



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

***DISEÑO DE NUEVOS HIDROGELES LUMINISCENTES QUE
CONTIENEN UNIDADES DE CUMARINA***

**TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Lic. en Q. I. ARTURO LÓPEZ PÉREZ

**Tutor: Dr. Ernesto Rivera García
Instituto de Investigaciones en Materiales, UNAM**

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, noviembre de 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Доверяй, но проверяй...

Ж AGRADECIMIENTOS Ж

Es un gran honor para quien suscribe poder reconocer la importante participación de diferentes entidades e individuos para la realización de este proyecto, sin los cuales no hubiese podido materializarse.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por la oportunidad de ampliar y profesionalizar el conocimiento en sus aulas, así como a la Facultad de Química en esta etapa de estudios de posgrado.

Al Programa de Maestría en Ciencias Químicas de la UNAM. Al coordinador, Dr. Luis Emilio Orgaz Baqué y a todo su equipo administrativo por su disposición y actitud resolutiva. Asimismo, al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la beca otorgada durante los estudios de maestría (CVU:987516).

Al programa DGAPA-PAPIIT de la Universidad Nacional Autónoma de México por el financiamiento en el desarrollo de este proyecto (IN101119).

Al Dr. Ernesto Rivera García por sus consejos profesionales, su apoyo incondicional, así como por su amistad y compañerismo. De igual manera a todos los integrantes del grupo AZO por el apoyo académico y experimental.

A los miembros del jurado que amablemente tuvieron a bien revisar la tesis aquí presentada; por sus sugerencias y observaciones.

Al Instituto de Investigaciones en Materiales por ser sede del desarrollo experimental.

Al M. en C. Gerardo Cedillo Valverde y al Q. Miguel Ángel Canseco por su apoyo técnico en la obtención de espectros de RMN e IR.

Lic. en Q. I. Arturo López Pérez

Ж ÍNDICE Ж

Ж INTRODUCCIÓN Ж	7
CAPÍTULO 1- Ж ANTECEDENTES Ж	9
1.0.- Cumarinas	10
1.1.- Estructura y Propiedades	10
1.2.- Síntesis	12
1.3.- Aplicaciones	14
2.0.- Fluorescencia	16
2.1.- ¿Qué es la Fluorescencia?	16
2.2.- Principio Físicoquímico-Diagrama de Jablonsky	17
2.3.- Particularidades de la Emisión Fluorescente	19
2.4.- Aplicaciones y Usos de la Fluorescencia	20
3.0.- Hidrogeles	22
3.1.- Definición y Propiedades	22
3.2.- Clasificación de los Hidrogeles	24
3.3.- Campos de Aplicación Actual de los Hidrogeles	26
4.0.- Polimerización Frontal	28
4.1.- Contrastes de la Polimerización Frontal	28
4.2.- Descripción y Características del Proceso de Polimerización Frontal	29
4.3.- Tipos de Polimerización Frontal	31
5.0.- Quimiosensores Ópticos	32
5.1.- Definición Formal de un Quimiosensor	32
5.2.- Clasificación de los Quimiosensores.....	33
5.3.- Ejemplificaciones de los Quimiosensores	34
CAPÍTULO 2- Ж PREMISAS EXPERIMENTALES Ж	38
2.1.- Justificación	39
2.2.- Hipótesis	40
2.3.- Objetivos	41

CAPÍTULO 3- Ж PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL Ж	43
3. 1.- Síntesis de 4-clorometil-7-hidroxycumarina	44
3. 2.- Síntesis de Tetraetilenglicol bromado	46
3. 3.- Síntesis de Dietilaminocumarina.....	48
3. 4.- Síntesis de Picolilaminocumarina.....	50
3. 5.- Síntesis de Tetraetilenglicoldietilaminocumarina.....	52
3. 6.- Síntesis de Tetraetilenglicolpicolilaminocumarina.....	54
3. 7.- Síntesis de Monómeros de Metaacrilolitetraetilenglicolaminocumarina.....	56
3. 8.- Síntesis de Monómeros de Metaacrilolilaminocumarina.....	58
3. 9.- Síntesis de Hidrogeles Copolímeros.....	60
Ж CAPÍTULO 4-RESULTADOS Y DISCUSIÓN Ж	62
4.1.- Resultados- Síntesis de 4-clorometil-7-hidroxycumarina	63
4.2.- Resultados- Síntesis de Tetraetilenglicol bromado	68
4.3.- Resultados- Síntesis de Dietilaminocumarina y Picolilaminocumarina	72
4.4.- Resultados- Síntesis de Tetraetilenglicolaminocumarinas	79
4.5.- Resultados- Síntesis de Monómeros de Metaacrilolilaminocumarinas	84
4.6.- Resultados- Síntesis de Hidrogeles Copolímeros	88
Ж CAPÍTULO 5-PREPOSICIONES FINALES Ж.....	96
Conclusiones	97
Ж CAPÍTULO 6-ANEXOS Y BIBLIOGRAFÍA Ж	100
Libros, Revistas Científicas, Tesis, Páginas Web.....	101
Audio, Imágenes, Tablas, Videos de Consulta.....	104

Ж INTRODUCCIÓN Ж

Los hidrogeles son materiales formados por polímeros hidrofílicos que retienen significativas cantidades de agua o solventes típicamente polares dentro de su estructura, lo cual les confiere capacidad de absorción en medios próticos. La obtención de éstos generalmente es llevada a cabo utilizando iniciadores y estímulos energéticos (calor, radiación UV o rayos γ) frente a monómeros olefínicos que contienen subcadenas de alquilenglicoles o alquilenamidas.

En esta investigación, el diseño y la síntesis de una nueva variedad de hidrogeles luminiscentes, todos ellos modificados con estructuras de dos tipos de aminocumarinas, fue materializada mediante el uso de la técnica de copolimerización frontal de cuatro monómeros acrílicos, a saber:

- Metaacrilolitetraetilenglicoldietilaminocumarina (mAc-TEG-DAC)
- Metaacrilolitetraetilenglicolpicolilaminocumarina (mAc-TEG-PAC)
- Metaacriloldietilaminocumarina (mAc-DAC)
- Metaacrilolpicolilaminocumarina (mAc-PAC)

ha sido propuesta en esta investigación con el objetivo primordial de obtener hidrogeles copolímeros fluorescentes que serán destinados para su aplicación quimiosensitiva ante medios acuosos que presenten especies iónicas de metales de transición, tentativamente de Zn^{2+} o Cu^{2+} . La detección de la intensidad de fluorescencia de los polímeros estará en

función de las concentraciones de los iones metálicos cuando estos últimos se coordinen por medio de los pares de electrones libres presentes en los átomos de oxígeno o nitrógeno, principalmente. Al hacerlo, la intensidad de emisión fluorescente se verá bloqueada como un efecto de la interacción de los pares electrónicos donados por los ligantes en los orbitales *d* vacíos del metal.

Los capítulos de los que consiste el presente documento mostrarán primeramente las bases teóricas fundamentales acerca de la fluorescencia, polimerización frontal e hidrogeles (capítulo 1), las bien conocidas y clásicas premisas experimentales de la investigación en cuestión (capítulo 2), el procedimiento experimental de nueve etapas sintéticas para la obtención de todos los productos en el capítulo 3, el riguroso análisis de resultados en el capítulo 4 y finalmente en el quinto capítulo se abordarán las conclusiones y alcances de este trabajo. Para aquellos interesados en la profundización bibliográfica, el sexto capítulo les permitirá hallar cada una de las fuentes consultadas para el desarrollo de la investigación que yace en sus manos.



Figura 0.1.- Disolución de Picolilaminocumarina (PAC) en DMSO, irradiada con luz UV a 356 nm.

CAPÍTULO 1
Ж ANTECEDENTES Ж

Capítulo 1

Ж ANTECEDENTES Ж

A continuación, se describirán conceptos básicos sobre la teoría necesaria para la cabal comprensión de los aspectos más relevantes de la investigación y dar una perspectiva clara sobre el rumbo y delimitación de la misma.

1.0.- CUMARINAS

1.1.- ESTRUCTURA Y PROPIEDADES

La familia de las cumarinas está caracterizada por una particular estructura química derivada de la fusión anular del 1,3,5-ciclohexatrieno y un anillo de oxano β, γ -insaturado (llamado también pirano en la nomenclatura trivial)^{1,2,3,4}. La posición número 2 en la sección heterocíclica de esta familia de compuestos está también funcionalizada por un grupo carbonilo cetónico (**Figura 1.0**), lo cual, bajo esta consideración los convierte en derivados de las benzopiran-2-onas.

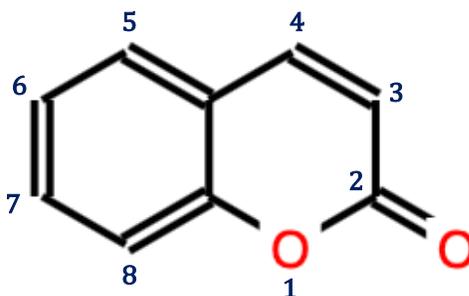


Figura 1.0.- Molécula de Cumarina (Benzopiran-2-ona)

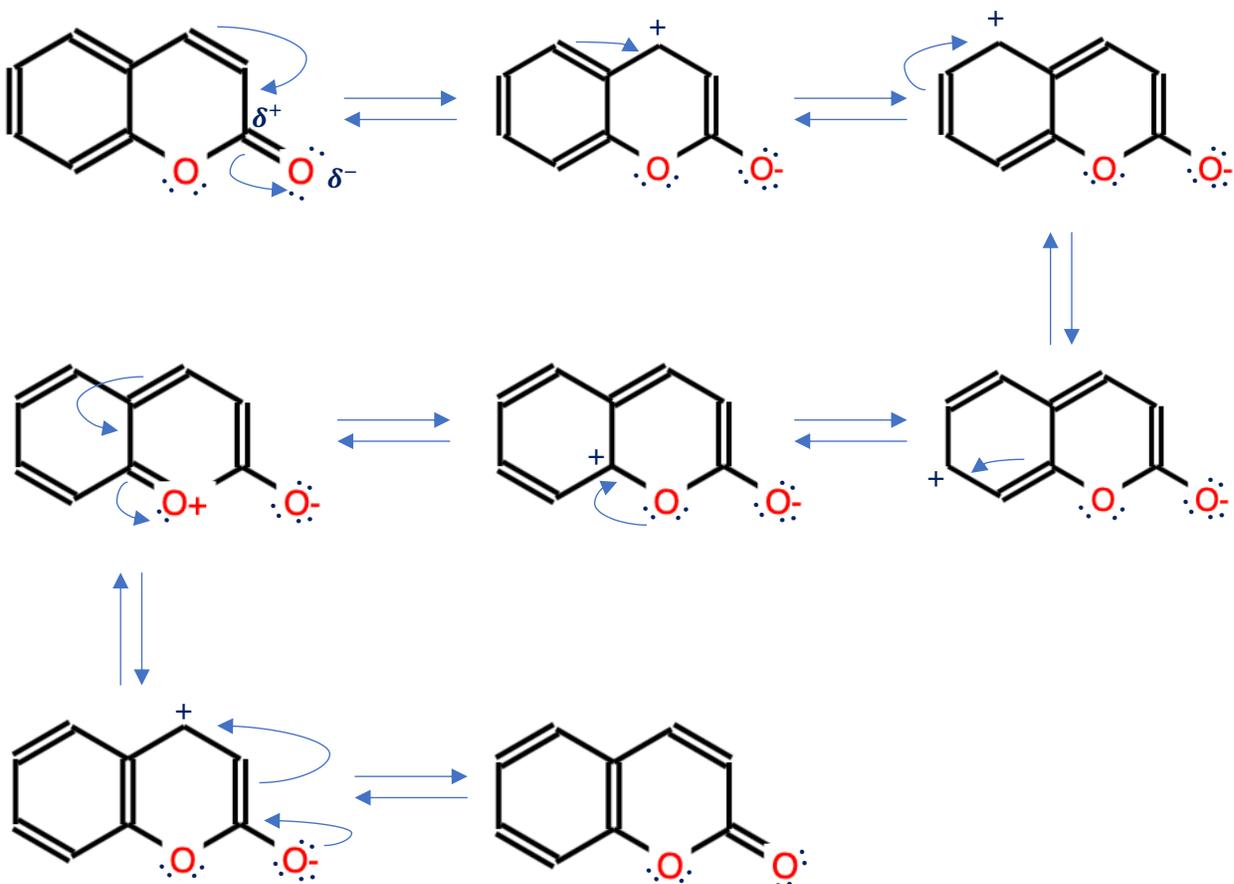


Figura 2.0.- Estructuras Resonantes de la Cumarina

La estabilidad química de las cumarinas se debe a efectos resonantes (Figura 2.0) originados por la electroatracción del átomo de oxígeno externo al anillo, perteneciente al éster cíclico (lactona). Este hecho propicia la desactivación del heterociclo ante reacciones tipo sustitución electrofílica aromática (*SEA*), mas lo vuelve un centro molecular propicio para la adición nucleofílica y las adiciones tipo Michael.

Al analizar la aromaticidad de la molécula, se observa que aparentemente ésta no cumple con la regla de Hückel al no presentar 10 electrones π conjugados en su estructura cíclica sino sólo 8, suceso que cumple las condiciones de antiaromaticidad.

No obstante, la disponibilidad de pares electrónicos libres en el átomo de oxígeno intracíclico coadyuvan a la estabilización electrónica a expensas de la aparición de carga formal positiva en el calcógeno e incluso propiciada por la formación de sales de benzopirilio. Cabe aclarar que este comportamiento químico ha de variar dependiendo de la presencia de los sustituyentes presentes en las diferentes posiciones del anillo bencénico o del heterociclo de piranona.

1.2.- SÍNTESIS

Para llevar a cabo la síntesis de cumarina o sus análogos, se emplea típicamente la condensación de Pechmann^{5, 6, 7, 8}, en donde fenoles y/o sus derivados reaccionarán en medio ácido con 1,3-dicetonas o β -cetoésteres (Figura 3.0). La presencia de iones hidronio en el medio de reacción favorece la protonación del átomo de oxígeno cetónico y potencia su electrofilicidad. Por otra parte, los fenoles experimentan la activación nucleofílica del anillo bencénico por medio del aporte de pares electrónicos provenientes del oxígeno. Las posiciones *orto* y *para* relativas al átomo de oxígeno son las más reactivas para promover el ataque nucleofílico hacia los compuestos dicarbonílicos.

Después de la primera adición nucleofílica a la dicetona o al cetoéster, ocurre la respectiva eliminación de agua y se produce nuevamente un ataque nucleofílico originado por el átomo de oxígeno fenólico y un segundo grupo carbonílico. Esta nueva adición es la responsable de la ciclización y la consecuente formación de la cumarina o de sus sales de benzopirilio correspondientes.

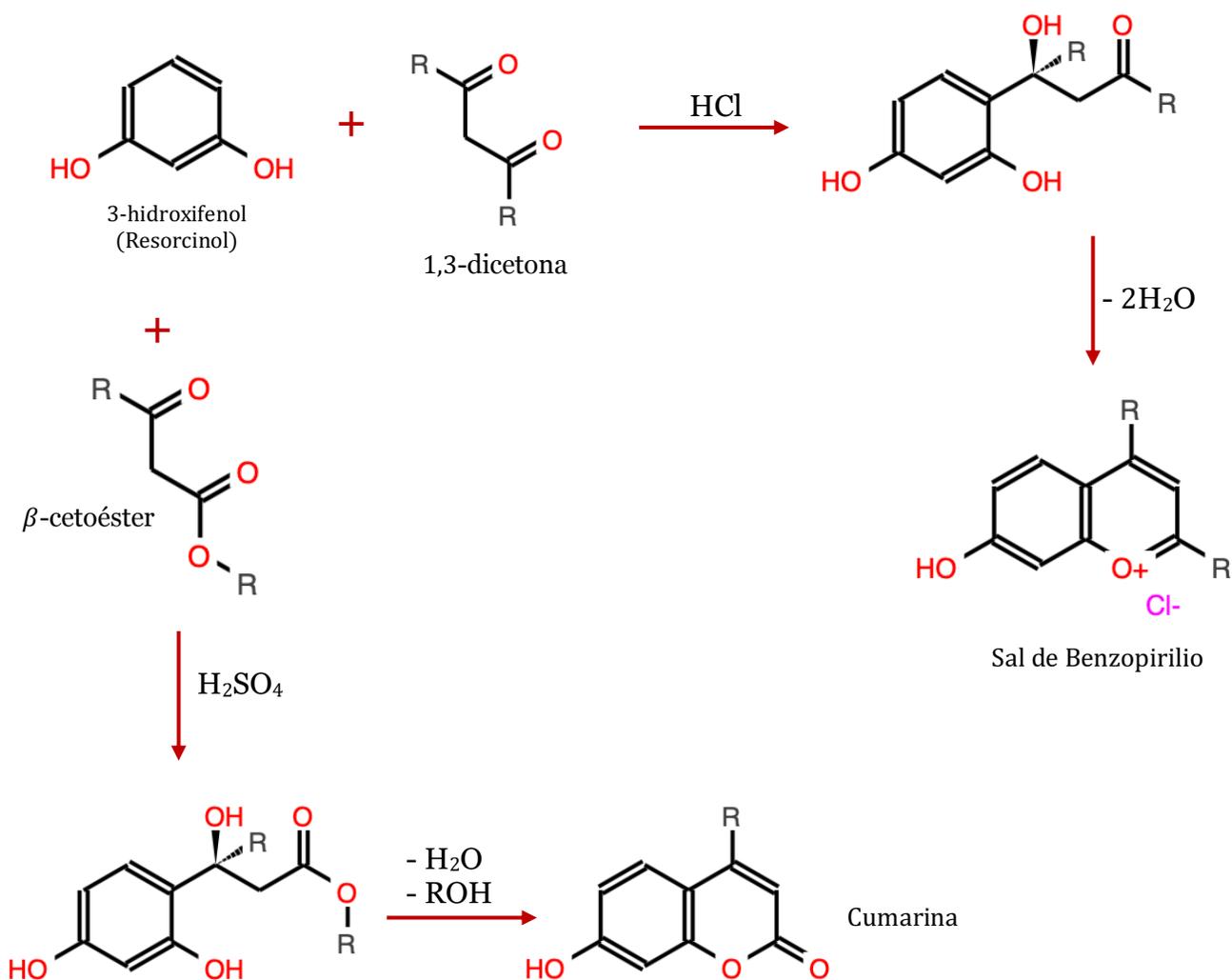


Figura 3.0.- Síntesis de Sales de Benzopirilio y de Cumarinas a partir de Resorcinol (derivado fenólico). El uso de dicetonas o de β -cetoésteres originará sales o cumarinas respectivamente.

La síntesis a través del empleo de 1,3-dicetonas propiciará la formación de las sales de benzopirilio respectivas debido a que, durante la eliminación, el grupo saliente es una molécula de agua, la cual ha sido formada por la protonación del átomo de oxígeno en el segundo grupo carbonilo atacado por el grupo hidroxilo de la molécula del derivado fenólico. En contraste, al recurrir al uso de β -cetoésteres, la presencia de un grupo

alcóxido perteneciente a la porción del grupo funcional éster favorece su eliminación, pero mantiene al átomo de oxígeno del grupo carbonilo disponible para una posterior ciclización originando el heterociclo de cumarina. Es importante saber que las sales de pirilio, tales como los percloratos $[(ClO_4)^-]$, tetrafluoruroboratos $[(BF_4)^-]$ y hexacloroantimoniato $[(SbCl_6)^-]$ son estables, aunque sumamente reactivos. Más aún, los percloratos de pirilio secos son explosivos y debieren de manejarse con especial cuidado.

1.3.- APLICACIONES

La familia de las cumarinas, mayoritariamente encontradas en el haba Tonka (*Dipteryx odorata*) (Figura 4.0), son metabolitos secundarios considerados como fenilpropanoides⁹. Algunos de estos compuestos de las 2H-cromen-2-onas (nombre asignado por la IUPAC) tienen actividad biológica y han sido



Figura 4.0.- *Dipteryx odorata* (izquierda) y semillas de haba Tonka (derecha).

aprobados médicamente para aplicaciones antitumorales, antisépticas, antioxidantes, antiinflamatorias, analgésicas y anticoagulantes^{10,11,12,13,14,15}. Entre los ejemplos más representativos (Figura 5.0) se hallan la umbeliferona (filtro solar), psoralenos (fármacos dermatológicos), dicumarol (anticoagulante) y warfarina (anticoagulante y rodenticida)^{16,17}.

Aunado a lo anterior, las cumarinas son aplicadas en la industria alimentaria como un sustituto de la vainilla, en perfumería y cosmética como esencia de tonka y en las tabacaleras como aditivo aromático de los cigarrillos. A pesar de su presencia en estas industrias, el uso de cumarina ha sido restringido por su leve toxicidad para los humanos (LD50=293 mg/kg)¹⁸ y la manifestación de reacciones adversas después del uso de productos que contienen derivados de ella. Incluso la aplicación de furocumarinas (psoralenos) como agentes de protección solar ha sido contradictorio, ya que a pesar de su alta eficiencia en absorber radiación ultravioleta su uso prolongado potencia la aparición del cáncer de piel por su acción mutagénica¹⁹.

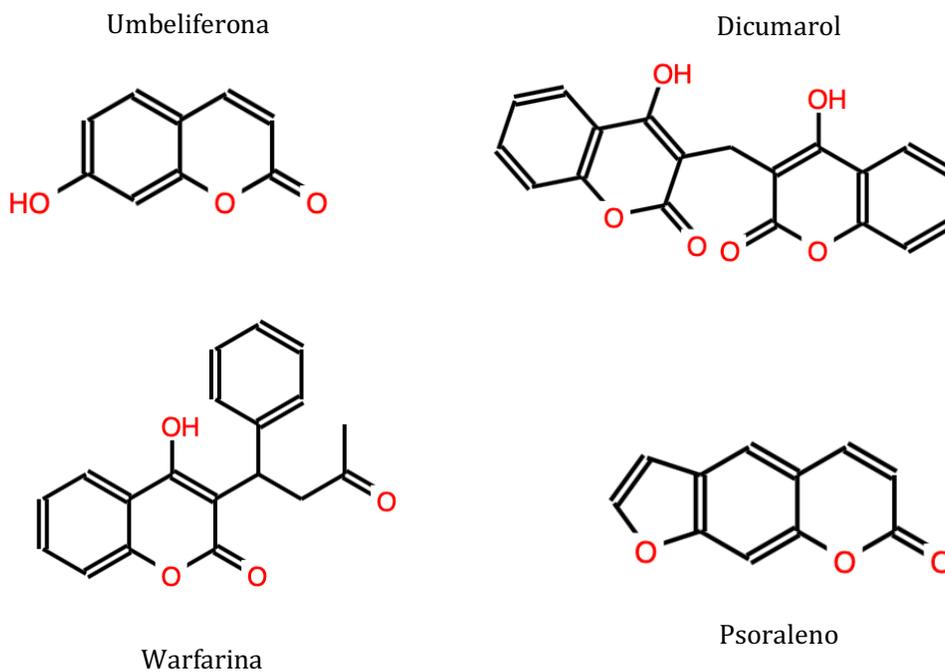


Figura 5.0.- Estructuras moleculares de la Umbeliferona (filtro solar), Dicumarol (anticoagulante), Warfarina (anticoagulante y rodenticida) y Psoraleno (fármaco dermatológico), todas poseyendo esqueletos de cumarina.

2.0.- FLUORESCENCIA

2.1.- ¿QUÉ ES LA FLUORESCENCIA?

El fenómeno de fluorescencia es uno de los dos tipos de luminiscencia existentes donde acontece la emisión de luz después de la liberación de un fotón tras haberse presentado la excitación de electrones a estados energéticos superiores y una posterior caída a su estado basal^{20,21,1v,2v}. Por lo general, la excitación electrónica es propiciada por la irradiación con luz ultravioleta en un mecanismo de absorción y emisión. No todas las sustancias son susceptibles a presentar el fenómeno de fluorescencia, pero aquellas que lo experimentan con una alta prevalencia exhiben estructuras moleculares donde yacen anillos aromáticos²². En la Figura 6.0, se muestran ejemplos de moléculas típicas fluorescentes.

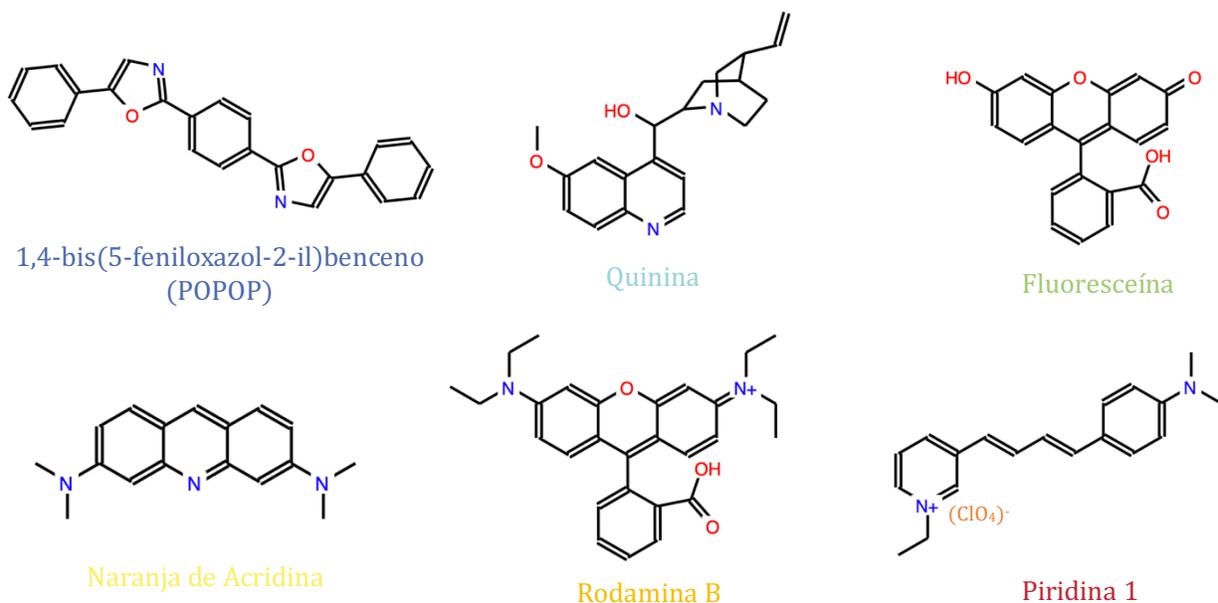


Figura 6.0.- Moléculas típicamente fluorescentes.



Figura 7.0.- Soluciones de diferentes fluoróforos emitiendo luz visible del rango del ultravioleta al rojo.

Stricto sensu, los compuestos químicos que absorben luz para emitirla posteriormente a una longitud de onda mayor son llamados a ser fluoróforos (Figura 7.0). La presencia de fluoróforos en la vida cotidiana puede notarse en el brillo de los anticongelantes teñidos con fluoresceína o rodamina, en el agua tónica que contiene trazas de quinina, en derivados policíclicos de antraceno y perileno que funcionan como detectores de la contaminación ambiental o al hacer uso del naranja de acridina en la tinción del ADN para su secuenciación o análisis genético, sólo por mencionar algunas ejemplificaciones.

2.2.- PRINCIPIO FISIQUÍMICO-DIAGRAMA DE JABLONSKY

La forma de esquematizar los estados de transición entre la energía absorbida y emitida para un fluoróforo se representa en un diagrama de Jablonsky²³. Tal esquema consta de una serie de líneas horizontales cuya función es representar diferentes niveles energéticos llamados singulete cero (S_0), uno (S_1) y dos (S_2) y a su vez de flechas verticales que indican los procesos de excitación electrónica y el retorno a los estados energéticos iniciales.

Un fluoróforo principalmente puede encontrarse en 3 estados energéticos vibracionales iniciales, representados en el singulete S_0 (Figura 8.0). Al momento de absorber luz ultravioleta, los electrones presentes en S_0 son promovidos, ya sea a un estado de mayor energía presente en el singulete S_2 o bien en el el singulete S_1 . Si las transiciones energéticas decaen, supóngase, de S_2 a S_1 , o de S_1 a subniveles vibracionales de sí mismo, el proceso es conocido como conversión energética interna. La duración de estas interconversiones oscila típicamente en períodos de 10^{-12} s (ps).

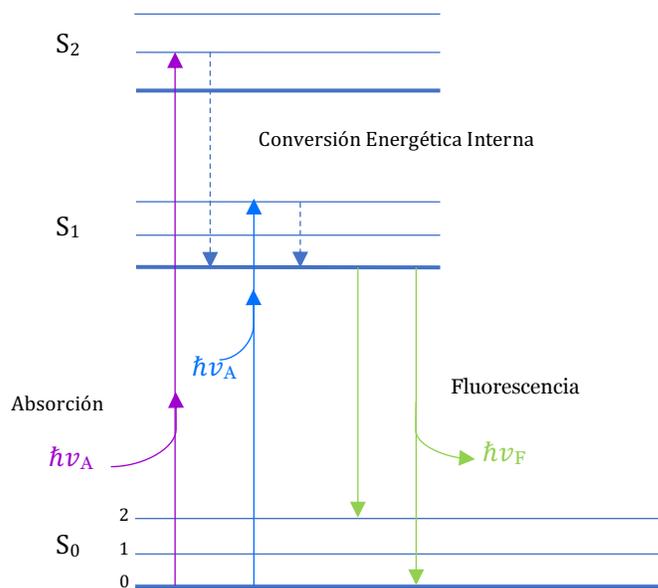


Figura 8.0.- Diagrama de Jablonski. Los procesos de absorción y emisión son representados mediante flechas para un fluoróforo hipotético.

Tan pronto como las transiciones energéticas hayan cesado, ocurrirá un retorno a los estados energéticos basales presentes en el singulete S_0 y sucederá la respectiva emisión de energía que se manifiesta en el efecto fluorescente observado en la especie fluorófora. La existencia de los diferentes estados vibracionales es la causa de la estructura en los espectros de emisión.

2.3.- PARTICULARIDADES DE LA EMISIÓN FLUORESCENTE

Además de contar con la versión esquemática de las dinámicas de absorción de un fluoróforo, existen los espectros de emisión donde es posible encontrar ciertas particularidades especiales mencionadas a continuación: el desplazamiento de Stokes, la regla de Kasha y la regla del espejo (Figura 9.0).

El desplazamiento de Stokes²⁴ hace referencia al distanciamiento entre los picos de los espectros de absorción y emisión de una especie fluorescente y es medido en nanómetros. Este fenómeno es debido a que los procesos de fluorescencia siempre ocurren a más bajas energías o a una longitud de onda mayor, es decir la energía absorbida es siempre mayor a la emitida.

Además, la forma del espectro de emisión será siempre la misma, sin dependencia de la longitud de onda aplicada para estimular las transiciones entre los singuletes e intrínseca para una sustancia en condiciones controladas, esto es conocido como la regla de Kasha²⁵. La regla del espejo es el resultado de la interpretación vertical de un diagrama de Jablonsky, ya que, existe una distancia recíproca con respecto a las alturas de las energías absorbidas entre el singulete S_0 y el singulete S_1 y a su vez con la altura de las energías de decaimiento, teniendo como resultado espectros de absorción/emisión que se asemejarán entre sí, como si de imágenes especulares se tratase. Estas características son generalidades y pueden llegar a no cumplirse bajo la presencia de diferentes condiciones (pH, solventes, presencia de metales) en las disoluciones de fluoróforos tal como sucede con excímeros y exciplejos, aunque estos casos son excepcionales.

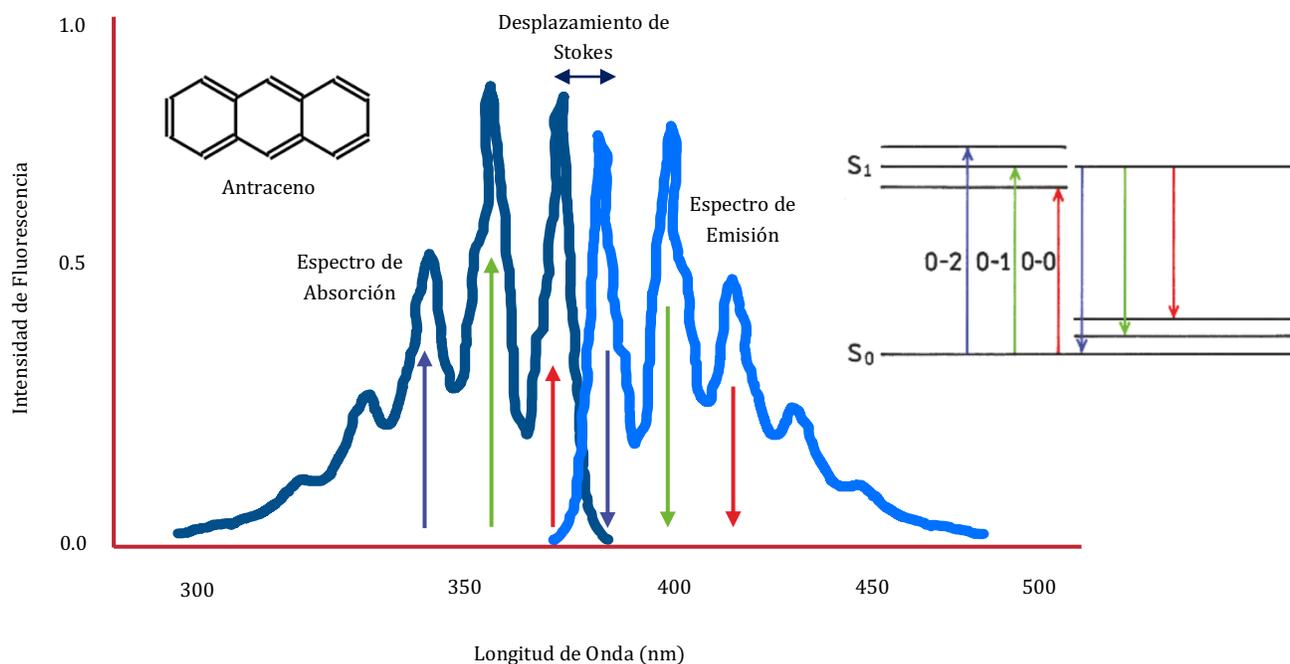


Figura 9.0.- Espectros de absorción y emisión del antraceno. Se observa el desplazamiento de Stokes y la regla del espejo debida a las transiciones energéticas mostradas en la sección del diagrama de Jablonski.

2.4.- APLICACIONES Y USOS DE LA FLUORESCENCIA

En la actualidad la prevalencia de las técnicas que utilizan la fluorescencia como parámetro de cuantificación analítica están ampliamente difundidas en ramos como la biotecnología, la genética, la nanotecnología, la medicina y diversos análisis tales como el mapeo celular, difusión rotacional de biomoléculas, cambios conformacionales, interacciones solvente-fluoróforo y de unión^{26,27,28,29,30,31}. Algunas de estas aplicaciones se muestran en la Figura 10.0. Es necesario mencionar, además, que existe un tipo especial de fluoróforos empleados como indicadores, puesto que éstos reaccionan de manera selectiva y específica con analitos de interés. Las interacciones entre estos indicadores

fluorescentes y los compuestos a analizar generalmente se llevan a cabo mediante la formación de complejos, razón por la cual en muchas ocasiones existe un bloqueo de la fluorescencia llamado *quenching*. La disminución en su intensidad con respecto a la concentración de los analitos permitirá su cuantificación. Este tipo especial de indicadores puede subclasificarse como un tipo de especial de quimiosensores, los cuales se abordarán detalladamente en la sección 5.0 de este capítulo. La fluorescencia se ha convertido en los últimos años en una metodología dominante gracias a la sensibilidad en la detección y evita el uso de marcadores radiactivos en el campo de la medicina.

