

UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE VALENCIA
INSTITUTO DE TECNOLOGÍA QUÍMICA



**Estudio de la preparación y evaluación de
receptores cromogénicos a partir de derivados
de tiosemicarbazonas para ser empleados como
sensores de aniones**

TÉSIS DE MÁSTER

Programa de Máster en Química Sostenible

PRESENTADO POR:

Luis Enrique Santos Figueroa

DIRIGIDO POR:

Ramón Martínez Máñez

Félix Sancenón Galarza

Valencia, 2011

AGRADECIMIENTOS

Primeramente quiero agradecer a Dios por guiarme y permitirme este tiempo de aprendizaje,
a mi esposa por su apoyo incondicional, sus gratas atenciones y sincero cariño
a mis padres y hermanos que siempre han sabido animarme y alentarme
a mis amigos que me han acompañado en sus pensamientos

Quiero agradecer también a todo el equipo de investigación del IDM que me ha permitido aprender y desarrollar este trabajo de investigación junto con ellos.

Particularmente agradezco a mis tutores de investigación: Ramón Martínez Máñez y Félix Sancenón Galarza que han tenido la sabiduría y paciencia para compartir sus conocimientos y orientar mi trabajo y estudio durante mi estancia en España.

A Manuela Raposo, Juan Soto, José Vicente Ros-Lis y María Moragues por su colaboración para desarrollar esta investigación.

Agradezco a los compañeros, colegas, profesores y amigos del ITQ, con quienes he compartido y disfrutado de este máster permitiéndome aprender de cada uno de ellos y hacer de mi estancia una experiencia diferente

Por último agradezco a la UPV, la UPNFM y la Fundación Carolina por su patrocinio y la confianza que han depositado en mí como representante de mi país

A todos un millón de gracias, pues sin ustedes esto no sería posible, ni tendría el mismo valor.

RESUMEN

El presente proyecto de investigación ha estado enfocado al desarrollo de sensores químicos cromogénicos, para la detección y determinación de especies de interés analítico, biológico y medioambiental de forma selectiva.

En forma general, estos compuestos (receptores) están formados por dos unidades, una unidad coordinante que interacciona con el analito a determinar y una unidad generadora de señal que alerta del reconocimiento molecular efectuado.

Durante este estudio se prepararon diversas moléculas receptoras en base a tiosemicarbazonas con precursores furanos, arilfuranos y tiofenos, que fueron funcionalizando con grupos modificadores de estructura, acidez y disposición electrónica, para evaluar su influencia sobre las capacidades de detección y selectividad como receptores de iones.

Se caracterizaron los compuestos preparados y se concentraron para iniciar los ensayos cromogénicos en ellos.

Para iniciar, se realizó un estudio semicuantitativo para valorar la selectividad e intensidad de las señales colorimétricas de los receptores en mezclas de soluciones con un grupo partícula de aniones.

Seguidamente se estudio en forma sistemática y con más profundidad las respuestas a radiación UV-Vis de los sistemas sensores que presentaron mejores respuestas ópticas iniciales.

Los resultados de una serie de valoraciones UV-Vis fueron empleadas para determinar además, las constantes de estabilidad de formación de complejos y de desprotonación con las cuales se logró explicar la causa de los cambios colorimétricos como una respuesta al proceso dual de coordinación y desprotonación que tiene lugar en las mezclas en disolución, satisfaciendo los modelos planteados ante la disminución de de las bandas de absorción, los cambios batocrómicos y la formación de nuevas bandas de absorción de intensidad creciente que se observaron con la adición acumulativa de iones de moderada y elevada basicidad.

Se realizó también como complemento de este trabajo de investigación, un ensayo preliminar para evaluar las respuestas colorimétricas de los receptores ante cationes de interés medioambiental y se realizaron algunos estudios de fluorescencia y voltametría cíclica para proyectar las posibles rutas a seguir en el estudio de los compuestos preparados y sus capacidades para funcionar como sensores químicos supramoleculares.

TABLA DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTOS.....	2
RESUMEN	3
1. INTRODUCCIÓN.....	7
1.1. QUÍMICA SUPRAMOLECULAR	7
1.2. RECONOCIMIENTO MOLECULAR.....	8
1.3. SENSORES QUÍMICOS MOLECULARES.....	8
1.3.1 Estrategias para el desarrollo de sensores químicos	9
1.3.2. Tipos de sensores químicos moleculares	11
1.4. SENSORES QUÍMICOS ÓPTICOS.....	12
2. OBJETIVOS	22
3. RESULTADOS Y DISCUSION.....	25
3.1. INTRODUCCIÓN	25
3.2. SÍNTESIS DE RECEPTORES DE FURIL-TIOSEMICARBAZONAS	26
3.3. SÍNTESIS DE RECEPTORES DE (OLIGO)TIOFENIL-TIOSEMICARBAZONA.....	27
3.4. ASPECTOS DESTACABLES DE LA CARACTERIZACIÓN DE LOS RECEPTORES	28
3.4.1. Caracterización de las Furiltiosemicarbazonas	28
3.4.2. Caracterización de las (Oligo)tiofenil-tiosemicarbazona	29
3.5. ENSAYOS DE LOS RECEPTORES COMO SENSORES DE ANIONES	30
3.5.1. Ensayo óptico preliminar con aniones	30
3.5.2. Estudio en UV-Vis involucrando aniones	31
3.5.3. Estudio preliminar por fluorescencia involucrando aniones	34
3.6 CONDUCTA ESPECTROSCÓPICA DE LOS PRODUCTOS.....	35
3.6.1. Equilibrios de formación de complejos y desprotonación.....	35
3.6.2. Cálculo de las constantes de estabilidad para los equilibrios predominantes	36
3.6.3. Estimación de las energías de estabilización de desprotonación de los receptores	37
3.7. ENSAYOS DE LOS RECEPTORES COMO SENSORES DE CATIONES.....	38
3.7.1. Ensayo óptico preliminar con metales	38
3.8. ENSAYOS PRELIMINARES DE LOS RECEPTORES COMO SENSORES ELECTROQUÍMICOS	40
4. PERSPECTIVAS Y PROYECCIONES FUTURAS	42

5. CONCLUSIONES	44
6. DETALLES TÉCNICOS Y EXPERIMENTALES DEL ESTUDIO	47
6.1. MATERIALES Y MÉTODOS.....	47
6.2. PROCEDIMIENTO GENERAL SEGUIDO PARA LA SÍNTESIS DE FORMIL-FURANOS 1D Y 1G POR ACOPLAMIENTO CRUZADO DE SUZUKI	48
6.3 PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE FENILTIOSEMICARBAZONAS HETEROCICLICAS 3-4	49
6.4. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE	52
2-((5-FORMILTIOFEN-2-IL)METILEN)MALONONITRILO (5b)	52
6.5. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE LAS FENILTIOSEMICARBAZONAS HETEROCICLICAS (6a-d).....	53
6.6. RESULTADOS DE LAS RESPUESTAS ÓPTICAS PRELIMINARES DE LAS FURIL- TIOSEMICARBAZONAS EN PRESENCIA DE ANIONES	55
6.7. RESULTADOS DE LAS RESPUESTAS ÓPTICAS PRELIMINARES DE LAS (OLIGO)TIOFENIL- TIOSEMICARBAZONA EN PRESENCIA DE ANIONES	56
6.8. RESULTADOS DE LAS RESPUESTAS ÓPTICAS PRELIMINARES DE LAS FURIL- TIOSEMICARBAZONAS EN PRESENCIA DE CATIONES.....	58
6.9. RESULTADOS DE LAS RESPUESTAS ÓPTICAS PRELIMINARES DE LAS (OLIGO)TIOFENIL- TIOSEMICARBAZONA EN PRESENCIA DE CATIONES.....	59

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. QUÍMICA SUPRAMOLECULAR

La ciencia que hoy conocemos como química ha desarrollado durante los últimos 200 años, una gran variedad de ingeniosos métodos para la construcción y estudio de las moléculas. Desde la síntesis de la urea por Friederich Wöhler en 1828¹ la química molecular se ha encargado de estudiar, transformar y desarrollar la materia mediante la manipulación, recombinación y reestructuración de los átomos y enlaces intramoleculares.

Sin embargo, tras las investigaciones que dieron lugar a la concesión del Premio Nobel de Química en 1987 a Charles Pedersen, Donald Cram y Jean-Marie Lehn, se demostró que era posible controlar también las interacciones no covalentes y manipular los enlaces intermoleculares² con lo que tuvo lugar el nacimiento de la “Química Supramolecular” o química más allá de la molécula.

La Química Supramolecular se ha dedicado en las últimas décadas al estudio de las interacciones complejas, estudiando supermoléculas que no pueden explicarse exclusivamente por la química orgánica tradicional, y los enlaces iónicos y covalentes básicos a que se restringía la química clásica hasta mediados del siglo XX. Gracias a la Química Supramolecular se ha logrado demostrar con éxito que las interacciones intermoleculares forman la base para explicar el reconocimiento selectivo, un gran número de reacciones y múltiples procesos biológicos de gran importancia, por lo que poco a poco ha cobrado gran relevancia como un campo interdisciplinario que abarca tanto aspectos químicos como físicos y biológicos de gran interés.

Las supermoléculas que estudia esta rama de las ciencias, deben ser entendidas como entidades formadas por dos o más moléculas que poseen propiedades estructurales, termodinámicas, cinéticas y dinámicas bien definidas, con interacciones que regulan su direccionalidad, distancia, ángulos y comportamiento como grupo, pudiendo existir entre ellas fuerzas electrostáticas, puentes de hidrógeno, interacciones de Van der Waals, coordinaciones e interacciones estereoselectivas complejas que permiten procesos tan selectivos y complicados como el reconocimiento molecular.

En la actualidad la química supramolecular posee un gran número de aplicaciones teóricas y experimentales tales como:

- Planificación de la síntesis de complejos supramoleculares
- Cuantificación de sistemas de interés biológico y médico de procesos enzimáticos, farmacológicos, sistemas de reconocimiento molecular en inmunología y genética, etc...
- Diseño de macromoléculas en ingeniería genética
- Diseño de nuevos fármacos
- Creación de nuevos procedimientos analíticos y de diagnóstico
- Catálisis supramolecular (análoga a la enzimática)
- Diseño de nuevos materiales
- Reconocimiento molecular con sistemas sensores

¹ F. Wöhler, Poggendorfs Ann. Physik, 1828, (12), 253.

² J.M. Lehn, Supramolecular Chemistry Concepts and Perspectives, VCH, Weinheim, 1995.

1.2. RECONOCIMIENTO MOLECULAR

El reconocimiento molecular es uno de los procesos supramoleculares que más ha captado la atención de los científicos de todo el mundo, pues no solo permite comprender la selectividad enzimática, sino que a su vez a llevado a desarrollar métodos de detección y formación de supermoléculas de alto interés científico y comercial.

En este proceso se nombra a los componentes de una supermolécula como receptores y sustratos, siendo estos últimos las unidades generalmente más pequeñas y que normalmente son las que se pretende detectar selectivamente por las segundas.

El modelo de llave-cerradura que normalmente se emplea para simplificar la forma en que actúan las enzimas (véase Figura 1) para reconocer estereoselectivamente un sustrato en particular, es sin duda un proceso supramolecular en que la información que lleva al reconocimiento molecular esta almacenada en la arquitectura del receptor, el cual permite ensamblar solamente un tipo de sustrato que se acople a las cavidades y centros activos de este, iniciando con ello una serie de reacciones e inhibiciones que conforman un metabolismo biológico.

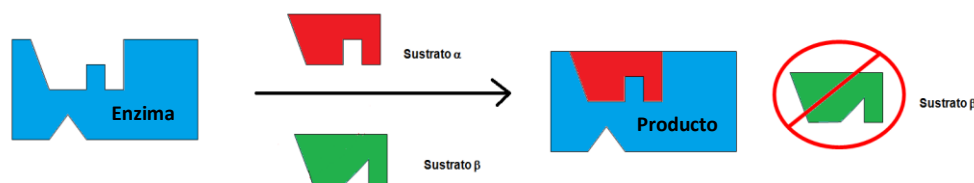


Figura 1: Modelo de llave-cerradura para el reconocimiento molecular estereoespecífico

Los procesos de reconocimiento molecular enzimáticos no solo representan un ejemplo claro de la aplicación de química supramolecular, sino que representan también un aliciente para el estudio de sistemas sintéticos que imiten la eficiencia de las enzimas como catalizadores, activadores o inhibidores de procesos y como sistemas avanzados de detección molecular selectiva.

En la actualidad son muchos los estudios dedicados al diseño de receptores sintéticos que permiten coordinar selectivamente algún tipo de sustrato, sean catiónicos, aniónicos, neutros, orgánicos, inorgánicos o biológicos, valiéndose de interacciones intermoleculares, generalmente coordinaciones, predefinidas para la molécula que se quiere capturar, detectar o metabolizar.

1.3. SENSORES QUÍMICOS MOLECULARES

Una aplicación práctica del reconocimiento molecular la constituyen los sensores químicos moleculares, que básicamente son receptores diseñados para coordinar selectivamente con un sustrato y reportar su reconocimiento con señales macroscópicas factibles de ser medidas.

En forma simplificada los sensores químicos o quimiosensores se pueden definir como dispositivos que informan de un proceso químico mediante señales medibles.³

Quizá uno de los primeros sensores químicos moleculares sintéticos que se diseñaron, fue concebido, aunque fuese casualmente, por Charles Pedersen en 1967, quien obtuvo un grupo de macrociclos constituidos por éteres de corona que debido a su estructura química eran capaces de actuar como receptores que capturaban al catión Na^+ (sustrato) rodeándolo y aislándolo de su contraión, expresando este evento molecular en forma macroscópica al solubilizarse el complejo orgánico que previo al reconocimiento del catión sodio era insoluble en agua.⁴⁻⁵

En la actualidad, la química supramolecular ha desarrollado estrategias para fabricar sensores químicos de gran eficiencia, buscando reconocimientos cada vez más selectivos, interacciones reversibles entre el receptor y es sustrato, señales más claras y medibles de que ha ocurrido el reconocimiento e interacciones mucho más rápidas para lograr mediciones en tiempo real e “in situ”.

Una estrategia generalmente presentada en la literatura para la preparación de sensores químicos consiste en acoplar al menos dos subunidades en el receptor: un “sitio de unión o unidad coordinante”, responsable de la coordinación entre el receptor y el sustrato y una “sub-unidad de señalización o indicadora” que por interacción con el compuesto de interés sufre cambios en sus propiedades (color, fluorescencia, absorbancia, respuestas electroquímicas, etc) que permiten señalar el momento, concentración o condiciones en que ocurre el reconocimiento molecular.

Este enfoque general necesita el diseño y la unión covalente o no de la unidad coordinante y la subunidad de señalización de una manera preorganizada que considere el tamaño y la forma del sustrato a detectarse⁶ (véase Figura 2).

1.3.1 Estrategias para el desarrollo de sensores químicos

Según la forma en que se dispone a la unidad coordinante y la subunidad de señalización para lograr el reconocimiento molecular, existen tres estrategias o aproximaciones distintas para el diseño de sensores químicos. Cada una de las cuales tiene una serie de características propias que hace que la elección de un formato u otro sea cuestión de la selectividad que se desea alcanzar y

³ T. W. Bell, N. M. Hext, *Chem. Soc. Rev.*, **2004**, 33, 589.

⁴ Dietrich, B.; Lehn, J.M.; Sauvage, J.P. *Tetrahedron Lett.* 1969, 2885

⁵ Pedersen, C.J.; *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 7017

⁶ Por ejemplo: Rurack, K. *Spectrochim. Acta, Part A* 2001, 57, 2161–2195. Unger, B.; Rurack, K.; Müller, R.; Jancke, H.; Resch-Genger, U. *J. Mater. Chem.* 2005, 15, 3069–3083. Rurack, K.; Kovalchuck, A.; Bricks, J. L.; Slominskij, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 6205–6206. García-Acosta, B.; Martínez-Mañez, R.; Sancen_on, F.; Soto, J.; Rurack, K.; Spieles, M.; García-Breijo, E.; Gil, L. *Inorg. Chem.* 2007, 46, 3123–3135.

del esfuerzo sintético que se esté dispuesto a realizar en la obtención del sensor. Estas aproximaciones son:

A) Unidad coordinante-unidad indicadora:

En esta aproximación, ambas unidades están conectadas mediante un enlace covalente, como se muestra en la Figura 2.

