

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARIA

ESCUELA DE POST GRADO

MAESTRÍA EN QUÍMICA DEL MEDIO AMBIENTE



“Síntesis de un derivado de Rodamina B y su aplicación para la detección de Al^{3+} y CN^- en soluciones acuosas”

Tesis presentada por la Bachiller:

Cáceres Dávila Rosa Gabriela

**Para optar el Grado Académico de
Magíster en Química del Medio Ambiente**

Asesor:

Jaime Cárdenas García PhD

AREQUIPA – PERÚ

2016

Agradecimientos

Quiero expresar un agradecimiento especial al Consejo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación Tecnológica, en convenio con el Fondo Nacional de Desarrollo Científico, Tecnológico e Innovación Tecnológica - FONDECYT por la confianza y el apoyo financiero brindado para estudiar la maestría de Química del Medio Ambiente, y así poder realizar el sueño de ser cada día mejores personas y profesionales de calidad, teniendo el respaldo académico que nos permita contribuir con nuestra sociedad para la resolución de problemas locales y cumplir nuestra responsabilidad como ciudadanos de una manera más asertiva y afectiva.



Dedicatoria

Agradezco a Dios y la Virgen que me permitieron estar al lado de personas que me animen a esforzarme a ser cada día mejor, dichas personas son: mis padres, mi familia, mi novio y mejor amigo, ellos que siempre me animaron y brindaron su apoyo para seguir creciendo personal y profesionalmente. A mis docentes que siempre me apoyaron y tuvieron paciencia en el desarrollo de la maestría, junto a mis compañeros con los cuales nos brindamos apoyo en las diferentes actividades realizadas durante la estadía en la maestría.



Epígrafe

“El científico no es aquella persona que da las respuestas, sino aquél quien hace las preguntas correctas”

Claude Lévi- Strauss

Índice General

Agradecimientos.....	2
Dedicatoria.....	3
Epígrafe.....	4
Resumen	7
Abstract	8
Introducción.....	9
Capítulo I	
I. Marco Teórico.....	10
1.1.Aluminio.....	10
1.2.Cianuro.....	11
1.3.Quimiosensores.....	11
1.4.Fluoróforos.....	13
1.5.Sensores Químicos.....	18
5.1. Preparación de sensores.....	20
Capítulo II	
II. Materiales y Métodos.....	24
2.1.Materiales, Reactivos y Equipos.....	24
2.2.Planteamiento operacional.....	24
2.2.1. Síntesis del primer fluoróforo.....	24

2.2.2. Síntesis del segundo fluoróforo	29
2.2.3. Síntesis del tercer fluoróforo	31

Capítulo III

III. Resultados	35
3.1. Síntesis del primer fluoróforo	35
3.1.1. Identificación y Caracterización	35
3.1.1.1. Estudio por RMN	35
3.1.1.2. Estudio por Espectroscopía IR	36
3.2. Síntesis del segundo fluoróforo	38
3.3. Síntesis del tercer fluoróforo	39
3.3.1.1. Estudio colorimétrico del ligando con diversos cationes	40
IV. Conclusiones	48
V. Recomendaciones	49
VI. Bibliografía básica	50
Anexos	57
Plan de tesis	58



Resumen

En el presente trabajo de investigación se realizaron tres esquemas sintéticos con el propósito de obtener un derivado a partir del uso de Rodamina B para la detección de aluminio y cianuro en soluciones acuosas, con la finalidad que puedan servir como potencial sensor químico, que facilite la rápida respuesta ante la presencia de ciertos metales a concentraciones mínimas.

Para evaluar sus propiedades como quimiosensor se realizaron análisis de Resonancia Magnética Nuclear, Espectroscopía Infrarroja para la primera y segunda síntesis y pruebas cualitativas para la tercera que evidenció reacciones positivas al estar en contacto con ciertos metales, en dichas pruebas se utilizó el producto sintetizado en mínimas cantidades en presencia de diferentes metales, dando como respuesta positiva a las soluciones preparadas de aluminio, cobre y zinc; pero mostró mayor afinidad por el catión aluminio, observándose una coloración fucsia. Mientras que al encontrarse en presencia de cianuro, todas las soluciones que presentaron color se tornaron incoloras al estar en contacto con el anión. Llegando a la conclusión que, el uso de cloruro de tionilo (SOCl_2) en la primera y segunda síntesis, provocó la ruptura de los anillos aromáticos presentes derivados de la Rodamina B, lo cual se vio evidenciado en los resultados del IR y la RMN. Mientras que, si se utiliza DCC ($\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2$) con DMAP ($\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2$) en diclorometano a 0°C , sugiere un adecuado acople entre el grupo amino y grupo ácido para la obtención de un nuevo derivado de Rodamina. Es así que uno de los reactivos de interés, producto del acople entre Rodamina B y o-anisidina puede separarse por cromatografía en columna usando sílica gel y como solventes, se usó hexano y acetato de etilo.

El producto separado, reacciona de forma positiva con Al (III), Cu (II) y Zn (II); sin embargo frente a la presencia del ion cianuro hay decoloración, lo que evidencia que el cianuro forma complejos con los iones metálicos.

Abstract

In the present research were three synthetic schemes for the purpose of obtaining a derivative based on the use of rhodamine B for the detection of aluminum and cyanide in aqueous solutions, with the aim that can serve as potential chemical sensor, which facilitates the rapid response in the presence of certain metals to minimal concentrations. To evaluate their properties as chemosensor, analyses of Nuclear magnetic resonance, infrared spectroscopy for the first and second synthesis and qualitative evidence for the third which showed positive reactions when in contact with certain metals, the product synthesized in small amounts in the presence of different metals, resulting in positive response to the prepared solutions of aluminium was used in such tests , copper and zinc; but showed greater affinity for the cation aluminum, observing is a coloration Fuchsia. While being in the presence of cyanide, all solutions presented color became colorless to be in contact with the anion. Reaching the conclusion that the use of (SOCl₂) thionyl chloride in the first and second synthesis, provoked the rupture of the present aromatic rings derivatives of rhodamine B, which was highlighted in results IR and NMR. While, if you use DCC (C₁₃H₂₂N₂) with DMAP (C₇H₁₀N₂) in dichloromethane at 0 ° C, it suggests a suitable coupling between the amino and acid group to obtain a new derivative of rhodamine. It is thus one of the items of interest, product of the coupling between rhodamine B and o-anisidine can be separated by column chromatography using silica gel and used as solvent, hexane and ethyl acetate. The separate product, reacts in a positive way with the (III), Cu (II) and Zn (III); However against the presence of the cyanide ion there is discoloration, which shows that the cyanide forms complexes with metal ions.

Introducción

Debido al creciente interés por el desarrollo de nuevas tecnologías, que viene experimentando nuestro país, con la finalidad de promover la elaboración y aplicación de nuevas técnicas lo cual trae consigo el desarrollo y potenciación de diferentes sectores, que ven un incremento exponencial en su producción, como es el caso de la extracción minera y la industria metalúrgica.

Cabe resaltar que la región Sur, posee diferentes actividades económicas a gran escala, entre ellas, y una de las más conocida es la de extracción de minerales, actividad que representa un grave problema de contaminación y un alto riesgo de intoxicación para la población, si no realiza el manejo adecuado de los desechos, producto de sus procesos; ya que la acumulación excesiva de aluminio en el organismo puede ser causante de enfermedades como, Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, entre otras. Por otro lado el cianuro es uno de los aniones más tóxicos presentes en la extracción de minerales, poniendo en peligro la vida de la población expuesta al contaminante, ya que no se necesitan dosis muy altas para provocar la muerte en pocos minutos. A pesar del impacto ambiental que ocasionaría el abuso de la utilización de cianuro, es empleado ampliamente en diversos procesos industriales, tales como minería, galvanoplastia, metalurgia y la síntesis de las fibras y resinas.

Por lo tanto, es crucial desarrollar métodos analíticos para la fácil detección y control de niveles de concentración de aluminio y cianuro en el medio ambiente.

Capítulo I

I. Marco Teórico

1. Aluminio

El aluminio viene a ser el metal en mayor porcentaje en la corteza terrestre, se presenta generalmente en forma de aluminio silicatos en las clases de tierra y roca existentes en nuestro planeta¹. Hace muchos años no se sabía a ciencia cierta la toxicidad que posee este metal; el aluminio es ingerido en porciones bajas en nuestra dieta diaria en una cantidad de 35 mg por día; pero dicha cantidad puede variar de acuerdo a el tipo de alimentación, medicación e incluso por el consumo de ciertos tipos de agua². La zona en la que se da la mayor absorción de aluminio es por el duodeno y el estómago, dado que al verse disminuido el pH, la solubilidad de este metal se verá incrementado³. Luego de absorberse el aluminio, éste es eliminado por los riñones de manera tan rápida y en cantidades de 15 a 55 $\mu\text{g}/\text{día}$ sin g/día sin problema alguno⁴, pero cuando la capacidad excretoria del riñón se ve afectada, éste se deposita en tejidos, pudiendo alcanzar niveles tóxicos.

Este caso se presenta generalmente en personas que son sometidas a tratamientos parenterales de aluminio, que contienen altas cantidades del metal ya mencionado⁵, un claro ejemplo es cuando hablamos de pacientes dializados ya que el tratamiento de diálisis contiene concentraciones muy alta de aluminio en su composición⁶, otro caso frecuente es en personas que son tratados por afecciones de úlceras peptídicas, debido a los prolongados tratamientos que reciben a base de antiácidos de sales del metal⁷, también se presenta en algunos habitantes de zonas determinadas que consumen aguas que tienen cantidades elevadas de aluminio⁸, otra población afectada son los lactantes cuya dieta está compuesta por alimentos con fórmulas de contenido alto de aluminio especialmente si éstos sufren de algún tipo de falla renal, luego tenemos a individuos que tienen contacto con el metal como parte de su actividad ocupacionalmente⁹, y en casos accidentales¹⁰⁻¹¹.

El aluminio tiende a acumularse en mayor proporción en los huesos¹², sin embargo éste se acumula con mayor afinidad en todos los tejidos. Por ejemplo a nivel glandular, el aluminio es capaz de inhibir la síntesis de la hormona paratiroidea, disminuyendo de

ésta forma la respuesta ósea a la misma¹³. En la médula y bazo inhibe la hematopoyesis provocando la anemia microcítica¹⁴. Los desórdenes más graves o consecuencias letales por exposición son las encefalopatías, que son provocadas al no ser tratadas a tiempo por la acumulación de aluminio en el cerebro¹⁵. En algunos estudios se menciona que se ha encontrado la acumulación de aluminosilicatos amorfos en el cerebro de pacientes que padecen la enfermedad de Alzheimer¹⁶. También refieren que se ha detectado concentraciones altas de aluminio en las neuronas de personas que sufrieron las enfermedades de Parkinson y el síndrome de Down¹⁷. Ya que el aluminio es el tercer metal más abundante en la corteza terrestre y por su múltiple uso en la actualidad¹⁸, es así que debido a la lixiviación de aluminio de los suelos por la precipitación de lluvia ácida aumenta el Al^{3+} libre en el ambiente y la superficie de los cuerpos de agua, que es nocivo e incluso mortal para el desarrollo de las plantas¹⁹. Por otra parte, Al^{3+} es perjudicial para los seres humanos y podría inducir a muchas enfermedades, como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer²⁰⁻²⁴. Sin embargo, son pocos los ejemplos de otros sensores para Al^{3+} que han sido registrados²⁵⁻²⁶.

2. Cianuro

El cianuro, presenta una fuerte unión con muchos metales, en especial con los de la serie de transición, razón por la cual es usado para extraerlos de sus mezclas. A consecuencia de ello, el cianuro, viene siendo el anión más utilizado en minería para la obtención de recubrimientos metálicos, como lo son el oro, cadmio y níquel. Lamentablemente, el ion cianuro es demasiado tóxico, tanto para la vida animal, ya que presenta un enlace con iones metálicos de la materia viva como el hierro que se encuentra en las proteínas que son necesarias para el uso del oxígeno molecular por parte de las células. Por consiguiente es una especie muy estable y no se descompone por si solo en el medio ambiente, representando un importante contaminante del agua²⁷.

3. Quimiosensores

El diseño y preparación de quimiosensores ha experimentado un gran desarrollo. Son moléculas capaces de transmitir, como señal macroscópica, procesos de reconocimiento, generalmente dadas por formación de complejos, que se producen a nivel molecular.

Generalmente consisten en una unidad q forma el complejo y otra emite la señal. Esta señal puede ser cualquier signo observable susceptible de ser medido, aunque la detección óptica, junto con la electroquímica, suele ser de aplicación más factible²⁸.

Se han desarrollado multitud de quimiosensores capaces de reconocer cationes, aniones e incluso moléculas neutras. De entre ellos, los cromogénicos son los que permiten una aplicación más sencilla ya que son observables a simple vista. Cuando se requiere una mayor sensibilidad se suele recurrir a sensores fluorescentes. La geometría y estabilidad de los complejos entre la molécula huésped y el analito condicionan la sensibilidad y selectividad de los diferentes ligandos. Para su diseño hay que considerar diversos factores tales como los equilibrios conformacionales, procesos de dimerización o interacciones secundarias.

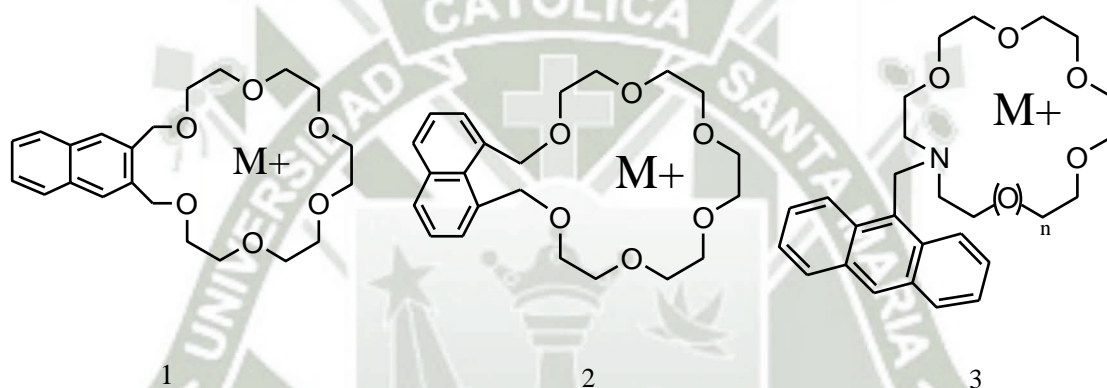


Fig. 1. Estructuras de los primeros quimiosensores fluorescentes reportados para cationes metálicos.

La extensión a sistemas ditópicos, con subunidades capaces de complejar carboxilatos²⁹ y cationes, permitiendo una mayor constante de complejación lo que ha permitido preparar ligandos capaces de extraer aminoácidos a medios no acuosos.

El interés por el estudio de la Química de Coordinación de ligandos polidentados ha ido en aumento en las últimas décadas debido a su capacidad para actuar como quimiosensores luminiscentes de elevada sensibilidad y selectividad en la detección de iones metálicos, aniones y moléculas orgánicas bioactivas. Uno de los grupos cromóforos más ampliamente utilizado en la obtención de sensores y marcadores fluorescente es el dansilo.

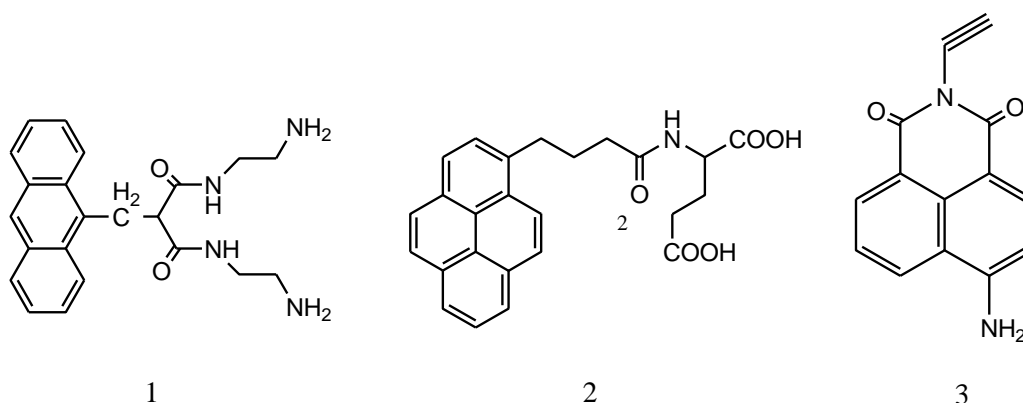


Fig. 2. Estructura de algunos quimiosensores fluorescentes para iones metálicos²⁹.

4. Fluoróforos

Cuando hablamos de un fluoróforo³⁰, nos referimos a un compuesto químico fluorescente que tiene la capacidad de emitir luz después de haber pasado por un proceso de excitación. Por lo general los fluoróforos presentan en su estructura grupos aromáticos combinados, o moléculas planas o cíclicas; y son utilizados como trazadores en fluidos, por ejemplo como un colorante para la tinción de ciertas estructuras, como un sustrato de enzimas, o como una sonda o indicador. Sin embargo, también algunos se encuentran unidos covalentemente a una macromolécula, la cual sirve como un marcador para reactivos afines o bioactivos; por ejemplo, la GFP o la Proteína verde fluorescente usado para marcador de genes. Por otro lado también son usados para teñir tejidos, células, o materiales en diferentes métodos de análisis, para facilitar el diagnóstico as través de formación de imágenes y espectroscopia fluorescente.

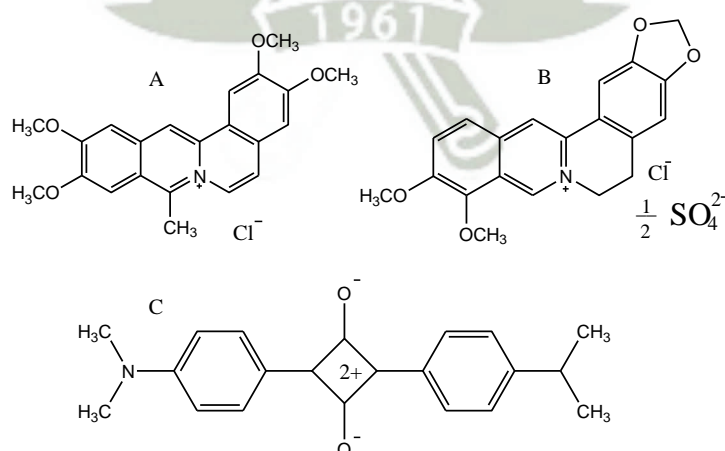


Fig.3. Estructura de fluoróforos³⁰. A) coralina B) berberina C) squarylium.

Uno de los fluoróforos más conocido es la Fluoresceína ($C_{20}H_{12}O_5$), por su amino reactivo, que ha sido utilizado por sus múltiples aplicaciones en la codificación de anticuerpos, incluso han sido usados en ácidos nucleicos. Otros fluoróforos bastantes conocidos y comunes son los derivados de cianinas, cumarinas, y rodamina. Últimamente se ha incrementado el interés por las nuevas generaciones de fluoróforos que han salido, muchos de los cuales son de propiedad o han sido registrados, generalmente han desempeñado un mejor rol que los tintes tradicionales con excitación y emisión comparable.

