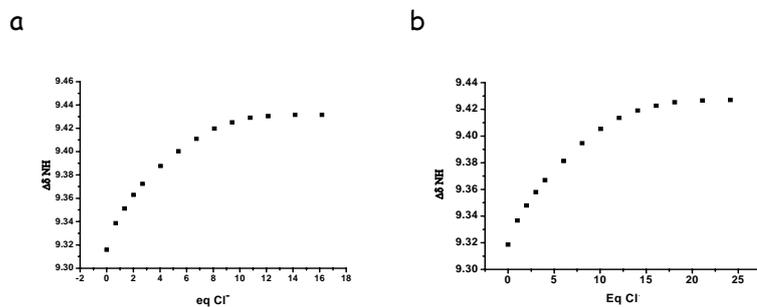


Figura I.6. Curvas de valoración de a) 4a y b) 4b con TBACl en d_6 -DMSO + 5% H_2O .

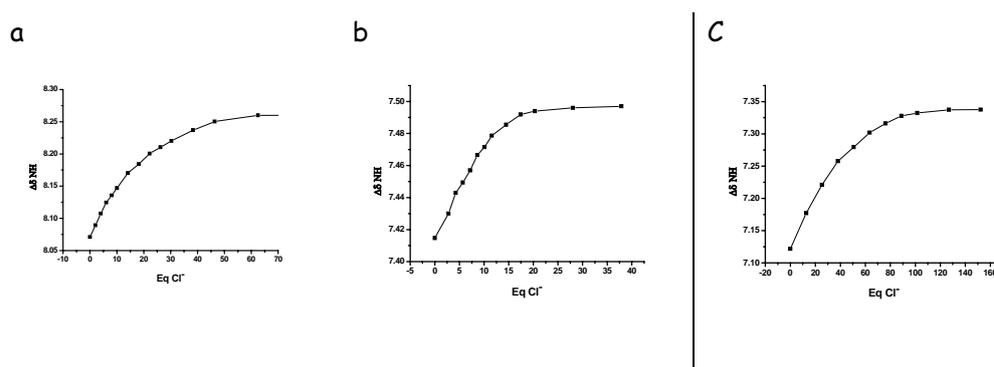


Figura I.7. Curvas de valoración de a) **5**, b) **7** y c) **35** con TBACl en d_6 -DMSO.

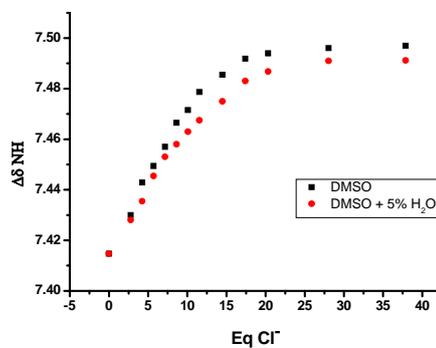


Figura I.8. Variación del desplazamiento químico del grupo NH del calixareno **5** en función de la concentración de Cl⁻ para distintas mezclas de d_6 -DMSO y H_2O .

Job-Plot: En matraces aforados, se preparan disoluciones patrón del receptor (5 ml, 1×10^{-3} M), y del sustrato (5 ml, 1×10^{-3} M). A partir de estas disoluciones se preparan nueve tubos de RMN con 1 ml total de muestra, variando la fracción molar de cada especie. Se siguió la variación del desplazamiento químico de la señal de los NH de amida. Los valores de δ se representaron frente a χ . Un máximo en $\chi = 0.5$ indica la presencia de un complejo de estequiometría 1:1 para los casos evaluados.

I.2. Medida de las constantes de asociación por UV-vis

Las constantes de asociación fueron determinadas en una disolución de tolueno con un espectrofotómetro UV-vis Shimadzu UV-1700 a 25 ± 1 °C. En matraces aforados se prepararon disoluciones patrones de los fullerenos (10 ml) [C_{60} (0.5 mM), C_{70} (0.15 mM)], y con ellas se preparó otra del receptor (5 ml) [**72** (50 mM) en C_{60} (0.5 mM) y **72** (15 mM) en C_{70} (0.15 mM)]. A continuación se registraron los espectros de UV-vis de los fullerenos puros y sobre esa disolución se fueron añadiendo 20 μ l de la disolución del receptor hasta completar 2 ml, midiendo la variación de la absorbancia a 437 nm para C_{60} y a 418 nm para C_{70} . Las intensidades de absorción a estas longitudes de onda se representaron frente a la concentración del receptor **72**. Las constantes de asociación fueron calculadas con el programa SPECFIT para complejos de estequiometría 1:1 y 1:2 fullereno:receptor (Figura I.9).

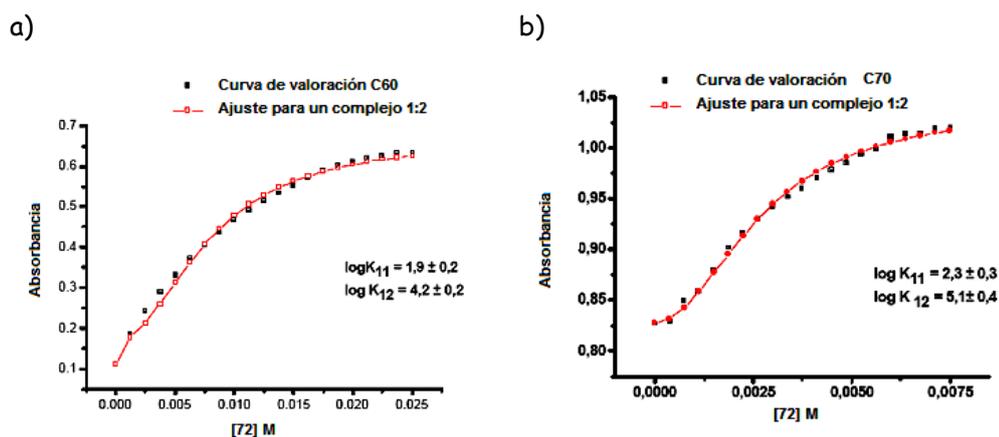


Figura I.9. Ajuste por regresión no lineal de los complejos **72**: a) C_{60} y b) C_{70} para una estequiometría 1:2 fullereno:receptor.

Job-Plot: En matraces aforados, se prepararon tres disoluciones patrón (5 ml) del receptor **72**, C_{60} y C_{70} 0.14 mM cada una de ellas y otras tres de **72**, C_{60} y C_{70} 1.4 mM cada una de ellas. A continuación se prepararon nueve disoluciones para cada una de las concentraciones patrones indicadas anteriormente, manteniendo constante la relación molar [fullereno] + [**72**], y se registraron los espectros de UV-vis para cada una, las intensidades de la absorción fueron medidas a longitudes de onda: 437 y 418 nm para el C_{60} y C_{70} , respectivamente. Los valores de $\Delta A \cdot \chi$ se representaron frente a χ . Obteniéndose un máximo a $\chi = 0.66$ para C_{60} y C_{70} a 1.4 mM, lo que indica la presencia de un complejo de estequiometría 1:2.

I.3. Medidas electroquímicas

La VC y medidas VDP se realizaron con un aparato Bioanalytical Systems Epsilon electrochemical usando un sistema de tres electrodos (electrodo de trabajo: disco de Pt 0.03 cm², electrodo opuesto: cable de Pt y electrodo de referencia: Ag/AgCl (sal) en acetonitrilo). [C_{60}] = 1 mM en tolueno:acetonitrilo 5:1. Electrolito soporte: 0.1 mM NBu₄PF₆. La VC y las respuestas VDP para el C_{60} libre se registraron antes y después de la adición de un equivalente de **72**. Todas las medidas fueron realizadas después de la desgasificación de los disolventes y en atmósfera de Ar.

Determinación de Constantes

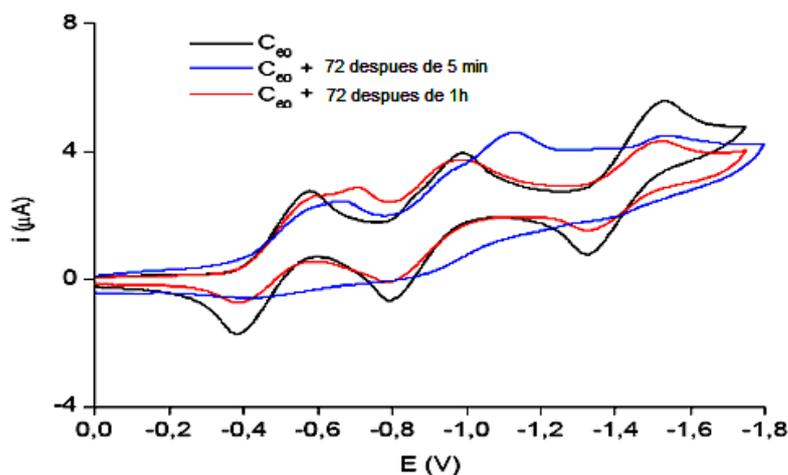


Figura I.10. Respuesta de VC de una disolución de C_{60} 1 mM y en presencia de 1 equivalente de 72 a diferentes tiempos en tolueno:acetonitrilo. Electrolito soporte: 0.1 M NBu_4PF_6 , electrodo de trabajo: 0.03 cm^2 disco de platino. Velocidad de scan: 100 mV/s.

