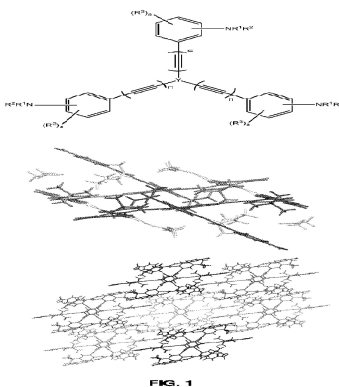


DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT



1	Título de la Invención (200 caracteres o espacios máximos)		
RECEPTOR TRIPODAL DE NITRATO			
2	Datos del Solicitante		
Nombre:	UNIVERSITY OF OREGON	Dirección Electrónica:	clientes@cavelier.com
Dirección:	Technology Transfer Office 1238 University Of Oregon Eugene, Oregon 97403, Estados Unidos de América	Domicilio/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - OREGON - EUGENE
Identificación:			
☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT	

Número:		516861775070-	
3	Solicitantes		
Apellidos - Nombres o Razón Social		Tipo	Identificación
1.	UNIVERSITY OF OREGON	EE	516861775070
4	Datos del Inventor		
Nombre:		Michelle WATT	Dirección Electrónica:
			clientes@cavelier.com
Dirección:		1025 Satre St. Eugene, Oregon 97401, Estados Unidos de América	Domicilio/País de constitución:
			ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - OREGON - EUGENE
Identificación:			
☐ CEDULA DE CIUDADANIA		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA	
☐ EMPRESA EXTRANJERA		☐ NIT	
☐ PASAPORTE		☒ No Aplica	
Número:		-	
5	Inventor(es)		
Apellidos - Nombres		Domicilio	
1.	WATT Michelle	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	
2.	JOHNSON Darren, W.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	
3.	HALEY Michael, M.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	
6	Datos Inventor(es)		
País de Residencia		Departamento/Estado	Ciudad
			Dirección

1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	OREGON	EUGENE	1025 Satre St. Eugene, Oregon 97401, Estados Unidos de América
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	OREGON	EUGENE	1510 Cal Young Rd Eugene, Oregon 97401, Estados Unidos de América
3.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	OREGON	EUGENE	1025 Satre St. Eugene, Oregon 97401, Estados Unidos de América
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		JOSE ANDRES RINCON USCATEGUI	Dirección Electrónica:	clientes@cavelier.com
Dirección:		CARRERA. 4 No. 72-35	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - CUNDINAMARCA - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE Número: 79780910-				
Presentación de Poder				
Año de Radicación				
Número de Radicación				
8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/US2014/069717	Fecha Solicitud:	11/12/2014
Número Publicacion:		WO 2015/089271 A1	Fecha Publicacion:	18/06/2015
9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO	
1.	(33) País de origen ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	Codigo del país US	(31) No. Solicitud 61/916,026	(32) Fecha 13/12/2013

10	Reivindicaciones		
Número reivindicaciones:		22	Pago Reivindicaciones: No
11	Reducción de tasas.		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
12	Documentos Anexos		
☒ Reivindicaciones ☒ Descripción ☒ Dibujos y/o Figuras ☒ Resumen ☐ Certificado Depósito Material Biológico ☐ Uso de Conocimiento tradicional ☐ Listado de secuencias ☒ Artes finales 12 x 12 cm ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad ☐ Otros Anexos			

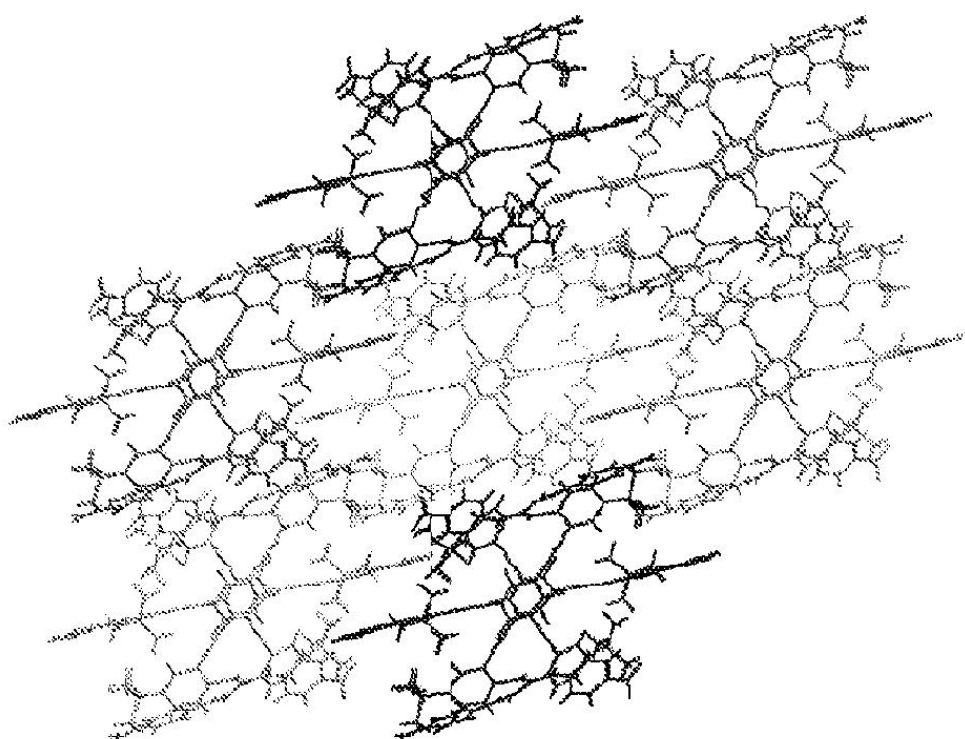
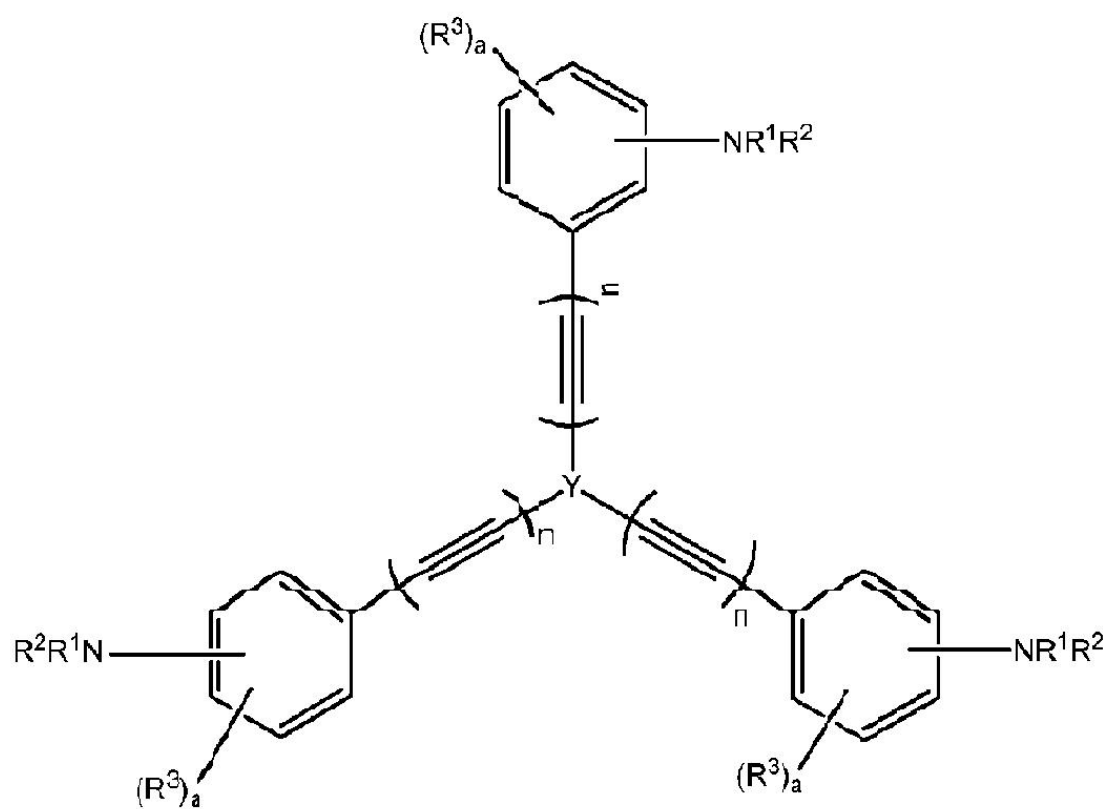


FIG. 1

RECEPTOR TRIPODAL DE NITRATO

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

- 5 Esta solicitud reclama el beneficio de la Solicitud Provisoria Estadounidense No. 61/916.026, presentada el 13 de diciembre, 2013, la cual es incorporada a la presente a modo de referencia.

RECONOCIMIENTO DE APOYO GUBERNAMENTAL

- 10 Esta invención fue realizada con apoyo del gobierno conforme a la subvención GM087398 otorgada por los Institutos Nacionales de Salud (National Institutes of Health) y subvención DGE0742540 otorgada por la Fundación Nacional para la Ciencia (the National Science Foundation). El gobierno tiene ciertos derechos sobre la invención.

15

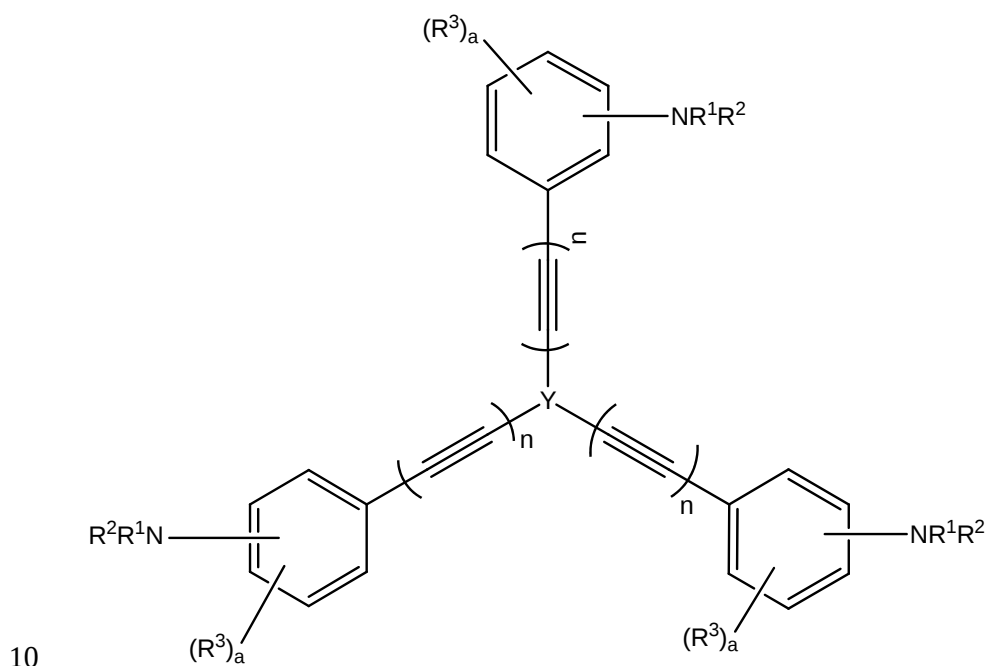
ANTECEDENTES

- Se reconoce cada vez más que los aniones son contaminantes medioambientales problemáticos. Por ejemplo, el exceso de nitrato en el suelo de la fertilización excesiva ha conducido a la contaminación en fuentes de agua en el mundo entero. El escurrimiento del nitrato hacia las fuentes de agua causa el florecimiento de algas – un proceso conocido como eutroficación – finalmente despojando al agua del oxígeno y conduciendo a zonas muertas en los lagos y océanos del mundo. Dadas las consecuencias negativas que tiene el nitrato para las fuentes de agua, ha habido un interés considerable en el diseño y la síntesis de receptores capaces de detectar la molécula en solución. Una cantidad de estudios han informado sobre receptores neutros sintéticos capaces de unirse al nitrato en solución; sin embargo, la mayoría exhibe baja afinidad. Algunos informes han demostrado un aumento de la unión del nitrato en solventes polares tales como CHCl_3 e incluso unos pocos demuestran una unión elevada del nitrato en solventes más competitivos; no obstante la selectividad para el nitrato sigue siendo rara.
- 20
- 25
- 30

SÍNTESIS

En la presente invención se describen compuestos anfitriones o receptores que se unen a objetivos de interés. En una realización, los compuestos se unen a iones. En particular, los iones tóxicos, incluyendo a los aniones y cationes son unidos por realizaciones de los compuestos anfitriones descritos. En ciertas realizaciones, los compuestos receptores se unen a los nitratos.