Para entender un poco sobre el fenómeno de fluorescencia, debemos considerar que, los fluoróforos absorben la energía de la luz a una determinada longitud de onda, y ésta es re-emitida a una longitud de mayor tamaño u onda mayor. Dichas longitudes de onda absorbidas, influyen en la eficiencia de transferencia de energía, y el tiempo antes de la emisión dependerá mucho de la estructura del fluoróforo y su entorno químico, por ejemplo, la molécula en su estado excitado va interactuar con las moléculas circundantes. Es así que las longitudes de onda máxima de absorción y emisión vienen a ser los términos más utilizados para referirse a un fluoróforo, pero el espectro viene a ser el más importante a considerar, dado que el espectro de longitud de onda de excitación puede ser o una banda muy estrecha o más amplia, pero también puede ser todo más allá de un nivel de corte. Mientras que el espectro de emisión es más agudo que el espectro de excitación, y es de una longitud de onda más larga por ende la energía correspondientemente es menor. Las energías de excitación van desde el ultravioleta a través del espectro visible, y las energías de emisión pueden continuar a partir de la luz visible en la región del infrarrojo cercano.

Principales características:

- Excitación máxima y longitud de onda de emisión: correspondiente al pico en la excitación y espectros de emisión,
- Coeficiente de Extinción: enlaza la cantidad de luz absorbida, a una longitud de onda dada, a la concentración de fluoróforo en solución.
- Rendimiento cuántico: la eficiencia de la energía transferida de la luz incidente a la fluorescencia emitida
- Curso de la vida: duración del estado excitado del fluoróforo antes de volver a su estado fundamental. Refiere el tiempo necesario para una población de fluoróforos excitados a decaer a $1/e$ de la cantidad original.

- Desplazamiento de Stokes: que viene a ser la diferencia entre la excitación máxima y las longitudes de onda de emisión máxima.

Estas características conducen a propiedades, como el photobleaching o fotorresistencia. Para ello debe tenerse en consideración ciertos parámetros, como son, la polaridad de la molécula, tamaño y forma del fluoróforo, e incluso existen factores que pueden cambiar el comportamiento de los fluoróforos.

La mayoría de fluoróforos son moléculas orgánicas pequeñas que miden de 20 a 100 átomos, pero también podemos encontrar otros de mayor tamaño como lo son proteínas: proteína fluorescente verde es 26 kDa y varias ficobiliproteínas son 240kDa, conocidas como fluoróforos naturales.

Por otro lado las partículas de fluorescencia no son considerados como fluoróforos, ya que el tamaño del fluoróforo estéricamente podría dificultar la molécula de etiquetado, y afectar a la polaridad de fluorescencia.

Los fluoróforos pueden ser divididos en tres grupos³¹.

1° Colorantes orgánicos

Son colorantes orgánicos sintéticos, entre ellos el más resaltante la fluoresceína ($C_{20}H_{12}O_5$), usada en diversos ensayos químicos y biológicos como marcadores fluorescentes, es por ellos que son considerados los primeros compuestos fluorescentes usados en investigación biológica. Sus derivados se han producido con el objetivo de mejorar su fotoestabilidad y solubilidad del grupo xanteno, productor de la fluorescencia que caracteriza a éste marcador. También se han derivatizado para utilizar en bioconjugación en el marcado de lectinas, inmunoglobulinas, diversas proteínas, entre otras; especialmente del isotiocianato de fluoresceína, $C_{21}H_{11}NO_5S$ (FITC), rodamina $C_{28}H_{31}ClN_2O_3$ (tetrametil rodamina isotiocianato, TRITC) y variantes comerciales, utilizado en inmunoquímica y microscopía de inmunofluorescencia.

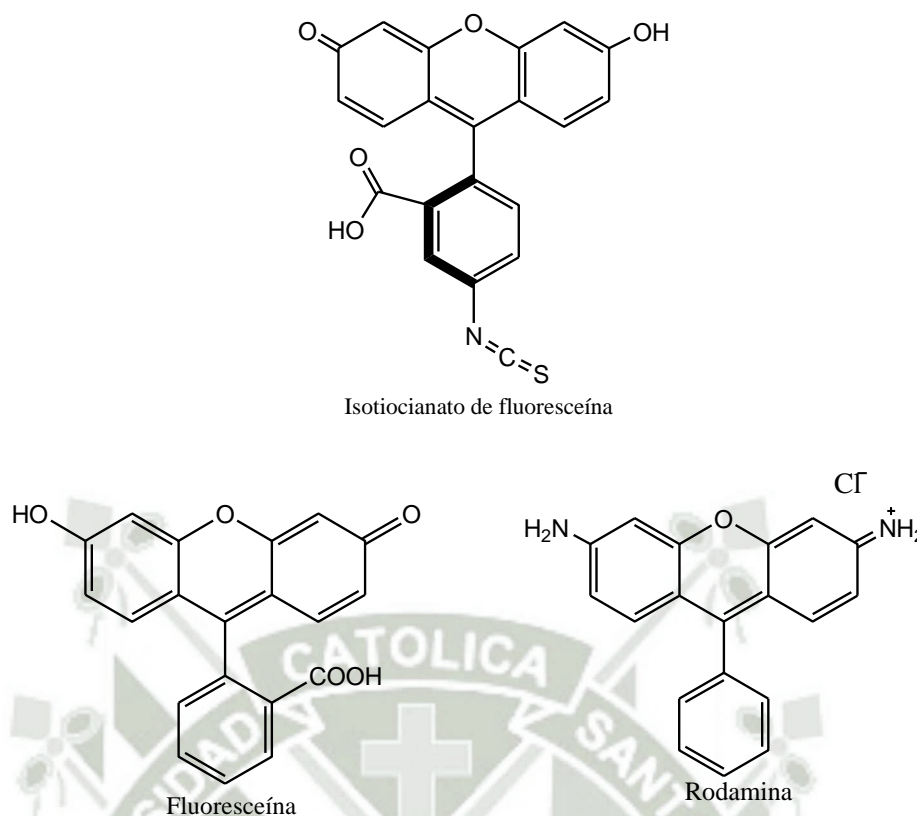


Fig. 4. Estructura de algunos colorantes orgánicos³¹.

El pequeño tamaño de estos compuestos fluorescentes es un beneficio más de los fluoróforos biológicos para las estrategias de bioconjugación, ya que pueden ser reticulados a las macromoléculas, tales como anticuerpos, antígenos, biotina o avidina, sin interferir con su función biológica. Como se mencionó anteriormente, existe una amplia variedad de colorantes con excitación característica espectro/emisión y cuántica de óptimo rendimientos y coeficientes de excitación que están comercialmente disponibles en el mercado.

2° Fluoróforos Biológicos

Es de conocimiento general que la bioluminiscencia data desde hace mucho tiempo, siendo usada por primera vez en el empleo de un fluoróforo biológico³² para fines de investigación en la década de 1990, cuando la proteína verde fluorescente, C₆H₁₂FO₈P (GFP) se utilizó en una clonación a partir de la medusa *Aequorea victoria* y se actualmente se utiliza como reportero de la expresión génica. Desde ese momento, los derivados de la GFP original, ficobiliproteínas

(aloficocianina, ficocianina, ficoeritrina y phycoerythrocyanin) y muchas otras proteínas han sido diseñadas para su uso en sistemas de expresión biológicas, y su uso es ahora un lugar común en la investigación biológica.

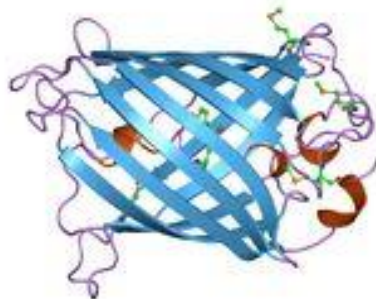


Fig. 5. Estructura de la proteína verde fluorescente³².

El beneficio de estos tipos de fluoróforos es que los plásmidos de expresión se pueden introducir en cualquiera de las bacterias, células, órganos u organismos enteros, para dirigir la expresión de dicho fluoróforo ya sea solo o fusionado a una proteína de interés en el contexto de los procesos biológicos estudiados. El uso de proteínas fluorescentes puede llevar mucho tiempo, y la expresión de grandes cantidades de proteínas que producen luz puede causar especies reactivas de oxígeno y de inducir respuestas de artefactos o toxicidad. Además, el tamaño de la proteína fluorescente puede cambiar la función biológica normal de la proteína celular a la que se fusiona el fluoróforo y fluoróforos biológicos típicamente no proporcionan el nivel de fotoestabilidad y sensibilidad ofrecido por tintes fluorescentes sintéticos.

3° Puntos cuánticos

Los puntos cuánticos son nanocristales con propiedades químicas únicas³³ que proporcionan un control estricto sobre características espectrales del fluor. Los puntos cuánticos se desarrollaron en la década de 1980 y desde la década de 1990 han sido utilizados con mayor frecuencia en aplicaciones de fluorescencia en casos de investigación biológica. Los puntos cuánticos tienen un tamaño conocido como semiconductores a nanoescala (2-50nm) que, al presentar excitación, emiten fluorescencia a una longitud de onda en función del tamaño de la partícula; mientras que los puntos cuánticos pequeños emiten energía más

alta que puntos cuánticos de mayor tamaño, por lo tanto se puede percibir los cambios de luz emitidos desde el azul al rojo según el aumento de tamaño de los nanocristales. Y debido a que el tamaño de punto cuántico puede ser estrechamente controlado, hay una mayor especificidad para distintas longitudes de onda de excitación y emisión que otros compuestos fluorescentes.

Los puntos cuánticos también se han notificado para lograr mayor fotoestabilidad en relación a otros fluoróforos, como en un informe se demostró que los puntos cuánticos se mantuvieron fluorescente durante 4 meses en un estudio de imágenes in vivo. Además, los puntos cuánticos pueden ser recubiertos para su uso en diferentes aplicaciones biológicas tales como el etiquetado de proteínas. Aunque el uso de puntos cuánticos en aplicaciones biológicas está aumentando, existen reportes de toxicidad celular en respuesta a la descomposición de las partículas y su uso puede ser un costo prohibitivo.

5. Sensores Químicos

En bibliografía revisada se pudo encontrar la síntesis de dos sensores selectivos³⁴, uno para Al^{3+} y otro para Cu^{2+} , a partir de Rodamina B; mostrando una alta selectividad por los cationes que se encuentran presentes en el medio ambiente y son biológicamente relevantes. La Rodamina fue modificada obteniendo un derivado identificado como 1.8-Naphthyridine, $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2$, que sirve para la detección de Al^{3+} en etanol evidenciando un comportamiento off-on de la fluorescencia; y en soluciones acuosas es posible detectar Cu^{2+} mediante un método colorimétrico. También encontramos la 8-hidroxiquinoleína ($\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}$) – rodamina ($\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_3$) como base del sensor para detectar Al^{3+} en etanol por métodos colorimétricos y off-on fluorescencia. El mecanismo de detección implica un proceso de apertura como consecuencia de la formación de complejos metálico. Al realizar un estudio espectral de masas pudieron identificar que cada sensor químico había quelado Al^{3+} y Cu^{2+} con una estequiometría de 1:1. En este caso los sensores son químicamente reversibles por la adición de una solución de EDTA F.

En otro artículo se encontró la síntesis de dos nuevos productos³⁶ derivados del 2,5-diarylthiazolotiazol ($\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{N}_2\text{S}_2$)³⁵ teniendo óxido de etileno. Menciona que al examinarse sus propiedades fotofísicas y electroquímicas, se pudo evidencia propiedades de enlace hacia varios iones metálicos. Durante los análisis uno de los

derivados, el tiazol 1 mostró grandes mejoras fluorescentes en presencia de Cr^{3+} y Al^{3+} . Por otra parte, el denominado derivado de tiazol 2 mostró un cambio fluorescente selectivo con Cr^{3+} entre los iones del metal examinados. Reportando la selectividad como sensores fluorescentes de tiazol para iones metálicos.

Otro ejemplo es el de un sensor químico sintetizado³⁶ para varios iones identificado como 3-[(2-hydroxybenzylidene)-amino]-1 H-pyridin-2-(HL), $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_2$; éste fue caracterizado por difracción de rayos x de monocristal. El ligando denominado HL es una activación de la fluorescencia del sensor químico para los iones de Al^{3+} , F^- y CN^- en DMSO. Mientras que para los aniones F^- y CN^- fueron identificados por el método de espectrometría de absorción radiométrica. Los datos obtenidos del estudio de RMN ^1H demostraron que la estequiometría vinculante al ligando HL con Al^{3+} , F^- o CN^- es de 1:1. En las observaciones de estudio de ^1H RMN y ESI-MS mostraron que las posibles especies fluorescentes de Al^{3+} con HL fue $[\text{AIL}(\text{OH})(\text{DMSO})_2]$ en DMSO. Las observaciones espectroscópicas del complejo con Al (III) demostraron que los dos átomos de oxígeno y el átomo de nitrógeno de la imina del HL se coordinaron para el ion Al (III). Mientras que la estructura cristalina del complejo Ni (II)-L confirmó el modo de coordinación tridente de HL al formar los complejos. Dando como resultados experimentales que el HL e ion F^- formó hidrógeno en DMSO, mientras que el anión CN^- ataca al átomo de carbono presente en el enlace C-N del HL para someterse a una adición nucleófila. Los cálculos teóricos que realizaron confirman que HL demostró fluorescencia muy débil debido a la transferencia de un protón intramolecular en estado excitado (ESIPT). El sensor identifica iones como, Al^{3+} , F^- y CN^- . Las pruebas realizadas mostraron que HL es un poco tóxicas para las células. También, el ligando HL formaría sondas intracelulares con iones como, Al^{3+} y F^- por Bioimágenes.

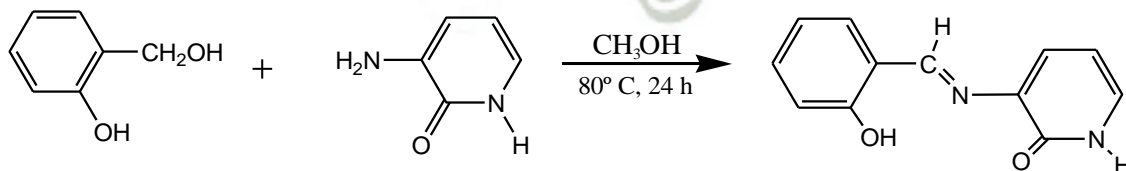


Fig. 6. Síntesis del quimiosensor³⁶ $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_2$ (HL).

Recientemente fue sintetizada la modificación³⁷ de un imidazolio de mono-pireno (Py-IM). Su emisión de fluorescencia solución acuosa es ordenada. El conjunto presenta una reactividad cruzada respecto a los catiónicos iones metálicos. Este sistema de sensor único podría también discriminar hasta seis iones metálicos (Fe^{3+} , Cu^{2+} , Pb^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} , Mn^{2+}) a través de componentes principales de métodos de análisis. Los experimentos de control con Py-IM en ausencia de SDS y en unión con soluciones micelares SDS revelan que el efecto de modulación de los conjuntos de tensioactivos juegan un papel importante en las respuestas de la reacción cruzada de la sonda catiónica, que proporciona una forma general de la fabricación de sistemas de sensores individuales discriminativos.

En donde se moduló la fluorescencia de emisión del monómero en solución acuosa limpia en co-emisión en micelas antes y durante la emisión de monómero en soluciones micelares. El conjunto basado en la unión Py-IM y SDS exhibiendo un monómero y la emisión muestra respuestas cruz-reactivo con longitudes de onda múltiples en presencia de iones metálicos catiónicos. El sistema del sensor pudo discriminar bien los siguientes iones metálicos: Fe^{3+} , Cu^{2+} , Pb^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} y Mn^{2+} , por medio del método de análisis de componentes principales, donde dicha técnica es utilizada para la reducción de la dimensionalidad del conjunto de datos obtenidos producto de la experimentación, que sirve básicamente para encontrar la causa para que exista tanta variabilidad en un conjunto de datos y así mismo, éste pueda ser ordenado de acuerdo al grado de importancia. Los experimentos de control con Py-IM en la ausencia de la SDS y en soluciones micelares. Se evidencia que el efecto de modulación de unión del surfactante juega un papel importante en las respuestas clásicas de las ondas catiónicas, que proporciona una forma general de la fabricación de sistemas de sensores solo discriminativo.

5.1.Preparación de Sensores Químicos

En esta sección se menciona la preparación de algunos sensores revisados en bibliografía, que presentan similitud con la síntesis realizada para la elaboración del presente trabajo de investigación.

1. Los sensores químicos fueron sintetizados de acuerdo con la ruta como se muestra en el Esquema 1:

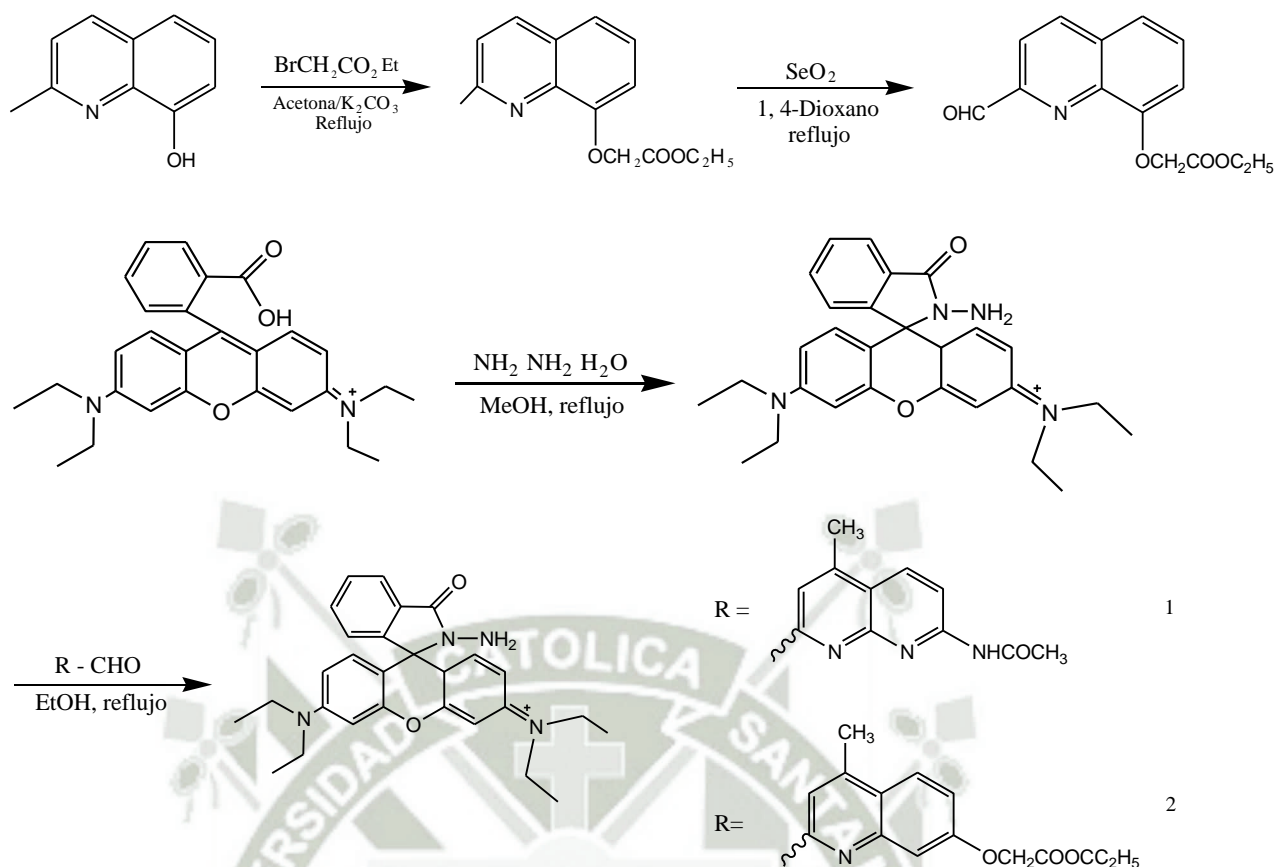


Fig. 7. Síntesis del quimiosensor³⁴ para Al³⁺ y Cu²⁺.