La unidad coordinante es seleccionada o diseñada en función de la carga del compuesto a reconocer, pues de ello dependerá el tipo de interacción del receptor con el huésped o sustrato (interacciones electrostáticas, hidrofóbicas, de “ π -stackins”, enlaces de hidrógeno o formación de complejos), mientras que la unidad indicadora se construye o elige en función del tipo de señal que se pretende medir (absorbancia, cambio de color, potencial eléctrico, fluorescencia, etc)

Es la aproximación que más se emplea en el desarrollo de sensores para cationes y aniones debido a su especificidad y facilidad para analizar las interacciones que provocan el reconocimiento, pese a requerir un esfuerzo sintético mayor y presentar problemas de selectividad.

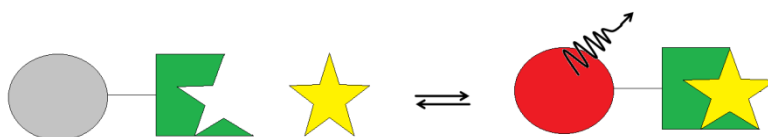


Figura 2: Representación del proceso de reconocimiento con el par de subunidades coordinante (sitio de unión) y señalizadora (indicadora) unidas por un enlace covalente

B) Ensayos de desplazamiento:

En esta segunda aproximación también se utiliza una subunidad coordinante y una subunidad indicadora, pero difiere de la anterior en que ambas subunidades no están unidas por enlaces covalentes sino formando un complejo de coordinación.

El complejo de coordinación que constituye el receptor sufre una modificación estructural cuando se adiciona el sustrato que coordina preferentemente con la subunidad coordinante y desplaza a la unidad indicadora del receptor, liberándola y produciendo la señal medible que demuestra el reconocimiento.

Si bien el esfuerzo sintético en esta aproximación es algo menor que a la anterior, con una buena selección de la unidad coordinante y la unidad indicadora se puede lograr una muy buena selectividad ante un sustrato específico, con el inconveniente de tener que conocer previamente muchas características fisicoquímicas de ambos para lograrlo.

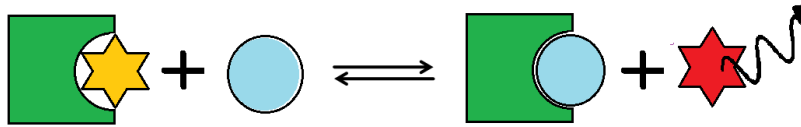


Figura 3: Representación del proceso de reconocimiento en la aproximación por ensayo de desplazamiento

C) Dosímetro químico:

En las dos primeras aproximaciones se emplean procesos selectivos por coordinación, que son fácilmente reversibles, mientras que en este nuevo enfoque se utilizan reacciones químicas inducidas por el sustrato y que produzcan una señal medible (véase Figura 4).

Aunque estrictamente hablando muchos de los sistemas que emplean esta aproximación no pueden considerarse sensores químicos, pues utilizan reacciones químicas irreversibles, presentan la ventaja de poseer un alto grado de selectividad y de poseer un efecto acumulativo, de donde se deduce el nombre de dosímetro. Esta aproximación suele emplearse comúnmente para el reconocimiento de moléculas neutras.

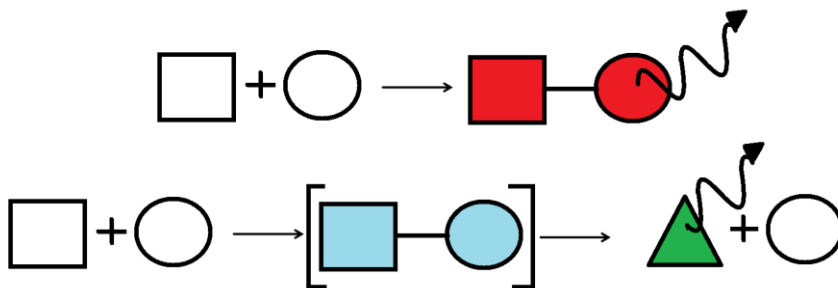


Figura 4: Representación del dosímetro químico. (Arriba) el sustrato reacciona con el dosímetro irreversiblemente y emitiendo una señal. (Abajo) el sustrato actúa como un catalizador generando un producto que emite la señal

1.3.2. Tipos de sensores químicos moleculares

En función del tipo de señal macroscópica que modifican o emiten, los sensores químicos pueden clasificarse en diversos tipos, siendo los más destacables los siguientes tres:

- a) **Sensores fluorogénicos:** si la especie o unidad que emite la señal es un fluoróforo que transforma el evento de reconocimiento en una señal óptica de fluorescencia gracias a cambios en sus características físicas.

Presentan la ventaja de emitir señales de alta sensibilidad como la fluorescencia que permite límites de detección mucho mejores que en otras técnicas.

- b) **Sensores cromogénicos:** si la señal emitida es un cambio de color debido a la acción de un cromóforo que es activado o liberado al realizarse el reconocimiento.

Su principal ventaja es permitir detecciones más obvias y económicas, pues requieren de equipos baratos o ninguno para captar la señal que indica la detección y permite las detecciones cualitativas “a simple vista”

- c) **Sensores electroquímicos:** si la señal es un cambio en el potencial redox que se manifiesta al unirse el sustrato con el receptor.

Este tipo de sensores ha cobrado mucho éxito en el diseño de aplicaciones prácticas, pues favorece la detección “in situ” con alta sensibilidad y selectividad, además de prestarse para la fabricación de aparatos de detección electrónica que fácilmente cuantifican la señal emitida en valores interpretables de concentración.

Las dos primeras clasificaciones (a y b) permiten la emisión de respuestas ópticas, aunque en diferente longitud de onda y bajo procesos muy diferenciados, mientras que el tercero expone una señal electromagnética que puede medirse por técnicas como la espectroscopia de impedancia o la voltametría cíclica.

1.4. SENSORES QUÍMICOS ÓPTICOS

Un sensor óptico consiste en una molécula receptora que contiene una unidad coordinante, y un cromóforo o fluoróforo como unidad señalizadora, además de un mecanismo de comunicación entre ambos.⁷

Si bien existe una gran variedad de señales que pueden emplearse para el reconocimiento molecular, las respuestas ópticas (cambios de color, emisión o absorción) son especialmente

⁷ A. W. Czarnik, *Acc. Chem. Res.*, **1994**, 27, 302.

atractivas en relación con la transducción de una señal modulada ya que la detección utiliza es barata, fácil de manejar y la instrumentación muy extendida.⁸

Entre otros, los sistemas colorimétrico han ganado popularidad en los últimos años debido a que se suele evitar la necesidad de usar una referencia interna y ofrece además la posibilidad de la llamada "detección a simple vista" para la determinación semicuantitativa⁹ y suelen emplearse en muchos estudios (como el presentado en este trabajo) como un ensayo preliminar para determinar cambios sustanciales y selectividad en posibles sistemas de detección.

1.4.1. Sensores fluorogénicos.

La variación en la intensidad de la fluorescencia tras el proceso de coordinación ha sido ampliamente utilizada como señal de respuesta en sensores moleculares. Como se ha mencionado anteriormente suele permitir una muy alta sensibilidad, sin embargo requiere de consideraciones particulares que deben tenerse muy en cuenta al momento de diseñar el sistema sensor e interpretar la señal obtenida, pues muchas de ellas dependen del medio en que se realice la detección, además de la naturaleza del receptor y el sustrato. Algunas de estas consideraciones son:

- La posición del máximo puede verse afectada por cambios en la estructura molecular, ya que estos implican cambios en las energías de los estados fundamental y excitados.
- El disolvente juega un papel importante en la posición espectral y la intensidad de las bandas de fluorescencia.
- La excitación viene acompañada de una transición electrónica que implica un cambio en el momento dipolar de la molécula.
- El nuevo estado electrónico puede verse más o menos estabilizado que el estado fundamental en el disolvente correspondiente.
- El efecto es más acentuado cuando pasamos de un disolvente menos polar a uno más polar, por lo que observamos cambios en la λ de emisión con la variación de la polaridad del disolvente.
- La formación de enlaces de hidrogeno en el estado excitado de menor energía también podría provocar una pérdida en la intensidad de fluorescencia.

Estos y otros factores hacen que la detección con sensores fluorogénicos generalmente vaya acompañada de otro sistema de señalización que asegure la reproducibilidad de las mediciones.

⁸ Raposo, M. M. M.; García-Acosta, B.; Ábalos, T.; Calero, P.; Martínez-Máñez, R.; Ros-Lis, J. V.; Soto, J. J. *Org. Chem.* **2010**, *75*, 2922-2933

⁹ Löhr, H. G.; Vögtle, F. *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 65–72. Inouye, M. *Color. Non-Text. Appl.* **2000**, 238–274. Amendola, V.; Bonizzoni, M.; Esteban-G_omez, D.; Fabbrizzi, L.; Licchelli, M.; Sancen_on, F.; Taglietti, A. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 1451–1470.

1.4.1.1. Tipos de sensores fluorescentes:

De acuerdo con la interacción que tenga lugar entre el analito y el receptor, los sensores moleculares fluorescentes se pueden dividir en las siguientes tres grandes categorías:

- Sensores en los cuales se da una desactivación (“quenching”) de la emisión de fluorescencia como consecuencia de la colisión directa del analito con el fluoróforo.
- Sensores cuyos fluoróforos pueden unirse reversiblemente al analito.
- Sensores en que el fluoróforo está unido a un receptor directamente o por un espaciador.

1.4.1.2. Mecanismos fotoluminiscentes que participan en la detección¹⁰

Los principales mecanismos fotoluminiscentes que participan en la detección de los analitos en el caso de sensores fluorescentes son:

- Por transferencia de carga (CT).
 - Transferencia de carga interna (ICT).
 - Transferencia de carga Metal-Ligando (MLCT).
 - Transferencia interna de carga con torsión (TICT).
 - Transferencia de carga a través de los enlaces.
- Por transferencia electrónica fotoinducida (PET).
- Por formación/desaparición de excímeros.
- Por transferencia de energía electrónica (EET).
 - Transferencia de energía de resonancia (FRET).
- Por transferencia de proton en el estado excitado (ESPT)

De entre todos los mecanismos de transducción de señal en sensores fluorescentes el más empleado es la transferencia electrónica fotoinducida (Photoinduced Electron Transfer, PET). Se denomina de esta manera a la transferencia electrónica que resulta de un estado electrónico producido por una interacción resonante de la radiación electromagnética con la materia.¹¹

¹⁰ (a) A. P. de Silva, H. Q. N. Gunaratne, T. Gunnlaugsson, A. J. M. Huxley, C. P. McCoy, J. T. Rademacher, T. E. Rice, *Chem. Rev.*, 97, **1997**, 1515. (b) B. Valeur, I. Leray, *Coord. Chem. Rev.* 205, **2000**, 3.

¹¹ J. L. Bourdelande, S. Nonell, A. U. Acuna, R. Sastre, “Glosario de terminos usados en fotoquímica”. 2a edición. Universitat Autònoma de Barcelona, Servei de Publicacions Bellaterra, **1999**.

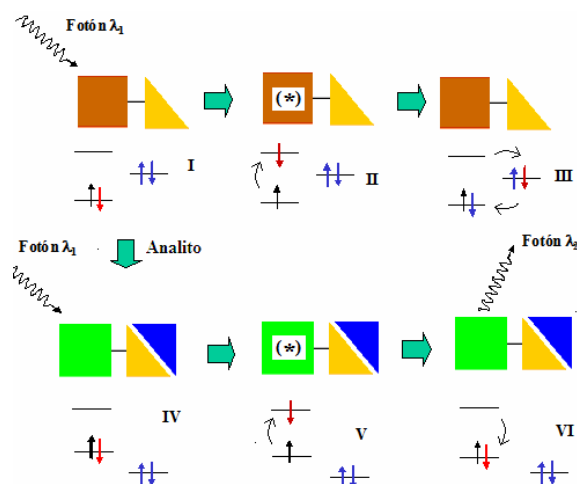


Figura 5: Esquema del reconocimiento molecular mediante transferencia electrónica.

Este proceso de modulación se representa en la Figura 5. En este esquema, la molécula I es excitada con luz, lo que consigue promover un electrón desde el orbital molecular ocupado de más alta energía (HOMO) al orbital molecular no ocupado de más baja energía (LUMO) para dar el estado excitado II.

Sobre este esquema básico de orbitales moleculares puede suceder que un orbital de otra parte de la molécula, por ejemplo del centro coordinante, o de otra entidad molecular tenga una energía entre el HOMO y el LUMO del fluoróforo. Desde este orbital ajeno al fluoróforo se puede producir una transferencia electrónica fotoinducida al HOMO del fluoróforo. Una nueva transferencia electrónica desde el LUMO del fluoróforo al orbital externo restaura el estado fundamental (III). Siguiendo esta secuencia (I→III) se produce una desactivación del estado excitado de forma no radiante. Lo que se observa a nivel macroscópico es una baja intensidad de emisión o ausencia total de fluorescencia.

En el esquema de la Figura 5 el orbital ajeno al fluoróforo que induce la desactivación no radiante pertenece al sistema coordinante. Cuando se produce la coordinación con un determinado analito (IV) se reordenan los niveles energéticos de los orbitales del receptor. Si el sistema está diseñado adecuadamente, la coordinación hará que el orbital externo que se situaba entre el HOMO y el LUMO del fluoróforo disminuya su energía. En presencia del analito, el complejo IV al absorber luz pasa al estado excitado V, ahora no es posible un mecanismo de desactivación por transferencia de electrones, por lo que el complejo excitado V es capaz de pasar al estado fundamental VI emitiendo radiación fluorescente. Lo que se observa a nivel macroscópico es un cambio de la intensidad de emisión, indicativa de la presencia del analito y proporcional a la concentración de este.

1.4.2. Sensores cromogénicos.

Los sistemas de reconocimiento molecular con señales de salida ópticas son especialmente atractivos en relación con la transducción de una señal modulada ya que la detección utilizada suele ser mucho más barata, fácil de manejar, y con el uso de instrumentación muy accesible.

Como ya se ha mencionado, una de las ventajas que los sensores cromogénicos presentan es que ofrece la posibilidad de la llamada "detección a simple vista" para la determinaciones

semicuantitativas, ya sea como paso preliminar en un estudio o como paso final de un proceso, tal como ocurre en muchas determinaciones analíticas reportadas en la bibliografía, en donde el último paso es la formación de un compuesto coloreado que es indicativo de la presencia de un determinado analito¹² y que han servido de inspiración para el diseño de sensores cromogénicos.

Los compuestos coloreados presentan bandas de absorción en la zona comprendida entre los 380 y 770 nm aproximadamente y que corresponden al rango de radiaciones electromagnéticas visibles para el ojo humano.

En compuestos orgánicos se han realizado muchos estudios a fin de obtener correlaciones entre la estructura química de estos sistemas (colorantes) y el color que presentan. Así por ejemplo, está bien establecido que muchos colorantes tienen sistemas de enlaces conjugados que hacen que las diferencias de energías entre el HOMO y el LUMO correspondan exactamente a la zona visible del espectro, y por ello presentan color. También se sabe que, comparando sistemas similares, cuanto más extendida esta la conjugación en el sistema menor es la diferencia entre el estado fundamental y el excitado resultando en un desplazamiento de la banda de absorción hacia longitudes de onda mayores (desplazamiento batocrómico).

Adicionalmente, sobre la base de un sistema conjugado existe una forma química de modificar la longitud de onda de la banda de absorción, mediante el anclaje de grupos electrón-dadores (NR₂, NHR, NH₂, OH, OMe, etc.) o electrón-aceptores (NO₂, HSO₃⁻, SO₃⁻, COOH, C=O, CN, etc.).

En relación a procesos de reconocimiento, la coordinación de ciertos aniones o especies neutras con el centro metálico de un complejo puede inducir la aparición de nuevas bandas de transferencia de carga, que cuando se localiza en la zona visible del espectro permiten el reconocimiento colorimétrico del anión o de la especie neutra.

1.4.2.1. Cromóforos dador-aceptor

La interacción de un analito con el grupo dador o aceptor de un sensor cromogénico puede afectar a la posición de la banda de transferencia de carga (que corresponde a la transición electrónica ocurrida por la transferencia de carga del dador al aceptor que coexisten en el mismo sistema) y, como resultado, producir una variación del color, lo que puede emplearse para el reconocimiento de moléculas cargadas eléctricamente.

Para comprender a nivel electrónico que ocurre cuando este tipo de cromóforos se utiliza para el reconocimiento de otras especies podríamos analizar cómo sería su interacción con especies catiónicas. Los cambios fotofísicos que ocurren con la coordinación del catión pueden ser descritos en términos de interacción carga-dipolo.

Interacción con el grupo dador (D)

¹² (a) E. B. Sandell, H. Onishi, *Colorimetric Detection of Traces of Metals*, 4ta ed. New York: Interscience, 1978. (b) D. F. Boltz, J. A. Howell, *Colorimetric Determination of Nonmetals*, 2da ed., Eds. New York: Wiley, 1978.