I.4. Medida de las constantes cinéticas y termodinámicas por RMN

Cuando tiene lugar un equilibrio entre dos especies químicas, se puede plantear la siguiente expresión:



dónde se puede representar la velocidad de aparición de la especie B como el producto de la constante de velocidad directa (k_d) por $[A]$, y viceversa para la velocidad de desaparición de A (ecuación 10)

$$\begin{aligned} V_d &= k_d[A] \\ V_i &= k_i[B] \end{aligned} \quad (\text{ec. 10})$$

Si se expresa la velocidad directa e inversa, como la variación de la concentración de las especies químicas respecto del tiempo, entonces:

$$\begin{aligned}
 -\left(\frac{d[A]}{dt}\right)_d &= V_d = k_d[A] \\
 \left(\frac{d[B]}{dt}\right)_i &= V_i = k_i[B]
 \end{aligned}
 \quad (\text{ec. 11})$$

Suponiendo concentraciones despreciables de cualquier posible intermedio, se puede escribir la ecuación:

$$\left(\frac{d[A]}{dt}\right)_d = -k_i[A] + k_i[B] \quad (\text{ec. 12})$$

En el equilibrio, $-\Delta[B] = -\Delta[A]$, por lo que $[B] - [B]_0 = -([A] - [A]_0)$. Sustituyendo $[B] = [B]_0 + [A]_0 - [A]$ en la ecuación 12 se obtiene:

$$\left(\frac{d[A]}{dt}\right)_d = k_i[B]_0 + k_i[A]_0 - (k_d + k_i)[A] \quad (\text{ec. 13})$$

Si se tiene en cuenta que en el límite, cuando el tiempo tiende a infinito, el sistema alcanza el equilibrio y las velocidades de la reacción directa e inversa se hacen iguales, se puede simplificar la ecuación 13. Es decir, en el equilibrio, la concentración de cada especie es constante y $d[A]/dt$ es 0. Siendo $[A]_{eq}$ la concentración de A en el equilibrio y haciendo $d[A]/dt = 0$ y $[A] = [A]_{eq}$, se simplifica la ecuación 13 dando lugar a la ecuación 14.

$$k_i[B]_0 + k_i[A]_0 = (k_d + k_i)[A]_{eq} \quad (\text{ec. 14})$$

Usando las ecuaciones 13 y 14 se obtiene $d[A]_t = (k_d + k_i)([A]_{eq} - [A])$. Usando la identidad $\int(x + s) - 1 dx = \ln(x + s)$ para integrar esta ecuación, se obtiene:

$$\ln\left(\frac{[A] - [A]_{eq}}{[A]_0 - [A]_{eq}}\right) = -(k_d + k_i)t \quad (\text{ec. 15})$$

Determinación de Constantes

La representación gráfica de la ecuación 15, permite calcular las constantes de velocidad directa e inversa.

Las constantes cinéticas dependen fuertemente de la temperatura, aumentando normalmente con ella. En 1889, Arrhenius demostró que los datos de la constante $k(T)$ para la mayor parte de las reacciones se podían ajustar a la expresión:

$$k = Ae^{-E_a/RT} \quad (\text{ec. 16})$$

donde A y E_a , son constantes características de la reacción y R es la constante de los gases. E_a es la llamada *energía de activación de Arrhenius* y A es el *factor pre-exponencial* o el factor A de Arrhenius.

Aplicando el desarrollo de Eyring sobre la ecuación 16, se obtiene la siguiente expresión;

$$k = \left(\frac{K_B T}{h} \right)^{\frac{\Delta G^*}{RT}} = \left(\frac{K_B T}{h} \right)^{\left(\frac{\Delta S^*}{T} - \frac{\Delta H^*}{T} \right)} \quad (\text{ec. 17})$$

La representación gráfica de la ecuación 17, proporciona los valores termodinámicos de ΔH e ΔS .

Las cinéticas realizadas sobre el derivado **43b**, se llevaron a cabo a 313, 320, 330 y 340 K. A temperaturas superiores la velocidad del equilibrio es demasiado rápida para poder evaluarse mediante esta técnica.

Se preparó una disolución de **43b** (1×10^{-3} M) en $C_2D_2Cl_4$ y las muestras se calentaron a la temperatura elegida en cada caso, registrando los espectros de 1H -RMN cada 3 minutos hasta que se alcanzó el equilibrio. Se eligió la señal de los metilenos bencílicos [$OCH_2C_6H_4-Me(p)$] para seguir la evolución del proceso.

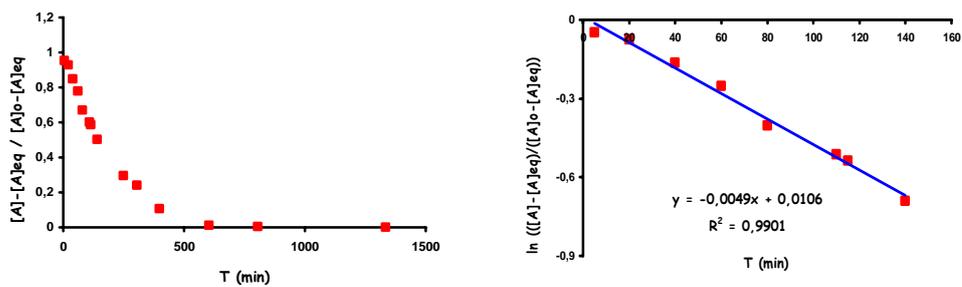


Figura I.11. Cinética de **43b** a 313 K en $C_2D_2Cl_4$.

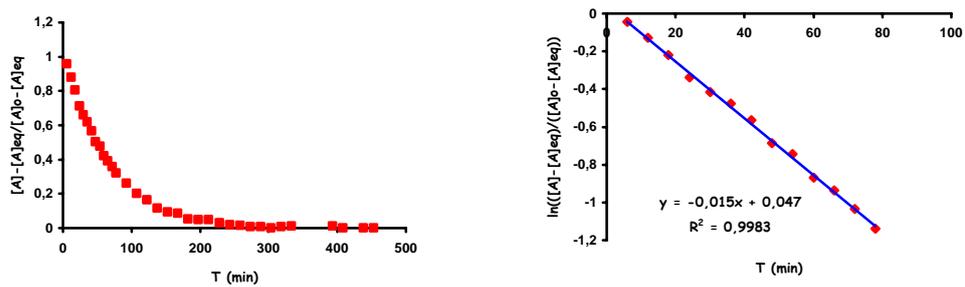


Figura I.12. Cinética de **43b** a 320 K en $C_2D_2Cl_4$.

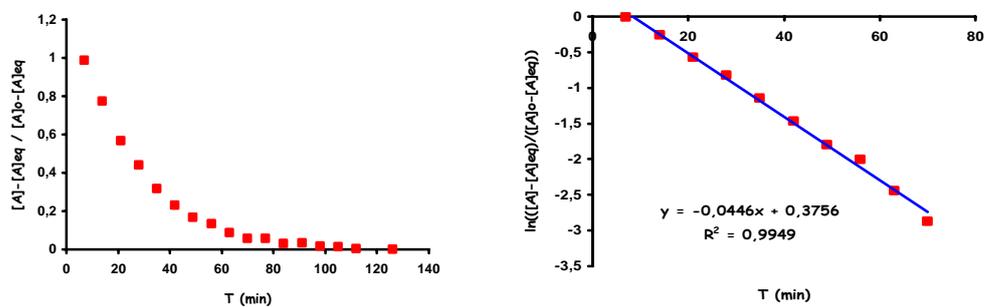


Figura I.12. Cinética de **43b** a 330 K en $C_2D_2Cl_4$.

Determinación de Constantes

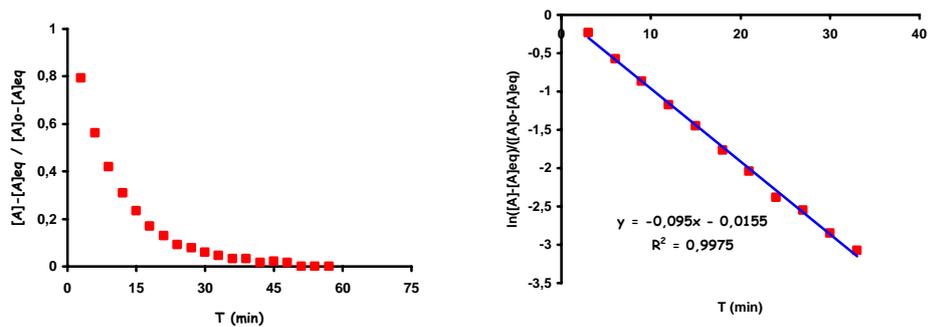


Figura I.13. Cinética de **43b** a 330 K en $C_2D_2Cl_4$.

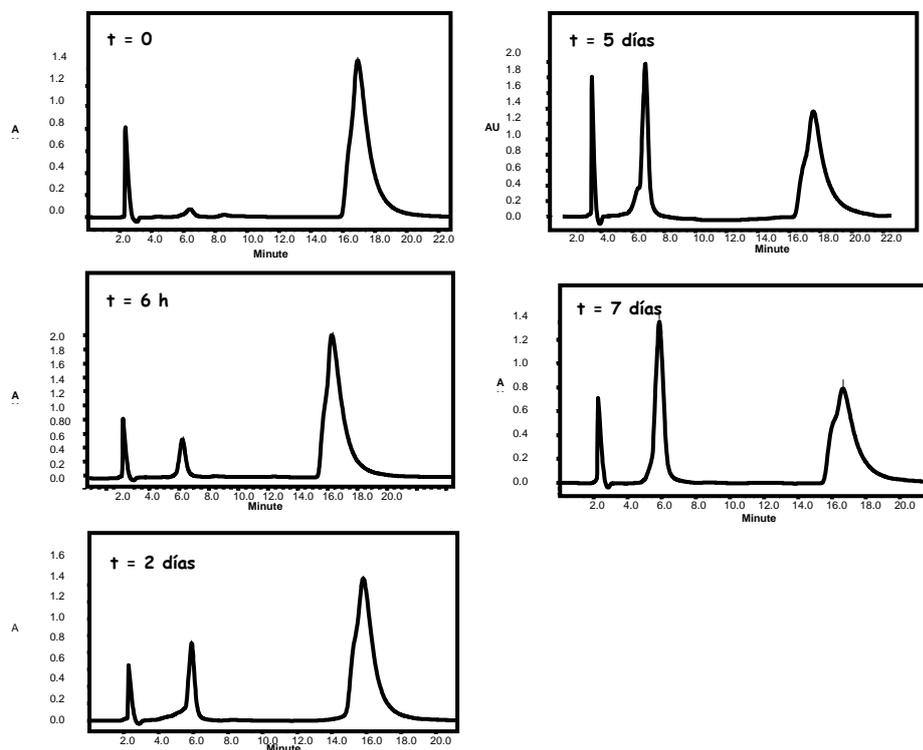


Figura I.14. Cromatogramas de HPLC de **43b** (hexano:THF 99:1, régimen isocrático), $[43b]= 10^{-3}$ M en $CHCl_3$.