En una realización de la presente invención se describe un compuesto, o una forma protonada o sal del mismo, que tiene la fórmula I de:



en la cual Y representa un grupo aromático opcionalmente sustituido;

n es 1 o 2;

a es 0 a 4;

15 R^1 y R^2 son cada uno independientemente H; alquilo opcionalmente sustituido; aralquilo opcionalmente sustituido; acilo; fosfonilo; $-SO_2R^{12}$; $-C(O)R^{13}$; $-C(O)OR^{14}$; $-C(O)NR^{15}R^{16}$; $-C(O)CH_2R^{17}$; o $-C(S)-NR^{18}R^{19}$; $-S(O)R^{20}$; o $-SO_2NR^{21}R^{22}$, donde $R^{12}-R^{22}$ son cada uno independientemente H, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, arilo

opcionalmente sustituido, o $-C(O)R^{23}$, donde R^{23} es H, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, o arilo opcionalmente sustituido; y cada R^3 es independientemente alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, alcoxi opcionalmente sustituido, carboxilo opcionalmente sustituido, amida; amino; o nitro.

Se describe además en la presente invención un método para detectar la presencia de un objetivo de interés en un sistema, que comprende poner en contacto un compuesto según lo descrito en la presente invención con una muestra del sistema.

Los compuestos ejemplares exhiben desplazamientos y/o respuestas positivas/ negativas en sus propiedades espectrales luego de la unión al ligando. Por consiguiente, se describen también métodos para utilizar los compuestos anfitriones para detectar objetivos de interés, que incluyen objetivos neutros, catiónicos y aniónicos.

Lo que antecede se hará más evidente a partir de la siguiente descripción detallada, la cual procede con referencia a las figuras acompañantes.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Fig. 1 muestra el empaquetamiento cristalino del compuesto 1 (parte superior) que muestra un dímero cubierto por un total de ocho moléculas de acetona y (parte inferior) que muestra que estos dímeros son mayormente discretos, interactuando entre sí a través de solamente apilamiento π (el solvente fue omitido por razones de claridad).

La Fig. 2 muestra el empaquetamiento cristalino del compuesto 1 con (a,c,e,g) TBACl y (b,d,f,h) TBANO₃, resaltando las interacciones generales 1:1 entre anfitrión y huésped aniónico en el monómero (a,b), columna apilada (c,d), y con el sistema π conjugado (e,f). Las interacciones entre cationes (azul) y solventes (naranjas) se muestran en g y h.

La Fig. 3 es un gráfico que muestra un ejemplo de espectros de ¹H RMN apilados para la titulación de nitrato en una solución 1mM de receptor 1 en DMSO al 10%-d₆/CDCl₃.

La Fig. 4 es un gráfico que muestra espectros de ^1H RMN apilados para la titulación de (a) Cl^- y (b) NO_3^- en una solución 1mM de receptor 1 en DMSO al 10%- d_6/CDCl_3 .

5 DESCRIPCIÓN DETALLADA

Las siguientes explicaciones de los términos y métodos se proporcionan con el objetivo de brindar una mejor descripción de los presentes compuestos, composiciones y métodos, y como una guía para los expertos en la técnica en cuanto a la práctica de la presente divulgación. Debe entenderse además que la terminología empleada en la divulgación tiene fines descriptivos únicamente en relación con las realizaciones particulares y ejemplos y no tiene el propósito de ser interpretada como una limitación.

"Acilo" se refiere a un grupo de la fórmula RC(O)- donde R es un grupo orgánico. El término "alifático" incluye a los grupos alquilo, alqueno, alquino, alquilo halogenado y cicloalquilo. Un grupo "alifático inferior" es un grupo alifático ramificado o no ramificado que tiene entre 1 y 10 átomos de carbono.

El término "alcoxi" se refiere a una configuración recta, ramificada o cíclica de hidrocarburos y sus combinaciones, incluyendo entre 1 y 20 átomos de carbono, preferentemente entre 1 y 10 átomos de carbono, más preferentemente entre 1 y 4 átomos de carbono (denominado un "alcoxi inferior"), que incluye un átomo de oxígeno en el punto de unión. Un ejemplo de un "grupo alcoxi" es representado por la fórmula $-\text{OR}$, en la cual R puede ser un grupo alquilo, opcionalmente sustituido con, por ejemplo, un grupo alqueno, alquino, arilo, aralquilo, cicloalquilo, alquilo halogenado, o grupo heterocicloalquilo según lo descrito en la presente invención. Los grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi, *i*-butoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, ciclopropoxi, ciclohexiloxi, y grupos similares.

El término "alquilo" se refiere a un grupo alifático que es un grupo de hidrocarburos saturados ramificados o no ramificados de 1 a 24 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *t*-

butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, decilo, tetradecilo, hexadecilo, eicosilo, tetracosilo y similares. Un grupo "alquilo inferior" es un hidrocarburo saturado ramificado o no ramificado que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo inferior preferidos tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos alquilo
5 pueden ser "alquilos sustituidos" donde uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos con un sustituyente tal como halógeno, cicloalquilo, alcoxi, amino, hidroxilo, arilo, alquenilo, o carboxilo. Por ejemplo, cicloalquil(C₃–C₆)alquilo(C₁–C₆) puede ser ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, 2-ciclopropiletilo, 2-ciclobutiletilo, 2-ciclopentiletilo, o 2-ciclohexiletilo; haloalquilo(C₁–C₆) puede ser yodometilo, bromometilo,
10 clorometilo, fluorometilo, trifluorometilo, 2-cloroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, o pentafluoroetilo; hidroxialquilo(C₁–C₆) puede ser hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 1-hidroxipentilo, 5-hidroxipentilo, 1-hidroxihexilo, o 6-hidroxihexilo.
15

El término "amida" o "amido" es representado por la fórmula –C(O)NRR', en la cual R y R' pueden ser en forma independiente un hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, alquilo halogenado, o grupo heterocicloalquilo descrito con anterioridad. Un grupo amido adecuado es acetamido.
20

El término "amina" o "amino" se refiere a un grupo de la fórmula –NRR', en la cual R y R' pueden ser, independientemente, hidrógeno o un grupo alquilo (particularmente alquilo inferior), alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, carbonilo (por ejemplo, –C(O)R'', donde R'' puede ser hidrógeno, un alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, o un arilalquilo), cicloalquilo, alquilo halogenado, o grupo
25 heterocicloalquilo. Por ejemplo, un "alquilamino" o "amino alquilado" se refiere a –NRR', donde por lo menos uno de R o R' es un alquilo (particularmente alquilo inferior).

El término "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más grupos arilo. Un ejemplo particular de un grupo aralquilo es un grupo bencilo.
30

El término "arilo" se refiere a cualquier grupo aromático a base de carbono que incluye, entre otros, fenilo, naftilo, etc. El término "aromático" incluye además "grupos heteroarilo" los cuales son definidos como grupos aromáticos que tienen por lo menos un heteroátomo incorporado dentro del anillo del grupo aromático. Los ejemplos de heteroátomos incluyen, meramente a título enunciativo, nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo. El grupo arilo puede estar sustituido con uno o más grupos que incluyen, entre otros, alquilo, alquinilo, alquenilo, arilo, haluro, nitro, amino, éster, cetona, aldehído, hidroxilo, ácido carboxílico, o alcoxi, o el grupo arilo puede estar sin sustituir.

10 "Carbonilo" se refiere a un radical de la fórmula -C(O)- . Los grupos que contienen carbonilo incluyen cualquier sustituyente que contiene un enlace doble carbono-oxígeno (C=O), incluyendo grupos acilo, amidas, grupos carboxi, ésteres, ureas, carbamatos, carbonatos y cetonas y aldehídos, tales como sustituyentes basados en -COR o -RCHO donde R es un alifático, heteroalifático, alquilo, heteroalquilo, hidroxilo, o una amina secundaria, terciaria o cuaternaria.

15 "Carbonato" se refiere a un grupo de la fórmula -OC(O)O- . "Carbonato sustituido" se refiere a un grupo de la fórmula -OC(O)OR . Igualmente, en el presente contexto el término "carbamato" se refiere a un grupo de la fórmula -OC(O)N(R)- , donde R es H, o un grupo alifático, tal como un grupo alquilo inferior o un grupo aralquilo.

20 "Carboxilo" se refiere a un radical -COOH . Carboxilo sustituido se refiere a -COOR donde R es alifático, heteroalifático, alquilo, heteroalquilo, o un ácido carboxílico o éster.

El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo a base de carbono no aromático compuesto por al menos tres átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, meramente a título enunciativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y grupos similares. El término "grupo heterocicloalquilo" es un grupo cicloalquilo como se describió anteriormente donde por lo menos uno de los átomos de carbono del anillo está sustituido con un heteroátomo tal como, meramente a título enunciativo, nitrógeno, oxígeno, azufre, o fósforo.

El término "hidroxilo" es representado por la fórmula -OH .

El término "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene por lo menos un átomo de hidrógeno sustituido con un grupo hidroxilo. El término "grupo alcoxialquilo" es definido como un grupo alquilo que tiene por lo menos
5 un átomo de hidrógeno sustituido con un grupo alcoxi descrito con anterioridad.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia descrito subsiguientemente puede ocurrir aunque no necesariamente, y que la descripción incluye casos en los cuales dicho evento o circunstancia ocurre y casos en los cuales no ocurre. Grupos opcionalmente sustituidos, tales como
10 "alquilo sustituido," se refiere a grupos, tales como un grupo alquilo, que tiene entre 1–5 sustituyentes, en general entre 1–3 sustituyentes, seleccionados entre alcoxi, alcoxi opcionalmente sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminoacilo, aminoaciloxi, arilo, carboxialquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente
15 sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, hidroxil, tiol y tioalcoxi.

El término "fosforilo" se refiere a restos de la fórmula -P(O)OR- , donde R puede ser H, un resto alifático o aromático, un catión o un par solitario de electrones. Los restos de fosforilo pueden estar adicionalmente sustituidos para formar fosforamidatos, fosfatos y fosfonatos.

20 El término "resto de poliéter" puede ser un oligómero (el cual incluye a los dímeros y unidades superiores de repetición) o un polímero. Los restos de poliéter ilustrativos incluyen aquellos derivados de un poliéter alifático (por ejemplo, paraformaldehído, polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol, y politetrametilenglicol, y aquellos derivados de un poliéter aromático (por ejemplo, polifenil éter o poli(óxido de p-fenileno)). Un resto de poliéter preferido es
25 derivado de PEG, también denominado en la presente invención un óxido de polietileno. El PEG puede ser un PEG de cadena recta o un PEG ramificado. PEG también incluye al metoxipolietilenglicol. En ciertas realizaciones, la cantidad de unidades de repetición de óxido de etileno en el resto de PEG puede oscilar entre
30 2 y 50, más particularmente entre 2 y 10. El resto de poliéter puede estar unido covalentemente al motivo central por medio de procedimientos de PEGilación.

El término "sulfonilo" se refiere al radical $-\text{SO}_2-$. El grupo sulfonilo puede ser adicionalmente sustituido con diversos grupos para formar, por ejemplo, ácidos sulfónicos, sulfonamidas, ésteres de sulfonato y sulfonas.

Los derivados protegidos del compuesto descrito son también
5 contemplados. Una variedad de grupos protectores adecuados para utilizar con los compuestos descritos se describen en Greene y Wuts *Protective Groups in Organic Synthesis*; 3ra Ed.; John Wiley & Sons, Nueva York, 1999.

Se entiende que los sustituyentes y patrones de sustitución de los compuestos descritos en la presente invención pueden ser seleccionados por un
10 experto en la técnica para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que sean sintetizados fácilmente mediante técnicas conocidas en el campo y adicionalmente mediante los métodos expuestos en esta descripción.