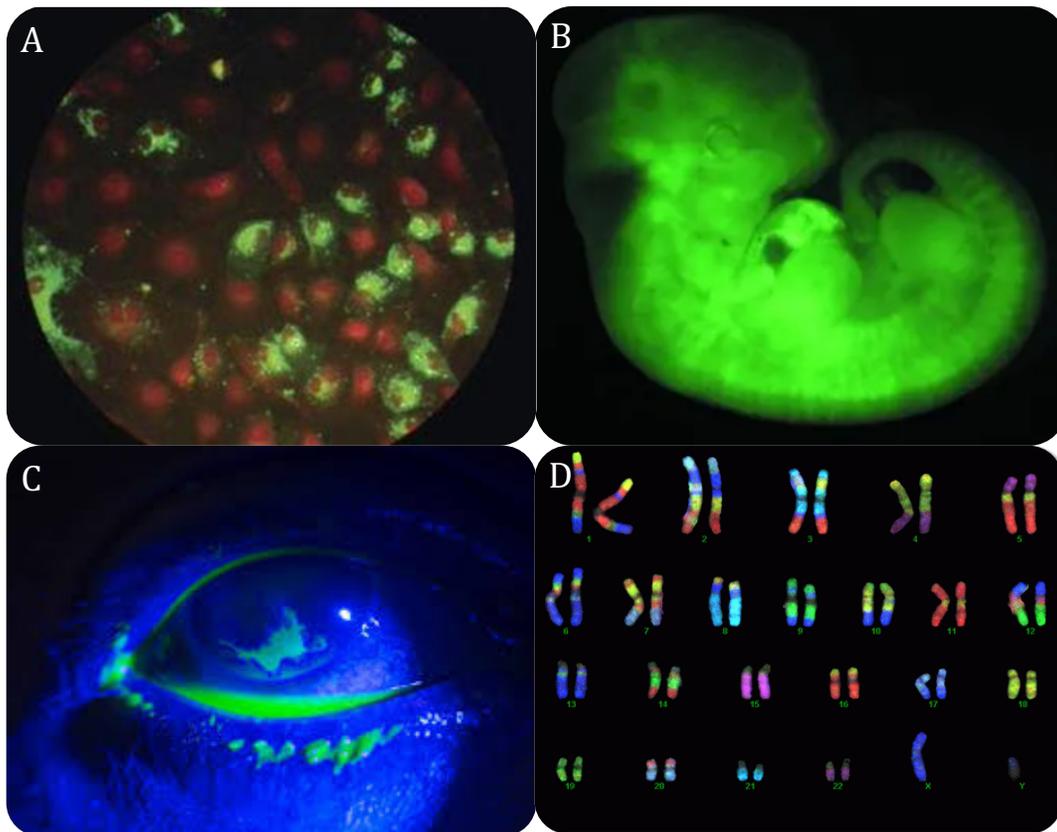


Figura 10.0.- Ejemplos de diversas técnicas de fluorescencia y sus aplicaciones. A) Células Hep-2 (tumoraes) infectadas con un virus respiratorio sincicial. Se nota la presencia proteica fluorescente (en verde) de los anticuerpos en la membrana y citoplasma celular³². B) Embrión de *Mus musculus* (ratón) modificado genéticamente para presentar fluorescencia. C) Tinción de una úlcera ocular con fluoresceína. Se observa en el centro de la córnea la presencia de tejido dañado. D) Cromosomas fluorescentes detectados mediante la técnica de Hibridación Fluorescente In Situ (FISH) para la determinación genética de cáncer.

3.0.- HIDROGELES

3.1.- DEFINICIÓN Y PROPIEDADES

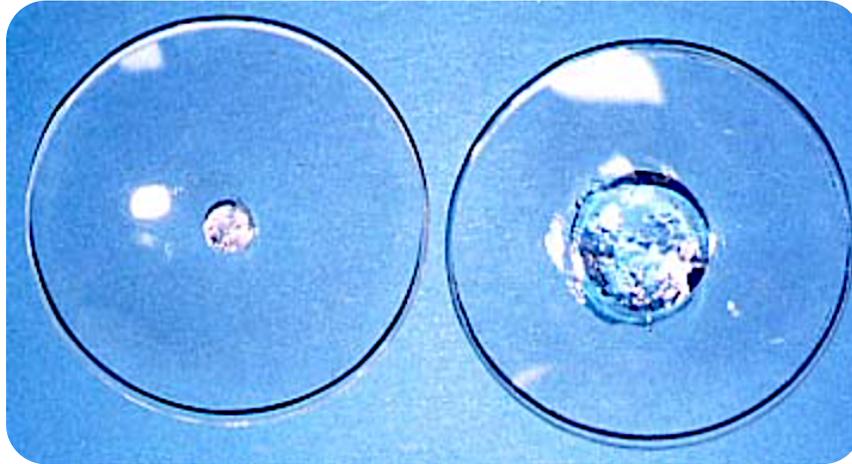


Figura 11.0.- Comparación entre dos muestras de hidrogel. El material de la izquierda mantiene su peso seco, mientras que aquél de la derecha ya ha pasado por un proceso de hinchamiento hídrico.

Los materiales poliméricos que son capaces de absorber del 10 al 20% de su peso seco en agua por medio de la interacción de sus cadenas poliméricas hidrofílicas presentes en su estructura a manera de una red tridimensional^{33,34,35} son definidos como hidrogeles (Figura 11.0). Muchos de estos hidrogeles provienen de fuentes biológicas como el almidón, constituido principalmente por amilosa y amilopectina³⁶. Otros tantos son productos de la síntesis química experimental obtenidos al utilizar monómeros polialquileneteracrílicos, polialquilenaminoacrílicos, polialquilenamidoacrílicos o cualquier tipo de monómero que posea grupos funcionales tales como polialcoholes/poliéteres (glicoles), ácidos carboxílicos, amidas y ácidos sulfónicos^{37,38}. El entrecruzamiento de las cadenas poliméricas en estos materiales puede ser físico o químico, ya sea por la aparición de puentes de hidrógeno, fuerzas de van der Waals e interacciones dipolo-dipolo o por la formación de enlaces covalentes, respectivamente.

En adición, los hidrogeles pueden experimentar procesos reversibles de hidratación y deshidratación, por lo que pueden ser reutilizados en numerosas ocasiones dependiendo de la utilidad que éstos presenten.

Mayoritariamente, los hidrogeles provienen de reacciones de copolimerización fomentadas a través de un mecanismo por crecimiento de cadena. En ese sentido, las combinaciones de monómeros son vastas, pero siguen una regla general que consiste en la mezcla de un monómero particularmente polar (matriz) con cualquier otro tipo de unidad repetitiva que pudiere otorgarle características especiales al material.

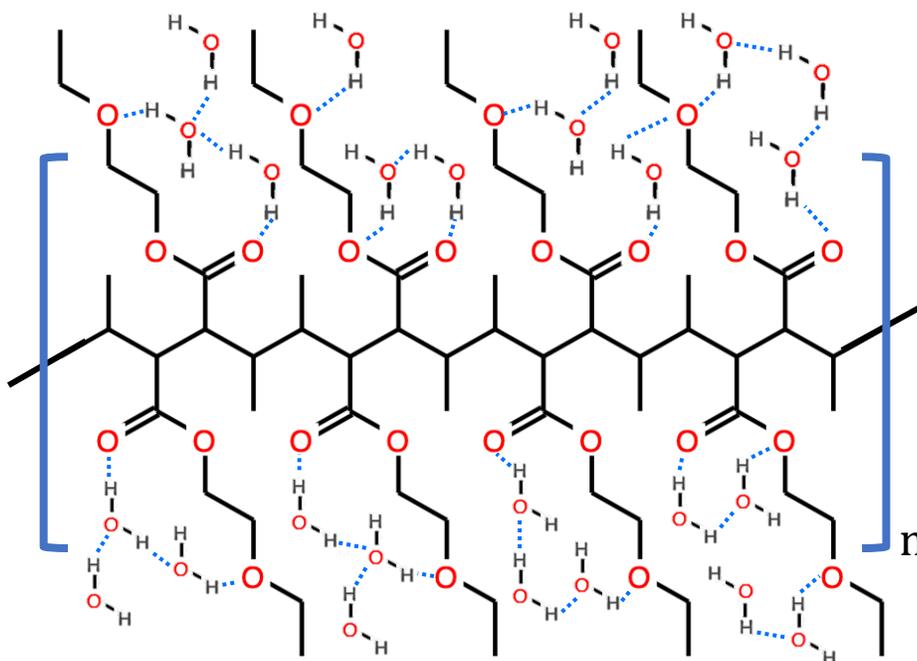


Figura 12.0.- Representación de las interacciones de hidratación de un hidrogel polialquileneteracrílico. La formación de puentes de hidrógeno entre las moléculas de agua y las cadenas hidrofílicas que penden de la cadena polimérica principal permiten el proceso de hinchamiento y retención hídrica.

Durante el proceso de hinchamiento los hidrogeles retienen entre sus cadenas moléculas de agua, lo cual provoca la expansión de la estructura en el polímero (Figura

12.0). Cuando el agua se evapora, las cadenas se contraen y vuelven a sus posiciones originales. De esta manera el polímero deshidratado se transforma en un xerogel.

Cabe mencionar, que además de esta marcada capacidad de hinchamiento, los materiales en cuestión son capaces de responder a estímulos de potencial de hidrógeno (pH), concentración de especies metálicas^{39,40}, naturaleza de los disolventes, temperatura y tiempos de exposición, en dependencia claro está, de su estructura química. La dicotomía estímulo-respuesta perteneciente a este tipo de polímeros hidrofílicos conduce a considerarlos como materiales inteligentes y por esta razón son empleados en múltiples áreas de investigación.

3.2.- CLASIFICACIÓN DE LOS HIDROGELES

Los hidrogeles pueden ser clasificados en 4 grandes grupos descritos a continuación: hidrogeles copolímeros, hidrogeles de redes semi-interpenetradas, hidrogeles de doble red e hidrogeles híbridos (Figura 13.0).

Hidrogeles copolímeros → Este tipo de materiales está constituido por la mezcla de 2 o más monómeros que forman cadenas de composición aleatoria o en bloques a manera de redes tridimensionales entrecruzadas. La adición de tipos especiales de monómeros permite potenciar su hidrofiliidad o respuesta al pH.

Hidrogeles de redes semi-interpenetradas → En este caso los hidrogeles están formados por una red tridimensional polimérica principal que funge como matriz y

en donde se añade un segundo tipo de monómero que tras una reacción de polimerización quedará retenido entre los cuadrantes de entrecruzamiento de la matriz polimérica.

Hidrogeles de doble red → Esta versión de hidrogeles se constituye por dos redes entrecruzadas de diferentes polímeros que suelen ser regulares y homogéneas en el material, haciendo superiores sus propiedades mecánicas en comparación con otro tipo de hidrogeles. La síntesis de los hidrogeles de doble red consiste en dos etapas, donde para obtener la primera red polimérica el segundo monómero se hace reaccionar *in situ*.

Hidrogeles híbridos → Se define así a cualquier tipo de hidrogel que presente una estructura principal de carácter orgánico que, como puedo imaginarse, presenta típicamente la estructura hidrocarbonada y prevalencia de átomos electronegativos (oxígeno, nitrógeno y azufre) pero, que además incluirá en sus cadenas poliméricas sitios de naturaleza inorgánica o centros quelantes. Dichos sitios permitirán uniones físicas o químicas con agentes externos que pueden modificar la estructura original del polímero.

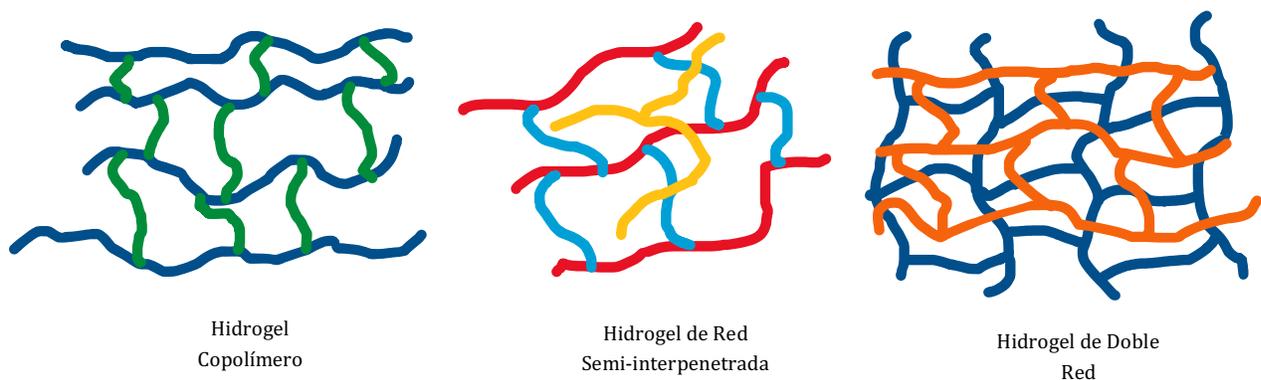


Figura 13.0.- Tipos de Hidrogeles

3.3.- CAMPO DE APLICACIÓN ACTUAL DE LOS HIDROGELES

Quizás, como puede intuirse gracias a lo anteriormente descrito, las aplicaciones de los hidrogeles son extensas y se presentan en diferentes ámbitos científicos (Figura 14.0). Diversas investigaciones han arrojado datos sobre el desempeño de nuevos materiales aplicados en ramas como la medicina, la extracción selectiva de especies metálicas en solución, la remediación ambiental, el tratamiento de aguas y de efluentes mineros con altas concentraciones de metales tóxicos.

Las investigaciones posteriores a los años 60 son la muestra clara de las numerosas aplicaciones de los hidrogeles, ya que han sido utilizados en biomedicina como mucoadhesivos o biopolímeros para el diseño de tejidos conectivos e inclusive para la creación de apósitos a base de alcohol polivinílico^{41,42}. Muchos otros estudios han profundizado en la dinámica y tasa de liberación de fármacos^{43,44,45}.

Por otra parte, existe una vertiente de investigación donde se pone a prueba la capacidad de los hidrogeles como quimiosensores responsivos a estímulos externos con respecto a la acidez o basicidad del medio donde sean empleados. En el ámbito de remediación, los hidrogeles a base de poliacrilamidas, polipirrolidonas, polimetilacrilamidas o poliacrilamidotiureas son capaces de recuperar por remoción selectiva, iones de cobre (Cu^{2+}), magnesio (Mg^{2+}) plomo (Pb^{2+}), níquel (Ni^{2+}), paladio (Pd^{2+}), platino (Pt^{2+}), oro (Au^{3+}) y hierro (Fe^{2+})^{46,47}. En el rubro agrícola los hidrogeles son empleados para favorecer la liberación controlada de nutrientes en los suelos y para retener grandes cantidades de agua, por ello se ha analizado su capacidad súper absorbente, cualidad también utilizada en asfaltos.



Figura 14.0.- Aplicaciones diversas para los materiales constituidos por polímeros hidrofílicos (hidrogeles). A) Apósito de hidrogel para la curación de quemaduras. B) Cápsulas de cubierta de hidrogel para la liberación de fármacos. C) Esferas de hidrogel empleadas para la retención hídrica utilizadas en jardinería. D) Segmento de hidrogel empleado para la reparación de tejidos tisulares. E) Asfalto súper absorbente que contiene partículas de un hidrogel altamente hidrofílico.

4.0.- POLIMERIZACIÓN FRONTAL

4.1.- CONTRASTES DE LA POLIMERIZACIÓN FRONTAL

Tan pronto como se habla acerca de métodos de polimerización, al lector pueden venirle a la mente procesos ya bien conocidos como lo son la polimerización en masa, en solución, suspensión y emulsión o también la polimerización interfacial. No obstante, en todos los métodos mencionados con antelación se presentan desventajas en común, siendo algunas de ellas el tratamiento de los solventes o emulsificadores postreacción y sin dejar de considerar que es preciso mantener un control total en lo referido a la temperatura y flujo de calor en los reactores de polimerización⁴⁸. Estos hechos en ocasiones son un óbice para realizar un escalamiento sintético industrial que prolonga los tiempos de reacción.

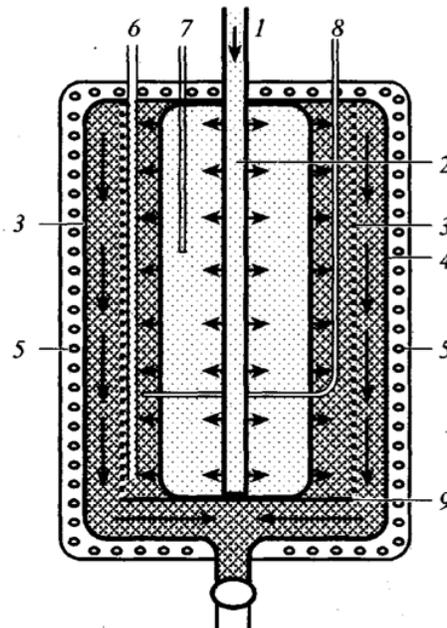


Рис. 1. Схема цилиндрического реактора для проведения процесса фронтальной полимеризации. Пояснения в тексте.

Figura 15.0.- Esquema del reactor cilíndrico para la implementación del proceso de polimerización frontal.

Afortunadamente en los años 70, los investigadores soviéticos Chechilo (Чечило, Н. М.) y Yenykoloryan (Ениколопян, Н. С.)^{49,50,51} experimentaron con el diseño de reactores sometidos a altas presiones causando como efecto un aumento en la velocidad de propagación de la polimerización del metacrilato de metilo (MMA). De manera análoga, Davtyan (Давтян, С. П.) y Tonoyan (Тоноян, А. О.)⁵² en 1999 desarrollaron nuevamente una polimerización de MMA en un prototipo de reactor cilíndrico (Figura 15.0) bajo condiciones de tres diferentes iniciadores radicalarios y sus mezclas, a saber, peróxido de benzoilo, peróxido de *ter*-butilo y carbonato de dicitclohexilperóxido. La temperatura de polimerización inició a los 37 °C hasta alcanzar los 125 °C, notándose que la difusión térmica comenzaba en la parte central del reactor mientras que en la periferia se mantenía una temperatura que rondaba en un intervalo de 10 a 15 °C. En ambas investigaciones no existe el empleo de solventes y se observó la autopropagación de ondas de polimerización que seguían la simetría de los reactores y se difundían de manera radial o vertical. Estas evidencias muestran que la polimerización frontal presenta características especiales que la convierten en un método rápido y sin formación de subproductos.

4.2.- DESCRIPCIÓN Y CARACTERÍSTICAS DEL PROCESO DE POLIMERIZACIÓN FRONTAL

El proceso de polimerización frontal (Figura 16.0) consiste en una mezcla común de monómero e iniciador que es estimulada por temperatura, luz UV o radiación en un punto específico donde se desencadena la ruptura homolítica del iniciador y consecuente propagación de adiciones sucesivas monoméricas en uno de los extremos del dispositivo de reacción. Este estímulo localizado propicia un frente de polimerización que avanza

vertical u horizontalmente a través del reactor prototipo en dependencia de su propia geometría.

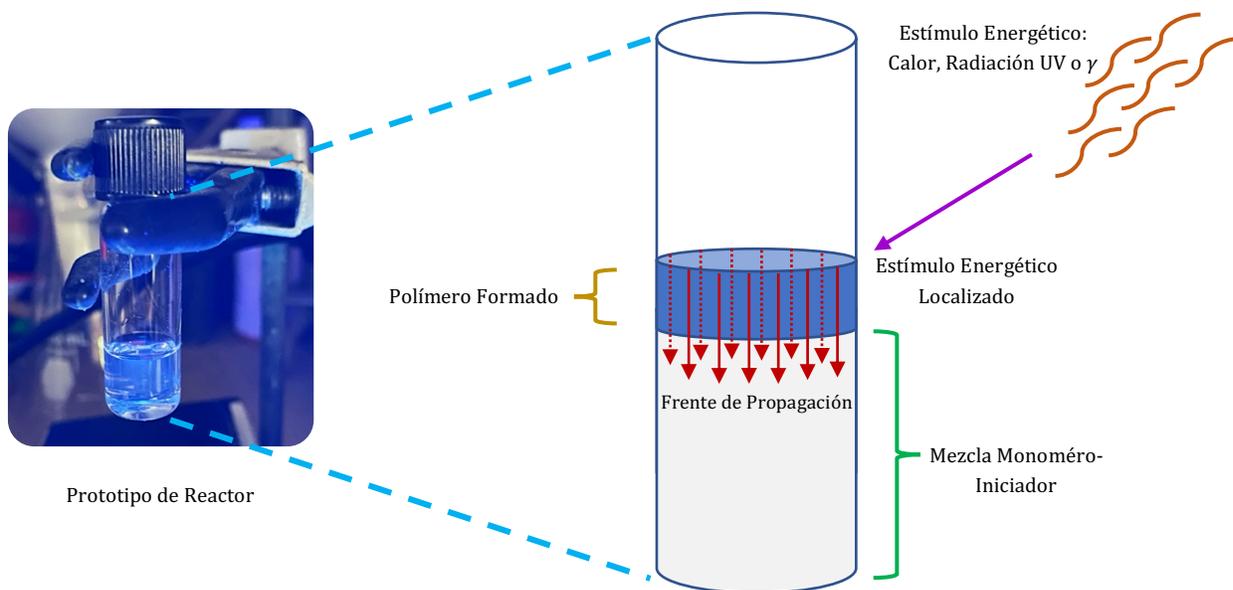


Figura 16.0.- Representación esquemática de un prototipo de reactor cilíndrico. Se describe lo acontecido durante el proceso de polimerización frontal.

La particularidad esencial del proceso radica en la rapidez con la cual los gradientes de concentración monómero-iniciador y temperatura se desplazan a lo largo y ancho del reactor de manera homogénea. Es posible argüir de lo anterior, que la polimerización frontal requiere de condiciones donde la temperatura crítica de activación del iniciador sea lo suficientemente alta para mantener constante la onda de propagación durante el proceso de crecimiento de cadena. Comparado con otros métodos de obtención de polímeros, en los cuales se presentan largos tiempos de reacción y proceso de purificación, separación y tratamiento de residuos, la polimerización frontal simplifica estas etapas y origina la obtención de polímeros netos donde la conversión de monómero a polímero es veloz.

4.3.- TIPOS DE POLIMERIZACIÓN FRONTAL

El método de polimerización aquí referido es clasificado en 3 tipos⁵³ según el estímulo energético que se utilice para fomentar la polimerización, los cuales a grandes rasgos son la polimerización frontal térmica (**PFT**), polimerización frontal fotoquímica (**PFF**) y la polimerización frontal isotérmica (**PFI**).

La primera de ellas, es decir la **PFT**, se inicia al momento de hacer incidir una fuente de calor que genera la disociación en radicales libres del iniciador. La presencia de estos radicales origina el proceso de polimerización en las cercanías con un respectivo aumento de la temperatura debido a la exotermia de la etapa de propagación. El avance del frente de polimerización prosigue en regiones adyacentes hasta la terminación del proceso. La **PFF** se desarrolla por un mecanismo similar, con la excepción de que la fuente que estimula la etapa de iniciación proviene de una fuente de luz UV que suscita la fotólisis homolítica de los iniciadores. La **PFI** consiste en la combinación de un polímero preformado (llamado coloquialmente “*semilla*”) y una mezcla de monómero-iniciador. Conforme transcurre el tiempo, la “*semilla polimérica*” servirá como sitio de difusión y formación del nuevo polímero creando zonas de mayor viscosidad e hinchamiento, lo que probará la ocurrencia del proceso de polimerización.

5.0.- QUIMIOSENSORES ÓPTICOS

5.1.- DEFINICIÓN FORMAL DE UN QUIMIOSENSOR

De manera rigurosa, un quimiosensor es definido como un dispositivo molecular de origen abiótico que es capaz de detectar la presencia de materia o energía química y la transforma en señales que pueden ser cuantificadas^{54,55}. Un factor crucial para considerar a una sustancia como quimiosensor es la capacidad reversible de unión entre éste y el analito que detecta, permitiendo la dinámica y continua medida de su concentración. Los quimiosensores se unen a los analitos huéspedes mediante interacciones no covalentes por lo que pueden ser designados como sensores supramoleculares⁵⁶.

La composición de un quimiosensor óptico estriba en una molécula donde se encuentra un sitio activo de unión para el analito, ya sea un cromóforo o un fluoróforo, y al mismo tiempo existe un mecanismo de comunicación entre ellos⁵⁷. Tan pronto como acontezca la unión se producirá entonces una alteración en las propiedades ópticas del quimiosensor reflejadas en la absorbancia o fluorescencia (Figura 17.0).

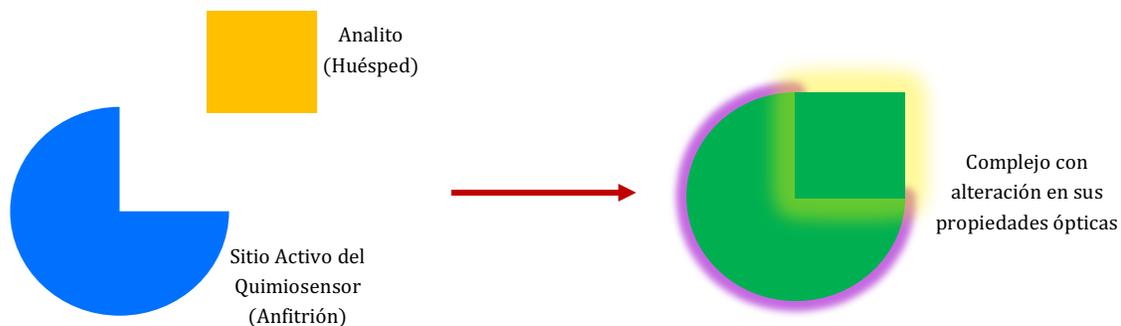


Figura 17.0.- Conceptualización del proceso de unión entre un analito y un quimiosensor. Su interacción genera la formación de un complejo con propiedades ópticas alteradas como pudiere ser la fluorescencia.

5.2.- CLASIFICACIÓN DE LOS QUIMIOSENSORES

Dos grandes divisiones en cuanto a clasificación se refieren quedan de manifiesto en la Figura 18.0. Los quimiosensores sintetizados en numerosas investigaciones cumplen con la presencia de cromóforos o fluoróforos en sus arreglos moleculares, los cuales pueden ser aplicados en diversas técnicas⁵⁸.

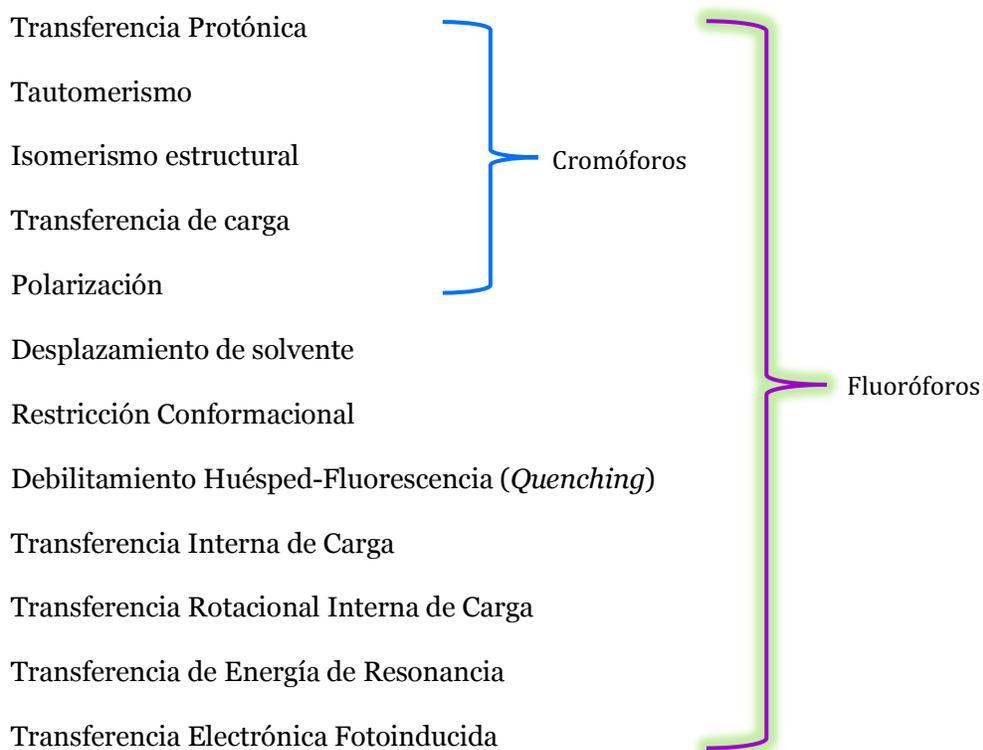


Figura 18.0.- Diversidad de técnicas donde son aplicados los quimiosensores cromóforos o fluoróforos.

En cuanto a las diferencias causadas por la presencia de cromóforos y fluoróforos en un quimiosensor existe una distinción en la señal de unión, dado que usualmente los efectos en la absorbancia son el resultado de cambios en la estructura molecular incluidos la transferencia protónica, transferencia de carga e isomerización. La fluorescencia,

mientras tanto, es una técnica categóricamente más sensitiva a cambios sutiles en la geometría y estructura electrónica de los estados basales, así como de sus estados excitados. Es por ello, que los quimiosensores fluorescentes son una herramienta analítica muy socorrida en diversas técnicas.

5.3.- EJEMPLIFICACIONES DE LOS QUIMIOSENSORES

Diversos tipos de quimiosensores se han propuesto en la literatura por su versatilidad de usos. Por ejemplo, un quimiosensor fluorescente basado en una unidad de xanteno-isoindolona es empleado para la detección de iones de mercurio (Hg^{2+}) en soluciones de metanol/agua⁵⁹ (Figura 19.0). Hidrogeles de alcohol polivinílico-boronato-dansilo⁶⁰ fueron desarrollados para la detección de iones cúpricos (Cu^{2+}) a concentraciones de 10^{-5} M. Tales hidrogeles mostraron un bloqueo de la fluorescencia al entrar en contacto con soluciones acuosas de aquel metal (Figura 20.0).

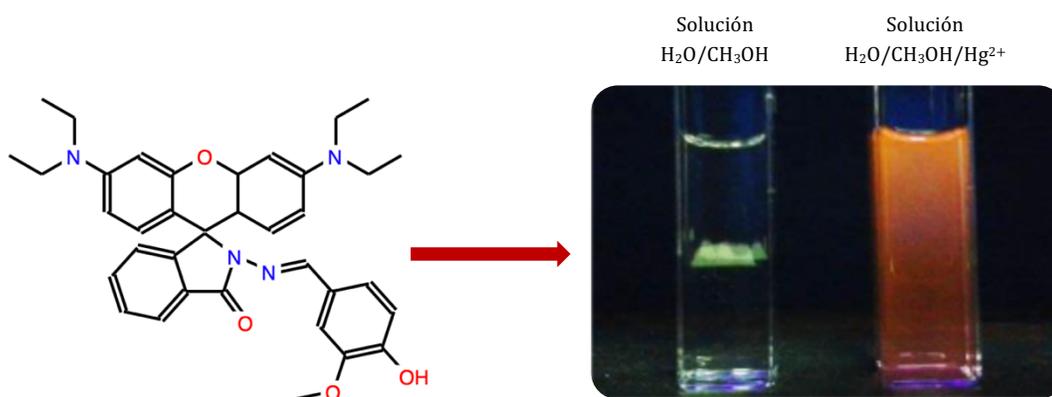


Figura 19.0.- Quimiosensor a base de 2-[(4-hidroxi-3-metoxibenziliden)amino]espiro[isoindolina-1,9'-xanteno]-3-ona capaz de detectar iones mercúricos (Hg^{2+}) en solución de agua/metanol (1:1). El cambio de una solución incolora a naranja fluorescente es muestra de la sensibilidad del quimiosensor.

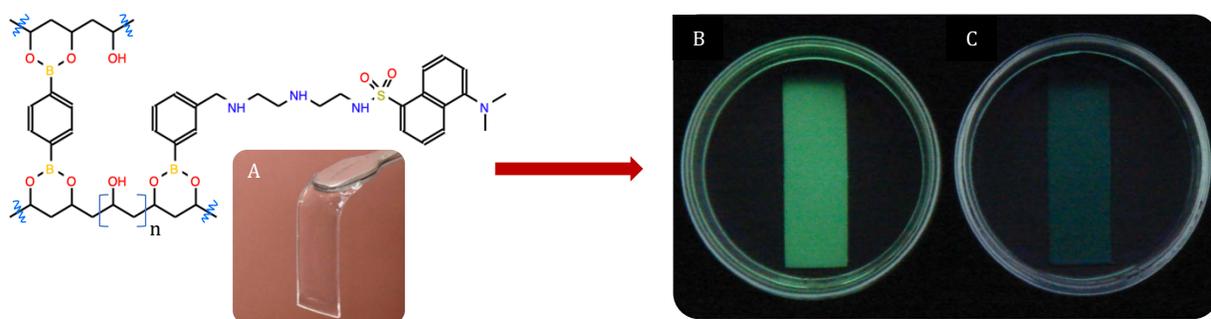
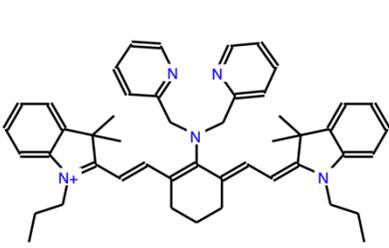
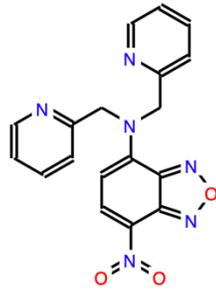


Figura 20.0.- Estructura química del hidrogel basado en boronato con segmentos de dansilo (A). La imagen de la derecha muestra el cambio en la intensidad fluorescente al entrar en contacto con solución acuosa de $[Cu^{2+}] = 10^{-5} M$. B) Hidrogel en condiciones libres de cobre, C) en presencia de Cu^{2+} .