I.5. Medidas de transporte

Preparación de los liposomas: El liposoma se obtiene al disolver un lípido de fosfatidilcolina (EYPC) (60 mg) en cloroformo (3 ml). La disolución se evapora a presión reducida hasta obtener una película delgada, que se seca durante 12 h a vacío. La superficie formada con este lípido se hidrata con una disolución de fosfato de sodio 10 mM a pH = 6.4 (1 ml) que contiene NaNO₃ (100 mM) y Lucigenina 1 (mM). La disolución del liposoma se pasa sobre una columna Sephadex (G-25) para eliminar el exceso de tinte [el eluyente utilizado es un buffer de fosfato de sodio a pH 6.4, que contiene NaNO₃ (100 mM)]. El liposoma una vez aislado, se diluye en el buffer de fosfato sódico hasta una concentración de 25 mM en EYPC.

Experimentos de transporte de cloruro: En un experimento tipo, una disolución del liposoma (EYPC, 50 μ l) se diluyen en 2 ml de fosfato de sodio (10 mM, pH 6.4, 100 mM NaNO₃) para dar una disolución que es 0.5 mM en lípido. Los compuestos 1-4 y 22 se añaden dando lugar a una proporción 2:100 ligando:lípido. Sobre la cubeta que contiene el transportador/EYPC se añade 20 μ l de una disolución de NaCl (2.5 M), dando lugar a una concentración externa de cloruro de 25 mM. La concentración del cloruro intravesicular se mide a través de la pérdida de fluorescencia de la Lucigenina. La cubeta se mantiene termostaticada a 25 °C con un baño de agua. Transcurrido el tiempo del experimento, se adiciona el detergente Triton-X (0.04 ml al 10 %) para romper el liposoma.

Experimentos de transporte de sodio: Las vesículas se prepararon en presencia de una disolución de NaCl para que quede ocluido en el interior del liposoma. La solución externa se sustituye por otra que carezca de este catión, utilizando en este caso un buffer externo de cloruro de colina. En un experimento tipo, 50 μ l de la disolución del liposoma (DOPC) se diluyen en 2 ml de una disolución de cloruro de colina (750 mM, pH 7.0, 150 mM HESPE) para dar una disolución 0.4 mM en

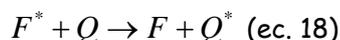
Determinación de Constantes

lípidos. Se inserta el microelectrodo en la suspensión vesicular, y se añaden los compuestos (11-16) disueltos en isopropanol ($37.5 \mu\text{M}$); la liberación del ión se mide entre 500-3600 segundos. Por último, se adiciona el detergente con el fin de romper el liposoma y obtener el valor máximo de concentración del ión. Los datos obtenidos se normalizan respecto a este valor, expresándolos como fracción molar del ión liberado.

Transporte en función del pH: Los liposomas de EYPC se prepararon de manera análoga a la descrita anteriormente. En un experimento tipo, $50 \mu\text{L}$ del liposoma se diluyeron en 2 ml de fosfato de sodio [10 mM (pH - 6.4, 7.4, 8.0 o 9.1) y 100 mM NaNO_3] para obtener una disolución 0.5 mM en lípidos. Los derivados estudiados se añadieron para dar lugar a una proporción 2:100 ligando:liposoma. Sobre la cubeta que contiene el transportador/EYPC se añaden $20 \mu\text{l}$ de una disolución de NaCl (2.5 M), dando lugar a una concentración externa de cloruro de 25 mM . La concentración del cloruro intravesicular se mide a través de la pérdida de fluorescencia de la Lucigenina. La cubeta se mantiene termostaticada a $25 \text{ }^\circ\text{C}$ con un baño de agua. Transcurridos 270 segundos del experimento, se adiciona el detergente Triton-X (0.04 ml al 10 %) para romper el liposoma. Todos los experimentos se realizaron por triplicado, los datos obtenidos son el promedio de las tres pruebas. La fluorescencia de la Lucigenina, se transforma en concentración de cloruros usando la constante de Stern-Volmer determinada para estas condiciones de ensayo.

Determinación de la constante de Stern-Volmer: La pérdida de fluorescencia de la Lucigenina se produce como consecuencia de la colisión con las moléculas de cloruro. Cuando el fluoróforo se encuentra en un estado excitado, pasa a su estado fundamental sin emitir radiación, al disiparse la energía en forma de energía cinética a través del cloruro.

La probabilidad del choque dependerá de la concentración de ambas especies, de la temperatura y de la viscosidad del medio. Se rige por una constante que se denomina de desactivación (Stern-Volmer), y que es dependiente de cada experimento. Si se tiene en cuenta la siguiente expresión:



Dónde F es el fluoróforo, F* el fluoróforo cuando emite fluorescencia, Q es la molécula que produce el "quenching" y Q* después de producirse el "quenching", y se expresalala ecuación 18 en función de la velocidad se obtiene la ecuación 19

$$V = k_q [Q][F^*] = k [F^*] \text{ (ec. 19)}$$

Cuando no existe extinción de fluorescencia, y teniendo en cuenta la expresión del rendimiento cuántico, que es la relación entre el número de fotones emitidos (I_0) y el número total de fotones absorbidos (I_a), se obtiene la ecuación 20:

$$q_0 = \frac{I_o}{I_a} \text{ (ec. 20)}$$

Si, por el contrario se produce el "quenching" , la expresión será la ecuación 21:

$$q = \frac{I}{I_a} \text{ (ec. 21)}$$

Si se igualan estas dos últimas expresiones y se despeja q_0/q :

Determinación de Constantes

$$\frac{q_0}{q} = \frac{I_0}{I}$$
$$\frac{q_0}{q} = \frac{\left(\frac{k_f}{\Sigma K_i}\right)}{\left(\frac{k_f}{\Sigma k_i + k_q[Q]}\right)} = \frac{\Sigma k_i + k_q[Q]}{\Sigma k_i} = 1 + \left(\frac{k_q}{\Sigma k_i}\right)[Q] = 1 + (k_s \tau [Q])$$

Se llega a la expresión de la ecuación de Stern-Volmer para las colisiones. La constante de Stern-Volmer viene definida por la expresión $k_s = k_q / (k_{f^*} + k_f)$, y si se tiene en cuenta que el producto de la constante cinética de desactivación y del tiempo de vida natural del estado excitado es:

$$\tau = \frac{1}{k_{f^*} + k_f}$$

Se obtiene la ecuación 22, cuya representación gráfica permite calcular la constante de Stern-Volmer para cada experimento.

$$\frac{I_0}{I} = 1 + (k_s [Q]) \quad (\text{ec. 22})$$

Anexo II.
Datos cristalográficos y estructuras de
rayos-X

II. Datos cristalográficos y estructuras de rayos-X

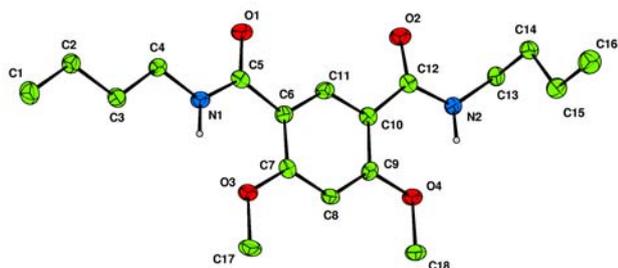
La determinación de las estructuras de rayos-X para los derivados **3a**, **3e**, **3f**, **22**, **24a**, **24c** y **24e** se resolvieron en el servicio de rayos-X de la Escuela de Química de la Universidad de Southampton, en colaboración con el grupo del Prof. Philip A. Gale. Se empleó un difractómetro Nonius Kappa CCD equipado con un detector de área (φ scans and ω scans to fill asymmetric unit). Programas usados: adquisición de datos Collect (software, R. Hooft, Nonius B. V., 1998), reducción de datos Denzo¹ y la corrección de la absorción Sheldrick, G. M. SADABS - Bruker Nonius área detector scaling and absorption correction - V2.10. La resolución y el refinamiento de la estructura cristalina fue realizada usando métodos directos del SHELXL97 (G. M. Sheldrick 1997)

La determinación de las estructuras de rayos-X para los derivados **33b**, **34b**, **34c** y **72** se resolvieron en el servicio Interdepartamental de Investigación (SIDI) de la Universidad Autónoma de Madrid, en un difractómetro Bruker-Nonius equipado con un detector de área APPEX 2 4K CCD, un ánodo de rotación FR591 con radiación MoK α , un monocromador Montel mirrors y un dispositivo de baja temperatura Kryoflex (T = 173 K). Programas usados: adquisición de datos Apex2 V. 1.0-22 (Bruker-Nonius 2004), reducción de datos Saint + Versión 6.22 (Bruker-Nonius 2001) y la corrección de la absorción SADABS V. 2.10 (2003). La resolución y refinamiento de la estructura cristalina fue realizada usando métodos directos del SHELXTL Versión 6.10 (Sheldrick, 2000).