2. Las vías de síntesis de nuevos derivados de thiazol³⁵, se muestran en la figura 8. El aldehído correspondiente, tal como 2- (2-metoxietoxi) benzaldehído donde se añadió ácido rubeánico en 20 ml de DMF, que después se sometió a reflujo durante 20 h. Después se evaporó el disolvente, obteniendo el producto bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo-hexano (2: 1) como eluyente para dar el compuesto 1 como un polvo amarillo con un rendimiento 34%. Para el compuesto 2, el aldehído correspondiente 2- [2- (2-metoxietoxi) etoxi] benzaldehído, se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito. Los compuestos 1 y 2 se caracterizaron por 1H NMR, 13C NMR y espectroscopia de masas FAB de alta resolución.

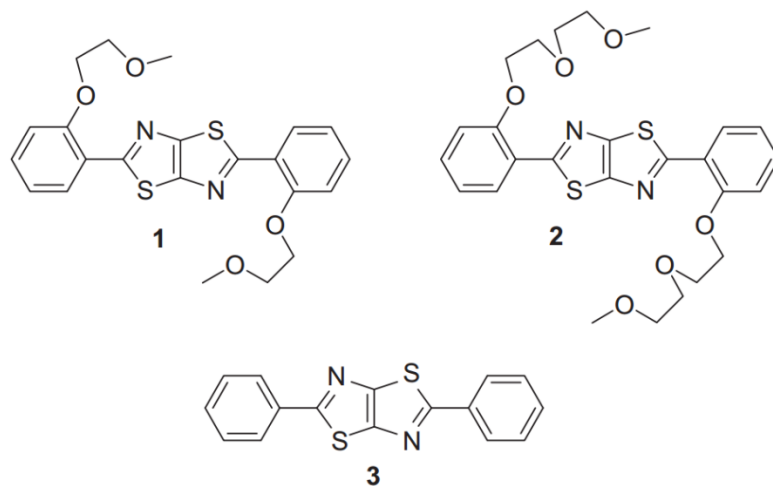


Fig. 8. Estructuras de derivados de tiazol³⁵.

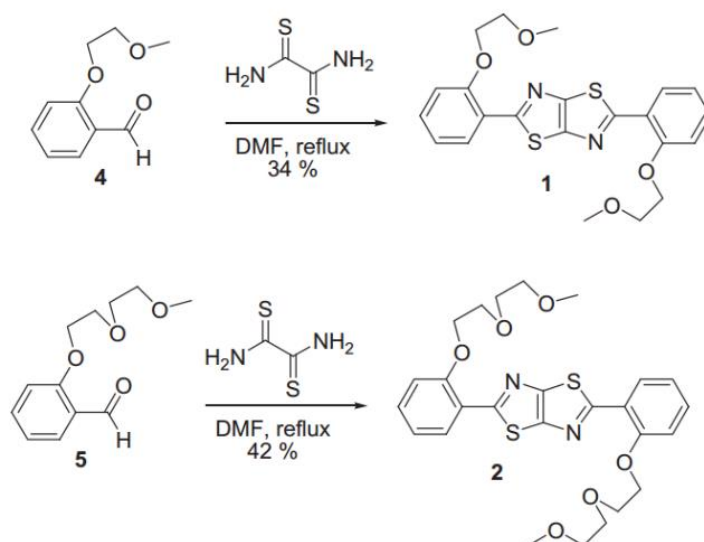


Fig. 9. Ruta de síntesis de los derivados de tiazol³⁵.

- Se preparó una mezcla que contiene salicilaldehído (0,02 ml, 0,2 mmol) y 3-aminopiridin-2 (1H) -ona (0,022 g, 0,2 mmol) en 3 mL de metanol se selló en un autoclave forrado con 25 mL de teflón y se calentó a 80 °C por 24 h, y después se dejó enfriar a la temperatura ambiente de forma natural (Fig. 10). Se formaron cristales en forma de bloque, que se lavaron con metanol y se secaron a temperatura ambiente, obteniendo el ligando HL³⁶ con un rendimiento de 85,3% (37 mg).

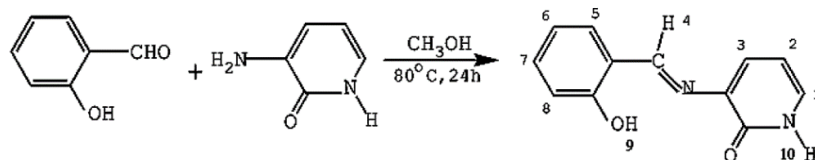


Fig. 10. Síntesis del quimiosensor HL³⁶.

4. Py-IM es un fluorescente anfifílico³⁷ que contiene una cadena de alquilo que actúa como un puente entre una unidad de pireno y una del grupo imidazol catiónico. Para su realización se preparó la solución 1 (200,00 mg, 0,48 mmol) y 1-metilimidazol (0,12 ml, 1,42 mmol) en 15 mL de acetonitrilo anhidro, luego se calentó a reflujo durante 48 h bajo nitrógeno. Después de la eliminación del disolvente, apareció un precipitado amarillo. El producto obtenido se lavó con éter dietílico y se secó bajo presión reducida para conseguir obtener un polvo amarillo de 0,212 g y un rendimiento. La ruta de síntesis de Py-IM es:

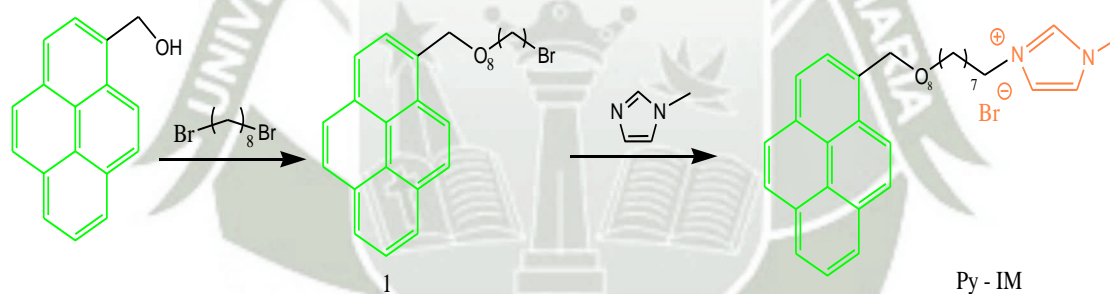


Fig. 11. Síntesis del derivado del monopireno³⁷.

CAPITULO II

II. MATERIALES Y METODOS

1. Materiales, Reactivos y Equipos

Para la realización del presente trabajo de investigación, se utiliza agua destilada ($1,0 \mu\text{S cm}^{-1}$ a 20°C) y agua ultrapura. Todos los reactivos que se utilizaron en la preparación de soluciones³⁸ para el estudio colorimétrico fueron de calidad p.a. o para síntesis, así mismo fue con todos los solventes que se necesitaron para el procedimiento, como, cloroformo (CHCl_3), etanol ($\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$), metanol (CH_3OH), acetonitrilo (C_2HN), hexano (C_6H_{14}), acetato de etilo ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$). La Rodamina B fue adquirida de la casa ICN Biomedicals, su estructura se presenta en la Fig. 12.

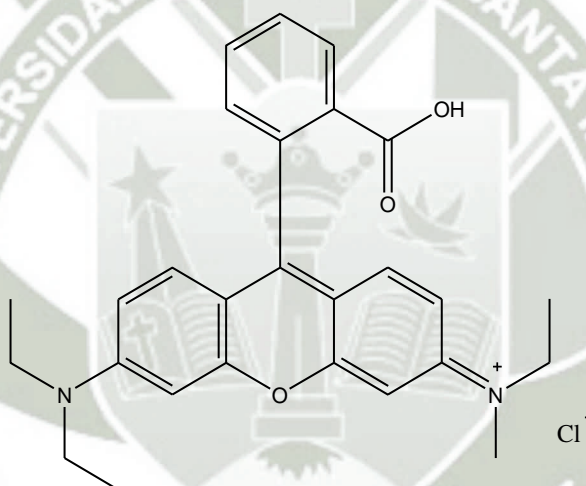


Fig. 12. Estructura de la Rodamina B

Para corroborar el pH de las distintas soluciones stock, se usó un pH-metro de Methrom, así mismo se utilizaron pipetas, probetas, y micropipetas de rangos adecuados para la medición de los volúmenes requeridos.

2. Planteamiento operacional

2.1. Síntesis del Primer Fluoróforo

2.1.1. Esquema sintético para el Primer Fluoróforo (A)

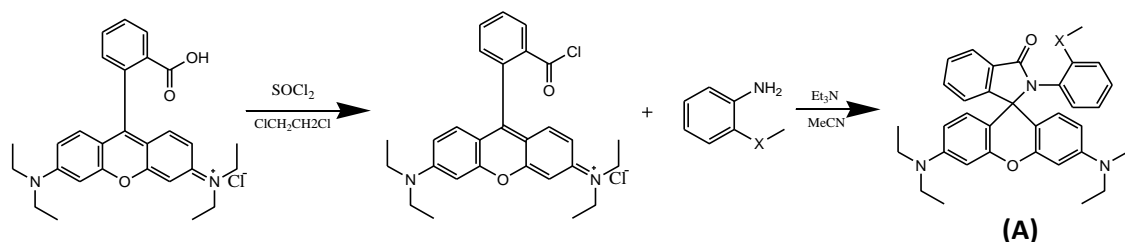
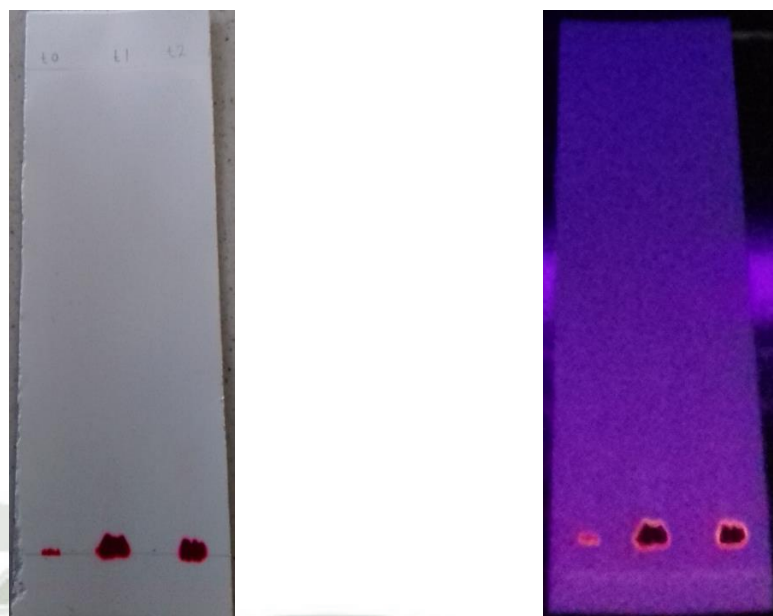


Fig. 13. Síntesis del cloruro de Rodamina

2.1.2. Proceso de Síntesis del Primer Fluoróforo

Se preparó una solución con 0.25 g de Rodamina B y 5 mL de cloroformo, se llevó a reflujo con 0.5 mL de cloruro de tionilo por un periodo de 4h, en campana extractora y control de temperatura (no mayor a 50°C). Antes de realizar la mezcla de reactivos a reflujo, se tomó una pequeña alícuota con un capilar para sembrar una placa de sílica-gel para TLC (Cromatografía en capa fina); tomando tiempos (t_0 , $t_{1/2}$ de la reacción, t_{final}) con la finalidad de identificar el mecanismo de la reacción de la síntesis a desarrollar. Para la fase móvil se usó cloroformo y como revelador, la lámpara UV.

Para remover el exceso de cloruro de tionilo con el propósito de obtener cloruro de Rodamina B, se usó el rotavapor. Se obtuvo un producto de consistencia viscosa. El cloruro de Rodamina B obtenido se disolvió con 5 mL de acetonitrilo, en cama de hielo y fue almacenado a 4°C . Posteriormente se preparó 1.25 mL de solución de acetonitrilo de trietilamina, para lo que se tomó $700\mu\text{L}$ de trietilamina y se adicionó $100\mu\text{L}$ de o-anisidina gota a gota. La mezcla obtenida fue sometida a reflujo por 6 horas y se enfrió en baño de hielo.



CORRIDA DE TLC UV LEJANO (366 nm)

Fig. 14. Placa de TLC sembrada con el producto de la síntesis, donde se puede apreciar que la mezcla no se separa de la línea de siembra.

A modo de ver si la reacción se daba de manera completa se realizó una corrida por cromatografía en capa fina, usando como fase móvil 5 mL de cloroformo; para el revelado se utilizó una lámpara de UV, como se observa en la Fig. 14.

La mezcla obtenida se vertió en 50 mL de agua fría. Finalmente para concluir la síntesis se realizó una extracción líquida-líquida con etil acetato y se secó con Na_2SO_4 anhidro.

La fase orgánica fue concentrada, utilizando un rotavapor del pabellón F, aula 301 perteneciente al área de química orgánica de la Universidad Católica de Santa María.

Finalmente, dicha fase, fue reconstituida con 10 mL de cloroformo para poder realizar la purificación del producto de la síntesis realizada, siendo utilizada la técnica de cromatografía en columna a presión moderada usando como fase móvil cloroformo y etanol (9:1), con la finalidad de aumentar la polaridad del eluyente, ya que anteriormente no se había podido apreciar una separación considerable entre los compuestos constituyentes del producto de la síntesis.

A la par se sembró por triplicado en una placa de TLC a modo de comparar con los productos obtenidos de la cromatografía en columna a presión moderada. El proceso de síntesis se puede apreciar en la Figura 15.



Se coloca la sílica gel en el embudo de forma que haya un llenado uniforme y compacto. Luego se humedece con la fase móvil sin formar burbujas.



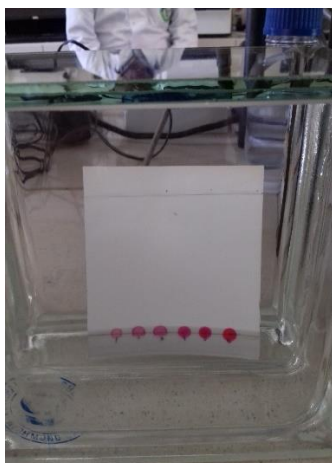
Se colocó el producto de la síntesis sobre la sílica gel de la columna cromatográfica para que pase por ésta y comencemos con la purificación



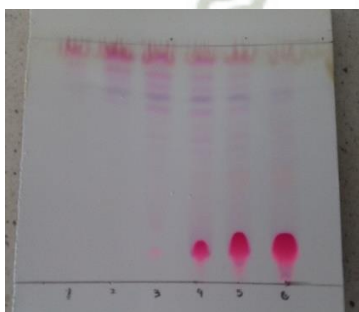
Se recolecta en tubos de ensayo todo lo que arrastre la columna cromatográfica, en éste caso según la variedad de color



Los tubos recolectados de la purificación fueron 8, se puede apreciar que al comienzo son casi transparentes y van cambiando e intensificando



Se realiza el sembrado de la placa de TLC para poder observar si hay separación y que fracciones se pueden asociar según la posición de las manchas que aparecerán durante el revelado



Placa de TLC con la corrida de las 8 fracciones

Fig. 15. Proceso de purificación del producto obtenido de la síntesis

Para una mejor separación de los compuestos presentes en la placa de TLC, se cambió la fase móvil con la que se estaba trabajando y se procedió a tomar una alícuota del producto de la reacción para evitar el problema de cometas como se puede apreciar en la Fig. 15., obteniendo mejores resultados.



Fig. 16. Placa de TLC con FM acetato de etilo:metanol (9:1)

Las fracciones obtenidas de la purificación se guardaron debidamente rotuladas. Solo 4 de las 8 fracciones fueron enviadas a la Universidad Autónoma de México, para la realización de los análisis de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y Espectroscopía Infrarroja (IR).

2.2. Síntesis del Segundo Fluoróforo (A)

2.2.1. Nuevo Esquema Sintético para el Segundo Fluoróforo

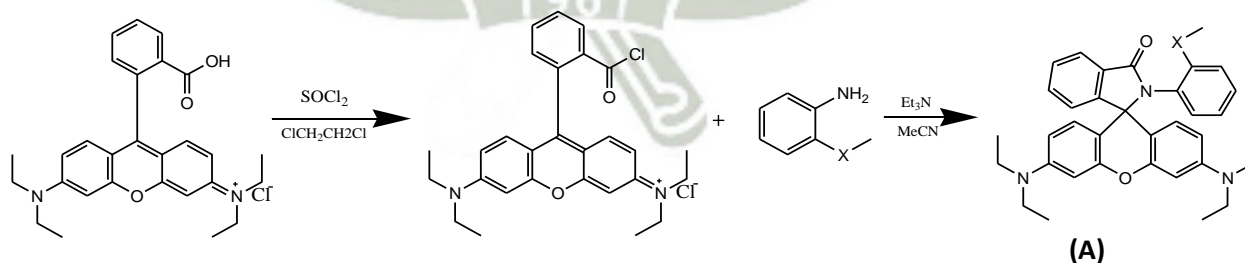


Fig. 17. Síntesis de cloruro de Rodamina

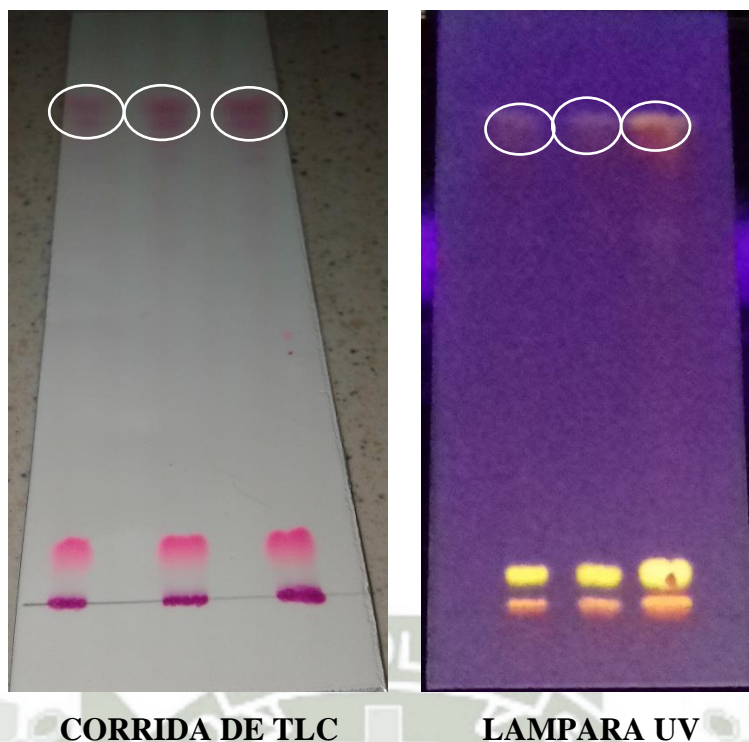
2.2.2. Proceso de síntesis del Segundo Fluoróforo

Se preparó una solución con 0.25 g de Rodamina B y 5 mL de cloroformo, se llevó a reflujo con 0.5 mL de cloruro de tionilo por un periodo de 8h, en campana extractora y control de temperatura (no mayor a 70⁰ C).