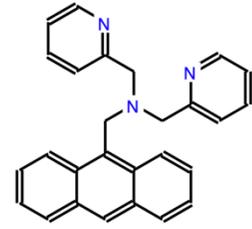
En el caso de la detección de cationes de zinc (Zn^{2+}) existen numerosos prototipos moleculares diseñados mediante diferentes fluoróforos⁶¹ (Figura 21.0), entre los cuales destacan aquéllos basados en bis-2-picolilamina, bis-(2-picolil)etilendiamina y tris(piridin-2-ilmetil)etilendiamina. Otros emplean receptores de quinolina y derivados de ésta, como lo son la 8-hidroxiquinolina y la 8-aminoquinolina. Asimismo, pueden mencionarse los quimiosensores que inducen la interacción con el zinc mediante receptores de bipyridina y poliaminas cíclicas o acíclicas. Por si fuera poco, existen receptores derivados del ácido iminodiacético tales como el EGTA (ácido etilenglicol-bis(2-aminoetiléter)-*N,N,N',N'*-tetraacético) y el BAPTA (ácido bis(*o*-aminofenoxi)etano-*N,N,N',N'*-tetraacético). Por último, receptores de triazol han sido utilizados como espaciadores para conectar unidades dos unidades de pireno a grupos hidroxilo presentes en calixarenos con la finalidad de potenciar la emisión del excímero. Prototipos similares también han sido diseñados al combinar triazoles y piridinas, triazoles y antraceno y triazoles y 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano.



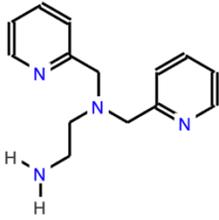
Bis-2-piccolilamina



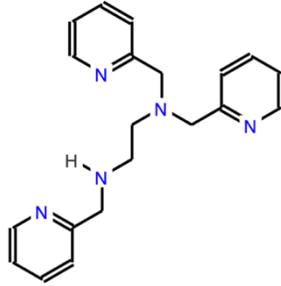
Bis-2-piccolilamina



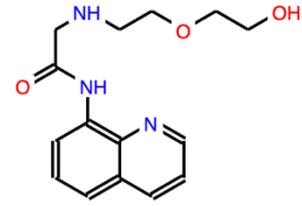
Bis-2-piccolilamina



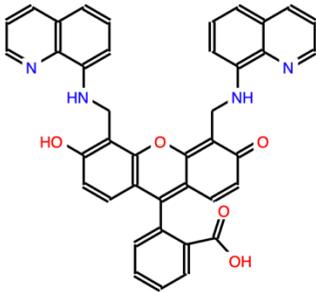
Bis(2-piccolil)etilendiamina



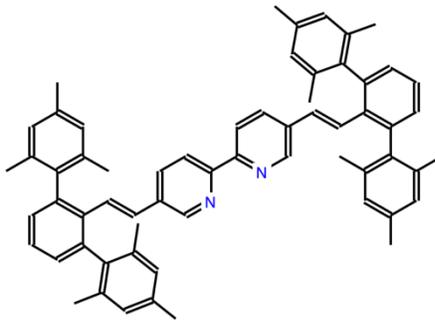
Tris(piridin-2-ilmetil)etilendiamina



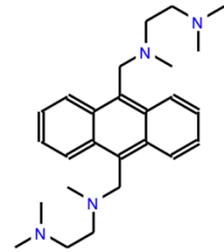
Quinolina



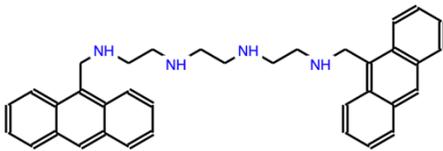
Quinolina



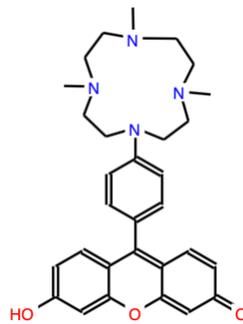
Bipiridina



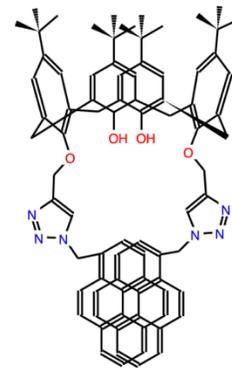
Poliamina Acíclica



Poliamina Acíclica



Poliamina Cíclica



Triazol-Calixareno-Pireno

Figura 21.0.- Tipos de Quimiosensores. El nombre mostrado está basado en el tipo de fluoróforo.

Cuantiosas síntesis de diversos materiales se han propuesto de igual manera para la detección de diversos cationes y analitos orgánicos⁶². Quimiosensores a base de polialcoholes para la detección de aminas o éteres azacorona injertados con antraceno para ser responsivos ante la presencia de aminas protonadas, derivados de amidas, urea y guanidina para detectar ácidos dicarboxílicos, binaftolaminas para identificar ácidos α -hidroxicarboxílicos, porfirinas para la detección de cationes diversos, azúcares y quinonas e hidroquinonas o polímeros acrílicos injertados con etilenglicol y cumarinas para la detección de cobre y zinc⁶³. Por todas estas razones de índole sintética, la variedad y gran campo de aplicación de los quimiosensores y a la vez, por la posibilidad amplia de diseño molecular, estos materiales otorgan un campo vasto de investigación científica.

CAPÍTULO 2
Ж PREMISAS EXPERIMENTALES Ж

Capítulo 2

Ж PREMISAS EXPERIMENTALES Ж

2.1.- JUSTIFICACIÓN

La diversidad de moléculas aplicadas a la síntesis de quimiosensores es un campo amplio para el estudio de las interacciones entre los analitos de interés. Muchos de estos quimiosensores, a pesar de presentar cualidades intrínsecas de reversibilidad en el mecanismo de interacción fluoróforo-analito o cromóforo-analito, en ocasiones no pueden ser fácilmente recuperados y por ello son difícilmente reutilizados en numerosas ocasiones.

Esta es la razón por lo que se ha decidido diseñar una serie de hidrogeles basados en copolímeros luminiscentes con propiedades concretas de fluorescencia que se emplearán para la cuantificación de numerosos cationes de metales en solución por medio de la formación de complejos mediante ligantes derivados de dietil y picolilaminocumarinas.

La facilidad de uso en soluciones acuosas y más aún, la cualidad de reutilización de estos hidrogeles después de ser lavados en soluciones de EDTA para liberar a los ligantes, promete ser una cualidad que beneficiará la simplicidad de las mediciones analíticas para ser usadas en un gran número de aplicaciones industriales.

2.2.- HIPÓTESIS

La síntesis exitosa de hidrogeles copolímeros derivados de monómeros que contendrán unidades de aminocumarinas, donde estos últimos fragmentos moleculares fungirán como ligantes, permitirá la detección de especies metálicas en solución como una función del aumento en la concentración de éstas mediante la cuantificación en el debilitamiento de la fluorescencia (quenching) ocasionado por la formación de complejos metálicos.

2.3.- OBJETIVOS

- Sintetizar un derivado de la cumarina (4-clorometil-7-hidroxicumarina) por medio de la condensación de Pechmann para ser utilizado como precursor de una especie química fluorófora.
- Llevar a cabo la adición de fragmentos de aminas disustituidas por medio de reacciones de sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2) con la finalidad de obtener sitios complejantes para los iones metálicos.
- Diseñar una serie de monómeros acrílicos fluoróforos debido a la presencia de derivados de aminocumarina mediante reacciones de tipo Schotten-Baumann para formar polímeros luminiscentes.
- Obtener hidrogeles fluorescentes por medio de la técnica de polimerización frontal para obtener quimiosensores ópticos.
- Probar la respuesta fluorescente de los quimiosensores sintetizados por medio de la técnica de bloqueo de fluorescencia (quenching) para determinar cambios en los espectros de emisión del material.

CAPÍTULO 3
Ж PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL Ж

Capítulo 3

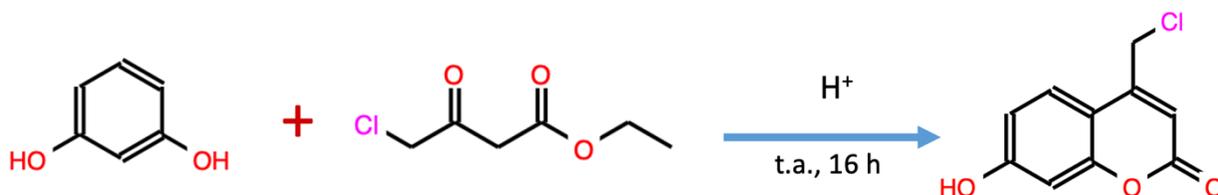
Ж PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL Ж

El desarrollo experimental descrito a continuación constó de 9 etapas sintéticas. Se comenzó con la síntesis de un derivado de cumarina, el cual sería el precursor para la obtención de los fluoróforos dietilaminocumarina y picolilaminocumarina. Por otra parte, se realizó la síntesis de una cadena de tetraetilenglicol bromado que sería el puente de unión entre los derivados de aminocumarinas y el monómero acrílico. Todos los productos obtenidos fueron caracterizados por medio de la técnica de RMN. Finalmente se llevó a cabo la copolimerización frontal de los monómeros obtenidos con polietilenglicometiléteracrilato para la obtención de los respectivos hidrogeles.



Figura 3.0.- Cromatografía en columna. Purificación de Dietilaminocumarina (DAC) y Tetraetilenglicol bromado (TEG-Br).

3.1.- SÍNTESIS DE 4-CLOROMETIL-7-HIDROXICUMARINA



- 1.- La síntesis de este precursor inició pesando 2.64 g de 4-cloro-3-oxobutanoato de etilo (4-cloroacetoacetato de etilo) y 1.67 g de 3-metoxifenol (resorcínol).
- 2.-Las sustancias mencionadas fueron mezcladas en 15 mL de ácido sulfúrico (H₂SO₄) concentrado y dejados en agitación a temperatura ambiente durante 16 h.
- 3.- De esta manera se produjo una solución amarillo-marrón que fue vertida dentro de 120 mL de agua helada y agitada por 1 hora.
- 4.- Pasado el tiempo, se obtuvo un precipitado en forma de polvo fino de color blanco que fue filtrado a vacío y enjuagado con agua fría para la eliminación de residuos ácidos y de los reactantes sobrantes.
- 5.- El compuesto obtenido se dejó secar y se utilizó en las etapas sucesivas sintéticas sin ninguna otra purificación.

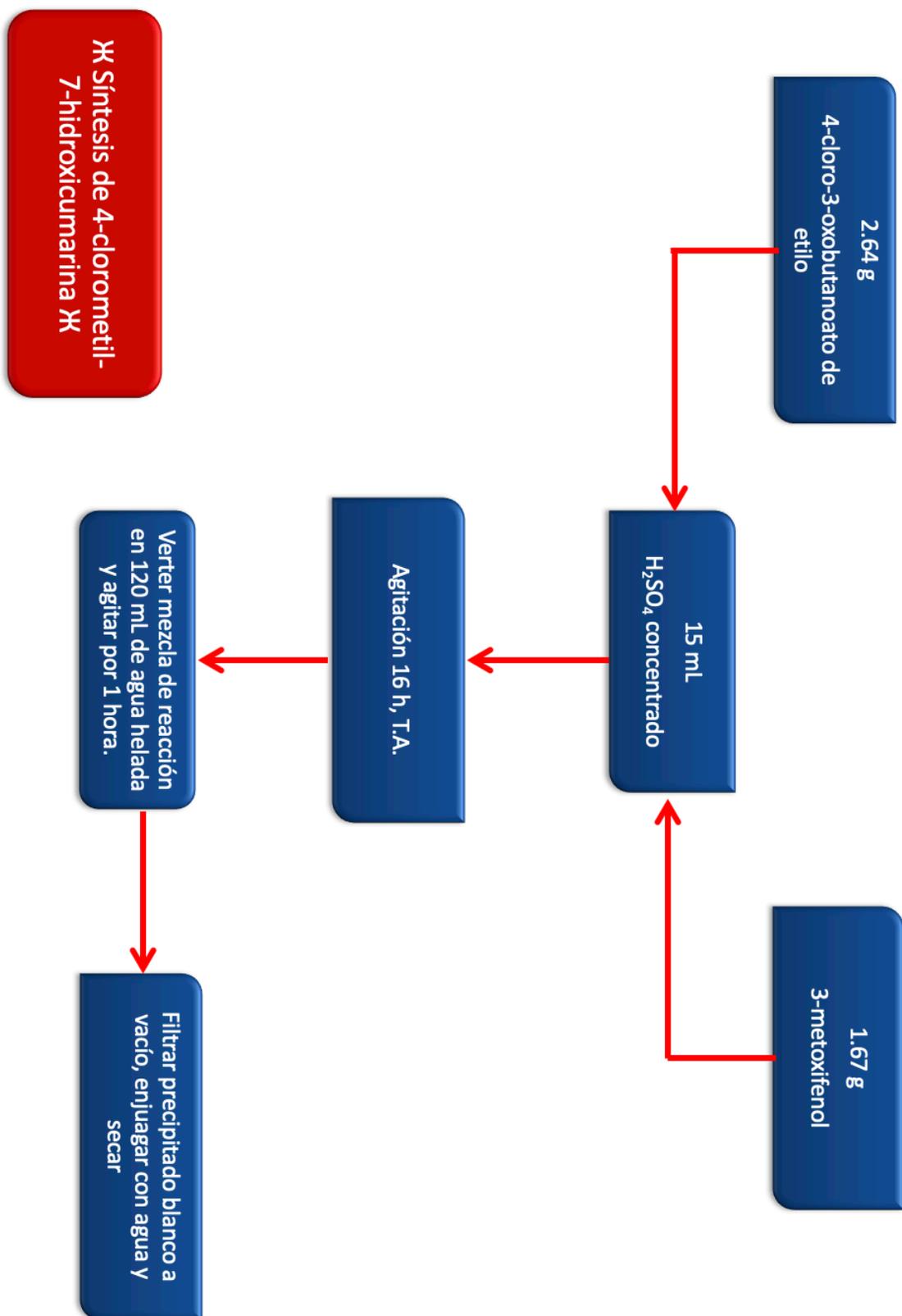


Figura 3.1.- Diagrama de flujo para la síntesis de 4-clorometil-7-hidroxicumarina.

3.2.- SÍNTESIS DE TETRAETILENGLICOL BROMADO



- 1.- Inicialmente, 5.31 g de tetraetilenglicol fueron disueltos en 30 mL de diclorometano (CH₂Cl₂) y la mezcla fue enfriada a 0° C.
- 2.- Luego, 3.03 g de CBr₄ y 2.61 g de trifenilfosfina se adicionaron a la mezcla anterior. El sistema reaccionante fue puesto en agitación durante 1 hora.
- 3.- Después de este tiempo, la mezcla alcanzó la temperatura ambiente y la agitación se prolongó durante 16 h más.
- 4.- Al terminar la reacción, el solvente fue evaporado y el residuo crudo se purificó por la técnica de cromatografía en columna empleando una mezcla de elución Hexano/Etanoato de etilo 7:3.
- 5.- Tras la elución y concentración de las fracciones, el producto deseado se encontraba presente en una mezcla con óxido de trifenilfosfina por lo que fue purificado recurriendo a la precipitación en hexano. El precipitado blanco obtenido respondió a la estructura del óxido de trifenilfosfina puro.
- 6.- Una vez separado el precipitado, la mezcla de hexano y tetraetilenglicol bromado (TEG-Br) fue evaporada para obtener a éste último en forma de un líquido amarillento translúcido y de apariencia aceitosa.
- 7.- El TEG-Br fue entonces almacenado y utilizado posteriormente sin mayor purificación. El producto final contiene aún cerca de 25% de óxido de trifenilfosfina.

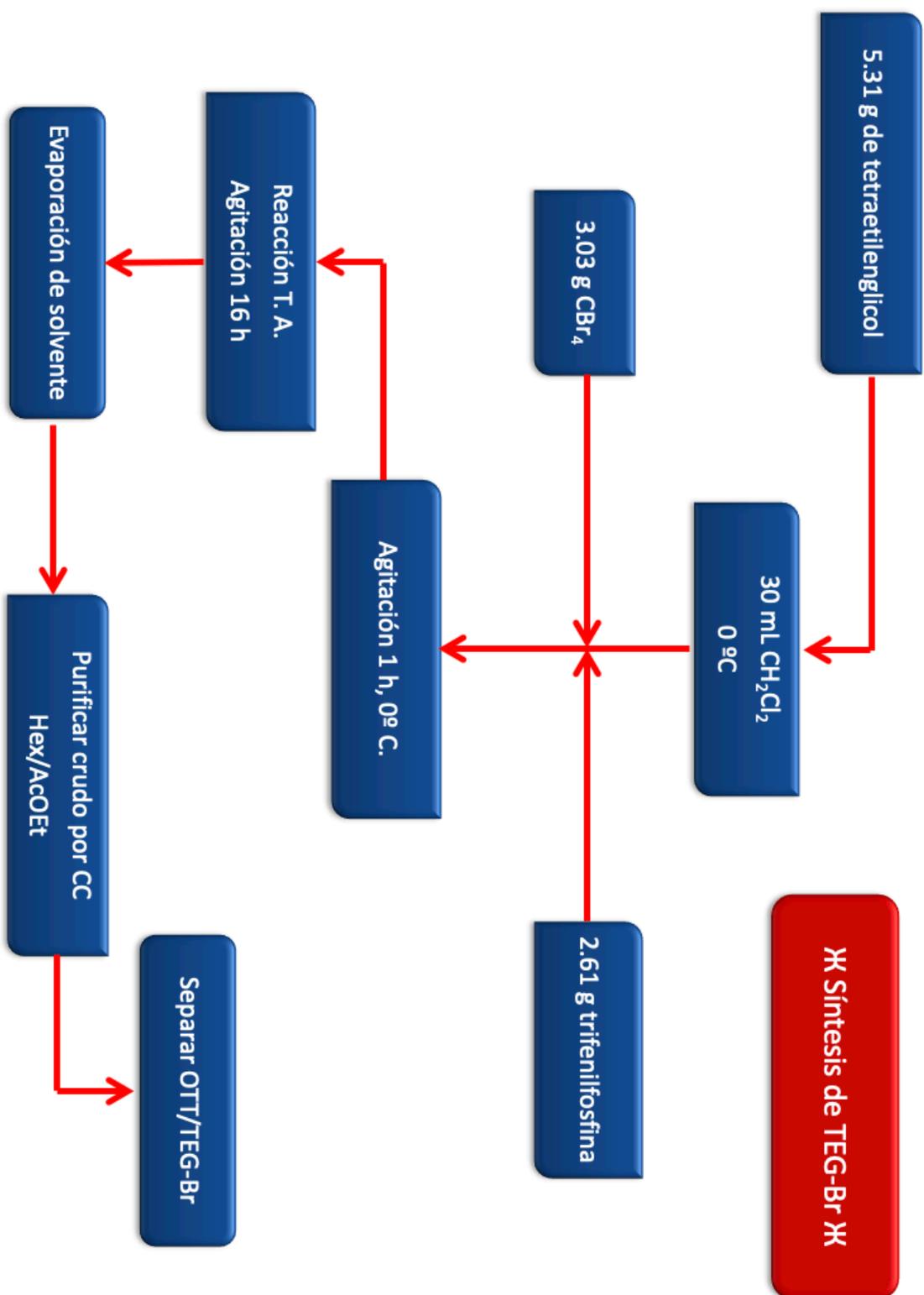
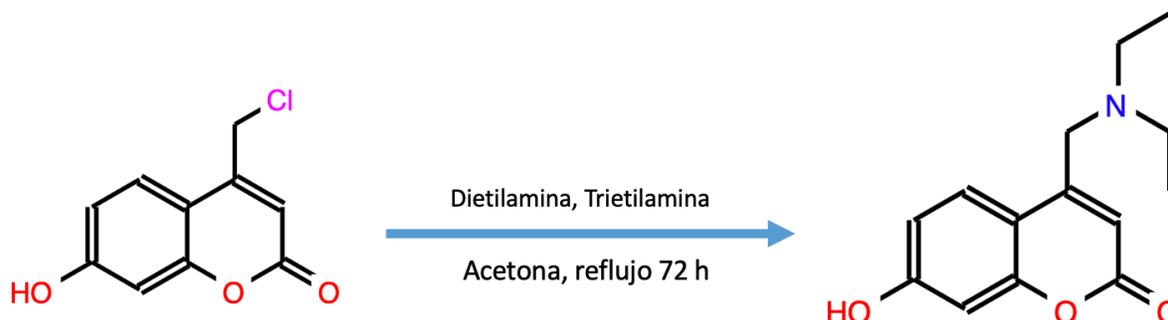


Figura 3.2.- Diagrama de flujo para la síntesis de tetraetilenglicol bromado (TEG-Br).

3.3.- SÍNTESIS DE DIETILAMINOCUMARINA



- 1.- Se pesaron 250 mg de 4-clorometil-7-hidroxycumarina, los cuales posteriormente fueron disueltos en 20 mL de acetona anhidra.
- 2.- A la mezcla cetónica se agregaron 122 mg de dietilamina y 169 mg de trietilamina mientras se mantenía agitación constante.
- 3.- La mezcla de reacción fue calentada a reflujo a 70 °C por 72 horas. Tan pronto como transcurrió el periodo de reacción ésta fue enfriada a hasta alcanzar la temperatura ambiente.
- 4.- Se procedió a la evaporación del solvente por medio de vacío y el residuo crudo fue purificado utilizando una columna cromatográfica con mezcla de elución en proporciones 7:3 de Hexano/Etanoato de etilo, respectivamente.
- 5.- El producto deseado se aisló como un líquido amarillo que solidificaba a 0 °C en forma de cristales igualmente amarillentos.

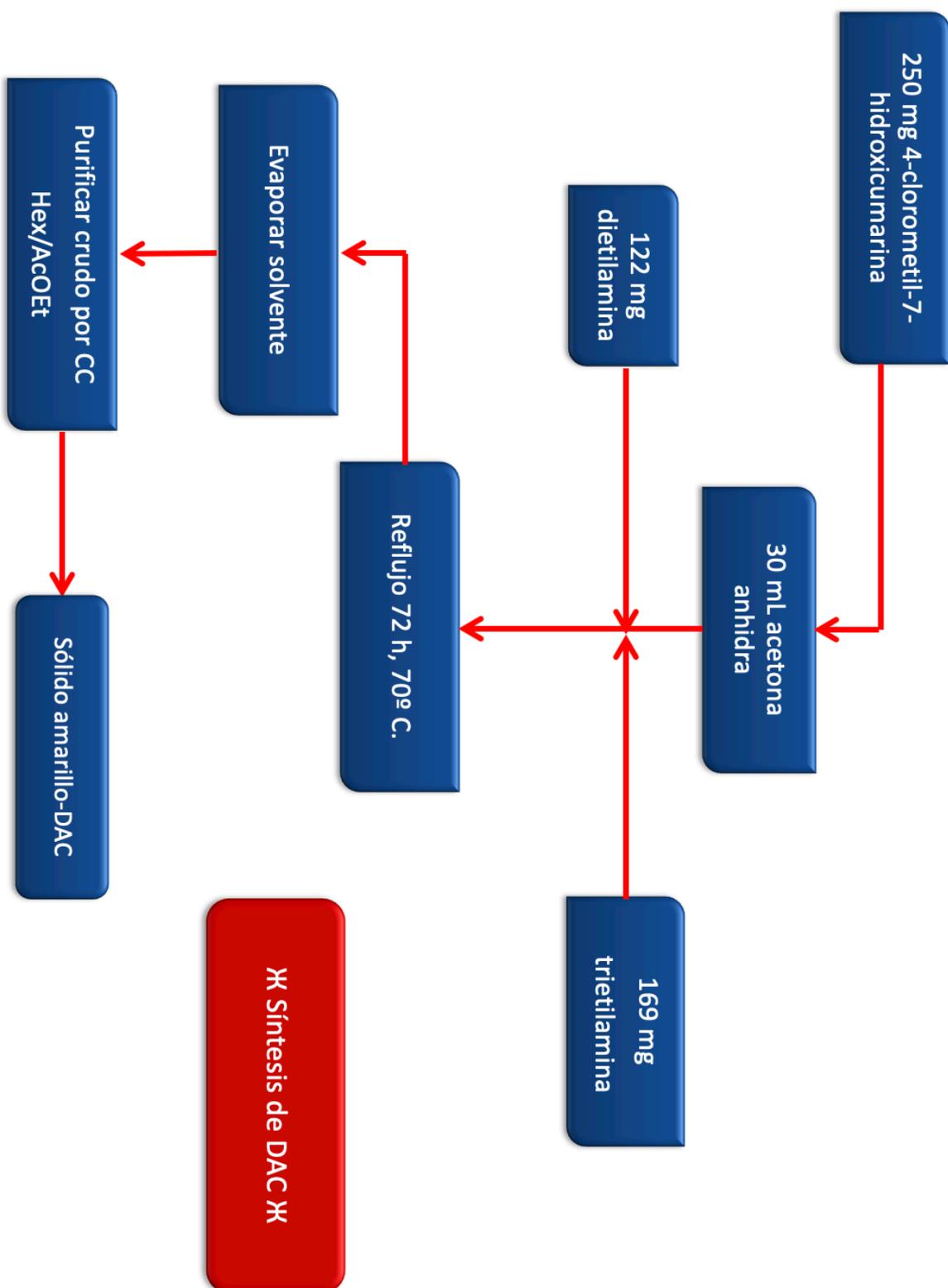
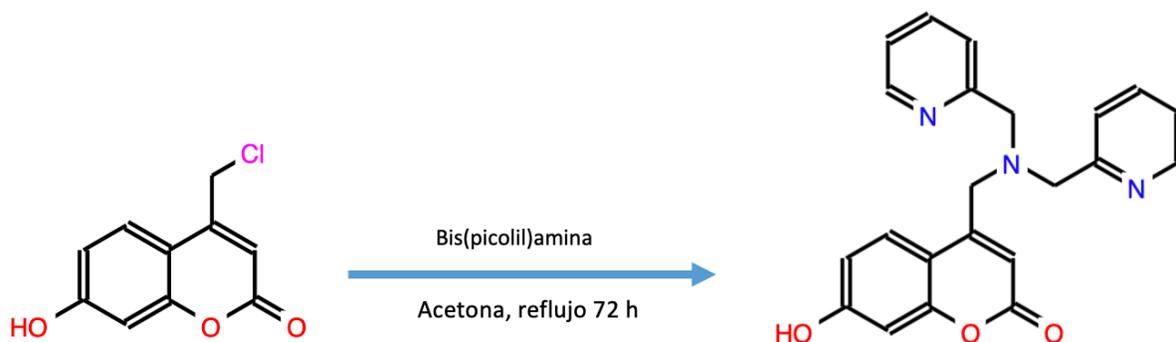


Figura 3.3.- Diagrama de flujo para la síntesis de Dietilaminocumarina (DAC).

3.4.- SÍNTESIS DE PICOLILAMINOCUMARINA



- 1.- 565 mg de 4-clorometil-7-hidroxicumarina fueron pesados y disueltos en 20 mL de acetona anhidra.
- 2.- Se adicionaron 551 mg de bis(2-picolil)amina a la mezcla de acetona y derivado de cumarina prosiguiendo con agitación constante.
- 3.- La mezcla de reacción fue calentada a reflujo a 70 °C por 72 horas hasta la aparición en el seno de la mezcla, de un precipitado blanco.
- 4.- Se procedió al filtrado de la solución con la respectiva obtención de un sólido blanco en forma de polvo fino.
- 5.- El producto sintetizado (PAC) se lavó con diclorometano y posteriormente fue secado a temperatura ambiente para su ulterior uso.

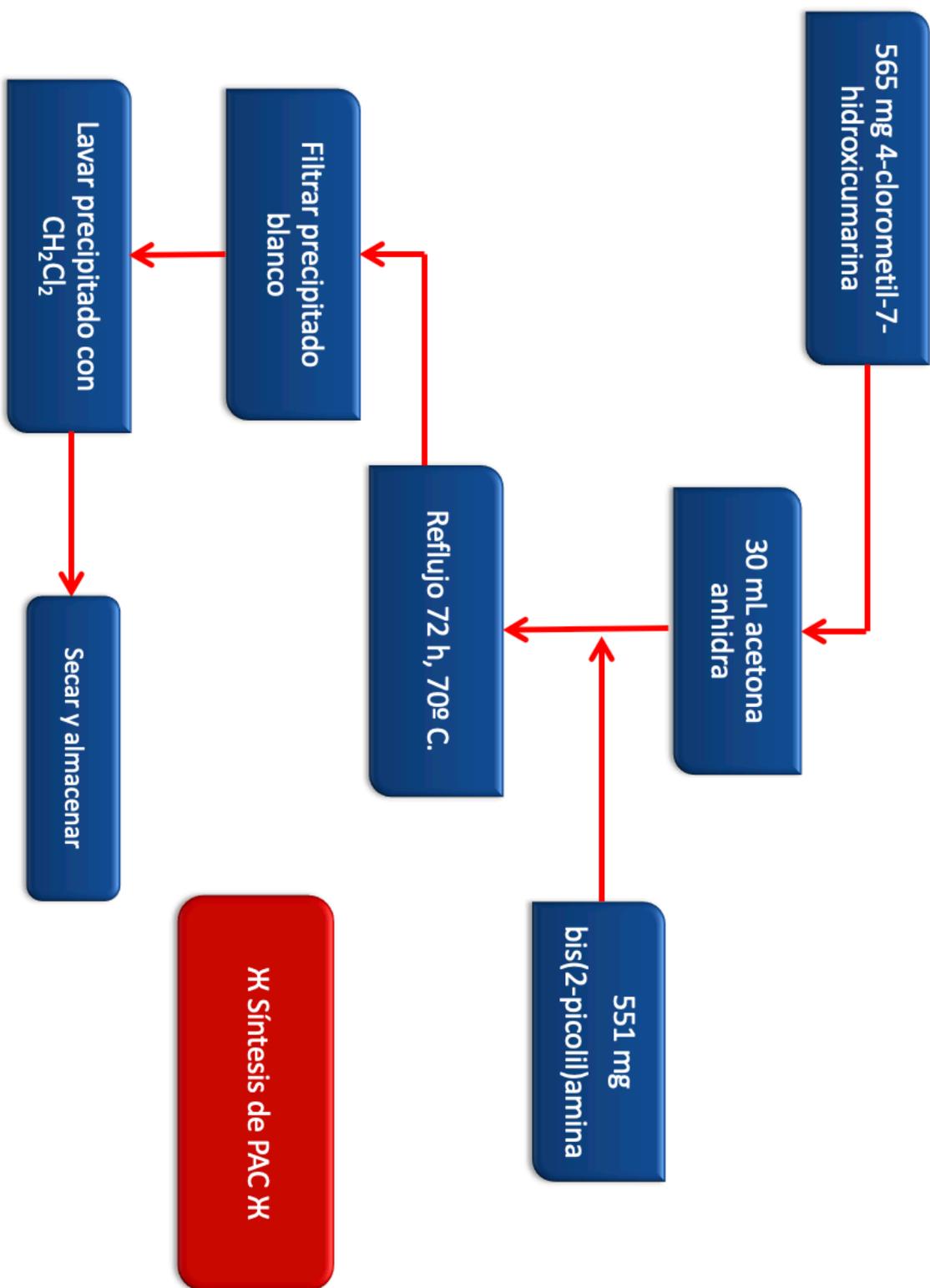
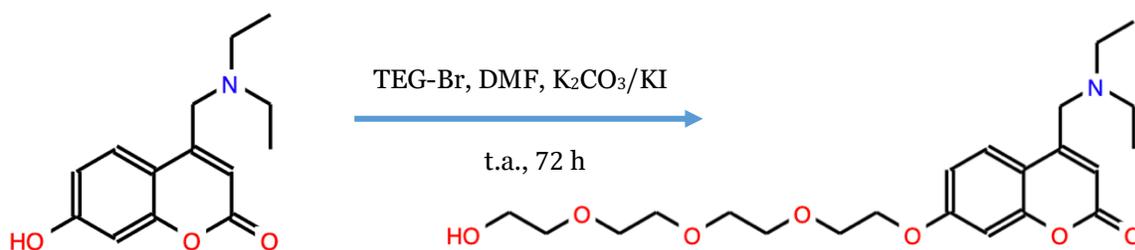


Figura 3.4.- Diagrama de flujo para la síntesis de Picolilaminocumarina (PAC).

3.5.- SÍNTESIS DE TETRAETILENGLICOLDIETILAMINOCUMARINA



- 1.- Después de ponderar 602 mg de DAC, éstos se disolvieron en 3 mL de DMF anhidra.
- 2.- Inmediatamente, 786 mg de TEG-Br, 672 mg de carbonato de potasio (K₂CO₃) aunado a 445 mg de yoduro de potasio (KI) se agregaron a la mezcla reaccionante, la cual, fue dejada en agitación a temperatura ambiente por 72 horas.
- 3.- Culminado el tiempo de síntesis, la DMF fue evaporada y el residuo fue redisoluto en diclorometano.
- 4.- La solución halogenada fue filtrada sobre celita y se evaporó nuevamente el solvente.
- 5.- El producto crudo resultante fue purificado por medio de una columna cromatográfica (Hexano/Etanoato de Etilo 7:3) para obtener el producto deseado en forma de un aceite amarillo oscuro (TEG-DAC).

