

UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE VALENCIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA



**Sensores químicos cromogénicos y fluorogénicos para la
detección de cationes y aniones.**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Tatiana Ábalos Aguado

Dirigida por:

Dr. Ramón Martínez Máñez

Dr. Félix Sancenón Galarza

Valencia 2011



D. RAMON MARTINEZ MANEZ, Catedrático de Universidad del Departamento de Química de la Universidad Politécnica de Valencia.

FELIX SANCENON GALARZA, Profesor Titular del Departamento de Química de la Universidad Politécnica de Valencia.

CERTIFICAN:

Que el trabajo que presenta Tatiana Ábalos Aguado en esta memoria, bajo el título “Sensores químicos cromogénicos y fluorogénicos para la detección de cationes y aniones” ha sido realizado bajo nuestra dirección en el Departamento de Química de la Universidad Politécnica de Valencia”. Y para que así conste, a efectos de su presentación para optar al grado de Doctor en Ciencias Químicas, expedimos la presente que firmamos en Valencia, a 15 de Julio de 2013.

Dr. Ramón Martínez Máñez

Dr. Félix Sancenón Galarza

“ toda esa gente que que conocido gracias

a la elaboración de esta tesis...

RESUMEN

El trabajo realizado durante esta Tesis Doctoral se puede dividir en tres bloques que se corresponden con la síntesis y estudio de distintas familias de sensores para la detección de cationes y aniones:

En primer lugar, se ha llevado a cabo la síntesis de una nueva familia de receptores cromogénicos L^1-L^6 basados en el 2,4,6-trifeniltiopirilio como unidad indicadora y macrociclos de distintos tamaños, conteniendo distintos heteroátomos, como unidades coordinantes. Las disoluciones en acetonitrilo de L^1-L^6 muestran una coloración azul intensa, debido a una banda de transferencia de carga en la región de 575-585 nm. Se estudió la variación del color de los receptores L^1-L^6 en acetonitrilo en la presencia de los cationes metálicos de Ag^+ , Cd^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{3+} , Hg^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} y Zn^{2+} . Se observó un desplazamiento hipsocrómico de la banda de transferencia de carga selectivo para los sistemas L^4-Pb^{2+} y L^5-Hg^{2+} . Todos los complejos formados han sido caracterizados mediante el cálculo de sus constantes de estabilidad utilizando el programa HYPERQUAD. Por otra parte, los receptores L^1-L^6 son poco fluorescentes pero la coordinación con ciertos cationes metálicos induce la aparición de una banda de emisión intensa centrada a 500 nm. Se obtuvieron resultados similares al adicionar protones, aparición de una banda de emisión intensa centrada a 500 nm ($\lambda_{ex} = 410$ nm), que se puede asignar a la protonación del átomo de nitrógeno de la anilina presente en esta familia de receptores. La adición de Cu^{2+} (aumento de 40 veces respecto a la emisión inicial) y Fe^{3+} (aumento de 44 veces respecto a la emisión inicial) también induce la aparición de la banda de emisión centrada a 500 nm. También L^4 y L^5 generaron una respuesta selectiva, con un aumento de 16 veces de la intensidad de emisión inicial, en presencia de Fe^{3+} y Cu^{2+} , respectivamente. Se estudió el comportamiento electroquímico de los receptores L^1-L^6 en acetonitrilo usando

platino como electrodo de trabajo y $[\text{Bu}_4\text{N}][\text{BF}_4]$ como electrolito. Esta familia de receptores muestra un proceso redox reversible en a $-0,46$ V vs SCE atribuido a la reducción del heterociclo tiopirilio. Se observó que el pico anódico sufre un desplazamiento en presencia de ciertos cationes metálicos. Por último se estudió el efecto en el espectro UV-visible de disoluciones en acetonitrilo de los receptores L^1 - L^6 en presencia de aniones observándose una notable decoloración en presencia de cianuro. Esta decoloración es debida al ataque nucleofílico del anión cianuro sobre ciertos átomos de carbono del heterociclo tiopirílico. Este ataque rompe la conjugación del sistema produciéndose una pérdida de color.

En la misma línea de actuación, se ha sintetizado un nuevo sensor (L^7) para la detección colorimétrica de cianuro mediante sustitución electrofílica aromática entre la N,N-dioctilnilina con perclorato de 2,6-difenilpirilio en DMF anhidro, seguido de la sustitución del átomo de oxígeno en el anillo de pirilio por un átomo de azufre con Na_2S . La base de la detección radica en la adición nucleofílica del anión cianuro al anillo aromático central del tiopirilio deficiente de electrones. Los resultados obtenidos en disolución orgánica, mostraron una respuesta selectiva al cianuro respecto a los aniones F^- , Cl^- , Br^- , I^- , AcO^- , NO_3^- , NCS^- , H_2PO_4^- y HSO_4^- . Para su empleo en medios acuosos se pensó en su encapsulación en micelas mediante el uso de un surfactante. Con el fin de superar la competencia del anión OH^- en el mecanismo de ataque, y al mismo tiempo encontramos en un pH en el que la especie nucleofílica CN^- exista, se seleccionó un pH de 9.5 (a un pH menor se produce la protonación del cianuro dando HCN). Los estudios espectroscópicos del sistema sensor/surfactante en agua muestran una detección sensible y selectiva de cianuro frente a otros aniones. Al adicionar cianuro a las disoluciones sensor/surfactante se produce una pérdida de intensidad de la banda del visible centrada a 575 nm. Esta pérdida progresiva de color se asigna a un ataque nucleofílico del anión cianuro sobre ciertos átomos de carbono del heterociclo tiopirilio. Este ataque rompe la conjugación del sistema produciéndose una pérdida de color. Por otro lado, se han realizado estudios de RMN- ^1H con el fin de comprobar sobre que carbonos del anillo de tiopirilio se produce el ataque. Se observa que el anión cianuro se adiciona a los carbonos C2 en un 75% y C4 en un 25%.

En segundo lugar, se ha estudiado el comportamiento UV-visible de una nueva familia de tiosemicarbazonas (L8-L16) conteniendo diferentes grupos π conjugados como furano, tiazol, bitiofeno, y ariltiofeno, en presencia de diferentes aniones. Las disoluciones de L^8 - L^{16} en acetonitrilo muestran bandas en la región de 326-407 nm que varían dependiendo de la fuerza electrón-dadora o electrón-aceptora de los sistemas heterocíclicos unidos a la tiosemicarbazona. Se estudiaron los comportamientos de estos receptores con los aniones F^- , Cl^- , Br^- , I^- , AcO^- , NO_3^- , NCS^- , $H_2PO_4^-$, HSO_4^- y CN^- mediante espectroscopia UV-visible. Se obtuvieron respuestas selectivas en presencia de los aniones F^- , AcO^- , $H_2PO_4^-$ y CN^- . Se han observado dos efectos diferentes, (i) un pequeño cambio batocrómico de la banda de absorción debido a la coordinación de los aniones con los protones de la tiourea y (ii) el crecimiento de una nueva banda desplazada hacia el rojo acompañado de un cambio en el color de la disolución, de color amarillo o amarillo pálido a rojo anaranjado, debido a la desprotonación de la tiourea. Este proceso de desprotonación depende de la acidez de los NH de la tiourea que está regulada por los grupos dadores o aceptores existentes en la estructura de cada receptor y en la basicidad de cada anión. Los estudios de fluorescencia realizados también estuvieron de acuerdo con los diferentes efectos observados en los estudios UV-visible. Se calcularon las constantes de estabilidad espectrofotométricamente utilizando el programa HYPERQUAD para los dos procesos (formación de complejos y desprotonación) en presencia de los aniones fluoruro y acetato. Por último se realizaron estudios de RMN- 1H para comprobar el proceso coordinación-desprotonación y la caracterización electroquímica del compuesto L^{10} en presencia de aniones.

Por último, se ha procedido a la síntesis, caracterización y al estudio de la respuesta frente a cationes metálicos (Ag^+ , Cd^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{3+} , Hg^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} y Zn^{2+}) de una familia de receptores cromogénicos funcionalizados con éteres corona y colorantes azoicos derivados del tiazol (L^{17} - L^{22}). El espectro UV-visible de estos receptores se caracteriza por la presencia de una banda de transferencia de carga centrada a 580 nm, responsable del color azul que presentan las disoluciones de estos compuestos en acetonitrilo. La coordinación selectiva de algunos cationes metálicos con la unidad macrocíclica de los receptores produce desplazamientos importantes de la banda del visible. Las respuestas más selectivas las presentaron

los receptores L^{20} y L^{21} con Pb^{2+} y Hg^{2+} , respectivamente. La presencia de estos dos cationes induce importantes desplazamientos hacia el azul de la banda de transferencia de carga. Estos desplazamientos hacia el azul son indicativos de una coordinación preferente con el macrociclo. El resultado más interesante es el obtenido con L^{21} . Así, a banda de transferencia de carga del receptor L^{21} sufre un desplazamiento de 180 nm en presencia de Hg^{2+} .

RESUM

El treball realitzat durant aquesta Tesi Doctoral es pot dividir en tres blocs que es corresponen amb la síntesi i estudi de diferents famílies de sensors per a la detecció de cations i anions:

En primer lloc, s'ha dut a terme la síntesi d'una nova família de receptors cromogènics L^1-L^6 basats en el 2,4,6-trifeniltiopirilio com a unitat indicadora i macrocicles de diferents mides, contenint diferents heteroàtoms, com a unitats coordinants. Les dissolucions en acetonitril de L^1-L^6 mostren una coloració blava intensa, a causa d'una banda de transferència de càrrega a la regió de 575-585 nm. Es va estudiar la variació del color dels receptors L^1-L^6 en acetonitril en la presència dels cations metàl·lics de Ag^+ , Cd^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{3+} , Hg^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} i Zn^{2+} . Es va observar un desplaçament hipsocròmic de la banda de transferència de càrrega selectiu per als sistemes L^4-Pb^{2+} i L^5-Hg^{2+} . Tots els complexos formats han estat caracteritzats mitjançant el càlcul de les seves constants d'estabilitat utilitzant el programa HYPERQUAD. D'altra banda, els receptors L^1-L^6 són poc fluorescents però la coordinació amb certs cations metàl·lics induïx l'aparició d'una banda intensa centrada a 500 nm. Es van obtenir resultats similars en addicionar protons, aparició d'una banda d'emissió intensa centrada a 500 nm ($\lambda_{ex} = 410$ nm), que es pot assignar a la protonació de l'àtom de nitrogen de l'anilina present en aquesta família de receptors. L'addició de Cu^{2+} (augment de 42 vegades respecte a l'emissió inicial) i Fe^{3+} (augment de 45 vegades respecte a l'emissió inicial) també induïx l'aparició de la banda d'emissió centrada a 500 nm. També L^4 i L^5 generen una resposta selectiva, augment de 18 vegades de la intensitat d'emissió inicial, en presència de Fe^{3+} i Cu^{2+} , respectivament. Es va estudiar el comportament electroquímic dels receptors L^1-L^6 en acetonitril usant platí com a elèctrode de treball i $[Bu_4N][BF_4]$ com electròlit. Aquesta família de receptors mostra un procés redox reversible en a -0,46 V vs SCE atribuït a la reducció del heterocicles tiopirilio. Es va observar que el pic anòdic pateix un desplaçament en presència de

certs cations metàl·lics. Finalment es va estudiar l'efecte en l'espectre UV-visible de dissolucions en acetonitril dels receptors L^1 - L^6 en presència d'anions observant-se una notable decoloració en presència de cianur. Aquesta decoloració és deguda a l'atac nucleofílic de l'anió cianur sobre certs àtoms de carboni del heterocicles tiopirilio. Aquest atac trenca la conjugació del sistema produint-se una pèrdua de color.

En la mateixa línia d'actuació, s'ha sintetitzat un nou sensor (L^7) per a la detecció colorimètrica de cianur mitjançant la substitució electrofílica aromàtica entre la N, N-dioctilnilina amb perclorat de 2,6-difenilpirilio en DMF anhidre, seguit de la substitució del àtom d'oxigen en l'anell de pirilio per un àtom de sofre amb Na_2S . La base de la detecció rau en l'addició nucleofílica l'anió cianur a l'anell aromàtic central del tiopirilio deficient d'electrons. Els resultats obtinguts en dissolució orgànica, van mostrar una resposta selectiva al cianur respecte als anions F^- , Cl^- , Br^- , I^- , ACO^- , NO_3^- , NCS^- , $H_2PO_4^-$ i HSO_4^- . Per a la seva ocupació en mitjans aquosos es va pensar en la seva encapsulació en micelles mitjançant l'ús d'un surfactant. Per tal de superar la competència de l'anió OH^- en el mecanisme d'atac, i al mateix temps trobar-nos en un pH en el qual existisca l'espècie nucleòfila CN^- , es va seleccionar un pH de 9.5 (a un pH menor es produeix la protonació del cianur donant HCN). Els estudis espectroscòpics del sistema sensor / surfactant en aigua, mostren una detecció sensible i selectiva de cianur enfront d'altres anions. En addicionar cianur a les dissolucions sensor / surfactant es produeix una pèrdua d'intensitat de la banda del visible centrada a 575 nm. Aquesta pèrdua progressiva de color s'assigna a un atac nucleofílic de l'anió cianur sobre certs àtoms de carboni del heterocicles tiopirilio. Aquest atac trenca la conjugació del sistema produint-se una pèrdua de color. D'altra banda, s'han realitzat estudis de RMN- 1H per tal de comprovar sobre que carbonis de l'anell de tiopirilio es produeix l'atac. S'observa que l'anió cianur s'addiciona als carbonis C2 en un 75% i C4 en un 25%.

En segon lloc, s'ha estudiat el comportament UV-visible d'una nova família de tiosemicarbazonas (L^8 - L^{16}) contenint diferents grups π conjugats com furà, tiazol, bitiofeno, i ariltiofeno, en presència de diferents anions. Les dissolucions de L^8 - L^{16} en acetonitril mostren bandes a la regió de 326-407 nm que varien depenent de la força electró-dadora o electró-acceptora dels sistemes heterocíclics units a la

tiosemicarbazona. Es van estudiar els comportaments d'aquests receptors amb els anions F^- , Cl^- , Br^- , I^- , ACO^- , NO_3^- , NCS^- , CN^- , $H_2PO_4^-$ i HSO_4^- mitjançant espectroscòpia UV-visible. Es van obtenir respostes selectives en presència dels anions F^- , ACO^- , CN^- i HSO_4^- . S'han observat dos efectes diferents, (i) un petit canvi batocròmic de la banda d'absorció a causa de la coordinació dels anions amb els protons de la tiourea i (ii) el creixement d'una nova banda desplaçada cap al vermell acompanyat d'un canvi en el color de la dissolució, de color groc o groc pàl·lid a vermell ataronjat, a causa de la desprotonació de la tiourea. Aquest procés de desprotonació depèn de l'acidesa dels NH de la tiourea que està regulada pels grups donadors o acceptors existents en l'estructura de cada receptor i en la basicitat de cada anió. Els estudis de fluorescència realitzats també van estar d'acord amb els diferents efectes observats en els estudis UV-visible. Es van calcular les constants d'estabilitat espectrofotomètricament utilitzant el programa HYPERQUAD per als dos processos (formació de complexos i desprotonació) en presència dels anions fluorur i acetat. Finalment es van realitzar estudis de RMN- 1H per comprovar el procés coordinació-desprotonació i la caracterització electroquímica del compost L^{10} en presència d'anions.

Finalment, s'ha procedit a la síntesi, caracterització i l'estudi de la resposta enfront de cations metàl·lics (Ag^+ , Cd^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{3+} , Hg^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} i Zn^{2+}) d'una família de receptors cromogènics funcionalitzats amb èters corona i colorants azoics derivats del tiazol (L^{17} - L^{22}). L'espectre UV-visible d'aquests receptors es caracteritza per la presència d'una banda de transferència de càrrega centrada a 580 nm, responsable del color blau que presenten les dissolucions d'aquests compostos en acetonitril. La coordinació selectiva d'alguns cations metàl·lics amb la unitat macrocíclic dels receptors produeix desplaçaments importants de la banda del visible. Les respostes més selectives les van presentar els receptors L^{20} i L^{21} amb Pb^{2+} i Hg^{2+} , respectivament. La presència d'aquests dos cations indueix importants desplaçaments cap al blau de la banda de transferència de càrrega. Aquests desplaçaments cap al blau són indicatius d'una coordinació preferent amb el macrocicle. El resultat més interessant és l'obtingut amb L^{21} . Així, la banda de transferència de càrrega del receptor L^{21} pateix un desplaçament de 180 nm en presència de Hg^{2+} .

ABSTRACT

The work done in this thesis can be divided into three sections that correspond to the synthesis and study of several families of sensors for the detection of cations and anions:

First, it has carried out the synthesis and characterization of a family of ligands containing different cation binding sites covalently connected to a thiopyrylium signalling reporter. The receptors L^1 - L^6 are able to signal the presence of certain metal cations *via* three different channels; electrochemically, fluorogenically and chromogenically. An acetonitrile solution of L^1 - L^6 shows a bright blue colour due to a charge-transfer band in the 575–585 nm region. The colour variation in acetonitrile of L^1 - L^6 in the presence of the metal cations Ag^+ , Cd^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{3+} , Hg^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} and Zn^{2+} has been studied. A selective hypsochromic shift of the blue band was found for the systems L^4 - Pb^{2+} and L^5 - Hg^{2+} . Additionally, L^1 - L^6 are poorly fluorescent but coordination with certain metal cations induces an enhancement of the fluorescence at ca 500 nm. For instance, the presence of Cu^{2+} and Fe^{3+} induced a remarkable 42-fold and 45-fold enhancement in the emission intensity of L^1 centred at 500 nm, respectively. Also remarkable was the 18-fold enhancement observed for L^4 and L^5 in the presence of Fe^{3+} and Cu^{2+} , respectively. The electrochemical behaviour of receptors L^1 - L^6 was studied in acetonitrile using platinum as a working electrode and $[Bu_4N][BF_4]$ as a supporting electrolyte. This family of receptors showed a one-electron reversible redox process at ca. -0.46 V *versus* sce attributed to the reduction of the thiopyrylium group. A moderate anodic shift in the presence of certain metal cations was observed. The effect in the UV-visible spectra of acetonitrile solutions of receptor L^1 - L^6 in the presence of anions was also studied. A remarkable bleaching was found in the presence of cyanide.

In the same line of action, has synthesized a new sensor (L^7) for colorimetric detection of cyanide by electrophilic aromatic substitution between N, N-

dioctylanilina with 2,6- difenilpirilio perchlorate in anhydrous DMF, followed by the replacement of oxygen atom in the pyrylium ring by a sulphur atom with Na_2S . The basis of the detection lies in the nucleophilic addition of cyanide anion to the central aromatic thiopyrilium ring. The results obtained in organic solution, showed a selective response to cyanide anions over F^- , Cl^- , Br^- , I^- , AcO^- , NO_3^- , NCS^- , H_2PO_4^- and HSO_4^- . For use in aqueous media thought encapsulated in micelles by using a surfactant. In order to overcome the competition of the anion OH^- in the mechanism of attack, and at same time a pH at which exist the CN^- nucleophilic species, we selected a pH of 9.5 (at lower pH protonation occurs giving cyanide HCN). Spectroscopic studies of the sensor system / surfactant in water, show a sensitive and selective detection of cyanide over other anions. By adding cyanide sensor solutions / surfactant is a loss of intensity of the visible band centered at 575 nm. This progressive loss of colour is assigned to a nucleophilic attack of cyanide anion on certain carbon atoms of the heterocycle tiopirilio. This attack breaks the conjugation of the system produces a loss of colour. Furthermore, studies have been conducted NMR- ^1H to check on that ring carbons occurs tiopirilio attack. It notes that the cyanide anion is added to the carbons C2 and C4 by 75% to 25%.

Second, we have studied the UV-visible behaviour of a new family of phenyl-thiosemicarbazone dyes ($\text{L}^8\text{-L}^{16}$) linked to different furan, thiazole, (bi)thiophene and arylthiophene π -conjugated bridges were synthesized in good yields and their response toward anions was studied. Acetonitrile solutions of $\text{L}^8\text{-L}^{16}$ show bands in the 326-407 nm region that are modulated by the electron donor or acceptor strength of the groups appended to the phenyl-thiosemicarbazone moiety. Anions of different shape such as F^- , Cl^- , Br^- , I^- , ACO^- , NO_3^- , NCS^- , CN^- , H_2PO_4^- and HSO_4^- were employed for the recognition studies. From these anions, only fluoride, cyanide, acetate and dihydrogen phosphate displayed sensing features. Two different effects were observed, (i) a low bathochromic shift of the absorption band due to coordination of the anions with the thiourea protons and (ii) the growth of a new red shifted band with a concomitant change of the solution from yellow or pale yellow to orange-red due to deprotonation. The extent of each process is a balance between the acidity tendency of the thioureido-NH donors modulated by the donor or acceptor groups in the structure of the receptors and the basicity of the anions. Fluorescence studies were also in agreement with the different effects observed on

the UV/Vis titrations. Stability constants for the two processes (complex formation + deprotonation) for selected receptors and the anions fluoride and acetate were determined spectrophotometrically using the program HYPERQUAD. Semiempirical calculations to evaluate the hydrogen-donating ability of the dyes and ^1H NMR titrations experiments with fluoride were carried out. A prospective electrochemical characterization of compound L^{10} in the presence of anions was also performed.

Finally, we proceeded to the synthesis, characterization and study of the response to metal cations (Ag^+ , Cd^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{3+} , Hg^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} and Zn^{2+}) from a family of receptors chromogenic functionalized crown ethers and azo-thiazole derivatives dyes (L^{17} - L^{22}). An acetonitrile solution of L^{17} - L^{22} shows a bright blue colour due to a charge-transfer band centred in 580 nm. The selective coordination of some metal cations with macrocyclic unit receptors produces significant move of the band of the visible. The responses showed more selective the L^{20} and L^{21} receivers with Pb^{2+} and Hg^{2+} , respectively. The presence of these two cations induces large shifts to the blue of the charge transfer band. These shifts toward the blue are indicative of a preferential coordination to the macrocycle. The most interesting result is obtained with L^{21} . Thus, charge transfer band L^{21} receptor undergoes a displacement of 180 nm in the presence of Hg^{2+} .

INDICE

| | |
|---|-----|
| OBJETIVOS | 21 |
| Capítulo I: INTRODUCCIÓN | 23 |
| 1. SENSORES QUÍMICOS | 23 |
| 1.1. Sensores químicos fluorogénicos | 29 |
| 1.2. Sensores químicos cromogénicos | 32 |
| 1.3. Sensores electroquímicos | 36 |
| 2. DISEÑO DE SENSORES QUÍMICOS | 38 |
| 2.1. Diseño de sensores químicos para el reconocimiento de aniones. | 38 |
| 2.2. Diseño de sensores químicos para el reconocimiento de cationes. | 57 |
| Capítulo II. SÍNTESIS DE NUEVOS SENSORES QUÍMICOS FUNCIONALIZADOS CON 2,4,6-TRIFENILTIOPIRILIO PARA LA DETECCIÓN DE CATIONES Y ANIONES | 87 |
| 1. INTRODUCCION Y OBJETIVOS | 87 |
| 2. RESULTADOS Y DISCUSION | 89 |
| 2.1. Sensores funcionalizados con 2,4,6-trifeniltiopirilio para la detección de cationes | 89 |
| 2.1.1. Procedimiento general para la síntesis de los receptores L ¹ -L ⁶ | 89 |
| 2.1.2. Estudios de coordinación de L ¹ -L ⁶ con cationes metálicos mediante UV-visible | 93 |
| 2.1.3. Estudios de coordinación de L ¹ , L ⁴ y L ⁵ con protones y con cationes metálicos mediante fluorescencia | 102 |
| 2.1.4. Estudios de coordinación de L ¹ , L ⁴ y L ⁵ con cationes metálicos mediante medidas electroquímicas | 109 |
| 2.1.5. Triple detección con los receptores L ¹ , L ⁴ y L ⁵ | 111 |
| 2.2. Sensores funcionalizados con 2,4,6-trifeniltiopirilio para la detección de aniones | 113 |
| 2.2.1. Estudios de coordinación de L ¹ -L ⁶ con aniones mediante UV-visible | 114 |

| | |
|--|-----|
| 2.2.2. Síntesis y caracterización del receptor L ⁷ | 119 |
| 2.2.3. Estudios de coordinación de L ⁷ con aniones en presencia de surfactantes mediante UV-visible. | 120 |
| 3. CONCLUSIONES. | 124 |
| 3.1. Receptores funcionalizados con 2,4,6-trifeniltiopirilio como sensores de cationes | 124 |
| 3.2. Receptores funcionalizados con 2,4,6-trifeniltiopirilio como sensores de aniones | 125 |
| 4. SECCIÓN EXPERIMENTAL | 126 |
| Capítulo III: SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS RECEPTORES CROMOGÉNICOS FUNCIONALIZADOS CON COLORANTES AZOICOS CONTENIENDO ANILLOS DE TIAZOL | 145 |
| 1. INTRODUCCION Y OBJETIVOS | 145 |
| 2. RESULTADOS Y DISCUSION | 148 |
| 2.1. Síntesis y caracterización de los receptores L ⁸ -L ¹³ | 148 |
| 2.2. Comportamiento UV-visible y RMN- ¹ H al coordinar con protones | 150 |
| 2.3. Comportamiento UV-visible al coordinar con cationes metálicos | 157 |
| 3. CONCLUSIONES | 166 |
| 4. EXPERIMENTAL | 168 |
| Capítulo IV: SÍNTESIS Y ESTUDIO DEL EMPLEO DE TIOSEMICARBAZONAS FUNCIONALIZADAS CON HETEROCICLOS PARA EL RECONOCIMIENTO MOLECULAR DE ANIONES | 175 |
| 1. INTRODUCCION Y OBJETIVOS | 175 |
| 2. RESULTADOS Y DISCUSION | 178 |
| 2.1. Procedimiento general para la síntesis de los receptores L ¹⁴ -L ²² | 178 |
| 2.2. Comportamiento UV-visible al coordinar con aniones | 180 |
| 2.3. Comportamiento fluorescente al coordinar con aniones | 190 |
| 2.4. Estudios de RMN- ¹ H en presencia de aniones. Cálculos mecanocuánticos | 194 |
| 2.5. Comportamiento electroquímico al coordinar con aniones | 199 |
| 3. CONCLUSIONES | 202 |
| 4. EXPERIMENTAL | 204 |
| ANEXO: ARTICULOS PUBLICADOS. | 211 |

OBJETIVOS

El objetivo general que se pretende en esta Tesis Doctoral es el desarrollo de métodos de detección basados en el uso de sensores químicos para lograr una determinación selectiva y sensible hacia especies potencialmente peligrosas para el medio ambiente, como el catión mercurio (II) y el anión cianuro. Además, se pretende una generación rápida y cuantitativa de la señal mediante distintos canales de respuesta de tal forma que la detección pueda realizarse vía cromogénica, fluorogénica, electroquímica o mediante la combinación de varios canales.

Los objetivos específicos planteados son:

- Desarrollar sensores ópticos y electroquímicos para la determinación selectiva y rápida de aniones y cationes.
- Estudiar selectividad hacia distintos analitos mediante modificaciones en la estructura de los centros de coordinación y unidades de señalización.
- Caracterizar analíticamente y proponer los mecanismos de detección de los diferentes sensores desarrollados.

Capítulo I: INTRODUCCIÓN

1. SENSORES QUÍMICOS

La química supramolecular aplicada al desarrollo de sensores químicos para la detección de especies iónicas ha experimentado gran auge en los últimos años¹ Estos sensores, generalmente se componen de dos subunidades (i) una subunidad coordinante y (ii) una subunidad indicadora.² En la unidad coordinante, se lleva a cabo la coordinación selectiva con un analito determinado y se diseña, por lo general, teniendo en cuenta principios de coordinación y de química supramolecular. La coordinación en esta unidad modula alguna propiedad física de la unidad indicadora y, por lo tanto, es capaz de transformar el evento molecular de la coordinación del analito en una señal macroscópica fácilmente medible.

Los quimiosensores o sensores químicos responden de distinta manera ante la interacción con un analito. Este hecho se debe a la naturaleza del sensor y permite clasificarlos en función del sistema indicador. Los principales sistemas indicadores, ampliamente utilizados, son tres: grupos fluorescentes,³ cromogénicos⁴ y sistemas redox activos.⁵ Estos transforman el fenómeno de coordinación en una señal

¹ E. V. Anslyn, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 687.

² R. Martínez-Mañez y F. Sancenón, *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 4419.

³ (a) R. Martínez-Mañez y F. Sancenón, *J. Fluoresc.*, **2005**, 15, 267; (b) T. Gunnlaugsson, H. D. P. Ali, M. Glynn, P. E. Kruger, G. M. Hussey, F. M. Pfeffer, C. M. G. dos Santos y J. Tierney, *J. Fluoresc.*, **2005**, 15, 287; (c) A. P. de Silva, H. Q. N. Gunaratne, T. Gunnlaugsson, A. J. M. Huxley, C. P. McCoy, J. T. Rademacher y T. E. Rice, *Chem. Rev.*, **1997**, 97, 1515; (d) S. K. Kim, D. H. Lee, J. -H. Hong y J. Yoon, *Acc. Chem. Res.*, **2009**, 42, 23.

⁴ (a) R. Martínez-Mañez y F. Sancenón, *Coord. Chem. Rev.*, **2006**, 250, 3081; (b) C. Suksai y T. Tuntulani, *Chem. Soc. Rev.*, **2003**, 32, 192; (c) V. Amendola, D. Esteban-Gómez, L. Fabbrizzi y M. Licchelli, *Acc. Chem. Res.*, **2006**, 39, 343.

⁵ (a) P. D. Beer, *Chem. Commun.*, **1996**, 689; (b) P. D. Beer, *Coord. Chem. Rev.*, **2000**, 205, 131; (c) P. D. Beer, J. Cadman, J. M. Lloris, R. Martínez-Mañez, J. Soto, T. Pardo y M. D. Marcos, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2000**, 1805; (d) J. M. Lloris, R. Martínez-Mañez, M. E. Padilla-Tosta, T. Pardo, J. Soto, P. D. Beer, J. Cadman y D. K. Smith, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1999**, 2359; (e) M. E. Padilla-Tosta, R. Martínez-Mañez, T. Pardo, J. Soto y M. J. López-Tendero, *Chem. Commun.*, **1997**, 887.

medible, a través de un cambio en la emisión de fluorescencia, color, o variación en el potencial redox, respectivamente. Los dos primeros pertenecen al grupo de sensores ópticos, el último pertenece al grupo de los sensores electroquímicos.

Los sistemas cromogénicos se caracterizan por una respuesta muy rápida y detectable por el ojo humano ya que al interactuar con los analitos cambian de color. En cambio, los sistemas fluorogénicos no permiten una detección visual “*in situ*” pero se caracterizan por su gran sensibilidad y especificidad. Los sistemas electroquímicos han demostrado su gran aplicabilidad desde los años 30, debido a su simplicidad y bajo costo.

Los dos componentes básicos, es decir, la subunidad coordinante y la subunidad indicadora, pueden estar organizados de diferente forma conduciendo a tres aproximaciones básicas para el desarrollo de quimiosensores. La aproximación más empleada es aquella en la que ambas subunidades están conectadas a través de un enlace covalente.^{2,3} La mayoría de los sensores químicos descritos se basan en la aproximación unidad coordinante-unidad indicadora, donde ambas unidades se encuentran unidas directamente o mediante un grupo espaciador (figura 1). Esta aproximación está basada en las interacciones biológicas que se dan en las enzimas y los anticuerpos donde el fenómeno de reconocimiento molecular implica la unión selectiva de un sustrato con un receptor con la finalidad de llevar a cabo una función específica. Para un tener un reconocimiento efectivo, una de las moléculas debe poseer una cavidad con la forma y el tamaño óptimo para acoger al huésped. Para ello debe de contener unidades coordinantes capaces de interactuar con ciertos grupos funcionales presentes en el huésped. A pesar de la alta especificidad que alcanzan los sensores biológicos presentan muchas desventajas (son sensibles al pH del medio, a los agentes oxidantes y al calor) lo que dificulta su empleo como sensores para el reconocimiento de especies. Por ello, el diseño de sensores artificiales nos ofrece la posibilidad de sintetizar receptores con mayor estabilidad y de modular las propiedades físicas del receptor determinando la selectividad hacia un determinado analito de interés.

La segunda aproximación en el desarrollo de sensores químicos prescinde del enlace covalente entre la subunidad coordinante y la subunidad indicadora y se

basa en el empleo de ensayos de desplazamiento.⁶ En esta aproximación, la subunidad coordinante forma un complejo con un colorante y/o fluoróforo que es desplazado al añadir el analito en cuestión (figura 2). Hay que tener en cuenta, para un correcto funcionamiento del sensor, que la constante de formación del complejo subunidad coordinante-colorante tiene que ser menor que la constante de formación del complejo subunidad coordinante-analito. Además, las propiedades espectroscópicas del colorante cuando está formando el complejo con la subunidad coordinante tienen que ser diferentes de cuando esta libre. Mediante el empleo de esta aproximación se puede lograr un alto grado de selectividad mediante una selección cuidadosa del complejo unidad coordinante-analito de tal manera que la constante de formación de dicho complejo sea más alta que la de los complejos que pudiese formar la unidad coordinante con las posibles especies interferentes.

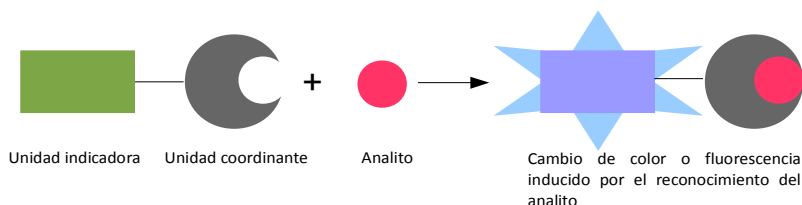


Figura 1. Aproximación unidad coordinante-unidad indicadora para el desarrollo de un sensor químico.

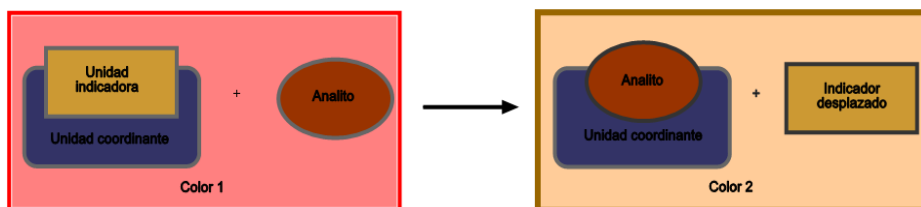


Figura 2. Aproximación de desplazamiento para el desarrollo de un sensor químico.

Una característica común a ambas aproximaciones es que la unión del analito con el sensor químico es un proceso reversible. Esto permite medir la concentración del analito en el equilibrio. Esto no sucede en la última aproximación empleada para en el desarrollo de sensores que es el empleo de dosímetros químicos.

⁶ S. L. Wiskur, H. Aït-Haddou, J. J. Lavigne y E. V. Anslyn, *Acc. Chem. Res.*, **2001**, 34, 963.

Un dosímetro químico es un compuesto que puede sufrir una reacción selectiva con un determinado analito y cambiar alguna de sus propiedades físicas. Este cambio en las propiedades físicas nos va a permitir la detección del analito en cuestión.⁷ En los últimos años, la aproximación del dosímetro químico ha sido muy empleada para preparar sistemas selectivos de detección de iones y especies neutras debido a su alta selectividad (la reacción solo se produce con el analito seleccionado) y a que suelen funcionar bien en agua o en medios acuosos. Por el contrario, su principal desventaja, es que reaccionan de forma irreversible con el analito por lo que sólo pueden utilizarse para una única determinación.

Las tres aproximaciones empleadas junto con los tres tipos de unidades indicadoras más usadas (grupos fluorescentes, colorantes orgánicos, y grupos redox-activos) ha llevado, en los últimos años, al desarrollo de un gran número de sensores selectivos para un gran número de especies químicas, en particular aniones, cationes y moléculas neutras. Además, la versatilidad de estos protocolos ha dado lugar al desarrollo de receptores que responden de una forma no específica, pero de manera diferente, a un grupo de analitos similares y que permiten aplicar protocolos de tratamiento estadístico de datos a una red de sensores para conseguir una discriminación efectiva.⁸

En los últimos 20 años se han descrito muchísimos ejemplos de sensores fluorogénicos, cromogénicos y electroquímicos mediante la aplicación de los tres protocolos citados anteriormente. Pese a esta ingente cantidad de ejemplos, existen pocos trabajos relacionados con la síntesis de receptores capaces de

⁷ (a) V. Dujols, F. Ford y A. W. Czarnik, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 7386; (b) O. Rusin, N. S. St Luce, R. A. Agbaria, J. O. Escobedo, S. Jiang, I. M. Warner, F. B. Dawan, K. Lian y R. M. Strongin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 438; (c) M. Tomasulo, S. Sortino, A. J. P. White, F. M. Raymo, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 744; (d) Y. K. Yang y J. Tae, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 5721; (e) S. Y. Kim y J. I. Hong, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 3109; (f) M. Comes, M. D. Marcos, R. Martínez-Máñez, M. C. Millán, J. V. Ros-Lis, F. Sancenón, J. Soto y L. A. Villaescusa, *Chem.–Eur. J.*, **2006**, 12, 2162; (g) S. Basurto, T. Torroba, M. Comes, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, L. A. Villaescusa y P. Amorós, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 5469; (h) A. B. Descalzo, D. Jiménez, J. El Haskouri, D. Beltrán, P. Amorós, M. D. Marcos, R. Martínez-Máñez y J. Soto, *Chem. Commun.*, **2002**, 562.

⁸ (a) S. L. Wiskur, P. N. Floriano, E. V. Anslyn y J. T. McDevitt, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2003**, 42, 2070; (b) J. J. Lavigne y E. V. Anslyn, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2001**, 40, 3118; (c) K. J. Albert, N. S. Lewis, C. L. Schauer, G. A. Sotzing, S. E. Stitzel, T. P. Vaid y D. R. Walt, *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 2595; (d) R. Martínez-Máñez, J. Soto, E. García-Breijo, L. Gil, J. Ibáñez y E. Llobet, *Sens. Actuators, B*, **2005**, 104, 302; (e) B. García-Acosta, X. Albiach-Martí, E. García, L. Gil, R. Martínez-Máñez, K. Rurack, F. Sancenón y J. Soto, *Chem. Commun.*, **2004**, 773; (f) B. García-Acosta, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, J. Soto, K. Rurack, M. Spieles, E. García-Breijo y L. Gil, *Inorg. Chem.*, **2007**, 46, 3123.

mostrar cambios en dos o más tipos de señales después de la coordinación con un analito (sensores multicanal). Por otra parte, en la última década, algunos grupos de investigación se han interesado en la inclusión de más de una unidad indicadora en la estructura de ciertos receptores.^{9,10} Así, entre los trabajos más recientes relacionados con la preparación de receptores funcionalizados con más de una unidad indicadora, podemos citar los de Delavaux-Nicot,¹¹ centrados en el desarrollo de sensores para cationes funcionalizados con ferroceno y *N,N*-dietilbenceno y los de Beer,¹² basados en el empleo de macrociclos funcionalizados con complejos de rutenio (II), complejos de osmio(II)bipiridilferroceno y cobaltoceno. Dentro de este concepto de receptores con múltiples unidades indicadoras son también destacables los trabajos publicados por Shimidzu y Lehn.¹³ Estrechamente relacionado con el tema, Martínez-Máñez y colaboradores, han sintetizado receptores basados en aza-oxamacrociclos, que contienen antraceno como unidad fluorescente y ferroceno como unidad electroactiva.¹⁴ Finalmente, el grupo de investigación liderado por Pedro Molina ha desarrollado varios receptores “multicanal” basados en 1,3,7,9-tetraaza[9]ferrocenofano donde las unidades ferroceno y antraceno están conectadas mediante ureas que actúan como unidad coordinante¹⁵ y también han

⁹ (a) A. P. de Silva, D. B. Fox, T. S. Moody y S. M. Weir, *Trends Biotechnol.*, **2001**, 19, 29; (b) A. P. de Silva y N. D. McClenaghan, *Chem.-Eur. J.*, **2004**, 10, 574; (c) A. P. de Silva, Y. Leydet, C. Lincheneau y N. D. McClenaghan, *J. Phys.: Condens. Matter*, **2006**, 18, S1847; (d) K. Rurack, A. Koval'chuck, J. L. Bricks y J. L. Slominskii, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 6205; (e) A. P. de Silva y N. D. McClenaghan, *Chem. Eur. J.*, **2002**, 8, 4935.

¹⁰ (a) A. P. de Silva, H. Q. N. Gunaratne y C. P. McCoy, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 7891; (b) H.F. Ji, R. Dabestani y G. M. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 9306; (c) S. A. de Silva, B. Amorelli, D. C. Isidor, K. C. Loo, K. E. Crooker e Y. E. Pena, *Chem. Commun.*, **2002**, 1360; (d) A. P. de Silva, G. D. McClean y S. Pagliari, *Chem. Commun.*, **2003**, 2010; (e) B. Bag y P. K. Bharadwaj, *Chem. Commun.*, **2005**, 513; (f) A. M. Costero, J. Sanchis, S. Gil, V. Sanz, J. A. G. Williams y J. Mater. Chem., **2005**, 15, 2848; (g) K. Kubo y A. Mori, *J. Mater. Chem.*, **2005**, 15, 2902; (h) M. D. Lankshear, A. R. Cowley y P. D. Beer, *Chem. Commun.*, **2006**, 612; (i) D. C. Magri, G. J. Brown, G. D. McClean y A. P. de Silva, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 4950; (j) M. de Sousa, B. de Castro, S. Abad, M. A. Miranda y U. Pischel, *Chem. Commun.*, **2006**, 2051.

¹¹ (a) J. Maynadie, B. Delavaux-Nicot, S. Fery-Forgues, D. Lavabre y R. Mathieu, *Inorg. Chem.*, **2002**, 41, 5002; (b) B. Delavaux-Nicot y S. Fery-Forgues, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **1999**, 1821.

¹² (a) P. D. Beer, A. R. Graydon y L. R. Sutton, *Polyhedron*, **1996**, 15, 2457; (b) P. D. Beer y F. J. Szemes, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 2245; (c) P. D. Beer, A. R. Graydon, A. O. M. Johnson y D. K. Smith, *Inorg. Chem.*, **1997**, 36, 2112.

¹³ (a) T. Saika, T. Iyoda, K. Honda y T. Shimidzu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1993**, 1181; (b) T. Iyoda, T. Saika, K. Honda y T. Shimidzu, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 5429; (c) T. Shimidzu, T. Iyoda y K. Honda, *Pure Appl. Chem.*, **1988**, 60, 1025; (d) F. P. Funeriu, J. M. Lehn, K. M. Fromm y D. Fenske, *Chem. Eur. J.*, **2000**, 6, 2103; (e) J. M. Lehn, *Chem. Eur. J.*, **2000**, 6, 2097.

¹⁴ F. Sancenón, A. Benito, F. J. Hernández, J. M. Lloris, R. Martínez- Máñez, T. Pardo y J. Soto, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2002**, 866.

¹⁵ (a) F. Otón, A. Espinosa, A. Tárraga, C. Ramírez de Arellano y P. Molina, *Chem. Commun.*, **2004**, 1658. (b) F. Otón, A. Tárraga, A. Espinosa, M. D. Velasco y P. Molina, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71,

preparado [3,3]ferrocenofanos funcionalizados con guanidinas (como unidad coordinante) y naftaleno o 2-amino-5-nitropiridina como unidades indicadoras.¹⁶ Finalmente, el mismo grupo, desarrolló un sensor con tres tipos de respuesta, basado en un anillo de deazapurina unido, mediante un enlace covalente, con un ferroceno. Este receptor es capaz de detectar selectivamente Pb^{2+} mediante un cambio en el potencial redox, intensidad de emisión fluorescente, y color en acetonitrilo.¹⁷

Una segunda clase de sensores químicos, estrechamente relacionados con los sensores multicanal citados más arriba, y capaces de generar varios tipos de señal son los que están funcionalizados con solo una subunidad indicadora capaz de dar dos o más señales medibles. Los ejemplos relacionados con el empleo de unidades indicadoras que muestran variaciones simultaneas de color y de intensidad de fluorescencia son bastante comunes.^{18,19,20} Así, Martínez-Máñez y colaboradores, prepararon una familia de receptores conteniendo distintas unidades coordinantes (éteres corona) funcionalizados con 1-aminofenil-1,2,2-tricianoetileno como unidad indicadora. Estos receptores fueron capaces de dar una respuesta simultánea redox, cromogénica y fluorogénica en presencia de ciertos cationes.²¹ Uno de los pocos ejemplos de un receptor con cuatro canales ha sido publicado recientemente. Este receptor está formado por dos éteres corona, como unidad coordinante de cationes, unidos covalentemente con un complejo de rutenio tris(diimina)fenantrolina, que actúa como unidad indicadora. Este receptor es capaz de detectar selectivamente los cationes Cu^{2+} , Pb^{2+} , y Hg^{2+} mediante cambios en la banda de absorción, en la intensidad de emisión, desplazamientos en el potencial redox y cambios en la quimioluminiscencia.²²

4590.

¹⁶ F. Otón, A. Espinosa, A. Tárraga, C. Ramírez de Arellano y P. Molina, *Chem. Eur. J.*, **2007**, 13, 5742.

¹⁷ F. Zapata, A. Caballero, A. Espinosa, A. Tárraga y P. Molina, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 41.

¹⁸ M. Boiocchi, L. Fabbrizzi, M. Licchelli, D. Sacchi, M. Vázquez y C. Zampa, *Chem. Commun.*, **2003**, 1812.

¹⁹ A. P. de Silva, H. Q. N. Gunaratne y M. Lynch, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1995**, 685.

²⁰ (a) M. Yuan, Y. Li, J. Li, C. Li, X. Liu, J. Lv, J. Xu, H. Li, S. Wang y D. Zhu, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 2313; (b) M. Zhu, M. Yuan, X. Liu, J. Xu, J. Lv, C. Huang, H. Liu, Y. Li, S. Wang y D. Zhu, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 1481.

²¹ (a) D. Jiménez, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón y J. Soto, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1257. (b) D. Jiménez, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, J. V. Ros-Lis, J. Soto, A. Benito y E. García-Breijo, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2005**, 2393.

²² M. Schmittl y H. W. Lin, *W. Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 893.

1.1. Sensores químicos fluorogénicos

La fluorescencia es un proceso de emisión en el cual las moléculas son excitadas por la absorción de radiación electromagnética. Las especies excitadas se relajan al estado fundamental, liberando su exceso de energía en forma de fotones. Una de las características más atractivas de los métodos de fluorescencia es su sensibilidad inherente, la cual es con frecuencia, de uno a tres órdenes de magnitud mejor que las de la espectroscopía de absorción. No obstante, los métodos de fluorescencia se aplican mucho menos que los métodos de absorción debido al número relativamente limitado de sistemas químicos que son fluorescentes.

Un sensor químico fluorogénico, construido mediante la aproximación unidad coordinante-unidad indicadora, está compuesto por un fluoróforo unido covalentemente a un receptor con capacidad coordinante. La unidad coordinante es la responsable de la selectividad y eficiencia de coordinación con un ion determinado. Esta selectividad y eficiencia depende de tres factores: naturaleza de la unidad coordinante, características químicas del ion y disolvente en el que se va a estudiar la interacción. La interacción del ion con la unidad coordinante va a influenciar en los procesos fotoluminiscentes de la unidad indicadora con los consiguientes cambios que van a permitir su detección. En general, la adición del ion puede producir la aparición o desaparición de fluorescencia, el desplazamiento de una banda de emisión ya existente o cambios más o menos importantes en la intensidad. Entre los procesos que gobiernan estos cambios podemos citar:

- Transferencia electrónica fotoinducida (PET).
- Transferencia de energía (EET).
- Transferencia de carga (CT).
- Formación de excímeros.
- Cambios en la rigidez molecular
- Efecto de átomo pesado.

La *transferencia electrónica fotoinducida* y la *desactivación por transferencia de energía* se encuentran esquematizados en la Figura 3, donde la molécula en estado fundamental (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 intermedia entre la del HOMO y la del LUMO del fluoróforo. Una nueva transferencia electrónica desde el LUMO del fluoróforo al orbital externo restaura el estado fundamental (III), esto es lo que se denomina una transferencia electrónica fotoinducida (PET). Cuando el proceso en vez de secuencial es sincrónico, es decir, si ocurre un intercambio simultáneo de dos electrones del LUMO al orbital externo y de éste al HOMO, se habla de desactivación por transferencia de energía (EET). Lo que se observa a nivel macroscópico es una baja intensidad de emisión (PET) o ausencia total de fluorescencia (EET). Cuando se produce la coordinación con un determinado ion (IV) el orbital externo que se situaba entre el HOMO y el LUMO del fluoróforo baja en energía (Figura 3). Puesto que ahora no es posible un mecanismo de desactivación por transferencia de electrones o de energía, el complejo excitado (V), puede pasar al estado fundamental (VI) emitiendo radiación fluorescente. A nivel macroscópico se observa un cambio de la intensidad de emisión y por lo tanto detección del analito.

Cuando un sensor químico posee un grupo electrón dador conjugado con un grupo electrón aceptor, se produce una *transferencia de carga* intramolecular del dador al aceptor tras la excitación. El cambio en el momento dipolar produce un desplazamiento de Stokes. Cuando el momento dipolar es mayor en el estado excitado que en el estado fundamental, al interaccionar el grupo dador con un catión, el estado excitado se desestabiliza más fuertemente que el estado fundamental, obteniéndose un desplazamiento de la banda hacia el azul. Por el contrario, cuando un catión interacciona con el grupo aceptor, incrementa el carácter electrón-aceptor de éste grupo, el espectro de absorción, por lo tanto se desplazará hacia el rojo, y el coeficiente de extinción molar aumentará. Estos fenómenos se pueden detectar en los espectros de fluorescencia o absorción.

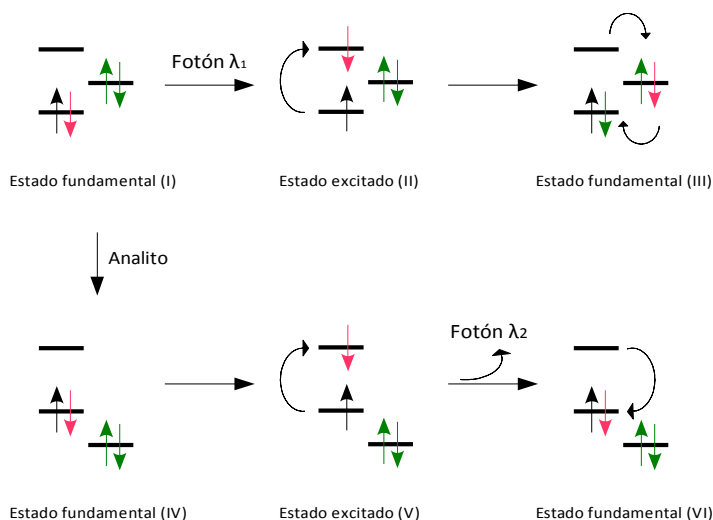


Figura 3. Esquema de reconocimiento molecular por medio de Transferencia electrónica fotoinducida.

Un *excímero* es un complejo formado entre dos fluoróforos, uno en el estado excitado y uno en el estado fundamental. Los dos fluoróforos pueden estar en la misma molécula o en dos moléculas distintas. El espectro de emisión del excímero suele ser distinto del fluoróforo que lo forma y aparece desplazado hacia el rojo debido a la estabilización por apilamiento π entre los fluoróforos y a la falta de modos vibracionales disponibles para relajar la energía por medios no emisivos. Así la formación o ruptura de excímeros, como resultado de la adición de un analito, sirve para detectar la presencia del mismo.

Cuando existen átomos de gran peso molecular aumenta la probabilidad de desactivación por cruzamiento entre sistemas que se traduce en una disminución de la fluorescencia, esta desactivación es debida al llamado *Efecto del Átomo pesado*.

Por último, el *aumento de la rigidez* es un factor estructural muy importante con capacidad de modificar la intensidad de la emisión. Experimentalmente se observa que la fluorescencia está particularmente favorecida en moléculas que posean una estructura rígida, es decir, todo lo que contribuye a establecer estructuras planas y rígidas favorecen la fluorescencia. Este efecto se debe a que las estructuras más

rígidas limitan las vibraciones, lo cual minimiza la desactivación por colisiones y por cruce intersistema.

1.2. Sensores químicos cromogénicos

Un cromóforo es un grupo de átomos responsables de la absorción en las regiones ultravioleta o visible. Así de una forma muy general, los sistemas con electrones π , son cromóforos en las regiones UV-Vis y los sistemas con electrones σ , son cromóforos en la región del UV lejano.

Un sensor químico cromogénico está compuesto por una unidad coordinadora y una unidad indicadora cromogénica, es decir, capaz de señalar la coordinación mediante un cambio en su coloración. Estas modificaciones se pueden observar a simple vista o usando un espectrofotómetro, donde el cambio de coloración es una consecuencia directa de la formación/desaparición, aumento/disminución de intensidad o desplazamiento de las bandas de absorción.

La espectrofotometría de absorción ultravioleta-visible fue uno de los primeros métodos físicos que se aplicó al análisis cuantitativo y a la determinación de estructuras. Las radiaciones ultravioleta y visible tienen en común que la absorción en ambas regiones provoca la excitación de electrones a niveles de energía superiores. Para excitar a los electrones fuertemente unidos se requiere, en general, fotones energéticos (longitud de onda corta), mientras que los electrones unidos débilmente (deslocalizados) pueden excitarse con radiación de longitud de onda más larga. A estos efectos resulta conveniente recordar la clasificación convencional de los orbitales moleculares en la capa de valencia de los compuestos orgánicos.

- *Orbitales σ y σ^** : Son orbitales moleculares localizados a lo largo del eje de unión de los átomos. Los orbitales σ generan una densidad electrónica elevada en la región internuclear teniendo un carácter fuertemente enlazante. Los orbitales σ^* , como todos los orbitales antienlazantes, presentan un plano nodal perpendicular al eje del enlace en la región internuclear y tienen un acentuado carácter antienlazante.

- *Orbitales π y π^** : Estos orbitales se emplean en la descripción de los enlaces múltiples. Las regiones de mayor densidad electrónica correspondiente a los mismos son aquellas colaterales al eje del enlace. El carácter enlazante o antienlazante de estos orbitales es menos acentuado que el de los orbitales σ .
- *Orbitales n* : Estos orbitales moleculares tienen un acentuado carácter local y describen pares electrónicos libres asociados con heteroátomos (O, S, N, halógenos). Energéticamente tienen carácter no-enlazante.

Cuando se absorbe luz ultravioleta o visible, son posibles seis tipos de bandas de absorción (sin tener en cuenta los espectros de resonancia de carga u resonancia electrónica de los iones y radicales orgánicos inestables) que se deben a las transiciones electrónicas $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$, $\sigma \rightarrow \sigma^*$, $n \rightarrow \sigma^*$, $d \rightarrow d$ y de transferencia de carga. Los distintos tipos de transiciones pueden identificarse claramente por la zona del espectro donde aparecen, por sus intensidades relativas y, en algunos casos por los desplazamientos observados al variar el disolvente.

- *Transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$* : Presentes sólo en compuestos insaturados. En ausencia de conjugación estas transiciones están centradas en el UV. Dan lugar a bandas intensas que pueden aparecer en UV cercano si la insaturación está conjugada.
- *Transiciones $n \rightarrow \pi^*$* : Presentes en compuestos insaturados con heteroátomos (grupos carbonilo, nitro, azo, tiocarbonilo). Dan lugar a bandas débiles usualmente en la región UV-cercano (baja energía de transición).
- *Transiciones $\sigma \rightarrow \sigma^*$* : Se presentan en todos los compuestos orgánicos. Son en general de gran energía (UV) e intensidad.
- *Transiciones $n \rightarrow \sigma^*$* : Se presentan en compuestos con heteroátomos (O,

N, S, halógenos), generalmente en la región cercana a los 200 nm. La intensidad es variable dependiendo de la naturaleza del orbital n.

- Transiciones $d \rightarrow d$: Se presenta en metales e involucran un salto electrónico entre sus orbitales d.
- Transferencia de carga: Transición electrónica en la cual una fracción importante de carga electrónica se transfiere de modo intramolecular desde una región, denominada “dadora de electrones”, a otra, denominada “aceptora de electrones”, (TC intramolecular), o bien de modo intermolecular, desde una entidad molecular a otra (TC intermolecular). Es típica en complejos dador-aceptor o en entidades moleculares multicromofóricas. Esta transferencia será la base de la mayoría de los sistemas cromogénicos para el reconocimiento molecular que veremos a continuación.

Puesto que los desplazamientos de los máximos de absorción y las variaciones en la intensidad de absorción son factores muy importantes, es preciso definir algunos conceptos relacionados (ver figura 4):

- Desplazamiento Batocrómico o desplazamiento hacia al rojo: Es el desplazamiento del máximo de absorción hacia longitudes de onda mayores. En el reconocimiento de cationes, si un catión interacciona con la parte aceptora, el estado excitado está más estabilizado que el fundamental, lo cual provoca un desplazamiento batocrómico (hacia el rojo) de la banda de absorción y emisión del cromóforo.
- Desplazamiento Hipsocrómico o desplazamiento hacia el azul: Desplazamiento hacia longitudes de onda más cortas. En el reconocimiento de cationes, si un catión interacciona con la parte dadora, esta es desestabilizada en un mayor grado que la parte aceptora, ocurriendo un desplazamiento hipsocrómico (hacia el azul).
- Efecto Hiperocrómico: Aumento de la intensidad de la absorción.

- Efecto Hipocrómico: Disminución en la intensidad de la absorción.

En el diseño de cromóforos dador-aceptor se pueden utilizar diferentes estrategias para optimizar los cambios de las bandas que se originarán tras la interacción con un analito. Se pretende con ello asegurar que si la interacción de la molécula sensora con una especie provoca un cambio de la banda, el cambio de color pueda ser observado a simple vista. Esto se consigue mediante la modificación estructural del fragmento molecular que une el grupo dador y el grupo aceptor. Para ello se pueden emplear varias aproximaciones como la sustitución de átomos por otros más electronegativos, la introducción de insaturaciones, el incrementando de la fuerza donante del dador o el incremento de la capacidad aceptora del aceptor.

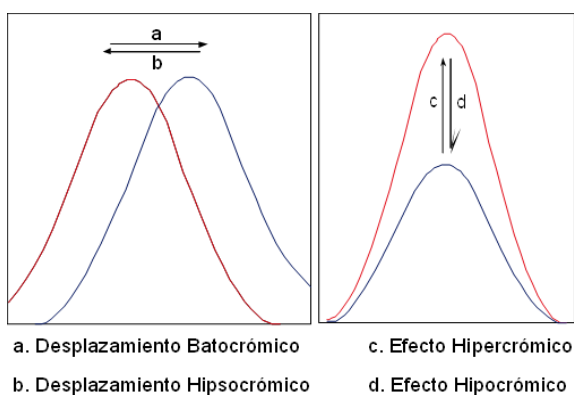


Figura 4. Desplazamientos de los máximos y variaciones en la intensidad de una banda de absorción tipo.

1.3. Sensores electroquímicos.

Los sensores electroquímicos han ganado importancia en las últimas décadas debido a que poseen un amplio intervalo de linealidad y tiempos de respuesta muy cortos. Por otro lado, los equipos necesarios, son económicos, de fácil mantenimiento y manejo.

Dentro de este tipo de sensores se encuentran los sensores potenciométricos (monitorización del voltaje), amperométricos (monitorización de la corriente) y conductimétricos (monitorización de la conductividad o resistencia).

El moldeado de los procesos de transferencia electrónica en los sistemas biológicos y la producción de nuevos catalizadores han generado la síntesis de receptores moleculares redox-activos constituidos por una estructura macrocíclica como centro coordinante y un centro redox-activo próximo al sitio de unión. Estos sistemas pueden ser diseñados para reconocer electroquímicamente la unión de (dependiendo de la complementariedad de la cavidad en el centro de unión) cationes, aniones o especies neutras, orgánicas e inorgánicas. La mayoría de los receptores redox-activos descritos hasta el momento contienen éteres corona y están diseñados para detectar y responder, particularmente, cationes metálicos del grupo IA y IIA. Estos sensores se pueden dividir de acuerdo si el grupo redox-activo sufre reducción u oxidación.²³

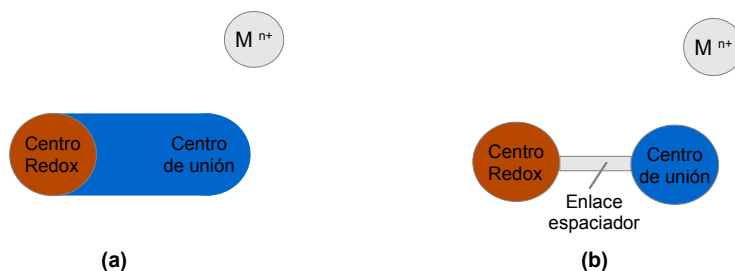


Figura 5. Descripción del concepto de reconocimiento electroquímico: unión electroquímicamente detectable de un catión metálico al centro de unión unido (a) directamente al centro redox-activo y (b) mediante el uso de un espaciador.²³

²³ P. D. Beer, *Chem. Soc. Rev.*, **1989**, 18, 409.

Por otro lado, existen una gran variedad de centros redox-activos orgánicos, organometálicos e inorgánicos incorporados en distintos receptores electroquímicos, capaces de detectar especies cargadas y neutras. Dentro de los centros redox-activos inorgánicos, los más usados para este propósito son los metalocenos, entre ellos los cobaltocenos y ferrocenos.²⁴

Cuando un metal de transición redox-activo se usa como unidad indicadora de un receptor, el fenómeno de unión con un anión se acopla con la transferencia electrónica existente, es decir, la unión del receptor con un anión cambia el potencial redox (acoplamiento) del metal de transición. Este desplazamiento electroquímico se representa como ΔE^0 , que corresponde a la diferencia entre el potencial redox del receptor complejado y el potencial en estado libre. Normalmente, la transferencia electrónica en el centro redox, modifica la afinidad del receptor hacia otra especie. El proceso de acoplamiento se describe termodinámicamente mediante la ecuación 1, donde K_{red} y K_{ox} , hacen referencia a las constantes de estabilidad de las formas oxidada y reducida del receptor:

$$nF(\Delta E^0) = RT \ln(K_{\text{ox}}/K_{\text{red}}) \quad (1)$$

Desde el punto de vista termodinámico, el valor del desplazamiento en el potencial redox se determina mediante la relación entre $K_{\text{ox}}/K_{\text{red}}$ (en valores absolutos). Como consecuencia, un receptor no necesita necesariamente tener una gran afinidad por un huésped para ser detectado. Si la transferencia electrónica genera un cambio suficiente en la estabilidad del receptor, la complejación con el analito puede ser observada mediante un cambio en su potencial redox. La unión con el analito estabiliza la forma oxidada del receptor, $K_{\text{ox}}/K_{\text{red}} > 1$ y el potencial redox del grupo en cuestión en el receptor se desplaza hacia valores más negativos (desplazamiento catódico). La relación $K_{\text{ox}}/K_{\text{red}}$ es pues una medida de como es de eficiente el acoplamiento entre el grupo metálico (unidad indicadora) y el sitio de unión del huésped.²⁵

²⁴ P.D. Beer y J. Cadman, *Coord. Chem. Rev.*, **2000**, 205, 131.

²⁵ S.R. Bayly y P.D. Beer, *Metal-Based Anion Receptor Systems*, Published online: 19 January **2008**.

2. DISEÑO DE SENSORES QUÍMICOS

2.1. Diseño de sensores químicos para el reconocimiento de aniones

Las especies aniónicas son esenciales en una amplia variedad de funciones en el mundo orgánico y mineral, y están asociados a una gran cantidad de procesos biológicos. En los procesos biológicos, estas especies tienen un papel fundamental en la biosíntesis de proteínas, regulación de enzimas, regulación del ADN y transporte de hormonas.²⁶ Además, su uso en la agricultura y en procesos industriales los convierte en potenciales contaminantes.²⁷ Muchas especies aniónicas (como sulfatos, nitratos y cianuros) se encuentran en medios acuosos, por este motivo es de gran interés el desarrollo de sensores químicos específicos para la detección de aniones en agua. Uno de los inconvenientes más importantes del empleo de estos sensores es que los aniones se encuentran fuertemente solvatados en medios acuosos. Esto genera una competencia fuerte entre el centro de coordinación y la fuerza de solvatación del analito con el agua por lo que, en muchos casos, la respuesta obtenida es muy pobre.²⁸

La identificación de aniones por métodos clásicos se realiza mediante reacciones específicas de cada anión en las que se pueda ver un cambio a simple vista: un cambio de color o la aparición de un precipitado al formarse un sólido insoluble. Sin embargo, la cuantificación de estos no se consigue de una forma directa.

Desde que en 1968 Park y Simmons describieron el primer receptor sintético para aniones capaz de encapsular iones cloruro, la investigación en este campo no ha dejado de aumentar, especialmente en los últimos 25 años.²⁹ Park y Simmons descubren que los átomos de nitrógeno de una molécula diaza-bicíclica adoptan dos configuraciones distintas, disponiendo su par de electrones solitario hacia el interior (endo) o hacia el exterior (exo) de la cavidad.³⁰ Cuando este compuesto se

²⁶ *Supramolecular Chemistry of Anions*; A. Bianchi, K. Bowman-James y E. García-España, Wiley-VCH, New York, **1997**.

²⁷ *Ullmann's Enciclopedia of Industrial Chemistry*, 6th ed., Wiley-VCH, New York, **1999**.

²⁸ *Supramolecular Chemistry of anions*. B. A. Moyer, P. V. Bonnesen, Wiley-VCH, Weinheim **1997**.

²⁹ (a) F. P. Schmitdchen y M. Berger, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1609. (b) P. D. Beer y P. A. Gale, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 486.

³⁰ C. H. Park y H. E. Simmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2431.

protona, el nitrógeno protonado adopta una configuración endo-endo disponiendo los dos hidrógenos hacia el interior de la cavidad, quedando protegidos y siendo más difícil su desprotonación. Este efecto se denomina “jaula de protones”.³¹ Estos complejos, se caracterizan estructuralmente en 1975,³² y son los que muchos consideran como las primeras manifestaciones de los complejos supramoleculares de aniones (ver figura 6).

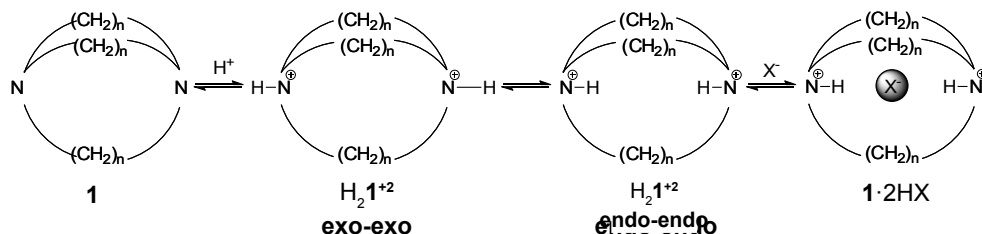


Figura 6. Receptor 1 descrito por Park y Simmons.

El diseño de receptores selectivos para aniones es más complejo que para cationes. Esto es debido a que los aniones pueden presentar diferentes geometrías (los cationes son esféricos), mayor tamaño y capacidad de modificar la carga según el pH del medio. En general, teniendo en cuenta todos estos factores, las interacciones electrostáticas suelen ser menores y hay que emplear otros tipos de interacciones supramoleculares (enlaces de hidrógeno, hidrofóbicas, etc.) para el desarrollo de estos receptores.³³ Pese a estas dificultades se han desarrollado muchos receptores abióticos para aniones, siendo los más abundantes los que coordinan halogenuros, cianuros, fosfatos o carboxilatos.³⁴

Los receptores de aniones se pueden dividir principalmente en dos categorías: receptores neutros y receptores con carga positiva. Los receptores neutros de aniones se basan en la formación de enlaces de hidrógeno con grupos NH

³¹ K. Kuldová, A. Corval, H. P. Trommsdorff y J. -M. Lehn, *J. Phys. Chem. A* **1997**, 101, 6950.

³² R. A. Bell, G. G. Christop, F. R. Foncek y R. E. Marsh, *Science* **1975**, 151.

³³ F. P. Schmitdchen y M. Berger, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1609.

³⁴ a) S. Basurto, O. Riant, D. Moreno, J. Rojo y T. Torroba, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4673; b) V. Alcázar, M. Segura, P. Prados y J. de Mendoza, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1033.

presentes en pirroles,³⁵ aminas,³⁶ amidas³⁷, urea³⁸/tioureas³⁹ o ácidos de Lewis. Por el contrario, los receptores aniónicos con carga positiva utilizan sales de amonio cuaternarias o sales de guanidinio como unidades coordinantes. Cuando estos receptores de aniones se funcionalizan, mediante un enlace covalente en la aproximación unidad coordinante-unidad indicadora, con un colorante o un fluoróforo se obtienen sensores ópticos (cromogénicos y fluorogénicos) de aniones. En el caso de sensores cromogénicos, las unidades indicadoras más frecuentes son grupos simples como azobenceno, nitrobenzoceno, indoanilina y antraquinona, o grupos con conjugación aromática extendida como quinoxalinas, oxadiazoles y porfirinas. En el caso de los sensores fluorogénicos las unidades indicadoras más frecuentes se basan en hidrocarburos aromáticos policíclicos (antraceno, naftaleno, pireno, etc.), heterociclos aromáticos (acridina, diazapireno, fenantridinio, etc.) o complejos luminiscentes de diferentes metales (rutenio, iridio, osmio, renio).

Teniendo en cuenta las tres aproximaciones empleadas en el desarrollo de sensores cromogénicos y fluorogénicos de aniones, los distintos grupos coordinantes y los posibles cromóforos y fluoróforos, a continuación pasaremos a describir algunos ejemplos significativos descritos en la abundante literatura relacionada con el tema. Los sensores descritos se han dividido en varios grupos teniendo en cuenta el anión hacia el que presentan la mayor selectividad. Esta clasificación nos va a permitir ver qué factores gobiernan la selectividad de un determinado sensor hacia el anión objeto de estudio y es diferente de las clasificaciones empleadas hasta la fecha que se basaban en el tipo de unidad

³⁵ (a) D. Aldakov, M. A. Palacios y P. Anzenbacher Jr., *Chem. Mater.* **2005**, *17*, 5238; (b) P. A. Gale, *Chem. Commun.* **2005**, *30*, 3761; (c) A. Baeyer, *Ver. Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, *19*, 2184; (d) P. A. Gale, J. L. Sessler, V. Král y V. Lynch, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5140; (e) P. A. Gale y J. L. Sessler y V. Král, *Chem. Commun.* **1998**, *1*; (f) P. A. Gale, P. Anzenbacher Jr. y J. L. Sessler, *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *222*, 57; (g) R. Nishiyabu y P. Anzenbacher Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8270.

³⁶ (a) J. Hodačová, M. Chadim, J. Zábada, J. Aguilar, E. García-España, S. V. Luis y J. F. Miravet, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2042; (b) R. J. Fitzmaurice, R. J. Fitzmaurice, G. M. Kyne, D. Douheret y J. D. Kilburn, *Perkin Trans. 1* **2002**, *841*; (c) J. Raker y T. E. Glass, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6113.

³⁷ D. Saravanakumar, N. Sengottuvelan, M. Kandaswamy, P. G. Aravindan y D. Velmurugan, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7255.

³⁸ E. J. Cho, B. J. Ryu, Y. J. Lee, K. C. Nam, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2607.

³⁹ (a) T. Gunnlaugsson, P. E. Kruger, P. Jensen, J. Tierney, H. D. P. Ali y G. M. Hussey, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10875; (b) A. P. Davis y J. B. Joos, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 143; (c) A. J. Ayling, M. N. Perez-Payan y A. P. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12716; (d) A. P. Davis, J. J. Perry y R. S. Warham, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4569.

indicadora presente en el sensor óptico.

2.1.1. Detección de halogenuros

Entre los halogenuros, el flúor, es el que tiene el radio iónico más pequeño de la familia y tiene propiedades químicas únicas. Su reconocimiento y detección es de interés debido a su importancia en el tratamiento clínico de la osteoporosis, en enfermedades relacionadas con su acumulación en los huesos y el papel que juega como contaminante ambiental.⁴⁰ Una ingestión aguda de grandes dosis o una ingestión continua de dosis más bajas de fluoruro pueden causar trastornos gástricos y renales, fluorosis dental y del esqueleto, y hasta la muerte. Por estas razones, es importante desarrollar nuevos métodos selectivos y sensibles para el seguimiento de la concentración de fluoruro. De los otros componentes de la familia, el Cl⁻ es esencial para la salud humana, y está presente en concentraciones relativamente elevadas en los fluidos extracelulares.⁴¹

Las ureas y tioureas son unidades coordinantes muy adecuadas para oxoaniones (vide infra) ya que pueden formar dos enlaces de hidrógeno N-H...O con dos átomos de oxígeno consecutivos. La interacción presenta una componente electrostática importante y su energía está relacionada con la basicidad intrínseca del anión. Por lo tanto, los valores de las constantes de formación de complejos varían en función de la basicidad del anión y otros parámetros como las limitaciones estéricas, lo que definirá la selectividad del receptor.⁴² De entre los haluros, el fluoruro tiene un tamaño comparable a la del oxígeno, pero tiene una carga negativa íntegra. Así, entre todos los aniones, el F⁻ establece una interacción N-H...F más fuerte que las que puedan presentar los demás haluros y oxoaniones. En particular, la interacción puede verse como una etapa avanzada de un proceso de transferencia protónica ya que el átomo de hidrógeno del grupo N-H está prácticamente unido al anión fluoruro mediante un enlace cuasi covalente. De hecho, al añadir un segundo fluoruro puede producirse la transferencia del protón del receptor ya que se forma la especie HF₂⁻ cuya

⁴⁰ S. Ayoob y A. K. Gupta, *Crit. Rev. Environ. Sci. Technol.* **2006**, 36, 433.

⁴¹ A. P. Davis D. N. Sheppard y B. D. Smith, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 348.

⁴² M. Boiocchi, L. Del Boca, D. E. Gómez, L. Fabbrizzi, M. Licchelli, y E. Monzani, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 16507.

estabilidad es muy elevada.

En la bibliografía se han descrito multitud de sensores cromogénicos y fluorogénicos para haluros, en particular para los aniones fluoruro y cloruro. La gran mayoría de los sensores para fluoruro hacen uso de reacciones químicas de desprotonación o de formación de enlaces B-F como eje central del mecanismo de la respuesta óptica. Por el contrario, los sensores para cloruros hacen uso de interacciones electrostáticas que inducen cambios de color o de intensidad de emisión como mecanismo. A continuación describiremos algunos ejemplos interesantes de sensores cromogénicos y fluorogénicos selectivos para fluoruros y cloruros.

Amilan et al⁴³ sintetizaron dos sensores colorimétricos para la detección selectiva de iones fluoruro mediante el uso de una antraquinona como unidad indicadora y dos ureas/tioureas como unidades coordinantes (ver figura 7). Tras la adición del ion fluoruro a disoluciones de ambos receptores en DMSO/CH₃CN 1:9 v/v, se produce un cambio de color de amarillo (bandas de absorción a 422 y 459 nm para los receptores **2** y **3**, respectivamente) a morado (bandas de absorción a 530 y 561 nm para los receptores **2** y **3**, respectivamente). Estos cambios de color y el desplazamiento batocrómico asociado son debidos a la formación de un complejo de los receptores con el fluoruro mediante enlaces de hidrógeno. Estos receptores no muestran afinidad por los otros haluros (Cl⁻, Br⁻, y I⁻).

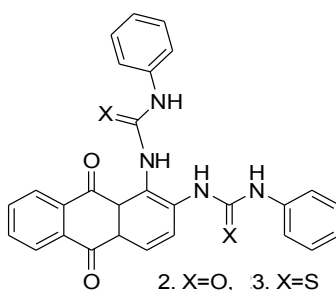


Figura 7. Receptores **2** y **3** descrito por Amilan et al.

Los sistemas conjugados que contienen átomos de boro, como el tri(9-antril)borano y tris[(10-dimesitilboril)-9-antril]borano, también han sido investigados

⁴³ D. Amilan Jose, D. K. Kumar, B. Ganguly y A. Das, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 3445.

como sensores químicos para iones fluoruro (ver figura 8).⁴⁴ Así, al complejar el receptor **4** con iones fluoruro, se observa una decoloración de la disolución naranja inicial. Esta decoloración es consecuencia directa de la desaparición de la banda del receptor **4** centrada a 470 nm y la aparición de dos nuevas bandas en la zona 360-400 nm. Estas nuevas bandas se asignan a transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ del grupo antrilo. Este cambio es consecuencia directa de la interrupción de la π -conjugación extendida a través de los orbitales p vacantes del átomo de boro por la formación de los correspondientes fluoroboratos. La constante de coordinación del sensor **4** con el ion fluoruro es bastante alta, mientras que las constantes de coordinación con los aniones AcO^- y OH^- tienen un valor notoriamente más pequeño. Este receptor no muestra sensibilidad hacia otros halogenuros como Cl^- , Br^- , y I^- , lo que demuestra su capacidad de detección selectiva para el ion fluoruro. El compuesto **5** que tiene cuatro átomos de boro en su estructura, también generó una respuesta cromogénica selectiva en presencia del anión fluoruro.

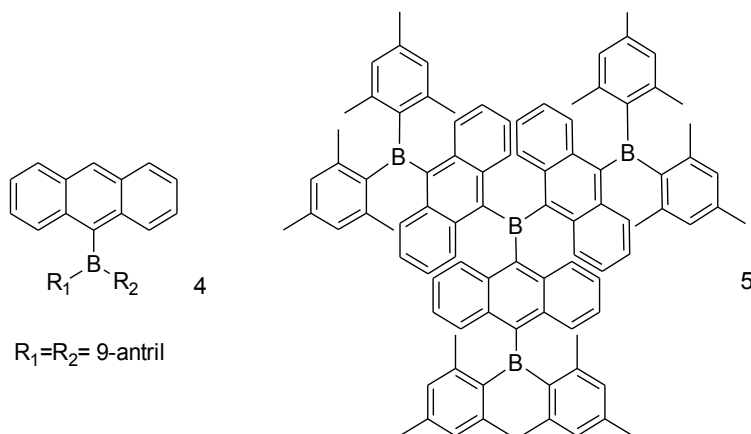


Figura 8. Receptores **4** y **5** descrito por Yamaguchi, Akiyama y Tamao.

El tricatió **6** (figura 9) sintetizado por Amendola y colaboradores,⁴⁵ es un ejemplo de receptor versátil para aniones. Forma complejos muy estables de estequiometría 1:1 (sensor:anión) con haluros obteniéndose la máxima selectividad para el ion cloruro. La alta estabilidad de los complejos se debe a la presencia de los grupos de piridinio con carga positiva, que realzan la tendencia

⁴⁴ S. Yamaguchi, S. Akiyama y Tamao, K., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11372.

⁴⁵ V. Amendola, M. Boiocchi, L. Fabbrizzi y A. Palchetti, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 5648.

de CH(1) para la formación de enlaces de hidrógeno, como consecuencia, el receptor puede establecer hasta seis enlaces de hidrógeno con aniones (tres de CH(1) y tres de los grupos NH del indol). Esto explica la afinidad notablemente mayor del sensor **6** hacia cloruro con respecto al fluoruro. De hecho, el fluoruro es demasiado pequeño para establecer los seis enlaces de hidrógeno posibles y sólo interacciona con uno de los brazos del receptor, mientras que el anión cloruro (más grande) sí es capaz de establecer los seis enlaces de hidrógeno. Por otra parte, la adición de un exceso de los aniones fluoruro y acetato induce una desprotonación de los grupos NH del indol, proceso que se ve reflejado en un desplazamiento batocrómico de la banda de absorción del receptor **6**.

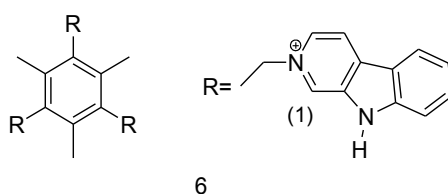


Figura 9. Receptor **6** descrito por Amendola et al.

2.1.2.. Detección de Carboxilatos

Los carboxilatos están presentes en una amplia variedad de biomoléculas y, en particular, en aminoácidos.⁴⁶ En especial, el reconocimiento y la detección de iones acetato es importante desde un punto de vista biológico. Así, la producción de acetato y su velocidad de oxidación ha sido utilizada con frecuencia como un indicador de la descomposición orgánica de sedimentos marinos.⁴⁷ Otro carboxilato importante es el citrato ya que este anión es un intermedio importante en el ciclo del ácido cítrico,⁴⁸ que es el eje central del metabolismo de la célula para la obtención de energía y para la síntesis de biomoléculas. Además, el anión citrato es un agente quelante que ayuda en la eliminación de los iones de metales pesados,⁴⁹ se utiliza como un anticoagulante para prevenir la coagulación de la

⁴⁶ R. J. Fitzmaurice, G. M. Kyne, D. Douheret y J. D. Kilburn, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **2002**, 841.

⁴⁷ T-Y. Ho, M. I. Scranton, G. T. Taylor, R. Varela, R. C. Thunell y F. Muller-Karger, *Limnol. Oceanogr.* **2002**, 47, 1119.

⁴⁸ H. A. Krebs, *Biochem. J.* **1940**, 34, 460.

⁴⁹ (a) M. Bött, *Arch. Microbiol.* **1997**, 167, 78; (b) B. P. Krom, H. Huttinga, J. B. Warner y J. S. Lolkema, *Arch. Microbiol.* **2002**, 178, 370.

sangre,⁵⁰ y es un aditivo en la industria alimentaria y farmacéutica. Por otra parte, la concentración de citrato en la orina se emplea para el diagnóstico de ciertas enfermedades.⁵¹

En la bibliografía existen numerosos sensores cromogénicos y fluorogénicos para la detección de carboxilatos. Una gran parte de los sensores para carboxilatos se sintetizan teniendo en cuenta la aproximación “unidad coordinante-unidad indicadora” y contienen, como unidades coordinantes, ureas y tioureas. Estas unidades coordinantes son capaces de formar complejos de tipo Y con carboxilatos mediante la formación de dos enlaces de hidrógeno. Recientemente se ha empleado también la aproximación de los ensayos de desplazamiento en la preparación de sensores cromogénicos y fluorogénicos para la detección de dicarboxilatos y tricarboxilatos. A continuación, describiremos algunos ejemplos significativos de sensores ópticos para carboxilatos que emplean las dos aproximaciones citadas más arriba.

En 1998, Metzger y Anslyn⁵² prepararon un ensayo de desplazamiento para la detección colorimétrica del anión citrato (ver figura 10).

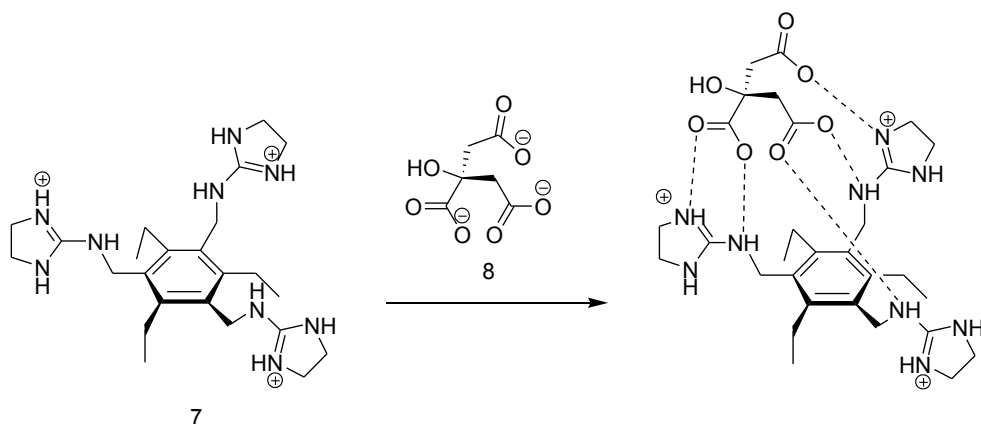


Figura 10. Receptor 7 descrito por Metzger y Anslyn y estructura del anión citrato (8).

⁵⁰ M. Macey, U. Azam, D. McCarthy, L. Webb, E. S. Chapman, D. Okrongly, D. Zelmanovic y A. Newland, *Clin. Chem.* **2002**, 48, 891.

⁵¹ (a) C. Renata, V. Fabio, B. Angela y S. Sergio, *Front. Biosci.* **2003**, 8, 1084; (b) G. Mossetti, P. Vuotto, D. Rendina, F. G. Numis, R. Viceconti, F. Giordano, M. Cioffi, F. Scopacasa y V. Nunziata, *J. Int. Med. Res.* **2003**, 253, 194.

⁵² A. Metzger y E.V. Anslyn, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 649.

El sistema está compuesto por un receptor basado en un 2,4,6-trietilbenceno-1,3,5-trisustituido con sales de guanidinio (**7**) y en el colorante fluorescente carboxifluoresceína (**9**). De esta forma, cuando se adiciona la carboxifluoresceína a disoluciones del receptor **7** en metanol-agua 75:25 v/v se observa la formación de una banda de absorción centrada a 498 nm debida a la formación del complejo **7-9**. Al adicionar el anión citrato (**8**), que forma un complejo con **7** más fuerte, se produce el desplazamiento de la carboxifluoresceína a la disolución disminuyendo la intensidad de la banda de absorción centrada a 498 nm.

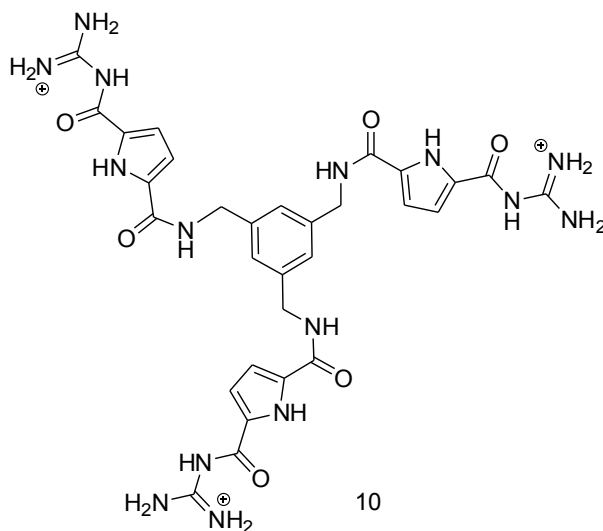


Figura 11. Receptor **10** descrito por Schmuck y Schwegmann.

Por otra parte Schmuck y Schwegmann⁵³ sintetizan otro receptor tricatiónico basado en la triamina descrita por Anslyn⁵⁴ funcionalizado con tres sales de guanidinio y tres pirrolamidas (receptor **10** en figura 11). Este receptor es soluble en agua y tiene una banda de emisión centrada a 330 nm (excitando a 300 nm). Al adicionar citrato la banda de emisión disminuye su intensidad debido a la formación de un complejo de estequiometría 1:1 mediante interacciones electrostáticas.

⁵³ C. Schmuck y M. Schwegmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3373.

⁵⁴ (a) S. L. Tobey y E. V. Anslyn, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2029. (b) M. D. Best y E. V. Anslyn, *Chem.-Eur. J.* **2003**, 9, 51. (c) Z. Zhong, E. V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9014. (d) S. L. Wiskur y E. V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10109.

Los dos ejemplos anteriores emplean como unidad coordinante sales de guanidinio con carga positiva que son capaces de coordinar aniones carboxilato mediante interacciones electrostáticas. Como se ha comentado antes, los grupos urea/tiourea también han sido extensamente empleados como unidades coordinantes por su capacidad para formar enlaces de hidrógeno direccionales con muchos aniones, especialmente con carboxilatos. Así, Nishizawa y colaboradores⁵⁵ han sintetizado sensores que emplean tioureas como unidades coordinantes y el *p*-nitrofenol como unidad indicadora (ver estructura **11** en figura 12). La adición del anión acetato a disoluciones acetonitrilo-agua 99:1 v/v de estos sensores inducen un desplazamiento batocrómico de su banda de absorción que se refleja en cambios de color significativos.

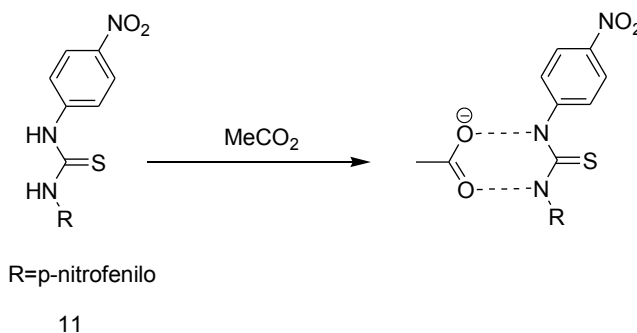
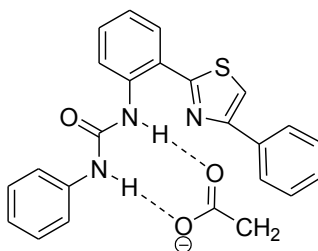


Figura 12. Receptor **11** descrito por Nishizawa y colaboradores.

En un trabajo reciente, Helal y Kim⁵⁶ sintetizan un derivado de 2-(2'-aminofenil)-4-feniltiazol (ver estructura **12** en figura 13) que es muy selectivo los aniones acetato. Así, disoluciones del receptor **12** en acetonitrilo presentan una banda de absorción intensa centrada a 339 nm atribuida a una transición $\pi \rightarrow \pi^*$ favorecida por su geometría plana y reforzada por la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares. Tanto la adición de aniones fluoruro como la de acetato, producen una pequeña disminución de la intensidad de la banda centrada a 339 nm y generan una nueva banda de absorción desplazada hacia el azul.

⁵⁵ R. Kato, S. Nishizawa, T. Hayashita y N. Teramae, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 5053.

⁵⁶ A. Helal y H-S. Kim, *Tetrahedron* **2010**, 66, 7097.



12

Figura 13. Receptor **12** descrito por Helal y Kim.

La respuesta fluorescente es mucho más selectiva ya que sólo la adición de acetato a disoluciones del receptor **12** en acetonitrilo es capaz de inducir la aparición de una banda de emisión a 479 nm (excitación a 339 nm).

2.1.3.. Detección de fosfatos

Los derivados fosfatados tales como acetilfosfato, fosfoenolpiruvato, adenosín trifosfato y pirofosfato, son fundamentales en los procesos de transducción de energía molecular.⁵⁷ La detección de pirofosfato es importante en el desarrollo de métodos de secuenciación de ADN a tiempo real y también en investigaciones relacionadas con el cáncer.⁵⁸ Por todo lo expuesto anteriormente siempre ha existido un gran interés en disponer de sensores cromogénicos y fluorogénicos que sean capaces de detectar de forma selectiva y de cuantificar los aniones fosfato y sus derivados orgánicos. En general, se suelen emplear complejos metálicos como unidades coordinantes aunque también se han descrito receptores neutros basados en el empleo de ureas/tioureas y amidas.

Un claro ejemplo de sensores que emplean complejos de cationes metálicos como unidades coordinantes lo constituyen las partículas vesiculares autoensambladas **13** y **14**, sintetizados por Amilan y colaboradores (ver figura 14), que muestran gran afinidad hacia los aniones fosfato y hacia algunos nucleótidos.^{59,60}

⁵⁷ J. B. Domingos, E. Longhinotti, V. G. Machado y F. Nome, *Quim. Nova* **2003**, 26, 745.

⁵⁸ (a) M. Ronaghi, S. Karamohamed, B. Pettersson, M. Uhlén y P. Nyrén, *Anal. Biochem.* **1996**, 242, 84; (b) S. Xu, M. He, H. Yu, X. Cai, X. Tan, B. Lu y B. Shu, *Anal. Biochem.* **2001**, 299, 188.

⁵⁹ D. Amilan Jose, S. Stadlbauer, y B. Kçnig, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 7404.

⁶⁰ (a) E. Kimura, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, 4, 207; (b) E. Kimura, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 171; (c) S. Aoki y E. Kimura, *Rev. Mol. Biotechnol.* **2002**, 90, 129.

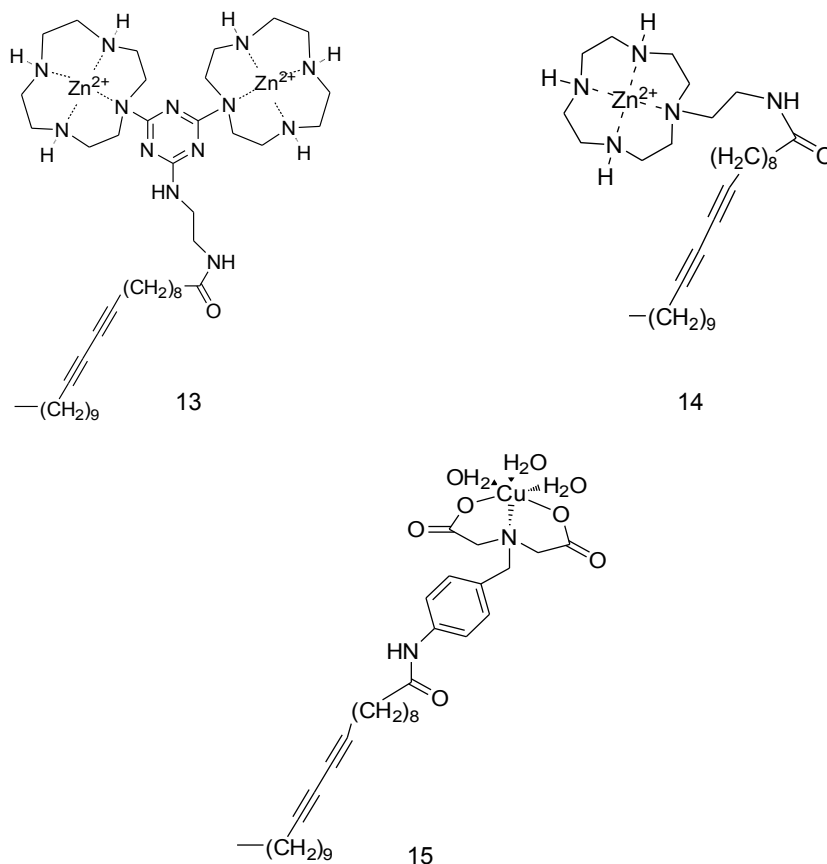


Figura 14. Receptores **13**, **14** y **15** descritos por Amilan y colaboradores.

Así, las disoluciones en agua tamponadas a pH 7.2 de **13** y **14** son azules debido a la presencia de bandas de absorción intensas centradas a 600 y 650 nm. Al adicionar los polianiones ATP (adenosin trifosfato) y pirofosfato se produce un cambio de color significativo de azul a rosa debido a la desaparición de las bandas centradas a 600 y 650 nm y a la aparición de nuevas absorancias centradas a 480 y 530 nm. Otros aniones como ADP, AMP, dihidrógeno fosfato, acetato, fluoruro, cloruro, bromuro y yoduro no inducen cambios espectrales. El sensor **15** presenta una respuesta colorimétrica selectiva hacia el anión pirofosfato lo que permite una discriminación entre dicho anión y el ATP.