Antes de realizar la mezcla de reactivos a reflujo, se tomó una pequeña alícuota con un capilar para sembrar una placa de sílica-gel para TLC; tomando tiempos (t 0, t 1/2 de la reacción, t final) con la finalidad de identificar el mecanismo de la reacción de la síntesis a desarrollar. Para la fase móvil se usó cloroformo y como revelador, la lámpara UV. Para remover el exceso de cloruro de tionilo con el propósito de obtener cloruro de Rodamina B, se usó el rotavapor para secar la muestra. Obtuve un producto de consistencia viscosa.

El cloruro de Rodamina B obtenido se disolvió con 5 mL de acetonitrilo, en cama de hielo y fue almacenado a 4⁰C. Se preparó 1.25 mL de solución de acetonitrilo de trietilamina (0.5 g) y 0.105 g de o-anisidina será adicionado gota a gota. La mezcla obtenida fue sometida a reflujo por 4 horas y se enfrió en baño de hielo. A modo de ver si la reacción se daba de manera completa se realizó una corrida por cromatografía en capa fina, como se muestra en la Imagen 3, usando como fase móvil 4.5 mL de acetato de etilo y 0.5 de etanol (9:1).

Luego la mezcla obtenida se vertió en 50 mL de agua fría. Al concluir la síntesis se realizó una extracción líquida-líquida con etil acetato y se secará con Na₂SO₄ anhidro. Finalmente se concentró la fase orgánica con la utilización de un rotavapor y la fase cruda se guardó por si fuera necesario algún análisis posterior.



En la Fig. 18, podemos apreciar mayor cantidad de manchas en la placa de TLC, lo que podría interpretarse como la presencia de más de un compuesto en el producto de la síntesis. También se podría decir que nuestro producto de interés se encuentra en la parte superior de la placa, evidenciando una coloración fucsia violeta.

En el caso de ésta Segunda síntesis no se realizaron análisis de RMN debido que al recibir los resultados de la Primera síntesis se pudo apreciar que el anillo aromático proveniente del xanteno presentaba ruptura, ya que el espectro no se apreciaba la señal característica en la zona donde generalmente deberían aparecer dichos anillos. Procediendo a cambiar la metodología, la cual será explicada en la síntesis del Tercer fluoróforo.

2.3. Síntesis del tercer fluoróforo (B)

Se modificó el proceso de síntesis cambiando ciertos reactivos utilizados en las anteriores síntesis realizadas. Para el cual se propone un esquema diferente.

2.3.1. Esquema del Tercer fluoróforo

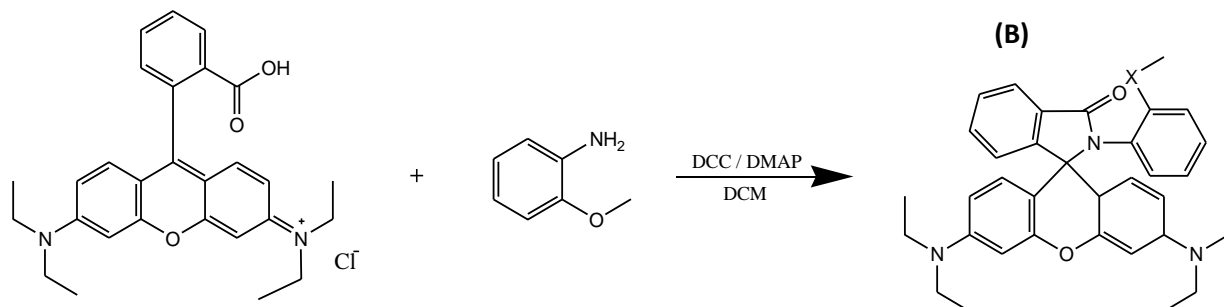


Fig. 19. Proceso de síntesis de la modificación de la Rodamina B

Para el desarrollo de la síntesis fue necesario disolver la Rodamina B en 50 mL de diclorometano y enfriar a 0° C en baño de hielo, se añadió el DDC (dicyclohexylmethanedimimine) disuelto en 20 ml de diclorometano frío y fue agitado por una hora. En un balón de tres bocas de 250 mL se disolvió la 2-metoxianilina (σ anisidina), el DMAP (4-(dimetilamino) piridina) en 30 mL de diclorometano.

Luego se colocó la mezcla anterior en una pera de decantación y finalmente se añadió gota a gota sobre ésta la primera mezcla, agitándose por 72 horas a temperatura ambiente. Después de la reacción, el precipitado formado se removió por filtración y el filtrado obtenido se secó por concentración en el rotavapor. El producto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con sílica gel 60, utilizando como fase móvil hexano: acetato de etilo (70:30) un volumen de 200 mL.

La identidad del compuesto se verificó por TLC (cromatografía en capa fina) y RMN (Resonancia Magnética Nuclear). Al realizar el sembrado en la placa de TLC de la tercera síntesis realizada, tuvo por conveniente que se pruebe con dos fases móviles diferentes, como se aprecia en la Fig. 20.

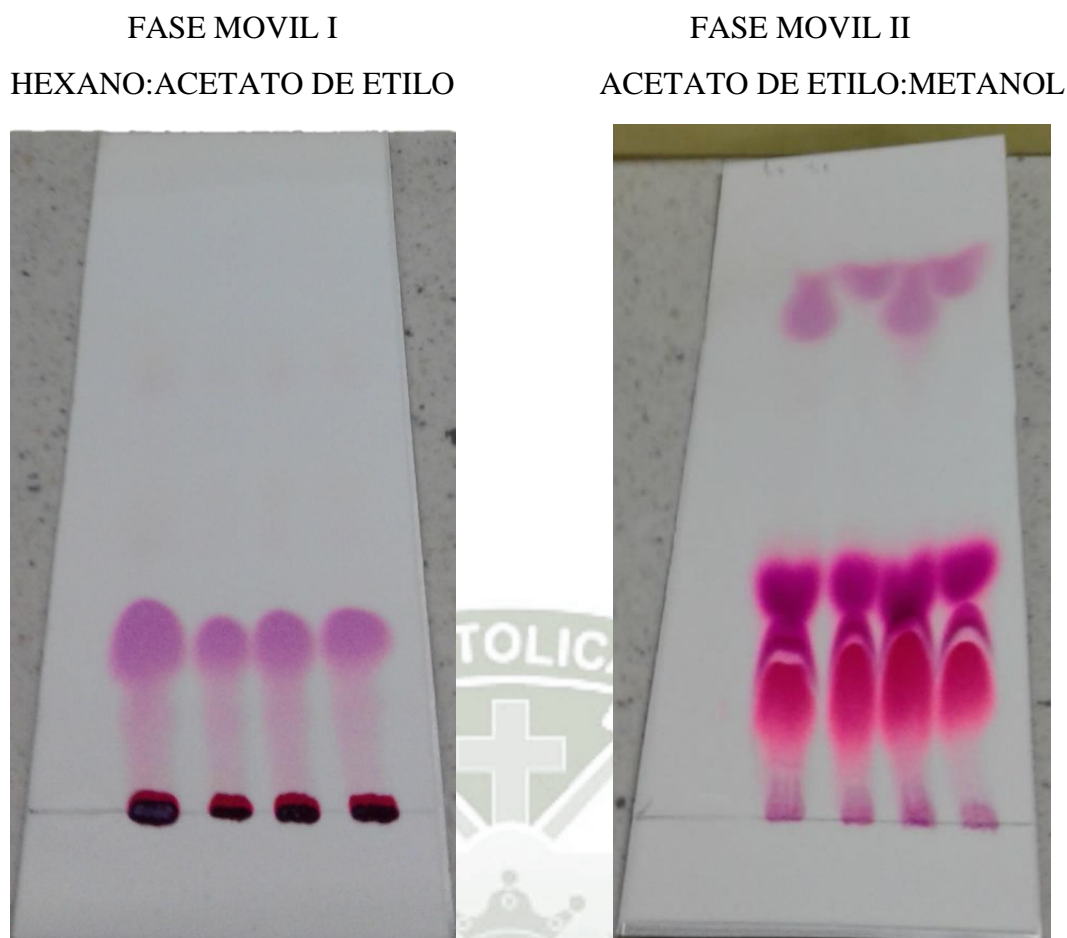


Fig. 20. Placa de TLC sembrada con el tercer fluoróforo en diferentes fases móviles.

En la Fig. 20, se puede apreciar un mancha muy pronunciada de color lila en ambas placas, las cuales fueron apareciendo con el pasar de los minutos, es por ello, que se realizó el raspado de dichas manchas presentes en la placa de TLC a mayor altura, evidenciando que posiblemente el producto de interés reacciona en presencia de algún componente presente en la placa.

2.4. Preparación de soluciones stock

Para la preparación de las soluciones stock, se procedió a pesar en viales las cantidades calculadas; haciendo uso de una balanza analítica Ohaus Pioneer PA-124, previamente verificada; luego se transfirió el contenido a fiolas de 5 mL de capacidad, disolviendo el contenido con agua ultrapura, llevando seguidamente la fiola a un baño de ultrasonido

Ultrasons JP Selecta por espacio de 5 a 10 minutos, según requiera la muestra, y finalmente se enrazó, tapó y guardó adecuadamente para su posterior uso.

Tabla 1. Cationes usados para el estudio colorimétrico.

Metales	
Cobre	Cadmio
Mercurio	Plata
Cromo III	Manganeso
Vanadio	Zinc
Hierro III	Arsénico
Cobalto	Plomo
Níquel	Boro
Aluminio	Estroncio
Calcio	Bario

Para preparar la solución stock a diferentes concentraciones de los interferentes, se procedió de manera similar a lo indicado para las demás soluciones. Los cationes que se utilizaron fueron los siguientes:

Tabla 2. Aniones usados para analizar interferentes.

Interferentes
CaOH HPO ₄ ⁼
SO ₄ ⁼
F ⁻
I ⁻
CN ⁻

CAPITULO III

III. RESULTADOS

1. Síntesis del Primer fluoróforo (A)

1.1. Esquema de síntesis para el Primer fluoróforo.

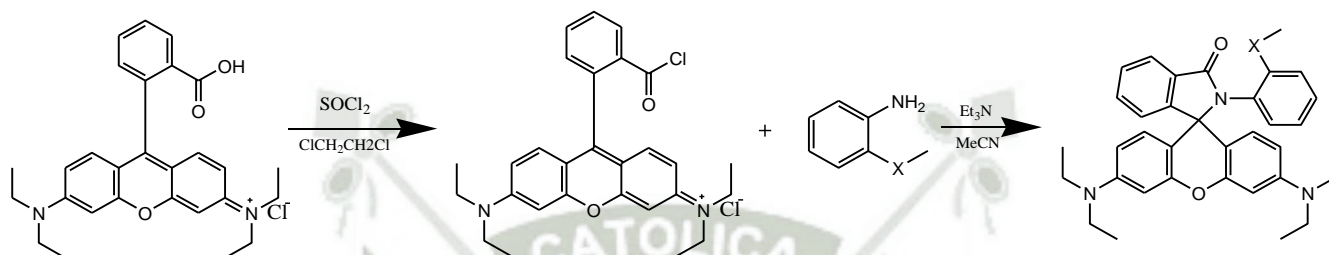


Fig. 21. Proceso de síntesis del cloruro de Rodamina

1.2. Identificación y Caracterización

1.2.1. Estudio por RMN

En el espectro que se presenta en la Fig. 20 se puede apreciar que en la región aromática no hay señales que indiquen la presencia de protones aromáticos. Sólo hay una señal a 7.3 ppm que es parte del cloroformo residual (CHCl_3) presente en el solvente deuterado que se utilizó (CDCl_3).

El hecho de que no haya señales aromáticas es un indicativo que la molécula propuesta (Fig. 22) no se ha formado y que las condiciones de reacción han sido muy drásticas o no adecuadas, de allí que no se ha formado el compuesto propuesto.

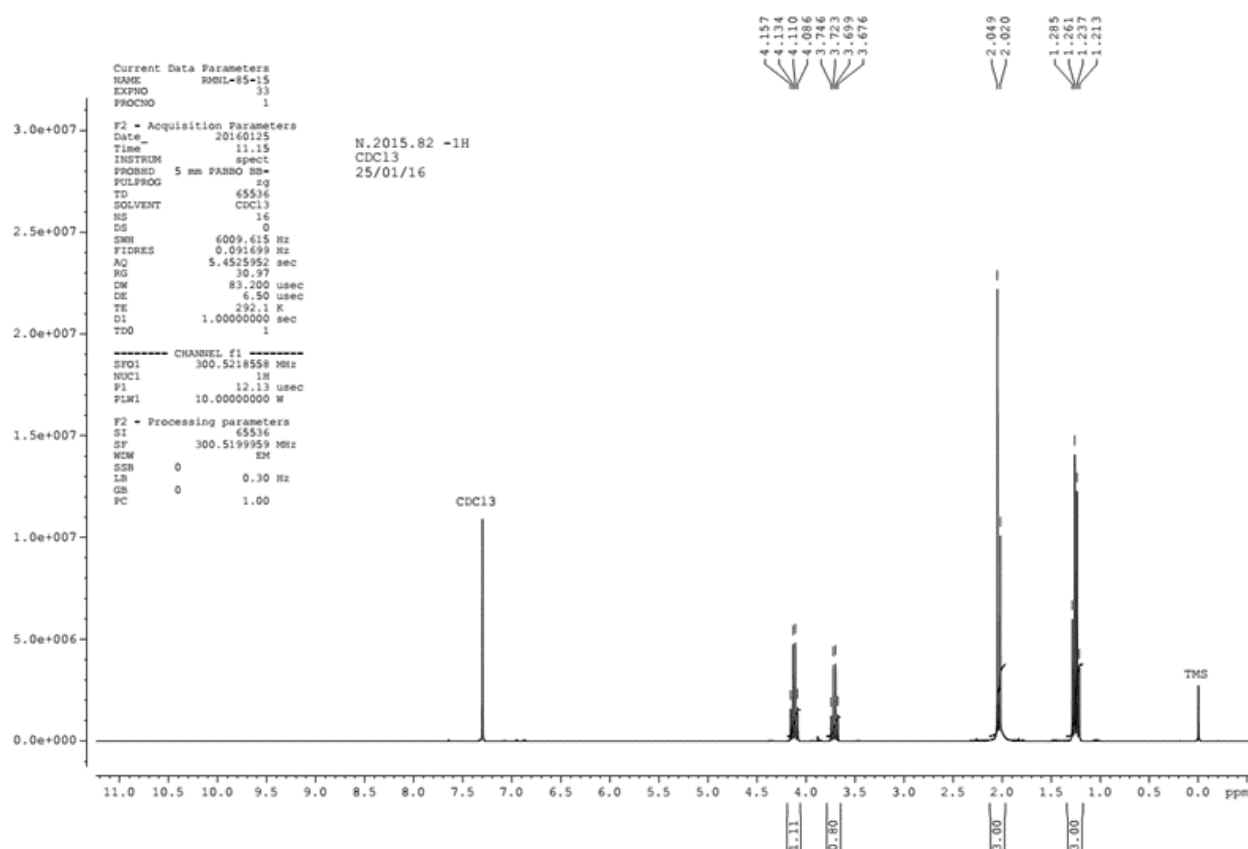


Fig. 22. Espectro de RMN de la primera fracción de la purificación de la síntesis del Cloruro de Rodamina.

1.2.2. Estudio por Espectroscopía IR

La Fig. 23 Presenta el espectro FT – IR del producto obtenido, para su identificación el espectro se dividió en dos zonas:

- i. Una comprendida ente 1400 – 500 cm^{-1} , la cual corresponde a la denominada zona de la huella dactilar, caracterizada por presentar las vibraciones, tensiones y flexiones de los enlaces característicos de la molécula, que la identifican inequívocamente.
- ii. La zona de los grupos funcionales está comprendida entre 3700 – 1500 cm^{-1} , la señal de intensidad fuerte (s) comprendida entre 2972 -2883 cm^{-1} corresponde al grupo

amino del tipo secundario, la señal fuerte (s) a 3466 cm^{-1} indica la presencia de un grupo oxhidrilo.

iii. El espectro IR hace suponer que hay presencia de grupos oxhidrilo y cadenas alifáticas, pero no hay indicios de enlaces aromáticos, corroborando lo mencionado en la parte de espectroscopia por RMN.

Con este primer experimento se concluye que el utilizar cloruro de tionilo atacando a la Rodamina para posterior reacción con o-anisidina, no se obtiene el producto deseado.

