

**Novedosos sensores fluorescentes basados en el 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina para la
detección de iones metálicos en solución**

Jeison David Arguello Reyes

Trabajo de grado para optar el título de Químico Ambiental

Director

Carlos Alberto Osorio Martínez. PhD.

Codirección

Lizeth Johanna Alvarado Rueda. MSc

Universidad Santo Tomás, Bucaramanga

División de Arquitectura e ingenierías

Química Ambiental

2023

Dedicatoria

Este trabajo va dedicado a mis padres, por el esfuerzo que hicieron al darme estudio y por todos estos años que estuvieron allí dándome apoyo, también lo dedico a todas las personas que me acompañaron en el proceso y a mi tutor y gran profesor Carlos Osorio que siempre me ha apoyado.

Agradecimientos

Mis agradecimientos a todas y cada una de las personas que han ayudado en mi proceso de formación, a mis padres, mis hermanos, profesores, compañeros por el acompañamiento durante todos estos años.

Contenido

Introducción	17
1. Diseño, síntesis y caracterización de quimiosensores de metales basados en cloruro cianúrico.	19
1.1 Planteamiento del problema	19
1.2 Justificación.....	21
1.3 Objetivos	22
1.3.1 Objetivo general.....	22
1.3.2 Objetivos específicos	22
2. Marco referencial.....	23
2.1 Marco teórico	23
2.2 Marco legal.....	35
2.2.1 Antecedentes	35
3. Método	42
3.1. Aspectos generales	42
3.1.1. Sustitución nucleofílica del CC con la 4-aminoantipirina	42
3.1.2. Sustitución nucleofílica del CC con luminol	43
3.1.3. Sustitución nucleofílica del monoderivado del CC-4-aminoantipirina con butilamina	43
3.1.4. Sustitución nucleofílica del monoderivado del CC-4-aminoantipirina con luminol ...	44
3.1.5. Triple sustitución nucleofílica (CC-4-aminoantipirina-butilamina-luminol)	45
3.1.6. Análisis del quimiosensor 1 con metales	45
3.2. Caracterización de los compuestos	46

3.2.1. Espectroscopía infrarroja (IR)	23
3.2.2. Espectroscopía ultravioleta-visible (UV/VIS)	46
3.2.3. Resonancia magnética nuclear (RMN)	35
3.3. Límite de detección	23
3.3.1. Límite de detección para el quimiosensor 1 (CC-4-aminoantipirina-luminol)	23
3.3.2. Límite de detección para el quimiosensor 2 (CC-4-aminoantipirina-luminol-butilamina)	47
4. Resultados	47
4.1. Obtención de los compuestos sintetizados a base del cloruro cianúrico (CC)	23
4.1.1. Monoderivados de triazinas	23
4.1.1.1. Obtención de CC-4-aminoantipirina (4-((4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il) amino)-1,5- dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona)	23
4.1.1.2. Obtención de CC-luminol. (5-((4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il) amino)-2,3- dihidroftalazina-1,4-diona)	49
4.1.1.3. Mecanismo de reacción propuesto para la mono sustitución del cloruro cianúrico.	50
4.1.2. Diderivados de triazinas	23
4.1.2.1. Obtención de CC-4-aminoantipirina-butilamina. (4-((4-(butilamino)-6-cloro 1,3,5- triazin-2-il) amino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3 -uno)	23
4.1.2.2. Obtención de CC-luminol-4-aminoantipirina. (5-((4-cloro-6-((1,5-dimetil-3- oxo-2- fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il) amino)-1,3,5-triazina -2-il) amino)-2,3- dihidroftalazina- 1,4-diona)	54
4.1.2.3. Mecanismo de reacción propuesto para la disustitución del cloruro cianúrico	57

4.1.3. Triderivados de triazinas.....	59
4.1.3.1. Obtención de CC-4-aminoantipirina-butilamina-luminol. (5-((4-(butilamino)-6-((1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il) amino)-1,3,5 -triazin-2-il) amino)-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona).....	59
4.1.3.2. Mecanismo de reacción propuesto para la trisustitución del cloruro cianúrico	62
4.2. Respuesta del quimiosensor fluorescente a los metales pesados.	23
4.2.1. Mercurio (Hg)	23
4.2.2. Plomo (Pb)	23
4.2.3. Cadmio (Cd)	66
4.2.4. Cromo (Cr).....	67
4.3. Caracterización.	70
4.3.1. Espectro Uv-vis de iones metálicos (Cd^{2+} , Pb^{2+} , Hg^{2+} y Cr^{2+}) en solución acuosa con el quimiosensor (CC-4-aminoantipirina-luminol)	70
4.3.2. Espectro Uv-vis de todos los metales probados con el quimiosensor	71
4.4. Límite de detección del quimiosensor.	72
5. Conclusiones	75
6. Recomendaciones.....	75
7. Apendices.....	76
Referencias.....	86

Lista de tablas

Tabla 1. <i>Análisis de las bandas de espectro infrarrojo obtenido del CC-4-aminoantipirina.</i>	48
Tabla 2. <i>Análisis de los picos de resonancia magnética nuclear obtenido del CC-4-aminoantipirina.....</i>	48
Tabla 3. <i>Análisis de las bandas de espectro infrarrojo obtenido del CC-luminol.....</i>	50
Tabla 4. <i>Análisis de los picos de resonancia magnética nuclear obtenido del CC-luminol.....</i>	50
Tabla 5. <i>Análisis de las bandas de espectro infrarrojo obtenido del CC-4-aminoantipirina-butilamina.</i>	53
Tabla 6. <i>Análisis de los picos de resonancia magnética nuclear obtenido del CC-4-aminoantipirina-butilamina.....</i>	53
Tabla 7. <i>Análisis de las bandas de espectro infrarrojo obtenido del CC-luminol-4-aminoantipirina.....</i>	55
Tabla 8. <i>Análisis de los picos de resonancia magnética nuclear obtenido del CC-luminol-4-aminoantipirina.....</i>	56
Tabla 9. <i>Análisis de las bandas de espectro infrarrojo obtenido del CC-luminol-4-aminoantipirina-butilamina.....</i>	60
Tabla 10. <i>Análisis de los picos de resonancia magnética nuclear obtenido del CC-luminol-4-aminoantipirina-butilamina.....</i>	61
Tabla 11. <i>Límite de detección del quimiosensor (CC-4-aminoantipirina-luminol).....</i>	74

Lista de figuras

Figura 1. <i>Isómeros de la triazina</i>	23
Figura 2. <i>Derivados comunes de la triazina</i>	24
Figura 3. <i>Posibles interacciones supramoleculares del anillo s-triazina que implica: 1-2, los pares solitarios del nitrógeno; 3-6, los electrones π heteroaromáticos y 3-5 y 7-8, los enlaces σ.</i>	27
Figura 4. <i>Comparación entre anillo de la s-triazina (a) y el anillo bencénico.</i>	28
Figura 5. <i>Aplicaciones de s-triazinas: Reactivos colorantes de triazina de mono y de doble sustitución.</i>	33
Figura 6. <i>Análisis de las publicaciones de la editorial Elsevier sobre sensores fluorescentes para la detección de iones de metales pesados en el agua desde 2012 hasta 2022.</i>	36
Figura 7. <i>Ácido 2,2',2''-(1,3,5-triazina-2,4,6-triimino)tribenzoico (L, H₃TATIB)</i>	38
Figura 8. <i>Sensor triazínico para aplicaciones biomédicas reportado por Mário J. F. Calvete y colaboradores</i>	39
Figura 9. <i>Sensor triazínico multimodal (RHCS-NH₂) para la detección de iones Ca²⁺ y Zn²⁺...</i>	40
Figura 10. <i>Sensor triazínico para la detección de iones Li⁺</i>	40
Figura 11. <i>Sensor triazínico base de Schiff para la detección de iones Al⁺³</i>	41
Figura 12. <i>Sensor triazínico base de Schiff para la detección de iones Co⁺²</i>	41
Figura 13. <i>Soluciones de los metales 1N (4mL) con la solución del quimiosensor 50μM (1mL) en su respectivo tubo de ensayo.</i>	46
Figura 14. <i>Monoderivado CC-4-aminoantipirina</i>	48
Figura 15. <i>Monoderivado CC-luminol</i>	49

Figura 16. *Diderivado CC-4-aminoantipirina-butilamina.*

..... 53

Figura 17. *Diderivado CC-luminol-4-aminoantipirina* 55

Figura 18. *Triderivado CC-4-aminoantipirina-butilamina-luminol.* 60

Figura 19. *Solución de Hg^{2+} [1N] abate la fluorescencia de la solución del quimiosensor (CC-4-aminoantipirina-butilamina-luminol)* 65

Figura 20. *Solución de Pb^{2+} [1N] abate la fluorescencia de la solución del quimiosensor (CC-4-aminoantipirina-butilamina-luminol)* 66

Figura 21. *Solución de Cd^{2+} [1N] abate la fluorescencia de la solución del quimiosensor (CC-4-aminoantipirina-butilamina-luminol)* 67

Figura 22. *Solución de Cr^{2+} [1N] abate la fluorescencia de la solución del quimiosensor (CC-4-aminoantipirina-butilamina-luminol)* 68

Figura 23. *Prueba Cualitativa de fluorescencia con 9 metales. En orden de izquierda a derecha: Cd, Fe, Pb, Cr, Hg, Sln quimiosensor, Zn, Na, Mn y Ca.* 69

Figura 24. *Espectro Uv-vis de iones metálicos (Cd^{2+} , Pb^{2+} , Hg^{2+} y Cr^{2+}) en solución acuosa con el quimiosensor (CC-4-aminoantipirina-luminol).* 70

Figura 25. *Espectro Uv-vis de todos los metales probados con el quimiosensor.* 71

Figura 26. *Límite de detección para el Hg^{2+} con el sensor CC-luminol-4-aminoantipirina.* 73

Figura 27. *Límite de detección para el Cr^{2+} con el sensor CC-luminol-4-aminoantipirina.* 73

Figura 28. *Límite de detección para el Cd^{2+} y el Pb^{2+} con el sensor CC-luminol-4-aminoantipirina.* 74

Lista de apéndices

Apéndice A. *Espectros RMN de los compuestos sintetizados a base del cloruro cianúrico (CC).*

..... 76

Apéndice B. *Espectros IR de los compuestos sintetizados a base del cloruro cianúrico (CC).* .. 81

Lista de esquemas

Esquema 1. <i>Síntesis industrial del cloruro cianúrico</i>	24
Esquema 2. <i>Temperaturas necesarias para las diferentes sustituciones nucleofílicas en el anillo de triazina</i>	25
Esquema 3. <i>Reacciones de sustituciones nucleofílicas en el cloruro cianúrico</i>	26
Esquema 4. <i>Representación de los principales mecanismos de fluorescencia.</i>	31
Esquema 5. <i>Acomplejación de ion Hg^{+2} por sistema disustituido de 1,3,5 triazina</i>	38
Esquema 6. <i>Reacción general de sustitución nucleofílica del CC con la 4-aminoantipirina</i>	42
Esquema 7. <i>Reacción general de sustitución nucleofílica del CC con luminol.</i>	43
Esquema 8. <i>Reacción general de la sustitución nucleofílica del monoderivado del CC-4-aminoantipirina con butilamina.</i>	43
Esquema 9. <i>Reacción general de la doble sustitución del CC-4-aminoantipirina con luminol.</i>	44
Esquema 10. <i>Reacción general triple sustitución 4-aminoantipirina, butilamina y luminol.</i>	45
Esquema 11. <i>Mecanismo general de acomplejación del quimiosensor con los metales pesados.</i>	45
Esquema 12. <i>Mecanismo de reacción propuesto para la mono sustitución del cloruro cianúrico.</i>	51
Esquema 13. <i>Mecanismo de reacción propuesto de la mono sustitución del cloruro cianúrico con luminol.</i>	52
Esquema 14. <i>Mecanismo propuesto para la di sustitución del CC-4-aminoantipirina y la n-butilamina</i>	58
Esquema 15. <i>Mecanismo de reacción propuesto para la disustitución del CC-4-aminoantipirina y luminol (quimiosensor 1).</i>	59

Esquema 16. *Mecanismo de reacción propuesto para la tri sustitución del cloruro cianúrico..* 63

Esquema 17. *Mecanismo de acomplejación del quimiosensor con Hg^{2+} * 64

Esquema 18. *Mecanismo de acomplejación del quimiosensor con Pb^{2+} * 65

Esquema 19. *Mecanismo de acomplejación del quimiosensor con Cd^{2+} * 66

Esquema 20. *Mecanismo de acomplejación del quimiosensor con Cr^{2+} * 67

Resumen

La propiedad única del 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (cloruro cianúrico) es su capacidad para experimentar una reacción de sustitución nucleófila aromática (S_NAr) en condiciones de temperatura controlada. Usando un protocolo sintético conveniente, la s-triazinas monosustituidas se trataron con un exceso de nucleófilos para obtener sensores ópticos de triazinas di y trisustituidos en modo 1 + 1 + 1 (un nucleófilo como primera sustitución, seguida de otro nucleófilo para la segunda y otro más para la última posición). Los nucleófilos utilizados para este estudio fueron el 5-amino-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona (luminol), la n-butilamina y la 4-amino-1,5-dimetil-2-fenilpirazol-3-ona (4-aminoantipirina). El mejor orden de incorporación para la obtención de los sensores ópticos derivados del cloruro cianúrico y estudiar su capacidad coordinante de iones metálicos en solución acuosa de este trabajo fue, 4-aminoantipirina para la primera posición seguido de la n-butilamina para la segunda posición y la tercera posición del núcleo triazínico con el luminol. El sensor resultante de la síntesis primeramente del cloruro cianúrico con el luminol como primer sustituyente y 4-aminoantipirina como segundo sustituyente tiene sensibilidad al ser probado con soluciones de metales pesados (Hg, Cd, Pb, Cr y Fe) de los cuales todos abaten la fluorescencia que aporta el luminol al quimiosensor. El límite de detección para cada metal pesado fue dado en rangos de concentración en ppm (partes por millón) y fue de 40-30 ppm para el Hg⁺², 70-60 ppm para Pb⁺² y Cd⁺² y de 20-10 ppm para el Cr⁺².

Palabras clave: Quimiosensor, cloruro cianúrico, triazinas, cationes metálicos.

Abstract

The unique property of 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine (cyanuric chloride) is its ability to undergo a nucleophilic aromatic substitution (S_NAr) reaction under controlled temperature conditions. Using a convenient synthetic protocol, monosubstituted s-triazines were treated with an excess of nucleophiles to obtain optical sensors for di- and trisubstituted triazines in 1+1+1 mode (one nucleophile for the first substitution, followed by another nucleophile for the second, and another more for the last position). The nucleophiles used for this study were 5-amino-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione (luminol), n-butylamine, and 4-amino-1,5-dimethyl-2-phenylpyrazol-3-one. (4-Aminoantipyrine). The best order of incorporation for obtaining the optical sensors derived from cyanuric chloride and studying its coordinating capacity of metal ions in aqueous solution of this work was 4-aminoantipyrine for the first position followed by n-butylamine for the second position and the third position of the triazine nucleus with luminol. The sensor resulting from the synthesis of cyanuric chloride first with luminol as the first substituent and 4-aminoantipyrine as the second substituent has sensitivity when tested with solutions of heavy metals (Hg, Cd, Pb, Cr and Fe) of which all lower the fluorescence provided by luminol to the chemosensor. The detection limit for each heavy metal was given in concentration ranges in ppm (parts per million) and was 40-30 ppm for Hg⁺², 70-60 ppm for Pb⁺² and Cd⁺², and 20-10 ppm for Cr⁺².

Keywords: Chemosensor, cyanuric chloride, triazines, metal cations.

Glosario

Fluorescencia: en la fluorescencia la emisión de luz tiene lugar desde un estado excitado singlete. En este estado el electrón excitado está apareado (espines opuestos) con el correspondiente electrón en el estado fundamental. Por lo que, el retorno del estado excitado al estado fundamental está permitido y ocurre rápidamente, mediante la emisión de un fotón, con tiempo de vida de la fluorescencia corto. (Mani Rajasekar M., et al. 2023).

Fluoróforos: es un componente de una molécula que hace que ésta sea fluorescente. Es un grupo funcional de la molécula que absorberá energía de una longitud de onda específica y la volverá a emitir en otra longitud de onda diferente, pero igualmente específica. La cantidad de energía emitida y su longitud de onda dependen tanto del propio fluoróforo como de su ambiente químico. (Callan JF, et al. 2005)

Metales de transición: conjunto de elementos cuyo átomo tiene una subcapa d incompleta o que puede dar lugar a cationes con una subcapa d incompleta. (Orgel, L. E. 2012).

Metales pesados: los metales pesados son un grupo de elementos químicos que presentan una densidad alta. Son en general tóxicos para los seres humanos y entre los más susceptibles de presentarse en el agua destacamos mercurio, níquel, cobre, plomo y cromo. (Segura S, et al. 2003)

Nucleófilo: especie reactiva que comparte un par de electrones para formar un nuevo enlace entre sí y otro átomo. (Moral, M.; et.al. 2010)

Sustitución nucleofílica aromática (S_NAr): en la S_NAr el reactivo atacante (nucleófilo) que puede ser un anión o una molécula neutra que contiene por lo menos un par de electrones no enlazantes, ataca a un centro de baja densidad electrónica de un anillo aromático y desplaza un átomo o grupo de átomos (nucleófilo) que incorpora a su estructura el par de electrones de unión con la molécula original. (Disasa D. 2010)

Transferencia de Carga Intramolecular (ICT): en la ICT, el fluoróforo puede integrar la unidad receptora y se caracteriza por un grupo donador y otro aceptor de electrones, formando un sistema push-pull. Cuando el analito, en particular las especies cargadas, interactúa con el receptor, provoca el fortalecimiento o el debilitamiento del carácter push-pull, lo que lleva a un cambio en la banda de emisión. Este es un proceso característico de los sensores radiométricos (Wu, L., Huang. et al., 2020).