¹ Otwinowski, Z.; Minor, W. *Methods in Enzymology* 1997 Vol. 276: *Macromolecular Crystallography*, part A, pp. 307-326; Carter, C. W. Jr.; Sweet, R. M. Eds., Academic Press.

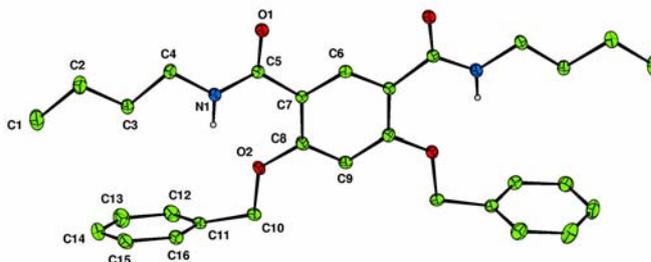
Datos cristalográficos

Compuesto 22:



Fórmula Empírica	$C_{18}H_{28}N_2O_4$
Fórmula molecular	336.42
Temperatura (K)	120(2)
Longitud de onda (\AA)	0.71073
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1/c$
a (\AA)	13.6110(11)
b (\AA)	8.4257(4)
c (\AA)	15.6598(12)
α, β, γ ($^\circ$)	90, 98.437(3), 90
Volumen (\AA^3)	1776.5(2)
Z	4
Densidad(calculada) (mg/m^3)	1.258
Coefficiente de absorción (mm^{-1})	0.089
F(000)	728
Dimensiones del cristal (mm)	0.2 x 0.04 x 0.03
Rango de θ para los datos ($^\circ$)	3.03 - 27.48
Rango de índices (h,k,l)	-17:17, -10:10, -20:20
Número de reflexiones	22428
Reflexiones independientes	4053 [R(int) = 0.1236]
Corrección de la absorción	Semi-empírica para equivalentes
Transmitancia max. y min.	0.9973 y 0.9725
Método de refinamiento	Full-matrix least-sq. on F^2
Goodness-of-fit on F^2	1.028
Final R / $wR2$ [$I > 2\sigma(I)$]	0.0662, 0.1399
R / $wR2$ (todos los datos)	0.1433, 0.1674
Min/max resd. dens. ($e/\text{\AA}^3$)	0.240 y -0.258

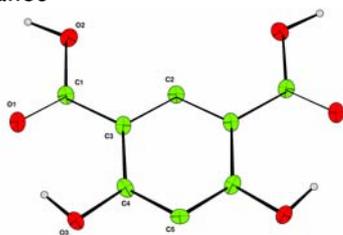
Compuesto 24a:



Fórmula Empírica	$C_{30}H_{36}N_2O_4$
Fórmula molecular	488.61
Temperatura (K)	120(2)
Longitud de onda (\AA)	0.71069
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$C2/c$
a (\AA)	25.9832(6)
b (\AA)	8.52660(10)
c (\AA)	13.2253(3)
α, β, γ ($^\circ$)	90, 113.1202(11), 90
Volumen (\AA^3)	2694.71(9)
Z	4
Densidad(calculada) (mg/m^3)	1.204
Coefficiente de absorción (mm^{-1})	0.080
F(000)	1048
Dimensiones del cristal (mm)	0.4 x 0.3 x 0.2
Rango de θ para los datos ($^\circ$)	3.10 - 27.47
Rango de índices (h, k, l)	-33:31, -10:11, -17:17
Número de reflexiones	14209
Reflexiones independientes	3077[R(int) = 0.0525]
Corrección de la absorción	Semi-empírica para equivalentes
Transmitancia max. y min.	0.9842 y 0.9588
Método de refinamiento	Full-matrix least-sq. on F^2
Goodness-of-fit on F^2	1.038
Final R / $wR2$ [$I > 2\sigma(I)$]	0.0553 - 0.1312
R / $wR2$ (todos los datos)	0.0789 - 0.1489
Min/max resd. dens. ($e/\text{\AA}^3$)	0.346 y -0.443

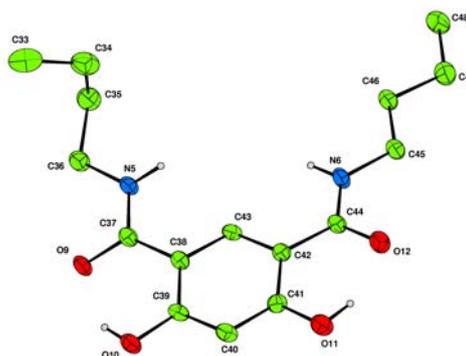
Datos cristalográficos

Ácido 4,6-dihidroxi isoftálico:



Fórmula Empírica	$C_8H_6O_6$
Fórmula molecular	198.13
Temperatura (K)	120(2)
Longitud de onda (\AA)	0.71073
Sistema cristalino	Ortorómbico
Grupo espacial	<i>Cmcm</i>
a (\AA)	6.2288(11)
b (\AA)	7.1884(11)
c (\AA)	16.744(2)
Volumen (\AA^3)	749.7(2)
Z	4
Densidad(calculada) (mg/m^3)	1.755
Coefficiente de absorción (mm^{-1})	0.155
F(000)	408
Dimensiones del cristal (mm)	0.4 × 0.2 × 0.2
Rango de θ para los datos ($^\circ$)	4.33 - 27.45
Rango de índices (h,k,l)	-7:8, -9:9, -19:21
Número de reflexiones	2997
Reflexiones independientes	484[R(int) = 0.0624]
Corrección de la absorción	Semi-empírica para equivalentes
Transmitancia max. Y min.	0.9696 y 0.9306
Método de refinamiento	Full-matrix least-sq. on F^2
Goodness-of-fit on F^2	1.037
Final R / μR^2 [$I > 2\sigma(I)$]	0.0464 - 0.1129
R / μR^2 (todos los datos)	0.0652 - 0.1265
Min/max resd. dens. ($e/\text{\AA}^3$)	0.403 y -0.255

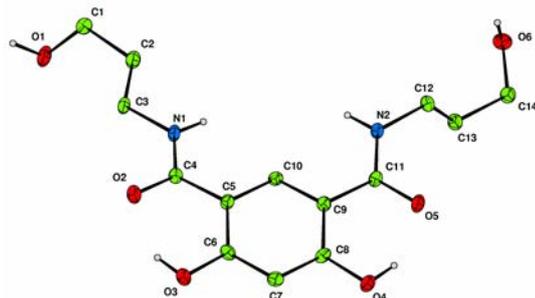
Compuesto 3a:



Fórmula Empírica	$C_{16}H_{24}N_2O_4$
Fórmula molecular	308.37
Temperatura (K)	120(2)
Longitud de onda (\AA)	0.71073
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1/c$
a (\AA)	14.7447(6)
b (\AA)	21.1430(9)
c (\AA)	15.9540(7)
α, β, γ ($^\circ$)	90, 101.983(2), 90
Volumen (\AA^3)	4865.2(4)
Z	12
Densidad(calculada) (mg/m^3)	1.263
Coefficiente de absorción (mm^{-1})	0.091
F(000)	1992
Dimensiones del cristal (mm)	0.25 x 0.2 x 0.17
Rango de θ para los datos ($^\circ$)	2.98 - 26.44
Rango de índices (h, k, l)	-17:18, -25:265, -17:19
Número de reflexiones	36865
Reflexiones independientes	9920[R(int) = 0.1548]
Corrección de la absorción	Semi-empírica para equivalentes
Transmitancia max. y min.	0.9847 y 0.9677
Método de refinamiento	Full-matrix least-sq. on F^2
Goodness-of-fit on F^2	0.926
Final R / $wR2$ [$I > 2\sigma(I)$]	0.0793 - 0.17652
R / $wR2$ (todos los datos)	0.2590 - 0.2418
Min/max resd. dens. ($e/\text{\AA}^3$)	0604 y -0.307

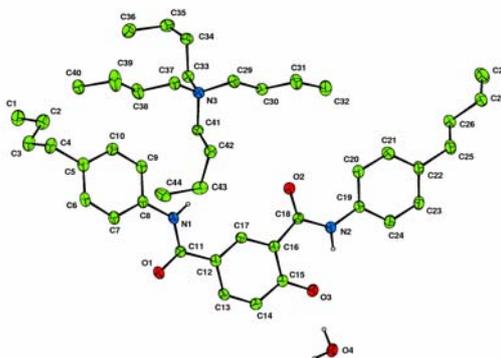
Datos cristalográficos

Compuesto 3e:



Fórmula Empírica	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₆
Fórmula molecular	312.32
Temperatura (K)	120(2)
Longitud de onda (Å)	0.71073
Sistema cristalino	Triclinico
Grupo espacial	<i>P</i> -1
<i>a</i> (Å)	6.61510(10)
<i>b</i> (Å)	9.8916(2)
<i>c</i> (Å)	11.5782(3)
α, β, γ	75.8230(10), 86.4300(10), 89.865(2)
Volumen (Å ³)	733.04(3)
Z	2
Densidad(calculada) (mg/m ³)	1.415
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	0.111
F(000)	332
Dimensiones del cristal (mm)	0.4 × 0.3 × 0.2
Rango de θ para los datos (°)	3.09 - 27.48
Rango de índices (<i>h, k, l</i>)	-8:-8, -12:12, -15:15
Número de reflexiones	15108
Reflexiones independientes	3352[R(int) = 0.0351]
Corrección de la absorción	Semi-empírica para equivalentes
Transmitancia max. y min.	0.9781 y 0.9469
Método de refinamiento	Full-matrix least-sq. on F ²
Goodness-of-fit on F ²	0.853
Final R / μ R2 [I > 2 σ (I)]	0.0395 - 0.1090
R / μ R2 (todos los datos)	0.0515 - 0.1198
Min/max resd. dens. (e/Å ³)	0.263 y -0.263