Interacción con el grupo aceptor (A)

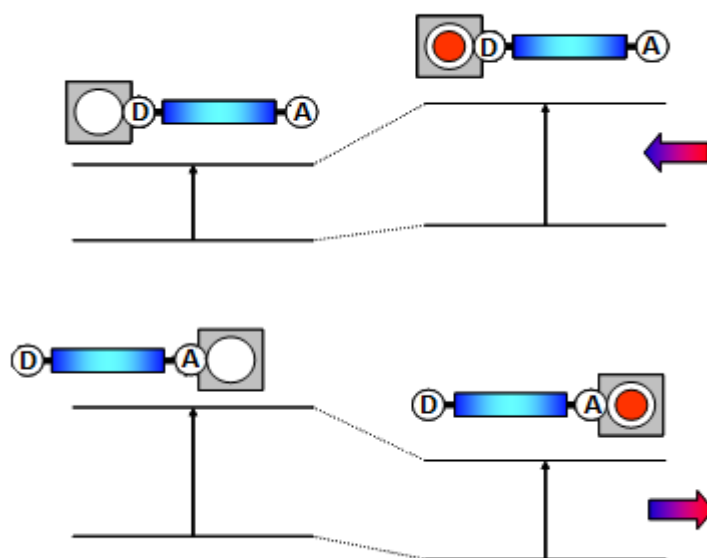


Figura 6: Desplazamientos espectrales en sensores de transferencia de carga resultantes de la interacción de un catión con un grupo electrón dador o con un grupo electrón aceptor.

Si consideramos sólo el caso en que el estado excitado tiene un momento dipolar mayor que el estado fundamental, observamos que cuando el catión interactúa con el grupo dador este es desestabilizado en un menor grado que el aceptor, ocurriendo un desplazamiento *hipsocrómico* (hacia el azul) en el espectro de absorción y emisión (parte superior de la Figura 6).

Mientras que si el catión interactúa con el grupo aceptor, el estado excitado está ahora más estabilizado que el fundamental, lo cual provoca un desplazamiento *batocrómico* (hacia el rojo) de la banda de absorción y emisión del cromóforo (parte inferior de la Figura 6).

Los estados excitados de transferencia de carga difieren marcadamente del estado fundamental del que se originan, tanto en su estructura electrónica como en la geometría molecular.¹³ Las moléculas que contienen sistemas dador-aceptor tienen una libertad limitada para adaptarse a la distribución de densidad electrónica provocada por la transferencia de carga intramolecular.

La mayoría de los colorantes conocidos están basados en este concepto y contienen grupos electrón-dadores y electrón-aceptores unidos por puentes insaturados conjugados, que pueden ser cadenas polimetínicas acíclicas o cíclicas, aromáticas, o combinaciones de estas.¹⁴ También en

¹³ Z. R. Grabowski, K. Rotkiewicz, *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 3899.

¹⁴ A.T. Peters, H.S. Freeman, *Advances in colour chemistry series. Vol.3 Moderns Colorants: Synthesis and Structure*, Chapman & Hall, **1995**.

muchos casos encontramos el grupo aceptor y el dador unidos directamente, funcionando como puentes ellos mismos.

Estos sistemas tienen en común que en el estado fundamental hay un cierto grado de polarización de la nube π , del grupo dador al aceptor. Usualmente la absorción de luz está acompañada de una mayor migración de la densidad electrónica en esta dirección. Se ha descrito, en muchos casos, que esta transición tiene carácter de transferencia de carga.

En algunos casos es tan fuerte la interacción entre el grupo dador y el aceptor en el estado fundamental que el grupo dador pasa a tener mayor deficiencia electrónica que el aceptor, y la absorción de la luz puede resultar en un flujo de densidad electrónica en la dirección inversa.

1.4.2.2. Modificaciones estructurales en los cromóforos dador-aceptor

Es usual emplear modificaciones estructurales en el puente conjugado de la molécula cromófora para lograr desplazamientos batocrómicos de las bandas de absorción, para lograr así que la banda de absorción molecular se encuentre desplazada hacia el rojo. Con esto, se intenta asegurar que si la interacción como molécula sensora se produce con una especie que provoca un desplazamiento hipsocrómico de la banda el cambio de color pueda ser observado a simple vista.

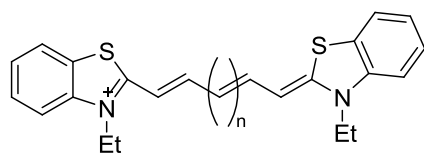
Algunas de estas modificaciones estructurales son las siguientes:

a) Incremento de la longitud del puente conjugado

Esto se logra introduciendo cadenas carbonadas insaturadas. Aunque este aumento en la extensión de la conjugación trae consigo un aumento de la asimetría electrónica que puede afectar negativamente al cromóforo, que no solo puede bajar la intensidad de su banda de absorción al tiempo que la ensancha, sino que además puede volverse inestable frente a la luz y el calor y por su gran tamaño, más insoluble en los disolventes orgánicos comunes y en matrices poliméricas, lo que restringe mucho sus aplicaciones prácticas.

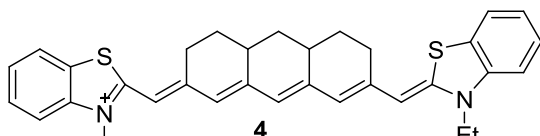
Una solución eficaz para aumentar la longitud del puente conjugado sin que se presenten estas desventajas es introducir ciclos carbonados, que provocan un aumento en la rigidez del sistema.

La Figura 7 muestra moléculas (**1-4**) con similitudes estructurales, donde sólo se han efectuado cambios en el puente conjugado.¹⁵ Es de destacar que la molécula **4** con anillos fusionados en el puente es la que presenta la banda más desplazada hacia el rojo.



1-3

¹⁵ G. Heilig, W. Lüttke, Chem. Ber., 119, 1986, 3102.



4

n	λ máx en EtOH (nm)
1	560
2	655
3	760

Con anillos fusionados λ máx en DMSO 855 nm

Figura 7: Efecto del aumento en la longitud del puente conjugado en cromóforos dador-aceptor.

b) Introducción de grupos electrón-dadores o electrón-aceptores

Para ello la modelización usando la teoría de perturbación de los orbitales moleculares (POM) puede ser de gran ayuda. Así, un ejemplo significativo es el caso de los colorantes cianínicos en que las predicciones de cálculos mecano-cuánticos resultan muy acertadas. También podría efectuarse la sustitución de átomos por otros más o menos electronegativos, como puede ser un C por un N, y la introducción de otras instauraciones en ciertas posiciones de la cadena.

c) Incremento de la fuerza donante del grupo dador del cromóforo.

Para ello se pueden incorporar grupos como los que se muestran en la Figura 8

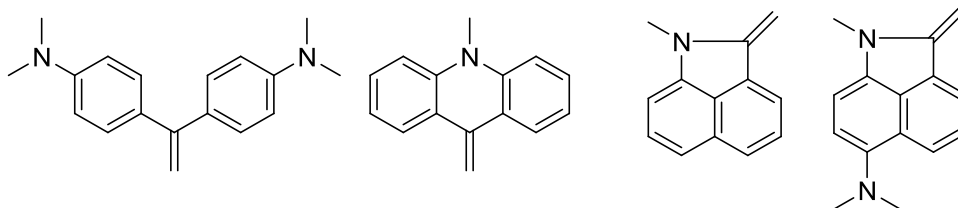


Figura 8: Grupos con elevado carácter electrón-donador

d) Incremento de la fuerza aceptora del grupo aceptor del cromóforo.

Aunque analizando grupos que por separado tienen gran capacidad electrón-aceptora, como el nitro y el trifluorsulfónico, vemos que al ser introducidos en sistemas cromóforos dador-aceptor

no producen un desplazamiento batocrómico evidente y la polisustitución con estos es, en la mayoría de los casos, ineficaz.

El requerimiento estérico que presentan algunos grupos, causa una pérdida en la planaridad de las moléculas, lo que disminuye el efecto espectroscópico esperado. El grupo que sí puede ser utilizado con este fin, incluso en sistemas multisustituídos, es el grupo ciano, por su forma cilíndrica y su poco requerimiento estérico. Este grupo es considerado una unidad aceptora muy efectiva, a pesar de que su constante de sustitución de Hammett¹⁶ no es tan alta como la de otros grupos electronceptores. Los grupos funcionales neutros electronceptores más poderosos para diseñar cromóforos dador-aceptor con absorción a altas longitudes de ondas se basan en sistemas policianínicos.

e) Variando la aromaticidad

Varios estudios teóricos y experimentales han demostrado que la sustitución del anillo de benceno conectado a un cromóforo por anillos de cinco miembros heteroaromático, como tiofeno, pirrol y tiazol, se traduce en una mayor deslocalización electrónica intramolecular.

Mientras que la aromaticidad de los heteroaromáticos afecta a la transferencia de electrones entre el grupo donante y el receptor, la naturaleza rica o deficiente en electrones de los sistemas de anillos heterocíclicos pueden desempeñar también un papel importante en la determinación global de las habilidades de los sustituyentes como donantes o aceptores; de tal forma que heterociclos ricos en electrones actúan como auxiliares de los donantes y heterociclos deficiente en electrones actúan como receptores auxiliares.

f) Incorporando grupos N-H a la estructura

¹⁶ La Constante de Sustitución de Hammett (σ) muestra la capacidad electrondadora/electronceptora de un sustituyente por su habilidad para dar o retirar electrones de un sitio de reacción y es independiente de la naturaleza del sitio de reacción. Da una medida total de los efectos electrónicos (inductivos y de resonancia). Un valor de σ alto implica un alto poder electronceptor del grupo en particular. IUPAC Compendium of Chemical Terminology. 2da Edición, 1997.

Los receptores neutros de aniones generalmente se construyen con fragmentos de NH, que actúan como donantes de enlaces de hidrógeno con los aniones.¹⁷

En contraste con las interacciones meramente electrostáticas, los enlaces de hidrógeno son direccionales, una característica que permite el diseño de receptores capaces de diferenciar entre los aniones con diferentes geometrías y los requisitos de los enlaces de hidrógeno.

A modo de ejemplo, ureas y tioureas han demostrado ser excelentes grupos de coordinación de aniones en forma de Y, como los carboxilatos, a través de la formación de dos enlaces de hidrógeno.¹⁸

De todos los grupos dadores de hidrógeno, los derivados feniltiourea han sido objeto de intensas investigaciones por su desempeño en la construcción de receptores de aniones a través de la interacción por enlaces de hidrógeno tioureido-NH donantes.

La capacidad de formar enlaces de hidrógeno en las ureas, tiourea y otras estructuras con grupos N-H disponibles (como las tiosemicarbazonas empleadas en esta investigación), es un parámetro importante, que en principio depende de la acidez de los protones del grupo NH (que puede variarse a su vez con las modificaciones estructurales ya mencionadas) y el número de sitios de unión.

¹⁷ Gale, P. A. *Acc. Chem. Res.* 2006, 39, 465–475. Yoon, J.; Kim, S. K.; Singh, N. J.; Kim, K. S. *Chem. Soc. Rev.* 2006, 35, 355–360. Blondeau, P.; Segura, M.; Pérez-Fernández, R.; de Mendoza, J. *Chem. Soc. Rev.* 2007, 36, 198–210. Fitzmaurice, F. J.; Kyne, G. M.; Douheret, D.; Kilburn, J. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 2001, 841–864.

¹⁸ Devaraj, S.; Saravanakumar, D.; Kandaswamy, M. *Sensors Actuators B Chem.* 2009, 136, 13–19. Li, Z.; Wu, F.-Y.; Guo, L.; Li, A.-F.; Jiang, Y. B. *J. Phys. Chem. B* 2008, 112, 7071–7079. Ros-Lis, J. V.; Martínez-Mañez, R.; Sanceron, F.; Soto, J.; Rurack, K.; Weisshoff, H. *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 17, 2449–2458. Nie, L.; Li, Z.; Han, J.; Zhang, X.; Yang, R.; Liu, W.-X.; Wu, F.-Y.; Xie, J.-W.; Zhao, Y.-F.; Jiang, Y.-B. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 6449–6454.

CAPÍTULO 2: OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

El objetivo general de este proyecto ha sido el desarrollar nuevos receptores con agrupaciones cromofóricas a partir de derivados de tiosemicarbazonas que fuesen capaces de detectar selectivamente aniones de interés biológico y/o cationes de interés medioambiental.

En la búsqueda de este objetivo general, ha sido a su vez necesario establecer objetivos más específicos que han procurado cumplirse a lo largo de la presente investigación:

- Preparar una serie de tiosemicarbazonas funcionalizadas con diferentes grupos que permitan modificar ordenadamente la estructura, propiedades y finalmente sus respuestas ópticas y espectroscópicas ante diferentes aniones y cationes.
- Caracterizar exitosamente los receptores preparados para poder luego interpretar su comportamiento como sensores químicos.
- Estudiar las interacciones en disolución de los receptores sintetizados con los principales aniones de interés biológico (F^- , Cl^- , Br^- , I^- , CN^- , AcO^- , BzO^- , NO_3^- , ClO_4^- , HSO_4^- y $H_2PO_4^-$) evaluando su eficacia como sistemas sensores cromogénicos.
- Estudiar espectroscópicamente las respuestas ópticas destacables encontradas en los receptores preparados y plantear un modelo de explicación ante dichas respuestas.

En el transcurso del proyecto mismo y considerando los avances y resultados obtenidos en él, se establecieron en forma secundaria nuevos objetivos, tales como:

- Estudiar las respuestas ópticas de los receptores preparados ante algunos cationes de interés medioambiental (Cd^{2+} , Cu^{2+} , Hg^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Co^{2+} , Cr^{2+} y Pb^{2+}).
- Evaluar las características de los receptores con mejores respuestas ópticas para plantear nuevos métodos de estudiar sus interacciones y posibles aplicaciones.

Además de objetivos procedimentales ya presentados, se estableció desde el inicio de este proyecto que en el caso de obtener resultados interesantes y posibilidades factibles de emplear los receptores sintetizados como sensores de aniones, se buscase presentar los resultados obtenidos ante diferentes instancias, procurando conseguir los recursos necesarios para profundizar en su estudio y posible aplicación comercial.

CAPÍTULO 3: RESULTADOS Y DISCUSION

3. RESULTADOS Y DISCUSION

3.1. INTRODUCCIÓN

Para el presente estudio se prepararon 11 diferentes productos con base en tiosemicarbazonas, con 3 tipos de precursores (furanos, arilfuranos y tiofenos), con el objetivo de aprovechar sus características químicas para ser empleados como sensores fluoro-cromogénicos de aniones de interés biológico y/o cationes de importancia medioambiental (véase Tabla 1).

Tabla 1: Productos preparados como nuevos sensores fluoro-cromogénicos

Grupos	Precusores		Productos	Mr (g/mol)	
Furiltiosemicarbazonas	Furanos	1a	3a	$C_{12}N_3SOBrH_{10}$	324.07
		1b	3b	$C_{12}N_4SO_3H_{10}$	290.15
	Arilfuranos	1c	3c	$C_{18}N_3SOH_{15}$	321.23
		1d	3d	$C_{20}N_3SO_2H_{19}$	365.24
		1e	3e	$C_{18}N_3SOBrH_{14}$	400.13
		1f	3f	$C_{18}N_4SO_3H_{14}$	366.21
		1g	4	$C_{26}N_6S_2OH_{22}$	498.37
(Oligo)tiofenil-tiosemicarbazona	Tiofenos	5a	6a	$C_{12}N_3S_2H_{11}$	261.24
		5b	6b	$C_{16}N_5S_2H_{12}$	286.12
		5c	6c	$C_{18}N_3S_3OH_{17}$	387.35
		5d	6d	$C_{20}N_3S_4H_{15}$	425.44

La síntesis y caracterización de estos nuevos productos se realizó en dos grupos (Furiltiosemicarbazonas y (Oligo)tiofenil-tiosemicarbazona) que fueron evaluados posteriormente como sensores químicos mediante técnicas espectroscópicas en UV-Vis, estableciendo una explicación coherente ante sus respuestas ópticas a los diferentes aniones ensayados.

Además y gracias a los análisis realizados durante este trabajo de investigación, se plantearon nuevas rutas de estudio para los receptores preparados, comenzando con el ensayo de sus interacciones con un grupo selecto de cationes y estableciendo líneas para continuar la investigación de sus propiedades como sensores químicos.