Transferencia de Electrones Fotoinducida (PET): la PET implica el uso de estructuras tipo fluoróforo-espaciador-receptor. El espaciador se utiliza para separar el fluoróforo del receptor a cierta distancia mientras permite que la transferencia de electrones intramolecular provoque la interrupción de la fluorescencia del fluoróforo. La interacción del analito con el receptor provoca un cambio en el potencial redox del receptor y la transferencia de electrones se vuelve energéticamente desfavorable, lo que conduce al restablecimiento de la fluorescencia del fluoróforo. (Wu, L., Huang. et al., 2020).

Transferencia de Energía de Resonancia (FRET): este mecanismo implica la transferencia de energía desde el estado excitado de un fluoróforo "donante" a un fluoróforo "aceptor". En la mayoría de los casos, la FRET ocurre entre dos fluoróforos distintos con el espectro de emisión superpuesto del "donante" y el espectro de absorción del "aceptor" (Wu, L., Huang. et al., 2020).

Triazina: azabenceno en donde tres átomos de nitrógeno sustituyen a tres átomos de carbono. El anillo s-triazina es un anillo aromático particular, con tres átomos de nitrógeno que puede dar lugar a enlaces de coordinación o enlaces de hidrógeno. (Rangel E. 2019)

Introducción

Una gran cantidad de quimiosensores utilizados para la detección de metales funcionan como ligandos quelantes que se coordinan fuertemente con los iones del metal que se desea detectar, estos idealmente deben ser estables, ser específicos a un metal y funcionar en un amplio rango de temperaturas y pH. (Ayman El-Faham., 2016). Un buen punto de inicio para el diseño de un quimiosensor que tenga estas características es el que proporciona el 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (cloruro cianurico; CC). El amplio abanico de aplicaciones de las 1,3,5-triazinas se ve favorecido en gran medida por la síntesis sencilla y asequible de estructuras complejas, además de que es un reactivo de bajo costo y muy versátil, pues cada átomo de cloro del cloruro cianúrico (CC) puede ser sustituido secuencialmente por diferentes nucleófilos controlando la temperatura. (Blotny G.,2006)

Dada la versatilidad del cloruro cianúrico y las diversas aplicaciones de este en diferentes campos, se planteó extender la utilidad de este sustrato con la síntesis de compuestos con finalidad de sensores ópticos para la detección de iones metálicos en soluciones acuosas y que puedan tener preferentemente propiedades fluorescentes y/o colorimétricas basados en la incorporación de moléculas cromóforas dado que esta aplicación ha sido muy poco investigada con el cloruro cianúrico y en general con las s-triazinas (1,3,5-triazinas), e igualmente utilizar este sustrato en la obtención de compuestos con reactividad ortogonal incorporando en su estructura diferentes sustratos sintetizados en nuestro grupo de investigación y otras metodologías reportadas en la literatura en la obtención de estos nuevos derivados.

En este trabajo, se desarrollaron compuestos basados en el cloruro cianurico (CC), como sensores ópticos fluorescentes y se estudiaron sus capacidades de detección de una amplia gama de iones metálicos; compuestos que se obtuvieron al realizar mono, di y tri sustituciones nucleofílicas

incorporando en dos de estos sensores un compuesto fluorescente como el luminol, y nucleófilos como la 4-aminoantipirina y la n-butilamina.

1. Diseño, síntesis y caracterización de quimiosensores de metales basados en cloruro cianúrico.

1.1 Planteamiento del problema

Debido a la toxicidad de los iones de metales pesados y de transición, en estos últimos años se ha prestado atención al diseño y la síntesis de quimiosensores de diversa tipología, dirigidos a la detección y reconocimiento de estos tipos de iones metálicos en muestras biológicas y medioambientales. La detección junto con el monitoreo de la presencia de contaminantes en el agua es de interés general para asegurar la calidad del agua superficial, subterránea y potable. Entre los diversos contaminantes del agua, como plástico o desechos, fertilizantes químicos o pesticidas, los iones de metales pesados son conocidos por su alta toxicidad (Bansod, et al, 2017). Aunque algunos de ellos son nutrientes esenciales (por ejemplo, hierro, zinc o cobalto), pueden ser tóxicos en concentraciones más altas. Por su parte, el cadmio, el plomo y el mercurio son altamente venenosos incluso en niveles traza, mostrando una estrecha asociación con el cáncer o las enfermedades neurodegenerativas. Los iones de metales pesados son sustancias no biodegradables y tienen un efecto acumulativo en el cuerpo humano, donde ingresan, típicamente, a través del aire, el agua de consumo y la cadena alimentaria, en el que el agua juega un papel fundamental. Los sensores que podrían tener propiedades fluorescentes han ganado popularidad en los últimos años, ya que proporcionan una alta especificidad, así como bajos límites de detección, un tiempo de respuesta rápido y simplicidad técnica (Liu. Y, et al, 2018), (Liu. C, et al, 2018). Su principio de funcionamiento consiste en la emisión de luz por un material (fluoróforo) después de haber sido excitado a longitudes de onda más bajas. La intensidad (o tiempo de vida) de esa emisión varía con la concentración del analito objetivo (Elosua, et al, 2014). Un buen punto de partida para el

diseño de un quimiosensor de estas características es la 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (cloruro cianúrico), un reactivo económico, fácil de adquirir y muy versátil en la forma en que cada átomo de cloro en su núcleo puede ser reemplazado secuencialmente por diferentes nucleófilos controlando los rangos de temperatura

durante la reacción, precisamente por su capacidad para experimentar reacciones de sustitución nucleófila aromática (S_NAr) en condiciones de temperatura controlada, se han utilizado bases de Schiff derivados de la 4-aminoantipirina para estudiar su actividad antioxidante y el secuestro de radicales libres, teniendo como resultados captura de metales como el Al³⁺ y ayuda en el estrés oxidativo en organismos vivos gracias a su actividad antioxidante. (Ruiz N. 2018) (Zhou Y, et al. 2013). Hacemos en esta propuesta de trabajo de grado la incorporación de moléculas nucleofílicas, incluyendo compuestos que presenten fluorescencia, lo cual puede dar como resultado quimiosensores versátiles y eficientes en la detección y cuantificación de iones metálicos tales como Hg²⁺, Pb²⁺, Cd²⁺, Cr²⁺, junto a otros iones, que son altamente tóxicos, no aportan beneficio alguno a los seres vivos y su acumulación puede conducir a graves enfermedades en animales y seres humanos. Con este trabajo de grado se busca el desarrollo de nuevos tipos de sensores químicos ópticos sintéticos que permitan la fácil detección de estos iones metálicos y propenda por alcanzar una alta selectividad del proceso de reconocimiento gracias a la estructura específica del receptor sintético basado en el núcleo de las 1,3,5 triazinas.

1.2 Justificación

Con este proyecto se quiere contribuir al medio ambiente mediante la detección de metales pesados específicos como el mercurio (Hg), Cadmio (Cd), Plomo (Pb) y Cromo (Cr) que pueden afectar negativamente la salud humana o la contaminación incluso en concentraciones muy bajas en suelos y cuerpos de agua. El cloruro cianúrico con su capacidad para controlar térmicamente la sustitución de sus halógenos (cloro), es ampliamente utilizado para elaboración de pesticidas, herbicidas, agentes reticulantes, tintes, en farmacología y con este trabajo de tesis, como sensor para la detección y coordinación de iones metálicos pesados en soluciones acuosas.

Uno de los retos a la hora de desarrollar un quimiosensor de metales es asegurarse que el quimiosensor sea específico y que genere una respuesta única a un ion metálico específico. Los quimiosensores ópticos sintéticos desarrollados en este proyecto no solo generan una respuesta a metales pesados específicos como lo son los anteriormente mencionados mediante dos mecanismos de fluorescencia en la detección de cationes, ya sea mediante un proceso de apagado (“OFF”) o un proceso de encendido (“ON”), donde la intensidad de la emisión inicial se extingue o se abate durante la detección o se observa un aumento de intensidad en el proceso de encendido respectivamente. En nuestros sensores ópticos el abatimiento de la fluorescencia que brinda la sustitución del cloruro cianurico que presenta muy poca o nula respuesta a otros iones metálicos, lo cual lo hace selectivo al menos a un solo grupo de metales de interés y en el caso de la sustitución del núcleo triazínico un encendido de la fluorescencia ante la respuesta a estos iones metálicos en solución acuosa.

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Sintetizar sensores ópticos tipo triazinas derivadas del cloruro cianúrico (mono, di y tri-sustituidas) y estudiar su capacidad coordinante de iones metálicos en solución acuosa.

1.3.2 Objetivos específicos

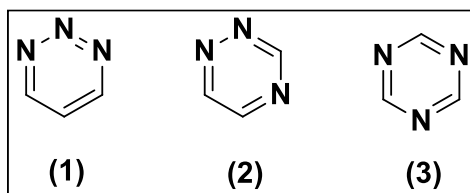
- Sintetizar y caracterizar compuestos basados en el 2,4,6-Tricloro-1,3,5-triazina Mono, Di y Tri Sustituidos con posibles propiedades fluorescentes para su uso como sensores de iones metálicos en solución.
- Evaluar la selectividad de los sensores fluorescentes desarrollados hacia diferentes iones metálicos en solución, mediante pruebas experimentales y técnicas analíticas de caracterización.
- Determinar los límites de detección y la sensibilidad de los sensores fluorescentes desarrollados.

2. Marco referencial

2.1 Marco teórico

Una triazina es un azabenceno en donde tres átomos de nitrógeno sustituyen a tres átomos de carbono. Los derivados de los compuestos de s-triazina tienen diversas aplicaciones en productos farmacéuticos, textiles, plásticos, pesticidas, herbicidas, etc. Uno de los derivados más importantes de triazina es la 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (Cloruro cianúrico) el cual se obtiene a partir del ácido cianhídrico. (Rangel E. 2019). Se muestran en la figura 1; los tres isómeros de estos compuestos que son la 1,2,3-triazina (1), la 1,2,4-triazina (2), y la 1,3,5-triazina (3). Las 1,3,5-triazinas son las que se han estudiado más extensamente de las tres formas isoméricas. (Mooibroek, T.J.; Gamez, P 2007)

Figura 1. *Isómeros de la Triazina*



La 1,3,5-triazina se sintetizó por primera vez sin saberlo, por Nef en 1895 por tratar cianuro de hidrógeno con etanol en una solución de éter saturado con cloruro de hidrógeno. La sal resultante se trató con una base y se destiló para dar la 1,3,5-triazina con bajos rendimientos de 10%. Nef incorrectamente identificó el producto como una especie dimérica. Sin embargo, en 1954, Grundmann y Kreutzberger demostraron que el compuesto es un trímero de cianuro de hidrógeno, s-triazina. (Carofiglio. T. et.al 2004)

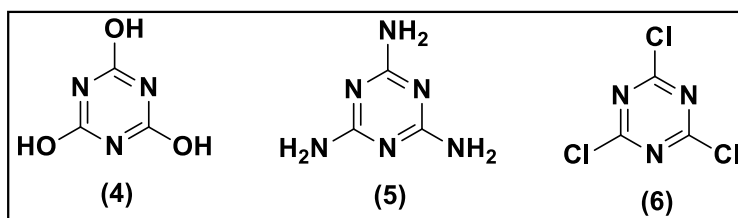
La triazina es térmicamente estable a menos que se caliente por encima de los 600 °C; a la que se descompone para formar cianuro de hidrógeno. El anillo de triazina es bastante resistente a la sustitución electrófila. Sin embargo, fácilmente puede someterse a reacciones de sustitución en

el anillo con nucleófilos y es muy sensible a la hidrólisis por agua y otros compuestos con grupos hidroxilo, en menor grado. (Muhammed A. 2021).

Una variedad de heterociclos puede ser preparados a partir de la 1,3,5-triazina por reacción con aminas bifuncionalizadas o compuestos relacionados, y se puede utilizar como una alternativa para el HCN en reacciones. (Maliszewski D & Drozdowska D., 2022)

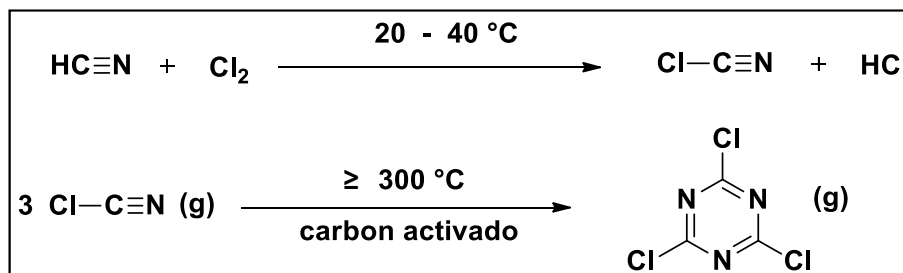
Los derivados de triazina más comúnmente utilizados se muestran a continuación en la Figura 2, el ácido cianúrico (4), la melamina (5), y el cloruro cianúrico (6).

Figura 2. Derivados comunes de la Triazina



El cloruro cianúrico, triclorotriazina, (6) se sintetizó por primera vez en 1827 por Serullas, que convirtió el cloruro de cianógeno al cloruro cianúrico mediante reacción química mediada por luz solar. Sin embargo, la estructura no se entendía completamente hasta 1867. Se pensaba que era el trímero del cloruro de cianógeno durante muchos años, Liebig determinó la estructura correcta haciendo pasar cloro a través de tiocianato de potasio anhidro. (Huthmacher, K.; Most, D. 2006). En la actualidad, el cloruro cianúrico es producido por la trimerización del ácido cianhídrico clorado, (Popiołek L & Baran. I. 2015), como se muestra en el Esquema 1.

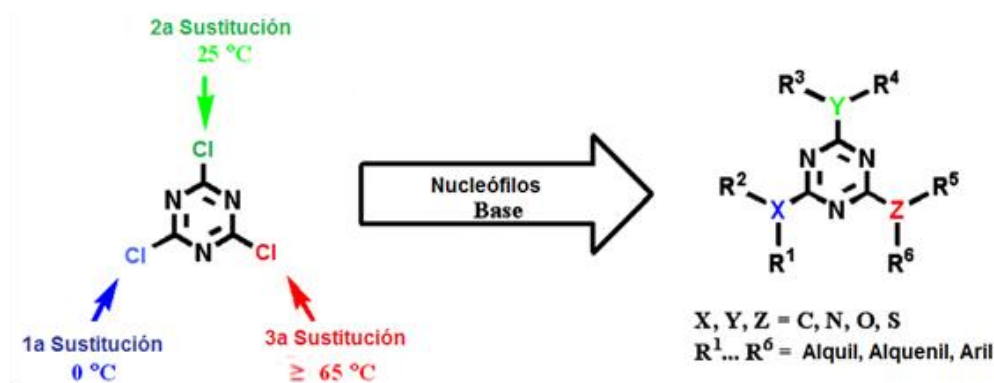
Esquema 1. Síntesis industrial del cloruro cianúrico



El cloruro cianúrico tiene las aplicaciones más numerosas de los derivados de triazinas. Podría decirse que el atributo más importante del cloruro cianúrico es su capacidad para someterse a reacciones de sustitución nucleofílica aromática (S_NAr).

La reactividad de los tres átomos de cloro en el CC hacia los reactivos nucleófilos en presencia de una base disminuye a medida que avanza la reacción de sustitución. La primera sustitución ocurre bajo 0, entre -15 y 0°C, la segunda sustitución se produce entre 30-50°C y la tercera sustitución se produce de 90 a 100°C. La sustitución escalonada con el aumento de la temperatura se debe a la disminución de la electrofilia de los centros por la liberación de electrones inductivos a través de los enlaces. (Disasa D. 2010). Estas reacciones de sustitución nucleofílica requieren de un tiempo prolongado y normalmente son de muy bajo rendimiento (más sustituciones, menor rendimiento de la reacción). (Asmamaw T. 2008). Se observa en el Esquema 2 las sustituciones nucleofílicas aromáticas sobre el cloruro cianurico y el rango necesario de temperaturas para llevar a cabo dichas sustituciones frente a nucleófilos.

Esquema 2. Temperaturas necesarias para las diferentes sustituciones nucleofílicas en el anillo de triazina.

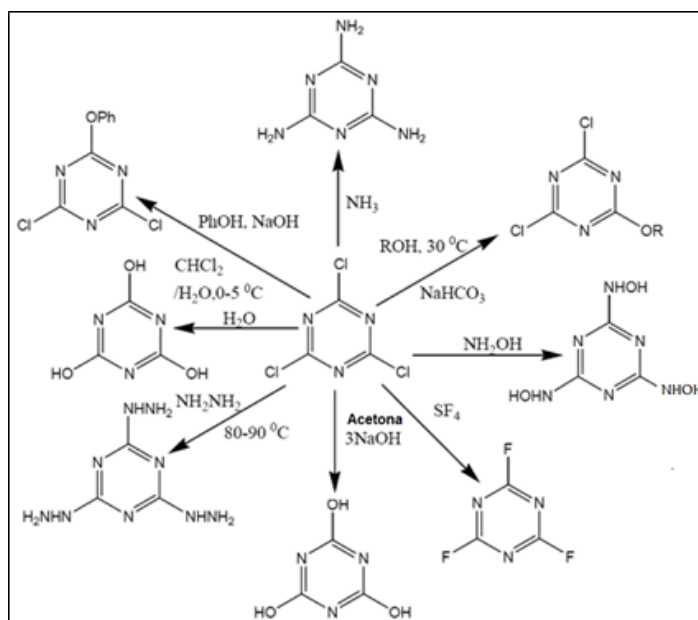


La primera sustitución es exotérmica y se realiza a 0 °C; en estas condiciones no se observan productos de di sustitución, pues el anillo de triazina queda desactivado por la introducción del primer nucleófilo. La incorporación del segundo nucleófilo, o la sustitución

simultánea de dos átomos de cloro con el mismo nucleófilo, se realiza a temperatura ambiente. El anillo de triazina con dos sustituyentes se encuentra altamente desactivado, por lo que la tercera sustitución sólo tiene lugar con calor, aplicando temperaturas entre 60 y 100 °C, o a la temperatura del solvente usado; dependiendo de la reactividad del nucleófilo, y requiere además tiempos prolongados de reacción, entre 24 y 48 horas. Por ello, la síntesis asistida por microondas ha sido empleada para realizar la sustitución nucleofílica del tercer cloro del anillo de triazina. (Moral, M.; et.al. 2010)

Como resultado, un control cuidadoso de la temperatura durante las reacciones de sustitución permitirá la síntesis de triazinas 2,4,6-trisustituidas de manera secuencial y muy selectiva de aminas, alcoholes, tioles, reactivos de Grignard, como se muestra en el esquema 3, y en nuestro caso la incorporación de la 4-aminoantipirina y de moléculas fluorescentes como el luminol.