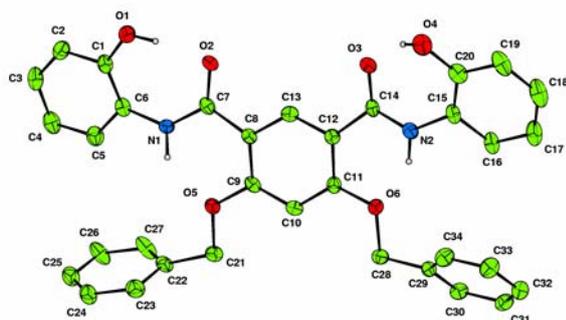
Compuesto 2f mono desprotonado:



Fórmula Empírica	$C_{44}H_{69}N_3O_4$
Fórmula molecular	704.02
Temperatura (K)	120(2)
Longitud de onda (\AA)	0.71073
Sistema cristalino	Ortorómbico
Grupo espacial	$P2_12_12_1$
a (\AA)	8.7630(2)
b (\AA)	15.2412(3)
c (\AA)	31.2840(7)
Volumen (\AA^3)	4178.25(16)
Z	2
Densidad(calculada) (mg/m^3)	1.119
Coefficiente de absorción (mm^{-1})	0.071
F(000)	1544
Dimensiones del cristal (mm)	0.6 x 0.22 x 0.13
Rango de θ para los datos ($^\circ$)	2.93 - 27.48
Rango de índices (h,k,l)	-11:10, -19:16, -39:40
Número de reflexiones	39284
Reflexiones independientes	5346[R(int) = 0.0979]
Corrección de la absorción	Semi-empírica para equivalentes
Transmitancia max. Y min.	0.9909 y 0.9488
Método de refinamiento	Full-matrix least-sq. on F^2
Goodness-of-fit on F^2	1.071
Final R / $wR2$ [$I > 2\sigma(I)$]	0.0560 - 0.1273
R / $wR2$ (todos los datos)	0.1247 - 0.1548
Min/max resd. dens. ($e/\text{\AA}^3$)	0.311 y -0.243

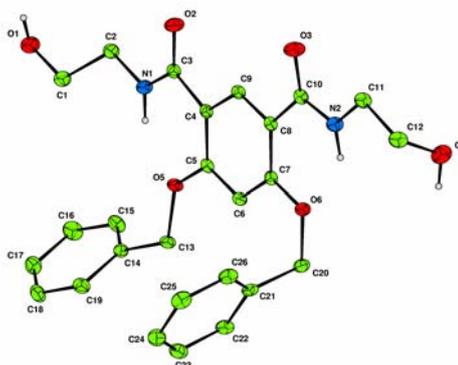
Datos cristalográficos

Compuesto 24e:



Fórmula Empírica	$C_{34}H_{28}N_2O_6$
Fórmula molecular	560.58
Temperatura (K)	120(2)
Longitud de onda (\AA)	0.71073
Sistema cristalino	Triclinico
Grupo espacial	<i>P</i> -1
<i>a</i> (\AA)	10.6171(5)
<i>b</i> (\AA)	23.2063(13)
<i>c</i> (\AA)	24.0177(14)
α, β, γ	72.2918(2), 78.069(3), 77.136(3)
Volumen (\AA^3)	5450.8(5)
Z	8
Densidad(calculada) (mg/m^3)	1.366
Coefficiente de absorción (mm^{-1})	0.094
F(000)	2352
Dimensiones del cristal (mm)	0.2 x 0.2 x 0.2
Rango de θ para los datos ($^\circ$)	2.92 - 25.03
Rango de índices (<i>h,k,l</i>)	-12:11, -26:27, -24:28
Número de reflexiones	32853
Reflexiones independientes	17904[R(int) = 0.0725]
Corrección de la absorción	Semi-empírica para equivalentes
Transmitancia max. y min.	0.9814 y 0.9714
Método de refinamiento	Full-matrix least-sq. on F^2
Goodness-of-fit on F^2	1.002
Final R / wR_2 [$I > 2\sigma(I)$]	0.0778 - 0.1701
R / wR_2 (todos los datos)	0.1709 - 0.2142
Min/max resd. dens. ($e/\text{\AA}^3$)	0.762 y -0.473

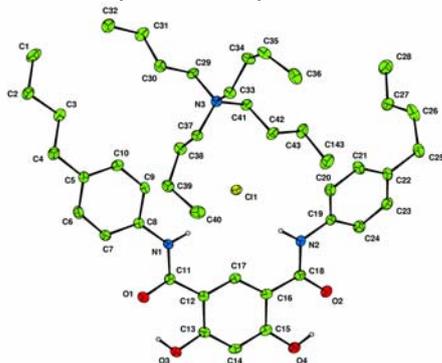
Compuesto 24c:



Fórmula Empírica	$C_{26}H_{28}N_2O_6$
Fórmula molecular	464.50
Temperatura (K)	120(2)
Longitud de onda (\AA)	0.71073
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1/c$
a (\AA)	12.4695(2)
b (\AA)	10.9518(2)
c (\AA)	16.9869(2)
α, β, γ ($^\circ$)	90, 105.0530(10), 90
Volumen (\AA^3)	2240.19(6)
Z	4
Densidad(calculada) (mg/m^3)	1.377
Coefficiente de absorción (mm^{-1})	0.098
F(000)	984
Dimensiones del cristal (mm)	0.4 x 0.3 x 0.08
Rango de θ para los datos ($^\circ$)	2.99 - 27.48
Rango de índices (h, k, l)	-16:16, -14:13, -22:22
Número de reflexiones	27542
Reflexiones independientes	5129 [R(int) = 0.0549]
Corrección de la absorción	Semi-empírica para equivalentes
Transmitancia max. Y min.	0.9922 y 0.9517
Método de refinamiento	Full-matrix least-sq. on F^2
Goodness-of-fit on F^2	1.058
Final R / $wR2$ [$I > 2\sigma(I)$]	0.0503, 0.1273
R / $wR2$ (todos los datos)	0.0726, 0.1404
Min/max resd. dens. ($e/\text{\AA}^3$)	0.325 y -0.344

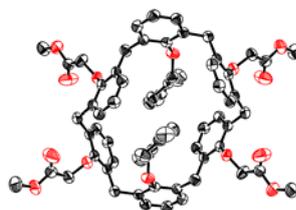
Datos cristalográficos

Complejo formado entre el compuesto 3f y TBACl:



Fórmula Empírica	$C_{44}H_{68}ClN_3O_4$
Fórmula molecular	738.46
Temperatura (K)	120(2)
Longitud de onda (\AA)	0.71073
Sistema cristalino	Ortorómbico
Grupo espacial	$Pca2_1$
a (\AA)	18.8865(3)
b (\AA)	8.3325(3)
c (\AA)	27.0257(9)
α, β, γ ($^\circ$)	90, 105.0530(10), 90
Volumen (\AA^3)	2240.19(6)
Z	4
Densidad(calculada) (mg/m^3)	1.153
Coefficiente de absorción (mm^{-1})	0.133
F(000)	1608
Dimensiones del cristal (mm)	0.4 x 0.25 x 0.04
Rango de θ para los datos ($^\circ$)	3.01 - 27.48
Rango de índices (h, k, l)	-24:23, -10:10, -34:27
Número de reflexiones	27325
Reflexiones independientes	8091 [R(int) = 0.0828]
Corrección de la absorción	Semi-empírica para equivalentes
Transmitancia max. Y min.	0.9947 y 0.9387
Método de refinamiento	Full-matrix least-sq. on F^2
Goodness-of-fit on F^2	1.058
Final R / $\mu R2$ [$I > 2\sigma(I)$]	0.0572, 0.1242
R / $\mu R2$ (todos los datos)	0.0973, 0.1419
Min/max resd. dens. ($e/\text{\AA}^3$)	0.333 y -0.330

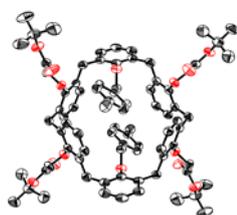
Compuesto 33b: CCDC 285296 contiene los datos suplementarios cristalográficos para este cristal. Estos datos pueden ser obtenidos gratuitamente de Cambridge Crystallographic del Centro de Datos vía www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif



Fórmula Empírica	$C_{70}H_{68}O_{14}$
Fórmula molecular	1133.24
Temperatura (K)	296(2)
Longitud de onda (\AA)	1.54178
Sistema cristalino	Monoclinico
Grupo espacial	$P2(1)/c$
a (\AA)	12.0726(7)
b (\AA)	22.2121(11)
c (\AA)	12.0726(7)
α, β, γ ($^\circ$)	90, 113.741(2), 90
Volumen (\AA^3)	2963.4(3)
Z	2
Densidad(calculada) (mg/m^3)	1.270
Coefficiente de absorción (mm^{-1})	0.715
F(000)	1200
Dimensiones del cristal (mm)	$0.08 \times 0.05 \times 0.04$
Rango de θ para los datos ($^\circ$)	3.98 a 66.99
Rango de índices (h, k, l)	-14:13, -21:26, -12:13
Número de reflexiones	14814
Reflexiones independientes	4866 [R(int) = 0.0612]
Corrección de la absorción	Semi-empírica para equivalentes
Transmitancia max. Y min.	0.972 y 0.958
Método de refinamiento	Full-matrix least-sq. on F^2
Goodness-of-fit on F^2	1.033
Final R / $wR2$ [$I > 2\sigma(I)$]	0.0619, 0.1701
R / $wR2$ (todos los datos)	0.0850, 0.1907
Min/max resd. dens. ($e/\text{\AA}^3$)	0.264 y -0.207

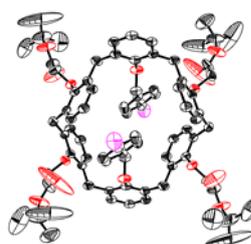
Datos cristalográficos

Compuesto 34b: CCDC 285297 contiene los datos suplementarios cristalográficos para este cristal. Estos datos pueden ser obtenidos gratuitamente de Cambridge Crystallographic del Centro de Datos vía www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif