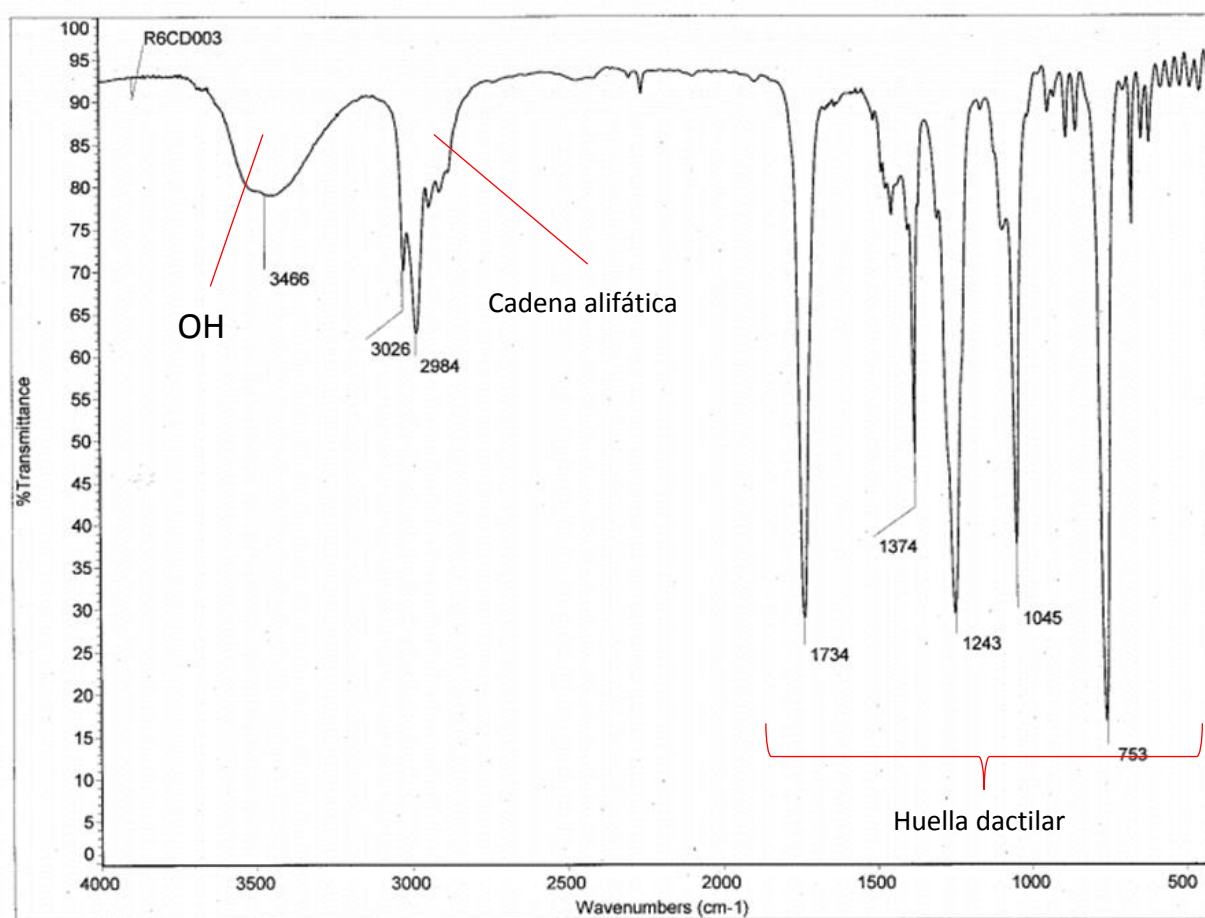


Fig. 23. Espectro FT – IR de la primera fracción de la purificación de la síntesis del Cloruro de Rodamina.

No se realizaron más pruebas dado que al momento de interpretar el análisis de RMN, se pudo deducir que el anillo aromático presente en el compuesto se había roto producto de la fuerza energética de la reacción.

1.3. Síntesis del Segundo fluoróforo

1.3.1. Nuevo esquema para la síntesis del segundo fluoróforo (A)

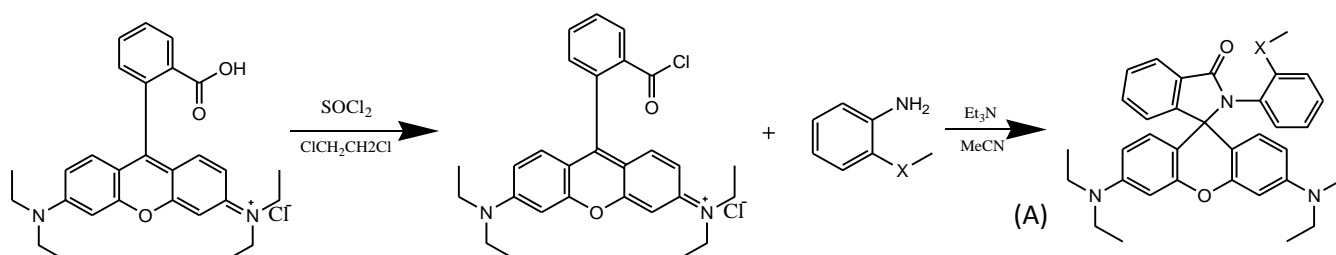


Fig. 24. Proceso de síntesis para cloruro de Rodamina

1.3.2. Identificación y Caracterización

En este caso, no se realizó ningún tipo de estudio debido que en la interpretación del análisis de RMN de la primera molécula sintetizada, se pudo apreciar que el anillo procedente de la Rodamina B no se encontraba presente en el producto final de la síntesis realizada, posiblemente por la fuerza energética de la reacción. Dado que al realizar la primera y segunda síntesis se utilizaron el mismo procedimiento y por ende los mismos reactivos, no se realizaron más pruebas.

A diferencia del esquema anterior, aquí se trabajó más tiempo. Sin embargo, cuando se comparó la placa de TLC de este con el anterior, el resultado fue idéntico, por lo que se decide no continuar con este esquema pues el resultado es el mismo.

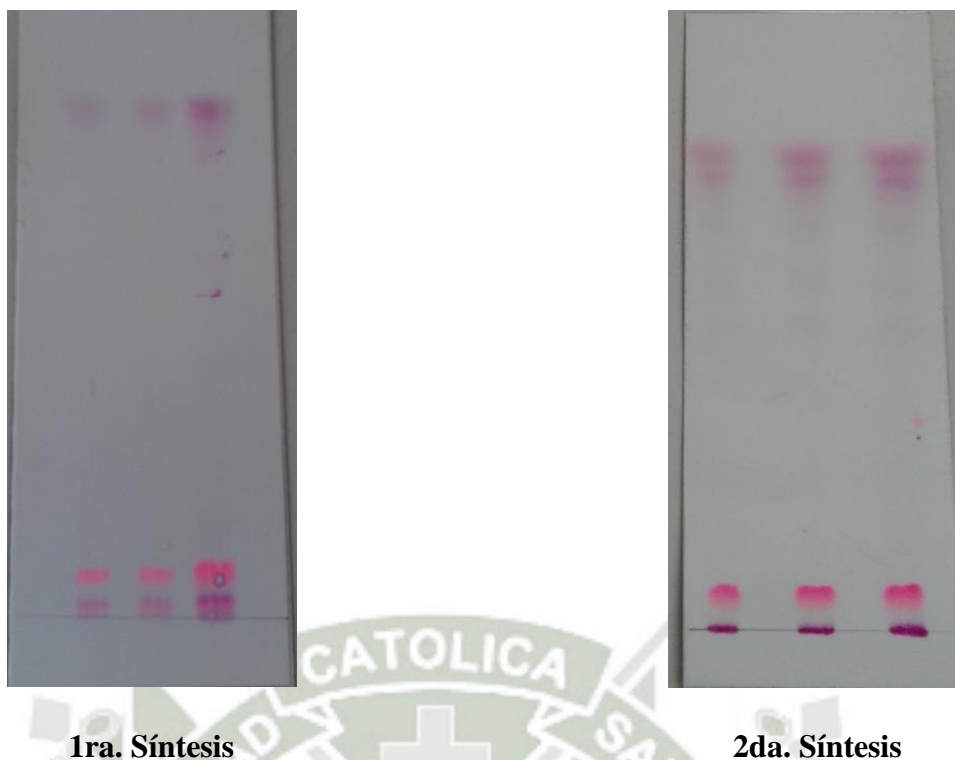


Fig. 25. Comparación de placas de TLC entre la Primera y la Segunda síntesis

1.4. Síntesis del Tercer fluoróforo

El tercer esquema se hizo de acuerdo a lo que está en la Fig. 26.

1.4.1. Esquema de síntesis para el Tercer fluoróforo

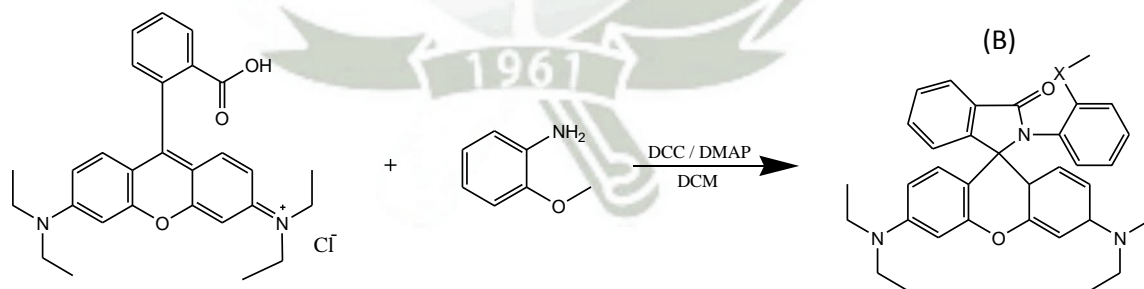


Fig. 26. Proceso de síntesis del Tercer fluoróforo.

Puesto que los dos esquemas anteriores no eran los más adecuados se decidió optar por usar otra reacción.

El uso de DCC ($C_{13}H_{22}N_2$) en presencia de DMAP ($C_7H_{10}N_2$), utilizando diclorometano como medio de la reacción. El DCC, es un reactivo útil que permite el acoplamiento entre un grupo amino y un grupo carboxílico para formar una amida. Es un esquema clásico en la obtención de aminoácidos y consideramos que sería de utilidad en nuestro esquema.

Muchas veces el uso de DCC requiere de DMAP como reactivo activante que permite el adecuado acople entre el grupo amina y el grupo ácido.

Se procedió a hacer la reacción, siguió por TLC usando hexano y acetato de etilo como solventes para la fase móvil, y se observó que efectivamente había reacción después de 72 horas y como se puede apreciar en la placa de TLC se evidencia la presencia de varios productos, uno de ellos aparece luego de unos segundos y se intensifica después un periodo muy corto de espera; por lo que se procede a efectuar una separación por cromatografía en columna. Producto de la cromatografía en columna se obtuvieron 15 fracciones incoloras, las cuales al momento de realizar cromatografía en capa fina se pudo observar que presentaban la misma mancha a la misma altura, por lo que se unieron dichas fracciones y fueron secadas en el rotavapor para realizar las pruebas cualitativas que mencionamos más adelante.

Al haber la presencia de un anillo tipo Rodamina y que al probar con soluciones ácidas, algunas pruebas dieron positivas virando de incoloro a fucsia y en medio alcalino pierde color, esto evidencia una gran probabilidad que haya anillos aromáticos y tomando en cuenta que se hizo la separación cromatográfica y se obtuvo un producto bastante puro (de acuerdo a la cromatografía en capa fina) se procede a hacer los ensayos cualitativos con diferentes iones metálicos.

Este experimento tiene como objetivo evidenciar la afinidad de la molécula por Al (III) y cianuro (-1).

1.4.2. Estudio colorimétrico del ligando con diversos cationes

Para ésta síntesis se realizaron varias pruebas con la finalidad de evidenciar la afinidad de la molécula sintetizada por ciertos cationes. Lo primero que se realizó fue un raspado de la placa de sílica gel en donde se evidenciaba la aparición de coloración luego de un periodo corto de tiempo. Para ellos se prepararon soluciones en base del raspado que se

hizo para poder probar si reaccionaba en presencia de ciertos metales, obteniendo los siguientes resultados en la Tabla 3:

Tabla 3. Estudio colorimétrico de la tercera molécula sintetizada.

Metales	Reacción
Cobre	negativo
Mercurio	positiva/negativa
Cromo III	negativo
Vanadio	negativo
Hierro III	negativo
Cobalto	positiva/negativa
Níquel	negativo
Aluminio	negativo
Cadmio	negativo
Plata	negativo
Manganeso	negativo
Zinc	negativo
Arsénico	negativo
Plomo	negativo
Boro	negativo

En la Tabla 4, se puede apreciar que los metales con mayor afinidad con la molécula sintetizada fueron el Cu^{2+} y Hg^{2+} , ya que la solución mostró un fenómeno colorimétrico, que fue apreciable a simple vista.



Fig. 27. Fenómeno colorimétrico como respuesta de la molécula sintetizada en presencia de Co^{2+} y Hg^{2+} .

Al obtener posibles resultados positivos procedimos a realizar más pruebas. Para ello se prepararon soluciones stock de diferentes estándares de metales a una concentración de 10 ppm, presentado la siguiente tabla:

Tabla 4. Estudio colorimétrico de la tercera molécula en presencia de cationes a una concentración de 10 ppm y CN^-

Metales	Reacción	Presencia de CN^-
Cobre	positiva con 20 μl	positiva
Mercurio	positiva con 20 μl	positiva
Cromo III	positiva con 10 μl	positiva
Vanadio	positiva con 20 μl	positiva
Hierro III	positiva con 20 μl	positiva
Cobalto	positiva con 20 μl	positiva
Níquel	positiva con 20 μl	positiva
Aluminio	positiva con 20 μl	positiva
Cadmio	positiva con 20 μl	positiva
Plata	positiva con 20 μl	positiva

Manganeso	positiva con 20 μl	positiva
Zinc	positiva con 20 μl	positiva
Arsénico	positiva con 20 μl	positiva
Plomo	positiva con 20 μl	positiva
Boro	negativa	negativa

En la Tabla 4 se puede apreciar que, el cromo III reacciona con la molécula con 10 μL , mientras que todos los demás metales reaccionan con 20 μL a excepción del boro, que no reacciona ni con 10 ni 20 μL . Luego de presenciar el fenómeno colorimétrico que presentan las soluciones que puede apreciarse a simple vista; procedimos a añadir la misma cantidad de KCN a una concentración de 10 ppm y pudimos observar que existe una pérdida de coloración en la solución bastante significativa. Evidenciando afinidad de la molécula por el anión cianuro en presencia de ciertos cationes.

Para descartar que el medio en el que se encuentre los metales pueda representar un interferente se realizaron más pruebas:

Tabla 5. Estudio colorimétrico de la tercera molécula en presencia de soluciones ácidas a diferentes concentraciones y KCN

		Muestra		
		500 μL	1000 μL	KCN
HCl	0.1 M	positivo	positivo	positivo
	1 M	positivo	positivo	positivo
HNO₃	0.1 M	positivo	positivo	positivo
	1 M	positivo	positivo	positivo

Al revisar la composición de los estándares con los que se trabajaron, se pudo concluir que el producto de la síntesis reacciona en presencia de ácido; por lo tanto, todos los estándares usados se encuentran en medio ácido, evidenciando una clara reacción en medio ácido al estar en contacto con el producto de la síntesis. El único que no presentó reacción fue la solución estándar de boro, a pesar de encontrarse en medio ácido. Finalmente se procedió a añadir una solución de cianuro de potasio en una concentración de 10 ppm, evidenciando una pérdida de color al estar en contacto con las soluciones anteriormente mencionadas, tomando en consideración que el KCN se

encuentra a un pH bastante alcalino, podemos decir, que la molécula sintetizada presenta una coloración fucsia en medio ácido y en medio alcalino tiene una notable pérdida de color.



Fig. 28. Batería de metales en presencia de la molécula sintetizada en medio ácido observado en la lámpara UV.

En la Fig.28 se puede observar que la presencia de ácido en el medio representa un interferente, es por ello que se optó por trabajar con cloruros y descartar los nitratos.

Al quedar descartados los nitratos se prepararon soluciones stock de cloruros a una concentración de 10 ppm de un bloque de metales:

Tabla 6. Estudio colorimétrico de la tercera molécula en presencia de soluciones de cloruros metálicos y KCN

Metales	Reacción	KCN
Zinc	positiva/negativa	positivo
Aluminio	Positiva	positivo
Cobre	positiva/negativa	positivo
Calcio	negativa	negativo
Plomo	negativa	negativo
Bario	negativa	negativo
Mercurio	negativa	negativo
Estroncio	negativa	negativo
Cadmio	negativa	negativo

En la Tabla 6 se aprecia que la molécula sintetizada presenta cierta afinidad para zinc y cobre, sin embargo para aluminio mostró un fenómeno colorimétrico mucho más evidente con una coloración apreciable a simple vista, que se pierde al entrar en contacto con el KCN.

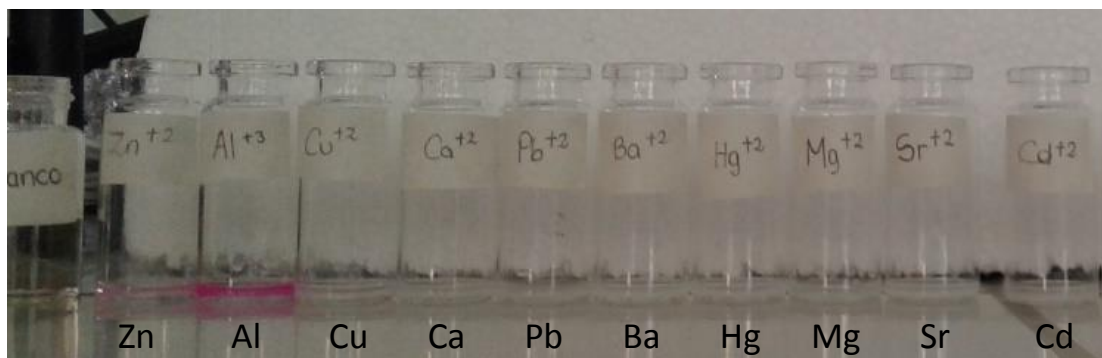


Fig. 29. Fenómeno colorimétrico que evidencia afinidad por Al^{3+} .

Presenta ligera coloración rosa tenue para cobre y zinc, mientras que es evidente que posee afinidad por éstos metales pero evidencia mayor intensidad en el cambio de coloración al estar en contacto con aluminio, virando a un fucsia intenso. Es por ello que fue necesario preparar soluciones buffer para ver el comportamiento de la molécula sintetizada a diferentes condiciones de pH, la siguiente tabla muestra los resultados:

Tabla 7. Estudio colorimétrico de la tercera molécula en presencia de cationes a diferente pH

Síntesis		pH		
		3.68	4	7
Aluminio	10 ppm	negativo	negativo	negativo
	1000 ppm	positivo	negativo	negativo
KCN	10 ppm	negativo	negativo	negativo
	1000 ppm	positivo	negativo	negativo

En la Tabla 7, se puede apreciar que la solución buffer genera que la molécula sintetizada no evidencie el fenómeno colorimétrico cuando se encuentra a pH 4 y 7,

mientras que a 3.68 si presenta el viraje de color. Podríamos decir que el pH ideal para evidenciar reacción es a 3.68, pH al cual se encuentra sin necesidad de modificar pH.

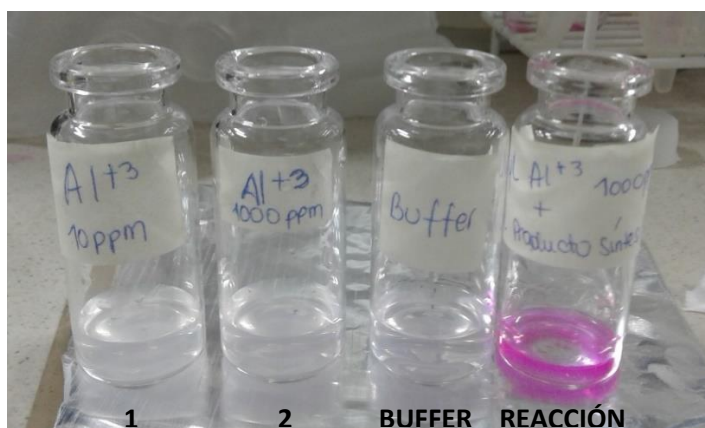


Fig. 30. Molécula sintetizada en presencia de solución buffer y aluminio.

El la Fig. 30, podemos apreciar cuatro viales, los cuales son soluciones preparadas de aluminio en presencia de buffer, ambas dieron negativo en presencia de la solución tampón; mientras que la solución que no está con el buffer si presenta reacción positiva, evidenciando que la molécula sintetizada presenta una coloración intensa al estar en presencia de aluminio 1000 ppm .