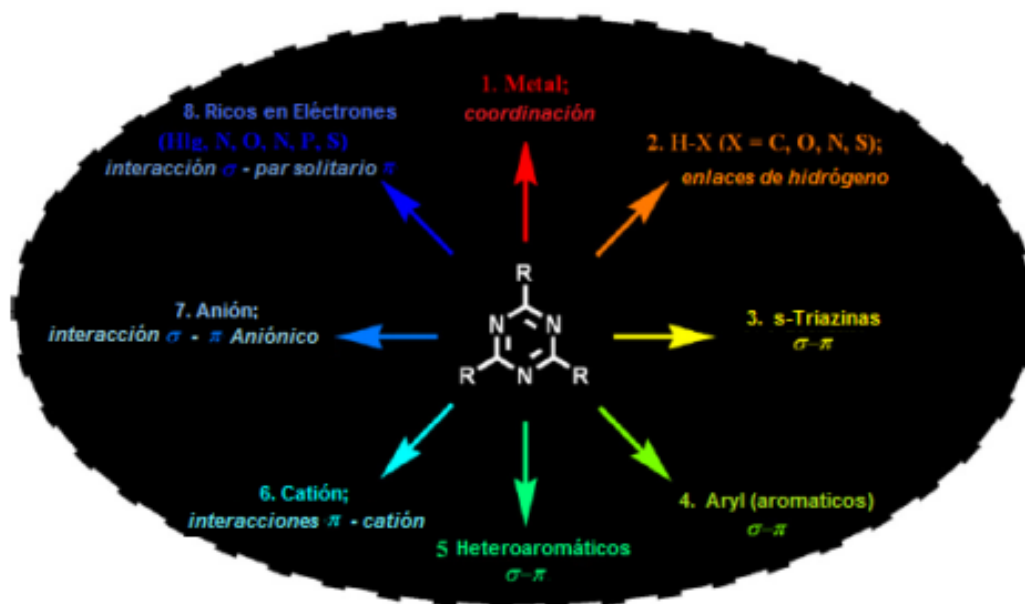
Esquema 3. Reacciones de sustituciones nucleofílicas en el cloruro cianúrico



El rendimiento de cada una de las sustituciones a menudo supera el 95%,¹¹ y los derivados simétricos tri-sustituidos, incluso se pueden llevar a cabo en un solo paso de reacción.

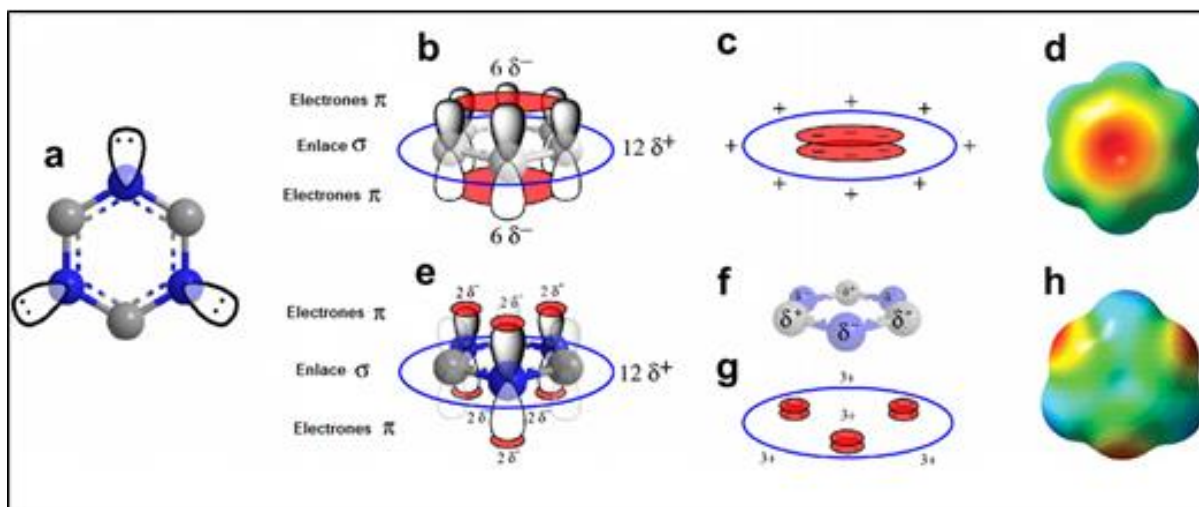
El anillo s-triazina exhibe un excelente potencial para la formación de enlaces no covalentes, que implican tanto el par electrónico solitario del nitrógeno (en enlaces de coordinación y enlaces de hidrógeno), sus electrones π heteroaromáticos (en interacciones $\pi-\pi$ y en interacciones π -catiónicas) o sus enlaces σ (en interacciones σ -aniónico y las interacciones de elementos ricos en electrones-enlaces σ) que se resumen en la Figura 3.

Figura 3. Posibles interacciones supramoleculares del anillo s-triazina que implica: 1-2, los pares solitarios del nitrógeno; 3-6, los electrones π heteroaromáticos y 3-5 y 7-8, los enlaces σ .



El anillo s-triazina es un anillo aromático particular, con tres átomos de nitrógeno que puede dar lugar a enlaces de coordinación o enlaces de hidrógeno (Figura 3). Además, su carácter deficiente de electrones permite una variedad de interacciones supramoleculares π y/o interacciones σ . (Ugozzoli, F.; et.al. 2005)

Figura 4. Comparación entre anillo de la s-triazina (a) y el anillo bencénico.



En la figura 4 se representan esquemáticamente los sitios de interacción, polarizaciones y potenciales electrostáticos de superficie de benceno (b, c, y d, respectivamente) y de la s-triazina (e, f, g, y h, respectivamente). Como un ligando heteroaromático con estructura electrónica deslocalizada, el anillo de las 1,3,5- triazinas, se espera que actúe tanto como un donante σ y como un aceptor π . Por lo tanto, se presenta una mayor estabilización en la formación de complejos de coordinación con metales de transición, dado que se elevará la capacidad del anillo de las triazinas para formar enlaces π por solapamiento de los orbitales d metálicos llenos y los orbitales vacíos π^* del anillo triazínico. Estos pares solitarios están a la espera de poder formar enlaces de H, y muchos ejemplos se han reportado en la literatura, donde los átomos de nitrógeno de las 1,3,5- triazinas funcionan como aceptores de enlace de H.

Los metales pesados se caracterizan por su efecto bioacumulativo, en concentraciones muy altas o mayores a las recomendadas pueden causar daños en el sistema nervioso central y periférico, renal, hematopoyético y esquelético, el daño depende de la cantidad y el tiempo de exposición a estos elementos. Los cuerpos de agua pueden ser contaminados por metales pesados mediante formas naturales o a través de diferentes procesos de captación, tratamiento, almacenamiento y distribución afectando su calidad. (Segura S, et al. 2003)

La contaminación del agua por metales pesados ya sean por vía antrópica y natural, afecta de manera drástica la seguridad alimentaria y salud pública. Las actividades antropogénicas que pueden causar contaminación por metales pesados puede ser la minería, esto hace que haya un problema grave con la bioacumulación en distintas especies marinas y que las aguas utilizadas para riego transporten estos metales pesados a plantaciones. (Reyes Y. 2016)

Se han implementado normas técnicas de calidad del agua potable donde podemos encontrar las concentraciones máximas que puede tener un agua catalogada como potable donde los valores de concentración son relativamente bajos.

Es por ello que las técnicas de detección por fluorescencia se han vuelto de suma importancia para monitorear procesos bioquímicos y biológicos, permitiendo la detección y cuantificación de niveles de especies químicas, iones metálicos (aniones y cationes) en diferentes matrices en el medio ambiente circundante y en el cuerpo humano. De hecho, la detección de fluorescencia es una técnica muy sensible que tiene numerosos parámetros que pueden servir como información analítica, incluido el tiempo de decaimiento, la transferencia de energía y la eficiencia de extinción, además de la medición más convencional de la intensidad de la fluorescencia o la polarización. (Mani Rajasekar M., et al. 2023).

Mediante el diseño de sensores fluorescentes (fluoróforos), es posible obtener moléculas y materiales que respondan a la presencia de un analito diana a través de cambios en sus propiedades fisicoquímicas, presentando típicamente alta sensibilidad y selectividad, tiempo de respuesta rápido y simplicidad de medición, y cuantificación del analito. (Callan JF, et al. 2005)

Cuando se combinan con unidades receptoras específicas, los sensores fluorescentes pueden ser extremadamente útiles en varias aplicaciones, como la detección y cuantificación de especies químicas, así como para comprender su papel fisiológico y patológico en células y tejidos.

Es de gran importancia incorporar excelentes sitios de unión de iones metálicos para la construcción de sondas fluorescentes y que se puedan unir a fluoróforos específicos o integrarse en el fluoróforo como parte del grupo de unión al metal, entre algunas estrategias sintéticas. Los principales mecanismos de fluorescencia involucrados en el diseño de los quimiosensores (Pal A, et al. 2021) se esquematizan en el esquema 4 e incluyen:

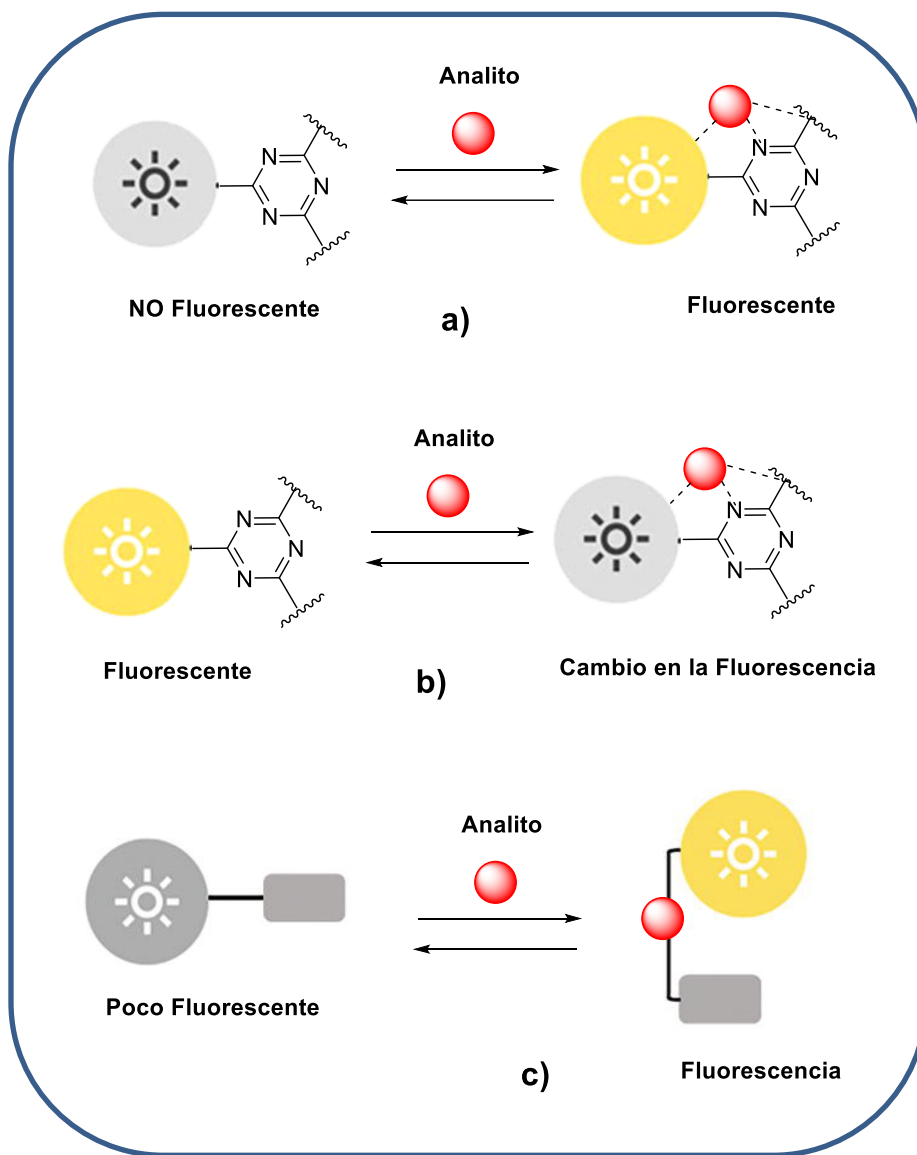
La Transferencia de Electrones Fotoinducida (PET, Esquema 4 a): Originalmente propuesta por A. Prasanna de Silva y colaboradores (Huiyu Niu, et al. 2023), la PET implica el uso de estructuras tipo fluoróforo-espaciador-receptor. El espaciador se utiliza para separar el fluoróforo del receptor a cierta distancia mientras permite que la transferencia de electrones intramolecular provoque la interrupción de la fluorescencia del fluoróforo. La interacción del analito con el receptor provoca un cambio en el potencial redox del receptor y la transferencia de electrones se vuelve energéticamente desfavorable, lo que conduce al restablecimiento de la fluorescencia del fluoróforo.

La Transferencia de Carga Intramolecular (ICT, Esquema 4 b): En la ICT, el fluoróforo puede integrar la unidad receptora y se caracteriza por un grupo donador y otro aceptor de electrones, formando un sistema push-pull. Cuando el analito, en particular las especies cargadas, interactúa con el receptor, provoca el fortalecimiento o el debilitamiento del carácter push-pull, lo que lleva a un cambio en la banda de emisión. Este es un proceso característico de los sensores radiométricos. (Pralok K. Samanta & Ramprasad Misra., 2023).

La Transferencia de Energía de Resonancia (FRET, Esquema 4 c). Este mecanismo implica la transferencia de energía desde el estado excitado de un fluoróforo "donante" a un fluoróforo "aceptor". En la mayoría de los casos, la FRET ocurre entre dos fluoróforos distintos con el

espectro de emisión superpuesto del "donante" y el espectro de absorción del "aceptor"(Wu, L., Huang. et al., 2020).

Esquema 4. Representación de los principales mecanismos de fluorescencia.



La presencia de múltiples heteroátomos aumenta la posibilidad de unión de iones metálicos al sensor objetivo. Además de esto, la sensibilidad y la selectividad se ven alteradas por la unión de diferentes sustituyentes nucleofílicos en los anillos de triazina. Puede haber dos formas de

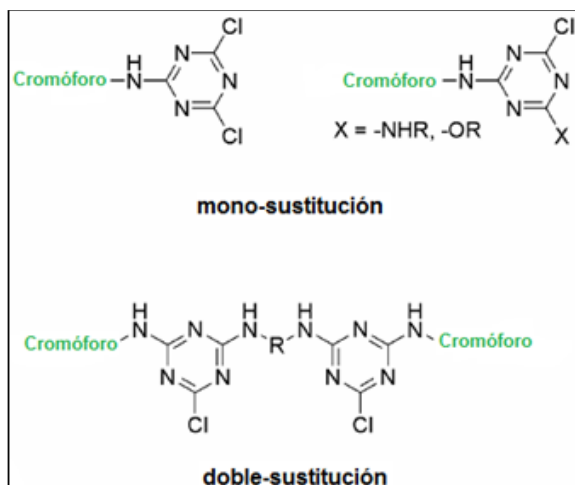
detección de cationes en la fluorescencia, ya sea mediante un proceso de apagado (“OFF”) o un proceso de encendido (“ON”). En un fenómeno de apagado, la intensidad de la emisión inicial se extingue o se abate durante la detección; en cambio, se observa un aumento de intensidad en el proceso de encendido. (Bui The Huy., et al., 2020).

Las aplicaciones del cloruro cianúrico y en general de las s-triazinas en la incorporación de cromóforos en sus estructuras y sus aplicaciones fluorescentes, datan alrededor de la mitad del siglo XX, la síntesis de estos compuestos se realizó a partir del cloruro cianúrico mediante sustitución con uno o más cromóforos que contenían grupos alcoxi o amino. Rattee y Stephen fueron capaces de utilizar las condiciones básicas acuosas para fijar compuestos fluorescentes de triazina en celulosa. Estos tintes reactivos, en general, contienen grupos funcionales que pueden experimentar reacciones de adición o sustitución con los grupos amino o hidroxilo presente en la fibra. Este fue un descubrimiento que condujo al desarrollo comercial. Procion MX-tintes se introdujo en 1956 por ICI, seguido por los colorantes Cibacron, de Ciba-Geigy en 1957. (Gröger, H.; et al. 2000).

Hay dos categorías principales de reactivos fluorescentes de triazina, Los compuestos de mono y de doble sustitución. Colorantes tales como Procion MX, Procion H, P Procion, o Cibacron son compuestos de mono sustitución, y Procion HE es un ejemplo de un colorante de doble sustitución como se observa en la figura 5. Los colorantes de diclorotriazina son más reactivos y se puede aplicar sin ninguna fuente de calor. Sin embargo, estos colorantes son también más sensibles a la hidrólisis, y una solución tampón apropiada se añade generalmente para aumentar la estabilidad. Debido a la reducción de la actividad de los derivados de monoclorotriazina, estos compuestos requieren calor para la fijación y son muy adecuadas para procesos de impresión.

Los compuestos de doble sustitución contienen dos unidades de monoclorotriazina unidos por un grupo puente tal como una diamina. La estrategia de síntesis utilizada para producir estos compuestos permite la incorporación de dos cromóforos diferentes en un solo sistema. Esto amplía enormemente la gama de posible colores. (Tappe, H.; et al. 2006).