Goswami y colaboradores⁶¹ sintetizan el complejo de cobre (II) **16**, que es capaz

⁶¹ S. Goswami, D. Sen y N. K. Das, *Tetrahedron Letters*, **2010**, 51, 6707.

de interactuar de forma selectiva con el anión dihidrogenofosfato (figura 15). Esta selectividad está basada en la encapsulación del anión dentro de la cavidad macrocíclica formada por el catión metálico al formar el complejo con el receptor. Las disoluciones del receptor **16** en acetonitrilo no son fluorescentes debido a un proceso de transferencia electrónica o de energía desde el Cu(II) al fluoróforo excitado. Al añadir el anión dihidrógeno fosfato, la formación del complejo **16**-H₂PO₄⁻ es capaz de inhibir el proceso de transferencia electrónica o de energía con la consiguiente restauración de la emisión.

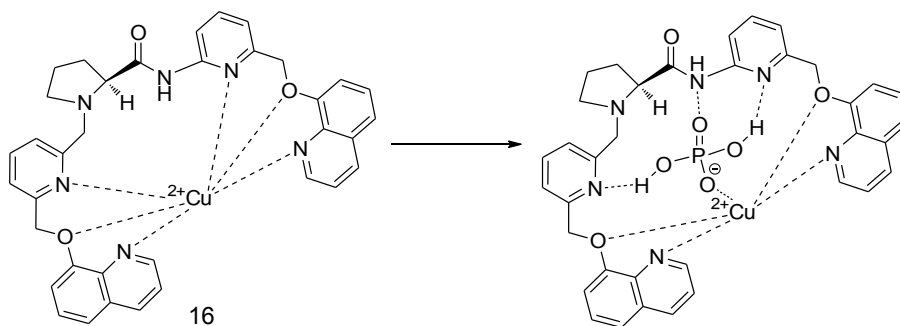


Figura 15. Receptor **16** descrito por Goswami y colaboradores y la estructura del complejo con el anión dihidrógeno fosfato.

Un ejemplo de un sensor para fosfato que no emplea complejos metálicos como centros de coordinación es el descrito por Kondo y colaboradores⁶² que sintetizan un receptor basado en una tetramida funcionalizada con dos piridinas (receptor **17** en la figura 16). Este compuesto posee una notable selectividad para H₂PO₄⁻ en DMSO/MeCN. La selectividad es consecuencia directa de la formación de enlaces de hidrógeno con los cuatro grupos amida y los dos átomos de nitrógeno de las dos piridinas. Esta coordinación selectiva se refleja en un pequeño desplazamiento batocrómico de la banda de absorción del visible (de 275 a 285 nm) que es incapaz de inducir cambios de color significativos.

⁶² S. Kondo, Y. Hiraoka, N. Kurumatani y Y. Yano, *Chem. Commun.*, **2005**, 1720.

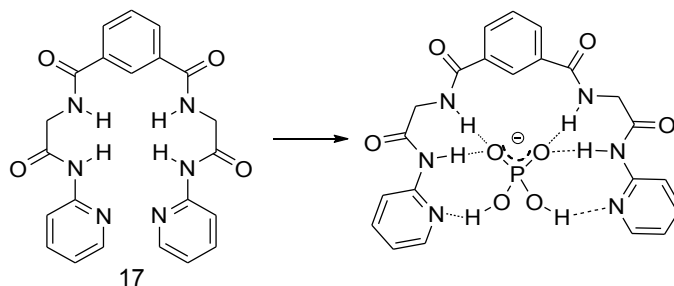


Figura 16. Receptor **17** descrito por Kondo y colaboradores y estructura del complejo con dihidrógeno fosfato.

2.1.4.. Detección de hidrogenosulfato

Entre los aniones, el hidrógeno sulfato (HSO_4^-) es de particular interés debido a su papel en áreas biológicas e industriales.⁶³ Este anión anfifílico, con el tiempo se disocia a pH alto para generar el anión sulfato,⁶⁴ que puede causar irritación de la piel y de los ojos e incluso parálisis respiratoria. Existen pocos sensores cromogénicos y/o fluorogénicos descritos para la detección de estas especies de aniones.⁶⁵

Uno de los pocos ejemplos de sensores para el reconocimiento selectivo del anión hidrógeno sulfato ha sido descrito por Kim y colaboradores.⁶⁶ El sensor está compuesto por un derivado de un cumarina (unidad indicadora) funcionalizada con un fenol (unidad coordinante) mediante un enlace imina (receptor **18** en figura 17). Disoluciones de **18** en acetonitrilo-agua 1:1 v/v presentan una banda de emisión débil centrada a 485 nm (excitación a 355 nm) debida a la existencia de un fenómeno de transferencia electrónica fotoinducida desde el par electrónico del átomo de nitrógeno de la imina al fluoróforo excitado. Al añadir hidrógeno sulfato se produce un aumento de la intensidad de emisión debido a la formación de un complejo entre **18** y este anión, mediante enlaces de hidrógeno con el hidroxilo

⁶³ P. Ebbersen, *J. Immunol.*, **1972**, 109, 1296.

⁶⁴ (a) T. J. Grahame y R. B. Schlesinger, *Inhalation Toxicol.*, **2005**, 17, 15; (b) P. I. Jalava, R. O. Salonen, A. S. Pennanen, M. S. Happonen, P. Penttinen, A. I. Hälinen, M. Sillanpää, R. Hillamo y M.-R. Hirvonen, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **2008**, 229, 146.

⁶⁵ (a) L. Sessler, E. Katayev, G. D. Pantos y Y. A. Ustynyuk, *Chem. Commun.*, **2004**, 1276; (b) R. Shen, X. Pan, H. Wang, L. Yao, J. Wu y N. Tang, *Dalton Trans.*, **2008**, 3574; (c) N. Singh, N. Kaur, J. Dunn, R. Behan, R. C. Mulrooney y J. F. Callan, *Eur. Polym. J.*, **2009**, 45, 272.

⁶⁶ H. J. Kim, S. Bhuniya, R. K. Mahajan, R. Puri, H. Liu, K. C. Ko, J. Y. Lee y J. S. Kim, *Chem. Commun.*, **2009**, 7128.

fenólico y el átomo de nitrógeno de la imina, que es capaz de inhibir el proceso de transferencia electrónica fotoinducida.

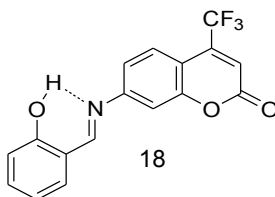


Figura 17. Receptor **18** descrito por Kim.

2.1.5.. Detección de nitrato

La detección y el control de nitratos en aguas es importante para la protección del medio ambiente y para el control de la salud humana. Las aguas residuales que contienen nitratos pueden promover el crecimiento natural de las algas verde-azules. La descomposición de algas muertas provoca una reducción en la cantidad de oxígeno disuelto disponible en el agua dando lugar a una alteración de la cadena alimentaria.⁶⁷ Otra razón importante para el control de los nitratos es la posible aparición de la metahemoglobinemia infantil (síndrome del bebé azul).

Bisson y colaboradores⁶⁸ sintetizan un receptor que consta de dos moléculas de la 1,3,5-tris-aminometil-2,4,6-trietilbenzeno conectadas mediante enlaces amida con tres piridinas 2,6-disustituidas (**19**). En este receptor los seis grupos N-H de las amidas convergen hacia el interior de la cavidad (ver figura 18) lo que posibilita su empleo en ensayos de desplazamiento. Para estos ensayos se seleccionaron los indicadores rojo de metilo (**20**) y resorufina (**21**).⁶⁹ Tras la adición de **19** a una solución de **20** o **21**, el espectro de absorción de los indicadores cambia. La formación del complejo **19-20**, dio lugar a una disminución de la absorbancia a 575 nm. Sin embargo, se produjo un aumento en la absorbancia a 495 nm cuando se formó el complejo **19-21**.

⁶⁷ R.A. Bailey, H.M. Clark, J.P. Ferris, S. Crause y R.L. Strong, *Chemistry of the Environment*, Academic Press, New York, **1978**, 370.

⁶⁸ A. P. Bisson, V. M. Lynch, M.-K. C. Monahan y E. V. Anslyn, *Angew. Chem.*, **1997**, 36, 2340.

⁶⁹ K. Niikura, A. P. Bisson, y E. V. Anslyn, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 1111.

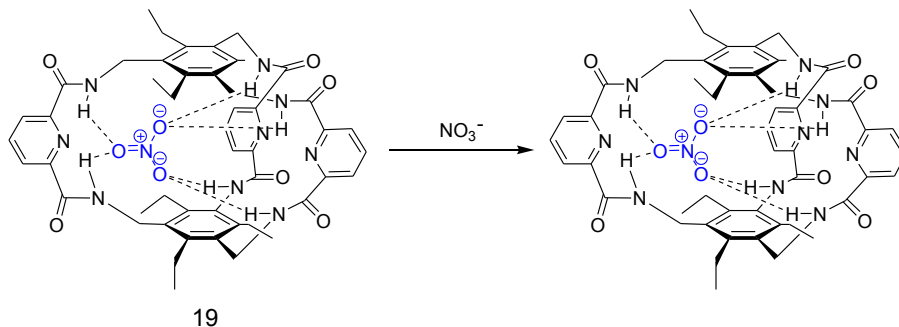


Figura 18. Receptor **19** descrito por Bisson y colaboradores para la detección del anión nitrato.

Ambos complejos supramoleculares se rompen al añadir el anión nitrato liberando el colorante a la disolución y generando una respuesta colorimétrica. La mejor selectividad hacia el anión nitrato se observa con el receptor **19** en mezclas metanol-diclorometano 1:1 v/v.

2.1.6.. Detección de cianuro

El ion cianuro es utilizado en la pesca furtiva, metalurgia, minería, fabricación de polímeros (nylon y acrílicos) y está presente o puede formarse a partir de reacciones de hidrólisis en muchos alimentos, como las semillas de algunas frutas y raíces.⁷⁰ Debido a su alta toxicidad y su amplio uso, el desarrollo de sensores para la detección rápida y selectiva de cianuro ha experimentado un gran auge en los últimos años. La gran mayoría de los sensores cromogénicos y fluorogénicos para cianuro explotan su nucleofilia (aproximación del dosímetro químico) y, por ello, suelen funcionar en disolventes orgánicos. Esto limita mucho su aplicabilidad en muestras reales aunque, últimamente, se han descrito algunos sensores que funcionan en agua o en mezclas acuosas.

Como hemos comentado arriba, la gran mayoría de los sensores descritos para el anión cianuro están basados en la aproximación del dosímetro químico y explotan la nucleofilia del anión cianuro en disolventes orgánicos. Estos dosímetros hacen uso de reacciones del cianuro con centros electrofílicos que inducen cambios de

⁷⁰ (a) M. Keusgen, J. P. Klock, D. -T. Knobbe, M. Jünger, I. Krest, M. Goldbach, W. Klein y M. J. Schöning, *Sens. Actuators*, **2004**, 103, 380; (b) K. K. W. Mak, H. Yanase y R. Renneberg, *Biosens. Bioelectron.* **2005**, 20, 2581; (d) L. Nelson, *J. Emerg. Nurs.* **2006**, 32, S8.

color o de emisión. En medios acuosos la nucleofilia del anión cianuro está muy reducida, debido a procesos de solvatación, con lo que una gran parte de los sensores descritos no funcionan en estos disolventes.

Un ejemplo característico de dosímetro químico para el anión cianuro es el desarrollado por Martínez-Máñez y colaboradores. Los investigadores prepararon el dosímetro **22** (figura 19) que es una escuaridina con una banda centrada a 641 nm (agua-acetonitrilo 8:2 v/v a pH 9.5). Esa banda hace que las disoluciones de **22** sean azules.⁷¹ Al adicionar cianuro a las disoluciones acuosas de **22** se produce una decoloración completa (desaparición de la banda centrada a 641 nm) debido a un ataque nucleofílico del anión sobre el anillo ciclobutánico central deficiente en electrones. Los mismos autores describieron otro dosímetro que emplea la reacción selectiva de cianuro con subftalocianinas en ambientes acuosos.⁷²

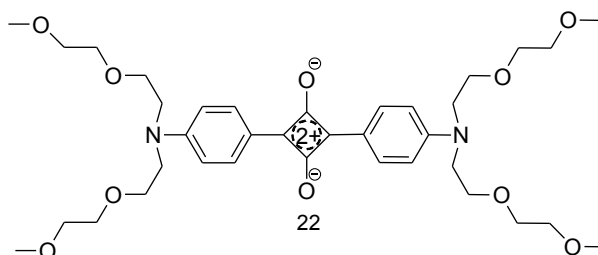


Figura 19. Dosímetro **22** descrito por Martínez-Máñez y colaboradores para la detección colorimétrica de cianuro.

Recientemente se ha descrito un receptor colorimétrico basado el complejo de Cu(II) **23** (ver figura 20).⁷³ Las disoluciones acuosas del complejo **23** muestran una banda de absorción intensa centrada a 600 nm que es la responsable de la coloración azul que presentan. Al añadir cianuro se produce una disminución en la intensidad de la banda centrada a 600 nm con la aparición simultánea de una absorción centrada a 463 nm (cambio de color de la disolución a naranja). La respuesta cromogénica observada se debe a la ruptura del complejo **23** debido a la formación de $[\text{Cu}(\text{CN})_x]^{n-}$.

⁷¹ J. V. Ros-Lis, R. Martínez-Máñez y J. Soto, *Chem. Commun.*, **2002**, 2248.

⁷² (a) J. V. Ros-Lis, R. Martínez-Máñez y J. Soto, *Chem. Commun.*, **2005**, 5260; (b) E. Palomares, M. V. Martínez-Díaz, T. Torres y E. Coronado, *Adv. Funct. Mater.*, **2006**, 16, 1166.

⁷³ X. Lou, L. Zhang, J. Qin y Z. Li, *Chem. Commun.*, **2008**, 5848.

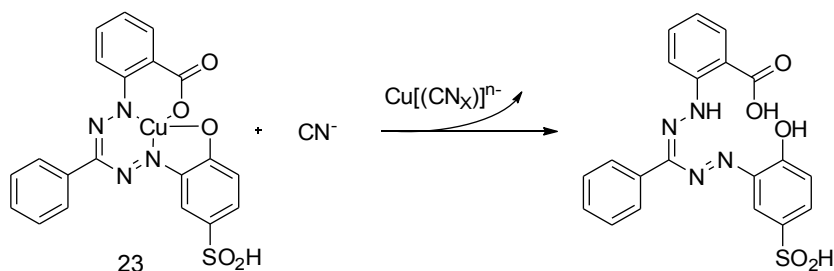


Figura 20. Receptor **23** descrito por Lou y colaboradores.

Otros enfoques para la detección de cianuro en agua incluyen el empleo de materiales sensores. Así, films de TiO_2 funcionalizados con hemoglobina⁷⁴ se han empleado para detectar el anión cianuro de una forma selectiva y sensible. El mismo grupo de investigación ha descrito el empleo de films de óxido de aluminio funcionalizados con colorantes azoicos conteniendo tioureas (receptores **24** y **25** en figura 21) para detectar cianuro en agua mediante cambios de color.⁷⁵ Previamente se estudio la respuesta de los receptores **24** y **25** en disolventes orgánicos (metanol y DMSO) en presencia de diferentes aniones. De todos los aniones ensayados, solo en cianuro y el fluoruro fueron capaces de inducir cambios de color que los autores asignaron a procesos de desprotonación del grupo N-H de la tiourea presente en los receptores.

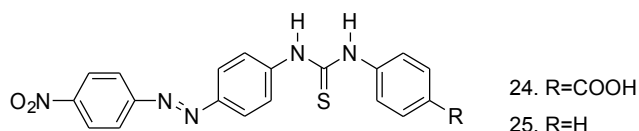


Figura 21. Receptores **24** y **25** descritos por Gimeno y colaboradores.

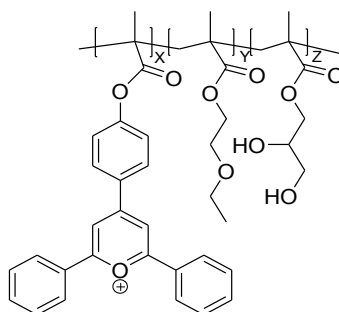
También han sido utilizados polímeros orgánicos que contienen 2,4,6-trifenilpirilio como sensores cromogénicos para cianuro en agua a pH 11 (estructura **26** en figura 22).⁷⁶ El polímero muestra una banda de absorción intensa centrada a 450 nm debido al derivado de pirilio con el que esta funcionalizado (color amarillo). Al adicionar cantidades crecientes del anión cianuro se obtiene una nueva banda de

⁷⁴ K. Poland, E. Topoglidis, J. R. Durrant y E. Palomares, *Inorg. Chem. Commun.*, **2006**, 9, 1239.

⁷⁵ N. Gimeno, X. Li, J. R. Durrant y R. Vilar, *Chem. Eur. J.*, **2008**, 14, 3006.

⁷⁶ F. García, García, B. García-Acosta, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón y J. Soto, *Chem. Commun.*, **2005**, 2790.

absorción centrada a 537 nm con el consiguiente cambio de color del film de amarillo a rojo. La respuesta cromogénica es debida al ataque del anión cianuro sobre el carbono contiguo al átomo de oxígeno en el anillo de pirilio, que es electrofílico, y que induce la formación de una cianoenona.



26

Figura 22. Receptor **26** descrito por García y colaboradores.

Además de todos los sistemas descritos anteriormente, que son capaces de detectar al anión cianuro en agua o en mezclas con altos contenidos de agua, existen otros ejemplos de sensores cromogénicos y fluorogénicos para el anión cianuro que solamente dan respuesta en disolventes orgánicos o en mezclas con bajos porcentajes de agua (con frecuencia inferior al 10 % en volumen).⁷⁷

2.2. Diseño de sensores químicos para el reconocimiento de cationes

En las últimas décadas, los sensores para el reconocimiento de cationes han atraído la atención de diversos campos, como en la gestión de residuos, química ambiental, toxicología clínica o biorremediación de radionucleidos debido a la necesidad de detectar y cuantificar estas especies contaminantes.⁷⁸

Las concentraciones admisibles o tolerables de metales en aguas para uso

⁷⁷ (a) Y. Chung, H. Lee y K. H. Ahn, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 9470; (b) C.-L. Chen, Y.-H. Chen, C.-Y. Chen y S.-S. Sun, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 5053; (c) Y.-K. Yang y J. Tae, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 5721; (d) C.-L. Chen, T.-P. Lin, Y.-S. Chen y S.-S. Sun., *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 3999; (e) D.-G. Cho, J. H. Kim y J. L. Sessler, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 12163; (f) H.-T. Niu, D. Su, X. Jiang, W. Yang, Z. Yin, J. He y J.-P. Cheng, Cheng, *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, 6, 3038; (g) H.-T. Niu, X. Jiang, J. He y J.-P. Cheng, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 6521; (h) S. K. Kwon, S. Kou, H. N. Kim, X. Chen, H. Hwang, S.-W. Nam, S. H. Kim, K. M. K. Swamy, S. Park y J. Yoon, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 4102.

⁷⁸ (a) G. K. Walkup y B. Imperiali, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3053. (b) A. Miyawaki, J. Llopis, R. Helm, J. M. McCaffery, J. A. Adams, M. Ikura y R. Y. Tsien, *Nature* **1997**, 388, 882.

agrícola o industrial, aguas residuales, agua potable, etc, se encuentran reguladas en función de su influencia en el cuerpo humano y en los ecosistemas medioambientales. Para salvaguardar el medio ambiente y gestionar la calidad de las aguas, es de vital importancia la detección y cuantificación rápida y selectiva de los iones metálicos en muestras de agua con el fin de detectar valores superiores a los regulados.

Si bien los análisis instrumentales, tales como la espectroscopía de absorción atómica, se utilizan actualmente para la detección de iones metálicos tóxicos, todavía hay una necesidad de desarrollar métodos fáciles y de bajo coste para la detección de estos iones. Por este motivo, el desarrollo de nuevos materiales sensores para la detección de cationes metálicos que dispongan de una alta selectividad, sensibilidad y cortos tiempos de respuesta es una área de investigación en pleno desarrollo.^{79,80} Entre todas las vertientes de investigación, es de interés estratégico el desarrollo de sensores ópticos que permitan la detección cualitativa, semicuantitativa, in situ y en tiempo real de iones metálicos contaminantes en el análisis del medio ambiente, sin la necesidad de utilizar instrumentos caros y complicados.⁸¹

El desarrollo de los receptores químicos para cationes se inició gracias al descubrimiento de los éteres corona por Pedersen a finales de los años sesenta del siglo XX.⁸² En estos estudios los autores vieron que el compuesto dibenzo-18-corona-6 era capaz de coordinar cationes alcalinos en el interior de la cavidad macrocíclica (ver figura 23, receptor **27**). En un primer momento, el estudio de la interacción entre estos receptores abióticos y los cationes metálicos se efectuó mediante medidas potenciométricas y de resonancia magnética nuclear (RMN).

Una aportación muy importante en este campo fue introducida por Vogtlen⁸³ y M. Takagi⁸⁴ con la síntesis de los primeros sensores para cationes. Estos

⁷⁹ X. Wang, C. Drew, S. H. Lee, K. J. Senecal, J. Kumar y L. A. Samuelson, *Nano Lett.* **2002**, 2, 1273.

⁸⁰ R. Metivier, I. Leray y B. Valeur, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 4480.

⁸¹ (a) E. Palomares, R. Vilar y J. R. Durrant, *Chem. Commun.* **2004**, 362. (b) J. Liu, e Y. Lu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12 298. (c) J. Liu e Y. Lu, *Anal. Chem.* **2004**, 76, 1627. (d) J. M. Nam, C. S. Thaxton y C. A. Mirkin, *Science* **2003**, 301, 1884.

⁸² C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, **1967**, 7017.

⁸³ J. P. Dix y F. Vögtle, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 17, **1978**, 857.

⁸⁴ M. Takagi, H. Nakamura y K. Ueno, *Anal. Lett.*, 10, **1977**, 1115.

investigadores funcionalizaron los éteres corona con colorantes orgánicos. De esta forma, la coordinación del catión metálico con el éter corona (unidad coordinante) era capaz de inducir cambios en los niveles electrónicos del colorante (unidad indicadora) que se reflejaban en cambios de color. El sensor diseñado por Vogtle, estructura **29** en la figura 23, es un éter corona que contiene un átomo de nitrógeno que forma parte de un colorante azoico. Al adicionar Ba^{2+} se produce un desplazamiento hipsocrómico de la banda de absorción del colorante azoico debido a la coordinación selectiva del catión con el éter corona. Por otra parte, Takagi y colaboradores, en los estudios llevados a cabo con el 4'-picrilaminobenzo-5-corona-5 (**28**) que aparece en la figura 23, observaron una alta selectividad hacia el catión K^+ .

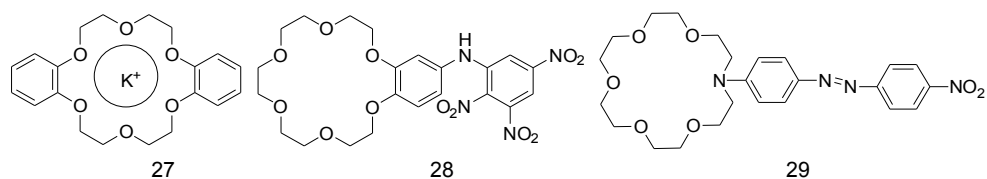


Figura 23. Receptores **27**, **28** y **29** descritos por Pedersen, Takagi y Vogtle respectivamente.

De forma general, se considera que una cavidad coordinante interacciona con un cierto catión cuando sus tamaños son similares, aunque compuestos como los éteres corona pueden interaccionar con cationes mas grandes o más pequeños debido a la flexibilidad de su estructura y la posibilidad de formar complejos tipo sándwich de estequiometría 2:1 (receptor:catión).

Tras los estudios pioneros de Vogtle y Takagi, se han sintetizado numerosos sensores cromogénicos y fluorogénicos para la detección de cationes que emplean como unidades coordinante éteres corona,⁸⁵ calixarenos,⁸⁶ aza-éteres

⁸⁵ (a) T. Gunnlaugsson y P. P. Leonard, *Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2002**, 1980; (c) T. Gunnlaugsson, M. Nieuwenhuizen, L. Richard y V. Thoss, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2002**, 141; (d) T. Gunnlaugsson, M. Nieuwenhuizen, L. Richard y V. Thoss, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4725.

⁸⁶ (a) T.-L. Kao, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2912; (b) H. M. Chawla y K. Srinivas, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8464; (c) J. L. M. Gordon, V. Bohmer y W. Vogt, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2445; (d) M. Y Kim y S. K. Chang, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2362; (e) Q. L. Ma, H. M. Ma, Z. H. Wang, M. H. Su, H. Z. Xiao y S. C. Liang, *Chem. Lett.* **2001**, 100.

corona,⁸⁷ esferandos,⁸⁸ criptandos,⁸⁹ podandos,⁹⁰ etc. Normalmente, la gran mayoría de los sensores ópticos de cationes emplean el protocolo donde la unidad coordinante y la unidad indicadora se encuentran conectadas mediante un enlace covalente.⁹¹

En los siguientes apartados vamos a hablar de algunos cationes metálicos interesantes desde el punto de vista medioambiental y biológico, y de los sensores químicos cromogénicos y fluorogénicos selectivos descritos en la literatura y que se han empleado para su detección.

2.2.1. Detección de alcalinos y alcalinoterreos

El compuesto **30** (ver figura 24) formado por un diarileno fotosensible y un imidazol se ha utilizado para la detección colorimétrica de Na^+/K^+ y Cu^{2+} .⁹² El espectro de absorción de **30** muestra una banda centrada a 318 nm. La adición de Cu^{2+} produce una disminución en la intensidad de la banda a 318 nm y la generación de una nueva banda centrada a 370 nm. Tras irradiar con luz ultravioleta, las bandas centrada a 318 desciende y se sustituye por dos nuevas absorciones centradas a 545 y 340 nm. Estas bandas son debidas a la formación del compuesto **31** y vienen acompañadas por un cambio de color de incoloro a

⁸⁷ (a) M. J. Choi, M. Y. Kim y S.-K. Chang, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2001**, 1664; (b) N. R. Cha, M. Y. Kim, Y. H. Kim, J. I. Choe y S. K. Chang, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2002**, 2, 1193; (c) J. S. Kim, O. K. Shon, S. H. Yang, J. Y. Kim y M. J. Kim, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6514; (d) J. Y. Kim, G. Kim, C. R. Kim, S. H. Lee, J. H. Lee y J. S. Kim, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1933; (e) S. H. Lee, J. Y. Kim, J. Ko, J. Y. L y J. S. Kim, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2902.

⁸⁸ (a) D. J. Cram, R. A. Carmack y R. C. Helgeson, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 571; (b) R. C. Helgeson, B. P. Czech, E. Chapoteau, C. R. Gebaver, A. Kumar y D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6339; (c) B. P. Czech, E. Chapoteau, M. Z. Chimentí, W. Zazulak, C. R. Gebaver y A. Kumar, *Anal. Chim. Acta* **1992**, 263, 159; (d) B. P. Czech, E. Chapoteau, W. Zazulak, C. R. Gebaver y A. Kumar, *Anal. Chim. Acta* **1990**, 241, 127.

⁸⁹ (a) E. Chapoteau, B. P. Czech, C. R. Gebaver, A. Kumar, K. Leong, D. T. Mtych, W. Zazulak, D. H. Desai, E. Luboch, J. Krzykwaski y R. A. Bartsch, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2575; (b) W. Zazulak, E. Chapoteau, B. P. Czech y A. Kumar, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6720.

⁹⁰ (a) F. Oueslati, I. Dumazet-Bonnamour y R. Lamartine, *New J. Chem.* **2003**, 27, 644; (b) E. Coranado, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12351; (c) T. Gunnlaugsson y J. P. Leonard y N. S. Murray, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1557; (d) T. Gunnlaugsson, C. T. Lee, y R. Parkesh, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4065; (e) T. Gunnlaugsson, C. T. Lee y R. Parkesh, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 3265.

⁹¹ (a) P. de Silva, H. Q. N. Gunaratne, T. Gunnlaugsson, A. J. M. Huxley, C. P. McCoy, J. T. Rademacher y T.E. Rice, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1515; (b) M.E. Padilla-Tosta, R. Martínez-Manez, T. Pardo, J. Soto y M.J.L. Tintero, *Chem. Commun.* **1997**, 887; (c) J.M. Lloris, R. Martínez-Manez, M.E. Padilla-Tosta, T. Pardo, J. Soto, P.D. Beer, J. Cadman y D.K. Smith, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1999**, 2359.

⁹² H-H. Liu e Y. Chen, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5261.

púrpura. Por otro lado, la adición de Na^+ al compuesto **31** produce una disminución en la intensidad de la banda a 545 nm y la aparición de una nueva banda centrada a 440 nm (pasando la disolución del púrpura al amarillo). La adición de K^+ a las disoluciones del compuesto **31** induce resultados similares a los obtenidos con Na^+ . La adición de Ca^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Fe^{2+} , Ba^{2+} , Li^+ , Cd^{2+} y Pb^{2+} no produce cambios significativos en la coloración, aunque inducen una ligera disminución de la banda centrada a 545 nm. Sin embargo, la adición de Zn^{2+} , Ni^{2+} , Hg^{2+} , Ag^+ , Co^{2+} y Cu^{2+} producen un cambio de púrpura a gris.

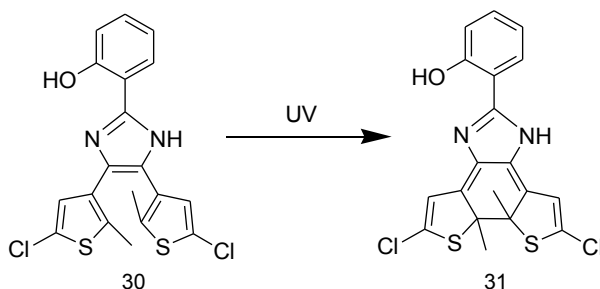


Figura 24. Sensores **30** y **31** para la detección de cationes alcalinos y de Cu^{2+} .

Chawla y colaboradores prepararon el receptor **32**, que está formado por un calix[4]areno monoquinona funcionalizado con un colorante azoico (figura 25), que generó una respuesta cromogénica en presencia de los cationes Na^+ y K^+ .⁹³ Así, disoluciones de **32** en diclorometano-metanol 1:1 v/v presentan una banda de absorción centrada a 422 nm. La adición de los cationes Na^+ y K^+ induce la aparición de una nueva absorción centrada a 604 nm. Por otra parte, la adición de los iones Li^+ , Rb^+ y Cs^+ no genera ningún cambio significativo en el máximo de absorción de **32**.

En claro contraste, los sensores **33-36** no muestran ningún cambio significativo en sus máximos de absorción cuando interactúan con los iones alcalinos, lo que indica que los grupos funcionales presentes en el borde inferior de **32-36** juegan un papel muy importante en proceso de coordinación entre el sensor y el catión metálico.

⁹³ H. M. Chawla y S. N. Sahu, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2009**, 63, 141.

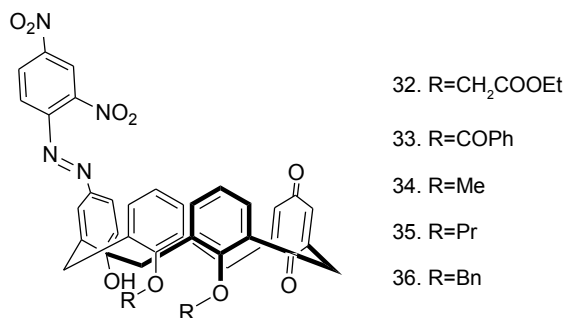


Figura 25. Sensores **32-36** para la detección de iones alcalinos.

El sensor **37**, sintetizado por Lee y colaboradores, presenta un máximo de absorción a 475 nm en acetonitrilo.⁹⁴ Tras la adición de los cationes metálicos Mg²⁺, Ca²⁺, Sr²⁺, y Ba²⁺ la banda centrada a 475 nm disminuye y aparece una nueva banda a 538 nm. El color de la disolución cambia de amarillo a rojo.

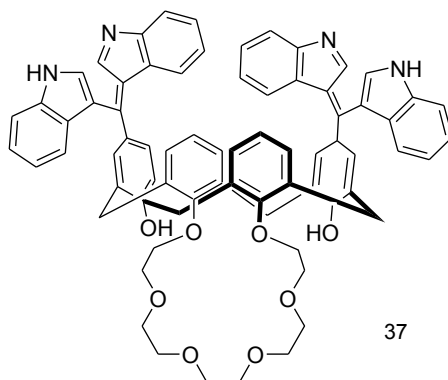


Figura 26. Sensor **37** para la detección de cationes alcalinoterreos.

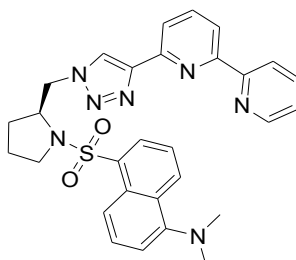
2.2.2. Detección de aluminio

El aluminio es el tercer elemento más común y el metal más abundante en la biosfera (aproximadamente el 8% de los componentes minerales totales). El aluminio puede ser tóxico para los seres humanos en cantidades muy altas, e incluso en pequeñas cantidades si se deposita en el cerebro. El aluminio es

⁹⁴ J. W. Lee, S. Y. Park, B.K. Cho y J.S. Kin., *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2541.

absorbido debido al uso de antitranspirantes y desodorantes, utensilios de cocina de aluminio, latas, harinas blancas, antiácidos y suministros de agua potable. El aluminio puede ser un factor de riesgo para generar la enfermedad de Alzheimer y osteoporosis.⁹⁵ Puede producir cólicos, raquitismo, problemas gastrointestinales, interferencias en el metabolismo del calcio, nerviosismo extremo, anemia, dolores de cabeza, disminución de la función hepática y renal, pérdida de memoria, problemas del habla, ablandamiento de los huesos y músculos doloridos.⁹⁶

Pese a todos los problemas que puede causar el aluminio son pocos los sensores cromogénicos y fluorogénicos descritos que presenten una respuesta selectiva a este metal. Maity y Govindaraju,⁹⁷ sintetizan una pirrolidina funcionalizada con un grupo dansilo y un grupo bipyridilo conectados mediante un anillo de triazol (estructura **38** en figura 27). En este receptor el grupo bipyridilo y el anillo de triazol actúan como unidades coordinantes mientras que el dansilo es la unidad indicadora y también ayuda en el proceso de coordinación. Disoluciones del sensor **38** en acetonitrilo presentan una banda de emisión intensa a 532 nm cuando se excitan a 350 nm. Al añadir cantidades crecientes de Al^{3+} se produce una desactivación progresiva de la emisión a 532 nm junto con la aparición de una nueva banda de fluorescencia centrada a 446 nm. Pese a que los cationes Cu^{2+} y Fe^{3+} son capaces de desactivar la banda de emisión a 532 nm, solamente el Al^{3+} induce la aparición de la emisión a 446 nm.



38

Figura 27. Receptor **38** para el reconocimiento selectivo de Al^{3+} descrito por Maity y Govindaraju.

⁹⁵ (a) G. D. Fasman, *Coord. Chem. Rev.*, **1996**, 149, 125; (b) P. Nayak, *Environ. Res.*, **2002**, 89, 101; (c) C. S. Cronan, W. J. Walker y P. R. Bloom, *Nature*, **1986**, 324, 140.

⁹⁶ (a) G. Berthon, *Coord. Chem. Rev.*, **2002**, 228, 319; (b) A. M. Pierides, W. G. Edwards Jr, U. X. Cullum Jr, J. T McCall y H. A. Ellis, *Kidney Int.*, **1980**, 18, 115.

⁹⁷ Debabrata Maity y T. Govindaraju *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 4499.

2.2.3. Detección de cadmio

La contaminación por cadmio se origina por su uso en la industria y su presencia en fertilizantes agrícolas. La contaminación de los suelos produce la entrada en la cadena alimentaria de este metal produciendo su bioacumulación. A largo plazo los cationes Cd^{2+} pueden provocar enfermedades como disfunción renal, disminución de la capacidad pulmonar y enfisema.⁹⁸ La exposición prolongada a fuentes de Cd^{2+} pueden causar graves trastornos de salud e incluso ciertos tipos de cáncer debido a su acumulación. Sin embargo, los mecanismos implicados en la captación de Cd^{2+} y carcinogénesis siguen sin estar definidos.⁹⁹

Existen pocos ejemplos de sensores cromogénicos y fluorogénicos para la detección selectiva del catión Cd^{2+} . Muy recientemente, Liu y colaboradores han preparado el sensor **39** (ver figura 28) que presenta un comportamiento selectivo hacia Cd^{2+} .¹⁰⁰ El sensor incorpora en su estructura el fluoróforo 5-dimetilamino-2-(2-piridinil)-benzimidazol que se caracteriza por la presencia de una banda de absorción con carácter de transferencia de carga interna.

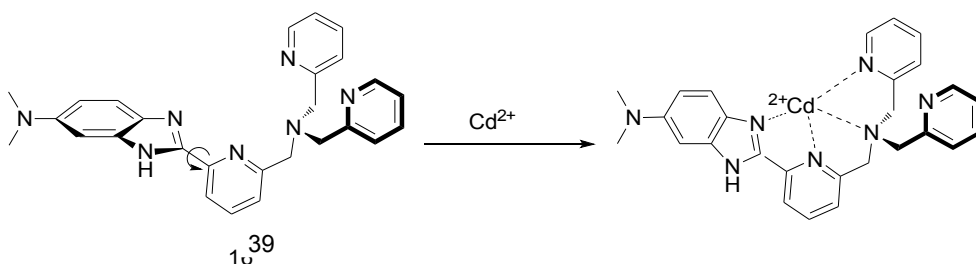


Figura 28. Receptor **39** y estructura de su complejo con el catión Cd^{2+} .

Disoluciones acuosas del sensor **39** a pH 7.2 muestran, al excitar a 362 nm, dos bandas de emisión solapadas centradas a 493 y 534 nm. De todos los cationes metálicos ensayados, solo el Cd^{2+} es capaz de desactivar la banda centrada a 493

⁹⁸ (a) B. J. Alloway y E. Steinnes, *Cadmium in Soils and Plant*, Kluwer Academic Publishers, Boston, **1999**. (b) G.F. Nordberg, R.F.M. Herber y L. Alessio, *Cadmium in the Human Environment*, Oxford University Press, Oxford, **1992**.

⁹⁹ (a) M.Waisberg, P. Joseph, B. Hale y D. Beyersmann, *Toxicology*, **2003**, 192, 95; (b) R. K. Zalups y S. Ahmad, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **2003**, 186, 163; (c) C. C. Bridges y R. K. Zalups, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **2005**, 204, 274.

¹⁰⁰ Z. Liu, C. Zhang, W^u. He, Z. Yang, X. Gao y Z. Guo, *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 6138.

nm y de inducir la aparición de una nueva banda de emisión centrada a 590 nm. Este sensor ha sido aplicado con éxito para determinar los niveles de Cd^{2+} en células.

2.2.4. Detección de cobre

El cobre es el tercer ion metálico más abundante en el cuerpo humano y desempeña importantes funciones fisiológicas en muchos sistemas.¹⁰¹ Los iones cobre puede reaccionar con el oxígeno molecular para formar especies reactivas del oxígeno (ROS), que pueden dañar las proteínas, ácidos nucleicos y lípidos. La toxicidad de los cationes del cobre se ve reflejada en que pueden inducir enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la enfermedad de Menkes y Wilson,¹⁰² la enfermedad de Alzheimer,¹⁰³ y enfermedades producidas por priones (proteínas patógenas que tiene alteradas sus estructuras terciarias debido a un incorrecto plegamiento).¹⁰⁴ Debido a la amplia utilización del cobre en la sociedad moderna, el catión Cu^{2+} es un contaminante muy importante. La contaminación del suelo con Cu^{2+} se ha convertido en una importante amenaza ambiental para la vida humana a través de su penetración en la cadena alimentaria. Las plantas requieren pequeñas cantidades de este catión para su crecimiento y desarrollo, pero concentraciones más altas lo transforman en un catión fitotóxico.¹⁰⁵

Desde el punto de vista de la preparación de sensores cromogénicos y fluorogénicos para el catión Cu^{2+} hay que comentar que se han descrito numerosos ejemplos y que la gran mayoría son sensores con unidades indicadoras fluorescentes. Esto es debido a que el catión Cu^{2+} es paramagnético y es capaz de dar procesos de transferencia de electrones con fluoróforos provocando la desactivación de su emisión.

¹⁰¹ (a) J. J. R. Frausto da Silva y R. J. P. Williams, *The Biological Chemistry of Elements: The Inorganic Chemistry of Life*, Clarendon Press, Oxford, **1993**, pp. 388. (b) J. A. Cowan, *Inorganic Biochemistry: An Introduction*, Wiley-VCH, New York, **1997**, pp. 133.

¹⁰² (a) D. J. Waggoner, T. B. Bartnikas y J. D. Gitlin, *Neurobiol. Disease*, **1999**, 6, 221. (b) C. Vulpe, B. Levinson, S. Whitney, S. Packman y J. Gitschier, *Nat. Genet.*, **1993**, 3, 7.

¹⁰³ P. C. Bull, G. R. Thomas, J. M. Rommens, J. R. Forbes y D.W. Cox, *Nat. Genet.*, **1993**, 5, 327.

¹⁰⁴ K. J. Barnham, C. L. Masters y A. I. Bush, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2004**, 3, 205.

¹⁰⁵ S. P. Choudhary, R. Bhardwaj, B. D. Gupta, P. Dutt, R. K. Gupta, M. Kanwar y P. Dutt, *Plant Physiol.*, **2010**, 22, 26.

Lee y colaboradores prepararon varios receptores cromogénicos (**40-43** en figura 29) empleando colorantes azoicos, como unidades indicadoras, y diferentes amidas, como unidades coordinantes.¹⁰⁶ El espectro de absorción de esta familia de receptores en acetonitrilo presenta una banda de transferencia de carga (la fracción fenil iminoetilenediamida y nitrobenzono actúan como dador y aceptor de electrones, respectivamente) típica de colorantes azoicos centrada a 480 nm (color naranja). De todos los cationes estudiados, solamente el Cu^{2+} es capaz de inducir un desplazamiento hipsocrómico de 160 nm de la banda de absorción con el consiguiente cambio de color de naranja a amarillo. El sensor **43**, funcionalizado con agrupaciones trietoxisilano, se emplea para la preparación de tiras de sílice reactivas que permiten la detección colorimétrica del catión Cu^{2+} .

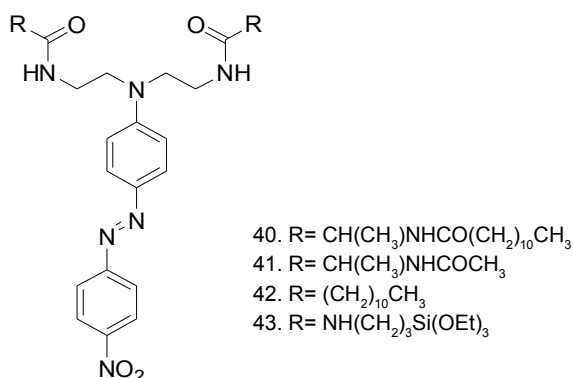


Figura 29. Receptores **40**, **41**, **42** y **43** descritos por Lee y colaboradores.

Banthia y Samant¹⁰⁷ diseñan un nuevo sensor cromogénico (4-(di-(2-picolil)amino)-7-nitrobenzo[a][1,3]diazol, estructura **44** en figura 30) capaz de detectar selectivamente el catión Cu^{2+} mediante un cambio en la coloración y en la fluorescencia en agua a $\text{pH} > 5$. Así, disoluciones acuosas del receptor **44** a $\text{pH} 7.4$ presentan una banda de absorción centrada a 483 nm que sufre un desplazamiento hipsocrómico de 42 nm al añadir Cu^{2+} . Por otra parte, las disoluciones acuosas de este receptor dan una banda de emisión intensa centrada a 550 nm al excitar a 450 nm. Esta banda de emisión es desactivada, de una forma progresiva, al adición de cantidades crecientes del catión Cu^{2+} .

¹⁰⁶ S. J. Lee Shim, S. Lee, Y. Jeong, J. Y. Lee y J. H. Jung, *Tetrahedron Letters*, **2007**, 48, 393.

¹⁰⁷ S. Banthia y A. Samanta, *New J. Chem.*, **2005**, 29, 1007.

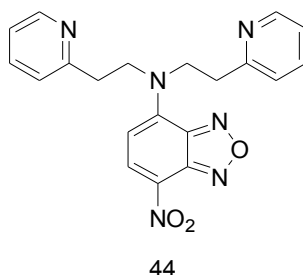


Figura 30. Receptor **44** descrito por Banthia y Samanta.

El receptor **45** (ver figura 31) también se ha empleado para la detección colorimétrica y fluorimétrica del catión Cu^{2+} .¹⁰⁸ Así, disoluciones del receptor **45** en etanol-agua 6:4 v/v presentan dos máximos de absorción centrados a 419 y 458 nm. Al adicionar cantidades crecientes del catión Cu^{2+} el color de la disolución pasa de amarillo a rosa debido a la aparición de una nueva banda de absorción centrada a 509 nm. Este cambio de color es asignado a la desprotonación de los grupos N-H cercanos a la naftalimida inducida por la coordinación del catión Cu^{2+} . El receptor **45** es también fluorescente (banda de emisión centrada a 518 nm cuando se excita a 510 nm). La adición de Cu^{2+} induce la desactivación de la emisión a 518 nm junto con la aparición de una nueva banda, asignada al complejo neutro [**45**·Cu], a 592 nm.

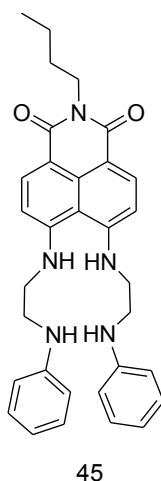
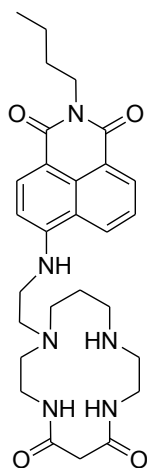


Figura 31. Receptor **45** descrito por Xu y colaboradores.

¹⁰⁸ Z. Xu, X. Qian y J. Cui, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3029.

Por último, el sensor **46** (figura 32), está compuesto por un macrociclo que contiene una agrupación dioxo-tetraamina como unidad coordinante y el fluoróforo 4-amino-1,8-naftalimida.¹⁰⁹ Las disoluciones del sensor **46** en metanol presentan una coloración amarillo-verde debido a la presencia de una banda de absorción centrada a 440 nm.



46

Figura 32. Receptor **46** descrito por Mu y colaboradores.

La adición del catión Cu^{2+} induce una decoloración de la disolución debido a un desplazamiento hipsocrómico de la banda de absorción a 403 nm. También se observan cambios significativos en el espectro de emisión ya que la banda centrada a 538 nm (excitando a 451 nm) es desactivada progresivamente al adicionar cantidades crecientes del catión Cu^{2+} .

2.2.5. Detección de hierro

Se trata de un elemento esencial para la vida ya que el catión Fe^{3+} es fundamental en la hemoglobina para el transporte de oxígeno, actúa como cofactor en muchas reacciones enzimáticas implicadas en la cadena respiratoria mitocondrial, y tanto su deficiencia como su exceso puede inducir una gran variedad de patologías.¹¹⁰ Pese al papel crucial de los cationes derivados del hierro se han descrito pocos

¹⁰⁹ H. Mu, R. Gong, Q. Ma, Y. Su y E. Fu, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5525.

¹¹⁰ D. Touati, *Arch. Biochem. Biophys.* **2000**, 373, 1.

sensores cromogénicos y fluorogénicos para su detección y cuantificación basados en criterios de química supramolecular.

Yao y colaboradores sintetizan un derivado de una cumarina **47** (ver figura 33) capaz de detectar selectivamente Fe^{3+} en presencia de otros cationes metálicos.¹¹¹ El espectro de absorción de **47** (en agua tamponada a pH 7.2) presenta una banda centrada a 330 nm, debido a una transición $n \rightarrow \pi^*$, que pierde intensidad al adicionar Fe^{3+} debido a la complejación del catión metálico con los grupos carbonilo del sensor. Las disoluciones acuosas de **47** presentan una banda intensa de emisión centrada a 412 nm al excitar a 308 nm. De todos los cationes metálicos ensayados, solo el Fe^{3+} es capaz de inducir una desactivación de la emisión de **47** al formar un complejo polimérico de estequiometría 1:1 entre el sensor y el catión.

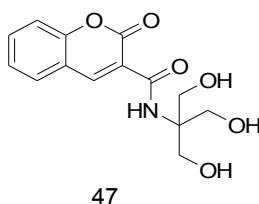
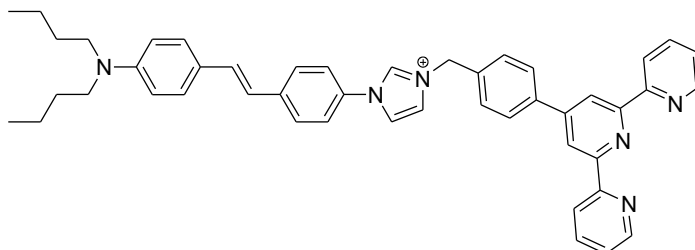


Figura 33. Receptor **47** descrito por Yao y colaboradores.

Otro sensor colorimétrico selectivo para el catión Fe^{3+} en agua es la terpiridina **48** (ver figura 34).¹¹² Así, disoluciones acuosas a pH 6.0 del sensor **48** presentan un color amarillo pálido debido a la presencia de dos bandas de absorción centradas a 318 y 366 nm. Al adicionar el catión Fe^{3+} se produce un aumento y una disminución de las absorbancias a 318 y 366 nm respectivamente junto con la aparición de una nueva banda a 567 nm. Como consecuencia de estos cambios el color de la disolución acuosa de **48** pasa de amarillo pálido a morado. Estos cambios de color son asignados a la formación de un complejo entre el catión Fe^{3+} y la terpiridina presente en **48**.

¹¹¹ J. Yao, W. Dou, W. Qin y W. Liu, *Inorg. Chem. Commun.*, **2009**, 12, 116.

¹¹² Z.-Q. Liang, C. X. Wang, J. X. Yang, H. W. Gao, Y. P. Tian, X. T. Tao y M. H. Jiang, *New J. Chem.* **2007**, 31, 906



48

Figura 34. Receptor **48** descrito por Yao y colaboradores.

Los ejemplos de sensores cromogénicos y fluorogénicos descritos anteriormente hacen uso de la aproximación unidad coordinante-unidad indicadora. Muy recientemente se han descrito algunos ejemplos de sensores ópticos para el catión Fe^{3+} que emplean la aproximación del dosímetro químico. Así se han desarrollado los dosímetros **49-54** en los que el catión Fe^{3+} es capaz de inducir la apertura del anillo espirolactámico induciendo cambios de color.¹¹³ Así, las disoluciones acuosas de estos dosímetros son incoloras ya que no muestran bandas de absorción por encima de los 400 nm. Sin embargo, al adicionar Fe^{3+} se produce un cambio de color a morado debido a la aparición de bandas de absorción por encima de 500 nm debido a la apertura del anillo de espirolactama inducida por este catión. Aunque el dosímetro **49** tiene una estructura capaz de dar algún tipo de interacción con el catión Hg^{2+} (presencia de un átomo de azufre de una tiourea), este muestra una mayor afinidad hacia la coordinación con el catión Fe^{3+} . Esto puede atribuirse a la existencia de un grupo carbonilo (atrayerente de electrones) conectado directamente con la tiourea. Este grupo carbonilo es capaz de disminuir la densidad electrónica del átomo de azufre de la tiourea y, por tanto, reducir su afinidad por el catión Hg^{2+} .

¹¹³ (a) L. Tang, Y. Li, R. Nandhakumar y J. Qian., *Monatsh. Chem.* **2010**, 141, 615; (b) S. Bae y J. Tae, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5389; (c) L. Dong et al., *Sens. Actuators B.* **2010**, 145, 433; (d) K.-S. Moon, Y.K. Yang, S. Ji y J. Tae, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3290; (e) Y. Xiang y A. Tong, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1549; (f) S. Wang, S.-Y. Gwon y S.-H. Kim, *Spectrochim. Acta, Part A* **2010**, 76, 293.

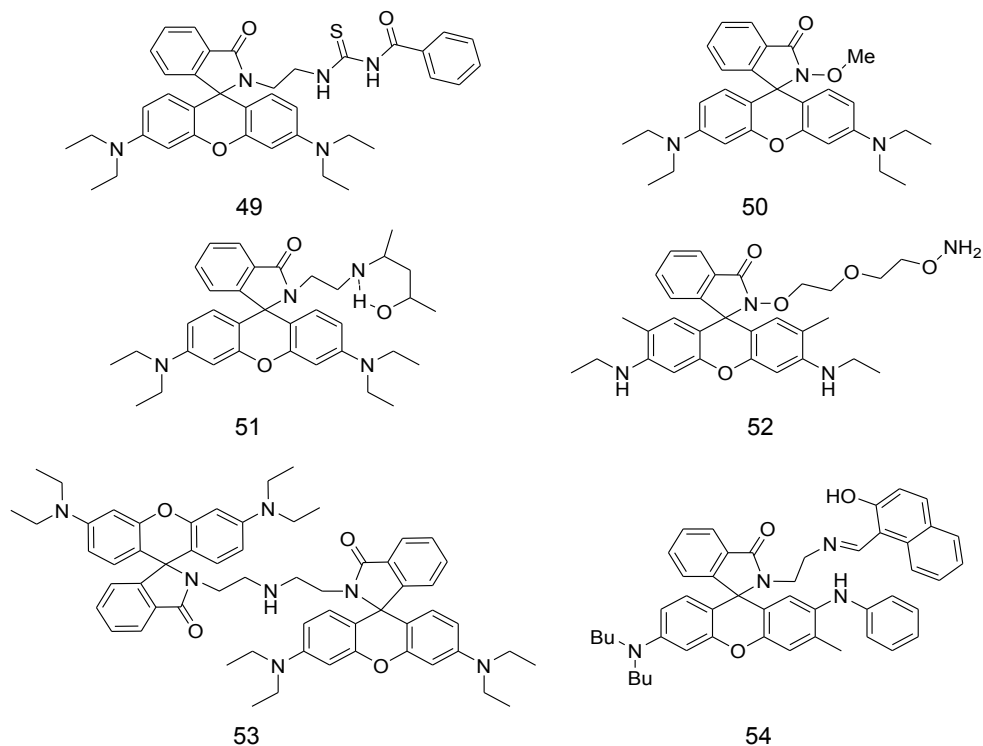


Figura 35. Dosímetros **49-54** empleados para la detección óptica de iones Fe^{3+} .

2.2.6. Detección de mercurio

El mercurio es un metal pesado conocido por su alta toxicidad. Al ser absorbido por nuestro organismo puede dañar el ADN,¹¹⁴ se asocia a ciertas proteínas acumulándose en el hígado y riñones deshabilitando sus funciones normales, puede alterar el proceso de homeostasis del sistema inmune,¹¹⁵ e incluso producir la muerte de un organismo vivo.

En el campo medioambiental, el catión Hg^{2+} es uno de los iones metálicos que causa más preocupación debido a su toxicidad incluso a concentraciones muy bajas.¹¹⁶ Por este motivo se ha restringido su uso industrial aunque se siguen encontrando altas concentraciones de mercurio en ciertos ecosistemas y en muchos productos de la vida cotidiana, tales como pinturas, equipos electrónicos o

¹¹⁴ A. Renzoni, F. Zino y E. Franchi, *Environ. Res.* **1998**, 77, 68.

¹¹⁵ S. E. Ziemba, R. R. Mattingly, M. J. McCabe y A. J. Rosenspire, *Toxicol. Sci.* **2006**, 49, 145.

¹¹⁶ (a) L. Magos, *Met. Ions Biol. Syst.* **1997**, 34, 321; (b) M. F. Wolfe, S. Schwarzbach y R. A. Sulaiman, *Environ. Toxicol. Chem.* **1998**, 17, 146.

baterías.¹¹⁷ Por lo tanto, existe una demanda cada vez mayor para la detección de contaminación de mercurio en el agua potable, alimentos, aire y suelo.

Por todo lo expuesto anteriormente, el desarrollo de sensores cromogénicos y fluorogénicos para la detección y cuantificación del catión Hg^{2+} ha experimentado un gran auge en los últimos años. Estos sensores ópticos selectivos a Hg^{2+} usan la tiofilia que caracteriza a este catión para la síntesis de unidades coordinantes selectivas. A este respecto, se han empleado macrociclos conteniendo átomos de azufre y tioureas como unidades coordinantes típicas para el desarrollo de sensores químicos mediante la aproximación unidad coordinante-unidad indicadora. Últimamente también se han empezado a desarrollar dosímetros químicos para la detección de este catión tóxico.

Martínez-Máñez y colaboradores desarrollaron un sensor colorimétrico selectivo para el catión Hg^{2+} capaz de funcionar en agua (ver estructura **55** en figura 36).^{118,119} El sensor está basado en el empleo de una escuaridina y un tiol en una especie de ensayo de desplazamiento. Las disoluciones acuosas de la escuaridina seleccionada a pH 9.6 presentan una coloración azul debida a una banda de transferencia de carga centrada a 650 nm. Al adicionar propanotiol se produce una decoloración inmediata que se asigna a la formación del producto de adición nucleofílica del tiol al anillo ciclobutánico central de la escuaridina. Esta reacción hace que se pierda el carácter de transferencia de carga del colorante con la consiguiente decoloración. Al adicionar cationes metálicos a estas disoluciones incoloras se produce un cambio de color hacia el azul sólo en presencia de Hg^{2+} . Esta respuesta cromogénica se asigna a la regeneración de la escuaridina debido a la reacción selectiva del catión Hg^{2+} con el propanotiol. Mediante la misma aproximación se ha preparado un material silíceo mesoporoso que se puede emplear como adsorbente de Hg^{2+} y también como material sensor.

¹¹⁷ (a) Q. R. Wang, D. Kim, D. D. Dionysiou, G. A. Sorial y D. Timberlake, *Environ. Pollut.* **2004**, 131, 323-336; (b) G. M. Dias y G. C. Edwards, *Hum. Ecol. Risk Assess.* **2003**, 9, 699.

¹¹⁸ J. V. Ros-Lis, R. Casasus, M. Comes, C. Coll, M. D. Marcos, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, J. Soto y P. Amoros, *Chem. Eur. J.*, **2008**, 14, 8267.

¹¹⁹ J. V. Ros-Lis, M. D. Marcos, R. Martínez-Máñez, K. Rurack y J. Soto, *Angew. Chem.*, **2005**, 44, 4405.

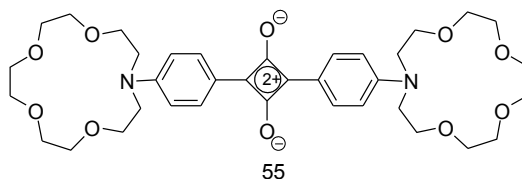


Figura 36. Receptor **55** descrito por Martínez-Mañez y colaboradores.

Los mismos autores sintetizaron un sensor cromogénico y fluorogénico basado en el empleo de una escuaridina, como unidad indicadora, y dos macrociclos conteniendo átomos de azufre, oxígeno y nitrógeno, como unidades coordinantes (estructura **56** en figura 37).¹²⁰ Este sensor permite la detección de Hg^{2+} , así como Ag^+ , en presencia de otros cationes metálicos en medio acuoso. Así, el espectro de absorción del sensor **56** presenta dos máximos centrados a 510 y 650 nm. Al coordinar con el ion Ag^+ , la primera banda desaparece intensificándose la segunda y produciendo un cambio de color violáceo a verde-azulado. Sin embargo, al coordinar con el ion Hg^{2+} se produce una desaparición total de ambas bandas y, por tanto, una decoloración completa.

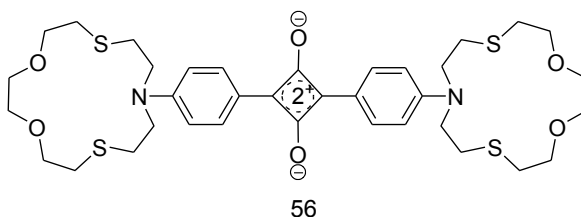


Figura 37. Receptor **56** descrito por Martínez-Mañez y Rurack.

Siguiendo con sensores conteniendo macrociclos con átomos de azufre como unidades coordinantes, Yuan y colaboradores ha sintetizado el producto **57** (ver figura 38) funcionalizado con un BODIPY, como unidad indicadora.¹²¹ Así, disoluciones de **57** en THF-agua 3:7 v/v a pH 7.2 presentan una banda de absorción intensa centrada a 606 nm que es la responsable del color azul de las mismas. Al adicionar cantidades crecientes del catión Hg^{2+} la absorción a 606 nm disminuye mientras que se forma una nueva banda a 564 nm (cambio de color a

¹²⁰ J. V. Ros-Lis, R. Martínez-Mañez, K. Rurack, F. Sancenon, J. Soto y M. Spieles, *Inorg. Chem.*, **2004**, 43, 5183.

¹²¹ M. Yuan, Y. Li, J. Li, C. Li, X. Liu, J. Lv, J. Xu, H. Liu, S. Wang y D. Zhu, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 2313.

magenta). Estos cambios de color se asignan a una coordinación selectiva del catión metálico con el macrociclo que conlleva una disminución del carácter dador del átomo de nitrógeno ya que este está implicado en el proceso de coordinación. Como consecuencia, se reduce la transferencia de carga y se produce un desplazamiento hipsocrómico. La coordinación de Hg^{2+} con **57** también induce cambios importantes en la emisión del BODIPY. Así, las disoluciones del receptor **57** presentan una banda de emisión típica de este fluoróforo centrada a 675 nm (excitación a 540 nm). Al adicionar cantidades crecientes del catión Hg^{2+} se produce una desactivación de la fluorescencia a 668 nm junto con la aparición de una nueva banda de emisión centrada a 578 nm.

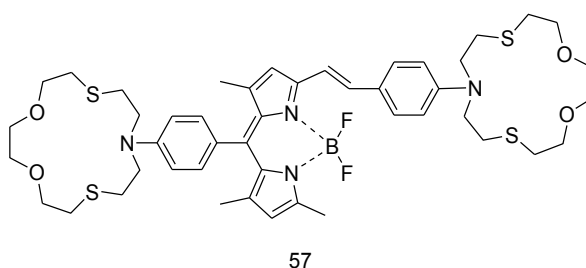


Figura 38. Receptor **57** descrito por Yuan y colaboradores.

Huang y colaboradores describen varios derivados de antraquinona **58-61** (ver figura 39) funcionalizados con ureas y tioureas que son capaces de detectar selectivamente al catión Hg^{2+} .^{122,123} El compuesto **58** posee una banda de absorción intensa a 458 nm en DMSO-acetonitrilo 1:9 (v/v). Tras añadir un equivalente de Hg^{2+} se observa la formación de una nueva banda de absorción centrada a 400 nm. Este desplazamiento al azul de 58 nm es el responsable del cambio de color observado (de ocre a amarillo). Sin embargo, al agregar Ag^+ a una solución de **58** la banda de absorción se hace más ancha y el borde alcanza un valor de 650 nm correspondiente a un cambio de color de ocre a rojo-naranja. Por otro lado, el compuesto **59** muestra un desplazamiento de la banda de absorción del receptor sólo hacia el rojo de 420 a 488 nm en DMSO-acetonitrilo 1:9 (v/v) tras la adición de Hg^{2+} . Es importante destacar que la presencia de otros cationes metálicos, tales como Cu^{2+} , Ag^+ , Cd^{2+} , Cr^{3+} , Fe^{3+} , Ni^{2+} y Zn^{2+} no son capaces

¹²² H. Yang, Z. Zhou, F. Li, T. Yi y C. Huang, *Inorg. Chem. Commun.* **2007**, 10, 1136.

¹²³ H. Yang, Z. G. Zhou, J. Xu, F. Y. Li, T. Yi y C.H.Huang, *Tetrahedron* **2007**, 63, 6732.

de alterar en espectro UV-visible de **59**. La respuesta cromogénica obtenida con **60** y **61** es más pobre debido a la falta del grupo nitro en su estructura. Esto hace que estos sensores tengan bandas de transferencia de carga poco intensas y que los cambios de color generados tras la adición de Hg^{2+} sean menos importantes.

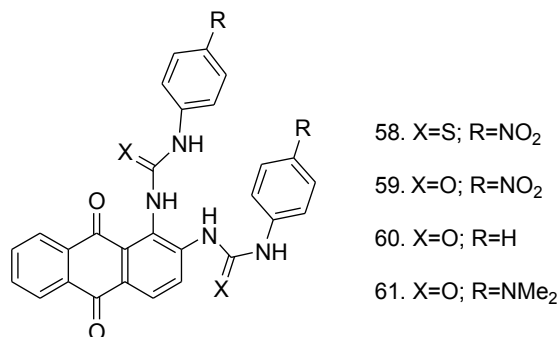


Figura 39. Receptores **58-61** descritos por Yang y colaboradores.

Los sensores químicos **62** y **63** (figura 40) presentan una intensa coloración, con una banda de transferencia de carga ancha centrada a 534 y 532 nm, respectivamente.¹²⁴ La adición de Cu^{2+} (1 equiv), Fe^{3+} y Hg^{2+} (0,5 equiv) a disoluciones del sensor **62** en acetonitrilo inducen la desaparición de la banda a 534 nm y la aparición de un color amarillo (banda de absorción centrada a 420 nm) o la completa desaparición del color. La selectividad empeora al pasar al sensor **63** ya que se producen cambios de color significativos con Fe^{3+} , Hg^{2+} , Cu^{2+} , Pb^{2+} y Ba^{2+} . Esta falta de selectividad se atribuye a la presencia del macrociclo 18-corona-6 que permite la formación de complejos de **63** con un número mayor de cationes.

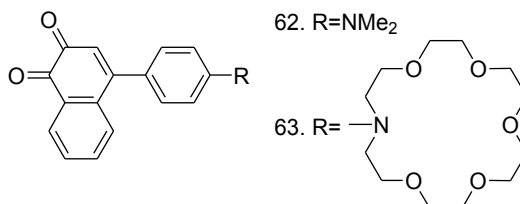


Figura 40. Receptores **62** y **63** descritos por Martínez-Mañez y colaboradores.

¹²⁴ J. V. Ros-Lis, R. Martínez-Mañez, A. Benito y J. Soto, *Polyhedron* **2006**, 25, 1585.

La escuaridina asimétrica **64** (ver figura 41) sufre un cambio de coloración de verde (770 nm) a rosa (551 nm) con la adición de Hg^{2+} en CH_2Cl_2 .¹²⁵

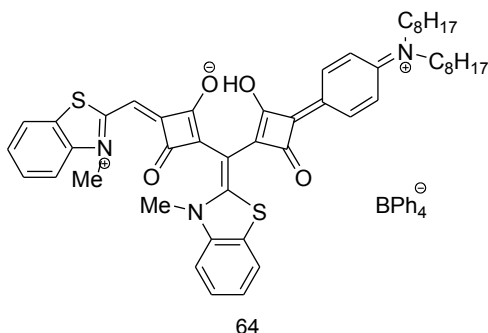


Figura 41. Receptor **64** descrito por Basheer y colaboradores.

La respuesta obtenida no es muy selectiva ya que, tras la adición del catión Pb^{2+} , se observan cambios similares con un máximo centrado a 549 nm. Además, la adición de cationes Cu^{2+} induce un pequeño desplazamiento hipsocrómico (de 770 a 750 nm) sin producir un cambio de color perceptible.

Por último, los receptores **65-68** (ver figura 42) también muestran una respuesta colorimétrica selectiva hacia el catión Hg^{2+} .¹²⁶ Así, el espectro UV-visible de **65** muestra dos picos de absorción centrados en 451 y 383 nm en agua/metanol (1:4, v/v). Tras la adición de Hg^{2+} a la solución de **65**, la banda de 383 nm se desplaza a 364 nm, mientras que la intensidad de la banda a 451 nm disminuye (cambio de color de naranja a amarillo pálido). Los sensores químicos **66-68** muestran similares espectros y cambios de color en presencia de Hg^{2+} , siendo menos selectivos ya que los cationes Zn^{2+} , Cu^{2+} , Pb^{2+} , Mn^{2+} y Ni^{2+} dan una respuesta cromogénica parecida.

¹²⁵ M. C. Basheer, S. Alex, K. G. Thomas, C. H. Suresh y S. Das, *Tetrahedron* **2006**, 62, 605.

¹²⁶ M. Guo, W. Xue, M. Guan, J. Sun y G. Yin, *Chin. J. Chem.* **2009**, 27, 1773.

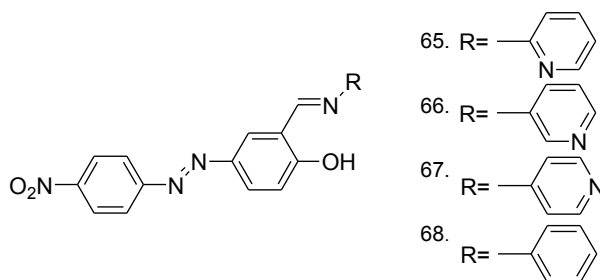


Figura 42. Receptores **65-68** descritos por Min y colaboradores.

2.2.7. Detección de níquel

El níquel y sus compuestos son muy abundantes en el medio ambiente y, por tanto, se encuentran con frecuencia en las aguas superficiales. Los cationes Ni^{2+} son la especie más frecuente en el ambiente y son tóxicos para los organismos vivos. Esta toxicidad del níquel se debe a su interacción con ciertas enzimas, ya que el níquel, al igual que otros metales pesados, tiene una alta afinidad por los ligandos que contienen átomos dadores de electrones como oxígeno, nitrógeno y azufre.¹²⁷ Una concentración alta de cationes Ni^{2+} puede causar una inhibición del crecimiento en plantas debido a la reducción de las concentraciones de clorofila a y b, citocromo b6 y b559, y ferredoxina.¹²⁸

Son pocos los sensores ópticos selectivos para el catión Ni^{2+} descritos en la bibliografía. En un ejemplo reciente, Wang y colaboradores han diseñado un nuevo sensor fluorogénico (sensor **69** en figura 43) capaz de detectar Ni^{2+} en presencia de otros cationes metálicos de transición como Zn^{2+} , Cd^{2+} y Cu^{2+} .¹²⁹ En ausencia de iones metálicos, la fluorescencia de **69** en DMF se ve inhibida por un proceso de transferencia electrónica fotoinducida (rendimiento cuántico de ~ 0.0003). Al adicionar el catión Ni^{2+} , la intensidad de fluorescencia de **69** aumenta 49 veces (rendimiento cuántico de 0.016). Los aumentos de intensidad de emisión en presencia de Co^{2+} , Zn^{2+} y Cd^{2+} fueron 8, 6 y 1.1, respectivamente.

¹²⁷ X. Zhao, L. Song, J. He, T. Wu y Y. Qin, *International Journal of Energy and Environment (IJEE)*, **2010**, 1,121.

¹²⁸ P. M. Kopittke, C. J. Asher y N. W. Menzies, *Plant Soil*. **2007**, 292, 283.

¹²⁹ H. Wang, D. Wang, Q. Wang, X. Li y C. A. Schalley, *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, 8, 1017.

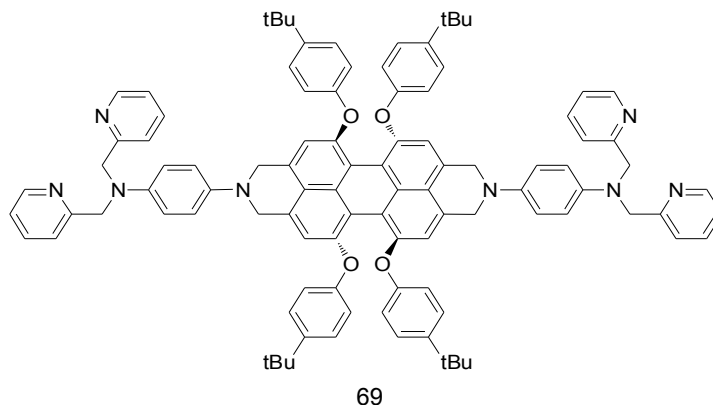


Figura 43. Receptor **69** descrito por Wang y colaboradores.

2.2.8. Detección de paladio

La producción de paladio se ha incrementado en las últimas décadas debido a su uso en materiales para la fabricación de células de combustible, aplicaciones dentales, aparatos eléctricos y joyería. Una fuente de paladio importante son los catalizadores de los automóviles ya que estos liberan una cantidad significativa de este metal en el medio ambiente. Por otra parte, el uso frecuente de paladio como catalizador de ciertas reacciones químicas ha llevado a fijar unos niveles muy bajos de este metal en los productos finales que se obtienen mediante procesos catalíticos.¹³⁰ Además, no hay datos disponibles hasta ahora para evaluar el efecto que puede producir la exposición a cantidades altas de paladio en seres vivos.

Son poco abundantes los sensores cromogénicos y fluorogénicos basados en conceptos de química supramolecular para la detección de Pd²⁺. Santra y colaboradores han desarrollado el dosímetro **70** (ver figura 44) que es capaz de reconocer, de forma selectiva, distintas especies de paladio.¹³¹ Así, disoluciones del dosímetro **70** en agua-acetonitrilo 9:1 v/v son poco fluorescentes debido a la presencia de un éter propargílico. La adición de Pd²⁺ induce la aparición de una banda de emisión centrada a 520 nm (excitando a 480 nm) debida a la reacción de despropargilación catalizada por el catión que da lugar a la formación del

¹³⁰ (a) J. Le Bars, U. Specht, J. S. Bradley y D. G. Blackmond, *Langmuir*, **1999**, 15, 7621; (b) T. Iwasawa M. Tokunaga, Y. Obara y Y. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 6554; (c) M. Lafrance y K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 16496.

¹³¹ M. Santra, S. -Y. Ko, I. Shin y K. H. Ahnz, *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 3964.

compuesto **71** (ver figura 44) que es muy fluorescente.

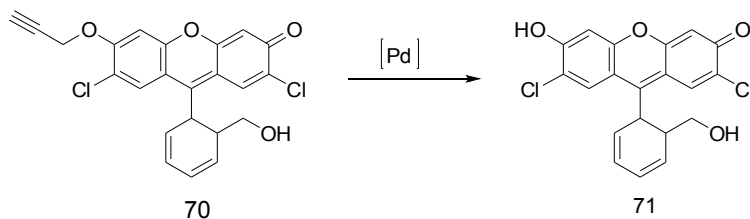


Figura 44. Receptor **70** descrito por Santra y colaboradores para la detección de Pd²⁺.

2.2.9. Detección de plata

La plata se encuentra ampliamente distribuida en la naturaleza y ha sido utilizada durante muchos años en la industria eléctrica, la industria de la fotografía, y en la industria farmacéutica.¹³² Debido a la creciente utilización de la plata en diversas aplicaciones comerciales e industriales y a la toxicidad potencial del catión Ag⁺, la exposición a esta especie se ha convertido en una preocupación importante para la salud humana. Los cationes Ag⁺ se han asociado con la insuficiencia orgánica y a una disminución de la función mitocondrial en los seres vivos. Por lo tanto, es importante disponer de sensores eficientes y fiables para la detección del catión Ag⁺ en aguas contaminadas.¹³³

Los sensores **72-74** (ver figura 45) descritos por Bhardwaj y colaboradores están basados en un mesitileno funcionalizado, mediante un tioéter, con tres colorantes azoicos conteniendo fenoles.¹³⁴ La respuesta cromogénica de los tres receptores en presencia de cationes metálicos es similar, siendo **74** el que presenta una mejor selectividad y sensibilidad. Así, disoluciones de **74** en dioxano-agua 1:9 v/v presentan una banda de absorción centrada a 384 nm que es la responsable del color amarillo observado. Al adicionar el catión Ag⁺ a estas disoluciones se observa la aparición de dos nuevas bandas de absorción centradas a 394 y 510 nm acompañadas de un cambio de color de amarillo a rojo. Ninguno de los otros cationes empleados, a excepción del Cu²⁺, es capaz de inducir cambios

¹³² C. Zhao, K. Qu, Y. Song, C. Xu, J. Ren y X. Qu, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 8147.

¹³³ B. Y.-W. Man, D. S. H. Chan, H. Y. S. W. Ang, F. Yang, S. C. Yan, C. M. Ho, P. Wu, C. M. Che, C. H. Leung y D. L. Ma, *Chem. Commun.*, 2010, 46, 8534.

¹³⁴ V. K. Bhardwaj, N. Singh, M. S. Hundal y G. Hundal, *Tetrahedron* **2006**, 62, 7878.

significativos en el espectro UV-visible del sensor **74**.

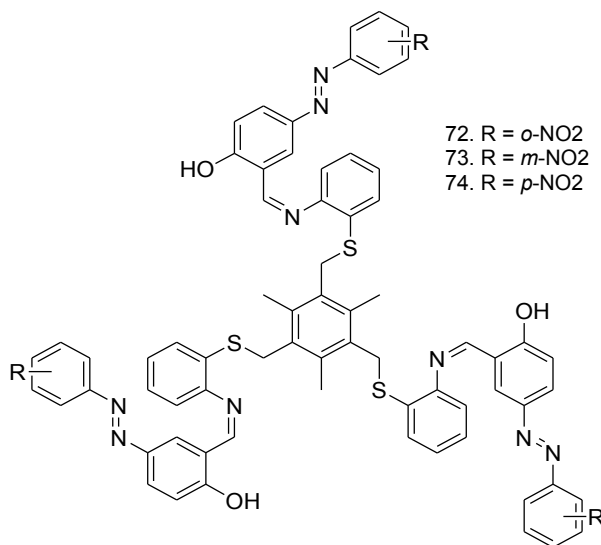


Figura 45. Receptores **72-74** descritos por Bhardwaj y colaboradores.

El sensor químico **75** (ver figura 46) consiste en una poli(olefina) unida a un naftaleno a través de una base de Schiff. Este sensor es capaz de detectar cromogénicamente la presencia de cationes Ag⁺ y, mediante fluorescencia, el catión Mn²⁺.¹³⁵

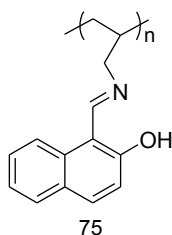


Figura 46. Receptor **75** descrito por Singh y colaboradores.

Así, el espectro UV-visible de **75** en THF-agua 1:1 v/v a pH 7.0 presenta dos bandas de absorción centradas a 308 y 418 nm. La adición de cantidades crecientes del catión Ag⁺ induce un efecto hiperocrómico en ambas bandas acompañado por un pequeño desplazamiento batocrómico. Estas modificaciones

¹³⁵ N. Singh, N. Kaur, C. N. Choitir y J.F. Kalla, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 4201.

se traducen en un cambio en el color de la disolución de incoloro a amarillo oscuro.

2.2.10. Detección de plomo

El plomo es un contaminante ambiental persistente que puede tener efectos negativos en los seres vivos y en el medio ambiente. Incluso la exposición a niveles muy bajos de plomo pueden causar daños neurológicos, reproductivos, cardiovasculares y trastornos del desarrollo.¹³⁶

La aplicación de conceptos de química supramolecular en el desarrollo de sensores ópticos para Pb^{2+} ha sido extensamente descrita y, como resultado, se han preparado muchas moléculas con muy buena selectividad frente a este catión. Así, Kwon y colaboradores han sintetizado un derivado de rodamina B (estructura **76** en figura 47) para la detección selectiva del catión Pb^{2+} en acetonitrilo.¹³⁷

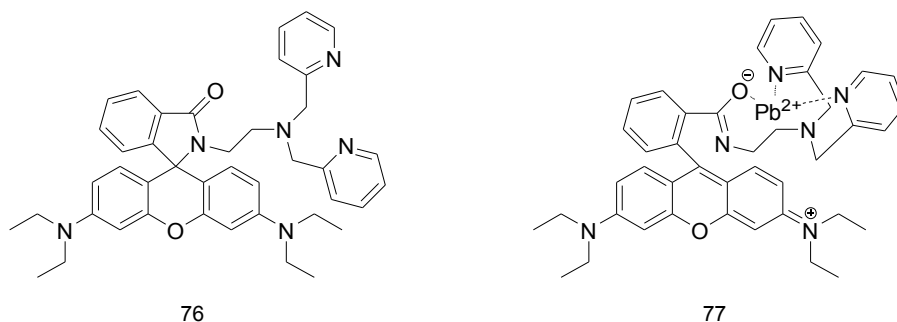


Figura 47. Receptor **76** descrito por Kwon y colaboradores y estructura del complejo formado con el catión Pb^{2+} .

Las disoluciones de **76** en acetonitrilo son muy poco fluorescentes (excitación a 510 nm), mientras que al adicionar progresivamente el catión Pb^{2+} aparece una banda de emisión intensa centrada a 575 nm característica de la rodamina B. La formación del complejo **77** (ver figura 47) es responsable del aumento de emisión observada.

¹³⁶ (a) J. Li y Y. Lu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10466; (b) D.W. Domaille, E. L. Que y C. J. Chang, *Nat. Chem. Biol.* **2008**, 4, 168; (c) A. K. Jain, V. K. Gupta, L. P. Singh y J. R. Raison, *Electrochim. Acta* **2006**, 51, 2547.

¹³⁷ J. Y. Kwon, Y. J. Jang, Y. J. Lee, K. M. Kim, M. S. Seo, W. Nam y J. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10107.

Los receptores **78** y **79** (ver figura 49) están constituidos por un tetratiafulvaleno funcionalizado con grupos etenilpiridina. Así, disoluciones en acetonitrilo de los dos sensores tienen un color amarillo debido a la presencia de dos bandas de absorción centradas a 301 y 440 nm.¹³⁸ La adición de cationes Pb^{2+} , sobre las disoluciones de ambos sensores en acetonitrilo, induce la aparición de una banda de absorción centrada a 550 nm que es la responsable del color morado observado. La adición de otros cationes (Zn^{2+} , Cd^{2+} , Ag^+ , Mg^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+} , Li^+ , Na^+ y K^+) no inducen ningún cambio de color.

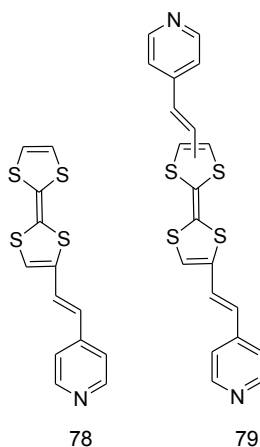


Figura 48. Receptores **78** y **79** conteniendo tetratiafulvaleno.

Los derivados de tetratiafulvaleno **80** y **81** (ver figura 49) presentan un comportamiento cromogénico muy similar en presencia del catión Pb^{2+} . Así, disoluciones de **80** en diclorometano-acetonitrilo 1:1 v/v muestran dos absorciones centradas a 350 y 484 nm (esta última de menor intensidad).¹³⁹ Al adicionar cantidades crecientes del catión Pb^{2+} se produce una disminución de la intensidad de la banda centrada a 484 nm junto con la aparición de una nueva banda centrada a 568 nm (cambio de color de naranja a azul). El comportamiento cromogénico del sensor **81** es muy similar ya que la adición del catión Pb^{2+} induce un desplazamiento batocrómico de 67 nm en la banda visible.

¹³⁸ H. Xue, X. J. Tang, L. Z. Wu, L. P. Zhang y C. H. Tung, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9727.

¹³⁹ J.-Y. Balandier, A. Belyasmine y M. Salle, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 269.

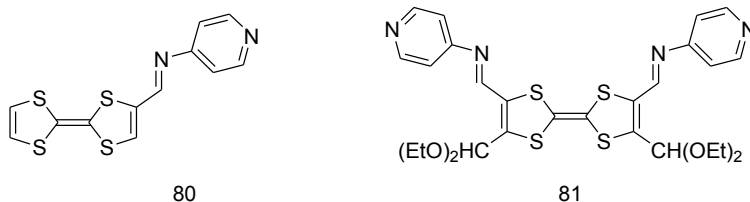


Figura 49. Receptores **80** y **81** descrito por Balandier y colaboradores.

También se han preparado materiales poliméricos para la detección colorimétrica del catión Pb^{2+} . Así, Lee y colaboradores han preparado el polímero **82** (ver figura 50) basado en polidiacetilenos conjugados.¹⁴⁰ Disoluciones del polímero **82** en agua a pH 7.4 presentan una banda de absorción centrada a 620 nm que es responsable del color azul observado. La adición de cantidades crecientes del catión Pb^{2+} induce un cambio de color de azul a rojo debido a una disminución de la intensidad de la banda de absorción centrada a 620 nm junto con la aparición de una nueva absorbancia centrada a 540 nm.

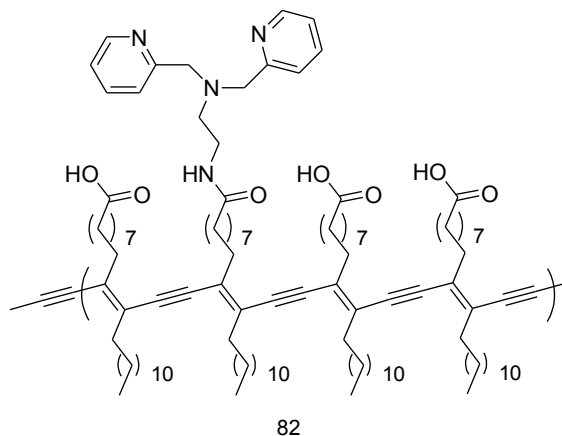


Figura 50. Receptor polimérico **82** descrito por Lee y colaboradores.

¹⁴⁰ K. M. Lee, X. Chen, W. Fang, J. M. Kim y J. Yoon, *Macromol. Rapid Commun.* **2011**, *32*, 497.

2.2.11. Detección de zinc

El zinc es, después del hierro, el metal de transición más abundante en los mamíferos, en los que juega un papel importante en diversos procesos biológicos como la transmisión del impulso nervioso o la transducción de señales. La deficiencia de zinc puede dar lugar a trastornos del crecimiento y el metabolismo como el síndrome de Menkes, la enfermedad de Wilson, la esclerosis lateral espinal hereditaria, la enfermedad de Alzheimer, y muchas otras. Debido a sus efectos tóxicos y su importancia para los organismos, es importante desarrollar nuevos sensores químicos para poder controlar la presencia del catión Zn^{2+} así como su cuantificación.¹⁴¹

El sensor **83** (ver figura 51) es capaz de interactuar con polipéptidos que contienen tioles o iones Zn^{2+}/Co^{2+} y detectar su presencia mediante cambios de color.¹⁴² Así, las disoluciones en acetonitrilo de **83** presentan una coloración púrpura debido a la presencia de una banda de absorción centrada a 532 nm. Al adicionar cantidades crecientes del catión Zn^{2+} se produce una disminución progresiva de la intensidad de la banda a 532 nm junto con la aparición de una nueva banda a 394 nm (cambio de color de púrpura a amarillo).

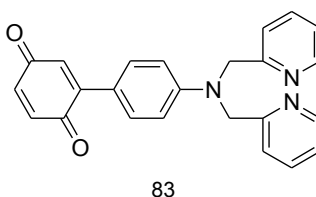


Figura 51. Receptor **83** descrito por Zeng y colaboradores.

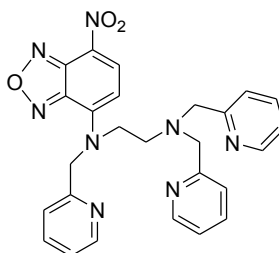
El espectro de absorción de 7-nitrobenzo-2-oxa-1,3-diazol (**84**, figura 52) en agua a pH 7.2 se caracteriza por la presencia de dos bandas centradas a 350 y 450 nm.¹⁴³ Al adicionar el catión Zn^{2+} se produce una disminución en la intensidad de ambas bandas junto con la aparición de un hombro a 400 nm. Estos cambios provocan un cambio de color de rojo a amarillo al adicionar el Zn^{2+} . También se

¹⁴¹ Y. Hu, Q. Q. Li, H. Li, Q. Guo, Y. G. Lu y C. Y. Li, *Dalton Trans.*, **2010**, 39, 11344.

¹⁴² Y. Zeng, G. Zhang, D. Zhang y D. Zu, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 7391.

¹⁴³ Z. Xu, G. H. Kim, S. J. Han, M. J. Hou, C. Lee, I. Shin y J. Yoon, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 2307.

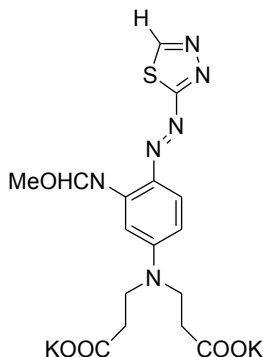
produce un aumento significativo de la intensidad de emisión a 537 nm (excitando a 470 nm) al adicionar Zn^{2+} .



84

Figura 52. Receptor **84** descrito por Xiu y colaboradores.

También se han empleado colorantes azoicos como unidades indicadoras en el desarrollo de sensores cromogénicos para el catión Zn^{2+} . Así, Kaur y colaboradores han preparado el sensor **85** (ver figura 53) que presenta una banda de absorción de transferencia de carga centrada a 518 nm en agua a pH 7.5.



85

Figura 53. Receptor **85** descrito por Kaur y colaboradores.

Al adicionar cantidades crecientes del catión Zn^{2+} se produce un desplazamiento hipsocrómico de 37 nm en la banda visible (reflejado en un cambio de color de rojo a naranja).¹⁴⁴ Sin embargo, la adición de cationes Hg^{2+} en una concentración más alta que la Zn^{2+} , produce primero un desplazamiento hipsocrómico de la banda visible hasta 508 nm y luego un desplazamiento batocrómico hasta 553 nm, con el resultado de un cambio de color de rojo a naranja.

¹⁴⁴ P. Kaur, S. Kaur, A. Mahajan y K. Singh, *Inorg. Chem. Commun.* **2008**, 11, 626.

Los dos sensores de la figura 54 (**86**, **87**) también contienen azobencenos como unidad indicadora. Las bandas de la zona visible de los espectros de absorción de estos dos sensores se desplazan hacia el rojo en presencia de ciertos cationes metálicos debido a un proceso de desprotonación.¹⁴⁵ Así, el sensor **86** es desprotonado de forma selectiva por el Zn^{2+} produciéndose un cambio en la coloración de la disolución que pasa de amarillo claro a rojo anaranjado. Sin embargo, **87** sólo se desprotona al adicionar el catión Cu^{2+} produciéndose un cambio de color amarillo claro a rojo.

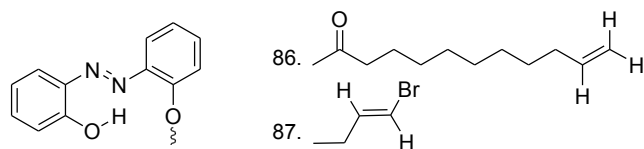


Figura 54. Receptores **86** y **87** descritos por Yuan y colaboradores.

¹⁴⁵ J. Wang y C.-S. Ha, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 6959; (b) J. Wang y C.-S. Ha, *Sens. Actuators, B* **2010**, 146, 373.

Capítulo II. SÍNTESIS DE NUEVOS SENSORES QUÍMICOS FUNCIONALIZADOS CON 2,4,6-TRIFENILTIOPIRILIO PARA LA DETECCIÓN DE CATIONES Y ANIONES

1. INTRODUCCION Y OBJETIVOS

Teniendo en cuenta los conceptos expuestos en la introducción de la presente tesis y la experiencia del grupo en el diseño de sensores químicos,¹⁴⁶ se prepararon nuevas sondas capaces de detectar la presencia de ciertos iones a través de una señal cromogénica, fluorogénica y electroquímica (sensores multicanal). Para ello se seleccionó como unidad indicadora el cromóforo 2,4,6-trifeniltiopirilio (TPTP). Este cromóforo deriva del 2,4,6-trifenilpirilio (TPP) que ha sido extensamente empleado como fotosensibilizador en multitud de procesos fotoquímicos y como unidad indicadora en el desarrollo de sensores para aniones y cationes. Los derivados del TPP absorben en un amplio rango del espectro electromagnético, dependiendo de los sustituyentes que contenga en cada posición, y en la mayoría de los casos son altamente fluorescentes. Esto es debido a la transferencia de carga entre los grupos sustituyentes del anillo y el catión pirilio. Por esta razón se pueden considerar compuestos muy atractivos para el desarrollo de sensores cromo-/fluorogénicos. Sin embargo, el TPTP nunca antes se había empleado como unidad indicadora en la preparación de sensores químicos para iones a excepción de un ejemplo reciente en el que se emplea la transformación de un anillo de pirilio en otro de tiopirilio para la preparación de un dosímetro químico para la detección de aniones sulfuro en agua.¹⁴⁷ Además de ser

¹⁴⁶ (a) E. Climent, P. Calero, M. D. Marcos, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón y J. Soto, *Chem.–Eur. J.*, **2009**, 15, 1816; (b) M. Comes, M. D. Marcos, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, L. A. Villaescusa, A. Graefe y G. J. Mohr, *J. Mater. Chem.*, **2008**, 18, 5815; (c) E. Climent, R. Casasús, M. D. Marcos, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón y J. Soto, *Chem. Commun.*, **2008**, 6531; (d) J. V. Ros-Lis, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, J. Soto, M. Spieles y K. Rurack, *Chem.–Eur. J.*, **2008**, 14, 10101; (e) A. Costero, S. Gil, M. Parra, P. M. E. Mancini, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, S. Royo, *Chem. Commun.*, **2008**, 6002.

¹⁴⁷ R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, J. V. Ros-Lis, A. Benito y J. Soto, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125,

un compuesto coloreado y fluorescente, puede dar procesos de reducción reversibles a potenciales moderados por lo que es una unidad indicadora ideal para la preparación de sensores multicanal.

De esta forma, se desarrollaron dos familias de sensores químicos que incluyen el cromóforo TPTP en su estructura.

En una de ellas el TPTP ha sido funcionalizado con éteres corona de distintos tamaños y conteniendo distintos átomos con el objetivo de preparar sensores de cationes mediante la aproximación de la “unidad indicadora-unidad coordinante”. La selectividad de estas estructuras hacia los diversos cationes metálicos, depende de diversos factores como el radio iónico, tipo y número de heteroátomos o el medio donde se efectúa la interacción.

En la segunda familia de sensores, el cromóforo se va a emplear como unidad reactiva para la preparación de nuevos dosímetros químicos de aniones basándose en la reactividad de las sales de TPP. La presencia de un heteroátomo muy electronegativo, produce que los derivados del TPP tiendan a reaccionar mediante adiciones nucleófilas, normalmente sobre la posición α y γ , pudiendo generar la apertura del anillo. Análogamente, se pretende romper la conjugación del anillo aromático TPTP mediante la adición nucleófila de aniones, con el fin de modificar sus propiedades ópticas.