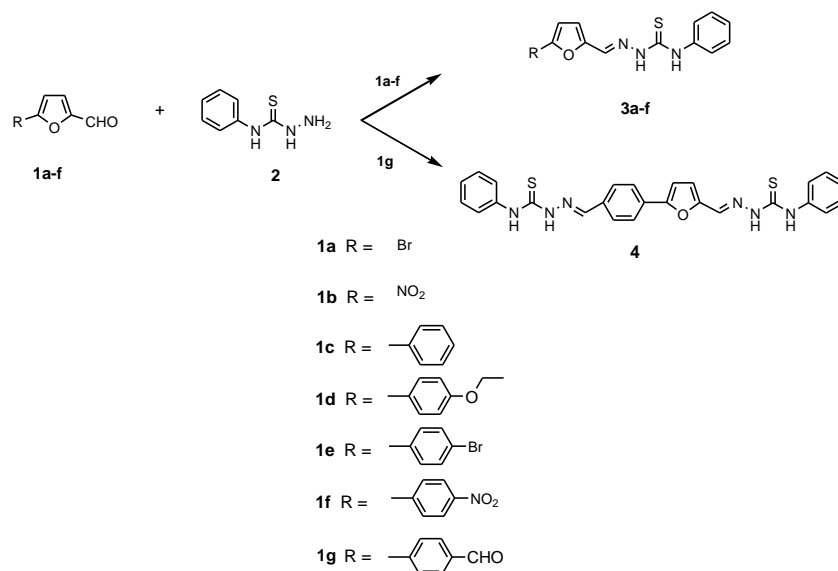
Los detalles más relevantes de su preparación y los resultados de su evaluación se discuten a continuación en el presente capítulo.

3.2. SÍNTESIS DE RECEPTORES DE FURIL-TIOSEMICARBAZONAS

En la preparación del primero grupo de compuestos de este estudio se emplearon como punto de partida precursores formilo (**1a-g**) funcionalizados con siete diferentes grupos con capacidades electrón-dadoras o electrón-aceptoras (bromo, nitro, alcoxi, etc.), unidos por enlaces π conjugados para evaluar su influencia sobre las propiedades ópticas de las N-feniltiosemicarbazonas, y generar productos con respuestas diferentes a los ensayos espectroscópicos posteriores.

Los aldehídos **1a-c** y **1e-f** presentaron la ventaja de ser baratos y comercialmente disponibles, por lo que fueron adquiridos por compra directa en Sigma-Aldrich y se pudieron emplear sin purificación; mientras que el 5-(4'-etoxifenil)furan-2-carbaldeído (**1d**) y el 5-(4'-formilfenil)furan-2-carbaldeído (**1g**) aun cuando no se encontraron disponibles en el comercio, se consiguieron sintetizar fácilmente con buenos rendimientos (75-91%) a través de reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki del 5-bromofuran-2-carbaldeído con ácido 4-etoxifenilborico o ácido 4-formilfenilborico respectivamente.

Los siete nuevos compuestos **3a-f** y **4** (furanos y arilfuranos) se sintetizaron con buenos rendimientos (76-96%) a través de condensación de bases de Schiff de los aldehídos heterocíclicos **1a-g** con la 4-fenil-3-tiosemicarbazida (**2**) en metanol a temperatura ambiente (véase Esquema 1) y se caracterizaron completamente por ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR, MS, EA o HRMS, confirmando las formulaciones estructurales propuestas.



Esquema 1: Mecanismo de síntesis de las furil-tiosemicarbazonas (**3a-f** y **4**)

3.3. SÍNTESIS DE RECEPTORES DE (OLIGO)TIOFENIL-TIOSEMICARBAZONA

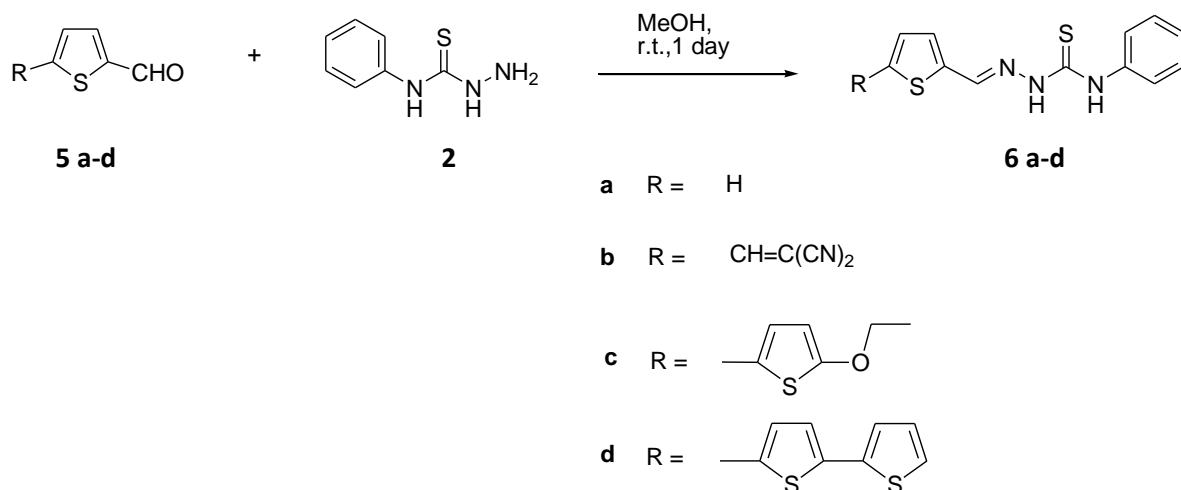
El segundo grupo de compuestos de este estudio fue obtenido empleando precursores de formiltiofeno (**5a-d**) funcionalizados con grupos como el dicianovinil y el alcoxi, unidos por enlaces π -conjugados, para evaluar la influencia de la modificación de la estructura en las propiedades ópticas de N-feniltiosemicarbazonas, en forma similar a lo realizado con el grupo de las furiltiosemicarbazonas al que se hace referencia en la sección anterior de este capítulo.

El aldehído **5a** es comercialmente disponible y fue adquirido por compra directa en Sigma-Aldrich y los aldehídos **5c** y **5d** fueron sintetizados como se reporta en la bibliografía¹⁹⁻²⁰; mientras que el 2-((5-formiltiofen-2-il)metilen)malononitrilo (**5b**) se sintetizó a través de la reacción del tiofeno-2,5-dicarbaldeido con malononitrilo en DMF seco con una cantidad catalítica de piperidina. La purificación del producto crudo se realizó por cromatografía de columna en sílice con las cantidades crecientes de éter del dietílico en petróleo ligero como eluyente, dando lugar al compuesto puro con un 22% de rendimiento.

Los nuevos compuestos (**6a-d**) con tiofeno, bitiofeno y tertiofeno se sintetizaron con rendimientos entre moderados y buenos (41-77%) a través de la condensación de bases de Schiff de aldehídos heterocíclicos (**5a-d**) con la 4-fenil-3-tiosemicarbazida (**2**) en metanol a temperatura ambiente (véase Esquema 2) y se caracterizaron completamente por los mismos métodos que las furiltiosemicarbazonas (¹H NMR, ¹³C NMR, IR, MS, EA o HRMS), confirmando las formulaciones estructurales propuestas.

¹⁹ Raposo, M. M. M.; Kirsch, G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4891-4899.

²⁰ Batista, R. M. F.; Costa, S. P. G.; Belsley, M.; Lodeiro, C.; Raposo, M. M. M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9230-9238.



Esquema 2: Mecanismo de síntesis de los receptores de (oligo)tiofenil-tiosemicarbazona

3.4. ASPECTOS DESTACABLES DE LA CARACTERIZACIÓN DE LOS RECEPTORES

En ambos grupos de receptores, furil-tiosemicarbazonas (3a-f, 4) y (oligo)tiofenil-tiosemicarbazona (6a-d), las señales más características en el espectro de ¹H NMR corresponden a los protones CH=N y N-H, sin embargo debido a sus diferencias estructurales y propiedades características se observaron desplazamientos químicos diferentes para cada familia de compuestos, por lo que a continuación se exponen sus resultados de caracterización por separado:

3.4.1. Caracterización de las Furiltiosemicarbazonas

Los estudios de ¹H-NMR usando dimetil sulfoxido deuterado (DMSO-D6) mostraron protones de CH=N en el rango de 7.99-8.16 ppm para las furiltiosemicarbazonas, considerando que los protones de tiourea-N-H se encuentran en los intervalos de 9.88-10.18 y 11.84-12.23 ppm para los N-H adyacentes al anillo fenilico monosustituido y para los N-H adyacente al grupo CH=N respectivamente (Véase Tabla 2).

Cuando la familia entera de compuestos es considerada, la variación más alta en δ se encontró para los protones N-H localizados en la vecindad del grupo CH=N adyacente al anillo furano funcionalizado con grupos donadores o aceptores de electrones ($\Delta\delta = 0.39$ ppm). Es más, los protones de CH=N eran los menos afectados por el sustituyente localizado en su vecindad ($\Delta\delta = 0.17$ ppm), considerando que los protones de N-H adyacente al anillo de fenilo monosustituido mostraron un intervalo con $\Delta\delta = 0.30$ ppm.

Tabla 2: Rendimientos, ^1H NMR y datos de IR para los receptores de furil-tiosemicarbazonas 3-4.

Precursor Formilo	Producto	Rendimiento (%)	δ_{H} (ppm) ^a			IR ^b ν (cm ⁻¹)	
			(CH=N)	(C=N-NH)	(S=C-NH)	(CH=N)	(NH)
1a	3a	76	7.99	11.85	9.88	3132	3332
1b	3b	81	8.07	12.23	10.18	3135	3313
1c	3c	76	8.09	11.89	9.93	3147	3270
1d	3d	78	8.01	11.84	9.89	3133	3339
1e	3e	87	8.08	11.89	9.92	3143	3287
1f	3f	96	8.11	12.00	9.99	3135	3316
1g	4	90	8.10	11.86	10.15	3158	3322
			8.16	11.91	9.96	---	3300

^a Para el proton N-H de los receptores de furil-tiosemicarbazonas **3a-f** y **4** (300 or 400 MHz, DMSO-d₆)

^b IR medido en Nujol.

3.4.2. Caracterización de las (Oligo)tiofenil-tiosemicarbazona

Los estudios de ^1H -NMR usando cloroformo deuterado (CDCl₃) mostraron protones de CH=N en el rango de 7.97-8.14 ppm, considerando que los protones de tiourea-N-H se encuentran en los intervalos de 9.07-9.11 y 9.35-10.49 ppm para los N-H adyacentes al anillo fenilico monosustituido y para los N-H adyacente al grupo CH=N respectivamente (Véase Tabla 3).

Por su parte, al considerar la familia entera de este segundo grupo de compuestos, la variación más alta en δ se encontró para los protones N-H localizados en la vecindad del grupo CH=N adyacente al tiofeno funcionalizado con grupos donadores o aceptores de electrones ($\Delta\delta = 0.94$ ppm). Con los protones de N-H adyacentes al anillo fenilico monosustituido menos afectados por el sustituyente localizado en su vecindad ($\Delta\delta = 0.04$ ppm) y con los protones de CH=N mostrando un intervalo más ancho con $\Delta\delta = 0.17$ ppm (a diferencia del primer grupo, en el que esta tendencia se mostraba contraria).

Tabla 3: Rendimiento, ^1H NMR y datos de IR para los receptores de (oligo)tiofenil-tiosemicarbazonas 6.

Precursor Formil	Producto	Rendimiento (%)	δ_{H} (ppm) ^a			IR ^b ν (cm ⁻¹)	
			(CH=N)	(C=N-NH)	(S=C-NH)	(=C-H)	(NH)
5a	6a	66	8.14	10.29	9.11	3141	3297
5b	6b	77	8.02	9.60	9.07	3122	3341
5c	6c	50	8.07	10.49	9.09	3127	3329

5d	6d	41	7.97	9.35	9.09	---	3310
-----------	-----------	----	------	------	------	-----	------

^a Para el proton N-H de los receptores (Oligo) tienil-tiosemicarbazonas **6a-d** (300 MHz, CDCl₃)

^b IR grabado en Nujol

3.5. ENSAYOS DE LOS RECEPTORES COMO SENSORES DE ANIONES

Una vez sintetizados todos los receptores se procedió a realizar diferentes ensayos para evaluar su capacidad y selectividad ante una serie de aniones seleccionados por su diferencias en tamaño, basicidad y forma, como ser: fluoruro, cloruro, bromuro, ioduro, cianuro, acetato, benzoato, nitrato, perclorato, hidrógeno sulfato y dihidrógeno fosfato.

Los procedimientos y resultados de cada ensayo son detallados a continuación:

3.5.1. Ensayo óptico preliminar con aniones

El primer ensayo realizado fue una prueba cualitativa preliminar para observar la conducta de los compuestos receptores en presencia de una concentración elevada de aniones (10 eq) y verificar su respuesta óptica visible.

El ensayo se realizó con soluciones de los productos en acetonitrilo (1.2×10^{-4} mol dm⁻³) a los cuales se les inyectó 10 equivalentes de los aniones seleccionados (fluoruro, cloruro, bromuro, ioduro, cianuro, acetato, benzoato, nitrato, perclorato, hidrógeno sulfato y dihidrógeno fosfato), preparados con sales de TBA en solución de acetonitrilo (2.52×10^{-2} mol dm⁻³), observando y registrando con ello los cambios de coloración para cada una de las mezclas.

El ensayo reflejó que en general todos los receptores mostraron una tendencia marcada a presentar mayores cambios de color al mezclarse con los aniones más básicos (fluoruro y cianuro), mostrando además respuestas moderadas ante los aniones acetato, benzoato e hidrógeno fosfato y sin mostrar respuesta o bien con respuestas muy débiles ante el resto de aniones. Un ejemplo representativo de esta directriz puede verse en la Figura 9, que muestra la respuesta óptica del receptor **3e** ante la adición de 10 equivalentes de cada anión estudiado, observándose un cambio visible de incoloro a amarillo (con intensidad creciente) al estar en contacto con los iones: F⁻, CN⁻,

AcO^- , BzO^- y H_2PO_4^- ; permaneciendo incoloras las mezclas del receptor con el resto de iones ensayados.

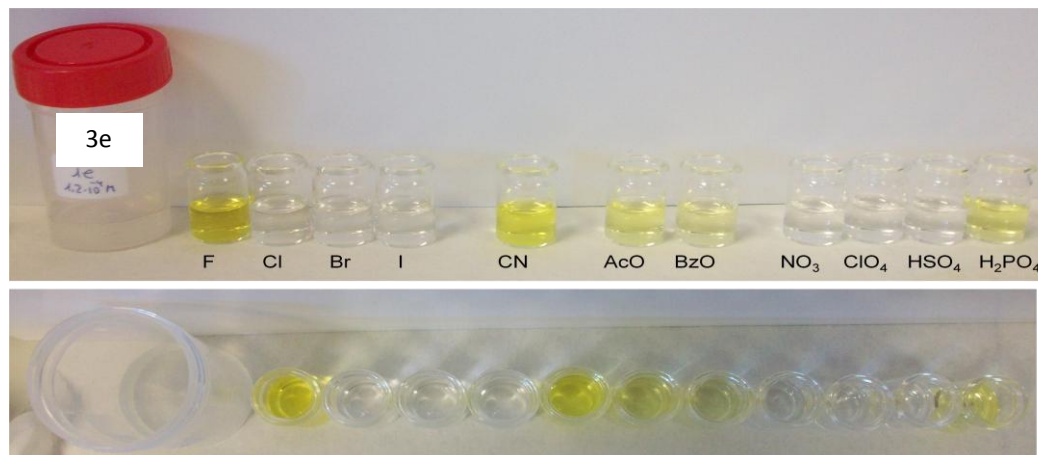


Figura 9: Cambios ópticos visibles experimentados por el receptor 3e ($1.2 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) ante la presencia de 10 equivalentes de cada uno de los aniones ensayados

Los cambios de coloración y el grado de intensidad para cada anión varío con cada receptor, siendo los productos: 3b, 3c, 3e, 3f, 6b y 6d los que que presentaron cambios ópticos más notables, mientras que los receptores 3d, 4 y 6c expresaron cambios de moderada intensidad ante los mismos aniones y los productos 3a y 6a solamente manifestaron cambios muy leves.

3.5.2. Estudio en UV-Vis involucrando aniones

Tras el estudio colorimétrico preliminar y con el fin de explicar los cambios de coloración obtenidos, se procedió a realizar un estudio espectroscópico en UV-Vis con los receptores que presentaron mejores respuestas ópticas.

El comportamiento UV-Vis de los receptores en soluciones de acetonitrilo ($1.2 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) se estudió a 25°C en presencia de los mismos aniones empleados en el ensayo preliminar (fluoruro, cloruro, bromuro, ioduro, cianuro, acetato, benzoato, nitrato, perclorato, hidrógeno sulfato y dihidrógeno fosfato) considerando su variación en tamaño, forma y fuerza iónica.