Figura 5. Aplicaciones de *s*-triazinas: Reactivos colorantes de triazina de mono y de doble sustitución.



La 4-aminoantipirina es altamente utilizada como sustituyente nucleófilo en las bases de Schiff, ya que las bases derivadas de este son de interés por sus actividades anticonvulsivas, analgésica, antiinflamatoria, antimicrobiana y además pueden formar complejos metálicos. (Ruiz N. 2018)

Las bases de Schiff se han usado como un buen ligando para los iones metálicos, especialmente como quimiosensores, derivados de 2-piridina formaldehído y 4-aminoantipirina presenta fluorescencia en presencia de Al^{3+} en solución acuosa. (Zhou Y. et al. 2013)

El descubrimiento de la quimioluminiscencia del luminol es una herramienta útil con una amplia gama de aplicaciones en quimiosensores, biosensores e inmunoensayos atribuidos a una

región lineal amplia y altamente sensible, instrumentación conveniente, costo y fondos bajos. (P. Khan, et al. 2014)

Aunque la evaluación de quimioluminiscencia tiene muchas ventajas sobre las otras técnicas ópticas, como alta sensibilidad, amplio rango dinámico, minimización de ruido de fondo, instrumentación sencilla, tiene dos limitaciones principales ambas directamente relacionadas: La primera; una falta general de conocimiento del mecanismo de reacción quimioluminiscente y la segunda una ausencia de selectividad a analitos. Ambas limitaciones dificultan la predicción de los comportamientos de quimioluminiscencia de una especie química, dado que se pueden detectar varios analitos potenciales mediante una reacción quimioluminiscente, a veces es difícil lograr la detección selectiva de un solo analito. Por otra parte, debido a su alta sensibilidad y amplio rango dinámico, los quimioluminógenos sin duda han ofrecido una variedad de usos técnicos innovadores que no necesitan equipos sofisticados, por ejemplo, sensores, materiales de bioimagen y diodos emisores de luz, entre otros. (Deepa S., et al, 2023)

Aunque el campo de los quimiosensores se conoce desde hace más de 150 años, en las últimas dos décadas se han logrado importantes avances con la aparición de sensores ópticos que incorporan a moléculas fluorescentes, incluyendo el luminol y que son herramientas indispensables para detectar una amplia gama de analitos biológicos, químicos y ambientales. Estas sondas detectan de manera directa, altamente sensible, selectiva y específica analitos y emplean una variedad de mecanismos distintos de detección por fluorescencia. (Jiao Zheng., et al, 2021)

2.2 Marco legal

El decreto 475 de 1998 por el cual se expiden normas técnicas de calidad del agua potable donde se dan a conocer las concentraciones de metales pesados como Cd, Hg, Pb y Cr que al sobrepasar dichos valores establecidos tienen reconocido efecto adverso en la salud humana, las concentraciones son 0.003ppm para Cd, 0.001ppm para Hg, 0.01ppm para Pb y 0.01ppm para Cr.

2.2.1 Antecedentes

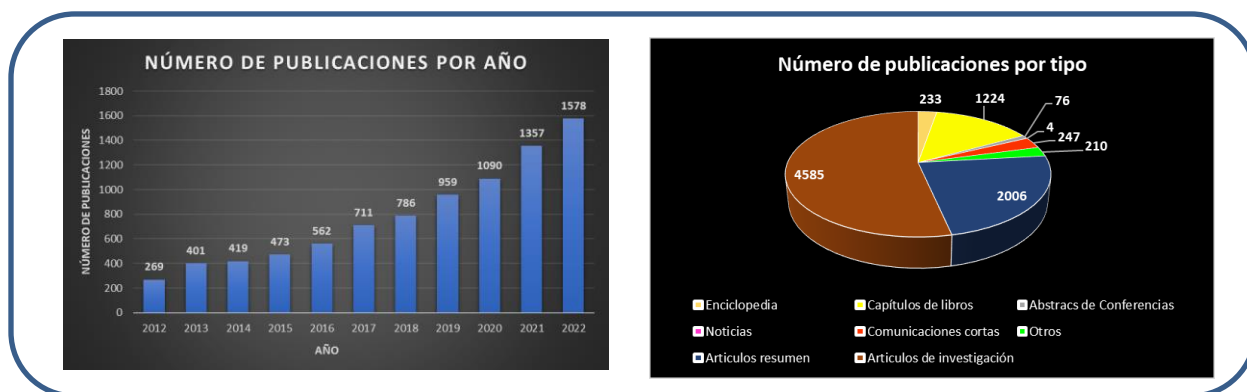
La fluorescencia es una técnica prometedora y sensible para la determinación de un analito con alta selectividad. Los sensores de fluorescencia ofrecen dispositivos portátiles para la detección in situ de metales pesados (N.S. Patil, et al. 2020). Se ha empleado una gran variedad de compuestos orgánicos, inorgánicos e híbridos, así como nanocompuestos, para desarrollar sensores fluorescentes sensibles y selectivos (Z. Yan, et al., 2022), (M.A. Islam, et al., 2017), (W.A. Khanday, et al. 2017).

Entre estas pequeñas moléculas orgánicas portadoras de heteroátomos se encontraron dianas más adecuadas para el desarrollo de sensores fluorescentes debido a su fácil síntesis y naturaleza multidentada, que facilitan la detección rápida de cationes metálicos con alta fidelidad. Algunas moléculas orgánicas pequeñas exhiben características optoelectrónicas notables que les dan aplicaciones en la fabricación de materiales avanzados y sistemas biológicos (M.K. Goshisht, et al., 2022), (P. Yadav, et al., 2022), (R. Iftikhar, et al., 2021).

Una revisión y análisis de las publicaciones sobre el avance de los sensores fluorescentes para la detección de iones de metales pesados en el agua reveló que la editorial académica Elsevier ha publicado un total de 8605 productos de investigación durante los últimos 11 años (2012-2022). El análisis muestra una tendencia creciente en la cantidad de publicaciones a lo largo del tiempo,

con la mayor cantidad de publicaciones reportadas en 2022, lo que indica un interés sustancialmente creciente en el campo de rápido crecimiento como se observa en la figura 6.

Figura 6. *Análisis de las publicaciones de la editorial Elsevier sobre sensores fluorescentes para la detección de iones de metales pesados en el agua desde 2012 hasta 2022.*



Sobre la base de varios estudios que informan sobre el diseño, la síntesis y las aplicaciones de sensores fluorescentes para la detección de iones de metales pesados, se han publicado varios artículos de revisión sobre cada clase de compuestos. Las revisiones recientes, centradas en la síntesis de las sondas fluorescentes, discutieron las preferencias de detección de iones de metales pesados y describieron una variedad de aplicaciones potenciales de los sensores sintetizados (D. Cao, et al., 2019), (J.F. Chen, et al., 2017), (M.K. Goshisht, et al., 2022), (X. Lu, et al., 2022), (T. Qin, et al., 2021), (H. Wang, et al., 2021).

Los artículos de revisión informados por Sadananda y colaboradores. y Yuan y colaboradores. discuten la síntesis y detección de iones de zinc y mercurio en una variedad de medios de muestra (D. Sadananda, et al., 2022), (Z.H. Yuan, et al., 2020). Una revisión exhaustiva de publicaciones recientes discute la síntesis de sensores fluorescentes de moléculas orgánicas pequeñas y limitaron su discusión a la obtención de imágenes de metales pesados en sistemas biológicos (L. Wu, et al., 2021), (X. Chen, et al., 2022), (R. Sivakumar, et al., 2021).

McConnell y colaboradores informó la aplicación práctica de sensores basados en moléculas orgánicas de bajo peso molecular para aplicaciones de monitoreo ambiental (E.M. McConnell, et al., 2020).

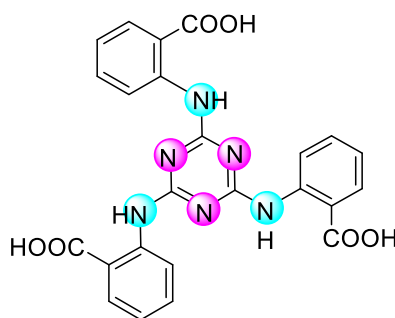
Para la detección de iones de metales pesados en muestras de agua, como agua del grifo, agua de río y agua potable, los artículos de revisión informan sobre sensores basados en puntos cuánticos, sensores basados en nanomateriales (nanopartículas y membranas nanofibrosas), sistemas de detección de micro fluidos, al igual que estructuras orgánicas moleculares como sensores basados en polímeros covalentes, entre otros (M. Ghiyasiyan-Arani, et al., 2017), (P. Devi, et al., 2019), (N. Garg, et al., 2022), (A. Lace, et al., 2021), (P. Samanta, et al., 2020), (T. Skorjanc, et al., 2021), (N. Ullah, et al., 2018). Estas revisiones discuten de forma común, la síntesis, así como un análisis comparativo con las otras clases de sensores fluorescentes que se han realizado en función de las preferencias de detección (selectividad y sensibilidad).

Sin embargo, no se ha informado de una revisión exhaustiva de los sensores fluorescentes basados en núcleos de triazinas para la detección de iones de metales pesados, así como la detección en muestras de agua real (agua del grifo, agua de río, agua portátil). Por lo tanto, se realiza esta búsqueda de antecedentes para este trabajo de tesis, en donde se busca ilustrar la utilidad de sensores fluorescentes basados en cloruro cianurico diseñados para la estimación de iones metálicos tóxicos en muestras de agua.

El grupo de Ma, Xuelin y colaboradores sintetizaron en un solo paso un quimiosensor de respuesta de fluorescencia del ácido 2,2',2''-(1,3,5-triazina-2,4,6-triimino) tribenzoico (L, H₃TATIB) figura 7 y su comportamiento fluorescente a iones metales de transición fueron investigados sistemáticamente. Los resultados experimentales mostraron que el reconocimiento de Zr⁴⁺ y Fe³⁺ se realiza en solución acuosa de N,N-dimetilformamida (DMF) con límites de

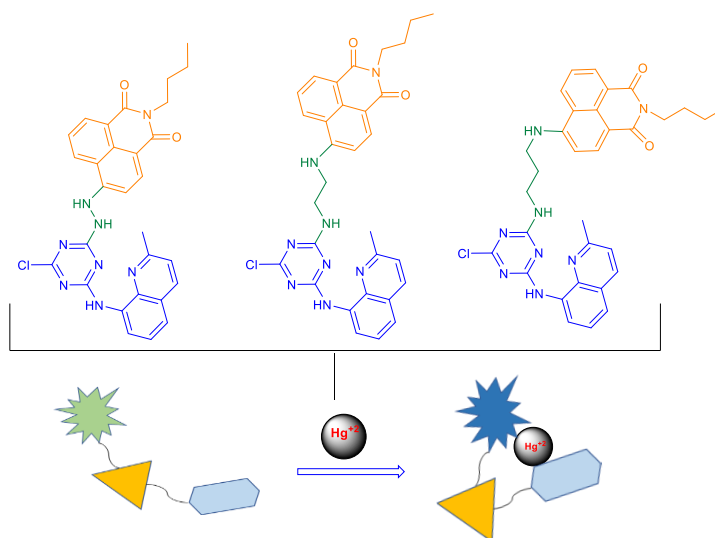
detección de Zr^{4+} y Fe^{3+} son $3,60 \times 10^{-6}$ y $1,33 \times 10^{-6}$ mol/L, respectivamente. El compuesto L se utilizó como sonda fluorescente para identificar el ion Fe^{3+} en muestras de agua y orina humana y adicionalmente en la detección de acetona. (Ma, Xuelin, et al., 2020)

Figura 7. ácido 2,2',2''-(1,3,5-triazina-2,4,6-triimino)tribenzoico (L, H_3TATIB)



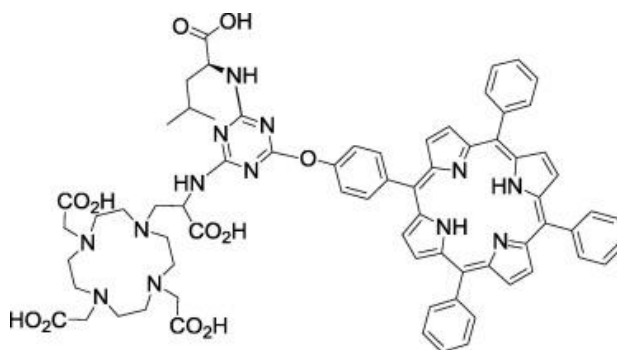
La síntesis de tres nuevos sensores de naftalimida incorporados a triazina-quinolona para el reconocimiento de Hg^{+2} y su relación estructura-actividad es un trabajo que reporta Liu Hu y colaboradores, y como se aprecia en el Esquema 5, evidencia la acomplejación del ion Hg^{+2} variando el espaciador (metileno, etileno y propileno) de la naftalimida unida al núcleo de la triazina y con mejores resultados en la detección por fluorescencia cuando el espaciador es etileno (CH_2-CH_2). (Liu Hu, et al., 2022)

Esquema 5. Acomplejación de ion Hg^{+2} por sistema disustituido de 1,3,5 triazina



La multifuncionalización de cloruro cianúrico para la síntesis paso a paso de posibles entidades químicas de imágenes multimodales basadas en fluorescencia fue descrita por Mário J. F. Calvete y colaboradores, con una estrategia sintética para combinar diferentes restos en una sola estructura utilizando cloruro cianúrico (2,4,6-triclorotriazina) como plataforma de partida para preparar posibles agentes de bioimagen. Este reaccionó con macrociclos de la familia de las porfirinas y quelantes de metales tipo DOTA (Acido dodecan-tetracético), mediante mono-, di- y tri-sustituciones de sus átomos de cloro por nucleófilos apropiados, para producir un sistema que abre el potencial para aplicaciones biomédicas como el compuesto mostrado en la figura 8. Las porfirinas se eligieron como uno de los brazos de detección, en función de su rica química estructural y sus excelentes propiedades fotofísicas, mientras que se utilizó DOTA porque puede formar un versátil quelante de iones metálicos funcionalizados con aminopropionato. (Mário J. F. Calvete, et al., 2020).

Figura 8. Sensor triazínico para aplicaciones biomédicas



El quimiosensor multifuncional (RHCS-NH₂), que se muestra en la figura 9, que incorpora una base de Schiff, rodamina B hidrazida e hidracina en el núcleo de triazina, muestra una respuesta múltiple inmediata hacia iones Ca²⁺ y Zn²⁺. En condiciones optimizadas, el rango lineal de identificación de iones Ca²⁺ es de 0,01 a 10,0 μM en CH₃CN-H₂O (v/v = 9/1, Tris-HCl pH 7,0) y

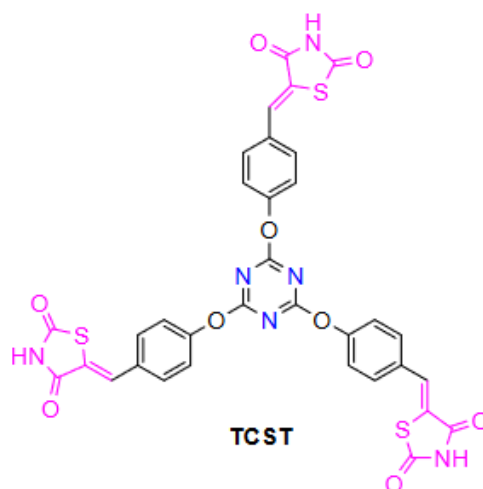
0,03–10,0 μM para iones Zn^{2+} en DMF- H_2O (95/5, v/v), el límite de detección medido fue de 0,10 nM para Ca^{2+} y 0,14 nM para Zn^{2+} , respectivamente. (Gang Zhao, et al., 2019)

Figura 9. Sensor triazínico multimodal (RHCS-NH_2) para la detección de iones Ca^{2+} y Zn^{2+} .



Los autores Mahmoodi, Yazdani y Pasandideh logran incorporar en una sola sustitución del cloruro cianurico usando como nucleófilo la Thiazolidina-2,4-Diona para la obtención del compuesto TCST que se muestra en la figura 10 para la detección de iones Litio. Se encontró que el límite de detección (LOD) de la sonda hacia Li^+ era de 1,2 μM . (Nosrat Mahmoodi, et al., 2020)

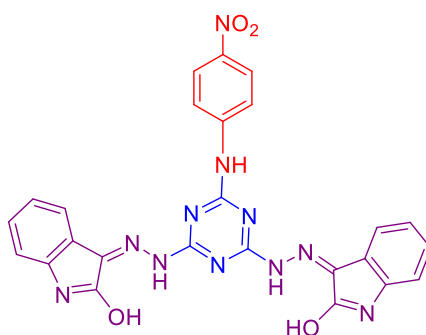
Figura 10. Sensor triazínico para la detección de iones Li^+



La base de Schiff basada en triazina que sintetizaron J. Jone Celestina, P. Tharmaraj, A. Jeevika y C.D. Sheela., que se muestra en la figura 11, evidenció la formación de complejos del sensor con

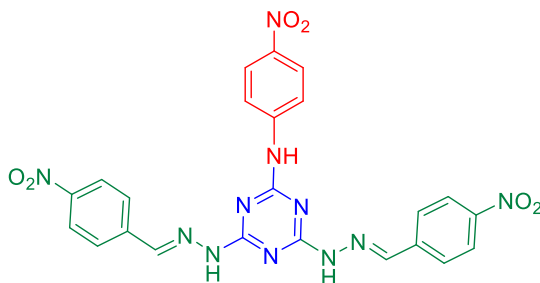
varios iones metálicos en solución etanólica que se estudiaron específicamente mediante espectros de fluorescencia. El sensor exhibe una mejora significativa de la fluorescencia a 469 nm en presencia de Al^{3+} debido a la formación de un complejo. En condiciones optimizadas, se encuentra que el límite de detección es de 0,09 μM . A medida que aumenta la concentración de Al^{3+} , la intensidad de la fluorescencia aumenta gradualmente debido a la formación del complejo. (J. Jone Celestina, et al., 2019)

Figura 11. Sensor triazínico base de Schiff para la detección de iones Al^{+3}



Siguiendo esta misma línea de investigación de bases de Schiff unidas al núcleo triazínico, se reportó la síntesis del compuesto mediante un método sonoquímico, para la determinación selectiva y sensible de iones Co^{2+} tanto por colorimetría como por detección electroquímica. Se registra un cambio de color de amarillo a azul debido a la formación de complejos con Co^{2+} . El compuesto muestra un valor máximo de detección de 0,05 μM y el límite de detección se calculó en 0,03 μM . El compuesto se muestra en la figura 12. (Celestina, J. et al., 2020)

Figura 12. Sensor triazínico base de Schiff para la detección de iones Co^{+2}



3. Método

3.1 Aspectos generales

Se realizó la síntesis formal de varios compuestos a partir del cloruro cianurico (CC a partir de ahora) hasta la síntesis de los quimiosensores para la detección de iones metálicos en solución acuosa. Los productos obtenidos fueron:

Monoderivados de triazinas: Reacción de monosustitución nucleofílica aromática del CC con 4-aminoantipirina y con luminol.