Los compuestos anfitriones descritos son útiles, *inter alia*, como compuestos de unión a iones. A modo de ejemplo, los aniones específicos unidos
15 por los compuestos descritos incluyen, meramente a título enunciativo, aniones metálicos tóxicos, aniones de haluros, carboxilatos, fosfatos, sulfatos, oxalatos, tereftalatos, fosfolípidos, nucleótidos, oligonucleótidos, ADN, ARN, polioxometalatos aniónicos, u oxoaniones tales como pertechnetato.

Las fórmulas estructurales proporcionadas en la presente invención
20 incluyen a las sales de los compuestos ilustrados. Dichas sales pueden ser formadas cuando los compuestos anfitriones descritos poseen por lo menos un grupo básico que puede formar sales de ácido-base con ácidos. Los ejemplos de grupos básicos presentes en los compuestos anfitriones descritos ejemplares incluyen a los grupos amino o grupo imino. Los ejemplos de ácidos inorgánicos
25 que pueden formar sales con grupos básicos incluyen, meramente a título enunciativo, ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. Los grupos básicos también pueden formar sales con ácidos carboxílicos orgánicos, ácidos sulfónicos, sulfoácidos, o fosfoácidos o ácido sulfámico N-sustituido, por ejemplo ácido acético, ácido
30 propiónico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido

glucónico, ácido glucárico, ácido glucurónico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido 2-fenoxibenzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido embónico, ácido nicotínico o ácido isonicotínico, y, por añadidura, con aminoácidos, por ejemplo con a-

5 aminoácidos, y también con ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido 2-hidroximetansulfónico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido bencendisulfónico, ácido 4-metilbencensulfónico, ácido naftalen-2- sulfónico, 2- o 3-fosfoglicerato, glucosa-6-fosfato o ácido *N*-ciclohexilsulfámico (con formación de los ciclamatos) o con otros compuestos orgánicos ácidos, tales como ácido ascórbico.

10 Similarmente, pueden formarse las sales cuando los compuestos anfitriones descritos poseen por lo menos un grupo ácido que puede formar sales de ácidos- bases con bases. Los ejemplos de grupos ácidos presentes en los compuestos anfitriones descritos ejemplares incluyen a los restos de ácido carboxílico y grupos sulfonamida. Los compuestos que incluyen por lo menos un

15 grupo ácido pueden formar sales de ácidos – bases con una base inorgánica u orgánica. Los ejemplos de sales formadas a partir de bases inorgánicas incluyen sales de los compuestos descritos en la presente con metales alcalinos tales como potasio y sodio, metales alcalinotérreos, incluyendo calcio y magnesio y similares. Similarmente, se contemplan las sales de compuestos ácidos con una base

20 orgánica, tal como una amina (en el presente contexto, debería entenderse que los términos que hacen referencia a las aminas incluyen a sus ácidos conjugados, a menos que el contexto indique claramente que se hace referencia a la amina libre), incluyendo las sales formadas con aminoácidos básicos, aminas alifáticas, aminas heterocíclicas, aminas aromáticas, piridinas, guanidinas y amidinas. Por

25 añadidura, también pueden utilizarse los contraiones de amonio cuaternario.

Adicionalmente, las fórmulas estructurales de la presente invención tienen el propósito de cubrir, cuando corresponda, a las formas solvatadas así como también las formas no solvatadas de los compuestos. "Solvato" se refiere a un compuesto físicamente asociado con una o más moléculas de solvente. Esta

30 asociación física involucra grados variables de unión iónica y covalente, incluyendo a modo de ejemplo, aductos covalentes y solvatos unidos a hidrógeno.

En ciertos casos, el solvato será capaz de aislamiento, por ejemplo cuando se incorporan una o más moléculas de solventes en el reticulado cristalino del sólido cristalino. "Solvato" abarca tanto a los solvatos en fase de solución como a los solvatos aislables. Los solvatos representativos incluyen compuestos asociados con etanol, compuestos asociados con metanol, y similares. "Hidrato" es un solvato donde la o las moléculas de solventes es/son H₂O. Los complejos de solvatos pueden ser descritos en forma abreviada por ejemplo como (1•H₂O)₂, lo cual se refiere a un hidrato, más específicamente a un complejo 2+2 del compuesto **1** con agua.

Los compuestos descritos en la presente invención pueden ser cristalizados y pueden ser proporcionados en una forma cristalina única o como una combinación de polimorfos cristalinos diferentes. Como tales, los compuestos pueden ser proporcionados en una o más formas físicas, tales como formas cristalinas diferentes, formas cristalinas, cristalinas líquidas o no cristalinas (amorfos). Pueden prepararse dichas formas físicas diferentes de los compuestos empleando, por ejemplo, diferentes solventes o diferentes mezclas de solventes para recristalización. Alternativa o adicionalmente, pueden prepararse diferentes polimorfos, por ejemplo, llevando a cabo recristalizaciones a temperaturas diferentes y/o alterando velocidades de enfriamiento durante la recristalización. Se puede determinar la presencia de polimorfos mediante cristalografía de rayos X, o en algunos casos mediante otra técnica espectroscópica, tales como espectroscopía de RMN de fase sólida, espectroscopía IR, o mediante calorimetría diferencial de barrido.

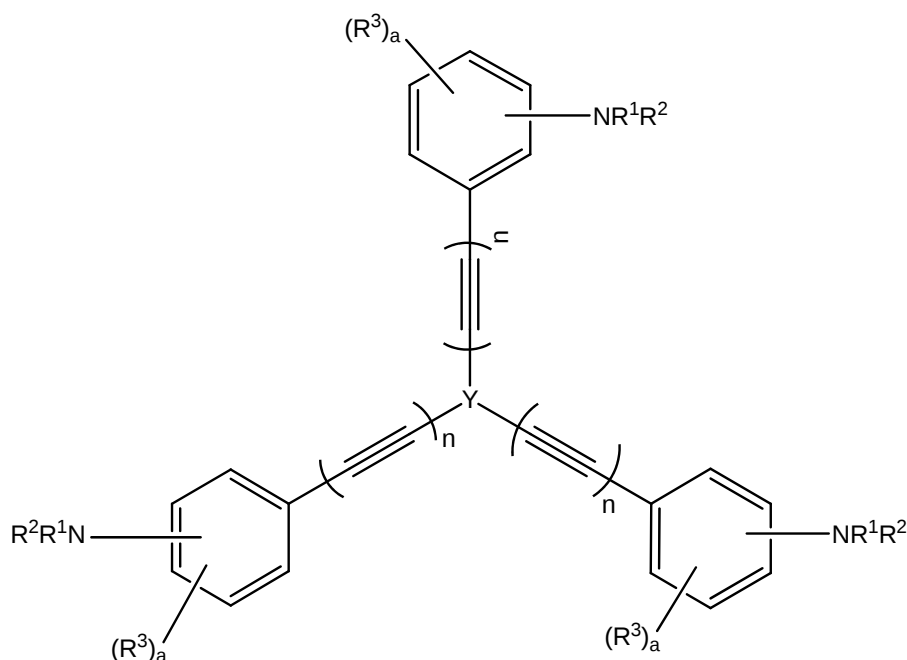
En la presente invención se describen receptores tripodales novedosos que exhiben una fuerte unión de nitrato en solventes polares, competitivos, tales como acetona, sulfóxido de dimetilo y agua. En ciertas realizaciones, los receptores también muestran una selectividad modesta para nitrato con respecto a los interferentes comunes, tal como el cloruro. El receptor **2** (que se muestra más adelante), que carece de un anillo aromático deficiente en electrones, no exhibe tal selectividad hacia el nitrato. Un contacto cercano entre el nitrato y un alquino

dentro del receptor sugiere que una interacción del tipo anión- p puede aumentar la unión del nitrato.

Recientemente, han surgido ejemplos que indican la presencia de interacciones anión- p en solución, a menudo acompañadas por evidencia complementaria de estado sólido. Una cadena de naftalendiimida funcionalizada ha demostrado una elevada selectividad hacia el transporte de nitrato en comparación con el acetato en las vesículas. (Dawson et al., Nat. Chem. 2010, 2, 533–538) Similarmente, un receptor ditópico a base de perfluorobenceno calixareno mostró el transporte de iones cloruro a través de una membrana lipídica a pesar de una falta de unión detectable del cloruro por medio de espectroscopía de ^{19}F RMN. (Jentzsch et al., Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 11675–11678). Los esfuerzos por cuantificar las interacciones entre aniones y sistemas p sin transferencia de carga han demostrado dificultades debido a su debilidad innata; sin embargo, se ha empleado un método de “proximidad forzosa” para cuantificar una pequeña pero favorable interacciones entre aniones y sistemas p en un octametil calix[4]pirrol nitrosustituido. (Gil–Ramirez et al, Angew. Che. Int. Ed. 2008, 47, 4114–4118) Recientemente, se han cuantificado adicionalmente las interacciones nitrato- p para una serie de calix[4]pirroles disustituidos, en donde el nitrato está ubicado probablemente entre dos sustituyentes arilo deficientes en electrones. (Adrianessens et al, J. Am. Chem. Soc. 2013, 135, 8324–8330). Dos receptores de ese tipo mostraron selectividad hacia el transporte de nitrato en comparación con el transporte de cloruro a través de las membranas lipídicas. (Adrianessens et al, J. Am. Chem. Soc. 2013, 135, 8324–8330). El trabajo descrito en esta invención sugiere una influencia de las interacciones del tipo anión- p en la selectividad observada hacia el nitrato.

Los modelos moleculares sugirieron que la estructura tripodal y funcionalidades de urea posiblemente se unan a aniones planos trigonales. El nitrato debería poder alojar a seis donantes de enlace de hidrógeno, lo cual se logra más fácilmente con donantes dipróticos, tales como ureas. Por añadidura, el areno central deficiente en electrones de los receptores tripodales aumentaría las posibilidades de un motivo simétrico de unión triple.

En una realización de la presente invención se describe un compuesto, o una forma protonada o una sal del mismo, que tiene la fórmula I de:



5

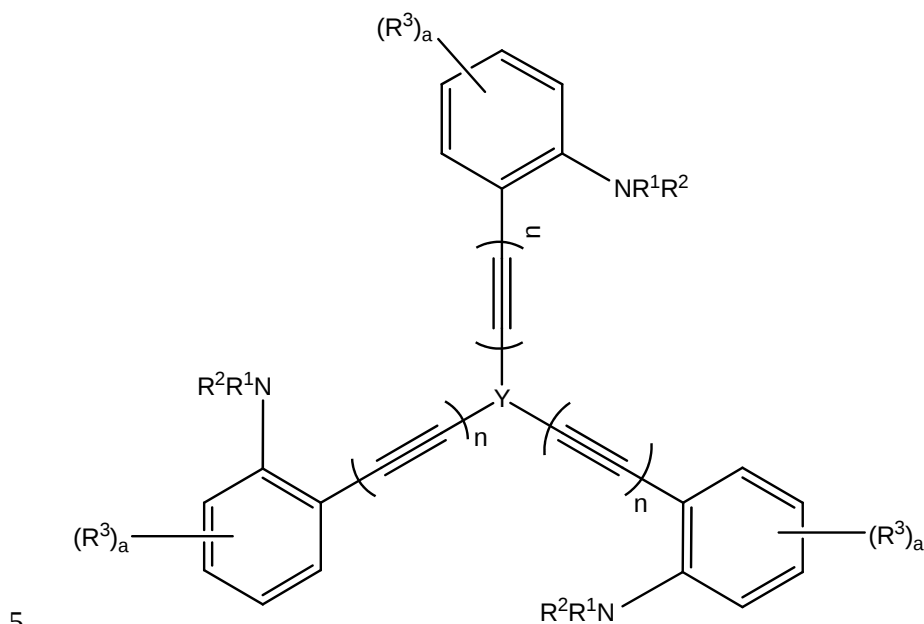
donde Y representa un grupo aromático opcionalmente sustituido;

n es 1 o 2;

a es 0 a 4;

R^1 y R^2 son cada uno independientemente H; alquilo opcionalmente sustituido; aralquilo opcionalmente sustituido; acilo; fosfonilo; $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$; $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$; $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{R}^{17}$; o $-\text{C}(\text{S})-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$; $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{20}$; o $-\text{SO}_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, donde $\text{R}^{12}-\text{R}^{22}$ son cada uno independientemente H, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{23}$, donde R^{23} es H, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, o arilo opcionalmente sustituido; y cada R^3 es independientemente alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, alcoxi opcionalmente sustituido, carboxilo opcionalmente sustituido, amida; amino; o nitro.