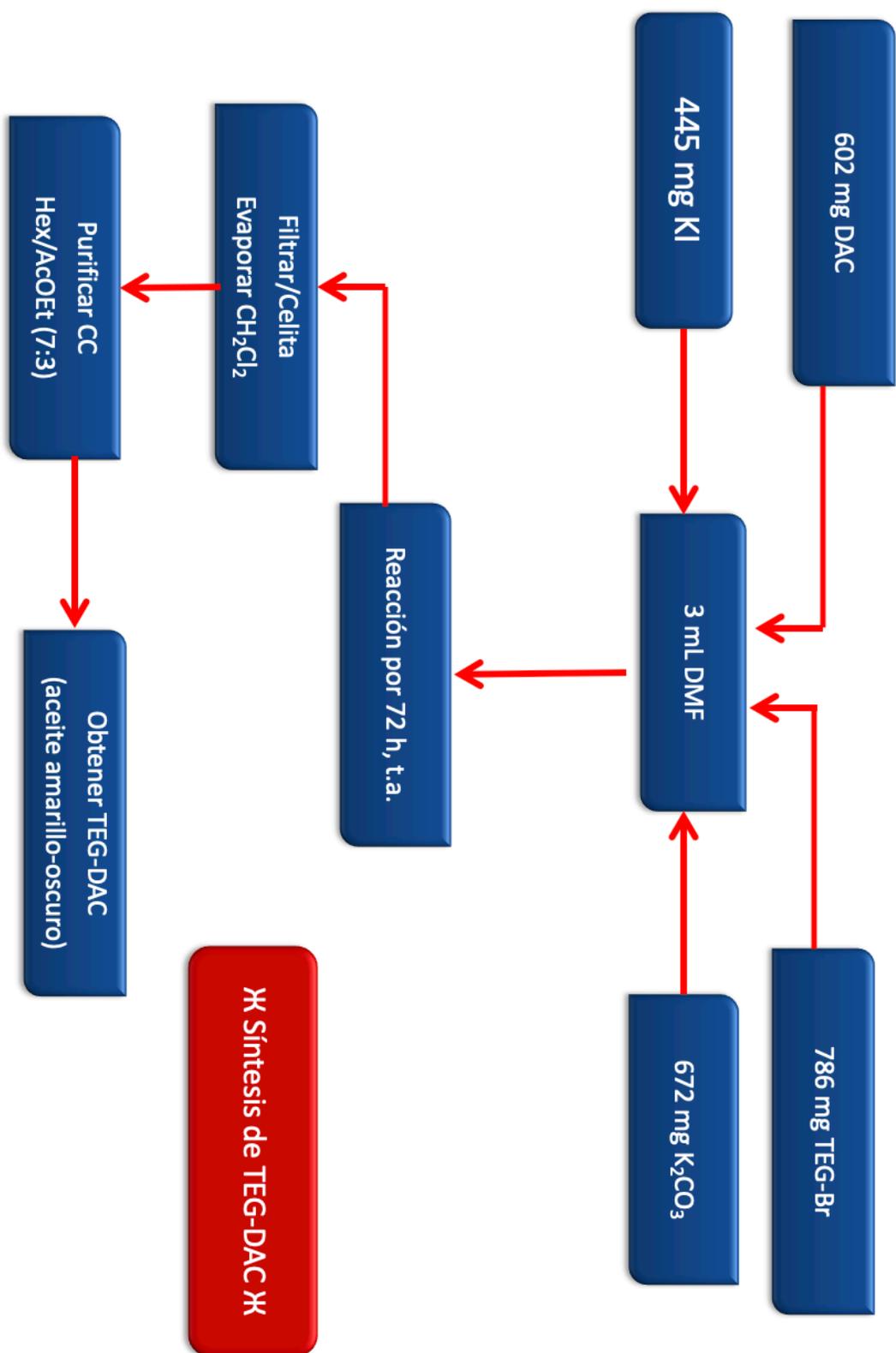
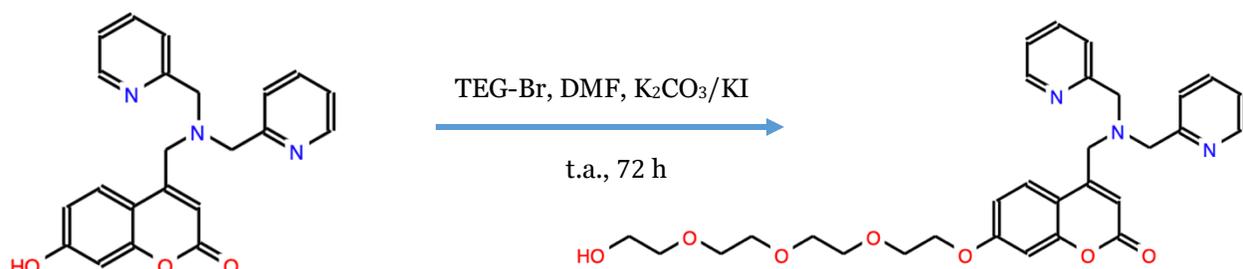


Figura 3.5.- Diagrama de flujo para la síntesis de Tetraetilenglicodietilaminocumarina (TEG-DAC).

3.6.- SÍNTESIS DE TETRAETILENGLICOLPICOLILAMINOCUMARINA



- 1.- Se cuantificaron 460 mg de PAC que acto seguido se disolvieron en 3 mL de DMF anhidra.
- 2.- Luego, 409 mg de TEG-Br, 339 mg de carbonato de potasio (K₂CO₃) más 223 mg de yoduro de potasio (KI) se colocaron en la mezcla de DMF para permitir al sistema reaccionar por 72 horas en agitación y a temperatura ambiente.
- 3.- Terminada la reacción de síntesis, la DMF fue evaporada y el residuo fue redisolto en diclorometano.
- 4.- La solución halogenada se filtró sobre celita y nuevamente el solvente fue evaporado.
- 5.- El producto crudo se purificó empleando una columna cromatográfica (Hexano/Etanoato de Etilo 7:3) para obtener el producto deseado en forma de un aceite amarillo oscuro.

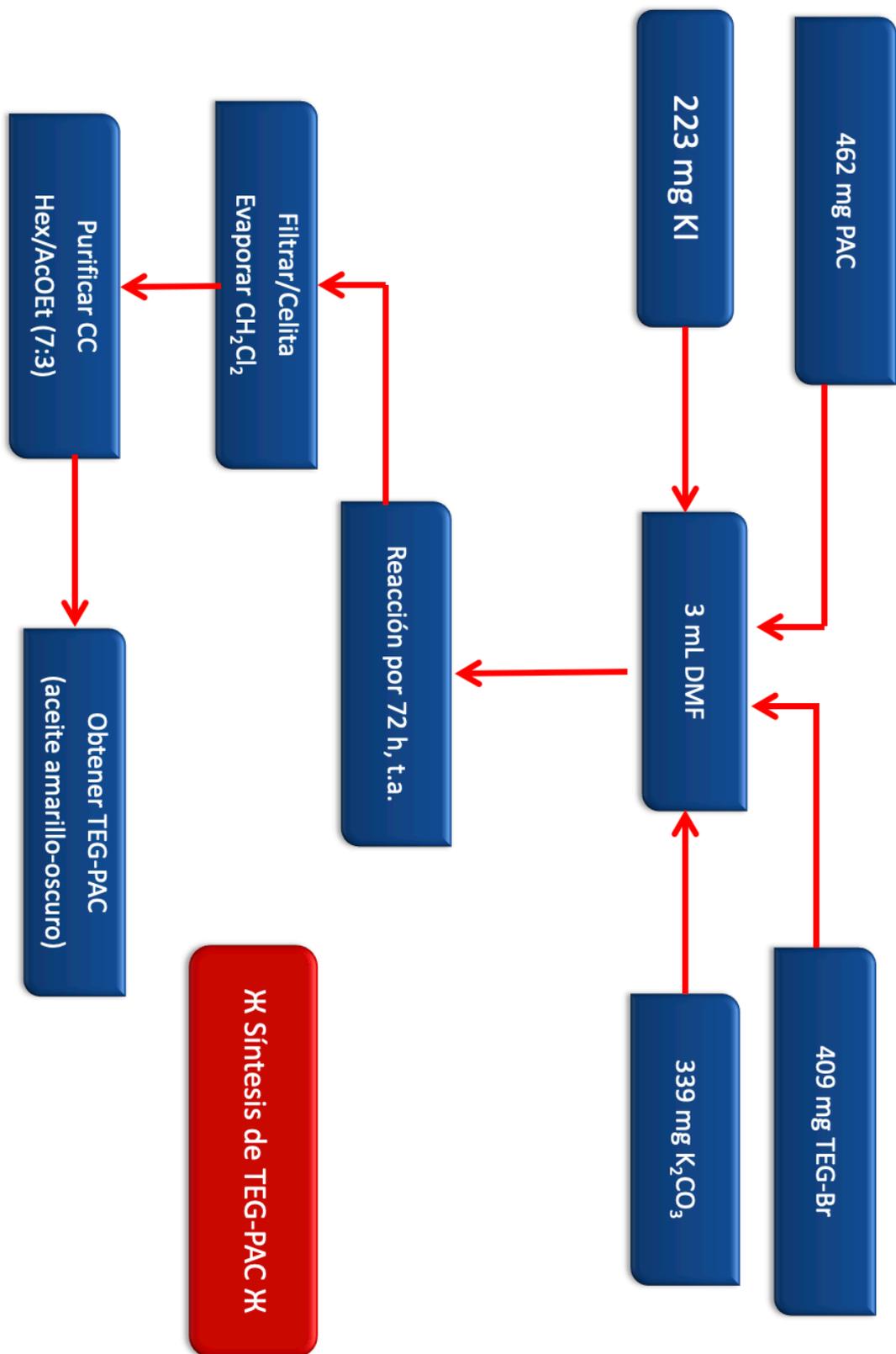
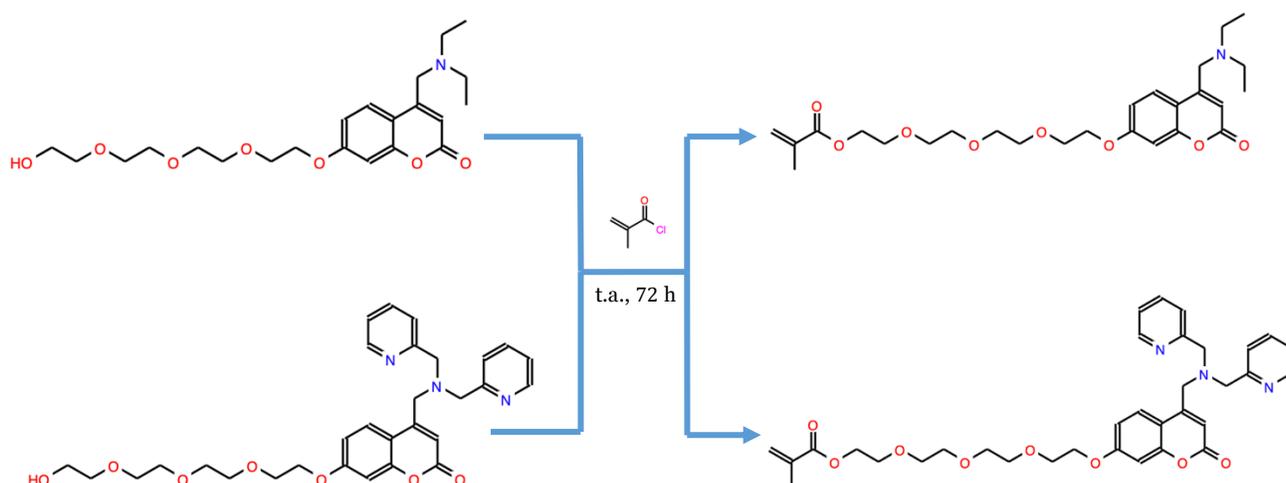


Figura 3.6.- Diagrama de flujo para la síntesis de Tetraetilenglicolpicolinilaminocumarina (TEG-PAC).

3.7.- SÍNTESIS DE MONÓMEROS DE METAACRILILOILTETRAETILINGLICOLAMINOCUMARINA



- 1.- La totalidad de los productos obtenidos, TEG-DAC y TEG-PAC, se colocaron en diferentes matraces bajo atmósfera de nitrógeno.
- 2.- Se adicionaron 15 mL de diclorometano y se procedió a enfriar con hielo.
- 3.- Luego, 7 equivalentes de trietilamina fueron colocados en la mezcla fría. A continuación, gota a gota y lentamente 7 equivalentes ahora de cloruro de metaacrililo también se adicionaron y la mezcla se dejó reposar a 0 °C por una hora.
- 4.- Los sistemas fueron retirados del hielo y sometidos a agitación durante 72 horas.
- 5.- Pasado el tiempo de reacción, con la finalidad de eliminar el exceso de cloruro de metaacrililo, 2 mL de metanol fueron agregados a la mezcla de reacción.
- 6.- Tal mezcla fue lavada con solución acuosa de carbonato de potasio al 20% y se realizaron 3 extracciones sucesivas con diclorometano. Finalmente se realizó un lavado con salmuera.
- 7.- La fase orgánica fue secada con sulfato de magnesio, filtrada y evaporada hasta obtener los productos deseados que se purificaron por cromatografía en columna.

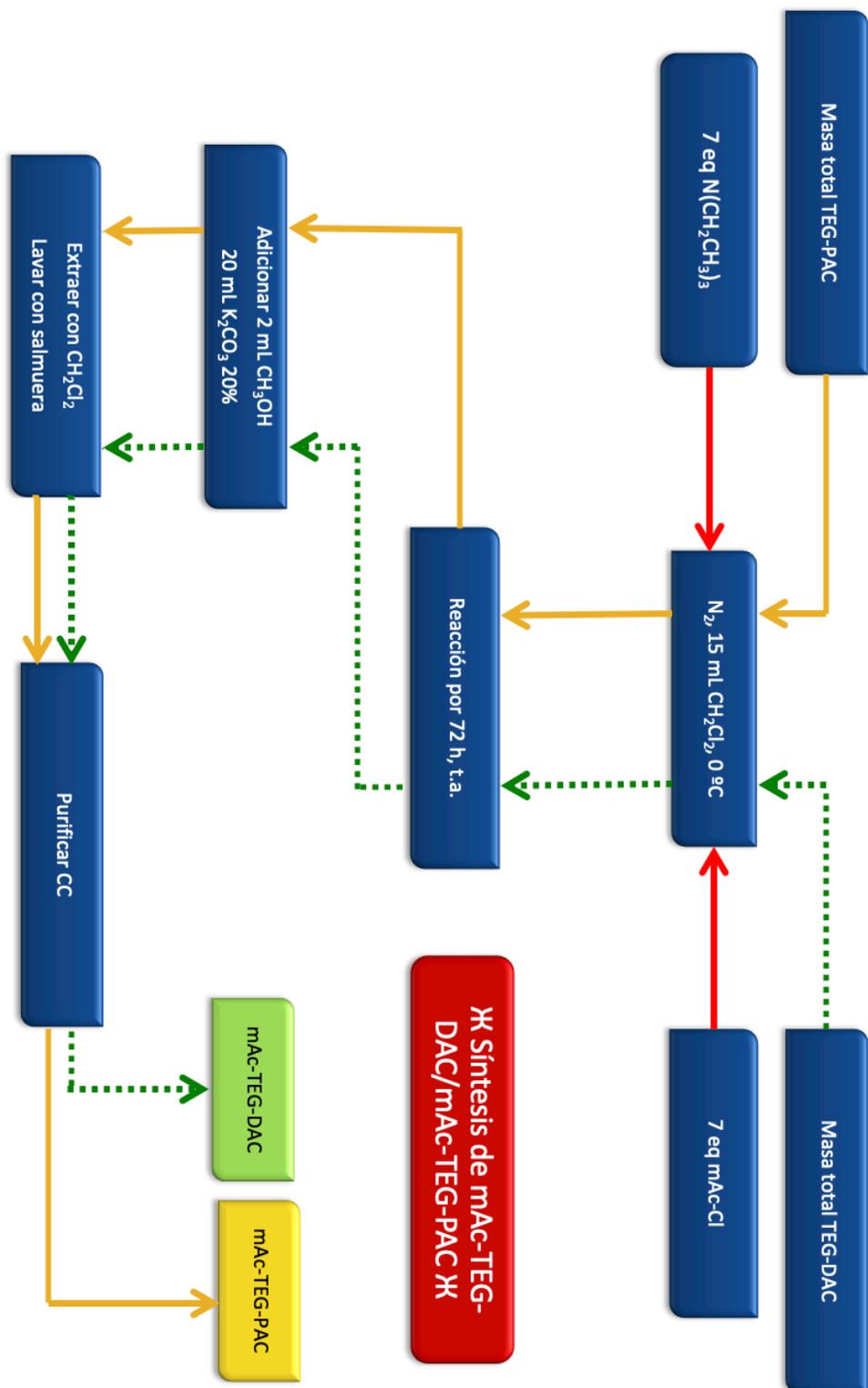
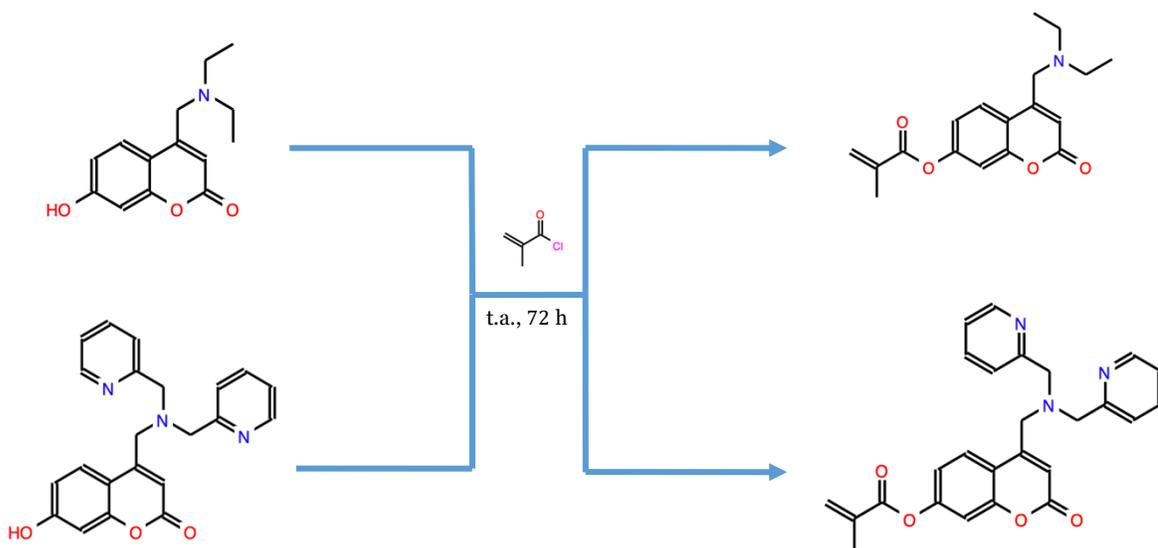


Figura 3.7.- Diagrama de flujo para la síntesis de Metaacriloitetraetilenglicoldietilaminocumarina (mAc-TEG-DAC) y Metaacriloitetraetilenglicopolilaminocumarina (mAc-TEG-PAC).

3.8.- SÍNTESIS DE MONÓMEROS DE METAACRILLOILAMINOCUMARINA



- 1.- Se procedió a pesar 530 mg de DAC o PAC, los cuales se colocaron en diferentes matraces en condiciones de atmósfera inerte (N_2).
- 2.- Se adicionaron 5 mL de DMF y el matraz se enfrió con hielo.
- 3.- Acto seguido, 7 equivalentes de trietilamina se colocaron en la mezcla fría y gota a gota 7 equivalentes de cloruro de metaacrililo se adicionaron lentamente y la mezcla se dejó reposar a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante una hora.
- 4.- Los sistemas se apartaron del hielo y se prosiguió con agitación durante 72 horas.
- 5.- Transcurrido el tiempo, 2 mL de metanol fueron agregados a la mezcla de reacción eliminando así el exceso de cloruro de metaacrililo.
- 6.- La mezcla fue lavada con solución acuosa de K_2CO_3 al 20% para realizar 3 extracciones sucesivas con CH_2Cl_2 . Finalmente se realizó un lavado con salmuera.
- 7.- La fase orgánica fue secada con $MgSO_4$, filtrada y evaporada hasta obtener los productos deseados que fueron purificados por cromatografía en columna.

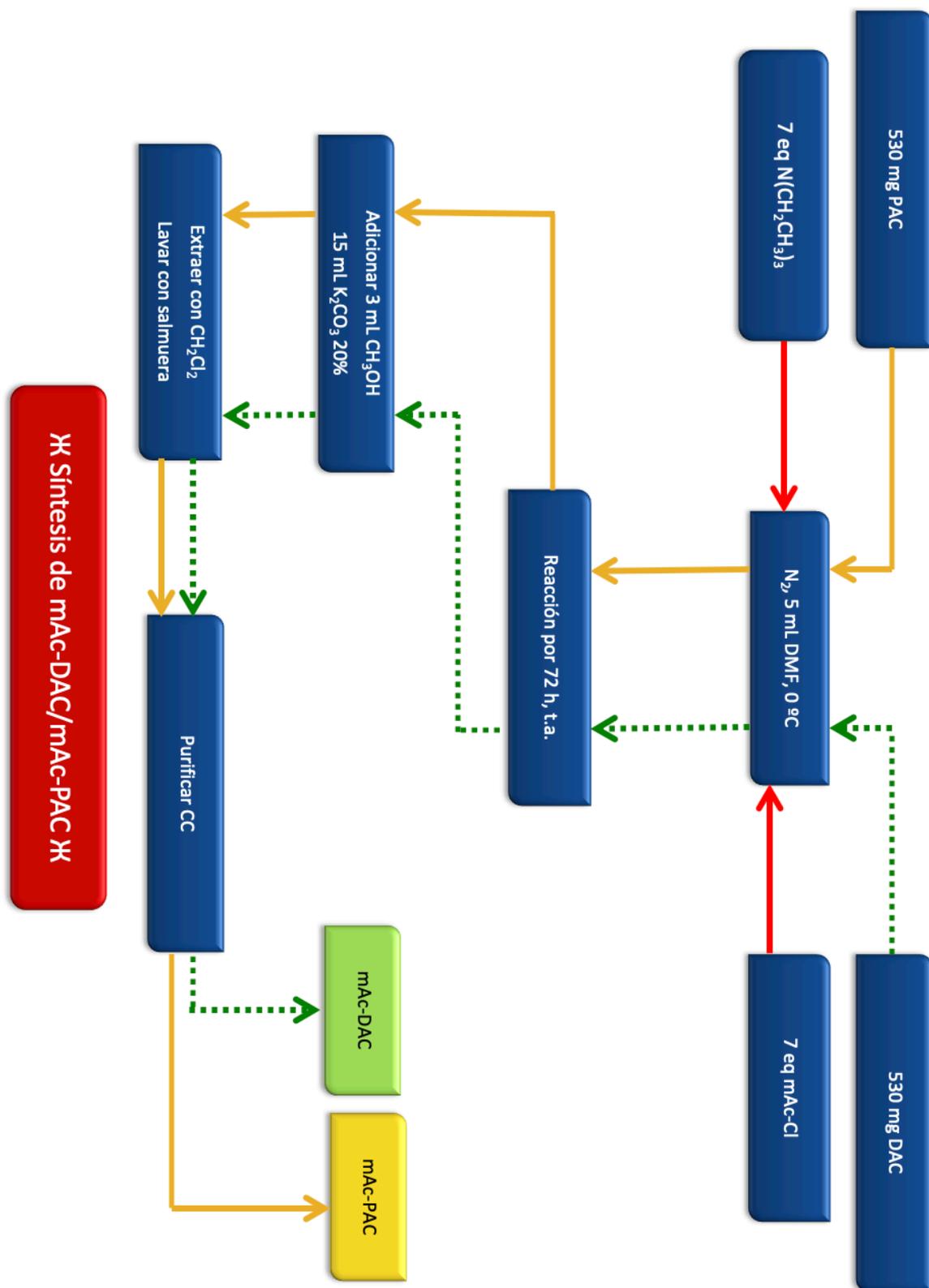
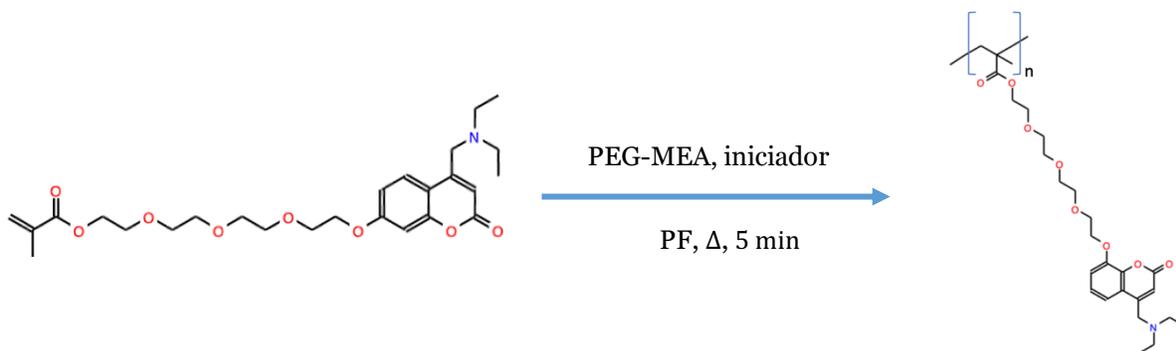


Figura 3.8.- Diagrama de flujo para la síntesis de Metaacriloldietilaminocumarina (mAc-DAC) y Metaacriloilpicolilaminocumarina (mAc-PAC).

3.9.- SÍNTESIS DE HIDROGELES COPOLÍMEROS



- 1.- Se adicionó 1 mL de polietilenglicolmetiléteracrilato en un frasco vial.
- 2.- Luego, 100 miligramos de alguno de los diferentes monómeros acrílicos sintetizados se adjuntaron a la mezcla junto con cuatro gotas de iniciador y aquélla fue puesta bajo estrés ultrasónico durante 5 minutos para homogeneizar los componentes.
- 3.- El vial se sujetó con pinzas a un soporte universal y a un costado del menisco de la solución y al exterior del vial, se puso en contacto la punta de un cautín durante 30 s.
- 4.- La polimerización frontal inició al observar la presencia de burbujeo y el avance del frente de propagación.
- 5.- El polímero formado (hidrogel) se retiró del vial y se lavó 3 veces con solución 1:1 de metanol/agua.
- 6.- El hidrogel se dejó 24 horas sumergido en una solución de composición igual a la mencionada en el paso anterior para monitorear su capacidad de hinchamiento.
- 7.- Pasado el lapso de 24 horas, el hidrogel fue retirado de la solución y puesto a vacío por 72 horas para su secado.
- 8.- El material polimérico se almacenó para futuras aplicaciones como quimiosensor.

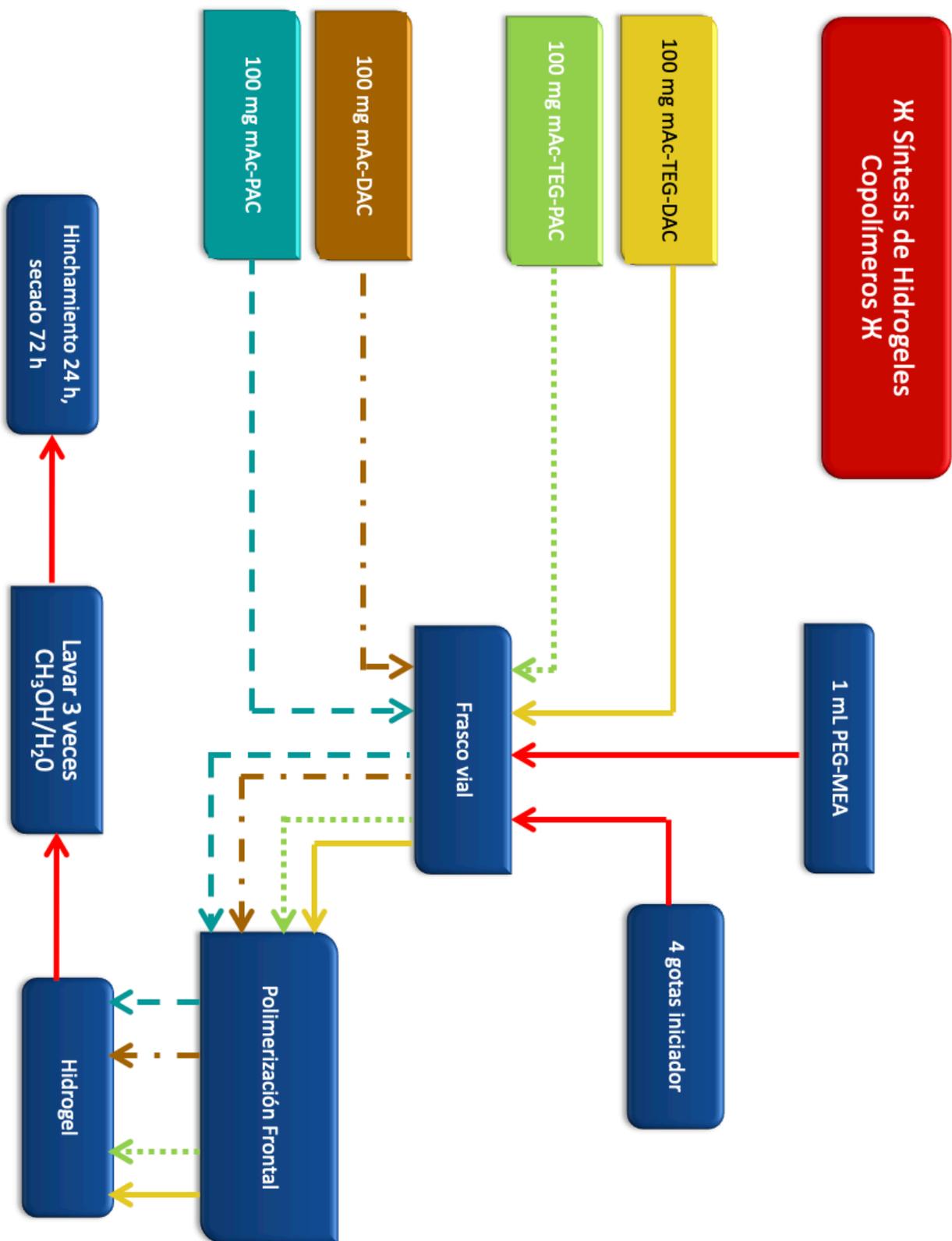


Figura 3.8.- Diagrama de flujo para la síntesis de hidrogeles copolímeros.

CAPÍTULO 4
Ж RESULTADOS Y DISCUSIÓN Ж

Capítulo 4

Ж RESULTADOS Y DISCUSIÓN Ж

4.1.-RESULTADOS → SÍNTESIS DE 4-CLOROMETIL-7-HIDROXICUMARINA

La síntesis de la 4-clorometil-7-hidroxicumarina no presentó ningún inconveniente con respecto a su obtención. La mezcla de reacción inicial, derivada de la combinación del 3-hidroxifenol (resorcinol) y el 4-cloro-3-oxobutanoato, se tornó de una coloración marrón intensa tan pronto como los reactivos entraron en contacto con H_2SO_4 concentrado. Una vez terminado el tiempo de reacción, se obtuvo una solución viscosa de color café intenso que en contacto con el agua fría originó la formación de una solución de color blanco lechoso, donde el producto se observó después de su precipitación en forma de un polvo fino.

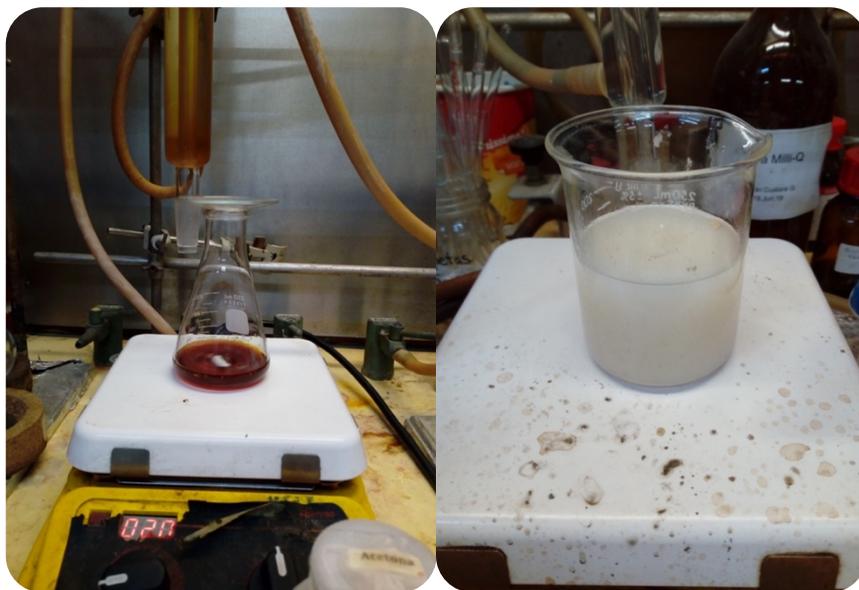


Figura 4.1.- (Izquierda) Mezcla de reacción entre 3-hidroxifenol y 4-cloro-3-oxobutanoato de etilo. (Derecha) Formación del precipitado de 4-clorometil-7-hidroxicumarina.

Con el fin de explicar la dinámica de la reacción, las estructuras resonantes correspondientes al resorcinol deben ser analizadas. La presencia de 2 átomos de oxígeno en este anillo aromático activa fuertemente las posiciones *orto* (o *para* según la perspectiva) ante una reacción de sustitución electrofílica aromática (SEA), tal y como lo muestra la Figura 4.2. Como puede notarse, existen 3 sitios de probabilidad de reacción ante una SEA, aunque dos de ellos son mayoritarios. El híbrido de resonancia también es una muestra clara de estos sitios reactivos. En este diagrama solo se muestra el efecto de 1 de los átomos de oxígeno pero, debe tenerse presente que ambos son capaces de llevar a cabo la deslocalización electrónica aumentando la cantidad de estructuras resonantes y favoreciendo la estabilidad molecular.

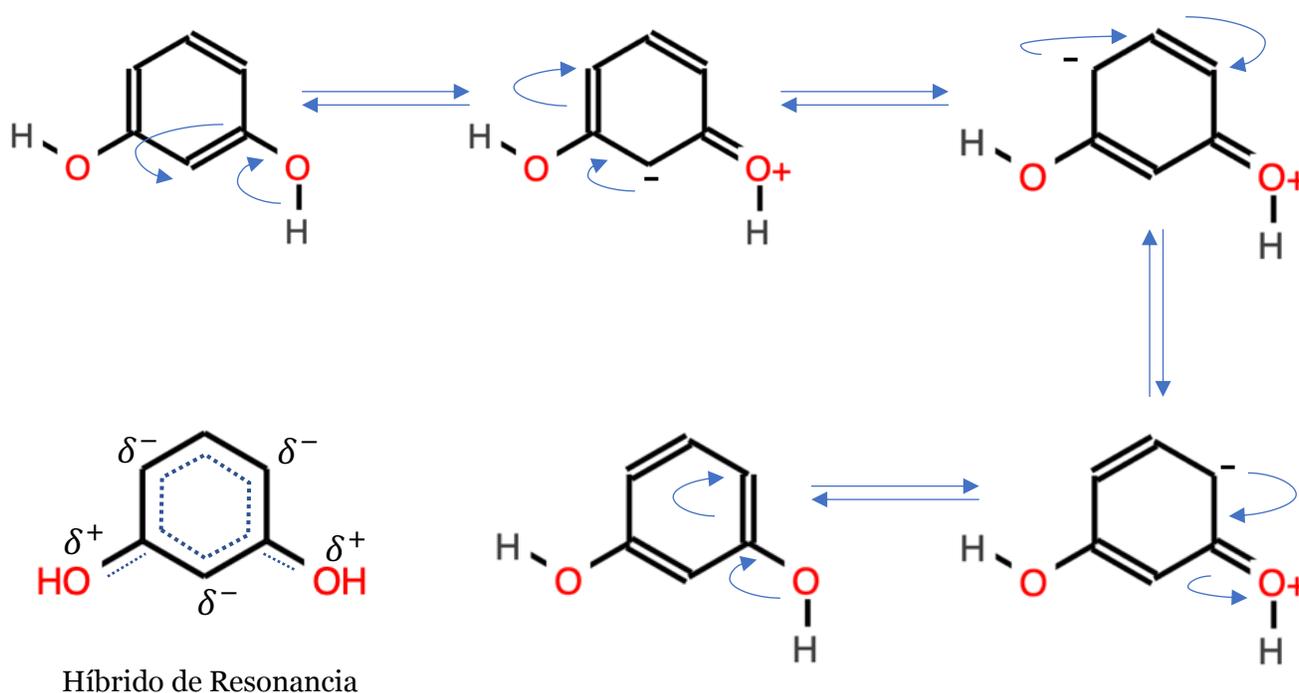


Figura 4.2.- Estructuras resonantes e híbrido de resonancia del 3-hidroxifenol (Resorcinol).

Comprendido lo anterior, el mecanismo (condensación de Pechmann) del proceso sintético queda ejemplificado en la Figura 4.3. Inicialmente, el β -cetoéster en presencia de ácido sulfúrico (H_2SO_4) provoca la protonación de los átomos de oxígeno en los grupos carbonilo, siendo el proceso de intercambio protónico del carbonilo cetónico más conveniente para efectuar la reacción. Este hecho, aumenta la electrofilicidad del átomo de carbono y favorece la reacción de SEA, teniendo en cuenta que el anillo aromático derivado del resorcinol está altamente activado.