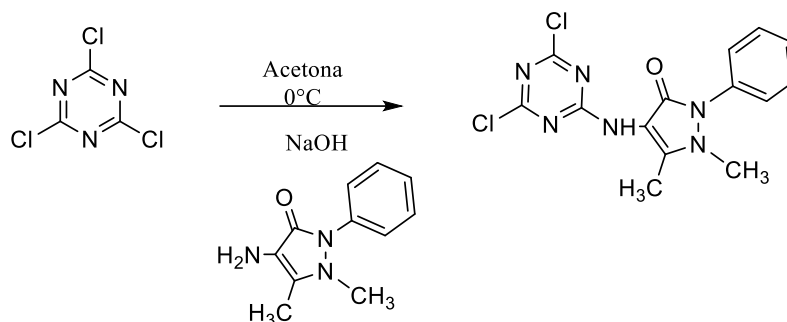
Diderivados de triazinas: Reacción de di sustitución nucleofílica aromática de los monoderivados CC-4aminoantipirina con butilamina y CC-Luminol con 4-aminoantipirina (quimiosensor 1).

Triderivados de triazinas: Reacción de trisustitución nucleofílica aromática del di derivado CC-4aminoantipirina-butilamina con luminol (quimiosensor 2).

Los equipos utilizados para la caracterización de los compuestos fueron: Espectrofotómetro IR con transformada de Fourier marca Shimadzu. Resolución máxima de $0,25\text{cm}^{-1}$. Relación señal/ruido de 60,000:1. Rango de escaneo de 7800 a 350 cm^{-1} , difusor de haz de Ge/KBr. Debe encontrarse en un ambiente entre $15\text{-}30^{\circ}\text{C}$. Software: LabSolutions IR. Espectrofotómetro UV-Vis Cary 60 Agilent Technologies. Software: Cary WinUV. Lámpara de xenón, rango de 190 a 1100 nm . Spinsolve 60 MHz para resonancia magnética nuclear RMN Magritek. $^1\text{Frecuencia H: } 60\text{ MHz}$. ^1H y ^{19}F en todos los sistemas + X núcleos para sistemas de doble canal. Resolución: Spinsolve 60 : $<0.5\text{ Hz (50\%)} / <20\text{ Hz (0.55\%)}$. Software: Spinsolve, MestReNova.

3.1.1 Sustitución nucleofílica del CC con la 4-aminoantipirina.

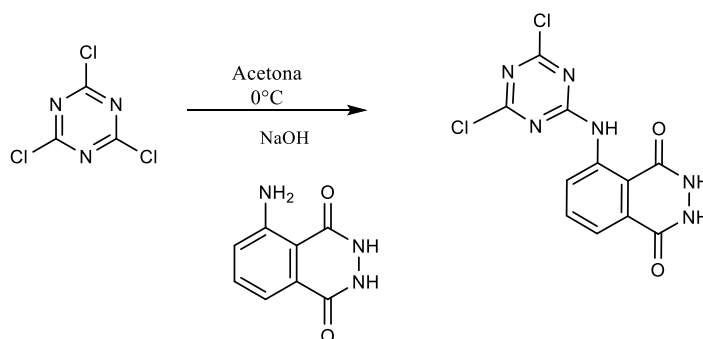
Esquema 6. *Reacción general de sustitución nucleofílica del CC con la 4-aminoantipirina.*



En un balón de fondo redondo de 100 mL se adicionaron 1,088 g de CC. Se adicionaron 1,114 g de 4-aminoantipirina y 20 mL de acetona. Todo el proceso se realizó en baño de hielo (0 °C). Posteriormente y en agitación se agregaron 5 mL de NaOH 0,5 M gota a gota. Se dejó en agitación durante 4 horas aproximadamente, se sigue la reacción por cromatografía de capa fina hasta que se consume el material de partida, se realizó filtración por vacío y lavados con agua (3 * 50 mL). Se dejó secar el compuesto al vacío, se pasó a un desecador y luego se pesó el sólido obtenido.

3.1.2 Sustitución nucleofílica del CC con luminol.

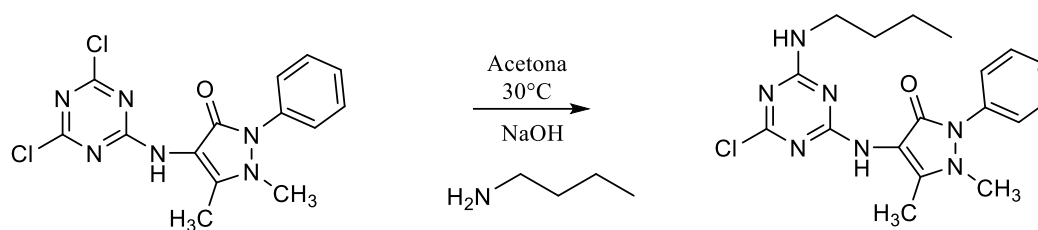
Esquema 7. Reacción general de la sustitución nucleofílica del CC con luminol.



En un balón de fondo redondo de 100 mL se adicionaron 0,503 g de CC. Se adicionaron 0,320 g de luminol, 20 mL de acetona y 5 mL de NaOH 0,5 M como base alcalina. La reacción se efectuó a 0 °C con agitación constante durante 4h. Posteriormente se dejó en el desecador y se pesó el sólido obtenido.

3.1.3 Sustitución nucleofílica del monoderivado del CC-4-aminoantipirina con butilamina.

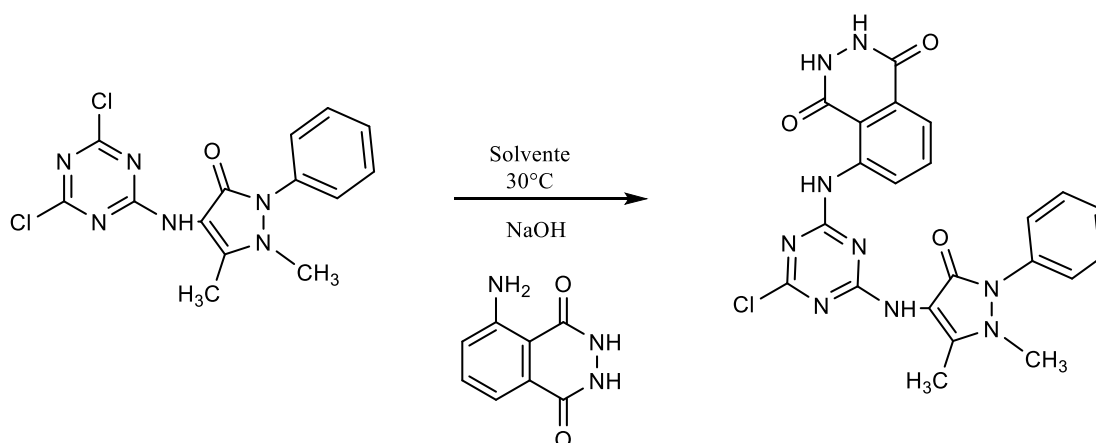
Esquema 8. *Reacción general de sustitución nucleófila del monoderivado del CC-4-aminoantipirina con butilamina.*



En un balón de fondo redondo de 100 mL se adicionaron 1 g del monoderivado CC-4-aminoantipirina, acetona como disolvente y se adicionó 0,28 mL de butilamina a temperatura ambiente. La reacción fue dejada durante 4 horas con agitación constante y temperatura de 30 °C, se sigue la reacción por cromatografía de capa fina hasta que se consume el material de partida. luego del tiempo de reacción, se filtró por vacío y se dejó a secado en desecador, posteriormente se pesó el sólido obtenido.

3.1.4 Sustitución nucleofílica del monoderivado del CC-4-aminoantipirina con luminol

Esquema 9. *Reacción general de la doble sustitución del CC-4-aminoantipirina con luminol.*

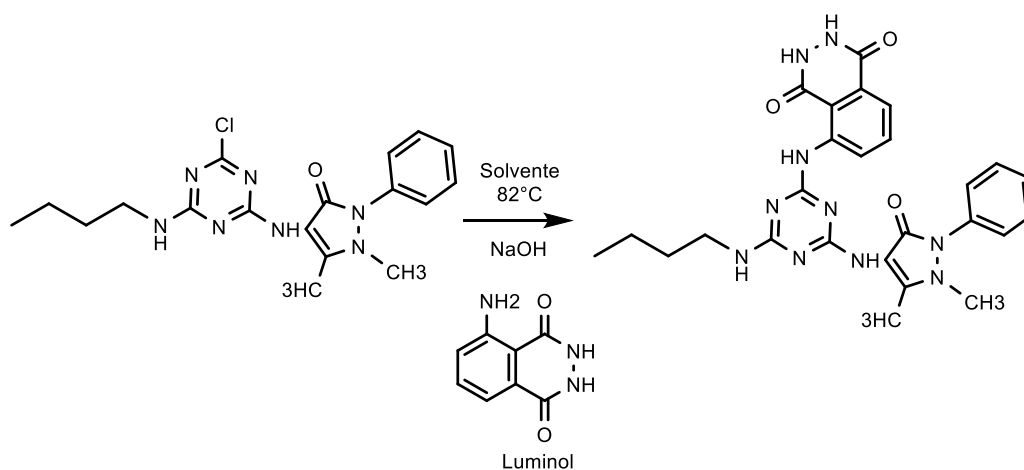


En un balón de fondo redondo de 100 mL se adicionaron 0,39 g de CC-luminol, se adicionó 0,244 g de 4-aminoantipirina, 20 mL de acetonitrilo como solvente y 0,166 g de K_2CO_3 como base alcalina. La reacción se dejó a 30 °C durante 4 horas con agitación constante, luego de este tiempo

se filtró por vacío, se lavó el compuesto con agua destilada y se dejó en el desecador. Luego de esto se pesó el sólido obtenido.

3.1.5 Triple sustitución nucleofílica (CC-4aminoantipirina-butilamina-luminol).

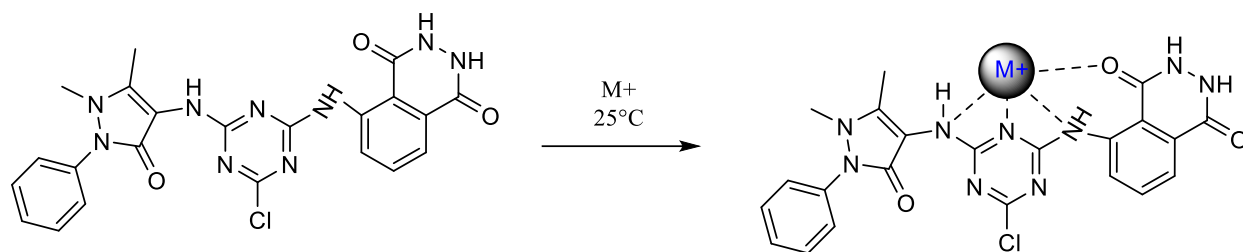
Esquema 10. Reacción general triple sustitución 4-aminoantipirina, butilamina y luminol.



En un balón aforado de fondo redondo de 100 mL se adicionaron 1 g de CC-4aminoantipirina-butilamina previamente preparado. Se adicionaron 0,3728 g de luminol. Se agregó 20 mL de acetonitrilo (CH_3CN). La reacción se dejó por 4h con agitación constante y a 82 °C. Transcurrido el tiempo de reacción, se rotoevaporó, obteniéndose el producto sólido, el cual se lavó con hexano (5* 15 mL).

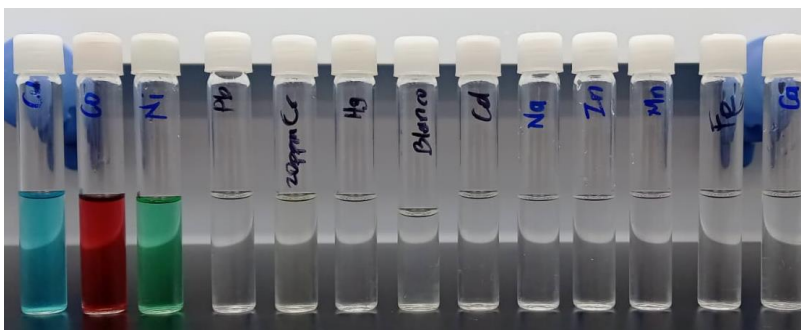
3.1.6 Análisis del quimiosensor 1 con metales.

Esquema 11. Mecanismo general de acomplejación del quimiosensor con los metales pesados.



Se tomaron 13 soluciones de metales para su análisis con el quimiosensor 1 (CC-4aminoantipirina-luminol) que presenta fluorescencia. Los metales fueron Zn^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , Na^{2+} , Mn^{2+} , Mg^{2+} , Pb^{2+} , Hg^{2+} , Cd^{2+} , Ca^{2+} , Fe^{2+} , Ni^{2+} , Cr^{2+} . Se tomaron volúmenes de solución del quimiosensor 1 a $50\text{ }\mu\text{M}$ en agua; 1 mL para cada tubo de ensayo, y 4 mL de cada solución de metal preparada a 1 N y se adicionaron a tubos de ensayo correspondientes. Se observó y fotografió para cuales metales el quimiosensor 1 podría ser selectivo.

Figura 13. Soluciones de los metales 1 N (4 mL) con la solución del quimiosensor $50\text{ }\mu\text{M}$ (1 mL)



3.2 Caracterización de los compuestos.

3.2.1 Espectroscopía infrarroja (IR)

Todos los compuestos fueron caracterizados por IR utilizando el método de la pastilla de KBr.

3.2.2 Espectroscopía ultravioleta-visible (UV/VIS).

Solo el quimiosensor 1 en solución con los metales pesados fue caracterizado por Uv-vis con los metales pesados Hg, Cd, Cr y Pb.

3.2.3 Resonancia magnética nuclear (RMN).

Todos los compuestos sintetizados fueron caracterizados por RMN de protón (^1H). Los desplazamientos químicos (δ) se indican en relación con el CDCl_3 a 7,26 ppm o con los picos de disolvente residual utilizados (como $\text{él } (\text{CD}_3)_2\text{SO}$ a 2,54 ppm).

3.3 Límite de detección

3.3.1 Límite de detección para el quimiosensor 1 (CC-4aminoantipirina-luminol).

Se utilizaron sales (nitratos) de metales pesados: Hg, Cd, Cr y Pb y se prepararon disoluciones en el rango de 40-10 ppm para el caso del Hg, 25-1ppm para Cr, 10-0,05 ppm para Pb y 20-1 ppm para el Cd.

Se tomaron 3 mL de cada solución preparada de los nitratos de metales pesados y se adicionaron con 1 mL del quimiosensor en tubos de ensayo. Estas disoluciones fueron caracterizadas por espectroscopia ultravioleta-visible (UV/VIS) para observar su comportamiento en referencia a la solución 50 μM del quimiosensor 1.

3.3.2 Límite de detección para el quimiosensor 2 (CC-4aminoantipirina-luminol-butilamina).

Se realizó el mismo procedimiento que con el quimiosensor 1. Se tomaron las mismas soluciones de cada metal a excepción del Cr puesto que no dio respuesta alguna. No se llegó a realizar la caracterización con los metales puesto que el quimiosensor 2 no ofreció resultados concluyentes.

4. Resultados

Con los antecedentes ya mencionados en la literatura sobre la versatilidad del cloruro cianúrico y las diversas aplicaciones de este en diferentes campos, se planteó extender la utilidad de este sustrato con la síntesis de compuestos basados en sustituciones nucleofílicas aromáticas de compuestos amínicos para la obtención de posibles quimiosensores en la detección de iones

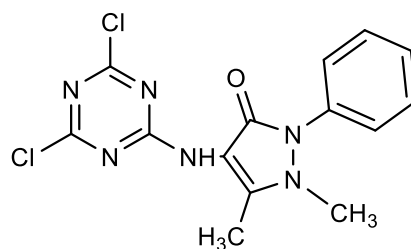
metálicos en soluciones acuosas, dado que esta aplicación ha sido muy poco investigada con el cloruro cianúrico y en general con las s-triazinas (1,3,5-triazinas).

4.1 Obtención de los compuestos sintetizados a base del cloruro cianúrico (CC)

4.1.1 Monoderivados de triazinas

4.1.1.1 Obtención de CC-4-aminoantipirina (4-((4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il) amino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona)

Figura 14. Monoderivado CC-4-aminoantipirina



En el procedimiento realizado se obtuvieron 1,8549 g de un sólido blanco con un rendimiento del 92,7 %. Se realizó la caracterización de este compuesto mediante resonancia magnética nuclear (RMN) de protón e infrarrojo (IR). Los espectros del compuesto se encontrarán en los apéndices A y B respectivamente. En la tabla 1 y 2 se encuentran los picos característicos del compuesto sintetizado (IR y RMN respectivamente).

Tabla 1. Análisis de las bandas de espectro infrarrojo obtenido del CC-4-aminoantipirina.