En ciertas realizaciones, se describe un compuesto, o una forma protonada o sal del mismo, que tiene la fórmula II de:



donde n , a , Y , R^1 , R^2 y R^3 son iguales que en la fórmula I.

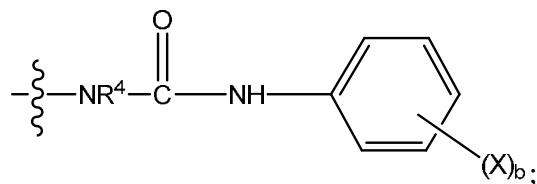
En ciertas realizaciones de fórmula I o II, n es 1.

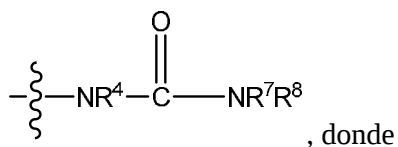
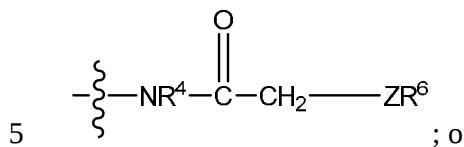
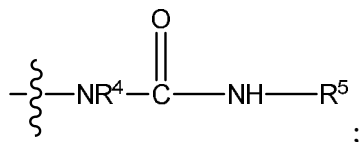
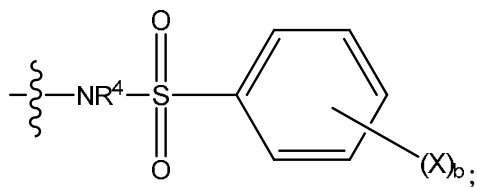
10 En ciertas realizaciones de fórmula I o II, a es 1, y el grupo R^3 está en una posición *para* con relación a la posición del grupo NR^1R^2 .

En ciertas realizaciones de fórmula I o II, NR^1R^2 es un donante diprótico.

En ciertas realizaciones de fórmula I o II, por lo menos uno de R^1 o R^2 se selecciona independientemente entre:

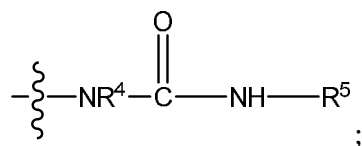
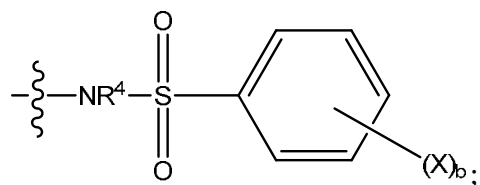
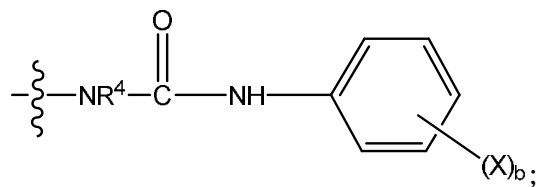
15



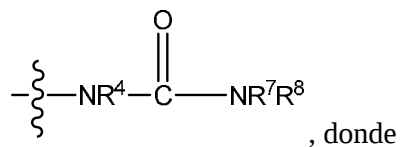
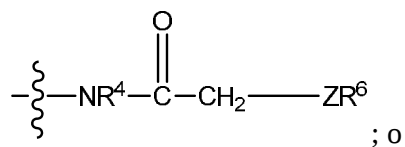


- R^4 es H o alquilo opcionalmente sustituido;
- 10 R^5 es H o arilo opcionalmente sustituido;
- R^6 es H, acilo, arilo opcionalmente sustituido, o alquilo opcionalmente sustituido;
- R^7 y R^8 son cada uno independientemente H o alquilo opcionalmente sustituido;
- cada X se selecciona independientemente entre un alquilo inferior, halógeno, nitro, alcoxi opcionalmente sustituido, carboxilo opcionalmente sustituido, o
- 15 amida;
- Z es O o S; y
- b es 0 a 5.

- En ciertas realizaciones de fórmula I o II, cada R^1 es H y cada R^2 se
- 20 selecciona independientemente entre:



5



- 10 R^4 es H o alquilo opcionalmente sustituido;
 R^5 es H o arilo opcionalmente sustituido;
 R^6 es H, acilo, arilo opcionalmente sustituido, o alquilo opcionalmente sustituido;
 R^7 y R^8 son cada uno independientemente H, arilo opcionalmente sustituido, o alquilo opcionalmente sustituido;
- 15 cada X se selecciona independientemente entre un alquilo inferior opcionalmente sustituido, halógeno, nitro, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, carboxilo opcionalmente sustituido, azida, sulfonato, ácido sulfónico, o amida;
Z es O u S; y

b es 0 a 5.

En ciertas realizaciones, R^4 es H.

En ciertas realizaciones, R^5 es fenilo o fenilo sustituido con alquilo inferior, halógeno, nitro, alcoxi opcionalmente sustituido, carboxilo
5 opcionalmente sustituido, o amida.

En ciertas realizaciones, R^6 es H, fenilo opcionalmente sustituido, o alquilo inferior opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, por lo menos uno de R^7 o R^8 es alquilo inferior opcionalmente sustituido.

10 En ciertas realizaciones, b es 1. En ciertas realizaciones, b es 1 y el grupo X está en una posición *para* con relación a la posición del grupo $NR^4C(O)-NH$ o del grupo $NR^4S(O)_2$.

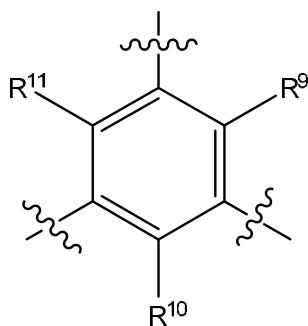
El grupo X puede ser seleccionado para diversos propósitos. En general, X se selecciona para afinar o adaptar la electrónica del anillo seleccionando un grupo
15 donante de electrones o de retiro de electrones y/o conjugado. En otros ejemplos, X se selecciona para propósitos de detección, o, por ejemplo, para afectar la solubilidad de la molécula en su totalidad. Los grupos X adecuados incluyen, entre otros, aquellos que figuran en la Tabla 1.

	Sustituyente	Constante de Hammett (σ_{para})
	—H	0.00
5	—OCH ₃	–0.27
	—CH ₃	–0.04
	—CH ₂ CH ₃	–0.05
	—C(CH ₃) ₃	
	—F	0.06
10	—Cl	0.23
	—Br	0.23
	—I	0.18
	—CF ₃	0.54
	—OCF ₃	
15	—NO ₂	0.78
	—O- 	
	—N ₃	
	—CN	0.66
20	—OH	–0.37
	—NH ₂	–0.66
	—N(CH ₃) ₂	–0.83
		0.45
25	—SO ₃ [–]	0.09

En ciertas realizaciones de fórmula I o II, R³ es un alquilo inferior tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *t*-butilo, pentilo, o hexilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I o II, Y es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, particularmente un N-heteroarilo. En ciertas realizaciones, Y es un grupo aromático deficiente en electrones. Un Y particularmente preferido es un fenileno opcionalmente sustituido. Por ejemplo,

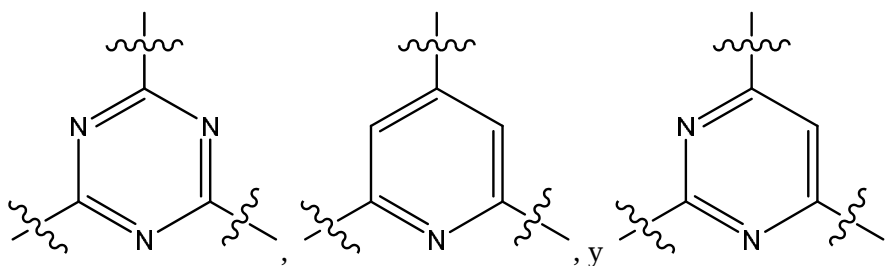
5 Y puede ser



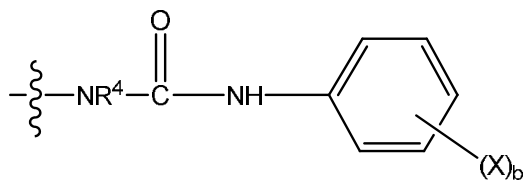
10 donde cada uno de R⁹, R¹⁰ o R¹¹ se selecciona independientemente entre H, un alquilo, o un grupo de retiro de electrones tal como, por ejemplo, halógeno, nitrilo o trifluorometilo. En ciertas realizaciones, cada uno de R⁹, R¹⁰ y R¹¹ es un grupo de retiro de electrones. En ciertas realizaciones, cada uno de R⁹, R¹⁰ y R¹¹ es halógeno, particularmente el mismo halógeno tal como F.

Los N-heteroarilos ilustrativos incluyen

15

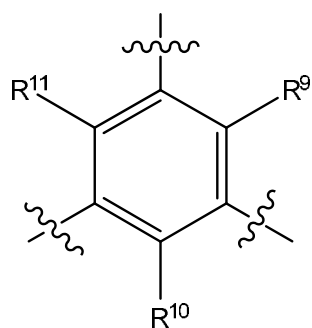


En ciertas realizaciones de las fórmulas I o II, n es 1; a es 1; R¹ es H; R² es



; R^3 es alquilo inferior en una posición *para* con relación a la posición del grupo NR^1R^2 ; R^4 es H; X está en una posición *para* con relación a la posición del grupo $NR^4C(O)-NH$; e Y es

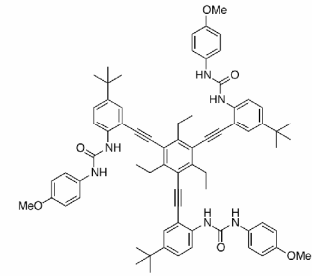
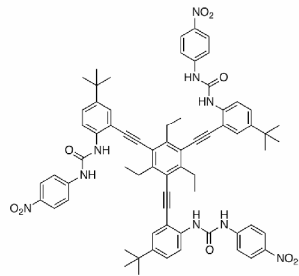
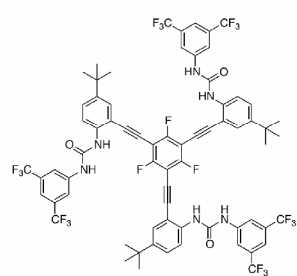
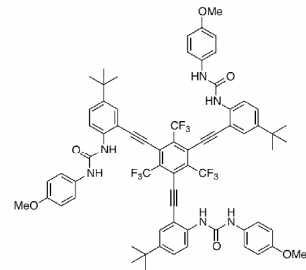
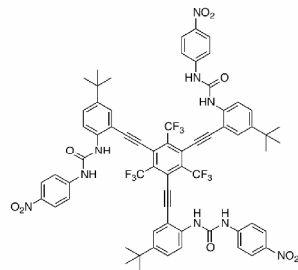
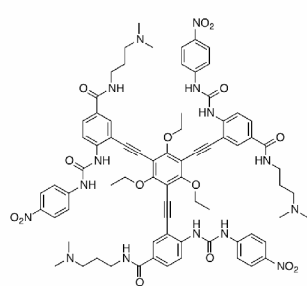
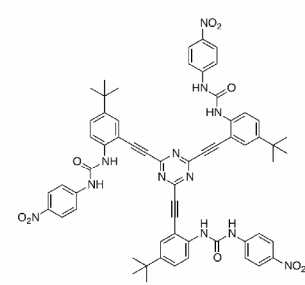
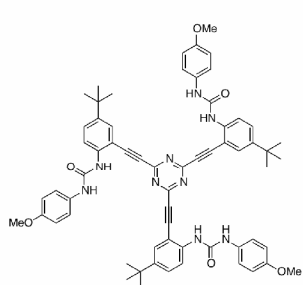
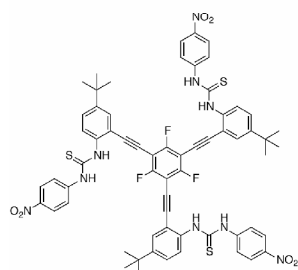
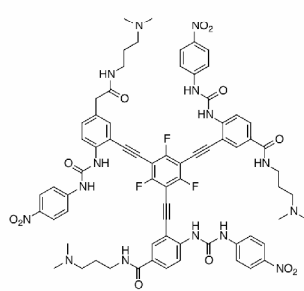
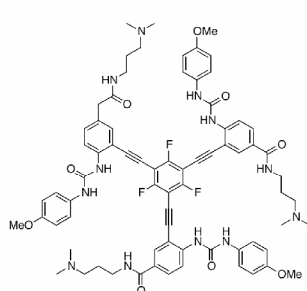
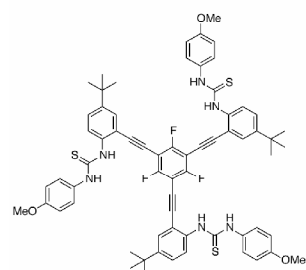
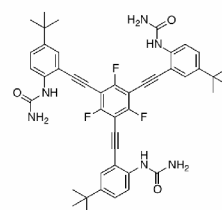
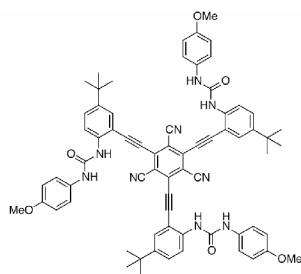
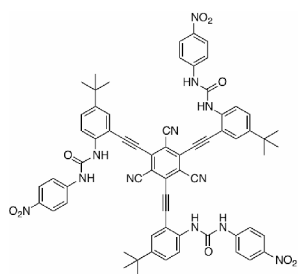
5



donde cada uno de R^9 , R^{10} o R^{11} es halógeno o alquilo. En ciertas realizaciones, cada uno de R^9 , R^{10} y R^{11} es halógeno, particularmente el mismo halógeno tal como F.