La adición es llevada preferentemente a través de una de las posiciones orto (menos impedidas), con respecto a los átomos de oxígeno fenólicos. Esta unión genera la eliminación de un protón en el anillo recién sustituido propiciando la rearomatización del compuesto intermediario. Por otra parte, los hidrógenos α respecto al grupo carbonilo restante son altamente ácidos y uno de ellos es eliminado, así como una molécula de agua. Esto da lugar a la formación del derivado α,β -insaturado.

Una segunda protonación ocurrida igualmente en el grupo carbonilo, ahora del grupo éster, provoca que el átomo de carbono de éste sea atacado por el átomo de oxígeno del resorcinol para formar una lactona. Eliminaciones consecuentes de protones y del grupo etóxido (en forma de etanol) generan el compuesto protonado de la 4-clorometil-7-hidroxycumarina. Cuando éste último entra en contacto con el medio acuoso se logra contrarrestar su estado ionizado, lo cual origina la precipitación del producto final.

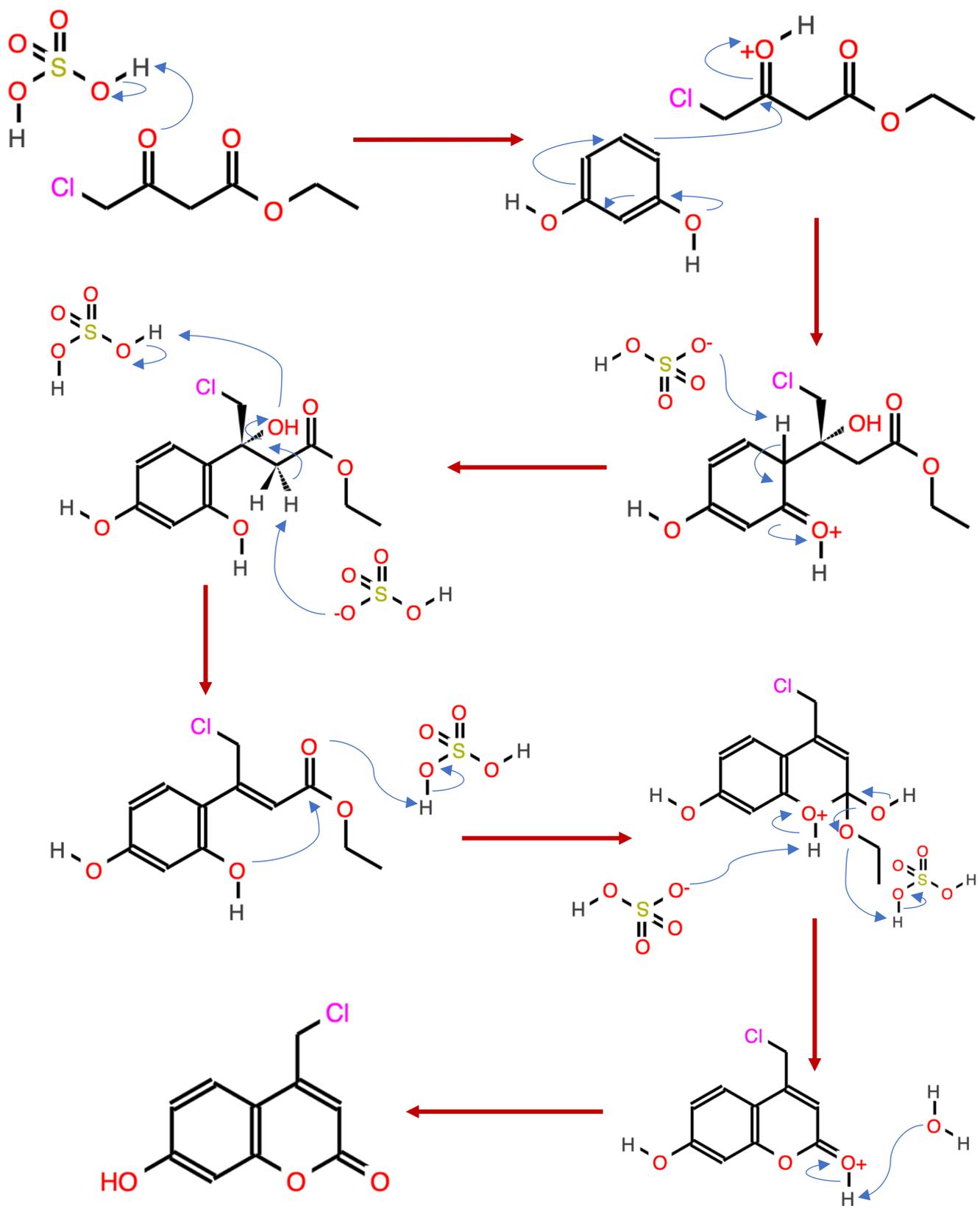


Figura 4.3.- Mecanismo de reacción para la formación de 4-clorometil-7-hidroxicumarina.

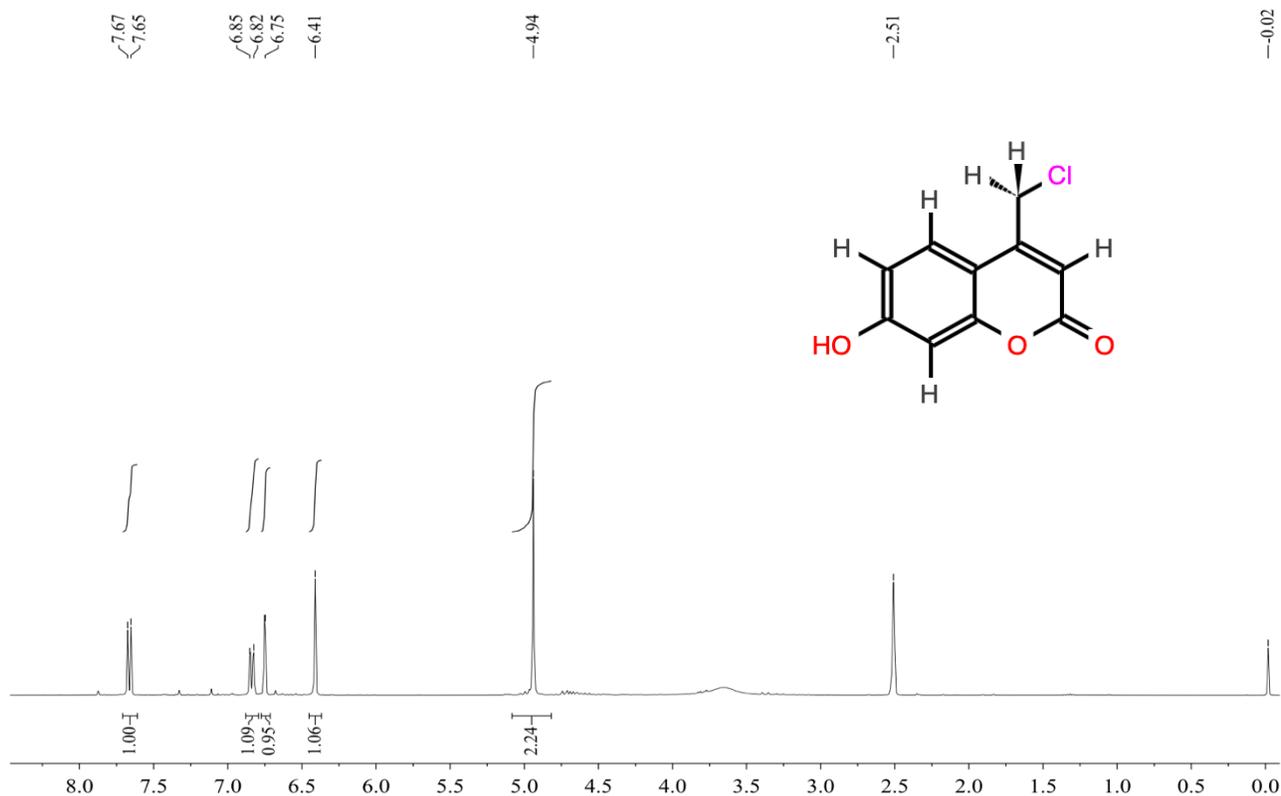


Figura 4.4.- Espectro de ¹H-RMN a 400 MHz en CDCl₃ de la 4-clorometil-7-hidroxycumarina.

La caracterización del producto ya descrito fue llevada a cabo por medio de la técnica de ¹H-RMN. Los espectros obtenidos mostraron señales aromáticas típicas para este tipo de compuestos a desplazamientos químicos comprendidos entre 6 a 8 ppm correspondientes para 4 protones aromáticos y una señal integrable a un valor de 2 en forma de singulete a 4.94 ppm que evidenció la presencia de protones de un metileno unido a cloro (Figura 4.4).

La síntesis de este compuesto fue llevada a cabo 17 veces obteniendo en todas ellas un sólido de color marfil a ocre. La masa total acumulada fue de aproximadamente 20 g, con rendimientos promedio el 62.5%.

4.2.-RESULTADOS → SÍNTESIS DE TETRAETILENGLICOL BROMADO

El segundo compuesto sintetizado en esta serie experimental fue el tetraetilenglicol bromado (TEG-Br). La mezcla de reacción, de apariencia traslúcida inicialmente, se transformó en solución de color ligeramente amarillo en donde yacía el compuesto objetivo. Dicha mezcla fue purificada por medio de cromatografía en columna hasta la obtención de un aceite de color amarillo (Figura 4.5) donde también se encontraba disuelto óxido de trifenilfosfina (OTFF). La separación de los cristales de este óxido se obtuvo al dejar reposar la mezcla durante dos días y separando luego por filtración. Sin embargo, el TEG-Br aún contenía cantidades considerables del mencionado compuesto, pero fue utilizado para la siguiente síntesis sin ningún otro proceso de purificación.



Figura 4.5.- Tetraetilenglicol bromado (TEG-Br). En la imagen se muestra el compuesto purificado (aceite de color amarillo) y los cristales de óxido de trifenilfosfina (OTFF).

Las reacciones de síntesis para este compuesto fueron puestas en marcha en 7 ocasiones con rendimientos promedio el 48%, de donde fue acumulada una masa total de 5 g aproximadamente. El TEG-Br fue caracterizado también por ^1H -RMN como se puede apreciar en la Figura 4.6. El espectro de resonancia de protón muestra señales a desplazamientos químicos entre 3.5 a 4.0 ppm que corresponden a tripletes o múltiples derivados de los ambientes químicos de los protones de etileno intermedios presentes en la cadena del TEG-Br. En esa misma región se encuentra el triplete correspondiente a protones adyacentes al átomo de bromo, al igual que un triplete que pertenece a protones próximos al átomo de oxígeno del grupo alcohol. Las señales aromáticas presentes en el espectro manifiestan la presencia de grupos fenilo provenientes del OTFF.

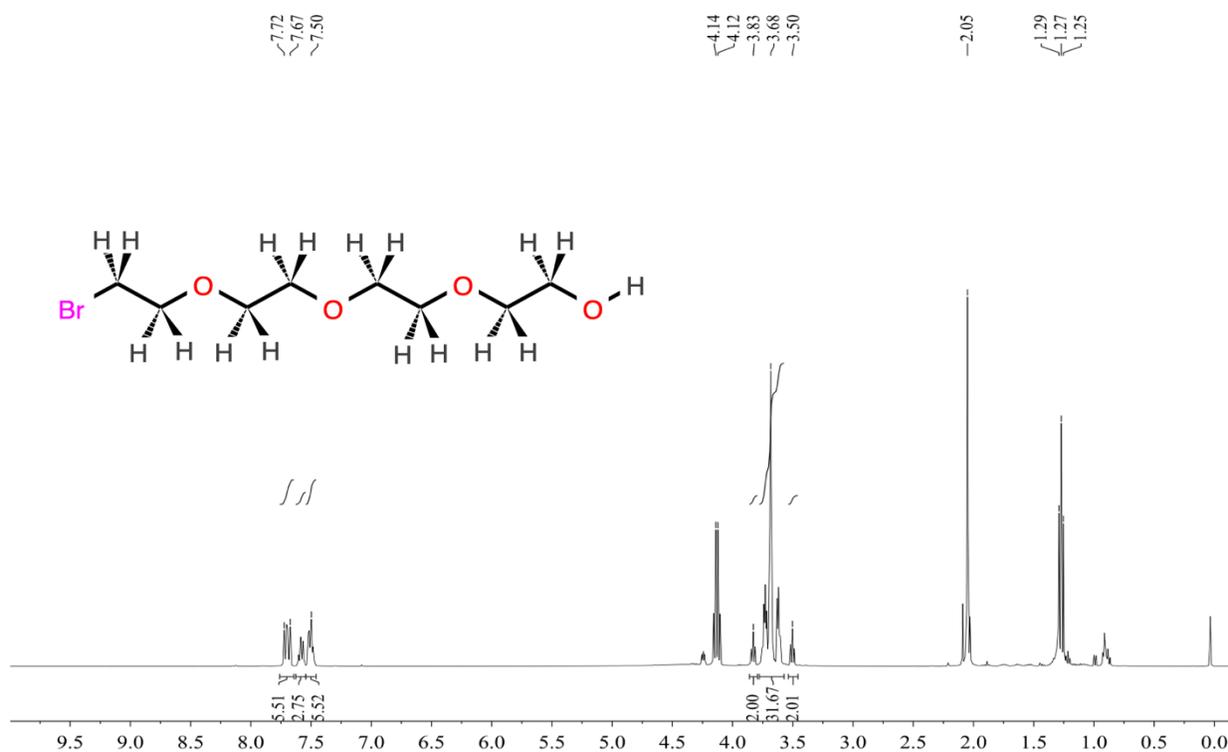


Figura 4.6.- Espectro de ^1H -RMN a 400 MHz en CDCl_3 del tetraetilenglicol bromado (TEG-Br).

La manera de explicar la síntesis del TEG-Br ha de comenzar por la formación de una sal de fosfonio. El átomo de carbono perteneciente a la molécula de tetrabromometano (CBr_4) se encuentra sometido a los efectos inductivos de cuatro átomos del halógeno por lo que presentaría una carga parcial positiva. Este hecho lo vuelve un excelente electrófilo. El par de electrones libres del átomo de fósforo presente en la trifenilfosfina realiza el ataque nucleofílico al átomo de carbono mencionado y durante este proceso se libera un ión bromuro que contrarresta la carga en el átomo de fósforo que ha adquirido carga positiva. Este centro positivo genera que el oxígeno en el grupo alcohol del tetra etilenglicol se adicione al fósforo eliminando así un carbanión estabilizado por los átomos de bromo restantes.

El intermediario de fósforo es estabilizado debido a la presencia de anillos aromáticos que pueden deslocalizar la carga positiva en su estructura. No obstante, debido a la formación de un centro positivo no estable en el átomo de oxígeno, el ión bromuro por medio de una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular ($\text{S}_{\text{N}}2$) se intercambia en la cadena de tetraetilenglicol formando así el producto deseado. Paralelamente, el oxígeno intercambiado, ahora unido al átomo de fósforo, cede un protón al carbanión para así recuperar sus pares de electrones y formar el óxido de trifenilfosfina en conjunto con el haloformo correspondiente. El mecanismo de reacción aquí explicado queda de manifiesto en la Figura 4.7 de la siguiente página.

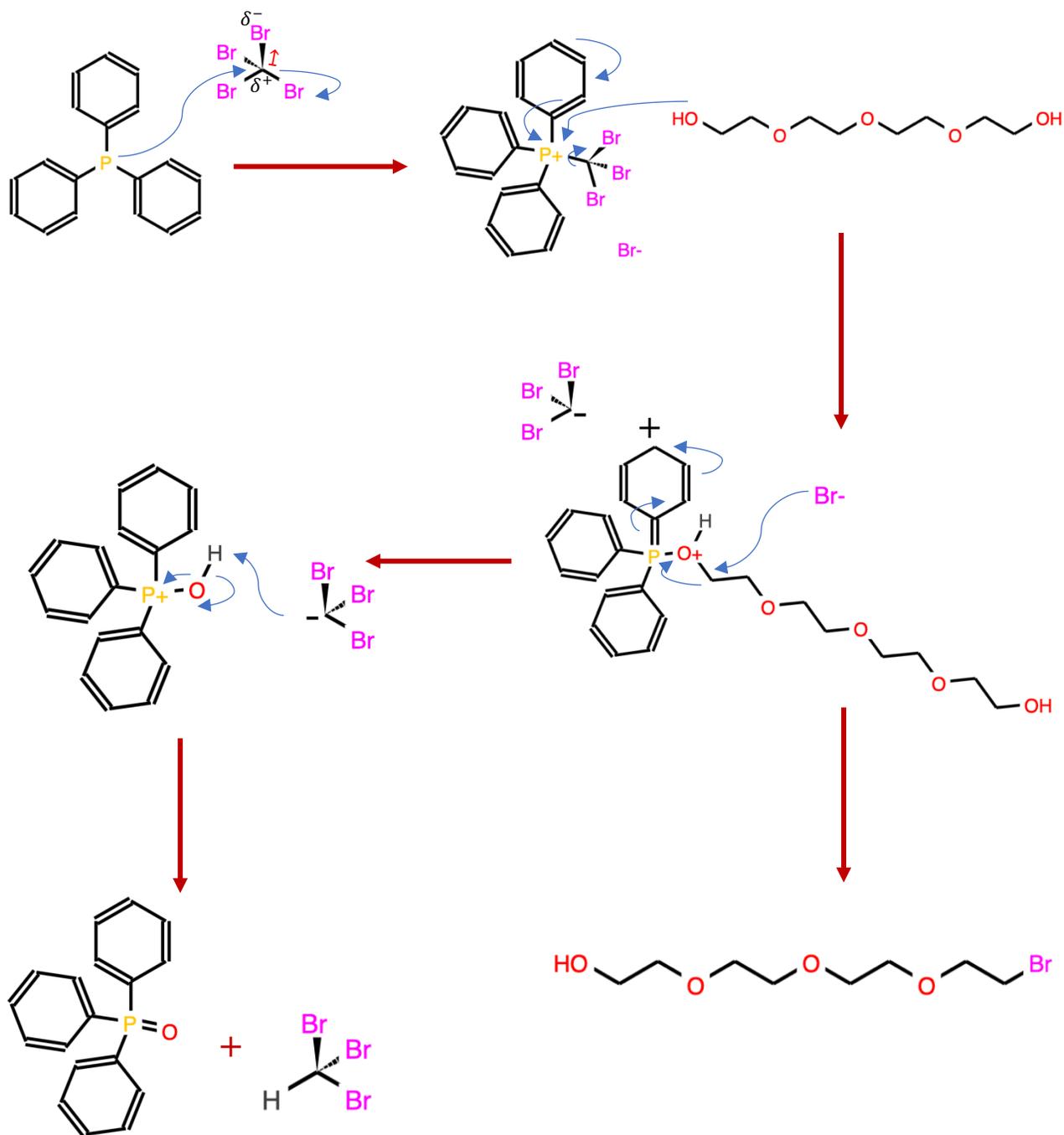


Figura 4.7.- Mecanismo de reacción para la formación del Tetraetilenglicol bromado (TEG-Br).

4.3.-RESULTADOS → SÍNTESIS DE DIETILAMINOCUMARINA Y PICOLILAMINOCUMARINA

Después de haber sido obtenida la 4-clorometil-7-hidroxicumarina, este precursor fue utilizado para la síntesis de la dietilaminocumarina (DAC) y picolilaminocumarina (PAC), cuyos procesos de obtención serán descritos a continuación. En el caso de la DAC su mezcla de reacción presentó una tonalidad de color marrón translúcido sin la apreciación de ningún otro cambio aparente. Después de la evaporación de los disolventes se obtuvo una especie de aceite sumamente viscoso de color marrón que fue purificado por cromatografía en columna hasta obtener un aceite de color amarillo que tras el enfriamiento solidificó en un compuesto de color amarillos-ocre de apariencia porosa y quebradiza (Figura 4.8).

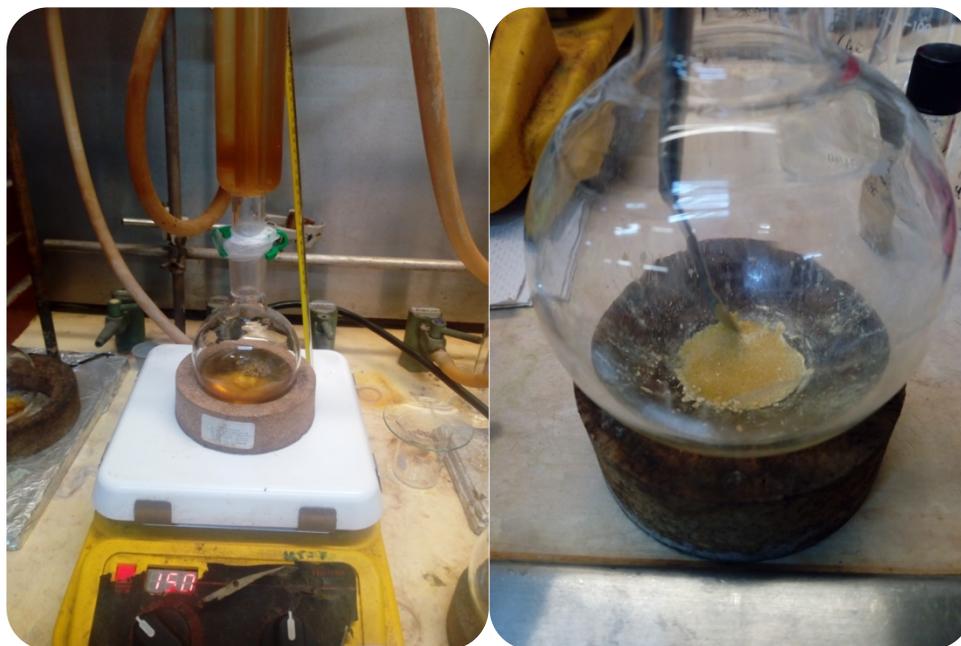


Figura 4.8.- (Izquierda) Mezcla de reacción para la síntesis de la dietilaminocumarina (DAC). (Derecha) DAC purificada y solidificada.

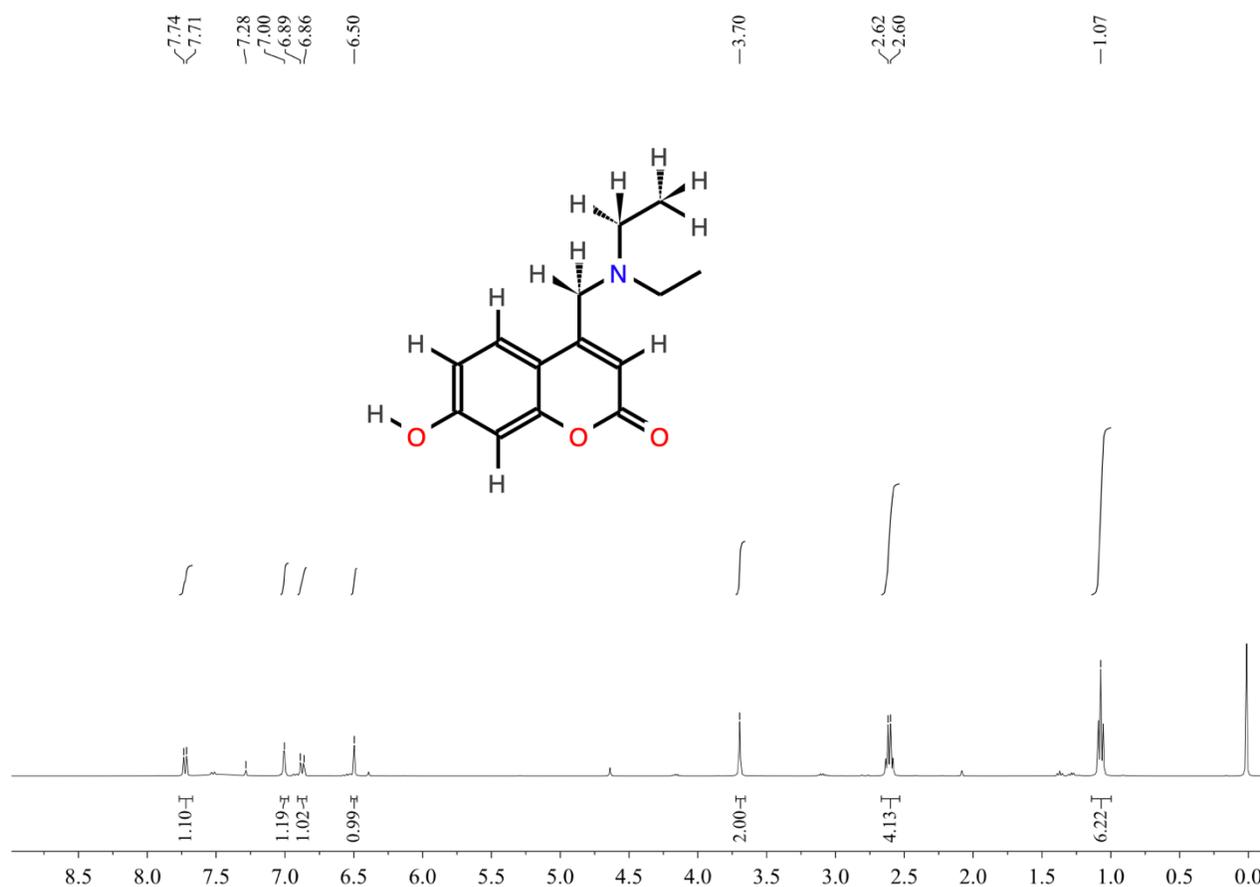
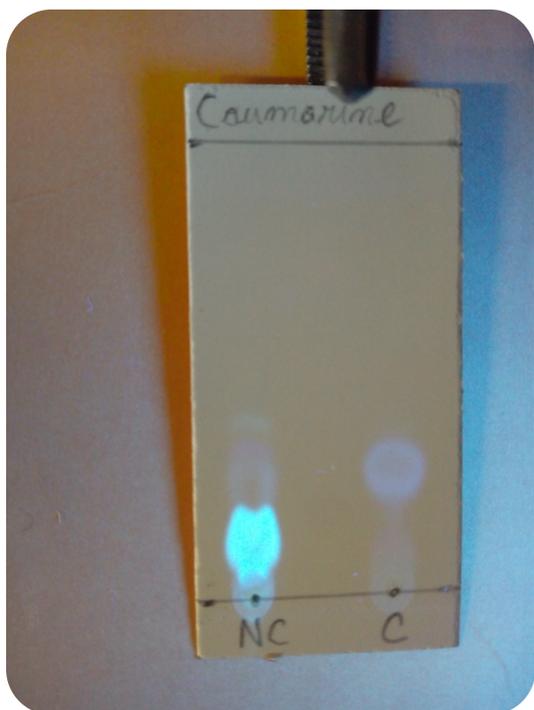


Figura 4.9.- Espectro de ¹H-RMN a 400 MHz en CDCl₃ de la dietilaminocumarina (DAC).

La caracterización de la DAC puede ser observada en la Figura 4.9 donde se muestra el espectro de ¹H-RMN. Analizándolo detalladamente, es posible notar señales en la región típicamente aromática que son pertenecientes a cuatro protones de la benzopirano, con desplazamientos químicos entre 6.5 y 8.0 ppm. Por otra parte, a 3.7 ppm se observa un singulete correspondiente a los protones de metileno ubicados en el átomo de carbono unido el anillo aromático y al átomo de nitrógeno. Así también, el cuatriplete y el triplete que corresponden a los protones presentes en los radicales etilo están presentes a desplazamientos químicos de 2.6 y 1.0 ppm, respectivamente.

La DAC fue sintetizada en 11 ocasiones, de las cuales se obtuvo una masa total de 3 g con porcentajes promedio de rendimiento del 70%. Un aspecto importante que merece la pena destacar es la naturaleza fluorescente de este derivado en comparación con los



reactivos empleados para su síntesis.

En la Figura 4.10 se puede observar que mientras la 4-clorometil-7-hidroxicumarina (etiquetada con la letra C en la placa cromatográfica mostrada) exhibe una ligera tonalidad azul a los 356 nm, mientras que la DAC muestra una emisión fluorescente fácilmente apreciable y más intensa de una tonalidad azul-verdosa.

Figura 4.10.- Placa cromatográfica que contrasta la emisión fluorescente de la 4-clorometil-7-hidroxicumarina (C) y la DAC (NC), ambas irradiadas con luz UV a 356 nm.

En lo que concierne a la síntesis de la picolilaminocumarina (PAC), la mezcla de reacción que al inicio era de una tonalidad amarilla, al transcurrir 48 horas ya presentaba un precipitado de color blanco en forma de polvo fino en el seno de la solución.

Esta situación y su fácil proceso de separación y purificación simplificó el método de obtención, pues sólo bastó con filtrar esta mezcla, enjuagar con diclorometano (CH_2Cl_2) y secar el producto final. Infortunadamente, la PAC manifestó una dificultad: su solubilidad. Este compuesto es insoluble en solventes orgánicos comunes como lo son el

cloroformo, diclorometano, acetona, acetato de etilo, hexano y mezclas derivadas de éstos, e incluso no es posible solubilizarlo en etanol ni metanol a temperatura ambiente.

La mezcla que resultó eficiente para disolverlo parcialmente fue la dimetilformamida (DMF) en conjunto con metanol en una proporción 7:3 y a 40 °C. Empero, tan pronto como la solución se enfriaba, comenzaron a precipitar nuevamente cristales de PAC. La mejor forma de lidiar con esta particularidad fue solubilizar este compuesto exclusivamente en DMF.

Las disoluciones de PAC bajo estas condiciones dejaron de manifiesto su carácter como fluoróforo que presentó este derivado de aminocumarina ya que, como se observa en la Figura 4.11, este compuesto también emite notablemente una tonalidad azul celeste bajo la irradiación con luz UV a una longitud de onda de 356 nm.

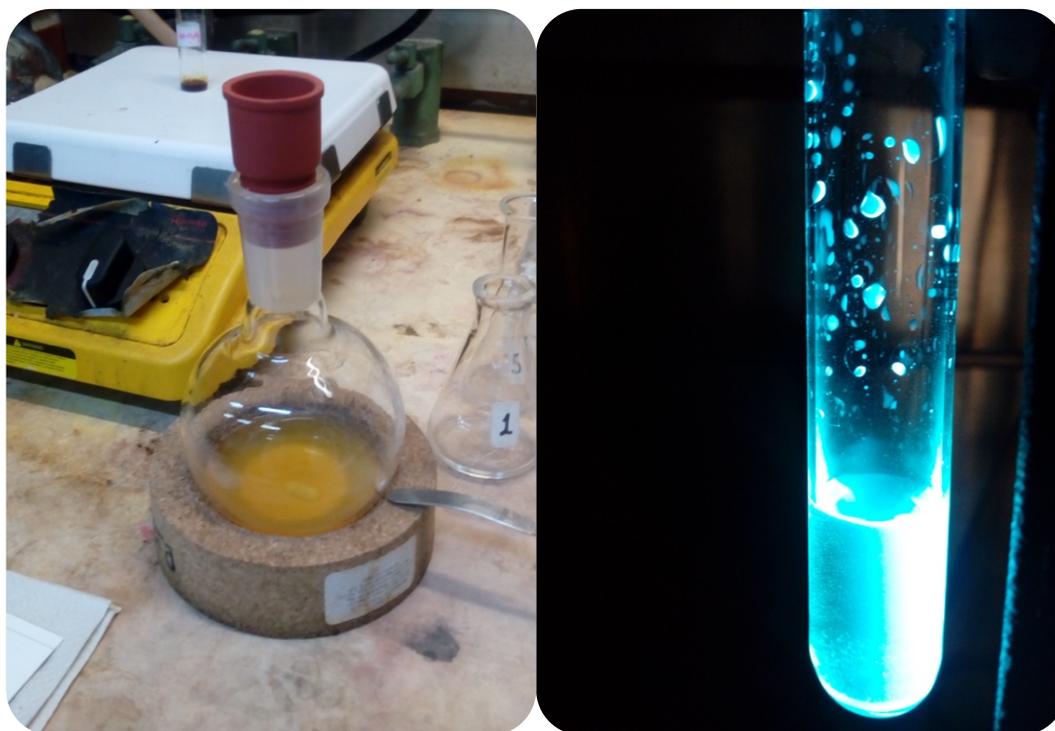


Figura 4.11.- (Izquierda) Mezcla de reacción para la síntesis de picolilaminocumarina (PAC) donde se observa el precipitado. (Derecha) Solución de PAC en DMF irradiada con luz UV a 356 nm.

El análisis de ^1H -RMN permite observar señales pertenecientes a protones aromáticos tanto de los grupos fenilo como de los grupos piridinilo a desplazamientos químicos entre 7.0 y 8.5 ppm. Igualmente se encuentra presente la señal de un singlete que manifiesta la presencia de protones adyacentes al nitrógeno alifático a 4.05 ppm. Esto puede ser mayormente observado en la Figura 4.12 donde se muestra el espectro de RMN. La PAC fue sintetizada un total de 8 veces, de la cual se obtuvo una masa neta de 4 g con rendimientos promedio del 75%.

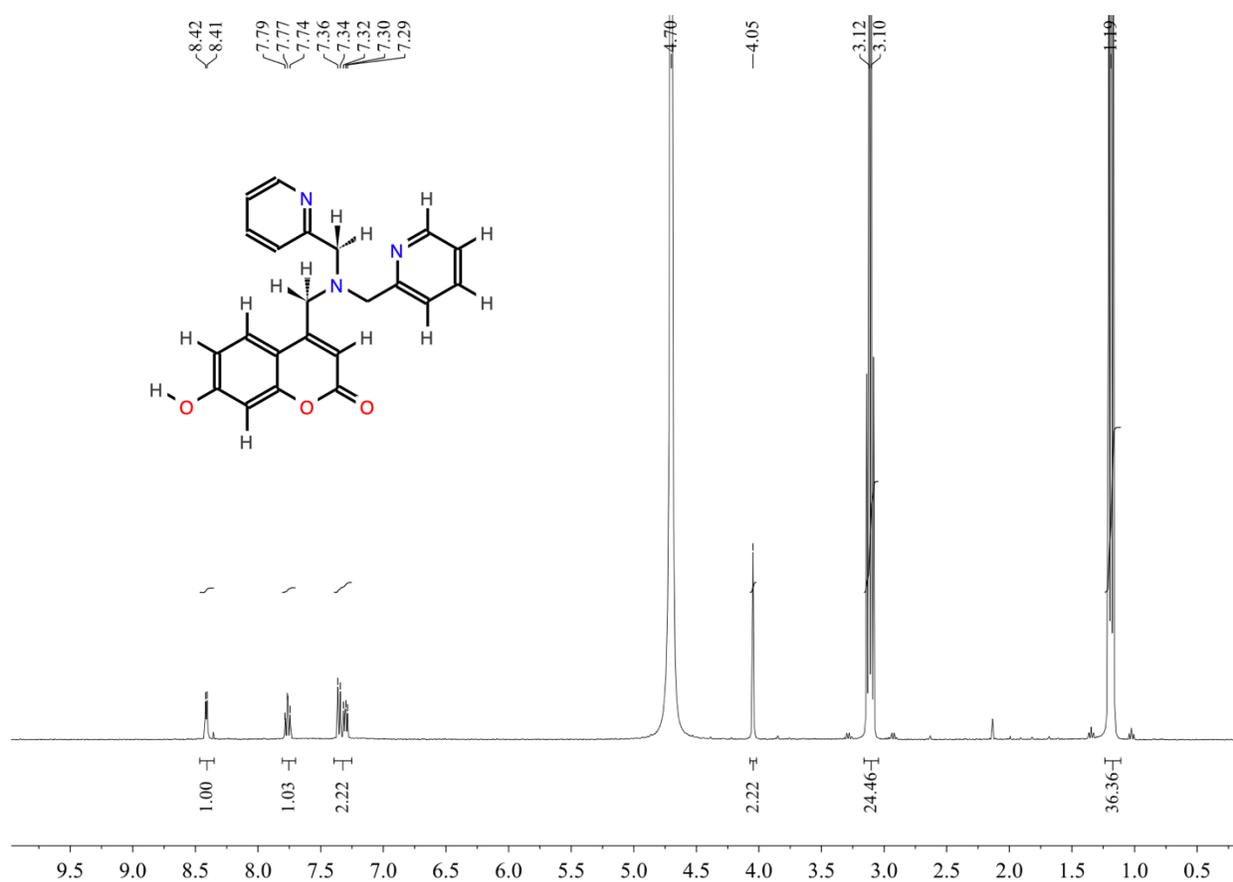


Figura 4.12.- Espectro de ^1H -RMN a 400 MHz en DMSO de la picolilaminocumarina (PAC).