Para todos los receptores de prueba se realizaron valoraciones con cada uno de los aniones seleccionados, adicionando cantidades cada vez mayores, en una primera ronda de 0 a 10 equivalentes y una segunda de 0 a 100 equivalentes; repitiendo varias veces las pruebas para verificar los resultados obtenidos.

Con este ensayo se corroboró que los cambios inducidos en las bandas de UV-Vis por adición de cloruro, bromuro, ioduro, nitrato y perclorato resultaban ser insignificantes indicando que no hay procesos de coordinación involucrados.

Por otra parte se obtuvieron cambios relevantes con los aniones de carácter más básico (fluoruro, cianuro, acetato, benzoato y dihidrógeno fosfato), tal como ocurrió en el ensayo cualitativo preliminar.

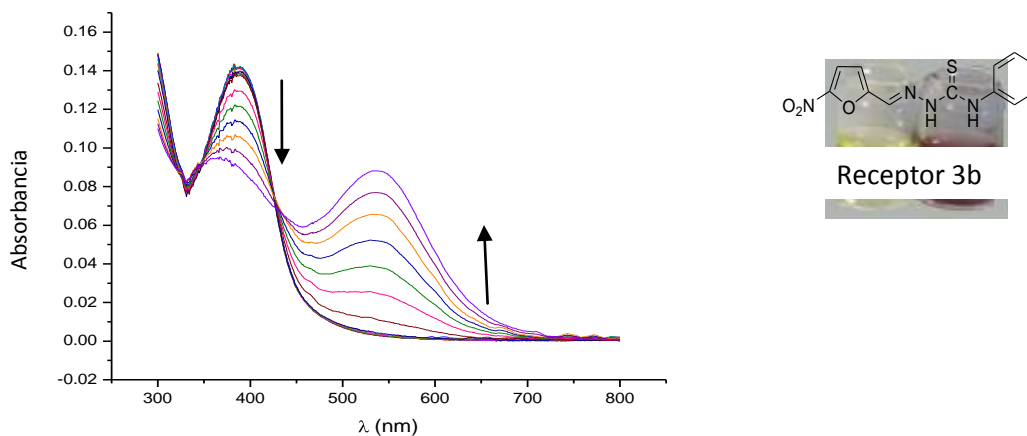
Los experimentos de valoración UV-Vis con los receptores mostraron en la mayoría de los casos un comportamiento similar con una disminución de la intensidad y un desplazamiento batocrómico (cambio colorimétrico y cambio de absorción) moderado de la banda de absorción, con un crecimiento simultáneo de una nueva banda desplazada hacia el rojo.

El mayor desplazamiento batocrómico se obtuvo con los receptores: 3b, 3c, 3e, 3f, 6b y 6d en presencia de fluoruro. La intensidad relativa de la banda de absorción del receptor y el desplazamiento hacia el rojo de la banda con la adición de este anión, así como la posición de la nueva banda formada dependió de los receptores utilizados.

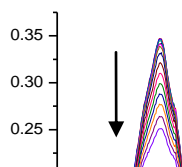
La tendencia de esta conducta se puede ejemplificar claramente con los perfiles de valoración de los receptores 3b y 3e en presencia de fluoruro, como se muestran a continuación:

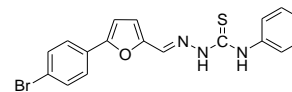
Figura 10: (Izquierda) Valoración UV-Vis del receptor 3b (1.2×10^{-5} mol dm^{-3}) con la adición de cantidades crecientes de fluoruro (de 0 a 10 eq.) en acetonitrilo. (derecha) Cambio de color inducido por la adición de fluoruro sobre el receptor 3b que pasa de color amarillo del receptor en solución, a violeta presencia de fluoruro

Las soluciones de acetonitrilo del receptor 3b son de coloración amarilla pálida mostrando una banda centrada a 383 nm. Con la adición de cantidades crecientes del anión fluoruro esta banda disminuye progresivamente, con un pequeño desplazamiento hipsocrómico, mientras se forma una nueva banda de absorción a 537 nm. La formación de esta nueva banda visible indujo el cambio de color de la solución de amarillo pálido a rojo como se observa en la Figura 10.



El receptor 3e por su parte mostró una conducta similar al resto de compuestos, ya que con la adición de cantidades crecientes de fluoruro disminuye su banda centrada a 364 nm, sufriendo un pequeño desplazamiento hipsocrómico, al mismo tiempo que se forma una nueva banda de absorción centrada a 445 nm con intensidad creciente (véase Figura 11) y acompañada de un cambio en color en la solución que pasa de incolora a amarilla.





Receptor 3e



Figura 11: (Izquierda) Valoración UV-Vis del receptor 3e (1.2×10^{-5} mol dm^{-3}) con la adición de cantidades crecientes de fluoruro (de 0 a 10 eq.) en acetonitrilo. (Derecha) Cambio de color inducido por la adición de fluoruro sobre el receptor 3e (izquierda solución incolora del receptor, derecha receptor en presencia de fluoruro - amarillo)

En general, los resultados obtenidos pueden explicarse considerando que la interacción entre una especie rica en electrones y un grupo donador en un sistema “push-pull” produce un desplazamiento batocrómico.

Los cambios de color, principalmente en presencia de fluoruro, han sido observados y reportados en la literatura con otros grupos (amida, urea, tiourea y pirrol), siendo atribuidos a la formación de complejos con fuertes puentes de hidrógeno entre los receptores y el anión fluoruro que eventualmente pueden originar la desprotonación del sitio de coordinación. Por lo que se ha deducido que en este caso concreto ocurre un proceso dual de formación de complejos y de desprotonación a los receptores en presencia de los aniones básicos adicionados (véase Figura 12); en el cual, en un primer paso se forma el complejo con puentes de hidrógeno entre los N-H del receptor y el anión adicionado y en un segundo paso ocurre la desprotonación del receptor por el anión.

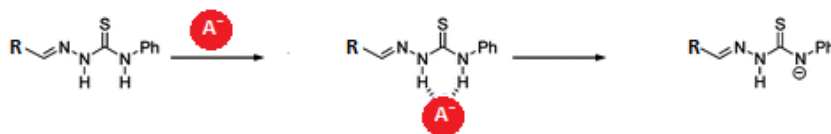


Figura 12: Representación del proceso dual de formación del complejo y desprotonación del receptor

La formación del complejo con enlaces de hidrógeno entre el receptor y el anión se refleja en una disminución en la intensidad de la banda de absorción en UV-Vis (en la región de 362-400 nm), junto con un desplazamiento batocrómico muy pequeño, mientras que el proceso de desprotonación, la carga negativa generada induce un aumento en la intensidad del dipolo eléctrico, provocando la aparición de la nueva banda de absorción centrada en la zona visible (434 a 555 nm).

La magnitud de ambos procesos (formación de complejos vs desprotonación) es, pues, un delicado equilibrio entre la basicidad del anión correspondiente y la acidez de los protones N-H para cada receptor determinado, por lo que en algunos casos resulta más evidente el proceso de desprotonación que en otros.

Un análisis más detallado de los resultados, sugiere que la respuesta hacia aniones básicos de estos receptores depende fuertemente de la naturaleza química de los grupos funcionales que están conectados directamente a la fracción tiosemicarbazona que modula la acidez de los protones N-H, lo que explica porque los aniones más básicos (fluoruro y cianuro) lograron inducir cambios en la absorbancia de todos los receptores de prueba, mientras que el acetato y benzoato, de menor basicidad solo fueron capaces de interactuar notablemente con los receptores 3b, 3d, 3e, 3f, 4, 6b y 6c.

3.5.3. Estudio preliminar por fluorescencia involucrando aniones

Si bien los receptores sintetizados no parecen ser altamente fluorescentes, los resultados de un estudio inicial por fluorescencia han permitido, hasta ahora, corroborar la tendencia observada con los estudios en UV-Vis, registrando cambios una disminución de intensidad en las bandas de emisión de los productos al adicionar cantidades crecientes de los aniones básicos que dieron respuestas colorimétricas y en absorbancia, al mismo tiempo que se registra el crecimiento de una nueva banda que se ha asociado a la formación de una nueva especie química originada por la desprotonación de los grupos N-H dentro del esqueleto de las tiosemicarbazonas preparadas (véase Figura 13).

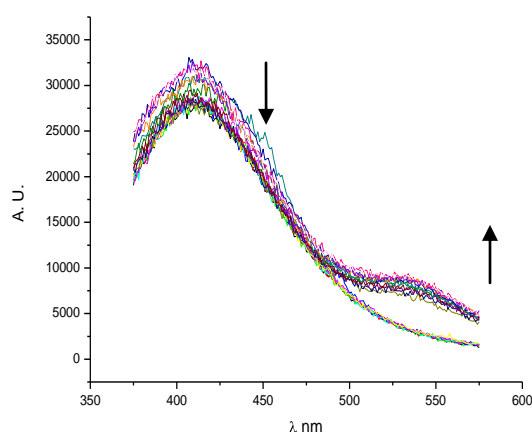


Figura 13: valoración por fluorescencia del receptor 3b ($1.2 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) con la adición de cantidades crecientes de fluoruro (de 0 a 10 eq.)

Un estudio más profundo de las características como sensores fluorogénicos se ha previsto como parte de las líneas de investigación que precederán al presente trabajo de investigación que es presentado en este informe.

3.6 CONDUCTA ESPECTROSCÓPICA DE LOS PRODUCTOS

Las soluciones en acetonitrilo (1.2×10^{-5} mol dm^{-3} a 25°C) de los productos con respuestas ópticas más notables (3b, 3c, 3e, 3f, 6b y 6d), mostraron una intensa banda de absorción ($\log \epsilon \approx 4.4$) en la región de 362-400 nm, tal como se muestra en la Tabla 4.

La banda atribuida a los procesos de desprotonación no apareció en los receptores (oligo)tiofenil-tiosemicarbazona, mientras que para los productos 3b, 3c, 3e y 3f; apareció notablemente y con intensidad creciente ante la adición de fluoruro en la región del rojo visible de 434-555 nm.

Tabla 4: Datos espectroscópicos de los receptores con cambios ópticos más notables

Receptor	λ_{LH} (nm)	abs	$\lambda_{\text{L-}}$ (nm)	abs	ϵ	Log ϵ
3b	383	0.139947	537	0.088190	11662.25	4.07
3c	362	0.323600	434	0.134150	26966.67	4.43
3e	364	0.341191	437	0.095250	28432.58	4.45
3f	371	0.183340	555	0.010970	15278.33	4.18
6b	400	0.261581	*	*	21798.42	4.34
6d	396	0.358070	*	*	29839.17	4.47

* No se observaron bandas de desprotonación a 10 eq

Parece evidente ante los resultados y análisis ya mostrados en la sección anterior, no solo que la naturaleza química de los receptores afecta directamente su respuesta ante los aniones ensayados, sino que además la presencia de grupos furil y arilfuril enlazados directamente a los grupos N-H de algunos de los receptores en estudio, favorecen los procesos de desprotonación, mientras que la presencia de grupos tiofenilos en su lugar evita o reduce dicho proceso en el resto de receptores, observándose que el grupo de productos (oligo)tiofenil-tiosemicarbazona no presenta la aparición de la banda roja, aun con la adición de 10 equivalentes de los aniones más básicos (véase Tabla 4).

3.6.1. Equilibrios de formación de complejos y desprotonación

En la interacción de los aniones básicos con las tiosemicarbazonas, los puentes de hidrógeno pueden ser considerados como un intermediario entre el estado de preasociación (lado izquierdo de la ecuación 3) y el estado de disociación (lado derecho de la ecuación 3) después de que ha tenido lugar la relocalización de los protones (desprotonación), como se ha visto en la Figura 12.

(1)

(2)

(3)

Las ecuaciones 1 muestran el proceso intermedio en el cual tiene lugar la formación de complejos con puentes de hidrógeno, mientras que la ecuación 2 representa la incorporación de una segunda unidad del anión que logra desplazar el equilibrio a la derecha para que tenga lugar la desprotonación y con ella la desaparición del estado complejo intermedio. Por último, la ecuación 3 puede ser empleada para representar el proceso de desprotonación general del producto.

3.6.2. Cálculo de las constantes de estabilidad para los equilibrios predominantes

La fuerza de los dos procesos principales: la formación de complejos (ecuación 1) y la desprotonación (ecuación 3) ha sido estudiada mediante la evaluación de las constantes de estabilidad correspondientes a cada uno de ellos, determinando sus valores a través de una nueva valoración por espectroscopía UV-Vis de los receptores seleccionados (3b, 3c, 3e, 3f, 6b y 6d) y los aniones fluoruro y acetato; para lo cual se usó del programa HypSpec con el cual se establecieron los valores que se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: Logaritmos de las constantes de estabilidad medidas para la interacción de los receptores principales con los aniones fluoruro y acetato.

	F ⁻		AcO ⁻	
6b	4.1125	3.0916	4.7166	2.0077
6d	4.039	3.0973	*	*
3b	4.0206	3.0196	3.8817	2.7735
3c	5.0003	2.9937	*	*
3e	4.9416	2.9417	4.0405	2.042
3f	4.0422	3.0422	3.4802	1.8202

* No se obtuvieron datos fiables.

Como tendencia general se puede observar en la Tabla 5, que los logaritmos de las constantes de estabilidad medidos para los equilibrios de formación de complejos con fluoruro son superiores a los obtenidos para el acetato.

Se puede destacar además que los valores de logaritmos de las constantes de estabilidad para el proceso de formación de complejos muestran valores similares (en el rango de 3.4 a 5.0) para ambos iones; sin embargo, al comparar los valores obtenidos para los equilibrios de desprotonación se puede observar que los valores asociados a las interacciones con el fluoruro son cerca de 1.5 veces más grandes que los obtenidas con el acetato, lo que se puede explicar debido al carácter más básico del anión fluoruro y que está acorde con las intensidades de las bandas de desprotonación que se observaron en los perfiles de valoraciones UV-Vis de un mismo receptor para ambos aniones (véase Figura 14).

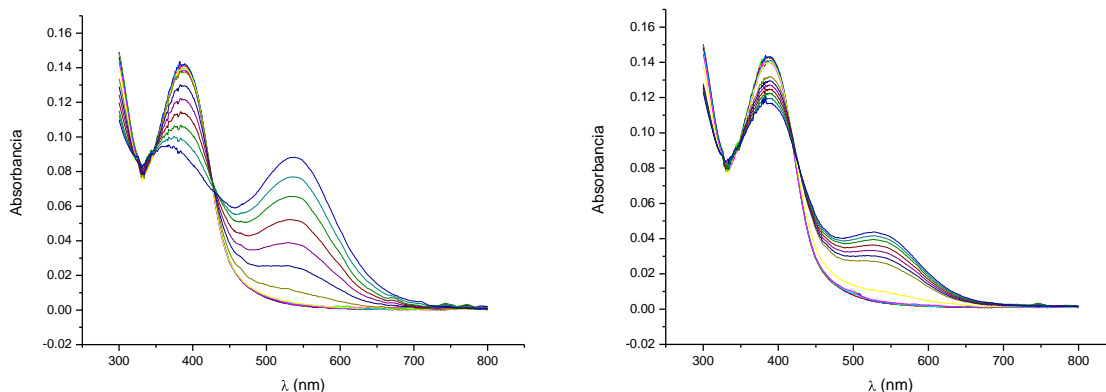


Figura 14: Valoración UV-Vis del receptor **3b** (1.2×10^{-5} mol dm^{-3}) con la adición de cantidades crecientes (0-10 eq) de fluoruro (Izquierda) y acetato (derecha) en acetonitrilo.

3.6.3. Estimación de las energías de estabilización de desprotonación de los receptores

Como complemento al cálculo de constantes de estabilización y los estudios teóricos para evaluar los procesos electrónicos dentro de las estructuras de los receptores, se ha realizado utilizando el programa informático HyperChem, una estimación teórica de las energías de estabilización de desprotonación, con las cuales se pueden interpretar algunas de las características estructurales que afectan la acidez de los receptores y que por tanto favorecen o inhiben los procesos de desprotonación según la naturaleza química de los grupos funcionales unidos a los N-H de cada tiosemicarbazona.

A partir de este estudio teórico se puede observar como los receptores con grupos fenilo extras, cercanos a los grupos furano (3c,3d, 3e, 3f y 4) dan energías más bajas, consistentemente con el aumento de la estabilización y constantes encontradas.

Tabla 6: Energías de Estabilización de Desprotonación para todos los receptores

Receptores	$E_{(L)} - E_{(LH)}$ (Kcal/mol)	
	Sin H fenilico	Sin H iminico
3a	-5.78	-13.72
3b	-5.88	-10.52
3c	-6.19	-14.99
3d	-5.17	-12.77
3e	-6.84	-14.67
3f	-10.26	-18.86
6a	-4.81	-12.30
6b	-10.54	-19.85
6c	-6.39	-14.19
6d	-0.57	-3.46

Además la presencia de grupos nitro (3b y 3f) parecen incrementar la acidez, en contraste con el grupo etoxi (3d) que la disminuye; mientras que el bromo (3a y 3e) presenta un comportamiento intermedio entre los dos, muy similar, aunque ligeramente más alto que el H (3c).