10

Los compuestos receptores tripodales ilustrativos incluyen:



Los compuestos descritos en esta invención incluyen a sus formas protonadas, formas de sales y formas de N-óxido.

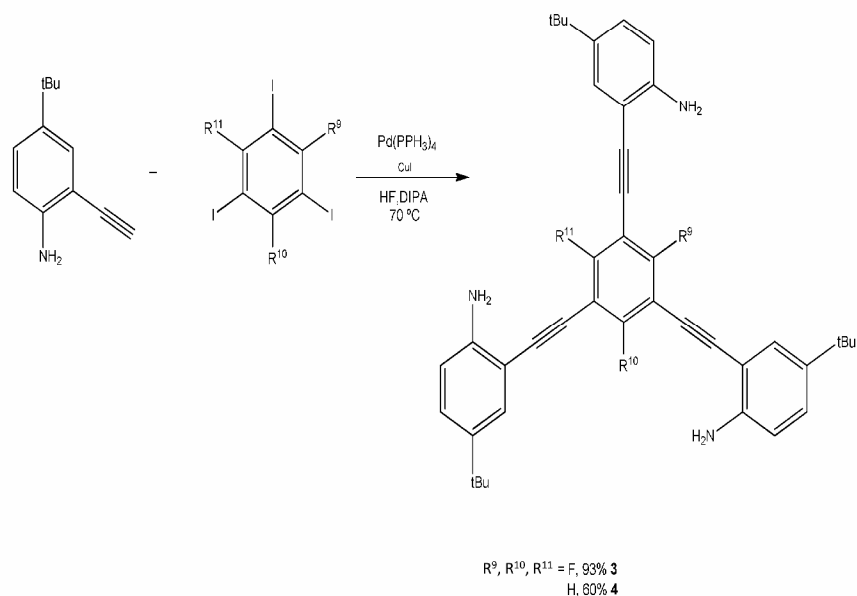
Los compuestos anfitriones descritos son útiles para unir y/o detectar ligandos, en particular ligandos iónicos, que incluyen ligandos aniónicos, y particularmente oxianiones. Los ligandos pueden ser inorgánicos u orgánicos, aunque en general son inorgánicos. Los ejemplos particulares de ligandos aniónicos unidos y/o reconocidos por los compuestos anfitriones descritos incluyen, meramente a título enunciativo, al sulfato, (por ejemplo, sulfato de hidrógeno), fosfato (por ejemplo fosfato de hidrógeno o fosfato de dihidrógeno), perclorato, perrenato, nitrato, cloruro o bromuro. Los ejemplos de compuestos anfitriones exhiben selectividad o reconocimiento de la unión del ligando, particularmente hacia los nitratos, por ejemplo, nitrato de sodio o nitrato de potasio. Los compuestos anfitriones pueden exhibir selectividad en la unión del ligando o en el informe de la presencia de un ligando.

En ciertas realizaciones, la presencia de nitrato o de cualquier otro anión de interés (incluyendo niveles cuantitativos) puede ser detectada en las muestras (por ejemplo, una muestra de un cuerpo de agua tal como un río, lago o laguna o una muestra de tierra) utilizando los receptores descritos en la presente invención. Por ejemplo, los receptores pueden estar incorporados en polímeros/ membranas/ soportes para detectar y/o para la preconcentración de analitos.

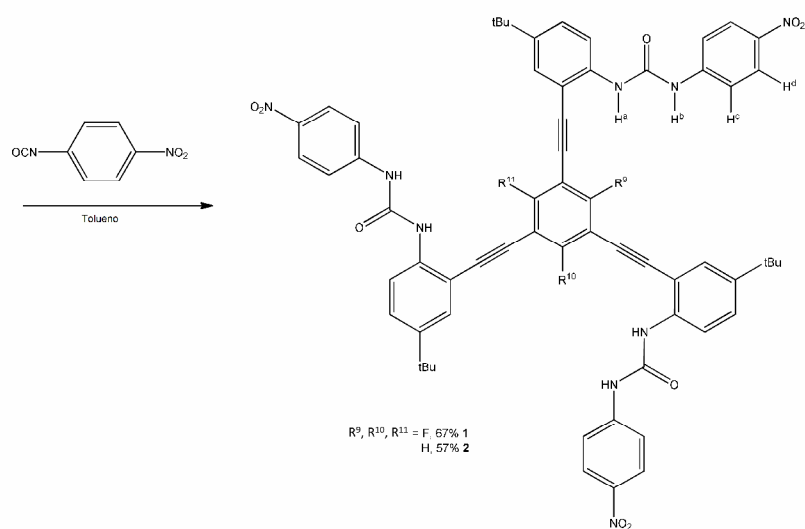
Ejemplos

Se obtuvo el núcleo de 1,3,5-trifluorobenceno (**3**) con un 93% de rendimiento a través de un acoplamiento cruzado de Sonogashira a 70 °C entre 1,3,5-trifluoro-2,4,6-triyodobenceno (Hennrich et al., Tetrahedron Lett. 2004, 45, 1147-1149) y 4-*t*-butil-2-etinilanilina (Esquema 1). (Carroll et al., Chem. Commun. 2009, 2520-2522; Wan et al. J. Org. Chem. 2001, 66, 3893-3901). Similarmente, se sintetizó el núcleo no sustituido (**4**) con un rendimiento del 60% a partir de triyodobenceno. (Chaikovskii et al, Russ. J. Org. Chem. 2007, 43, 1291-1296). Con fines comparativos, se sintetizó una versión no sustituida, más rica en electrones (**2**). La posterior reacción de **3** y **4** con *p*-nitrofenilisocianato en

tolueno proporcionó el receptor **1** con un rendimiento del 67% y **2** con un rendimiento del 57%, respectivamente.



5



Esquema 1

Se obtuvieron monocristales de **1** mediante difusión de vapor de pentano en acetona. La estructura en estado sólido muestra un dímero apretado que se mantiene unido por una red compleja de enlaces de hidrógeno (Figura 1). Dos monómeros apilados uno sobre el otro a través de interacciones *p-p* apiladas por deslizamiento (slip-stacked) del benceno central. Dos brazos de urea en una molécula anfitriona se unen a dos brazos de urea en el segundo anfitrión, uno como el donante, el otro como el aceptor. Los protones de urea no involucrados en las interacciones de autoasociación se unen a moléculas de acetona. El tercer brazo de cada monómero sobresale del plano definido por el núcleo y los otros dos brazos. El dímero está cubierto en cada lado por un total de ocho moléculas de acetona. Cada dímero interactúa con otro a través del apilamiento *p* del tercer brazo sobresaliente.

Se investigó la interacción de **1** con aniones en solución mediante espectroscopía de ¹H RMN. Se llevaron a cabo experimentos iniciales de titulación a 0,5 mM de **1** en acetona-*d*₆ debido a su solubilidad limitada en otros solventes, a pesar de la potencial competencia con el solvente como un aceptor de enlaces de hidrógeno. La adición de sales de tetrabutilamonio (TBA) de cloruro, bromuro y nitrato dio como resultado un desplazamiento a campo abajo de ambos protones de urea, H^a y H^b (las etiquetas se refieren a asignaciones que se muestran en el Esquema 1). También se observaron cambios en los desplazamientos químicos de H^c y H^d, aunque en menor medida, moviéndose H^d campo arriba. Los grandes desplazamientos campo abajo de los protones de urea indican enlaces de hidrógeno de las ureas al anión como el modo principal de unión. El cambio en el desplazamiento químico correspondiente a la adición de NO₃⁻ o Br⁻ comienza a aumentar al máximo a aproximadamente 0,5 equiv. del huésped, indicando un posible modelo de unión 2:1 en acetona. El análisis de regresión lineal de estos datos no proporcionó constantes de unión reproducibles con modelos 1:1 o 2:1 para NO₃⁻ o Br⁻. La transición nítida observada en las curvas de unión a menudo indica una unión fuerte con $K_a > 10^4 \text{ M}^{-1}$ la cual es a menudo demasiado grande

para ser determinada en forma precisa mediante espectroscopía de RMN. Las titulaciones con Cl^- mostraron una maximización de Δd más cercana a 1 equiv. del huésped. El análisis de regresión lineal de estos datos proporcionó una constante de unión 1:1 para Cl^- de $8620 \pm 1170 \text{ M}^{-1}$. Esta única evidencia no es
5 suficiente para demostrar la unión más fuerte propuesta de NO_3^- en comparación con Cl^- para **1**; sin embargo, sí indica una unión fuerte de NO_3^- en acetona y sugiere un límite más bajo para la constante de asociación de NO_3^- . Con fines comparativos, según nuestros conocimientos, las constantes de asociación más grandes informadas con anterioridad en la bibliografía técnica para la unión del
10 nitrato de receptores neutros en acetona son 3470 M^{-1} para un receptor a base de *p*-ureapiridina y 910 M^{-1} para un oligómero de 1,4-diaril triazol.

También se demostró la unión preferencial del cloruro y el nitrato a **1** en comparación con la acetona solvente competitiva en el estado sólido (Figura 2). Se cultivaron los monocristales de **1** de unión a TBACl y TBANO₃ a través de
15 difusión de vapor de pentano en acetona. La comparación de las estructuras en estado sólido muestra que el empaquetamiento de **1** con NO₃ (Figura 2c,g) y con Cl^- (Figura 2d,h) es notablemente similar. Una única molécula anfitriona se une a dos aniones a través de enlaces de hidrógeno a las ureas de dos brazos (Figura 2a y 2b). Los enlaces de hidrógeno entre **1** y NO_3^- son más cortos que aquellos de **1** y
20 Cl^- , con distancias de $N_{\text{urea}} \cdots O_{\text{nitrato}}$ de 2.874(6) y 3.089(6) Å para una urea y 3.008(5) y 2.887(5) Å para la otra, en comparación con las distancias de $N_{\text{urea}} \cdots \text{Cl}^-$ de 3.324(3) y 3.244(3) Å para una urea y 3.175(3) y 3.314(3) Å para la otra. Cada anión está situado sobre el alquino de un monómero único. Una vez más, NO_3^- se mantiene más cerca del monómero que Cl^- , como se observa en las
25 Figuras 2e y 2f. La interacción más cercana de Cl^- al monómero es a un carbono de alquino con una distancia de 3.796 Å. Sin embargo, para el nitrato el sistema p aniónico parece alinearse con el sistema p del receptor, soportando algunas distancias intermoleculares <3.7 Å (Figura 2f). El empaquetamiento cristalino muestra una unión 1:1 general donde el anfitrión y el anión están dispuestos en
30 una cadena infinita de anfitrión:huésped:anfitrión:huésped, etc. (Figura 2c). Como se mencionó, el anión está unido al anfitrión a través de enlaces de

hidrógeno a ambos hidrógenos de urea en un único brazo de la estructura. El carbonilo de la urea del mismo brazo está unido a través de hidrógeno a un brazo en el receptor, que comparte la unión al anión. Los contracciones de TBA forman pares de iones separados por solvente tanto con NO_3^- (Figura 2g) como con Cl^- (Figura 2h) y están aproximadamente en la misma ubicación en cada estructura cristalina.