Ambos procesos sintéticos, tanto para la formación de DAC y PAC pueden ser explicados en su totalidad, recurriendo a un mecanismo de reacción que sigue las pautas de la S_N2 , justo como se apreciará en la Figura 4.13. En un principio, la molécula de la 4-clorometil-7-hidroxicumarina posee un átomo de carbono externo al heterociclo que presenta carácter electrofílico.

Esto se debe a la presencia de un átomo adyacente de cloro que ejerce sobre él un efecto inductivo. Aunado a esto, los efectos resonantes propician la aparición de un centro positivo cerca del mencionado átomo de carbono, tal y como se muestra en la serie de estructuras resonantes. Conocido lo anterior, en la mezcla de reacción la presencia de una amina secundaria (se trate de la dietilamina o la bis-(2-picolil)amina) es capaz de llevar a cabo una reacción de sustitución que origina un estado de transición penta sustituido en el átomo de carbono.

La eliminación del átomo de cloro en forma de un ión cloruro al medio de reacción se lleva a cabo de manera concertada a la adición del nitrógeno, dando como resultado un derivado protonado de aminocumarina. Finalmente, la desprotonación de aquel derivado, gracias a la presencia de la trietilamina, ocasiona la formación del producto final y de una sal nitrogenada, en este caso el cloruro de trietilamonio.

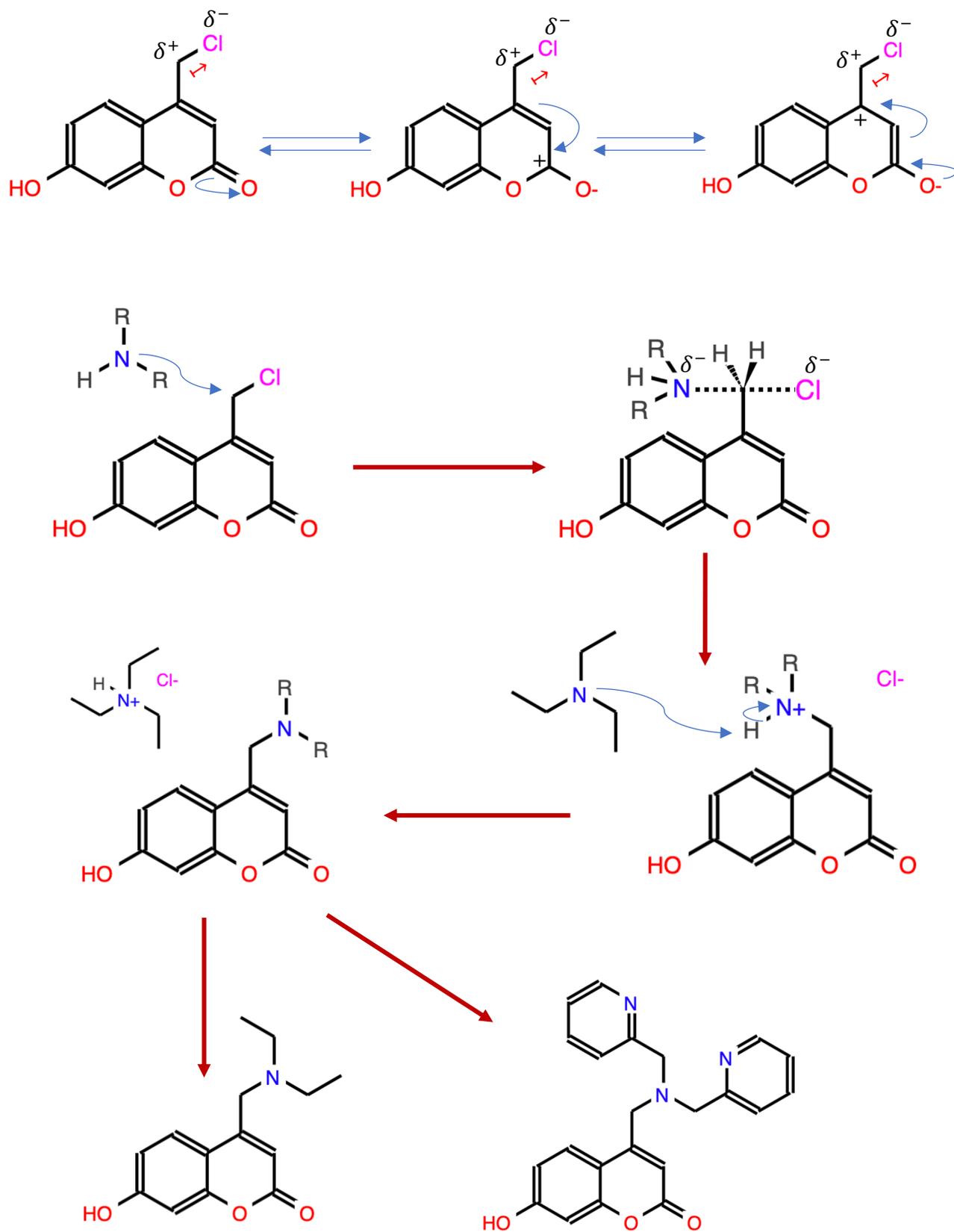


Figura 4.13.- Mecanismo de reacción para la formación de dietilaminocumarina (DAC) y picolilaminocumarina (PAC).

4.4.-RESULTADOS → SÍNTESIS DE TETRAETILENGLICOLAMINOCUMARINAS

En lo que respecta a la obtención de los compuestos tetraetilenglicoldietilaminocumarina (TEG-DAC) y tetraetilenglicolpicolilaminocumarina (TEG-PAC) el proceso sintético para ambos consistió en la mezcla de los compuestos obtenidos en la sección 4.2 y 4.3 de este capítulo (TEG-Br más DAC o PAC) disueltos en medio básico. El tiempo de reacción de los sistemas, de tonalidades marrón y amarillo (Figura 4.14) se modificó debido a la dificultad de solubilización de los reactivos, ampliándose hasta las 96 h. No fue adicionada una mayor cantidad de DMF para evitar la demora en la evaporación de este solvente.

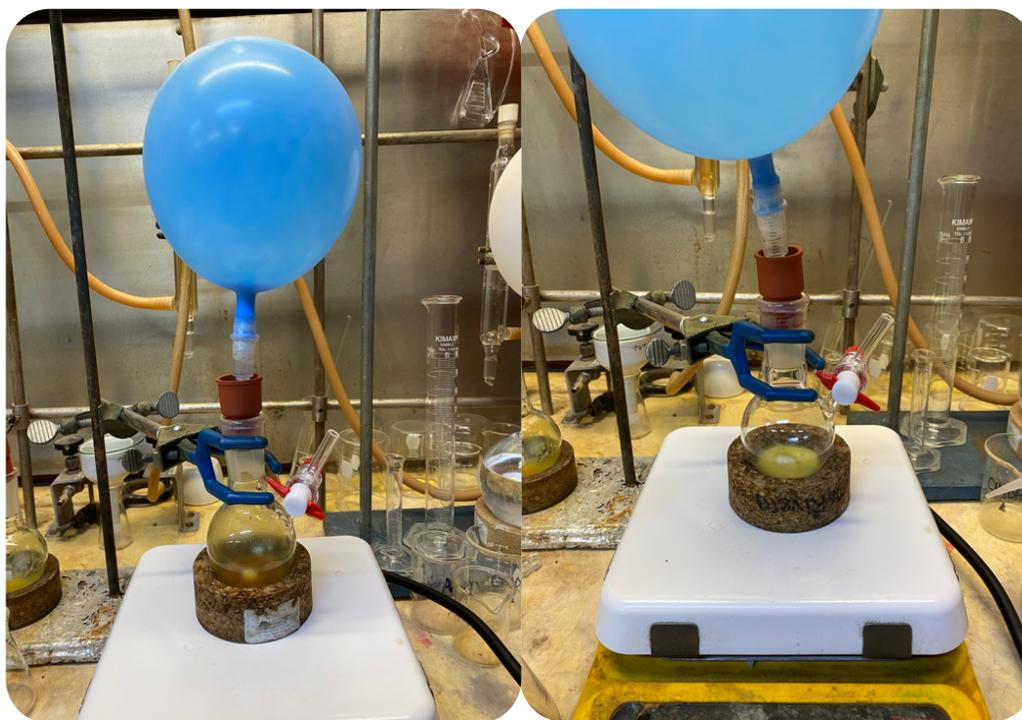


Figura 4.14.- Mezclas de reacción para la síntesis de la tetraetilenglicoldietilaminocumarina (TEG-DAC) (izquierda) y tetraetilenglicolpicolilaminocumarina (TEG-PAC) (derecha).

El proceso de separación de las tetraetilenglicolaminocumarinas presentó retrasos considerables debido a la presencia de diversos subproductos, ya que, a pesar de probar con diversas mezclas de eluyentes, las fracciones, al ser concentradas tras la evaporación de los disolventes, mostraban rastros de otras sustancias. La placa cromatográfica de la Figura 4.15 es una muestra de lo sucedido. Entre la prevalencia de los diversos suproductos, determinar cual era la señal cromatográfica respectiva de la TEG-DAC o TEG-PAC era más bien una suposición. Pese a ello, la purificación de las fracciones siguió en pie en tres ocasiones, lográndose aislar compuestos con emisiones fluorescentes características.

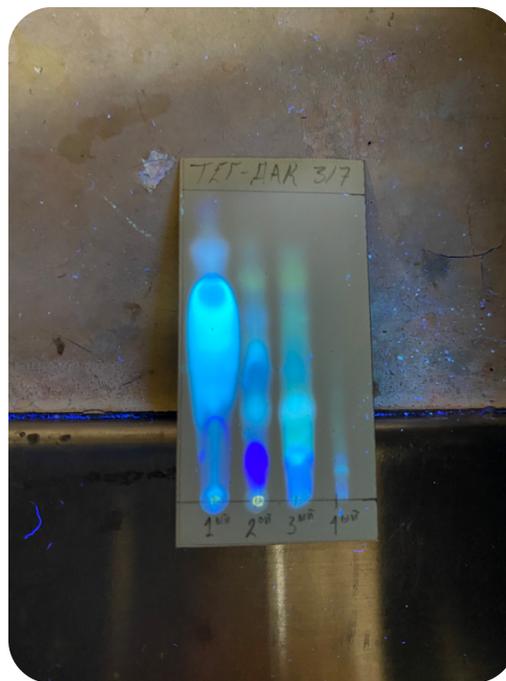


Figura 4.15.- Placa cromatográfica de la TEG-DAC (eluida con mezcla de Hexano/Etanoato de etilo 3:7) donde se observa la presencia de diferentes sustancias. La placa fue irradiada con luz UV a 356 nm.

Estos compuestos, designados tentativamente como la TEG-DAC y TEG-PAC fueron sometidos a caracterización por ^1H -RMN dando lugar a los espectros correspondientes para ambos analitos (Figuras 4.16 y 4.17). En ellos se nota la presencia de varias señales pertenecientes a los solventes empleados y señales aromáticas a desplazamientos químicos de entre 6.5 a 8.0 ppm, las cuales en primera instancia podrían atribuirse a los protones de los anillos de piridina y 4-clorometil-7-hidroxycumarina, pero también se deben a la presencia de trifenilfosfina presente en el TEG-Br empleado para la síntesis.

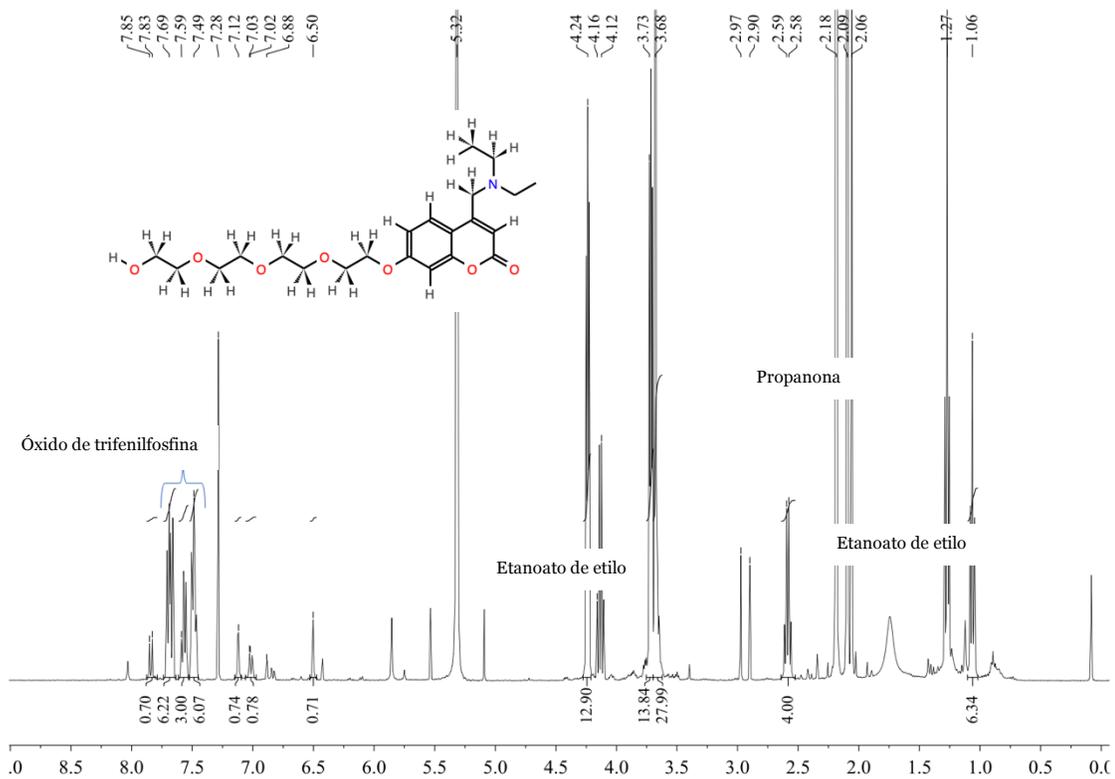


Figura 4.16.- Espectro de ^1H -RMN a 400 MHz en CDCl_3 de la tetraetilenglicoldietilaminocumarina (TEG-DAC).

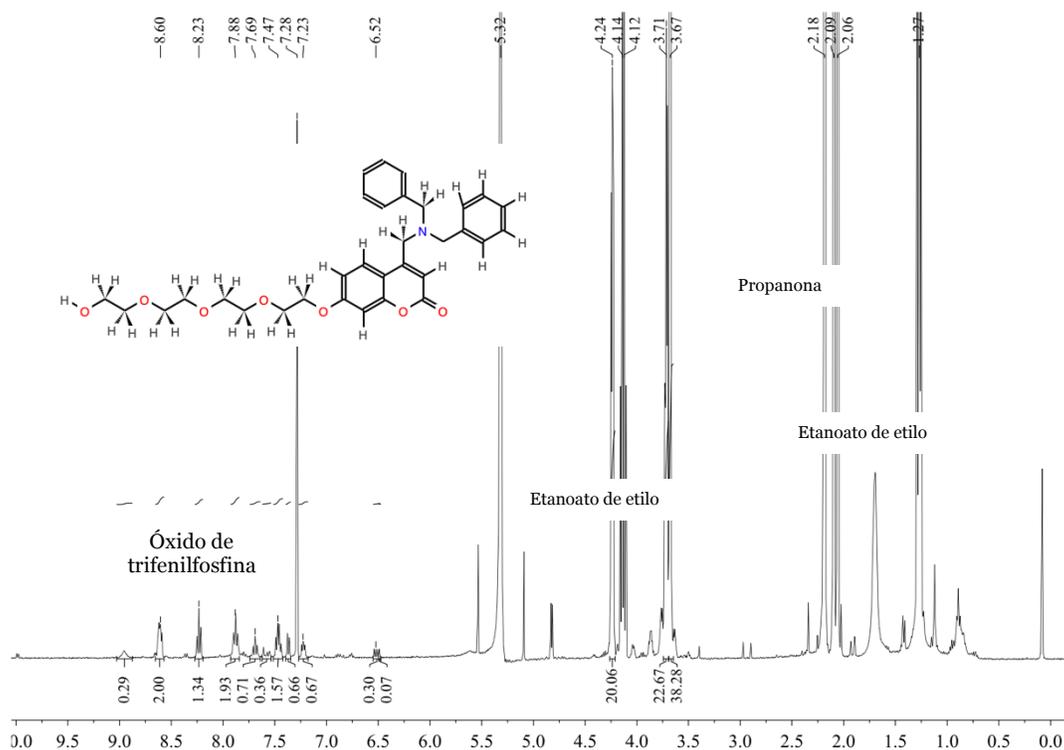


Figura 4.17.- Espectro de ^1H -RMN a 400 MHz en CDCl_3 de la tetraetilenglicolpicolilaminocumarina (TEG-PAC).



Figura 4.18.- Fracciones obtenidas tras la purificación de la tetraetilenglicoldietilaminocumarina (TEG-DAC) (izquierda) y tetraetilenglicolpicolilaminocumarina (TEG-PAC) (derecha) irradiadas con luz UV a 356 nm.

Con motivo de esta notable presencia de impurezas, aunado al bajo rendimiento (aproximadamente 100 mg para ambos compuestos), las reacciones para la obtención de sus respectivos monómeros no fueron llevadas a la práctica. En la Figura 4.18 se muestran las fracciones concentradas donde probablemente se encontraban la TEG-DAC y TEG-PAC.

Para terminar, la reacción química llevada a cabo para la obtención de la TEG-DAC y TEG-PAC comienza mediante el desplazamiento del ión bromuro presente en el TEG-Br por acción del yoduro que mediante una reacción S_N2 provoca el intercambio de los halógenos. Al mismo tiempo, el carbonato de potasio es capaz de desprotonar al grupo hidroxilo presente en la aminocumarina. El alcóxido formado sustituirá al átomo de yodo en la cadena de TEG-I formando el producto final. La Figura 4.19 ejemplifica los pasos descritos por medio del mecanismo de reacción.

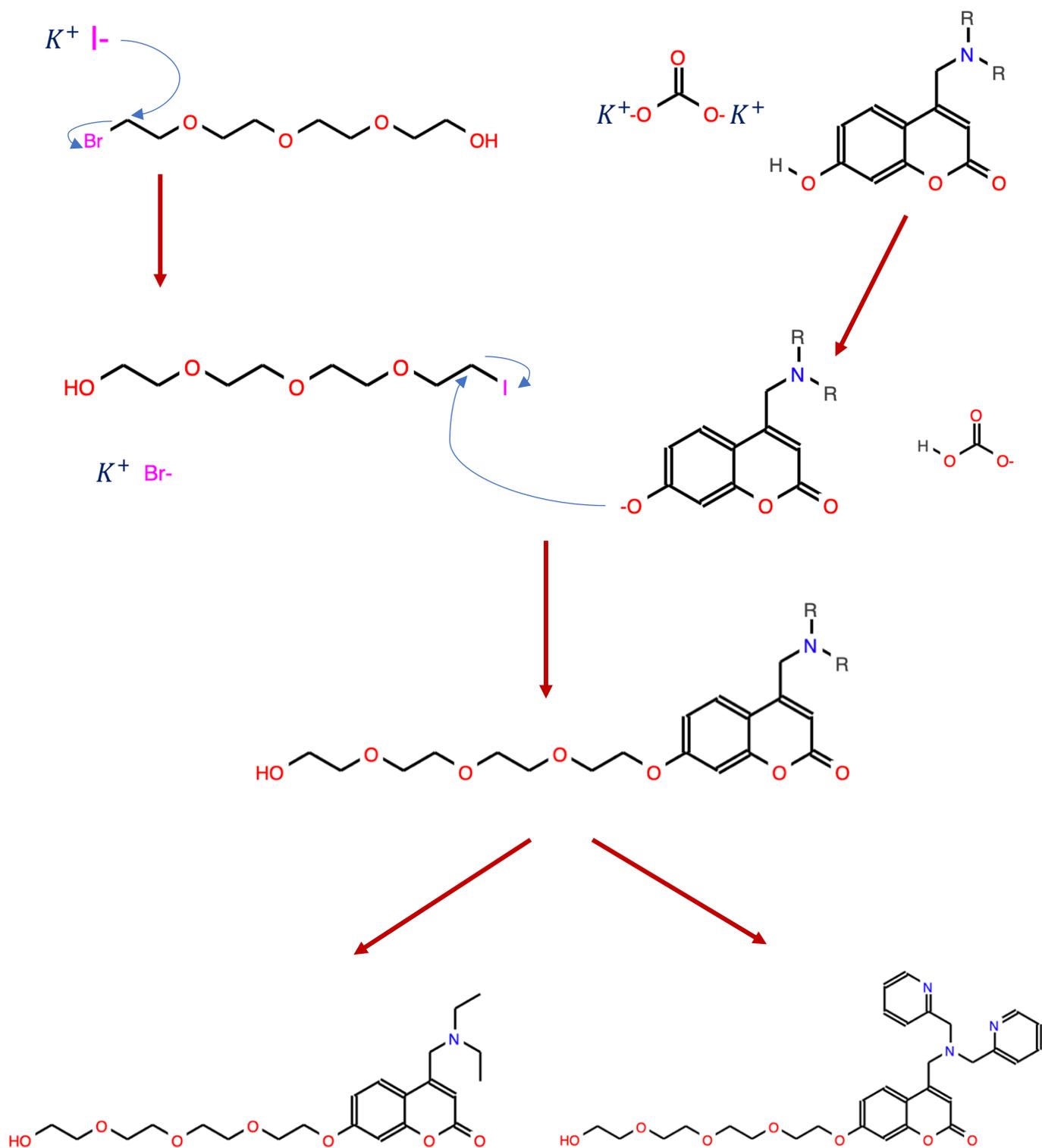


Figura 4.19.- Mecanismo de reacción para la formación de tetraetilenglicoldietilaminocumarina (TEG-DAC) y tetraetilenglicolpicolinilaminocumarina (TEG-PAC).

4.5.-RESULTADOS → SÍNTESIS DE METAACRILLOILAMINOCUMARINAS

El penúltimo de los procesos sintéticos fue la obtención de los monómeros acrílicos fluorescentes, designados como metaacriloldietilaminocumarina (mAc-DAC) y metaacriloilpicolilaminocumarina (mAc-PAC), los cuales tendrían en su estructura molecular unidades fluoróforas derivadas de aminocumarinas. Las mezclas reaccionantes mostradas en la Figura 4.20, de manera semejante a aquellas correspondientes a la síntesis de tetraetilenglicolaminocumarinas, presentaron coloraciones ocre (mAc-DAC) y marfil (mAc-PAC) durante el desarrollo experimental. El proceso de purificación después de extracciones sucesivas fue un poco lento en relación con la necesidad de evaporar los residuos de DMF y, por otra parte, por el ineludible proceso de separación cromatográfica de las fracciones donde se encontraban los compuestos finales.



Figura 4.20.- Mezclas de reacción para la síntesis de la metaacriloldietilaminocumarina (mAc-DAC) (izquierda) y metaacriloilpicolilaminocumarina (mAc-PAC) (derecha).

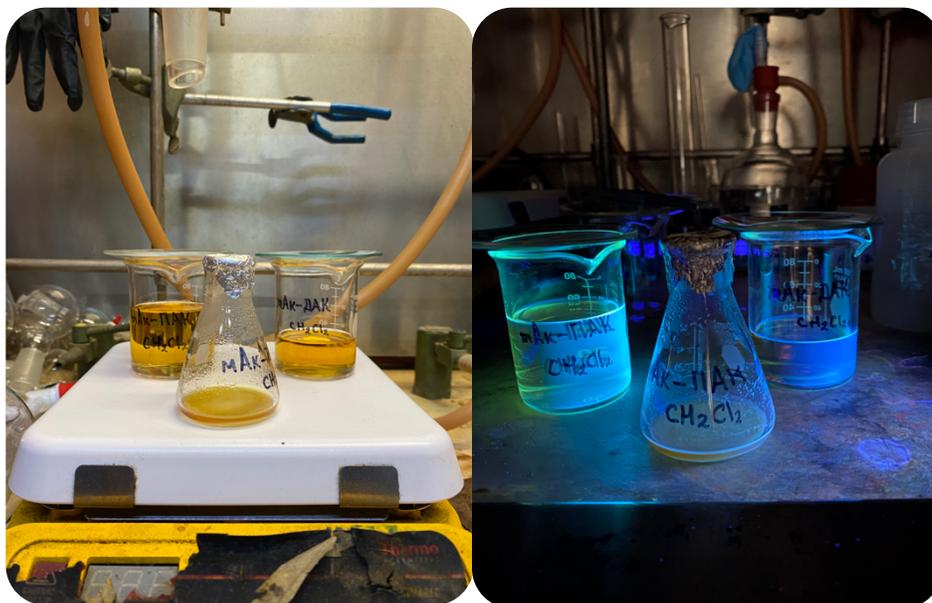


Figura 4.20.- Fracciones recuperadas por extracciones sucesivas correspondientes a los productos metaacrioldietilaminocumarina (mAc-DAC) y metaacriolipicolilaminocumarina (mAc-PAC) sin irradiación UV (izquierda) e irradiadas con luz UV a 356 nm.

Luego de obtenidos los extractos de CH_2Cl_2 , en los cuales se hallaban disueltos los productos mAc-DAC y mAc-PAC, estos fueron irradiados con luz UV a 356 nm y en efecto exhibieron una notable emisión fluorescente al igual que las moléculas de aminocumarina de las cuales provenían (Figura 4.20). Las mezclas se dejaron evaporar por 24 h con el objetivo de eliminar el solvente halogenado. No obstante, pasado ese tiempo, la presencia de cantidades importantes de DMF persistía a pesar de someter a vacío para estimular la evaporación de este solvente. En las soluciones que contenían mAc-PAC se observó la formación de cristales blancos que precipitaban conforme disminuía la cantidad de la DMF, fenómeno atribuido posiblemente a la presencia de remanentes de PAC. Las fracciones obtenidas por cromatografía (Figura 4.21) fueron analizadas por ^1H -RMN. Los espectros mostraron la presencia de mAc-DAC y mAc-PAC pero, asimismo, de grandes cantidades de DMF.

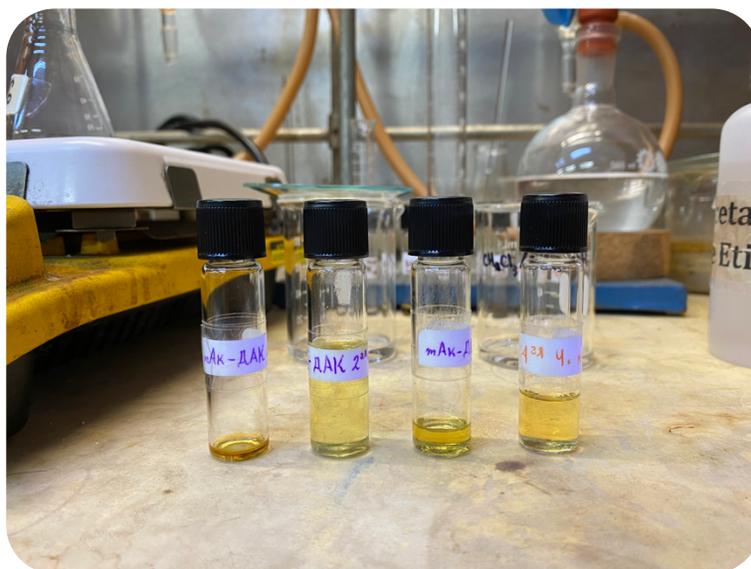


Figura 4.21.- Fracciones de metacriloldietilaminocumarina (mAc-DAC) recuperadas por cromatografía en columna.

Para llegar a la comprensión de la forma en la que los monómeros fueron sintetizados es necesario recurrir, como es de esperarse, al mecanismo de reacción que describa tal proceso. En primer lugar, al analizar la estructura química del cloruro de 2-metilprop-2-enoilo (cloruro de metaacrililo) se demuestra que el átomo de carbono presente en el grupo carbonilo se ve influenciado por los correspondientes efectos inductivo y resonante del átomo de cloro y de oxígeno causando que su naturaleza reactiva se incline fuertemente hacia la electrofilia. Este fenómeno facilita el ataque nucleofílico ejercido por el alcóxido derivado de la aminocumarina formado después de la desprotonación en presencia de trietilamina en el medio de reacción. Tan pronto como el alcóxido se une a la molécula del anteriormente haluro de acilo, se regenera el doble enlace del carbonilo a costa de la expulsión del átomo de cloro en forma de anión. El ión cloruro es prontamente neutralizado por el catión trietilamonio, originando su respectiva sal. Al mismo tiempo se forma el producto final, ya sea mAc-DAC o mAc-PAC (Figura 4.22).

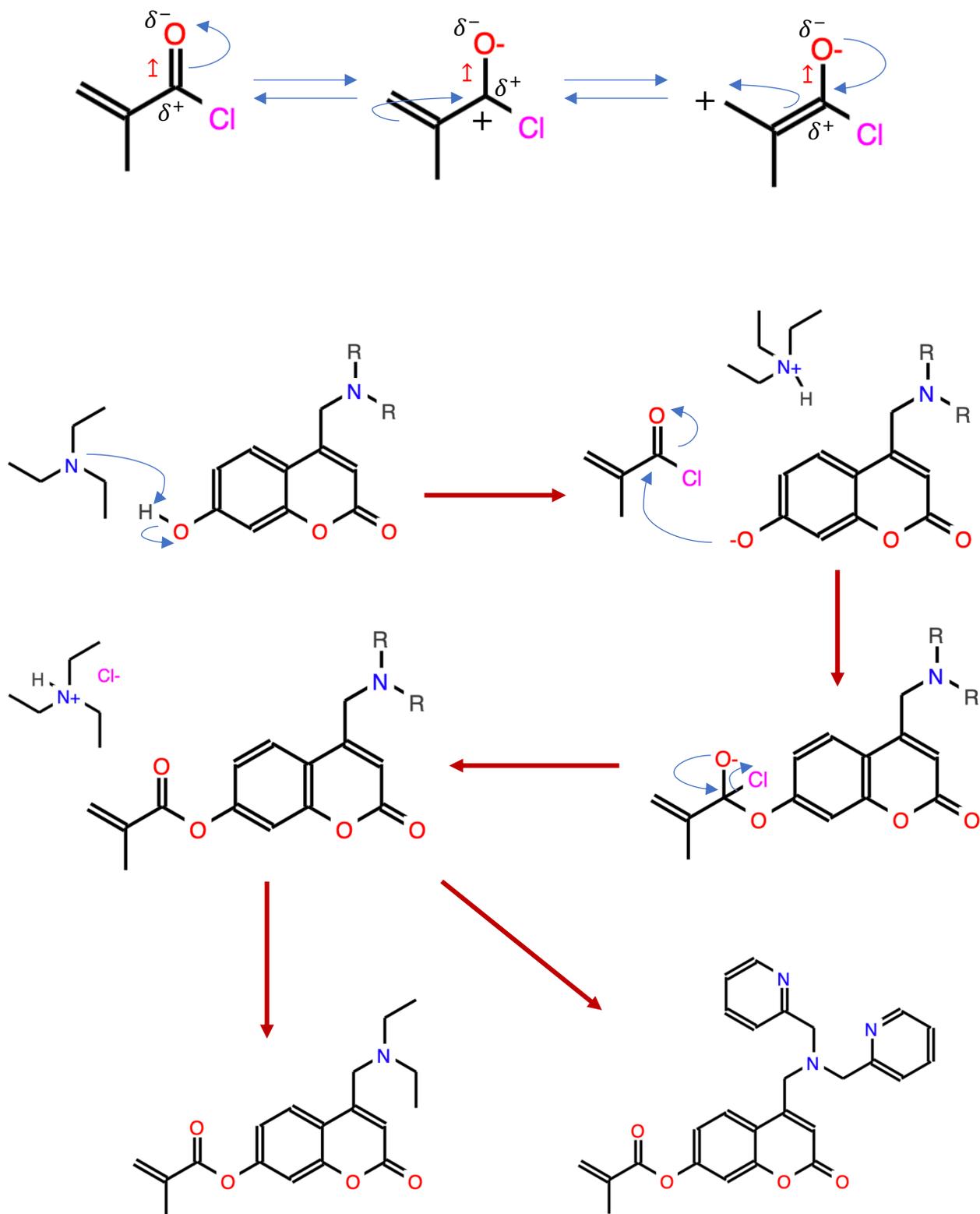


Figura 4.22.- Mecanismo de reacción para la formación de metaacriloldietilaminocumarina (mAc-DAC) y metaacrilolpicolilaminocumarina (mAc-PAC).

Para el caso particular de los derivados de metaacrililaminocumarinas, el análisis por la técnica de ^1H -RMN mostró la existencia de algunas señales aromáticas correspondientes posiblemente a los anillos aromáticos presentes en los esqueletos de cumarina para ambos derivados (mAc-DAC y mAc-PAC). Esto se observa de forma notoria en la zona de campo bajo en el espectro correspondiente a la mAc-DAC (Figura 4.23) a desplazamientos químicos entre 6 y 8 ppm. Igualmente, a un desplazamiento químico de entre 4.5 y 5.5 ppm es posible notar señales correspondientes a protones olefínicos terminales que demostrarían la presencia del derivado acrílico presente en el monómero. A campo alto, se pueden notar numerosas señales siendo las más importantes aquéllas presentes a 2.5 ppm (protones de metileno del radical etilo) y aproximadamente a 1.0 ppm (protones de metilo pertenecientes al radical etilo).