Se realizó una prueba para analizar interferentes:

Tabla 8. Interferentes

Interferentes	
CaOH^-	negativa
HPO_4^-	negativa
SO_4^-	negativa
F^-	negativa
I^-	negativa
CN^-	positiva

En la Tabla 8 se puede apreciar que el producto de la síntesis fue probado con diferentes interferentes, a los cuales solo dio positivo a CN^- , evidenciando una pérdida de color de las soluciones antes coloreadas en presencia de Al^{3+} .

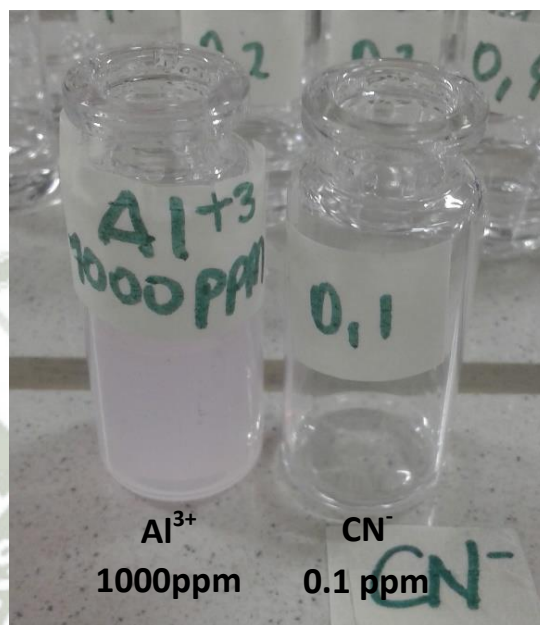


Fig. 31. Muestra de Al^{3+} en presencia de 0.1 ppm de KCN.

En la Fig. 31, se puede observar la pérdida de coloración de la solución de aluminio en presencia de KCN, evidenciando gran afinidad por el anión CN^- .

CAPITULO IV

IV. Conclusiones

1. El uso de cloruro de tionilo (SOCl_2) en la primera y segunda síntesis, provocó la ruptura de los anillos aromáticos presentes derivados de la Rodamina B, lo cual se vio evidenciado en los resultados del IR y la RMN.
2. Utilizando DCC ($\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2$) con DMAP ($\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2$) en diclorometano a 0°C , sugiere un adecuado acople entre el grupo amino y grupo ácido para la obtención de un nuevo derivado de Rodamina.
3. Uno de los reactivos de interés, producto del acople entre Rodamina B y o-anisidina puede separarse por cromatografía en columna usando sílica gel y como solventes, hexano y acetato de etilo.
4. El producto separado de acuerdo a la conclusión 3. Reacciona de forma positiva con Al (III), Cu (II) y Zn (III); sin embargo frente a la presencia del ion cianuro hay decoloración, lo que evidencia que el cianuro desplaza a los aniones metálicos.
5. De acuerdo a lo mencionado hay una fuerte evidencia que se ha obtenido un nuevo derivado de Rodamina B de acuerdo a las pruebas de TLC y los resultados positivos con los iones metálicos quedando pendiente la confirmación por RMN.

V. Recomendaciones

1. Realizar la confirmación estructural por la técnica de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) para los compuestos obtenidos.
2. Elaborar test paper a base de los productos obtenidos.
3. Sintetizar derivados similares para otros elementos.



VI. Bibliografía básica

1. Hem D. Geochemistry and aqueous chemistry of aluminum. *Kidney Int.* 1986; 29:S3-S7.
2. Bohrer D, Bertagnolli D, de Oliveira S, et al. Role of medication in the level of aluminium in the blood of chronic haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24 (4):1277-1281.
3. Andress D, Kopp JB, Maloney NA, Coburn JW, Sherrard DJ. Early deposition of aluminum in bone in diabetic patients on hemodialysis. *N Eng J Med* 1987; 316(6):292-6.
4. Alfrey A. Aluminum metabolism. *Kidney Int.* 1986; 29: S8-S11.
5. Brown O, Morgan L, Bhattacharya S, Johnson P, Minard G, Dickerson R. Potential aluminum exposure from parenteral nutrition in patients with acute kidney injury. *Ann Pharmacother.* 2008; 42(10):1410-1415.
6. Jaffe A, Liftman C, Glickman D. Frequency of elevated serum aluminum levels in adult dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 46(2):316-319.
7. Gane E, Sutton MM, Pibbus J, Hamilton I. Hepatic and cerebrospinal fluid accumulation of aluminium and bismuth in volunteers taking short course anti-ulcer therapy. *J Gastroenterol. Hepatol.* 1996; 11(10):911-915.
8. Rondeau V, Jacqmin-Gadda H, Commenges D, Helmer C, Dartigues JF. Aluminum and silica in drinking water and the risk of Alzheimer's disease or cognitive decline: findings from 15-year follow-up of the PAQUID cohort. *Am. J. Epidemiol.* 2009; 169(4):489-96.
9. Sjögren B, Ljunggren K, Almkvist O, Wolfgang F, Basun H. Aluminosis and dementia. *Lancet* 1994; 344:1154-1154.
10. Sanz P, Amoros E, Prat A, Izquierdo J, Nogue S. Aluminium exposure in children associated with industrial waste. *Lancet* 1992; 339:1488-1489.
11. Fernandez-Maestre, Roberto. Contaminación con aluminio en sangre en personas dializadas en dos hospitales de Colombia. *Rev. costarric. salud pública.* 2012, vol.21, n.2
12. Ruster M, Abendroth K, Lehmann G, Stein G. Aluminum deposition in the bone of patients with chronic renal failure-detection of aluminum accumulation without signs of aluminum toxicity in bone using acid solochrome azurine. *Clin. Nephrol.* 2002; 58(4):305-312.

13. Zitt E, Jäger C, Rosenkranz A, Eigner M, Kodras K, Kovarik J, et al. Use of cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism in Austrian dialysis patients--results of the Austrian cohort of the ECHO study. *Wien Klin. Wochenschr.* 2011; 123(1-2):45-52.
14. Drüeke TB, Lacour B, Touam M, et al. Effect of aluminum on hematopoiesis. *Kidney Int.* 1986; 29:S45-S48.
15. Alfrey AC. Dialysis encephalopathy. *Kidney Int.* 1986; 29(Suppl 18):S53-S57.
16. Kawahara M, Kato-Negishi M. Link between Aluminum and the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: The Integration of the Aluminum and Amyloid Cascade Hypotheses. *Int. J. Alzheimers Dis.* 2011:276393.
17. Van der Voet GB, Marani E, Tio S, de Wolff F.A. Aluminium neurotoxicity. *Prog. Histochem. Cytochem.* 1991; 23:235-42.
18. Exley C. Aluminium: lithosphere to biosphere (and back). *J Inorg Biochem* 2005; 99:1747-8.
19. Ojima K. Aluminum toxicity and tolerance in plant roots. *J Biochem Soc.* 1989; 61:34-8.
20. Nayak P. Aluminum: impacts and disease. *Environ Res* 2002; 89:101-15.
21. Cronan CS, Walker WJ, Bloom PR. Predicting aqueous aluminium concentrations in natural waters. *Nature* 1986; 324:140-3.
22. Berthon G. Aluminum speciation in relation to aluminum bioavailability, metabolism and toxicity. *Coord Chem Rev* 2002; 228:319-41.
23. Perl DP, Gajdusek DC, Garruto RM, Yanagihara RT, Gibbs CJ. Intraneural aluminum accumulation in amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism dementia of guam. *Science* 1982; 217:1053-5.
24. Perl DP, Brody AR. Alzheimer's disease: X-ray spectrometric evidence of aluminium accumulation in neurofibrillary tangle-bearing neurons. *Science* 1980; 208:297-9.
25. Jung JY, Han SJ, Chun J, Lee C, Yoon J. New thiazolothiazole derivatives as fluorescent chemosensors for Cr^{+3} and Al^{+3} . *Dye Pigment* 2012; 94:423-6.
26. Lu Y, Huang S, Liu Y, He S, Zhao L, Zeng X. Highly selective and sensitive fluorescent turn-on chemosensor for Al^{+3} based on a novel photoinduced electron transfer approach. *Org Lett* 2011; 13:5274-7.
27. Colin Baird, *Química Ambiental*. Editorial Reverté S. A. 2004.

28. L. Prodi, F. Bolletta, M. Montalti, N. Zaccheroni, Eur. J. Inorg. Chem. 1999.
29. M. Vásquez, L. Fabbrizzi, A. Taglietti, R. M. Pedrido, A. M. González-Noya, M. R. Bermejo, Angew. Chem. Int. Ed. 2004.
30. Lo que debiera saberse sobre la microscopía de fluorescencia (Zeiss). Cuarta Edición. H. M. Holz.
31. Chalfie M. et al. (1994) Green fluorescent protein as a marker for gene expression. Science. 263, 802-5.
32. Thermo Fisher, <https://www.thermofisher.com/pe/en/home/life-science/protein-biology/protein-biology-learning-center/protein-biology-resource-library/pierce-protein-methods/fluorescent-probes.html>
33. Ballou B. et al. (2004) Noninvasive imaging of quantum dots in mice. Bioconjug Chem. 15, 79-86.
34. Mingming Yu, Ruili Yuan, Caixia Shi, Wan Zhou, Liuhe Wei, Zhanxian Li, 1,8-Naphthyridine and 8-hydroxyquinoline modified Rhodamine B derivatives: "Turn-on" fluorescent and colorimetric sensors for Al³⁺ and Cu²⁺, Dyes and Pigments, Volume 99, Issue 3, December 2013
35. Ji Young Jung, Su Jung Han, Jihyun Chun, Chongmok Lee, Juyoung Yoon, New thiazolothiazole derivatives as fluorescent chemosensors for Cr³⁺ and Al³⁺, Dyes and Pigments, Volume 94, Issue 3, September 2012.
36. Wei-Hua Dinga, Dan Wang, Xiang-Jun Zhenga, Wan-Jian Ding, Jian-Quan Zhengc, Wei-Hua Mud, Wei Caoa, Lin-Pei Jin. A turn-on fluorescence chemosensor for Al³⁺, F⁻ and CN⁻ ions, and its application in cell imaging.
37. Lili Liua, Junmei Fana, Liping Dinga, Bing Zhub, Xinyan Huangb, Weiwei Gong, Yunhong Xinb, Yu Fang, A simple fluorophore/surfactant ensemble as single discriminative sensor platform: Identifying multiple metal ions in aqueous solution, mayo 2016.
38. Ortiz Romero, Derly, "Síntesis, caracterización y evaluación de la actividad antisolar in vitro de la 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona y de la 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona".
39. H. D. Durst / G. W. Gokel, Química Orgánica Experimental, editorial Reverté S. A. 1985.
40. Deanna Marcano y Masahisa Hasehawa. Fitoquímica Orgánica. Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico. Universidad Central de Venezuela, 2002.

41. Laurence M. Harwood & Christopher J. Moody. Experimental Organic Chemistry. Blackwell Scientific Publications.
42. Ma TH, Dong M, Dong YM, Wang YW, Peng Y. A unique water-tuning dualchannel fluorescence-enhanced sensor for aluminum ions based on a hybrid ligand from a 1, 10-binaphthyl scaffold and an amino acid. Chem Eur J 2010; 16; 10313-8.
43. Sun X, Wang YW, Peng Y. A selective and ratiometric bifunctional fluorescent probe for Al⁺³ ion and proton. Org Lett 2012; 14:3420-3.
44. Dong M, Dong YM, Ma TH, Wang YW, Peng Y. A highly selective fluorescence enhanced chemosensor for Al⁺³ in aqueous solution based on a hybrid ligand from BINOL scaffold and b-amino alcohol. Inorg Chim Acta 2012; 381:137-42.
45. Shi X, Wang H, Han T, Feng X, Tong B, Shi J, et al. A highly sensitive, single selective, real-time and “turn-on” fluorescent sensor for Al⁺³ detection in aqueous media. J Mater Chem 2012; 22:19296-302.
46. Han T, Feng X, Tong B, Shi J, Chen L, Zhi J, et al. A novel “turn-on” fluorescent chemosensor for the selective detection of Al⁺³ based on aggregation-induced emission. Chem Commun 2012; 48:416-8.
47. Sahana A, Banerjee A, Das S, Lohar S, Karak D, Sarkar B, et al. A naphthalenebased Al⁺³ selective fluorescent sensor for living cell imaging. Org Biomol Chem 2011; 9:5523-9.
48. Upadhyay KK, Kumar A. Pyrimidine based highly sensitive fluorescent receptor for Al⁺³ showing dual signalling mechanism. Org Biomol Chem 2010; 8: 4892-7.
49. Jiang X, Wang B, Yang Z, Liu Y, Li T, Liu Z. 8-Hydroxyquinoline-5-carbaldehyde schiff-base as a highly selective and sensitive Al⁺³ sensor in weak acid aqueous medium. Inorg Chem Commun 2011; 14: 1224-7.
50. EN PRESENTACION DE DATOS VIENE EL Y LA TESIS DOCTORAL DE DELGADO CAMÓN
51. J.Y. Noh, S. Kim, I.H. Hwang, G.Y. Lee, J. Kang, S.H. Kim, J. Min, S. Park, C. Kim, J. Kim, Solvent-dependent selective fluorescence assay of aluminum and gallium ions using julolidine-based probe, Dyes Pigments 99 (2013) 1016–1021.

52. S. Sen, T. Mukherjee, B. Chattopadhyay, A. Moirangthem, A. Basu, J. Marek, P. Chattopadhyay, A water soluble Al^{3+} selective colorimetric and fluorescent turn-on chemosensor and its application in living cell imaging, *Analyst* 137 (2012) 3975–3981.
53. Han, X. Liu, G.D. Prestwich, L. Zang, Fluorescent sensor for Hg^{2+} detection in aqueous solution, *Sens. Actuators B* 198 (2014) 274–277
54. V.K. Gupta, A.K. Jain, G. Maheshwari, H. Lang, Z. Ishtaiwi, Copper(II)-selective potentiometric sensors based on porphyrins in PVC matrix, *Sens. Actuators B* 117 (2006) 99–106
55. V.K. Gupta, A.K. Jain, P. Kumar, PVC-based membranes of NN'-dibenzyl-1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazacyclooctadecane as Pb(II)-selective sensor, *Sens. Actuators B* 120 (2006) 259–265
56. V.K. Gupta, A.K. Jain, P. Kumar, S. Agarwal, G. Maheshwari, Chromium(III)-selective sensor based on tri-o-thymotide in PVC matrix, *Sens. Actuators B* 113 (2006) 182–186.
57. Y.L. Zhang, L. Wang, H.C. Zhang, Y. Liu, H.Y. Wang, Z.H. Kang, S.T. Lee, Graphitic carbon quantum dots as a fluorescent sensing platform for highly efficient detection of Fe^{3+} ions, *RSC Adv.* 3 (2013) 3733–3738.
58. M. Schaferling, The art of fluorescence imaging with chemical sensors, *Angew. Chem. Int. Ed.* 51 (2012) 3532–3554.
59. V.K. Gupta, A.K. Singh, N. Gupta, Colorimetric sensor for cyanide and acetate ion using novel biologically active hydrazones, *Sens. Actuators B* 204 (2014) 125–135.
60. V.K. Gupta, N. Mergu, A.K. Singh, Fluorescent chemosensors for Zn^{2+} ions based on flavonol derivatives, *Sens. Actuators B* 202 (2014) 674–682.
61. H.M. Park, B.N. Oh, J.H. Kim, W. Qiong, I.H. Hwang, K.-D. Jung, C. Kim, J. Kim, Fluorescent chemosensor based-on naphthol–quinoline for selective detection of aluminum ions, *Tetrahedron Lett.* 52 (2011) 5581–5584.
62. Z. Li, Q. Hu, C. Li, J. Dou, J. Cao, W.C. Qingzeng, A 'turn-on' fluorescent chemosensor based on rhodamine-N-(3-aminopropyl)-imidazole for detection of Al^{3+} ions, *Tetrahedron Lett.* 55 (2014) 1258–1262.
63. S. Erdemir, S. Malkondu, A novel turn on fluorescent sensor based on hydroxytriphenylamine for Zn^{2+} and Cd^{2+} ions in MeCN, *Sens. Actuators B* 188 (2013) 1225–1229.

64. S. Erdemir, S. Malkondu, O. Kocyigit, O. Alici, A novel colorimetric and fluorescent sensor based on calixarene possessing triphenylamine units, *Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spectrosc.* 114 (2013) 190–196.
65. S. Malkondu, S. Erdemir, A triphenylamine based multi-analyte chemosensor for Hg^{2+} and Cu^{2+} ions in MeCN/H₂O, *Tetrahedron* 70 (2014) 5494–5498.
66. J. Zhanga, B. Zhaoa, C. Lis, X. Zhub, R. Qiao, A BODIPY-based turn-on fluorescent and colorimetric sensor for selective detection of Cu^{2+} in aqueous media and its application in cell imaging, *Sens. Actuators B* 196 (2014) 117–122.
67. S. Mukhopadhyay, A. Biswas, R. Pandey, R.K. Gupta, D.S. Pandey, A highly selective and femto-molar sensitive fluorescence ‘turn-on’ chemodosimeter for Hg^{2+} , *Tetrahedron Lett.* 55 (2014) 1437–1440.
68. S. Wu, K. Zhang, Y. Wang, D. Mao, X. Liu, J. Yu, L. Wang, A novel Cr^{3+} turnon probe based on naphthalimide and BINOL framework, *Tetrahedron Lett.* 55 (2014) 351–353.
69. W.H. Ding, W. Cao, X.J. Zheng, D.C. Fang, W.T. Wong, L.P. Jin, A highly selective fluorescent chemosensor for Al^{3+} ion and fluorescent species formed in the solution, *Inorg. Chem.* 52 (2013) 7320–7322.
70. T.Y. Han, X. Feng, B. Tong, J.B. Shi, L. Chen, J.G. Zhi, Y.P. Dong, A novel turn-on fluorescent chemosensor for the selective detection of Al^{3+} based on aggregation-induced emission, *Chem. Commun.* 48 (2012) 416–418.
71. X.Y. Shi, H. Wang, T.Y. Han, X. Feng, B. Tong, J.B. Shi, J. Zhi, Y.P. Dong, A highly sensitive single selective, real-time and turn-on fluorescent sensor for Al^{3+} detection in aqueous media, *J. Mater. Chem.* 22 (2012) 19296–19302.
72. J. Jayabharathi, V. Thanikachalam, K. Jayamoorthy, R. Sathishkumar, Selective quenching of benzimidazole derivatives by Cu^{2+} metal ion, *Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spectrosc.* 97 (2012) 384–387.
73. S. Malkondu, A highly selective and sensitive perylenebisimide-based fluorescent PET sensor for Al^{3+} determination in MeCN, *Tetrahedron* 70 (2014) 5580–5584.