Para simplificar el modo de unión en estos receptores, así como también para bajar la constante de asociación del nitrato y el bromuro hasta una cantidad medible, se investigaron otros sistemas de solventes. La baja solubilidad de los receptores tripodales limitó las posibilidades de los solventes. También apuntamos a mantener la competencia entre la unión del anión y las moléculas de solventes para proporcionar evidencia adicional de la fuerte unión del nitrato en solventes competitivos, una característica importante para aplicaciones en el monitoreo medioambiental. Se ha demostrado que el aumento de las concentraciones de DMSO en cloroformo simplifica los modelos de unión rompiendo la autoasociación y, como resultado, una unión de orden superior. Adicionalmente, DMSO es un aceptor fuerte de enlace de hidrógeno, por ende se esperaría una constante más baja de asociación. Se observaron desplazamientos iniciales campo arriba, seguidos por desplazamientos campo abajo de los protones de urea luego de la adición de soluciones de TBANO_3 1 mM de **1** en DMSO al 2% $-d_6/\text{CDCl}_3$ y DMSO al 5% $-d_6/\text{CDCl}_3$. Las curvas de titulación indican un sistema más complicado que un modelo 1:1; sin embargo, los datos aún no pudieron ser ajustados a un modelo estándar. La elevación de la concentración de DMSO hasta DMSO al 10% $-d_6/\text{CDCl}_3$ disminuyó el cambio total en el desplazamiento químico de los protones de urea (Figura 3), aunque se observa una curva suave de unión, lo cual indica que ya no se está produciendo la autoagregación (y probablemente el apareamiento de iones). Según lo sospechado, las titulaciones de las sales de TBA de nitrato, bromuro, cloruro, y yoduro se ajustan a un modelo 1:1 cuando se llevan a cabo en DMSO al 10% $-d_6/\text{CDCl}_3$ (Tabla 1).

Se llevaron a cabo las titulaciones en DMSO al 10% $-d_6/\text{CDCl}_3$ a una concentración constante de 1 mM de **1**. Se monitoreó el cambio en el

desplazamiento químico a través de la titulación y se ajustó a un modelo 1:1 utilizando análisis de regresión lineal. Las titulaciones de NO_3^- , Cl^- , y Br^- realizadas con **1** mostraron una estabilización de Δd a aproximadamente 1 equiv. del huésped, si bien I^- comenzó a aumentar al máximo más cerca de 3 equiv. Las constantes de unión de cada anión investigado y los valores de Δd totales calculados sobre la base de la constante determinada se presentan en la Tabla 2. Los cambios más grandes en el desplazamiento químico para cada anión se observan en los protones de urea de **1**, H^a y H^b . H^b se mueve más alejado campo abajo, lo que demuestra un enlace más fuerte de hidrógeno entre el anión y este protón. El cloruro tiene el desplazamiento más grande en H^b pero su K_a medida de 12,200 M^{-1} no era la asociación más alta observada con **1**.

Tabla 2. Constantes de asociación (K_a , M^{-1}) de los compuestos **1** y **2** con aniones de tetrabutylamonio en DMSO al 10%- d_6/CDCl_3 determinadas mediante monitoreo de los protones de urea, H^a y H^b , durante las titulaciones de ^1H RMN.

Anión ^[ii]	1					2					
	$\Delta\delta(\text{H}^a)^{[\text{iii}]}$ (ppm)	$\Delta\delta(\text{H}^b)^{[\text{iii}]}$ (ppm)	$\Delta\delta(\text{H}^c)^{[\text{iii}]}$ (ppm)	$\Delta\delta(\text{H}^d)^{[\text{iii}]}$ (ppm)	$K_a^{[\text{iv}]}$ (M^{-1})	$\Delta\delta(\text{H}^a)^{[\text{iii}]}$ (ppm)	$\Delta\delta(\text{H}^b)^{[\text{iii}]}$ (ppm)	$\Delta\delta(\text{H}^c)^{[\text{iii}]}$ (ppm)	$\Delta\delta(\text{H}^d)^{[\text{iii}]}$ (ppm)	$\Delta\delta(\text{H}^{\text{urea}})^{[\text{iv}]}$ (ppm)	$K_a^{[\text{iv}]}$ (M^{-1})
NO_3^-	0.26	0.39	0.10	-0.10	24100 (1050)	0.19	0.27	0.12	-0.06	<0.01	11800 (1570)
Cl^-	0.21	0.99	0.17	-0.15	12200 (934)	0.12	0.97	0.21	-0.07	0.31	63700 (814)
Br^-	0.16	0.62	0.17	-0.11	8320 (876)						— ^[vii]
I^- ^[vi]	0.12	0.29	0.16	-0.07	755 (85)						— ^[vii]

Se obtuvo la mayor constante de asociación de 24,100 M^{-1} con NO_3^- , la cual también tuvo el mayor desplazamiento observado en H^a , 0.26 ppm versus 0.21, 0.16, y 0.12 ppm para Cl^- , Br^- , y I^- , respectivamente. Al comparar los otros valores de H^a con las constantes de unión, se observa una tendencia: cuanto más grande es el desplazamiento en H^a , más alta es la constante de asociación 1:1 medida. **1** no solo es capaz de unirse a aniones del medio competitivo, la unión de nitrato es significativamente superior que el cloruro. La única comparación en DMSO al 10%- d_6/CDCl_3 de la cual son conscientes estos inventores es un péptido cíclico tripodal neutro con una constante de unión de NO_3^- 1:1 de 126 M^{-1} y no se observa selectividad alguna para NO_3^- . Se ha demostrado la selectividad hacia

NO₃⁻ en comparación con Cl⁻ y I⁻ en DMSO al 100%-d₆ para una triamida macrocíclica sustituida con NHBoc con una constante de asociación de NO₃⁻ de 20 M⁻¹. Según nuestros conocimientos, el anfitrión tripodal **1** exhibe la unión más fuerte de nitrato para un receptor neutro en solventes competitivos, y una interacción anión-p parece facilitar, si no aumentar, esta unión.

La tendencia en las constantes de unión corresponde a los valores de Δd observados de H^a. Un valor más grande de Δd indicaría en general un enlace de hidrógeno más fuerte y más corto del protón de urea al anión, lo cual correspondería a que el anión está en proximidad más cercana al núcleo arilo. Esto presenta un argumento para la presencia de una interacción anión-p. La estructura cristalina del anfitrión unido al nitrato respalda esta hipótesis, y revela una clara interacción entre el anión nitrato y el sistema *p* del núcleo arilo y el alquino (por ejemplo, véase la Figura 2f que muestra las distancias de contacto N/O_{nitrato}...C_{alquino} de 3.596 y 3.650 Å). Según lo descrito previamente, las distancias de NO₃⁻ al núcleo arilo y alquino son significativamente más cortas que aquellas de Cl⁻. Un potencial mapa electrostático de **1** indica una falta de densidad de electrones en el areno así como también en los alquinos conjugados. Se plantea la pregunta de por qué el nitrato tendría una interacción más fuerte con el sistema *p* que el cloruro. El nitrato en sí mismo posee un sistema *p* conjugado, de tal modo que esto puede sugerir una interacción favorable del tipo *p-p*; no obstante, uno de los socios en esta interacción es aniónico lo que constituye un claro ejemplo de una interacción anión-p de algún tipo o una interacción “anión-p *p-p*-asistida”.

Para investigar adicionalmente esta reivindicación, se sintetizó el receptor no sustituido y más rico en electrones **2** para compararlo con **1** deficiente en electrones. Además del cambio en la electrónica que proporciona interacciones debilitadas entre el anión y el sistema *p*, el protón extra en **2**, H^{núcleo}, podría proporcionar información adicional sobre la modalidad de unión.

En forma similar a **1**, se investigaron los complejos anfitrión: huésped de **2** a través de titulaciones de espectroscopía de ¹H RMN en DMSO al 10%-d₆/CDCl₃. Las titulaciones se llevaron a cabo a aproximadamente 1 mM **2** con sales de TBA de Cl⁻ y NO₃⁻. Se monitorearon los protones de urea (H^a y H^b), los

protones de nitrofenilo (H^c y H^d), y el protón núcleo (H^{nucleo}) a lo largo de las titulaciones. Por coherencia, solamente se utilizaron H^a , H^b , H^c , y H^d para ajustar los datos a un modelo 1:1, como se realizó con **1**. Todos los cambios en el desplazamiento químico comenzaron a nivelarse cerca de 1 equiv. de anión y se

5 presentan en la Tabla 1 con las constantes de asociación correspondientes a NO_3^- y Cl^- . Los valores informados para H^a , H^b , H^c , y H^d son promedios derivados de las constantes individuales de asociación de cada titulación, si bien los valores para H^{nucleo} se promedian a partir de los cambios observados durante la titulación. El reemplazo de los átomos de flúor con los hidrógenos no sólo cambia la

10 electrónica, sino además la cantidad de donantes de enlaces de hidrógeno. Esta combinación conduce a una pérdida de selectividad para NO_3^- con relación a Cl^- . La unión de cloruro es ahora aumentada, con una constante de asociación para **2** de $63,700\ M^{-1}$ mientras que se debilita la unión de nitrato hasta $11,800\ M^{-1}$. Cualquier interacción anión- p se debilitaría o sería ahora repulsiva debido al

15 cambio en la electrónica dentro del anillo central, de modo que se prevé un debilitamiento de la unión, como se observa con NO_3^- . Se puede atribuir el gran aumento en K_a para Cl^- a la adición de un enlace de hidrógeno con H^{nucleo} , asignado de la titulación de **2** (Figura 4a). Este enlace de hidrógeno se puede observar que es más fuerte ($\Delta d = 0,31\ ppm$ en comparación con $0,12\ ppm$) que el

20 de H^a , el cual se correlaciona con K_a para **1**. La constante de asociación para NO_3^- con **2** marca tendencia con la correlación observada e indica que **2** puede unirse con NO_3^- mediante un modo similar a **1**, pero se une con Cl^- a través de un modo diferente. De manera más importante, no se produce desplazamiento significativo alguno de H^{nucleo} luego de la adición de nitrato a **2** (Figura 4b), por ende no hay

25 enlace de hidrógeno del anión a H^{nucleo} , lo cual indica que una interacción anión- p aún puede ser la modalidad preferida de unión a pesar del areno más rico en electrones. Tres resultados importantes derivan de la investigación de **2**: se pierde la selectividad para el nitrato, se reduce la constante de asociación de nitrato, y el nitrato de une por medio de una modalidad diferente con respecto al cloruro. Estos

30 datos respaldan un modelo en el cual el nitrato se une al receptor a través de una interacción del tipo anión- p sin importar la electrónica, mientras que el cloruro

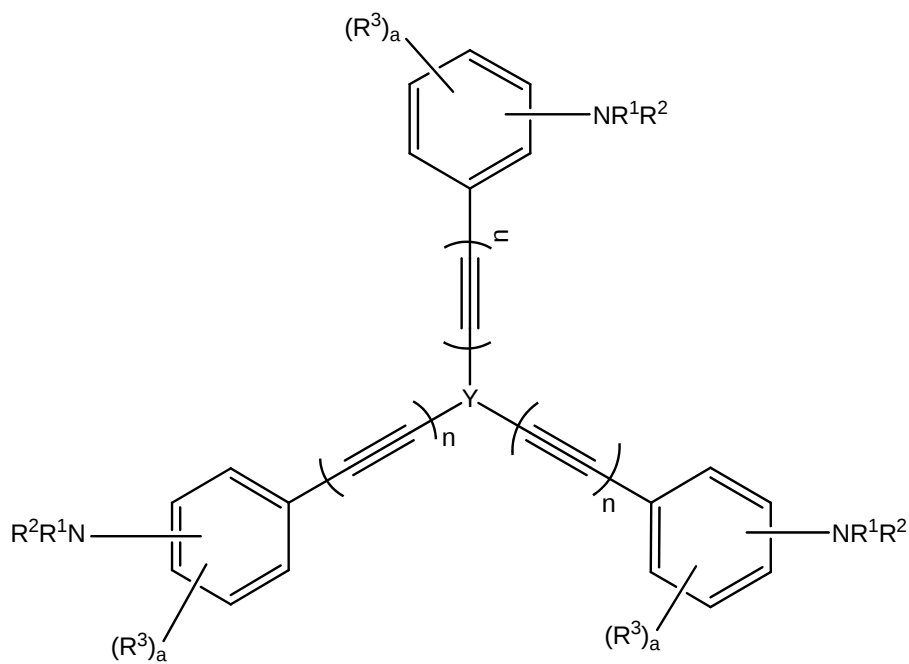
prefiere unirse a través de un enlace de hidrógeno al núcleo de **2** más que al sistema *p*, elevando de manera eficaz la constante de asociación.