2. RESULTADOS Y DISCUSION

2.1. SENSORES FUNCIONALIZADOS CON 2,4,6-TRIFENILTIOPIRILIO PARA LA DETECCIÓN DE CATIONES.

Este apartado describe la síntesis de cinco receptores macrocíclicos funcionalizados con el cromóforo TPTP (L^2 - L^6) y un compuesto modelo que carece de una unidad macrocíclica (L^1). Se ha estudiado su comportamiento ácido-base y su coordinación con una serie de cationes metálicos seleccionados. La estructura de los receptores L^1 - L^6 se muestra en la figura 55. Como se puede observar, los receptores L^2 - L^6 constan de un éter corona conectado a través de un átomo de nitrógeno con la agrupación TPTP. Este átomo de nitrógeno forma parte de la agrupación macrocíclica y esta conjugado electrónicamente con el cromóforo. De esta forma la coordinación de ciertos cationes con el éter corona pueden afectar a la deslocalización del par electrónico del átomo de nitrógeno conectado con el sistema π del cromóforo dando lugar a cambios en los niveles electrónicos. Estas modificaciones pueden verse traducidas en cambios de color o de fluorescencia.

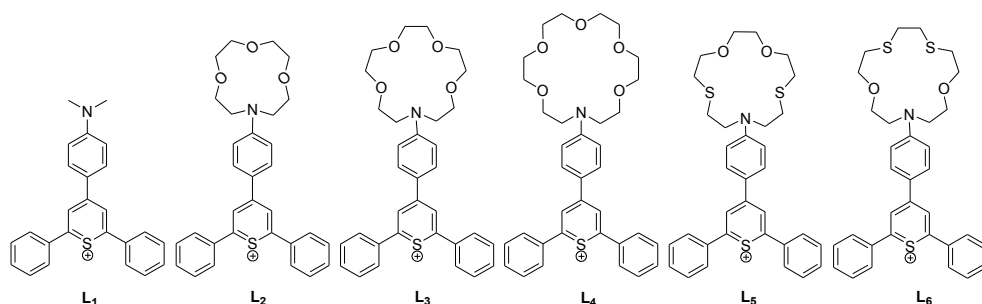


Figura 55. Estructuras de los receptores L^1 - L^6

2.1.1. Procedimiento general para la síntesis de los receptores L^1 - L^6 .

El procedimiento general para la síntesis de esta familia de receptores se muestra en la figura 56.

El receptor L^1 se sintetizó mediante una reacción de sustitución electrofílica aromática entre el perclorato de 2,6-difenilpirilio (**a**) y la *N,N*-dimetilanilina (**b**) formando el derivado pirílico (**c**) con el posterior intercambio del átomo de oxígeno

por uno de azufre con sulfuro sódico en medio ácido.

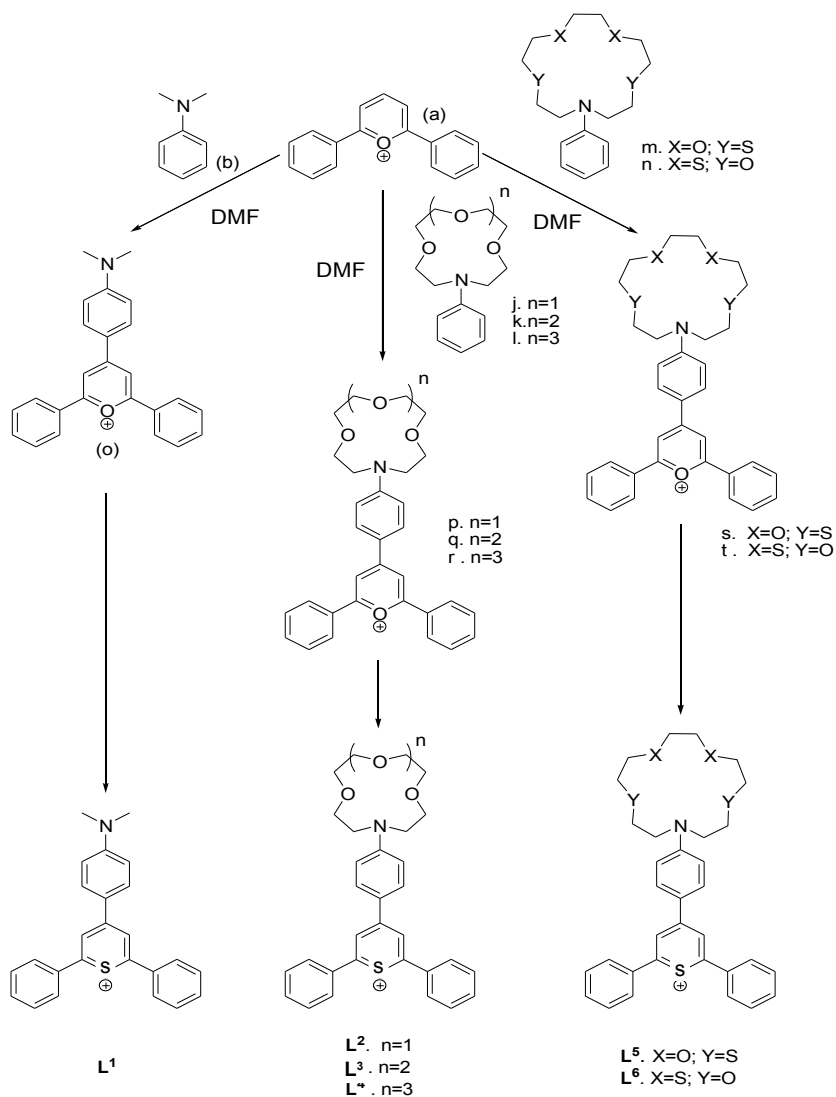


Figura 56. Procedimiento sintético y estructuras químicas de los compuestos **L¹-L⁶**.

El procedimiento sintético para la preparación de los receptores **L²-L⁶** incluye dos pasos fundamentales: síntesis de los macrociclos unidos a un anillo aromático (compuestos **j-n**) y acoplamiento posterior de los productos formados con el perchlorato de 2,6-difenilpirilo (**a**). Los macrociclos **j-n** se sintetizaron mediante el procedimiento puesto a punto por Richman-Atkins que consiste en una reacción de

ciclación de dos componentes en condiciones de alta dilución. Así los macrociclos **j-l** se obtuvieron mediante la reacción de ciclación entre el dietilenglicol dimesilado (**c**), el trietilenglicol dimesilado (**d**) y el tetraetilenglicol dimesilado (**e**) con la *N,N*-fenildietanolamina (**f**) en presencia de NaH. Los macrociclos **m** y **n** se obtienen mediante un procedimiento similar al anterior a partir de la *N,N*-fenildietanolamina dimesilada (**g**) con 3,6-dioxaoctano-1,8-ditio (**h**) (macrociclo **m**) en presencia de K_2CO_3 y con 3,6-ditiaoctano-1,8-diol (**i**) (macrociclo **n**) en presencia de NaH. Los derivados pirólicos **p-t** se prepararon mediante una reacción de sustitución aromática electrofílica entre el perclorato de 2,6-difenilpirilio (**a**) y los macrociclos **j-n** en dimetilformamida. El posterior intercambio del átomo de oxígeno por uno de azufre da lugar a la obtención de los receptores finales **L²-L⁶** (los detalles particulares se pueden consultar en la sección experimental al final de este capítulo).

Los receptores **L¹-L⁶** han sido caracterizados mediante espectroscopía RMN y espectroscopía de masa de alta resolución.

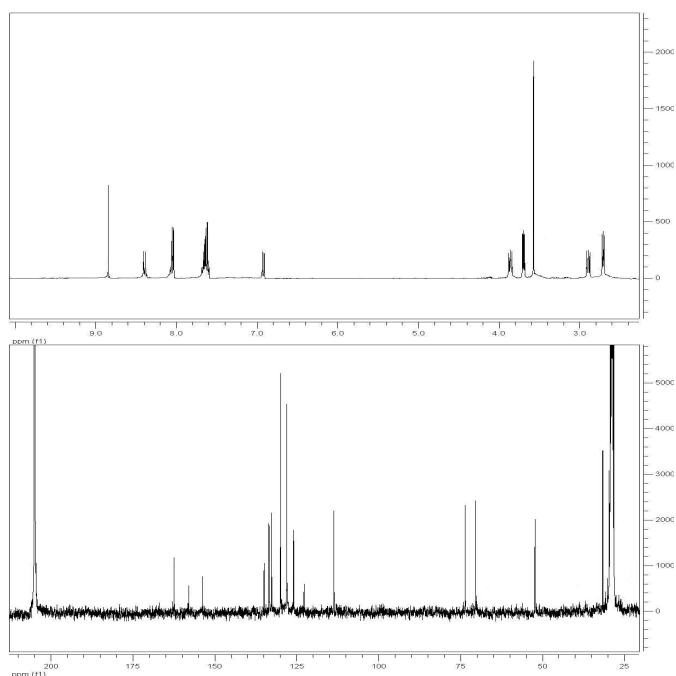


Figura 57. Arriba: Espectro de 1H del receptor **L⁵**; Abajo: Espectro de ^{13}C del receptor **L⁵**.

Los espectros ^1H -RMN de los receptores L^2 - L^4 se caracterizan por la presencia de señales en el intervalo 3.4-3.8 ppm que corresponden con los protones de los metilenos macrocíclicos situados al lado de los átomos de nitrógeno y de oxígeno. En los receptores L^5 y L^6 , los protones de los macrociclos aparecen en dos zonas definidas; los metilenos próximos a átomos de azufre aparecen centrados en el intervalo 2.6 a 2.9 ppm mientras que los próximos a los átomos de nitrógeno o oxígeno en el intervalo comprendido entre 3.5 y 3.8 ppm. La parte aromática del espectro es similar en todos los receptores siendo la señal más característica el singlete del anillo de tiopirilio 2,4,6-trisustituido que aparece centrada a 8.45 ppm. Los dobletes centrados a 6.90 y 8.15 ppm se pueden asignar al anillo de benceno 1,4-disustituido mientras que los multipletes en el intervalo 7.60-7.85 ppm se pueden asignar a los dos anillos aromáticos monosustituidos. En los espectros de ^{13}C -RMN se pueden observar las mismas zonas bien definidas. Así las señales que aparecen entre 31 y 33 ppm corresponden a los átomos de carbono contiguos a los átomos de azufre de los macrociclos. Los carbonos contiguos a los átomos de nitrógeno de los macrociclos aparecen en el intervalo 50-53 ppm, mientras que los contiguos a átomos de oxígeno están centrados en el intervalo 68-75 ppm. Por último las señales entre 110 y 160 ppm se asignan a los carbonos de los anillos aromáticos. La figura 57 muestra a modo de ejemplo, los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del receptor L^5 en donde se pueden observar las zonas citadas anteriormente. Los datos espectroscópicos de los seis receptores se pueden ver en la parte experimental del presente capítulo.

La estructura de los receptores L^1 - L^6 contiene un sistema π -conjugado ya que están formados por un átomo de nitrógeno con carácter dador conectado, mediante un anillo de benceno, con un tiopirilio que tiene carácter aceptor de electrones. Como consecuencia de esta alta deslocalización electrónica todos los receptores presentan una banda de transferencia de carga intramolecular, típica de estos sistemas dador-aceptor, centrada sobre 580 nm en acetonitrilo. Esta banda de transferencia de carga hace que las disoluciones en acetonitrilo de estos receptores presenten un color azul muy intenso. La presencia de las agrupaciones macrocíclicas en los receptores L^2 - L^6 puede dar lugar a cambios en los niveles energéticos del cromóforo al coordinar con cationes metálicos. Esta coordinación de los cationes con los macrociclos puede estar más dificultada que en otros

receptores similares debido a la presencia de una carga positiva permanente en el anillo de tiopirilio. Esto puede verse reflejado en las constantes de formación de complejos entre los distintos cationes y los receptores L^2-L^6 .

2.1.2. Estudios de coordinación de L^1-L^6 con cationes metálicos mediante UV-visible

Los receptores L^1-L^6 presentan una banda de transferencia de carga intramolecular típica de este tipo de colorantes dador-aceptor, centrada a 580 nm en acetonitrilo. La figura 58 muestra la zona visible de una disolución del receptor L^1 en acetonitrilo en donde se puede observar la banda de transferencia de carga mientras que en la tabla 1 se presentan los valores de la longitud de onda de la banda de absorción en el visible para los seis receptores.

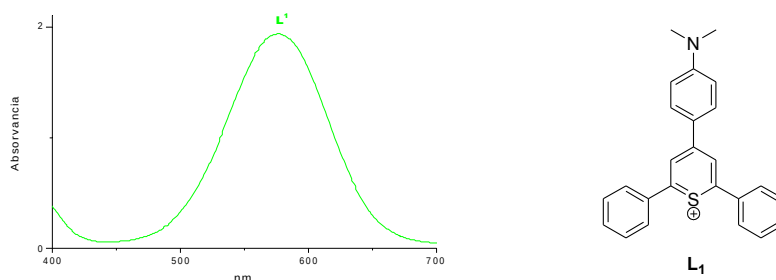


Figura 58. Espectros UV-Visible de L^1 en acetonitrilo (1.0×10^{-5} mol dm^{-3}).

Como todos los receptores constan de un átomo de nitrógeno anilínico que forma parte de los macrociclos y del sistema π del colorante es de esperar que la coordinación de un catión metálico con el par electrónico del nitrógeno de la anilina pudiera reducir su carácter electrón-donante. Este cambio en el carácter electrón-dador induciría una reducción de la conjugación electrónica que se reflejaría en un desplazamiento hipsocrómico, asociado a una disminución en el coeficiente de extinción, de la banda de transferencia de carga centrada en la zona visible. Como consecuencia las disoluciones de estos receptores deberían perder su color azul al coordinar ciertos cationes con sus agrupaciones macrocíclicas.

De esta forma, se estudió el comportamiento UV-visible de los receptores L^1-L^6 en

acetonitrilo y en presencia de los cationes metálicos seleccionados (Ag^+ , Cd^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{3+} , Hg^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} y Zn^{2+}). Se prepararon disoluciones de los seis receptores en acetonitrilo ($C_{\text{receptor}} = 1.0 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) y se registraron los cambios en el espectro UV-visible al añadir un exceso (10 equivalentes) de los cationes seleccionados. Para aquellos pares receptor-cación en los que se observó una respuesta significativa (desplazamiento de la banda de transferencia de carga o aumento/disminución de intensidad) se llevaron a cabo valoraciones espectrofotométricas con el objetivo de determinar la estequiometría de los complejos formados y los valores de sus constantes de estabilidad. La tabla 1 muestra un resumen de la respuesta obtenida en presencia de los distintos cationes seleccionados.

Tabla 1. Absorción $\lambda_{\text{máx}}$ (nm) para los receptores L^1 – L^6 ($C = 1.0 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) y su variación tras adicionar cationes de metales en acetonitrilo.

| | $\lambda_{\text{máx}}$ (nm) | Cu^{2+} | Fe^{3+} | Hg^{2+} | Pb^{2+} |
|--------------|-----------------------------|-------------------|-------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| L^1 | 585 | 560↓ ^a | 555↓ ^a | 585 | 585 |
| L^2 | 584 | 574↓ ^a | 554↓ ^a | 584↓ ^a | 584 |
| L^3 | 575 | 575 | 575↓ ^a | 575 | 575 |
| L^4 | 580 | 580 | 580↓ ^a | 580 | 560↓ ^a /400↓ ^b |
| L^5 | 575 | 575↓ ^a | 555↓ ^a | 535↓ ^a /405↑ ^b | 575 |
| L^6 | 582 | 560↓ ^a | 500↓ ^a | 550↓ ^a | 582 |

^a La flecha hacia abajo indica un cambio hipocrómico significativo en la banda respecto al receptor libre.

^b La flecha hacia arriba indica la aparición de una nueva banda.

En primer lugar se estudió el comportamiento UV-visible del receptor L^1 sin cavidad macrocíclica en su estructura. Este receptor puede servir como compuesto modelo al comparar su capacidad de coordinación con la que muestren los receptores funcionalizados con éteres corona. Al adicionar 10 equivalentes de los cationes Ag^+ , Cd^{2+} , Hg^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} y Zn^{2+} sobre disoluciones del receptor L^1 en acetonitrilo no se observaron cambios significativos en el espectro UV-visible. Esto indica que el receptor L^1 es incapaz de formar complejos con estos cationes metálicos. Sin embargo, la adición de 10 equivalentes de los cationes Fe^{3+} y Cu^{2+} sí que induce cambios significativos en el espectro UV-visible de L^1 . Así, al adicionar 10 equivalentes de Fe^{3+} la banda de transferencia de carga centrada a

585 nm sufre un leve desplazamiento hipsocrómico de 45 nm con una moderada disminución de intensidad (ver figura 59).

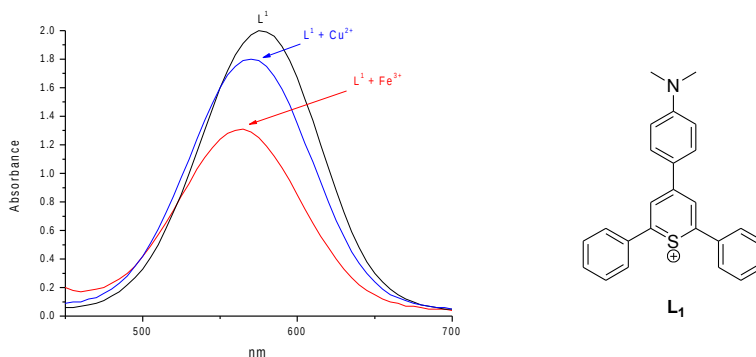


Figura 59. Espectro UV-Visible de L^1 en acetonitrilo ($1.0 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) y L^1 en presencia de 10 equivalentes de Fe^{3+} y Cu^{2+} .

La presencia de 2 puntos isobésticos claros centrados a 390 y 540 nm en la valoración del receptor L^1 con Fe^{3+} indica la presencia de un solo equilibrio de coordinación que da lugar a la formación de un único complejo. El tratamiento por mínimos cuadrados de las curvas de valoración espectrofotométrica con el programa Hyperquad 2003 nos indicó la formación de un complejo de estequiometría 1:1 L^1-Fe^{3+} y determinó un logaritmo de la constante de estabilidad de 3.69 ± 0.07 (ver tabla 2 en donde se detallan todas las constantes de estabilidad para los receptores con determinados cationes metálicos). El mismo tipo de cambios (desplazamiento hipsocrómico de 30 nm y una moderada disminución de la intensidad de la banda de transferencia de carga) se observan al añadir 10 equivalentes de Cu^{2+} a las disoluciones del receptor L^1 (figura 59). De nuevo aparecen puntos isobésticos en las valoraciones espectrofotométricas del receptor L^1 con Cu^{2+} lo que nos permitió determinar un logaritmo de de la constante de estabilidad para la formación del complejo $[Cu(L^1)]^{2+}$ de 3.57 ± 0.03 , valor cercano al obtenido con Fe^{3+} . Los desplazamientos hipsocrómicos observados son asignados a una coordinación del Fe^{3+} y Cu^{2+} con el átomo de nitrógeno anilínico. Esta interacción con los cationes metálicos hace que el par electrónico del átomo de nitrógeno no esté totalmente disponible para

deslocalizarse por la nube π del cromóforo y la banda del visible se desplaza a longitudes de onda menores.

El receptor L^2 contiene el macrociclo más pequeño (tres átomos de oxígeno y uno de nitrógeno separados mediante 4 puentes etileno) y la banda de transferencia de carga aparece centrada a 584 nm. De nuevo, al adicionar 10 equivalentes de los cationes Ag^+ , Cd^{2+} , Hg^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} y Zn^{2+} sobre disoluciones del receptor L^2 en acetonitrilo no generan cambios importantes en el espectro UV-visible. La respuesta más significativa se obtiene en presencia de los cationes Fe^{3+} y Cu^{2+} (ver figura 60) ya que en presencia de ambos se produce un pequeño desplazamiento hipsocrómico (30 y 10 nm para Fe^{3+} y Cu^{2+} respectivamente) junto con una moderada disminución en la intensidad de la banda de transferencia de carga (67 y 10% para el Fe^{3+} y el Cu^{2+} respectivamente).

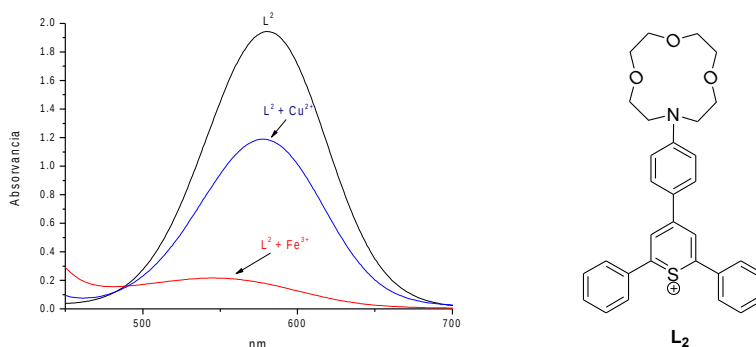


Figura 60. Espectro UV-Visible de L^2 en acetonitrilo (1.0×10^{-5} mol dm^{-3}) y L^2 en presencia de 10 equivalentes de Fe^{3+} y Cu^{2+} .

Las valoraciones UV-visible llevadas a cabo adicionando cantidades crecientes de ambos cationes a disoluciones de L^2 en acetonitrilo no mostraron la presencia de puntos isobéuticos. Este hecho es indicativo de la presencia de más de un equilibrio de coordinación en las interacciones entre los cationes Fe^{3+} y Cu^{2+} con el receptor L^2 . De las curvas de valoración, y mediante el tratamiento por mínimos cuadrados, se dedujo la formación simultánea de complejos de estequiometría 1:1 y 1:2 catión-receptor y se determinaron los logaritmos de las constantes de

estabilidad para los equilibrios de formación de ambos complejos (ver tabla 2). La formación de complejos tipo *sándwich* entre el receptor L^2 y los cationes Fe^{3+} y Cu^{2+} es debido a su tamaño (radios iónicos de 64.5 y 73.0 pm para el Fe^{3+} y el Cu^{2+} respectivamente) y a que no caben en el interior de la cavidad macrocíclica del receptor. Como consecuencia el catión metálico se rodea de dos macrociclos dando lugar a la formación de complejos de estequiometría 1:2 catión-receptor.

El receptor L^3 contiene un átomo de oxígeno y un grupo etileno más que el receptor L^2 , y presenta un máximo de absorción a 575 nm en acetonitrilo. De todos los cationes metálicos ensayados sólo se obtuvo una respuesta significativa en presencia de Fe^{3+} (figura 61). Así, la adición de este catión produce una disminución de la intensidad de la banda de transferencia de carga de un 58 % sin observarse desplazamientos significativos de su longitud de onda. De nuevo aparecen puntos isobésticos en las valoraciones UV-visible que indican la formación de complejos de estequiometría 1:1 metal-receptor. El logaritmo de la constante de estabilidad determinada es de 4.23 ± 0.01 que es del mismo orden de magnitud que el medido para la formación de complejos 1:1 con el receptor L^2 .

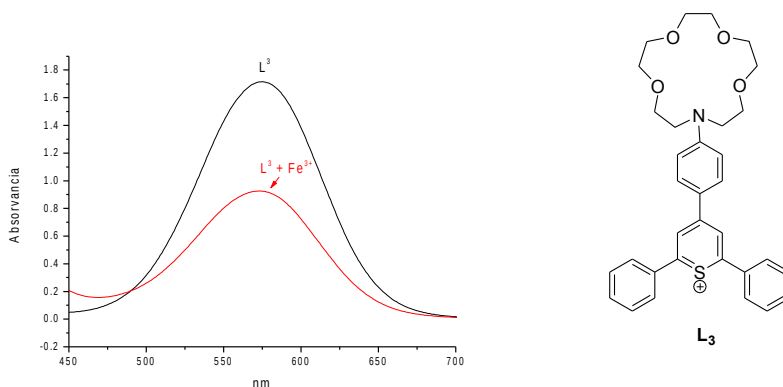


Figura 61. Espectro UV-Visible de L^3 en acetonitrilo (1.0×10^{-5} mol dm^{-3}) y L^3 en presencia de 10 equivalentes de Fe^{3+} .

El receptor L^4 contiene la cavidad macrocíclica más grande y, por tanto, es de esperar una coordinación selectiva con los cationes metálicos con mayor radio iónico. Las disoluciones del receptor L^4 en acetonitrilo muestran una banda de

transferencia de carga centrada a 580 nm que permanece inalterada al añadir 10 equivalentes de los cationes Ag^+ , Cd^{2+} , Cu^{2+} , Hg^{2+} , Ni^{2+} y Zn^{2+} . Solamente se obtiene una respuesta significativa en presencia del catión Fe^{3+} y, en especial, en presencia del catión Pb^{2+} .

En la figura 62 se puede observar que en presencia de 10 equivalentes del catión Fe^{3+} se produce una disminución moderada de la intensidad de la banda de transferencia de carga. El efecto más destacable se obtiene al añadir 10 equivalentes del catión Pb^{2+} ya que se observa una disminución importante de la intensidad de la banda centrada a 580 nm junto con la aparición de una nueva banda a 400 nm (ver figura 62). La aparición de esta nueva banda ha sido asignada a una coordinación muy selectiva del catión Pb^{2+} con la cavidad macrocíclica presente en el receptor L^4 . Esto es una consecuencia directa de que el receptor L^4 contiene la cavidad macrocíclica más grande y, por lo tanto, es capaz de coordinar de una forma preferente al catión Pb^{2+} que tiene un radio iónico de 119 pm.

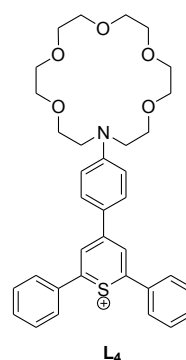
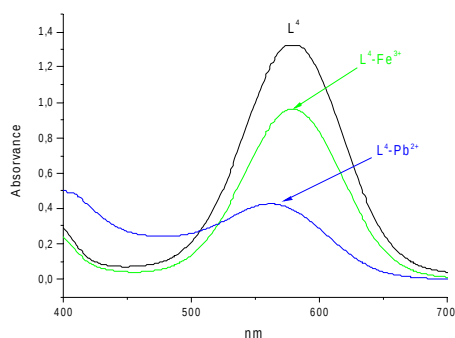


Figura 62. Espectro UV-Visible de L^4 en acetonitrilo ($2.0 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) y L^4 en presencia de 10 equivalentes de Fe^{3+} y Pb^{2+} .

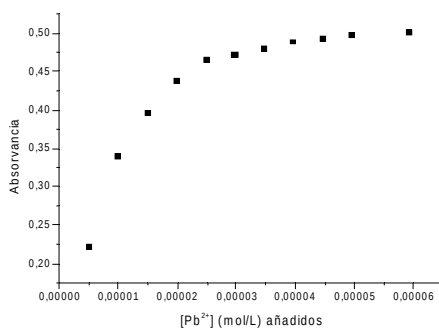


Figura 63. Cambios en la banda centrada en 400 nm para el receptor L^4 al añadir cantidades crecientes de Pb^{2+} .

La interacción del catión con el par electrónico del átomo de nitrógeno del macrociclo cambia el carácter dador de éste produciéndose el desplazamiento hipsocrómico observado. A continuación se llevaron a cabo valoraciones UV-visible del receptor L^4 con cantidades crecientes del catión Pb^{2+} obteniéndose una familia de espectros en la que se observaron puntos isobésticos. La presencia de puntos isobésticos indica la formación de un sólo complejo de estequiometría definida. El tratamiento de mínimos cuadrados de la curva de valoración (ver figura 63) indicó la formación de un complejo de estequiometría 1:1 entre el Pb^{2+} y el receptor L^4 con un logaritmo de la constante de estabilidad de 4.01 ± 0.09 .

Una forma de controlar la selectividad de los macrociclos hacia ciertos cationes metálicos consiste en la introducción de átomos dadores blandos en la estructura del éter corona. Así, se han descrito algunos casos de coordinación selectiva del catión Hg^{2+} con macrociclos que contienen átomos de azufre. El macrociclo del receptor L^5 tiene dos átomos de oxígeno y dos de azufre y el comportamiento frente a cationes metálicos es distinto al del resto de los receptores descritos hasta el momento. En particular, la presencia de estos átomos de azufre al lado del átomo de nitrógeno puede inhibir la coordinación de este último átomo con cationes metálicos que no sean tiofílicos.

Así, la adición de 10 equivalentes de los cationes Ag^+ , Cd^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{3+} , Hg^{2+} , Ni^{2+} y Zn^{2+} sobre disoluciones del receptor L^5 en acetonitrilo no produjeron ningún

cambio apreciable ni en el espectro UV-visible ni en la coloración de las disoluciones. El resultado más significativo fue el que se observó al adicionar 10 equivalentes del catión Hg^{2+} que indujo una reducción muy importante de la intensidad de la banda de transferencia de carga centrada a 575 nm junto con un desplazamiento hipsocrómico de 40 nm. Al mismo tiempo que se producen estos cambios aparece una nueva banda centrada a 405 nm (ver figura 64 y 65). Estos cambios en la zona visible del espectro se reflejan en un cambio de color desde el azul (receptor solo) al amarillo (presencia del catión Hg^{2+})(ver figura 66). Este comportamiento puede ser explicado teniendo en cuenta que el catión Hg^{2+} es capaz de interaccionar fuertemente con la subunidad macrocíclica presente en L^5 reduciéndose el carácter dador del par electrónico del átomo de nitrógeno de la anilina y con ello el carácter *push-pull* del cromóforo. En las valoraciones del receptor L^5 con Hg^{2+} se observaron puntos isobéuticos indicativos de la formación de un solo complejo. El tratamiento por mínimos cuadrados de los datos de la valoración ha permitido calcular un logaritmo de la constante de estabilidad para la formación del complejo $[\text{Hg}(\text{L}^5)]^{2+}$ de 6.98 ± 0.09 .

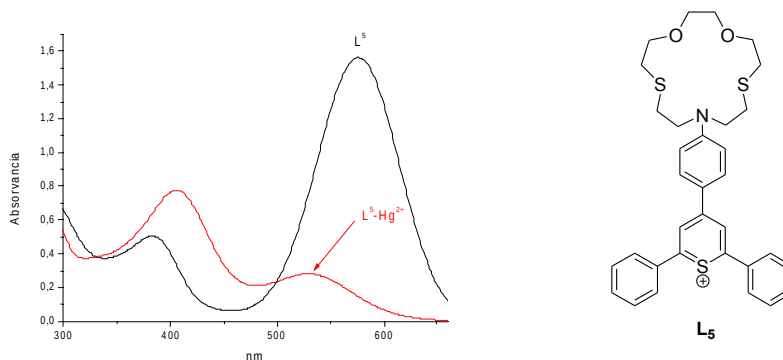


Figura 64. Espectro UV-Visible de L^5 en acetonitrilo (1.0×10^{-5} mol dm^{-3}) y L^5 en presencia de 10 equivalentes de Hg^{2+} .

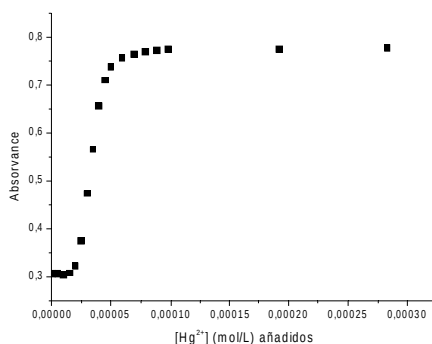


Figura 65. Cambios en la banda centrada en 405 nm para el receptor L^5 al añadir cantidades crecientes de Hg^{2+} .

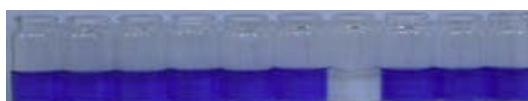


Figura 66. De izquierda a derecha, L^5 en acetonitrilo, L^5 tras la adición de 10 equivalentes de Ag^+ , Al^{3+} , Cd^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{3+} , Hg^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} , y Zn^{2+} .

El receptor L^6 también contiene dos átomos de azufre en la estructura del macrociclo, aunque están situados más lejos del átomo de nitrógeno (separados por dos átomos de oxígeno y dos puentes etileno). Esta pequeña variación produce un cambio significativo en la selectividad frente a cationes metálicos ya que la adición de Fe^{3+} , Cu^{2+} y Hg^{2+} es capaz de inducir cambios en la zona visible del espectro. De esta forma la adición de 10 equivalentes de estos tres cationes metálicos induce disminuciones de intensidad de la banda centrada a 582 nm junto con pequeños desplazamientos hipsocrómicos (ver figura 67). En los tres casos se obtienen puntos isobésticos en las correspondientes valoraciones indicativos de la formación de complejos receptor-catión de estequiometría 1:1 (los logaritmos de las constantes de equilibrio se presentan en la tabla 2).

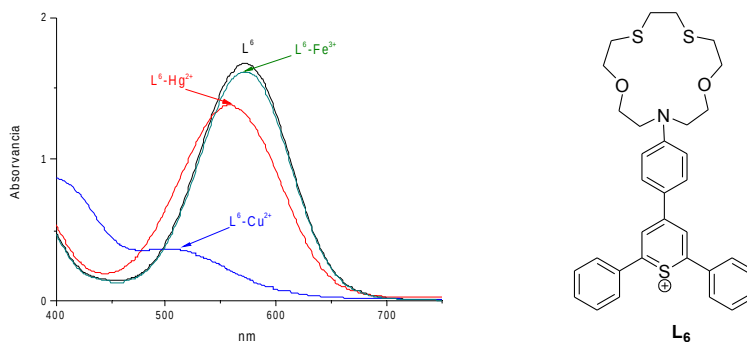


Figura 67. Espectro UV-Visible de L^6 en acetonitrilo (1.0×10^{-5} mol dm^{-3}) y L^6 en presencia de 10 equivalentes de Hg^{2+} , Fe^{3+} y Cu^{2+} .

Tabla 2. Logaritmos de constantes de formación de los complejos $[M(L^n)]^{m+}$ y $[M(L^n)_2]^{m+}$ en acetonitrilo para los ligandos L^1 - L^6 con distintos metales.

| M^{n+} | (L: M^{n+}) | Fe^{3+} | Cu^{2+} | Hg^{2+} | Pb^{2+} |
|----------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| L^1 | (1 : 1) | 3.69 ± 0.07 | 3.57 ± 0.03 | — | — |
| L^2 | (1 : 1) | 4.65 ± 0.02 | 3.1 ± 0.1 | — | — |
| | (2 : 1) | 9.94 ± 0.02 | 8.34 ± 0.05 | — | — |
| L^3 | (1 : 1) | 4.23 ± 0.01 | — | — | — |
| L^4 | (1 : 1) | 6.01 ± 0.08 | — | — | 4.01 ± 0.09 |
| L^5 | (1 : 1) | — | — | 6.98 ± 0.09 | — |
| L^6 | (1 : 1) | 4.8 ± 0.1 | 4.59 ± 0.07 | 4.72 ± 0.04 | — |

2.1.3. Estudios de coordinación de L^1 , L^4 y L^5 con protones y con cationes metálicos mediante fluorescencia

Los compuestos TPP y TPTP presentan una emisión muy intensa con unos rendimientos cuánticos de 0.60 y 0.12 en acetonitrilo respectivamente. Además, el TPP ha sido extensamente utilizado como fotosensibilizador en una amplio rango de reacciones fotoquímicas. Pese a ello los receptores L^1 - L^6 tienen un rendimiento cuántico muy bajo debido a la presencia de un átomo de nitrógeno conectado directamente con el cromóforo. Como consecuencia de ello se produce una desactivación de la emisión del cromóforo mediante procesos no radiactivos en los que se ve envuelto el par electrónico solitario del átomo de nitrógeno.

Teniendo en cuenta el papel crucial que tiene el átomo de nitrógeno del macrociclo, tanto a nivel de la coordinación con cationes como en la desactivación de la emisión, se decidió estudiar el comportamiento fluorescente del receptor **L**¹ en presencia de protones. Para ello se registró el espectro de emisión del receptor **L**¹ en acetonitrilo en ausencia y tras añadir cantidades crecientes de protones (disolución de ácido perclórico en acetonitrilo). De esta forma, disoluciones en acetonitrilo ($1.0 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) del receptor **L**¹ mostraron una fluorescencia muy baja (al excitar a 410 nm) debido a la presencia de procesos de desactivación no radiactiva en los que se encuentra implicado el átomo de nitrógeno de la anilina. Tras añadir cantidades crecientes de protones se observa la aparición progresiva de una banda ancha a 500 nm. Esta banda de emisión alcanza su mayor intensidad (305 veces mayor que la del receptor solo) tras la adición de 50 equivalentes de protones (figura 68).

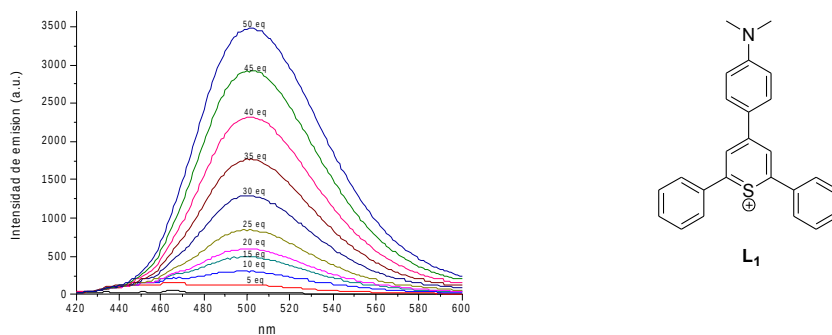


Figura 68. Emisión de **L**¹ ($1.0 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $\lambda_{\text{exc}} = 410 \text{ nm}$) observada tras la adición de cantidades crecientes de protones en acetonitrilo.

Este espectacular aumento en la intensidad de emisión se asigna a una protonación del átomo de nitrógeno de la anilina que inhibe la desactivación por procesos no radiactivos. Como consecuencia de la protonación se recuperan las propiedades emisivas del cromóforo TPTP ($\lambda_{\text{exc}} = 400 \text{ nm}$ y $\lambda_{\text{em}} = 502 \text{ nm}$ en acetonitrilo). Este comportamiento de la emisión en presencia de protones puede ser extrapolable a lo que se puede obtener al adicionar cationes metálicos sobre disoluciones de los receptores **L**¹-**L**⁶ ya que una interacción fuerte de estos con el

par electrónico del átomo de nitrógeno de la anilina puede inducir aumentos en la fluorescencia. Por el contrario una interacción nula o débil no inducirá ningún cambio en la fluorescencia.

Teniendo en cuenta los resultados de los estudios UV-visible que nos dictan que L^4 y L^5 han sido los receptores con respuesta selectiva (a los cationes Pb^{2+} y Hg^{2+} respectivamente) se decidió llevar a cabo el estudio de fluorescencia de estos receptores y del receptor L^1 , por carecer de unidad macrocíclica, en presencia de los cationes metálicos Ag^+ , Cd^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{3+} , Hg^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} y Zn^{2+} . Los resultados obtenidos se resumen en la tabla 3 y los describiremos más extensamente a continuación.

Tabla 3. Variación de la Intensidad de Emisión de fluorescencia (como el % respecto el receptor libre) obtenido para L^1 , L^4 y L^5 ($C = 1.0 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) Tras la adición de 10 equivalentes del catión metálico en acetonitrilo.

| | Cu^{2+} | Fe^{3+} | Hg^{2+} | Pb^{2+} |
|----------|--------------------|--------------------|-------------------|------------------|
| L^{1a} | 4000↑ ^b | 4400↑ ^b | 500↑ ^b | 80↑ ^b |
| L^{4a} | 300↑ ^b | 1660↑ ^b | 300↑ ^b | 11↑ ^b |
| L^{5a} | 1660↑ ^b | 220↑ ^b | 520↑ ^b | 5< |

^a Excitación a 410 nm.

^b La flecha hacia arriba indica aumento de la intensidad de emisión.

En general, la adición de 10 equivalentes de los cationes Ag^+ , Cd^{2+} , Ni^{2+} , y Zn^{2+} no produce cambios significativos en la fluorescencia de los tres receptores seleccionados ($\lambda_{exc} = 410 \text{ nm}$). Esto es indicativo de que estos metales no son capaces de dar interacción con el nitrógeno anilínico presente en los tres ligandos.

Por el contrario, la adición de Cu^{2+} , Fe^{3+} , Hg^{2+} y Pb^{2+} a disoluciones en acetonitrilo ($1.0 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) de los tres receptores sí que induce aumentos en la intensidad de emisión.

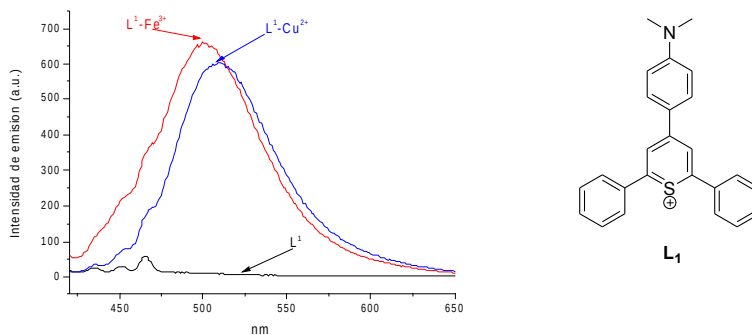


Figura 69. Emisión de L^1 (1.0×10^{-5} mol dm^{-3} , $\lambda_{exc} = 410$ nm) observada tras la adición de 10 equivalentes de los cationes metálicos Fe^{3+} y Cu^{2+} en acetonitrilo.

En el caso del receptor L^1 , la intensidad de emisión aumenta 44 veces (con respecto a la del receptor solo) al adicionar 10 equivalentes del catión Fe^{3+} . Los resultados obtenidos en presencia del catión Cu^{2+} son similares ya que aumenta 40 veces la intensidad de emisión. Los resultados con ambos cationes se pueden observar en la figura 69. Finalmente, cabe destacar que la adición de 10 equivalentes de los cationes Hg^{2+} y Pb^{2+} induce pequeños aumentos de la intensidad de emisión (5 y 0.8 veces la del receptor solo respectivamente). Si se comparan los valores de incremento de intensidad de emisión para el receptor L^1 en presencia de cationes y de protones se observa que el aumento al acidificar es mucho mayor. Este hecho se puede explicar teniendo en cuenta que la fluorescencia observada, en presencia de un determinado catión metálico, es un delicado balance entre el aumento de intensidad debido a la coordinación del catión con el átomo de nitrógeno de la anilina (supresión de los canales de desactivación no radiactiva y regeneración de la emisión del TPTP) y la abertura de nuevos canales de desactivación no radiactiva provocados por la presencia del mismo catión.

Al estudiar el receptor L^4 se observaron los mismos resultados (tendencia de un aumento de la intensidad de emisión en presencia de los cationes metálicos seleccionados) aunque con una menor intensidad cuando se comparan con los aumentos medidos para L^1 (ver figura 70). Así, al adicionar 10 equivalentes del

cación Fe^{3+} sobre disoluciones del receptor L^4 en acetonitrilo se observó una banda de emisión 16.6 veces más intensa que la del receptor libre, mientras que la adición de 10 equivalentes de los cationes Hg^{2+} y Cu^{2+} induce la aparición de una banda de emisión 3 veces más intensa. Sin embargo, el hecho quizá más destacable es el que se observa al adicionar 10 equivalentes del catión Pb^{2+} . En este caso se observa un aumento despreciable de la banda de emisión del receptor L^4 (aumento de 0.11 veces la intensidad del receptor solo), hecho que contrasta con la respuesta selectiva que presentó este receptor frente a la coordinación de Pb^{2+} (aparición de una banda visible centrada a 400 nm).

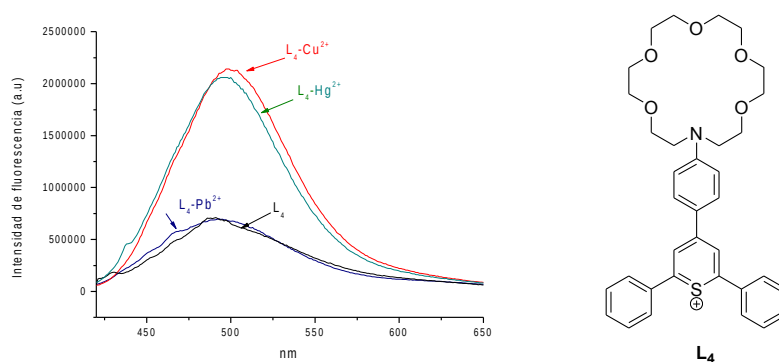


Figura 70. Emisión de L^4 (1.0×10^{-5} mol dm^{-3} , $\lambda_{\text{exc}} = 410$ nm) observada tras la adición de 10 equivalentes de los cationes metálicos Cu^{2+} , Hg^{2+} y Pb^{2+} en acetonitrilo.

Esta aparente contradicción puede ser explicada teniendo en cuenta que la coordinación del catión Pb^{2+} con el macrociclo presente en el receptor L^4 puede inducir la supresión de vías de desactivación no radiactivas con el consiguiente aumento de la intensidad de emisión. Por otra parte, la presencia de una vía de desactivación no radiactiva debido al efecto átomo pesado debería dar lugar a la desactivación de la emisión. Como resultado de estas dos tendencias opuestas, se genera un aumento muy bajo en la intensidad de emisión en presencia del catión Pb^{2+} .

Finalmente se estudió el comportamiento fluorescente del receptor L^5 en presencia de cationes metálicos (ver figura 71). Las disoluciones en acetonitrilo del receptor

L^5 presentan una banda de emisión muy débil en el intervalo comprendido entre 460 y 560). También se observó un aumento de la intensidad de emisión (2.2 veces la de L^5 solo) al adicionar 10 equivalentes del catión Fe^{3+} . Sin embargo, el aumento de emisión más significativo fue de 16.6, obtenido en presencia de 10 equivalentes de Cu^{2+} . El comportamiento fluorescente del receptor L^5 contrasta con el que se observó al hacer el estudio UV-visible ya que los desplazamientos de banda más importantes fueron obtenidos en presencia del catión Hg^{2+} .

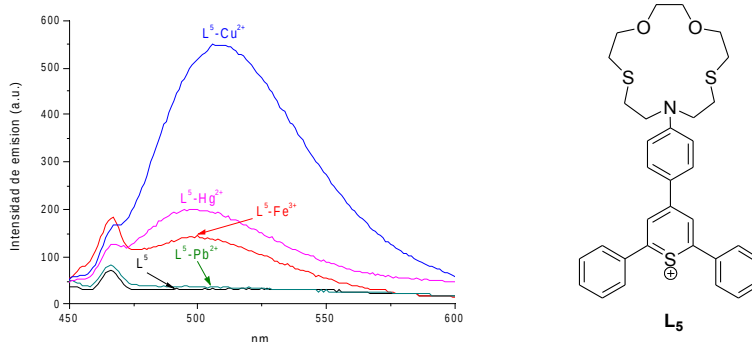


Figura 71. Emisión de L^5 (1.0×10^{-5} mol dm^{-3} , $\lambda_{exc} = 410$ nm) observada tras la adición de 10 equivalentes de los cationes metálicos Cu^{2+} , Hg^{2+} , Fe^{3+} y Pb^{2+} en acetonitrilo.

Este hecho puede estar relacionado con un efecto de átomo pesado que es más efectivo para el Hg^{2+} que para el Cu^{2+} . Así, la intensidad de la coordinación del catión Cu^{2+} con el macrociclo presente en L^5 es menos efectiva cuando se compara con la intensidad en presencia del catión Hg^{2+} . De esta forma, la presencia del catión Cu^{2+} induce cambios moderados en el espectro UV-visible (solamente una disminución de la intensidad de la banda de transferencia de carga) del receptor L^5 . En cuanto a la emisión del TPTP, esta se recupera de una forma mucho más eficaz en presencia de Cu^{2+} ya que el efecto átomo pesado es menos significativo que con Hg^{2+} .

Un punto importante que se puede destacar de la selectividad del receptor L^5 frente a cationes metálicos es que, dependiendo de la técnica de medida que se emplee, se puede detectar selectivamente Hg^{2+} o Cu^{2+} . Así, disoluciones de L^5 en

acetonitrilo cambian de color azul a amarillo en presencia de Hg^{2+} mientras que el receptor muestra un aumento de intensidad de emisión a 500 nm muy significativo en presencia del catión Cu^{2+} . Esta particularidad del receptor L^5 , es decir, la posibilidad de modular la selectividad en función de la técnica de medida seleccionada, es importante de cara al desarrollo de sistemas multi-analito y no hay muchos ejemplos descritos en la literatura.

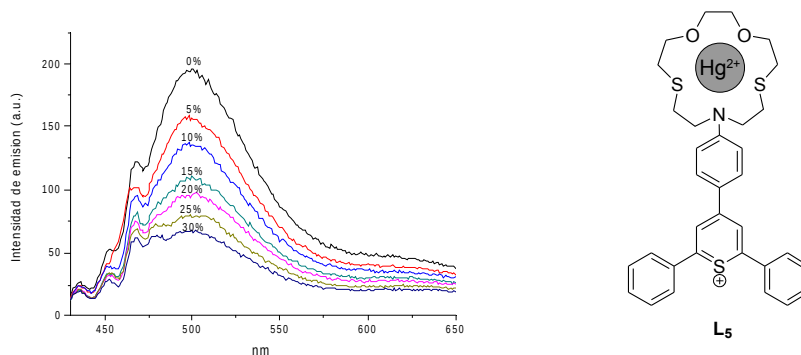


Figura 72. Cambios en la intensidad de emisión del complejo $[\text{Hg}(\text{L}^5)]^{2+}$ al adicionar cantidades crecientes de agua en acetonitrilo ($\lambda_{\text{exc}} = 410 \text{ nm}$).

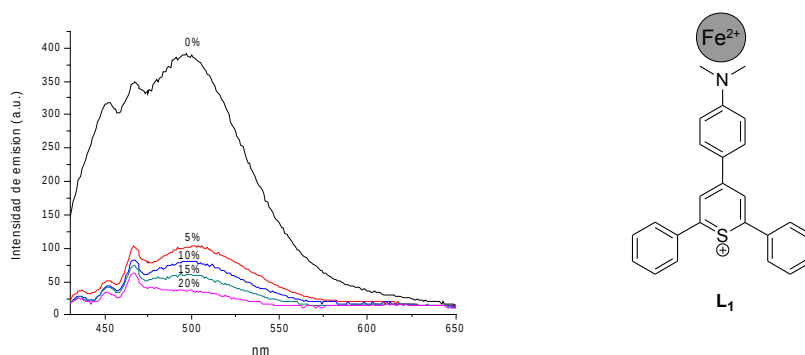


Figura 73. Cambios en la intensidad de emisión del complejo $[\text{Fe}(\text{L}^1)]^{3+}$ al adicionar cantidades crecientes de agua en acetonitrilo ($\lambda_{\text{exc}} = 410 \text{ nm}$).

Una particularidad importante de los receptores L^1 y L^5 , de cara a una posible

aplicación como sensores fluorescentes de cationes, es que la coordinación induce un aumento de la intensidad y no una desactivación como sucede con una gran mayoría de los sensores descritos en la bibliografía. Teniendo en cuenta esta particularidad favorable se decidió explorar la posibilidad de detectar los cationes Fe^{3+} y Hg^{2+} con los receptores L^1 y L^5 por fluorescencia en medios acuosos. Así, se observó que la adición de cantidades de agua crecientes (hasta un 20%) a disoluciones del complejo $[\text{Hg}(\text{L}^5)]^{2+}$ en acetonitrilo inducía una reducción de la emisión de un 50 % con respecto a la intensidad de emisión en acetonitrilo puro (ver figura 72). Esto indica claramente que en un medio altamente competitivo, como son mezclas acetonitrilo-agua 80:20 v/v, la interacción del receptor L^5 con Hg^{2+} está parcialmente inhibida debido a la hidratación del catión metálico (ver figura 72). Este fenómeno es todavía más acusado cuando pasamos a adicionar agua al complejo $[\text{Fe}(\text{L}^1)]^{2+}$ ya que al adicionar un 20 % de agua se desactiva casi por completo la emisión (ver figura 73). Pese a este severo inconveniente, los resultados sugieren que el receptor L^5 podría ser empleado como un sensor fluorescente selectivo para la determinación del catión Hg^{2+} en medios acuosos.

2.1.4. Estudios de coordinación de L^1 , L^4 y L^5 con cationes metálicos mediante medidas electroquímicas

En los apartados anteriores hemos visto que los sensores L^1 , L^4 y L^5 dan una respuesta selectiva frente a distintos cationes dependiendo de la técnica de medida empleada. Con el objetivo de desarrollar sensores multicanal se decidió explorar la respuesta electroquímica de estos tres receptores frente a cationes metálicos. Así, en primer lugar se determinaron los potenciales de reducción de los receptores L^1 , L^4 y L^5 empleando platino como electrodo de trabajo y $[\text{Bu}_4\text{N}][\text{BF}_4]$ como sal de fondo. Estos receptores mostraron un proceso de reducción reversible en el rango comprendido entre los -0.45 y -0.49 V frente a un electrodo de Calomelanos saturado (ver tabla 4).

Tabla 4. Potenciales de reducción de los receptores **L**¹, **L**⁴ y **L**⁵ en disoluciones de acetonitrilo (0,1 M [Bu₄N][BF₄]) a 298 K^a

| | $E_{1/2}/mV^b$ |
|-----------------------|----------------|
| L ¹ | -0.47 |
| L ⁴ | -0.45 |
| L ⁵ | -0.48 |

^a Electrodo de trabajo, platino. ^b $E_{1/2} = (E_{pa} + E_{pc})/2$; E_{pa} y E_{pc} son pico anódico y pico catódico, respectivamente.

A continuación se estudió el efecto de la adición de los cationes seleccionados sobre disoluciones en acetonitrilo de los receptores **L**¹, **L**⁴ y **L**⁵. Para este estudio únicamente se seleccionaron los cationes que fueron capaces de dar una respuesta significativa en las mediciones de UV-visible y de fluorescencia. En la tabla 5 se resumen los resultados obtenidos, indicando la diferencia entre el potencial de reducción del ligando libre y el potencial en presencia del catión correspondiente.

Los cationes seleccionados producen desplazamientos moderados de los potenciales de reducción de los tres receptores (ver tabla 5). Como se puede observar ninguno de los tres receptores muestra un comportamiento selectivo y, al menos, la presencia de dos de los cationes ensayados da lugar a cambios en el potencial de reducción. El desplazamiento anódico es consecuencia directa del hecho que la coordinación del metal con el macrociclo presente en el receptor **L**⁵ da lugar a un complejo con mas carga positiva que es mucho más fácil de reducir que el receptor solo (con carga +1). El mayor desplazamiento anódico ($\Delta E = 31$ mV) se observó para el receptor **L**⁵ en presencia del catión Hg²⁺. Sin embargo, es evidente que este aumento de carga positiva al coordinar con el correspondiente catión metálico no genera disminuciones muy grandes de los potenciales redox. Este hecho contrasta con los resultados publicados para otros receptores funcionalizados con unidades coordinantes similares y en presencia de los mismos cationes metálicos, donde se observan desplazamientos más grandes de los potenciales redox.¹⁴⁸

¹⁴⁸ R. Martínez-Máñez, J. Soto, J. M. Lloris y T. Pardo, *Trends Inorg. Chem.*, **1998**, 5, 183.

Tabla 5. Valores de ΔE (mV) ^a para los receptores L^1 , L^4 y L^5 ($C=1,0 \times 10^{-3}$ mol dm⁻³) en presencia de cationes metálicos.

| | $\Delta E (L^1)^a$ | $\Delta E (L^4)^a$ | $\Delta E (L^5)^a$ |
|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Cu ²⁺ | 11 | --- | 12 |
| Fe ³⁺ | 18 | 25 | 28 |
| Hg ²⁺ | 24 | --- | 31 |
| Pb ²⁺ | --- | 24 | --- |

$$^a \Delta E (L^n) = E(L^{n+} M^{n+}) - E(L^n) (\Delta E \text{ in mV})$$

2.1.5. Triple detección con los receptores L^1 , L^4 y L^5

La posibilidad de disponer de un único receptor que sea selectivo a diferentes especies dependiendo de la técnica de medida que se emplee es una idea atractiva y que ha sido poco abordada en el campo de los sensores ópticos de cationes. Así en la bibliografía se han descrito algunos ejemplos de sensores con dos, tres y hasta cuatro canales de medición con distintos grados de selectividad.

Después de observar la respuesta de los distintos receptores con los cationes metálicos seleccionados y con las distintas técnicas de medición empleadas (cambios de color, de fluorescencia y de potencial redox) se puede deducir que para un determinado canal de señalización, la selectividad hacia un determinado catión puede lograrse mediante el uso de diferentes macrociclos como unidades coordinantes. Así pues, los receptores L^4 y L^5 dan una respuesta selectiva frente a los cationes Pb²⁺ y Hg²⁺ respectivamente, con el resultado de la aparición de una nueva banda alrededor de 400 nm. Pese a esto, también es significativo el hecho de que para un receptor determinado, la selectividad frente a los cationes es distinta dependiendo del canal de medida seleccionado (electroquímico, cromogénico o fluorogénico). Por ejemplo L^4 muestra una respuesta cromogénica selectiva a Pb²⁺, mientras que el catión Fe³⁺ es el que induce un aumento de la intensidad de fluorescencia. Además ambos cationes son capaces de producir un desplazamiento de la onda de reducción de L^4 superior a 20 mV. El receptor L^5 presenta un comportamiento parecido ya que muestra una respuesta cromogénica selectiva en presencia del catión Hg²⁺, un aumento importante de emisión en presencia de Cu²⁺ y un desplazamiento del potencial redox de unos 30 mV en presencia de Hg²⁺ y Fe³⁺. Un resumen de la respuesta de los receptores L^1 , L^4 y L^5

en presencia de los cationes metálicos seleccionados y los tres canales de medida se presenta en la tabla 6.

Para intentar comprender estos resultados hay que tener en cuenta que la respuesta específica obtenida en cada uno de los tres canales de medida depende, en gran medida, de las particularidades de los procesos de coordinación y de los mecanismos de transducción de señal.

Tabla 6. Respuestas de los ligandos L¹, L⁴ y L⁵ frente a cationes metálicos según la señal medida.

| | λ a 410 nm | Aumento de Emisión > 1000% | $\Delta E > 20\text{mV}$ |
|----------------|--------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| L ¹ | --- | Cu ²⁺ , Fe ³⁺ | Hg ²⁺ |
| L ⁴ | Pb ²⁺ | Fe ³⁺ | Fe ³⁺ , Pb ²⁺ |
| L ⁵ | Hg ²⁺ | Cu ²⁺ | Fe ³⁺ , Hg ²⁺ |

^a La concentración de ligando utilizada fue, para UV-Vis, fluorescencia y experimentos electroquímicos de 1×10^{-5} , 1×10^{-5} y 1×10^{-3} mol dm⁻³, respectivamente.

Así, por ejemplo, la respuesta electroquímica (cambios en el potencial redox del grupo electroactivo) esta generalmente controlada por los cambios en la carga del receptor y el complejo además de por la existencia de reacciones químicas (por ejemplo una ruptura del complejo) antes o después del proceso electroquímico. Por otra parte, la respuesta cromogénica (cambios de color debido a un desplazamiento hipsocrómico de la banda de transferencia de carga) se van a producir cuando hay una interacción fuerte entre un determinado catión y el átomo de nitrógeno de la anilina situada en el cromóforo. Adicionalmente, la fortaleza de la interacción y el modo de coordinar del catión metálico con los distintos receptores puede también modular la respuesta final observada. Así, podría ocurrir que la interacción de un determinado catión con las unidades coordinantes (como los átomos de oxígeno y azufre) en los macrociclos puede dar lugar a una respuesta electroquímica o fluorogénica pero no cromogénica. Para que se produzcan cambios de color es necesaria una interacción directa entre el catión metálico y el átomo de nitrógeno del macrociclo que forma parte del cromóforo. A parte de todos estos factores no hay que descartar la presencia de otras variables que pueden afectar a la respuesta observada. Así, el tipo de interacción entre el catión y el receptor (más covalente o de tipo catión-dipolo) y la posible interacción,

a través de procesos de transferencia de energía o de transferencia de electrones fotoinducida, entre el receptor en el estado excitado y los cationes metálicos, pueden también influir en la respuesta final observada.

2.2. SENSORES FUNCIONALIZADOS CON 2,4,6-TRIFENILTIOPIRILIO PARA LA DETECCIÓN DE ANIONES.

A modo de resumen, el desarrollo de receptores abióticos para aniones ha experimentado un gran auge en los últimos años debido al papel crucial que los aniones juegan en multitud de procesos biológicos y medioambientales. Pese a este interés, el desarrollo de receptores específicos para aniones no ha sido tan estudiado como el de cationes. Este hecho se puede asignar a que los aniones son especies muy complejas que pueden presentar diversas cargas en función del pH, presentan tamaños poco uniformes y geometrías muy distintas (esférica, lineal, tetraédrica, octaédrica, etc). Pese a estas dificultades, en los últimos años, se han desarrollado multitud de receptores para aniones que cuando se combinan con una adecuada unidad de señalización, da lugar a la preparación de sensores de aniones.

En el desarrollo de sensores de aniones se han aplicado las tres aproximaciones fundamentales: la de la “unidad coordinante-unidad indicadora”, la de “ensayos de desplazamiento” y la del dosímetro químico”. Tal vez, la menos empleada sea la del “dosímetro químico”. En esta aproximación se hace uso de reacciones químicas específicas provocadas por aniones que están acopladas a cambios de color o de intensidad de emisión. Esta aproximación tiene un gran interés ya que los receptores sintetizados según este criterio suelen ser muy selectivos y, además, funcionar en medios acuosos.

Por todo ello se decidió estudiar el comportamiento UV-visible de los receptores L^1-L^6 en presencia de aniones. Como antecedente cabe destacar receptores similares que contienen anillos de pirilio que también presentan deficiencia electrónica y que han sido empleados en procesos de apertura/cierre del anillo de pirilio inducidos por la presencia de ciertos aniones como mecanismo generador

de una señal cromogénica.¹⁴⁹

2.2.1. Estudios de coordinación de L¹-L⁶ con aniones mediante UV-visible

Como hemos visto en los apartados anteriores los espectros UV-visible de los receptores L¹-L⁶ en acetonitrilo presentan una banda de transferencia de carga intramolecular centrada a 580 nm que es típica de este tipo de colorantes dador-aceptor. En un primer momento se seleccionó el receptor L¹ para hacer un estudio preliminar de cómo se ve afectado el espectro UV-visible en presencia de los aniones Cl⁻, Br⁻, I⁻, NO₃⁻, H₂PO₄⁻, HSO₄⁻, AcO⁻, BzO⁻ y CN⁻. Para ello se preparó una disolución del receptor L¹ en acetonitrilo (5.0 x 10⁻⁵ mol dm⁻³) y se añadió un equivalente del correspondiente anión. La adición de 1 equivalente de los aniones Cl⁻, Br⁻, I⁻, NO₃⁻, H₂PO₄⁻, HSO₄⁻, AcO⁻ y BzO⁻ no modificó ni el espectro UV-visible ni el color de las disoluciones del receptor L¹.

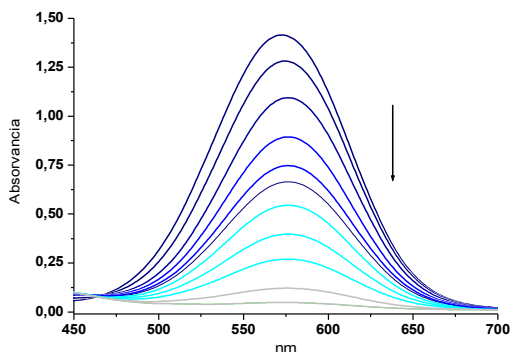


Figura 74. Cambios en la banda visible del receptor L¹ (1.2 x 10⁻⁵ mol dm⁻³) en presencia de cantidades crecientes del anión CN⁻ (hasta 1 equivalente).

El resultado más destacado fue el obtenido al adicionar el anión CN⁻ el cual induce una decoloración total de la disolución (ver figuras 74 y 75). En la figura 74 se

¹⁴⁹ (a) M. Comes, M. D. Marcos, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, J. Soto, L. A. Villaescusa, P. Amorós y D. Beltrán, *Adv. Mater.*, **2004**, 16, 1783; (b) B. García-Acosta, F. García, J. M. García, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, N. San-José y J. Soto, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 2429; (c) F. Sancenón, F. Sancenón, A. B. Descalzo, M. A. Miranda y J. Soto, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 2640; (d) F. Sancenón, R. Martínez-Máñez y J. Soto, *Chem. Commun.*, **2001**, 2262; (e) F. Sancenón, R. Martínez-Máñez, M. A. Miranda, M. -J. Seguí y J. Soto, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 647.

puede observar la familia de espectros que se obtiene al adicionar cantidades crecientes del anión CN^- (hasta 1 equivalente) sobre disoluciones del receptor L^1 en acetonitrilo. Como se puede observar, la banda de transferencia de carga va desapareciendo de una forma gradual con la adición del anión.



Figura 75. Fotografía mostrando los cambios de color de disoluciones del receptor L^1 en acetonitrilo al añadir 1 equivalente de los aniones. De izquierda a derecha: L^1 , Cl^- , Br^- , I^- , NO_3^- , H_2PO_4^- , HSO_4^- , AcO^- , BzO^- y CN^- .

Impulsados por los cambios observados se estudió el comportamiento de los receptores macrocíclicos L^2 - L^6 en presencia del anión CN^- obteniéndose los mismos resultados que con el receptor L^1 , una decoloración completa al adicionar 1 equivalente del anión. Este hecho confirma que la unidad macrocíclica no es la responsable de la selectividad observada. Como la respuesta al adicionar CN^- es la misma para los seis receptores podemos pensar en que este anión está interaccionando con la parte que tienen L^1 - L^6 en común que es el anillo de tiopirilio. Teniendo en cuenta que el anillo de tiopirilio es deficiente en electrones y que el anión CN^- es un nucleófilo, todo apunta hacia un posible ataque del anión sobre uno de los carbonos del anillo heterocíclico. La reacción llevaría a una pérdida de conjugación en el sistema cromofórico que daría lugar a una decoloración. Una confirmación del mecanismo propuesto fue el hecho de que al adicionar el anión OH^- (añadido como hidróxido de tetrabutilamonio) sobre disoluciones en acetonitrilo de los receptores L^2 - L^6 genera idénticos resultados, es decir, una decoloración completa.

Las sales de tiopirilio, y las estrechamente relacionadas sales de pirilio, poseen en su estructura heterocíclica un átomo de azufre (tiopirilio) y de oxígeno (pirilio) que soporta una carga positiva. Esta carga positiva sobre el heteroátomo induce un cierto carácter electrofílico a los carbonos situados en posición contigua dentro del anillo heterocíclico (carbonos C2). Para confirmar este hecho se estudiaron las

estructuras del TPTP y del TPP con el programa HyperChem 6.03 con el objeto de determinar las configuraciones de mínima energía y de predecir las cargas que soportan los átomos de carbono de los anillos de tiopirilio y pirilio.¹⁵⁰

Los cálculos mecanocuánticos a nivel semiempírico indicaron que las densidades de carga para los átomos C2, C3 y C4 en el anillo de pirilio del TPP tienen valores de 0.233, -0.266 y 0.245 respectivamente. En el caso del TPTP, cálculos similares conducen a valores de -0.06, -0.191 y 0.206 para la densidad de carga de los átomos de carbono C2, C3 y C4 del anillo de tiopirilio. Estos cálculos sugieren claramente que los anillos de pirilio y tiopirilio son susceptibles de sufrir un ataque nucleofílico sobre los carbonos C4 y C2 (ver figura 76). Así pues, los datos de densidades electrónicas calculados junto con el hecho de que los enlaces C-O y C-S dentro de los heterociclos están polarizados por efectos inductivos pueden explicar la reactividad observada.

Para confirmar que el ataque del anión CN^- sobre el anillo de tiopirilio es el responsable de la decoloración observada y deducir sobre qué átomo de carbono del heterociclo se produce, se llevó a cabo un estudio detallado de la interacción mediante RMN. La región aromática del espectro ^1H -RMN del receptor **L**¹ en acetonitrilo deuterado muestra, como señal más característica, un singlete a 8.63 ppm que es debido a los dos protones del anillo de tiopirilio 2,4,6-trisustituido (ver espectro superior de la figura 77). Al añadir un equivalente del anión CN^- el singlete a 8.63 se transforma en tres nuevos singletes centrados a 5.96, 6.17 y 7.26 ppm (ver espectro inferior de la figura 77). El singlete centrado a 6.17 ppm se ha asignado al producto obtenido del ataque nucleofílico del anión cianuro sobre el carbono C4 (estructura II en la figura 76). Los dos singletes restantes (a 5.96 y 7.26 ppm) se han asignado al producto de la adición del cianuro sobre el carbono C2 (estructura I en la figura 76). Teniendo en cuenta las áreas de los singletes generados al añadir el anión cianuro, se puede determinar que la proporción de los productos I:II después la reacción de adición es de 75:25. Desafortunadamente, no se pudieron aislar los productos mediante cromatografía en columna, para una caracterización completa, ya que estos se descompusieron en las condiciones de la separación.

¹⁵⁰ HyperChem 6.03, hypercube, Inc., Gainesville, FL 32608, 2000.

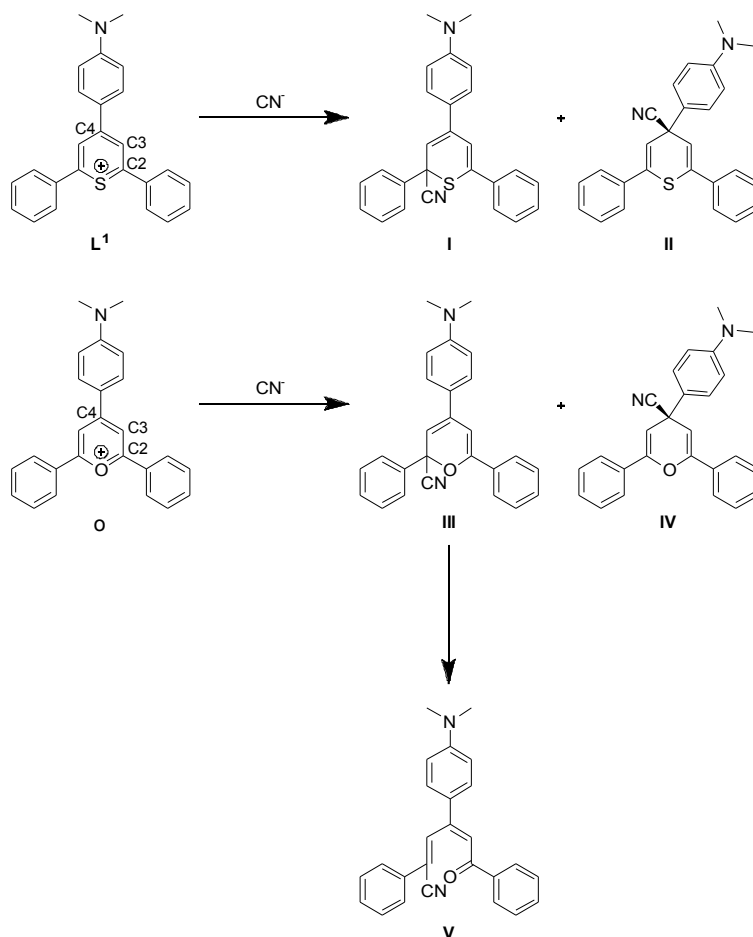


Figura 76. Estructuras propuestas para los productos obtenidos tras el ataque del anión cianuro sobre los receptores L^1 y o .

La misma respuesta cromogénica que se observó para el receptor L^1 en presencia del anión cianuro se presenta en el derivado (**Py**) que contiene un anillo de pirilio. Esto se traduce en una completa desaparición de la banda de transferencia de carga centrada a 540 nm al adicionar un equivalente del anión CN^- . Estudios de ^1H -RMN en DMSO-d_6 (el compuesto **Py** no se disuelve en acetonitrilo deuterado) revelan la presencia de una compleja mezcla de, al menos, tres compuestos (estructuras III, IV y V de la figura 76). El producto mayoritario fue identificado como resultado del ataque del anión cianuro sobre el carbono C4 (producto IV de la figura 76), al cual se le asignan el singlete centrado a 5.14 ppm y las señales en

7.89 y 6.9 ppm pertenecientes a los protones de la dimetilaminina.

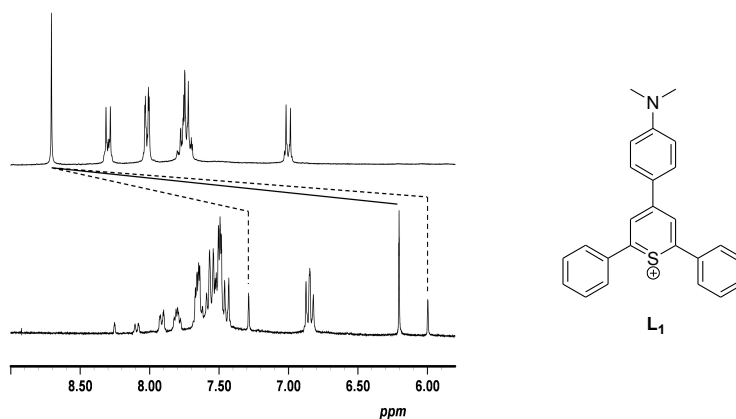


Figura 77. (arriba) ¹H-RMN del receptor **L**¹ en acetonitrilo deuterado, en la región de los protones aromáticos. (abajo) ¹H-RMN del receptor **L**¹ tras añadir un equivalente de iones cianuro en acetonitrilo deuterado.

En vista de los prometedores resultados se pensó en la posibilidad de emplear el receptor **L**¹ como un sensor colorimétrico para detectar y cuantificar el anión CN⁻. Desafortunadamente, la respuesta colorimétrica frente a CN⁻ se inhibía al añadir pequeñas cantidades de agua (menos de un 5%) a disoluciones del receptor **L**¹ en acetonitrilo. Esto es debido a que en un medio más competitivo el anión cianuro se encuentra solvatado y pierde su carácter nucleofílico inhibiéndose, por tanto, la reacción con el anillo de tiopirilio. Para superar esta barrera energética se pensó en realizar las pruebas de detección y determinación en presencia de un surfactante capaz de formar micelas. Para ello se pensó en modificar la estructura del receptor **L**¹ para hacerla más hidrófoba (sustitución de los metilos del anillo de anilina 1,4-disustituida por *n*-octilos) y que pudiera ser incluido en los nanocontenedores micelares. De esta forma la reacción entre el receptor y el anión cianuro tendría lugar en un entorno hidrófobo y se podría hacer la detección en mezclas acuosas.

El empleo de sensores químicos en el interior de micelas para la detección fluorimétrica de ciertas especies químicas es un campo poco explorado pero muy

interesante ya que abre las vías para emplear receptores que no funcionan en agua para la detección y determinación en medios acuosos. Existen ejemplos en los que ciertas unidades coordinantes de cationes y algunos fluoróforos se organizan en micelas de tensoactivos y permiten la detección de estas especies en agua.¹⁵¹ Sin embargo, el uso de sistemas micelares para la detección de aniones ha sido poco estudiado ya que solo se conoce un ejemplo, descrito por E. V. Anslyn, para el reconocimiento cromofluorogénico de inositol trifosfato.¹⁵²

2.2.2. Síntesis y caracterización del receptor L⁷

Con este objetivo, hemos preparado receptor L⁷, que es similar a L¹ pero el átomo de nitrógeno del grupo anilina ha sido funcionalizado con dos cadenas alifáticas de ocho átomos de carbono.

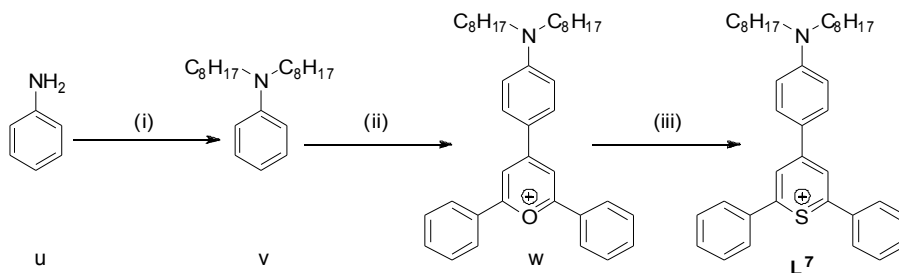


Figura 78. Estructura y procedimiento sintético del receptor L⁷. (i) 1-Bromooctano–K₂CO₃, (ii) Perclorato de 2,6-difenilpirilio–DMF y (iii) Na₂S–HClO₄.

En la figura 78 se muestra el procedimiento sintético y la estructura del receptor L⁷. El receptor L⁷ se preparó mediante una reacción de sustitución electrofílica aromática entre la *N,N*-dioctilanilina (v) y el perclorato de 2,6-difenilpirilio en DMF a

¹⁵¹ (a) P. Grandini, F. Mancin, P. Tecilla, P. Scrimin, U. Tonellato, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, 38, 3061; (b) M. Berton, F. Mancin, G. Stocchero, P. Tecilla y U. Tonellato, *Langmuir*, **2001**, 17, 7521; M. Arduini, E. Rampazzo, F. Mancin, P. Tecilla y U. Tonellato, *Inorg. Chim. Acta*, **2007**, 360, 721; (c) Y. Nakahara, T. Kida, Y. Nakatsuji y M. Akashi, *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 1787; (d) P. Pallavicini, L. Pasotti y S. Patroni, *Dalton Trans.*, **2007**, 5670; (e) P. Pallavicini, Y. A. Díaz-Fernández, F. Foti, C. Mangano y S. Patroni, *Chem. Eur. J.*, **2007**, 13, 178; (f) Y. Díaz-Fernández, F. Foti, C. Mangano, P. Pallavicini, S. Patroni, A. Pérez-Gramatges y S. Rodríguez-Calvo, *Chem. Eur. J.*, **2006**, 12, 921; (g) Y. Díaz-Fernández, A. Pérez-Gramatge, V. Amendola, F. Foti, C. Mangano, P. Pallavicini y S. Patroni, *Chem. Commun.*, **2004**, 1650; (h) R. R. Avirah, K. Jyothish y D. Ramaiah, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 121.

¹⁵² K. Niikura y E. V. Anslyn, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 10156.

130 °C. El derivado de pirilio (**w**) se transformó en **L**⁷ al añadir sulfuro sódico en medio ácido. El espectro de RMN de protón del receptor **L**⁷ se caracteriza por la presencia de señales correspondientes a los protones aromáticos en el intervalo comprendido entre las 6.80 y 8.80 ppm. La señal más característica es un singlete a 8.63 ppm que es debido a los dos protones equivalentes del anillo de tiopirilio. También se pueden observar dos dobletes a 6.90 y 8.20 ppm que se asignan al anillo de anilina *p*-disustituido.

2.2.3. Estudios de coordinación de **L**⁷ con aniones en presencia de surfactantes mediante UV-visible

Como ya sucediera con los receptores **L**¹-**L**⁶, disoluciones del receptor **L**⁷ en acetonitrilo son de color azul debido a la presencia de una banda de transferencia de carga en la zona visible del espectro (575 nm). El comportamiento cromogénico del receptor **L**⁷ en acetonitrilo en presencia de los aniones Cl⁻, Br⁻, I⁻, NO₃⁻, H₂PO₄⁻, HSO₄⁻, AcO⁻, BzO⁻ y CN⁻ fue idéntico al observado para los receptores **L**¹-**L**⁶. Únicamente el anión cianuro fue capaz de inducir una desaparición completa de la banda de transferencia de carga debido a una reacción de adición sobre los átomos de carbono C2 y C4 del anillo de tiopirilio.

A continuación, se procedió a estudiar el comportamiento cromogénico del receptor **L**⁷ en disoluciones acuosas conteniendo un surfactante y en presencia de los aniones seleccionados. En primer lugar se selecciono como agente tensoactivo al Tritón X-100 (peso molecular medio de 647 g mol⁻¹) ya que es neutro y así se evita la posibilidad de cualquier interacción electrostática de éste con el receptor **L**⁷ o con el anión cianuro. Para los estudios de interacción con aniones se preparó una disolución de Tritón X-100 en agua a pH 9.5 con una concentración de 6.47 g L⁻¹ (0.01 mol dm⁻³), que corresponde a una concentración micelar media de aproximadamente 1.0 x 10⁻⁴ mol dm⁻³ (para el Tritón X-100 la concentración micelar crítica es 2.0 x 10⁻⁴ mol dm⁻³ con un número de agregación 111). El receptor **L**⁷ no es soluble en agua pero se disuelve fácilmente en disolución acuosa en presencia del surfactante. Esto sugiere que se produce una inclusión rápida y efectiva de receptor **L**⁷ en las micelas del tensoactivo (ver figura 79).

El pH de las disoluciones se ajustó a 9.5 con el fin de minimizar la reacción entre los aniones OH^- y el anillo de tiopirilio. De hecho, el receptor L^7 no se puede emplear en medios con valores de pH excesivamente básicos (superior a 11) ya que este anión es capaz de inducir decoloración debido a que da una reacción de adición con el anillo de tiopirilio. Además, el pH debe de permitir que en la disolución tengamos al anión cianuro como tal ya que si estamos a pH más bajos tendremos una alta concentración de HCN. El receptor L^7 es estable durante horas y no ofrece signos de descomposición cuando se disuelve en las disoluciones de Tritón X-100 a pH 9.5.

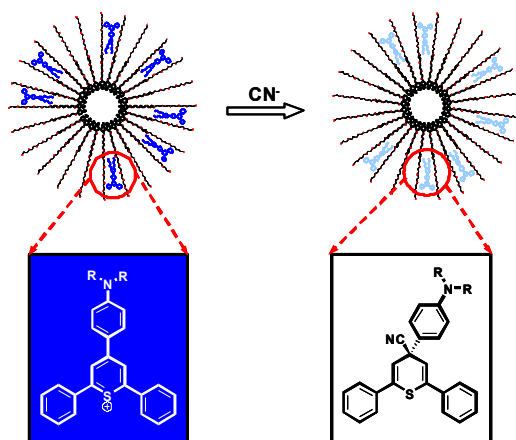


Figura 79. Mecanismo de L^7 para la detección de CN^- en una disolución acuosa de Tritón X-100.

Una vez fijado el medio en el que se van a llevar a cabo las mediciones se estudió el comportamiento UV-visible del receptor L^7 en presencia del anión cianuro. Para ello se preparó una disolución del receptor L^7 en Tritón X-100 a pH 9.5 (1.0×10^{-4} mol dm^{-3}) sobre la que se añadieron 10 equivalentes del anión cianuro y se registró la variación de la absorbancia de la banda de transferencia de carga, centrada a 575 nm, en función del tiempo. Como puede verse en la figura 80, se observó una decoloración parcial de la disolución transcurridos 18 minutos del 60 %. Esto contrasta con la decoloración total e instantánea observada con L^7 en acetonitrilo y se puede atribuir al hecho de que el proceso de solvatación-desolvatación de los aniones cianuro presenta una alta barrera energética en ambientes acuosos y dificulta la reacción entre el anión libre y el receptor. Esta

solvatación reduce la nucleofilia del anión y, en consecuencia, la velocidad de la reacción con el anillo de tiopirilio.

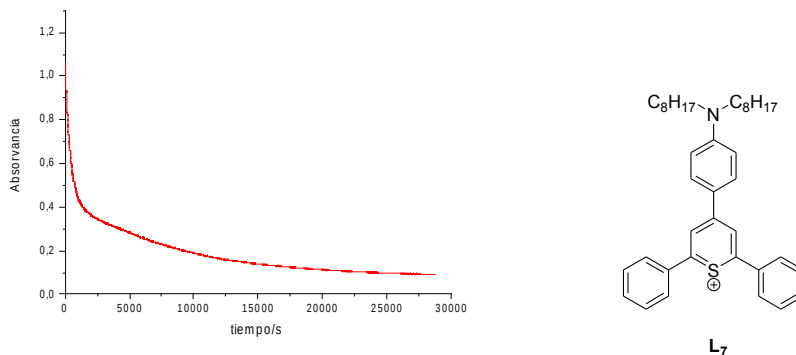


Figura 80. Cambios en la banda (575 nm) de L^7 ($1,0 \times 10^{-4}$ mol dm^{-3} en disolución acuosa con $0,01$ mol dm^{-3} Triton X-100) en presencia de 10 equivalentes de CN^- a un pH 9.5.

Seguidamente se estudió la selectividad de la reacción del receptor L^7 en disoluciones acuosas de Tritón X-100 (ver figura 81). En dicha figura se puede observar el espectro visible del compuesto L^7 (3 mL en una disolución acuosa $1,0 \times 10^{-4}$ mol dm^{-3} con el Tritón X-100) en ausencia y en presencia de 10 equivalentes de los aniones seleccionados (a los 18 minutos después de la adición). La adición de otros aniones como F^- , Cl^- , Br^- , I^- , NO_3^- , $H_2PO_4^-$, HSO_4^- , AcO^- , y SCN^- a las disoluciones acuosas de Tritón X-100 a pH 9.5 del receptor L^7 no indujo ningún cambio significativo en la banda de transferencia de carga centrada a 575 nm (ver figura 81). Solo en presencia de CN^- se ve un cambio apreciable. Esto indica que la reacción de cianuro con el anillo de tiopirilio es altamente selectiva incluso en un medio tan competitivo como el agua. La decoloración observada es coherente con la inclusión del anión cianuro en las micelas y el posterior ataque sobre el anillo tiopirílico (ver figura 79 para el mecanismo de la respuesta cromogénica). La inclusión de aniones cianuro en las micelas, excluye las moléculas de agua del microambiente, permitiendo la reacción cromogénica.

En vista de los buenos resultados obtenidos en lo que respecta a la selectividad de la determinación se estudió la variación de la absorbancia de la banda de

transferencia de carga a 575 nm en función de la adición de cantidades crecientes del anión cianuro. Como se puede observar en la figura 82 se obtiene un rango lineal bastante amplio con un límite de detección de 1 ppm de cianuro.

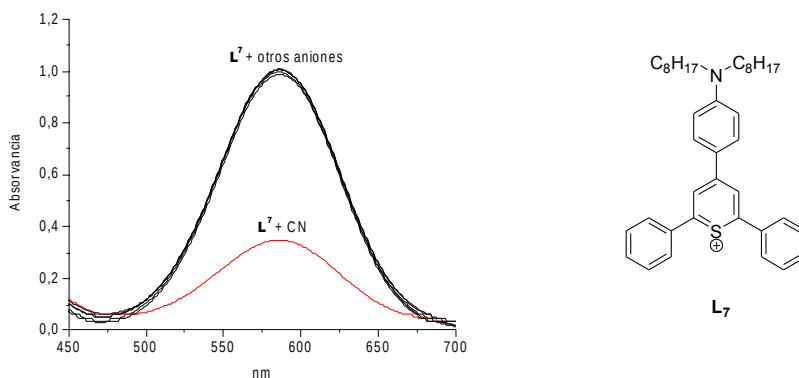


Figura 81. Cambios en la banda del receptor L^7 ($1,0 \times 10^{-4}$ mol dm^{-3} en disolución acuosa con $0,01$ mol dm^{-3} Triton X-100) en presencia de 10 equivalentes de los aniones Cl^- , Br^- , I^- , NO_3^- , AcO^- , $H_2PO_4^-$, HSO_4^- , NCS^- , y CN^- tras 18 min.

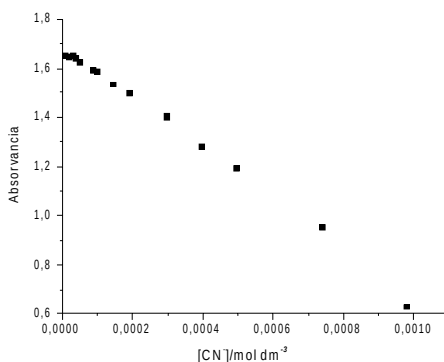


Figura 82. Cambios en la absorbancia de la banda a 575 nm en una disolución micelar de L^7 ($1,0 \times 10^{-4}$ mol dm^{-3} en disolución acuosa con $0,01$ mol dm^{-3} Triton X-100) al añadir cantidades crecientes de anión cianuro (tras 18 min).

3. CONCLUSIONES

3.1. Receptores funcionalizados con 2,4,6-trifeniltiopirilio como sensores de cationes

En esta parte se ha sintetizado y caracterizado una familia de receptores cromogénicos derivados del TPP funcionalizados con éteres corona. Los receptores L^1 - L^6 son capaces de responder frente la presencia de determinados cationes metálicos mediante tres canales distintos, electroquímica y fluorocromogénicamente.

Los receptores L^1 - L^6 presentan una coloración azul en acetonitrilo debido a una banda de transferencia de carga en el intervalo entre 575 y 585 nm. Se han estudiado los cambios en el color de estos receptores en presencia de los metales Ag^+ , Cd^{2+} , Cu^{2+} , Hg^{2+} , Fe^{3+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} y Zn^{2+} , observándose un desplazamiento hipsocrómico selectivo para los sistemas L^4 - Pb^{2+} y L^5 - Hg^{2+} .

Adicionalmente, se realizaron estudios de fluorescencia para los receptores L^1 , L^4 y L^5 . Estos receptores presentan una baja fluorescencia pero al coordinar con ciertos cationes metálicos sufren un aumento espectacular en la intensidad de emisión (banda a 500 nm). Así, el Cu^{2+} y Fe^{3+} inducen aumentos de intensidad de emisión de 42 y 45 veces la intensidad de la banda centrada a 500 nm del receptor L^1 . Los aumentos en la intensidad de emisión para los receptores L^4 y L^5 son más moderados.

Se estudió la respuesta electroquímica de estos receptores en acetonitrilo usando un electrodo de trabajo de platino y $[Bu_4N][BF_4]$ como sal de fondo. Esta familia de receptores presentan un proceso de reducción reversible a unos -0.46 V frente un electrodo de referencia de Calomelanos. Este proceso se asocia a la reducción del grupo tiopirilio. Se observan desplazamientos anódicos moderados pero selectivos como consecuencia de la coordinación con algunos metales.

3.2. Receptores funcionalizados con 2,4,6-trifeniltiopirilio como sensores de aniones

Se han estudiado los cambios de color de los receptores **L**¹-**L**⁶ en presencia de los aniones Cl⁻, Br⁻, I⁻, NO₃⁻, H₂PO₄⁻, HSO₄⁻, AcO⁻, BzO⁻ y CN⁻ en acetonitrilo. La respuesta de los seis receptores es selectiva ya que, únicamente el anión cianuro es capaz de inducir una decoloración completa. Esta decoloración se asigna a un ataque nucleofílico del anión cianuro sobre los átomos de carbono C2 y C4 del anillo de tiopirilio.

Se ha sintetizado el receptor hidrofóbico **L**⁷, similar a **L**¹ pero conteniendo dos octilos, para poder detectar el anión cianuro en agua conteniendo un surfactante neutro (Tritón X-100). El receptor **L**⁷ se coloca en el interior de las micelas del surfactante y la reacción cromogénica tiene lugar en los nanocontenedores hidrófobos. De esta forma se consigue detectar en anión cianuro en agua con un límite de detección de 1 ppm.

4. SECCIÓN EXPERIMENTAL

4.1. Reactivos y disolventes

Todos los reactivos utilizados son comerciales y se usaron sin purificación. Las reacciones sensibles al aire/agua se llevaron a cabo en material de vidrio seco y en atmósfera de argón. El acetonitrilo se secó con CaH y se destiló antes del uso. Las disoluciones de cationes metálicos en acetonitrilo ($5.0 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) fueron preparadas empleando sales de perclorato o triflato de los cationes Ag^+ , Cd^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{3+} , Hg^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} y Zn^{2+} . Los estudios de protonación de los receptores se realizaron empleando disoluciones de los mismos en acetonitrilo y añadiendo ácido perclórico. Los estudios de fluorescencia se realizaron con disoluciones de los receptores previamente desgasificadas y en presencia de todos los cationes metálicos seleccionados. Las disoluciones de aniones en acetonitrilo ($5.0 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) o en agua ($1.0 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ conteniendo Tritón X-100 en concentración 0.01 ml dm^{-3} a pH 9.5) fueron preparadas empleando sales de tetrabutilamonio de Cl^- , Br^- , I^- , NO_3^- , H_2PO_4^- , HSO_4^- , AcO^- , BzO^- y CN^- .

Tritón X-100, anilina, *N,N*-dimetilanilina, 1-bromooctano, trietilortoformiato, acetofenona, sulfuro sódico, ácido perclórico, carbonato potásico, dietil éter, acetona, hexano, dimetilformamida anhidra (DMF) y acetonitrilo anhidro (ACN) fueron suministrados por Sigma-Aldrich.

3-oxapentano-1,5-dioltrietilamina, 3,6-dioxaoctano-1,8-diol, 3,6,9-trioxaundecano-1,11-diol, 3,6-dioxaoctano-1,8-ditio, 3,6-ditiooctano-1,8-diol, *N,N'*-fenildietanolamina, *N,N*-dimetilanilina, cloruro de metanosulfonilo, sulfuro sódico, hidruro sódico, ácido clorhídrico, Cloruro sódico, Sulfato de magnesio anhidro, carbonato potásico anhidro (K_2CO_3) fueron suministrados por Sigma-Aldrich.

Diclorometano seco (CH_2Cl_2), dimetilformamida anhidra (DMF) y acetonitrilo anhidro (ACN) fueron suministrados por Scharlab.

4.2. Técnicas de caracterización

El comportamiento UV-visible de los receptores solos y de los receptores en

presencia de cationes metálicos se estudió con un espectrómetro Perkin Elmer Lambda 35. Se registraron espectros UV-visibles en presencia de cantidades equimolares de todos los receptores y de los cationes metálicos correspondientes. Para los estudios de cromatografía en capa fina se emplearon filmes de 0,25 mm de grosos comerciales. Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y de ^{13}C se llevaron a cabo en un equipo Bruker Avance III 400 operando a una frecuencia de 400 MHz para las medidas de RMN- ^1H y de 100.6 MHz para las medidas de RMN- ^{13}C . En todos los espectros se empleo la señal del disolvente como referencia interna y se midieron a 25° C. Los disolventes deuterados empleados se indican entre paréntesis antes de los valores de los desplazamientos químicos (δ relativos al TMN y dados en ppm). La espectroscopía de fluorescencia fue llevada a cabo en un equipo Felix 32 Analysis Version 1.2 (Build 56) PTI (Photon Technology International). Se registraron espectros de fluorescencia en presencia de cantidades equimolares de todos los receptores y de los cationes metálicos correspondientes. Las medidas de pH se realizaron con una pH metro Crison GLP 21. Los datos electroquímicos se realizaron con disoluciones de los receptores en acetonitrilo seco previamente degasificadas y se llevaron a cabo mediante programmable function generator Tacussel IMT-1, conectado a un potencioestato Tacussel PJT 120-1. Se utilizó un electrodo de trabajo de platino, un electrodo de referencia de calomelano, un electrodo auxiliar de platino y $[\text{Bu}_4\text{N}][\text{BF}_4]$ como electrolito.