En comparación, la Figura 4.24 pone de manifiesto las señales obtenidas en el análisis de ^1H -RMN para la mAc-PAC, aunque con ciertas reservas. En primer lugar, las señales mostradas son tan pequeñas que su imperceptibilidad en la zona aromática comprendida comúnmente entre 6 y 8 ppm no permite decidir con severidad la presencia de los compuestos aromáticos, quizás debido a una falta de concentración en la muestra analizada o a un error en la fracción sometida al estudio de RMN. Aunque, de manera muy optimista, estos vestigios fueron suficientes para tomar la decisión de continuar con la síntesis de los polímeros empleando las fracciones restantes en el caso de la mAc-PAC. En ambos casos, se evidencia el exceso del solvente de reacción, DMF remanente.

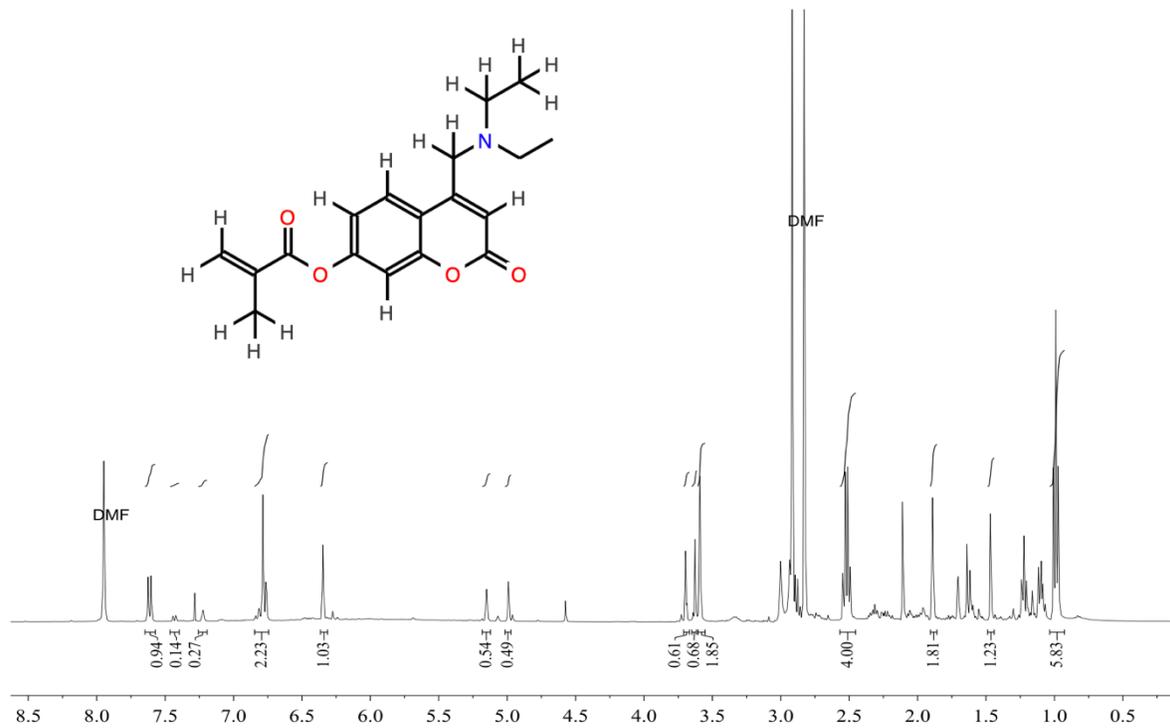


Figura 4.23.- Espectro de ^1H -RMN a 400 MHz en CDCl_3 de la metaacriloidietilaminocumarina (mAc-DAC).

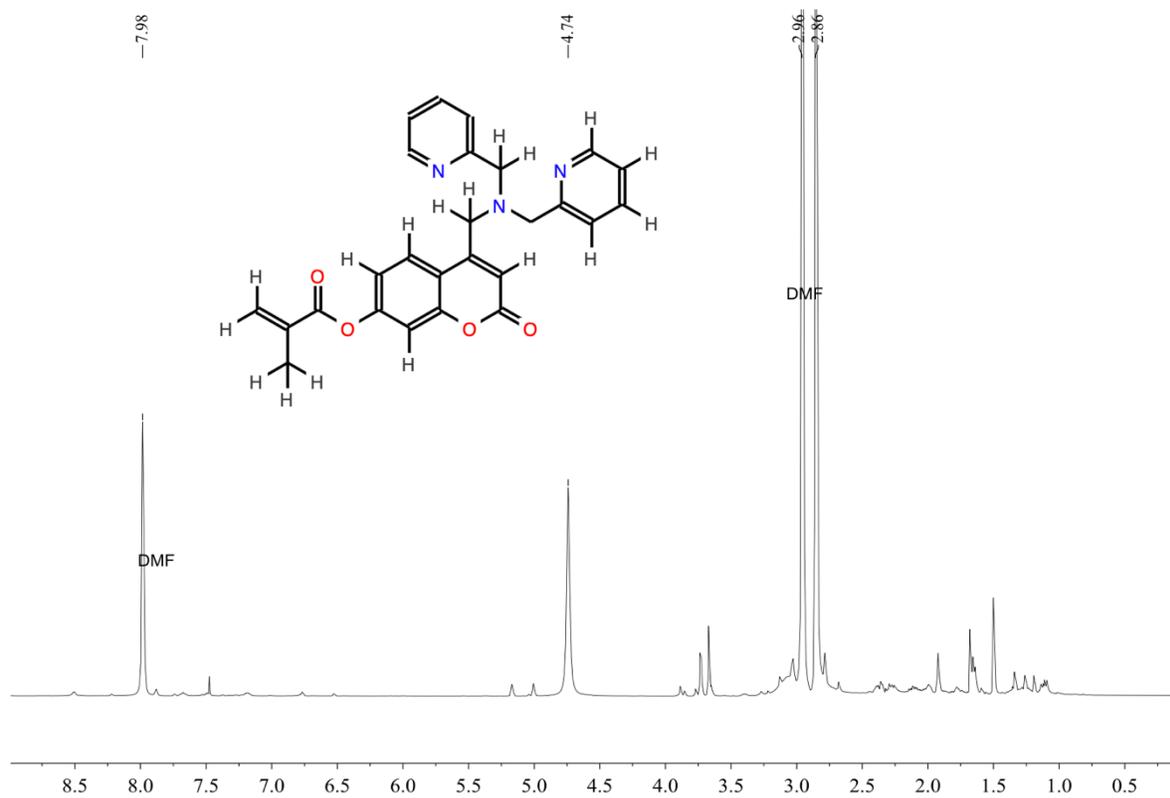


Figura 4.24.- Espectro de ^1H -RMN a 400 MHz en CDCl_3 de la metaacriloilpicolilaminocumarina (mAc-PAC).

4.6.-RESULTADOS → SÍNTESIS DE HIDROGELES COPOLÍMEROS

Como desenlace de todo el proceso sintético hasta ahora descrito, tan pronto como los monómeros acrílicos mAc-DAC y mAc-PAC se obtuvieron, la puesta en marcha de la reacción de polimerización para la síntesis de copolímeros con propiedades hidrofílicas se concretó con resultados alentadores. Las mezclas al 10 % en monómero de alguno de los dos derivados de metaacrililaminocumarina y acrilato de polietilenglicolmetiléter (PEG-MEA) se colocaron en un vial (reactor) en conjunto con 0.2 mL de iniciador para dar inicio a la polimerización por crecimiento de cadena (Figura 4.25).



Figura 4.25.- Reactor de polimerización frontal para la síntesis de hidrogeles copolímeros. Se muestra la mezcla de acrilato de polietilenglicolmetiléter (PEG-MEA) y metaacrilildietilaminocumarina (mAc-DAC) irradiada con luz UV a 356 nm.

El estímulo energético que desencadenó la reacción fue suscitado por una fuente de irradiación térmica presente en la punta de un caudín. El calor desprendido de éste fue suficiente y necesario para generar la activación de los radicales libres provenientes de la descomposición del iniciador. La propagación del frente de polimerización fue ligeramente perceptible, pero tal y como se esperaba, el copolímero fue obtenido prácticamente en 5 minutos. Las síntesis de estos hidrogeles copolímeros se llevó a cabo en 6 ocasiones para obtener los siguientes sistemas poliméricos por duplicado: poliacrilato de polietilenglicolmetiléter \rightarrow Poli[PEG-MEA], poliacrilato de polietilenglicolmetilétermetacriloidietilaminocumarina \rightarrow Poli[(PEG-MEA)-co-(mAc-DAC)] y poliacrilato de polietilenglicolmetilétermetacriloidipicolilaminocumarina Poli[(PEG-MEA)-co-(mAc-PAC)].

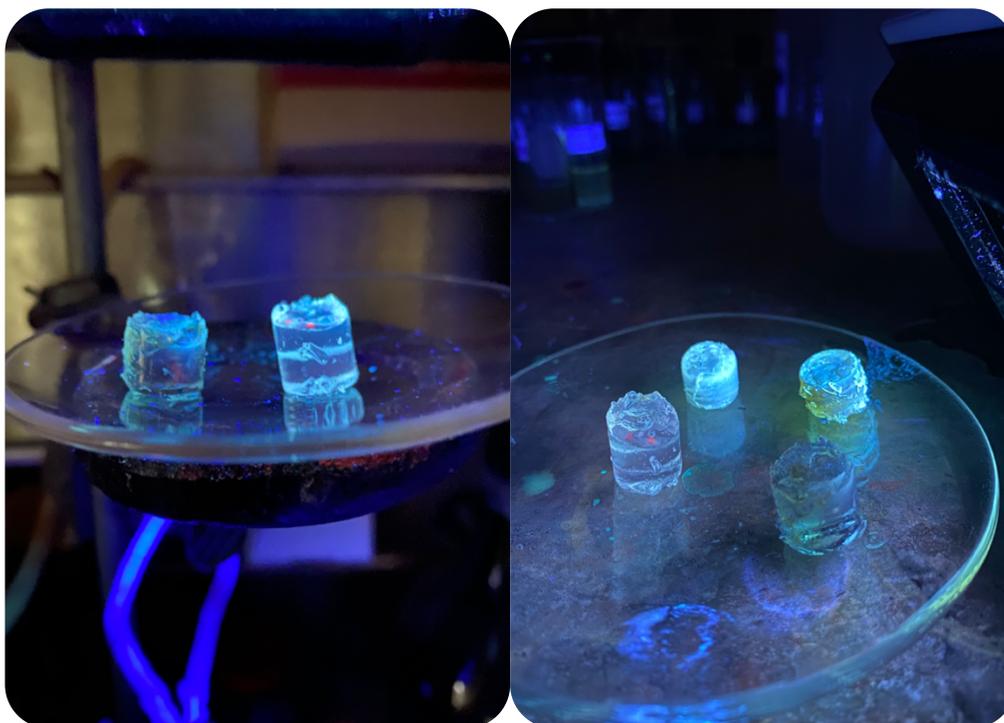


Figura 4.26.- Hidrogeles de poli[PEG-MEA] (imagen a la izquierda) sin emisión fluorescente. Hidrogeles de poli[PEG-MEA] (imagen derecha, enfrente), poli[(PEG-MEA)-co-(mAc-DAC)] (imagen derecha, atrás a la derecha) y poli[(PEG-MEA)-co-(mAc-PAC)] (imagen derecha, atrás a la izquierda), se observa que los copolímeros emiten fluorescencia al ser irradiados con luz UV a 356 nm.

La finalidad de la síntesis séxtuple descrita fue la comparación en la emisión fluorescente de los copolímeros sintetizados con respecto al polímero formado sólo por PEG-MEA. En la Figura 4.26 ya habrá observado que los copolímeros se diferencian por sus propiedades luminiscentes en tonalidad azul-verdosa para el poli[(PEG-MEA)-co-(mAc-PAC)] y amarillo-verdosa en lo que respecta al poli[(PEG-MEA)-co-(mAc-DAC)].

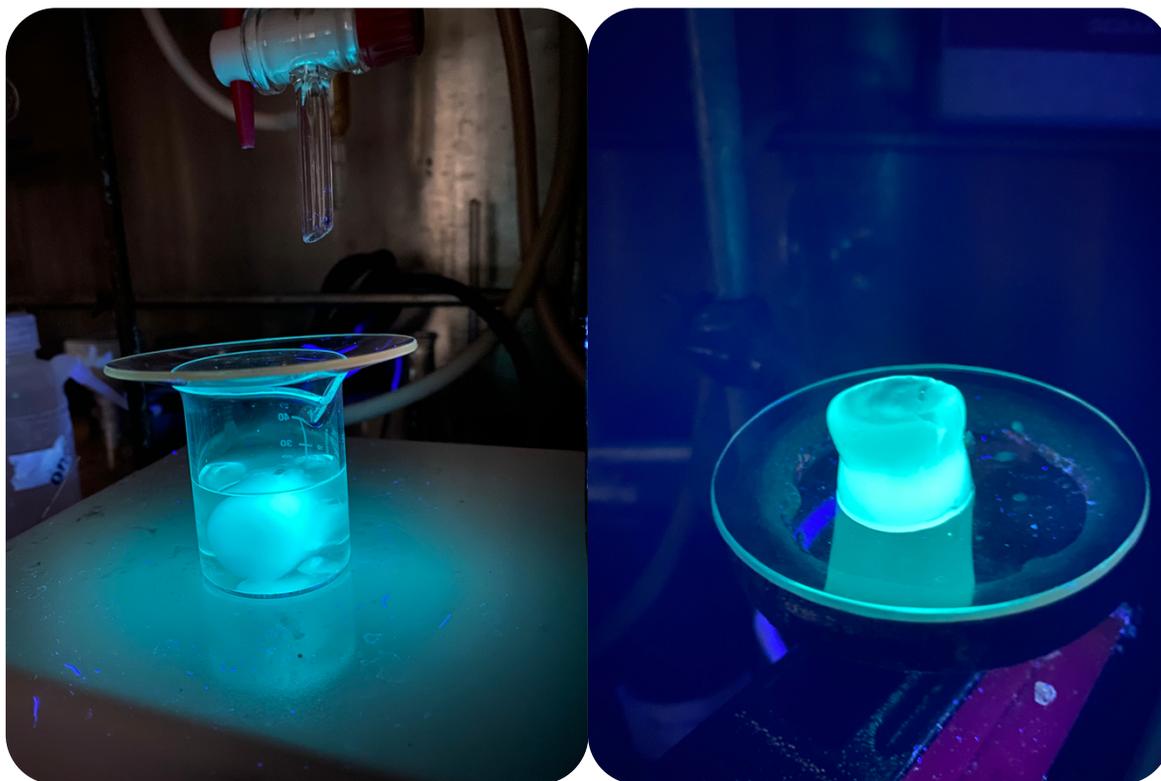


Figura 4.27.- Hidrogel de poli[(PEG-MEA)-co-(mAc-PAC)] en proceso de hinchamiento en solución $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{OH}$ (izquierda) y retirado de la solución metanólica (derecha) donde se aprecia su fuerte emisión fluorescente. Irradiación UV a 356 nm.

Al corroborar su capacidad de hinchamiento, en soluciones de agua/metanol esta propiedad se hizo aún más notoria (Figura 4.27). A pesar de estos resultados, la caracterización rigurosa de estos materiales se vio impedida por cuestiones de tiempo, así como las pruebas cuantitativas ante la presencia de especies metálicas en solución.



Figura 4.28.- Hidrogel de poli[(PEG-MEA)-co-(mAc-DAC)] después del proceso de hinchamiento en solución de metanol/agua 1:1. La fuerte emisión fluorescente se observó ante una longitud de onda de irradiación UV a 356 nm.

Sin embargo, de manera similar al proceso llevado a cabo con el hidrogel polimérico de poli[(PEG-MEA)-co-(mAc-PAC)], después de las pruebas de hinchamiento en soluciones acuosometanólicas en proporción 1:1 a las que fue sometido el poli-[(PEG-MEA)-co-(mAc-DAC)] fue evidente la emisión fluorescente de color turquesa para el material mencionado tal y como puede observarse en la Figura 4.28 que yace arriba de este párrafo. La similitud de los colores emitidos por ambos polímeros se debe primordialmente a la casi similitud de la base cumarínica que cambia la longitud de onda emitida en función de los sustituyentes aminados en cada una de las variantes monoméricas sintetizadas.

La explicación obligada que deje en claro el mecanismo de reacción causante de la copolimerización es mostrada en las Figuras 4.29, 4.30 y 4.31. Para comenzar, considérese que la probabilidad de reacción monomérica está más favorecida a la formación de largos bloque del monómero PEG-MEA a diferencia de lo sucedido con el monómero mAc-DAC o mAc-PAC dada su concentración al 10%. Luego entonces, la reacción debe iniciar por la ruptura homolítica del iniciador, en este caso, provocada por la temperatura alcanzada en la fuente de irradiación (cautín). Este primer paso genera dos radicales libres capaces de propagarse a través de monómeros de PEG-MEA que genera la primera adición y consecuente regeneración de radicales libres que continuarán con el crecimiento de cadena. Basados en procesos de adición, la ocurrencia de que una cadena radicalaria reaccione con el monómero derivado de la metacriloilaminocumaina dará como resultado la copolimerización, tal como se esquematiza en la Figura 4.29. El proceso de polimerización continuará con adiciones sucesivas de PEG-MEA que aumentarán el tamaño de la cadena polimérica en una cantidad “m” de unidades repetitivas constitucionales, de tal suerte que, en el proceso una mayor cantidad de monómeros de mAc-DAC o mAc-PAC, según sea el caso, se unan a la cadena radicalaria que se encontraría en continuo crecimiento. Por último, la manera más sencilla de completar la etapa de terminación (Figura 4.30), aunque también la menos probable, sería la reacción entre la cadena polimérica radicalaria con un radical libre inicial aún libre, lo que terminaría por completar la reacción de polimerización. De este modo se obtendrían, respectivamente los copolímeros poli[(PEG-MEA)-co-(mAc-DAC)] y poli[(PEG-MEA)-co-(mAc-PAC)] (Figura 4.31).

1) Iniciación



2) Propagación

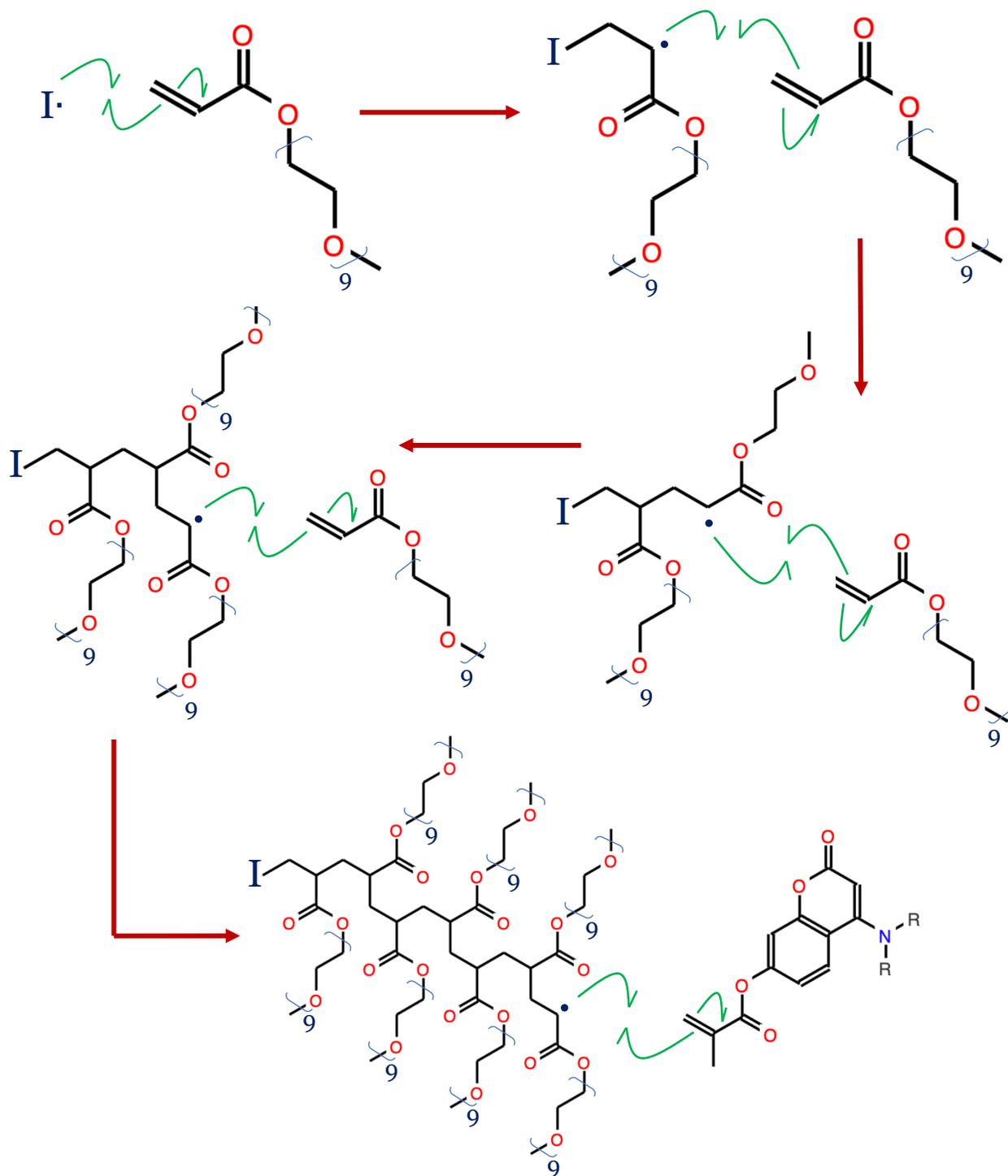
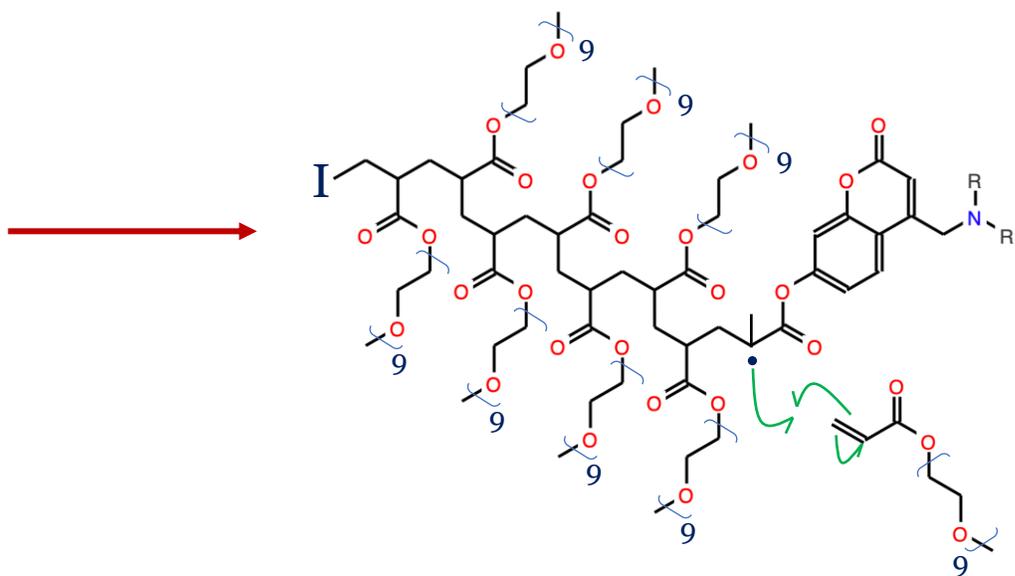


Figura 4.29.- Mecanismo de reacción para la formación de los copolímeros poli[(PEG-MEA)-co-(mAc-DAC)] y poli[(PEG-MEA)-co-(mAc-PAC)]. Etapas de Iniciación y Propagación.



3) Terminación

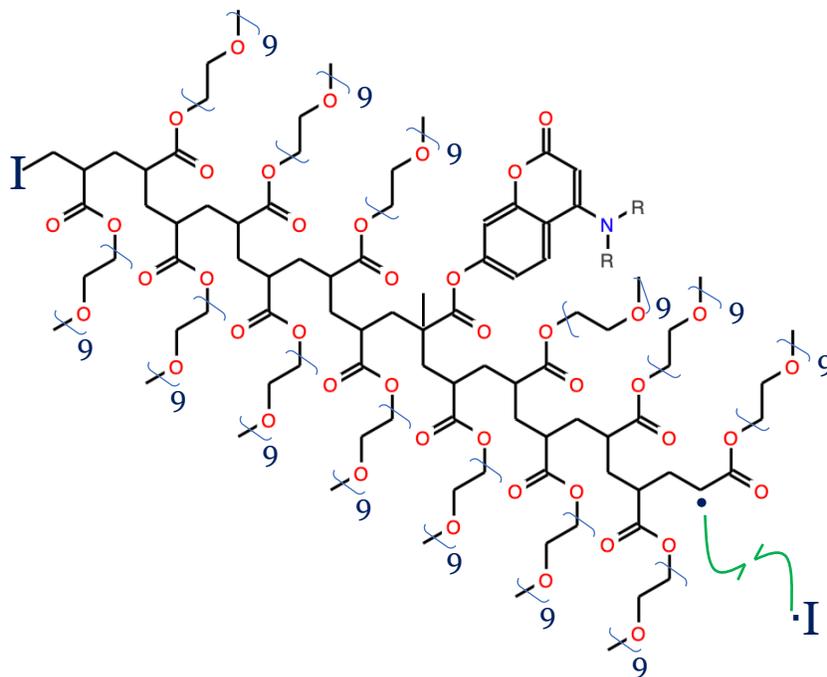


Figura 4.30.- Mecanismo de reacción para la formación de los copolímeros poli[(PEG-MEA)-co-(mAc-DAC)] y poli[(PEG-MEA)-co-(mAc-PAC)]. Etapa de Terminación (continuación-1).

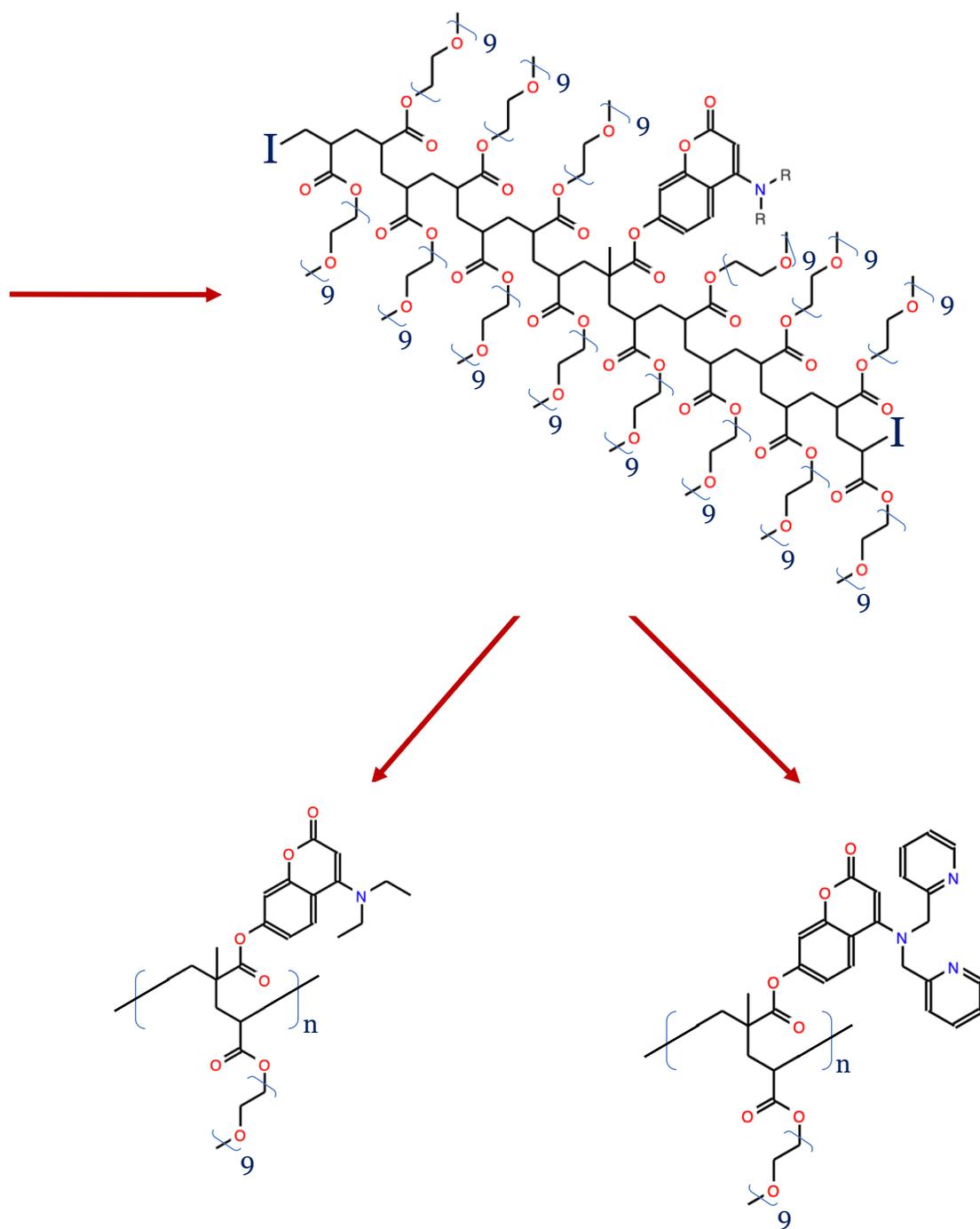


Figura 4.31.- Hidrogeles copolímeros poli[(PEG-MEA)-co-(mAc-DAC)] y poli[(PEG-MEA)-co-(mAc-PAC)] obtenidos por polimerización frontal (continuación-2)

Este proceso descrito, es el típicamente estudiado y conocido para la polimerización vía radicales libres, pero la diferencia radica en la velocidad a la cual se lleva a cabo y todo como consecuencia de la técnica de polimerización frontal.

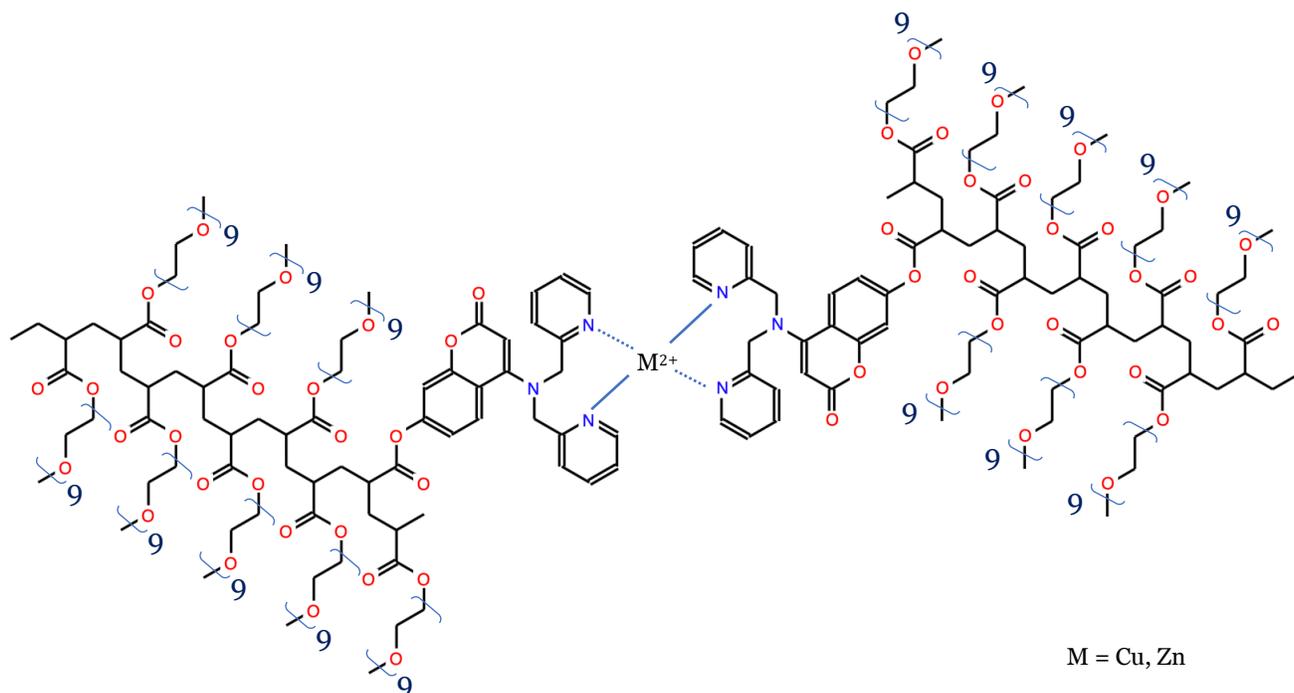


Figura 4.32.- Estructura molecular teórica para la formación de complejos metálicos de Cu^{2+} y Zn^{2+} dentro de la red polimérica del hidrogel copolímero de poli[(PEG-MEA)-co-(mAc-PAC)].

En cuanto a la manera de interacción esperada entre los hidrogeles sintetizados ante la presencia de especies iónicas metálicas en solución (por ejemplo, el Cu^{2+} o Zn^{2+}) se propone la estructura mostrada en la Figura 4.32. Los pares de electrones libres en los átomos de nitrógeno y oxígeno deben participar como sitios quelantes, ocasionando que dichos pares electrónicos ya no se encuentren disponibles para su deslocalización en la estructura aromática, bloqueando así la emisión de fluorescencia.



Figura 4.33.- Hidrogeles copolímeros de poli[(PEG-MEA)-co-(mAc-PAC)] en soluciones metanol/agua 1:1. De izquierda a derecha: Solución de CuBr_2 , sin presencia de especies metálicas, solución de ZnCl_2 . Irradiación UV a 356 nm.

Tal fenómeno, referente al bloqueo de la emisión fluorescente, se demostró al someter a los polímeros hidrogeles ante la presencia de las especies metálicas citadas ($[\text{Cu}^{2+}]$, $[\text{Zn}^{2+}] = 10^{-2} \text{ M}$) en soluciones ácidas ($\text{pH} \cong 1$). De acuerdo con los resultados, la solución que presenta iones cúpricos, provocó la ligera disminución de la emisión fluorescente en el hidrogel en comparación con una solución “blanco” del mismo. Por otra parte, la presencia de iones de zinc fue la causante de un cambio de color en la emisión fluorescente del hidrogel, haciéndola cambiar de azul-verdosa a turquesa. La Figura 4.33 es la prueba de lo sucedido. Sorpresivamente, como se podrá inferir, el metal que no cumplió con uno de los objetivos de la investigación fue el Zn, pues en lugar de bloquear la emisión fluorescente, parece potenciarla. Este hecho podría explicarse por la existencia de orbitales d llenos en esta especie a diferencia de lo que ocurre con el cobre.

Luego de haber atestiguado estos cambios, los copolímeros hidrogeles se dejaron reposar durante 3 días y acto seguido fueron retirados de las soluciones con presencia de iones metálicos hasta su secado. Los hidrogeles secos expuestos a las especies metálicas se compararon nuevamente con un hidrogel de poli(PEG-MEA) y otro con la presencia de los derivados de acrilaminomonómeros. Tras esta prueba y en el caso del hidrogel puesto en la solución cúprica, el bloqueo de fluorescencia es completamente notorio. La Figura 4.34 muestra esta comparación descrita y es la prueba, por lo menos cualitativa, de la eficiencia en la síntesis de los hidrogeles y de su utilidad como quimiosensores de cobre e incluso de zinc.