Los receptores tripodales presentados en la presente invención demuestran una unión preferencial de los aniones en comparación con los solventes competitivos de enlace de hidrógeno, acetona-*d*₆ y DMSO al 10%-*d*₆/CDCl₃. No se pudo determinar en forma precisa la unión de nitrato y bromuro a **1** en acetona-*d*₆. La asociación de cloruro a **1** es de hecho superior en la solución de DMSO al 10%-*d*₆/CDCl₃ que en acetona-*d*₆, si bien la asociación de tanto el bromuro como el nitrato es más baja. Los receptores **1** y **2** se unen a los aniones de DMSO al 10%-*d*₆/CDCl₃ en una estequiometría 1:1. Se observa una fuerte afinidad para los aniones incluso en presencia de DMSO-*d*₆ y la unión de **1** marca tendencia: NO₃⁻ > Cl⁻ > Br⁻ > I⁻, con una selectividad moderada para nitrato posiblemente como resultado de una interacción anión-*p*. Los estudios de la unión de **2** respaldan la existencia de una interacción favorable anión-*p* demostrando una pérdida de selectividad para el nitrato e indicando que una interacción del tipo anión-*p* todavía es la modalidad preferida de unión para el nitrato.

En vista de las muchas posibles realizaciones a las cuales se pueden aplicar los principios de los compuestos y métodos descritos, debería reconocerse que las realizaciones ilustradas son solamente ejemplos preferidos de la invención y no debieran ser interpretadas como una limitación del alcance de la invención.

Reivindicaciones:

1. Un compuesto, o una forma protonada o sal del mismo, que tiene una fórmula I de:



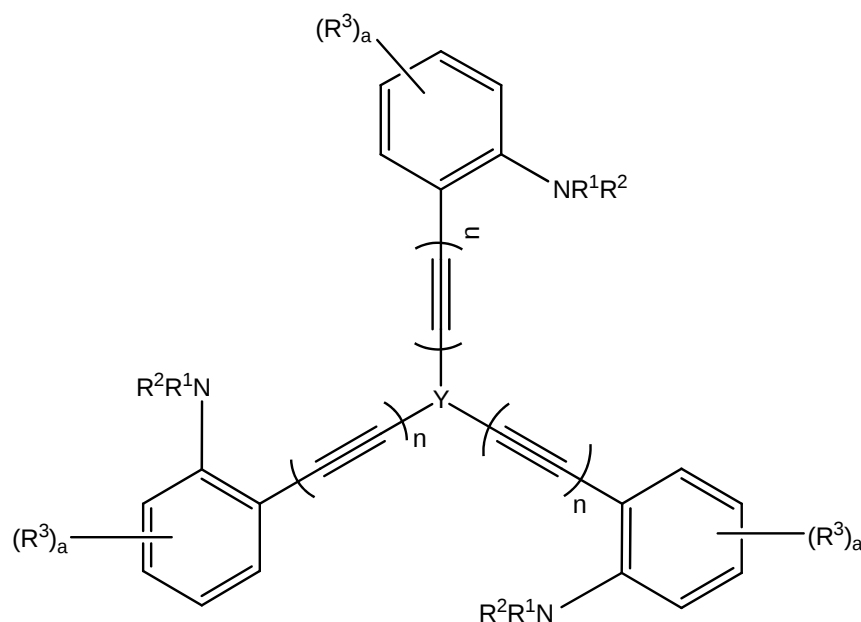
donde Y representa un grupo aromático opcionalmente sustituido;

n es 1 o 2;

a es 0 a 4;

R^1 y R^2 son cada uno independientemente H; alquilo opcionalmente sustituido; aralquilo opcionalmente sustituido; acilo; fosfonilo; $-SO_2R^{12}$; $-C(O)R^{13}$; $-C(O)OR^{14}$; $-C(O)NR^{15}R^{16}$; $-C(O)CH_2R^{17}$; o $-C(S)-NR^{18}R^{19}$; $-S(O)R^{20}$; o $-SO_2NR^{21}R^{22}$, donde $R^{12}-R^{22}$ son cada uno independientemente H, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o $-C(O)R^{23}$, donde R^{23} es H, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, o arilo opcionalmente sustituido; y cada R^3 es independientemente alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, alcoxi opcionalmente sustituido, carboxilo opcionalmente sustituido, amida; amino; o nitro.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene una fórmula II de:



5

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde n es 1.

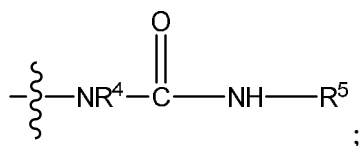
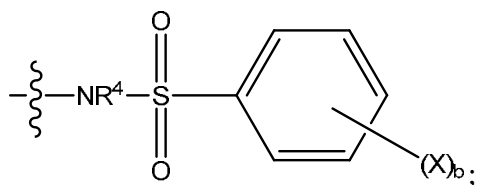
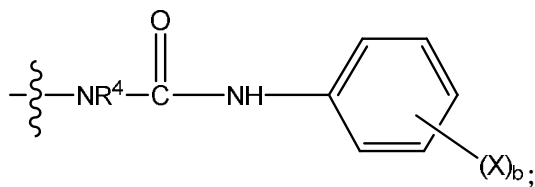
4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde a es 1, y el grupo R^3 está en una posición *para* con relación a la posición del grupo NR^1R^2 .

10

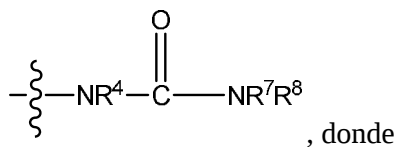
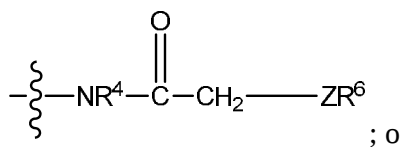
5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde NR^1R^2 es un donante diprótico.

15

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde por lo menos uno de R^1 o R^2 se selecciona independientemente entre:



5



R^4 es H o alquilo opcionalmente sustituido;

10 R^5 es H o arilo opcionalmente sustituido;

R^6 es H, acilo, arilo opcionalmente sustituido, o alquilo opcionalmente sustituido;

R^7 y R^8 son cada uno independientemente H o alquilo opcionalmente sustituido;

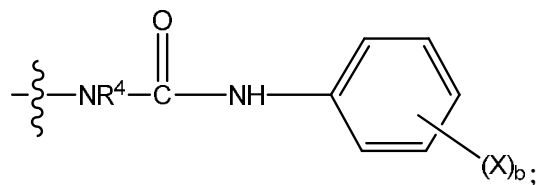
cada X se selecciona independientemente entre un alquilo inferior, halógeno, nitro, alcoxi opcionalmente sustituido, carboxilo opcionalmente sustituido, o

15 amida;

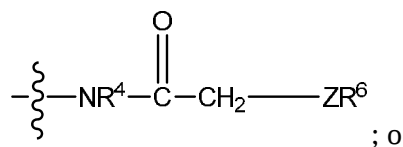
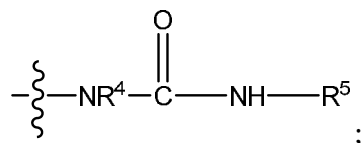
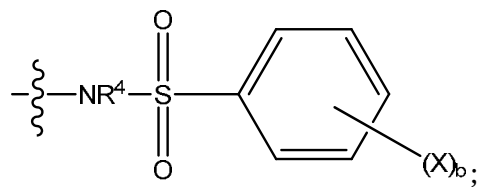
Z es O u S; y

b es 0 a 5.

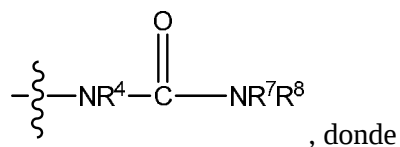
7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R^1 es H y cada R^2 se selecciona independientemente entre:



5



10



R^4 es H o alquilo opcionalmente sustituido;

R^5 es H o arilo opcionalmente sustituido;

R^6 es H, acilo, arilo opcionalmente sustituido, o alquilo opcionalmente sustituido;

15 R^7 y R^8 son cada uno independientemente H, arilo opcionalmente sustituido, o alquilo opcionalmente sustituido;

cada X se selecciona independientemente entre un alquilo inferior opcionalmente sustituido, halógeno, nitro, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, carboxilo opcionalmente sustituido, o amida;

Z es O u S; y

b es 0 a 5.

5 8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7,
donde R^4 es H.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, donde por lo
menos uno de R^7 o R^8 es alquilo inferior opcionalmente sustituido.

10 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, donde X es
halógeno o nitro.

15 11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6, 7 o
10, donde b es 1 y el grupo X está en una posición *para* con relación a la posición
del grupo $NR^4C(O)-NH$ o del grupo $NR^4S(O)_2$.

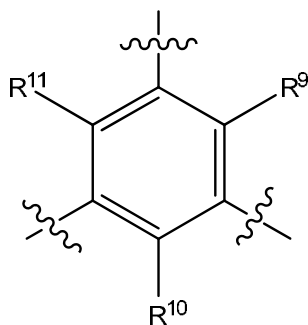
20 12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11,
donde R^3 es un alquilo inferior tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-
butilo, isobutilo, *t*-butilo, pentilo, o hexilo.

13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12,
donde Y es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido.

25 14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12,
donde Y es un grupo aromático deficiente en electrones.

15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14,
donde Y es un fenileno opcionalmente sustituido.

30 16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15,
donde Y es



donde cada uno de R⁹, R¹⁰ o R¹¹ se selecciona independientemente entre H, alquilo, o un grupo de retiro de electrones.

5

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, donde cada uno de R⁹, R¹⁰ y R¹¹ es halógeno o alquilo.

10 18. Un método para detectar la presencia de un objetivo de interés en un sistema, que comprende poner en contacto un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 con una muestra del sistema.

15 19. El método de acuerdo con la reivindicación 18, donde el sistema comprende un sistema acuoso.

20. El método de acuerdo con la reivindicación 18 o 19, donde el método incluye la detección de la presencia de un anión haluro.

20 21. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, donde el método incluye detectar la presencia de un nitrato.

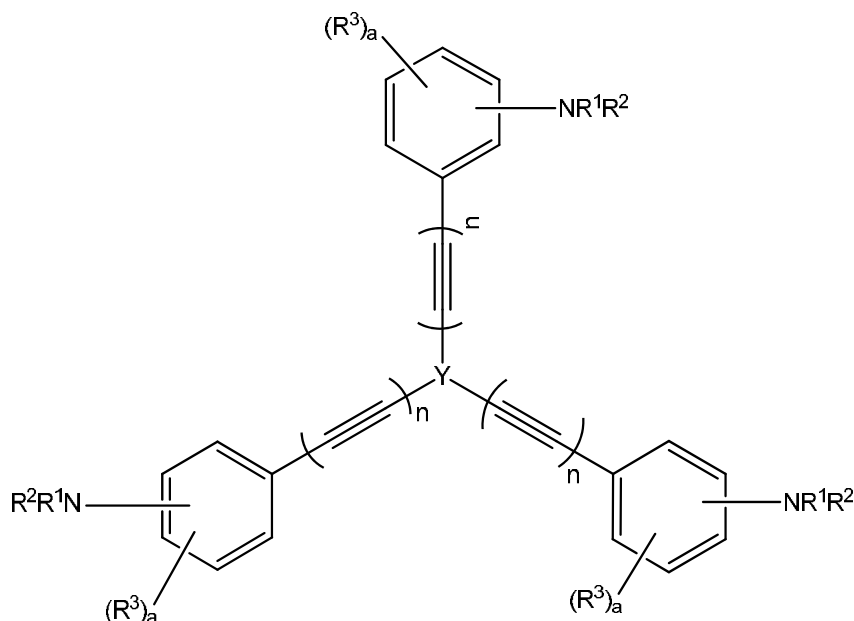
22. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 21, donde el compuesto es un compuesto anfitrión que es capaz de unirse al objetivo de interés.