4.3. Síntesis de los receptores L¹-L⁷

4.3.1. Síntesis de 3-oxapentano-1,5-dimetano sulfonato.

En un matraz esférico de 500 ml provisto de agitación, embudo de adición compensada, atmósfera de Ar y baño de hielo se colocan 8.9 g de 3-oxapentano-1,5-diol (0.084 moles), 76 ml de trietilamina (0.546 moles) y se disuelven en 200 ml de CH_2Cl_2 seco. Se agita la mezcla durante 10 minutos y luego se adicionan, gota a gota, durante 30 minutos y mediante el embudo de adición compensada 13 ml de cloruro de metanosulfonilo (0.168 moles) disueltos en 25 ml de CH_2Cl_2 seco.¹⁵³

¹⁵³ (a) D. Jiménez, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, J. V. Ros-Lis, J. Soto, A. Benito y E. García-Breijo, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2005**, 2393. (b) K. E. Krakowiak, J. S. Bradshaw y D. J. Zamecka-Krakoviak, *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 929 (c) J. P. Dix y F. Vögtle, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1978**,

Después de la adición se deja 30 minutos agitando en baño de hielo y 60 minutos más a temperatura ambiente. Pasado este tiempo, el crudo se filtra y la fase orgánica se vierte sobre una disolución de agua-hielo-HCl. Se separa la fase orgánica que se lava después con agua (2 x 50 ml) y posteriormente con agua saturada con NaCl (3x50 ml). La fase orgánica se seca con MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra al rotavapor obteniéndose 20.92 g (0.080 moles) del producto final en forma de un aceite amarillo (Figura 83). El rendimiento es del 95 %. Los datos de RMN y masas se corresponden con los de la bibliografía.¹⁵³

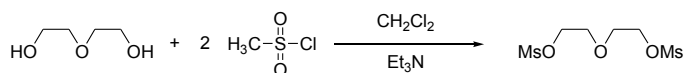


Figura 83. Síntesis de 3-oxapentano-1,5-dimetano sulfonato.

4.3.2. Síntesis de 3,6-dioxaoctano-1,8-dimetano sulfonato.

En un matraz esférico de 500 ml provisto de agitación, embudo de adición compensada, atmósfera de Ar y baño de hielo se colocan 10 g de 3,6-dioxaoctano-1,8-diol (0.067 moles), 58.1 ml de trietilamina (0.420 moles) y se disuelven en 200 ml de CH₂Cl₂ seco.¹⁵³ Se agita la mezcla durante 10 minutos y luego se adicionan, gota a gota, durante 30 minutos y mediante el embudo de adición compensada 10.4 ml de cloruro de metanosulfonilo (0.134 moles) disueltos en 25 ml de CH₂Cl₂ seco. Después de la adición se deja 30 minutos agitando en baño de hielo y 60 minutos más a temperatura ambiente. Pasado este tiempo, el crudo se filtra y la fase orgánica se vierte sobre una disolución de agua-hielo-HCl. Se separa la fase orgánica que se lava después con agua (2 x 50 ml) y posteriormente con agua saturada con NaCl (3x50 ml). La fase orgánica se seca con MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra al rotavapor obteniéndose 19 g (0.062 moles) del producto final en forma de un aceite amarillo (Figura 84). El rendimiento es del 92 %. Los datos de RMN y masas se corresponden con los de la bibliografía.¹⁵³

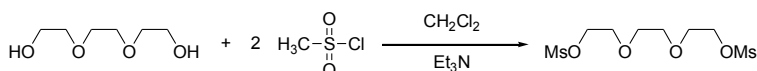


Figura 84. Síntesis de 3,6-dioxaoctano-1,8-dimetano sulfonato.

17, 857. (d) D. Jiménez, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, J. Soto, *Tetraheron Lett.*, **2004**, 45, 1257 (e) K. E. Krakowiak, J. S. Bradshaw, D. J. Zamecka-Krakoviak, *Chem. Rev.*, 1989, 89, 929.

4.3.3. Síntesis de 3,6,9-trioxaundecano-1,11-dimetano sulfonato.

En un matraz esférico de 500 ml provisto de agitación, embudo de adición compensada, atmósfera de Ar y baño de hielo se colocan 15 g de 3,6,9-trioxaundecano-1,11-diol (0.077 moles), 66.5 ml de trietilamina (0.481 moles) y se disuelven en 200 ml de CH₂Cl₂ seco.¹⁵³ Se agita la mezcla durante 10 minutos y luego se adicionan, gota a gota, durante 30 minutos y mediante el embudo de adición compensada 11.9 ml de cloruro de metanosulfonilo (0.154 moles) disueltos en 25 ml de CH₂Cl₂ seco. Después de la adición se deja 30 minutos agitando en baño de hielo y 60 minutos más a temperatura ambiente. Pasado este tiempo, el crudo se filtra y la fase orgánica se vierte sobre una disolución de agua-hielo-HCl. Se separa la fase orgánica que se lava después con agua (2 x 50 ml) y posteriormente con agua saturada con NaCl (3x50 ml). La fase orgánica se seca con MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra al rotavapor obteniéndose 26.14 g (0.075 moles) del producto final en forma de un aceite amarillo (Figura 85). El rendimiento es del 97 %. Los datos de RMN y masas se corresponden con los de la bibliografía.¹⁵³

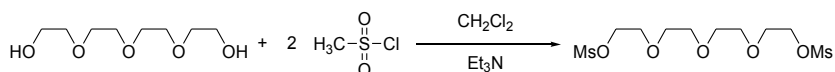


Figura 85. Síntesis de 3,6,9-trioxaundecano-1,11-dimetano sulfonato.

4.3.4. Síntesis de 10-fenil-10-aza-1,4,7-trioxaciclododecano.

En un matraz de 1 litro de tres bocas provisto de atmósfera de Ar, montaje de reflujo, embudo de adición compensada y baño de aceite se colocan 10 g de N,N'-fenildietanolamina (0.055 moles) y se disuelven en 400 ml de acetonitrilo seco. A continuación y a temperatura ambiente, se añaden, en pequeñas porciones y por espacio de 60 minutos 3.3 g de hidruro sódico (0.137 moles).¹⁵³ Una vez formada la sal disódica de la N,N'-fenildietanolamina se calienta a reflujo y se adiciona, mediante el embudo de adición compensada y durante 4 horas 14.4 g de 3-oxapentano-1,5-dimetano sulfonato (0.055 moles) disueltos en 75 ml de acetonitrilo seco. A continuación se deja 16 horas a reflujo. Pasado este tiempo, se filtra el crudo y el acetonitrilo se elimina con un rotavapor. Se obtiene un aceite

anaranjado que se purifica mediante cromatografía en columna con alúmina empleando como eluyentes CH_2Cl_2 y mezclas CH_2Cl_2 -etanol (Figura 86). El rendimiento es del 45 %. Los datos de RMN y masas se corresponden con los de la bibliografía.¹⁵³

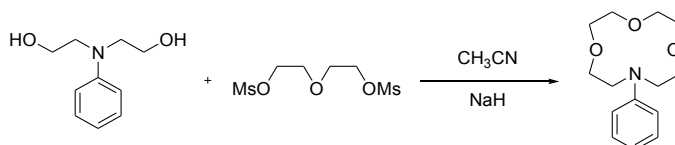


Figura 86. Síntesis de 10-fenil-10-aza-1,4,7-trioxaciclododecano.

4.3.5. Síntesis de 13-fenil-13-aza-1,4,7,10-tetraoxaciclopentadecano.

En un matraz de 1 litro de tres bocas provisto de atmósfera de Ar, montaje de reflujo, embudo de adición compensada y baño de aceite se colocan 6 g de N,N'-fenildietanolamina (0.033 moles) y se disuelven en 400 ml de acetonitrilo seco. A continuación y a temperatura ambiente, se añaden, en pequeñas porciones y por espacio de 60 minutos 2 g de hidruro sódico (0.083 moles).¹⁵³ Una vez formada la sal disódica de la N,N'-fenildietanolamina se calienta a reflujo y se adiciona, mediante el embudo de adición compensada y durante 4 horas 10.1 g de 3,6-dioxaoctano-1,8-dimetano sulfonato (0.033 moles) disueltos en 75 ml de acetonitrilo seco. A continuación se deja 16 horas a reflujo. Pasado este tiempo, se filtra el crudo y el acetonitrilo se elimina con un rotavapor. Se obtiene un aceite anaranjado que se purifica mediante cromatografía en columna con alúmina empleando como eluyentes CH_2Cl_2 y mezclas CH_2Cl_2 -etanol (Figura 87). El rendimiento es del 48 %. Los datos de RMN y masas se corresponden con los de la bibliografía.¹⁵³

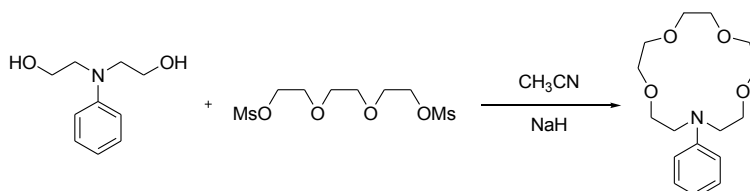


Figura 87. Síntesis de 13-fenil-13-aza-1,4,7,10-tetraoxaciclopentadecano.

4.3.6. Síntesis de 16-fenil-16-aza-1,4,7,10,13-pentaoxacicloheptadecano.

En un matraz de 1 litro de tres bocas provisto de atmósfera de Ar, montaje de reflujo, embudo de adición compensada y baño de aceite se colocan 6 g de N,N'-fenildietanolamina (0.033 moles) y se disuelven en 400 ml de acetonitrilo seco. A continuación y a temperatura ambiente, se añaden, en pequeñas porciones y por espacio de 60 minutos 2 g de hidruro sódico (0.083 moles).¹⁵³ Una vez formada la sal disódica de la N,N'-fenildietanolamina se calienta a reflujo y se adiciona, mediante el embudo de adición compensada y durante 4 horas 11.55 g de 3,6,9-trioxaundecano-1,11-dimetano sulfonato (0.033 moles) disueltos en 75 ml de acetonitrilo seco. A continuación se deja 16 horas a reflujo. Pasado este tiempo, se filtra el crudo y el acetonitrilo se elimina con un rotavapor. Se obtiene un aceite anaranjado que se purifica mediante cromatografía en columna con alúmina empleando como eluyentes CH_2Cl_2 y mezclas CH_2Cl_2 -etanol (Figura 88). El rendimiento es del 50 %. Los datos de RMN y masas se corresponden con los de la bibliografía.¹⁵³

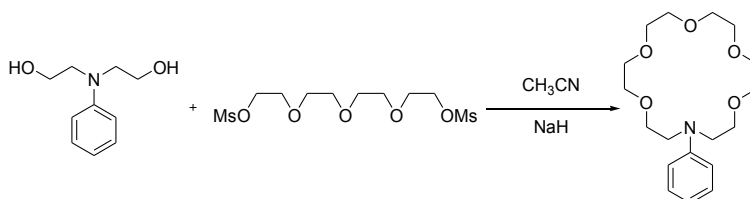


Figura 88. Síntesis de 16-fenil-16-aza-1,4,7,10,13-pentaoxacicloheptadecano.

4.3.7. Síntesis de N,N'-fenildietanolamina dimesilada.

En un matraz de 500 ml de tres bocas provisto de agitación, atmósfera de Ar, embudo de adición compensada y baño de hielo, se colocan 10 g de N,N'-fenildietanolamina (0.055 moles), 23 ml de trietilamina (0.165 moles) y se disuelven en 200 ml de CH_2Cl_2 seco. Se agita la mezcla durante 10 minutos y luego se adicionan, gota a gota, durante 30 minutos y mediante el embudo de adición compensada 8.5 ml de cloruro de metanosulfonilo (0.11 moles) disueltos en 25 ml de CH_2Cl_2 seco.¹⁵³ Después de la adición se deja 30 minutos agitando en baño de hielo y 60 minutos más a temperatura ambiente. Pasado este tiempo, el crudo se filtra y la fase orgánica se vierte sobre una disolución de agua-hielo-HCl.

Se separa la fase orgánica que se lava después con agua (2x50 ml) y posteriormente con agua saturada con NaCl (3 x 50 ml). La fase orgánica se seca con MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra al rotavapor obteniéndose 17.9 g (0.053 moles) del producto final en forma de un aceite morado (Figura 89). El rendimiento es del 96.4 %. Los datos de RMN y masas se corresponden con los de la bibliografía.¹⁵³

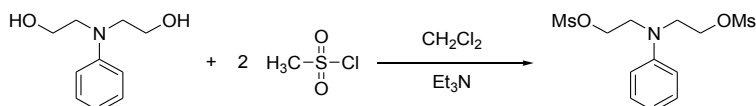


Figura 89. Síntesis de N,N'-fenildietanolamina dimesilada.

4.3.8. Síntesis de 10-fenil-10-aza-1,4-dioxa-7,13-ditiaciclo-pentadecano.

En un matraz de 1 litro de tres bocas provisto de atmósfera de Ar, montaje de reflujo, embudo de adición compensada y baño de aceite se colocan 3.57 g de 3,6-dioxaoctano-1,8-ditiool (0.022 moles), 12.2 g de carbonato potásico anhidro (0.088 moles) y se disuelven en 400 ml de acetonitrilo seco.¹⁵³ Se calienta a reflujo durante una hora y, posteriormente, se adiciona, mediante el embudo de adición compensada y durante 4 horas 7.4 g de N,N'-fenildietanolamina dimesilada (0.022 moles) disueltos en 50 ml de acetonitrilo seco. A continuación se deja 16 horas a reflujo. Pasado este tiempo, se filtra el crudo y el acetonitrilo se elimina con un rotavapor. Se obtiene un aceite amarillo que se purifica mediante cromatografía en columna de sílice empleando como eluyente CH₂Cl₂. Se obtienen 2.88 g (0.0088 moles) de 10-fenil-10-aza-1,4-dioxa-7,13-ditiaciclo-pentadecano como un sólido céreo de color blanco (Figura 90). El rendimiento es del 40 %. Los datos de RMN y masas se corresponden con los de la bibliografía.¹⁵³

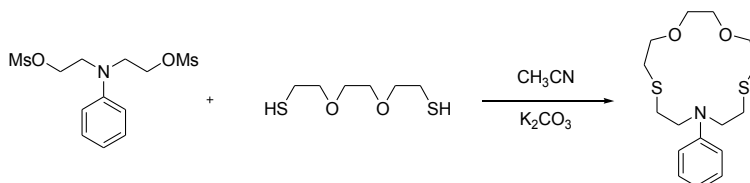


Figura 90. Síntesis de 10-fenil-10-aza-1,4-dioxa-7,13-ditiaciclo-pentadecano.

4.3.9. Síntesis de 4-fenil-4-aza-1,7-dioxa-10,13-ditiaciclo-pentadecano.

En un matraz de 1 litro de tres bocas provisto de atmósfera de Ar, montaje de reflujo, embudo de adición compensada y baño de aceite se colocan 3.57 g de 3,6-ditiaoctano-1,8-diol (0.022 moles) y se disuelven en 400 ml de acetonitrilo seco. A continuación y a temperatura ambiente, se añaden, en pequeñas porciones y por espacio de 60 minutos 1.6 g de hidruro sódico (0.066 moles).¹⁵³ Se calienta a reflujo y se adiciona, mediante el embudo de adición compensada y durante 4 horas 7.4 g de N,N'-fenildietanolamina dimesilada (0.022 moles) disueltos en 50 ml de acetonitrilo seco. A continuación se deja 16 horas a reflujo. Pasado este tiempo, se filtra el crudo y el acetonitrilo se elimina con un rotavapor. Se obtiene un aceite anaranjado que se purifica mediante cromatografía en columna con sílice empleando como eluyente CH₂Cl₂. Se obtienen 1.8 g (0.0055 moles) de 4-fenil-4-aza-1,7-dioxa-10,13-ditiaciclo-pentadecano (Figura 91). El rendimiento es del 25 %. Los datos de RMN y masas se corresponden con los de la bibliografía.¹⁵³

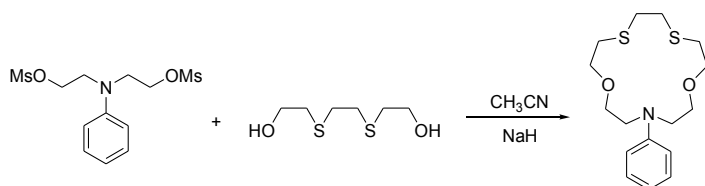


Figura 91. Síntesis de 4-fenil-4-aza-1,7-dioxa-10,13-ditiaciclo-pentadecano.

4.3.10. Síntesis de 4-(4-dimetilaminofenil)-2,6-difenilpirilio.

En un matraz esférico de 100 ml provisto de agitación, montaje de reflujo y atmósfera de Ar, se colocan 500 µl de N,N-dimetilanilina (3.95 mmoles), 2627 mg de perclorato de 2,6-difenilpirilio¹⁵⁴ (7.9 mmoles) y se disuelve todo en 10 ml de dimetilformamida seca. Se calienta a 150° C por espacio de 3 horas. Pasado este tiempo se deja enfriar el matraz y, a temperatura ambiente, se añaden 30 ml de éter dietílico dejando la reacción en agitación durante otras 16 horas. Se separa un sólido de color marrón oscuro que se filtra y se lava con éter dietílico.¹⁵⁵ Este sólido se purifica mediante cromatografía en columna de alúmina empleando como

¹⁵⁴ D. Markovitsi, C. Jallabert, H. Strzelecka, M. Veber, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, **1990**, 86, 2819.

¹⁵⁵ (a) F. Sancenón, A. B. Descalzo, M. A. Miranda y J. Soto, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 2640; (b) R. Wizinger, P. Ulrich, *Helv. Chim. Acta*, **1956**, 39, 207.

eluyente diclorometano. Se obtienen 563 mg (1.58 mmoles) del producto final en forma de un aceite anaranjado y denso (Figura 92). El rendimiento es del 40 %. Los datos de RMN y masas se corresponden con los de la bibliografía.¹⁵⁵

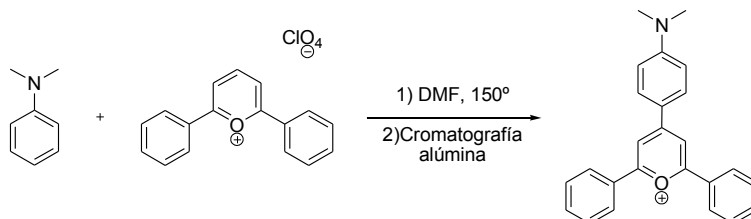


Figura 92. Síntesis de 4-(4-dimetilaminofenil)-2,6-difenilpirilio.

4.3.11. Síntesis de 4-{4-[[2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-etil]-(2-hidroxi-etil)-fenilamino]-etil}-2,6-difenilpirilio

En un matraz esférico de 100 ml provisto de agitación, montaje de reflujo y atmósfera de Ar, se colocan 900 mg de 2-({2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-etil}-fenilamino)-etanol (3.35 mmoles), 2230 mg de perclorato de 2,6-difenilpirilio (6.7 mmoles) y se disuelve todo en 15 ml de dimetilformamida seca. Se calienta a 150° C por espacio de 3 horas.¹⁵² Pasado este tiempo se deja enfriar el matraz y, a temperatura ambiente, se añaden 30 ml de éter dietílico dejando la reacción en agitación durante otras 16 horas. Se separa un sólido de color marrón oscuro que se filtra y se lava con éter dietílico. Este sólido se purifica mediante cromatografía en columna de alúmina empleando como eluyente diclorometano. Se obtienen 650 mg (1.17 mmoles) del producto final en forma de un aceite marrón (Figura 93). El rendimiento es del 35 %. Los datos de RMN y masas se corresponden con los de la bibliografía.¹⁵³⁻¹⁵⁵

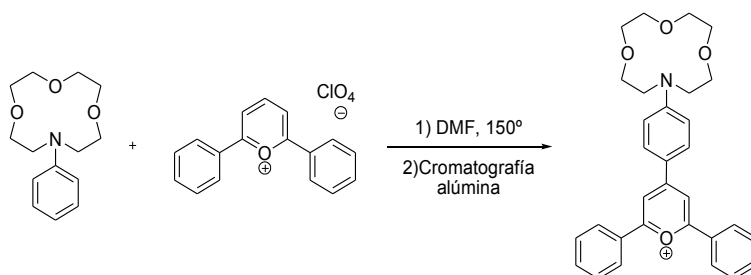


Figura 93. Síntesis de 4-{4-[[2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-etil]-(2-hidroxi-etil)-amino]-fenil}-2,6-difenilpirilio.

4.3.12. Síntesis de 4-{4-[(2-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-etoxi)-etil]-(2-hidroxi-etil)-amino]-fenil}-2,6-difenilpirilio.

En un matraz esférico de 100 ml provisto de agitación, montaje de reflujo y atmósfera de Ar, se colocan 1200 mg de 2-[(2-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-etoxi)-etil]-fenilamino]-etanol (3.83 mmoles), 2550 mg de perclorato de 2,6-difenilpirilio (7.66 mmoles) y se disuelve todo en 20 ml de dimetilformamida seca. Se calienta a 150° C por espacio de 3 horas.¹⁵² Pasado este tiempo se deja enfriar el matraz y, a temperatura ambiente, se añaden 30 ml de éter dietílico dejando la reacción en agitación durante otras 16 horas. Se separa un sólido de color marrón oscuro que se filtra y se lava con éter dietílico. Este sólido se purifica mediante cromatografía en columna de alúmina empleando como eluyente diclorometano. Se obtienen 820 mg (1.46 mmoles) del producto final en forma de un aceite marrón (Figura 94). El rendimiento es del 38 %. Los datos de RMN y masas se corresponden con los de la bibliografía.¹⁵³⁻¹⁵⁵

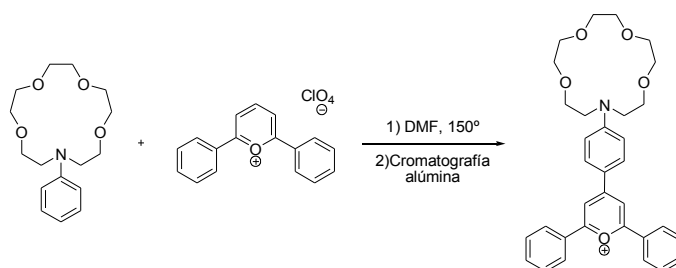


Figura 94. Síntesis de 4-{4-[(2-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-etoxi)-etil]-(2-hidroxi-etil)-amino]-fenil}-2,6-difenilpirilio.

4.3.13. Síntesis de 4-{4-[[2-(2-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-etoxi)-etoxi]-etil]-fenilamino]-etanol}-2,6-difenilpirilio.

En un matraz esférico de 100 ml provisto de agitación, montaje de reflujo y atmósfera de Ar, se colocan 1300 mg de 2-[[2-(2-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-etoxi)-etoxi]-etil]-fenilamino]-etanol (3.64 mmoles), 2420 mg de perclorato de 2,6-difenilpirilio (7.28 mmoles) y se disuelve todo en 20 ml de dimetilformamida seca. Se calienta a 150° C por espacio de 3 horas.¹⁵² Pasado este tiempo se deja enfriar el matraz y, a temperatura ambiente, se añaden 30 ml de éter dietílico dejando la

reacción en agitación durante otras 16 horas. Se separa un sólido de color marrón oscuro que se filtra y se lava con éter dietílico. Este sólido se purifica mediante cromatografía en columna de alúmina empleando como eluyente diclorometano. Se obtienen 880 mg (1.46 mmoles) del producto final en forma de un aceite marrón (Figura 95). El rendimiento es del 40 %. Los datos de RMN y masas se corresponden con los de la bibliografía.¹⁵³⁻¹⁵⁵

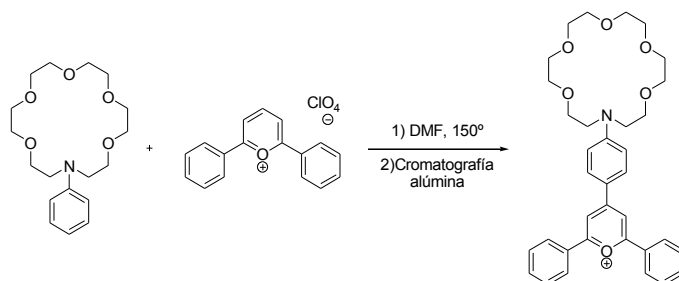


Figura 95. Síntesis de 4-[4-[[2-(2-[2-(2-(2-hidroxi-etoxy)-etoxy)-etoxy)-etoxy]-etil]-(2-hidroxi-etil)-amino]-fenil]-2,6-difenilpirilio.

4.3.14. Síntesis de 4-[4-(10-aza-1,4-dioxa-7,13-ditia-ciclopentadec-10-il)-fenil]-2,6-difenilpirilio.

En un matraz esférico de 100 ml provisto de agitación, montaje de reflujo y atmósfera de Ar, se colocan 590 mg de 10-fenil-10-aza-1,4-dioxa-3,7-ditiaciclopentadecano (1.80 mmoles), 1200 mg de perclorato de 2,6-difenilpirilio (3.60 mmoles) y se disuelve todo en 10 ml de dimetilformamida seca. Se calienta a 150° C por espacio de 3 horas.¹⁵² Pasado este tiempo se deja enfriar el matraz y, a temperatura ambiente, se añaden 30 ml de éter dietílico dejando la reacción en agitación durante otras 16 horas. Se separa un sólido de color marrón oscuro que se filtra y se lava con éter dietílico. Este sólido se purifica mediante cromatografía en columna de alúmina empleando como eluyente diclorometano. Se obtienen 402 mg (0.70 mmoles) del producto final en forma de un aceite marrón (Figura 96). El rendimiento es del 39 %. Los datos de RMN y masas se corresponden con los de la bibliografía.¹⁵³⁻¹⁵⁵

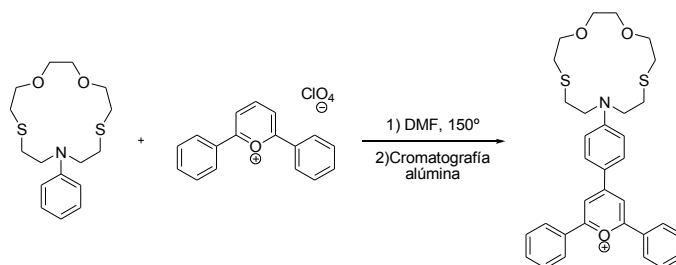


Figura 96. Síntesis de 4-[4-(10-aza-1,4-dioxo-7,13-dithia-ciclopentadec-10-il)-fenil]2,6-difenilpirilio.

4.3.15. Síntesis de 4-[4-(4-aza-1,7-dioxo-10,13-dithia-ciclopentadec-4-il)-fenil]-2,6-difenilpirilio.

En un matraz esférico de 100 ml provisto de agitación, montaje de reflujo y atmósfera de Ar, se colocan 500 mg de 4-fenil-4-aza-1,7-dioxo-10,13-ditiacíclopentadecano (1.53 mmoles), 1020 mg de perclorato de 2,6-difenilpirilio (3.06 mmoles) y se disuelve todo en 10 ml de dimetilformamida seca. Se calienta a 150° C por espacio de 3 horas.¹⁵² Pasado este tiempo se deja enfriar el matraz y, a temperatura ambiente, se añaden 30 ml de éter dietílico dejando la reacción en agitación durante otras 16 horas. Se separa un sólido de color marrón oscuro que se filtra y se lava con éter dietílico. Este sólido se purifica mediante cromatografía en columna de alúmina empleando como eluyente diclorometano. Se obtienen 330 mg (0.57 mmoles) del producto final en forma de un aceite marrón (Figura 97). El rendimiento es del 37.3 %. Los datos de RMN y masas se corresponden con los de la bibliografía.¹⁵³⁻¹⁵⁵

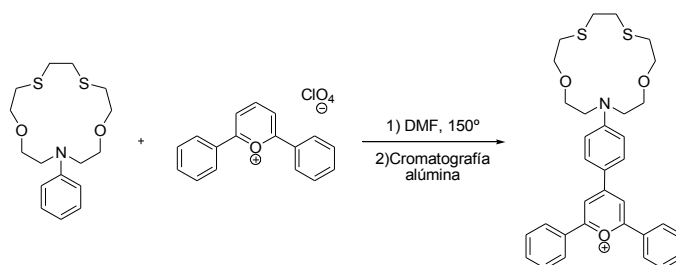


Figura 97. Síntesis de 4-[4-(4-aza-1,7-dioxo-10,13-dithia-ciclopentadec-4-il)-fenil]-2,6-difenilpirilio.

4.3.16. Síntesis de 4-(4-dimetilamino-fenil)-2,6-difeniltiopirilio. (L¹).

En un matraz esférico de 100 ml provisto de agitación se disuelven 0.8 mmol de 3-

(4-dimetilamino-fenil)-1,5-difenilpirilio en acetona (50 ml). Se añaden 2 ml de una disolución Na_2S al 10% en agua y se deja reaccionar durante 20 min a temperatura ambiente. Finalmente, se añade 2 ml de ácido perclórico al 20% en agua y se deja agitar durante unos 40 min a la misma temperatura. Se separa un sólido azul oscuro que se filtra y se lava sucesivamente con agua y éter dietílico (Figura 98). El rendimiento es del 50%. RMN- ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-\text{D}_6$): δ = 3.16 (6H, s, $\text{N}-(\text{CH}_3)_2$), 6.89 (2H, d, C_6H_4), 7.60 (6H, m, C_6H_5), 7.88 (4H, m, C_6H_5), 8.19 (2H, d, C_6H_4), 8.49 (2H, s, $\text{C}_5\text{H}_2\text{S}$). RMN- ^{13}C (75 Mhz, CDCl_3): δ = 40.5, 114.3, 122.2, 124.8, 127.7, 130.1, 132.6, 133.2, 134.5, 154.8, 156.6, 160.9. HRMS calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{NS}$, 368.1473, encontrado 368.1455.

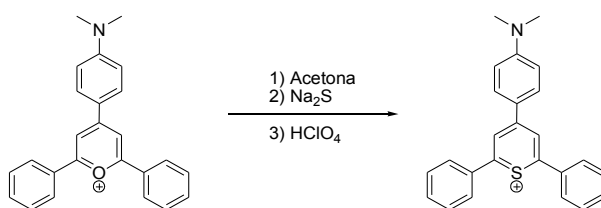


Figura 98. Síntesis de 4-(4-dimetilamino-fenil)-2,6-difeniltiopyrilio. (L^1).

4.3.17. Síntesis de 4-{4-[[2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-etil]-(2-hidroxi-etil)-amino]-fenil]-2,6-difeniltiopyrilio (L^2).

En un matraz esférico de 100 ml provisto de agitación se disuelven 0.8 mmol de 3-{4-[[2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-etil]-(2-hidroxi-etil)-amino]-fenil]-1,5-difenilpirilio en acetona (50 ml). Se añaden 2 ml de una disolución Na_2S al 10% en agua y se deja reaccionar durante 20 min a temperatura ambiente. Finalmente, se añade 2 ml de ácido perclórico al 20% en agua y se deja agitar durante unos 40 min a la misma temperatura. Se separa un sólido azul oscuro que se filtra y se lava sucesivamente con agua y éter dietílico (Figura 99). El rendimiento es del 45%. RMN- ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-\text{D}_6$): δ = 3.66 (8H, s, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$), 3.75 (4H, t, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{O}$), 3.78 (4H, t, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$), 6.88 (2H, d, C_6H_4), 7.61 (6H, m, C_6H_5), 7.89 (4H, m, C_6H_5), 8.20 (2H, d, C_6H_4), 8.47 (2H, s, $\text{C}_5\text{H}_2\text{S}$). RMN- ^{13}C (75 Mhz, CDCl_3): δ = 53.5, 70.0, 70.4, 71.3, 114.2, 122.2, 124.7, 127.9, 130.1, 132.4, 133.2, 134.6, 154.7, 156.6, 161.1. HRMS calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{NSO}_3$, 498.2103, encontrado 498.2095.

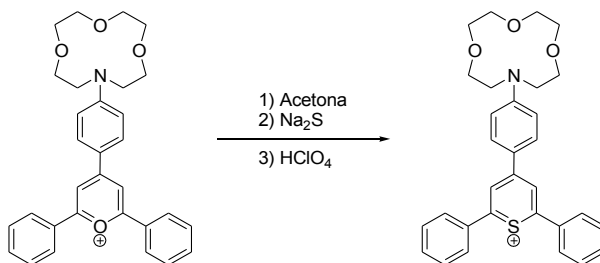


Figura 99. Síntesis de 4-{4-[(2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-etil)-(2-hidroxi-etil)-amino]-fenil]-2,6-difeniltiopirilio (L^2).

4.3.18. Síntesis de 4-{4-[(2-[2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-etoxi]-etil)-(2-hidroxi-etil)-amino]-fenil]-2,6-difeniltiopirilio. (L^3).

En un matraz esférico de 100 ml provisto de agitación se disuelven 0.8 mmol de 3-{4-[(2-[2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-etoxi]-etil)-(2-hidroxi-etil)-amino]-fenil]-1,5-difenilpirilio en acetona (50 ml). Se añaden 2 ml de una disolución Na_2S al 10% en agua y se deja reaccionar durante 20 min a temperatura ambiente. Finalmente, se añade 2 ml de ácido perclórico al 20% en agua y se deja agitar durante unos 40 min a la misma temperatura. Se separa un sólido azul oscuro que se filtra y se lava sucesivamente con agua y éter dietílico (Figura 100). El rendimiento es del 47%. RMN- 1H (300 MHz, DMSO- D_6): δ = 3.62 (4H, s, O-(CH_2) $_2$ -O), 3.67-3.78 (16H, m, O-(CH_2) $_2$ -O, N-(CH_2) $_2$ -O), 6.92 (2H, d, C $_6H_4$), 7.57 (6H, m, C $_6H_5$), 7.86 (4H, m, C $_6H_5$), 8.14 (2H, d, C $_6H_4$), 8.43 (2H, s, C $_5H_2S$). . RMN- ^{13}C (75 Mhz, $CDCl_3$): δ = 53.6, 68.2, 69.9, 70.4, 71.0, 114.5, 122.5, 125.1, 127.8, 130.2, 132.7, 133.2, 134.6, 154.7, 157.0, 161.3. HRMS calculado para $C_{33}H_{36}NSO_4$, 542.2365, encontrado 542.2377.

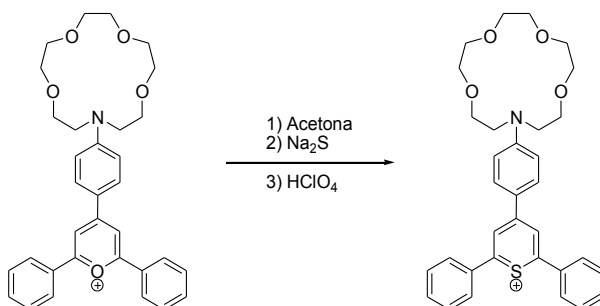


Figura 100. Síntesis de 4-{4-[(2-[2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-etoxi]-etil)-(2-hidroxi-etil)-amino]-fenil]-2,6-difeniltiopirilio. (L^3).

4.3.19. Síntesis de 4-{4-[[2-(2-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-etoxi)-etoxi]-etil}-(2-hidroxi-etil)-amino]-fenil]-2,6-difeniltiopirilio (L⁴).

En un matraz esférico de 100 ml provisto de agitación se disuelven 0.8 mmol de Síntesis de 3-{4-[[2-(2-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-etoxi)-etoxi]-etil}-(2-hidroxi-etil)-amino]-fenil]-1,5-difenilpirilio en acetona (50 ml). Se añaden 2 ml de una disolución Na₂S al 10% en agua y se deja reaccionar durante 20 min a temperatura ambiente. Finalmente, se añade 2 ml de ácido perclórico al 20% en agua y se deja agitar durante unos 40 min a la misma temperatura. Se separa un sólido azul oscuro que se filtra y se lava sucesivamente con agua y éter dietílico (Figura 101). El rendimiento es del 46%. RMN-¹H (300 MHz, DMSO-D₆): δ = 3.63- 3.77 (24H,m, O-(CH₂)₂-O,N-(CH₂)₂-O), 6.95 (2H, d, C₆H₄), 7.56 (6H, m, C₆H₅), 7.87 (4H, m, C₆H₅), 8.14 (2H, d, C₆H₄), 8.39 (2H, s, C₅H₂S). RMN-¹³C (75 Mhz, CDCl₃): δ = 51.9, 68.5, 70.6, 70.7, 114.3, 122.2, 124.8, 127.7, 130.1, 132.6, 133.2, 134.5, 154.9, 156.6, 160.9. HRMS calculado para C₃₅H₄₀NSO₅, 586.2627, encontrado 586.2709.

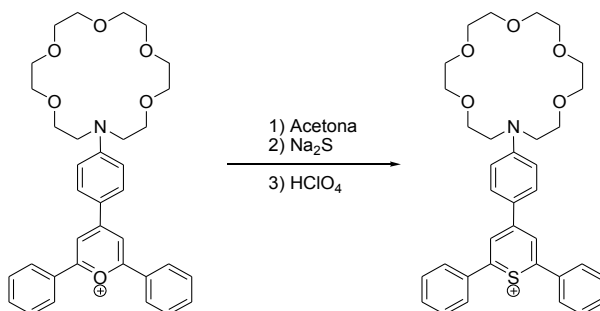


Figura 101. Síntesis de 4-{4-[[2-(2-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-etoxi)-etoxi]-etil}-(2-hidroxi-etil)-amino]-fenil]-2,6-difeniltiopirilio. (L⁴).

4.3.20. Síntesis de 4-[4-(10-aza-1,4-dioxa-7,13-ditia-ciclopentadec-10-il)-fenil]2,6-difeniltiopirilio (L⁵).

En un matraz esférico de 100 ml provisto de agitación se disuelven 0.8 mmol de 3-[4-(10-aza-1,4-dioxa-7,13-ditia-ciclopentadec-10-il)-fenil]1,5-difenilpirilio en acetona (50 ml). Se añaden 2 ml de una disolución Na₂S al 10% en agua y se deja reaccionar durante 20 min a temperatura ambiente. Finalmente, se añade 2 ml de

ácido perclórico al 20% en agua y se deja agitar durante unos 40 min a la misma temperatura. Se separa un sólido azul oscuro que se filtra y se lava sucesivamente con agua y éter dietílico (Figura 102). El rendimiento es del 48%. RMN-¹H (300 MHz, DMSO-D₆): δ = 2.76 (4H, t, N-(CH₂)₂-S), 2.93 (4H, t, O-(CH₂)₂-S), 3.63 (4H, s, O-(CH₂)₂-O), 3.80 (8H, m, S-(CH₂)₂-N, O-(CH₂)₂-S), 6.92 (2H, d, C₆H₄), 7.57 (6H, m, C₆H₅), 7.86 (4H, m, C₆H₅), 8.14 (2H, d, C₆H₄), 8.43 (2H, s, C₅H₂S). RMN-¹³C (75 Mhz, CDCl₃): δ = 30.1, 32.1, 52.7, 70.6, 73.6, 114.1, 122.5, 125.6, 127.9, 130.2, 132.8, 133.4, 134.6, 153.8, 157.5, 162.0. HRMS calculado para C₃₃H₃₆NS₃O₂, 574.1908, encontrado 574.1867.

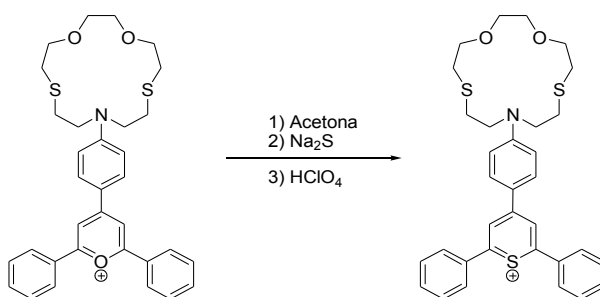


Figura 102. Síntesis de 4-[4-(10-aza-1,4-dioxa-7,13-ditia-ciclopentadec-10-il)-fenil]-2,6-difeniltiopirilio (L⁵).

4.3.21. Síntesis de 4-[4-(4-aza-1,7-dioxa-10,13-dithia-ciclopentadec-4-il)-fenil]-2,6-difeniltiopirilio (L⁶).

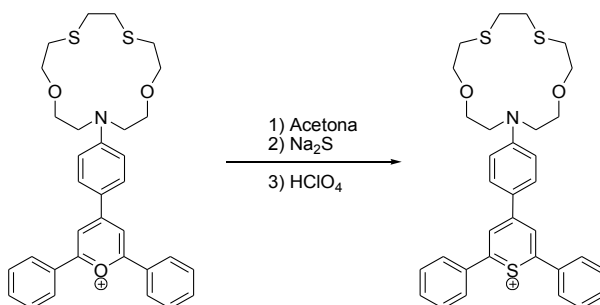


Figura 103. Síntesis de 4-[4-(4-aza-1,7-dioxa-10,13-ditia-ciclopentadec-4-il)-fenil]-2,6-difeniltiopirilio (L⁶).

En un matraz esférico de 100 ml provisto de agitación se disuelven 0.8 mmol de 3-[4-(4-aza-1,7-dioxa-10,13-dithia-ciclopentadec-4-il)-fenil]-1,5-difenilpirilio en acetona

(50 ml). Se añaden 2 ml de una disolución Na_2S al 10% en agua y se deja reaccionar durante 20 min a temperatura ambiente. Finalmente, se añade 2 ml de ácido perclórico al 20% en agua y se deja agitar durante unos 40 min a la misma temperatura. Se separa un sólido azul oscuro que se filtra y se lava sucesivamente con agua y éter dietílico (Figura 103). El rendimiento es del 40%. RMN- ^1H (300 MHz, DMSO- D_6): δ = 2.72 (4H, t, O-(CH $_2$) $_2$ -S), 2.81 (4H, s, N-(CH $_2$) $_2$ -S), 3.70 (4H, t, O-(CH $_2$) $_2$ -O), 3.77 (4H, t, O-(CH $_2$) $_2$ -S), 3.85 (4H, t, N-(CH $_2$) $_2$ -S), 6.91 (2H, d, C $_6\text{H}_4$), 7.58 (6H, m, C $_6\text{H}_5$), 7.87 (4H, m, C $_6\text{H}_5$), 8.13 (2H, d, C $_6\text{H}_4$), 8.43 (2H, s, C $_5\text{H}_2\text{S}$). RMN- ^{13}C (75 Mhz, CDCl_3): δ = 31.93, 32.96, 51.73, 69.23, 72.16, 115.3, 123.5, 126.4, 128.3, 131.0, 131.6, 132.8, 133.7, 154.3, 158.6, 163.3. HRMS calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{NS}_3\text{O}_2$, 574.1908, encontrado 574.1987.

4.3.22. Síntesis de N,N-dioctilfenilamina.

En un matraz esférico de 100 ml provisto de agitación se mantiene a reflujo una mezcla de anilina (1.02 g, 11 mmol) y 1-bromooctano (6.37 g, 33 mmol) en exceso durante 24 h. Tras enfriar, la sal de amonio resultante se lava con una disolución de NaOH, se extrae con Et_2O , se seca con MgSO_4 , y se evapora al vacío obteniéndose el producto. La purificación se hace empleando una columna cromatográfica con alúmina y eluyendo con hexano-dietileter 100:4. El producto final se obtiene en forma de sólido blanco (1.58 g, 7.74 mmol, 70%) (ver figura 104) . RMN- ^1H (300 MHz, DMSO- D_6): δ = 0.87 (6H, t, -(CH $_2$) $_5$ -CH $_3$), 1.24-1.66 (24, N-CH $_2$ -(CH $_2$) $_5$ -CH $_3$) 3.07 (4H, t, N-CH $_2$), 6.75 (3H, m, C $_6\text{H}_5$), 7.06 (2H, t, C $_6\text{H}_5$). RMN- ^{13}C (75 Mhz, CDCl_3): δ = 14.2, 23.2, 27.8, 30.0, 30.1, 30.3, 32.5, 44.1, 112.9, 116.65, 129.6, 150.0.

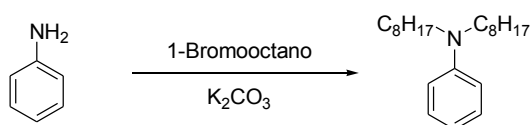


Figura 104. Síntesis de N,N-dioctilfenilamina.

4.3.23. Síntesis de 4-(4-dioctilamino-fenil)-2,6-difenilpirilio.

La N,N-dioctilfenilamina obtenida en el anterior punto (0.43 g, 1.2 mmol) se disuelve en 10 mL DMF seco y tras esto añadimos perclorato de 2,6-difenilpirilio (0.58 g, 2.4 mmol). La mezcla se calienta a 150°C durante 3 horas. Pasado este tiempo, la mezcla se enfría hasta temperatura ambiente y añadimos 30 mL de dietil éter dejándolo en agitación durante 16 horas. El producto final se obtiene por filtración como un sólido morado oscuro (ver figura 105) (0.42 g, 0.77 mmol, 62.3%). RMN-¹H (300 MHz, DMSO-D₆): δ = 0.82 (6H, t, -(CH₂)₅-CH₃), 1.19-1.59 (24, N-CH₂-(CH₂)₅-CH₃) 3.33 (4H, t, N-CH₂), 6.88 (2H, d, C₆H₄), 7.72 (6H, m, C₆H₅ C₆H₄), 8.26 (2H, t, C₆H₅), 8.41 (4H, m, C₆H₅), 8.59 (2H, s, C₅H₂O). RMN-¹³C (75 Mhz, CDCl₃): δ = 13.9, 22.1, 26.4, 28.4, 28.7, 29.0, 31.3, 42.4, 109.1, 118.4, 127.5, 129.5, 129.8, 133.4, 135.4, 143.9, 146.9, 156.8, 158.6, 164.7.

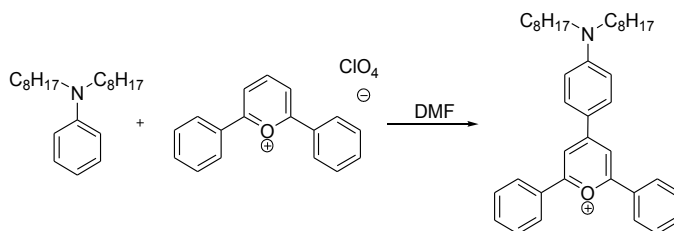


Figura 105. Síntesis de 4-(4-dioctilamino-fenil)-2,6-difenilpirilio.

4.3.24. Síntesis de 4-(4-dioctilamino-fenil)-2,6-difeniltiopirilio (L⁷).

El 4-(4-dioctilamino-fenil)-2,6-difenilpirilio obtenido (0.42 g, 0.77 mmol) se disuelve en acetona (50 mL) y tras esto se añade Na₂S (0.37 g, 1.5 mmol) en 25 mL de agua, y dejamos reaccionar a temperatura ambiente durante 20 minutos. Finalmente, se añade ácido perclórico (1 mL, disolución acuosa al 20%) y se agita 40 minutos a la misma temperatura. El producto final se obtiene por filtración al vacío y lavado con agua y dietil éter como un sólido azul oscuro (ver figura 106) (0.23 g, 0.4 mmol, 52%). RMN-¹H (300 MHz, DMSO-D₆): δ = 0.92 (6H, t, -(CH₂)₅-CH₃), 1.32-1.39 (24H, m, N-CH₂-(CH₂)₅-CH₃) 3.55 (4H, t, N-CH₂), 6.97 (2H, d, C₆H₄), 7.68-7.76 (6H, m, C₆H₅), 8.00 (4H, d, C₆H₅), 8.29 (2H, d, C₆H₄), 8.70 (2H, s, C₅H₂S). RMN-¹³C (75 Mhz, CDCl₃): δ = 13.5, 22.4, 26.5, 27.3, 28.9, 29.0, 31.5, 51.1, 113.5, 121.7, 125.7, 128.0, 129.9, 132.6, 133.5, 135.2, 154.4, 156.9,

161.0. HRMS calculado para $C_{39}H_{50}NS$, 564.3663, encontrado 564.3660.

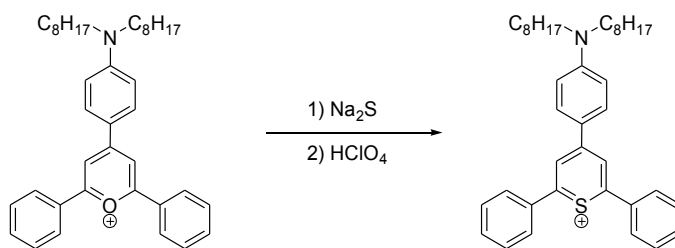


Figura 106. Síntesis de 4-(4-dioctilamino-fenil)-2,6-difeniltiopirilio (L^7).

Capítulo III: SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS RECEPTORES CROMOGÉNICOS FUNCIONALIZADOS CON COLORANTES AZOICOS CONTENIENDO ANILLOS DE TIAZOL

1. INTRODUCCION Y OBJETIVOS

Como hemos visto en el segundo capítulo de esta tesis doctoral, el Instituto de Reconocimiento Molecular y Desarrollo tecnológico (IDM) ha estado trabajando en los últimos años en el desarrollo de sensores químicos para diferentes especies.¹⁵⁶ Dentro de los sensores químicos para diferentes especies cargadas, los receptores que pueden detectar cationes metálicos mediante cambios de color y de fluorescencia son especialmente interesantes. Una gran parte de los receptores cromogénicos para cationes descritos en la bibliografía se basan en el empleo de la aproximación unidad coordinante-unidad indicadora en la que ambas subunidades están enlazadas mediante un enlace covalente.

De forma general, las unidades coordinantes para cationes más empleadas son los éteres corona. Estos receptores son heterociclos donde los heteroátomos están unidos entre sí por medio de unidades $-CH_2CH_2-$, formando estructuras flexibles de diversos tamaños y conteniendo átomos dadores de distinta naturaleza (oxígeno, azufre y nitrógeno). La selectividad de estas estructuras hacia los diversos cationes metálicos, depende de diversos factores como el radio iónico del metal, tipo y número de heteroátomos del receptor o el medio donde se efectúa la interacción.

¹⁵⁶ Ver por ejemplo: (a) E. Climent, E.; Calero, P.; Marcos, M. D.; Martínez-Máñez, R.; Sancenón y F.; Soto, *Chem. Eur. J.*, **2009**, 15, 1816; (b) M. Comes, M. D. Marcos, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, L. A. Villaescusa, A. Graefe y G. J. Mohr, *J. Mater. Chem.*, **2008**, 18, 5815; (c) E. Climent, R. Casasús, M. D. Marcos, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón y J. Soto, *Chem. Commun.*, **2008**, 6531; (d) J. V. Ros-Lis, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, J. Soto, M. Spieles y K. Rurack, *Chem. Eur. J.*, **2008**, 14, 10101; (e) A. Costero, S. Gil, M. Parra, P. M. E. Mancini, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón y S. Royo, *Chem. Commun.*, **2008**, 6002.

Como unidades indicadoras para el desarrollo de receptores cromogénicos de cationes se han empleado una gran variedad de colorantes orgánicos. La idea en el desarrollo de estos receptores cromogénicos es que la coordinación del catión metálico con la subunidad coordinante sea capaz de inducir cambios en los niveles energéticos del colorante que se verán reflejados en cambios de color. Para ello uno de los heteroátomos que forman parte del macrociclo (generalmente un átomo de nitrógeno) debe formar parte de la estructura electrónica del colorante^{157, 158}.

Se han empleado varias familias de colorantes orgánicos como subunidades indicadoras en el desarrollo de receptores cromogénicos para cationes, aniones y moléculas neutras. Probablemente los colorantes azoicos son ampliamente usados debido a que sus procedimientos sintéticos son sencillos y sus propiedades espectroscópicas están bien definidas.¹⁵⁹ Así, la reacción entre anilinas *N,N*-disustituidas y diversas sales de diazonio de derivados de anilina ha dado lugar a la preparación de multitud de familias de colorantes azoicos con bandas de transferencia de carga características centradas en el intervalo situado entre 430 y 480 nm (con colores desde el amarillo hasta el rojo-naranja).¹⁶⁰ Cuando se sustituyen los derivados de anilina por el 2-aminotiazol o por el 2-aminobenzotiazol se obtienen una serie de colorantes azoicos conteniendo anillos de tiazol con bandas de absorción desplazadas hacia el intervalo 480-650 nm con colores entre el naranja y el azul. Algunos de estos colorantes azoicos que contienen grupos tiazol son capaces de formar quelatos coloreados con muchos metales de transición (Fe^{3+} , Hg^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Co^{2+} , Mn^{2+} , Pd^{2+} y Cd^{2+}) a través de interacciones con los átomos de nitrógeno, del anillo de tiazol y del grupo azo, y con los átomos de oxígeno, que están presentes en los anillos de benceno.¹⁶¹ Además, algunos colorantes azoicos conteniendo anillos de tiazol han sido empleados en procesos de remediación medioambiental para los cationes Hg^{2+} y Co^{2+} .¹⁶² Finalmente, esta familia de colorantes azoicos han sido empleados en

¹⁵⁷ A. Ikeda y S. Shinkai, *Chem. Rev.*, **1997**, 97, 1713.

¹⁵⁸ G. Lu, J. E. Grossman y J. B. Lambert, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 1769.

¹⁵⁹ Ver, por ejemplo: (a) J. V. Ros-Lis, R. Martínez-Mañez, F. Sancenón, J. Soto, K. Rurack y H. Weisshof, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 2449; (b) Y. -J. Chen y W. -S. Chung, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 4770; (c) H. G. Lee, J. -E. Lee y K. S. Choi, *Inorg. Chem. Commun.*, **2006**, 9, 582; (d) P. Mahato, A. Ghosh, S. Saha, S. Mishra, S. K. Mishra y A. Das, *Inorg. Chem.*, **2010**, 49, 11485.

¹⁶⁰ (a) N. A. Rakow, A. Sen, M. C. Janzen, J. B. Ponder y K. S. Suslick, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 4528 (b) M. H. Lim y S. J. Lippard, *Acc. Chem. Res.*, **2007**, 40, 41.

¹⁶¹ (a) H. R. Hovind, *Analyst*, **1975**, 100, 769; (b) V. A. Lemos, E. S. Santos, M. S. Santos y R. T. Yamaki, *Microchim. Acta*, **2007**, 158, 189.

¹⁶² (a) M. M. Saeed, S. Z. Bajwa, M. S. Ansari, R. Ahmed, *Radiochim. Acta*, **2005**, 93, 177 (b) A. M. Starvin y P. T. Rao, *J. Hazard. Mater.*, **2004**, 113, 75.

diversas aplicaciones analíticas como separaciones de cationes metálicos (Co^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} y Fe^{2+}) por electroforesis capilar y como agentes enmascarantes en ciertas determinaciones.¹⁶³ Pese a estas aplicaciones nunca se han empleado colorantes azoicos conteniendo tiazol como unidades indicadoras en el desarrollo de sensores de cationes basados en conceptos de química supramolecular.¹⁶⁴

Teniendo en cuenta el interés del IDM en el diseño de sensores electroquímicos y cromo-fluorogénicos para especies de interés,¹⁶⁵ en este capítulo de la presente tesis presentamos la síntesis, propiedades ópticas y coordinación en presencia de cationes metálicos de seis receptores (L^8 - L^{13}) funcionalizados con colorantes azoicos conteniendo un anillo de tiazol como unidades indicadoras. Estos receptores están, además, funcionalizados con macrociclos de tamaños distintos conteniendo varios heteroátomos como unidades coordinantes de cationes. De estos seis receptores, cuatro son descritos por primera vez (L^9 , L^{11} - L^{13}), L^8 se ha empleado como modelo debido a que no presenta ninguna agrupación macrocíclica en su estructura, mientras que el receptor L^{10} fue sintetizado por Dix y Vögtle en 1978 para estudiar su comportamiento de coordinación frente a cationes alcalinos y alcalino-térreos.¹⁶⁶

¹⁶³ (a) M. Wang, J. -M. Lin, F. Qu, X. Shan y Z. Chen, *J. Chromatograph. A*, **2004**, 1029, 249; (b) I. Takase, A. S. Luna y R. Calixto de Campos, *Talanta*, **2003**, 61, 597; (c) A. S. Amin, *Anal. Lett.*, **2001**, 34, 163.

¹⁶⁴ D. Jiménez, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, J. V. Ros-Lis, J. Soto, A. Benito y E. García-Breijo., *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2005**, 2393.

¹⁶⁵ (a) M. Moragues, R. Martínez-Máñez y F. Sancenón, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40, 2593; (b) R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, M. Hecht, M. Biyical y K. Rurack, *Anal. Bioanal. Chem.*, **2011**, 399, 55; (c) R. Martínez-Máñez, J. Soto, J. M. Lloris y T. Pardo, *Trends Inorg. Chem.*, **1998**, 5, 183.

¹⁶⁶ J. P. Dix y F. Vögtle, *Angew. Chem.*, **1978**, 90, 893.

2. RESULTADOS Y DISCUSION

2.1 Síntesis y caracterización de los receptores L⁸-L¹³.

Los receptores L⁸-L¹³ fueron sintetizados (Figura 107) mediante una reacción de diazotación entre la sal del diazonio del 2-amino-5-nitrotiazol (**a**) y la *N,N*-dimetilaniлина (**b**, para obtener el receptor L⁸) o con el correspondiente macrociclo *N*-bencilado (**c-g**, para obtener los receptores L⁹-L¹³). Los macrociclos *N*-bencilados, que contienen átomos de oxígeno y de nitrógeno (**c-e**), fueron sintetizados mediante el procedimiento de Richman-Atkins en el cual la *N,N*-fenildietanolamina se desprotona con hidruro sódico y, en condiciones de alta dilución, se hace reaccionar con los derivados mesilados de polietilenglicol (ver Figura 108).¹⁶⁷

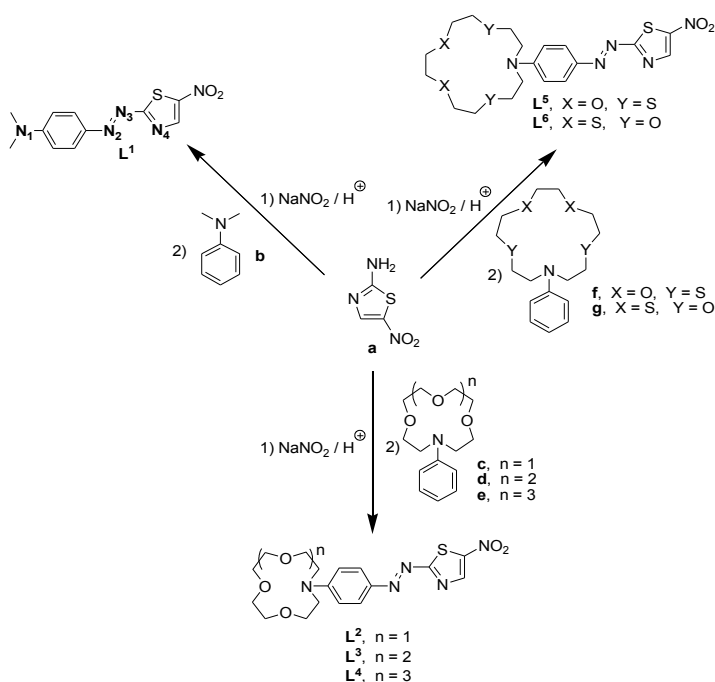


Figura 107. Estructura química y síntesis de los receptores L⁸-L¹³.

¹⁶⁷ (a) J. E. Richman y T. J. Atkins, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 2268; (b) T. J. Atkins, J. E. Richman y W. F. Oettle, *Org. Synth.*, **1978**, 58, 86; (c) K. E. Krakowiak, J. S. Bradshaw y D. J. Zamecka-Krakowiak, *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 929.

Por otra parte, los macrociclos que contienen átomos de azufre (**f** y **g**), empleados en la síntesis de los receptores **L**¹² y **L**¹³, se prepararon mediante un procedimiento modificado en el cual el 3,6-dioxaoctano-1,8-ditíol y el 3,6-ditiaoctano-1,8-diol fueron desprotonados con carbonato de potasio e hidruro sódico respectivamente seguidos de reacción con el éster metanosulfónico del la *N,N*-fenildietanolamina (ver también Figura 108). La síntesis de los receptores **L**⁸ y **L**¹⁰ ha sido publicada previamente. Mientras que el receptor **L**⁸ ha sido extensamente estudiado y sus propiedades espectroscópicas son muy conocidas,¹⁶⁸ como se ha comentado antes el receptor **L**¹⁰ fue sintetizado por Dix y Vögtle para estudiar los cambios de color asociados a su coordinación con cationes alcalinos y alcalino-térreos.¹⁶⁹

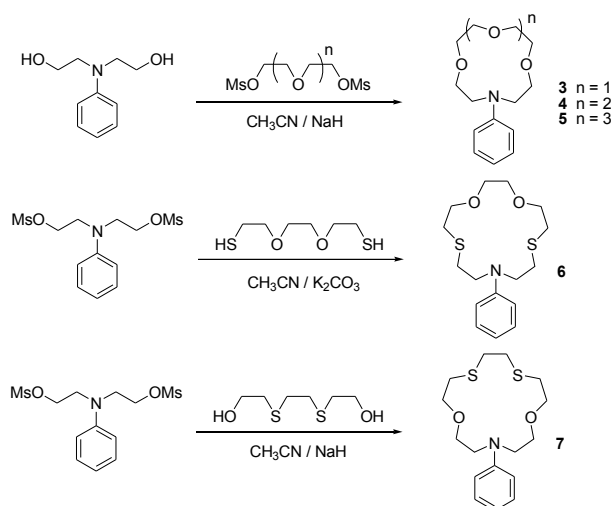


Figura 108. Síntesis de los macrociclos c-g.

En el espectro de RMN-¹H de los receptores **L**⁹-**L**¹³ se pueden observar los protones de las unidades macrocíclicas en el rango que va de 2.6 a 3.8 ppm con dos zonas claramente definidas para los protones de los metilenos adyacente a los átomos de azufre (2.6-2.9 ppm) y para los protones de los metilenos adyacentes los átomos de nitrógeno y oxígeno (3.5-3.8 ppm). En cuanto a los protones de la parte aromática de los receptores se pueden observar las señales

¹⁶⁸ (a) K. Higashino, T. Nakaya y E. Ishiguro, *J. Photochem. Photobiol. A*, **1994**, 79, 81; (b) H. Mustroph y J. Epperlein, *Zeitschrift Chem.*, **1983**, 23, 298.

¹⁶⁹ (a) L. Fabbrizzi y A. Poggi, *Chem. Soc. Rev.* **1995**, 24, 197; (b) R. A. Bissell, A. P. de Silva, H. Q. N. Gunaratne, P. L. M. Lynch, G. E. M. Maguire y K. R. A. S. Sandanayake, *Chem. Soc. Rev.* **1992**, 21, 187. (c) J. P. Dix y F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1978**, 90, 893; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, 17, 857.

correspondientes al anillo aromático disustituido como dos dobletes centrados a 6.8 y 7.9 ppm, mientras que el protón correspondiente al anillo de tiazol aparece como un singlete centrado a 8.6 ppm.

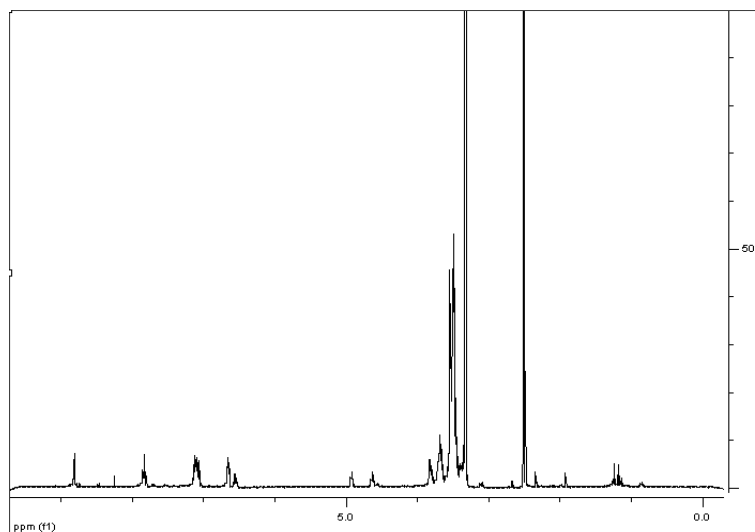


Figura 109. Espectro RMN-¹H del compuesto L¹².

2.2 Comportamiento UV-visible y RMN-¹H al coordinar con protones.

La estructura de los receptores L⁸-L¹³ está formada por un anillo de anilina (dador de electrones) acoplado, a través de un grupo azo, con un anillo de 5-nitrotiazol (aceptor de electrones). Como consecuencia directa, estos receptores presentan una gran deslocalización electrónica a lo largo de todo el cromóforo y bandas de transferencia de carga en la zona del visible. Estas absorciones están centradas sobre 575 nm en acetonitrilo. Los coeficientes de absorción molar están en el rango de 20000 a 35000 M⁻¹ cm⁻¹ (ver Tabla 7). Las sutiles diferencias en las propiedades ópticas de esta familia de receptores están estrechamente relacionadas con los sustituyentes del anillo de anilina. De hecho, está descrito que la presencia de otros heteroátomos en el éter corona anclado sobre el átomo de nitrógeno de la anilina puede cambiar las propiedades electrónicas del cromóforo ya que son capaces de modificar el carácter dador de la anilina.¹⁷⁰

¹⁷⁰ J. V. Ros-Lis, R. Martínez-Mañez, F. Sancenón, J. Soto, M. Spieles y K. Rurack, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 10101.

Tabla 7. Máximos de absorción y coeficientes de absorción molar de los receptores L⁸-L¹³.

| | L ⁸ | L ⁹ | L ¹⁰ | L ¹¹ | L ¹² | L ¹³ |
|--|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| λ_{\max} (nm) | 577 | 574 | 575 | 574 | 575 | 554 |
| ϵ (M ⁻¹ cm ⁻¹) | 21400 | 29000 | 24400 | 23000 | 31600 | 20000 |

Los receptores L⁸-L¹³ pueden actuar como polibases ya que en sus estructuras hay varios átomos de nitrógeno que, en principio, pueden ser protonados. Sin embargo, observando con detenimiento las constantes de basicidad descritas en la bibliografía para compuestos similares, podemos indicar que la protonación del átomo de nitrógeno del anillo de tiazol está impedida ya que este heterociclo es muy poco básico con logaritmos de constantes de protonación en el rango de -1.50 a 0.60.¹⁷¹ En claro contraste, los logaritmos de las constantes de protonación de los átomos de nitrógeno del grupo azo en colorantes azoicos funcionalizados con anillos de tiazol están en el rango 1.80-2.80 en agua y en disolventes orgánicos,¹⁷² mientras que el logaritmo de la constante de protonación de la anilina en agua es de 4.65.¹⁷³ Estos valores de las constantes sugieren que las protonaciones van a tener lugar sobre los átomos de nitrógeno de la anilina y/o del grupo azo. Otra consideración importante, relacionada con la protonación de los receptores L⁸-L¹³, es el efecto que pueden ejercer los heteroátomos del macrociclo en el proceso de interacción con los protones. En un artículo recientemente publicado se demuestra que el tamaño y el tipo de heteroátomos presentes en macrociclos que contienen anilina pueden modular la basicidad del átomo de nitrógeno.¹⁷⁴ Por otra parte, los estudios de protonación con esta familia de receptores pueden servir para interpretar las preferencias de coordinación con cationes metálicos de cada uno de los ligandos (ver más abajo).

Así, se realizó un estudio de protonación mediante mediciones UV-visible con los receptores L⁸, L⁹ y L¹² en acetonitrilo. En primer lugar se estudió el comportamiento del receptor L⁸, que no tiene ningún macrociclo en su estructura y

¹⁷¹ (a) L. Forlani y P. De Maria, A. Fini, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1980**, 1156; (b) P. Haake y L. P. Bausher, *J. Phys. Chem.*, **1968**, *72*, 2213.

¹⁷² (a) E. Sawicki, *J. Org. Chem.*, **1957**, *22*, 365; (b) O. Siiman y A. Lepp, *J. Phys. Chem.*, **1984**, *88*, 2641; (c) H. Wada, O. Nakazawa y G. Nakagawa, *Talanta*, **1974**, *21*, 97; (d) I. I. Pogoida y P. P. Kish, *Org. Reagenty Anal. Khim.*, **1976**, *2*, 102.

¹⁷³ R. M. Smith y A. E. Martell, Eds., *Critical Stability Constants*, Plenum, New York, Vol. 2, **1974**.

¹⁷⁴ B. García-Acosta, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, J. Soto, K. Rurack, M. Spieles, E. García-Breijo y L. Gil, *Inorg. Chem.*, **2007**, *46*, 3123.

puede ser empleado como modelo. Así, las disoluciones del receptor L^8 en acetonitrilo ($5.0 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) presentan una banda de transferencia de carga centrada a 577 nm. La adición de protones (hasta 1 equivalente) a disoluciones del receptor L^8 produjo una reducción de la intensidad de la banda centrada a 577 nm junto con la aparición de una nueva absorción a 425 nm. Cuando se añaden cantidades más grandes de ácido se produce un desplazamiento batocrómico (10 nm) adicional de la banda centrada a 577 nm (ver Figura 110).

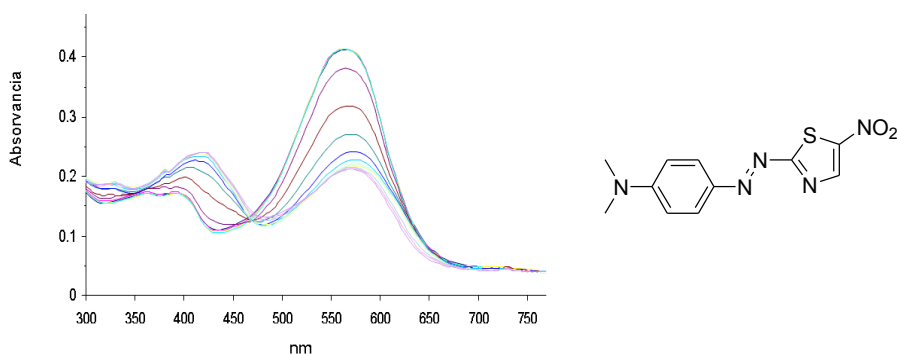


Figura 110. Espectro UV-visible de L^8 en acetonitrilo ($5.0 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) en presencia de cantidades crecientes de protones.

Los desplazamientos observados y el hecho de que en las valoraciones no se observaron puntos isobésticos definidos nos indican que el receptor L^8 presenta dos equilibrios de protonación. Así, el desplazamiento hipsocrómico inicial se puede asignar a una protonación preferencial del átomo de nitrógeno de la anilina (disminuyendo su carácter dador), mientras que el segundo desplazamiento batocrómico se puede asignar a la protonación de uno de los átomos de nitrógeno del grupo azo. El tratamiento por mínimos cuadrados de las curvas de valoración nos permitió calcular un valor para el logaritmo del equilibrio de protonación del átomo de nitrógeno de la anilina de 4.77 ± 0.04 y de 3.01 ± 0.03 para el equilibrio de protonación del grupo azo.

Con el objetivo de confirmar sobre que átomos de nitrógeno se producen las protonaciones se llevaron a cabo estudios de protonación del receptor L^8 mediante mediciones de RMN- ^1H en acetonitrilo deuterado. El cambio más significativo, tras adicionar un equivalente de protones a disoluciones del receptor L^8 , es el

desplazamiento de los singletes de los metilos situados sobre el átomo de nitrógeno de la anilina desde 3.20 hasta 4.56 ppm. Este desplazamiento hacia campos más bajos sugiere la cuaternización del átomo de nitrógeno de la anilina debida a un proceso de protonación. Al adicionar un exceso de protones los dobletes aromáticos del anillo de benceno 1,4-disustituido situados a 7.89 y 7.02 ppm se desplazan a campos más altos, concretamente a 7.71 y 6.97 ppm. El mismo efecto, desplazamiento a campos más altos, le sucede al protón del anillo de tiazol que pasa de estar a 8.83 ppm a centrarse es 8.67 ppm. Estos desplazamientos a campos más altos pueden adscribirse a un segundo proceso de protonación en uno de los átomos de nitrógeno del grupo azo. El hecho de que sea necesario añadir más protones para protonar el grupo azo nos indica que la basicidad de los átomos de nitrógeno de este grupo es menor que la del átomo de nitrógeno de la anilina.

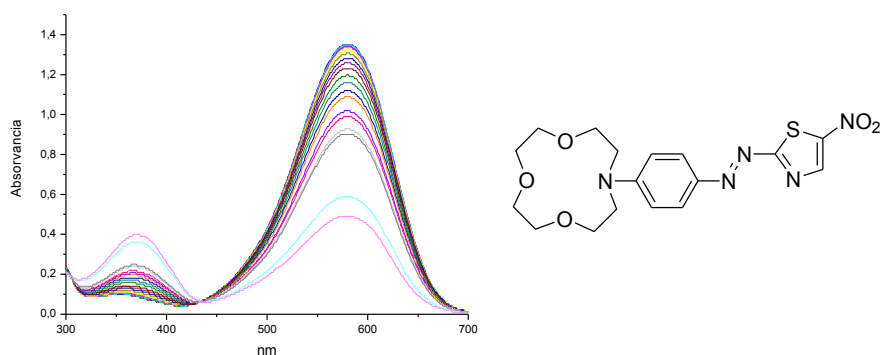


Figura 111. Espectro UV-visible de L^9 en acetonitrilo (1.0×10^{-5} mol dm^{-3}) en presencia de cantidades crecientes de protones.

El receptor L^9 contiene un macrociclo con tres átomos de oxígeno y un átomo de nitrógeno. Al adicionar cantidades crecientes de protones a disoluciones de L^9 en acetonitrilo se observa un desplazamiento hipsocrómico de la banda de transferencia de carga centrada a 574 nm apareciendo, al mismo tiempo, una absorción nueva a 370 nm (ver figura 111). Este desplazamiento hipsocrómico de 206 nm se atribuye a la protonación del átomo de nitrógeno de la anilina que está situado dentro del macrociclo. Adicionalmente, la presencia de un punto

isobéptico a 430 nm, sugiere fuertemente que la protonación solo tiene lugar sobre el átomo de nitrógeno de la anilina y que los otros nitrógenos presentes en la estructura del receptor **L**⁹ no sufren procesos de protonación. Esta protonación preferencial de la anilina es debida los enlaces de hidrógeno que se establecen entre el átomo de nitrógeno protonado y los átomos de oxígeno de la cavidad macrocíclica. Este fenómeno ya ha sido descrito para otros receptores conteniendo el mismo éter corona.¹⁷⁵ La estabilización de la especie protonada mediante los enlaces de hidrógeno se refleja en el hecho de que el logaritmo de la constante de protonación de átomo de nitrógeno de la anilina en **L**⁹ es de $6,88 \pm 0,05$ (obtenido también mediante un tratamiento de mínimos cuadrados de las curvas de valoración). Mediciones de RMN-¹H realizadas con el receptor **L**⁹ en presencia de cantidades crecientes de protones confirmaron los resultados obtenidos con las experiencias UV-visible.

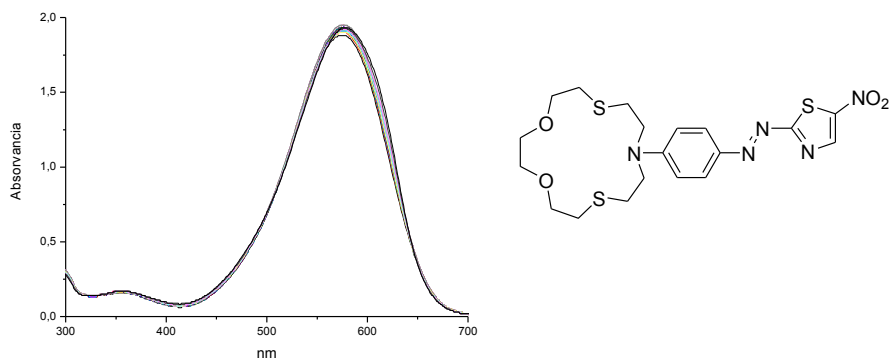


Figura 112. Espectro UV-visible de **L**¹² en acetonitrilo (5.0×10^{-5} mol dm⁻³) en presencia de cantidades crecientes de protones.

Los estudios de protonación llevados a cabo con el receptor **L**¹² mostraron un comportamiento completamente diferente. Las disoluciones del receptor **L**¹² en acetonitrilo (5.0×10^{-5} mol dm⁻³) presentan una banda de transferencia de carga centrada a 575 nm. Al adicionar protones la banda centrada a 575 nm aumenta levemente su intensidad y sufre un pequeño desplazamiento (ver figura 112). Este

¹⁷⁵ J. V. Ros-Lis, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, J. Soto, M. Spieles y K. Rurack, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 10101.

desplazamiento es atribuido a un proceso de protonación de uno de los átomos de nitrógeno del grupo azo. Adicionalmente, la aparición de puntos isobéuticos centrados a 565 y 510 nm nos indica que el receptor L^{12} solamente presenta un equilibrio de protonación. El receptor L^{12} tiene dos átomos de azufre voluminosos rodeando al átomo de nitrógeno de la anilina. Esto hace que la protonación del átomo de nitrógeno de la anilina esté impedida y, así, solamente pueden protonarse los átomos de nitrógeno del grupo azo. Como consecuencia de este proceso de protonación la parte aceptora de la molécula incrementa su carácter lo que explica el desplazamiento batocrómico observado. De las curvas de valoración obtenidas se calcula un valor del logaritmo de la constante de protonación de 3.03 ± 0.01 para el receptor L^{12} . La protonación de uno de los átomos de nitrógeno del grupo azo presente en el receptor L^{12} se confirmó mediante medidas de RMN- 1H . Así, al adicionar un exceso de protones, no se produce ningún tipo de desplazamiento en las señales del macrociclo presente en L^{12} que están en el intervalo 2.50-3.70 ppm. Por el contrario las señales de los protones aromáticos sufren desplazamientos importantes. Así, por ejemplo, el singlete del anillo de tiazol, que en el receptor solo se encuentra centrado a 8.81 ppm, sufre un desplazamiento hasta 8.70 ppm al adicionar protones.

Para tener una visión más correcta de la naturaleza del sistema cromofórico de esta familia de receptores se realizaron cálculos a través de la teoría de la densidad funcional (Density Functional Theory, DFT) con el programa Gaussian 09 (para más detalles ver parte experimental) para L^8 . Así, las energías y las fuerzas de los osciladores de las transiciones electrónicas para el receptor L^8 se calcularon aplicando un formalismo dependiente del tiempo (Time Dependent, TD). Para la conformación *trans* del grupo azo del receptor L^8 los cálculos TD predicen la existencia de una banda de absorción a 562 nm que corresponde con la excitación electrónica más intensa que se puede observar. Esta predicción está de acuerdo con los datos experimentales ya que el receptor L^8 presenta una banda de absorción intensa a 577 nm. Esta transición electrónica es debida a un proceso de transferencia de un electrón del orbital HOMO al LUMO (ver figura 113), que implica una transferencia de carga intraligando (ILCT) que es consistente con un desplazamiento de densidad electrónica del grupo fenilamino hasta el fragmento de tiazol.

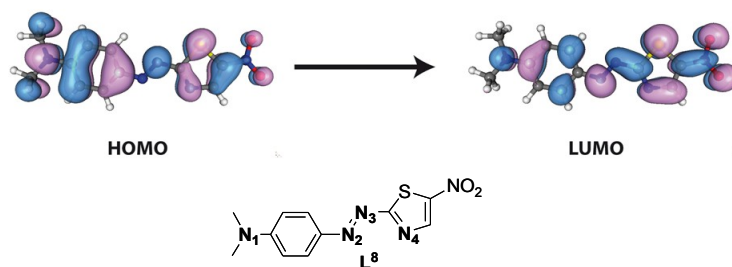


Figura 113. Orbitales moleculares frontera para L^8 obtenidos mediante los cálculos mecánico cuánticos DFT. Estructura del receptor L^8 y la numeración de los átomos de nitrógeno que pueden protonarse

Como hemos visto anteriormente en los estudios de protonación por UV-visible y RMN- ^1H , desde el punto de vista ácido-base, el receptor L^8 posee 4 átomos que pueden potencialmente protonarse: (i) el átomo de nitrógeno de la anilina, (ii) los dos átomos de nitrógeno del grupo azo y (iii) el átomo de nitrógeno del anillo de tiazol. Así, con el objetivo de entender mejor el comportamiento del receptor L^8 frente a la protonación, se estudiaron de una manera teórica mediante cálculos DFT las diferentes protonaciones posibles. De esta forma se han obtenido las energías de las diferentes transiciones electrónicas para las diferentes especies protonadas mediante la aplicación del formalismo TD y se han comparado con la posición de las bandas de absorción obtenidas experimentalmente. La tabla 8 muestra las energías teóricas (λ en nm) para las transiciones ILCT asociadas al receptor L^8 y a las correspondientes especies protonadas. En la tabla las especies L^{8_1} , L^{8_2} , L^{8_3} y L^{8_4} corresponden a las especies protonadas en los átomos de nitrógeno 1, 2, 3 y 4 respectivamente (ver figura 113).

Tabla 8. Energías teóricas para las transiciones electrónicas ILCT para el receptor L^8 , los correspondientes receptores protonados y dos complejos con mercurio(II) (ver texto).

| | L^8 | L^{8_1} | L^{8_2} | L^{8_3} | L^{8_4} | Hg(L^8)-1 | Hg(L^8)-2 |
|-----------------------------|-------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------------|---------------|
| λ_{max} (nm) | 567 | 409 | 572 | 477 | 510 | 613 | 407 |

Comparando los resultados obtenidos mediante cálculos teóricos con los resultados experimentales, las bandas de absorción de los receptores L^8 y L^9 protonados en la anilina que aparecían a 425 y 370 nm están de acuerdo con los cálculos teóricos que predicen un valor de 409 nm para la transición electrónica de

mínima energía en L^8 . Los cálculos predicen pequeños desplazamientos hipsocrómicos cuando se protonan los átomos de nitrógeno 3 y 4, efecto que no hemos observado experimentalmente. Adicionalmente, de los estudios teóricos, la protonación del átomo de nitrógeno 2 es la única que produce un desplazamiento batocrómico de la banda de absorción (de 567 a 572 nm). Este comportamiento está de acuerdo con el observado experimentalmente para el receptor L^{12} que sufre un desplazamiento batocrómico de 25 nm al protonarse.

2.3 Comportamiento UV-visible al coordinar con cationes metálicos

El comportamiento observado en presencia de cationes metálicos diferentes para disoluciones en acetonitrilo de los receptores L^8 - L^{13} puede ser racionalizado de una forma similar a la descrita arriba para los procesos de protonación. Las transiciones ILCT centradas a 575 nm pueden sufrir un desplazamiento batocrómico a 600 nm cuando los cationes interactúan con el grupo azo, aumentando su carácter aceptor. Por el contrario, una coordinación de los cationes metálicos con el átomo de nitrógeno de la anilina puede inducir un desplazamiento hipsocrómico de la banda ILCT. En general, los estudios UV-visible llevados a cabo para los receptores L^8 - L^{13} en acetonitrilo, muestran tres comportamientos diferentes: (i) coordinación selectiva con la anilina, (ii) coordinación selectiva con el grupo azo y (iii) ninguna coordinación. Los distintos modos de coordinación de estos receptores pueden verse en el figura 114.

A continuación, se estudio el comportamiento UV-visible de esta familia de receptores en presencia de cationes metálicos seleccionados (Cd^{2+} , Fe^{3+} , Hg^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} y Zn^{2+}) y se determinaron sus constantes de coordinación mediante valoraciones.

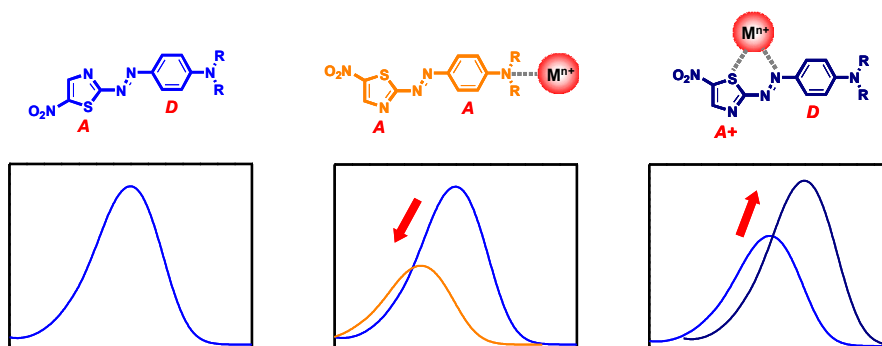


Figura 114. Modos de coordinación y respuesta colorimétrica de los receptores L^8 - L^{13} en presencia de cationes metálicos.

El receptor L^8 , que no tiene ninguna unidad macrocíclica en su estructura, fue el primero que se estudio para emplearlo como modelo frente a la coordinación con cationes metálicos. Así, la adición de cantidades equimolares de los cationes Cd^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} y Zn^{2+} sobre disoluciones del receptor L^8 en acetonitrilo no produjeron ningún cambio significativo en el espectro UV-visible (ver figura 115). Esto es indicativo de que no se produce ninguna interacción significativa entre L^8 y estos cationes metálicos. Por el contrario, la adición de cantidades equimolares de Hg^{2+} induce un desplazamiento batocrómico de la banda de transferencia de carga desde 560 hasta 612 nm junto con la aparición de un hombro centrado a 580 nm (cambio de color de violeta oscuro a azul). Este desplazamiento sugiere que el catión Hg^{2+} está coordinando con los heteroátomos del grupo azo y del anillo de tiazol. La adición del catión Fe^{3+} induce un pequeño desplazamiento hipsocrómico de la banda de absorción de L^8 desde 575 hasta 563 nm junto con la aparición de un hombro a 485 nm (cambio de color de violeta oscuro a rojo-morado). Este desplazamiento hacia el azul en presencia de Fe^{3+} sugiere que este catión esta interaccionando con el átomo de nitrógeno de la anilina.

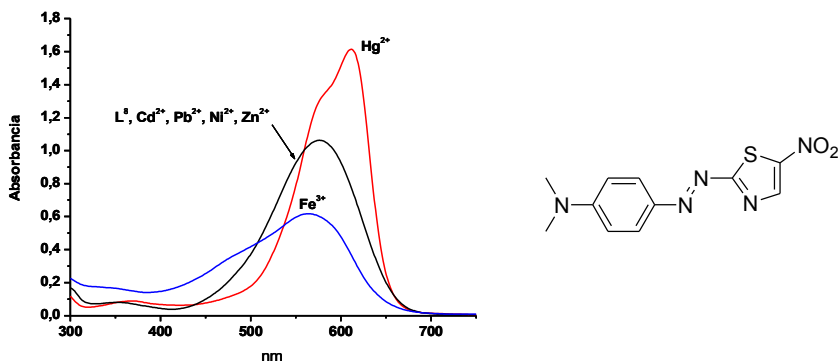


Figura 115. Comportamiento UV-visible del receptor L^8 en acetonitrilo (5.0×10^{-5} mol dm^{-3}) en presencia de un equivalente de los cationes metálicos seleccionados.

A continuación se determinaron las constantes de estabilidad mediante la monitorización de los cambios en el espectro UV-visible al adicionar cantidades crecientes de Hg^{2+} y Fe^{3+} . Así, al adicionar cantidades crecientes de Hg^{2+} a disoluciones del receptor L^8 en acetonitrilo se encontraron puntos isobstéticos claros que sugirieron la formación de complejos de estequiometría 1:1 catión-receptor. Monitorizando los cambios a 610 nm al adicionar Hg^{2+} y mediante un tratamiento no lineal de mínimos cuadrados de la curva de valoración se calculó un valor del logaritmo de la constante de estabilidad para la formación del complejo $[Hg(L^8)]^{2+}$ de 5.51 ± 0.02 (ver tabla 9 para los logaritmos de las constantes de estabilidad con todos los receptores y los cationes Hg^{2+} y Pb^{2+}). También se llevaron a cabo valoraciones análogas con el receptor L^8 y el catión Fe^{3+} (en este caso monitorizando los cambios de la banda a 575 nm) que dieron un valor del logaritmo de la constante de formación del complejo $[Fe(L^8)]^{3+}$ de 4.68 ± 0.02 .

La respuesta observada al adicionar cationes metálicos a disoluciones en acetonitrilo del receptor L^9 (funcionalizado con un macrociclo con tres átomos de oxígeno y un átomo de nitrógeno unidos por cuatro puentes etilénicos) es muy similar a la observada para el receptor L^8 . Así, el catión Hg^{2+} coordina con la parte aceptora del receptor induciendo la aparición de dos bandas nuevas centradas a 623 y 590 nm. La monitorización de los cambios en los espectros UV-visible de L^9 al adicionar cantidades crecientes de Hg^{2+} induce la aparición de puntos

isobésticos que sugiere la formación de complejos de estequiometría 1:1 con un logaritmo de la constante de estabilidad de 4.79 ± 0.02 . Por otra parte, la adición de Fe^{3+} a disoluciones en acetonitrilo del receptor L^9 induce un desplazamiento hipsocrómico de la banda de transferencia de carga de 574 hasta 568 nm junto con la aparición de un hombro a 490 nm que es indicativo de una coordinación con el átomo de nitrógeno de la anilina localizado en la unidad macrocíclica. Lamentablemente, la familia de espectros UV-visible obtenida al adicionar cantidades crecientes de Fe^{3+} sobre disoluciones de L^9 no dan lugar a la formación de puntos isobésticos lo que sugiere la formación de diferentes complejos de coordinación. Finalmente, la adición de los cationes Cd^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} y Zn^{2+} sobre disoluciones del receptor L^9 en acetonitrilo no produjo ningún cambio significativo en el espectro UV-visible indicando que hay una coordinación muy pobre o que no hay ninguna interacción.

Tabla 9. Logaritmos de las constantes de estabilidad de los receptores L^8 - L^{13} con los cationes Hg^{2+} y Pb^{2+} .

| | L^8 | L^9 | L^{10} | L^{11} | L^{12} | L^{13} |
|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Hg^{2+} | 5.51 ± 0.02 | 4.79 ± 0.02 | 5.20 ± 0.02 | 5.33 ± 0.02 | 7.63 ± 0.09 | 4.93 ± 0.02 |
| Pb^{2+} | - | - | - | 6.17 ± 0.05 | - | - |

La respuesta obtenida con los receptores L^{10} y L^{11} frente a cationes metálicos resulto mucho más interesante. Así, la inclusión de éteres corona más grandes en la estructura de estos receptores (L^{10} y L^{11} contienen uno y dos átomos de oxígeno más que el macrociclo en L^9) dirigió la selectividad en la respuesta frente a los cationes más voluminosos como pueda ser el Pb^{2+} . El receptor L^{10} sufre una disminución en la intensidad de la banda de transferencia de carga centrada en 575 nm en presencia de Cd^{2+} que puede ser asignada a una coordinación débil con el átomo de nitrógeno del macrociclo. Una respuesta similar (disminución de intensidad de la banda de absorción a 575 nm) se ha observado en presencia del catión Fe^{3+} . No se pudieron determinar las constantes de estabilidad para la formación de complejos entre receptor L^{10} y los cationes Pb^{2+} y Fe^{3+} por que las valoraciones UV-visible daban un patrón poco definido sin puntos isobésticos. La adición de Hg^{2+} a disoluciones del receptor L^{10} en acetonitrilo dio una respuesta

similar a la observada para L^8 y L^9 . Así, la banda centrada a 575 nm sufre un desplazamiento batocrómico hasta los 622 nm (la nueva banda presenta un hombro a 589 nm). De los estudios de valoración con cantidades crecientes del catión Hg^{2+} se ha determinado un valor del logaritmo de la constante de estabilidad del complejo $[Hg(L^{10})]^{2+}$ de 5.20 ± 0.02 . Como en los receptores anteriores, este desplazamiento batocrómico es asignado a una coordinación preferencial del Hg^{2+} con el grupo azo y con el anillo de tiazol.

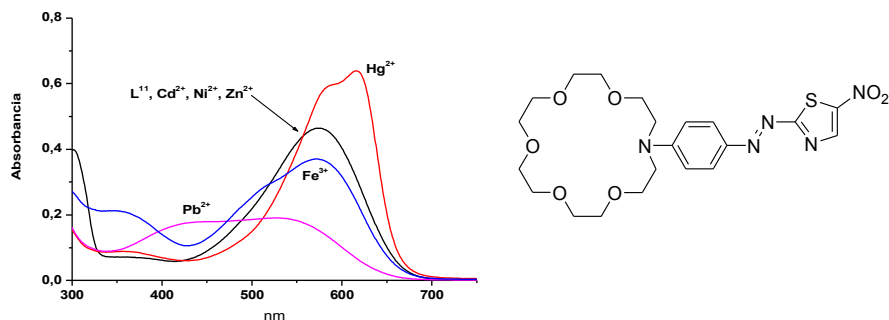


Figura 116. Comportamiento UV-visible del receptor L^{11} en acetonitrilo (2.0×10^{-5} mol dm $^{-3}$) en presencia de un equivalente de los cationes metálicos seleccionados.

El receptor L^{11} es el que mostró una respuesta más selectiva hacia el catión Pb^{2+} . Este receptor contiene el macrociclo más grande y está capacitado para acomodar en su interior a un catión grande como el Pb^{2+} (radio catiónico de 1.19 Å).¹⁷⁶ De hecho, la adición de cantidades equimolares del catión Pb^{2+} a disoluciones del receptor L^{11} en acetonitrilo inducen la aparición de dos bandas desplazadas hacia el azul a 526 y 430 nm junto con una disminución importante en el coeficiente de extinción molar (ver figura 116). Ambos hechos sugieren una coordinación muy fuerte entre el catión Pb^{2+} y el átomo de nitrógeno del macrociclo. El tratamiento por mínimos cuadrados de la curva de valoración nos ha permitido calcular un logaritmo de la constante de estabilidad para la formación del complejo $[Pb(L^{11})]^{2+}$ de $6,17 \pm 0,05$. Aparte de la respuesta obtenida frente al catión Pb^{2+} , la adición del catión Hg^{2+} induce un comportamiento similar al observado con los receptores L^8 -

¹⁷⁶ (a) K. Tsubaki, D. Tanima, Y. Kuroda, K. Fuji y T. Kawabata, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 5797; (b) H. J. Kim, S. H. Kim, J. H. Kim, L. N. Ahn, J. H. Lee, C. -H. Lee y J. S. Kim, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 2782; (c) T. Ábalos, D. Jiménez, M. Moragues, S. Royo, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, J. Soto, A. M. Costero, M. Parra y S. Gil, *Dalton Trans.*, **2010**, 39, 3449; (d) M. Schmittel y H. W. Lin, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 893.

L^{10} (desplazamiento batocrómico con un aumento del coeficiente de extinción molar indicativo de coordinación con la parte aceptora de L^{11}). El tratamiento por mínimos cuadrados de la curva de valoración nos ha permitido calcular un logaritmo de la constante de estabilidad para la formación del complejo $[Hg(L^{11})]^{2+}$ de 5.33 ± 0.02 .