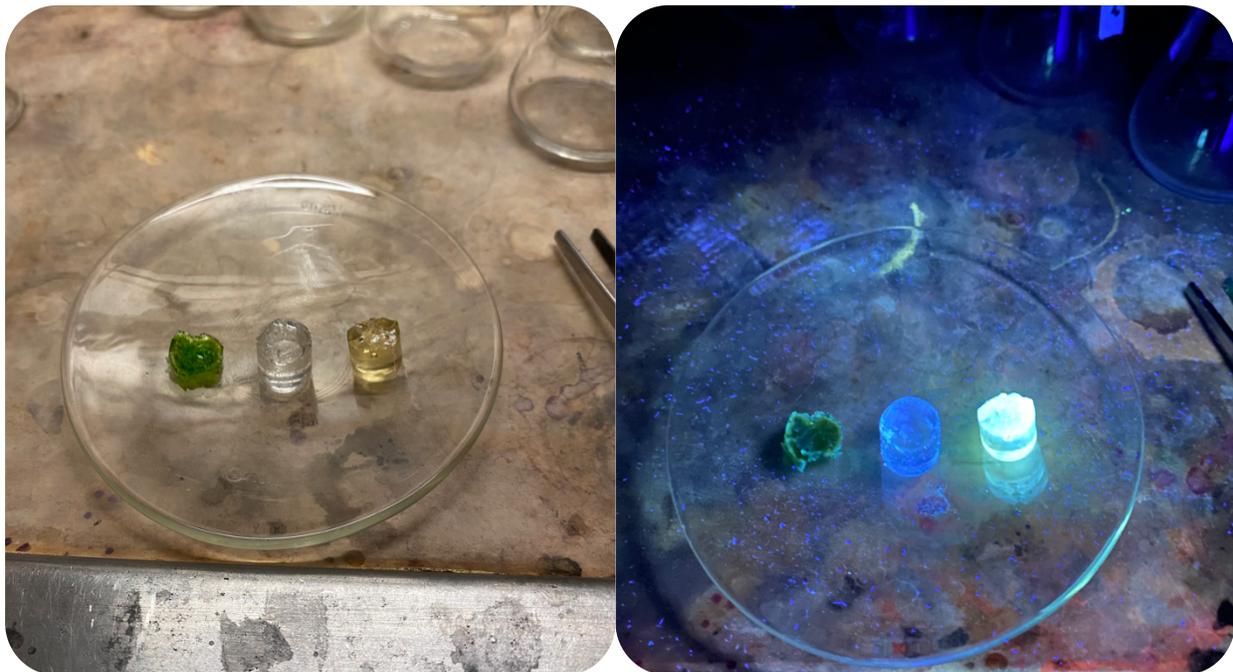


Figura 4.34.- Hidrogeles copolímeros de poli[(PEG-MEA)-co-(mAc-PAC)] luego de un proceso de secado. De izquierda a derecha en ambas imágenes: Hidrogel de poli[(PEG-MEA)-co-(mAc-PAC)]-Cu²⁺ (verde), hidrogel de poli(PEG-MEA) (translúcido), hidrogel de poli[(PEG-MEA-co-(PAC)] (amarillo). La imagen de la derecha muestra los mismos hidrogeles irradiados a una longitud de onda UV de 356 nm.

CAPÍTULO 5
Ж PROPOSICIONES FINALES Ж

Capítulo 5

Ж CONCLUSIONES Ж

En virtud de todo lo descrito anteriormente y en función de los resultados obtenidos para esta investigación pueden consolidarse las siguientes conclusiones:

- ❖ La obtención de la 4-clorometil-7-hidroxicumarina, a través de una condensación de Pechmann, fue llevada a cabo exitosamente con rendimientos cuantitativos para ser empleada como precursor en el desarrollo de los dos tipos de aminocumarinas sintetizadas en etapas sucesivas de este trabajo.
- ❖ Se efectuó la síntesis de un derivado de tetraetilenglicol bromado (TEG-Br) por medio de una reacción de S_N2 con la finalidad de obtener el segmento hidrofílico de los monómeros acrílicos.
- ❖ Fue posible aislar los derivados de las aminocumarinas, designados en esta investigación como dietilaminocumarina (DAC) y picolilaminocumarina (PAC). Ambos compuestos presentan emisiones luminiscentes al ser irradiados con luz UV a 356 nm, factor que demostró su cualidad como unidades fluoróforas.
- ❖ Se procedió a la obtención de derivados de tetraetilenglicolaminocumarinas para la formación de futuros monómeros acrílicos. No obstante, los rendimientos de reacción y los procesos lentos de purificación de los compuestos tetraetilenglicol

dietilaminocumarina (TEG-DAC) y tetraetilenglicol picolilaminocumarina (TEG-PAC) impidieron continuar con el proceso sintético de sus monómeros.

- ❖ Tanto la TEG-DAC y la TEG-PAC exhibieron emisión fluorescente por sí mismas por lo que resulta imperativo realizar la síntesis de sus respectivos monómeros acrílicos e hidrogeles copolímeros en futuras investigaciones.
- ❖ Se puso en práctica la síntesis de monómeros provenientes de metaacriloilaminocumarinas, los cuales fueron la metaacriloldietilaminocumarina (mAc-DAC) y metaacriloilpicolilaminocumarina (mAc-PAC), empleados para la formación de los hidrogeles copolímeros obtenidos posteriormente.
- ❖ Se lograron sintetizar dos hidrogeles copolímeros con características altamente fluorescentes mediante la técnica de polimerización frontal dando lugar a la formación de poli[(PEG-MEA)-co-(mAc-DAC)] y poli[(PEG-MEA)-co-(mAc-PAC)].
- ❖ La caracterización de todos los compuestos fue llevada a cabo mediante técnicas de ^1H -RMN. En detrimento de este hecho, el empleo de sólo una técnica no es satisfactorio para establecer íntegramente las propiedades de los productos, por lo que deben de ser analizados mediante otro tipo de pruebas espectroscópicas.
- ❖ A pesar de que se ha teorizado en la estructura molecular de los complejos metálicos formados en conjunto con los ligantes tipo amino presentes en la red

polimérica de los hidrogeles obtenidos, la puesta en marcha de las pruebas de bloqueo fluorescente (*quenching*) debe ponerse a prueba ante diferentes tipos de iones metálicos en solución, así como comprobar las concentraciones límite de detección y sus efectos en la absorción y emisión del polímero como consecuencia de las interacciones metal-ligante.

- ❖ Es necesario buscar aplicaciones mayoritariamente industriales o analíticas para el uso de estos hidrogeles quimiosensitivos, pues podrían permitir la detección cuantitativa, separación y/o remoción de diferentes especies metálicas.
- ❖ La capacidad de reutilización de estos materiales diseñados expresamente para su uso como quimiosensores fluorescentes, además de ser promisoria, se encuentra obligada a estudios ulteriores de tiempo de vida útil y número de ciclos de uso, lo cual demostraría su eficiencia.

CAPÍTULO 6
Ж ANEXOS Y BIBLIOGRAFÍA Ж

Capítulo 6

Ж ANEXOS Y BIBLIOGRAFÍA Ж

❖ Espectros de ^{13}C -RMN

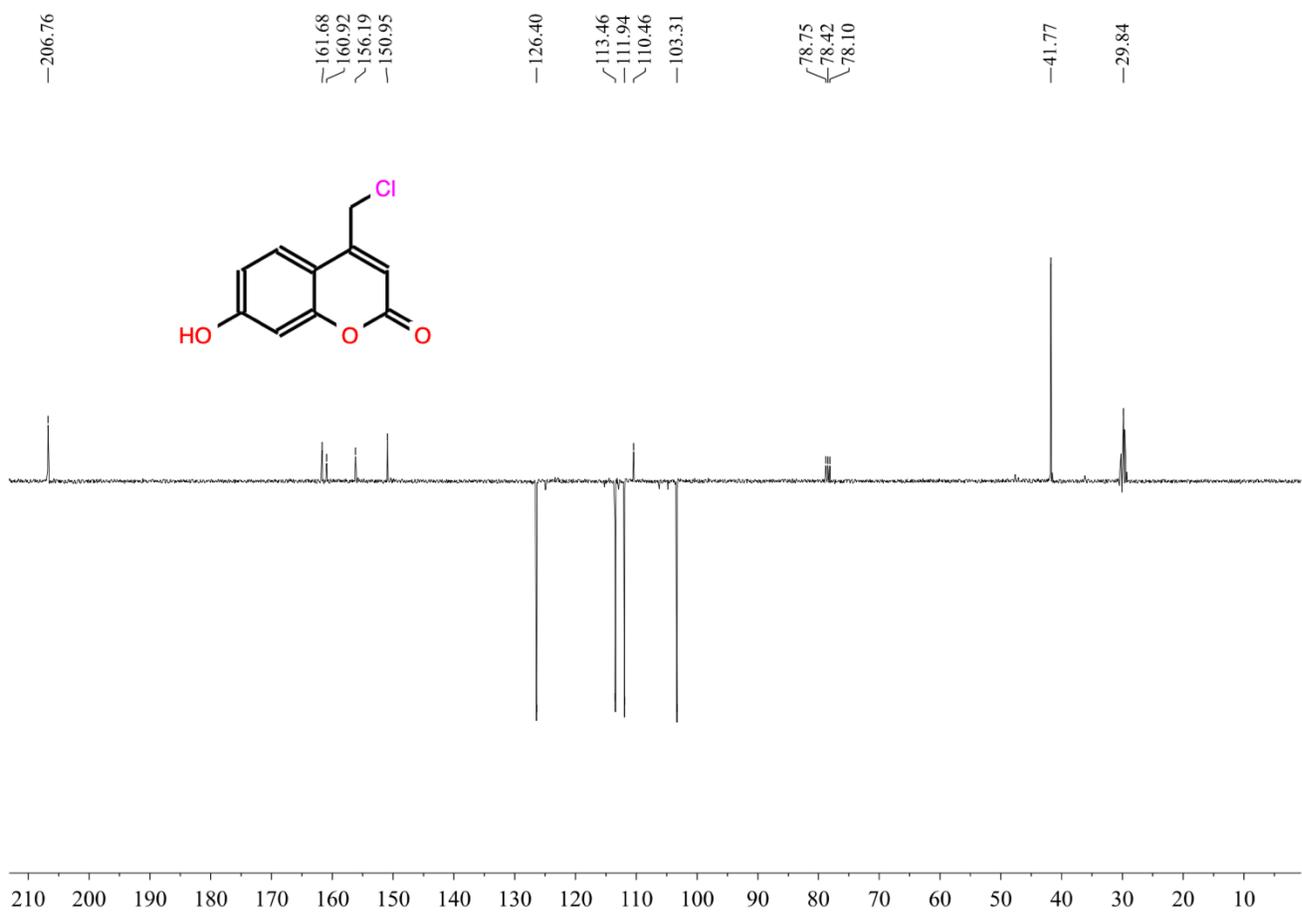


Figura 4.16.- Espectro de ^{13}C -RMN a 400 MHz en CDCl_3 de la metaacriloidietilaminocumarina (mAc-DAC).

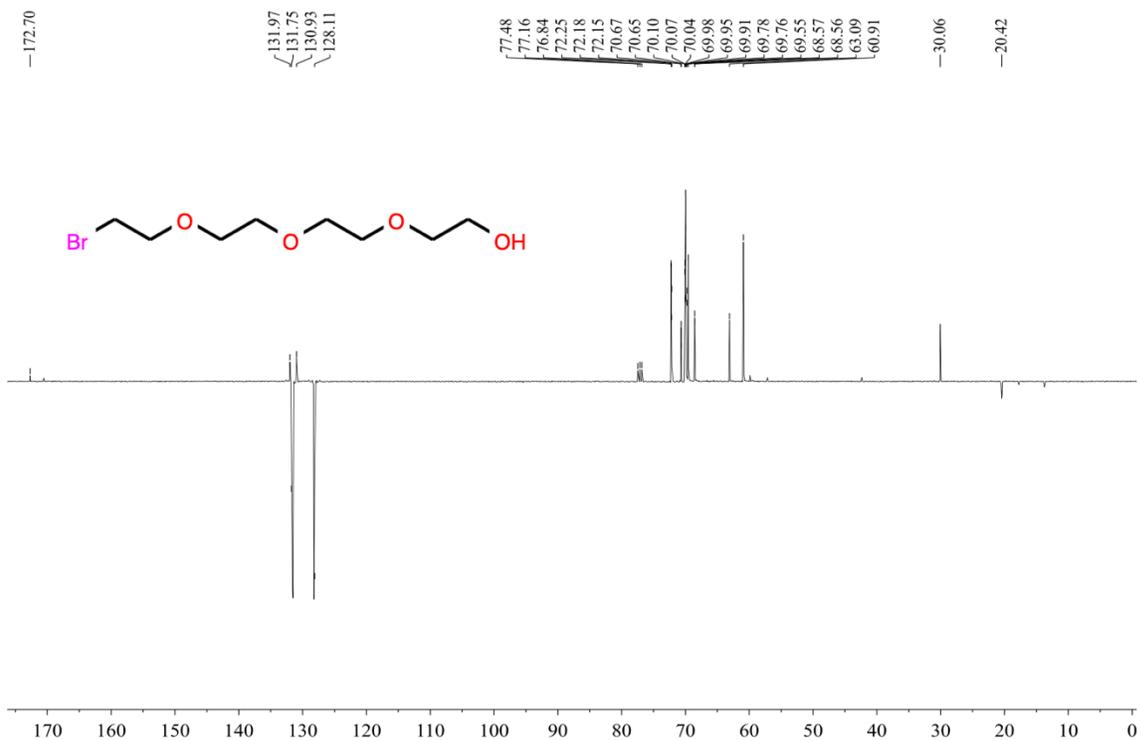


Figura 4.16.- Espectro de ^1H -RMN a 400 MHz en CDCl_3 de la metaacriloidietilaminocumarina (mAc-DAC).

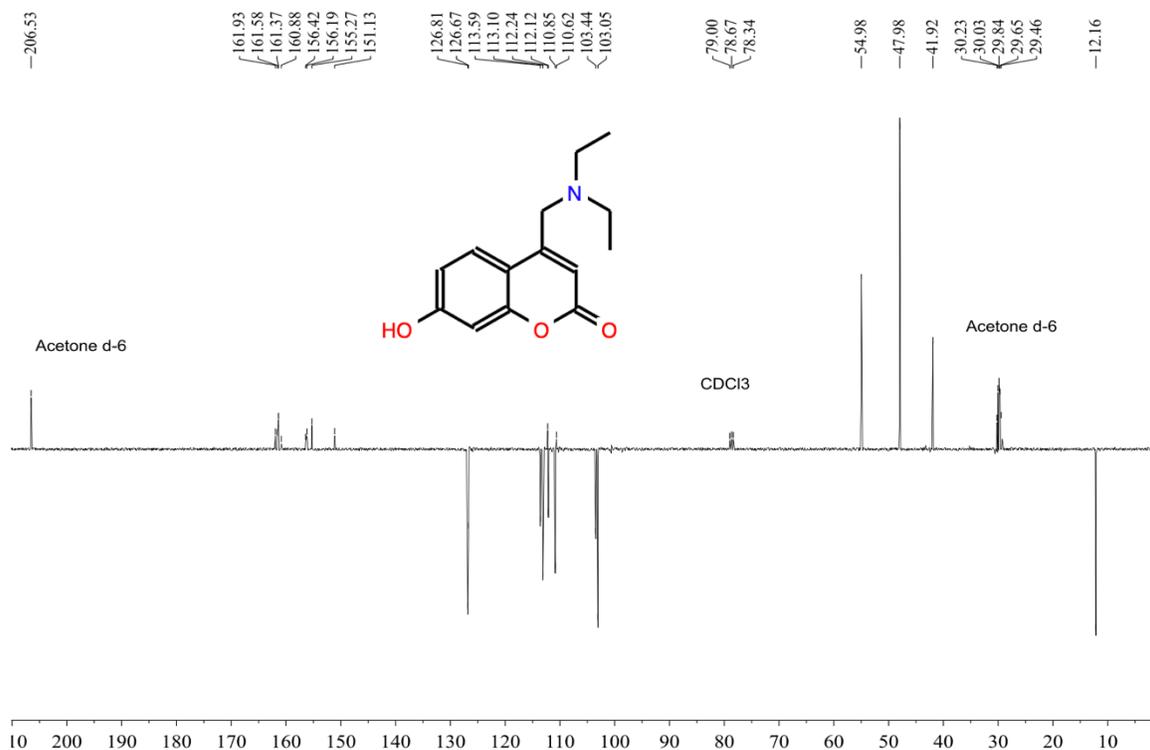


Figura 4.16.- Espectro de ^1H -RMN a 400 MHz en CDCl_3 de la metaacriloidietilaminocumarina (mAc-DAC).

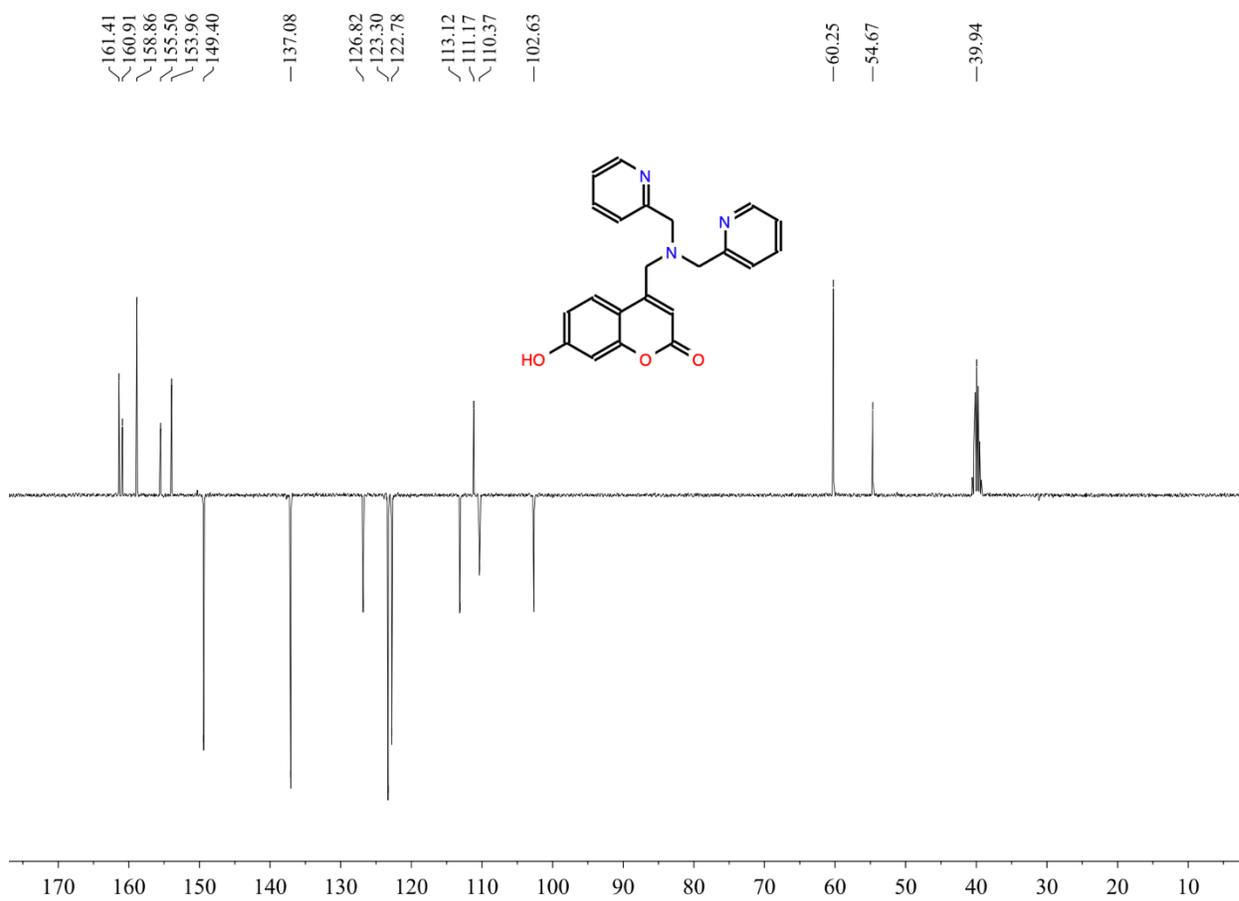


Figura 4.16.- Espectro de ¹H-RMN a 400 MHz en CDCl₃ de la metaacriloidietilaminocumarina (mAc-DAC).

❖ Libros, Revistas Científicas, Tesis, Páginas Web

- 1.- Joule, J.A. ; Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry at a Glance*. Wiley. 2^a Ed. Reino Unido. 214 pp.
- 2.- Sosa N.; D. O. (2020). *Ciclocarbonilación Regioselectiva de 3-alil-4-hidroxycumarinas catalizada por paladio (Tesis de Maestría)*. UNAM. CDMX, México.
- 3.- León C., F.; (2019). *Nomenclatura de Compuestos Heterocíclicos*. Recuperado de: <https://amyd.quimica.unam.mx/course/view.php?id=400§ion=2>
- 4.- Paquette, L. A.; (2005). *Fundamentos de Química Heterocíclica*. Limusa. México. 389 pp.
- 5.- Sugino, T. & Tanaka, K. (2001). *Solvent-Free Coumarin Synthesis*. *Chem. Lett.* 110-111.
- 6.- Akita, S.; Umezawa, N.; Higuchi, T. (2005). *Org. Lett.* 7, 5565-5568.
- 7.- De, S. K.; Gibbs, R. A. (2005). *An Efficient and Practical Procedure for the Synthesis of 4-Substituted Coumarins*. *Synthesis*. 1231-1233.
- 8.- Potdar, M. K.; Mohile, S. S.; Salunkhe, M. M. (2001). *Coumarin syntheses via Pechmann condensation in Lewis acidic chloroaluminate ionic liquid*. *Tetrahedron*. 42, 9285-9287.
- 9.- Bone, K. & Mills, S. (2013). *Principles of Herbal Pharmacology*. Elsevier. 2nd Ed.
- 10.- Medina, F. G.; Marrero, J. G.; Macías A., M. (2015). *Coumarin Heterocyclic Derivatives: Chemical synthesis and Biological Activity*. *Nat. Prod. Rep.* 32, 1472-1507.
- 11.- Detsi, A.; Kontogiorgis, C.; Hadjipavlou-Litina, D. (2017). *Coumarin Derivatives: An Updated Patent Review (2015-2016)*. *Expert. Opin. Ther. Pat.* 27, 1201-1226.
- 12.- Abdou, M. M.; El-Saeed, R. A.; Bondock, S. (2014). *Recent Advances in 4-hidroxicoumarin chemistry. Part 1: Synthesis and Reactions*. *Arab. J. Chem.* 12, 88-121.
- 13.- Abdou, M. M.; El-Saeed, R. A.; Bondock, S. (2015). *Recent Advances in 4-hidroxicoumarin chemistry. Part 2: Scaffolds for Heterocycle Molecular Diversity*. King Saud University.
- 14.- Lin, Y.; Shen, X.; Yuan, Q.; Yan, Y. (2013). *Microbial Biosynthesis of the Anticoagulant Precursor 4-hidroxicoumarin*. *Nat. Commun.* 4, 1-8.
- 15.- Lino, C. S.; Taveira, M. L.; Matos, F. J. A. (1997). *Analgesic and Antiinflammatory Activities of Justicia pectoralis Jacq and its Main Constituents: Coumarin and Umbelliferone*. *Phytotherapy Research*. 11, 211-215.
- 16.- Jain, P. K.; Joshi, H. (2012). *Coumarin: Chemical and Pharmaceutical Profile*. *J. Appl. Pharm. Sci.* 2, 236-240.
- 17.- Verhoef, T. I. et al. (2014). *Pharmacogenetic-guided Dosing of Coumarin Anticoagulants: Algorithms for Warfarin, Acenocumarol and Phenprocoumon*. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 77, 626-641.
- 18.- Fagron. (12 de junio de 2014). *Ficha de Datos de Seguridad (Cumarina)*. Recuperado de: [https://fagron.com/sites/default/files/document/msds_coa/91-64-5_\(AR\).pdf](https://fagron.com/sites/default/files/document/msds_coa/91-64-5_(AR).pdf)
- 19.- Ashwood-Smith, M. J.; Poulton, G. A.; Barker, M.; Mildenberger, M. (1980). *5-Methoxypsoralen, an Ingredient in Several Suntan Preparations, has Lethal, Mutagenic and Clastogenic Properties*. *Nature*. 285, 407-409.

- 20.- Lakowicz, J. R. (2006). *Principles of Fluorescence Spectroscopy*. Springer. 3 ed. USA. 961 pp.
- 21.- Monteleone, M. (2017). *Fluorescencia (Biología Celular)*. [Presentación PDF]. Recuperado de: <http://www.üb.unsam.edu.ar/archivos/docencia/licenciatura/biotecnologia/2017/BioCel/1504634347.pdf>
- 22.- Birks, J.B. (1973). *Organic Molecular Photophysics*. John Wiley & Sons, New York.
- 23.- Jablonski, A. (1935). Über den Mechanismus der Photolumineszenz von Farbstoffphosphoren. *Z. Phys.* 94, 38-46.
- 24.- Stokes, G.G. (1852). On the Change of Refrangibility of Light. *Phil. Trans. R. Soc. (London)* 142, 463-562.
- 25.- Kasha, M. (1950). Characterization of Electronic Transitions in Complex Molecules. *Disc. Faraday Soc.* 9, 14-19.
- 26.- Santangelo, P.J.; Nix, B.; Tsourkas, A.; Bao, G. (2004). Dual FRET Molecular Beacons for mRNA Detection in Living Cells. *Nucleic Acids Res.* 32, (6) e57.
- 27.- Morrison, L.E.; Stols, L.M. (1993). Sensitive Fluorescence-based Thermo-dynamic and Kinetic Measurements of DNA Hybridization in Solution. *Biochemistry* 32, 3095-3104.
- 28.- Lakowicz, J.R.; Gryczynski, I.; Laczko, G.; Wiczak, W.; Johnson, M.L. (1994). Distribution of distances between the tryptophan and the N-terminal residue of melittin in its complex with calmodulin, troponin, C, and phospholipids. *Protein Sci.* 3, 628-637.
- 29.- Hegener, O.; Jordan, R.; Häberlein, H. (2004). Dye-labeled Benzodiazepines: Development of Small Ligands for Receptor Binding Studies Using Fluorescence Correlation Spectroscopy. *J. Med. Chem.* 47, 3600-3605.
- 30.- Alberts, B.; Johnson, A.; Lewis, J.; Raff, M.; Roberts, K.; Walter, P. (2002). *Molecular Biology of the Cell*. 4 ed. Garland Science, New York.
- 31.- Li, Q.; Ruckstuhl, T.; Seeger, S. (2004). Deep-UV Laser-based fluorescence Lifetime Imaging Microscopy of Single Molecules. *J. Phys. Chem. B.* 108, 8324-8329.
- 32.- Tapia F., Lorena I. (2015). Laboratorio de Virología en la Práctica Clínica. *Revista Médica Clínica Los Condes.* 26, 744-752.
- 33.- Katime, I.; Katime, O.; Katime, D. (2004). *Los Materiales Inteligentes de este Milenio: Los Hidrogeles Macromoleculares. Síntesis, Propiedades y Aplicaciones*. 1 ed. Universidad del País Vasco. España. pp. 336.
- 34.- Smith, W.; Ashemi, J. (2006). *Fundamentos de la Ciencia de Ingeniería de Materiales*. 1 ed. McGraw-Hill Inc. México. pp. 908.
- 35.- Yoshida, R.; Okano, T. (2010). *Stimuli-Responsive Hydrogels and Their Application to Functional Materials: Ottenbrite RM, Park K y Okano T. (eds.), Biomedical Applications of Hydrogels Handbook*. Springer. USA. pp. 19-43.
- 36.- Soto, D.; Oliva, H. (2012) *Métodos para Preparar Hidrogeles Químicos y Físicos Basados en Almidón: Una Revisión*. *Rev. LatinAm. Metal. Mater.* 32, (2).
- 37.- Tally, M.; Atassi, Y. (2015). *J. Polym. Res.* 22, 181.
- 38.- Kamoun, E.; Chen, X.; Mohy, M.; Kenawy, E. (2015). *Arabian J. Chem.* 8, 1-14.
- 39.- Chen, J.; Ahmad, A. (2013). *Envr. Chem.* 1, 339-348.

- 40.- Mümin, E.; İbýl, A.; Kubilay, G.; Gamze, G. (2014). *Can. J. Chem. Eng.* 92, 52-59.
- 41.- Cheung, H.; Han, T.; Marecak, D.; Watkins, J.; Amsden, B.; Flynn, L. (2014). *Biomaterials.* 35, 1914-1923.
- 42.- Echeverri, C.; Vallejo, C.; Londoño, M. (2009). *Síntesis y Caracterización de Hidrogeles de Alcohol Polivinílico por la Técnica de Congelamiento/Descongelamiento para Aplicaciones Médicas.* *Rev. EIA* 12, 59-66.
- 43.- Rojas de Gáscue, B.; Contreras, D.; Ramírez, A.; Prin, J. L.; Astudillo, H.; Roja, L.; Figueroa, Y.; Palomo, C.; Müller, A.; Katime, I. (2012). *Rev. Latin Am. Metal. Mat.* 5, 39-42.
- 44.- Cheng, Y.; He, C.; Ding, J.; Xiao, C.; Zhuang, X.; Chen, X. (2013). *Biomaterials.* 34, 10338-10347.
- 45.- Ozay, O. J. (2014). *Appl. Polym. Sci.* 131, 39660.
- 46.- Döker, S.; Malci, S.; Doğan, M.; Salih, B. (2005). *Anal. Chim. Acta.* 553, 73-82.
- 47.- Döker S.; Çelikbiçak, Ö. Doğan, M.; Salih, B. (2006). *Microchem. J.;* 84, 80-87.
- 48.- Mondragón A., J. (2001) *Polimerización. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. Recuperado de: <http://asesorias.cuautitlan2.unam.mx/organica/directorio/Jaime/Polimeros.pdf>*
- 49.- Chechilo, N. M.; Khvilivitskii, R. J.; Enikolopyan, N. S. (1972). *On the Phenomenon of Polymerization Reaction Spreading.* *Dokl. Akad. Nauk. SSSR.* 204, 1180-1181.
- 50.- Chechilo, N. M.; Enikolopyan, N. S. (1976). *Dokl. Phys. Chem. SSSR.* 230, 840-843.
- 51.- Ramírez F., Y. S.; Illescas, J.; Rivera, E. (2011). *Polimerización Frontal. Instituto de Investigaciones en Materiales. UNAM. Mat. Aván.* 16, 29-36.
- 52.- Davtyan, S. P. et al. (1999). *Фронтальная Радикальная Полимеризация Метилметакрилата в Проточном Цилиндрическом Реакторе. Высокомолекулярные Соединения.* 41, 232-241.
- 53.- . Ramírez F., Y. S. (2013). *Polimerización Frontal de Monómeros Acrílicos. (Tesis de Doctorado). UNAM. México.*
- 54.- Czarnik, A. W. (1993). *Advances in Supramolecular Chemistry. JAI Press. USA.* pp. 131-157.
- 55.- . Czarnik, A. W. (1994). *Acc. Chem. Res.* 27, 302-308.
- 56.- Bell, T. W. & Hext, N. M. (2004). *Supramolecular Optical Chemosensors for Organic Analytes. Chem. Soc. Rev.* 33, 589-598.
- 57.- Bell, T. W. & Hext, N. M. (2002). *Optical Biosensors: Present and Future. Elsevier Science.* pp. 331-368.
- 58.- Bell, T. W. et al. (2004). *Fluorescent Chemosensors for Ion and Molecule Recognition. American Chemical Society. USA.* pp. 85-103.
- 59.- Mosquera G., S. D. (2015). *Síntesis y Caracterización del Complejo cloro{2-[(4-hidroxi-3-metoxibenzilideno)amino]espiro[isoindolina-1,9'-xanteno]-3-ona}mercurio(II): Estandarización y Validación de un Método Analítico Usando Fluorescencia Molecular. (Tesis de Licenciatura). Universidad del Valle.*
- 60.- Nishiyabu, R.; Kobayashi, H.; Kubo, Y. (2012). *Dansyl-containing Boronate Hidrogel Film as Fluorescent Chemosensors of Copper Ions in Water. RSC Adv.* 2, 6555-6561.

61.- Xu, Z.; Yoon, J.; Spring, D. R. (2010). Fluorescent Chemosensors for Zn²⁺. *Chem. Soc. Rev.* 39, 1996-2006.

62.- De Silva, A. P.; Moody, T. S.; Wright, G. D. (2009). Fluorescent PET (Photoinduced Electron Transfer) Sensors as Potent Analytical Tools. *Analist.* 134, 2385-2393.

63.- Vonlanthen, M.; Rojas M., S. M.; Cuétara G., F.; Martínez S., R. D.; Burillo, G.; Rivera, E. (2020). Coumarin Grafted Polyethylene Matrix as Colorimetric and Fluorescent Chemosensor for Metal Ions. *Macromol. Chem. Wiley.* 2000242.

❖ *Audio, Imágenes, Tablas, Videos de Consulta.*

- *Imágenes*

1i.- https://es.wikipedia.org/wiki/Dipteryx_odorata#/media/Archivo:Tonka-666.jpg

2i.- <https://www.amazon.com/-/es/Conjunto-frijoles-especias-vainilla-dipteryx/dp/B078C845TG>

3i.- <https://www.elsevier.es/en-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-laboratorio-de-virologia-en-la-S0716864015001509>

4i.- <https://www.bairesac.com/blog/archivo/1964>

5i.- <https://areaoftalmologica.com/cornea/ulcera-corneal/>

6i.- <https://www.cancerquest.org/es/para-los-pacientes/deteccion-y-diagnosis/hibridacion-fluorescente-situ>

7i.- http://portal.uned.es/portal/page?_pageid=93,66023154&_dad=portal&_schema=PORTAL

8i.- https://mx.ebay.com/b/Hydrogel-Dressing-Burn-Wound-Dressings/185289/bn_118471471

9i.- <https://www.elhospital.com/temas/Desarrollan-materiales-ingeribles-para-el-suministro-de-farmacos-hechos-de-hidrogel+121091>

10i.- <https://portaljardin.com/hidrogel/>

11i.- <http://www.cofa.org.ar/?p=23449>

12i.- <https://www.t13.cl/noticia/tendencias/tecnologia/Este-revolucionario-asfalto-calles-absorbe-miles-de-litros-de-agua>

- *Videos*

1v.- Horiba Scientific. (24 de octubre de 2016). Fundamentals of Fluorescence. Visto en: https://www.youtube.com/watch?v=3ev_TnFE2to&t=300s

2v.- Meiry, Y. (12 de enero de 2012). Lecture 4 part 1 (Fluorescence, Jablonski diagram). Visto en: <https://www.youtube.com/watch?v=5KLBrnauilg&t=679s>