El grupo que presenta el mayor aumento en la acidez es el cianovinílico (6b), mientras que los tres tiofuranos agrupados (6d) la reducen significativamente, dando la energía de desprotonación más alta de todos los compuestos estudiados, como se observa en la Tabla 6.

3.7. ENSAYOS DE LOS RECEPTORES COMO SENSORES DE CATIONES

Se encuentra en proceso el estudio de los productos sintetizados como sensores de cationes tanto en su forma protonada como en su forma desprotonada y se han hecho ya algunos ensayos preliminares con metales de interés ambiental como el cadmio, cobre, mercurio, níquel, zinc, hierro, cobalto, cromo y plomo, obteniendo indicios de su factibilidad para la detección de algunos de ellos, tal como se muestra a continuación:

3.7.1. Ensayo óptico preliminar con metales

El primer ensayo realizado con metales, ha sido una prueba cualitativa preliminar para observar la conducta colorimétrica de los compuestos en presencia de una concentración elevada de cationes (10 eq) y verificar su respuesta óptica visible.

El ensayo se realizó con soluciones de los productos en acetonitrilo (1.2×10^{-4} mol dm^{-3}) a los cuales se les ha añadido 10 equivalentes de los cationes seleccionados (Cd^{2+} , Cu^{2+} , Hg^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Co^{2+} , Cr^{2+} y Pb^{2+}), preparados en solución de acetonitrilo (2.52×10^{-2} mol dm^{-3}), observando y registrando con ello los cambios de coloración para cada una de las mezclas.

El ensayo refleja que algunos de los receptores con grupos tiofeno presentan cambios selectivos a Cu^{2+} , Fe^{3+} y Co^{2+} , mientras que un buen grupo de los receptores con grupos arilfurano presentaron selectividad al Ni^{2+} .

Todas las pruebas se realizaron visualmente en forma instantánea a la adición de los cationes y verificando las coloraciones tras una semana de la mezcla (véase Figura 15).

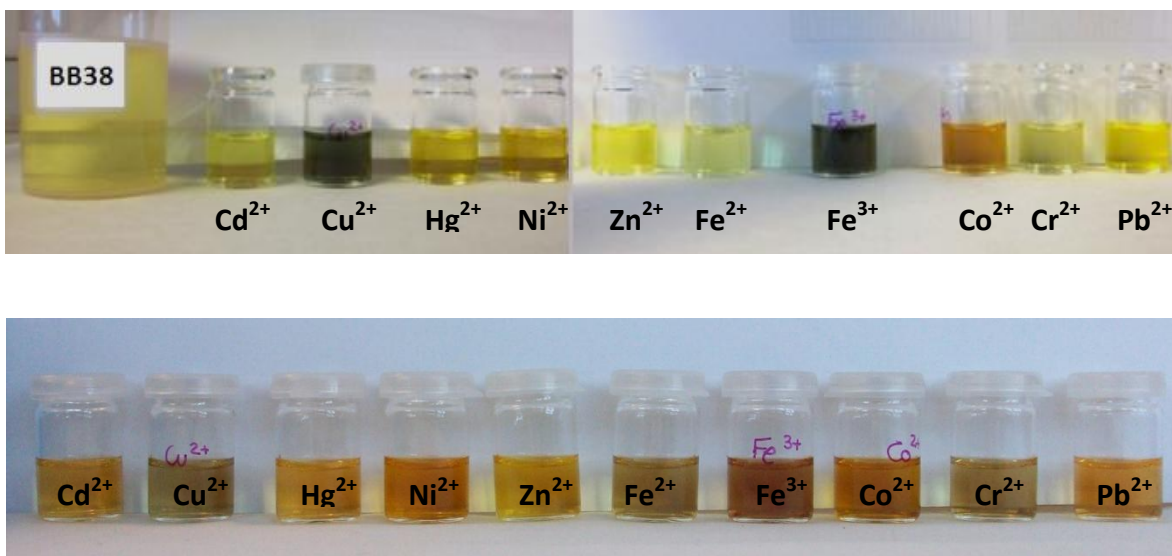


Figura 15: Cambios ópticos visibles experimentados por el receptor 6c (1.2×10^{-4} mol dm⁻³) ante la presencia de 10 equivalentes de cada uno de los cationes ensayados (Arriba) instantáneamente y (Abajo) transcurrida una semana.

Se encuentra aún en proceso el análisis profundo de los resultados obtenidos con estas pruebas preliminares, así como su estudio por técnicas espectroscópicas más cuantificables y específicas, pero se intuye de estos primeros resultados, que las características fisicoquímicas de los receptores preparados favorecen la detección de ciertos cationes de interés ambiental e industrial.

3.8. ENSAYOS PRELIMINARES DE LOS RECEPTORES COMO SENSORES ELECTROQUÍMICOS

Actualmente se encuentra en proceso un estudio sistemático de los cambios en los potenciales REDOX de los receptores preparados durante su interacción con ciertos iones.

Los resultados apenas preliminares muestran la posibilidad de emplear los compuestos preparados, no solo como sensores ópticos, sino también como sensores electroquímicos de elevada sensibilidad y selectividad.

Un ejemplo de las respuestas altamente sensibles y fácilmente cuantificables se puede observar en la Figura 16 en la que se muestran dos voltagramas muy diferenciados, correspondientes a uno de los receptores (6b) en disolución concentrada de acetonitrilo y a la mezcla de esta disolución con 10 equivalentes de fluoruro.

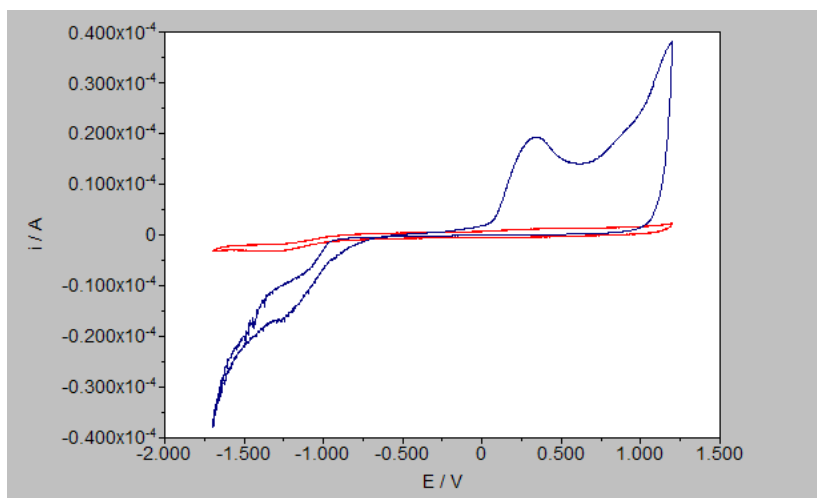


Figura 16: voltagramas del receptor 6b en disolución de acetonitrilo ($5 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) en presencia de 10eq de fluoruro (voltograma azul) y en ausencia de aniones añadidos (voltograma rojo)

Sin profundizar aún en las implicaciones de los resultados que se están registrando, se puede observar claramente como el receptor 6b emite una señal de respuesta electroquímica ante la presencia del anión fluoruro, lo que posiblemente implicará que puede diseñarse un buen sistema de detección no óptico con este receptor.

Si bien, aun es pronto para establecer relaciones coherentes entre los tipos de señal obtenidos y el reconocimiento de los iones en disolución, sin duda alguna, este estudio preliminar abre paso a nuevas rutas de investigación de los productos sintetizados durante la ejecución de este proyecto.

CAPÍTULO 4: PERSPECTIVAS Y PROYECCIONES

4. PERSPECTIVAS Y PROYECCIONES FUTURAS

Si bien el presente trabajo constituye un estudio detallado y sistemático de los productos sintetizados, resulta ser tan solo un informe de los resultados de la primera etapa del proyecto general de preparación, caracterización y prueba de estos receptores como sensores químicos, por lo que existe aun muchos ensayos y experimentaciones pendientes para la próxima etapa del proyecto, dentro de la cual están contemplado realizar las siguientes experiencias:

- Estudios más profundos para corroborar experimentalmente las estimaciones teóricas y los resultados hasta ahora obtenidos con aniones, mediante nuevas mediciones en $^1\text{H-NMR}$, fluorescencia y mediante técnicas de voltametría cíclica (actualmente en proceso).
- Un estudio por espectroscopias de UV-Vis, fluorescencia e impedancia de las respuestas de los receptores a la presencia de los cationes ensayados preliminarmente.
- Cálculos de química cuántica para determinar y modelizar el HOMO y LUMO de los receptores preparados, así como el rendimiento cuántico correspondiente a las interacciones con los aniones y cationes en estudio.
- Se pretende a medio plazo realizar también pruebas de las respuestas de los receptores preparados con los mismos aniones y cationes en agua y mezclas acetonitrilo-agua.
- Igualmente se pretende preparar materiales para soportar los receptores anclados, fisisorbidos o quimisorbidos y permitir la preparación de sensores comercialmente viables para la aplicación de los receptores sintetizados.

- Se está considerando ensayar el receptor 4 como sensor de dicarboxilatos de cadena larga, por sus características estructurales.

CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES

5. CONCLUSIONES

1. Se sintetizaron y caracterizaron 11 diferentes productos de dos grupos químicos diferentes (furfurosimidocarbazonas y (oligo)tiouracilosemicarbazonas), encontrando 6 de ellos con características, sensibilidad y selectividad considerable para ser empleados como sensores químicos de aniones de interés biológico y cationes de interés medioambiental.

2. Se estudio el comportamiento de los receptores sintetizados en disoluciones de acetonitrilo y en presencia de un grupo de aniones, obteniendo respuestas ópticas notables en presencia de fluoruo, cianuro, acetato, benzoato e hidrógenos fosfato.
3. Se han determinado los equilibrios de coordinación y protonación ocurridos durante la adición de cantidades crecientes de aniones a cada uno de los receptores estudiados.
4. Se ha logrado determinar los valores de las constantes de estabilidad de coordinación y desprotonación para la interacción de los receptores principales con los aniones ensayados, explicando satisfactoriamente los resultados de ambos procesos en las pruebas realizadas.
5. Se han preparado nuevos ensayos y proyecciones para continuar el estudio de los productos sintetizados y aprovechar sus cualidades y características como sensores fluorocromogénicos comercialmente viables.

CAPÍTULO 6: DETALLES TÉCNICOS Y EXPERIMENTALES DEL ESTUDIO

6. DETALLES TÉCNICOS Y EXPERIMENTALES DEL ESTUDIO

6.1. MATERIALES Y MÉTODOS

La cromatografía de capa fina empleada durante la preparación de los receptores se llevó a cabo en placas precubiertas de sílice 0.25 mm (Merck Fertigplatten Kieselgel 60F₂₅₄).

Todos los puntos de ebullición fueron medidos en un aparato de medición “Gallenkamp melting point”

Se obtuvieron espectros de NMR en un Espectrómetro “Varian Unity Plus 300” a una frecuencia operando de 300 MHz para ¹H NMR y 75.4 MHz para ¹³C NMR o un “Bruker Avance III 400” a una frecuencia de 400 MHz para ¹H y 100.6 MHz para ¹³C NMR, usando el pico del solvente como referencia interna (los solventes son indicados entre paréntesis antes de los valores del cambio químico, con δ relativo a TMS y dado en ppm).

Los espectros de IR se realizaron en un espectrofotómetro FTIR Perkin-Elmer 1600, mientras que los análisis elementales se llevaron a cabo en un “Leco CHNS 932 instrument”.

Los análisis de espectrometría de masa se llevaron a cabo en el C.A.C.T.I. - Unidad de Espectrometría de Masas de la Universidad de Vigo, España, en un espectrómetro Hewlett Packard 5989 A para los espectros baja resolución y en un espectrómetro VG Autospec M para los espectros de alta resolución.

Todos los solventes empleados fueron de calidad espectrofotométrica y las reacciones sensibles a aire/agua se realizaron en cristalería con secado a llama bajo argón.

Los aldehídos 1a-c, 1e-f, 5a y la 4-fenil-3-tiosemicarbazida (2), fueron adquiridos por compra directa a la compañía Sigma-Aldrich y se utilizaron sin purificación.

La síntesis de este grupo de nuevos compuestos fue realizada en colaboración con el grupo de investigación de la universidad de Minho, en Portugal, dirigido por la Profesora Manuela M.

Raposo quien trabaja en cooperación con el IDM-UPV en el estudio de nuevos sensores químicos para el presente proyecto.

Los ensayos de espectroscopía UV-Vis fueron realizados en un espectrómetro Perkin Elmer Instruments Lambda 35 UV/vis.

Los cálculos de constantes de estabilidad de complejos y de desprotonación se realizaron con la ayuda del paquete informático HypSpec versión 1.1.18 de la compañía Protonic Software.

Los ensayos de fluorescencia se están realizando con en un fluorímetro de PTI (Photon Technology International) con el programa informático Felix 32 Analysis versión 1.2.

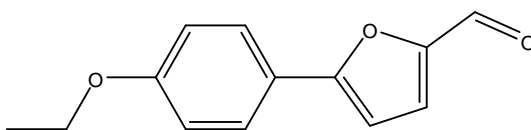
Para los estudios por voltametría cíclica se está empleo el GPES V 4.9 del sistema Autolab 30

6.2. PROCEDIMIENTO GENERAL SEGUIDO PARA LA SÍNTESIS DE FORMIL-FURANOS 1D Y 1G POR ACOPLAMIENTO CRUZADO DE SUZUKI

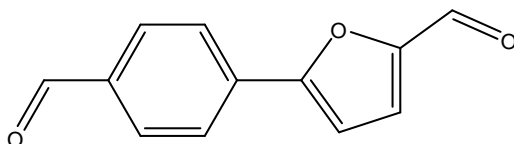
El *5-bromofuran-2-carbaldeido* (1.2 mmol) se acopló con el ácido *4-etoxifenilborónico* o con el ácido *4-formilfenilborónico* (1.6 mmol), en una mezcla de DME (15 mL) y solución acuosa 2 M de Na_2CO_3 (1 mL) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6 mol%) a 80 °C bajo una atmósfera del argón durante 5-12 h.

Después de enfriar la mezcla se filtró y luego se agregaron el *acetato del etilo* y una solución saturada de NaCl, formándose dos fases que fueron separadas inmediatamente.

La fase orgánica se lavó con agua (3 × 50 mL) y una solución acuosa de NaOH (10%) y secada con MgSO_4 , filtrando y removiendo el disolvente hasta obtener una mezcla cruda que luego fue sometida a cromatografía de columna en sílice con cantidades crecientes de éter dietílico en petróleo ligero como eluyente y produciendo los productos acoplados.



5-(4'-Etoxfenil)furan-2-carbaldeido (1d). Sólido Amarillo (75%). Mp: 120.1-122.3 °C. IR (Nujol) ν 1670 (C=O), 1608, 1291, 1254, 1119, 1041, 1029, 959, 919, 838, 797, 772 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.39 (t, 3H, $J= 7.2$ Hz, CH_3), 4.02 (q, 2H, $J= 7.2$ Hz, CH_2), 6.66 (d, 1H, 3H, $J= 3.6$ Hz, 4-H), 6.89 (dd, 2H, $J= 6.4$ y 2.0 Hz, 3'-H y 5'-H), 7.25 (d, 1H, $J= 3.6$ Hz, 3-H), 7.69 (dd, 2H, $J= 6.4$ y 2.0 Hz, 2'-H y 6'-H), 9.54 (s, 1H, CHO). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.54 (CH_3), 63.46 (CH_2), 106.10 (C4), 114.17 (C3' y C5'), 121.38 (C5), 124.32 (C3), 126.78 (C2' y C6'), 151.37 (C2), 159.72 (C1'), 160.12 (C4'), 176.60 (CHO). MS (EI) m/z (%): 216 (M^+ , 100), 188 (93), 187 (35), 160 (33), 131 (43), 77 (17). HRMS: (EI) m/z (%) para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3$; calcd 216.079; encontrado 216.078.