Tal vez la respuesta más interesante ha sido la obtenida con el receptor L^{12} , cuando se compara con la observada para los receptores L^8 - L^{11} . Este receptor ha resultado ser selectivo al catión Hg^{2+} debido a la presencia de dos átomos de azufre en el macrociclo. De hecho, se han descrito en la bibliografía varios ejemplos de receptores cromogénicos y fluorogénicos selectivos para el catión Hg^{2+} conteniendo macrociclos con dos o más átomos de azufre en su estructura.¹⁷⁷ En particular el macrociclo **f** coordina de forma selectiva al catión Hg^{2+} frente a otros cationes metálicos de transición.¹⁷⁸ La presencia de dos átomos de azufre en las cercanías del átomo de nitrógeno de la anilina protege a este último átomo de la coordinación frente a otros cationes que no sean el Hg^{2+} . Así, las disoluciones en acetonitrilo del receptor L^{12} presentan una banda de transferencia de carga centrada a 575 nm. La adición de un equivalente del catión Hg^{2+} induce un desplazamiento hipsocrómico pronunciado de la banda de absorción hasta 406 nm, con un cambio de color destacado de azul a amarillo (ver figura 117). Este desplazamiento hacia el azul junto con la disminución del coeficiente de extinción molar es indicativo de la coordinación selectiva del catión Hg^{2+} con el macrociclo. El tratamiento por mínimos cuadrados de la curva de valoración nos ha permitido calcular un logaritmo de la constante de estabilidad para la formación del complejo $[Hg(L^{12})]^{2+}$ de 7.63 ± 0.09 . El comportamiento de L^{12} en presencia de Hg^{2+} es

¹⁷⁷ (a) E. M. Nolan y S. J. Lippard, *Chem. Rev.*, **2008**, 108, 3443; (b) X. Zhang y J. Huang, *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 6042; (c) Q. Zhao, S. Liu, F. Li, T. Yi y C. Huang, *Dalton Trans.*, **2008**, 3836; (d) H. G. Lee, J. E. Lee y K. S. Choi, *Inorg. Chem. Commun.*, **2006**, 9, 582; (e) S. Tatay, P. Gaviña, E. Coronado y E. Palomares, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 3857; (f) H. Lee y S. S. Lee, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 1393; (g) S. Yoon, E. W. Miller, Q. He, P. H. Do y C. J. Chang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 6658; (h) K. Rurack, U. Resch-Genger, J. L. Bricks y M. Spieles, *Chem. Commun.*, 2000, 2103; (i) C. S. Lim, D. W. Kang, Y. S. Tian, J. H. Han, H. L. Hwang y B. R. Cho, *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 2388.

¹⁷⁸ (a) J. V. Ros-Lis, R. Martínez-Máñez, K. Rurack, F. Sancenón, J. Soto y M. Spieles, *Inorg. Chem.*, **2004**, 43, 5183; (b) A. B. Descalzo, R. Martínez-Máñez, R. Radeglia, K. Rurack y J. Soto, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 3418; (c) M. Yuan, Y. Li, J. Li, C. Li, X. Liu, J. Lv, J. Xu, H. Liu, S. Wang, D. Zhu, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 2313; (d) M. Zhu, M. Yuan, X. Liu, J. Xu, J. Lv, C. Huang, H. Liu, Y. Li, S. Wang y D. Zhu, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 1481 (e) M. Tian y H. Ihmels, *Chem. Commun.*, **2009**, 3175; (f) M. Tian, H. Ihmels y K. Benner, *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 5719; (g) H. H. Wang, L. Xue, Y. -Y. Qian y H. Jiang, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 292; (h) S. Atilgan, I. Kutuk y T. Ozdemir, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 892.

claramente distinto al que hemos encontrado con los receptores L^8 - L^{11} . La presencia de dos átomos de azufre voluminosos en las inmediaciones del átomo de nitrógeno del macrociclo también influye en la respuesta observada con el catión Fe^{3+} . En este caso el catión Fe^{3+} forma complejos con la parte aceptora del receptor L^{12} como queda reflejado en el desplazamiento batocrómico de la banda de transferencia de carga observado (ver figura 117). La presencia de puntos isobéuticos en la valoración nos indica la formación de complejos de estequiometría 1:1 entre L^{12} y el catión Fe^{3+} . El tratamiento por mínimos cuadrados de la curva de valoración nos ha permitido calcular un logaritmo de la constante de estabilidad para la formación del complejo $[Fe(L^{12})]^{3+}$ de 4.27 ± 0.08 .

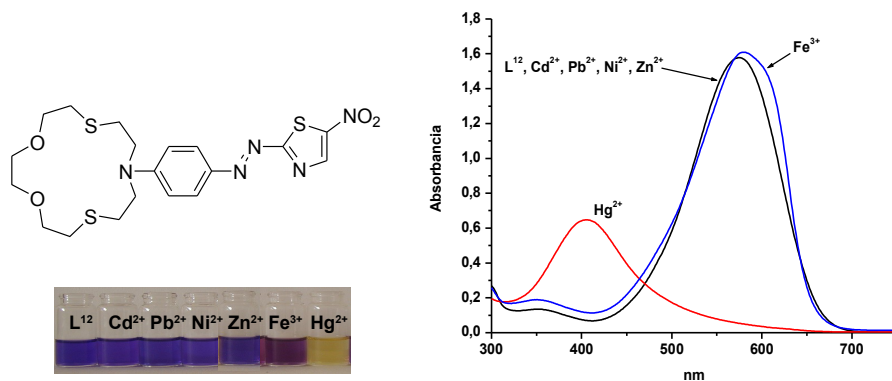


Figura 117. Comportamiento UV-visible del receptor L^{12} en acetonitrilo ($5.0 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) en presencia de un equivalente de los cationes metálicos seleccionados. La figura también muestra los cambios de color observados al adicionar un equivalente de los cationes metálicos

El efecto en la selectividad del cambio en la posición de los átomos de azufre en el macrociclo que se puede observar en los receptores L^{12} y L^{13} . Así, con el receptor L^{13} , la adición de un equivalente del catión Hg^{2+} induce un desplazamiento batocrómico de 10 nm de la banda de transferencia de carga centrada a 560 nm. La aparición de esta nueva banda a 570 nm viene acompañada por la presencia de un hombro ancho centrado a 650 nm. También puede observarse el desarrollo de una nueva absorción centrada a 375 nm (ver figura 118). La presencia de estas bandas parece indicar la formación de dos complejos simultáneos del catión Hg^{2+} con la anilina y con el grupo azo-anillo de tiazol, aunque la intensidad de la banda a 570 y 630 nm parece indicar que la coordinación preferente es con la parte

aceptora del receptor. La disposición espacial de los átomos de azufre en el macrociclo, lejos del átomo de nitrógeno, hace que la interacción del Hg^{2+} con el par electrónico del átomo de nitrógeno del éter corona sea pequeña, lo que se ve reflejado en desplazamientos hipsocrómicos débiles. Ninguno de los demás cationes metálicos fue capaz de inducir cambios significativos en el espectro UV-visible del receptor L^{13} .

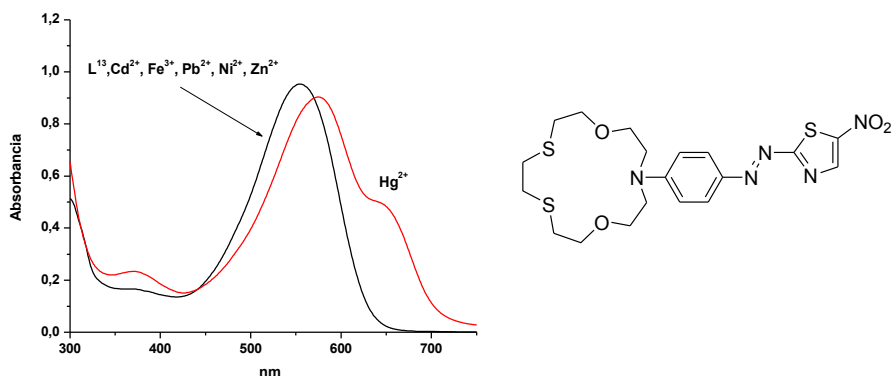


Figura 118. Comportamiento UV-visible del receptor L^{13} en acetonitrilo (4.0×10^{-5} mol dm^{-3}) en presencia de un equivalente de los cationes metálicos seleccionados.

De cara a entender mejor la interacción entre el catión Hg^{2+} y esta familia de receptores se estudiaron, empleando cálculos mecano cuánticos DFT, los dos diferentes modos de coordinación con el receptor L^8 . Como en el caso del estudio teórico de las protonaciones se obtuvieron las energías de las transiciones electrónicas para los diferentes complejos entre L^8 y el catión Hg^{2+} aplicando el formalismo TD. Como hemos visto, tanto los protones como los cationes metálicos producen el mismo efecto electrónico para un receptor dado. Así, ambas especies pueden aceptar densidad electrónica que induce cambios en las energías de los orbitales HOMO y LUMO del receptor siendo esto reflejado en la energía de la banda ILCT. Para estudiar la interacción del receptor L^8 con el catión Hg^{2+} se han elegido dos complejos de coordinación: (i) en el primero el catión coordina con los átomos de nitrógeno 2 y 4 (ver figura 113 para la numeración) mientras que (ii) en el segundo modelo el catión coordina solo con el átomo de nitrógeno 1 que es el de la anilina. En los cálculos teóricos las restantes posiciones de la esfera de coordinación del Hg^{2+} (geometría tetraédrica) han sido ocupadas por moléculas

del disolvente (acetonitrilo). Los cálculos TD para el modelo de coordinación con los átomos de nitrógeno 2 y 4 predicen una banda moderada y otra intensa de naturaleza ILCT a 613 y 576 nm que coinciden bastante bien con lo que se observa experimentalmente (bandas centradas a 610 y 578 nm) para los complejos del catión Hg^{2+} con los receptores L^8 - L^{11} y L^{13} . Además, los cálculos TD para el complejo de coordinación entre el catión Hg^{2+} y el nitrógeno de la anilina predicen la aparición de una banda centrada a 407 nm. Este resultado está muy de acuerdo con los resultados experimentales obtenidos ya que la interacción del catión Hg^{2+} con el receptor L^{12} da lugar a una transición electrónica centrada a 406 nm.

3. CONCLUSIONES

En este trabajo se han sintetizado una familia de receptores (L^8 - L^{13}) funcionalizados con macrociclos de diversos tamaños conteniendo distintos tipos de heteroátomos (oxígeno, azufre, nitrógeno) como unidades coordinantes y un colorante azoico derivado del tiazol como unidad indicadora. Los espectros UV-visible de estos receptores se caracterizan por la presencia de una banda de transferencia de carga centrada a 575 nm y que es responsable del color azul que presentan sus disoluciones en acetonitrilo. Se ha estudiado el comportamiento UV-visible de estos receptores en presencia de protones y de ciertos cationes metálicos dando los siguientes resultados:

1.- Los receptores L^8 - L^{13} tienen cuatro átomos de nitrógeno susceptibles de ser protonados. Estudios de UV-visible nos indican que la protonación del nitrógeno de la anilina induce desplazamientos hipsocrómicos de la banda de transferencia de carga (perdida de carácter dador de la anilina), mientras que la protonación del grupo azo induce desplazamientos batocrómicos (aumenta el carácter aceptor del grupo azo). Experimentos de RMN- 1H y cálculos teóricos mediante DFT confirman los resultados de las medidas UV-visible.

2.- La adición de cationes metálicos (Fe^{3+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} , Pb^{2+} y Hg^{2+}) a disoluciones de los receptores L^8 - L^{13} en acetonitrilo induce una respuesta similar a la obtenida en presencia de protones. Así, una coordinación selectiva del catión con el átomo de nitrógeno de la anilina (colocado en el macrociclo) induce desplazamientos hipsocrómicos de la banda de transferencia de carga, mientras que una coordinación con el grupo azo o con el tiazol induce desplazamientos hipsocrómicos.

3.- El receptor L^{11} presentó una respuesta cromogénica selectiva en presencia del catión Pb^{2+} . La presencia del macrociclo más grande en L^{11} hace que el catión Pb^{2+} coordine selectivamente con el macrociclo induciendo un desplazamiento hipsocrómico significativo de la banda de transferencia de carga.

4.- El receptor L^{12} presentó una respuesta cromogénica selectiva en presencia del

catión Hg^{2+} . La presencia de dos átomos de azufre cerca del átomo de nitrógeno en el macrociclo de L^{12} hace que el catión Hg^{2+} coordine selectivamente con el macrociclo induciendo un desplazamiento hipsocrómico significativo de la banda de transferencia de carga.

4. EXPERIMENTAL

4.1. Materiales y métodos

Todos los reactivos utilizados son comerciales y se usaron sin purificar. Las reacciones sensibles al aire/agua se llevaron a cabo en material de vidrio seco y en atmósfera de argón. El acetonitrilo se secó con CaH y se destiló antes del uso. Las disoluciones de cationes metálicos en acetonitrilo ($5,0 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) fueron preparadas empleando sales de perclorato o triflato de los cationes Cd^{2+} , Fe^{3+} , Hg^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} y Zn^{2+} . Los estudios de protonación de los receptores se realizaron empleando disoluciones de los mismos en acetonitrilo y añadiendo ácido perclórico. El comportamiento UV-visible de los receptores solos y de los receptores en presencia de cationes metálicos se estudió con un espectrómetro Perkin Elmer Lambda 35. Se registraron espectros UV-visibles en presencia de cantidades equimolares de todos los receptores y de los cationes metálicos correspondientes.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C se realizaron con un espectrómetro Varian Gemini. Se emplearon como referencias internas el TMS y el CHCl_3 residual que contiene el CDCl_3 . También se realizaron estudios de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C en presencia de protones. En estos estudios de protonación el receptor correspondiente (en concentración $1,0 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) se disolvió en acetonitrilo deuterado y fue valorado con ácido perclórico.

4.2. Síntesis de los receptores L^8 - L^{13}

La síntesis de los macrociclos 10-fenil-10-aza-1,4,7-trioxaciclododecano (**c**), 13-fenil-13-aza-1,4,7,10-tetraoxaciclopentadecano (**d**), 16-fenil-16-aza-1,4,7,10,13-pentaoxacicloheptadecano (**e**), 10-fenil-10-aza-1,4-dioxa-7,13-ditiaciclopentadecano (**f**) y 4-fenil-4-aza-1,7-dioxa-10,13-ditiaciclopentadecano (**g**) han sido publicadas previamente y se describen en el apartado anterior de esta tesis.¹⁷⁹ También ha sido publicada la síntesis de los receptores L^8 y L^{10} .^{7,9}

¹⁷⁹ D. Jiménez, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, J. V. Ros-Lis, J. Soto, A. Benito y E. García-Breijo, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2005**, 2393.

4.2.1. Procedimiento general para la síntesis de los receptores L⁸-L¹³:

El 2-amino-5-nitrotiazol (**a**) se diazota con NaNO₂/HCl y posteriormente se hace reaccionar con la *N,N*-dimetilaniolina (**b**) o con los correspondientes fenil-macrociolos (**c-g**) disueltos en H₂O/ácido acético dando lugar a los receptores L⁸-L¹³ que se aíslan en forma de sólidos azules.

4.2.2. Síntesis de L⁸: En un matraz de fondo redondo se coloca el 2-amino-5-nitrotiazol (**a**, 1320 mg, 9.1 mmol) y se disuelve en 50 mL de una mezcla ácido acético-agua 5:1 (v/v). El crudo se enfría con un baño de hielo y, después, se añade NaNO₂ (628 mg, 9.1 mmol) disuelto en agua (15 mL). Después de 10 minutos se añade, gota a gota, la *N,N*-dimetilaniolina (**b**, 1000 mg, 8.26 mmol) disuelta en 50 mL de HCl-agua 5:1 (v/v). La reacción se deja en agitación durante 30 minutos en el baño de hielo y luego otros 60 minutos a temperatura ambiente. El crudo de reacción se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL) y las fases orgánicas se lavan una disolución acuosa de NaHCO₃. El crudo se concentra con un rotavapor y el aceite obtenido se purifica mediante una cromatografía en columna empleando alúmina como fase estacionaria y CH₂Cl₂-CH₃CN 9:1 (v/v) como eluyente. El receptor final L⁸ (1373 mg, 4.96 mmol) se aísla como un sólido azul oscuro. Rendimiento: 60%. RMN-¹H (300 MHz, DMSO-D₆): δ = 3.20 (6H, s, N-(CH₃)₂), 6.77 (2H, d, C₆H₄), 7.91 (2H, d, C₆H₄), 8.58 (1H, s, tiazol). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 40.3, 112.7, 143.1, 143.8, 147.0, 154.2, 181.4. HRMS calculado para C₁₁H₁₁N₅O₂S, 207.0633, encontrado 207.0689.

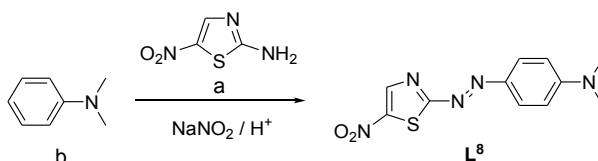


Figura 119. Procedimiento general para la síntesis del receptor L⁸.

4.2.2. Síntesis de L⁹: En un matraz de fondo redondo se coloca el 2-amino-5-nitrotiazol (**a**, 100 mg, 0.69 mmol) y se disuelve en 5 mL de una mezcla ácido acético-agua 5:1 (v/v). El crudo se enfría con un baño de hielo y, después, se añade NaNO₂ (47.6 mg, 0.69 mmol) disuelto en agua (1.5 mL). Después de 10 minutos se

añade, gota a gota, el 10-fenil-10-aza-1,4,7-trioxaciclododecano (**c**, 158 mg, 0.63 mmol) disuelto en 5 mL de HCl-agua 5:1 (v/v). La reacción se deja en agitación durante 30 minutos en el baño de hielo y luego otros 60 minutos a temperatura ambiente. El crudo de reacción se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 20 mL) y las fases orgánicas se lavan una disolución acuosa de NaHCO_3 . El crudo se concentra con un rotavapor y el aceite obtenido se purifica mediante una cromatografía en columna empleando alúmina como fase estacionaria y CH_2Cl_2 - CH_3CN 9:1 (v/v) como eluyente. El receptor final **L**⁹ (102.5 mg, 0.25 mmol) se aísla como un sólido azul oscuro. Rendimiento: 40%. RMN-¹H (300 MHz, DMSO-D_6): δ = 3.65 (8H, s, O- CH_2 -O), 3.76 (4H, t, N- CH_2 -O), 3.80 (4H, t, O- CH_2 -O), 6.78 (2H, d, C_6H_4), 7.91 (2H, d, C_6H_4), 8.58 (1H, s, tiazol). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl_3): δ = 53.5, 70.0, 70.4, 71.3, 112.7, 143.1, 143.8, 147.0, 154.2, 181.4. HRMS calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$, 407.1263, encontrado 407.1275.

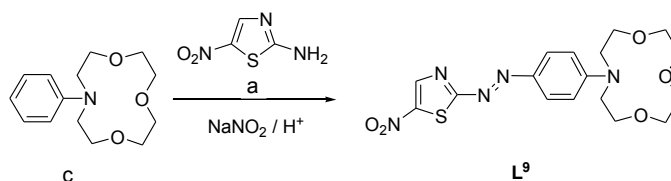


Figura 120. Procedimiento general para la síntesis del receptor **L**⁹.

4.2.3. Síntesis de **L¹⁰:** En un matraz de fondo redondo se coloca el 2-amino-5-nitrotiazol (**a**, 100 mg, 0.69 mmol) y se disuelve en 5 mL de una mezcla ácido acético-agua 5:1 (v/v). El crudo se enfría con un baño de hielo y, después, se añade NaNO_2 (47.6 mg, 0.69 mmol) disuelto en agua (1.5 mL). Después de 10 minutos se añade, gota a gota, el 13-fenil-13-aza-1,4,7,10-tetraoxaciclopentadecano (**d**, 186 mg, 0.63 mmol) disuelto en 5 mL de HCl-agua 5:1 (v/v). La reacción se deja en agitación durante 30 minutos en el baño de hielo y luego otros 60 minutos a temperatura ambiente. El crudo de reacción se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 20 mL) y las fases orgánicas se lavan una disolución acuosa de NaHCO_3 . El crudo se concentra con un rotavapor y el aceite obtenido se purifica mediante una cromatografía en columna empleando alúmina como fase estacionaria y CH_2Cl_2 - CH_3CN 9:1 (v/v) como eluyente. El receptor final **L**¹⁰ (117 mg, 0.26 mmol) se aísla como un sólido azul oscuro. Rendimiento: 41%. RMN-¹H (300 MHz, DMSO-D_6): δ = 3.65 (4H, s, O-

CH₂-O), 3.68 (12H, m, O-CH₂-O y N-CH₂-O), 3.83 (4H, t, O-CH₂-O), 6.79 (2H, d, C₆H₄), 7.89 (2H, d, C₆H₄), 8.56 (1H, s, tiazol). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 53.1, 68.3, 70.1, 70.5, 71.3, 112.9, 142.8, 143.6, 147.2, 154.1, 181.7. HRMS calculado para C₁₉H₂₅N₅O₆S, 451.1526, encontrado 451.1511.

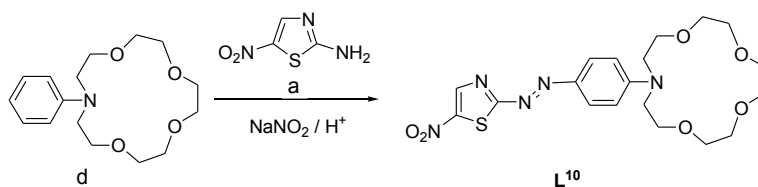


Figura 121. Procedimiento general para la síntesis del receptor L¹⁰.

4.2.4. Síntesis de L¹¹: En un matraz de fondo redondo se coloca el 2-amino-5-nitrotiazol (**a**, 100 mg, 0.69 mmol) y se disuelve en 5 mL de una mezcla ácido acético-agua 5:1 (v/v). El crudo se enfría con un baño de hielo y, después, se añade NaNO₂ (47.6 mg, 0.69 mmol) disuelto en agua (1.5 mL). Después de 10 minutos se añade, gota a gota, el 16-fenil-16-aza-1,4,7,10,13-pentaoxacycloheptadecano (**e** 213.6 mg, 0.63 mmol) disuelto en 5 mL de HCl-agua 5:1 (v/v). La reacción se deja en agitación durante 30 minutos en el baño de hielo y luego otros 60 minutos a temperatura ambiente. El crudo de reacción se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL) y las fases orgánicas se lavan una disolución acuosa de NaHCO₃. El crudo se concentra con un rotavapor y el aceite obtenido se purifica mediante una cromatografía en columna empleando alúmina como fase estacionaria y CH₂Cl₂-CH₃CN 9:1 (v/v) como eluyente. El receptor final L¹¹ (139 mg, 0.28 mmol) se aísla como un sólido azul oscuro. Rendimiento: 45%. RMN-¹H (300 MHz, DMSO-D₆): δ = 3.71-3.85 (24H, m, O-CH₂-O y N-CH₂-O), 6.80 (2H, d, C₆H₄), 7.93 (2H, d, C₆H₄), 8.60 (1H, s, tiazol). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 51.2, 68.4, 70.7, 70.9, 113.0, 143.5, 144.2, 147.6, 153.9, 183.5. HRMS calculado para C₂₁H₂₉N₅O₇S, 495.1788, encontrado 495.1769.

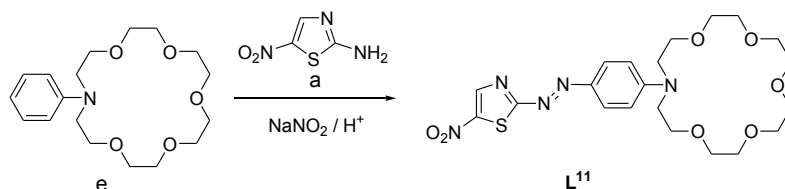


Figura 122. Procedimiento general para la síntesis del receptor L¹¹.

4.2.5. Síntesis de L¹²: En un matraz de fondo redondo se coloca el 2-amino-5-nitrotiazol (**a**, 100 mg, 0.69 mmol) y se disuelve en 5 mL de una mezcla ácido acético-agua 5:1 (v/v). El crudo se enfría con un baño de hielo y, después, se añade NaNO₂ (47.6 mg, 0.69 mmol) disuelto en agua (1.5 mL). Después de 10 minutos se añade, gota a gota, el 10-fenil-10-aza-1,4-dioxa-7,13-ditiaciclo-pentadecano (**f**, 206 mg, 0.63 mmol) disuelto en 5 mL de HCl-agua 5:1 (v/v). La reacción se deja en agitación durante 30 minutos en el baño de hielo y luego otros 60 minutos a temperatura ambiente. El crudo de reacción se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL) y las fases orgánicas se lavan una disolución acuosa de NaHCO₃. El crudo se concentra con un rotavapor y el aceite obtenido se purifica mediante una cromatografía en columna empleando alúmina como fase estacionaria y CH₂Cl₂-CH₃CN 9:1 (v/v) como eluyente. El receptor final L¹² (145 mg, 0.3 mmol) se aísla como un sólido azul oscuro. Rendimiento: 48%. RMN-¹H (300 MHz, DMSO-D₆): δ = 2.76 (4H, t, S-CH₂-S), 2.93 (4H, t, S-CH₂-S), 3.63 (4H, s, O-CH₂-O), 3.80 (8H, m, S-CH₂-N y O-CH₂-O), 6.78 (2H, d, C₆H₄), 7.92 (2H, d, C₆H₄), 8.60 (1H, s, tiazol). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 29.6, 31.7, 52.4, 70.8, 74.4, 112.4, 143.5, 144.5, 147.6, 154.7, 182.1. HRMS calculado para C₁₉H₂₅N₅O₄S₃, 483.1069, encontrado 483.1075.

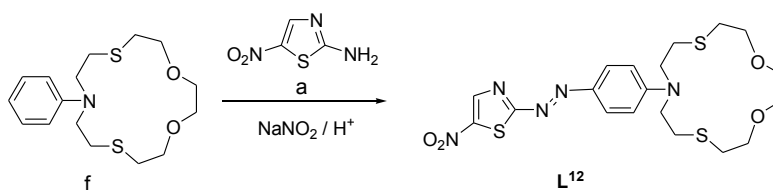


Figura 123. Procedimiento general para la síntesis del receptor L¹².

4.2.6. Síntesis de L¹³: En un matraz de fondo redondo se coloca el 2-amino-5-nitrotiazol (**a**, 100 mg, 0.69 mmol) y se disuelve en 5 mL de una mezcla ácido acético-agua 5:1 (v/v). El crudo se enfría con un baño de hielo y, después, se añade NaNO₂ (47.6 mg, 0.69 mmol) disuelto en agua (1.5 mL). Después de 10 minutos se añade, gota a gota, el 4-fenil-4-aza-1,7-dioxa-10,13-ditiaciclo-pentadecano (**g**, 206 mg, 0.63 mmol) disuelto en 5 mL de HCl-agua 5:1 (v/v). La reacción se deja en agitación durante 30 minutos en el baño de hielo y luego otros 60 minutos a temperatura ambiente. El crudo de reacción se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL) y las fases orgánicas se lavan una disolución acuosa de NaHCO₃. El crudo se concentra

con un rotavapor y el aceite obtenido de purifica mediante una cromatografía en columna empleando alúmina como fase estacionaria y $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-CH}_3\text{CN}$ 9:1 (v/v) como eluyente. El receptor final L^{13} (121 mg, 0.25 mmol) se aísla como un sólido azul oscuro. Rendimiento: 40%. RMN- ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 2.80 (4H, t, S- $\text{CH}_2\text{-S}$), 2.91 (4H, t, S- $\text{CH}_2\text{-S}$), 3.73 (4H, s, O- $\text{CH}_2\text{-O}$), 3.87 (8H, m, S- $\text{CH}_2\text{-N}$ y O- $\text{CH}_2\text{-O}$), 6.77 (2H, d, C_6H_4), 7.93 (2H, d, C_6H_4), 8.59 (1H, s, tiazol). RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 31.8, 33.0, 51.6, 70.5, 72.7, 112.4, 142.7, 143.8, 147.3, 154.7, 182.3. HRMS calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_3$, 483.1069, encontrado 483.1057.

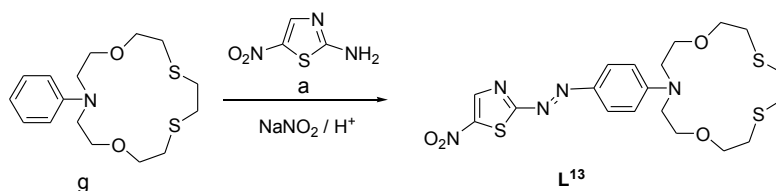


Figura 124. Procedimiento general para la síntesis del receptor L^{13} .

4.3. Cálculos mecano cuánticos

Los cálculos mecano cuánticos fueron realizados empleando el programa Gaussian 09 usando la función B3LYP y la aproximación de la convergencia cuadrática.¹⁸⁰ Los conjuntos electrónicos doble- ζ propuestos por Ahlrichs y colaboradores fueron aplicados a todos los átomos, excepto para el átomo de mercurio donde se aplicó la valencia doble- ζ propuesta por Dunning y Huzinaga y los pseudopotenciales de electrón de Los Alamos.¹⁸¹ Las geometrías de todos los receptores han sido previamente optimizadas. Para optimizar y minimizar el tiempo de cálculo, el esqueleto orgánico formado por la anilina, el grupo azo y el anillo de tiazol (que conforman la base de la banda de transferencia de carga) se ha congelado en los complejos metálicos. Las energías y las fuerzas del oscilador en las distintas transiciones electrónicas se han obtenido mediante cálculos aplicando el formalismo dependiente del tiempo (TD).¹⁸² En estos casos, un modelo continuo polarizable con

¹⁸⁰ (a) A. D. Becke, *Phys. Rev. A*, **1988**, 38, 3098; (b) C. Lee, W. Yang y R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, **1988**, 37, 785; (c) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **1993**, 98, 5648.

¹⁸¹ (a) A. Schaefer, A. Horn y R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.*, **1992**, 97, 2571; (b) P. J. Hay y W. R. Wadt, *J. Chem. Phys.*, **1985**, 82, 270; (c) GAUSSIAN 09; Gaussian, Inc.: Pittsburg, PA, **2009**.

¹⁸² M. E. Casida, C. Jamorski, K. C. Casida, D. R. Salahub, *J. Chem. Phys.* **1998**, 108, 4439.

los parámetros correspondientes al acetonitrilo se ha empleado con el objeto de simular los efectos electrónicos del disolvente.¹⁸³

¹⁸³ J. Tomasi, B. Mennucci y R. Cammi, *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 2999.

Capítulo IV: SÍNTESIS Y ESTUDIO DEL EMPLEO DE TIOSEMICARBAZONAS FUNCIONALIZADAS CON HETEROCICLOS PARA EL RECONOCIMIENTO MOLECULAR DE ANIONES

1. INTRODUCCION Y OBJETIVOS

La mayor parte de la química supramolecular de aniones se ha desarrollado sobre la base de las interacciones electrostáticas y de la formación de enlaces de hidrógeno entre el receptor y el sustrato. En particular, los receptores de aniones suelen contener fragmentos de NH que actúan como donantes en enlaces de hidrógeno con el anión. Estos enlaces son direccionales, una característica que permite el diseño de receptores capaces de diferenciar entre aniones con diferentes geometrías.

Los grupos urea y tiourea han demostrado ser excelentes unidades de coordinación de aniones en forma de Y, con buena interacción con aniones como carboxilatos, a través de la formación de dos enlaces de hidrógeno. De todos los grupos capaces de generar enlaces de hidrógeno, los derivados de feniltiourea han sido objeto de intensas investigaciones por el papel que juegan en la construcción de receptores de aniones.¹⁸⁴ Este interés se ha incrementado debido a los avances recientes en los que las tioureas se usan como organocatalizadores a través de la formación de enlaces de hidrógeno.¹⁸⁵

Obviamente, la capacidad de formar enlaces de hidrógeno del grupo tiourea es un

¹⁸⁴ Ver como ejemplos: (a) P. A. Gale, S. E. García-Garrido y J. Garric, *J. Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 151; (b) S. Devaraj, D. Saravanakumar y M. Kandaswamy, *Sensors Actuators B Chem.* **2009**, 136, 13; (c) Z. Li, F. -Y. Wu, L. Guo, A. -F. Li y Y. B. Jiang, *J. Phys. Chem. B* **2008**, 112, 7071; (d) J. V. Ros-Lis, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, J. Soto, K. Rurack y H. Weißhoff, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 17, 2449; (e) L. Nie, Z. Li, J. Han, X. Zhang, R. Yang, W. -X. Liu, F. -Y. Wu, J. -W. Xie, Y. -F. Zhao e Y. -B. Jiang, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6449.

¹⁸⁵ A. G. Doyle y E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* 2007, 107, 5713.

parámetro importante, y depende de la acidez de los protones NH y el número de sitios de unión. Desde el punto de vista estructural, un método eficaz y directo para modular la acidez es la introducción de sustituyentes en el esqueleto del receptor capaces de retirar o ceder densidad electrónica.¹⁸⁶ Por otra parte, estudios experimentales y teóricos han demostrado que la sustitución de anillos de benceno por anillos heteroaromáticos de cinco átomos, como tiofeno, pirrol y tiazol, da lugar a una mayor deslocalización electrónica intramolecular. Si bien la aromaticidad del heteroaromático afecta a la transferencia de electrones entre el donante y el receptor, el carácter rico en electrones o deficiente en electrones de los sistemas heterociclos puede también desempeñar un papel importante en la determinación de la capacidad donante y aceptora de los sustituyentes: heterociclos ricos en electrones actúan como donantes y heterociclos deficientes en electrones actúan como aceptores.¹⁸⁷

Por otra parte, y dentro de la familia de heterociclos aromáticos de cinco miembros, el tiofeno es probablemente uno de los menos empleados en el desarrollo de quimiosensores para aniones.¹⁸⁸ A pesar de esto, los tiofenos son compuestos heterocíclicos ampliamente utilizados en diversas industrias. Por ejemplo, los derivados de tiofeno se utilizan para la fabricación de colorantes, compuestos aromáticos, y derivados farmacéuticos. Por otra parte, los politiofenos han atraído la atención en aplicaciones como dispositivos electrónicos, óptica no lineal, almacenamiento de energía, dispositivos electrocrómicos o sensores electroquímicos.¹⁸⁹ Recientemente, se ha publicado la síntesis y caracterización de nuevos sistemas heterocíclicos π -conjugados para varios usos ópticos no

¹⁸⁶ (a) V. Amendola, *Chem. Res.* **2006**, 39, 343; (b) S. Camiolo, P. A. Gale, M. B. Hursthouse y M. E. Light, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 741; (c) T. Gunnlaugsson, P. E. Kruger, P. Jensen, F. M. Pfeffer y G. M. Hussey, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8909; (d) D. Esteban-Gomez, L. Fabbrizzi y M. Licchelli, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5717; (e) L.S. Evans, P. A. Gale, M. E. Light y R. Quesada, *New J. Chem.* **2006**, 30, 1019.

¹⁸⁷ (a) M. M. M. Raposo, A. M. R. C. Sousa, G. Kirsch, P. Cardoso, M. Belsey, E. de Matos Gomes y A. M. C. Fonseca, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3681; (b) M. M. Oliva, J. Casado, M. M. M. Raposo, A. M. C. Fonseca, H. Hartmann, V. Hernández y J. T. L. Navarrete, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7509; (c) R. M. F. Batista, S. P. G. Costa, M. Belsey y M. M. M. Raposo, *Tetrahedron* **2007**, 63, 4258; (d) R. M. F. Batista, S. P. G. Costa, M. Belsey y M. M. M. Raposo, *Tetrahedron* **2007**, 63, 9842.

¹⁸⁸ (a) R. E. Pennigton, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 2055; (b) G. H. Jeffery, R. Parker y A. I. Vogel, *J. Chem. Soc.* **1961**, 570; (c) H. Wynberg, *Acc. Chem. Res.* **1971**, 4, 65.

¹⁸⁹ (a) J. Roncali, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 711; (b) A. Mishra, C. Q. Ma y P. Bauerle, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 1141. (c) G. S. He, L. S. Tan, Q. Zeng y P. N. Prasad, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 1245.

lineales,¹⁹⁰ OLEDs,¹⁹¹ y sensores colorimétricos y/o fluorogénicos.¹⁹²

Así, en el presente capítulo se aborda la síntesis, caracterización y estudios de coordinación de nueve feniltiosemicarbazonas funcionalizadas con diferentes heterociclos conteniendo tioureas como unidades coordinantes. La síntesis de esta familia de tiosemicarbazonas se fue realizada por M. M. M. Raposo en el Centro de Química de la Universidad de Minho en Braga, Portugal. Estos receptores son capaces de detectar aniones a través de tres canales de medición: mediante cambios de color, cambios de fluorescencia y desplazamientos de los potenciales redox. Además, el empleo de feniltiosemicarbazonas como unidades coordinantes para el desarrollo de sensores de aniones ha sido poco empleado¹⁹³ y también hay pocos ejemplos de sensores de aniones con feniltioureas funcionalizadas con heterociclos.¹⁹⁴

¹⁹⁰ Ver referencias 185-189.

¹⁹¹ (a) J. Pina, J. Seixas de Melo, H. D. Burrows, R. M. F. Batista, S. P. G. Costa y M. M. M. Raposo, *J. Phys. Chem. A* **2007**, 111, 8574; (b) J. Pina, J. S. S. de Melo, R. M. F. Batista, S. P. G. Costa y M. M. M. Raposo, *J. Phys. Chem. B* **2010**, 114, 4964.

¹⁹² (a) R. M. F. Batista, E. Oliveira, S. P. G. Costa, C. Lodeiro y M. M. M. Raposo, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3201; (b) S. P. G. Costa, E. Oliveira, C. Lodeiro y M. M. M. Raposo, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5258; (c) S. P. G. Costa, R. M. F. Batista y M. M. M. Raposo, *Tetrahedron* **2008**, 64, 9733; (d) R. M. F. Batista, E. Oliveira, C. Nuñez, S. P. G. Costa, C. Lodeiro y M. M. M. Raposo, *J. Phys. Org. Chem.* **2009**, 22, 362; (e) C. I. C. Esteves, A. M. F. Silva, M. M. M. Raposo y S. P. G. Costa, *Tetrahedron* **2009**, 65, 9373.

¹⁹³ (a) M. Bonizzoni, L. Fabbrizzi, A. Taglietti y F. Tiengo, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 3567; (b) V. Amendola, M. Boiocchi, L. Fabbrizzi y L. Mosca, *Chem. Eur. J.*, **2008**, 14, 9683.

¹⁹⁴ L. S. Evans, P. A. Gale, M. E. Light y R. Quesada, *Chem. Commun.*, **2006**, 965.

2. RESULTADOS Y DISCUSION

2.1. Procedimiento general para la síntesis de los receptores L¹⁴-L²².

La síntesis de esta familia de tiosemicarbonas se basa en reacciones de condensación entre diversos aldehídos y una amina primaria funcionalizada con una tiourea.

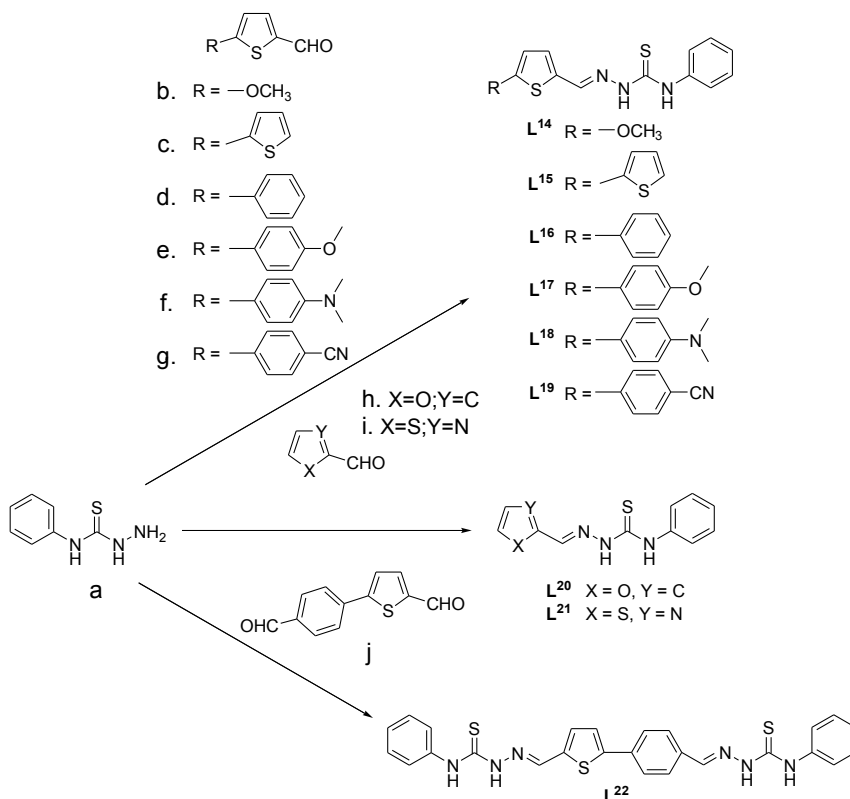


Figura 125. Síntesis y estructuras de los receptores L¹⁴-L²².

Así se parte de los aldehídos **b-j** que están funcionalizados con unidades con distintas propiedades dadoras oceptoras de electrones como son los grupos alcoxi, *N,N*-dialquilamino y ciano. Estos grupos, de distinta naturaleza electrónica, están integrados en un sistema π conjugado conteniendo una unidad coordinante de aniones (feniltiosemicarbona) y se han empleado para evaluar la influencia que pueden tener en las propiedades coordinantes de los receptores. Esta nueva

familia de receptores de aniones compuesta por los ligandos **L**¹⁴-**L**²² se prepararon (con buenos rendimientos en el entorno del 50-89%, ver parte experimental) mediante una condensación de Schiff entre la 4-fenil-3-tiosemicarbacida (**a**) y los diferentes aldehídos (**b-j**) en metanol a temperatura ambiente o en etanol a 50°C (ver figura 125).

Los aldehídos **c**, **d**, **h** y **i** son comerciales, mientras que los compuestos **b**, **e**, **f**, **g** y **j** fueron sintetizados previamente. Así, el aldehído **b** se preparó mediante una reacción de metalación del 2-metoxitiofeno seguida de una formilación con dimetilformamida.¹⁹⁵ Por el contrario los aldehídos **e-g** y **j** se prepararon mediante una reacción de acoplamiento de Suzuki entre ácidos hetero(aril) borónicos y bromuros hetero(arilicos).¹⁹⁶ Los receptores finales han sido extensamente caracterizados mediante RMN-¹H, RMN-¹³C, IR y masas de alta resolución (ver parte experimental).

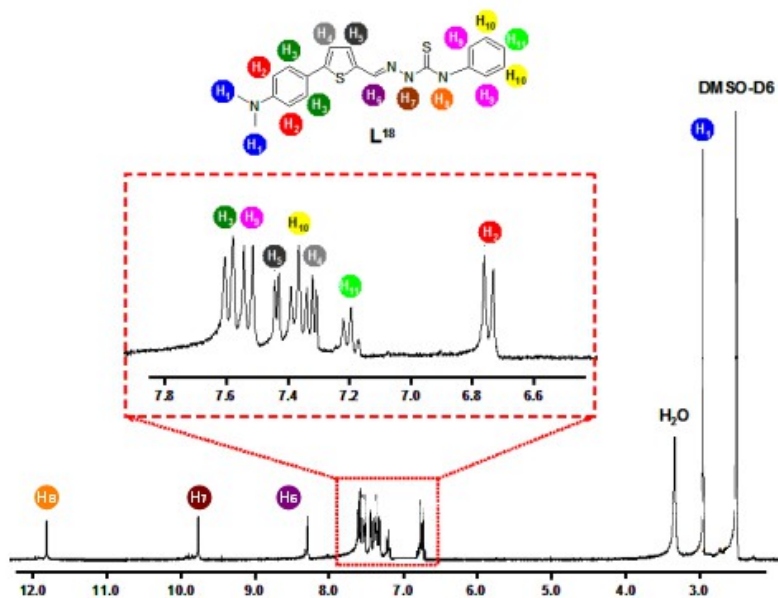


Figura 126. Espectro de RMN-¹H del receptor **L**¹⁸ en DMSO-D6.

¹⁹⁵ R. M. F. Batista, S. P. G. Costa, M. Belsley, C. Lodeiro y M. M. M. Raposo, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 9230.

¹⁹⁶ S. P. G. Costa, R. M. F. Batista, P. Cardoso, M. Belsey y M. M. M. Raposo, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 17, 3938.

Los espectros de RMN-¹H de esta familia de tiosemicarbazonas (**L**¹⁴-**L**²²) se caracterizan por la presencia de varios singletes en la zona de campos bajos correspondientes a la tiourea y a la imina. Así, los estudios de RMN-¹H en cloroformo deuterado muestran que el protón del grupo imina (CH=N) en esta familia de receptores aparece en el rango de 7.80-8.40 ppm como un singlete fino mientras que los protones de la tiourea (N-H) aparecen en el intervalo de 9.00-10.20 ppm como dos singletes. Si consideramos toda la familia de compuestos, las mayores variaciones en δ se han encontrado para los protones NH adyacentes a los anillos heterocíclicos (tiofeno, tiazol, y furano) funcionalizados con grupos capaces de retirar o ceder densidad electrónica ($\Delta\delta = 2.20$ ppm). Por otra parte, los protones CH=N fueron los menos afectados por los sustituyentes ($\Delta\delta = 0.60$ ppm), mientras que los protones NH adyacentes al anillo de fenilo monosustituido muestran una variación más pronunciada con $\Delta\delta = 1,20$ ppm.

Como ejemplo, en la figura 126 se puede observar el espectro de RMN-¹H del receptor **L**¹⁸ en dimetilsulfóxido deuterado. Así, los metilos de la agrupación *N,N*-dimetilaniлина aparecen como un singlete a 3.00 ppm. Los protones del anillo aromático 1,4-disustituido aparecen como dobletes con una constante de acoplamiento de 7 Hz a 6.74 y 7.58 ppm. Los protones del anillo aromático monosustituido aparecen como un doblete centrado a 7.53 ppm (2 protones) y como dos tripletes centrados a 7.39 (2 protones) y a 7.20 (1 protón) ppm. Las ultimas señales aromáticas corresponden a los protones del tiofeno 2,5-disustituido que aparecen como dobletes finos (1 protón cada una de las señales) centrados a 7.44 y 7.25 ppm. En la zona a campos bajos aparecen los singletes del protón del grupo imina centrado a 8.28 ppm y los dos protones de la tiourea centrados a 9.77 y 11.80 ppm.

2.2 Comportamiento UV-visible al coordinar con aniones

Las disoluciones en acetonitrilo de los receptores **L**¹⁴-**L**²² (5.0×10^{-5} mol dm⁻³) presentan una banda de absorción intensa ($\log \epsilon \approx 4.5$) en la región de 326 a 407 nm. Los datos espectroscópicos más importantes de esta familia de receptores se pueden observar en la tabla 10.

La posición de la banda de absorción en el visible para esta familia de receptores es función del tipo y número de los heterociclos y de los sustituyentes de estos. Así, el receptor **L**²¹ muestra una banda de absorción centrada a 326 nm. Al cambiar el anillo de tiazol del receptor **L**²¹ por uno de furano (receptor **L**²⁰) o por un tiofeno (receptor **L**¹⁴) se producen desplazamientos batocrómicos de la banda de absorción a 341 nm y 354 para **L**²⁰ y **L**¹⁴ respectivamente. Sin embargo, los desplazamientos más importantes se obtuvieron mediante la inclusión de otro anillo aromático en la estructura. Estos cambios son una consecuencia directa de un aumento de la conjugación en la molécula final y de la inclusión en la estructura de la misma de grupos con capacidad dadora o aceptora de electrones. De esta forma, el receptor **L**¹⁶ que contiene dos anillos de tiofeno unidos mediante un enlace covalente presenta una banda de absorción centrada a 371 nm, mientras que el receptor **L**¹⁹, que esta funcionalizado con un anillo de benceno 1,4-disustituido con un grupo ciano (capaz de retirar densidad electrónica) absorbe a 382 nm. Por último, la presencia de un grupo dador de electrones como el *N,N*-dimetilamino en el receptor **L**¹⁸, induce un desplazamiento batocrómico más pronunciado con la banda de absorción centrada a 407 nm ya en plena zona visible del espectro electromagnético.

Tabla 10. Datos espectroscópicos para los compuestos **L**¹⁴-**L**²²

| Receptor | λ_{abLH} (nm) | $\lambda_{\text{abL}^{-a}}$ (nm) | Log ϵ (LH) | λ_{emLH} (nm) | $\lambda_{\text{emL}^{-a}}$ (nm) | ϕ | $\Delta\lambda$ (nm) | $\Delta\nu_{(\text{ab-em})}$ (cm ⁻¹) |
|------------------------|------------------------------|----------------------------------|---------------------|------------------------------|----------------------------------|--------|----------------------|--|
| L ¹⁴ | 354 | 395 | 4,58 | 415 | 480 | 0.0027 | 61 | 4150 |
| L ¹⁵ | 381 | 440 | 4,64 | 452 | 525 | 0.0068 | 71 | 4120 |
| L ¹⁶ | 371 | 430 | 4,58 | 443 | 508 | 0.0090 | 72 | 4380 |
| L ¹⁷ | 377 | 430 | 4,62 | 446 | 505 | 0.0129 | 69 | 4100 |
| L ¹⁸ | 407 | 515 | 4,45 | 521 | 520 | 0.1840 | 114 | 5380 |
| L ¹⁹ | 382 | 460 | 4,56 | 477 | 565 | 0.0274 | 95 | 5210 |
| L ²⁰ | 341 | 415 | 4,59 | 410 | 490 | 0.0015 | 69 | 4940 |
| L ²¹ | 326 | 376 | 4,55 | 416 | 540 | 0.0014 | 90 | 6640 |
| L ²² | 395 | 455 | 4,59 | 475 | 560 | 0.1310 | 80 | 4260 |

^a mediciones tras la adición de 100 equivalentes de anión fluoruro

Con el objetivo de averiguar la naturaleza de la banda de menor energía de los receptores L^{14} - L^{22} se procedió a calcular la diferencia energética entre el HOMO y el LUMO de todos los compuestos mediante cálculos mecanocuánticos a nivel semiempírico empleando el modelo PM3. Los resultados obtenidos se pueden generalizar en base a dos comportamientos distintos (ver figura 127). Uno de estos comportamientos es el que presentan los receptores funcionalizados con grupos aceptores de electrones, como el receptor L^{19} , y que implica que los orbitales HOMO están centrados en el grupo tiocarbonilo (C=S) y en el anillo bencénico monosustituido mientras que los orbitales LUMO están centrados sobre el heterociclo de tiofeno. Como consecuencia de esto, la transición electrónica entre el HOMO y el LUMO tiene un carácter de transferencia de carga muy fuerte. Este carácter de transferencia de carga de la banda visible ha sido descrito para diversos receptores conteniendo tiosemicarbazonas en sus estructuras.¹⁹⁷ Por el contrario, los receptores que están funcionalizados con grupos dadores de electrones (como L^{18} que tiene una agrupación *N,N*-dimetilamino) tienen el HOMO y el LUMO ubicados sobre toda la molécula (ver figura 127). Esto último sugiere una estructura electrónica más parecida a las cianinas.¹⁹⁸

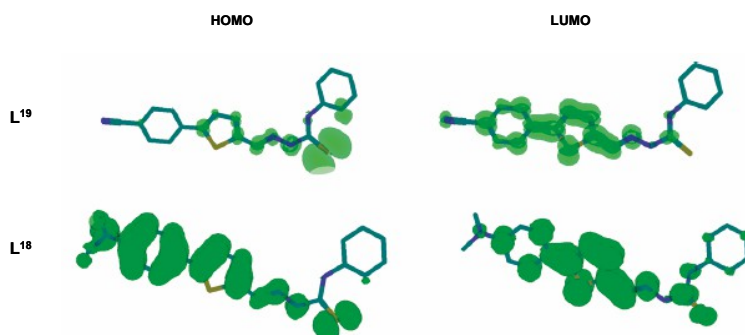


Figura 127. Orbitales HOMO y LUMO para los receptores L^{19} y L^{18} obtenidos mediante cálculos empleando el modelo PM3.

¹⁹⁷ M. Bonizzoni, L. Fabbrizzi, A. Taglietti y F. Tiengo. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3567. V. Amendola, M. Boiocchi, L. Fabbrizzi y L. Mosca, *Chem.;Eur. J.* **2008**, 14, 9683.

¹⁹⁸ (a) S. Ohira, J. M. Hales, K. J. Thorley, H. L. Anderson, J. W. Perry y L. -C. Bredas, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 6099; (b) W. Akemann, D. Laage, P. Plaza, M. M. Martin y M. Blanchard-Desce, *J. Phys. Chem. B*, **2008**, 112, 358.

Una vez determinada la naturaleza de la transición electrónica menos energética se pasó a estudiar el comportamiento UV-visible de las disoluciones de los receptores L^{14} - L^{22} en acetonitrilo ($5.0 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) a 25°C en presencia de aniones de diferentes tamaños y formas, como F^- , Cl^- , Br^- , I^- , NO_3^- , $H_2PO_4^-$, HSO_4^- , AcO^- , SCN^- y CN^- . En una primera aproximación se observó que la respuesta de los aniones con carácter neutro era diferente a la que presentaban los aniones con carácter básico. Así, para todos los receptores la adición de cantidades crecientes (hasta 100 equivalentes) de los aniones Cl^- , Br^- , I^- , NO_3^- , HSO_4^- , y SCN^- no indujo ningún cambio significativo en las bandas de los espectros UV-visible. Esta ausencia de respuesta indica que estos aniones no son capaces de coordinar con los receptores L^{14} - L^{22} . Sin embargo, los resultados obtenidos al adicionar aniones con carácter básico como F^- , $H_2PO_4^-$, AcO^- , y CN^- son más interesantes porque sí que son capaces de inducir cambios significativos en las bandas de los espectros UV-visible.

En general, todos los receptores de la familia (L^{14} - L^{22}) mostraron un comportamiento UV-visible similar en presencia del anión fluoruro. Así, al adicionar cantidades crecientes de este anión sobre disoluciones en acetonitrilo de los receptores se producía una disminución en la intensidad, junto con un desplazamiento batocrómico, de la banda de absorción y la aparición, de forma simultánea, de una nueva banda desplazada hacia el rojo. La intensidad relativa de la banda de absorción del receptor y de la nueva banda, que se obtiene al añadir el anión fluoruro, depende del receptor empleado. El comportamiento observado con todos los receptores en presencia de fluoruro puede ser ilustrado con los espectros UV-visible obtenidos para los receptores L^{16} y L^{18} (ver figuras 128 y 129).

La figura 128 muestra la colección de espectros UV-visible obtenida al adicionar cantidades crecientes del anión fluoruro sobre disoluciones del receptor L^{16} en acetonitrilo. Las disoluciones de este receptor en acetonitrilo son de color amarillo debido a la presencia de una banda de transferencia de carga a 371 nm . Al adicionar cantidades crecientes del anión fluoruro la banda centrada a 371 nm disminuye de manera progresiva y sufre un desplazamiento batocrómico de 6 nm

(hasta 377 nm). Al mismo tiempo, se forma y se desarrolla una nueva banda de absorción centrada a 430 nm. Como consecuencia de la aparición de esta nueva absorción se produce un cambio de color en la disolución que pasa de amarilla a naranja-rojo. Una forma de cuantificar la formación de esta nueva banda desplazada hacia el rojo es calcular la relación de intensidades existente entre las bandas centradas a 377 y 430 nm después de añadir 10 equivalentes del anión fluoruro. Si el valor que se obtiene de este cociente es mayor que 1 indica que la banda desplazada hacia el rojo tiene poca intensidad mientras que sucede al contrario si el valor del cociente es inferior a 1. Para el receptor L^{16} en presencia de fluoruro este valor es de 0.5.

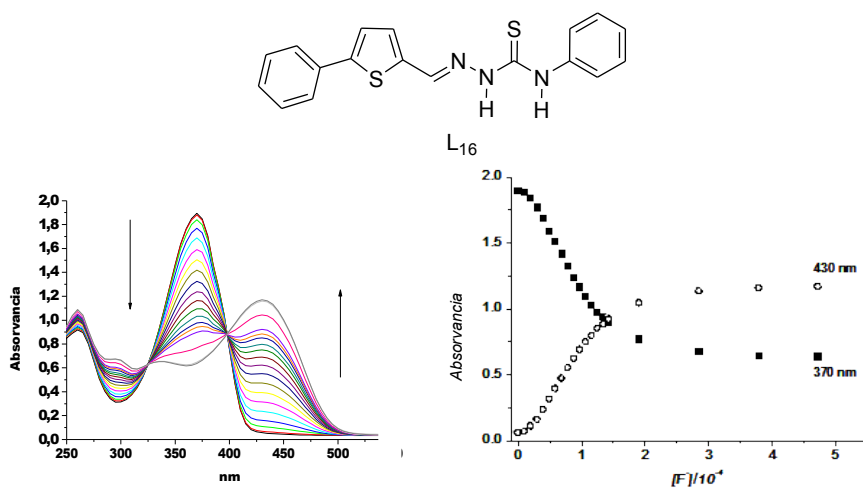


Figura 128. (izq.) Espectros de Uv-vis obtenidos durante la valoración del receptor L^{16} (5×10^{-5} mol dm^{-3}) con el anión fluoruro (desde 0 hasta 2×10^{-2} mol dm^{-3}) en acetonitrilo. (dcha.) Absorbancia de la disolución de L^{16} en acetonitrilo a 370 y 430 nm en función de la cantidad de anión añadido. (mol dm^{-3}).

Las disoluciones en acetonitrilo del receptor L^{18} muestran un comportamiento similar como se puede observar en la figura 129. La adición de cantidades crecientes de fluoruro, produce en la banda visible centrada a 407 nm, una pequeña disminución de intensidad junto con un desplazamiento hacia el rojo hasta 418 nm. Al mismo tiempo, crece una nueva banda de absorción centrada a 475 nm. En este caso la nueva banda que se desarrolla no llega a alcanzar la

intensidad que se observó para L^{16} siendo la relación entre la bandas de absorción centradas a 407 y 475 nm (tras la adición de 10 equivalentes de anión fluoruro) de 4.1.

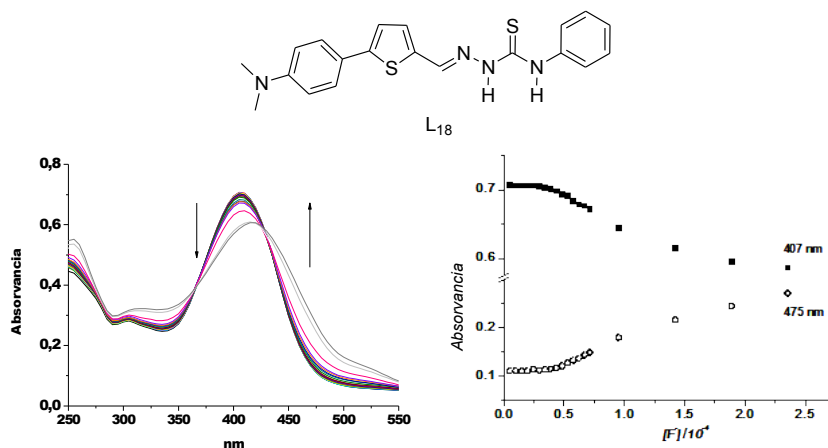


Figura 129. (izq.) Espectros de Uv-vis obtenidos durante la valoración del receptor L^{18} (5×10^{-5} mol dm^{-3}) con el anión fluoruro (desde 0 hasta 2×10^{-2} mol dm^{-3}) en acetonitrilo. (dcha.) Absorbancia de la disolución de L^{18} en acetonitrilo a 407 y 475 nm en función de la cantidad de anión añadido. (mol dm^{-3}).

La respuesta obtenida al adicionar el anión fluoruro a disoluciones en acetonitrilo de los receptores L^{16} y L^{18} es similar a la observada con otros receptores descritos para aniones que contienen amidas, ureas, tioureas o pirroles como unidades coordinantes. Así, los cambios en las bandas de los espectros UV-visible se han asignado a procesos de coordinación anión-receptor mediante la formación de enlaces de hidrógeno y a procesos de desprotonación de las unidades coordinantes en presencia de aniones básicos (como pueda ser el fluoruro).¹⁹⁹ Todo esto nos lleva a pensar que el mecanismo de la respuesta colorimétrica observada está relacionado con un proceso de coordinación/desprotonación entre los receptores y el anión fluoruro. Así, en una primera etapa, se produce un

¹⁹⁹ Para ejemplos de este tipo de interacciones ver los siguientes artículos: (a) T. H. Kim., M. S. Choi, B. -H. Sohn, S. -Y. Park, W. S. Lyoo y T. S. Lee, *Chem. Commun.*, **2008**, 2364; (b) V. Amendola y L. Fabbrizzi, *Chem. Commun.*, **2009**, 513; (c) C. Caltagirone, A. Mulas, F. Isaia, V. Lippolis, P. A. Gale y M. A. Light, *Chem. Commun.*, **2009**, 6279; (d) C. Pérez-Casas y A. K. Yatsimirsky, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 2275; (e) C. M. G. Dos Santos, T. McCabe, G. W. Watson, P. E. Kruger y T. Gunnlaugsson, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 9235; (f) P. Dydio, T. Zielinski y J. Jurczak, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 1525; (g) Z. Xu, S. K. Kim, S. J. Han, C. Lee, G. Kociok-Kohn, T. D. James y J. Yoon, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 3058.

complejo entre los protones de las agrupaciones tiourea e imina de los receptores con el fluoruro mediante la formación de enlaces de hidrógeno. En una segunda etapa se produce la desprotonación de uno de los hidrógenos ácidos del receptor inducida por el exceso de anión fluoruro añadido. La formación de los complejos entre el receptor y el fluoruro, mediante enlaces de hidrógeno, se ve reflejada en una disminución de la intensidad de la banda centrada en el intervalo 340-370 nm y en un desplazamiento batocrómico pequeño de la misma. Ambos hechos se observan al adicionar pequeñas cantidades del anión fluoruro. Por el contrario, el proceso de desprotonación inducido por el fluoruro, que es visible al añadir cantidades más grandes del anión, induce la aparición de una nueva banda de absorción en el intervalo 400-460 nm. En particular, la carga negativa generada después del proceso de desprotonación produce un aumento significativo del dipolo eléctrico de los receptores que es el responsable de los cambios de color observados. El figura 130 muestra el mecanismo propuesto para la respuesta cromogénica de los receptores L^{14} - L^{22} . Una confirmación de que la banda de absorción que aparece en el intervalo 400-460 nm es debida a un proceso de desprotonación de los receptores se obtuvo mediante la valoración de los receptores L^{16} y L^{18} en acetonitrilo con hidróxido de tetrabutilamonio. Los resultados obtenidos fueron idénticos a los presentados con fluoruro, es decir, la formación de una banda de absorción nueva desplazada hacia el rojo.

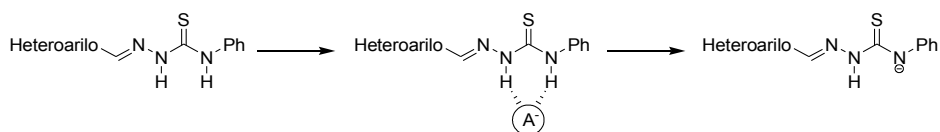


Figura 130. Mecanismo propuesto para la respuesta colorimétrica observada para los receptores L^{14} - L^{22} en presencia de aniones

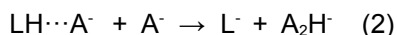
La magnitud de ambos procesos (complejación/desprotonación) es, pues, un delicado equilibrio entre la basicidad del anión correspondiente y la acidez de los protones NH de la tiourea y de la imina de cada receptor. De hecho, los resultados obtenidos sugieren que la respuesta cromogénica de estos receptores hacia aniones básicos depende fuertemente de la naturaleza química de los grupos funcionales que están directamente enlazados a la tiosemicarbazona, modulando

la acidez de los protones NH. Así, por ejemplo, el fluoruro y cianuro han sido capaces de inducir cambios importantes en los espectros UV-visible de todos los receptores, mientras que en el caso del acetato solo se ha observado interacción con los receptores **L**¹⁶, **L**¹⁷ y **L**¹⁹-**L**²². Por último, el dihidrógeno fosfato no es capaz de modificar de forma significativa los espectros UV-visible de todos los receptores a excepción de **L**¹⁹.

Entrando un poco más en detalle, para un anión determinado como pueda ser el fluoruro y a una concentración dada, la generación de la banda asignada a la desprotonación es obviamente función del receptor empleado. Así la presencia de grupos electroaceptores en la estructura de los receptores, como el grupo ciano en **L**¹⁹, induce un aumento en la acidez de los protones NH de la tiosemicarbazona favoreciendo la interacción con el anión fluoruro y su desprotonación. Por el contrario la presencia de grupos electrodadores, como los metoxi y el *N,N*-dimetilamino presentes en los receptores **L**¹⁷ y **L**¹⁸, inducen una disminución en la acidez de los protones NH y la banda desplazada hacia el rojo se produce en menor extensión. En presencia del anión cianuro se obtiene la misma tendencia que con el fluoruro ya que ambos tienen un carácter básico parecido. Al pasar al anión acetato, que es menos básico que el fluoruro y el cianuro, solo se observa respuesta en presencia de los receptores **L**¹⁶, **L**¹⁷ y **L**¹⁹-**L**²² que son los que tienen los grupos NH más ácidos, mientras que con el anión dihidrógeno fosfato (el menos básico de todos los que dan respuesta cromogénica), solo se obtienen cambios significativos en el espectro UV-visible del receptor **L**¹⁹ que es el que tiene los hidrógenos NH más ácidos debido a la presencia de un grupo cianuro fuertemente electroaceptor. Una confirmación de lo expuesto anteriormente con los aniones acetato (con los receptores **L**¹⁹ y **L**²⁰) y dihidrógeno fosfato (con el receptor **L**¹⁹) es que presentan una relación entre la absorbancia de receptor y la del receptor desprotonado ($A(\lambda_L)/A(\lambda_{L-})$) superior a 10 en presencia de un gran exceso de anión. Esto es indicativo de que la especie desprotonada se produce en una extensión muy pequeña, cuando se compara con la especie en la que el receptor y el anión forman un complejo mediante enlaces de hidrógeno.

En esta interacción de aniones básicos con semitiocarbazonas, los enlaces de

hidrógeno entre los aniones y el receptor correspondiente, pueden ser vistos como un intermedio entre los estados de pre-asociación y de disociación después de que tenga lugar el proceso de desprotonación (ver ecuaciones 1 y 2 en las que A⁻ es el anión y LH el receptor).



La influencia de ambos pasos en la respuesta cromogénica observada se puede evaluar mediante el cálculo de las constantes de estabilidad obtenidas a partir de valoraciones UV-visible para los receptores L¹⁴-L¹⁹ y L²¹ en presencia de los aniones cianuro y acetato empleando el programa HYPERQUAD. El conjunto de datos obtenidos de estas valoraciones UV-visible se ajustaron a los dos equilibrios consecutivos presentados arriba: (i) formación de complejos entre el anión y el receptor mediante enlaces de hidrógeno y (ii) desprotonación del receptor en presencia de un exceso de anión. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 11 en forma de logaritmos de constantes de estabilidad.

Tabla 11. Logaritmos de las constantes de estabilidad para la interacción de los receptores L¹⁴-L²¹ con aniones F⁻ y Ac⁻ (entre paréntesis está la desviación estándar)

| | F ⁻ | | Ac ⁻ | |
|-----------------|---|---|---|---|
| | LH + A ⁻ ↔ LH⋯A ⁻ | LH⋯A ⁻ + A ⁻ ↔ L ⁻ + A ₂ H ⁻ | LH + A ⁻ ↔ LH⋯A ⁻ | LH⋯A ⁻ + A ⁻ ↔ L ⁻ + A ₂ H ⁻ |
| L ¹⁴ | 4,32 (1) | 4,57 (1) | | |
| L ¹⁵ | 4,56 (8) | 3,86 (2) | 4,10 (1) | 0,40 (2) |
| L ¹⁶ | 5,30 (7) | 5,5 (4) | 4,83 (2) | 1,26 (8) |
| L ¹⁷ | 3,70 (6) | 3,52 (5) | | |
| L ¹⁸ | 4,30 (3) | 3,50 (4) | | |
| L ¹⁹ | 5,52 (4) | 7,76 (3) | 4,16 (2) | 1,48 (1) |
| L ²⁰ | 4,13 (2) | 3,32 (7) | ^a | ^a |
| L ²¹ | 4,20 (1) | 4,45 (1) | 4,12 (1) | 1,65 (4) |

^a No se pudieron obtener datos fiables

Como se puede observar, una tendencia general es que los logaritmos de las constantes de estabilidad para ambos equilibrios y para todos los receptores son más grandes para el anión fluoruro que para el acetato. Los logaritmos de las constantes de estabilidad para la formación de los complejos de tipo Y, mediante enlaces de hidrógeno, entre los receptores L^{15} , L^{16} , L^{19} , L^{21} y el anión acetato van desde 4,10 hasta 4,83. Por el contrario, las constantes de estabilidad para el proceso de desprotonación son tres órdenes de magnitud más pequeñas. Estos resultados son plenamente coincidentes con los obtenidos en las valoraciones UV-visible de los receptores L^{15} , L^{16} , L^{19} , L^{21} con el anión acetato ya que se observó (ver más arriba) un desplazamiento hipsocrómico moderado de la banda de los receptores y una intensidad muy baja en la banda desplazada hacia al rojo del receptor desprotonado.

Al cambiar de acetato a fluoruro se observa un comportamiento diferente. Así, el logaritmo de las constantes de estabilidad para el proceso de desprotonación son 3 veces más altas que las obtenidas para el anión acetato. Esto refleja de una manera muy clara que el anión fluoruro tiene un carácter más básico que el acetato. Por otra parte, las constantes de estabilidad para la formación de los correspondientes complejos por enlace de hidrógeno son similares para ambos aniones.

Cabe señalar que las constantes de estabilidad determinadas para las tiosemicarbazonas L^{14} - L^{21} son más bajas que las medidas para otros receptores conteniendo ureas/tioureas funcionalizados con anillos aromáticos con grupos aceptores de electrones. Esta es una clara consecuencia de la reducción de la acidez de los NH de los compuestos L^{14} - L^{21} cuando se comparan con otros receptores descritos en la literatura. Por ejemplo, el receptor 3-bis(4-nitrofenil)urea genera también los dos procesos consecutivos observados con nuestros receptores en presencia del anión fluoruro obteniéndose logaritmos de las constantes de estabilidad de 7.38 y 6.37 para la coordinación y desprotonación respectivamente.²⁰⁰

²⁰⁰ M. Boiocchi, L. Del Boca, D. Estebán-Gómez, L. Fabbrizzi, M. Licchelli y E. Monzani, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 16507.

Otro receptor para aniones funcionalizado con ureas, el (1-nitrobenzo[1,2,5]oxadiazol-4-il)-3-(4-nitrofenil)urea, presenta un valor del logaritmo de la constante de formación de los complejos superior a 6 y un valor de 4.2 para el proceso de desprotonación.²⁰¹ Finalmente, el receptor 1-(2-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-5-il)-3-feniltiourea también presenta una primera etapa de coordinación y una segunda etapa de desprotonación con los aniones básicos fluoruro (logaritmos de las constantes de 5.7 y 5.5 para la coordinación y desprotonación respectivamente) y acetato (logaritmos de las constantes de 6.02 y 3.23 para la coordinación y desprotonación respectivamente).²⁰²

2.3 Comportamiento fluorescente al coordinar con aniones

Es muy conocido que la fluorescencia, a pesar de ser una técnica menos extendida que la espectroscopía UV-visible, es muchísimo más sensible a las interacciones intramoleculares. Así, se llevaron a cabo estudios de cómo cambia la fluorescencia de disoluciones de los receptores **L**¹⁴-**L**²² en presencia de cantidades crecientes de aniones. Para ello, las disoluciones de los receptores se excitaron a las longitudes de onda correspondientes a los puntos pseudoisobésticos que se observaron en las curvas de valoración UV-visible. Todos los receptores mostraron bandas de emisión anchas y sin estructura fina. Los valores de los rendimientos cuánticos en acetonitrilo varían desde muy bajos (receptor **L**²¹, $\Phi = 0.0014$) hasta relativamente altos (receptor **L**¹⁸, $\Phi = 0.184$). Todos los datos de la fluorescencia de los receptores y de los rendimientos cuánticos se pueden observar en la tabla 12.

Para los receptores **L**¹⁴-**L**¹⁹ a 25°C la adición de Cl⁻, Br⁻, I⁻, NO₃⁻, HSO₄⁻ y SCN⁻, induce cambios despreciables en la intensidad de la banda de emisión. Por el contrario, en presencia de F⁻, AcO⁻, CN⁻, y H₂PO₄⁻, se obtienen cambios muy significativos en la intensidad y en la posición de las bandas de emisión.

Como norma general, en función de los aniones y del receptor utilizado, se observa un comportamiento de emisión diferente. Así, en un primer momento los

²⁰¹ M. Boiocchi, L. Del Boca, D. Estebán-Gómez, L. Fabbrizzi, M. Licchelli y E. Monzani, *Chem. Eur. J.*, **2005**, 11, 3097.

²⁰² D. Esteban-Gómez, L. Fabbrizzi, M. Licchelli y E. Monzani., *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 1495.

receptores L^{14} - L^{19} muestran un aumento de la intensidad de fluorescencia tras la adición de cantidades moderadas de fluoruro. A concentraciones de fluoruro mayores se produce una desactivación de la emisión junto con la aparición de una nueva banda a longitudes de onda mayores (en el intervalo entre 410 y 560 nm). Esta misma respuesta se obtuvo con los receptores L^{14} - L^{19} en presencia del anión cianuro.

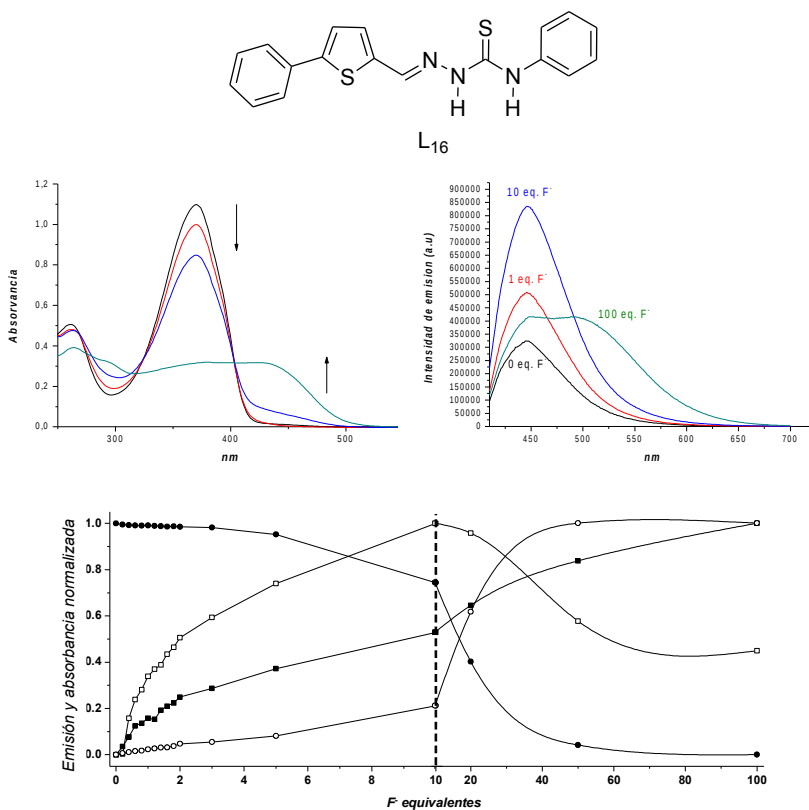


Figura 131. Interacción del receptor L^{16} (5×10^{-5} mol dm^{-3}) con aniones fluoruro. (Arriba izq.) Espectros de absorción durante la valoración del receptor con anión fluoruro (0, 1, 10 y 100 equiv.). (Arriba dcha.) Espectros de emisión durante la valoración del receptor con anión fluoruro (0, 1, 10 y 100 equiv.). (Abajo) valores normalizados a diferentes longitudes de onda, absorción a 365 nm (\bullet), absorción a 420 nm (\circ), emisión a 450 nm (\square) y emisión a 500 nm (\blacksquare) en función de la cantidad de F^- añadido.

Para interpretar este comportamiento, hemos hecho una comparación entre los cambios observados en los espectros de emisión y absorción. Como modelo de los estudios de fluorescencia vamos a presentar, a continuación los resultados obtenidos con el receptor L^{16} en presencia de los aniones fluoruro y acetato. Como se puede observar en la figura 131, la intensidad de absorción de la banda centrada a 365 nm permanece constante al adicionar cantidades pequeñas del anión fluoruro mientras que la intensidad de la banda de emisión centrada a 450 nm aumenta, de forma progresiva, hasta la adición del 10 equivalentes de fluoruro. A concentraciones más altas de fluoruro la intensidad de la banda de emisión a 450 nm disminuye apareciendo una nueva banda a longitudes de onda mayores. Esta nueva banda de emisión, desplazada hacia el rojo, se asigna a la formación de una nueva especie fluorescente. Estudios de deconvolución muestran que las bandas de este nuevo compuesto están centradas a 450 y 500 nm en los espectros UV-visible y fluorescencia, respectivamente. Por último, tras la adición de un exceso de aniones fluoruro, la banda de emisión a 500 nm, aumenta su intensidad de manera continua.

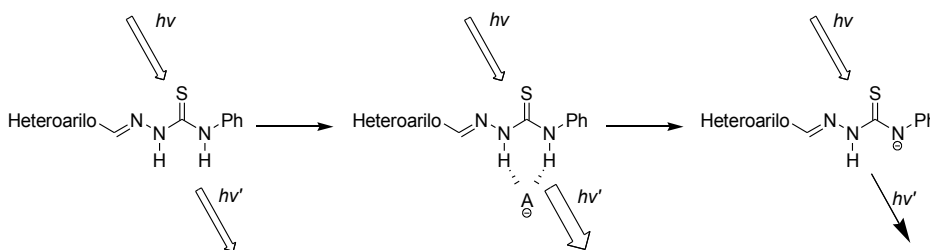


Figura 132. Representación esquemática del proceso de coordinación/desprotonación en la interacción de aniones básicos con las tiosemicarbazonas.

Las medidas de fluorescencia sugieren que la interacción de los receptores con fluoruro se lleva a cabo en dos etapas como se observó en los estudios de UV-visible. En un primer paso, el anión se coordina con los protones ácidos NH de la tiourea mediante la formación de enlaces de hidrógeno. Esta interacción sólo es capaz de producir un pequeño desplazamiento batocrómico en la banda de absorción UV-visible, pero induce un notable aumento en la intensidad de la banda de emisión. Al adicionar más equivalentes del anión se produce la desprotonación

del receptor (segundo paso del mecanismo) que genera el desplazamiento hacia el rojo de las bandas de absorción y de emisión. El mecanismo de la respuesta fluorescente se puede observar en la figura 132.

Es importante hacer notar que la forma y la intensidad de la banda de emisión para un cierto par receptor-anión, también depende de la proporción $LH/LH\cdots A^-/L$. Así por ejemplo, teniendo en cuenta las valoraciones llevadas a cabo con el anión fluoruro y todos los receptores, para inducir la aparición de la banda de emisión desplazada hacia el rojo con el receptor L^{16} se necesitan más equivalentes que con el receptor L^{19} . Esto es fácil de explicar teniendo en cuenta que los NH del receptor L^{19} son más ácidos que los del receptor L^{16} debido a la presencia de un grupo ciano electroneceptor en la estructura del primero.

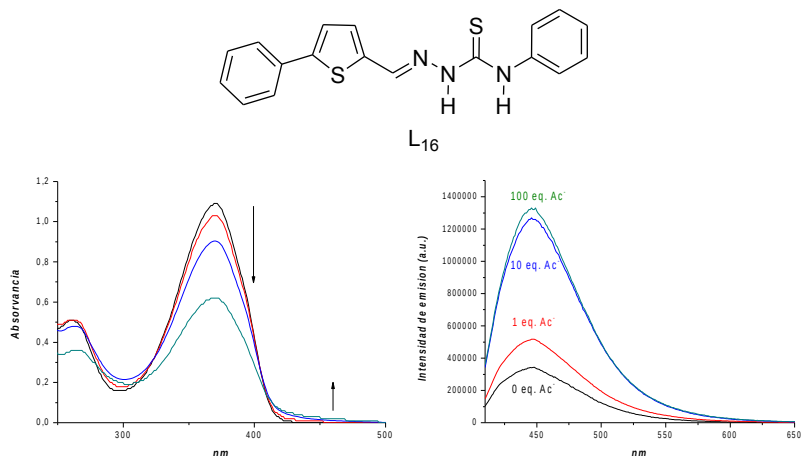


Figura 133. Interacción del receptor L^{16} (5×10^{-5} mol dm^{-3}) con aniones acetato. (izq.) Espectros de absorción durante la valoración del receptor con anión acetato (0, 1, 10 y 100 equiv.). (dcha.) Espectros de emisión durante la valoración del receptor con acetato (0, 1, 10 y 100 equiv.).

También se llevaron a cabo valoraciones UV-visible y de fluorescencia para el receptor L^{16} en presencia del anión acetato. Como se puede observar en la figura 133, al adicionar acetato la intensidad de emisión (banda centrada a 450 nm) se multiplica por 4. Este aumento en la intensidad de emisión se asigna a la

formación de complejos de tipo Y entre el receptor y el acetato mediante la formación de enlaces de hidrógeno direccionales. La formación de este tipo de complejos también se refleja en el espectro UV-visible mediante una disminución en la absorbancia y desplazamiento batocrómico de la banda de absorción. Como el anión acetato es menos básico que el fluoruro no se llega a apreciar la formación de las bandas desplazadas hacia el rojo, tanto en el espectro UV-visible como en el de fluorescencia, del receptor desprotonado. Posiblemente, en el caso del espectro de emisión, la pequeña banda de la especie desprotonada a 500 nm debe de estar situada debajo de la banda de emisión del receptor centrada a 450 nm.

2.4 Estudios de RMN-¹H en presencia de aniones. Cálculos mecanocuánticos

Los estudios efectuados mediante medidas de UV-visible y fluorescencia de los receptores **L¹⁴-L²²** en presencia de aniones han mostrado una respuesta muy rica y compleja que va desde interacciones por enlace de hidrógeno entre los receptores y los aniones a procesos de desprotonación de los receptores. El grado de cambios en el espectro UV-visible, que en muchos casos están asociados a cambios de color, para los receptores **L¹⁴-L²²** tras la adición de aniones es debido a un delicado equilibrio entre la tendencia a la desprotonación de las diferentes unidades coordinantes de los ligandos y las afinidades de los aniones hacia los protones NH. Así, por ejemplo, al comparar la respuesta observada con los receptores **L¹⁹** y **L²⁰** observamos como pequeñas variaciones en la unidad indicadora y la selección del anión puede modular la respuesta observada: **L¹⁹** muestra respuesta en presencia de dihidrógeno fosfato mientras que **L²⁰** no.

Con el fin de confirmar cuando tienen lugar los procesos de coordinación y/o desprotonación con esta familia de tiosemicarbazonas se realizaron experimentos de RMN-¹H para estudiar más a fondo la interacción del receptor con los aniones fluoruro, cianuro, y acetato en DMSO. Como ejemplo representativo se detalla a continuación los resultados obtenidos con el receptor **L¹⁹**. Se seleccionó este receptor debido a que muestra variaciones importantes en el espectro UV-visible y de fluorescencia tras la adición de aniones. Se trabajó en DMSO deuterado ya que **L¹⁹** es poco soluble en acetonitrilo a nivel de concentración requerida en las

experiencias de RMN. El espectro RMN- ^1H del receptor L^{19} se puede ver en la Figura 134. En él se pueden observar los protones del benceno monosustituido a 7.21 ppm (1H, triplete), 7.38 ppm (2H, triplete) y a 7.61 ppm (2H, doblete), mientras que los protones del anillo de benceno 1,4-disustituido aparecen como un pico ancho centrado a 7.90 ppm. Los protones del anillo de tiofeno 1,4-disustituido (Hc y Hd) aparecen a 7.61 ppm (se superponen con dos protones del anillo de benceno monosustituido) y a 7.77 ppm, ambos como tripletes estrechos porque forman un sistema ABX por un acoplamiento de largo alcance con los protones de la imina (He). Por último, el protón de la imina aparece a 8.33 ppm y los protones del grupo NH de la tiourea a 9.88 y 11.97 ppm, los tres en forma de singletes anchos y en la zona de campos más bajos.

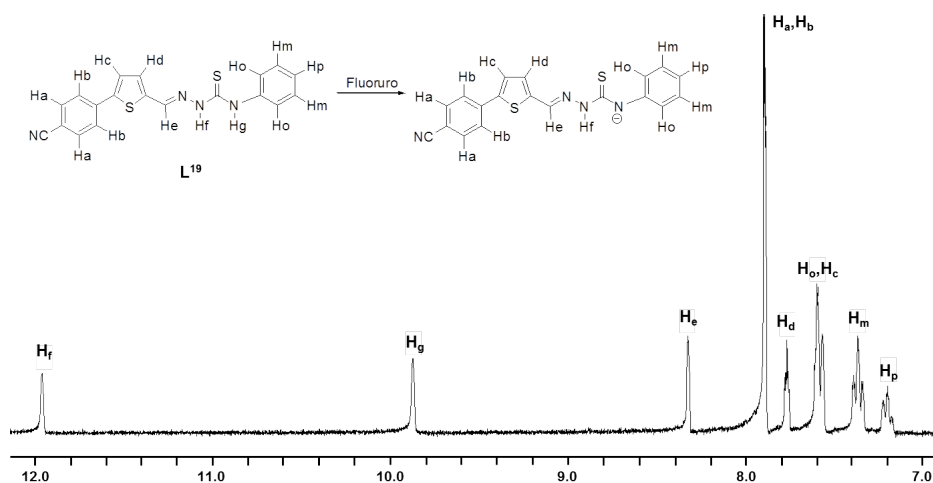


Figura 134. Espectro de RMN- ^1H del receptor L^{19} en DMSO- D_6 y esquema propuesto para la desprotonación del receptor en presencia del anión fluoruro.

En una primera etapa se estudiaron los cambios en los protones del receptor L^{19} tras la adición de cantidades crecientes de anión fluoruro. El hecho más significativo fue la desaparición de los protones Hf y Hg tras la adición de 0.25 equivalentes de fluoruro. Por otra parte, la variación en el desplazamiento químico $\Delta\delta$ (ppm) de los protones restantes del receptor L^{19} en el curso de la valoración con fluoruro se muestra en la figura 135. Como puede observarse, los protones Ha, Hb, Hc, Hd, y He, muestran cambios poco relevantes en su posición en el

espectro con la adición de fluoruro. Por el contrario, se observan cambios notables en H_o , H_m y H_p , lo que sugiere que se lleva a cabo la desprotonación del grupo NH de la tiourea contiguo al anillo bencénico monosustituido. La desprotonación del grupo NH activa dos efectos (i) un incremento en la densidad electrónica en el anillo de fenilo por la propagación a través de enlaces, de acuerdo con un mecanismo π , que debería causar un apantallamiento de las señales de los protones (desplazándolas hacia campos más altos) y (ii) una polarización de los enlaces CH, mediante un mecanismo a través del espacio de naturaleza electrostática, que provoca un efecto de desapantallamiento (la carga parcial positiva localizada parcialmente sobre los protones induce desplazamientos a campos más bajos siendo este un efecto que disminuye con la distancia entre el protón y la carga negativa).

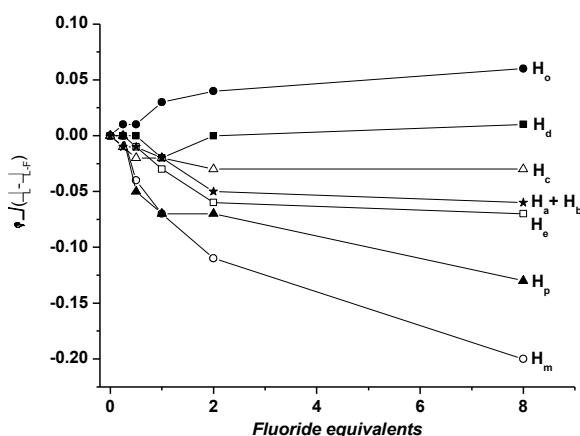


Figura 135. Variación en el desplazamiento químico $\Delta\delta$ (ppm) de los protones del receptor L^{19} en el curso de la valoración con F^- .

La figura 135 también muestra que el protón H_o es el que sufre los desplazamientos a campos bajos más importantes indicando un efecto electrostático muy fuerte debido a la proximidad espacial del átomo de nitrógeno con carga negativa de la tiourea desprotonada. Los protones H_m y H_p sufren desplazamientos a campos más altos debido al hecho de que los efectos a través

del espacio disminuyen con la distancia y predominan los efectos a través de los enlaces induciendo los desplazamientos observados. Este último efecto es más pronunciado para los protones localizados en el anillo bencénico enlazado directamente sobre el átomo de nitrógeno desprotonado. Fabbrizzi y colaboradores han publicado recientemente un estudio similar con (bencilidenamino)tioureas habiendo observado la desprotonación de los protones unidos directamente sobre el fenilo, que son los menos ácidos.²⁰³

Los mismos resultados se han obtenido al valorar disoluciones del receptor **L**¹⁹ en DMSO con cantidades crecientes del anión cianuro. Por otra parte, en presencia del anión acetato, la respuesta es muy similar a la obtenida al adicionar fluoruro o cianuro con la diferencia que es necesario añadir más equivalentes de anión para inducir los mismos desplazamientos en las señales de los protones.

El comportamiento observado en los espectros de RMN-¹H con aniones básicos sugiere que la desprotonación se efectúa en el protón del grupo NH más cercano al grupo fenilo (H_g), esto contrasta con los desplazamientos químicos observados para los protones H_f y H_g (antes de desaparecer) que parecen indicar que el protón H_f es más ácido que el protón H_g. Para contrastar esta observación se llevaron a cabo cálculos de mecánica cuántica. Una forma simple y conveniente de describir el carácter dador o aceptor de enlaces de hidrógeno de una unidad coordinante determinada es mediante la energía de desprotonación en fase gas que se puede determinar mediante cálculos mecanocuánticos. Así determinamos la acidez de los receptores, a nivel semiempírico empleando el modelo PM3, mediante la resta de la energía del receptor libre a la energía del receptor desprotonado. Para estos cálculos, fueron seleccionados los receptores **L**¹⁴-**L**¹⁹ que contienen estructuras similares con heterociclos de tiofeno con el fin de obtener datos que pudieran ser comparables. Estos receptores contienen dos grupos NH. Los cálculos indican que el más ácido es el unido al carbono de la imina que está directamente conectada con el tiofeno (H_f en la estructura de la figura 134). Los resultados obtenidos con los cálculos teóricos se muestran en la tabla 12.

²⁰³ (a) M. Bonizzoni, L. Fabbrizzi, A. Taglietti y F. Tiengo, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3567. (b) V. Amendola, M. Boiocchi, L. Fabbrizzi y L. Mosca, *Chem.;Eur. J.* **2008**, 14, 9683.

Como se puede comprobar las energías calculadas indican que el protón Hf debería de ser el que se desprotona ya que es el más ácido. Esto no está de acuerdo con los resultados obtenidos mediante las valoraciones de RMN-¹H que sugieren que la desprotonación ocurre en el protón Hg. Esta discrepancia refleja que la interacción entre aniones básicos y receptores funcionalizados con ureas y tioureas (complejación *versus* desprotonación) aún está lejos de estar resuelta y son necesarios más estudios para clarificar este punto clave en el desarrollo de receptores para aniones.

Tabla 12. Energía de estabilización de desprotonación para los receptores **L¹⁴-L¹⁹**.^a

| Receptor | $E_{(n)^-} - E_{(n)H^+}$ (Kcal mol ⁻¹) | |
|-----------------------|--|-------------------------------|
| | R=N-NH-C(S)-N-Ph ^b | R=N-N-C(S)-NH-Ph ^b |
| L¹⁴ | 2,34 | -4,67 |
| L¹⁵ | 0,99 | -6,26 |
| L¹⁶ | 1,76 | -5,43 |
| L¹⁷ | 2,03 | -5,17 |
| L¹⁸ | 27 | -4,65 |
| L¹⁹ | -1,26 | -8,65 |

^a El mayor valor en negativo, indica una mayor acidez.

^b Desprotonación del protón Hg. ^c Desprotonación del protón Hf

Aunque es imposible saber con certeza qué protón interviene en el proceso de desprotonación, la acidez de los diferentes ligandos **L¹⁴-L¹⁹** obtenida mediante los cálculos mecanocuánticos están de acuerdo con el comportamiento cromofluorogénico observado en presencia de aniones. Así, el orden de basicidad de los aniones en acetonitrilo es $F^- > CN^- > AcO^- > H_2PO_4^-$, Cl^- , HSO_4^- , SCN^- , NO_3^- , Br^- , I^- que está de acuerdo con la serie de Hoffmeister, mientras que la acidez de los receptores estudiados sigue el orden $L^{19} > L^{15} > L^{16} > L^{17} > L^{14} > L^{18}$ (véase la tabla 12). El fluoruro y el cianuro, como los aniones más básicos, son capaces de inducir cambios espectroscópicos importantes con los receptores **L¹⁴-L¹⁹**; el anión acetato, como el siguiente más básico, sólo es capaz de interaccionar con los receptores más ácidos (**L¹⁵**, **L¹⁶** y **L¹⁹**), mientras que el dihidrógeno fosfato sólo coordina con el receptor más ácido de todos (**L¹⁹**).

2.5 Comportamiento electroquímico al coordinar con aniones.

Los receptores L^{14} - L^{22} se caracterizan por la presencia de grupos electroactivos que pueden sufrir procesos de oxidación o reducción. Por ello se decidió estudiar la respuesta electroquímica de uno de los receptores de la familia con el objetivo de ver si se podía usar estos compuestos como sensores de triple canal (color, fluorescencia, electroquímica). Para ello, se seleccionó como modelo al receptor L^{16} ya que no tiene en su estructura grupos electrodoadores o electroaceptores que pudiesen sufrir más procesos de oxidación/reducción que complicaran la respuesta observada. Así se realizaron estudios electroquímicos con el receptor L^{16} en acetonitrilo solo y en presencia de ciertos aniones empleando platino como electrodo de trabajo y hexafluorofosfato de tetrabutilamonio ($[Bu_4N][PF_6]$) como electrolito. El voltograma cíclico del receptor L^{16} , cuando se hace un barrido hacia potenciales anódicos, muestra un comportamiento muy complejo con picos de oxidación irreversible a 0.80 y 1.26 V frente al electrodo de calomelanos saturado (SCE). Estos picos son debidos, probablemente, a la oxidación del fragmento feniltiofeno.²⁰⁴ Desde un punto de vista de reconocimiento, estos picos de oxidación son poco útiles ya que al adicionar fluoruro se producen cambios poco definidos que hacen poco recomendable un estudio detallado de cómo se desplazan con el resto de aniones seleccionados.