VIBRACIÓN	NUMERO DE ONDA (cm ⁻¹)	GRUPO FUNCIONAL
VIBRACIÓN DE ESTIRAMIENTO	3464,15	C-H
VIBRACIÓN DE ESTIRAMIENTO	3425,58	N-H

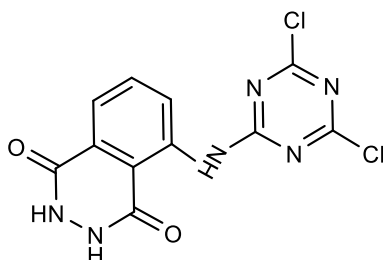
VIBRACIÓN	NÚMERO DE ONDA (cm ⁻¹)	GRUPO FUNCIONAL
VIBRACIÓN DE ESTIRAMIENTO	1651,07	C=O
VIBRACIÓN DE ESTIRAMIENTO	779,24	C-Cl
VIBRACIÓN DE Tensión	1705,07	C=N

Tabla 2. *Análisis de los picos de resonancia magnética nuclear obtenido del CC-4-aminoantipirina.*

PICO (ppm)	ENLACE
9,49	N-H
3,33	CH ₃
2,12	CH ₃
7,40	C-H (Benceno)
7,15	C-H (Benceno)

Se observa en la tabla 1 que el espectro IR de este compuesto muestra bandas de absorción medias en ν 3425 y 1651 cm⁻¹ atribuidas a la vibración de estiramiento del enlace N-H y C=O, respectivamente, del grupo amida. Vibración de tensión en ν 1706 cm⁻¹ para el enlace C=N y la señal característica de vibración por estiramiento correspondiente al enlace C-Halógeno (Cl) en ν 779 cm⁻¹ para el anillo de triazina. En la tabla 2 los datos registrados nos muestran en el espectro de protón, claramente una señal singlete ancha en δ alrededor de 9,49 ppm debido a un protón del grupo NH del fragmento amida. Los protones aromáticos dieron señales múltiples similares en el rango δ 6,58-6,32 ppm atribuidas a cinco protones de fenilo unidos a un átomo de nitrógeno del anillo de pirazol, igualmente se registran 2 señales correspondientes a grupos metilo en δ 2,15 y 1,76 ppm.

4.1.1.2 Obtención de CC-luminol. (5-((4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il) amino)-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona).

Figura 15. Monoderivado CC-luminol.

En el procedimiento realizado se obtuvieron 0,8257 g, de color amarillo y se obtuvo un rendimiento de 93 %. Se realizó la caracterización de este compuesto mediante resonancia magnética nuclear (RMN) e infrarrojo (IR). Los espectros del compuesto se encontrarán en los apéndices A y B respectivamente. En la tabla 3 y 4 se encuentran los picos característicos del compuesto sintetizado (IR y RMN respectivamente)

Tabla 3. *Análisis de las bandas de espectro infrarrojo obtenido del CC-luminol.*

VIBRACIÓN	NUMERO DE ONDA (cm ⁻¹)	GRUPO FUNCIONAL
VIBRACIÓN DE ESTIRAMIENTO	3109,25	N-H (Hidrazida)
VIBRACIÓN DE ESTIRAMIENTO	1720,50	C=O (Amida)
VIBRACIÓN DE Tensión	3441,01	N-H (Amina)

Tabla 4. *Análisis de los picos de resonancia magnética nuclear obtenido del CC-luminol.*

PICO (ppm)	ENLACE
11,16	N-H
8,89	N-H
8,73	C-H (Benceno)
7,48	C-H (Benceno)
7,69	C-H (Benceno)

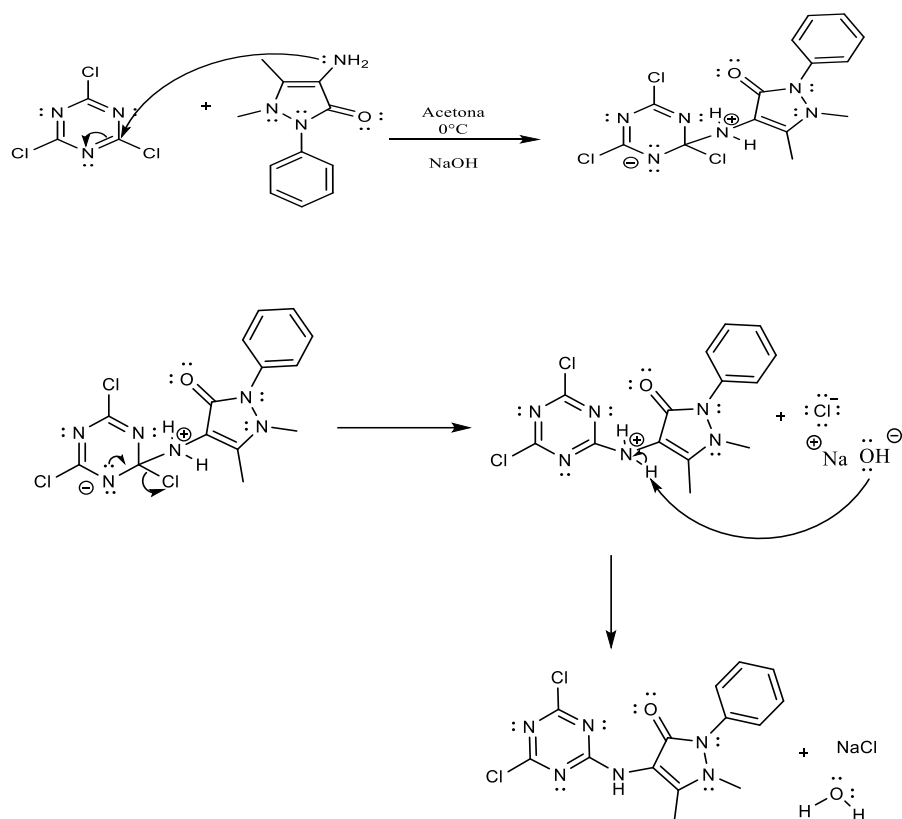
El espectro IR de este monoderivado muestra el estiramiento vibratorio característico de la amida a aproximadamente 3109 cm⁻¹ y 1720 cm⁻¹ del enlace N-H y C=O, respectivamente. En la

tabla 4 los datos registrados del espectro de resonancia nos muestran que tanto el protón de amina aromática ($\delta = 8,89$ ppm; 1) como los de amida ($\delta = 11,16$ ppm; 2) están presentes además de tres protones aromáticos ($\delta = 7,6-8,1$ ppm).

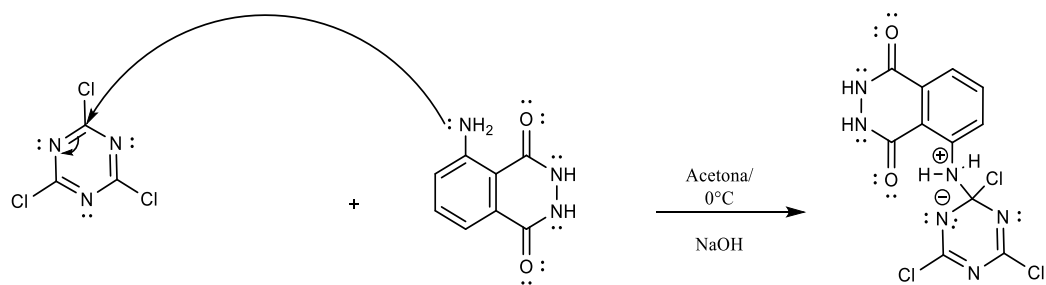
4.1.1.3 Mecanismo de reacción propuesto para la mono sustitución del cloruro cianúrico.

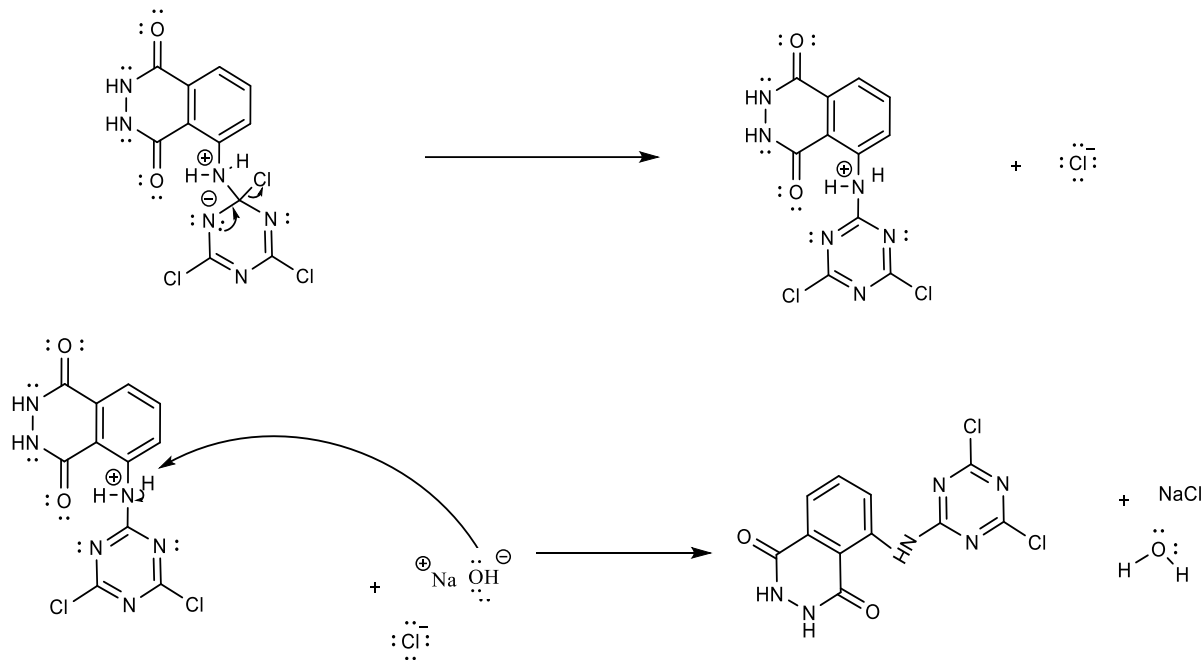
En los esquemas 12 y 13 se muestran las sustituciones nucleofílicas aromáticas del cloruro cianurico (CC) con los nucleófilos: 4-aminoantipirina y luminol para la obtención del respectivo monoderivado de esta reacción. La primera sustitución en ambos mecanismos propuestos es exotérmica y se realiza a 0 °C; manteniendo esta temperatura por el tiempo de reacción para cada nucleófilo utilizado. En estas condiciones no se observan productos de di sustitución, dado que el anillo de triazina queda desactivado por la introducción de estos nucleófilos, los rendimientos de reacción son casi cuantitativos, obteniéndose alrededor del 93% para ambos nucleófilos, y esto se debe a que como sustituyente la 4-aminoantipirina o el luminol como aminas donadoras de electrones disminuyen gradualmente la reactividad del anillo de triazina. Por lo tanto, cada sustitución después de esta primera procede de manera constante pero menos rápida que la anterior en el caso de la di y la tri sustitución respectivamente, además de la necesidad de incrementos de temperatura.

Esquema 12. *Mecanismo de reacción propuesto para la mono sustitución del cloruro cianúrico con 4-aminoantipirina*



Esquema 13. Mecanismo de reacción propuesto para la mono sustitución del cloruro cianúrico con luminol

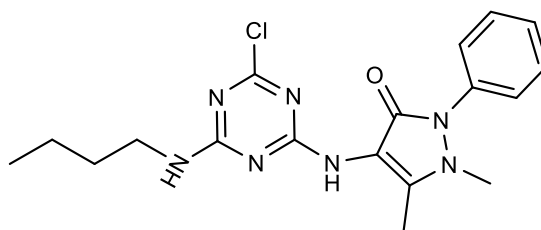




4.1.2 Diderivados de triazinas

4.1.2.1 Obtención de CC-4-aminoantipirina-butilamina. (4-((4-(butilamino)-6-cloro-1,3,5-triazin-2-il) amino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3 -uno)

Figura 16. Di derivado CC-4-aminoantipirina-butilamina.



En el procedimiento realizado se obtuvieron 1 g de un sólido blanco y se obtuvo un rendimiento de un 70 %. Se realizó la caracterización de este compuesto mediante resonancia magnética nuclear (RMN) e infrarrojo (IR). Los espectros del compuesto se encontrarán en los

apéndices A y B respectivamente. En la tabla 5 y 6 se encuentran los picos característicos del compuesto sintetizado (IR y RMN respectivamente)

Tabla 5. *Análisis de las bandas de espectro infrarrojo obtenido del CC-4-aminoantipirina-butilamina.*

VIBRACIÓN	NUMERO DE ONDA (cm ⁻¹)	GRUPO FUNCIONAL
VIBRACIÓN DE ESTIRAMIENTO	3500-3200	N-H
VIBRACIÓN DE ESTIRAMIENTO	1650	C=O
VIBRACIÓN DE ESTIRAMIENTO	800-700	C-Cl
VIBRACIÓN DE Tensión	1700-1650	C=N
VIBRACIÓN DE ESTIRAMIENTO	1650-1580	N-H
VIBRACIÓN DE ESTIRAMIENTO	1100	C-C

Tabla 6. *Análisis de los picos de resonancia magnética nuclear obtenido del CC-4-aminoantipirina-butilamina.*

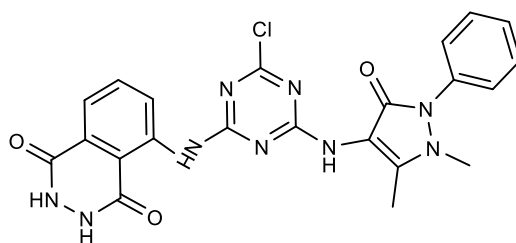
PICO (ppm)	ENLACE
8,03	N-H (4-aminoantipirina)
6,97	N-H (Butilamina)
7,09	C-H (Benceno)
7,87	C-H (Benceno)
2,19	CH ₃ (4-aminoantipirina)
2,25	CH ₃ (4-aminoantipirina)
3,71	CH ₂
1,59	CH ₂
0,41	CH ₃ (Butilamina)
1,31	CH ₂

El espectro IR de este compuesto disustituido muestra el estiramiento vibratorio característico de la amida a aproximadamente 3500-3200 cm⁻¹ del enlace N-H para el núcleo pirazólico de la 4-aminoantipirina; se observan corrimientos de estas bandas comparadas con el producto de partida monoderivado, señal de vibración estiramiento a 1650 cm⁻¹ del enlace C=O, corrimiento de la

banda vibración de tensión en ν 1700 -1650 cm^{-1} para el enlace C=N y la señal característica de vibración por estiramiento correspondiente al enlace C-Halógeno (Cl) en ν 800-700 cm^{-1} para el anillo de triazina. En la tabla 6 los datos registrados del espectro de resonancia nos muestran que el protón de amina aromática ($\delta = 8,03$ ppm; 1) sale a campo alto con respecto al compuesto monoderivado de partida (δ de 9,49 ppm), señal de N-H de la butilamina a $\delta = 7,09$ ppm; protones aromáticos del fenilo (unido al átomo de nitrógeno del anillo de pirazol), dieron señales a campo más bajo con respecto al monoderivado de partida, metilenos correspondientes a la butilamina a $\delta = 3,71$; 1,59 y 1,51 ppm y señal de metilo en 0,41 ppm, las señales de metilo correspondientes a la 4-aminoantipirina (2 señales) se registran en δ 2,19 y 2,22 ppm; a campos más bajos que el monoderivado de partida (δ 2,15 y 1,76 ppm).

4.1.2.2 Obtención de CC-luminol-4-aminoantipirina. (5-((4-cloro-6-((1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il) amino)-1,3,5-triazina -2-il) amino)-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona)

Figura 17. Di derivado CC-luminol-4-aminoantipirina.



En el procedimiento realizado se obtuvieron 0,295 g del compuesto, es un sólido de color amarillento, la doble sustitución tuvo un rendimiento del 50,2 %. Se realizó la caracterización de este compuesto mediante resonancia magnética nuclear (RMN) e infrarrojo (IR). Los espectros del compuesto se encontrarán en los apéndices A y B respectivamente. En la tabla 7 y 8 se encuentran los picos característicos del compuesto sintetizado (IR y RMN respectivamente)

Tabla 7. *Análisis de las bandas de espectro infrarrojo obtenido del CC-luminol-4-aminoantipirina.*

VIBRACIÓN	NÚMERO DE ONDA (cm ⁻¹)	GRUPO FUNCIONAL
VIBRACIÓN DE ESTIRAMIENTO	3325,28	C-H
VIBRACIÓN DE ESTIRAMIENTO	3425,58	N-H
VIBRACIÓN DE ESTIRAMIENTO	1643,35	C=O
VIBRACIÓN DE ESTIRAMIENTO	763,81	C-Cl
VIBRACIÓN DE TENSIÓN	1589,34	C=N
VIBRACIÓN DE ESTIRAMIENTO	3186,40	N-H (Hidrazida)
VIBRACIÓN DE ESTIRAMIENTO	1743,65	C=O (Amida)
VIBRACIÓN DE TENSIÓN	3741,90	N-H (Amina)

Tabla 8. *Análisis de los picos de resonancia magnética nuclear obtenido del CC-luminol-4-aminoantipirina.*

PICO (ppm)	ENLACE
11,9	N-H
8,89	N-H Luminol
8,73	C-H (Benceno) Luminol
7,48	C-H (Benceno) Luminol
7,69	C-H (Benceno) Luminol
9,49	N-H (4-aminoantipirina)
2,92	CH ₃
3,15	CH ₃
7,09-7,87	C-H (Benceno) 4-aminoantipirina

Se observa en la tabla 7 que el espectro IR de este compuesto disustituido muestra bandas de absorción medias en ν 3425 y 1643 cm⁻¹ atribuidas a la vibración de estiramiento del enlace N-

H y C=O, respectivamente, del grupo amida. Vibración de tensión en ν 1643cm^{-1} para el enlace C=N en núcleo pirazólico, estiramiento vibratorio característico de la amida del luminol a aproximadamente 3186 cm^{-1} del enlace N-H y la señal característica de vibración por estiramiento correspondiente al enlace C-Halógeno (Cl) en ν 763 cm^{-1} para el anillo de triazina. En la tabla 8 los datos registrados nos muestran en el espectro de protón, claramente una señal singlete ancha a campo bajo en δ alrededor de 11,9 ppm debido a un protón del grupo NH del fragmento amida de la 4-aminoantipirina, los protones aromáticos dieron señales múltiples similares también a campo bajo en el rango δ 8,64-7,51 ppm atribuidas a cinco protones de fenilo unidos a un átomo de nitrógeno del anillo de pirazol, igualmente se registran 2 señales correspondientes a grupos metilos en δ 2,19 y 3,11 ppm, con respecto a la di sustitución con luminol, el espectro de resonancia nos muestran que tanto el protón de amina aromática ($\delta = 8,89\text{ ppm}$; 1) como los de amida ($\delta = 11,19\text{ ppm}$; 2) están presentes además de tres protones aromáticos a campo alto comparado con el compuesto monoderivado respectivo a $\delta = 7,0\text{-}7,5\text{ ppm}$.