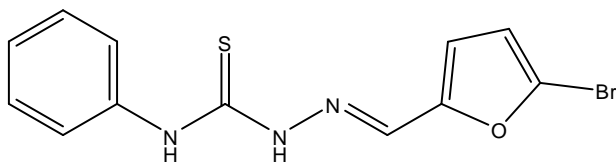
5-(4'-Formilfenil)furan-2-carbaldeido (1g). Sólido Naranja (91%). Mp: 124.6-126.0 °C. IR (Nujol) ν 1659 (C=O), 1602, 1309, 1157, 1117, 1093, 1020, 966, 946, 810, 722 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.01 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz, 4-H), 7.36 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz, 3-H), 7.98 (m, 4H, 2'-H y 6'-H y 3'-H y 5'-H), 9.72 (s, 1H, CHO), 10.05 (s, 1H, CHO). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 110.0 (C4), 123.0 (C3), 125.6 (C2' y C6'), 130.3 (C3' y C5'), 134.1 (C1'), 136.5 (C4'), 152.7 (C2), 157.4 (C5), 177.5 (CHO), 191.3 (CHO). MS (EI) m/z (%): 200 (M^+ , 100), 199 (84), 171 (18), 143 (23), 115 (56). HRMS: (EI) m/z (%) para $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{O}_3$; calcd 200.047; encontrado 200.048.

6.3 PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE FENILTIOSEMICARBAZONAS HETEROCICLICAS 3-4

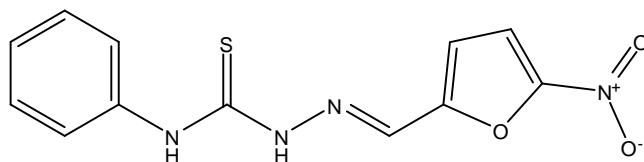
Se disolvieron cantidades iguales (0.4 mmol) del aldehído apropiado y la tiosemicarbazida en MeOH (30 mL) a temperatura ambiente y se mezcló la solución obtenida toda la noche (13-15h).

Los compuestos precipitaron como sólidos microcristalinos que fueron recogidos por filtración por succión, lavados con MeOH frío y éter del diethylico y secados en vacío.

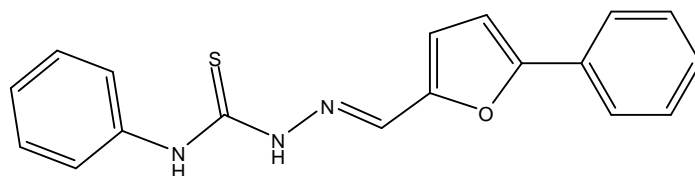
Luego se recrystalizaron usando mezclas de CHCl_3 y éter de petróleo.



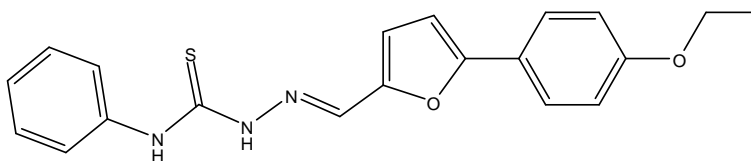
1-((5-bromofuran-2-il)metilen)-4-feniltiosemicarbazida (3a). Sólido Amarillo (76%). Mp: 149.5-150.8 °C. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 6.76$ (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, 3'-H), 7.10 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, 4'-H), 7.15-7.21 (m, 1H, 4-H), 7.34 (br t, $J = 7.2$ Hz, 2H, 3 and 5-H), 7.55 (br d, $J = 7.2$ Hz, 2H, 2 and 6-H), 7.99 (s, 1H, -CH=N), 9.88 (s, 1H, S=C-NH), 11.85 (s, 1H, C=N-NH) ppm. ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 114.5$ (C3'), 115.6 (C4'), 124.3 (C5'), 125.3 (C4), 125.5 (C2 y C6), 128.1 (C3 y C5), 131.67 (-CH=N), 138.9 (C1), 151.4 (C2'), 175.8 (C=S) ppm. IR (Nujol) ν 3332, 3132, 1593, 1558, 1538, 1515, 1448, 1274, 1266, 1205, 1125, 1016, 920, 781, 739, 689 cm^{-1} . $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{OS}$ (322.97): calcd. C 44.46, H 3.11, N 12.96, S 9.89; encontrado C: 44.33, H 3.12, N 12.93; S 9.81.



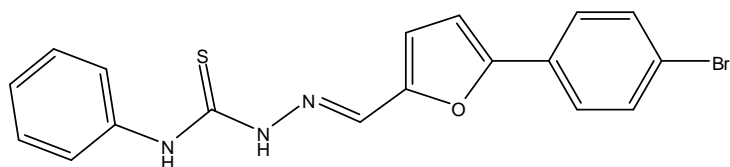
1-((5-Nitrofurán-2-il)metilén)-4-feniltiosemicarbazida (3b) Sólido Amarillo (81%). Mp: 188.0-188.7 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ = 7.20-7.25 (m, 1H, 4-H), 7.38 (br t, J = 7.8 Hz, 2H, 3 y 5-H), 7.49-7.55 (m, 3H, 3', 2 y 6-H), 7.82 (d, J = 3.9 Hz, 1H, 4'-H), 8.07 (s, 1H, -CH=N), 10.18 (s, 1H, S=C-NH), 12.23 (s, 1H, C=N-NH) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ = 113.5 (C3'), 115.2 (C4'), 125.7 (C4), 125.9 (C2 y C6), 128.2 (C3 y C5), 130.2 (-CH=N), 138.7 (C1), 151.6 (C5'), 152.6 (C2'), 176.3 (C=S) ppm. IR (Nujol) ν 3313, 3135, 1554, 1529, 1514, 1344, 1251, 1188, 1098, 1015, 964, 810, 760, 741, 693 cm^{-1} . $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ (290.05): calcd. C 49.65, H 3.47, N 19.30, S 11.05; encontrado C: 49.24, H 3.53, N 19.18; S 11.11.



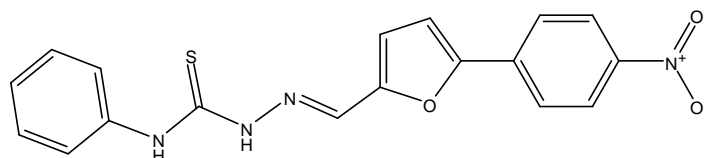
4-fenil-1-((5-fenilfuran-2-il)metilén)tiosemicarbazida (3c) Sólido Amarillo (76%). Mp: 176.0-176.8 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ = 7.14 (d, J = 3.3 Hz, 1H, 3'-H), 7.18-7.23 (m, 2H, 4 y 4'-H), 7.32-7.47 (m, 5H, 3'', 4'', 5'', 3 y 5-H), 7.58 (br d, J = 7.5 Hz, 2H, 2 y 6-H), 7.83 (br d, J = 6.9 Hz, 2H, 2'' y 6''-H), 8.09 (s, 1H, -CH=N), 9.93 (s, 1H, S=C-NH), 11.89 (s, 1H, C=N-NH) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ = 108.5 (C3'), 115.8 (C4'), 124.0 (C2'' y C6''), 125.3 (C4), 125.7 (C2 y C6), 128.1 (C3 y C5), 128.3 (C4''), 129.0 (C3'' y C5''), 129.5 (C1''), 132.4 (-CH=N), 139.0 (C1), 148.9 (C5'), 154.8 (C2'), 175.6 (C=S) ppm. IR (Nujol) ν 3270, 3147, 1622, 1595, 1553, 1530, 1491, 1259, 1188, 1092, 1026, 980, 922, 908, 754, 685 cm^{-1} . $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ (321.09): calcd. C 67.27, H 4.70, N 13.07, S 9.98; encontrado C: 67.19, H 4.76, N 12.91; S 9.65.



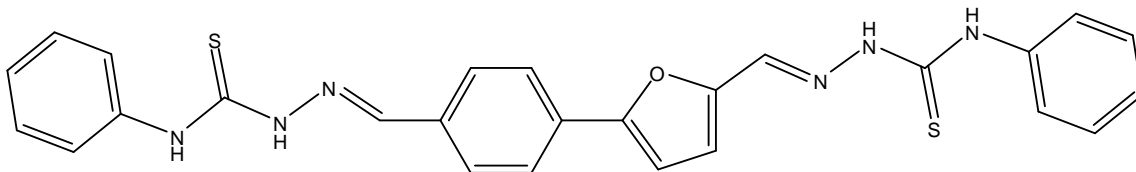
1-((5-(4-Etoxilfenil)furan-2-il)metilén)-4-feniltiosemicarbazida (3d) Sólido Amarillo (78%). Mp: 178.8-179.9 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ = 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 4.05 (q, J = 7.2 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 6.96-7.01 (m, 3H, 3', 3'' y 5''-H), 7.13 (d, J = 3.6 Hz, 1H, 4'-H), 7.17-7.23 (m, 1H, 4-H), 7.37 (br t, J = 7.2 Hz, 2H, 3 y 5-H), 7.58 (br d, J = 7.2 Hz, 2H, 2 y 6-H), 7.76 (dd, J = 6.9 y 2.1 Hz, 2H, 2'' y 6''-H), 8.01 (s, 1H, -CH=N), 9.89 (s, 1H, S=C-NH), 11.84 (s, 1H, C=N-NH) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ = 14.6 (OCH_2CH_3), 63.2 (OCH_2CH_3), 106.7 (C3'), 114.8 (C3'' y C5''), 116.2 (C4'), 122.2 (C1''), 125.3 (C4), 125.6 (C2 y C6), 125.7 (C2'' y C6''), 128.1 (C3 y C5), 132.5 (-CH=N), 139.0 (C1), 148.1 (C5'), 155.2 (C2'), 158.7 (C4''), 175.5 (C=S) ppm. IR (Nujol) ν 3339, 3133, 1621, 1606, 1548, 1505, 1269, 1251, 1219, 1176, 1116, 1037, 975, 919, 833, 786, 740 cm^{-1} . $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ (365.12): calcd. C 65.73, H 5.24, N 11.50, S 8.77; encontrado C: 65.23, H 5.21, N 11.49; S 8.69.



1-((5-(4-bromofenil)furan-2-il)metilen)-4-feniltiosemicarbazida (3e) Sólido Amarillo (87%). Mp: 197.3-198.7 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ = 7.18-7.23 (m, 3H, 3', 4' y 4-H), 7.37 (br t, J = 8.0 Hz, 2H, 3 y 5-H), 7.58 (br d, 1H, J = 8.0 Hz, 2H, 2 y 6-H), 7.63 (dd, J = 6.4 y 2.0 Hz, 2H, 2'' y 6''-H), 3 y 5-H), 7.78 (dd, J = 6.4 y 2.0 Hz, 2H, 3'' y 5''-H), 8.08 (s, 1H, -CH=N), 9.92 (s, 1H, S=C-NH), 11.89 (s, 1H, C=N-NH) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ = 109.2 (C3'), 115.8 (C4'), 121.2 (C4''), 125.3 (C4), 125.7 (C2 y C6), 125.9 (C3'' y C5''), 128.1 (C3 y C5), 128.6 (C1''), 131.9 (C2'' y C6''), 132.2 (-CH=N), 139.0 (C1), 149.3 (C5'), 153.6 (C2'), 175.7 (C=S) ppm. IR (Nujol) ν 3287, 3143, 1683, 1667, 1594, 1552, 1504, 1445, 1265, 1197, 1974, 1021, 1008, 926, 822, 785, 766, 735 cm^{-1} . MS (ESI): m/z (%) = 402 (M+H ^{+81}Br , 100), 400 (M+H ^{+79}Br , 100), 399 (M $^+$, 82), 370 (41), 368 (41). ESI-HRMS: calcd. para C $_{18}\text{H}_{15}^{79}\text{BrN}_3\text{OS}$ 400,0114, encontrado 400,0111.



1-((5-(4-nitrofenil)furan-2-il)metilen)-4-feniltiosemicarbazida (3f) Sólido Amarillo (96%). Mp: 205.4-206.8 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ = 7.19-7.25 (m, 1H, 4-H), 7.28 (d, J = 3.9 Hz, 1H, 3'-H), 7.38 (br t, J = 7.8 Hz, 2H, 3 y 5-H), 7.48 (d, J = 3.9 Hz, 1H, 4'-H), 7.57 (br d, J = 7.8 Hz, 2H, 2 y 6-H), 8.05-8.11 (m, 3H, 2'' y 6''-H y -CH=N), 8.28 (dd, J = 7.2 y 2.1 Hz, 2H, 3'' y 5''-H), 9.99 (s, 1H, S=C-NH), 12.00 (s, 1H, C=N-NH) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ = 112.6 (C3'), 115.7 (C4'), 124.4 (C3'' y C5''), 124.6 (C2'' y C6''), 125.5 (C4), 125.8 (C2 y C6), 128.2 (C3 y C5), 131.8 (-CH=N), 135.2 (C1''), 138.9 (C1), 146.3 (C4''), 151.0 (C5'), 152.4 (C2'), 175.8 (C=S) ppm. IR (Nujol) ν 3316, 3135, 1600, 1592, 1552, 1510, 1341, 1265, 1212, 1201, 1114, 1084, 1029, 809, 849, 798, 711, 693, 637 cm^{-1} . C $_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ (366.08): calcd. C 59.01, H 3.85, N 15.29, S 8.75; encontrado C: 58.39, H 3.92, N 15.25; S 8.77.



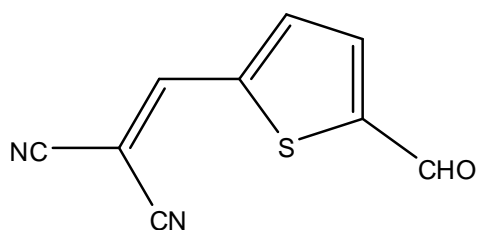
1,1-((5-fenilfuran-2-il)metilen)-bis-4-feniltiosemicarbazona (4) Sólido Amarillo (90%). Mp: 203.9-204.8 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ = 7.18-7.23 (m, 3H, 2 x 4-H y 4'-H), 7.27 (d, J = 3.6 Hz, 1H, 3'-H), 7.37 (br t, J = 7.9 Hz, 4H, 2 x 3 y 5-H), 7.55-7.62 (m, 4H, 2 x 2 y 6-H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H, 2'' y 6''-H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H, 3'' y 5''-H), 8.10 (s, 1H, -CH=N), 8.16 (s, 1H, -CH=N), 9.96 (s, 1H, S=C-NH), 10.15 (s, 1H, S=C-NH), 11.86 (s, 1H, C=N-NH), 11.91 (s, 1H, C=N-NH) ppm. ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ = 109.7 (C3'), 115.9 (C4'), 124.1 (C2'' y C6''), 125.3 (C4), 125.4 (C4), 125.5 (C2 y C6), 126.0 (C2 y C6),

128.0 (C3 y C5), 128.1 (C3 y C5), 128.2 (C3'' y C5''), 130.5 (C1''), 132.2 (-CH=N), 133.7 (C4''), 138.9 (C1), 139.0 (C1), 142.2 (-CH=N), 149.4 (C2'), 154.3 (C5'), 175.6 (C=S), 176.0 (C=S) ppm. IR (Nujol) ν 3322, 3300, 3158, 1598, 1559, 1524, 1449, 1329, 1261, 1195, 1096, 1024, 943, 919, 747, 693 cm^{-1} . MS (ESI): m/z (%) = 499 ($M+H^+$, 100), 467 (24), 437 (14), 415 (25), 350 (16), 298 (9). ESI-HRMS: calcd. para $C_{26}H_{22}N_6OS_2$ 499,1369, encontrado 499,1364.

6.4. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE 2-((5-FORMILTIOFEN-2-IL)METILEN)MALONONITRILLO (5b)

A una solución de malononitrilo (0.094g, 1.4 mmol) y tiofeno-2,5-dicarbaldeido (0.2g, 1.4 mmol) en DMF seco (15 mL), se le agregó piperidina (1 gota) y fue calentada a 120 °C durante 2 h.

Después de enfriar la mezcla el solvente fue removido bajo presión reducida para dar el 2-((5-formiltiofeno-2-il)metileno)malononitrilo **5b** que fue purificado por cromatografía de columna en sílice con cantidades crecientes de éter dietílico.



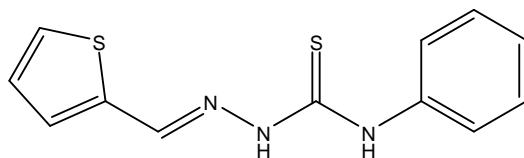
2-((5-formiltiofeno-2-il)metileno)malononitrilo (5b). Sólido naranja (22%). Mp: 161.1-165.3 °C. IR (CHCl_3) ν 2221 (CN), 1663 (C=O), 1571, 1432, 1215, 1069, 795 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.83 (br d, 1H, $J= 3.9$ Hz, 4-H), 7.80-7.90 (m, 2H, 3-H y =CH), 10.03 (s, 1H, CHO). MS (EI) m/z (%): 188 (M^+ , 60), 187 (100), 159 (11), 115 (9). HRMS: (EI) m/z (%) para $C_9H_4N_2OS$; calcd 188.0044; encontrado a 188.0049.