Fórmula Empírica	$C_{83}H_{94}Cl_2O_{14}$
Fórmula molecular	1384.47
Temperatura (K)	100(2)
Longitud de onda (\AA)	1.54178
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$P2(1)/c$
a (\AA)	11.17490(10)
b (\AA)	12.11860(10)
c (\AA)	27.6517(3)
α, β, γ ($^\circ$)	90, 90.6070(10), 90
Volumen (\AA^3)	3744.50(6)
Z	2
Densidad(calculada) (mg/m^3)	1.228
Coefficiente de absorción (mm^{-1})	1.296
F(000)	1472
Dimensiones del cristal (mm)	$0.24 \times 0.22 \times 0.20$
Rango de θ para los datos ($^\circ$)	3.20 a 70.65
Rango de índices (h, k, l)	-11:13, -14:14, -30:32
Número de reflexiones	23513
Reflexiones independientes	6892 [R(int) = 0.0264]
Corrección de la absorción	Semi-empírica para equivalentes
Transmitancia max. Y min.	0.772 y 0.769
Método de refinamiento	Full-matrix least-sq. on F^2
Goodness-of-fit on F^2	1.046
Final R / $wR2$ [$I > 2\sigma(I)$]	0.0467, 0.1149
R / $wR2$ (todos los datos)	0.0521, 0.1192
Min/max resd. dens. ($e/\text{\AA}^3$)	0.937 y -0.896

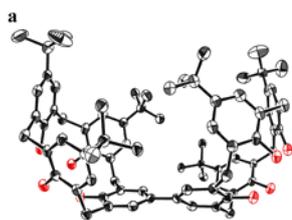
Compuesto 34c: CCDC 285298 contiene los datos suplementarios cristalográficos para este cristal. Estos datos pueden ser obtenidos gratuitamente de Cambridge Crystallographic el Centro de Datos vía www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif



Fórmula Empírica	$C_{80}H_{86}Br_2O_{14}$
Fórmula molecular	1431.31
Temperatura (K)	297(2)
Longitud de onda (\AA)	1.54178
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$P2(1)/c$
a (\AA)	11.8114(2)
b (\AA)	21.0977(4)
c (\AA)	15.8270(3)
α, β, γ ($^\circ$)	90, 109.6400(10), 90
Volumen (\AA^3)	3714.53(12)
Z	2
Densidad(calculada) (mg/m^3)	1.280
Coefficiente de absorción (mm^{-1})	1.890
F(000)	1496
Dimensiones del cristal (mm)	$0.08 \times 0.04 \times 0.04$
Rango de θ para los datos ($^\circ$)	3.63 a 70.55
Rango de índices (h, k, l)	-14:13, -23:24, -18:19
Número de reflexiones	23758
Reflexiones independientes	6808 [R(int) = 0.0418]
Corrección de la absorción	SADABS v. 2.03
Transmitancia max. y min.	
Método de refinamiento	Full-matrix least-sq. on F^2
Goodness-of-fit on F^2	1.049
Final R / μR^2 [$I > 2\sigma(I)$]	0.0880, 0.2567
R / μR^2 (todos los datos)	0.1218, 0.2944
Min/max resd. dens. ($e/\text{\AA}^3$)	1.054 y -0.714

Datos cristalográficos

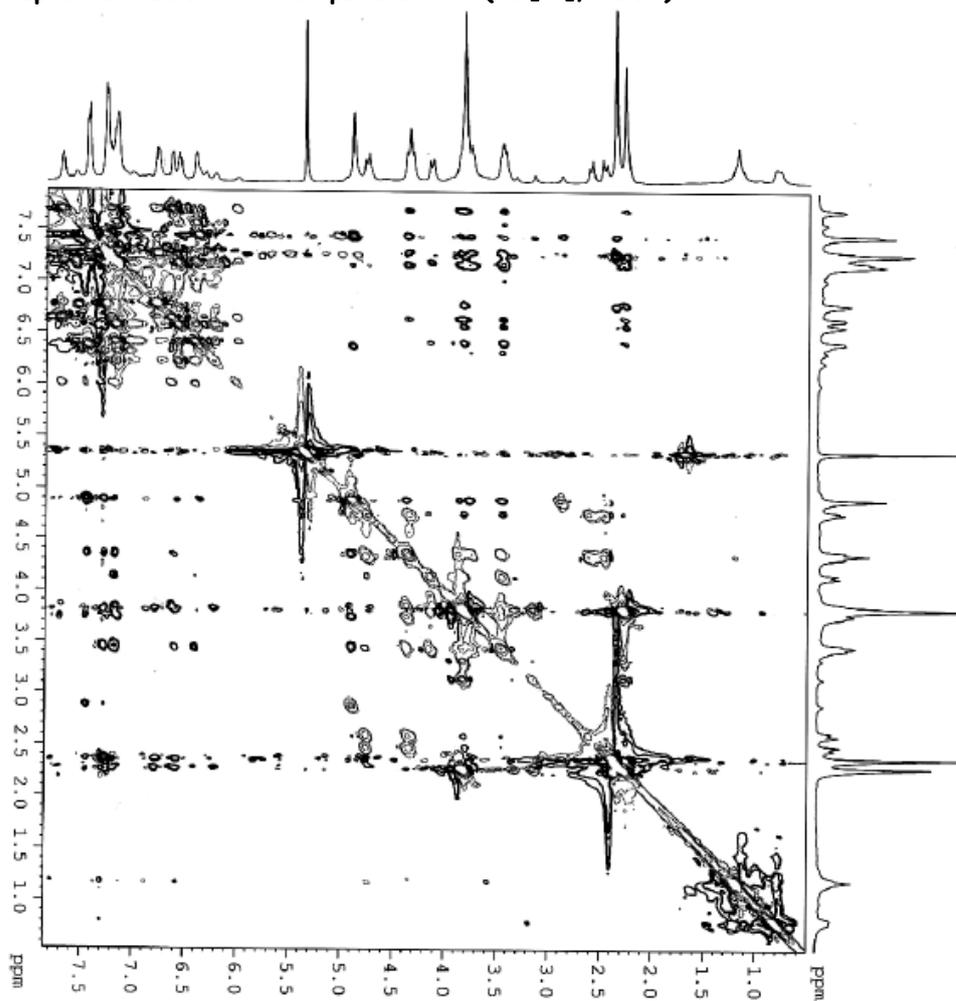
Compuesto 72: CCDC 298111 contiene los datos suplementarios cristalográficos para este cristal. Estos datos pueden ser obtenidos gratuitamente de Cambridge Crystallographic el Centro de Datos vía www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif



Fórmula Empírica	$C_{82}H_{98}Cl_4O_8$
Fórmula molecular	1353.40
Temperatura (K)	180
Longitud de onda (\AA)	1.54178
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$C2/c$
a (\AA)	31.350(2),
b (\AA)	19.1542(15)
c (\AA)	11.9956(9)
α, β, γ ($^\circ$)	90, 97.422(3), 90
Volumen (\AA^3)	7142.7(9)
Z	4
Densidad(calculada) (mg/m^3)	1.259
Coefficiente de absorción (mm^{-1})	1.890
F(000)	2888
Dimensiones del cristal (mm)	0.12 \times 0.03 \times 0.02
Rango de θ para los datos ($^\circ$)	3.63 a 70.55
Rango de índices (h, k, l)	-14:13, -23:24, -18:19
Número de reflexiones	23253
Reflexiones independientes	6285 [R(int) = 0.1752]
Corrección de la absorción	SADABS v. 2.03
Transmitancia max. Y min.	
Método de refinamiento	Full-matrix least-sq. on F^2
Goodness-of-fit on F^2	1.049
Final R / $\mu R2$ [$I > 2\sigma(I)$]	0.0880, 0.2567
R / $\mu R2$ (todos los datos)	0.1218, 0.2944
Min/max resd. dens. ($e/\text{\AA}^3$)	1.054 y -0.714

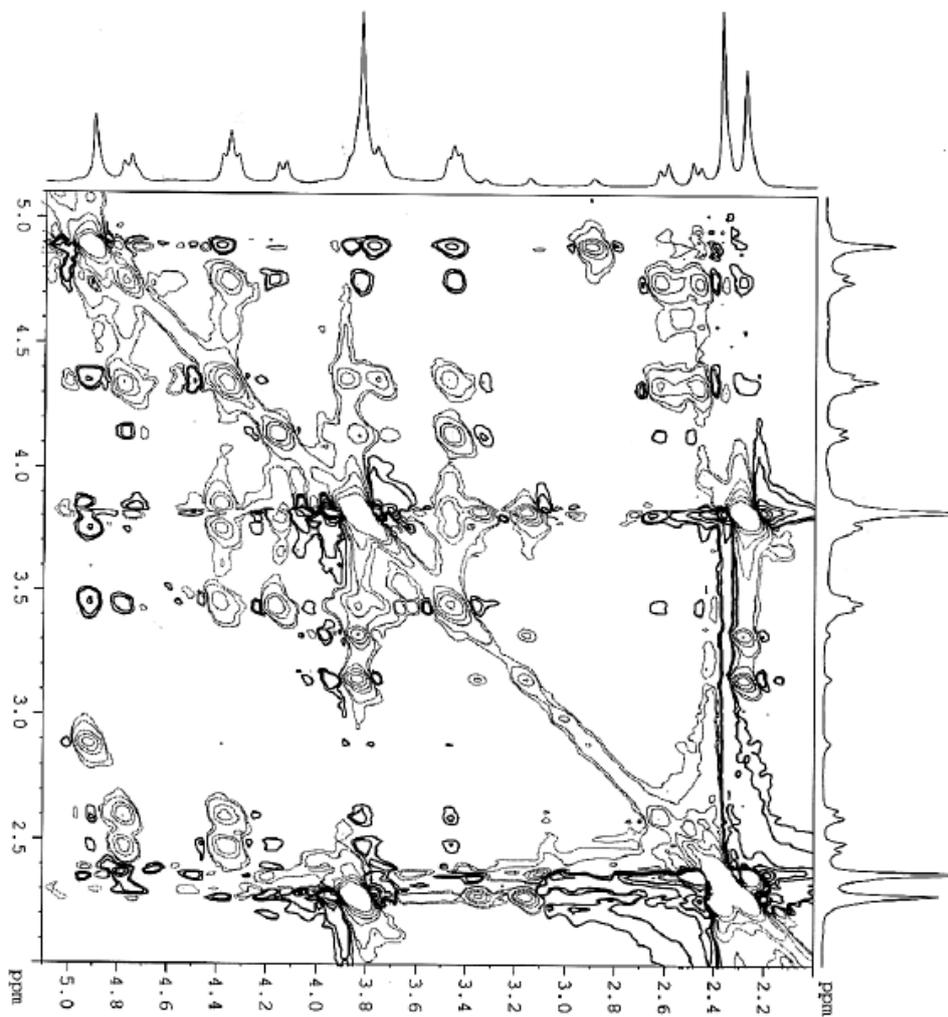
Anexo III.
**Espectros bidimensionales de
resonancia magnética nuclear**