Adicionalmente, los voltogramas cíclicos de disoluciones del receptor L^{16} en acetonitrilo llevados a cabo a potenciales negativos mostraron la presencia varios picos de reducción asociados a la presencia de la tiosemicarbazona. Un punto a favor de la medición a potenciales negativos es que las propiedades redox de receptores conteniendo tiosemicarbazonas funcionalizadas con tiofenos han sido previamente estudiadas y se ha descrito que este tipo de compuestos presentan varios procesos de reducción en función de la naturaleza de los grupos funcionales presentes en la molécula final. Así, por ejemplo, el compuesto 4-fenil-1-[(tiofen-2-il)metileno]tiosemicarbacida presenta tres procesos de reducción centrados a -0,70, -1,16 y -1,50 V frente al SCE.²⁰⁵ En nuestro caso, para el receptor L^{16} , se observan dos picos bien definidos a -0,85 y -1,58 V y un proceso

²⁰⁴ M. Al-Anber, B. Milde, W. Alhalasah, H. Lang y R. Holze, *Electrochim. Acta*, **2008**, 53, 6038.

²⁰⁵ S. A. M. Refaey, A. A. Hassan y H. S. Shehata, *Int. J. Electrochem. Sci.*, **2008**, 3, 325.

de reducción irreversible a -2.04 V todos ellos frente al SCE. Este último pico puede atribuirse a la reducción del grupo imina unido a la tiosemicarbazona,²⁰⁶ aunque también podría ser asignado a la reducción del enlace C=S o a la ruptura del enlace N-N.²⁰⁷

Los estudios electroquímicos realizados con el receptor **L**¹⁶ en presencia de ciertos aniones mostraron desplazamientos significativos en el potencial redox, especialmente para los procesos reducción más catódicos. Los desplazamientos obtenidos en presencia de los aniones básicos fluoruro, cianuro y acetato se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13. Desplazamiento del pico anódico del receptor **L**¹⁶ tras la adición de los aniones fluoruro, cianuro y acetato en acetonitrilo (0.1 M [Bu₄N][PF₆]) a 298° K.

| | $\Delta E(L^n)^a$ |
|------------------|-------------------|
| AcO ⁻ | 140 |
| F ⁻ | 140 |
| CN ⁻ | 40 |

$$^a \Delta E(L^n) = E(L^n + M^{n+}) - E(L^n) \quad (\Delta E \text{ in mV})$$

La adición de los demás aniones empleados en el estudio indujo desplazamientos despreciables o nulos en los potenciales de reducción del receptor **L**¹⁶.

De esta forma, la adición de cantidades crecientes del anión fluoruro a disoluciones del receptor **L**¹⁶ en acetonitrilo (C = 0.125 mol dm⁻³) fue capaz de inducir un desplazamiento anódico de 140 mv del pico de reducción centrado a -2.04 V (ver figura 136). Los mismos desplazamientos anódicos del proceso de reducción a -2.04 V fueron observados al añadir los aniones cianuro (40 mV) y acetato (140 mV). Estos resultados están de acuerdo con la respuesta cromogénica y fluorogénica observada con el receptor **L**¹⁶ (ver más arriba) ya que

²⁰⁶ (a) C. Rigol, C. Olea-Azar, F. Mendizábal, L. Otero, D. Gambino, M. González y H. Cerecetto, *Spectrochim. Acta Part A*, **2005**, 61, 2033; (b) S. Bollo, E. Soto-Bustamante, L. J. Núñez-Vergara y J. A. Squella, *J. Electroanal. Chem.*, **2000**, 492, 54.

²⁰⁷ M. M. B. Pessoa, G. F. S. Andrade, M. R. dos Santos y M. L. A. Temperini, *J. Electroanal. Chem.*, **2003**, 545, 117.

estos aniones fluoruro, cianuro y acetato también fueron capaces de inducir cambios en las bandas UV-visible o modulación de la fluorescencia.

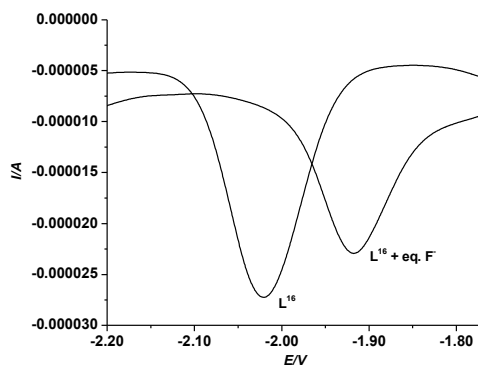


Figura 136. Voltametría de pulso diferencial del receptor L^{16} y $L^{16} + F^-$ (5 equiv.) en acetonitrilo (electrodo de platino como electrodo de trabajo, 0.1 mol dm^{-3} $[\text{Bu}_4\text{N}][\text{PF}_6]$ a 298° K).

3. CONCLUSIONES

En este capítulo se ha sintetizado una familia de tiosemicarbazonas conteniendo diversos anillos aromáticos y heterociclos funcionalizados con grupos dadores y aceptores de electrones. La interacción de los receptores L^{14} - L^{22} con aniones se ha estudiado mediante espectroscopía UV-visible, fluorescencia, RMN- 1H y medidas electroquímicas. Además, se han completado los estudios mediante cálculos mecano cuánticos con el objetivo de confirmar las hipótesis realizadas. Las tiosemicarbazonas L^{14} - L^{22} están funcionalizadas con distintos grupos con capacidades dadoras yceptoras de electrones que son capaces de modular su respuesta en presencia de los aniones seleccionados. El comportamiento observado se puede resumir en los siguientes puntos:

1.- Los aniones más básicos (fluoruro y cianuro) son capaces de dar una interacción mediante enlaces de hidrógeno y posterior desprotonación con todos los receptores, mientras que el acetato sólo interacciona con los receptores L^{16} , L^{17} y L^{19} - L^{22} y el dihidrógeno fosfato sólo muestra respuesta con L^{19} que es el receptor que tiene los protones NH más ácidos.

2.- Las interacciones de los receptores con los aniones, mediante la formación de enlaces de hidrógeno, producen pequeños desplazamientos batocrómicos de las bandas de absorción. Por el contrario, los procesos de desprotonación de los receptores inducen la aparición de nuevas bandas de absorción en el intervalo situado entre los 400 y 450 nm (cambios de color de incoloro-amarillo a amarillo-rojo en función del receptor).

3.- En fluorescencia, las interacciones por formación de enlaces de hidrógeno inducen un aumento de intensidad de la banda de emisión, mientras que los procesos de desprotonación inducen la aparición de una nueva banda de emisión desplazada hacia el rojo.

4.- Este comportamiento cromo-fluorogénico puede explicarse en base a la tendencia a la desprotonación las unidades coordinantes presentes en los receptores L^{14} - L^{22} y a la afinidad de los aniones empleados por los protones. Las

valoraciones mediante RMN-¹H y los cálculos mecano cuánticos (PM3) están de acuerdo en que la respuesta observada es consecuencia de un mecanismo de coordinación/desprotonación. Sin embargo, ambos estudios discrepan en relación con cual es el grupo NH que se desprotona en presencia de los aniones básicos.

5.- Los estudios electroquímicos llevados a cabo con el receptor **L**¹⁶ mostraron un comportamiento redox bastante complejo con desplazamientos de los picos de reducción en presencia de los aniones básicos fluoruro, cianuro, y acetato.

4. EXPERIMENTAL

4.1 Reactivos, materiales y métodos

Todos los reactivos utilizados son comerciales y se usaron sin purificar. Todos los disolventes empleados son de grado espectrofotométrico. Las reacciones sensibles al aire/agua se llevaron a cabo en material de vidrio seco y en atmósfera de argón. Los estudios de fluorescencia se realizaron con disoluciones de los receptores previamente desgasificadas y en presencia de todos los aniones seleccionados. El comportamiento UV-visible de los receptores solos y de los receptores en presencia de aniones se estudio con un espectrómetro Perkin Elmer Lambda 35. Se registraron espectros UV-visibles en presencia de cantidades equimolares de todos los ligandos y de los aniones correspondientes. Disoluciones (1.0×10^{-3} mol dm^{-3}) en acetonitrilo de los aniones (fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, dihidrógeno fosfato, hidrógeno sulfato, acetato, cianuro y tiocianato) fueron preparadas a partir de las sales de tetrabutilamonio. Las concentraciones de los receptores en las medidas UV-visible y fluorescencia fueron 5.0×10^{-5} mol dm^{-3} . Los estudios de RMN- ^1H fueron llevados a cabo en condiciones similares. Para los estudios de cromatografía en capa fina se emplearon films de 0.25 mm de grosos comerciales. Todos los puntos de fusión medidos están sin corregir. Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y de ^{13}C se llevaron a cabo en un equipo Bruker Avance III 400 operando a una frecuencia de 400 MHz para las medidas de RMN- ^1H y de 100.6 MHz para las medidas de RMN- ^{13}C . En todos los espectros se empleo la señal del disolvente como referencia interna y se midieron a 25° C. Los disolventes deuterados empleados se indican entre paréntesis antes de los valores de los desplazamientos químicos (δ relativos al TMN y dados en ppm). Los datos electroquímicos se realizaron con disoluciones de los receptores en acetonitrilo seco previamente desgasificadas y se llevaron a cabo mediante programmable function generator Tacussel IMT-1, conectado a un potencioestato Tacussel PJT 120-1. Se utilizó un electrodo de trabajo de platino, un electrodo de referencia de calomelano, un electrodo auxiliar de platino y $[\text{Bu}_4\text{N}][\text{BF}_4]$ como electrolito.

El análisis por espectrometría de masas por impacto electrónico (MS-EI), se realizó en un equipo Thermo Finnigan MAT SSQ710. Los análisis por espectroscopía de masas laser de desorción/ionización asistida por matriz, se realizó en un equipo Bruker Autoflex III Smartbeam, usando como matriz ácido 2,5-dihidroxibenzóico (DHB). El aparato de análisis experimental se realizó en un equipo Leco CHNS 932.

Los aldehídos **c**, **d**, **h**, **i** y la 4-fenil-3-tiosemicarbacida (**a**) fueron comprados a Sigma-Aldrich y se emplearon en las reacciones sin purificar. Por el contrario, la síntesis del aldehído **b**²⁰⁸ y de los formil ariltiofenos **e-g** y **j** ha sido publicada recientemente.²⁰⁹

Los cálculos mecanocuánticos a nivel semiempírico (PM3) se llevaron a cabo en vacío con la ayuda del programa Hyperchem 6.03. Se empleó el algoritmo de Polar-Ribiere para la optimización de la geometría molecular. Se fijó el límite de convergencia y el gradiente rms en 0.01 kcal mol⁻¹.

4.2 Procedimiento general para la síntesis de los receptores L¹⁴-L²²

Cantidades equimolares (0.4 mmol) del aldehído correspondiente y la tiosemicarbazida se disuelven en metanol (30 mL) a temperatura ambiente o en etanol (30 mL) a 50 °C. La disolución resultante se agita a temperatura ambiente o a 50 °C durante 24 horas. Los receptores finales precipitan como sólidos cristalinos, se recogen por filtración, se lavan con etanol frío y se secan a vacío. Si es necesario los receptores se pueden recristalizar en mezclas etanol-agua.

4.2.1 Síntesis de 1-((5-metoxitiofen-2-il)metilen)-4-feniltiosemicarbazona (L¹⁴).

Se aísla como un sólido amarillo (74%). Pf: >168.0 °C, descompone. RMN-¹H (CDCl₃): δ=3.95 (s, 3H, OCH₃), 6.18 (d, J=3.9 Hz, 1H, 4'-H), 7.00 (d, J=3.9 Hz, 1H, 3'-H), 7.23-7.29 (m, 1H, 4-H), 7.42 (br t, J = 7.5 Hz, 2H, 3 y 5-H), 7.65 (br d, J = 7.5

²⁰⁸ R. M. F. Batista, S. P. G. Costa, M. Belsley, C. Lodeiro y M. M. M. Raposo, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 9230.

²⁰⁹ S. P. G. Costa, R. M. F. Batista, P. Cardoso, M. Belsey y M. M. M. Raposo, *Eur. J. Org. Chem.* 2006, 3938.

Hz, 2H, 2 y 6-H), 7.95 (s, 1H, -CH=N), 9.02 (s, 1H, NH), 10.0 (s, 1H, NH) ppm. RMN-¹³C (DMSO-d₆): δ=60.3, 104.8, 124.5, 125.2, 125.4, 128.1, 131.0, 130.0, 139.0, 168.6, 175.0 ppm. IR (Nujol): ν 3335, 3137, 1589, 1556, 1536, 1511, 1488, 1446, 1416, 1390, 1345, 1314, 1274, 1206, 1076, 1046, 980, 923, 764, 740, 700 cm⁻¹. MS(EI): m/z =291 (M⁺, 13), 257 (3), 198 (58), 156 (14), 141 (77), 118 (53), 98 (69), 93 (100), 77(12). EI-HRMS: calculado para C₁₃H₁₃N₃OS₂ 291.0500, encontrado 291.0501.

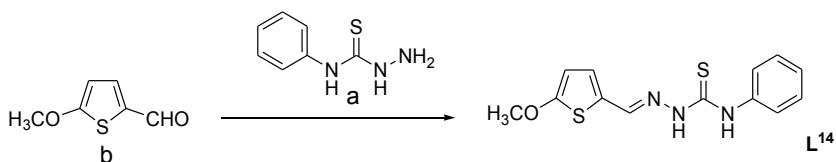


Figura 137. Síntesis de 1-((5-metoxitiofen-2-il)metilen)-4-feniltiosemicarbazona (L¹⁴).

4.2.2. Síntesis de 1-((5-(tiofen-2-il)tiofen-2-il)metilen)-4-feniltiosemicarbazona (L¹⁵).

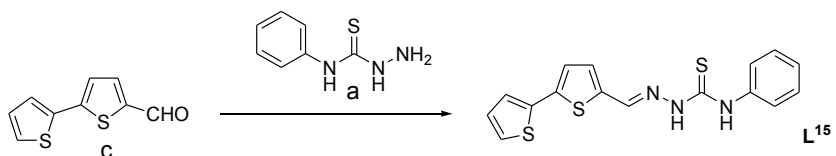


Figura 138. Síntesis de 1-((5-(tiofen-2-il)tiofen-2-il)metilen)-4-feniltiosemicarbazona (L¹⁵).

Aislado como un sólido amarillo (61%). Pf: 188.5-189.0 °C. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 7.03-7.08 (m, 1H, 4''-H), 7.14 (d, J = 3.9 Hz, 1H, 3'-H), 7.21 (d, J = 3.9 Hz, 1H, 4'-H), 7.25-7.32 (m, 3H, 4-H, 3'' y 5''-H), 7.44 (br t, J = 7.8 Hz, 2H, 3 y 5-H), 7.68 (br d, J=7.8 Hz, 2H, 2 y 6-H), 8.06 (s, 1H, -CH=N), 9.10 (s, 1H, NH), 10.2 (s, 1H, NH) ppm. RMN-¹³C (CDCl₃): δ=124.0, 124.7, 124.9, 125.7, 126.3, 128.1, 128.8, 132.2, 136.2, 136.6, 137.2, 137.7, 140.7, 175.3. IR (Nujol): ν 3322, 1588, 1546, 1515, 1459, 1268, 1201, 1074, 1055, 925, 842, 792, 764, 742, 716, 702, 688, 612 cm⁻¹. Análisis elemental: Calculado para C₁₆H₁₃N₃S₃ (347.49): C, 55.95; H, 3.81; N, 12.23; S, 28.01. Encontrado: C, 55.99; H, 3.87; N, 12.33; S, 27.66.

4.2.3. Síntesis de 1-((5-feniltiofen-2-il)metilen)-4-feniltiosemicarbazona (L¹⁶).

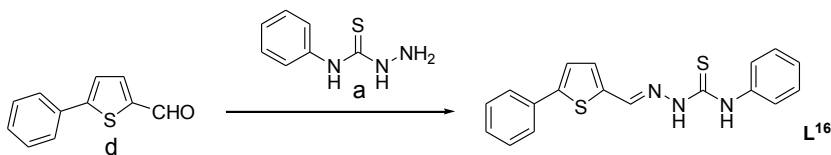


Figura 139. Síntesis de 1-((5-feniltiofen-2-il)metileno)-4-feniltiosemicarbazona (L¹⁶).

Sólido amarillo (89%). Pf: 178.0-179.0 °C. RMN-¹H (CDCl₃): δ=7.27-7.46 (m, 8H, 4, 3', 4' 2'', 3'', 4'', 5'' y 6''-H), 7.63-7.71 (m, 4H, 2, 3, 5 y 6-H), 8.04 (s, 1H, -CH=N), (s, 1H, NH), 9.79 (s, 1H, NH) ppm. RMN-¹³C (CDCl₃): δ=109.7, 123.6, 124.3, 125.9, 126.0, 128.4, 128.7, 129.0, 132.1, 133.4, 136.9, 137.1, 147.5, 175.4 ppm. IR (Nujol): ν 3435, 1623, 1589, 1457, 1509, 1493, 1444, 1268, 1210, 924, 796, 755, 730, 707, 688 cm⁻¹. MS (EI): m/z = 337 (M⁺, 2), 244 (22), 185 (100), 160 (18), 135 (8), 118 (13), 115 (87), 93 (60), 77 (18). EI-HRMS: calculado para C₁₈H₁₅N₃S₂ 337.0707, encontrado 337.0705.

4.2.4. Síntesis de 1-((5-(4-metoxifenil)tiofen-2-il)metileno)-4-feniltiosemicarbazona (L¹⁷).

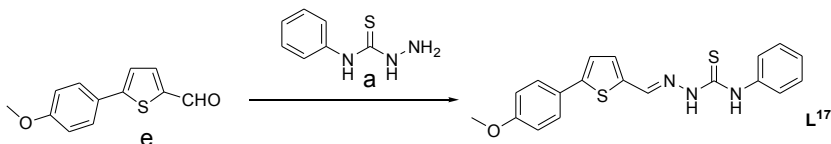


Figura 140. Síntesis de 1-((5-(4-metoxifenil)tiofen-2-il)metileno)-4-feniltiosemicarbazona (L¹⁷).

Sólido amarillo (65%). Pf: 196.4-196.8 °C. RMN-¹H (CDCl₃): δ=3.86 (s, 3H, OCH₃), 6.94 (d, J=8.7 Hz, 2H, 3'' y 5''-H), 7.17 (d, J=3.9 Hz, 1H, 3'-H), 7.25 (d, J=3.9Hz, 1H, 4'-H), 7.26-7.32 (m, 1H, 4-H), 7.44 (br t, J=7.8 Hz, 2H, 3 y 5-H), 7.57 (d, J=8.7 Hz, 2H, 2'' y 6''-H), 7.69 (d, J=7.8Hz, 2H, 2 y 6-H), 8.08 (s, 1H, -CH=N), 9.13 (s, 1H, NH), 10.14 (s, 1H, NH). RMN-¹³C (CDCl₃): δ=55.4, 114.5, 122.6, 124.6, 126.2, 126.3, 127.3, 128.8, 132.6, 135.7, 137.6, 137.8, 147.9, 160.0, 175.2 ppm. IR (Nujol): ν 3335, 3182, 1589, 1549, 1515, 1502, 1275, 1256, 1205, 1179, 1057, 1023, 833, 792, 747, 707, 692 cm⁻¹. Análisis elemental: Calculado para C₁₉H₁₇N₃OS₂ (367.49): C, 62.10; H, 4.66; N, 11.43; S, 17.45. Encontrado: C, 61.91; H, 4.68; N, 11.35; S, 17.48.

4.2.5 Síntesis de 1-((5-(4-(dimetilamino)fenil)tiofen-2-il)metilen)-4-feniltiosemicarbazona (L¹⁸).

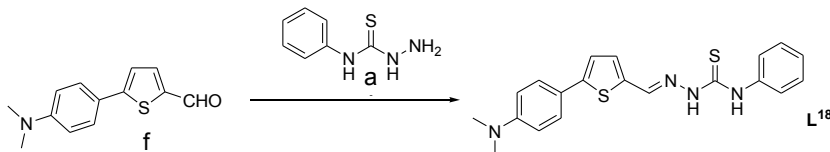


Figura 141. Síntesis de 1-((5-(4-(dimetilamino)fenil)tiofen-2-il)metilen)-4-feniltiosemicarbazona (L¹⁸).

Aislado como un sólido naranja (57%). Pf: 199.1-199.8 °C. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 3.05 (s, 6H, N(CH₃)₂), 7.16 (d, J = 3.9 Hz, 1H, 3'-H), 7.25 (d, J = 3.9 Hz, 1H, 4'-H), 7.26-7.30 (m, 3H, 3, 4 y 5-H), 7.43 (br t, J = 7.5 Hz, 2H, 2 y 6-H), 7.56 (d, J=8.7 Hz, 2H, 3'' y 5''-H), 7.70 (d, J=8.7 Hz, 2H, 2 y 6-H), 7.99 (s, 1H, -CH=N), 9.12 (s, 1H, NH), 9.44 (s, 1H, NH). RMN-¹³C (CDCl₃): δ = 44.1, 114.3, 122.2, 124.5, 126.2, 126.3, 127.2, 128.2, 132.0, 135.4, 137.4, 137.6, 146.5, 150.0, 174.2 ppm. EI-HRMS: calculado para C₂₂H₂₄N₄S₂ 408.1027, encontrado 408.1018.

4.2.6 Síntesis de 1-((5-(4-cianofenil)tiofen-2-il)metilen)-4-feniltiosemicarbazona (L¹⁹).

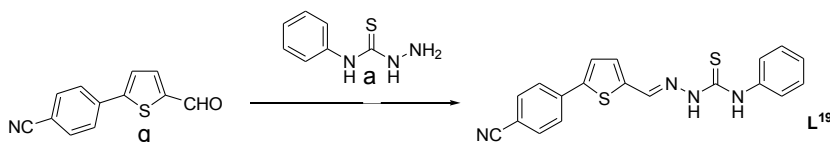


Figura 142. Síntesis de 1-((5-(4-cianofenil)tiofen-2-il)metilen)-4-feniltiosemicarbazona (L¹⁹).

Sólido naranja (58%). Pf: 201.8-202.5 °C. RMN-¹H (CDCl₃): δ=7.27-7.33 (m, 3H, 3, 4 y 5-H), 7.39-7.47 (m, 3H, 2, 6 y 4'-H), 7.67-7.75 (m, 5H, 3', 2'', 3'', 5'' y 6''-H), 8.06 (s, 1H, -CH=N), 9.11 (s, 1H, NH), 9.91 (s, 1H, NH) ppm. RMN-¹³C (DMSO-d₆): δ = 110.2, 118.7, 125.4, 125.5, 126.0, 126.9, 128.2, 132.3, 133.2, 137.4, 137.5, 138.9, 140.0, 143.2, 175.6 ppm. IR (Nujol): ν 3291, 3129, 2220, 1599, 1551, 1517, 1496, 1266, 1206, 1175, 926, 943, 799, 767, 746 cm⁻¹. MS (EI): m/z= 362 (M⁺, 20), 331 (22), 295 (10), 227 (100), 193 (15), 159 (15). EI-HRMS: calculado para

C₁₉H₁₄N₄S₂ 362.0660, encontrado 362.0652.

4.2.7 Síntesis de 1-((furan-2-il)metilen)-4-feniltiosemicarbazona (L²⁰).

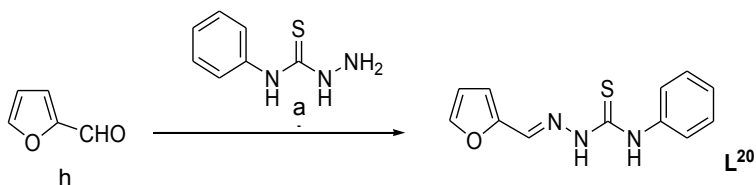


Figura 143. Síntesis de 1-((furan-2-il)metilen)-4-feniltiosemicarbazona (L²⁰).

Sólido amarillo (50%). Pf: 171.5-172.3 °C. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 6.49-6.51 (m, 1H, 4'-H) 6.73-6.74 (d, J = 3.9 Hz, 1H, 3'-H), 7.21-7.27 (m, 2H, 4 y 5'-H), 7.38 (br t, J=7.8 Hz, 2H, 3 y 5-H), 7.62 (br d, J = 7.8 Hz, 2H, 2 y 6-H), 7.89 (s, 1H, -CH=N), 9.29 (s, 1H, NH), 10.7 (s, 1H, NH) ppm. RMN-¹³C (CDCl₃): δ = 112.2, 114.8, 123.8, 124.8, 126.3, 128.7, 132.5, 137.7, 144.9, 175.4 ppm. IR (Nujol): ν 3292, 1619, 1598, 1590, 1542, 1511, 1272, 1209, 1065, 1011, 923, 882, 769, 735, 670 cm⁻¹. MS (EI): m/z = 245 (M⁺, 100), 257 (18), 227 (15), 212 (10), 165 (8). EI-HRMS: calculado para C₁₂H₁₁N₃OS 245.0623, encontrado 245.0617.

4.2.8 Síntesis de 1-((tiazol-2-il)metilen)-4-feniltiosemicarbazona (L²¹).

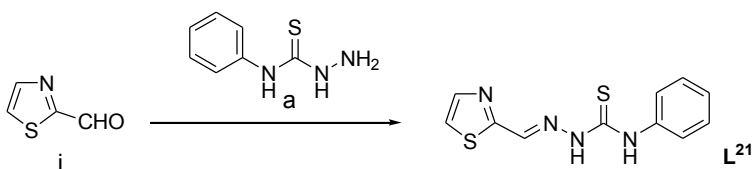


Figura 144. Síntesis de 1-((tiazol-2-il)metilen)-4-feniltiosemicarbazona (L²¹).

Sólido amarillo (70%). Pf: 165.0-166.0 °C. RMN-¹H (DMSO-d₆): δ = 7.21 (br t, J = 7.5 Hz, 1H, 4-H), 7.37 (br t, 7.5 Hz, 2H, 3 y 5-H), 7.53 (br d, J=7.5Hz, 2H, 2 y 6-H), 7.84 (dd, J=3.3 y 1.0 Hz, 1H, 5'-H), 7.94 (d, J=3.3 Hz, 1H, 4'-H), 8.38 (br s, 1H,

-CH=N), 10.1 (s, 1H, NH), 12.1 (s, 1H, NH) ppm. RMN-¹³C (DMSO-d₆): δ = 122.3, 125.6, 125.9, 128.2, 137.3, 138.9, 144.0, 163.6, 176.3 ppm. IR (Nujol): ν 3322, 1596, 1542, 1498, 1476, 1443, 1312, 1257, 1190, 1152, 1091, 1055, 938, 916, 898, 876, 790, 751, 687 cm⁻¹. EI-HRMS: calculado para C₁₁H₁₀N₄S₂ 262.0347, encontrado 262.0370.

4.2.9 Síntesis de 1,1-((5-feniltiophen-2-il)metilen)bis-4-feniltiosemicarbazona (L²²).

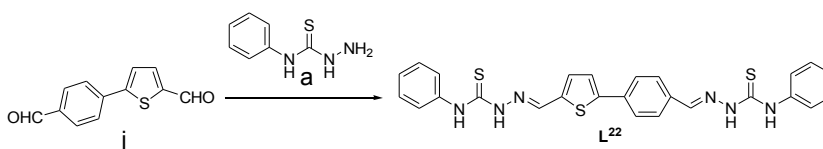


Figura 145. Síntesis de 1,1-((5-feniltiophen-2-il)metilen)bis-4-feniltiosemicarbazona (L²²).

Sólido naranja (77%). Pf: >234.5 °C, descompone. RMN-¹H (DMSO-d₆): δ=7.16-7.24 (m, 2H, Ar-H), 7.30-7.42 (m, 4H, Ar-H), 7.52-7.60 (m, 5H, ArH y 3'-H), 7.66 (d, J = 3.9 Hz, 1H, 4'-H), 7.75 (d, J=8.7 Hz, 2H, 2'' y 6''-H), 7.96 (d, J=8.7 Hz, 2H, 3'' y 5''-H), 8.15 (s, 1H, -CH=N), 8.32 (s, 1H, -CH=N), 9.84 (s, 1H, NH), 10.2 (s, 1H, NH), 11.87 (s, 1H, NH), 11.90 (s, 1H, NH) ppm. RMN-¹³C (DMSO-d₆): δ=125.3, 125.4, 125.5, 125.6, 126.0, 128.1, 128.1, 128.5, 132.5, 133.8, 134.5, 137.7, 138.2, 138.3, 139.0, 139.1, 142.1, 145.0, 175.5, 176.0 ppm. IR (Nujol): ν 3316, 3144, 1661, 1595, 1551, 1500, 1445, 1268, 1197, 1073, 1028, 1004, 939, 920, 898, 866, 825, 793, 746, 723, 703, 691, 661, 614 cm⁻¹. MS (microTOF): m/z= 515 (M⁺+1, 15), 483 (10), 420 (5), 334 (4) 269 (22), 208 (84). MicroTOF-HRMS: calculado para C₂₆H₂₃N₆S₃ 515.1168, encontrado 515.1141.

ANEXO: Artículos publicados

| |
|-----------------------------|
| Revista y referencia |
|-----------------------------|

| |
|---------------------------------------|
| Dalton Trans. 2010, 14;39(14):3449-59 |
|---------------------------------------|

**MULTI-CHANNEL RECEPTORS BASED ON THIOPYRYLIUM
FUNCTIONALISED WITH MACROCYCLIC RECEPTORS FOR THE
RECOGNITION OF TRANSITION METAL CATIONS AND ANIONS**

Tatiana Ábalos, Diego Jiménez, María Moragues, Santiago Royo, Ramón Martínez-Máñez, Félix Sancenón, Juan Soto, Ana M^a Costero, Margarita Parra, and Salvador Gil

We report herein the synthesis and characterization of a family of ligands containing different cation binding sites covalently connected to a thiopyrylium signalling reporter. The receptors **L¹-L⁶** are able to signal the presence of certain metal cations via three different channels; i.e. electrochemically, fluorogenically and chromogenically. An acetonitrile solution of **L¹-L⁶** shows a bright blue colour due to a charge-transfer band in the 575-585 nm region. The colour variation in acetonitrile of **L¹-L⁶** in the presence of the metal cations Ag⁺, Cd²⁺, Cu²⁺, Fe³⁺, Hg²⁺, Ni²⁺, Pb²⁺ and Zn²⁺ has been studied. A selective hypsochromic shift of the blue band was found for the systems **L⁴-Pb²⁺** and **L⁵-Hg²⁺**. Additionally, **L¹-L⁶** are poorly fluorescent but coordination with certain metal cations induces an enhancement of the fluorescence at ca 500 nm. For instance, the presence of Cu²⁺ and Fe³⁺ induced a remarkable 42-fold and 45-fold enhancement in the emission intensity of **L¹** centred at 500 nm, respectively. Also remarkable was the 18-fold enhancement observed for **L⁴** and **L⁵** in the presence of Fe³⁺ and Cu²⁺, respectively. The electrochemical behaviour of receptors **L¹-L⁶** was studied in acetonitrile using platinum as a working electrode and [Bu₄N][BF₄] as a supporting electrolyte. This family of receptors showed a one-electron reversible redox process at ca. -0.46 V *versus* sce attributed to the reduction of the thiopyrylium group. A moderate anodic shift in the presence of certain metal cations was observed. The effect

in the UV-visible spectra of acetonitrile solutions of receptor L^1-L^6 in the presence of anions was also studied. A remarkable bleaching was found in the presence of cyanide.

INTRODUCTION

One appealing research area within the field of supramolecular chemistry is the development of chemical sensors¹ that are generally composed of two subunits; namely the binding site and the signalling subunit.² The binding site carries out selective coordination with a certain target guest and is usually designed bearing in mind coordination and supramolecular chemistry principles in order to achieve a high degree of complementarity. The coordination event modulates the spectroscopic properties of the signalling unit, therefore transducing host-guest recognition into an easily measurable signal. Three main systems have been extensively employed as reporter units: fluorescent groups,³ dyes⁴, and redox-active moieties⁵ that transform the recognition event through changes in fluorescence emission, colour, and redox-potential shifts, respectively.

These two basic components, i.e. signalling and coordination subunits, could be spatially preorganised in different styles leading to several basic protocols for the development of chemosensors. The most commonly used is the so-called 'binding site-signalling subunit',^{2,3} in which both subunits are connected through covalent bonds. A closely related approach relies on the formation of an ensemble between the binding site and the signalling subunit that is characterized by the absence of any covalent link between the two units.⁶ In this case, the coordination platform incorporates an external indicator, and the overall signalling functions as a colorimetric displacement assay. Finally, the so-called 'chemodosimeter' approach made use of specific chemical reactions induced by the target species coupled with changes in certain physical properties.⁷

The coupling of these three main approaches with the three types of signalling subunits (fluorescence groups, organic dyes, and redox-active groups) has led in recent years to a myriad of selective receptors for a number of chemical species including anions, cations and neutral species. Additionally, the versatility of these

protocols has resulted in the development of differential receptors that respond rather unspecifically, yet differently, to a group of similar guests.⁸

However, and despite the development of individual fluorogenic, chromogenic, and electrochemical molecular sensors, there are few examples of receptors capable of displaying two or more output signals upon guest binding. Moreover, in the past decade some groups have become increasingly interested in including more than one chemically addressable group in chemosensors.^{9,10} These have been used as dual-responsive dyes, and also in the design of molecular logic gates, ion-pair signalling, and cooperative recognition.

In relation to chemosensing, an easy mode for preparing multi-channel receptors is the functionalisation of certain binding sites with two different signalling subunits. Recent examples of this class of poly-functionalised ligands include the works of Delavaux-Nicot,¹¹ Beer,¹² Shimidzu and Lehn,¹³ Martínez-Máñez,¹⁴ Molina,¹⁵⁻¹⁷ and Ghosh.¹⁸

The second class of multi-channel chemosensors are those that are functionalised with only one subunit capable of displaying two or more observable events upon addition of certain guests. Although examples showing both fluorescence and colour changes are not uncommon in intrinsic chemosensors,^{19,20,21} paradigms displaying fluorescence/colour modulations and electrochemical responses are rare,²² while chemosensors exhibiting three or more signalling channel are unusual.²³

Because of our experience in the design of molecular probes²⁴ for various analytes and our background in functionalised chromophores we became interested in developing new multi-channel chemosensors able to detect the presence of metal cations via chromogenic, fluorogenic, and electrochemical signals. In this context we report herein the synthesis, characterisation, binding behaviour, and signalling properties of a new family of chemosensors containing different crown ether cation binding sites anchored to a 4-aminophenyl-2,6-diphenylthiopyrylium scaffolding. The 4-aminophenyl-2,6-diphenylthiopyrylium group is simultaneously a redox-active group, showing reduction processes at moderately modest potentials, and a chromo-fluorogenic signalling reporter. Additionally, as far as we know, the thiopyrylium

moiety has been barely used as a signalling subunit in the development of chemical sensors – except for a recent example that used the pyrylium-to-thiopyrylium transformation for the development of a novel chromogenic chemodosimeter for sulphide anion detection in aqueous solution.²⁵ We have recently published a preliminary communication of part of this work.²⁶

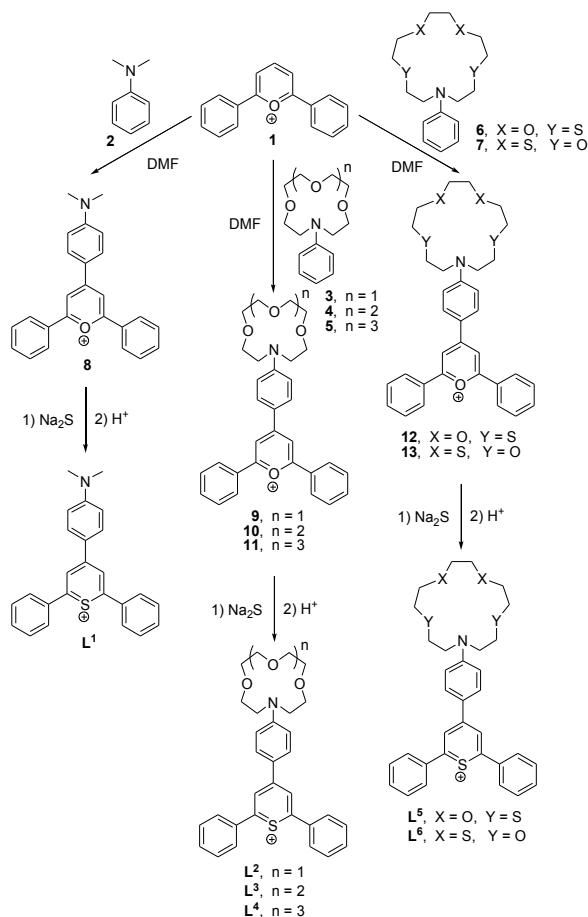
RESULTS AND DISCUSSION

Synthesis and characterization

Receptors **L**²-**L**⁶ contain macrocyclic binding sites (of different sizes and also containing different heteroatoms such as nitrogen, oxygen and sulphur) and a 4-aminophenyl-2,6-diphenylthiopyrylium salt as a signalling reporter (see Scheme 1). Receptor **L**¹, containing an *N,N*-dimethylamino moiety, was selected as the model compound. **L**¹ was prepared following literature procedures.²⁷ For the preparation of the ligands, firstly 2,6-diphenylpyrylium perchlorate (**1**) was synthesized by the reaction between acetophenone, triethyl orthoformate and perchloric acid with subsequent precipitation of the final pyrylium salt by the addition of diethyl ether.²⁸ The Richman-Atkins procedure was used to synthesise the phenyl-functionalised macrocyclic subunits **3-7**. The experimental details of the synthesis of these crowns and their spectroscopic characterization were published elsewhere.^{22,29} Electrophilic aromatic substitution reaction between *N,N*-dimethylaniline (**2**) or the correspondent *N*-phenyl macrocycle (**3-7**) and 2,6-diphenylpyrylium perchlorate in dry DMF resulted in formation of the corresponding pyrylium derivatives **8-13**. Finally, multi-channel receptors **L**¹-**L**⁶ were prepared by reaction of the pyrylium salts with an aqueous solution of sodium sulphide and subsequent treatment with perchloric acid (see Scheme 1).

The ¹H-NMR spectra of receptors **L**²-**L**⁴ showed the methylene protons of the macrocycle located near nitrogen and oxygen atoms in the 3.4-3.8 range whereas for receptors **L**⁵ and **L**⁶ the macrocycle protons appears splitted into two clearly defined zones: (i) methylene protons adjacent to the sulphur atoms at δ 2.6 to 2.9 ppm; and (ii) methylene protons located near nitrogen or oxygen atoms found in the 3.5-3.8 ppm range. The aromatic part of the spectrum was very similar for all the receptors

synthesised showing a typical singlet centred at ca. 8.45 ppm from the aromatic 2,4,6-trisubstituted thiopyrylium ring. Also the presence of two doublets centred at ca. 6.90 and 8.15 was indicative of the presence of one *p*-disubstituted benzene derivative. The appended monosubstituted benzene rings show two broad multiplets centred at ca. 7.60 and 7.85 ppm. The ^{13}C -NMR showed the same well defined zones (see experimental section).



Scheme 1 Synthetic procedure and chemical structures of receptors L^1 - L^6 .

This family of receptors contains an extended π -conjugated system involving one donor anilino nitrogen atom and the acceptor thiopyrylium ring. The lowest-energy absorption bands for compounds L^1 - L^6 are broad, structureless, and centred at ca. 580 nm in acetonitrile. This charge transfer band is responsible of the deep blue

colour of the solutions.³⁰ Thus, **L**²-**L**⁶ are functionalised with macrocyclic subunits of different sizes and containing different types of heteroatoms that could coordinate with transition metal cations. Additionally, the presence of the charged thiopyrylium group makes it possible to study the interaction of the receptors with anions. The presence of a positive charge in this thiopyrylium ring also determines its electronic properties and reactivity (vide infra).³¹

Spectroscopic studies involving metal cations

Table 1 Absorption λ_{\max} (nm) for receptors **L**¹-**L**⁶ and their variation upon addition of metal cations in acetonitrile solutions

| | λ_{\max} | Cu ²⁺ | Fe ³⁺ | Hg ²⁺ | Pb ²⁺ |
|----------|------------------|-------------------------|-------------------------|--|--|
| 1 | 585 | 560↓ ^[a] | 555↓ ^[a] | 585 | 585 |
| 2 | 584 | 574↓ ^[a] | 554↓ ^[a] | 584↓ ^[a] | 584 |
| 3 | 575 | 575 | 575↓ ^[a] | 575 | 575 |
| 4 | 580 | 580 | 580↓ ^[a] | 580 | 560↓ ^[a] /400↓ ^b |
| 5 | 575 | 575↓ ^[a] | 555↓ ^[a] | 535↓ ^[a] /405↑ ^[b] | 575 |
| 6 | 582 | 560↓ ^[a] | 500↓ ^[a] | 550↓ ^[a] | 582 |

^[a] The downward pointing arrows indicate a significant hypochromic change in the visible band with respect to that of the free ligand.

^[b] The upward pointing arrows indicate the appearance of a new visible band.

The chromogenic behaviour of receptors **L**¹-**L**⁶ in the presence of the metal cations **Ag**⁺, **Cd**²⁺, **Cu**²⁺, **Fe**³⁺, **Hg**²⁺, **Ni**²⁺, **Pb**²⁺ and **Zn**²⁺ was studied in acetonitrile solutions. The changes in the UV-vis spectra in the presence of metal cations are shown in Table 1. Additionally, the logarithm of the stability constants for the formation of the corresponding complexes (vide infra) is summarised in Table 2. Firstly coordination studies with receptor **L**¹, which lacks a macrocyclic subunit, in the presence of these metal cations were carried out. Acetonitrile solutions of receptor **L**¹ (3.0×10^{-5} mol dm⁻³) show a visible charge-transfer band centred at 585 nm. Addition of up to 10 equivalents of **Ag**⁺, **Cd**²⁺, **Hg**²⁺, **Ni**²⁺, **Pb**²⁺ and **Zn**²⁺ induced negligible changes in its visible spectra, suggesting very weak or no interaction with these metal cations. In contrast, upon the addition of **Cu**²⁺ and **Fe**³⁺ a colour change in the solution of **L**¹ from blue to magenta was observed (see Figure 1). In more detail, the presence of 10 equivalents of **Cu**²⁺ induced a moderate hypsochromic shift of 30 nm in the

visible band together with a small hypochromic effect. The presence of defined isosbestic points at 540 nm and at 390 nm suggested the formation of a single complex of 1:1 receptor-cation stoichiometry. The addition of 10 equivalents of Fe^{3+} to solutions of L^1 resulted in a similar behaviour to that found for Cu^{2+} ; i.e. an hypsochromic shift of 45 nm and a hypochromic effect. Again the presence of isosbestic points indicated the formation of the $[\text{Fe}(\text{L}^1)]^{3+}$ complex. These hypsochromic shifts observed upon addition of Cu^{2+} and Fe^{3+} are consistent with a binding of the cations with the aniline group, so weakening its donor character.

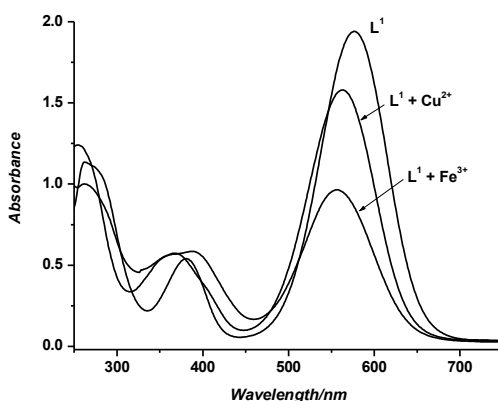


Fig. 1 UV-visible spectra of L^1 in acetonitrile (1.0×10^{-5} mol dm^{-3}) and L^1 in the presence of 10 equivalents of Fe^{3+} and Cu^{2+} cations.

From the studied *N*-crowned receptors, L^2 contains the smaller macrocycle. L^2 shows a visible band centred at 584 nm. Addition of Ag^+ , Cd^{2+} , Hg^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} and Zn^{2+} metal cations (10 equivalents) to acetonitrile solutions of L^2 (3.0×10^{-5} mol dm^{-3}) induced negligible changes in the visible spectra. For Fe^{3+} , a strong hypochromic effect (10-fold intensity reduction) together with a moderate hypsochromic shift of 30 nm was found, whereas for Cu^{2+} a 1.5-fold decrease in intensity and a hypsochromic shift of 10 nm was measured. For L^2 , the absence of isosbestic points in the UV-visible titrations with Fe^{3+} and Cu^{2+} indicate the formation of 1:1 and 1:2 metal-to-ligand complexes. The formation of these species is most likely due to the large size of Fe^{3+} (64.5 pm) and Cu^{2+} (73.0 pm) that induced a poor fit on the macrocyclic cavity of L^2 ; and resulted in the formation of 1:2 complexes in which the metal cation is most likely surrounded by two macrocycles in a sandwich-like structure.³²

Receptor **L**³ is similar to **L**² but contains one more oxygen atom and one more ethylene bridge. Acetonitrile solutions of receptor **L**³ (5.0×10^{-5} mol dm⁻³) show an absorption band at 575 nm. Of all the metal cations tested, only the addition of Fe³⁺ clearly induced changes, showing an intensity decrease of 1.7-fold without any remarkable shift in the wavelength. From the titration profile a logarithm of the binding constants of 4.23 ± 0.01 for the formation of the [Fe(**L**³)]³⁺ complex was determined.

Acetonitrile solutions of **L**⁴ (5.0×10^{-5} mol dm⁻³) showed an absorption band at 580 nm. **L**⁴ remains silent in the presence of the tested metal cations except for Fe³⁺ and especially Pb²⁺ (see Figure 2). The response upon addition of Fe³⁺ induced a simple reduction in the extinction coefficient (3-fold). However, the most remarkable effect observed for receptor **L**⁴ was the selective response in the presence of the cation Pb²⁺. As cited above, receptor **L**⁴ shows a large macrocyclic cavity that appears to be ready to coordinate larger cations such as Pb²⁺ (119.0 pm of ionic radius). In fact, addition of equimolar quantities of Pb²⁺ induced the appearance of a new band centred at 400 nm; together with a 3-fold reduction of the intensity of the charge-transfer band centred at 580 nm. The existence of isosbestic points in the titration profiles indicates the formation of [Pb(**L**⁴)]²⁺ complex.

Table 2. Logarithm of the stability constants for the formation of the corresponding complexes [M(**L**ⁿ)]^{m+} y [M(**L**ⁿ)₂]^{m+} in acetonitrile.

| M ⁿ⁺ | (L:M ⁿ⁺) | Fe ³⁺ | Cu ²⁺ | Hg ²⁺ | Pb ²⁺ |
|-----------------------|----------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| L ¹ | (1 : 1) | 3.69 ± 0.07 | 3.57 ± 0.03 | — | — |
| L ² | (1 : 1) | 4.65 ± 0.02 | 3.1 ± 0.1 | — | — |
| | (2 : 1) | 9.94 ± 0.02 | 8.34 ± 0.05 | — | — |
| L ³ | (1 : 1) | 4.23 ± 0.01 | — | — | — |
| L ⁴ | (1 : 1) | 6.01 ± 0.08 | — | — | 4.01 ± 0.09 |
| L ⁵ | (1 : 1) | — | — | 6.98 ± 0.09 | — |
| L ⁶ | (1 : 1) | 4.8 ± 0.1 | 4.59 ± 0.07 | 4.72 ± 0.04 | — |

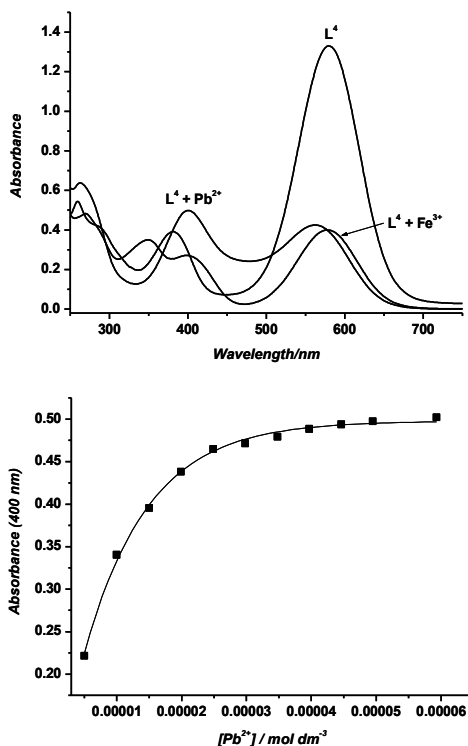


Fig. 2 (up) UV-visible spectra of L^4 in acetonitrile ($2.0 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) and L^4 in the presence of 10 equivalents of Fe^{3+} and Pb^{2+} cations. (down) changes in the visible band centred at 400 nm for receptor L^4 upon addition of increasing quantities of Pb^{2+} cation.

Interestingly, L^5 also behaves very differently when compared with the other receptors. This different behaviour is governed by the presence in the macrocycle of two S atoms, near the aniline N atom, that strongly inhibit this site against complexation with non-thiophilic cations.^{33d,33j} Therefore, L^5 shows a remarkable selectivity for Hg^{2+} as can be seen in Figure 3. In fact, it is well-known that Hg^{2+} coordination can be achieved by introducing sulphur atoms in the macrocyclic ring.³³ The addition of equimolar quantities of Hg^{2+} in acetonitrile solutions of L^5 ($5.0 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) induced a 5-fold reduction in the extinction coefficient of the charge-transfer band centred at 575 nm together with an hypsochromic shift of 40 nm. At the same time, a new band centred at 405 nm grew in intensity. These changes in the visible zone of the spectrum were reflected in colour changes; i.e. from bright blue for L^5 to faint yellow upon the addition of Hg^{2+} .

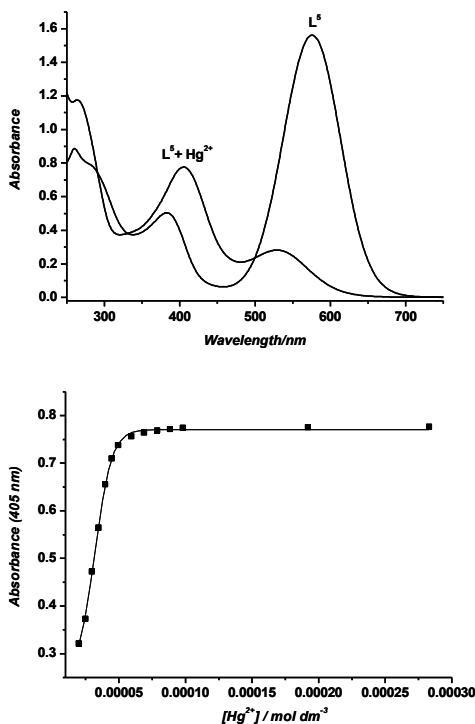


Fig. 3 (up) UV-visible spectra of L^5 in acetonitrile ($1.0 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) and L^5 in the presence of 10 equivalents of Hg^{2+} cation. (down) changes in the visible band centred at 405 nm for receptor L^5 upon addition of increasing quantities of Hg^{2+} cation.

The observed behaviour is consistent with a strong Hg^{2+} coordination with the macrocyclic subunit, and the engagement of the lone electron pair of the aniline N atom leading to a reduction of the push-pull character. The issue of selectivity was additionally confirmed by noting that the addition of other metal cations to acetonitrile solutions of L^5 resulted in negligible changes in the position and in the intensity of the visible band.

On changing from L^5 to L^6 , in which the two sulphur atoms were located far from the nitrogen atom (separated by two oxygen atoms and two ethylene bridges), the selectivity toward Hg^{2+} cation was severely diminished. In fact, L^6 shows a hypsochromic shift and a significant decrease of the intensity band at 582 nm in the presence of the metal cations Hg^{2+} , Cu^{2+} and Fe^{3+} .

In a recent research we have prepared a family of *N*-crowned 4-(*p*-aminophenyl)-2,6-diphenylpyridines (MeNPys).^{8g,8h} These compounds are similar to the **L**¹-**L**⁶ family but containing a pyridine ring instead of thiopyrylium. Although the coordination chemistry of the MeNPys derivatives is quite complex due to the presence of two coordination sites (i.e. the aniline and pyridine units) it is important to remark that MeNPys generally showed stability constants one order of magnitude greater than those found with the receptors **L**¹-**L**⁶.^{8h} The lower stability constants observed for the thiopyrylium derivatives are most likely due to the positive charge located in the structure of the chromophoric system that leads to some degree of repulsion between the charged thiopyrylium ring and the metal cation.

Fluorescence studies involving metal cations

As seen above, the UV-visible spectrum of this family of receptors was characterized by the presence of a very intense absorption band centred at ca. 580 nm. From the emission viewpoint 2,4,6-triphenylpyrylium (TPP) and 2,4,6-triphenylthiopyrylium (TPTP) are both emissive compounds (quantum yields of 0.60 and 0.12, respectively in acetonitrile)³⁴ the former being extensively used as a photosensitizer in a wide range of photochemical reactions.³⁵ However, in contrast, acetonitrile solutions of receptors **L**¹-**L**⁶ are poorly fluorescent upon excitation at 580 nm. This absence of any remarkable emission band may be ascribed to the presence of non-radiative deactivation pathways due to the presence of a nitrogen atom in the structure of the receptors directly attached to the TPTP chromophore.

In order to study the effect that coordination on the nitrogen has on the emission behaviour of the thiopyrylium derivatives, the model compound **L**¹ was selected and its emission behaviour in acetonitrile studied in the presence of increasing quantities of protons (using acetonitrile solutions of perchloric acid). Whereas **L**¹ is not emissive, addition of protons resulted in the appearance of a broad intense emission band centred at 500 nm ($\lambda_{\text{ex}} = 410 \text{ nm}$). This emission band reaches its highest intensity (305-fold enhancement) upon addition of 50 equivalents of protons, as can be seen in Figure 4. This proton-induced switch-on response is most likely due to the inhibition of the non-radiative deactivation mechanism via nitrogen coordination that restores the emissive properties of the 2,4,6-triphenylthiopyrylium group.³⁴

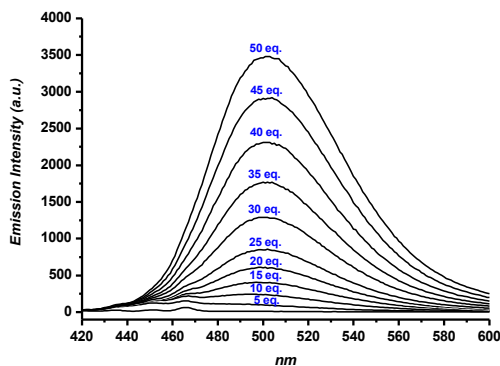


Fig. 4 Emission enhancement observed upon addition of 50 equivalents of protons to acetonitrile solutions of L^1 (1.0×10^{-5} mol dm^{-3} , $\lambda_{\text{exc}} = 410$ nm).

Intrigued by the high enhancement of the emission intensity observed in the presence of protons we carried out fluorescence studies with receptors L^1 , L^4 and L^5 in the presence of target metal cations and using 410 nm as the excitation wavelength in all cases. The results are summarized in Table 3. The addition of 10 equivalents of Fe^{3+} to acetonitrile solutions of L^1 (1.0×10^{-5} mol dm^{-3}) induced a remarkable 45-fold enhancement in the emission intensity centred at 500 nm. Nearly the same level of emission enhancement was observed in the presence of Cu^{2+} cation (41-fold, see Figure 5). This large emission enhancement is remarkable bearing in mind that the usual behaviour with fluorogenic receptors in the presence of metal cations is an emission quenching upon complexation. Smaller enhancements in the emission intensity of 6- and 1.8-fold were measured for Hg^{2+} and Pb^{2+} cations respectively. It is also noteworthy that the enhancement observed with metal cations for L^1 is lower than that found in the presence of protons. In fact, the final observed behaviour for a certain cation is a sum of the contribution of the emission enhancement, due to the suppression of the non-radiative deactivation pathways upon metal coordination (and regeneration of the TPTP emission) and deactivation paths from the excited state due to the presence of a certain metal cations (for instance open-shell paramagnetic, or easily reducible metal cations).³⁷

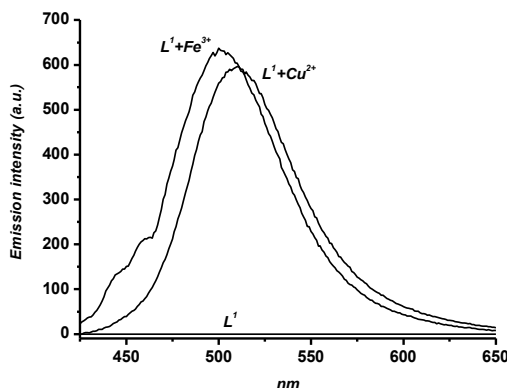


Fig. 5 Fluorescence enhancements observed upon addition of 10 equivalents of the corresponding metal cations to acetonitrile solutions of receptor L^1 (1.0×10^{-5} mol dm⁻³, $\lambda_{\text{exc}} = 410$ nm).

On changing to L^4 , the highest enhancement in the emission intensity, upon excitation at 410 nm was observed upon addition of 10 equivalents of Fe^{3+} (17.6-fold). In general, the emission enhancements in this case are lesser than those observed with L^1 and the same cation. The addition of 10 equivalents of Hg^{2+} and Cu^{2+} induced a 4-fold enhancement in the emission intensity. Perhaps the most remarkable fact of the fluorescent behaviour of receptor L^4 was the absence of any significant response in the presence of Pb^{2+} (only a 1.1-fold enhancement) that greatly contrast with the response obtained in UV-visible titration experiences (vide ante).³⁸ Whereas coordination of Pb^{2+} with the macrocycle in L^4 would induce the suppression of the non-radiative deactivation pathways thus leading to an increase in the emission intensity, the presence of a non-emissive decay pathway arising from a heavy atom effect would, in the opposite direction, deactivate the emission with the net effect of a very low emission enhancement.

Upon excitation at 410 nm acetonitrile solutions of receptor L^5 (1.0×10^{-5} mol dm⁻³) showed a poor emission in the 430–600 nm range. However, the addition of increasing quantities of Hg^{2+} induced the development of an emission band centred at ca. 500 nm which reached a 6.2-fold enhancement upon addition of 10 equivalents of the cation.³⁹ The addition of the trivalent Fe^{3+} cation induced a 3.2-fold enhancement. However, the most remarkable emission change was obtained with Cu^{2+} that induced a 17.6-fold increase in the emission intensity (see Figure 6). The

fluorescent behaviour of L^5 in the presence of metal cations clearly contrasts with that observed in the UV-visible experiences (the most important shifts were obtained with Hg^{2+} cation). This fact may be related with a heavy atom effect that is more effective for Hg^{2+} . In the case of Cu^{2+} the strength of coordination with the macrocycle of L^5 , when compared with Hg^{2+} , is less effective and leads to moderate changes in the visible band (only a slight hypochromic effect) whereas the emission of the 2,4,6-triphenylthiopyrylium moiety is restored more efficiently.

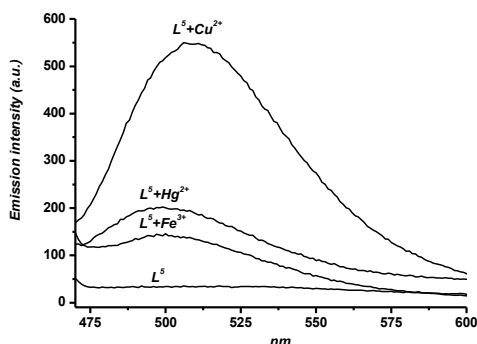


Fig. 6 Fluorescence enhancements observed upon addition of 10 equivalents of the corresponding metal cations to acetonitrile solutions of receptor L^5 (1.0×10^{-5} mol dm^{-3} , $\lambda_{exc} = 410$ nm).

The selectivity trend observed in the fluorescence measurement for L^5 was clearly different from that observed in the UV-titration experiences. Thus, L^5 provides an example of sensing modulation by appropriate selection of the measurement technique; i.e. acetonitrile solutions of receptor L^5 change colour selectively from blue to yellow in the presence of Hg^{2+} cation, whereas L^5 shows in the presence of Cu^{2+} the greatest emission enhancement of the band centred at 500 nm (excitation at 410 nm).

The sensing features showed by these receptors, namely a remarkable enhancement of the emission intensity instead of quenching, lead us to carry out prospective studies of the response in aqueous environments. From these studies it was observed that the addition of increasing amounts of water (up to 20%) to acetonitrile solutions of the $[Hg(L^5)]^{3+}$ complex induced a reduction of only 2-fold in the emission. In contrast, addition of water to other metal complexes induced a

severe decrease of the fluorescence intensity. This reduction was assigned to the high energetic barrier imposed by the solvation of the metal cations that inhibits the coordination with the receptors. The still high level of enhancement observed on adding Hg^{2+} to acetonitrile-water solutions of L^5 opens the door for the use of this receptor as a selective fluorescent sensor for this highly toxic cation in aqueous environments.

Table 3 Fluorescence emission intensity variation (as % of the receptor alone) obtained for L^1 , L^4 and L^5 upon addition of 10 equivalents of metal cations in acetonitrile solutions

| | Cu^{2+} | Fe^{3+} | Hg^{2+} | Pb^{2+} |
|--------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| $\text{L}^{1[\text{a}]}$ | 4000↑ | 4400↑ | 500↑ | 80↑ |
| $\text{L}^{4[\text{a}]}$ | 300↑ | 1660↑ | 300↑ | 11↑ |
| $\text{L}^{5[\text{a}]}$ | 1660↑ | 220↑ | 520↑ | 5< |

^[a] Excitation wavelength 410 nm.

^[b] The upward pointing arrows indicate increasing of the emission intensity.

Electrochemical studies involving metal cations

The electrochemical behaviour of thiopyrylium receptors was studied in acetonitrile with platinum as the working electrode and $[\text{Bu}_4\text{N}][\text{BF}_4]$ as a supporting electrolyte. This family of receptors shows a one-electron reversible reduction process in the -0.45, -0.49 V range vs. sce attributed to the reduction of the thiopyrylium ring (see Table 4).

Table 4. Redox potential of L^1 , L^4 y L^5 in acetonitrile (0,1 M $[\text{Bu}_4\text{N}][\text{BF}_4]$) 298 K^a

| | $E_{1/2}/\text{mV}^{\text{b}}$ |
|--------------|--------------------------------|
| L^1 | -0.47 |
| L^4 | -0.45 |
| L^5 | -0.48 |

^a Platinum as the working electrode. ^b $E_{1/2} = (E_{pa} + E_{pc})/2$; E_{pa} y E_{pc} are anodic peak and cathodic peak.

A detailed electrochemical study in the presence of metal cations was carried out with the selected ligands L^1 , L^4 and L^5 for which a remarkable chromo-fluorogenic

behaviour was observed. In Table 5 the electrochemical responses regarding the difference between the reduction potential of the free ligand and the reduction potential in the presence of the corresponding metal cations is summarised. Only the presence of the metal cations Cu^{2+} , Fe^{3+} , Hg^{2+} and Pb^{2+} resulted in a significant electrochemical response, whereas the remaining cations gave no redox potential shifts ($\Delta E < 5 \text{ mV}$).

Table 5. ΔE (mV) ^a to L^1 , L^4 y L^5 ($C=1,0 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) in presence of metallic cations.

| | $\Delta E (\text{L}^1)^a$ | $\Delta E (\text{L}^4)^a$ | $\Delta E (\text{L}^5)^a$ |
|------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Cu^{2+} | 11 | --- | 12 |
| Fe^{3+} | 18 | 25 | 28 |
| Hg^{2+} | 24 | --- | 31 |
| Pb^{2+} | --- | 24 | --- |

$$^a \Delta E (\text{L}^n) = E(\text{L}^{n+} \text{M}^{n+}) - E(\text{L}^n) (\Delta E \text{ in mV})$$

The electrochemical studies in the presence of certain metal cations show, in general, a moderate shift of the redox potential of the thiopyrylium derivatives with maximum anodic shifts of the redox wave of 31 mV for the $\text{L}^5\text{-Hg}^{2+}$ system. This anodic shift was expected bearing in mind that the coordination of the ligand with the metal cations would result in highly positively charged species that should be prone to easier reduction. However, it is apparent that the transformation of the positively charged thiopyrylium scaffolding into the corresponding metal cations complexes does not result in a large decrease in the redox potential. This observation contrasts with other systems that we have recently reported where large redox shifts were observed in the presence of metal cations using similar coordination sites.⁴⁰

Triple signalling

We have studied above the reaction changes in colour, fluorescence emission, and redox potential for a family of thiopyrylium derivatives in the presence of certain metal cations in acetonitrile. An outcome of this study is that, for a given signalling channel, selectivity can be achieved via the use of different macrocyclic subunits. Thus for instance, the development of a new band at ca. 400 nm is observed selectively for Pb^{2+} and Hg^{2+} when using the receptors L^4 and L^5 , respectively. However, it is also

noteworthy that for a certain ligand the response is somewhat different, depending on the transduction channel studied (electrochemical, chromogenic or fluorogenic). For instance, **L**⁴ shows a selective chromogenic response to Pb^{2+} , whereas it is the Fe^{3+} cation which gives a greater fluorescence enhancement and both cations induced a reduction wave shift greater than 20 mV. When using receptor **L**⁵, the electrochemical response is of ca. 30 mV for Hg^{2+} and Fe^{3+} , whereas a very remarkable Cu^{2+} response is found in fluorescence and a selective response is observed in the chromogenic channel for Hg^{2+} (see Table 6). This differential response as a function of the channels selected has also been found in other multi-channel signalling receptors and we and other authors have suggested that this behaviour might open the possibility of using a unique receptor for different signalling applications and for the development of certain molecular logic gates.

In order to explain this effect, it has to be taken into account that the specific response observed in each channel strongly depends on the particularities of each coordination-transduction process. Thus, for instance, the electrochemical response (changes in the redox wave of the redox-active groups) is usually governed by changes in the charge between the ligand and the complex; and by the existence of chemical (i.e. decomplexation) reaction before, or after, the electrochemical process. Chromogenic transduction (hypsochromic shift) will be expected when there is a strong enough interaction of a certain metal cation with the anilino nitrogen in the chromophore. Additionally, the strength in the coordination and the coordination mode of the metal cations with the different ligands can also modulate the final signal observed. Thus, it is expected that the interaction of a given cation with binding sites (such as the oxygen and sulphur atoms) in the macrocycle, but not directly with the nitrogen atom, may result in an electrochemical or fluorogenic response, but not in changes in colour. Other variables such as the strength of the coordination bonding (more covalent or cation-dipole type), or the interaction with the photo-excited receptors with metal cations through energy or photo-electron transfer processes, can also influence the observed final response.

Table 6 Different channel response of ligands **L**¹, **L**⁴ and **L**⁵ to metal cations.

| | λ at 400 nm | Emission enhancement > 1000 % | $\Delta E > 20$ mV |
|-----------------------|---------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| L ¹ | - | Cu ²⁺ , Fe ³⁺ | Hg ²⁺ |
| L ⁴ | Pb ²⁺ | Fe ³⁺ | Fe ³⁺ , Pb ²⁺ |
| L ⁵ | Hg ²⁺ | Cu ²⁺ | Fe ³⁺ , Hg ²⁺ |

Spectroscopic studies involving anions

The development of abiotic receptors for anions has been a subject of growing interest in recent years due to the crucial roles played by anions in biological and environmental processes.⁴¹ In some cases, the simple functionalization of abiotic receptors with signalling subunits results in the development of anion chemosensors. Among the various anion signalling systems, those dealing with simple colour changes are especially appealing. After having demonstrated that thiopyrylium derivatives can act as three-channel selective chemosensors that are able to detect metal cations through changes in colour, fluorescence, and/or redox potential; in this section we are interested in studying the interaction of **L**¹-**L**⁶ with anions. The charged thiopyrylium ring could favour the interaction with anions and, at the same time, the electron deficient thiopyrylium ring could suffer attack from anions in a chemodosimeter fashion. In fact it has been reported that the parent derivatives containing pyrylium rings suffer ring opening/closing processes in the presence of certain species and this effect has been used in different signalling applications.⁴²

The effect in the UV-visible spectra of acetonitrile solutions of receptor **L**¹ (1.2×10^{-5} mol dm⁻³) exerted by the addition of certain anions was studied. The addition of 1 equivalent of Cl⁻, Br⁻, I⁻, NO₃⁻, H₂PO₄⁻, HSO₄⁻, AcO⁻, BzO⁻ and NCS⁻ to **L**¹ induced negligible changes in the UV-visible spectra or in the colour of the solutions. The most striking effect was observed upon the addition of 1 equivalent of cyanide anion because a complete bleaching of the colour of the solution was produced (see Figure 7).⁴³

The same behaviour upon addition of anions was observed with the crown ether-functionalised L^2-L^6 receptors, i.e. complete bleaching upon the addition of 1 equivalent of cyanide anion. These results strongly suggest that the presence of the macrocyclic subunits in L^2-L^6 are not responsible for the observed selectivity. This, in turn, pointed to an interaction of cyanide anions with the 2,4,6-triphenylthiopyrylium moiety in a chemodosimeter fashion that is most likely related to a nucleophilic attack on the electron deficient thiopyrylium ring. In fact, similar behaviour was observed upon the addition of the anion OH^- (added as a tetrabutylammonium salt) with L^2-L^6 ; i.e. a complete bleaching.

Thiopyrylium, and the parent pyrylium heterocycles, contain in their structures one positively charged sulphur and oxygen atom respectively, and this induce a certain electrophilic character in the carbons located in the heterocyclic rings.²⁸ In fact, quantum chemical calculations at semiempirical level⁴⁴ indicate that the charge density on atoms C2, C3, and C4 for 2,4,6-triphenylpyrylium are 0.233, -0.266 and 0.245, respectively. In the case of 2,4,6-triphenylthiopyrylium, similar calculations lead to values of -0.06, -0.191, and 0.206. These calculations suggest that the pyrylium and thiopyrylium rings are prone to suffer nucleophilic attack on C4 and C2 (see Scheme 2). These calculated charges, together with the fact that the C-O⁺ and C-S⁺ bonds in the ring are polarized by inductive effects, should account for the reactivity observed.

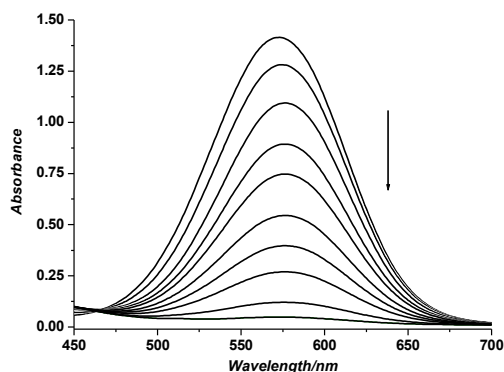


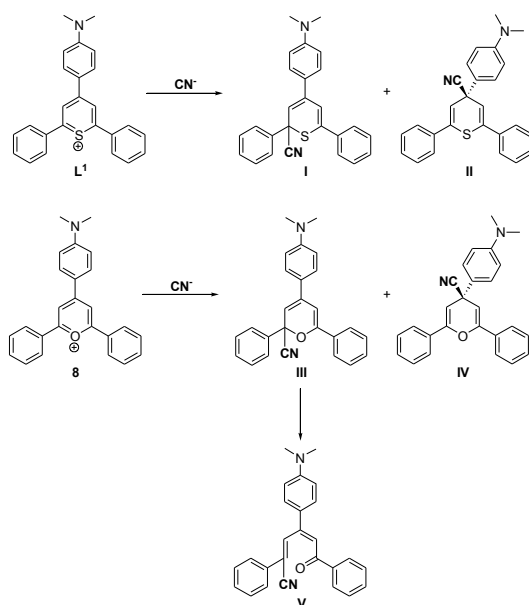
Fig. 7 Changes in the visible band of acetonitrile solutions of receptor L^1 (1.2×10^{-5} mol dm^{-3}) upon addition of increasing quantities of cyanide anion up to 1 equivalent.

In order to confirm this possible attack, a detailed study was carried out with compound **L**¹ and cyanide. ¹H-NMR studies in acetonitrile-d₃ showed that two different compounds are clearly formed upon the addition of one equivalent of CN⁻. Unfortunately, attempts to isolate the reaction products were unsuccessful and chromatographic techniques resulted in decomposition of the products and very complex mixtures. The singlet at 8.63 ppm for **L**¹ turned into three new singlets at 5.96, 6.17, and 7.26, upon cyanide addition. The singlet at 6.17 ppm was assigned to the product obtained by cyanide attack on C4 (product **I**), whereas the other two signals corresponded to the product formed by cyanide addition on C2 (product **II**). From the area of the signals, a ratio of 75:25 for structures **I**:**II** was determined. In contrast, the addition of 10 equivalents of cyanide leads to the complete disappearance of the singlets centred at 5.96 and 7.26 ppm assigned to product **II**. Bearing in mind that this cyanide addition is a reversible process the observed behaviour appears to indicate the possible transformation of compound **II** that leads to the formation of **I**.

These preliminary results pointed to the possible use of receptor **L**¹ for the colorimetric detection and quantification of cyanide anion. Unfortunately, it was also confirmed that the addition of small quantities of water (less than 5%) to acetonitrile solutions of receptor **1** inhibited bleaching in the presence of cyanide. We believe that this behaviour is related with the solvation of the cyanide anion that strongly decreases its nucleophilic character. We recently reported a more detailed study that included the signalling in cyanide with **L**¹ in water using micelles.⁴⁵

Nearly the same chromogenic behaviour as that reported above for thiopyrylium derivative **L1** was observed for acetonitrile solutions of pyrylium salt **8** (1.0 x 10⁻⁵ mol dm⁻³) upon the addition of 1 equivalent of cyanide that induced the complete disappearance of the charge transfer band centred at 540 nm and complete bleaching of the acetonitrile solution. Also ¹H-NMR studies in DMSO-d₆ (pyrylium salt **8** does not dissolve in acetonitrile-d₃) of **8** in the presence of cyanide showed a clearly distinct behaviour to that observed for the thiopyrylium counterpart **L1**. Upon the addition of an excess of cyanide anion a complex mixture of, at least, three compounds (**III**, **IV** and **V**) were observed. In the NMR experiments, the major

product was identified as coming from an attack of cyanide on the C4 at the pyrylium moiety featuring a singlet at 5.14 ppm and the protons at the dimethylanilinium ring at 7.89 and 6.9 ppm. The mixture evolved over time producing a major product coming from the attack on C2 and the opening of the pyrylium ring. In this product, the dimethylanilinium protons are now at δ 6.26 and 6.71 (overlapped with the olefinic protons) and the phenyl protons are now de-shielded. This can be explained by considering that cyanide anion gives nucleophilic attack on the C2 and C4 carbons in the pyrylium rings leading to products **III** and **IV** (see Scheme 2). As cyanide addition is a reversible process, **IV** and **III** are inter-converted. The latter produces a ring opening process leading to the formation of the open structure **V** with time.



Scheme 2 Proposed structures for the products of cyanide attack over thiopyrylium and pyrylium rings presented by receptors L^1 and **8**.

CONCLUSIONS

A family of receptors based on functionalised thiopyrylium moieties have been synthesised and characterised and their interaction with metal cations studied via optical (colour and emission fluorescence) and electrochemical changes. The optical properties of the products reveal that the acceptor thiopyrylium group and the donor aniline moiety are strongly π -conjugated and produce intense CT bands at ca. 580 nm. The receptors show a rich chromogenic response to metal cations modulated by the nature of the coordination ring. A selective hypsochromic shift of the CT band was observed for the L^4 - Pb^{2+} and L^5 - Hg^{2+} systems. Receptors L^1 - L^6 are poorly fluorescent most likely because of the presence of non-radiative deactivation pathways due to the presence of a nitrogen atom directly linked to the chromophoric system. Moreover, coordination at the anilino moiety resulted in a very remarkable enhancement of the emission that is modulated by the nature of the metal cation and the coordination site. For instance, whereas L^1 is not emissive, protonation of the anilino group resulted in the appearance of a broad intense emission band centred at 500 nm ($\lambda_{ex} = 410$ nm). Additionally, the presence of Cu^{2+} and Fe^{3+} induced a remarkable 42-fold and 45-fold enhancement in the emission intensity band centred at 500 nm of receptor L^1 . Also remarkable was the 18-fold enhancement observed for L^4 and L^5 in the presence of Fe^{3+} and Cu^{2+} , respectively. This family of receptors showed a one-electron reversible redox process at ca. -0.46 V *versus* sce attributed to the reduction of the thiopyrylium group. A moderate anodic shift in the presence of certain metal cations was observed. Finally, the receptors L^1 - L^6 also show sensing features in the presence of cyanide that is able to react with the electron-deficient pyrylium ring and resulting in a bleaching of the blue solution.

EXPERIMENTAL

General remarks

All commercially available reagents were used without further purification. Air/water-sensitive reactions were performed in flame-dried glassware under argon. Acetonitrile was dried with CaH_2 and distilled prior to use.

Physical measurements

Metal cations (Ag^+ , Cd^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{3+} , Hg^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} and Zn^{2+} as perchlorate or triflate salts) and anions (F^- , Cl^- , Br^- , I^- , NO_3^- , H_2PO_4^- , HSO_4^- , AcO^- , BzO^- , NCS^- and CN^- as tetrabutylammonium salts) were used to obtain acetonitrile solutions of concentration ca. $1.0 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$. UV-visible studies were carried out with a Perkin Elmer Lambda 35 spectrometer. The concentrations of ligands used in the UV-visible measurements were ca. $5.0 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ in acetonitrile. UV-visible spectra were recorded in the presence of equimolar quantities of the corresponding ligand and metal cation or anion. The fluorescence behaviour was studied with a FS900CDT Steady State T-Geometry Fluorimeter, Edinburgh Analytical Instruments. All solutions for photophysical studies were previously degassed. The concentrations of ligands were ca. $5.0 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ in acetonitrile. Fluorescence emission spectra were recorded in the presence of equimolar quantities of ligand and the corresponding metal cation. Electrochemical data were carried out in dry acetonitrile solutions previously degassed, with a programmable function generator Tacussel IMT-1, connected to a Tacussel PJT 120-1 potentiostat. The concentration of ligands and metal ions were ca. $1.0 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ in acetonitrile (the metal ions were perchlorate or triflate salts of Ag^+ , Cd^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{3+} , Hg^{2+} , Pb^{2+} and Zn^{2+}). Electrochemical studies were carried out in the presence of equimolar quantities of ligand and the corresponding metal cation. The working electrode was platinum connected with a saturated calomel reference electrode separated from the test solution by a salt bridge containing the solvent and the supporting electrolyte (0.25 mol dm^{-3} $[\text{Bu}_4\text{N}][\text{BF}_4]$). The auxiliary electrode was a platinum wire. The ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded with a Varian Gemini spectrometer. Chemical shifts are

reported in ppm downfield from TMS signal. Spectra taken in CDCl_3 were referenced to residual CHCl_3 .

Synthetic procedures

The synthesis of macrocyclic subunits 10-phenyl-10-aza-1,4,7-trioxacyclododecane (**3**), 13-phenyl-13-aza-1,4,7,10-tetraoxacyclopentadecane (**4**), 16-phenyl-16-aza-1,4,7,10,13-pentaoxacycloheptadecane (**5**), 10-phenyl-10-aza-1,4-dioxa-7,13-dithiacyclopentadecane (**6**) and 4-phenyl-4-aza-1,7-dioxa-10,13-dithiacyclopentadecane (**7**) were previously published. The syntheses of pyrylium-based receptors (**8-13**) were also previously published.

General procedure for the synthesis of the thiopyrylium derivatives (**L**¹-**L**⁶)

N,N-dimethyl aniline (**2**, 2 mmol) or the correspondent *N*-phenyl macrocycle (**3-7**, 2 mmol) were reacted with 2,6-diphenylpyrylium perchlorate (**1**, 4 mmol) in dry DMF (20 mL) at 150° C for three hours. Pyrylium derivatives **8-13** (1 mmol, yield: 50%) were precipitated from the crude reaction as dark brown solids by addition of dimethyl ether (25 mL). These pyrylium derivatives (0.8 mmol) were then dissolved in acetone (50 mL), Na_2S (2 mL, 10% water solution) was added and the crude reaction was allowed to react for 20 minutes at room temperature. Finally, perchloric acid (2 mL, 20% water solution) was added and the crude reaction stirred for another 40 minutes at the same temperature. The final thiopyrylium derivatives were isolated by vacuum filtration and successive washings with water and diethyl ether as dark blue solids.

L¹: Yield: 50%, ¹H NMR (300 MHz, DMSO- D_6): δ = 3.16 (6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 6.89 (2H, d, C_6H_4), 7.60 (6H, m, C_6H_5), 7.88 (4H, m, C_6H_5), 8.19 (2H, d, C_6H_4), 8.49 (2H, s, $\text{C}_5\text{H}_2\text{S}$). ¹³C {¹H} NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 40.5, 114.3, 122.2, 124.8, 127.7, 130.1, 132.6, 133.2, 134.5, 154.8, 156.6, 160.9. HRMS calc. for $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{NS}$, 368.1473, found 368.1455.

L²: Yield: 45%, ¹H NMR (300 MHz, DMSO- D_6): δ = 3.66 (8H, s, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$), 3.75 (4H, t, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{O}$), 3.78 (4H, t, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$), 6.88 (2H, d, C_6H_4), 7.61 (6H, m, C_6H_5), 7.89 (4H,

m, C₆H₅), 8.20 (2H, d, C₆H₄), 8.47 (2H, s, C₅H₂S). ¹³C {¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 53.5, 70.0, 70.4, 71.3, 114.2, 122.2, 124.7, 127.9, 130.1, 132.4, 133.2, 134.6, 154.7, 156.6, 161.1. HRMS calc. for C₃₁H₃₂NSO₃, 498.2103, found 498.2095.

L³: Yield: 48%, ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆): δ = 3.62 (4H, s, O-(CH₂)₂-O), 3.67-3.78 (16H, m, O-(CH₂)₂-O, N-(CH₂)₂-O), 6.92 (2H, d, C₆H₄), 7.57 (6H, m, C₆H₅), 7.86 (4H, m, C₆H₅), 8.14 (2H, d, C₆H₄), 8.43 (2H, s, C₅H₂S). ¹³C {¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 53.6, 68.2, 69.9, 70.4, 71.0, 114.5, 122.5, 125.1, 127.8, 130.2, 132.7, 133.2, 134.6, 154.7, 157.0, 161.3. HRMS calc. for C₃₃H₃₆NSO₄, 542.2365, found 542.2377.

L⁴: Yield: 46%, ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆): δ = 3.63-3.77 (24H, m, O-(CH₂)₂-O, N-(CH₂)₂-O), 6.95 (2H, d, C₆H₄), 7.56 (6H, m, C₆H₅), 7.87 (4H, m, C₆H₅), 8.14 (2H, d, C₆H₄), 8.39 (2H, s, C₅H₂S). ¹³C {¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 51.9, 68.5, 70.6, 70.7, 114.3, 122.2, 124.8, 127.7, 130.1, 132.6, 133.2, 134.5, 154.9, 156.6, 160.9. HRMS calc. for C₃₅H₄₀NSO₅, 586.2627, found 586.2709.

L⁵: Yield: 48%, ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆): δ = 2.76 (4H, t, N-(CH₂)₂-S), 2.93 (4H, t, O-(CH₂)₂-S), 3.63 (4H, s, O-(CH₂)₂-O), 3.80 (8H, m, S-(CH₂)₂-N, O-(CH₂)₂-S), 6.92 (2H, d, C₆H₄), 7.57 (6H, m, C₆H₅), 7.86 (4H, m, C₆H₅), 8.14 (2H, d, C₆H₄), 8.43 (2H, s, C₅H₂S). ¹³C {¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 30.1, 32.1, 52.7, 70.6, 73.6, 114.1, 122.5, 125.6, 127.9, 130.2, 132.8, 133.4, 134.6, 153.8, 157.5, 162.0. HRMS calc. for C₃₃H₃₆NS₃O₂, 574.1908, found 574.1867.

L⁶: Yield: 40%, ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆): δ = 2.72 (4H, t, O-(CH₂)₂-S), 2.81 (4H, s, N-(CH₂)₂-S), 3.70 (4H, t, O-(CH₂)₂-O), 3.77 (4H, t, O-(CH₂)₂-S), 3.85 (4H, t, N-(CH₂)₂-S), 6.91 (2H, d, C₆H₄), 7.58 (6H, m, C₆H₅), 7.87 (4H, m, C₆H₅), 8.13 (2H, d, C₆H₄), 8.43 (2H, s, C₅H₂S). ¹³C {¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 31.93, 32.96, 51.73, 69.23, 72.16, 115.3, 123.5, 126.4, 128.3, 131.0, 131.6, 132.8, 133.7, 154.3, 158.6, 163.3. HRMS calc. for C₃₃H₃₆NS₃O₂, 574.1908, found 574.1987.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors wish to express their gratitude to the Spanish Government for financial support (projects CTQ2006-15456-C04-01, CTQ2006-15456-C04-02.). T.A. is grateful to the Ministerio de Ciencia e Innovación for the fellowship awarded. The English revision of this paper was funded by the Universidad Politécnica de Valencia, Spain.

REFERENCES

1. E. V. Anslyn, *J. Org. Chem.*, 2007, 72, 687.
2. R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, *Chem. Rev.*, 2003, 103, 4419.
3. (a) R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, *J. Fluoresc.*, 2005, 15, 267; (b) T. Gunnlaugsson, H. D. P. Ali, M. Glynn, P. E. Kruger, G. M. Hussey, F. M. Pfeffer, C. M. G. dos Santos, J. Tierney, *J. Fluoresc.*, 2005, 15, 287; (c) 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.*, 1997, 97, 1515; (d) S. K. Kim, D. H. Lee, J. -H. Hong, J. Yoon, *Acc. Chem. Res.*, 2009, 42, 23.
4. (a) R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, *Coord. Chem. Rev.*, 2006, 250, 3081; (b) C. Suksai, T. Tuntulani, *Chem. Soc. Rev.*, 2003, 32, 192; (c) V. Amendola, D. Esteban-Gómez, L. Fabbrizzi, M. Licchelli, *Acc. Chem. Res.*, 2006, 39, 343.
5. See for instance: (a) P. D. Beer, *Chem. Commun.*, 1996, 689; (b) P. D. Beer, *Coord. Chem. Rev.*, 2000, 205, 131; (c) P. D. Beer, J. Cadman, J. M. Lloris, R. Martínez-Máñez, J. Soto, T. Pardo, M. D. Marcos, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 2000, 1805; (d) M. E. Padilla-Tosta, R. Martínez-Máñez, T. Pardo, J. Soto, M. J. López-Tendero, *Chem. Commun.*, 1997, 887.
6. S. L. Wiskur, H. Aït-Haddou, J. J. Lavigne, E. V. Anslyn, *Acc. Chem. Res.*, 2001, 34, 963.

7. See for example: (a) V. Dujols, F. Ford, A. W. Czarnik, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119, 7386; (b) O. Rusin, N. S. St Luce, R. A. Agbaria, J. O. Escobedo, S. Jiang, I. M. Warner, F. B. Dawan, K. Lian, R. M. Strongin, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126, 438; (c) M. Tomasulo, S. Sortino, A. J. P. White, F. M. Raymo, *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 744; (d) Y. -K. Yang, J. Tae, *Org. Lett.*, 2006, 8, 5721; (e) S. Y. Kim, J. I. Hong, *Org. Lett.*, 2007, 9, 3109; (f) M. Comes, M. D. Marcos, R. Martínez-Máñez, M. C. Millán, J. V. Ros-Lis, F. Sancenón, J. Soto, L. A. Villaescusa, *Chem. Eur. J.*, 2006, 12, 2162; (g) S. Basurto, T. Torroba, M. Comes, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, L. A. Villaescusa, P. Amorós, *Org. Lett.*, 2005, 7, 5469; (h) J. V. Ros-Lis, B. García, D. Jiménez, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, J. Soto, F. Gonzalvo, M. C. Valldecabres, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126, 4064; (i) A. B. Descalzo, D. Jiménez, J. El Haskouri, D. Beltrán, P. Amorós, M. D. Marcos, R. Martínez-Máñez, J. Soto, *Chem. Commun.*, 2002, 562.

8. (a) S. L. Wiskur, P. N. Floriano, E. V. Anslyn, J. T. McDevitt, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2003, 42, 2070; (b) J. J. Lavigne, E. V. Anslyn, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2001, 40, 3118; (c) K. J. Albert, N. S. Lewis, C. L. Schauer, G. A. Sotzing, S. E. Stitzel, T. P. Vaid, D. R. Walt, *Chem. Rev.*, 2000, 100, 2595; (d) A. Riul, Jr., R. R. Malmegrim, F. J. Fonseca, L. H. C. Mattoso, *Artif. Organs*, 2003, 27, 469; (e) R. Martínez-Máñez, J. Soto, E. García-Breijo, L. Gil, J. Ibáñez, E. Llobet, *Sens. Actuators B*, 2005, 104, 302; (f) B. García-Acosta, X. Albiach-Martí, E. García, L. Gil, R. Martínez-Máñez, K. Rurack, F. Sancenón, J. Soto, *Chem. Commun.*, 2004, 773.

9. (a) A. P. de Silva, D. B. Fox, T. S. Moody, S. M. Weir, *Trends Biotechnol.*, 2001, 19, 29; (b) A. P. de Silva, N. D. McClenaghan, *Chem. Eur. J.*, 2004, 10, 574; (c) A. P. de Silva, Y. Leydet, C. Lincheneau, N. D. McClenaghan, *J. Phys.: Condens. Matter*, 2006, 18, S1847; (d) K. Rurack, A. Koval'chuck, J. L. Bricks, J. L. Slominskii, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, 123, 6205; (e) A. P. de Silva, N. D. McClenaghan, *Chem. Eur. J.*, 2002, 8, 4935.

10. (a) A. P. de Silva, H. Q. N. Gunaratne, C. P. McCoy, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119, 7891; (b) H. -F. Ji, R. Dabestani, G. M. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 122, 9306; (c) S. A. de Silva, B. Amorelli, D. C. Isidor, K. C. Loo, K. E. Crooker, Y. E. Pena, *Chem. Commun.*, 2002, 1360; (d) A. P. de Silva, G. D. McClean, S. Pagliari,

Chem. Commun., 2003, 2010; (e) B. Bag, P. K. Bharadwaj, *Chem. Commun.*, 2005, 513; (f) A. M. Costero, J. Sanchis, S. Gil, V. Sanz, J. A. G. Williams, *J. Mater. Chem.*, 2005, 15, 2848; (g) K. Kubo, A. Mori, *J. Mater. Chem.*, 2005, 15, 2902; (h) M. D. Lankshear, A. R. Cowley, P. D. Beer, *Chem. Commun.*, 2006, 612; (i) D. C. Magri, G. J. Brown, G. D. McClean, A. P. de Silva, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, 128, 4950; (j) M. de Sousa, B. de Castro, S. Abad, M. A. Miranda, U. Pischel, *Chem. Commun.*, 2006, 2051.

11. (a) J. Maynadie, B. Delavaux-Nicot, S. Fery-Forgues, D. Lavabre, R. Mathieu, *Inorg. Chem.*, 2002, 41, 5002; (b) B. Delavaux-Nicot, S. Fery-Forgues, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 1999, 1821.

12. (a) P. D. Beer, A. R. Graydon, L. R. Sutton, *Polyhedron*, 1996, 15, 2457; (b) P. D. Beer, F. J. Szemes, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1995, 2245; (c) P. D. Beer, A. R. Graydon, A. O. M. Johnson, D. K. Smith, *Inorg. Chem.*, 1997, 36, 2112.

13. (a) T. Saika, T. Iyoda, K. Honda, T. Shimidzu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1993, 1181; (b) T. Iyoda, T. Saika, K. Honda, T. Shimidzu, *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30, 5429; (c) T. Shimidzu, T. Iyoda, K. Honda, *Pure Appl. Chem.*, 1988, 60, 1025; (d) F. P. Funeriu, J. M. Lehn, K. M. Fromm, D. Fenske, *Chem. Eur. J.*, 2000, 6, 2103; (e) J. M. Lehn, *Chem. Eur. J.*, 2000, 6, 2097.

14. F. Sancenón, A. Benito, F. J. Hernández, J. M. Lloris, R. Martínez-Máñez, T. Pardo, J. Soto, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2002, 866.

15. (a) F. Otón, A. Tárraga, M. D. Velasco, A. Espinosa, P. Molina, *Chem. Commun.*, 2004, 1658; (b) F. Otón, A. Tárraga, A. Espinosa, M. D. Velasco, P. Molina, *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 4590.

16. F. Otón, A. Espinosa, A. Tárraga, C. Ramírez de Arellano, P. Molina, *Chem. Eur. J.*, 2007, 13, 5742.

17. F. Zapata, A. Caballero, A. Espinosa, A. Tárraga, P. Molina, *Org. Lett.*, 2008, 10, 41.

18. T. Ghosh, B. G. Maiya, M. W. Wong, *J. Phys. Chem. A*, 2004, 108, 11249.
19. M. Boiocchi, L. Fabbrizzi, M. Licchelli, D. Sacchi, M. Vázquez, C. Zampa, *Chem. Commun.*, 2003, 1812.
20. A. P. de Silva, H. Q. N. Gunaratne, M. Lynch, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1995, 685.
21. (a) M. Yuan, Y. Li, J. Li, C. Li, X. Liu, J. Lv, J. Xu, H. Li, S. Wang, D. Zhu, *Org. Lett.*, 2007, 9, 2313; (b) M. Zhu, M. Yuan, X. Liu, J. Xu, J. Lv, C. Huang, H. Liu, Y. Li, S. Wang, D. Zhu, *Org. Lett.*, 2008, 10, 1481.
22. (a) D. Jiménez, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, J. Soto, *Tetrahedron Lett.*, 2004, 45, 1257; (b) D. Jiménez, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, J. V. Ros-Lis, J. Soto, A. Benito, E. García-Breijo, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2005, 2393.
23. M. Schmittel, H. -W. Lin, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, 46, 893.
24. See for instance: (a) E. Climent, P. Calero, M. D. Marcos, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, J. Soto, *Chem. Eur. J.*, 2009 15, 1816; (b) M. Comes, M. D. Marcos, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, L. A. Villaescusa, A. Graefe, G. J. Mohr, *J. Mater. Chem.*, 2008, 18, 5815; (c) E. Climent, R. Casasús, M. D. Marcos, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, J. Soto, *Chem. Commun.*, 2008, 6531; (d) J. V. Ros-Lis, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, J. Soto, M. Spieles, K. Rurack, *Chem. Eur. J.*, 2008, 14, 10101; (e) A. Costero, S. Gil, M. Parra, P. M. E. Mancini, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, S. Royo, *Chem. Commun.*, 2008, 6002.
25. D. Jiménez, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, J. V. Ros-Lis, A. Benito, J. Soto, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125, 9000.
26. T. Ábalos, D. Jiménez, R. Martínez-Máñez, J. V. Ros-Lis, S. Royo, F. Sancenón, J. Soto, A. M. Costero, S. Gil, M. Parra, *Tetrahedron Lett.*, 2009, 50, 3885.
27. R. Wizinger, P. Ulrich, *Helv. Chim. Acta*, 1956, 39, 207.