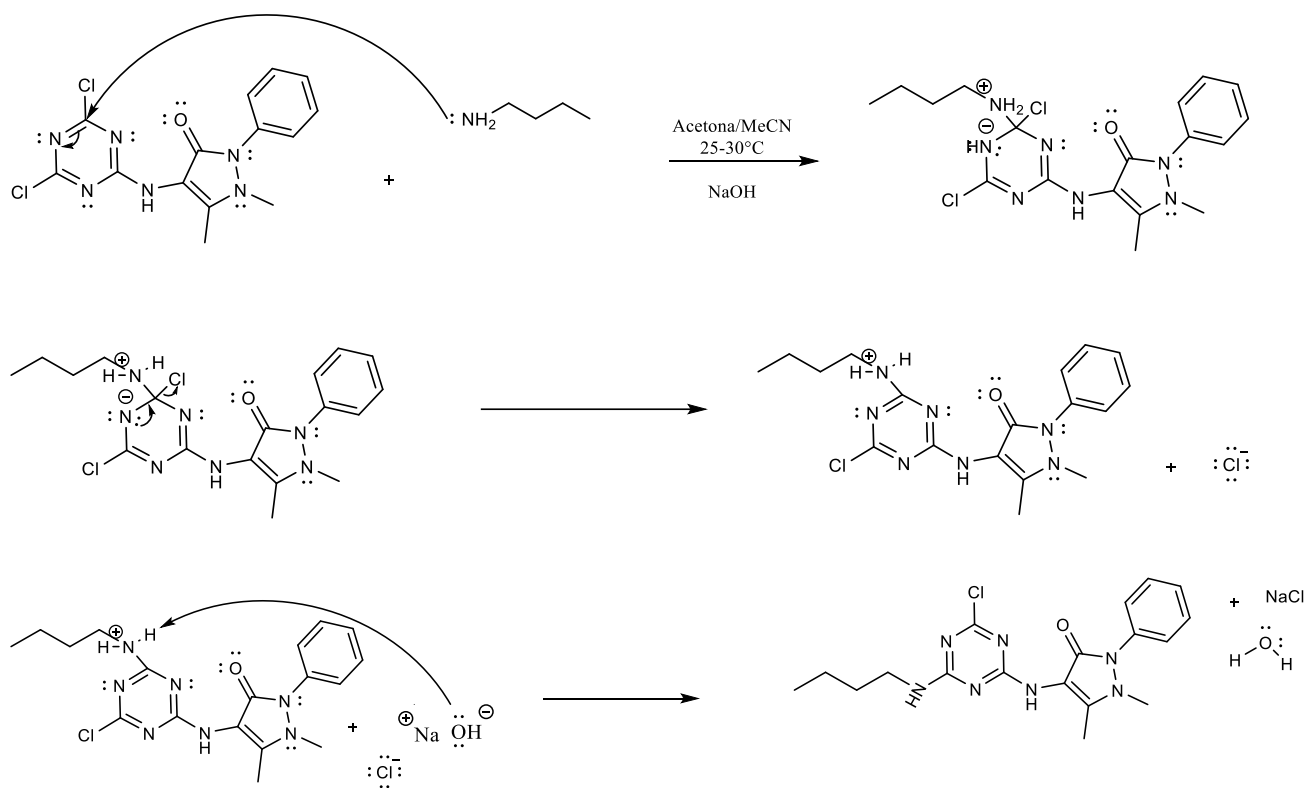
4.1.2.3 Mecanismo de reacción propuesto para la di sustitución del cloruro cianúrico.

En los esquemas 14 y 15 se muestran las reacciones de sustitución al monoderivado del CC-4-aminoantipirina con butilamina y luminol. La 4-aminoantipirina como amina donadora de electrones en la primera sustitución disminuye la reactividad del anillo de triazina para la di sustitución, por lo que para que se lleve a cabo la reacción, se debe suministrar energía al sistema (temperatura ambiente hasta 30 o 40 °C) y tiempos de reacción más prolongados, depende igualmente de los diferentes reactivos (nucleófilos) empleados. De hecho, depende del tipo de sustituyente que se inserte, el cual según su naturaleza puede modificar la reactividad de la molécula por efectos electrónicos de tipo inductivo o resonancia; como el caso de la butilamina que es un nucleófilo duro ya que es una molécula pequeña, está muy cargada y tiene una alta

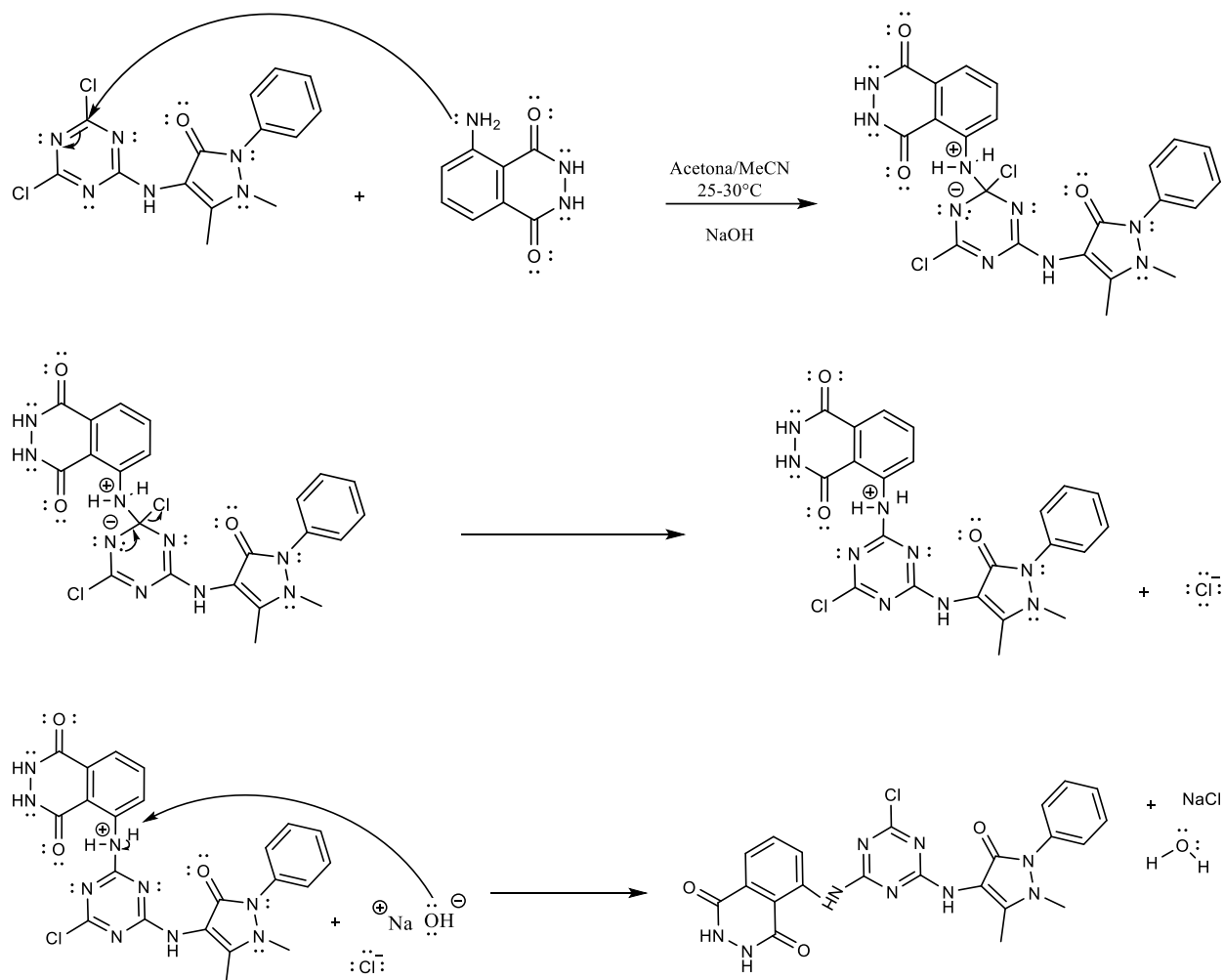
relación carga/radio y se ve reflejado en el rendimiento para esta reacción de di sustitución que fue del 70% en comparación con el luminol que es un nucleófilo blando porque es más grande, tiene menor electronegatividad y es polarizable y requiere más tiempo de reacción y un rendimiento menor del 50,2%.

El mecanismo de reacción sigue al igual que la monosustitución, una ruta de S_NAr de dos etapas (adición-eliminación) con cinética de segundo orden. En la primera etapa de la reacción, que es el paso determinante de la velocidad, el nucleófilo reacciona con la triazina y conduce a la formación de un carbanión estabilizado por resonancia (intermedio de Meisenheimer), seguido de una rápida eliminación del grupo saliente (segundo paso).

Esquema 14. Mecanismo de reacción propuesto para la di sustitución del CC-4-aminoantipirina y la *n*-butilamina



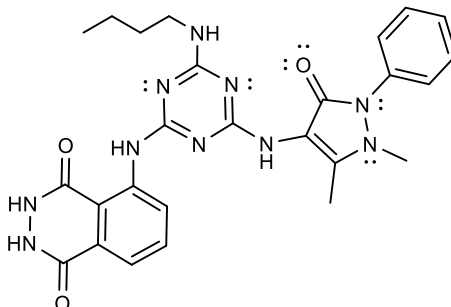
Esquema 15. Mecanismo de reacción propuesto para la di sustitución del CC-4-aminoantipirina y luminol (quimiosensor 1)



4.1.3 Triderivados de triazinas

4.1.3.1 Obtención de CC-4-aminoantipirina-butilamina-luminol. (5-((4-(butilamino)-6-((1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il) amino)-1,3,5 -triazin-2-il) amino)-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona)

Fig. 18. Triderivado CC-4-aminoantipirina-butilamina con luminol



En el procedimiento realizado se obtuvieron 0,352 g del compuesto, es un sólido de color blanco, la tri sustitución tuvo un rendimiento del 31,6 %. Se realizó la caracterización de este compuesto mediante resonancia magnética nuclear (RMN) e infrarrojo (IR). Los espectros del compuesto se encontrarán en los apéndices A y B respectivamente. En la tabla 9 y 10 se encuentran los picos característicos del compuesto sintetizado (IR y RMN respectivamente).

Tabla 9. Análisis de las bandas de espectro infrarrojo obtenido del CC-luminol-4-aminoantipirina-butilamina.

VIBRACIÓN	NUMERO DE ONDA (cm ⁻¹)	GRUPO FUNCIONAL
VIBRACIÓN DE ESTIRAMIENTO	3309,85	C-H
VIBRACIÓN DE ESTIRAMIENTO	3402,43	N-H
VIBRACIÓN DE ESTIRAMIENTO	1651,07	C=O
VIBRACIÓN DE TENSION	1620,21	C=N

VIBRACIÓN	NUMERO DE ONDA (cm^{-1})	GRUPO FUNCIONAL
VIBRACIÓN DE ESTIRAMIENTO	1558,48	N-H
VIBRACIÓN DE ESTIRAMIENTO	1134,14	C-C
VIBRACIÓN DE ESTIRAMIENTO	2962,66	N-H (Hidrazida)
VIBRACIÓN DE ESTIRAMIENTO	1674,21	C=O (Amida)
VIBRACIÓN DE Tensión	3441,01	N-H (Amina)

Tabla 10. *Análisis de los picos de resonancia magnética nuclear obtenido del CC-luminol-4-aminoantipirina-butilamina.*

PICO (ppm)	ENLACE
9,49	N-H (4-aminoantipirina)
6,44	N-H (Butilamina)
5,5-6-5	C-H (Benceno 4-aminoantipirina)
2,10	CH ₃ (4-aminoantipirina)
3,11	CH ₃ (4-aminoantipirina)
3,35	CH ₂
1,46	CH ₂
0,80	CH ₃ (Butilamina)
1,18	CH ₂
11,9	N-H (luminol)
8,89	N-H (luminol)
8,64	C-H (Benceno luminol)
6,30	C-H (Benceno luminol)
6,18	C-H (Benceno luminol)

Se observa en la tabla 9 que el espectro IR de este compuesto tri sustituido muestra bandas de absorción medias en ν 3402 y 1651 cm^{-1} atribuidas a la vibración de estiramiento del enlace N-H y C=O, respectivamente, del grupo amida. Vibración de tensión en ν 1620 cm^{-1} para el enlace C=N en núcleo pirazólico, estiramiento vibratorio característico de la amida del luminol a aproximadamente 3411 cm^{-1} del enlace N-H. En la tabla 10 los datos registrados nos muestran en el espectro de protón, los protones aromáticos dieron señales múltiples similares también a campo

bajo en el rango δ 6,5-7,5 ppm atribuidas a cinco protones de fenilo unidos a un átomo de nitrógeno del anillo de pirazol, igualmente se registran 2 señales correspondientes a grupos metilos en δ 2,10 y 3,11 ppm, con respecto a las señales con luminol, el espectro de resonancia nos muestran que tanto el protón de amina aromática ($\delta = 8,89$ ppm; 1) como los de amida ($\delta = 11,9$ ppm; 2) están presentes además tres protones aromáticos a $\delta = 8,64-7,65$ ppm, metilenos correspondientes a la butilamina a $\delta = 3,35; 1,46$ y $1,18$ ppm (señales a campo más alto con respecto al derivado disustituido) y señal de metilo en $0,80$ ppm para este nucleófilo en la tri sustitución.

4.1.3.2 Mecanismo de reacción propuesto para la tri sustitución del cloruro cianúrico.

Una vez que se ha producido la segunda sustitución, la reactividad del tercer átomo de cloro difiere a la de los dos primeros.

En el esquema 16 la tercera S_NAr depende exclusivamente del nucleófilo a introducir y el suministro de más energía (temperatura), incluso a reflujo para que se lleve a cabo la reacción, con aumentos en el tiempo de llevarse a cabo la sustitución, como lo evidencia el trabajo de Sharma y colaboradores (Anamika Sharma, et al. 2018), quienes exploraron de manera teórica y experimental los tres sitios ortogonales para la S_NAr en el cloruro cianúrico y el orden preferencial de incorporación de diferentes nucleófilos (como alcoholes, tioles y aminas).

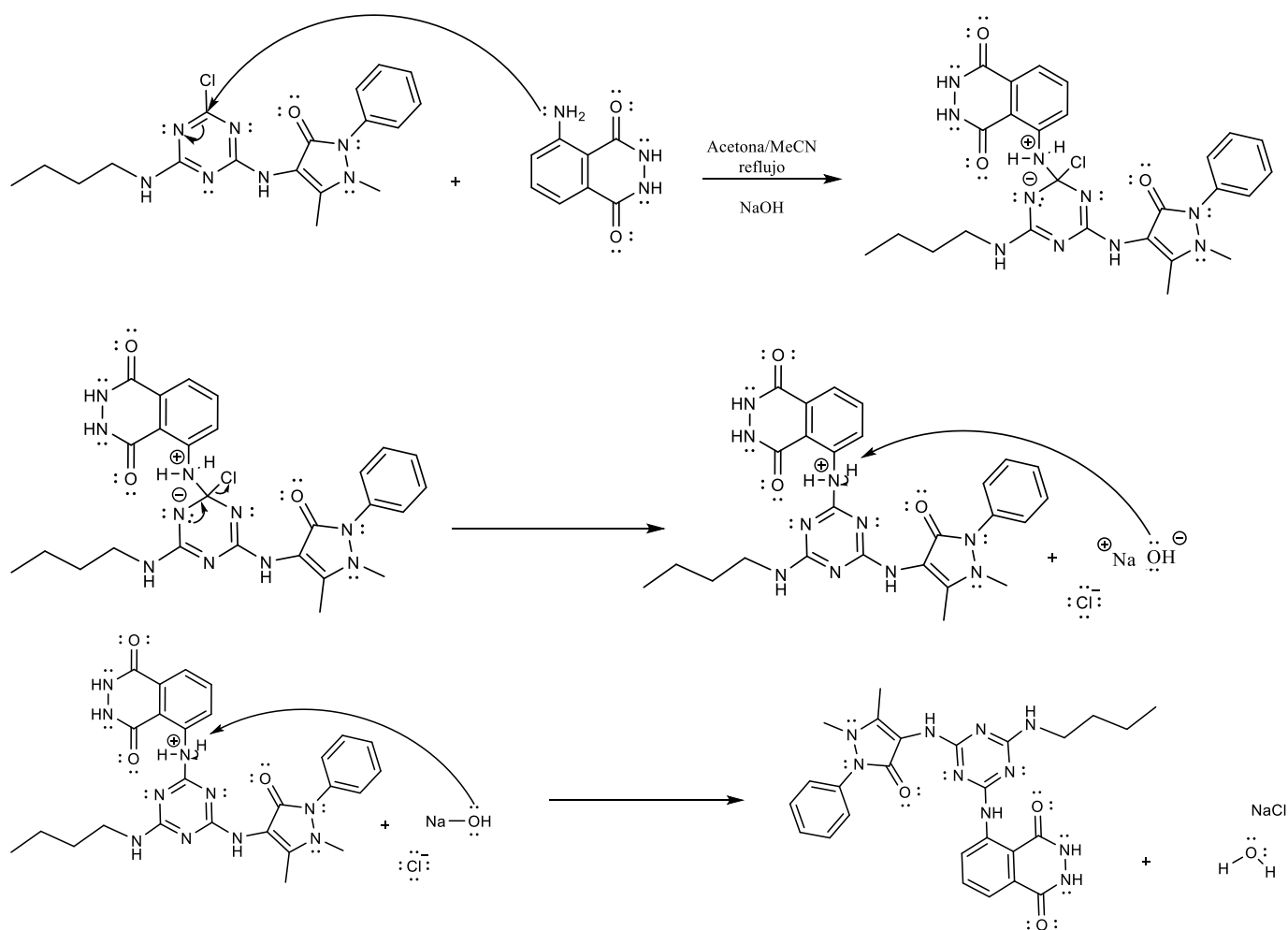
Estos efectos se pueden expresar en forma analítica mediante la ecuación de Hammett que se puede utilizar para calcular la "Hammett sigma", parámetro que cuantifica la influencia que tiene la presencia de un determinado sustituyente sobre la reactividad de la molécula.