74. L. Wang, H. Li, D. Cao, A new photoresponsive coumarin-derived Schiff base: Chemosensor selectively for Al^{3+} and Fe^{3+} and fluorescence turn-on under room light, *Sens. Actuators B* 181 (2013) 749–755.
75. Y.-G. Zhang, Z.-H. Shi, L.-Z. Yang, X.-L. Tang, Y.-Q. An, Z.-H. Ju, W.-S. Liu, A facile fluorescent probe based on coumarin-derived Schiff base for Al^{3+} in aqueous media, *Inorg. Chem. Commun.* 39 (2014) 86–89.
76. Lingyun Wang, Huihui Li, Derong Cao, A new photoresponsive coumarin-derived Schiff base: Chemosensor selectively for Al^{3+} and Fe^{3+} and fluorescence “turn-on” under room light 10.1016/j.snb.2013.01.090





UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

ESCUELA DE POST GRADO

MAESTRÍA EN QUÍMICA DEL MEDIO AMBIENTE



“Síntesis de un derivado de Rodamina B y su aplicación para la detección de Al^{3+} y CN^- en soluciones acuosas”

**Proyecto de tesis presentado por la
Bachiller:**

Cáceres Dávila Rosa Gabriela

**Para obtener el grado académico de
Magíster en Química del Medio Ambiente**

Asesor:

Dr. Jaime Cárdenas García PhD.

AREQUIPA – PERÚ

2016

Preámbulo

Como se sabe el ion Al^{3+} existente en las aguas naturales y la mayoría de las plantas puede entrar en el cuerpo humano a través del agua y los alimentos. Así como la presencia de cianuro como consecuencia de la actividad minera. Los estándares nacionales de la calidad ambiental (ECA) para agua en Perú, indica que el valor máximo permisible para aluminio es de 0,2 mg/L.

La acumulación de una cantidad excesiva de aluminio en el organismo causa enfermedades como la enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica. Por lo tanto, es crucial desarrollar algunos métodos analíticos para la fácil detección y el control de los niveles de concentración de aluminio en el medio ambiente.

Por otro lado el ion cianuro es uno de los aniones tóxicos más notorios, que interactúan fuertemente con el citocromo C, de modo que pueden interrumpir la cadena de la electro-transportación mitocondrial y conduce a una disminuida utilización de oxígeno y el metabolismo oxidativa. La presencia de una pequeña cantidad de iones cianuro puede conducir directamente a la muerte de los seres humanos en pocos minutos. Sin embargo, el cianuro es utilizado ampliamente en muchos procesos industriales como la minería de oro, galvanoplastia, metalurgia y la síntesis de las fibras y resinas. Siendo así, que la detección eficaz de los iones Al^{3+} y CN^{-} ha tomado gran importancia. Se conoce de muchos sensores para la detección separada de Al^{3+} y CN^{-} y de otros bifuncionales pueden detectar selectivamente Al^{3+} y CN^{-} simultáneamente. El desarrollo de sensores moleculares individuales para varios iones se ha convertido en un reto.

En comparación con algunos de los métodos convencionales, los sensores químicos han atraído considerable atención debido a sus señales fácilmente detectables sobre el reconocimiento de reacciones metálicas con alta sensibilidad y selectividad.

VII. Planteamiento Teórico

1. Problema de investigación

1.1. Enunciado del problema

“Síntesis de un derivado de Rodamina B y su aplicación para la detección de Al^{3+} y CN^- en soluciones acuosas”

1.2. Descripción del problema

Tipo de investigación

- Según la intervención del investigador
 - Experimental
- Según la planificación de la toma de datos
 - Prospectivo
- Según el número de ocasiones en que mide la variable de estudio
 - Longitudinal
- Según el número de variables analíticas
 - Analítico

Nivel de investigación

- Aplicativo y exploratoria

1.3. Justificación del problema

El presente proyecto de investigación pretende demostrar que por medio de una síntesis orgánica que modifique la estructura de un colorante, éste pueda generar un cambio de color que evidencie la presencia de Al^{3+} y CN^- .

La detección de Al^{3+} es importante ya que existe evidencia bibliográfica que su presencia en aguas naturales, pueden causar alteraciones que podrían ocasionar su acumulación en el organismo humano por el consumo de agua y alimentos, ocasionando problemas de salud como es el caso del Al^{3+} , que es utilizado en el tratamiento de potabilización de aguas naturales con el objetivo de mejorar su calidad.

Por otro lado, los aniones de interés, debido a la alta toxicidad que presenta el anión cianuro (CN^-) representa una latente preocupación ya que puede afectar los

sistemas fisiológicos, y el continuo impacto negativo sobre la calidad ambiental causado por su uso industrial generalizado en petroquímica, la minería de oro, fotográfico, y la fabricación de acero, muchos investigadores han desarrollado selectiva, sensible y métodos fáciles para la detección de anión cianuro, especialmente en agua y condiciones fisiológicas.

Por lo tanto, es crucial desarrollar algunos métodos analíticos para la detección y posterior control de los niveles de concentración de aluminio y cianuro en el medio ambiente. En los últimos años, se han desarrollado varios métodos para la detección de Al^{3+} y CN^- .

2. Marco Conceptual

2.1. Introducción

2.1.1. Aluminio

El aluminio viene a ser el metal en mayor porcentaje en la corteza terrestre, se presenta generalmente en forma de aluminio silicatos en las clases de tierra y roca existentes en nuestro planeta¹. Hace muchos años no se sabía a ciencia cierta la toxicidad que posee este metal; el aluminio es ingerido en porciones bajas en nuestra dieta diaria en una cantidad de 35 mg por día; pero dicha cantidad puede variar de acuerdo a el tipo de alimentación, medicación e incluso por el consumo de ciertos tipos de agua². La zona en la que se da la mayor absorción de aluminio es por el duodeno y el estómago, dado que al verse disminuido el pH, la solubilidad de este metal se verá incrementado³. Luego de absorberse el aluminio, éste es eliminado por los riñones de manera tan rápida y en cantidades de 15 a 55 $\mu g/día$ sin $g/día$ sin problema alguno⁴, pero cuando la capacidad excretoria del riñón se ve afectada, éste se deposita en tejidos, pudiendo alcanzar niveles tóxicos.

Este caso se presenta generalmente en personas que son sometidas a tratamientos parenterales de aluminio, que contienen altas cantidades del metal ya mencionado⁵, un claro ejemplo es cuando hablamos de pacientes dializados ya que el tratamiento de diálisis contiene concentraciones muy alta de aluminio en su composición⁶, otro caso frecuente es en personas que son tratados por afecciones de úlceras peptídicas,

debido a los prolongados tratamientos que reciben a base de antiácidos de sales del metal⁷, también se presenta en algunos habitantes de zonas determinadas que consumen aguas que tienen cantidades elevadas de aluminio⁸, otra población afectada son los lactantes cuya dieta está compuesta por alimentos con fórmulas de contenido alto de aluminio especialmente si éstos sufren de algún tipo de falla renal, luego tenemos a individuos que tienen contacto con el metal como parte de su actividad ocupacionalmente⁹, y en casos accidentales¹⁰⁻¹¹.

El aluminio tiende a acumularse en mayor proporción en los huesos¹², sin embargo éste se acumula con mayor afinidad en todos los tejidos. Por ejemplo a nivel glandular, el aluminio es capaz de inhibir la síntesis de la hormona paratiroidea, disminuyendo de ésta forma la respuesta ósea a la misma¹³. En la médula y bazo inhibe la hematopoyesis provocando la anemia microcítica¹⁴. Los desórdenes más graves o consecuencias letales por exposición son las encefalopatías, que son provocadas al no ser tratadas a tiempo por la acumulación de aluminio en el cerebro¹⁵. En algunos estudios se menciona que se ha encontrado la acumulación de aluminosilicatos amorfos en el cerebro de pacientes que padecen la enfermedad de Alzheimer¹⁶. También refieren que se ha detectado concentraciones altas de aluminio en las neuronas de personas que sufrieron las enfermedades de Parkinson y el síndrome de Down¹⁷. Ya que el aluminio es el tercer metal más abundante en la corteza terrestre y por su múltiple uso en la actualidad¹⁸, es así que debido a la lixiviación de aluminio de los suelos por la precipitación de lluvia ácida aumenta el Al^{3+} libre en el ambiente y la superficie de los cuerpos de agua, que es nocivo e incluso mortal para el desarrollo de las plantas¹⁹. Por otra parte, Al^{3+} es perjudicial para los seres humanos y podría inducir a muchas enfermedades, como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer²⁰⁻²⁴. Sin embargo, son pocos los ejemplos de otros sensores para Al^{3+} que han sido registrados²⁵⁻²⁶.

2.1.2. Cianuro

El ion cianuro, CN^- , presenta una unión muy fuerte con muchos metales, en especial con los de la serie de transición, por lo que se usa para extraerlos de sus mezclas. A consecuencia de ello, el cianuro, viene siendo muy utilizado en minería y para la obtención de recubrimientos metálicos, como oro, cadmio y níquel.

Lamentablemente, el ion cianuro es demasiado venenoso, tanto para la vida animal, ya que presenta un enlace con iones metálicos de la materia viva como son el hierro en proteínas que son necesarias para el uso del oxígeno molecular por parte de las células. Por consiguiente es una especie muy estable y no se descompone por si solo en el medio ambiente, representando un importante contaminante del agua²⁷.

2.1.3. Quimiosensores

El diseño y preparación de quimiosensores ha experimentado un gran desarrollo. Son moléculas capaces de transmitir, como señal macroscópica, procesos de reconocimiento, generalmente dadas por complejaciones, que se producen a nivel molecular.

Generalmente consisten en una unidad complejante y otra señalizadora. Esta señal puede ser cualquier observable susceptible de ser medido, aunque la detección óptica, junto con la electroquímica, suele ser de aplicación más factible.

Se han desarrollado multitud de quimiosensores capaces de reconocer cationes, aniones e incluso moléculas neutras. De entre ellos, los cromogénicos son los que permiten una aplicación más sencilla ya que son observables a simple vista. Cuando se requiere una mayor sensibilidad se suele recurrir a sensores fluorescentes. La geometría y estabilidad de los complejos entre la molécula huésped y el analito condicionan la sensibilidad y selectividad de los diferentes ligandos. Para su diseño hay que considerar diversos factores tales como los equilibrios conformacionales, procesos de dimerización o interacciones secundarias.

La extensión a sistemas ditópicos, con subunidades capaces de complejar tanto carboxilatos como cationes, permite una mayor constante de complejación lo que ha permitido preparar ligandos capaces de extraer aminoácidos a medios no acuosos.

El interés por el estudio de la Química de Coordinación de ligandos polidentados ha ido en aumento en las últimas décadas debido a su capacidad para actuar como quimiosensores luminiscentes de elevada sensibilidad y selectividad en la detección de iones metálicos, aniones y moléculas orgánicas bioactivas. Uno de los grupos cromóforos más ampliamente utilizado en la obtención de sensores y marcadores fluorescente es el dansilo³⁴⁻³⁵.

3. Análisis de antecedentes investigativos

Partiendo de la RHODAMINA B, se sintetizaron dos sensores $\text{Al}^{3+}/\text{Cu}^{2+}$ -selectiva, que muestran una alta selectividad para Al^{3+} y Cu^{2+} entre los iones del metal con el medio ambiente y biológicamente relevantes. Un derivado de rodamina modificado 1.8-Naphthyridine puede detectar Al^{3+} en etanol con un comportamiento off-on de la fluorescencia y detectar Cu^{2+} en solución acuosa con método colorimétrico. La 8-hidroxiquinoleína - rodamina base sensor puede detectar Al^{3+} en etanol con métodos colorimétricos y off-on fluorescencia. El mecanismo de detección implica un proceso de apertura como consecuencia de la formación de complejos metálico. Parcelas de trabajo y un estudio espectral de masa de tiempo de vuelo indicaron que cada quimiosensor había quelado $\text{Al}^{3+}/\text{Cu}^{2+}$ con estequiometría 1:1. El atascamiento de los sensores y $\text{Al}^{3+}/\text{Cu}^{2+}$ es químicamente reversible por la adición de solución /EDTA F, respectivamente.

Se sintetizaron dos nuevos productos derivados del 2,5-diarylthiazolo [5, 4-d] tiazol teniendo óxido de etileno. Se examinaron sus propiedades fotofísicas y electroquímicas, así como propiedades de enlace hacia varios iones metálicos. El derivado de tiazol 1 mostró grandes mejoras fluorescentes con Cr^{3+} y Al^{3+} . Por otra parte, el derivado de tiazol 2 muestra un cambio fluorescente selectivo con Cr^{3+} entre los iones del metal examinado. Reportan como que son los primeros ejemplos de derivados de tiazol como sensores fluorescentes para los iones del metal.

En algunos estudios se probó la fluorescencia de la síntesis de la 8-formil-7-hidroxil-4-methyl cumarina – (20-metilquinolina-4-formyl) hidrazona (L). El sensor químico resultó con mayor selectividad por el Al^{3+} en presencia de otros iones competitivos a pesar de diferentes cambios asociados en su comportamiento espectros ópticos y de fluorescencia. Tras la adición de Al^{3+} a una solución de L, se muestreó la mejora de 200 veces de la intensidad de fluorescencia atribuido a formar una estequiometría 2:1 según el modo de unión de LA Al (III) y el proceso de quelación dando lugar a la fluorescencia (CHEF) a 479 nm en etanol. Con un límite de detección más bajo para Al^{3+} .

Por otro lado la construcción de un sensor químico colorimétrico y fluorescente selectivo para la detección de Al^{3+} y Cu^{2+} basado en-naftol. Se trata de un colorimétrico simple y fácilmente sintetizado y sensor químico fluorescente, sobre la base de restos de

naftol como una unidad de unión y de señalización, se ha sintetizado en un procedimiento de un solo paso. Sensor químico exhibió un cambio de color de amarillo a naranja y mejora de fluorescencia con un desplazamiento hacia el rojo tras la unión a Al^{3+} en acetonitrilo. Además, se pudo detectar de manera selectiva iones Cu^{2+} a través de una reacción de oxidación de iones promovido en acetonitrilo, dando como resultado un cambio selectivo de color de amarillo a azul oscuro y un efecto de extinción de la fluorescencia. Además, sensor químico mostró selectividad colorimétrica y de fluorescencia para Cu^{2+} en solución de acetonitrilo acuoso.

4. Objetivos

4.1. Objetivo General

- Sintetizar a partir de Rodamina B un derivado que pueda ser usado como sensor químico detectando Al^{3+} y CN^- en soluciones acuosas.

4.2. Objetivos Específicos

- Sintetizar a partir de Rodamina B un derivado que puede ser usado como sensor químico detectando Al^{3+} y CN^- en soluciones acuosas
- Evaluar las propiedades como sensor químico la síntesis de un derivado a partir de Rodamina B que puede ser usado como sensor químico detectando Al^{3+} y CN^- .

5. Hipótesis

Dado que la Rodamina B es un compuesto orgánico que al coordinarse con iones metálicos origina un cambio de color es probable que sus derivados tengan afinidad por Al^{3+} y CN^- .

VIII. Planteamiento operacional

1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación.

1.1. Cromatografía en Capa Fina (TLC)

Es una alternativa a la cromatografía en columna o en papel, por lo que se aplican los mismos principios; en este caso la fase móvil se encuentra fija en la placa conformada por una capa uniforme de adsorbente llamada fase estacionaria en la cromatografía de partición. Tiene como ventaja la rapidez del desarrollo y la facilidad para identificar los componentes presente en la mezcla a analizar³⁷.

1.2. Cromatografía en Columna

Es el método general para la separación y purificación de compuestos orgánicos, sólidos o líquidos a escala preparativa.

La fase estacionaria (absorbente) se coloca en el interior de una columna de vidrio que termina en un estrechamiento con una llave y se impregna con la fase móvil (eluyente). La mezcla que se va a separar es depositada en la parte superior de la fase estacionaria, y la fase móvil atravesará el sistema. Los compuestos eluidos, disueltos en la fase móvil, van saliendo de la columna y se recogen en fracciones. Los menos polares, que son los que se retienen menos en el adsorbente, son los primero en salir. Sin embargo son los más polares los que quedan más retenidos y para su elución generalmente es necesario incrementar la polaridad del disolvente. El tiempo necesario para eluir un compuesto de la columna se denomina tiempo de retención. Es muy característico para cada compuesto en condiciones cromatográficas determinadas y específicas (adsorbente, disolvente, diámetro de la columna, presión, etc.).

El adsorbente más utilizado para cromatografía en columna es el gel de sílice. La alúmina y florisil (silicato magnésico) se emplean como sustitutos del gel de sílice cuando éste es incompatible con la mezcla de cromatografiar.

La elución de la cromatografía puede realizarse por gravedad o a media presión (flash chromatography). En este último caso la cabeza de la columna es conectada a un compresor de media presión (5-10psi) o a una línea de aire comprimido.

El tamaño de partícula del gel de sílice para cromatografía a media presión (0.040-0.063 mm, 70-230 mesh). Si en gravedad se empleara gel de sílice de tamaño de partícula más pequeño, la elución no se produciría ya que se impediría el flujo del disolvente. Sin embargo, si se aplica presión, se fuerza al disolvente a eluir.

Debido que la disminución del tamaño de partícula del adsorbente conduce a una separación más eficaz, la cromatografía a media presión proporciona generalmente mejores resultados que la cromatografía por gravedad. Además al ser mucho más rápida, es la técnica que más se emplea.

Antes de llevar a cabo la cromatografía en columna es necesario elegir el disolvente adecuado para optimizar la separación de los componentes de la mezcla. Ésta separación se lleva a cabo mediante cromatografía a media presión utilizando gel de sílice como fase estacionaria.

1.2.1. Diámetro de la columna y calidad de gel de sílice.

La altura de la fase estacionaria en la columna está relacionada fundamentalmente con la diferencia de los valores de R_f de los componentes de la mezcla. El diámetro está relacionado, además con la cantidad de muestra a separar.

Una columna de un mismo diámetro admitirá más o menos cantidad de mezcla en función del valor relativo de los R_f de sus componentes.

Al tener seleccionado el diámetro de la columna para cromatografía de dificultad media, se rellena la columna con sílica gel hasta una altura de 15-20 cm aproximadamente. Para preparaciones de mayor dificultad, requiere incrementar la altura de relleno hasta 20-25 cm.

1.2.2. Elección del disolvente

Para la elección del disolvente, se lleva a cabo una cromatografía en capa fina de la muestra a analizar. El disolvente tiene que conducir a una buena separación de los componentes de la mezcla de la placa y situar el componente menos polar a un R_f aproximado de 0.3. La separación de una mezcla en una columna será poco eficaz si se utiliza un disolvente que sitúe los compuestos a separar a un valor de R_f superior a 0.3.

Para columnas pequeñas es preferible optar un eluyente menos polar obtenido del resultado de la placa.

En muchos casos se emplean mezclas de disolventes y se realiza una elución en gradiente. Es por ello que la cromatografía se inicia con una mezcla de disolventes de la polaridad adecuada para separar el componente de mayor R_f , y una vez que el disolvente haya recorrido la columna, se aumenta gradualmente la polaridad de éste para lograr un mejor separado de los componentes más polares presentes en la mezcla a analizar. Si al iniciar la cromatografía se utiliza un disolvente muy polar la separación de los componentes no podrá apreciarse adecuadamente³⁸.