* Espectro ROESY del compuesto 33b (CD₂Cl₂, 188K)

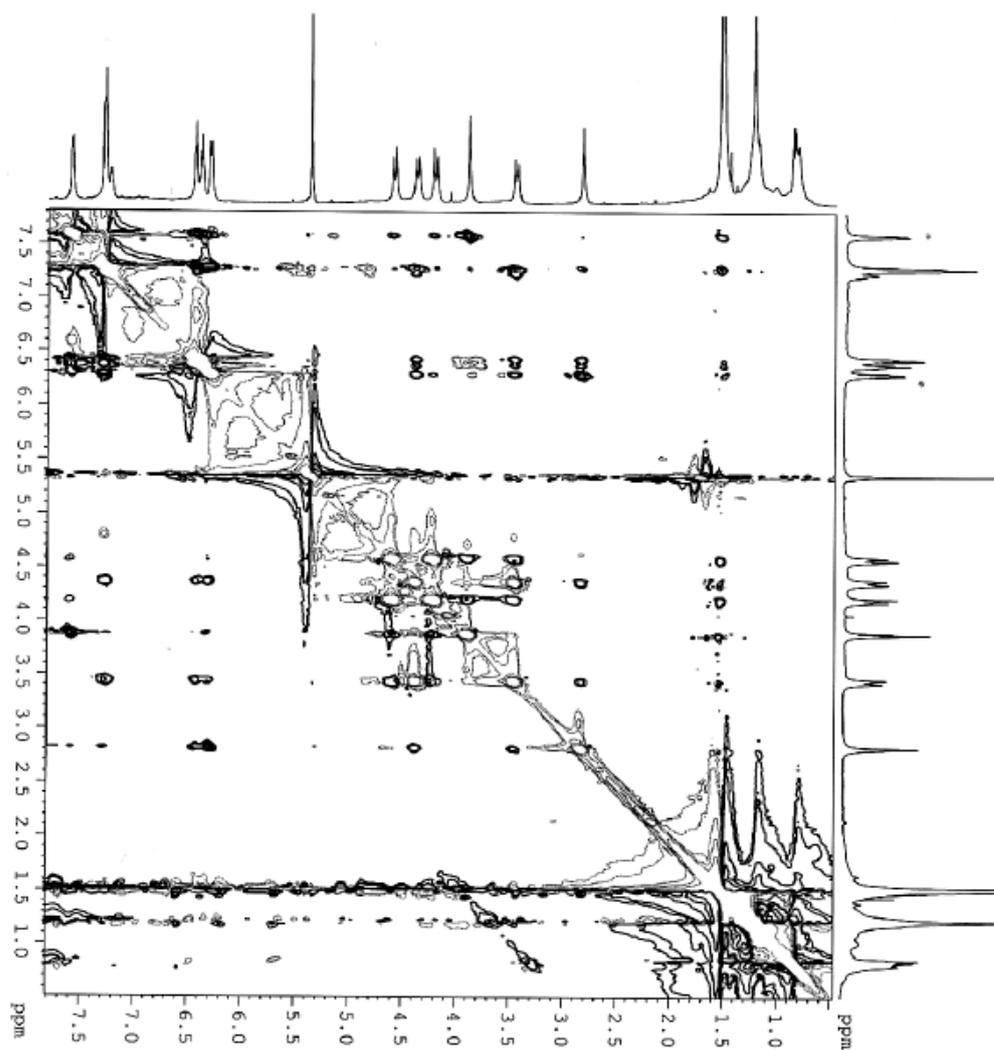


Espectros RMN

* ROESY: Espectro parcial del compuesto 33b (CD_2Cl_2 , 188K)

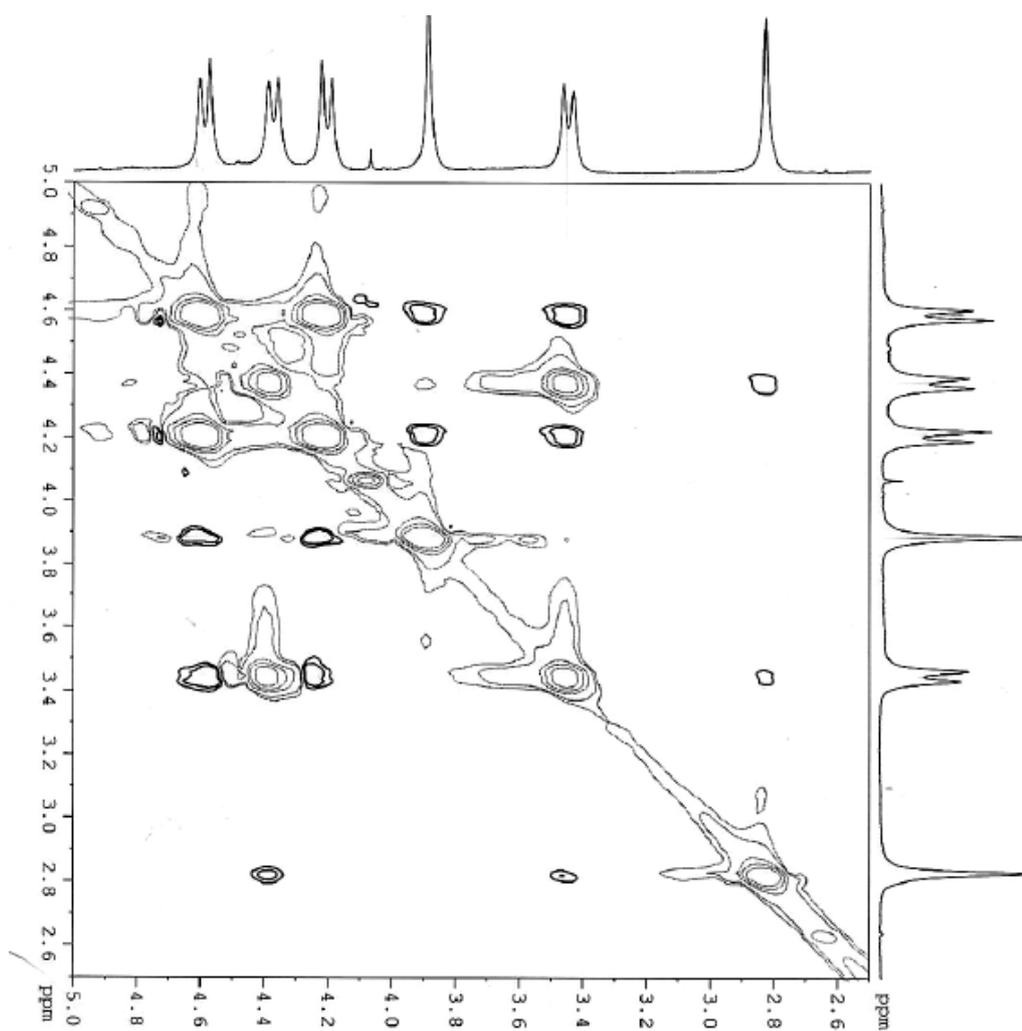


* ROESY: Espectro parcial del compuesto 34d (CD₂Cl₂, 188K)