25

RECEPTOR TRIPODAL DE NITRATO

RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

- 5 Un compuesto, o una forma protonada o una sal del mismo, que tiene una fórmula I de:



donde Y representa un grupo aromático opcionalmente sustituido;

n es 1 o 2;

- 10 a es 0 a 4;

R^1 y R^2 son cada uno independientemente H; alquilo opcionalmente sustituido; aralquilo opcionalmente sustituido; acilo; fosfonilo; $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$; $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$; $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{R}^{17}$; o $-\text{C}(\text{S})-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$; $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{20}$; o $-\text{SO}_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, donde $\text{R}^{12}-\text{R}^{22}$ son cada uno independientemente H,

- 15 alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{23}$, donde R^{23} es H, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, o arilo opcionalmente sustituido; y cada R^3 es independientemente alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, alcoxi opcionalmente sustituido, carboxilo opcionalmente sustituido, amida; amino; o
20 nitro.

FIG. 3

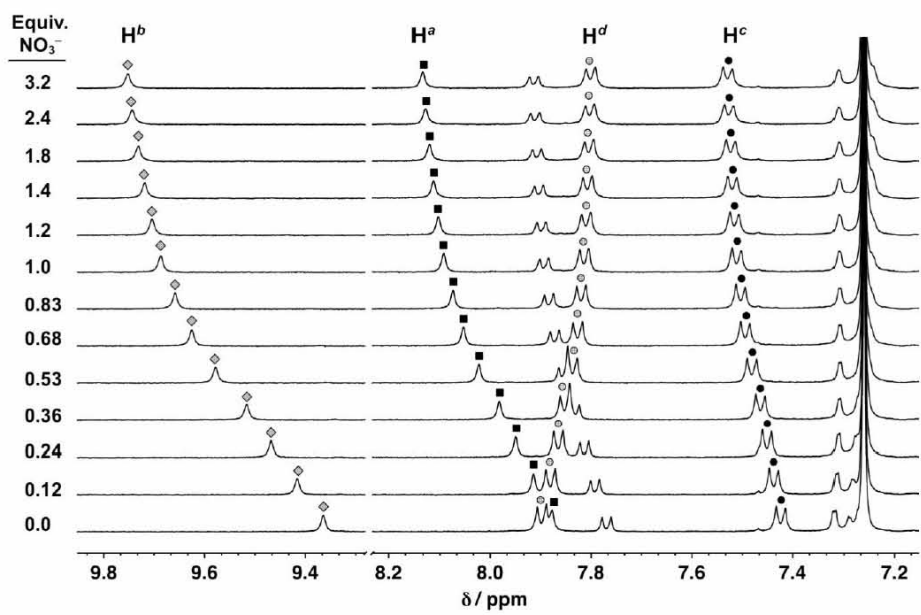


FIG. 4A $\text{H}^{\text{núcleo}}$

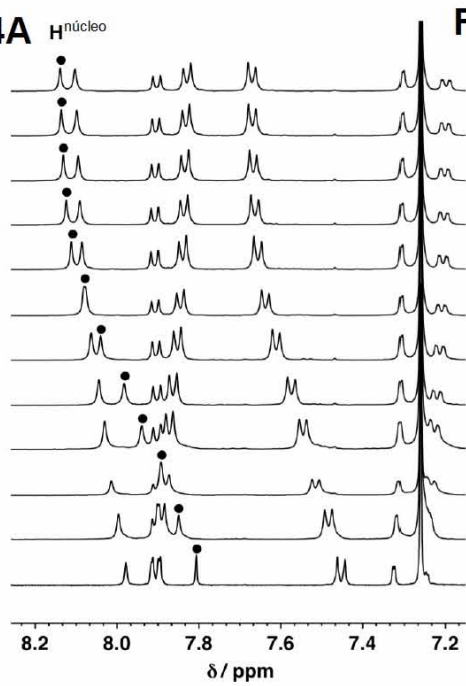


FIG. 4B $\text{H}^{\text{núcleo}}$

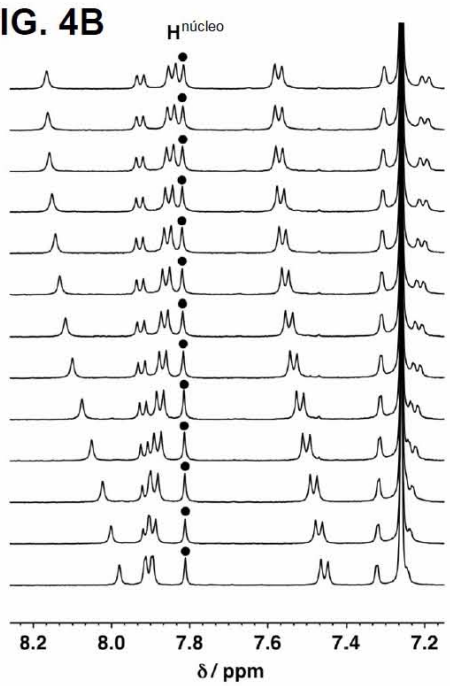


FIG. 2A

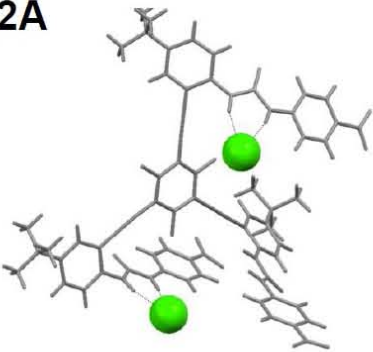


FIG. 2B

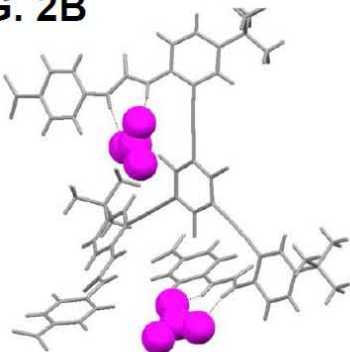


FIG. 2C

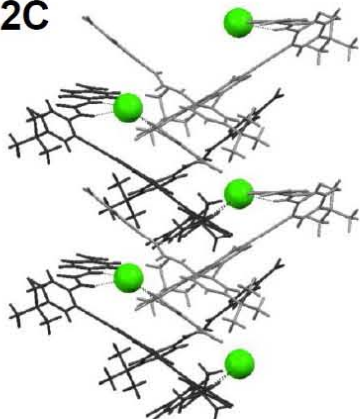


FIG. 2D

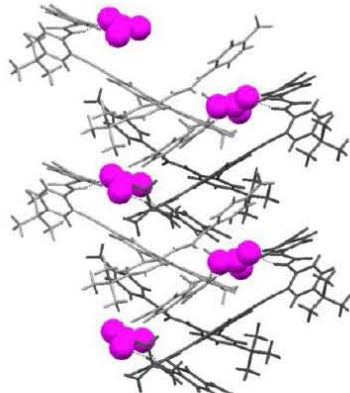


FIG. 2E

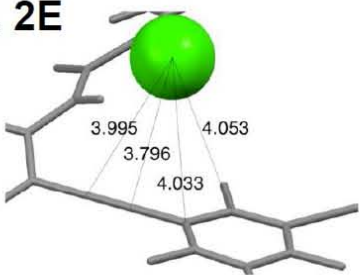


FIG. 2F

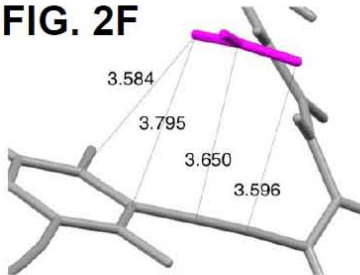


FIG. 2G

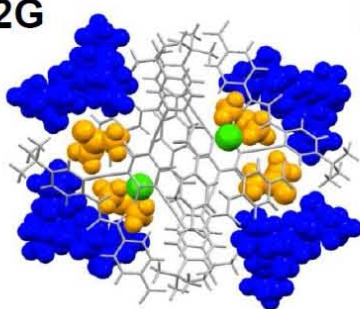
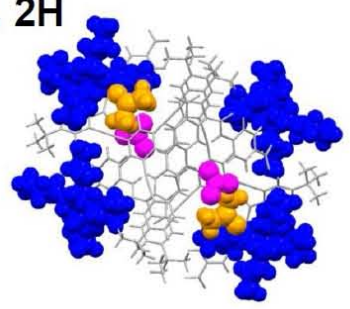


FIG. 2H



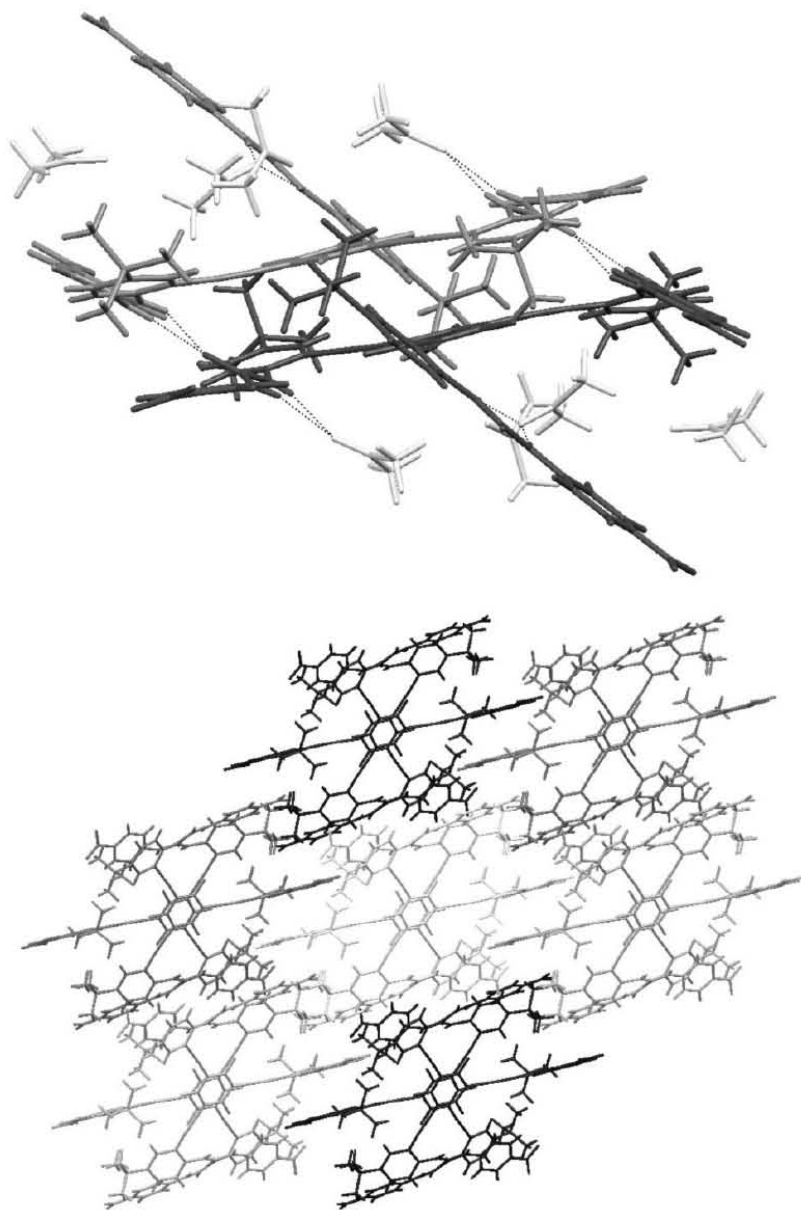


FIG. 1