28. D. Markovitsi, C. Jallabert, H. Strzelecka, M. Veber, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, 1990, 86, 2819.
29. (a) K. E. Krakowiak, J. S. Bradshaw, D. J. Zamecka-Krakiowiak, *Chem. Rev.*, 1989, 89, 929; (b) J. P. Dix, F. Vögtle, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1978, 17, 857.
30. (a) B. Valeur, I. Leray, *Coord. Chem. Rev.*, 2000, 205, 3; (b) K. Rurack, *Spectrochim. Acta, Part A*, 2001, 57, 2161; (c) B. Unger, K. Rurack, R. Müller, H. Jancke, U. Resch-Genger, *J. Mater. Chem.*, 2005, 15, 3069; (d) K. Rurack, A. Koval'chuck, J. L. Bricks, J. L. Slominskii, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, 123, 6205.
31. (a) A. T. Balaban, W. Silhau, *Tetrahedron*, 1970, 26, 743; (b) C. Uncuta, A. T. Balaban, *J. Chem. Res.*, 2001, S170, M523.
32. (a) R. M. Izatt, R. E. Terry, L. D. Hansen, A. G. Avondet, J. S. Bradshaw, N. K. Dalley, T. E. Jensen, J. J. Christensen, B. L. Haymore, *Inorg. Chim. Acta*, 1978, 30, 1; (b) J. Massaux, J. F. Desreux, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, 104, 2967; (c) J. Calverly, J. Martin, J. Dale, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1981, 684.
33. For optical receptors for Hg²⁺ recognition functionalised with sulphur-containing systems see for example: (a) S. Yoon, E. W. Miller, Q. He, P. H. Do, C. J. Chang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, 46, 6658; (b) K. Rurack, U. Resch-Genger, J. L. Bricks, M. Spieles, *Chem. Commun.*, 2000, 2103; (c) P. Pallavicini, Y. A. Diaz-Fernandez, F. Foti, C. Mangano, S. Patroni, *Chem. Eur. J.*, 2007, 13, 178; (d) A. B. Descalzo, R. Martínez-Máñez, R. Radeaglia, K. Rurack, J. Soto, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125, 3418; (e) S. Yoon, A. E. Albers, A. P. Wong, C. J. Chang, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 16030; (f) H. G. Lee, J. -E. Lee, K. S. Choi, *Inorg. Chem. Commun.*, 2006, 9, 582; (g) S. H. Kim, K. C. Song, S. Ahn, Y. S. Kang, S. -K. Chang, *Tetrahedron Lett.*, 2006, 47, 497; (h) J. V. Ros-Lis, M. D. Marcos, R. Martínez-Máñez, K. Rurack, J. Soto, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, 44, 4405; (i) J. V. Ros-Lis, R. Martínez-Máñez, K. Rurack, F. Sancenón, J. Soto, M. Spieles, *Inorg. Chem.*, 2004, 43, 5183.

34. R. Akaba, M. Kamata, A. Koike, K. Mogi, Y. Kuriyama, H. Sakuragi, *J. Phys. Org. Chem.*, 1997, 10, 861.
35. M. A. Miranda, H. García, *Chem. Rev.*, 1994, 94, 1063.
36. S. Parret, F. Morlet-Savary, J. P. Fouassier, K. Inomata, T. Matsumoto, F. Heisel, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1995, 68, 2791.
37. L. Fabbrizzi, M. Licchelli, P. Pallavicini, L. Parodi, A. Taglietti in “*Transition metals in Supramolecular Chemistry*”, Ed. J. P. Sauvage, 1999, p. 93-134, John Wiley & Sons Ltd.
38. For recent fluorescent Pb^{2+} sensing systems working in water see: (a) L. Marbella, B. Serli-Mitasev, P. Basu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, 48, 3996; (b) E. Roussakis, S. A. Pergantis, H. E. Katerinopoulos, *Chem. Commun.*, 2008, 6221.
39. For recent fluorescent Hg^{2+} sensing systems working in water see: (a) W. Shi, H. Ma, *Chem. Commun.*, 2008, 1856; (b) X. –Q. Zhan, Z. –H. Qian, H. Zheng, B. –Y. Su, Z. Lan, J. –G. Xu, *Chem. Commun.*, 2008, 1859; (c) M. –L. Ho, K. –Y. Chen, L. –C. Wu, J. –Y. Shen, G. –H. Lee, M. –J. Ko, C. –C. Wang, J. –F. Lee, P. –T. Chou, *Chem. Commun.*, 2008, 2438; (d) L. –J. Ma, Y. Li, J. Sun, C. Tian. Y. Wu, *Chem. Commun.*, 2008, 6345; (e) M. Tian, H. Ihmels, *Chem. Commun.*, 2009, 3175; (f) W. Jiang, W. Wang, *Chem. Commun.*, 2009, 3913; (g) B. Tang, B. Ding, K. Xu, L. Tong, *Chem. Eur. J.*, 2009, 15, 3147; (h) F. Song, S. Watanabe, P. E. Floreancig, K. Koide, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130, 16460; (i) J. Huang, Y. Xu, X. Qian, *J. Org. Chem.*, 2009, 74, 2167; (j) X. Chen, S. –W. Nam, M. J. Jou, Y. Kim, S. –J. Kim, S. Park, J. Yoon, *Org. Lett.*, 2008, 10, 5235.
40. R. Martínez-Mañez, J. Soto, J. M. Lloris, T. Pardo, *Trends Inorg. Chem.*, 1998, 5, 183.
41. (a) F. P. Schmidtchen, M. Berger, M. *Chem. Rev.*, 1997, 97, 1609; (b) P. D. Beer, P. A. Gale, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, 40, 486; (c) See *Coord. Chem. Rev.*, 2006, 250, special issue on anion receptors.

42. (a) M. Comes, M. D. Marcos, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, J. Soto, L. A. Villaescusa, P. Amorós, D. Beltran, *Adv. Mater.*, 2004, 16, 1783; (b) B. García-Acosta, F. García, J. M. García, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, N. San-José, J. Soto, *Org. Lett.*, 2007, 9, 2429; (c) F. Sancenón, A. B. Descalzo, M. A. Miranda, J. Soto, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, 40, 2640; (d) F. Sancenón, R. Martínez-Máñez, J. Soto, *Chem. Commun.*, 2001, 2262; (e) F. Sancenón, R. Martínez-Máñez, M. A. Miranda, M. –J. Seguí, J. Soto, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2003, 42, 647.

43. For recent cyanide sensing systems see: (a) X. Lou, L. Zhang, J. Qin, Z. Li, *Chem. Commun.*, 2008, 5848; (b) S. –J. Hong, J. Yoo, S. –H. Kim, J. S. Kim, J. Yoon, C. –H. Lee, *Chem. Commun.*, 2009, 189; (c) C. –W. Chiu, F. P. Gabbaï, *Dalton Trans.*, 2008, 814; (d) P. Kaur, D. Sareen, S. Kaur, K. Singh, *Inorg. Chem. Commun.*, 2009, 12, 272. (e) T. W. Hudnall, F. P. Gabbaï, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, 11978; (f) D. –G. Cho, J. H. Kim, J. L. Sessler, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130, 12163; (g) H. –T. Niu, D. Su, X. Jiang, W. Yang, Z. Yin, J. He, J. –P. Cheng, *Org. Biomol. Chem.*, 2008, 6, 3038; (h) Y. –K. Yang, J. Tae, *Org. Lett.*, 2006, 8, 5721; (i) Z. Ekmekci, M. D. Yilmaz, E. U. Akkaya, *Org. Lett.*, 2008, 10, 461; (j) H. –T. Niu, X. Jiang, J. He, J. –P. Cheng, *Tetrahedron Lett.*, 2008, 49, 6521; (k) W. J. Jin, M. T. Fernández-Argüelles, J. M. Costa-Fernández, R. Pereiro, A. Sanz-Medel, *Chem. Commun.*, 2005, 883; (l) Q. Zeng, P. Cai, Z. Li, J. Qin, B. Z. Tang, *Chem. Commun.*, 2008, 1094; (m) A. Touceda-Varela, E. I. Stevenson, J. A. Galve-Gasió, D. T. F. Dryden, J. C. Mareque-Rivas, *Chem. Commun.*, 2008, 1998; (n) S. –Y. Chung, S. –W. Nam, J. Lim, S. Park, J. Yoon, *Chem. Commun.*, 2009, 2866; (o) C. F. Chow, M. H. W. Lam, W. –Y. Wong, *Inorg. Chem.*, 2004, 43, 8387; (p) R. Bagudu, J. R. Lakowicz, C. D. Geddes, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 3635; (q) M. Jamkratoke, V. Ruangpornvisuti, G. Tumcharern, T. Tutulani, B. Tomapatanaget, *J. Org. Chem.*, 2009, 74, 3919; (r) C. –L. Chen, Y. –H. Chen, C. –Y. Chen, S. –S. Sun, *Org. Lett.*, 2006, 8, 5053; (s) K. –S. Lee, H. –J. Kim, G. –H. Kim, I. Shin, J. –I. Hong, *Org. Lett.*, 2008, 10, 49; (t) L. Peng, M. Wang, G. Zhang, D. Zhang, D. Zhu, *Org. Lett.*, 2009, 11, 1943; (u) S. K. Kwon, S. Kou, H. N. Kim, X. Chen, H. Hwang, S. –W. Nam, S. H. Kim, K. M. K. Swamy, S. Park, J. Yoon, *Tetrahedron Lett.*, 2008, 49, 4102; (v) J. Jo, D. Lee, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, 131, 16283.

44. HyperChem 6.03 Molecular Modeling System, Hypercube Inc, 2000.

45. T. Ábalos, S. Royo, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, J. Soto, A. M. Costero, S. Gil, M. Parra, *New. J. Chem.*, 2009, 33, 1641.

| |
|-----------------------------|
| Revista y referencia |
|-----------------------------|

| |
|--|
| Tetrahedron Letters Vol. 50, Issue 27, 2009, 3885–3888 |
|--|

Hg²⁺ AND Cu²⁺ SELECTIVE DETECTION USING A DUAL CHANNEL RECEPTOR BASED ON THIOPYRYLIUM SCAFFOLDINGS

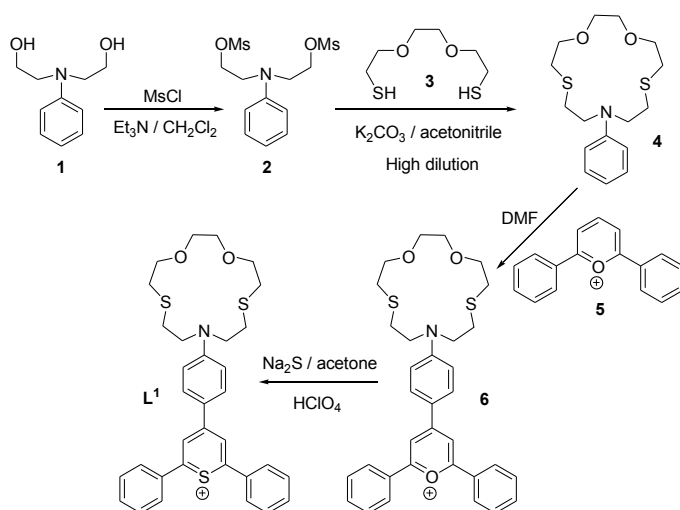
Tatiana Ábalos, Diego Jiménez, Ramón Martínez-Máñez, José Vicente Ros-Lis,^a
Santiago Royo, Félix Sancenón and Juan Soto.

One of the more promising fields within supramolecular chemistry deals with the preparation of optical probes for target guest.¹ Those chemosensors are generally formed by two moieties, namely a binding site and a signaling subunit connected through a covalent bond. The binding site is the responsible of the interaction with the host and is designed bearing in mind supramolecular chemistry principles in order to achieve a high degree of complementarity between both components. In the probes, this interaction between the binding site and the host is transformed in an easy-to-observe output by the signalling subunit. As reporter subunits three main groups have been extensively employed: fluorescent groups,² organic dyes³ and redox-active moieties.⁴

The coupling of several binding sites, generally of macrocyclic nature, and certain optical signalling subunits has lead to the development of a number of receptors for the selective recognition and sensing of metal cations.⁵ In spite of this work it is noticeable that there are relatively few examples of receptors capable of displaying two or more output signals (different signalling channels) upon cation binding. This could be achieved by the use of two or more signalling subunits attached near the binding site⁶ or by the use of one unique signalling group capable of displaying two or more observable events (usually fluorescence, colour changes or electrochemical modulations).⁷ Additionally, it is remarkable that receptors able to display sensing abilities to different cations when using different signalling channels are very rare. However, these systems can be of interest for designing future probes able to signal, not just one, but multiple analytes.

In this communication we show the synthesis, metal coordination ability and dual sensing features of a 2,4,6-triphenylthiopyrylium derivative functionalised with a macrocycle containing nitrogen, oxygen and sulphur atoms. Thiopyrylium salts have been extensively used as photosensitizers in a great range of photochemical transformations.⁸ However, and as far as we know, the thiopyrylium moiety has never been used as signalling subunit for the development of optical chemosensors and only recently our research group used the pyrylium-to-thiopyrylium transformation for the development of a novel chromogenic chemodosimeter for sulphide anion that displayed sensing features in aqueous environments.⁹

The synthesis of receptor **L**¹ was achieved following a four-step procedure from N-phenyldiethanolamine (**1**) (see Scheme 1). The first step consists of the mesylation of **1** with mesyl chloride in dichloromethane and triethylamine. The obtained dimesylated derivative (**2**) was reacted with 3,6-dioxaoctane-1,8-dithiol (**3**) to give the macrocycle 10-phenyl-10-aza-1,4-dioxo-7,13-dithiacyclopentadecane (**4**) in 40% yield.^{7c} Electrophilic aromatic substitution reaction between **4** and 2,6-diphenylpyrylium perchlorate (**5**) yields the pyrylium salt derivative **6** with a 40% yield. Finally receptor **L**¹ was obtained upon reaction of compound **6** with Na₂S in acetone and subsequent acidification.¹⁰



Scheme 1. Reagents and conditions for the synthesis of receptor **L**¹.

Acetonitrile solutions of L^1 showed a blue coloration due to the presence of a broad structureless intense band in the visible zone centred at 575 nm. The optical behaviour can tentatively attributed to allowed internal charge transfer (ICT) transitions due to the presence in the molecular skeleton of an electron donor aniline group and an electron acceptor thiopyrylium moiety.¹¹ Also a relatively less intense band in the near-UV zone centred at ca. 400 nm was observed.

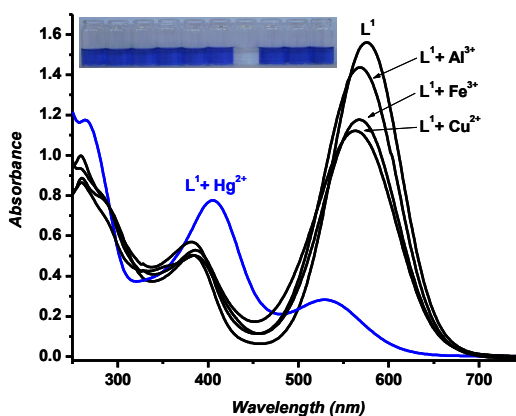


Figure 1. UV-visible spectra of receptor L^1 in acetonitrile (1.0×10^{-5} mol dm⁻³) and L^1 in the presence of ten equivalents of Hg^{2+} , Al^{3+} , Fe^{3+} and Cu^{2+} .

The inset shows the colour changes observed for acetonitrile solutions of receptor L^1 (1.0×10^{-5} mol dm⁻³) in the presence of 10 equivalents of the correspondent metal cations. From left to right: receptor alone, Ag^+ , Al^{3+} , Cd^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{3+} , Hg^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} and Zn^{2+} .

In a first step the chromogenic behaviour of acetonitrile solutions of receptor L^1 (1.0×10^{-5} mol dm⁻³) was tested in the presence (10 equivalents) of metal cations (Ag^+ , Al^{3+} , Cd^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{3+} , Hg^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} and Zn^{2+}). Since the cation binding unit is the donor side of the molecule, it would be expected that coordination of cations would reduce the donor character and to produce a hypsochromic shift through a modulation of the energetic positions of the HOMO and LUMO orbitals. The presence of Ag^+ , Cd^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} and Zn^{2+} resulted in negligible changes in the visible spectra of L^1 indicating no coordination, whereas Al^{3+} , Cu^{2+} and Fe^{3+} gave a

small hypochromic effects of the charge transfer band that does not induce any remarkable change in the colour of the solutions. Moreover, the most remarkable outcome was the selective chromogenic response observed in the presence of Hg^{2+} cation; a large hypochromic effect on the band centred at 575 nm together with a hypsochromic shift of 40 nm was observed, resulting in a colour modulation from blue to faint yellow (see Figure 1). The response is fully consistent with coordination of Hg^{2+} to the macrocycle.

Addition of increasing quantities of Hg^{2+} to acetonitrile solutions of L^1 allowed us to measure, through a least square treatment of the titration profile, the logarithm of the stability constant for the formation of $[\text{Hg}(\text{L}5)]^{2+}$ complex that amounts to 6.98 ± 0.09 . This value for the complex formation constant is of the same order than that found for other chromo- and fluorogenic receptors reported in the literature containing the same aza-oxa-thia macrocyclic subunit.^{7c,12} As conclusion of this part, receptor L^1 shows a high selective response towards Hg^{2+} when the UV-visible channel is measured.

Analogous spectroscopic studies were also carried out upon protonation, resulting in a similar behaviour found for Hg^{2+} ; i.e. the proton attacks the anilino nitrogen, reducing its donor strength and leading to the hypochromic effect and hypsochromic shift of the charge transfer band. This engagement of the lone pair of the aniline nitrogen is also reflected in the hyperchromic effect and bathochromic shift of the band at 390 nm that is tentatively attributed to the 2,4,6-triphenylthiopyrylium chromophore.

Fluorescence measurements of L^1 in the presence of protons support the UV/vis-spectroscopic observations. L^1 is poorly fluorescent and excitation of acetonitrile solutions of receptor L^1 at the bands of 575 or 400 nm resulted in no significant emission in the 460-600 nm range due to the existence of a very effective non-radiative deactivation of the excited state most likely due to the presence of the anilinium group. However, in the presence of protons there is the appearance of a new emission at 500 nm attributed to the protonated L^1 . The intensity of this emission band reaches the highest intensity upon addition of 50 equivalents of protons as could be seen in Figure 2. This emission, and also the absorption band

at 400 nm, correspond well with the optical properties of the parent 2,4,6-triphenylthiopyrylium neat dye that lacks any donor in the 4-position ($\lambda_{ab} = 400$ nm and $\lambda_{em} = 502$ nm in acetonitrile).¹³

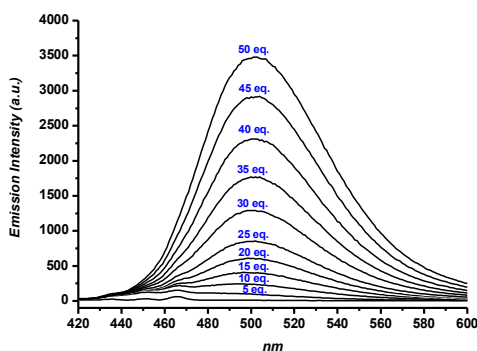


Figure 2. Emission enhancement observed upon addition of increasing quantities of protons to acetonitrile solutions of receptor L^1 (1.0×10^{-5} mol dm⁻³, $\lambda_{exc} = 400$ nm).

Protonation studies suggest that the engagement of aniline nitrogen lead to a partial suppression of the non-radiative deactivation path resulting in a restoration of the 2,4,6-triphenylthiopyrylium emission. Therefore, further fluorescence studies involving metal cations and L^1 were carried out. The addition of up to 10 equivalents of Cd^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} and Zn^{2+} did not induce the appearance of any significant emission band in the 460-600 range ($\lambda_{exc} = 400$ nm). In contrast, the addition of Al^{3+} and Fe^{3+} to L^1 induced a 3.2- and 4.6-fold emission enhancement of the band centred at 500 nm, respectively. At the same time addition of 10 equivalents of Hg^{2+} induced a higher 6.2-fold enhancement of the emission band (see Figure 3). Figure 4 shows the emission intensity enhancement observed upon addition of increasing quantities of Hg^{2+} cation to acetonitrile solutions of L^1 .

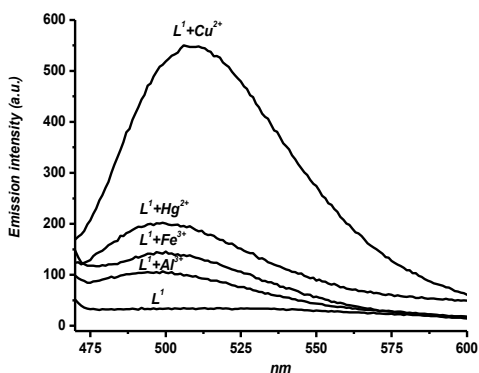


Figure 3. Fluorescence enhancements observed upon addition of 10 equivalents of the corresponding metal cations to acetonitrile solutions of receptor L^1 (1.0×10^{-5} mol dm $^{-3}$, $\lambda_{exc} = 400$ nm).

However the most remarkable behaviour was that found for Cu^{2+} that was able to induce a remarkable 17.6-fold enhancement of the emission band of L^1 (see again Figure 3). Also the spectroscopic behaviour of L^1 as a function of increasing Cu^{2+} concentration is shown in Figure 5. This selective emission revival in the presence of Cu^{2+} contrasts with the selective colorimetric response to Hg^{2+} of receptor L^1 . We believe that this might be related with a heavy atom effect that is more effective for Hg^{2+} . Thus, although coordination of Hg^{2+} to the lone pair of the nitrogen atom of the aniline group would restore the emission of the 2,4,6-triphenylthiopyrylium chromophore, at the same time Hg^{2+} induced a partial quenching of the emission intensity. In the case of Cu^{2+} the strength of coordination with the macrocycle of L^1 , when compared with Hg^{2+} , is less effective leading to moderate changes in the visible band (only a slight hypochromic effect) whereas the emission of the 2,4,6-triphenylthiopyrylium moiety is restored more efficiently. Thus the selectivity shown by L^1 towards metal cations is easily selected by an appropriate choice of the output channel; i.e. detection of Hg^{2+} via the colour channel (from blue to pale yellow) and signalling of Cu^{2+} via a remarkable enhancement of the emission intensity.

Signalling of metal cations through changes in colour or in emission intensity in organic solvents are not so appealing than signalling events in water or in mixed

organic solvent-water mixtures. For this reason we studied the colour and the emission intensity changes of receptor L^1 , in the presence of Hg^{2+} and Cu^{2+} cations, in acetonitrile-water mixtures with water contents ranging from 5 to 20 %. Unfortunately the presence of water, in a content as low as 5%, inhibited the colorimetric and the fluorimetric response of L^1 toward Hg^{2+} and Cu^{2+} cations.

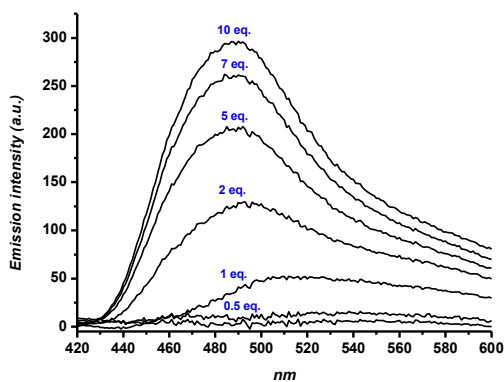


Figure 4. Emission enhancement observed upon addition of increasing quantities of Hg^{2+} to acetonitrile solutions of receptor L^1 (1.0×10^{-5} mol dm^{-3} , $\lambda_{exc} = 400$ nm).

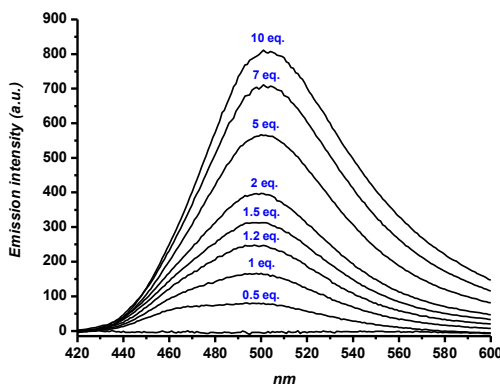


Figure 5. Emission enhancement observed upon addition of increasing quantities of Cu^{2+} to acetonitrile solutions of receptor L^1 (1.0×10^{-5} mol dm^{-3} , $\lambda_{exc} = 400$ nm).

In summary, we have used for the first time the 2,4,6-triphenylthiopyrylium moiety for the design of intrinsic chemosensors. In particular, we have prepared **L**¹ that is a chromo-fluorogenic probe based on the thiopyrylium scaffolding functionalised with an aza-oxa-thia macrocycle. This new receptor has the ability to selectively recognize Hg²⁺ through a change in colour whereas is able to give strong emission enhancements in the presence of Cu²⁺ cation. This dual signalling is of significance because, as stated above, there are few examples in the literature of optical receptors showing a modulation of the selectivity by the choice of the output signal. We believe that the design of multi-channel probes could be a suitable mode to enhance recognition features in single chemosensors via signalling of multiple guests but using a unique molecular entity.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors wish to express their gratitude to the Spanish Government for financial support (projects CTQ2006-15456-C04-01). T.A. and S.R. would like to thank the Spanish Government and the Generalitat Valenciana respectively for her/his fellowship. Also J.V.R.-L. would like to thank Generalitat Valenciana for his post-doctoral fellowship.

REFERENCES

1. (a) Anslyn, E. V. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 687-699. (b) Martínez-Máñez, R.; Sancenón, F. *Chem. Rev.* 2003, 103, 4419-4476.
2. (a) de Silva, A. P.; Gunaratne H. Q. N.; Gunnlaugsson, T.; Huxley, A. J. M.; McCoy, C. P.; Rademacher, J. T.; Rice, T. E. *Chem. Rev.* 1997, 97, 1515-1566. (b) Martínez-Máñez, R.; Sancenón, F. *J. Fluoresc.* 2005, 15, 267-285.
3. (a) Löhr, H. -G.; Vögtle, F. *Acc. Chem. Res.* 1985, 18, 65-72. (b) Takagi, M.; Ueno, K. *Top. Curr. Chem.* 1984, 121, 39-65.
4. (a) Beer, P. D. *Chem. Commun.* 1996, 689-696. (b) Beer, P. D. *Coord. Chem. Rev.* 2000, 205, 131-155. (c) Martínez-Máñez, R.; Soto, J.; Lloris, J. M.; Pardo, T.

Trends Inorg. Chem. 1998, 5, 183-203.

5. (a) Rurack, K. *Spectrochim. Acta, Part A* 2001, 57, 2161-2195. (b) Unger, B.; Rurack, K.; Müller, R.; Jancke, H.; Resch-Genger, U. *J. Mater. Chem.* 2005, 15, 3069-3083. (c) Rurack, K.; Koval'chuck, A.; Bricks, J. L.; Slominskii, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 6205-6206. (d) García-Acosta, B.; Martínez-Máñez, R.; Sancenón, F.; Soto, J.; Rurack, K.; Spieles, M.; García-Breijo, E.; Gil, L. *Inorg. Chem.* 2007, 46, 3123-3135. (e) Nolan, E. M.; Lippard, S. J. *Chem. Rev.* 2008, 108, 3443-3480. (f) Fabbrizzi, L.; Poggi, A. *Chem. Soc. Rev.* 1995, 197-202. (g) S. J. Lee, J. H. Jung, J. Seo, I. Yoon, K. –M. Park, L. F. Lindoy, S. S. Lee, *Org. Lett.* 2006, 8, 1641-1643. (h) S. J. Lee, J. –E. Lee, J. Seo, I. Y. Jeong, S. S. Lee, J. H. Jung, *Adv. Funct. Mater.* 2007, 17, 3441-3446. (i) C. S. Park, J. Y. Lee, E. –J. Kang, J. –E. Lee, S. S. Lee, *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 671-675.

6. (a) Maynadie, J.; Delavaux-Nicot, B.; Fery-Forgues, S.; Lavabre, D.; Mathieu, R. *Inorg. Chem.* 2002, 41, 5002-5004. (b) Delavaux- Nicot, B.; Fery-Forgues, S. *Eur. J. Inorg. Chem.* 1999, 1821-1825. (c) Beer, P. D.; Graydon, A. R.; Sutton, L. R. *Polyhedron* 1996, 15, 2457-2461. (d) Beer, P. D.; Szemes, F. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1995, 2245-2247. (e) Beer, P. D.; Graydon, A. R. G.; Johnson, A. O. M.; Smith, D. K. *Inorg. Chem.* 1997, 36, 2112-2118. (f) Saika, T.; Iyoda, T.; Honda, K.; Shimidzu, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* 1993, 1181-1186. (g) Iyoda, T.; Saika, T.; Honda, K.; Shimidzu, T. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 5429-5432. (h) Shimidzu, T.; Iyoda, T.; Honda, K. *Pure Appl. Chem.* 1988, 60, 1025-1032. (i) Funeriu, F. P.; Lehn, J- -M.; Fromm, K. M.; Fenske, D. *Chem. Eur. J.* 2000, 6, 2103-2111. (j) Lehn, J. –M. *Chem. Eur. J.* 2000, 6, 2097-2102. (k) Sancenón, F.; Benito, A.; Hernández, F. J.; Lloris, J. M.; Martínez- Máñez, R.; Pardo, T.; Soto, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* 2002, 866-875. (l) Otón, F.; Tárraga, A.; Velasco, M. D.; Espinosa, A.; Molina, P. *Chem. Commun.* 2004, 1658-1659. (m) Otón, F.; Tárraga, A.; Espinosa, A.; Velasco, M. D.; Molina, P. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 4590-4598. (n) Otón, F.; Espinosa, A.; Tárraga, A.; Ramírez de Arellano, C.; Molina, P. *Chem. Eur. J.* 2007, 13, 5742-5752. (o) Zapata, F.; Caballero, A.; Espinosa, A.; Tárraga, A.; Molina, P. *Org. Lett.* 2008, 10, 41-44. (p) Ghosh, T.; Maiya, B. G.; Wong, M. W. J. *Phys. Chem. A* 2004, 108, 11249-11259. (q) Schmittel, M.; Lin, H. –W. *Angew.*

Chem. Int. Ed. 2007, 46, 893-896.

7. (a) Boiocchi, M.; Fabbrizzi, L.; Licchelli, M.; Sacchi, D.; Vázquez, M.; Zampa, C. Chem. Commun. 2003, 1812-1813. (b) de Silva, A. P.; Gunaratne, H. Q. N.; Lynch, M. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 1995, 685-690. (c) Jiménez, D.; Martínez-Mañez, R.; Sancenón, F.; Ros-Lis, J. V.; Soto, J.; Benito, A.; García-Breijo, E. Eur. J. Inorg. Chem. 2005, 2393-2403. (d) M. Yuan, Y. Li, J. Li, C. Li, X. Liu, J. Lv, J. Xu, H. Liu, S. Wang, D. Zhu, Org. Lett. 2007, 9, 2313-2316. (e) M. Zhu, M. Yuan, X. Liu, J. Xu, J. Lv, C. Huang, H. Liu, Y. Li, S. Wang, D. Zhu, Org. Lett. 2008, 10, 1481-1484.

8. Miranda, M. A.; García, H. Chem. Rev. 1994, 94, 1063-1089.

9. Jiménez, D.; Martínez-Mañez, R.; Sancenón, F.; Ros-Lis, J. V.; Benito, A.; Soto, J. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 9000-9001.

10. Synthesis of **L**¹: N-phenyl macrocyle (4, 2 mmol) was reacted with 2,6-diphenylpyrylium perchlorate (5, 4 mmol) in dry DMF (20 mL) at 150°C for 3 hours. Pyrylium derivative 6 (1 mmol, yield 50%) was precipitated from the crude reaction by addition of dimethyl ether (25 mL). Then, compound 6 was dissolved in acetone (50 mL), Na₂S (2 mL, 20% water solution) was added and the crude reaction was allowed to react for 20 minutes at room temperature. Finally perchloric acid (2 mL, 20% water solution) was added and the crude reaction stirred for 40 another minutes at the same temperature. The final thiopyrylium derivative **L**¹ (0.48 mmol, 48% yield) was isolated by vacuum filtration and successive washings with water and diethyl ether as dark blue solid. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 2.76 (4H, t, N-(CH₂)₂-S), 2.93 (4H, t, O-(CH₂)₂-S), 3.63 (4H, s, O-(CH₂)₂-O), 3.80 (8H, m, S-(CH₂)₂-N, O-(CH₂)₂-S), 6.92 (2H, d, C₆H₄), 7.57 (6H, m, C₆H₅), 7.86 (4H, m, C₆H₅), 8.14 (2H, d, C₆H₄), 8.43 (2H, s, C₅H₂S). ¹³C {¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 30.1, 32.1, 52.7, 70.6, 73.6, 114.1, 122.5, 125.6, 127.9, 130.2, 132.8, 133.4, 134.6, 153.8, 157.5, 162.0. HRMS calc. for C₃₃H₃₆NS₃O₂, 574.1908, found 574.1867.

11. Valeur, B.; Leray, I. Coord. Chem. Rev. 2000, 205, 3-40.

12. (a) Descalzo, A. B.; Martínez-Máñez, R.; Radeaglia, R.; Rurack, K.; Soto, J. J. *Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 3418-3419. (b) Ros-Lis J. V.; Martínez-Máñez, R.; Sancenón, F.; Soto, J.; Spieles M.; Rurack, K. *Chem. Eur. J.* 2008, 14, 10101-10114.

13. (a) Parret, S.; Morlet-Savary, F.; Fouassier, J. -P.; Inomata, K.; Matsumoto, T.; Heisel, F. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1995, 68, 2791-2795. (b) Akaba, R.; Kamata, M.; Koike, A.; Mogi, K.; Kuriyama, Y.; Sakuragi, H. *J. Phys. Org. Chem.* 1997, 10, 861-869.

| |
|-----------------------------|
| Revista y referencia |
|-----------------------------|

| |
|----------------------------------|
| New J. Chem., 2009,33, 1641-1645 |
|----------------------------------|

SURFACTANT-ASSISTED CHROMOGENIC SENSING OF CYANIDE IN WATER

Tatiana Ábalos, Santiago Royo, Ramón Martínez-Máñez, Félix Sancenón, Juan Soto, Ana M. Costero, Salvador Gil, and Margarita Parra.

Chromogenic cyanide recognition in water was achieved by the use of a hydrophobic dye in micellar containers.

Anion detection by chromogenic chemosensors and reagents is an area of emerging interest in the field of supramolecular and anion chemistry.¹ However, despite remarkable advances, there are a large number of chromogenic probes that are reported to display sensing features only in organic solvents. In fact, the preparation of probes for certain target anions in pure water is still a challenge since many receptor-anion interactions suffer from strong solvation effects that impose a highly effective energetic barrier that inhibits sensing paradigms from occurring in aqueous solution.^{2,3} From the different protocols that can be followed to achieve this goal, we believe that the use of paradigms relying on a selective anion reaction with a certain substrate in a chemodosimeter fashion are especially appealing.⁴ Based on these concepts, and also due to our interest in the development of chromogenic anion probes,⁵ we report herein the use of a thiopyrylium derivative for the chromogenic sensing of cyanide. Highly selective optical detection of cyanide to ppm level was obtained in pure water containing a neutral surfactant.

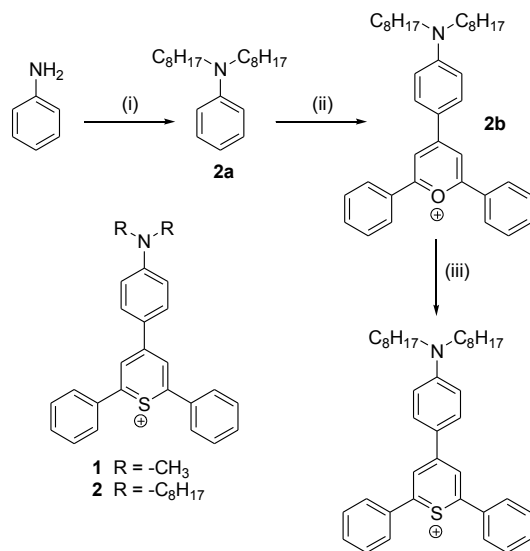
In spite of the fact that the cyanide anion is highly toxic to living organisms, the use of cyanide salts in fields such as gold mining, electroplating, resins, synthetic fibers, metallurgy, etc. remains widespread.⁶ Cyanide can also be found in foods such as bitter almonds, cassava roots, etc. Due to its high toxicity and extensive use, the development of chromogenic probes for cyanide detection is of interest for instance in undemanding rapid screening applications. However, chromogenic systems for

cyanide in water or in water-organic solvent mixtures are relatively scarce. For instance, cyanide probes have been reported based on the nucleophilic attack of cyanide to blue squaraine derivatives⁷ or by the selective reaction of cyanide with subphthalocyanines in aqueous environments.⁸ A very recent colorimetric chemosensor has been described involving cyanide complexation to copper(II) from a Cu^{II}-zincon that leaves the zincon ligand free with a colour change.⁹ Some other interesting approaches for the detection of cyanide in water include the use of sensor materials. TiO₂ supports functionalised with protein hemoglobin¹⁰ resulted in a highly selective and sensitive detection of CN⁻ by simply monitoring the changes in the optical properties of the TiO₂ films. The same research group recently attached azophenyl thiourea derivatives onto nanostructured Al₂O₃ films for the selective chromogenic detection of cyanide in water.¹¹ Organic polymers bearing 2,4,6-triphenylpyrylium moieties have also been used as chromogenic cyanide sensors at pH 11.0.¹² Also remarkable are the examples involving the use of QDs for the detection of cyanide in aqueous environments.¹³ In addition to these systems, other examples have been reported for colorimetric signalling of cyanide in organic solvent – water mixtures, usually containing a low percentage of water (frequently lower than 20 % by vol).¹⁴

Receptors **1** and **2** (see scheme 1) were prepared by electrophilic aromatic substitution between *N,N*-dimethylaniline and *N,N*-dioctylaniline with 2,6-diphenylpyrylium perchlorate in anhydrous DMF followed by substitution of the oxygen atom in the pyrylium ring by a sulphur atom in the presence of Na₂S. The ¹H-NMR spectra of both receptors are characterized by the presence of the aromatic resonances in the 6.80-8.60 range. The most characteristic signals in this zone are a singlet at ca. 8.63 ppm attributed to the equivalent protons of the thiopyrylium ring and two doublets centred at 6.90 and 8.20 ppm from the *p*-disubstituted aniline ring.

Whereas 2,4,6-triphenylthiopyrylium is yellow, 2,4,6-triaryl-thiopyrylium cations bearing in *para* position of the 4-aryl group an amine show a deep blue colouration. Thus, acetonitrile solutions of chromoreactand **1** and **2** showed intense absorption in the visible zone centred at ca. 575 nm. This visible band has most likely a charge-

transfer (CT) character due to the presence of an electron donor aniline group and an electron acceptor thiopyrylium moiety.



Scheme 1 Structure of chromoreactants **1** and **2** and synthetic procedure for **2**. (i) 1-bromooctane/K₂CO₃, (ii) 2,6-diphenylpyrylium perchlorate/DMF and (iii) Na₂S/H₂SO₄.

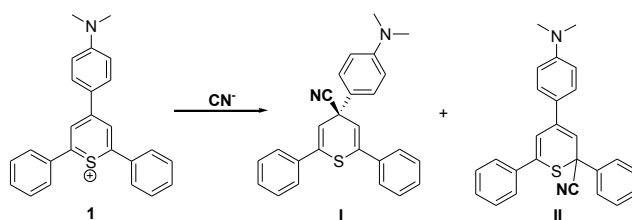
Whereas 2,4,6-triphenylthiopyrylium is yellow, 2,4,6-triaryl-thiopyrylium cations bearing in *para* position of the 4-aryl group an amine show a deep blue colouration. Thus, acetonitrile solutions of chromoreactand **1** and **2** showed intense absorption in the visible zone centred at ca. 575 nm. This visible band has most likely a charge-transfer (CT) character due to the presence of an electron donor aniline group and an electron acceptor thiopyrylium moiety.

In the first step, the colorimetric behaviour of acetonitrile solutions (3.0×10^{-5} mol dm⁻³) of **1** was tested in the presence of equimolar quantities of certain anions. The addition of ten equivalents of Cl⁻, Br⁻, I⁻, NO₃⁻, H₂PO₄⁻, HSO₄⁻, AcO⁻ and NCS⁻ to CH₃CN solutions of **1** induced negligible changes in the UV-visible spectra, whereas the addition of one equivalent of CN⁻ anion resulted in complete bleaching (see Figure 1).



Figure 1 Colour changes observed for acetonitrile solutions of chromoreactand **1** (1.0×10^{-4} mol dm⁻³) in the presence of 10 equivalents of the correspondent anion (except for cyanide; 1 equivalent). From left to right: no anion, Cl⁻, Br⁻, I⁻, NO₃⁻, AcO⁻, H₂PO₄⁻, HSO₄⁻, NCS⁻ and CN⁻.

The disappearance of the visible band, instead of a shift, in the presence of cyanide pointed to a chemical reaction between this anion and **1** in a chemodosimeter fashion. Bearing in mind the electrophilic character of the thiopyrylium moiety, we assigned this reaction to an attack of the nucleophile cyanide on the aromatic thiopyrylium ring, which will result in the rupture of the electronic delocalization. The thiopyrylium ring contains one positively charged sulphur atom in its structure that induces a certain electrophilic character in the C2 and C4 carbons on the heterocycle. In fact, quantum chemical calculations at semiempirical level indicated that the charge density on atoms C2, C3 and C4 is -0.06, -0.191 and 0.206, respectively.¹⁵ These calculations suggest that the thiopyrylium ring is prone to suffer nucleophilic attack, especially over C4 and to a lesser extent over C2. These calculated charges, together with the fact that the C-S⁺ bond in the thiopyrylium ring is somehow polarized by inductive effects, should account for the reactivity observed.



Scheme 2 Proposed products obtained from the reaction of CN⁻ with **1**.

In order to confirm this possible explanation for the observed bleaching, ¹H-NMR studies were carried out on mixtures of probe **1** and cyanide in acetonitrile-D₃. Addition of one equivalent of CN⁻ to **1**, results in the formation of a mixture of two different compounds. This can be observed through monitorization of the singlet at 8.63 ppm for compound **1**, which turned into three new singlets at 5.96, 6.17 and

7.26 (see Figure 2). The singlet centred at 6.17 ppm was assigned to the product obtained from nucleophilic attack of cyanide over C4 on the thiopyrylium ring (structure I in Scheme 2), whereas the other two signals were attributed to the product formed by cyanide addition over C2 (structure II in Scheme 2). From the areas of the three singlets, a ratio of 75:25 for structures I:II was determined. These results are in agreement with the quantum calculations (*vide ante*).

It was also found that the addition of small quantities of water (less than 5%) to acetonitrile solutions of receptor **1** inhibited bleaching in the presence of cyanide. However, we considered that an attractive possibility for overcoming the severe limitation represented by the absence of response of chromoreactant **1** in water could be the use of micelles as nanocontainers, in which **1** and cyanide could find a suitable hydrophobic reaction environment.

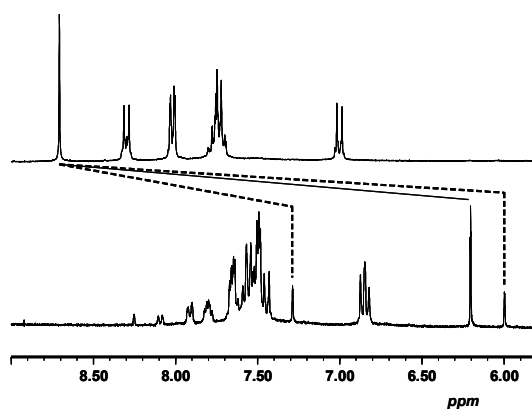


Figure 2 Top: $^1\text{H-NMR}$ spectra of receptor **1** in CD_3CN showing the aromatic protons. Bottom: $^1\text{H-NMR}$ spectra of receptor **1** in CD_3CN after addition of one equivalent of cyanide anion showing the aromatic protons.

The use of functionalized chemosensors embedded in micellar systems for the chromo- and fluorogenic sensing of chemical species in water is a well established field. Very recently, several authors showed that certain binding sites for metal cations and certain fluorophores can be arranged in micelles of surfactants in water, allowing the presence of certain metal cations to be detected by changes in fluorescence.¹⁶ However, to our knowledge, the use of micellar systems for enhanced

sensing of anions has only been reported by Anslyn et al. for the chromo-fluorogenic recognition of inositol triphosphate in aqueous environments.¹⁷

With this aim, we prepared receptor **2**, which is similar to **1**, but additionally contains the aniline group functionalized with highly hydrophobic *n*-octyl chains in order to facilitate the inclusion of the probe into micellar superstructures. As surfactant, we opted for Triton X-100, which is neutral (average molecular weight of 647 g mol⁻¹) in order to prevent any electrostatic interaction of the surfactant with the charged **2** and cyanide species. In a typical experiment, water solutions were used with a Triton X-100 concentration of 6.47 g L⁻¹ (0.01 mol dm⁻³), which corresponds to an average micelle concentration of ca. 1.0 x 10⁻⁴ mol dm⁻³ (for Triton X-100 critical micellar concentration is ca. 2.0 x 10⁻⁴ mol dm⁻³, aggregation number 111) and adjusted to pH 9.5. Probe **2** is not soluble in water, but readily dissolves in aqueous solution containing the surfactant, suggesting the rapid and effective inclusion of **2** into the micelles.

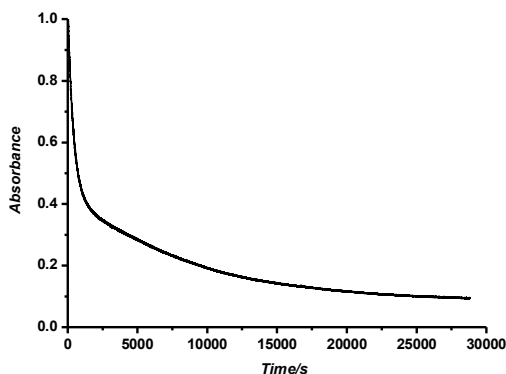


Figure 3 Changes of the visible band (575 nm) of **2** (1.0 x 10⁻⁴ mol dm⁻³ in water at pH 9.5 with 0.01 mol dm⁻³ Triton X-100) in the presence of 10 equivalents of CN⁻ vs. time.

pH 9.5 was selected in order to overcome the competition of the OH⁻ anion in the bleaching mechanism but at the same time remaining at a pH where the nucleophilic species CN⁻ can still occur (lower pH's results in the formation of the protonated HCN derivative). In fact, **2** can not be used at very high pH values (higher than 11) because of the rapid and effective nucleophilic attack of the OH⁻ anion on the

thiopyrylium ring. This reaction with OH^- however is not effective in aqueous:Triton X-100 solutions at pH 9.5, in which **2** remains blue for hours without signs of decomposition.

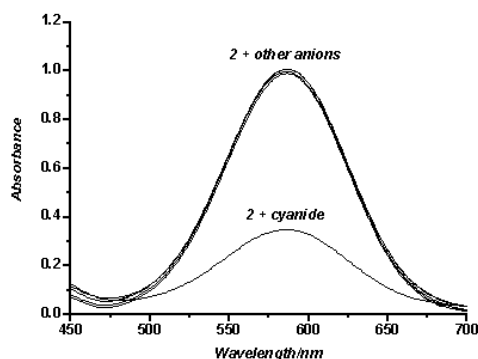


Figure 4 Changes of the visible band of chromoreactant **2** ($1.0 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ in water at pH 9.5 with 0.01 mol dm^{-3} Triton X-100) in the presence of 10 equivalents of anions F^- , Cl^- , Br^- , I^- , AcO^- , NO_3^- , CN^- , NCS^- , H_2PO_4^- , HSO_4^- and CN^- .

In a first step we decided to study the kinetic behaviour of chromoreactant **2** ($1.0 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) adjusted to pH 9.5 in aqueous:Triton X-100 in the presence of 10 equivalents of cyanide anion. As could be seen in Figure 3 only a partial bleaching of the solution was observed. However a remarkable 60% reduction of the intensity of the 575 nm band at 18 minutes could be observed. This fact clearly contrast with the complete bleaching observed in acetonitrile solution and would be ascribed to the energetic barrier imposed by solvation-desolvation process that suffers cyanide anion in aqueous environments. This solvation process reduces the nucleophilicity of cyanide anion and, as a consequence, the rate of the reaction with thiopyrylium ring. Figure 4 shows the visible spectra of chromoreactant **2** (3 mL of micellar aqueous solution $1.0 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) before and after addition of 10 equivalents of cyanide anion (visible spectra was recorded after 18 minutes of cyanide addition). The observed bleaching is consistent with the inclusion of the cyanide anion into the micelles and the cyanide attack on the thiopyrylium ring. The inclusion of cyanide anion into the micelles excluded the water molecules from the microenvironment of the micellar surface enabling the chromogenic reaction.

Bearing in mind these favourable characteristics, the reactivity of chromoreactand **2** was tested towards a number of other anions, including F^- , Cl^- , Br^- , I^- , AcO^- , NO_3^- , NCS^- , $H_2PO_4^-$ and HSO_4^- in aqueous:Triton X-100 micellar solutions at pH 9.5. In all cases, the presence of these anions resulted in no variation of the band at 575 nm, indicating that the reaction with cyanide is highly selective in water (see Figure 4). From plots of absorbance at 575 nm versus increasing quantities of cyanide added to aqueous micellar solutions of chromoreactand **2** at pH 9.5 a detection limit of ca. 1 ppm of cyanide was determined (see Figure 5).

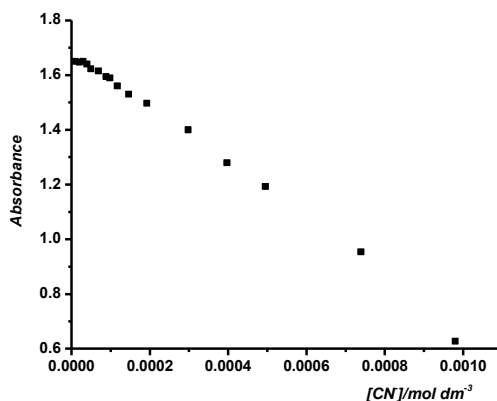


Figure 5 Changes in the absorbance at 575 nm in micellar solutions of **2** (1.5×10^{-4} mol dm⁻³ in water at pH 9.5 with 0.01 mol dm⁻³ Triton X-100) vs. increasing quantities of cyanide anion.

In conclusion, we have reported the use of anilinium-thiopyrylium scaffoldings as probe for the colorimetric detection of cyanide, based on the nucleophilic addition of CN^- to the electron deficient aromatic thiopyrylium ring. Sensitive and selective sensing of cyanide has been obtained by using an undemanding surfactant-assisted protocol. This is one of the very few colorimetric probes described for cyanide detection in pure water. From an alternative viewpoint, the results suggest that surfactants could be a suitable general method of transferring anion-sensing paradigms from the chemistry of organic solvents to the world of colorimetric signalling in aqueous environments.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors wish to express their gratitude to the Spanish Government for financial support (projects CTQ2006-15456-C04-01, CTQ2006-15456-C04-02,). T.A. is grateful to the Spanish Government for the fellowship awarded.

EXPERIMENTAL

Chemicals

Triton X-100, aniline, *N,N*-dimethylaniline, 1-bromooctane, triethylorthoformate, acetophenone, sodium sulphide, perchloric acid, potassium carbonate, diethyl ether, acetone, hexane, anhydrous dimethylformamide (DMF) and anhydrous acetonitrile (ACN) were purchased from Aldrich and were used as received. Tetrabutylammonium salts of fluoride, chloride, bromide, iodide, nitrate, dihydrogen phosphate, hydrogen sulphate, acetate, cyanide and isothiocyanate were also purchased from Aldrich and used as received.

Synthesis

All the reactions were carried out with glass material cleaned with nitric acid (in order to avoid contamination from organic matter) and in an inert atmosphere (Ar).

1a: *N,N'*-dimethylaniline (0.5 mL, 3.95 mmol) was dissolved in dry DMF (10 mL) and then 2,6-diphenylpyrylium perchlorate (2.63 g, 7.9 mmol) was added. The mixture was heated at 150°C during 3 hours. After this, the mixture was allowed to cold down to room temperature and then diethyl ether (30 mL) was added and the crude stirred for another 16 hours. The final product was isolated by filtration as dark magenta solid (1.09 g, 2.4 mmol, 61% yield). ¹H- and ¹³C-NMR data and mass spectra are coincident with the reported in the literature.

1: Pyrylium derivative **1a** (0.36 g, 0.8 mmol) was dissolved in acetone (50 mL) and then Na₂S (2 mL, 10% water solution) was added and the crude reaction was allowed to react at room temperature for 20 minutes. Finally perchloric acid (2 mL,

20% water solution) was added and the crude reaction stirred for another 40 minutes at the same temperature. The final product was isolated by vacuum filtration and successive washings with water and diethyl ether as dark blue solid (0.19 g, 0.4 mmol, 50% yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.16 (6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 6.89 (2H, d, C_6H_4), 7.60 (6H, m, C_6H_5), 7.88 (4H, m, C_6H_5), 8.19 (2H, d, C_6H_4), 8.49 (2H, s, $\text{C}_5\text{H}_2\text{S}$). ^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 40.5, 114.3, 122.2, 124.8, 127.7, 130.1, 132.6, 133.2, 134.5, 154.8, 156.6, 160.9. HRMS calc. for $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{NS}$, 368.1473, found 368.1455.

2a: A mixture of aniline (1.02 g, 11 mmol) and an excess of 1-bromooctane (6.37 g, 33 mmol) was refluxed for 24 h. After cooling, the resulting ammonium salt was washed with NaOH solution, extracted with Et_2O , dried (MgSO_4), and evaporated in vacuo to give a crude product, which was purified through an alumina column chromatography eluting with hexane-diethyl ether 100:4. The final product was isolated as white solid (1.58 g, 7.74 mmol, 70% yield). ^1H NMR (300 MHz, Acetone- d_6): δ = 0.87 (6H, t, $-(\text{CH}_2)_5\text{-CH}_3$), 1.24-1.66 (24, $\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2)_5\text{-CH}_3$) 3.07 (4H, t, N-CH_2), 6.75 (3H, m, C_6H_5), 7.06 (2H, t, C_6H_5) ^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (75 MHz, Acetone- d_6): δ = 14.2, 23.2, 27.8, 30.0, 30.1, 30.3, 32.5, 44.1, 112.9, 116.65, 129.6, 150.0.

2b: Aniline derivative **2a** (0.43 g, 1.2 mmol) was dissolved in dry DMF (10 mL) and then 2,6-diphenylpyrylium perchlorate (0.58 g, 2.4 mmol) was added. The mixture was heated at 150°C during 3 hours. After this, the mixture was allowed to cool down to room temperature and then diethyl ether (30 mL) was added and the crude stirred for another 16 hours. The final product was isolated by filtration as dark magenta solid (0.42 g, 0.77 mmol, 62.3% yield). ^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ = 0.82 (6H, t, $-(\text{CH}_2)_5\text{-CH}_3$), 1.19-1.59 (24, $\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2)_5\text{-CH}_3$) 3.33 (4H, t, N-CH_2), 6.88 (2H, d, C_6H_4), 7.72 (6H, m, C_6H_5 C_6H_4), 8.26 (2H, t, C_6H_5), 8.41 (4H, m, C_6H_5), 8.59 (2H, s, $\text{C}_5\text{H}_2\text{O}$). ^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (300 MHz, DMSO): δ = 13.9, 22.1, 26.4, 28.4, 28.7, 29.0, 31.3, 42.4, 109.1, 118.4, 127.5, 129.5, 129.8, 133.4, 135.4, 143.9, 146.9, 156.8, 158.6, 164.7.

2: Pyrylium derivative **2b** (0.42 g, 0.77 mmol) was dissolved in acetone (50 mL) and then Na_2S (0.37 g, 1.5 mmol) in 25 mL of water solution, was added and the crude reaction was allowed to react at room temperature for 20 minutes. Finally

perchloric acid (1 mL, 20% water solution) was added and the crude reaction stirred for another 40 minutes at the same temperature. The final product was isolated by vacuum filtration and successive washings with water and diethyl ether as dark blue solid (0.23 g, 0.4 mmol, 52% yield). ^1H NMR (300 MHz, CD_3CN): δ = 0.92 (6H, t, $-(\text{CH}_2)_5\text{-CH}_3$), 1.32-1.39 (24H, m, $\text{N-CH}_2\text{-(CH}_2)_5\text{-CH}_3$), 3.55 (4H, t, N-CH_2), 6.97 (2H, d, C_6H_4), 7.68-7.76 (6H, m, C_6H_5), 8.00 (4H, d, C_6H_5), 8.29 (2H, d, C_6H_4), 8.70 (2H, s, $\text{C}_5\text{H}_2\text{S}$). ^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (300 MHz, DMSO): δ = 13.5, 22.4, 26.5, 27.3, 28.9, 29.0, 31.5, 51.1, 113.5, 121.7, 125.7, 128.0, 129.9, 132.6, 133.5, 135.2, 154.4, 156.9, 161.0. HRMS calc. for $\text{C}_{39}\text{H}_{50}\text{NS}$, 564.3663, found 564.3660.

REFERENCES

1. R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, *Chem. Rev.*, 2003, 103, 4419; R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, *J. Fluoresc.*, 2005, 15, 267; C. Suksai, T. Tuntulani, *Chem. Soc. Rev.*, 2003, 32, 192.
2. P. D. Beer, P. A. Gale, *Angew. Chem, Int. Ed.*, 2001, 40, 486.
3. S. L. Wiskur, H. Aït-Haddou, J. J. Lavigne, E. V. Anslyn, *Acc. Chem. Res.*, 2001, 34, 963; A. T. Wright, E. V. Anslyn, *Chem. Soc. Rev.*, 2006, 35, 14.
4. See for example: M. Tomasulo, S. Sortino, A. J. P. White, F. M. Raymo. *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 744; A. E. J. Broomsgrove, D. A. Addy, C. Bresner, I. A. Fallis, A. L. Thompson, S. Aldridge, *Chem. Eur. J.*, 2008, 14, 7525; Z. Ekmeki, M. D. Yilmaz, E. U. Akkaya, *Org. Lett.*, 2008, 10, 461.
5. See for instante: M. Comes, .D. Marcos, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, J. Soto, L.A. Villaescusa, P. Amoros, *Chem. Commun.*, 2008, 3639; P. Calero, E. Aznar, J.M. Lloris, M.D. Marcos, R. Martínez-Máñez, J.V. Ros-Lis, J Soto, F. Sancenón, *Chem. Commun.*, 2008, 1668; C. Coll, R. Casasús, E. Aznar, M.D. Marcos, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, J. Soto, P. Amorós, *Chem. Commun.*, 2007, 1957; C. Coll, R. Martínez-Máñez, M.D. Marcos, F. Sancenón, J. Soto, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, 46, 1675; R. Casasús, E. Aznar, M.D. Marcos, R.

Martínez-Máñez, F. Sancenón, J. Soto, P. Amorós, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, 45, 6661.

6. R. Koenig, *Science*, 2000, 287, 1737; G. C. Miller, C. A. Pritsos, *Cyanide: Soc., Ind., Econ. Aspects, Proc. Symp. Annu. Meet.*, 2001, 73.

7. J. V. Ros-Lis, R. Martínez-Máñez, J. Soto, *Chem. Commun.*, 2002, 2248.

8. J. V. Ros-Lis, R. Martínez-Máñez, J. Soto, *Chem. Commun.*, 2005, 5260; E. Palomares, M.V. Martínez-Díaz, T. Torres, E. Coronado, *Adv. Funct. Mater.* 2006, 16, 1166.

9. X. Lou, L. Zhang, J. Qin, Z. Li, *Chem. Commun.* 2008, 5848-5850.

10. K. Poland, E. Topoglidis, J. R. Durrant, E. Palomares, *Inorg. Chem. Commun.*, 2006, 9, 1239.

11. N. Gimeno, X. Li, J. R. Durrant, R. Vilar, *Chem. Eur. J.*, 2008, 14, 3006.

12. F. García, J. M. García, B. García-Acosta, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, J. Soto, *Chem. Commun.*, 2005, 2790.

13. W.J. Jin, M.T. Fernández-Argüelles, J.M. Costa-Fernández, R. Pereiro, A. Sanz-Medel, *Chem. Commun.*, 2005, 883; W.J. Jin, J.M. Costa-Fernández, R. Pereiro, A. Sanz-Medel, *Anal. Chim. Acta*, 2004, 522, 1; A. Touceda-Varela, E.I. Stevenson, J.A. Galve-Gasión, D.T.F. Dryden, J.C. Mareque-Rivas, *Chem. Commun.*, 2008, 1998.

14. Y. Chung, H. Lee, K. H. Ahn, *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 9470; C.-L. Chen, Y.-H. Chen, C.-Y. Chen, S.-S. Sun, *Org. Lett.*, 2006, 8, 5053; Y.-K. Yang, J. Tae, *Org. Lett.*, 2006, 8, 5721; C.-L. Chen, T.-P. Lin, Y.-S. Chen, S.-S. Sun, *Eur. J. Org. Chem.*, 2007, 3999; D.-G. Cho, J. H. Kim, J. L. Sessler, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130, 12163; H. -T. Niu, D. Su, X. Jiang, W. Yang, Z. Yin, J. He, J.-P. Cheng, *Org. Biomol. Chem.*, 2008, 6, 3038; H.-T. Niu, X. Jiang, J. He, J.-P. Cheng, *Tet. Letters*,

2008, 49, 6521; S. K. Kwon, S. Kou, H. N. Kim, X. Chen, H. Hwang, S.-W. Nam, S. H. Kim, K. M. K. Swamy, S. Park, J. Yoon, *Tet. Letters*, 2008, 49, 4102.

15. HyperChem 6.03, Hypercube, Inc., 2000.

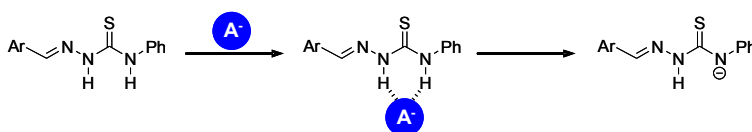
16. P. Grandini, F. Mancin, P. Tecilla, P. Scrimin, U. Tonellato, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1999, 38, 3061; M. Berton, F. Mancin, G. Stocchero, P. Tecilla, U. Tonellato, *Langmuir*, 2001, 17, 7521; M. Arduini, E. Rampazzo, F. Mancin, P. Tecilla, U. Tonellato, *Inorg. Chim. Acta*, 2007, 360, 721; Y. Nakahara, T. Kida, Y. Nakatsuji, M. Akashi, *Org. Biomol. Chem.*, 2005, 3, 1787; P. Pallavicini, L. Pasotti, S. Patroni, *Dalton Trans.*, 2007, 5670; P. Pallavicini, Y. A. Díaz-Fernández, F. Foti, C. Mangano, S. Patroni, *Chem. Eur. J.*, 2007, 13, 178; Y. Díaz-Fernández, F. Foti, C. Mangano, P. Pallavicini, S. Patroni, A. Pérez-Gramatges, S. Rodríguez-Calvo, *Chem. Eur. J.*, 2006, 12, 921; Y. Díaz-Fernández, A. Pérez-Gramatge, V. Amendola, F. Foti, C. Mangano, P. Pallavicini, S. Patroni, *Chem. Commun.*, 2004, 1650; R. R. Avirah, K. Jyothish, D. Ramaiah, *Org. Lett.*, 2007, 9, 121.

17. K. Niikura, E. V. Anslyn, *J. Org. Chem.*, 2003, 68, 10156.

| |
|-----------------------------------|
| Revista y referencia |
| New J. Chem., 2009, 33, 1641-1645 |

**SYNTHESIS AND PROSPECTIVE STUDY OF THE USE OF THIOPHENE
THIOSEMICARBAZONES AS SIGNALLING SCAFFOLDING FOR THE
RECOGNITION OF ANIONS**

M. Manuela M. Raposo, Beatriz García-Acosta, Tatiana Ábalos, Pilar Calero,
Ramón Martínez-Máñez, José Vicente Ros-Lis and Juan Soto^c



A family of phenyl-thiosemicarbazone dyes (1-9) linked to different furan, thiazole, (bi)thiophene and arylthiophene π -conjugated bridges were synthesized in good yields and their response toward anions was studied. Acetonitrile solutions of 1-9 show bands in the 326-407 region that are modulated by the electron donor or acceptor strength of the groups appended to the phenyl-thiosemicarbazone moiety. Anions of different shape such as fluoride, chloride, bromide, iodide, dihydrogen phosphate, hydrogen sulphate, nitrate, acetate, cyanide and thiocyanate were employed for the recognition studies. From these anions, only fluoride, cyanide, acetate and dihydrogen phosphate displayed sensing features. Two different effects were observed, (i) a low bathochromic shift of the absorption band due to coordination of the anions with the thiourea protons and (ii) the growth of a new red shifted band with a concomitant change of the solution from yellow or pale yellow to orange-red due to deprotonation. The extent of each process is a balance between the acidity tendency of the thioureido-NH donors modulated by the donor or acceptor groups in the structure of the receptors and the basicity of the anions. Fluorescence studies were also in agreement with the different effects observed on the UV/Vis tirations. Stability constants for the two processes (complex formation + deprotonation) for selected receptors and the anions fluoride and acetate were determined spectrophotometrically using the program HYPERQUAD. Semiempirical calculations to evaluate the hydrogen-donating ability of the dyes

and ^1H NMR titrations experiments with fluoride were carried out. A prospective electrochemical characterization of compound 3 in the presence of anions was also performed.

INTRODUCTION

The recognition and signalling of ionic and neutral species of varying complexity is one of the most intensively studied areas of contemporary supramolecular chemistry. In this field, the host molecules (commonly known as receptors) are usually designed in such a way that upon coordination with a guest a measurable signal such as changes in colour, fluorescence or redox potential is observed.¹ Host molecules are generally comprised by two subunits, i.e. the “binding site” (properly the host, responsible of coordination event) and the “signalling subunit” (in charge of the transduction event) that are usually attached forming a superstructure. This approach needs the design and covalently attach of the binding site and the signalling subunit in a pre-organized fashion that matches the size and shape of the target guest.² Apart of other reported paradigms,³ the supramolecular signalling process in the “binding site”, “signalling unit” protocol comprises two steps: (i) selective coordination of a target guest by suitable coordinating groups, and (ii) a transduction of the coordination event through modulation of the optical or the electrochemical properties of the host.⁴ Optical outputs are especially attractive with respect to the transduction of a modulated signal, because detection uses cheap, easy-to-handle and widely extended instrumentation. Besides fluorescence-based systems, colorimetric recognition has gained popularity in recent years because a shift of an absorption band is often intrinsically ratiometric, avoids the necessity for an internal reference and also offers the possibility of so-called “naked eye detection” for semiquantitative determinations.⁵

In addition to optically responsive hosts for metal ions, which have been investigated for more than 25 years, anionic guests have only recently shifted into focus.⁶ This is basically due to the fact that the host–guest chemistry of inorganic anions is more challenging than for metal ions because of their more complex shapes, common pH dependence and the competition of water in hydrogen

bonding interactions. The supramolecular approach often starts with the design of the recognition and transduction processes at the molecular scale. Most of the supramolecular chemistry of anions has been developed based on electrostatic and hydrogen bonding interactions between the receptor and the substrate. In particular, neutral receptors for anions generally contain NH fragments which act as hydrogen bond donors with the anion.⁷ In contrast to merely electrostatic interactions, hydrogen bonds are directional, a feature which allows the design of receptors capable of differentiating between anions with different geometries and hydrogen-bonding requirements. As an example, ureas and thioureas have demonstrated to be excellent coordinating groups for Y-shaped anions such as carboxylates, through the formation of two directed hydrogen bonds. Of all the hydrogen-bonding donor groups, phenylthiourea derivatives have been a subject of intensive investigations for its performance in the construction of anion receptors via hydrogen-bonding interaction by thioureido-NH donors.⁸ This interest has recently been enhanced because of the promising progress in the thiourea-based organocatalysts via hydrogen bonding.⁹ Obviously the hydrogen bonding ability of the thiourea moiety is an important parameter, which in principle depends on the acidity of the thioureido NH protons and the number of binding sites. From a structural point of view, a direct means of tuning this acidity is to introduce substituents of varied electron-donating or withdrawing ability.¹⁰ Additionally, experimental and theoretical studies have demonstrated that replacing the benzene ring of a chromophore bridge with easily delocalizable five-member heteroaromatic rings, such as thiophene, pyrrole and thiazole, results in an enhanced intramolecular electronic delocalisation. While the aromaticity of heteroaromatics affects the electron transfer between donor and acceptor groups, the electron-rich or electron-deficient nature of the heterocyclic ring systems may also play a major role in determining the overall electron-donating and accepting ability of the substituents: electron-rich heterocycles act as auxiliary donors and electron-deficient heterocycles act as auxiliary acceptors.¹¹

On the other hand, and inside the family of aromatic five-membered heterocyclic rings, thiophene is probably one of the less employed by now in the development of optical chemosensors for anions regardless of its interesting chemical properties.¹²

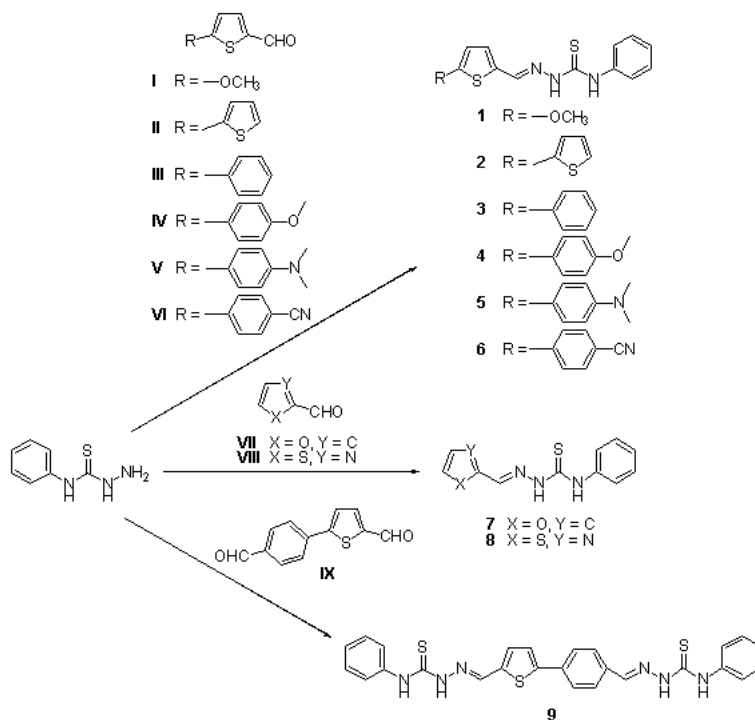
Despite this lack of use in optical sensing, thiophenes are important heterocyclic compounds that are widely used as building blocks in many agrochemical and pharmaceutical applications. For instance thiophene derivatives are used in manufacturing dyes, aroma compounds and certain pharmaceutical derivatives. Moreover, polythiophenes have attracted increasing attention in certain applications such as electronic devices, nonlinear optics, energy storage, electrochromic devices, electrochemical sensors and modified electrodes.¹³

Recently some of us have reported the synthesis and the characterization of novel π -conjugated heterocyclic systems for several optical applications such as nonlinear optical materials,¹¹ OLEDs¹⁴ and colorimetric and/or fluorimetric sensors.¹⁵ Following this previous work on the synthesis and evaluation of heterocyclic derivatives and following our interest in chemosensing applications^{15,16} we now report the synthesis and the characterization of new heterocyclic *N*-phenylthiosemicarbazones **1–9** containing thiourea binding sites. Our approach is original and different from other related reports,⁸ due to the replacement of the usually used aryl moiety by the heteroaromatic π -conjugated systems. To our knowledge, we report herein one of the very few examples as probes using phenylthioureas functionalized with heterocyclic moieties.¹⁷

RESULTS AND DISCUSSION.

Synthesis and characterization: The formyl precursors **I–IX** functionalized with several groups such as alkoxy, *N,N*-dialkylamino and cyano, linked to different π conjugating bridges were used in order to evaluate the influence of the structure modification (*i.e* donating and accepting strength of these groups and nature and length of the π -conjugated bridge) on the optical properties of *N*-phenylthiosemicarbazones. The new compounds **1–9** with furan, thiazole, (bi)thiophene and arylthiophene π -conjugated bridges were synthesized in good yields (50-89%) through Schiff-base condensation of heterocyclic aldehydes **I–IX** with 4-phenyl-3-thiosemicarbazide in methanol at room temperature or in ethanol at 50 °C (see Scheme 1). Aldehydes **II–III** and **VII–VIII** are inexpensive and commercially available, and 5-formyl-2-methoxythiophene **I**¹⁸ and formyl arylthiophenes **IV–VI** and **IX**¹⁹ were easily synthesized in good yields respectively

through metalation of 2-methoxythiophene followed by reaction with DMF or through a Suzuki cross-coupling reaction of hetero(aryl) boronic acids with hetero(aryl) bromides (see Scheme 1). All the compounds were completely characterized by ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR, MS, EA or HRMS and the data obtained were in full agreement with the proposed formulation (see experimental section).



Scheme 1. Synthesis of the thiosemicarbazone receptors **1-9**.

The most characteristic signals in the ^1H NMR spectrum of this family of thiosemicarbazones were those corresponding to $\text{CH}=\text{N}$ and $\text{N}-\text{H}$ protons. ^1H -NMR studies using deuterated chloroform show $\text{CH}=\text{N}$ protons in the 7.80-8.40 ppm range whereas thiourea- $\text{N}-\text{H}$ protons are found in the 9.00-10.20 and 9.90-12.10 ppm interval for $\text{N}-\text{H}$ adjacent to the monosubstituted phenyl ring and for the $\text{N}-\text{H}$ adjacent to the $\text{CH}=\text{N}$ moiety respectively. When the whole family of compounds is considered the highest variation in δ were found for the $\text{N}-\text{H}$ protons located in the vicinity of the $\text{CH}=\text{N}$ moiety adjacent to heterocyclic rings (thiophene, thiazole and furane) additional functionalized with electron withdrawing or electron donor

moieties ($\delta = 2.20$ ppm). Moreover, CH=N protons were the less affected by the substituents located in its vicinity ($\delta = 0.60$ ppm), whereas the N-H protons adjacent to the monosubstituted phenyl ring show a wider interval with $\delta = 1.20$ ppm.

Spectroscopic behaviour of 1-9: Acetonitrile solutions (5.0×10^{-5} mol dm⁻³) of thiosemicarbazone-functionalised receptors **1–9** show an intense absorption band ($\log \epsilon = 4.5$) in the 326–407 nm region (see Table 1 for spectroscopic data). For example, receptor **8**, in which the thiosemicarbazone moiety is surrounded by phenyl and thiazolyl rings, shows an absorbance centred at 326 nm. Changing thiazolyl group by furanyl (receptor **7**) or thienyl (receptor **1**) rings induced moderate bathochromic shifts of the band to 341 and 354 nm respectively. However the more significant changes (bathochromic shifts) were obtained when another aromatic ring is attached into the structure of the receptors. These shifts were a direct consequence of the extension of the conjugation and the presence of auxiliary groups in the structure of the receptors. For instance, receptor **3** containing a phenyl ring attached directly to the thiophene heterocycle shows a band at 371 nm whereas receptor **6** containing a phenyl ring functionalised with a cyano electron withdrawing moiety absorbs at 377 nm. The presence of an electron donor *N,N*-dimethylamino moiety in receptor **5** induced the more pronounced red shift ($\lambda_{\max} = 407$ nm) with respect to **8**.

In order to further study the HOMO and LUMO difference in energy in this family of receptors we carried out quantum chemical calculations at the semiempirical level employing the PM3 model. Two clear different behaviours were observed. In the presence of electron withdrawing groups such as cyanide (for instance receptor **6**) and thiazolyl ring (for instance receptor **8**), and in agreement with previous works with other thiosemicarbazone derivatives,²⁰ the HOMO orbitals are mainly centred in the thiocarbonyl and phenyl groups and the LUMO orbitals are located at the thiophene ring. As a consequence the electronic transition between the HOMO and the LUMO has a strong charge-transfer character. In the opposite side receptor **5**, containing an electron donor *N,N*-dimethylamino moiety, both HOMO and LUMO are located over the entire molecule suggesting a more cyanine-like structure (see

Figure 1).²¹**Table 1.** Spectroscopic data for compounds 1-9.

| Receptor | $\lambda_{\text{ab LH}}$ (nm) | $\lambda_{\text{ab L}}$ (nm) ^a | Log ϵ (LH) | $\lambda_{\text{em LH}}$ (nm) | $\lambda_{\text{em LH}}$ (nm) ^a | Φ | $\Delta\lambda$ (nm) | $\Delta\nu_{(\text{ab-em})}$ (cm ⁻¹) |
|----------|-------------------------------|---|---------------------|-------------------------------|--|--------|----------------------|--|
| 1 | 354 | 395 | 4.58 | 415 | 480 | 0.0027 | 61 | 4150 |
| 2 | 381 | 440 | 4.62 | 452 | 525 | 0.0068 | 71 | 4120 |
| 3 | 371 | 430 | 4.58 | 443 | 508 | 0.0090 | 72 | 4380 |
| 4 | 377 | 430 | 4.62 | 446 | 505 | 0.0129 | 69 | 4100 |
| 5 | 407 | 515 | 4.45 | 521 | 520 | 0.1840 | 114 | 5380 |
| 6 | 382 | 460 | 4.56 | 477 | 565 | 0.0274 | 95 | 5210 |
| 7 | 341 | 415 | 4.59 | 410 | 490 | 0.0015 | 69 | 4940 |
| 8 | 326 | 376 | 4.55 | 416 | 540 | 0.0014 | 90 | 6640 |
| 9 | 395 | 455 | 4.59 | 475 | 560 | 0.1310 | 80 | 4260 |

^a Measured upon addition of 100 equivalents of fluoride anion.

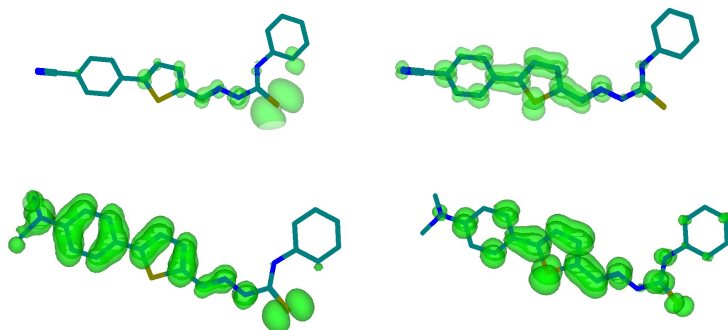


Figure 1. HOMO (left) and LUMO (right) orbitals of **6** (top) and **5** (down) obtained by PM3 semiempirical calculations.

UV-Vis studies involving anions: The UV-visible behaviour of receptors **1-9** in acetonitrile solutions (5.0×10^{-5} mol dm⁻³) was studied at 25°C in the presence of selected anions of different sizes and shapes such as fluoride, chloride, bromide, iodide, dihydrogen phosphate, hydrogen sulphate, nitrate, acetate, cyanide and thiocyanate. For all the receptors tested addition of increasing quantities (up to 100 equivalents) of chloride, bromide, iodide, hydrogen sulfate, nitrate and thiocyanate

induced negligible changes in the UV-visible bands indicating no coordination. The more relevant results were obtained with anions that show a basic character in acetonitrile solutions such as fluoride, cyanide, acetate and dihydrogen phosphate. UV-visible titration experiments with receptors **1-9** and fluoride showed in most of the cases a similar behaviour, namely an intensity decrease and a small bathochromic shift of the absorption band together with a simultaneous growth of a new red-shifted band. The relative intensity of the absorption band of the receptor and the red-shifted band upon addition of fluoride, and the position of the new band depend on the receptor used. Thus for instance, two different behaviours observed in the presence of F^- are exemplified in the titration profiles for receptors **3** and **5** (see Figure 2). Acetonitrile solutions of **3** are pale-yellow due to the presence of a band centred at 371 nm. Upon addition of increasing quantities of fluoride anion this band progressively decreases and is red shifted to 377 nm, while a new absorption at 430 nm forms and develops. The absorbance ratio between bands centred at 371 and 430 nm observed upon addition of 10 equivalents of fluoride anion is 0.5. The formation of this new visible band induced a change in colour from yellow to orange-red. Receptor **5** showed a similar behaviour and upon addition of increasing quantities of fluoride the visible band centred at 407 nm suffers a small hypochromic effect together with a red shift to 418 nm. At the same time a new absorption band centred at 515 nm grows in intensity. The ratio between the 407 and 515 nm bands upon addition of 10 equivalents of fluoride anion amounts to 4.1 for receptor **5**.

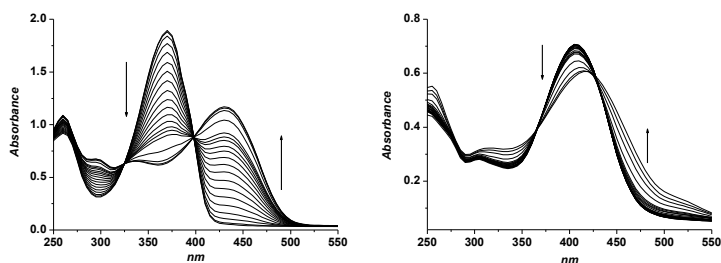


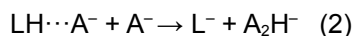
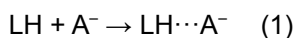
Figure 2. Left: UV-visible titration of receptor **3** (5.0×10^{-5} mol dm $^{-3}$) with fluoride anion in acetonitrile. Right: UV-visible titration of receptor **5** (5.0×10^{-5} mol dm $^{-3}$) with fluoride anion in acetonitrile.

In general, the results obtained reflect the expectation that the interaction between an electron-rich partner and a donor group in a push–pull system will produce a bathochromic shift. Such colour shifts, mainly in the presence of fluoride, have also been observed with other amide, urea, thiourea or pyrrole-containing hosts and have been attributed to the formation of strong hydrogen-bonding complexes between the receptors and the highly basic F^- anion that eventually is able to originate the deprotonation of the binding site of the host.²² In fact we believe that it is this dual complex + deprotonation process what it occurs in our case for all the receptors in the presence of fluoride; i.e. a first step consisting in the formation of a hydrogen-bonding complex and a second step in which the receptor is deprotonated by the anion. The formation of the hydrogen-bonding complex between receptor and anion is reflected in a decrease in the intensity of the band centred at ca. 360 nm together with a very small bathochromic shift, whereas the deprotonation process induced the appearance of a new absorption band centred in the visible zone at ca. 400–450 nm. In particular, the negative charge generated upon proton release induced an increase in the intensity of the electrical dipole with the direct consequence of a substantial red shift of the band. The assignation of the band centred at 400–450 nm, formed upon addition of fluoride, to the deprotonated form of the corresponding receptor was confirmed via similar titration experiences carried out with tetrabutylammonium hydroxide that resulted also in the formation of the new red shifted band. The magnitude of both processes (complexation vs deprotonation) is thus a delicate balance between the basicity of the corresponding anion and the acidity of the N-H protons for a certain receptor.

In fact, a close view to the results suggests that the response toward basic anions of these receptors strongly depends on the chemical nature of the functional groups attached directly to the thiosemicarbazone moiety that modulated the acidity of the N-H protons. For instance, fluoride and cyanide anions were able to induce UV-Vis modulations for all the receptors tested whereas acetate is able to interact only with receptors **2,3,6-9** and hydrogen phosphate give negligible results with all the receptors tested with the exception of **6**. More in detail, for a certain anion (i.e. fluoride), the development of the band due to deprotonation grows more or less in intensity depending on the receptors used. The presence of electron

withdrawing moieties in the structure of receptors, such as a cyanide group in **6**, induced an increase in the acidity of N-H protons of the thiosemicarbazone favouring the interaction with fluoride anion and deprotonation whereas the presence of electron donor groups, such as methoxy and *N,N*-dimethylamino in **4** and **5** respectively, induced certain decrease in the acidity and the red-shifted band due to deprotonation develops in a lesser extent. Nearly the same trend was observed in the presence of cyanide anion, whereas as stated above acetate anion is able to induce the appearance of the red shifted band only with receptors **2**, **3**, **6-9** that contain the more acidic N-H moieties and dihydrogen phosphate only with **6** that contains a cyanide electron withdrawing group in its structure. Additionally for acetate with **6** and **8**, and dihydrogen phosphate with receptor **6**, the ratio between the absorbance of the ligand and the absorbance for the deprotonated form $[A(\lambda_L)/A(\lambda_{L^-})]$ is > 10 indicating a poor presence of the deprotonated species even after addition of a large excess of anion.

In this interaction of basic anions with the semithiocarbazones, the hydrogen bonding can thus be seen as a “frozen” intermediate between the pre-association state and the dissociation state after proton relocation (deprotonation) has taken place (see Equations 1 and 2).



The strength of both steps can be studied via the evaluation of the corresponding stability constants that were determined via UV-Vis spectroscopic titrations between the selected receptors **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **6** and **8** and the anions fluoride and acetate using the program HYPERQUAD. The set of data were adjusted to the two consecutive equilibria shown above (i) first the formation of the hydrogen-bonding complex and (ii) deprotonation. The results are shown in Table 2.

As a general trend the logarithms of the stability constants measured for both equilibria with fluoride are higher than those obtained for acetate. The logarithms of the stability constants for the formation of Y-shaped hydrogen-bonding

complexes between receptors **2**, **3**, **6**, **8** and acetate anion range from 4.10 to 4.83, whereas the stability constants for the deprotonation process are about 3 orders of magnitude smaller. This is in agreement with the UV-Vis titration profiles observed for receptors **2**, **3**, **6**, **8** and acetate that show a moderate hypochromic effect of the absorption band of the receptor and low intensity enhancement of the red-shifted band.

Table 2. Logarithms of the stability constants measured for the interaction of receptors **1-9** with fluoride and acetate.

| | F ⁻ | | Ac ⁻ | |
|----------|---|---|---|---|
| | LH + A ⁻ ↔ LH···A ⁻ | LH···A ⁻ + A ⁻ ↔ L ⁻ + A ₂ H ⁻ | LH + A ⁻ ↔ LH···A ⁻ | LH···A ⁻ + A ⁻ ↔ L ⁻ + A ₂ H ⁻ |
| 1 | 4,32 (1) | 4,57 (1) | | |
| 2 | 4,56 (8) | 3,86 (2) | 4,10 (1) | 0,4 (2) |
| 3 | 5,3 (7) | 5,5 (4) | 4,83 (2) | 1,26 (8) |
| 4 | 3,7 (6) | 3,52 (5) | | |
| 5 | 4,3 | 3,5 | | |
| 6 | 5,52 | 7,76 | 4,16 (2) | 1,48 (1) |
| 7 | 4,13 (2) | 3,32 (7) | ^a | ^a |
| 8 | 4,2 (1) | 4,45 (1) | 4,12 (1) | 1,65 (4) |

^a No reliable results were obtained.

On changing from acetate to fluoride the stability constants for the deprotonation process are about 3 orders of magnitude higher reflecting the more basic character of fluoride anion, whereas the stability constants for the formation of the corresponding hydrogen-bonding complexes remain approximately the same for both anions.

It is noteworthy that the stability constants determined in this study for thiosemicarbazones are in general lower than that those reported for other urea/thiourea receptors functionalised with benzene rings containing electron withdrawing moieties. This is a clear consequence of the reduced acidity of receptors studied herein when compared with those other reported ligands. For instance, the compound 1,3-bis(4-nitrophenyl)urea has also been reported to

display the two step process (coordination + deprotonation) upon addition of fluoride with logarithms of the stability constants for the formation of the complex and for deprotonation of 7.38 and 6.37 respectively.²³ Another urea based receptor (1-nitrobenzo[1,2,5]oxadiazol-4-yl)-3-(4-nitrophenyl)urea shows values logarithm values > 6 for the formation of the hydrogen-bonding complexes and 4.2 for the deprotonation step.²⁴ Finally the thiourea receptor 1-(2-methyl-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-5-yl)-3-phenylthiourea also suffers a first coordination step and a second proton transfer process with basic anions being the logarithm of the stability constants 5.7 and 5.5 for fluoride and 6.02 and 3.23 for acetate.²⁵

Fluorogenic studies involving anions: It is widely known that fluorescence, despite being in some cases a less extended technique, is much more sensitive to intermolecular interactions that colour changes. Therefore, fluorescence studies in acetonitrile solutions of the receptors upon addition of increasing amounts of the corresponding anion were carried out. Receptors were excited in the pseudo-isosbestic points observed in the course of UV-visible titrations and showed in all cases a broad, unstructured emission band. Quantum yields in acetonitrile ranged from quite low (receptor **8**, Φ , 0.0014) to relatively high (compound **5**, Φ , 0.184).

The emission behaviour of the selected receptors **1-6** was studied at 25°C in the presence of selected anions. For all the receptors tested, addition of chloride, bromide, iodide, hydrogen sulfate, nitrate and thiocyanate induced negligible changes in the emission intensity profiles. In contrast, the fluorescence emission in presence of fluoride, acetate, cyanide and dihydrogen phosphate changed significantly.

A different behaviour was observed depending on the anions and the receptor used in the studies. In the presence of fluoride, and as a general trend, all the receptors tested showed an enhancement of the fluorescence intensity upon the addition of moderate amounts of fluoride anion followed by a quenching of the emission band at higher anion concentrations and the growth of a new band at longer wavelengths (λ_{em} in the 410 - 560 nm range, see Table 1). This general trend was observed for fluoride in the presence of receptors **1**, **2**, **3**, **4**, **5** and **6**. Finally it was confirmed that a very similar behaviour was found with receptors **1-6** in the presence of cyanide

anion.

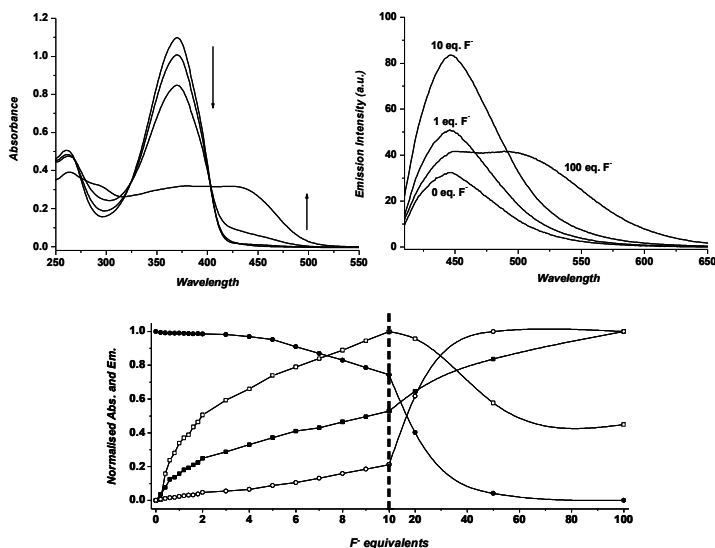
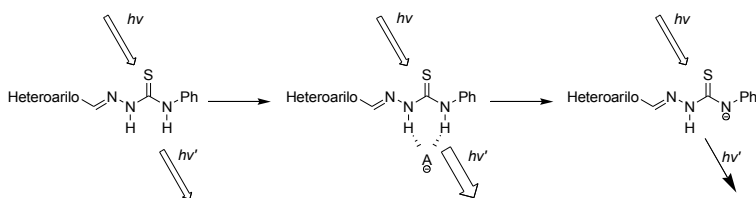


Figure 3. Interaction of receptor **3** with fluoride anion. Up (Figure on the left): absorbance spectra of receptor in the presence of 0, 1, 10 and 100 eq. of fluoride anion; (Figure on the right): emission spectra of receptor in the presence of 0, 1, 10 and 100 eq. of fluoride anion. Down: Normalised values (0-1) at different wavelengths for receptor **3** in the presence of fluoride, absorption at 365 nm (●), absorption at 420 nm (○), emission at 450 nm (□) and emission at 500 nm (■).

In order to interpret this behaviour we have made a comparison between changes observed in the emission and absorption spectra. As a typical example we show below the behaviour found for ligand **3** in the presence of fluoride and acetate. As can be seen in Figure 3 for receptor **3** and small quantities of fluoride anion, while the intensity of the absorbance band centred at 365 nm remains unaltered the fluorescence intensity at 450 nm progressively increases until 10 equivalents of fluoride were added. Upon addition of higher amounts of fluoride, the intensity of the band at 450 nm decreases due to the formation of a new compound that absorbs and emits at longer wavelengths (deconvolution studies reveals that the bands for the new product are centred at 450 and 500 nm for the absorption and emission spectra respectively). Finally, upon addition an excess of fluoride anion the emission band at 500 nm enhanced its intensity in a continuous fashion.

Thus, fluorescence measurements suggest that interaction of the receptors with

fluoride takes place in two steps as it was observed in the UV-Vis studies. In the first step the anion coordinates with the acidic NH protons of the thiourea moiety through hydrogen bonding interactions leading to an increase in the donor capacity of the binding site. This hydrogen bonding interactions only induces a small shift in the UV-Vis bands but is able to induce a remarkable enhancement of the emission. Upon addition of more equivalents of the anion, a deprotonation process of the receptor occurs. This deprotonation process induced a strong electronic rearrangement of the receptor with the direct consequence of the appearance of a red-shifted visible and emission bands (see Scheme 2).



Scheme 2. Schematic representation of the dual coordination/deprotonation process for the interaction of thiosemicarbazone receptors with basic anions.

The overall shape and intensity of the emission band for a certain receptor-anion pair also depends of the LH/LH \cdots A $^-$ /L $^-$ ratios. For instance, a close look to the titration experiments (not shown) with fluoride indicated that in order to induce the appearance of the red-shifted emission band higher amounts of fluoride are necessary for receptor **3** than for receptor **6** in agreement with the larger acidity of **6** versus **3**.

UV-Vis and fluorescence titrations with receptors **3** and acetate were also carried out (Figure 4). For this receptor a 4-fold enhancement in the emission intensity upon addition of increasing quantities of acetate anion was observed. This enhancement in the emission intensity was assigned to the formation of Y-shaped hydrogen-bonding complex between the NH thiourea protons of the receptor and acetate anion. This is reflected in the UV-Vis spectrum in the decrease in the absorption intensity and in a low bathochromic shift of the visible band, whereas in the fluorescence titration a continuous increase in the emission intensity at 500 nm occurs. As acetate is less basic than fluoride only a poorly developed red-shifted

visible band due to deprotonation is observed whereas the red-shifted band in the emission spectra can not be observed and probably lies below the intense emission of the band at 500 nm.

