

Resumen

Esta tesis doctoral, que lleva por título “*Nuevas aproximaciones para el desarrollo de sensores cromo-fluorogénicos para la detección de Cu(II) y biotioles*” aborda la síntesis, caracterización y estudio de la capacidad coordinante de nuevos sensores cromo-fluorogénicos para el reconocimiento y la detección del catión Cu(II) y de biotioles (glutación, cisteína y homocisteína). Estos nuevos sensores, que son capaces de detectar de forma selectiva Cu(II) mediante cambios de color y/o de fluorescencia, están contruidos mediante un paradigma que consiste en integrar los grupos coordinantes dentro de la estructura de la unidad indicadora. Además, los complejos de Cu(II) de los nuevos sensores se han empleado para la detección cromo-fluorogénica de biotioles mediante reacciones de desplazamiento.

El primer capítulo de esta tesis doctoral está dedicado a la introducción de los conceptos básicos de la química supramolecular, los sensores ópticos y las sondas moleculares, necesarios para entender el marco en el que se encuadran los resultados obtenidos. Por otra parte, en el segundo capítulo, se presentan los objetivos generales de esta tesis doctoral.

En el tercer capítulo se describe la síntesis y caracterización de compuesto 4-(4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)-*N,N*-dimetilanilina, un sensor cromo-fluorogénico que es capaz de detectar de forma selectiva el catión Cu(II) en medios acuosos. Así, disoluciones del sensor en agua-acetonitrilo 1:1 (v/v) muestran una banda de absorción intensa centrada en 320 nm que es desplazada hacia el rojo (hasta 490 nm) desplazamiento que se ve reflejado en un cambio de color de incoloro a marrón-rojizo de forma selectiva al adicionar el catión Cu(II). Este desplazamiento es debido a la formación de un complejo no fluorescente con estequiometría 1:1 donde el Cu(II) coordina con los átomos de nitrógeno del imidazol. Además, este complejo de Cu(II) se ha empleado para la detección selectiva de glutación ya que este biotiol es capaz de inducir la desaparición de la banda de absorción a 490 nm (asociada a un cambio de color de marrón-rojizo a incoloro). En presencia de glutación también se produce un aumento de fluorescencia a 455 nm. Estos cambios ópticos son adscritos a un proceso de demetalación del complejo inducido de forma selectiva por el glutación (la cisteína y la homocisteína son incapaces de producir esta respuesta). Finalmente, el complejo es capaz de detectar glutación con una alta sensibilidad con un límite de detección de 2,0 μ M.

En el capítulo cuarto de esta tesis se describe otro sensor óptico basado en el imidazol, en este caso funcionalizado con dos tiofenos, que es capaz de detectar de forma selectiva al catión Cu(II) y biotioles. En este caso disoluciones del sensor en agua-acetonitrilo 9:1 v/v están caracterizadas por la presencia de una banda de absorción a 320 nm y por una fluorescencia intensa a 475 nm. De nuevo, de todos los cationes ensayados, sólo el Cu(II) es capaz de inducir una desactivación completa de la emisión y un cambio de color en la disolución de incoloro a azul asociado con la aparición de una banda desplazada hacia el rojo a 555 nm. Estos cambios de color y de fluorescencia son debidos a la formación de complejos de estequiometría 1:1 en los que el Cu(II) coordina con los átomos de

nitrógeno de imidazol. Además, también se estudió la respuesta óptica del complejo de Cu(II) en presencia de aminoácidos. En este caso, solo el glutatión, la cisteína y la homocisteína produjeron una decoloración intensa juntamente con la aparición de una banda de emisión a 475 nm. Estos cambios son debidos a un proceso de demetalación del complejo debido a la coordinación de los biotioles con el catión Cu(II). Teniendo en cuenta una posible aplicación de este sensor para detectar Cu(II) en medios biológicos se comprobó, mediante ensayos de viabilidad, que no presenta toxicidad aparente en células HeLa. Además, mediciones de microscopia confocal demuestran que el sensor puede ser empleado con éxito para detectar Cu(II) en células HeLa.

En el quinto capítulo esta tesis doctoral se abordó la síntesis y caracterización de tres sensores conteniendo grupos *N,N*-difenilnilino (dador de electrones) y diferentes espaciadores π (benceno y tiofeno) conectados con grupos aldehído (aceptor de electrones). Los espectros UV-visible de estos tres receptores en acetonitrilo presentan bandas de absorción (de transferencia de carga debido a la presencia de la agrupación dadora de electrones *N,N*-difenilnilino conectada con puentes heteroaromáticos conteniendo grupos aldehído electrón aceptores) intensas en el intervalo que va de los 360 a los 420 nm. Se estudió el comportamiento de estos sensores en presencia de cationes y sólo el Cu(II) fue capaz de inducir la aparición de bandas en la zona infrarroja cercana en el intervalo entre 750 y 1075 nm. Además, los tres sensores son poco fluorescentes (con bandas localizadas en el intervalo entre 540 y 580 nm) y sólo el catión Cu(II) es capaz de desactivar la emisión. De nuevo, los cambios ópticos observados son debidos a la formación de complejos de estequiometría 1:1 en los que el catión Cu(II) interacciona con el átomo de oxígeno de los grupos aldehído. Estos sensores se pueden solubilizar en medios acuosos empleando dodecil sulfato. De esta forma, son capaces de detectar Cu(II) en mezclas dodecil sulfato (20 mM)-acetonitrilo 9:1 v/v.

Dos sensores basados en 2,4,5-triaril imidazol (conteniendo furanos y 1,10-fenantrolina), capaces de detectar Cu(II) y biotioles, se describen en el capítulo sexto. Disoluciones de los dos sensores en acetonitrilo muestran bandas de absorción en el intervalo que va de los 320 a los 350 nm siendo además ligeramente fluorescentes. De todos los cationes empleados en el estudio, sólo el Cu(II) es capaz de inducir la aparición de nuevas bandas de absorción desplazadas hacia el rojo junto con la desactivación de la emisión de los sensores. Estos cambios son asignados a la formación de complejos de estequiometría 1:1 en los que el Cu(II) interacciona con los átomos de nitrógeno del imidazol. El sensor conteniendo furanos es capaz de detectar Cu(II) en agua-acetonitrilo 1:1 v/v y el complejo formado se ha empleado con éxito para detectar biotioles (glutatión, cisteína y homocisteína) mediante cambios de color y aparición de fluorescencia. De nuevo, la respuesta óptica obtenida en presencia de biotioles se debe a un proceso de demetalación del complejo de Cu(II).

Finalmente, el capítulo séptimo de esta tesis doctoral está dedicado a las conclusiones finales y a las perspectivas futuras que el trabajo que aquí se expone puede abrir en el campo de los sensores ópticos para la detección de cationes metálicos y biomoléculas en agua o en medios acuosos.