2. Campo de verificación

2.1. Ubicación espacial

- Laboratorio 202. Proyecto Mercurio, Universidad Católica de Santa María, Arequipa.
- Laboratorio 203. Laboratorio de Orgánica, Universidad Católica de Santa María, Arequipa.
- Laboratorio 204. Laboratorio de Ensayos y Control de Calidad, Universidad Católica de Santa María, Arequipa.

- Laboratorio 301. Laboratorio de Orgánica, Universidad Católica de Santa María, Arequipa.

2.2. Ubicación temporal

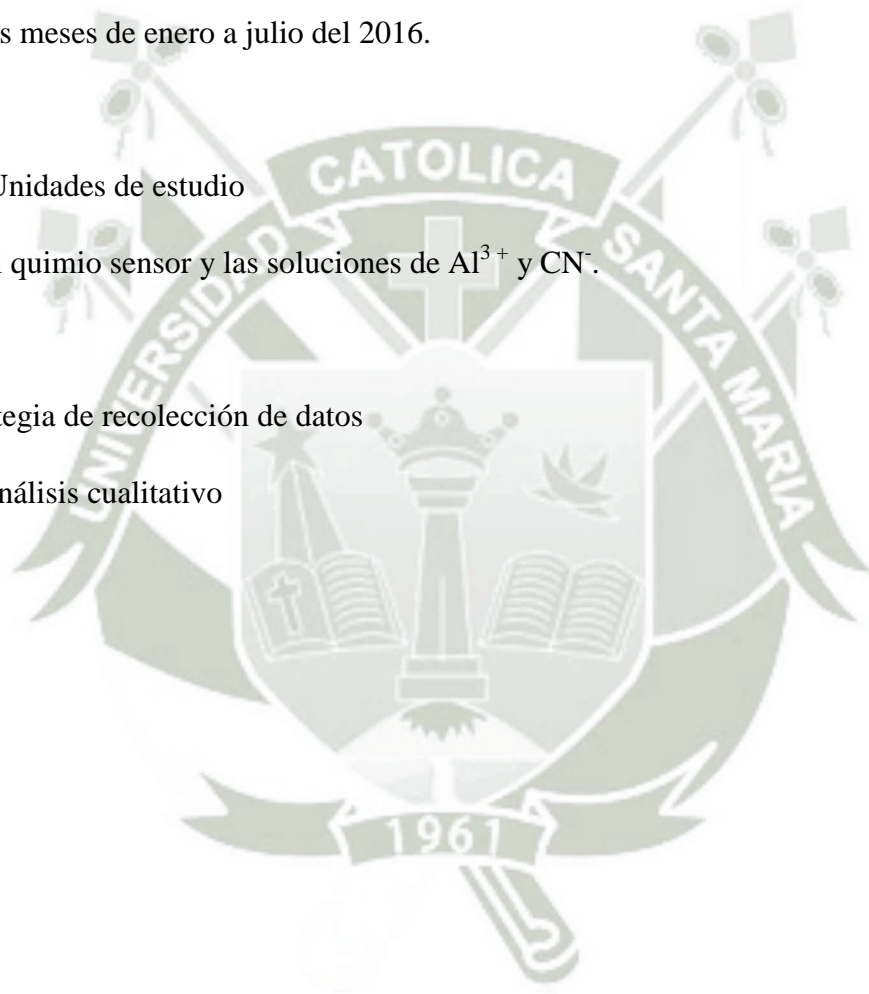
El proyecto se realizará desde los meses de abril a diciembre del año 2015 y de los meses de enero a julio del 2016.

2.3. Unidades de estudio

El químico sensor y las soluciones de Al^{3+} y CN^- .

3. Estrategia de recolección de datos

Análisis cualitativo



IX. Cronograma de trabajo

ACTIVIDADES	AÑO 2015 - 2016																
	MESES																
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	
Elaboración del proyecto	X	X															
Revisión del proyecto			X	X													
Elaboración del marco teórico				X	X	X											
Fase experimental					X	X	X	X	X								
Recolección de datos							X	X	X	X	X						
Tabulación de datos									X	X	X	X					
Interpretación de resultados										X	X	X	X				
Conclusiones													X	X			
Elaboración del informe final.														X	X		
Presentación de informe final																X	

X. Bibliografía básica

1. Hem D. Geochemistry and aqueous chemistry of aluminum. *Kidney Int.* 1986; 29:S3-S7.
2. Bohrer D, Bertagnolli D, de Oliveira S, et al. Role of medication in the level of aluminium in the blood of chronic haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24 (4):1277-1281.
3. Andress D, Kopp JB, Maloney NA, Coburn JW, Sherrard DJ. Early deposition of aluminum in bone in diabetic patients on hemodialysis. *N Eng J Med* 1987; 316(6):292-6.
4. Alfrey A. Aluminum metabolism. *Kidney Int.* 1986; 29: S8-S11.
5. Brown O, Morgan L, Bhattacharya S, Johnson P, Minard G, Dickerson R. Potential aluminum exposure from parenteral nutrition in patients with acute kidney injury. *Ann Pharmacother.* 2008; 42(10):1410-1415.
6. Jaffe A, Liftman C, Glickman D. Frequency of elevated serum aluminum levels in adult dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 46(2):316-319.
7. Gane E, Sutton MM, Pibbus J, Hamilton I. Hepatic and cerebrospinal fluid accumulation of aluminium and bismuth in volunteers taking short course anti-ulcer therapy. *J Gastroenterol. Hepatol.* 1996; 11(10):911-915.
8. Rondeau V, Jacqmin-Gadda H, Commenges D, Helmer C, Dartigues JF. Aluminum and silica in drinking water and the risk of Alzheimer's disease or cognitive decline: findings from 15-year follow-up of the PAQUID cohort. *Am. J. Epidemiol.* 2009; 169(4):489-96.
9. Sjögren B, Ljunggren K, Almkvist O, Wolfgang F, Basun H. Aluminosis and dementia. *Lancet* 1994; 344:1154-1154.
10. Sanz P, Amoros E, Prat A, Izquierdo J, Nogue S. Aluminium exposure in children associated with industrial waste. *Lancet* 1992; 339:1488-1489.
11. Fernandez-Maestre, Roberto. Contaminación con aluminio en sangre en personas dializadas en dos hospitales de Colombia. *Rev. costarric. salud pública.* 2012, vol.21, n.2
12. Rüster M, Abendroth K, Lehmann G, Stein G. Aluminum deposition in the bone of patients with chronic renal failure-detection of aluminum

- accumulation without signs of aluminum toxicity in bone using acid solochrome azurine. *Clin. Nephrol.* 2002; 58(4):305-312.
13. Zitt E, Jäger C, Rosenkranz A, Eigner M, Kodras K, Kovarik J, et al. Use of cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism in Austrian dialysis patients--results of the Austrian cohort of the ECHO study. *Wien Klin. Wochenschr.* 2011; 123(1-2):45-52.
 14. DrüekeTB, Lacour B, Touam M, et al. Effect of aluminum on hematopoiesis. *Kidney Int.* 1986; 29:S45-S48.
 15. Alfrey AC. Dialysis encephalopathy. *Kidney Int.* 1986; 29(Suppl 18):S53–S57.
 16. Kawahara M, Kato-Negishi M. Link between Aluminum and the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: The Integration of the Aluminum and Amyloid Cascade Hypotheses. *Int. J. Alzheimers Dis.* 2011:276393.
 17. Van der Voet GB, Marani E, Tio S, de Wolff F.A. Aluminium neurotoxicity. *Prog. Histochem. Cytochem.* 1991; 23:235-42.
 18. Exley C. Aluminium: lithosphere to biosphere (and back). *J Inorg Biochem* 2005; 99:1747-8.
 19. Ojima K. Aluminum toxicity and tolerance in plant roots. *J Biochem Soc.* 1989; 61:34-8.
 20. Nayak P. Aluminum: impacts and disease. *Environ Res* 2002; 89:101-15.
 21. Cronan CS, Walker WJ, Bloom PR. Predicting aqueous aluminium concentrations in natural waters. *Nature* 1986; 324:140-3.
 22. Berthon G. Aluminum speciation in relation to aluminum bioavailability, metabolism and toxicity. *Coord Chem Rev* 2002; 228:319-41.
 23. Perl DP, Gajdusek DC, Garruto RM, Yanagihara RT, Gibbs CJ. Intraneural aluminum accumulation in amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism dementia of guam. *Science* 1982; 217:1053-5.
 24. Perl DP, Brody AR. Alzheimer's disease: X-ray spectrometric evidence of aluminium accumulation in neurofibrillary tangle-bearing neurons. *Science* 1980; 208:297-9.
 25. Jung JY, Han SJ, Chun J, Lee C, Yoon J. New thiazolothiazole derivatives as fluorescent chemosensors for Cr^{+3} and Al^{+3} . *Dye Pigment* 2012; 94:423-6.

26. Lu Y, Huang S, Liu Y, He S, Zhao L, Zeng X. Highly selective and sensitive fluorescent turn-on chemosensor for Al^{+3} based on a novel photoinduced electron transfer approach. *Org Lett* 2011; 13:5274-7.
27. Colin Baird, Química Ambiental. Editorial Reverté S. A. 2004.
28. Octave Levenspiel. Ingeniería de las Reacciones. Editorial Reverté, S. A. 2005.
29. José Felipe Izquierdo, Fidel Cunill, Javier Tejero, Montserrat Ibora, Carles Fité, Cinética de las Reacciones Químicas, Ediciones Universidad de Barcelona, 2004
30. Dulce María Andrés Cabrerizo, Juan Luis Antón Bozal, Javier Barrio Pérez. Física y Química 1º Bachillerato, Editex, 2008.
31. Ronald Breslow, Mecanismos de Reacciones Orgánicas, Editorial Reverté S. A. 2003.
32. Flora Acuña Arias, Química Orgánica, Editorial Universidad Estatal a Distancia EUNED, 2006.
33. T. Clark, Rainer. Koch. Libro electrónico de orbitales para el químico. Springer, 2000.
34. L. Prodi, F. Bolletta, M. Montalti, N. Zaccheroni, *Eur. J. Inorg. Chem.* 1999.
35. M. Vásquez, L. Fabbrizzi, A. Taglietti, R. M. Pedrido, A. M. González-Noya, M. R. Bermejo, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004.
36. H. D. Durst / G. W. Gokel, Química Orgánica Experimental, editorial Reverté S. A. 1985.
37. Deanna Marcano y Masahisa Hasehawa. Fitoquímica Orgánica. Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico. Universidad Central de Venezuela, 2002.
38. Laurence M. Harwood & Christopher J. Moody. *Experimental Organic Chemistry*. Blackwell Scientific Publications.
39. Ma TH, Dong M, Dong YM, Wang YW, Peng Y. A unique water-tuning dualchannel fluorescence-enhanced sensor for aluminum ions based on a hybrid ligand from a 1, 10-binaphthyl scaffold and an amino acid. *Chem Eur J* 2010; 16; 10313-8.
40. Sun X, Wang YW, Peng Y. A selective and ratiometric bifunctional fluorescent probe for Al^{+3} ion and proton. *Org Lett* 2012; 14:3420-3.

41. Dong M, Dong YM, Ma TH, Wang YW, Peng Y. A highly selective fluorescence enhanced chemosensor for Al^{+3} in aqueous solution based on a hybrid ligand from BINOL scaffold and b-amino alcohol. *Inorg Chim Acta* 2012; 381:137-42.
42. Shi X, Wang H, Han T, Feng X, Tong B, Shi J, et al. A highly sensitive, single selective, real-time and “turn-on” fluorescent sensor for Al^{+3} detection in aqueous media. *J Mater Chem* 2012; 22:19296-302.
43. Han T, Feng X, Tong B, Shi J, Chen L, Zhi J, et al. A novel “turn-on” fluorescent chemosensor for the selective detection of Al^{+3} based on aggregation-induced emission. *Chem Commun* 2012; 48:416-8.
44. Sahana A, Banerjee A, Das S, Lohar S, Karak D, Sarkar B, et al. A naphthalenebased Al^{+3} selective fluorescent sensor for living cell imaging. *Org Biomol Chem* 2011; 9:5523-9.
45. Upadhyay KK, Kumar A. Pyrimidine based highly sensitive fluorescent receptor for Al^{+3} showing dual signalling mechanism. *Org Biomol Chem* 2010; 8: 4892-7.
46. Jiang X, Wang B, Yang Z, Liu Y, Li T, Liu Z. 8-Hydroxyquinoline-5-carbaldehyde schiff-base as a highly selective and sensitive Al^{+3} sensor in weak acid aqueous medium. *Inorg Chem Commun* 2011; 14: 1224-7.
47. J.Y. Noh, S. Kim, I.H. Hwang, G.Y. Lee, J. Kang, S.H. Kim, J. Min, S. Park, C. Kim, J. Kim, Solvent-dependent selective fluorescence assay of aluminum and gallium ions using julolidine-based probe, *Dyes Pigments* 99 (2013) 1016–1021.
48. S. Sen, T. Mukherjee, B. Chattopadhyay, A. Moirangthem, A. Basu, J. Marek, P. Chattopadhyay, A water soluble Al^{3+} selective colorimetric and fluorescent turn-on chemosensor and its application in living cell imaging, *Analyst* 137 (2012) 3975–3981.
49. Han, X. Liu, G.D. Prestwich, L. Zang, Fluorescent sensor for Hg^{2+} detection in aqueous solution, *Sens. Actuators B* 198 (2014) 274–277
50. V.K. Gupta, A.K. Jain, G. Maheshwari, H. Lang, Z. Ishtaiwi, Copper(II)-selective potentiometric sensors based on porphyrins in PVC matrix, *Sens. Actuators B* 117 (2006) 99–106

51. V.K. Gupta, A.K. Jain, P. Kumar, PVC-based membranes of NN²-dibenzyl-1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazacyclooctadecane as Pb(II)-selective sensor, *Sens. Actuators B* 120 (2006) 259–265
52. V.K. Gupta, A.K. Jain, P. Kumar, S. Agarwal, G. Maheshwari, Chromium(III)-selective sensor based on tri-o-thymotide in PVC matrix, *Sens. Actuators B* 113 (2006) 182–186.
53. Y.L. Zhang, L. Wang, H.C. Zhang, Y. Liu, H.Y. Wang, Z.H. Kang, S.T. Lee, Graphitic carbon quantum dots as a fluorescent sensing platform for highly efficient detection of Fe³⁺ ions, *RSC Adv.* 3 (2013) 3733–3738.
54. M. Schaferling, The art of fluorescence imaging with chemical sensors, *Angew. Chem. Int. Ed.* 51 (2012) 3532–3554.
55. V.K. Gupta, A.K. Singh, N. Gupta, Colorimetric sensor for cyanide and acetate ion using novel biologically active hydrazones, *Sens. Actuators B* 204 (2014) 125–135.
56. V.K. Gupta, N. Mergu, A.K. Singh, Fluorescent chemosensors for Zn²⁺ ions based on flavonol derivatives, *Sens. Actuators B* 202 (2014) 674–682.
57. H.M. Park, B.N. Oh, J.H. Kim, W. Qiong, I.H. Hwang, K.-D. Jung, C. Kim, J. Kim, Fluorescent chemosensor based-on naphthol–quinoline for selective detection of aluminum ions, *Tetrahedron Lett.* 52 (2011) 5581–5584.
58. Z. Li, Q. Hu, C. Li, J. Dou, J. Cao, W.C. Qingzeng, A ‘turn-on’ fluorescent chemosensor based on rhodamine-N-(3-aminopropyl)-imidazole for detection of Al³⁺ ions, *Tetrahedron Lett.* 55 (2014) 1258–1262.
59. S. Erdemir, S. Malkondu, A novel turn on fluorescent sensor based on hydroxytriphenylamine for Zn²⁺ and Cd²⁺ ions in MeCN, *Sens. Actuators B* 188 (2013) 1225–1229.
60. S. Erdemir, S. Malkondu, O. Kocyigit, O. Alici, A novel colorimetric and fluorescent sensor based on calixarene possessing triphenylamine units, *Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spectrosc.* 114 (2013) 190–196.
61. S. Malkondu, S. Erdemir, A triphenylamine based multi-analyte chemosensor for Hg²⁺ and Cu²⁺ ions in MeCN/H₂O, *Tetrahedron* 70 (2014) 5494–5498.
62. J. Zhanga, B. Zhaoa, C. Lis, X. Zhub, R. Qiao, A BODIPY-based turn-on fluorescent and colorimetric sensor for selective detection of Cu²⁺ in

- aqueous media and its application in cell imaging, *Sens. Actuators B* 196 (2014) 117–122.
63. S. Mukhopadhyay, A. Biswas, R. Pandey, R.K. Gupta, D.S. Pandey, A highly selective and femto-molar sensitive fluorescence ‘turn-on’ chemodosimeter for Hg²⁺, *Tetrahedron Lett.* 55 (2014) 1437–1440.
64. S. Wu, K. Zhang, Y. Wang, D. Mao, X. Liu, J. Yu, L. Wang, A novel Cr³⁺ turnon probe based on naphthalimide and BINOL framework, *Tetrahedron Lett.* 55 (2014) 351–353.
65. W.H. Ding, W. Cao, X.J. Zheng, D.C. Fang, W.T. Wong, L.P. Jin, A highly selective fluorescent chemosensor for Al³⁺ ion and fluorescent species formed in the solution, *Inorg. Chem.* 52 (2013) 7320–7322.
66. T.Y. Han, X. Feng, B. Tong, J.B. Shi, L. Chen, J.G. Zhi, Y.P. Dong, A novel turn-on fluorescent chemosensor for the selective detection of Al³⁺ based on aggregation-induced emission, *Chem. Commun.* 48 (2012) 416–418.
67. X.Y. Shi, H. Wang, T.Y. Han, X. Feng, B. Tong, J.B. Shi, J. Zhi, Y.P. Dong, A highly sensitive single selective, real-time and turn-on fluorescent sensor for Al³⁺ detection in aqueous media, *J. Mater. Chem.* 22 (2012) 19296–19302.
68. J. Jayabharathi, V. Thanikachalam, K. Jayamoorthy, R. Sathishkumar, Selective quenching of benzimidazole derivatives by Cu²⁺ metal ion, *Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spectrosc.* 97 (2012) 384–387.
69. S. Malkondu, A highly selective and sensitive perylenebisimide-based fluorescent PET sensor for Al³⁺ determination in MeCN, *Tetrahedron* 70 (2014) 5580–5584.
70. L. Wang, H. Li, D. Cao, A new photoresponsive coumarin-derived Schiff base: Chemosensor selectively for Al³⁺ and Fe³⁺ and fluorescence turn-on under room light, *Sens. Actuators B* 181 (2013) 749–755.
71. Y.-G. Zhang, Z.-H. Shi, L.-Z. Yang, X.-L. Tang, Y.-Q. An, Z.-H. Ju, W.-S. Liu, A facile fluorescent probe based on coumarin-derived Schiff base for Al³⁺ in aqueous media, *Inorg. Chem. Commun.* 39 (2014) 86–89.
72. Lingyun Wang, Huihui Li, Derong Cao, A new photoresponsive coumarin-derived Schiff base: Chemosensor selectively for Al³⁺ and Fe³⁺ and fluorescence “turn-on” under room light 10.1016/j.snb.2013.01.090