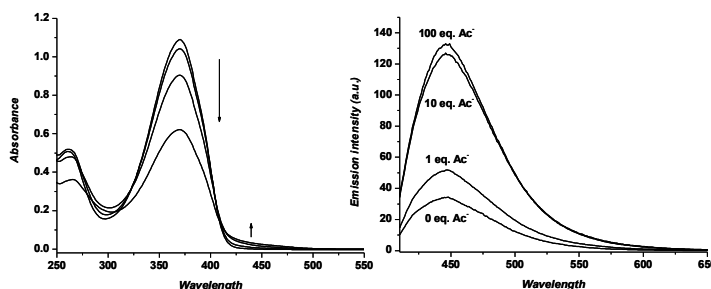


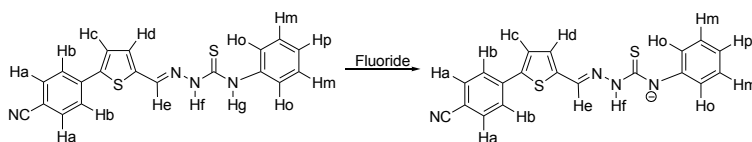
Figure 4. Interaction of receptor **3** with acetate anion. Left: absorbance spectra of receptor in the presence of 0, 1, 10 and 100 eq. of acetate anion; Right: emission spectra of receptor in the presence of 0, 1, 10 and 100 eq. of acetate anion.

¹H-NMR spectroscopic and quantum chemical studies in the presence of anions:

UV-Vis and fluorescence measurements of thiosemicarbazone receptors **1-9** in the presence of anions showed a rich response that range from hydrogen bonding interactions between receptor and anion to deprotonation of the receptors. The extents of the colorimetric shifts in the series **1-9** upon addition of the target anions represent a delicate balance between the deprotonation tendencies of the different binding sites and the proton affinities of the anions. For instance, a comparison of **6** and **7** reveals how small variations in the signalling group and the corresponding anions can result in different modulations in their response; i.e. **6** displays response in the presence of dihydrogen phosphate whereas **7** does not.

In order to confirm when a coordinative or deprotonation process takes place the interaction of receptor **6** and the anions fluoride, cyanide and acetate was investigated by means of ¹H-NMR titration experiments in deuterated DMSO. Receptor **6** was selected because this receptor shows spectroscopic changes upon anion addition and deuterated DMSO was selected as solvent due to the poor solubility of **6** in deuterated acetonitrile. ¹H-NMR spectra of receptor **6** showed the expected signals in the aromatic zone due to the presence of two aromatic

benzene rings and one thiophene heterocycle (see Scheme 3 for proton assignment). The monosubstituted benzene ring shows resonances at 7.21 (1H, triplet), 7.38 (2H, triplet) and 7.61 (2H, broad doublet) ppm whereas protons of the *p*-disubstituted benzene ring display a broad singlet at 7.90 ppm. The AB system of the 1,4-disubstituted thiophene ring appeared at 7.61 (overlapped with two protons of the monosubstituted benzene ring) and at 7.77 ppm as narrow triplets. Finally, the imine proton is a broad singlet at 8.33 ppm and the N-H protons of the thiosemicarbazone group also are broad singlets at 9.88 and 11.97 ppm.



Scheme 3. Proposed mode for the fluoride-induced deprotonation of receptor **6**.

In a first step we studied the shifts of the protons of receptor **6** upon addition of increasing quantities of fluoride anion. The most important fact is the disappearance of the H_f and H_g protons upon addition of 0.25 equivalents of fluoride. Additionally, the variation in the chemical shifts δ (ppm) over the course of the titration for the protons of receptor **6** with fluoride is shown in Figure 5. As could be seen protons H_a , H_b , H_c , H_d and H_e show negligible changes in their position in the NMR spectrum. In contrast, remarkable shifts were obtained for H_o , H_m and H_p , suggesting that deprotonation takes place in the N-H group closer to the phenyl group. Upon deprotonation of the N-H group two effects would be active (i) an increase in the electron density in the phenyl ring, by through-bond propagation, according to a π -mechanism, which should cause a shielding effect (promote upfield shifts of the C-H signals), and (ii) a polarization of the C-H bonds, induced by a through-space mechanism, of an electrostatic nature, that causes a deshielding effect (the partial positive charge shifted onto the proton induced downfield shifts and this effect vanish by the increasing of the distance between the proton and the negative charge).

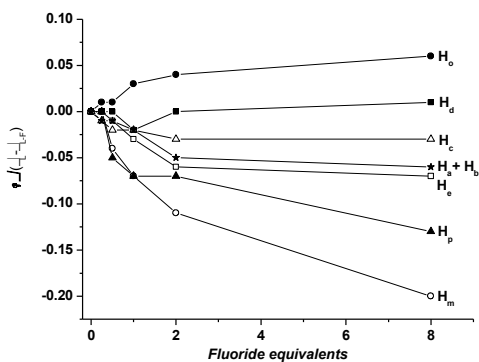


Figure 5. $^1\text{H-NMR}$ shifts for the protons of receptor **6** in the presence of increasing quantities of fluoride anion (DMSO-d_6).

Figure 5 shows that H_o protons experience important downfield shifts indicating strong electrostatic effects due to the proximity to the negatively charged thiourea nitrogen atom. Protons H_m and H_p experienced upfield shifts due to the fact that the through-space effects vanished with distance and the through-bond effect dominates inducing general upfield shifts. Such effect is more pronounced for the protons located in the phenyl ring linked to the deprotonated nitrogen atom. Fabbrizzi *et. al.* in a closely related (benzylideneamino)thioureas have observed a similar behaviour; i.e. deprotonation of the apparently less acidic protons attached to the phenyl ring.²⁰

Nearly the same behaviour was observed upon addition of increasing quantities of cyanide anion to deuterated DMSO solutions of receptor **6** (data not shown). Moreover in the presence of acetate anion the behaviour is again quite similar than those presented by fluoride and cyanide but more equivalents of anion are necessary to induce the same shifts in the $^1\text{H-NMR}$ signals.

Table 3. Stabilisation energy of the deprotonation for receptors **1-6**. The more negative the value the stronger the hydrogen-bond donor character (i.e. more acidic is the receptor).

| Receptor | $E_{(n)^-} - E_{(n)H^+}$ (Kcal mol ⁻¹) | |
|----------|--|-------------------------------|
| | R=N-NH-C(S)-N-Ph ^b | R=N-N-C(S)-NH-Ph ^b |
| 1 | 2,34 | -4,67 |
| 2 | 0,99 | -6,26 |
| 3 | 1,76 | -5,43 |
| 4 | 2,03 | -5,17 |
| 5 | 27 | -4,65 |
| 6 | -1,26 | -8,65 |

^a Deprotonation at the H_g proton (see Scheme 3)

^b Deprotonation at the H_f proton (see Scheme 3)

This observed behaviour in the ¹H NMR spectra with basic anions (i.e. deprotonation of the N-H group closer to the phenyl group) contrasts with the ¹H NMR chemical shifts observed for H_f and H_g protons of receptor **6** that appear to indicate that H_f is more acidic than H_g. In order to contrast this observation quantum mechanic calculations were carried out. A convenient, simplified way of describing the hydrogen bond-donating or -accepting ability of a molecule at a particular site can be assessed through the gas-phase deprotonation energy determined by quantum chemical calculations. We thus determined the acidity of the receptors at semiempirical level, employing the PM3 model by subtracting the energy of the receptor alone from that of the deprotonated form. For this calculations receptors **1-6** containing thiophene heterocycles were selected in order to obtain data that would be comparable. These thiosemicarbazone receptors contain two N-H groups and calculations suggest that the most acidic is the one attached to the imine carbon directly bonded to the thiophene heterocycle (H_f in Scheme 3). The results obtained for the theoretical calculations are shown in Table 3, but are not in agreement with the ¹H-NMR results that suggest that deprotonation occurs at the H_g proton. This discrepancy reflects that the question related with the interaction of basic anions with urea and thiourea derivatives (complexation versus deprotonation) is still far of being a resolved goal and suggest that more studies should be carried out.

Despite this impossibility of decide with certainty which is the proton involved in the

deprotonation process, the predicted acidity of the different ligands **1-6** using quantum chemical calculations agrees with the observed chromo-fluorometric behaviour in the presence of anions. Thus, anion basicity in acetonitrile is expected to follow the order $F^- > CN^- > AcO^- > H_2PO_4^-$, Cl^- , HSO_4^- , SCN^- , NO_3^- , Br^- , I^- in agreement with the Hoffmeister series, whereas the acidity of the studied receptors follow the order $6 > 2 > 3 > 4 > 1 > 5$ (see Table 3). Fluoride and cyanide, as the most basic anions, induced spectroscopic changes for all six **1-6** receptors, acetate as the next most basic anion, is only capable of coordinate with receptors showing larger hydrogen-bond donor properties (compounds **2**, **3** and **6** from the family containing thiophene heterocycles), whereas dihydrogen phosphate only coordinate to the more acidic receptor (**6**).

Electrochemical studies in the presence of anions: The receptors used are characterised by the presence of electroactive groups that have been reported to suffer oxidation or reduction processes. The electrochemical behaviour of product **3** as representative derivative was studied alone and in the presence of certain anions in acetonitrile with platinum as working electrode and $[Bu_4N][PF_6]$ as supporting electrolyte. The cyclic voltammogram of **3** shows a very complex behaviour with irreversible oxidation peaks at 0.80 and 1.26 V vs. SCE when sweeping to anodic potentials. These oxidations are most likely due to oxidation involving the phenyl-thiophene group.²⁶ However, the addition of anions such as fluoride to solutions of **3** resulted in poorly defined oxidation peaks hampering a detailed study of the possible redox potential shifts of the oxidation processes upon anion coordination.

Table 4. Electrochemical data of **3** in the presence of anions fluoride, cyanide and acetate in acetonitrile (0.1 M Bu_4NPF_6) at 298 K.

| | $\Delta E(3)^a$ |
|---------|-----------------|
| AcO^- | 140 |
| F^- | 140 |
| CN^- | 40 |

^a $\Delta E(L^n) = E(L^n + M^{n+}) - E(L^n)$ (ΔE in mV)

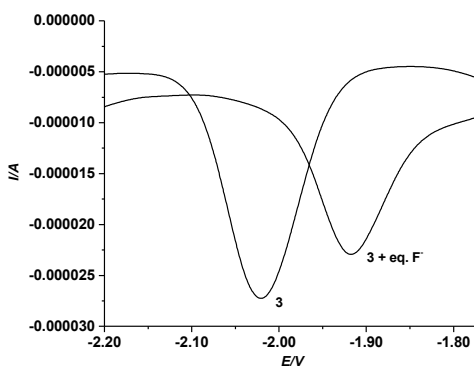


Figure 6. Differential pulse voltammetry of **3** and **3**+F⁻ (5 equivalents) in acetonitrile (Pt working electrode, 0.1 mol dm⁻³ [Bu₄N][PF₆] at 298 K).

Additionally cyclic voltammograms carried out on acetonitrile solution of **3** at negative potentials showed several reduction peaks that must be associated with the thiosemicarbazone moiety. In fact the redox properties of thiosemicarbazone derivatives containing thiophenes have been previously studied and multiple reduction processes have been reported to occur depending on the nature of the appended groups. Thus for instance the compound 4-phenyl-1-[(thiophen-2-yl)methylene]thiosemicarbazide has been reported to suffer reduction processes at -0.70, -1.16 and -1.50 V versus SCE.²⁷ In our case two poorly defined peaks at -0.85 and -1.58 V and an intense irreversible reduction process at -2.04 V vs. SCE were observed. This later peak may be attributed to the reduction of the imine moiety of the thiosemicarbazone group,²⁸ although reduction of the C=S bond or cleavage of the N-N group have also been suggested as possible mechanism for the reduction processes in derivatives of thiosemicarbazones.²⁹ The electrochemical studies with **3** in the presence of certain anions show clear redox shifts especially for the more cathodic reduction process. Thus, the addition of increasing amounts of anions fluoride, acetate and cyanide to acetonitrile solutions of **3** ($C = 0.125 \text{ mol dm}^{-3}$) resulted in a remarkable anodic shifts of 140, 140 and 40 mV of the wave at -2.04 V respectively (see Table 4). In contrast, addition of other anions resulted in no change of the redox behaviour of **3**. This is in agreement with the chromo-fluorogenic response observed for **3** (vide ante) for which colour of

fluorescence modulation where only found for F^- , Ac^- and CN^- anions. As an example of the electrochemical behaviour Figure 6 plots the changes in the redox process at -2.04 V upon addition of fluoride.

CONCLUSIONS

A family of phenyl-thiosemicarbazone dyes have been prepared and their interactions with anions monitored via UV-Vis, fluorescence and 1H NMR titrations. Additionally quantum chemical calculations and electrochemical studies completed the studies carried out. The phenyl-thiosemicarbazone dyes show a modulation of their hydrogen-bonding and electron-donating capabilities as a function of the chemical groups attached and display two different chromo-fluorogenic responses towards anions in acetonitrile solutions. The more basic anions fluoride and cyanide are able to induce the dual coordination-deprotonation processes for all the receptors studied, whereas acetate only interacts with receptors **2**, **3**, **6**, **7**, **8**, **9** and dihydrogen phosphate displays sensing features only with the more acidic receptors **6**. Coordinative hydrogen bonding interactions is indicated by a small bathochromic shift, whilst deprotonation results in the appearance of a new band at ca. 400-450 nm corresponding to a colour change from colourless-yellow to yellow-red depending on the receptor. In the emission fluorescence, hydrogen bonding interaction is visible through the enhancement of the emission band, whereas deprotonation induced the growth of a new red-shifted emission. The chromo-fluorogenic behaviour could be explained on the basis of the deprotonation tendency of the binding sites and the proton affinity of the anions. PM3 and 1H NMR calculations are in agreement with the existence of the dual complexation-deprotonation process, whereas both studies are in discrepancy in relation to which is the proton involved in the deprotonation. Electrochemical studies carried with receptor **3** showed a quite complex redox behaviour and anodic shifts of the reduction peaks in the presence of the basic anions fluoride, cyanide and acetate.

EXPERIMENTAL.

Materials and methods: Thin layer chromatography was carried out on 0.25 mm thick precoated silica plates. All melting points were measured on a melting point apparatus and are uncorrected. NMR spectra were obtained on a spectrometer at an operating frequency of 300 MHz for ^1H NMR and 75.4 MHz for ^{13}C NMR using the solvent peak as internal reference. The solvents are indicated in parenthesis before the chemical shift values (δ relative to TMS and given in ppm). All the solvents were of spectrophotometrical grade. Air-/water-sensitive reactions were performed in flame-dried glassware under argon. The aldehydes **II–III**, **VII–VIII** and 4-phenyl-3-thiosemicarbazide were purchased from Sigma-Aldrich reagents and used without further purification. The synthesis of 5-formyl-2-methoxythiophene **I**¹⁸ and formyl arylthiophenes **IV–VI** and **IX**¹⁹ was described elsewhere.

General procedure for the synthesis of heterocyclic phenylthiosemicarbazones 1-9: Equal amounts (0.4 mmol) of the appropriate aldehyde and thiosemicarbazide were dissolved in (30 mL) of MeOH at room temperature or in EtOH at 50 °C. A solution was obtained, which was stirred overnight. Compounds precipitated as microcrystalline solids, which were collected by suction filtration, washed with cold EtOH and dried in vacuum. Further recrystallization steps using ethanol-water mixtures were performed if necessary.

1-((5-Methoxythiophen-2-yl)methylene)-4-phenylthiosemicarbazone 1 was obtained as a yellow solid (74%). Mp > 168.0 °C with decomposition. ^1H NMR (CDCl_3): δ = 3.95 (s, 3H, OCH_3), 6.18 (d, J = 3.9 Hz, 1H, 4'-H), 7.00 (d, J = 3.9 Hz, 1H, 3'-H), 7.23-7.29 (m, 1H, 4-H), 7.42 (br t, J = 7.5 Hz, 2H, 3 and 5-H), 7.65 (br d, J = 7.5 Hz, 2H, 2 and 6-H), 7.95 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{N}$), 9.02 (s, 1H, NH), 10.0 (s, 1H, NH) ppm. ^{13}C NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 60.3, 104.8, 124.5, 125.2, 125.4, 128.1, 131.0, 130.0, 139.0, 168.6, 175.0 ppm. IR (Nujol) ν 3335, 3137, 1589, 1556, 1536, 1511, 1488, 1446, 1416, 1390, 1345, 1314, 1274, 1206, 1076, 1046, 980, 923, 764, 740, 700 cm^{-1} . MS (EI): m/z (%) = 291 (M^+ , 13), 257 (3), 198 (58), 156 (14), 141 (77), 118 (53), 98 (69), 93 (100), 77(12). EI-HRMS: calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}_2$ 291.0500, found 291.0501.

1-((5-(Thiophen-2-yl)thiophen-2-yl)methylene)-4-phenyl-thiosemicarbazone **2** was obtained as a yellow solid (61%). Mp 188.5-189.0 °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.03-7.08 (m, 1H, 4''-H), 7.14 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, 3'-H), 7.21 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, 4'-H), 7.25-7.32 (m, 3H, 4-H, 3'' and 5''-H), 7.44 (br t, *J* = 7.8 Hz, 2H, 3 and 5-H), 7.68 (br d, *J* = 7.8 Hz, 2H, 2 and 6-H), 8.06 (s, 1H, -CH=N), 9.10 (s, 1H, NH), 10.2 (s, 1H, NH) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 124.0, 124.7, 124.9, 125.7, 126.3, 128.1, 128.8, 132.2, 136.2, 136.6, 137.2, 137.7, 140.7, 175.3. IR (Nujol) ν 3322, 1588, 1546, 1515, 1459, 1268, 1201, 1074, 1055, 925, 842, 792, 764, 742, 716, 702, 688, 612 cm⁻¹. C₁₆H₁₃N₃S₃ (347.49): calcd. C 55.95, H 3.81, N 12.23, S 28.01; found C: 55.99, H 3.87, N 12.33; S 27.66.

1-((5-Phenylthiophen-2-yl)methylene)-4-phenyl-thiosemicarbazone **3**³⁰ was obtained as a yellow solid (89%). Mp 178.0-179.0 °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.27-7.46 (m, 8H, 4, 3', 4', 2'', 3'', 4'', 5'' and 6''-H), 7.63-7.71 (m, 4H, 2, 3, 5 and 6-H), 8.04 (s, 1H, -CH=N), 9.13 (s, 1H, NH), 9.79 (s, 1H, NH) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 109.7, 123.6, 124.3, 125.9, 126.0, 128.4, 128.7, 129.0, 132.1, 133.4, 136.9, 137.1, 147.5, 175.4 ppm. IR (Nujol) ν 3435, 1623, 1589, 1457, 1509, 1493, 1444, 1268, 1210, 924, 796, 755, 730, 707, 688 cm⁻¹. MS (EI): *m/z* (%) = 337 (M⁺, 2), 244 (22), 185 (100), 160 (18), 135 (8), 118 (13), 115 (87), 93 (60), 77 (18). EI-HRMS: calcd. for C₁₈H₁₅N₃S₂ 337.0707, found 337.0705.

1-((5-(4-Methoxyphenyl)thiophen-2-yl)methylene)-4-phenylthiosemicarbazone **4** was obtained as a yellow solid (65%). Mp 196.4-196.8 °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ = 3.86 (s, 3H, OCH₃), 6.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 3'' and 5''-H), 7.17 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, 3'-H), 7.25 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, 4'-H), 7.26-7.32 (m, 1H, 4-H), 7.44 (br t, *J* = 7.8 Hz, 2H, 3 and 5-H), 7.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2'' and 6''-H), 7.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, 2 and 6-H), 8.08 (s, 1H, -CH=N), 9.13 (s, 1H, NH), 10.14 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 55.4, 114.5, 122.6, 124.6, 126.2, 126.3, 127.3, 128.8, 132.6, 135.7, 137.6, 137.8, 147.9, 160.0, 175.2 ppm. IR (Nujol) ν 3335, 3182, 1589, 1549, 1515, 1502, 1275, 1256, 1205, 1179, 1057, 1023, 833, 792, 747, 707, 692 cm⁻¹. C₁₉H₁₇N₃OS₂ (367.49): calcd. C 62.10, H 4.66, N 11.43, S 17.45; found C 61.91, H 4.68, N 11.35; S 17.48.

1-((5-(4-(Dimethylamino)phenyl)thiophen-2-yl)methylene)-4-

phenylthiosemicarbazone 5 was obtained as a orange solid (57%). Mp 199.1-199.8 °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ = 3.05 (s, 6H, N(CH₃)₂), 7.16 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, 3'-H), 7.25 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, 4'-H), 7.26-7.30 (m, 3H, 3, 4 and 5-H), 7.43 (br t, *J* = 7.5 Hz, 2H, 2 and 6-H), 7.56 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 3'' and 5''-H), 7.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2 and 6-H), 7.99 (s, 1H, -CH=N), 9.12 (s, 1H, NH), 9.44 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 44.1, 114.3, 122.2, 124.5, 126.2, 126.3, 127.2, 128.2, 132.0, 135.4, 137.4, 137.6, 146.5, 150.0, 174.2 ppm. EI-HRMS: calcd. for C₂₂H₂₄N₄S₂ 408.1027, found 408.1018.

1-((5-(4-Cyanophenyl)thiophen-2-yl)methylene)-4-phenylthiosemicarbazone 6

was obtained as a orange solid (58%). Mp 201.8-202.5 °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.27-7.33 (m, 3H, 3, 4 and 5-H), 7.39-7.47 (m, 3H, 2, 6 and 4'-H), 7.67-7.75 (m, 5H, 3', 2'', 3'', 5'' and 6''-H), 8.06 (s, 1H, -CH=N), 9.11 (s, 1H, NH), 9.91 (s, 1H, NH) ppm. ¹³C NMR ([D₆]DMSO): δ = 110.2, 118.7, 125.4, 125.5, 126.0, 126.9, 128.2, 132.3, 133.2, 137.4, 137.5, 138.9, 140.0, 143.2, 175.6 ppm. IR (Nujol) ν 3291, 3129, 2220, 1599, 1551, 1517, 1496, 1266, 1206, 1175, 926, 943, 799, 767, 746 cm⁻¹. MS (EI): *m/z* (%) = 362 (M⁺, 20), 331 (22), 295 (10), 227 (100), 193 (15), 159 (15). EI-HRMS: calcd. for C₁₉H₁₄N₄S₂ 362.0660, found 362.0652.

1-((Furan-2-yl)methylene)-4-phenylthiosemicarbazone 7

was obtained as a yellow solid (50%). Mp 171.5-172.3 °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ = 6.49-6.51 (m, 1H, 4'-H) 6.73-6.74 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, 3'-H), 7.21-7.27 (m, 2H, 4 and 5'-H), 7.38 (br t, *J* = 7.8 Hz, 2H, 3 and 5-H), 7.62 (br d, *J* = 7.8 Hz, 2H, 2 and 6-H), 7.89 (s, 1H, -CH=N), 9.29 (s, 1H, NH), 10.7 (s, 1H, NH) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 112.2, 114.8, 123.8, 124.8, 126.3, 128.7, 132.5, 137.7, 144.9, 175.4 ppm. IR (Nujol) ν 3292, 1619, 1598, 1590, 1542, 1511, 1272, 1209, 1065, 1011, 923, 882, 769, 735, 670 cm⁻¹. MS (EI): *m/z* (%) = 245 (M⁺, 100), 257 (18), 227 (15), 212 (10), 165 (8). EI-HRMS: calcd. for C₁₂H₁₁N₃OS 245.0623, found 245.0617.

1-((Thiazol-2-yl)methylene)-4-phenyl-thiosemicarbazone 8

was obtained as a yellow solid (70%). Mp 165.0-166.0 °C. ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ = 7.21 (br t, *J* = 7.5 Hz, 1H, 4-H), 7.37 (br t, 7.5 Hz, 2H, 3 and 5-H), 7.53 (br d, *J* = 7.5 Hz, 2H, 2 and 6-H), 7.84 (dd, *J* = 3.3 and 1.0 Hz, 1H, 5'-H), 7.94 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, 4'-H), 8.38 (br s,

1H, -CH=N), 10.1 (s, 1H, NH), 12.1 (s, 1H, NH) ppm. ^{13}C NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 122.3, 125.6, 125.9, 128.2, 137.3, 138.9, 144.0, 163.6, 176.3 ppm. IR (Nujol) ν 3322, 1596, 1542, 1498, 1476, 1443, 1312, 1257, 1190, 1152, 1091, 1055, 938, 916, 898, 876, 790, 751, 687 cm^{-1} . EI-HRMS: calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{S}_2$ 262.0347, found 262.0370.

1,1-((5-Phenylthiophen-2-yl)methylene)-bis-4-phenylthiosemicarbazone **9** was obtained as a orange solid (77%). Mp > 234.5 °C with decomposition. ^1H NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 7.16-7.24 (m, 2H, Ar-H), 7.30-7.42 (m, 4H, Ar-H), 7.52-7.60 (m, 5H, ArH and 3'-H), 7.66 (d, J = 3.9Hz, 1H, 4'-H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 2H, 2'' and 6''-H), 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 2H, 3'' and 5''-H), 8.15 (s, 1H, -CH=N), 8.32 (s, 1H, -CH=N), 9.84 (s, 1H, NH), 10.2 (s, 1H, NH), 11.87 (s, 1H, NH), 11.90 (s, 1H, NH) ppm. ^{13}C NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 125.3, 125.4, 125.5, 125.6, 126.0, 128.1, 128.1, 128.5, 132.5, 133.8, 134.5, 137.7, 138.2, 138.3, 139.0, 139.1, 142.1, 145.0, 175.5, 176.0 ppm. IR (Nujol) ν 3316, 3144, 1661, 1595, 1551, 1500, 1445, 1268, 1197, 1073, 1028, 1004, 939, 920, 898, 866, 825, 793, 746, 723, 703, 691, 661, 614 cm^{-1} . MS (microTOF): m/z (%) = 515 ($\text{M}^+ + 1$, 15), 483 (10), 420 (5), 334 (4) 269 (22), 208 (84). (microTOF-HRMS: calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{S}_3$ 515.1168, found 515.1141.

Physical measurements: Stock solutions of the anions (F^- , Cl^- , Br^- , I^- , NO_3^- , H_2PO_4^- , HSO_4^- , AcO^- , BzO^- , CN^- , OH^- as tetrabutylammonium [TBA] salts) were prepared at 10^{-3} mol dm^{-3} in acetonitrile. The concentrations of ligands used in these measurements were ca. 1.0×10^{-5} mol dm^{-3} . The NMR studies were carried out under similar conditions.

Theoretical studies: Quantum chemical calculations at semiempirical level (PM3, within restricted Hartree–Fock level) were carried out in vacuo with the aid of Hyperchem V6.03. The Polar–Ribiere algorithm was used for the optimization. The convergence limit and the RMS gradient were set to 0.01 kcal mol^{-1} .

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the Spanish Government (projects CTQ2006-15456-C04-01 and MAT2009-14564-C04-01) and the Generalitat Valencia (project PROMETEO/2009/016) for support. We also thank the Foundation for Science and Technology (Portugal) for financial support through Centro de Química (Universidade do Minho). T.A. is grateful to the Ministerio de Ciencia e Innovación for the fellowship awarded.

SUPPORTING INFORMATION AVAILABLE

Proton and carbon NMR spectra of reported compounds, atom coordinates and total energies of calculated structure. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>

REFERENCES

1. Beer, P. D. *Chem. Commun.* 1996, 689-696. Beer, P. D. *Coord. Chem. Rev.* 2000, 205, 131-155. Martínez-Máñez, R.; Soto, J.; Lloris, J. M.; Pardo, T. *Trends Inorg. Chem.* 1998, 5, 183-203. de Silva, A. P.; Gunaratne H. Q. N.; Gunnlaugsson, T.; Huxley, A. J. M.; Mc Coy, C. P.; Rademacher, J. T.; Rice, T. E. *Chem. Rev.* 1997, 97, 1515-1566.
2. See for example: 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.; Koval'chuck, A.; Bricks, J. L.; Slominskii, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 6205-6206. García-Acosta, B.; Martínez-Máñez, R.; Sancenón, F.; Soto, J.; Rurack, K.; Spieles, M.; García-Breijo, E.; Gil, L. *Inorg. Chem.* 2007, 46, 3123-3135. Nolan, E. M.; Lippard, S. J. *Chem. Rev.* 2008, 108, 3443-3480. Fabbrizzi, L.; Poggi, A. *Chem. Soc. Rev.* 1995, 24, 197-202. Lee, S. J.; Jung, J. H.; Seo, J.; Yoon, I.; Park, K. -M.; Lindoy, L. F.; Lee, S. S. *Org. Lett.* 2006, 8, 1641-1643. Lee, S. J.; Lee, J. -E.; Seo, J.; Jeong, I. Y.; Lee, S. S.; Jung, J. H. *Adv. Funct. Mater.* 2007, 17, 3441-3446. Park, C. S.; Lee, J. Y.; Kang, E. -J.; Lee, J. -E.; Lee S. S. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 671-675.

3. Wiskur, S. L.; Aït-Haddou, H.; Lavigne, J. J.; Anslyn, E. V. *Acc. Chem. Res.* 2001, **34**, 963-972. Wright, A. T.; Anslyn, E. V. *Chem. Soc. Rev.* 2006, **35**, 14-28. Tomasulo, M.; Sortino, S.; White, A. J. P.; Raymo, F. M. *J. Org. Chem.* 2006, **71**, 744-753. Broomsgrove, A. E. J.; Addy, D. A.; Bresner, C.; Fallis, I. A.; Thompson, A. L.; Aldridge, S. *Chem. Eur. J.* 2008, **14**, 7525-7529. Ekmeki, Z.; Yilmaz, M. D.; Akkaya, E. U. *Org. Lett.* 2008, **10**, 461-464.

4. Valeur, B.; Leray, I. *Coord. Chem. Rev.* 2000, **205**, 3-40.

5. 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-Gómez, D.; Fabbrizzi, L.; Licchelli, M.; Sancenón, F.; Taglietti, A. *Coord. Chem. Rev.* 2006, **250**, 1451-1470.

6. Martínez-Máñez, R.; Sancenón, F. *Chem. Rev.* 2003, **103**, 4419-4476. Martínez-Máñez, R.; Sancenón, F. *J. Fluoresc.* 2005, **15**, 267-285. Beer, P. D.; Gale, P. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, **40**, 486-516. Suksai, C.; Tuntulani, T. *Chem. Soc. Rev.* 2003, **32**, 192-202. Xu, Z.; Chen, X.; Kim, H. N.; Yoon, J. *Chem. Soc. Rev.* 2010, **39**, 127-137.

7. 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.

8. For recent papers of thiourea-based anion receptors see: Gale, P. A.; García-Garrido, S. E.; Garric, J. *Chem. Soc. Rev.* 2008, **37**, 151-190. 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-Máñez, R.; Sancenón, 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.

9. For a recent review on thiourea-based catalysts, see: Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* 2007, *107*, 5713-5743.
10. Amendola, V.; Esteban-Gómez, D.; Fabbrizzi, L.; Licchelli, M. *Acc. Chem. Res.* 2006, *39*, 343-353. Camiolo, S.; Gale, P. A.; Hursthouse, M. B.; Light, M. E. *Org. Biomol. Chem.* 2003, *1*, 741-744. Gunnlaugsson, T.; Kruger, P. E.; Jensen, P.; Pfeffer, F. M.; Hussey, G. M. *Tetrahedron Lett.* 2003, *44*, 8909-8913. Esteban-Gómez, D.; Fabbrizzi, L.; Licchelli, M. *J. Org. Chem.* 2005, *70*, 5717-5720. Evans, L. S.; Gale, P. A.; Light, M. E.; Quesada, R. *New J. Chem.* 2006, *30*, 1019-1025.
11. Raposo, M. M. M.; Sousa, A. M. R. C.; Kirsch, G.; Cardoso, P.; Belsey, M.; de Matos Gomes, E.; Fonseca, A. M. C. *Org. Lett.* 2006, *8*, 3681-3684. Oliva, M. M.; Casado, J.; Raposo, M. M. M.; Fonseca, A. M. C.; Hartmann, H.; Hernández, V.; Navarrete, J. T. L. *J. Org. Chem.* 2006, *71*, 7509-7520. Batista, R. M. F.; Costa, S. P. G.; Belsey, M.; Raposo, M. M. M. *Tetrahedron* 2007, *63*, 4258-4265. Batista, R. M. F.; Costa, S. P. G.; Belsey, M.; Raposo, M. M. M. *Tetrahedron* 2007, *63*, 9842-9849.
12. Pennigton, R. E.; Finke, H. L.; Hubbard, W. N.; Messerly, J. F.; Frow, F. R.; Hossenlopp, I. A.; Waddington, G. *J. Am. Chem. Soc.* 1956, *78*, 2055-2060. Jeffery, G. H.; Parker, R.; Vogel, A. I. *J. Chem. Soc.* 1961, 570-575. Wynberg, H. *Acc. Chem. Res.* 1971, *4*, 65-73.
13. Roncali, J. *Chem. Rev.* 1992, *92*, 711-738.
14. Pina, J.; Seixas de Melo, J.; Burrows, H. D.; Batista, R. M. F.; Costa, S. P. G.; Raposo, M. M. M. *J. Phys. Chem. A* 2007, *111*, 8574-8578.
15. Batista, R. M. F.; Oliveira, E.; Costa, S. P. G.; Lodeiro, C.; Raposo, M. M. M. *Org. Lett.* 2007, *9*, 3201-3204. Costa, S. P. G.; Oliveira, E.; Lodeiro, C.; Raposo, M. M. M. *Sensors* 2007, *7*, 2096-2114. Batista, R. M. F.; Oliveira, E.; Costa, S. P. G.; Lodeiro, C.; Raposo, M. M. M. *Tetrahedron Lett.* 2008, *49*, 6575-6578. Costa, S. P. G.; Oliveira, E.; Lodeiro, C.; Raposo, M. M. M. *Tetrahedron Lett.* 2008, *49*, 5258-5261. Costa, S. P. G.; Batista, R. M. F.; Raposo, M. M. M. *Tetrahedron* 2008, *64*,

9733-9737. Pedras, B.; Fernandes, L.; Oliveira, E.; Rodríguez, L.; Raposo, M. M.: M.; Capelo, J. L.; Lodeiro, C. *Inorg. Chem. Commun.* 2009, 12, 79-85. Batista, R. M. F.; Oliveira, E.; Nuñez, C.; Costa, S. P. G.; Lodeiro, C.; Raposo, M. M. M. *J. Phys. Org. Chem.* 2009, 22, 362-366. Esteves, C. I. C.; Silva, A. M. F.; Raposo, M. M. M.; Costa, S. P. G. *Tetrahedron* 2009, 65, 9373-9377.

16. Lloris, J. M.; Martínez-Máñez, R.; Padialla-Tosta, M. E.; Pardo, T.; Soto, J.; Beer, P. D.; Cadman, J.; Smith, D. K. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1999, 2359-2369. Beer, P. D.; Cadman, J.; Martínez-Máñez, R.; Soto, J.; Pardo, T.; Marcos, M. D. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 2000, 1805-1812. Sancenón, F.; Martínez-Máñez, R.; Soto, J. *Chem. Commun.* 2001, 2262-2263. Descalzo, A. B.; Jiménez, D.; El Haskouri, J.; Beltrán, D.; Amorós, P.; Marcos, M. D.; Martínez-Máñez, R.; Soto, J. *Chem. Commun.* 2002, 562-563. Jiménez, D.; Martínez-Máñez, R.; Sancenón, F.; Soto, J. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 1257-1259. Martínez-Máñez, R.; Soto, J.; García-Breijo, E.; Gil, L.; Ibáñez, J.; Llobet, E. *Sensors Act. B* 2005, 104, 302-307. Descalzo, A. B.; Marcos, M. D.; Martínez-Máñez, R.; Soto, J.; Beltrán, D.; Amorós, P. *J. Mat. Chem.* 2005, 15, 2721-2731. Casasús, R.; Aznar, E.; Marcos, M. D.; Martínez-Máñez, R.; Sancenón, F.; Soto, J.; Amorós, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 6661-6664. Coll, C.; Martínez-Máñez, R.; Marcos, M. D.; Sancenón, F.; Soto, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 1675-1678. Coll, C.; Casasús, R.; Aznar, E.; Marcos, M. D.; Martínez-Máñez, R.; Sancenón, F.; Soto, J.; Amorós, P. *Chem. Commun.* 2007, 1957-1959. Climent, E.; Casasús, R.; Marcos, M. D.; Martínez-Máñez, R.; Sancenón, F.; Soto, J. *Chem. Commun.* 2008, 6531-6533. Comes, M.; Marcos, M. D.; Martínez-Máñez, R.; Sancenón, F.; Soto, J.; Villaescusa, L. A.; Amorós, P. *Chem. Commun.* 2008, 3639-3641. Climent, E.; Marcos, M. D.; Martínez-Máñez, R.; Sancenón, F.; Soto, J.; Rurack, K.; Amorós, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 8519-8522. Climent, E.; Calero, P.; Marcos, M. D.; Martínez-Máñez, R.; Sancenón, F.; Soto, J. *Chem. Eur. J.* 2009, 15, 1816-1820.

17. Evans, L. S.; Gale, P. A.; Light, M. E.; Quesada, R. *Chem. Commun.* 2006, 965-967.

18. Costa, S. P. G.; Batista, R. M. F.; Cardoso, P.; Belsey, M.; Raposo, M. M. M. *Eur. J. Org. Chem.* 2006, 17, 3938-3946.

19. Batista, R. M. F.; Costa, S. P. G.; Belsley, M.; Lodeiro, C.; Raposo, M. M. M. *Tetrahedron* 2008, **64**, 9230-9238.
20. Bonizzoni, M.; Fabbrizzi, L.; Taglietti, A.; Tiengo, F. *Eur. J. Org. Chem.* 2006, 3567-3574. Amendola, V.; Boiocchi, M.; Fabbrizzi, L.; Mosca, L. *Chem. Eur. J.* 2008, **14**, 9683-9696.
21. Ohira, S.; Hales, J. M.; Thorley, K. J.; Anderson, H. L.; Perry, J. W.; Bredas, L. – C. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, **131**, 6099-6101. Akemann, W.; Laage, D.; Plaza, P.; Martin, M. M.; Blanchard-Desce, M. *J. Phys. Chem. B*, 2008, **112**, 358-368.
22. For recent examples see: Kim, T. H.; Choi, M. S.; Sohn, B. –H.; Park, S. –Y.; Lyoo, W. S.; Lee, T. S. *Chem. Commun.* 2008, 2364-2366. Amendola, V.; Fabbrizzi, L. *Chem. Commun.* 2009, 513-531. Caltagirone, C.; Mulas, A.; Isaia, F.; Lippolis, V.; Gale, P. A.; Light, M. A. *Chem. Commun.* 2009, 6279-6281. Pérez-Casas, C.; Yatsimirsky, A. K. *J. Org. Chem.* 2008, **73**, 2275-2284. dos Santos, C. M. G.; McCabe, T.; Watson, G. W.; Kruger, P. E.; Gunnlaugsson, T. *J. Org. Chem.* 2008, **73**, 9235-9244. Dydio, P.; Zielinski, T.; Jurczak, J. *J. Org. Chem.* 2009, **74**, 1525-1530. Xu, Z.; Kim, S. K.; Han, S. J.; Lee, C.; Kociok-Kohn, G.; James, T. D.; Yoon, J. *Eur. J. Org. Chem.* 2009, 3058-3065.
23. Boiocchi, M.; Del Boca, L.; Estebán-Gómez, D.; Fabbrizzi, L.; Licchelli, M.; Monzani, E. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, **126**, 16507-16514.
24. Boiocchi, M.; Del Boca, L.; Estebán-Gómez, D.; Fabbrizzi, L.; Licchelli, M.; Monzani, E. *Chem. Eur. J.* 2005, **11**, 3097-3104.
25. Esteban-Gómez, D.; Fabbrizzi, L.; Licchelli, M.; Monzani, E. *Org. Biomol. Chem.* 2005, **3**, 1495-1500.
26. Al-Anber, M.; Milde, B.; Alhalasah, W.; Lang, H.; Holze, R. *Electrochim. Acta* 2008, **53**, 6038-6047.
27. Refaey, S. A. M.; Hassan, A. A.; Shehata, H. S. *Int. J. Electrochem. Sci.* 2008,

3, 325-337.

28. Rigol, C.; Olea-Azar, C.; Mendizábal, F.; Otero, L.; Gambino, D.; González, M.; Cerecetto, H. *Spectrochim. Acta Part A* 2005, *61*, 2033-2938. Bollo, S.; Soto-Bustamante, E.; Núñez-Vergara, L. J.; Squella, J. A. *J. Electroanal. Chem.* 2000, *492*, 54-62.

29. Pessôa, M. M. B.; Andrade, G. F. S.; dos Santos, M. R.; Temperini, M. L. A. *J. Electroanal. Chem.* 2003, *545*, 117-122.

30. Misra, V. S.; Khare, A. *J. Prakt. Chem.* 1970, *312*, 1188-1190.

| |
|-----------------------------|
| Revista y referencia |
|-----------------------------|

| |
|----------------------------------|
| Eur. J. Inorg. Chem. 2012, 76-84 |
|----------------------------------|

**DYES BEARING THIAZOLYLAZO GROUPS AS CHROMOGENIC
CHEMOSENSORS FOR METAL CATIONS**

Tatiana Ábalos, María Moragues, Santiago Royo, Diego Jiménez, Ramón Martínez-Máñez, Juan Soto, Félix Sancenón Salvador Gil and Joan Cano.

A family of dyes (L^1 - L^6) containing a thiazolylazo group as signalling subunit and several macrocyclic cavities, with different ring sizes and type and number of heteroatoms, as binding sites, have been synthesised and characterized. Acetonitrile solutions of L^1 - L^6 show broad and structureless absorption bands in the 554-577 nm range with typical molar absorption coefficients ranging from 20000 to $32000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. A detailed protonation study was carried out with compounds L^1 , L^2 and L^5 in acetonitrile solutions. Addition of one equivalent of protons to L^1 and L^2 resulted in the development of a new band at 425 and 370 nm, respectively that was ascribed to protonation in the aniline nitrogen. In contrast, protonation of L^5 resulted in bathochromic shift of 25 nm of the absorption band that was conceivable with protonation of one of the nitrogen atoms of the azo moiety. These results were in agreement with ^1H NMR data. Theoretical studies on the model ligand L^1 and on different possible protonation species were also performed using density functional theory (DFT) quantum mechanical calculations. Colour modulations in acetonitrile solutions of L^1 - L^6 in the presence of the metal cations Fe^{3+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} , Pb^{2+} and Hg^{2+} have been studied. A selective chromogenic response of L^4 in the presence of Pb^{2+} and L^5 in the presence of Hg^{2+} was observed. To get a better insight into the chromophoric nature in the presence of metal cations, the interaction of Hg^{2+} with the model compound L^1 in two different coordination modes was studied theoretically by using density functional theory (DFT) quantum mechanical calculations.

INTRODUCTION

Since the discovery of crown ethers by Pedersen in the early sixties a huge amount of work dealing with the synthesis of selective receptors for positively charged species has been carried out.^[1] In these first stages the interaction between abiotic receptors and the target cationic species was studied by means of potentiometric and NMR measurements. An important improvement in the field was introduced by Vögtle in 1978 with the synthesis of the first chromogenic receptors for cations.^[2] Usually those receptors are composed by two subunits namely the binding site and the signalling unit that are coupled through a covalent bond.^[3] The binding sites are designed to achieve a great complementarity with the target metal cation and, usually, have a crown ether nature.^[4] Macrocyclic cavities with different size and shapes have been synthesized and employed as binding sites.^[5] Selectivity to certain metal cations can be achieved varying the size and the number and type of the heteroatoms on the macrocyclic cavity. At this respect, hard cations coordinate well with hard donor atoms such as oxygen whereas selectivity toward soft cations can be achieved by the use of soft donor atoms in the binding site. Additionally, and in order to obtain a visual response upon cation binding, one of the heteroatoms of the macrocyclic cavity should be included in the electronic structure of the dye.

Among organic dyes used as signalling subunits in the development of chromogenic receptors,^[6] azo dyes have been widely used due to their simple synthesis and their well-known spectroscopic properties.^[7] Reaction between *N,N*-disubstituted anilines and diazonium salts of a great variety of aniline derivatives leads to the obtention of azo dyes with characteristic charge-transfer absorption bands in the 430-480 nm interval and colours ranging from light-yellow to red-orange. By changing aniline derivatives by 2-aminothiazole and 2-aminobenzothiazole a series of thiazolyazo dyes with absorption bands shifted to 480-650 nm interval can be obtained (with colours ranging from orange to deep blue). Some thiazolyazo dyes have been reported to form coloured chelates with a great variety of transition metal cations (Fe^{3+} , Hg^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Co^{2+} , Mn^{2+} , Pd^{2+} and Cd^{2+}) through interaction with nitrogen atoms from the thiazol and azo moieties and with oxygen atoms usually presented in benzene rings.^[8] Several thiazolyazo

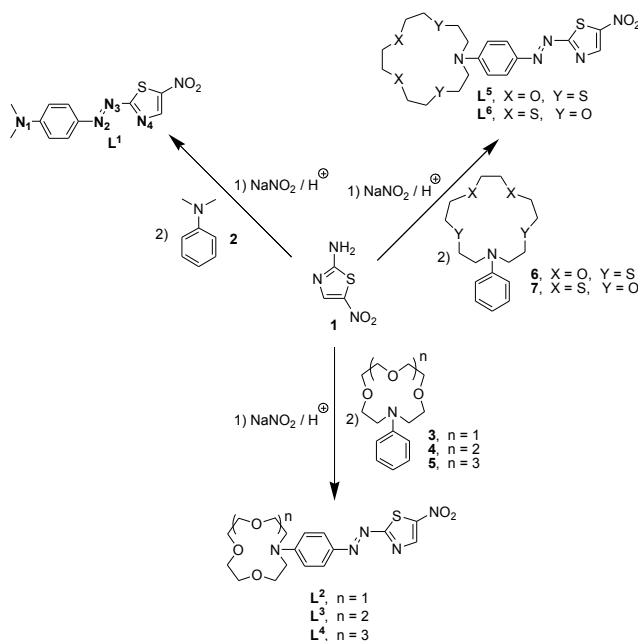
dyes have been used for the remediation of the environmentally pollutant Hg^{2+} and Co^{2+} cations.^[9] Also the use of these azo dyes have been reported in capillary electrophoresis separations of Co^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} and Fe^{2+} and as masking agents in several analytical determinations.^[10] Nevertheless thiazolylazo dyes have barely been used as signalling subunits in the development of cation receptors based on supramolecular chemistry concepts.

Following our interest in the design of electrochemical and chromo-fluorogenic probes for target guests,^[11] herein we report the synthesis, coordination and chromogenic properties in the presence of metal cations of six receptors containing a thiazolylazo group as signalling subunit and several macrocyclic cavities, with different sizes and number and types of heteroatoms, as binding sites. Of the six receptors presented here, four are described for the first time (L^2 , L^4 - L^6), L^1 was used as model because the lack of macrocyclic subunit and L^3 was synthesized by Dix and Vögtle in 1978 who studied its coordination behaviour toward alkaline and alkaline-earth cations.^[12] In order to get a complete understanding of the chromogenic behaviour of this family of thiazolylazo dyes, different possible protonations on L^1 and different coordination modes with Hg^{2+} have also been studied theoretically using density functional theory (DFT) quantum mechanical calculations.

RESULTS AND DISCUSSION

Receptors L^1 - L^6 were synthesized (see Scheme 1) by diazotation reaction between the diazonium salt of 2-amino-5-nitrothiazole and *N,N*-dimethylaniline (to obtain L^1) or the corresponding 4-(*N*-crown)phenyl derivatives (to obtain L^2 - L^6). The ligands L^2 - L^6 carry different macrocycles varying both the ring size and the type and number of heteroatoms. The 4-(*N*-crown)phenyl macrocycles, containing oxygen and nitrogen atoms, were synthesized by the Richman-Atkins procedure in which *N,N*-phenyldiethanolamine was deprotonated with sodium hydride followed by reaction, under high dilution conditions, with methanesulfonyl ester derivatives of the corresponding polyethylene glycol.^[13] The macrocycles containing sulphur atoms, used to obtain receptors L^5 and L^6 , were synthesised by a modified procedure in which 3,6-dioxaoctane-1,8-dithiol and 3,6-dithiaoctane-1,8-diol were

deprotonated with potassium carbonate and sodium hydride respectively following by reaction with the methanesulfonyl ester of *N,N*-phenyldiethanolamine. The synthesis of the receptors **L**¹ and **L**³ was previously published. **L**¹ has been used by several groups and its UV-visible behaviour extensively studied^[14] whereas **L**³ was synthesized by Dix and Vögtle who studied how the coordination of alkaline and alkaline-earth cations modified the electronic levels of the dye.^[12] The ¹H-NMR spectrum of receptors **L**²-**L**⁶ shows protons of the macrocyclic unit in the 2.6 to 3.8 ppm range with two clearly defined zones for methylene protons adjacent to sulphur atoms (2.6-2.9 ppm) and methylene protons adjacent to nitrogen or oxygen atoms (3.5-3.8 ppm). The thiazolylazo moieties in **L**¹-**L**⁶ show two doublets centred at ca. 6.8 and 7.9 ppm and a singlet at ca. 8.6 nm corresponding to the 1,4-disubstituted benzene and 2,5-disubstituted thiazole ring respectively.



Scheme 1. Synthesis and chemical structure of receptors **L**¹-**L**⁶.

UV-visible and ¹H-NMR behaviour upon coordination with protons: As stated above, receptors **L**¹-**L**⁶ contain an aniline-type donor moiety attached through an azo linker with an acceptor 5-nitrothiazole heterocycle exhibiting π electron delocalization over the entire chromophoric system. As a consequence, **L**¹-**L**⁶

receptors showed an intramolecular charge transfer band (*vide infra*), typical for such donor-acceptor-substituted dyes. These lowest-energy absorption bands are broad and structureless and centred at ca. 575 nm in acetonitrile. Typical molar absorption coefficients range from 20000 to 32000 M⁻¹ cm⁻¹ (see table 1). The subtle differences in the optical properties of the different dyes are imposed by the variations in the substituents on the aniline group. In fact, it has been reported that the presence of other heteroatoms in the crown unit attached to the aniline moiety can have an effect in the electronic properties of the chromophore via an influence in the electron donor capacity of the aniline moiety.^[15]

Table 1. Absorption maxima and molar absorption coefficients of L¹-L⁶.

| | L ¹ | L ² | L ³ | L ⁴ | L ⁵ | L ⁶ |
|--|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| λ_{max} (nm) | 577 | 574 | 575 | 574 | 575 | 554 |
| ϵ (M ⁻¹ cm ⁻¹) | 21400 | 29000 | 24400 | 23000 | 31600 | 20000 |

Ligands L¹-L⁶ can act as polibases due to the presence in their structure of several nitrogen atoms that could, in principle, be protonated. However, a more closely look into the reported basicity of these nitrogen atoms indicates that most likely the protonation of the thiazole nitrogen is hindered because this is a poorly basic group showing protonation constants in the range -1.50 to 0.60.^[16] In contrast, the reported protonation constants of azo dyes bearing the thiazole rings are in the range 1.80-2.80 in water and in organic solvents,^[17] whereas protonation constants for aniline is 4.65 (in water).^[18] These results suggest that protonation will take most likely in the aniline and/or azo groups. An additional issue related with the protonation of these compounds is the effect that the secondary heteroatoms on the macrocycle can have in relation to the protonation behaviour. In a recent report we have observed that different size and type of atoms in aniline crowns can modulate the basicity of the aniline nitrogen.^[19] Additionally, protonation studies might clarify the coordination preferences of this family of receptors toward transition metal cations (*vide infra*).

A detailed protonation study was carried out with compounds L¹, L² and L⁵ in acetonitrile solutions. The addition of protons (up to 1 equivalent) to solutions of L¹

led to a reduction in intensity of the band at 577 nm and the development of a new band at 425 nm. When higher acid concentrations were employed an additional bathochromic shift (ca. 10 nm) of the band centred at 577 nm occurred. These observed shifts and the fact that no clear isosbestic points were observed in the course of the titration pointed toward the presence of two protonation equilibrium for receptor **L**¹. The initial hypsochromic shift was assigned to a preferential protonation in the aniline nitrogen, that decreases its donor strength, whereas the second bathochromic shift is conceivable with protonation of one of the nitrogen atoms of the azo moiety. From the titration curves values of logarithms of 4.77 ± 0.04 and 3.01 ± 0.03 were obtained for these protonation processes.^[20]

In order to confirm the protonation sites, ¹H-NMR titrations experiments with **L**¹ in deuterated acetonitrile were carried out. The most significant and remarkable change detected upon addition of one equivalent of protons was observed for the methyl signal that was shifted from 3.20 ppm to 4.56 ppm. This downfield strongly suggests a quaternization of the aniline nitrogen atom due to protonation. In the presence of an excess of protons the aromatic doublets at 7.89 ppm and 7.02 ppm from the 1,4-disubstituted benzene ring shifted to 7.71 ppm and 6.97 ppm and the singlet of the proton located in the nitrothiazole ring was shifted from 8.83 to 8.67 ppm. These upfield shifts could be ascribed to a second protonation process in one of the nitrogen atom of the azo moiety. The fact that bigger amounts of protons were required in order to protonate the azo group is indicative of its lower basicity when compared with the aniline nitrogen.

Receptor **L**² contains a macrocyclic subunit having three oxygen and one nitrogen atoms. Upon addition of increasing amounts of protons to acetonitrile solutions of **L**², the charge transfer band at 574 nm suffered a hypochromic shift in a progressive fashion and, at the same time, a new absorption band at 370 nm appeared. This significant hypsochromic shift of 206 nm was ascribed to protonation of the aniline nitrogen atom that is embedded in the crown subunit. Additionally, the presence of a clear isosbestic point at 430 nm strongly suggested that protonation only takes place at the aniline nitrogen in **L**². This preferential protonation at the aniline moiety is due to favourable hydrogen bonding interactions

between the protonated nitrogen atom and the oxygen atoms of the crown cavity and it has been already reported in other dyes also containing this macrocycle.^[15] This stabilization of the protonated species by hydrogen bonding is reflected in the distinctly higher logarithm of the constant found for the protonation process that amounts to 6.88 ± 0.05 for receptor L^2 (obtained from least square treatment of the titration profiles). $^1\text{H-NMR}$ experiences with L^2 in the presence of increasing quantities of protons were also carried out and confirmed the UV-vis results.

In contrast, receptor L^5 shows a completely different behaviour. In this case the charge transfer band centred at 575 nm suffered a hyper- and bathochromic shift of 25 nm upon addition of protons. This shift is conceivable with protonation of the azo unit. Additionally the presence of two isosbestic points at 565 and 510 nm indicated that only one protonation occurs. In L^5 the two bulky S atoms in the neighbourhood of the aniline nitrogen effectively shield the N atom from protonation and therefore only the nitrogen atom of the azo moiety was able to interact with protons. From the titration curves, and by least square treatment of the profiles, a value of the logarithm of the protonation constant of 3.03 ± 0.01 was obtained for the protonation of L^5 . The protonation site in receptor L^5 was also confirmed by $^1\text{H-NMR}$ titration experiments in deuterated acetonitrile. Upon addition of an excess of protons the signals of the macrocyclic subunit located in the 2.50-3.70 interval remained unaltered, whereas the aromatic signals suffered remarkable shifts. For instance an upfield shift from 8.81 to 8.70 ppm was observed for the proton of the nitrothiazole ring.

To get a better insight into the chromophoric nature of the title dyes, the model compound L^1 was studied theoretically by using density functional theory (DFT) calculations using the Gaussian 09 package (see experimental section for details). Energies and oscillator strengths of the electronic transitions were obtained from calculations based on the time dependent (TD) formalism. In the most stable *trans* conformation of the azo group, TD calculations predicted for L^1 the existence of an electronic absorption at 562 nm corresponding to the more intense electronic excitation observed. This result is in a good agreement with the experimental data (577 nm). This electronic transition involves an electron transfer from the HOMO to

the LUMO orbitals (see Figure 1), which entails an intraligand charge transfer (ILCT) that moves electronic density from the phenylamino group to the thiazole fragment (see Figure 1).

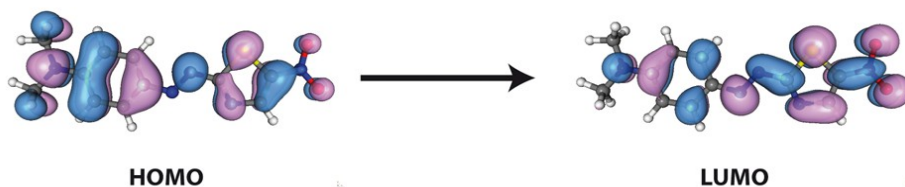


Figure 1. Frontier MOs for L^1 compound as obtained from the DFT quantum chemical calculations.

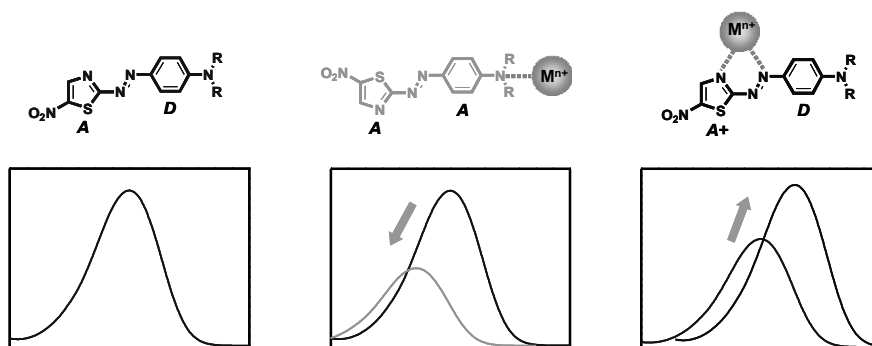
As we have seen before in the spectroscopic studies involving protons, from the point of view of chemical addressability, ligand L^1 possesses four potential protonation sites; i.e. the aniline nitrogen, the two nitrogens from the azo moiety and the thiazole ring. Additionally, in order to get a better understanding of the protonation behaviour, different possible protonations on L^1 were studied theoretically using DFT calculations and the energies of the electronic transitions obtained from the TD formalism were compared with the position of the absorption bands found experimentally. Table 2 shows the theoretical energies (λ , in nm) for the ILCT transition associated to L^1 ligand and the corresponding protonated molecules. In the table species L^1 , L^1_1 , L^1_2 , L^1_3 and L^1_4 correspond to species protonated in nitrogen atoms 1, 2, 3 and 4, respectively (see Scheme 1).

Comparing the computational results with the experimental spectrum, the absorption bands at 425 and 370 nm for the protonated derivatives of receptors L^1 and L^2 , respectively, are in agreement with protonation at the aniline for which a theoretical value of 409 nm for the electronic transition of lower energy was predicted for L^1 . Other predicted protonations at N3 and N4 suggested lower hypsochromic shifts that were not in agreement with the observed behavior. Additionally, from the theoretical studies, protonation at N2 is the only protonated species that is predicted to induce a bathochromic shift of the absorption band with respect to the unprotonated species (from 567 to 572 nm). This behavior is in agreement with that observed experimentally for L^5 which suffered a bathochromic

shift of 25 nm strongly suggesting that the protonation in the azo group occurs in the nitrogen that is bonded to the aniline moiety.

Table 2. Theoretical energies (λ , in nm) for the ILCT electronic transition for L^1 ligand, the corresponding protonated molecules and two mercury(II) complexes (see text).

| | L^1 | L_1^1 | L_2^1 | L_3^1 | L_4^1 | Hg(L^1)-1 | Hg(L^1)-2 |
|-----------------------|-------|---------|---------|---------|---------|---------------|---------------|
| λ_{\max} (nm) | 567 | 409 | 572 | 477 | 510 | 613 | 407 |



Scheme 2. Coordination modes and colorimetric behaviour of receptors L^1 - L^6 in the presence of metal cations.

UV-visible behaviour upon coordination with metal cations: The behaviour observed in the presence of different metal cations (vide infra) for acetonitrile solutions of L^1 - L^6 can be rationalised in a similar fashion to that described above for protonation processes (vide ante). The ILCT transition at ca. 575 nm will be shifted to ca. 600 nm when the cation coordinated to the azo group, strengthening its acceptor character. On the contrary, coordination at the aniline nitrogen would result in a hypsochromic shift. Studies of metal coordination were carried out with ligands L^1 - L^6 in acetonitrile, and three different behaviours were observed; i.e. selective coordination at the aniline, selective coordination at the azo moiety and no coordination. The possible coordination modes and the expected colorimetric behaviour are summarized in Scheme 2.

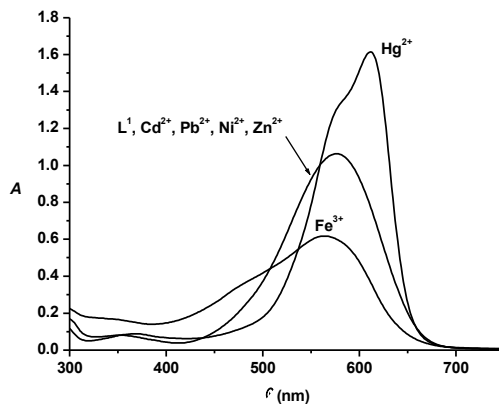


Figure 2. UV-visible behaviour of receptor L^1 in acetonitrile ($C = 5.0 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) in the presence of 1 equivalent of certain metal cations.

Upon addition of equimolar quantities of Cd^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} and Zn^{2+} cations to acetonitrile solutions of L^1 negligible changes in the UV-visible spectrum profile were observed (see Figure 2) indicating that very weak or no interaction of those cations with receptor L^1 occurs. In contrast, the addition of equimolar quantities of Hg^{2+} induced the charge-transfer band at 560 nm to be shifted to 612 nm and the appearance of a broad shoulder at 580 nm suggesting a coordination of this metal cation with the azo-thiazole moiety. On the other hand the presence of Fe^{3+} induced a blue shift of the absorption band of L^1 from 575 to 563 nm and the apparition of a new band at 485 nm. This behaviour suggested an interaction of this cation with the nitrogen of the aniline group. Those observed shifts were reflected in the colour of the L^1 solutions that modulated from dark violet to blue and red-magenta for Hg^{2+} and Fe^{3+} respectively. Upon addition of increasing quantities of Hg^{2+} cation to acetonitrile solutions of L^1 clear isosbestic points were found suggesting the formation of 1:1 complexes. Monitoring the changes at 610 nm upon Hg^{2+} addition, and through nonlinear least-square treatment of the titration profile, a logarithm of the stability constant of 5.51 ± 0.01 for the formation of the $[Hg(L^1)]^{2+}$ complex was obtained (see Table 3). Analogous titration studies with Fe^{3+} (monitoring the changes in the band at 575 nm) were carried out. In this case the complex stability constant $\log K$ for the formation of the complex $[Fe(L^1)]^{3+}$ was determined to 4.68 ± 0.02 .

Table 3. Logarithms of the stability constants of receptors **L**¹-**L**⁶ with Hg²⁺ and Pb²⁺ cations.

| | L ¹ | L ² | L ³ | L ⁴ | L ⁵ | L ⁶ |
|------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Hg ²⁺ | 5.51 ± 0.02 | 4.79 ± 0.02 | 5.20 ± 0.2 | 5.33 ± 0.02 | 7.63 ± 0.09 | 01/04/93 ± 0.02 |
| Pb ²⁺ | - | - | - | 6.17 ± 0.05 | - | - |

The response presented by solutions of **L**² upon addition of equimolar quantities of metal cations was quite similar to that observed for **L**¹; i.e. the Hg²⁺ metal cation coordinated the acceptor moiety and induced the apparition of two bands at 623 and 590 nm, whereas Fe³⁺ induced a hypochromic and blue shift from 574 to 568 nm and the development of a shoulder at 490 nm. The presence of other cations (i.e. Ni²⁺, Zn²⁺ and Cd²⁺) induced negligible changes in the visible spectrum of **L**². The presence of isosbestic points in the titration studies of **L**² with Hg²⁺ suggest the formation of well-defined 1:1 complexes with log K = 4.79 ± 0.02 (see Table 3). Fe³⁺ gave more complicated titration patterns indicative of the formation of different coordination complexes.

Interestingly receptors **L**³ and, especially, **L**⁴ behave differently in the sense that the inclusion of large crowns induces a change in selectivity trend when compared with **L**¹. **L**³ and **L**⁴ contain one and two more oxygen atom and one and two more ethylene bridges than the macrocycle in **L**². For **L**³ the most significant feature was a hypochromic effect observed in the presence of Pb²⁺ that could be ascribed to a weak interaction with the nitrogen atom of the macrocyclic moiety. A similar reduction in the intensity of the absorption band was found for **L**³ in the presence of Fe³⁺. The lack of isosbestic points and the existence of complex titration patterns found for Fe³⁺ and Pb²⁺ precluded the determination of the stability constants. Addition of Hg²⁺ to solutions of **L**³ resulted in similar behaviour to that found for **L**¹ and **L**²; i.e. the shift of the 575 nm absorption band of the ligand to 622 nm and the appearance of a new band at 589 nm. From titration studies a logarithm of the stability constant of 5.20 ± 0.2 for the formation of the [Hg(**L**³)]²⁺ complex was obtained. As in the above cases the red shift observed upon Hg²⁺ addition is ascribed to preferential coordination with the thiazolylazo acceptor moiety.

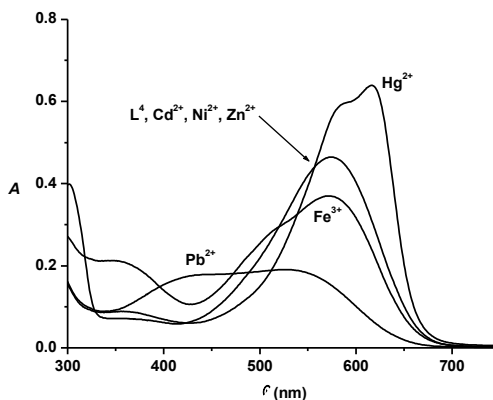


Figure 3. UV-visible behaviour of receptor L^4 in acetonitrile ($C = 2.0 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) in the presence of 1 equivalent of certain metal cations.

The hesitant selectivity trend towards Pb^{2+} found for L^3 is fully developed when using L^4 . This ligand contains the largest macrocyclic cavity that is able to accommodate a large cation such as Pb^{2+} (anionic radius 1.19 Å).^[21] In fact, addition of equimolar quantities of Pb^{2+} to acetonitrile solutions of L^4 induced the apparition of blue shifted bands at 526 and 430 nm together with an important reduction in the absorbance intensity (see Figure 3). This strongly suggests strong coordination with the lone pair of the nitrogen atom imbedded in the macrocycle. Least square treatment of the titration profiles allows us to determine a logarithm of the stability constant of 6.17 ± 0.05 for the formation of the $[Pb(L^4)]^{2+}$ complex. It has to be noted that Pb^{2+} cation do not interact with L^1 and L^2 receptors. Apart of this distinct response towards Pb^{2+} cation, the presence of Hg^{2+} induced a similar behaviour to that found for receptors L^1 , L^2 and L^3 . From titration experiments a logarithm of the stability constant of 5.33 ± 0.02 for the formation of the $[Hg(L^4)]^{2+}$ complex was determined.

Remarkably, L^5 behaves very differently to L^1 - L^4 and shows a selective response to Hg^{2+} due to the presence of sulphur atoms in the crown. In fact several examples of chromogenic and fluorogenic receptors functionalized with macrocycles containing two or more than two S atoms in its structure that selectively recognize Hg^{2+} cation have been described.^[22] In particular the macrocycle **6** has been reported by us and others to selectively coordinates Hg^{2+} over other transition-metal cations.^[23] The

presence in this macrocycle of two sulphur atoms close to the aniline nitrogen atom has the ability to strongly shield the site against complexation with non-thiophilic cations. Acetonitrile solutions of L^5 show a charge-transfer band at 575 nm. Addition of equimolar amounts of Hg^{2+} induced a pronounced blue shift of the band to 406 nm with a colour change from blue to pale yellow (see Figure 4). This blue shift together with a high hypochromic effect is indicative of Hg^{2+} coordination within the macrocyclic subunit. This strong coordination with the crown was reflected in the high stability constant ($\log K = 7.63 \pm 0.09$) for the formation of $[Hg(L^5)]^{2+}$ complex calculated from titration profiles. This behaviour is clearly different to those shown by receptors L^1 - L^4 . The presence of the two S atoms in the macrocycle also induces a different behaviour in receptor L^5 in the presence of the Fe^{3+} in the sense that, in this case, preferential coordination with the thiazolylazo moiety occurs. This was reflected in a slight red shift of the absorption band that was observed upon addition of Fe^{3+} to solutions of L^5 . Titration profiles of receptor L^5 with Fe^{3+} showed clear isosbestic points and least square treatment of the titration profiles indicated the formation of 1:1 complexes and a logarithm of the stability constant of 4.27 ± 0.08 for the formation of complex $[Fe(L^5)]^{3+}$ was calculated. As it can be seen in Figure 4 receptor L^5 acts as a selective chromogenic chemosensor for Hg^{2+} cation.

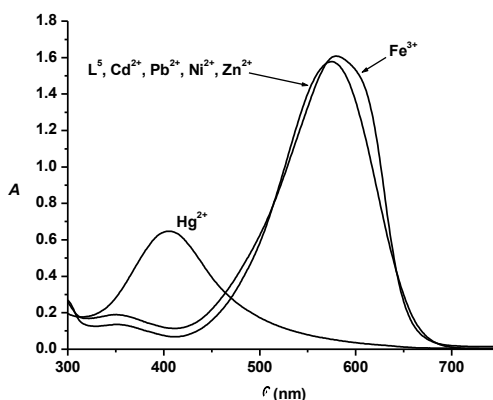


Figure 4. UV-visible behaviour of receptor L^5 in acetonitrile ($C = 5.0 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) in the presence of 1 equivalent of certain metal cations.

The change in the position of the S atoms in the macrocycle between L^5 and L^6 induced a remarkable change in the coordination behaviour of the later. In this case

upon addition of one equivalent of Hg^{2+} the charge-transfer band at 560 nm was shifted to 570 nm and a broad shoulder appeared at 650 nm. Also a band at 375 nm was observed. The presence of these bands at longer and lower wavelengths seems to be indicative of the simultaneous formation of metal-aniline and metal-thiazolylazo complexes, although, from the intensities of the bands, the formation of the thiazolylazo complexes appeared to be predominant. The remote position of the sulphur atoms, with respect to the nitrogen in the macrocycle, induced, upon coordination of Hg^{2+} cation with the macrocyclic subunit in \mathbf{L}^6 , poor interactions with the lone pair and a poor spectral response. Neither of the other cations tested induced significant changes in the visible spectrum of \mathbf{L}^6 .

To get a better insight into the chromophoric nature in the presence of metal cations, the interaction of Hg^{2+} with compound \mathbf{L}^1 in two different coordination modes was studied theoretically by using density functional theory (DFT) quantum mechanical calculations. As carried out before for protonations, the energies of the electronic transitions for the different complexes were obtained from calculations based on the time dependent (TD) formalism. As we have seen, the metals studied and the protons have a similar electronic effect when bind a given ligand. Both, metal and protons, accept electronic density that results in changes in the the energies of HOMO and LUMO orbitals, therefore having direct consequences on the energy of the ICLT band. In the interaction of the model compound \mathbf{L}^1 with Hg^{2+} two coordination complexes were studied; in one model the Hg^{+2} cation was coordinated by the N2 and N4 atoms of \mathbf{L}^1 , whereas in the second model the Hg^{+2} cation coordinated the aniline N1. In the theoretical calculations the remaining positions of the coordination sphere of Hg^{+2} (tetrahedral geometry) were occupied by solvent (acetonitrile) molecules. TD calculations for the chelation by coordination in N2 and N4 predict a moderate and an intense ILCT electronic transitions at 613 nm and 576 nm that are very close to those experimentally observed (610 nm and 578 nm) for complexes of Hg^{2+} with ligands from \mathbf{L}^1 , \mathbf{L}^2 , \mathbf{L}^3 , \mathbf{L}^4 and \mathbf{L}^6 . Moreover, TD calculations for the complex with the Hg^{2+} coordination at the aniline anticipated the appearance of a band at 407 nm. This result is in very good agreement with that found for the interaction of Hg^{2+} with \mathbf{L}^5 that resulted in an electronic transition at 406 nm.

CONCLUSIONS

In summary, we have prepared and characterized a family of dyes (L^1 - L^6) containing a thiazolylazo group as signalling subunit and several macrocyclic cavities, with different ring sizes and type and number of heteroatoms, as binding sites. Acetonitrile solutions of receptors L^1 - L^6 showed absorption bands in the 554-577 nm range with typical molar absorption coefficients ranging from 20000 to 32000 $M^{-1} cm^{-1}$. In these spectroscopic studies involving protons, from the point of view of chemical addressability, ligands L^1 - L^6 possess four potential protonation sites; i.e. the aniline nitrogen, the two nitrogens from the azo moiety and the thiazole ring. From experimental data 1H NMR and theoretical studies carried out using density functional theory (DFT) quantum mechanical calculations on the model ligand L^1 , it was found that hypsochromic shifts were related to protonation at the aniline nitrogen, whereas bathochromic shifts dealt with coordination at the nitrogen of the azo moiety that is closer to the aniline group. A similar behaviour (hypsochromic and bathochromic shifts) were observed in acetonitrile solutions of L^1 - L^6 in the presence of the metal cations Fe^{3+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} , Pb^{2+} and Hg^{2+} . Additionally a remarkable selective chromogenic response for L^4 in the presence of Pb^{2+} and for L^5 in the presence of Hg^{2+} was observed. Finally the experimental chromogenic data found for L^1 - L^6 in the presence of Hg^{2+} cation was studied more in detail by using DFT calculations. Two different coordination modes were selected; coordination of the Hg^{2+} cation with the aniline that induced a hypsochromic shift and coordination of Hg^{2+} by two nitrogen atoms from the thiazolylazo group that resulted in a bathochromic shift. The calculations were in very good agreement with the experimental results.

EXPERIMENTAL SECTION

General remarks: All commercially available reagents were used without further purification. Air/water-sensitive reactions were performed in flame-dried glassware under argon. Acetonitrile was dried with CaH_2 and distilled prior to use.

Physical measurements: Metal cations (Cd^{2+} , Fe^{3+} , Hg^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} and Zn^{2+} as perchlorate or triflate salts) were used to obtain acetonitrile solutions of concentration ca. $5.0 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$. Protonation studies were carried out with acetonitrile solutions of perchloric acid. Photophysical studies of the behaviour of acetonitrile solutions of all the ligands in the presence of metal cations cited above and protons were carried out. The UV-visible behaviour was studied with a Perkin Elmer Lambda 35 spectrometer. The concentration of ligands used in the UV-visible measurements was ca. $5.0 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ in acetonitrile. UV-visible spectra were recorded in the presence of equimolar quantities of all the ligands and the corresponding metal cations.

The ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded with a Varian Gemini spectrometer. Chemical shifts are reported in ppm downfield from TMS signal. Spectra taken in CDCl_3 were referenced to residual CHCl_3 . Also ^1H -NMR studies in the presence of increasing quantities of protons were carried out. For these protonation studies the correspondent receptor (concentration of ca. $1.0 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) were dissolved in deuterated acetonitrile and then titrated with perchloric acid.

Synthetic procedures: The synthesis of macrocyclic subunits 10-phenyl-10-aza-1,4,7-trioxacyclododecane (**3**), 13-phenyl-13-aza-1,4,7,10-tetraoxacyclopentadecane (**4**), 16-phenyl-16-aza-1,4,7,10,13-pentaoxacycloheptadecane (**5**), 10-phenyl-10-aza-1,4-dioxa-7,13-dithiacyclopentadecane (**6**) and 4-phenyl-4-aza-1,7-dioxa-10,13-dithiacyclopentadecane (**7**) were previously published.^[24] The synthesis of receptors **L**¹ and **L**³ was also previously published.^[14,12]

*General procedure for the synthesis of thiazolyazo derivatives (**L**¹-**L**⁶):* 2-amino-5-nitrothiazole (**1**) was diazotated with NaNO_2 and HCl and subsequently reacted with *N,N*-dimethylaniline (**2**) or the corresponding phenyl-macrocyclic (**3-7**) dissolved in

water solutions containing acetic acid to give the correspondent receptors **L¹-L⁶** as blue solids.

Synthesis of L¹: In a round bottomed flask 2-amino-5-nitrothiazole (**1**, 1320 mg, 9.1 mmol) was dissolved in 50 mL of an acetic acid-water 5:1 (v/v) mixture. The crude was cooled with an ice bath and then NaNO₂ (628 mg, 9.1 mmol) dissolved in water (15 mL) was added. After 10 minutes *N,N*-dimethylaniline (**2**, 1000 mg, 8.26 mmol) dissolved in 50 mL of HCl-water 5:1 (v/v) was added dropwise to the crude reaction. Then the crude was allowed to react 30 minutes in an ice bath and 60 minutes at room temperature. The crude reaction was extracted with CH₂Cl₂ and the organic phase washed with aqueous NaHCO₃ solution. The crude reaction was purified with column chromatography employing aluminium oxide as stationary phase and CH₂Cl₂-CH₃CN 9:1 (v/v) as eluent. The final receptor **L¹** (1373 mg, 4.96 mmol) was isolated as a dark blue solid. Yield: 60%, ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆): δ = 3.20 (6H, s, N-(CH₃)₂), 6.77 (2H, d, C₆H₄), 7.91 (2H, d, C₆H₄), 8.58 (1H, s, thiazole). ¹³C {¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 40.3, 112.7, 143.1, 143.8, 147.0, 154.2, 181.4. HRMS calc. for C₁₁H₁₁N₅O₂S, 207.0633, found 207.0689.

Synthesis of L²: In a round bottomed flask 2-amino-5-nitrothiazole (**1**, 100 mg, 0.69 mmol) was dissolved in 5 mL of an acetic acid-water 5:1 (v/v) mixture. The crude was cooled with an ice bath and then NaNO₂ (47.6 mg, 0.69 mmol) dissolved in water (1.5 mL) was added. After 10 minutes 10-phenyl-10-aza-1,4,7-trioxacyclododecane (**3**, 158 mg, 0.63 mmol) dissolved in 5 mL of HCl-water 5:1 (v/v) was added dropwise to the crude reaction. Then the crude was allowed to react 30 minutes in an ice bath and 60 minutes at room temperature. The crude reaction was extracted with CH₂Cl₂ and the organic phase washed with aqueous NaHCO₃ solution. The crude reaction was purified with column chromatography employing aluminium oxide as stationary phase and CH₂Cl₂-CH₃CN 9:1 (v/v) as eluent. The final receptor **L²** (102.5 mg, 0.25 mmol) was isolated as a dark blue solid. Yield: 40%, ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆): δ = 3.65 (8H, s, O-CH₂-O), 3.76 (4H, t, N-CH₂-O), 3.80 (4H, t, O-CH₂-O), 6.78 (2H, d, C₆H₄), 7.91 (2H, d, C₆H₄), 8.58 (1H, s, thiazole). ¹³C {¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 53.5, 70.0, 70.4, 71.3, 112.7, 143.1, 143.8, 147.0, 154.2, 181.4. HRMS calc. for C₁₇H₂₁N₅O₅S, 407.1263, found 407.1275.

Synthesis of L³: In a round bottomed flask 2-amino-5-nitrothiazole (**1**, 100 mg, 0.69 mmol) was dissolved in 5 mL of an acetic acid-water 5:1 (v/v) mixture. The crude was cooled with an ice bath and then NaNO₂ (47.6 mg, 0.69 mmol) dissolved in water (1.5 mL) was added. After 10 minutes 13-phenyl-13-aza-1,4,7,10-tetraoxacyclopentadecane (**4**, 186 mg, 0.63 mmol) dissolved in 5 mL of HCl-water 5:1 (v/v) was added dropwise to the crude reaction. Then the crude was allowed to react 30 minutes in an ice bath and 60 minutes at room temperature. The crude reaction was extracted with CH₂Cl₂ and the organic phase washed with aqueous NaHCO₃ solution. The crude reaction was purified with column chromatography employing aluminium oxide as stationary phase and CH₂Cl₂-CH₃CN 9:1 (v/v) as eluent. The final receptor **L³** (117 mg, 0.26 mmol) was isolated as a dark blue solid. Yield: 41%, ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆): δ = 3.65 (4H, s, O-CH₂-O), 3.68 (12H, m, O-CH₂-O and N-CH₂-O), 3.83 (4H, t, O-CH₂-O), 6.79 (2H, d, C₆H₄), 7.89 (2H, d, C₆H₄), 8.56 (1H, s, thiazole). ¹³C {¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 53.1, 68.3, 70.1, 70.5, 71.3, 112.9, 142.8, 143.6, 147.2, 154.1, 181.7. HRMS calc. for C₁₉H₂₅N₅O₆S, 451.1526, found 451.1511.

Synthesis of L⁴: In a round bottomed flask 2-amino-5-nitrothiazole (**1**, 100 mg, 0.69 mmol) was dissolved in 5 mL of an acetic acid-water 5:1 (v/v) mixture. The crude was cooled with an ice bath and then NaNO₂ (47.6 mg, 0.69 mmol) dissolved in water (1.5 mL) was added. After 10 minutes 16-phenyl-16-aza-1,4,7,10,13-pentaoxacycloheptadecane (**5**, 213.6 mg, 0.63 mmol) dissolved in 5 mL of HCl-water 5:1 (v/v) was added dropwise to the crude reaction. Then the crude was allowed to react 30 minutes in an ice bath and 60 minutes at room temperature. The crude reaction was extracted with CH₂Cl₂ and the organic phase washed with aqueous NaHCO₃ solution. The crude reaction was purified with column chromatography employing aluminium oxide as stationary phase and CH₂Cl₂-CH₃CN 9:1 (v/v) as eluent. The final receptor **L⁴** (139 mg, 0.28 mmol) was isolated as a dark blue solid. Yield: 45%, ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆): δ = 3.71-3.85 (24H, m, O-CH₂-O and N-CH₂-O), 6.80 (2H, d, C₆H₄), 7.93 (2H, d, C₆H₄), 8.60 (1H, s, thiazole). ¹³C {¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 51.2, 68.4, 70.7, 70.9, 113.0, 143.5, 144.2, 147.6, 153.9, 183.5. HRMS calc. for C₂₁H₂₉N₅O₇S, 495.1788, found 495.1769.

Synthesis of L⁵: In a round bottomed flask 2-amino-5-nitrothiazole (**1**, 100 mg, 0.69 mmol) was dissolved in 5 mL of an acetic acid-water 5:1 (v/v) mixture. The crude was cooled with an ice bath and then NaNO₂ (47.6 mg, 0.69 mmol) dissolved in water (1.5 mL) was added. After 10 minutes 10-phenyl-10-aza-1,4-dioxo-7,13-dithiacyclopentadecane (**6**, 206 mg, 0.63 mmol) dissolved in 5 mL of HCl-water 5:1 (v/v) was added dropwise to the crude reaction. Then the crude was allowed to react 30 minutes in an ice bath and 60 minutes at room temperature. The crude reaction was extracted with CH₂Cl₂ and the organic phase washed with aqueous NaHCO₃ solution. The crude reaction was purified with column chromatography employing aluminium oxide as stationary phase and CH₂Cl₂-CH₃CN 9:1 (v/v) as eluent. The final receptor L⁵ (145 mg, 0.3 mmol) was isolated as a dark blue solid. Yield: 48%, ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆): δ = 2.76 (4H, t, S-CH₂-S), 2.93 (4H, t, S-CH₂-S), 3.63 (4H, s, O-CH₂-O), 3.80 (8H, m, S-CH₂-N, O-CH₂-O), 6.78 (2H, d, C₆H₄), 7.92 (2H, d, C₆H₄), 8.60 (1H, s, thiazole). ¹³C {¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 29.6, 31.7, 52.4, 70.8, 74.4, 112.4, 143.5, 144.5, 147.6, 154.7, 182.1. HRMS calc. for C₁₉H₂₅N₅O₄S₃, 483.1069, found 483.1075.

Synthesis of L⁶: In a round bottomed flask 2-amino-5-nitrothiazole (**1**, 100 mg, 0.69 mmol) was dissolved in 5 mL of an acetic acid-water 5:1 (v/v) mixture. The crude was cooled with an ice bath and then NaNO₂ (47.6 mg, 0.69 mmol) dissolved in water (1.5 mL) was added. After 10 minutes 4-phenyl-4-aza-1,7-dioxo-10,13-dithiacyclopentadecane (**7**, 206 mg, 0.63 mmol) dissolved in 5 mL of HCl-water 5:1 (v/v) was added dropwise to the crude reaction. Then the crude was allowed to react 30 minutes in an ice bath and 60 minutes at room temperature. The crude reaction was extracted with CH₂Cl₂ and the organic phase washed with aqueous NaHCO₃ solution. The crude reaction was purified with column chromatography employing aluminium oxide as stationary phase and CH₂Cl₂-CH₃CN 9:1 (v/v) as eluent. The final receptor L⁶ (121 mg, 0.25 mmol) was isolated as a dark blue solid. Yield: 40%, ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆): 2.80 (4H, t, S-CH₂-S), 2.91 (4H, t, S-CH₂-S), 3.73 (4H, s, O-CH₂-O), 3.87 (8H, m, S-CH₂-N, O-CH₂-O), 6.77 (2H, d, C₆H₄), 7.93 (2H, d, C₆H₄), 8.59 (1H, s, thiazole). ¹³C {¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 31.8, 33.0, 51.6, 70.5, 72.7, 112.4, 142.7, 143.8, 147.3, 154.7, 182.3. HRMS calc. for C₁₉H₂₅N₅O₄S₃, 483.1069, found 483.1057.

Computational Details. Calculations were performed through the Gaussian09 package using the B3LYP functional and the quadratic convergence approach.^[25] Double- ζ all electron basis sets proposed by Ahlrichs *et al.* were used for all atoms except for the mercury atom where valence double- ζ proposed by Dunning and Huzinaga and Los Alamos electron core pseudopotential were used.^[26] Molecular geometries were optimized for the used molecules. To optimize the computational time, the organic skeleton involves in the studied charge transfer band – formed by aniline, azo and thiazole groups– was frozen in metallic complexes. Energies and oscillator strengths of the electronic transitions were obtained from calculations based on the time dependent (TD) formalism.^[27] In such cases, a polarizable continuum model with the parameters corresponding to the acetonitrile was used to simulate the electronic effects of the solvent.^[28]

ACKNOWLEDGMENTS

Financial support by the Spanish Ministerio de Ciencia e Innovación through projects MAT2009-14564-C04-01, CTQ2010-15364, Molecular Nanoscience (Consolider Ingenio CSD2007-00010) and Generalitat Valenciana (PROMETEO/2009/016 and PROMETEO/2009/108) is gratefully acknowledged.

REFERENCES

1. a) L. Fabbrizzi, A. Poggi, *Chem. Soc. Rev.*, 1995, 24, 197-202; b) R. A. Bissell, A. P. de Silva, H. Q. N. Gunaratne, P. L. M. Lynch, G. E. M. Maguire, K. R. A. S. Sandanayake, *Chem. Soc. Rev.*, 1992, 21, 187-195.
2. J. P. Dix, F. Vögtle, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1978, 17, 857-859.
3. a) R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, *Chem. Rev.*, 2003, 103, 4419-4476; b) P. D. Beer, P. A. Gale, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, 40, 486-516.
4. a) B. Valeur, I. Leray, *Coord. Chem. Rev.*, 2000, 205, 3-40; b) A. W. Czarnik, *Acc. Chem. Res.*, 1994, 27, 302-308; c) K. Rurack, U. Resch-Genger, *Chem. Soc. Rev.*, 2002, 31, 116-127.

5. 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.*, 1997, 97, 1515-1566; b) K. Rurack, *Spectrochim. Acta, Part A*, 2001, 57, 2161-2195.
6. a) H. G. Löhr, F. Vögtle, *Acc. Chem. Res.*, 1985, 18, 65-72; b) M. Takagi, K. Ueno, *Top. Curr. Chem.*, 1984, 121, 39-65.
7. See for example: a) J. V. Ros-Lis, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, J. Soto, K. Rurack, H. Wei ✓ hoff, *Eur. J. Org. Chem.*, 2007, 2449-2458; b) Y. –J. Chen, W. –S. Chung, *Eur. J. Org. Chem.*, 2009, 4770-4776; c) H. G. Lee, J. –E. Lee, K. S. Choi, *Inorg. Chem. Commun.*, 2006, 9, 582-585; d) P. Mahato, A. Ghosh, S. Saha, S. Mishra, S. K. Mishra, A. Das, *Inorg. Chem.*, 2010, 49, 11485-11492.
8. a) H. R. Hovind, *Analyst*, 1975, 100, 769-796; b) V. A. Lemos, E. S. Santos, M. S. Santos, R. T. Yamaki, *Microchim. Acta*, 2007, 158, 189-204.
9. a) M. M. Saeed, S. Z. Bajwa, M. S. Ansari, R. Ahmed, *Radiochim. Acta*, 2005, 93, 177-185; b) A. M. Starvin, P. T. Rao, *J. Hazard. Mater.*, 2004, 113, 75-79.
10. a) M. Wang, J. –M. Lin, F. Qu, X. Shan, Z. Chen, *J. Chromatograph. A*, 2004, 1029, 249-254; b) I. Takase, A. S. Luna, R. Calixto de Campos, *Talanta*, 2003, 61, 597-602; c) A. S. Amin, *Anal. Lett.*, 2001, 34, 163-176.
11. a) M. Moragues, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, 40, 2593-2643; b) R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, M. Hecht, M. Biyical, K. Rurack, *Anal. Bioanal. Chem.*, 2011, 399, 55-74; c) R. Martínez-Máñez, J. Soto, J. M. Lloris, T. Pardo, *Trends Inorg. Chem.*, 1998, 5, 183-203.
12. J. P. Dix, F. Vögtle, *Angew. Chem.*, 1978, 90, 893-894.
13. a) J. E. Richman, T. J. Atkins, *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, 96, 2268-2270; b) T. J. Atkins, J. E. Richman, W. F. Oettle, *Org. Synth.*, 1978, 58, 86-95; c) K. E. Krakowiak, J. S. Bradshaw, D. J. Zamecka-Krakowiak, *Chem. Rev.*, 1989, 89, 929-972.

14. a) K. Higashino, T. Nakaya, E. Ishiguro, *J. Photochem. Photobiol. A*, 1994, **79**, 81-88; b) H. Mustroph, J. Epperlein, *Z. Chem.*, 1983, **23**, 298-299.
15. J. V. Ros-Lis, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, J. Soto, M. Spieles, K. Rurack, *Chem. Eur. J.*, 2008, **14**, 10101-10114.
16. a) L. Forlani, P. De Maria, A. Fini, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1980, 1156-1158; b) P. Haake, L. P. Bausher, *J. Phys. Chem.*, 1968, **72**, 2213-2217.
17. a) E. Sawicki, *J. Org. Chem.*, 1957, **22**, 365-367; b) O. Siiman, A. Lepp, *J. Phys. Chem.*, 1984, **88**, 2641-2650; c) H. Wada, O. Nakazawa, G. Nakagawa, *Talanta*, 1974, **21**, 97-102; d) I. I. Pogoida, P. P. Kish, *Org. Reagenty Anal. Khim.*, 1976, **2**, 102-104.
18. *Critical Stability Constants*, (Eds.: R. M. Smith, A. E. Martell), Plenum, New York, Vol. 2, 1974.
19. B. García-Acosta, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, J. Soto, K. Rurack, M. Spieles, E. García-Breijo, L. Gil, *Inorg. Chem.*, 2007, **46**, 3123-3135.
20. *HyperChem 6.03 Molecular Modeling System*, Hypercube Inc, Gainesville, Florida, USA, 2000.
21. See for example: a) K. Tsubaki, D. Tanima, Y. Kuroda, K. Fuji, T. Kawabata, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 5797-5800; b) H. J. Kim, S. H. Kim, J. H. Kim, L. N. Ahn, J. H. Lee, C. -H. Lee, J. S. Kim, *Tetrahedron Lett.*, 2009, **50**, 2782-2786; c) T. Ábalos, D. Jiménez, M. Moragues, S. Royo, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, J. Soto, A. M. Costero, M. Parra, S. Gil, *Dalton Trans.*, 2010, **39**, 3449-3459; d) M. Schmittel, H. - W. Lin, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, **46**, 893-896.
22. See for example: a) E. M. Nolan, S. J. Lippard, *Chem. Rev.*, 2008, **108**, 3443-3480; b) X. Zhang, J. Huang, *Chem. Commun.*, 2010, **46**, 6042-6044; c) Q. Zhao, S. Liu, F. Li, T. Yi, C. Huang, *Dalton Trans.*, 2008, 3836-3840; d) S. Tatay, P. Gaviña, E. Coronado, E. Palomares, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 3857-3860; e) H. Lee, S.

S. Lee, *Org. Lett.*, 2009, 11, 1393-1396; f) S. Yoon, E. W. Miller, Q. He, P. H. Do, C. J. Chang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, 46, 6658-6661; g) K. Rurack, U. Resch-Genger, J. L. Bricks, M. Spieles, *Chem. Commun.*, 2000, 2103-2104; h) C. S. Lim, D. W. Kang, Y. S. Tian, J. H. Han, H. L. Hwang, B. R. Cho, *Chem. Commun.*, 2010, 46, 2388-2390.

23. a) J. V. Ros-Lis, R. Martínez-Máñez, K. Rurack, F. Sancenón, J. Soto, M. Spieles, *Inorg. Chem.*, 2004, 43, 5183-5185; b) A. B. Descalzo, R. Martínez-Máñez, R. Radeaglia, K. Rurack, J. Soto, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125, 3418-3419; c) M. Yuan, Y. Li, J. Li, C. Li, X. Liu, J. Lv, J. Xu, H. Liu, S. Wang, D. Zhu, *Org. Lett.*, 2007, 9, 2313-2316; d) M. Zhu, M. Yuan, X. Liu, J. Xu, J. Lv, C. Huang, H. Liu, Y. Li, S. Wang, D. Zhu, *Org. Lett.*, 2008, 10, 1481-1484; e) M. Tian, H. Ihmels, *Chem. Commun.*, 2009, 3175-3177; f) M. Tian, H. Ihmels, K. Benner, *Chem. Commun.*, 2010, 46, 5719-5721; g) H. H. Wang, L. Xue, Y. -Y. Qian, H. Jiang, *Org. Lett.*, 2010, 12, 292-295; h) S. Atilgan, I. Kutuk, T. Ozdemir, *Tetrahedron Lett.*, 2010, 51, 892-894.

24. D. Jiménez, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, J. V. Ros-Lis, J. Soto, A. Benito, E. García-Breijo, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2005, 2393-2403.

25. a) A. D. Becke, *Phys. Rev. A*, 1988, 38, 3098-3100; b) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, 1988, 37, 785-789; c) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 1993, 98, 5648-5652.

26. a) A. Schaefer, A. Horn, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.*, 1992, 97, 2571-2577; b) P. J. Hay, W. R. Wadt, *J. Chem. Phys.*, 1985, 82, 270-283; c) GAUSSIAN 09; Gaussian, Inc.: Pittsburg, PA, 2009.

27. M. E. Casida, C. Jamorski, K. C. Casida, D. R. Salahub, *J. Chem. Phys.*, 1998, 108, 4439-4449.

28. J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem. Rev.*, 2005, 105, 2999-3094.