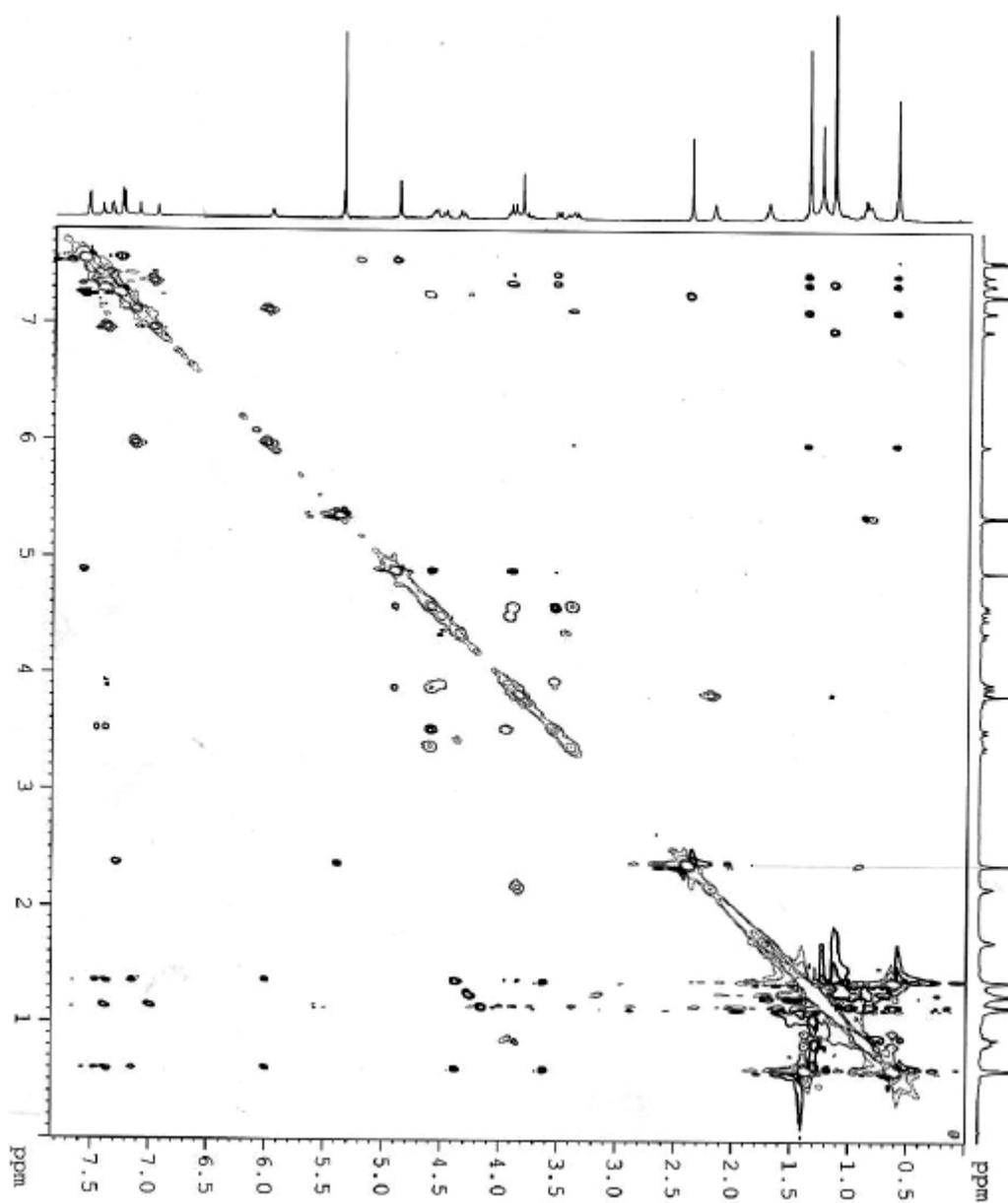


Espectros RMN

* ROESY: Espectro parcial del compuesto 34d (CD_2Cl_2 , 188K)

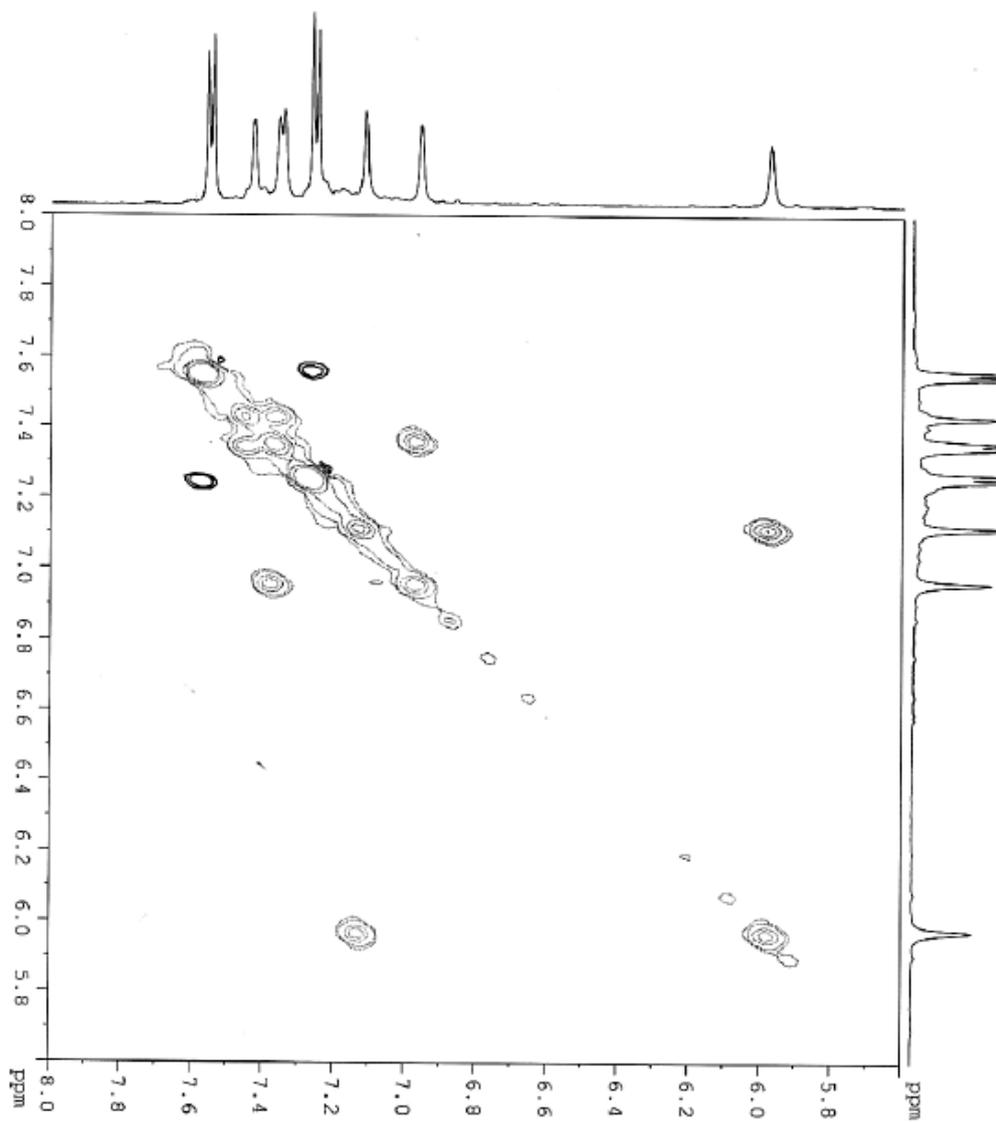


* Espectro ROESY del compuesto 44 (CD_2Cl_2 , 188K)

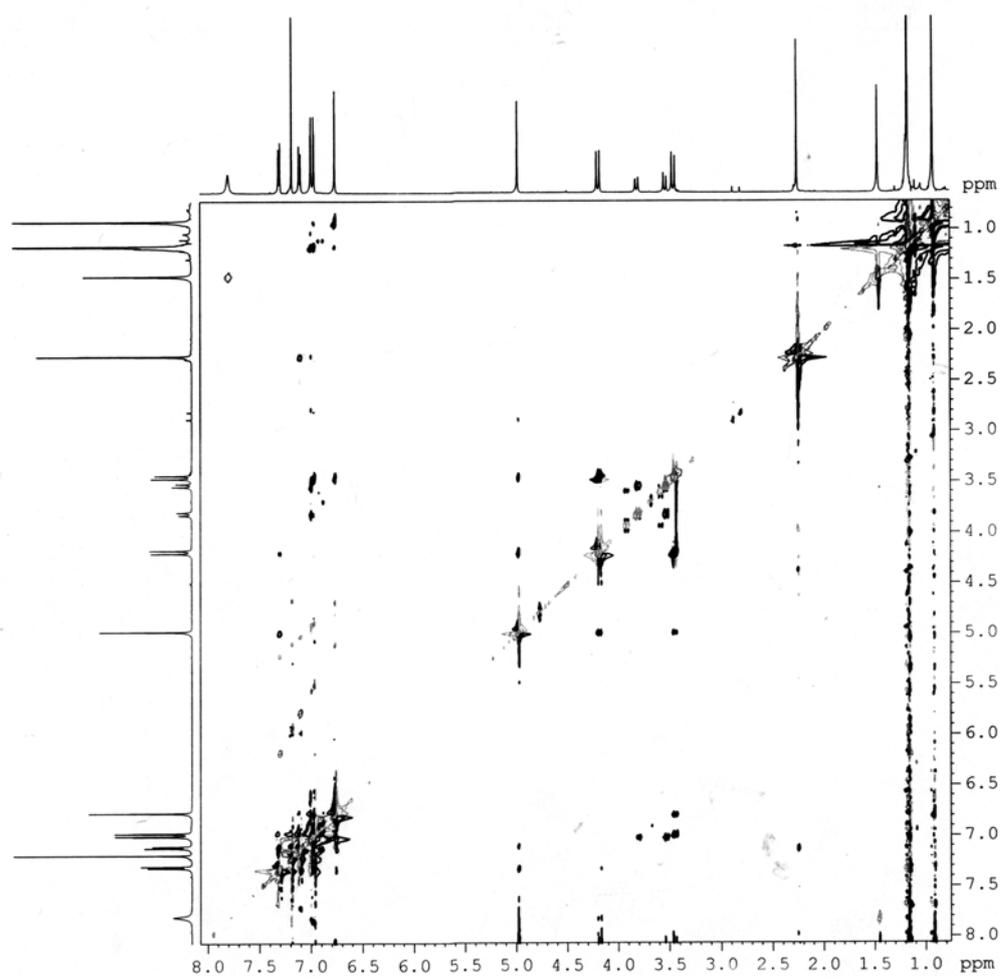


Espectros RMN

* ROESY: Espectro parcial del compuesto 44 (CD_2Cl_2 , 188K)



* Espectro ROESY del compuesto 43b en conformación *sin* (CDCl₃, t.a.)



Espectros RMN

* Espectro ROESY del compuesto 43b en conformación *anti* (CDCl₃, t.a.)