6.5. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE LAS FENILTIOSEMICARBAZONAS HETEROCICLICAS (6a-d)

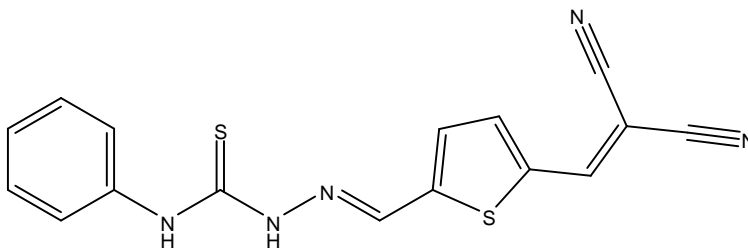
Cantidades iguales (0.4 mmol) del aldehído y la tiosemicarbazida apropiados se disolvieron en MeOH (30 mL) a temperatura ambiente y se mezcló la solución obtenida toda la noche (13-15h).

Los compuestos resultantes precipitaron como sólidos microcristalinos que fueron colectados por filtración a succión y lavados con MeOH frío y éter del dietílico, para luego ser secados en vacío.

Luego se recrystalizaron usando mezclas de CHCl₃ y éter de petróleo.

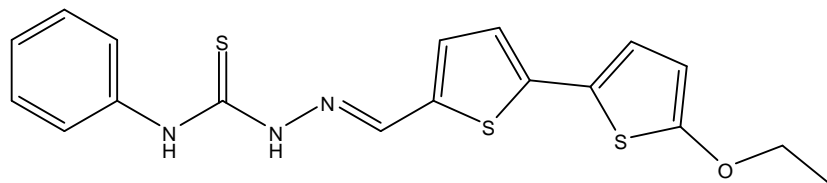


4-fenil-1-((tiofen-2-il)metilen)tiosemicarbazida (6a) sólido amarillo (66%). Mp: 185.6-186.9 °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.07-7.10 (m, 1H, 4'-H), 7.25-7.29 (m, 1H, 4-H), 7.32 (dd, J = 3.9 y 0.9 Hz, 1H, 3'-H), 7.39-7.48 (m, 3H, 3- y 5- y 5'-H), 7.66 (br d, J = 9.0 Hz, 2H, 2- y 6-H), 8.11 (s, 1H, -CH=N), 9.11 (s, 1H, S=C-NH), 10.29 (s, 1H, C=N-NH) ppm. IR (Nujol) ν 3297(NH), 3141(=C-H), 1588, 1547, 1521, 1505, 1445, 1386, 1311, 1268, 1220, 1204, 1068, 1041, 922, 855, 817, 784, 763, 742, 726, 712, 701, 687, 622, 541 cm⁻¹. MS (FAB): m/z (%) = 262 ([M+H]⁺, 100), 228 (3), 168 (17). FAB-HRMS: calcd. para C₁₂H₁₁N₃S₂ 262.0475; encontrado a 262.0467.

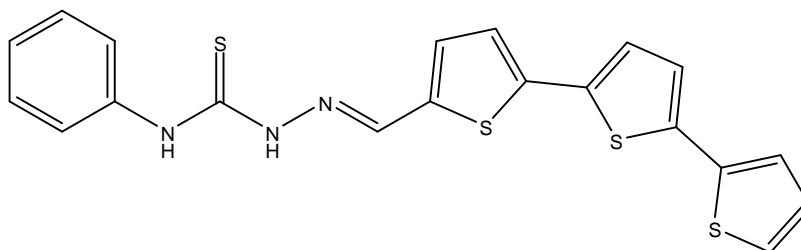


1-((5-(2,2-dicianovinil)tiofen-2-il)metilen)-4-feniltiosemicarbazida (6b) sólido rojo (77%). Mp: 185.0-186.0 °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.22-7.28 (br t, J = 7.2 Hz, 1H, 4-H), 7.37 (br d, J = 7.8 Hz, 2H, 3- y 5-H), 7.52 (br d, J = 7.2 Hz, 2H, 2- y 6-H), 7.82 (br s, 1H, 4'-H), 7.87 (br s, 1H, 3'-H), 7.96 (s, 1H, -

CH=N), 8.02 (s, 1H, (s, 1H, -CH=C(CN)₂), 9.08 (s, 1H, S=C-NH), 9.60 (s, 1H, C=N-NH) ppm. IR (Nujol) ν 3341 (NH), 3122 (=C-H), 2223 (CN), 1596, 1579, 1568, 1540, 1517, 1498, 1261, 1198, 1097, 1061, 915, 811, 748, 705, 690, 610 cm⁻¹. MS (FAB): m/z (%) = 338 ([M+H]⁺, 100), 306 (9). FAB-HRMS: calcd. para C₁₆H₁₁N₅S₂ 338.0529; encontrado a 338.0526.

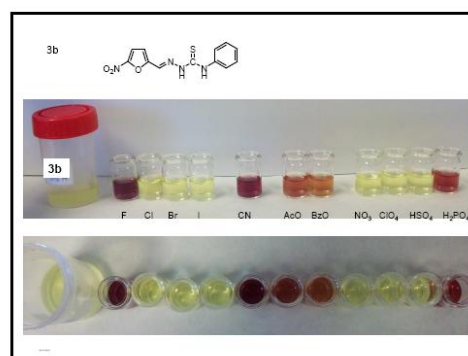
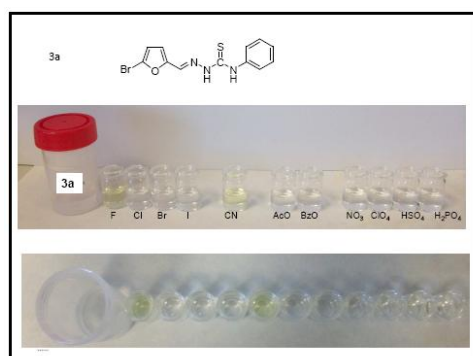


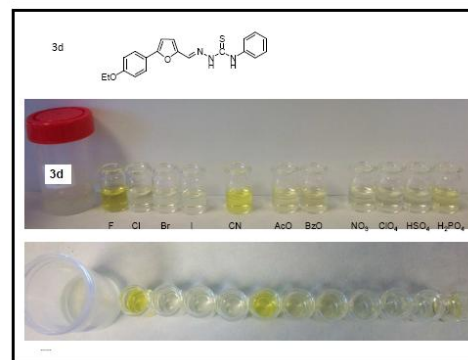
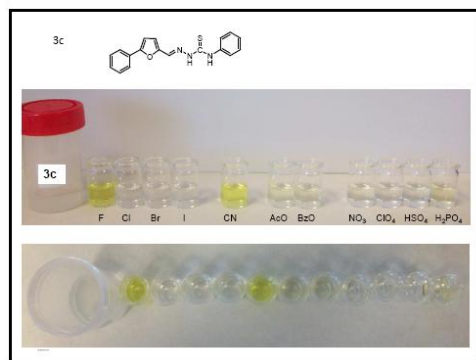
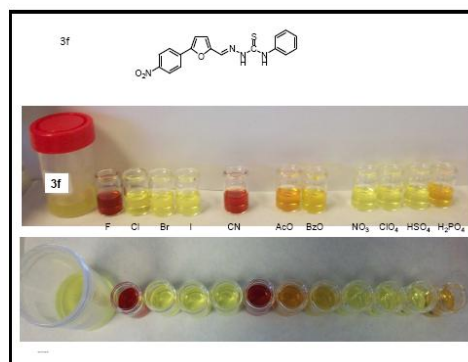
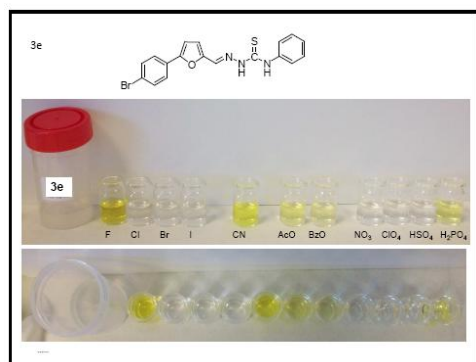
1-((5-(5-etoxtiofen-2-il)tiofen-2-il)metilen)-4-feniltiosemicarbazida (6c) sólido café (50%). Mp: 171.3-171.6 °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 6.15 (d, J = 3.9 Hz, 1H, 4''-H), 6.91 (d, J = 3.9 Hz, 1H, 3''-H), 6.93 (d, J = 3.9 Hz, 1H, 3'-H), 7.15 (d, J = 3.9 Hz, 1H, 4'-H), 7.25-7.32 (m, 1H, 4-H), 7.43 (br t, J = 7.5 Hz, 2H, 3- y 5-H), 7.67 (br d, J = 7.5 Hz, 2H, 2- y 6-H), 8.07 (s, 1H, -CH=N), 9.09 (s, 1H, S=C-NH), 10.50 (s, 1H, C=N-NH) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 14.6 (OCH₂CH₃), 69.6 (OCH₂CH₃), 105.7 (C4''), 122.2 (C3''), 122.9 (C3'), 123.0 (C2'), 124.7 (C2 y C6), 126.3 (C4), 128.8 (C3 y C5), 132.4 (C4'), 134.8 (C5'), 137.6 (CH=N), 137.8 (C1), 141.7 (C2''), 165.7 (C5''), 175.0 (C=S) ppm. IR (Nujol) ν 3329 (NH), 3127 (=C-H), 1588, 1550, 1509, 1483, 1465, 1384, 1322, 1274, 1245, 1206, 1079, 1039, 912, 873, 779, 764, 743, 729, 703, 692, 614 cm⁻¹. C₁₈H₁₇N₃OS₃ (387.54): calcd. C 55.79, H 4.42, N 10.84, S 24.82; encontrado a C: 56.21, H 4.51, N 10.51; S 25.09.



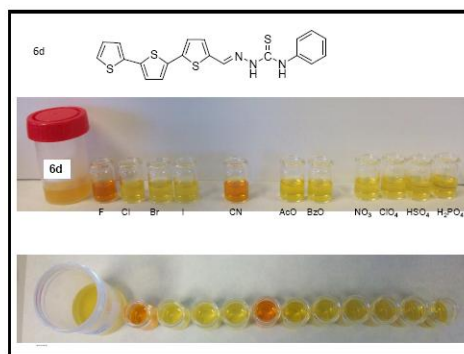
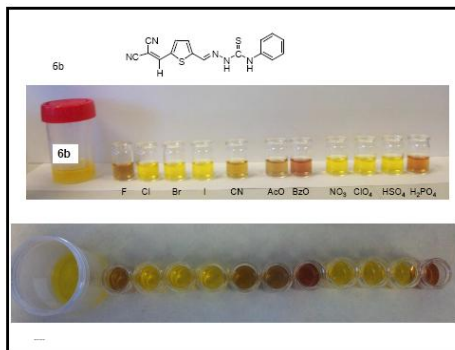
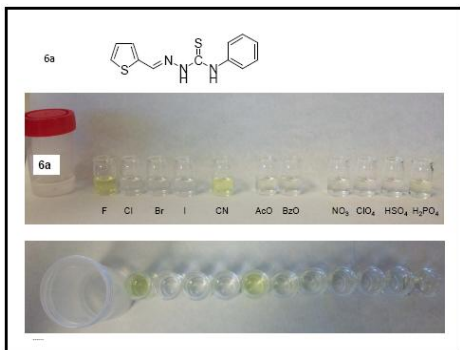
4-fenil-1-((5-(5-(tiofen-2-il)tiofen-2-il)tiofen-2-il)metilen)tiosemicarbazida (6d) sólido naranja (41%). Mp > 216 °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.05-7.18 (m, 8H, 4-H y thienyl-H), 7.21 (t, 2H, 3- y 5-H), 7.70 (d, 2H, 2- y 6-H), 7.97 (s, 1H, -CH=N), 9.09 (s, 1H, S=C-NH), 9.35 (s, 1H, C=N-NH) ppm. ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ = 124.6, 124.7, 125.2, 125.3, 125.6, 125.9, 126.1, 128.1, 128.6, 132.3, 134.8, 135.8, 136.3, 137.4, 137.6, 138.3, 139.0, 175.5 (C=S) ppm. IR (Nujol) ν 3310 (NH), 1742, 1586, 1546, 1463, 1456, 1377, 1307, 1270, 1202, 1169, 1156, 1076, 1059, 967, 922, 892, 783, 722, 703, 514 cm⁻¹. MS (FAB): m/z (%) = 426 ([M+H]⁺, 100), 424 (98), 394 (47), 338 (47), 288 (11). FAB-HRMS: calcd. para C₂₀H₁₅N₃S₄ 426.0221; encontrado a 426.0218.

6.6. RESULTADOS DE LAS RESPUESTAS ÓPTICAS PRELIMINARES DE LAS FURIL-TIOSEMICARBAZONAS EN PRESENCIA DE ANIONES

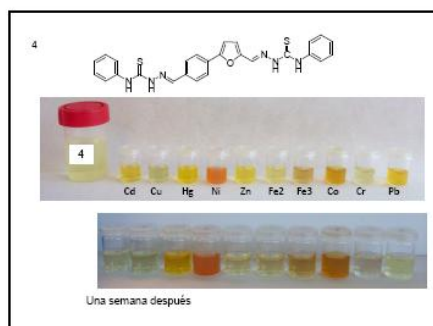
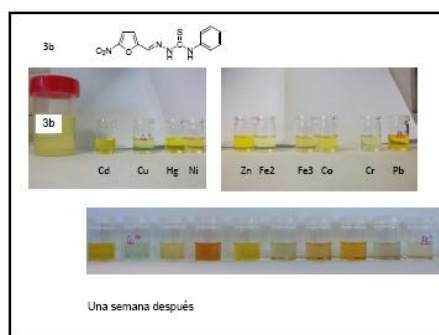
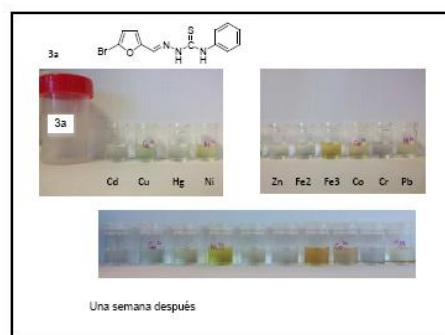
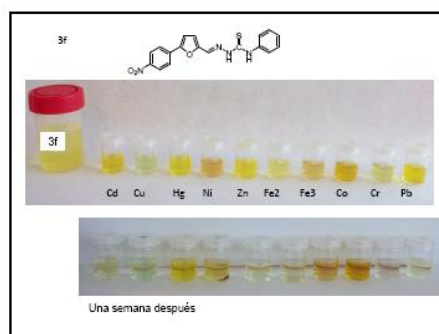
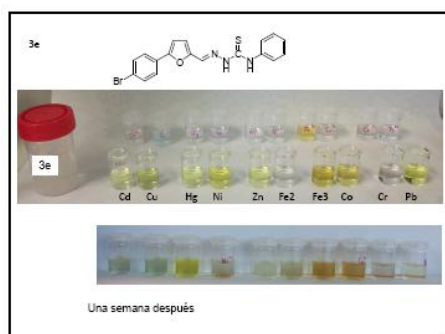
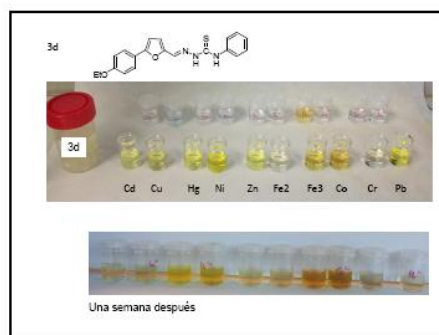
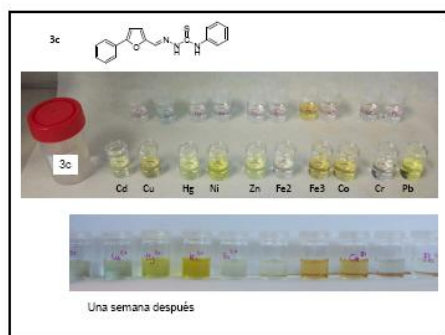




6.7. RESULTADOS DE LAS RESPUESTAS ÓPTICAS PRELIMINARES DE LAS (OLIGO)TIOFENIL-TIOSEMICARBAZONA EN PRESENCIA DE ANIONES



6.8. RESULTADOS DE LAS RESPUESTAS ÓPTICAS PRELIMINARES DE LAS FURIL-TIOSEMICARBAZONAS EN PRESENCIA DE CATIONES



6.9. RESULTADOS DE LAS RESPUESTAS ÓPTICAS PRELIMINARES DE LAS (OLIGO)TIOFENIL-TIOSEMICARBAZONA EN PRESENCIA DE CATIONES