Se sabe que el carácter básico del nucleófilo entrante que reemplaza al tercer cloro se debilita debido a los sustituyentes presentes en el CC del anillo de triazina a través de la pérdida

por extracción de electrones del enlace σ de un átomo de cloro y la ganancia de la donación electrónica del orbital π de los nucleófilos añadidos. (Blotny, G. 2006).

Situación que conlleva a la obtención de rendimientos bajos en esta tercera sustitución; como en nuestro caso del 31,6%

Esquema 16. Mecanismo de reacción propuesto para la tri sustitución del cloruro cianúrico.



4.2 Respuesta del quimiosensor fluorescente a los metales pesados.

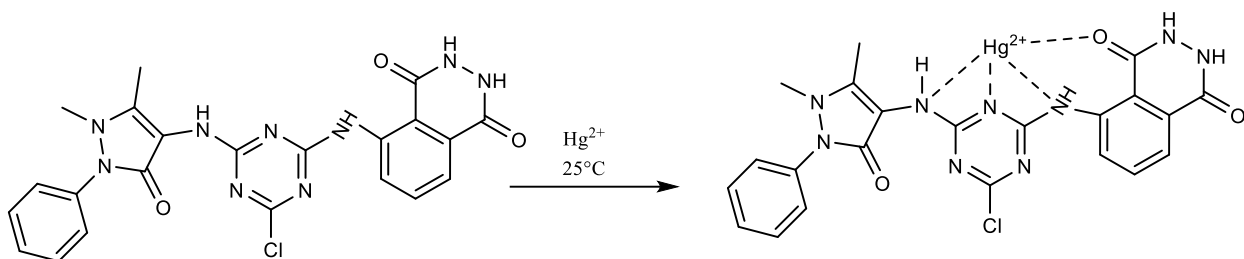
Entiéndase la definición de metal pesado referida a su alta densidad (4 g/cm^3 hasta 7 g/cm^3), tendencia a bioacumularse y biomagnificarse en organismos vivos provocando alto grado de toxicidad, contaminación y/o ecotoxicidad. (Rodríguez, D. 2017)

El estudio de los modos de enlace de los ligandos potencialmente multidentados proporciona varias rutas sintéticas para sintetizar materiales magnéticos, catalizadores y compuestos de modelos biológicos y en nuestro caso el uso del cloruro cianurico y sus posibles sustituciones como sensores químicos. Los ligandos que contienen nitrógeno y oxígeno exhiben una química de coordinación versátil y son capaces de formar complejos metálicos y moleculares que tienen excelentes propiedades estructurales y magnéticas.

En este trabajo la evaluación del quimiosensor 1 (producto de di sustitución nucleofílica aromática del monoderivado CC-Luminol con 4-aminoantipirina) y diferentes soluciones acuosas de iones metálicos, aprovecha la diferencia de electronegatividad entre el nitrógeno y el carbono, haciendo que los electrones en el anillo de triazina se ubiquen en las proximidades de los centros de nitrógeno que permiten la coordinación con los iones metálicos, como se observa en los esquemas 17 a 20 para los diferentes iones metálicos ensayados en este trabajo.

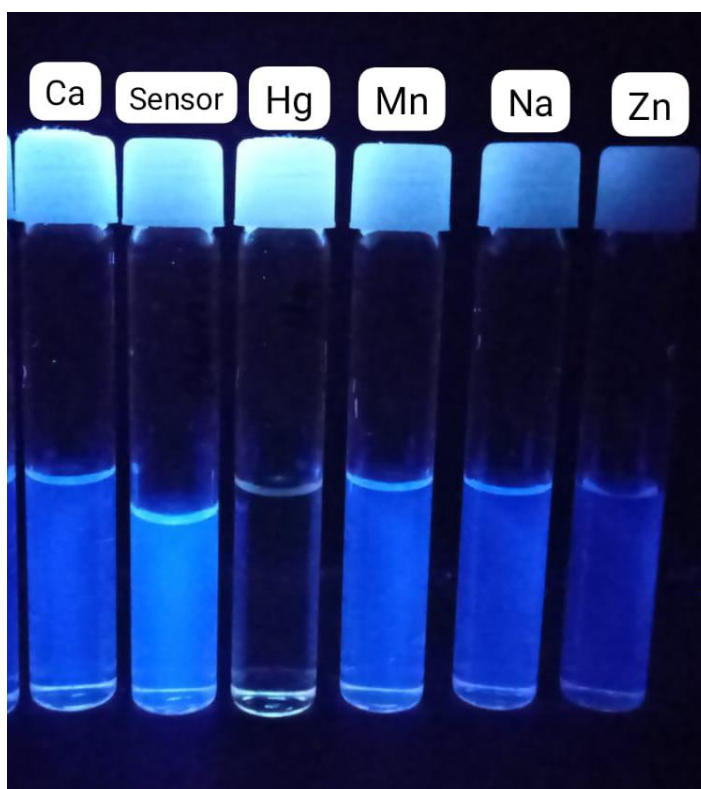
4.2.1 Mercurio (Hg)

Esquema 17. *Mecanismo de acomplejación del quimiosensor con el Hg^{2+}*



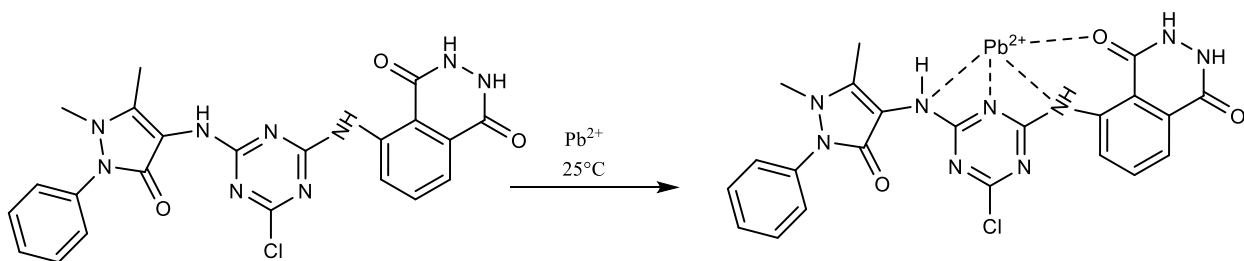
Como podemos observar en la figura 19 el quimiosensor en solución con metales no pesados mantiene su fluorescencia, pero al agregarle una solución de mercurio, este abate la fluorescencia por completo, la solución del quimiosensor con el metal pesado se encuentra en el centro de la figura.

Figura 19. Solución de Hg^{2+} [1N] abate la fluorescencia de la solución del quimiosensor (CC-4-aminoantipirina-luminol)



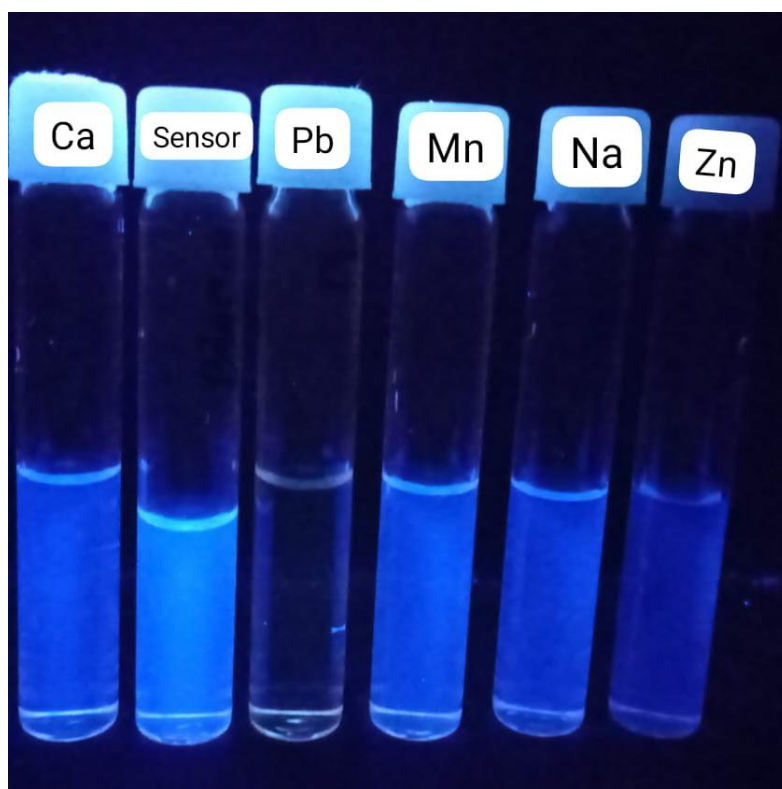
4.2.2 Plomo (Pb)

Esquema 18. Mecanismo de acomplejación del quimiosensor con Pb^{2+}



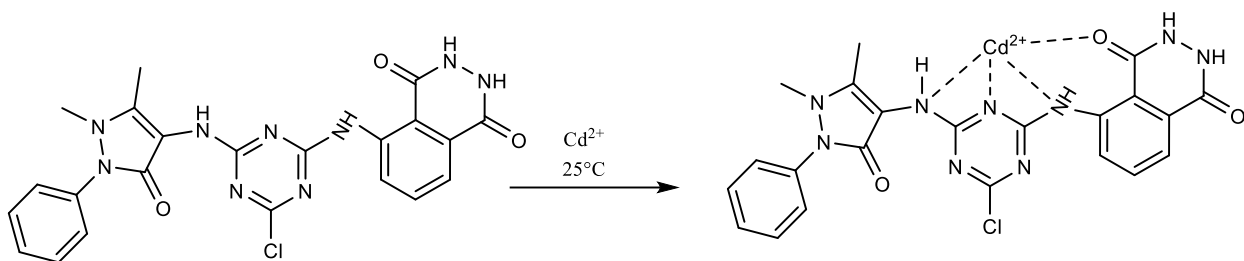
En la figura 20 observamos que al igual que sucede con el Hg, el plomo abate completamente la fluorescencia. La solución del Pb^{2+} tenía una concentración de 1N.

Figura 20. Solución de Pb^{2+} [1N] abate la fluorescencia de la solución del quimiosensor (CC-4-aminoantipirina-luminol)



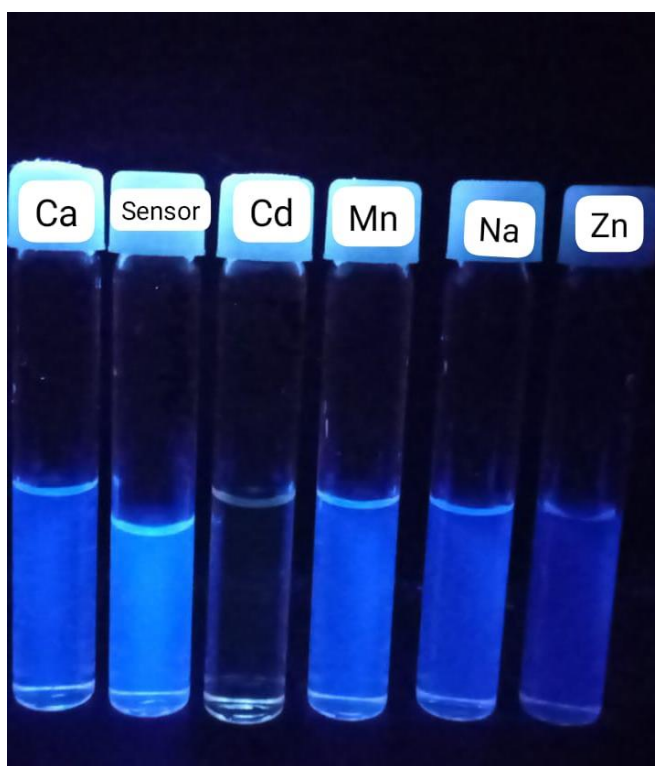
4.2.3 Cadmio (Cd)

Esquema 19. Mecanismo de acomplejación del quimiosensor con Cd^{2+}



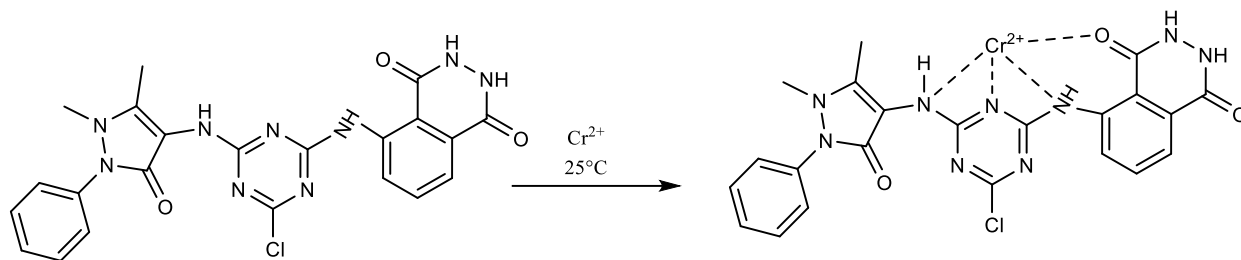
De igual forma, el Cadmio al acomplejarse con el quimiosensor en solución abate la fluorescencia que este último presenta como podemos observar en la figura, así como el Pb^{2+} y el Hg^{2+} . La concentración de la solución de Cd^{2+} fue de 1N.

Figura 21. Solución de Cd^{2+} [1N] abate la fluorescencia de la solución del quimiosensor (CC-4-aminoantipirina-luminol)



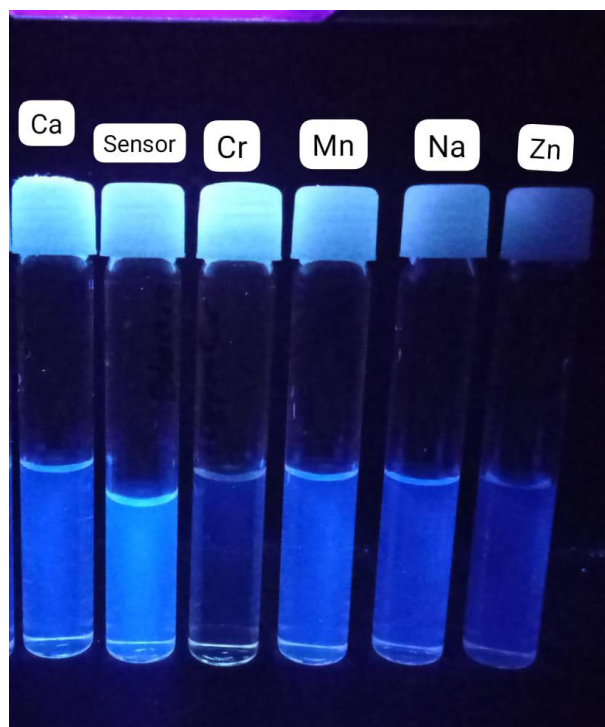
4.2.4 Cromo (Cr)

Esquema 20. Mecanismo de acomplejación del quimiosensor con Cr^{2+}



De todos los metales pesados analizados el Cr^{2+} fue el metal que menor capacidad de abatimiento de fluorescencia tiene, esto lo podemos observar en la figura 22, al comparar podemos ver que la solución presenta bastante poca fluorescencia a comparación de los demás metales pesados analizados.

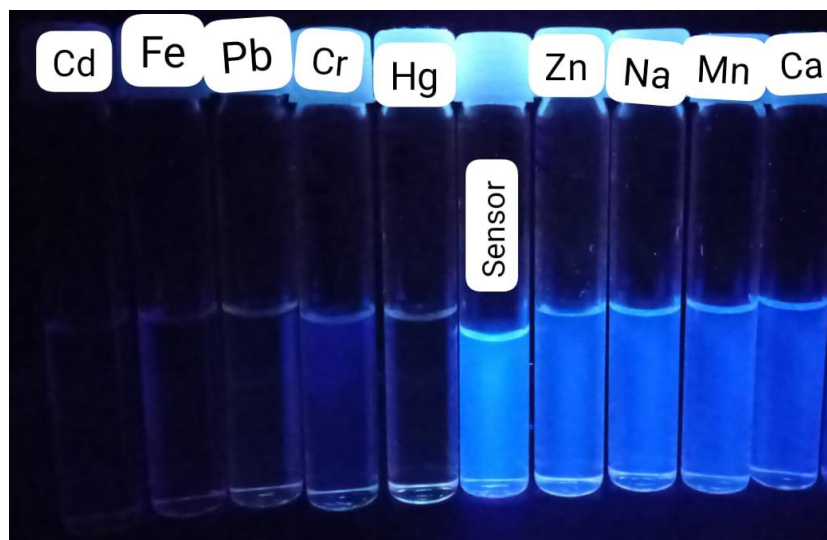
Figura 22. Solución de Cr^{2+} [1N] abate la fluorescencia de la solución del quimiosensor (CC-4-aminoantipirina-luminol)



Es importante mencionar que las pruebas con los metales fueron realizadas con concentraciones de 1N en todas las soluciones de los metales y el quimiosensor tenía una concentración de $50\mu\text{M}$. El quimiosensor fue disuelto en agua y presenta fluorescencia por si solo

y solo cuando se le agregan metales pesados, su fluorescencia desaparece, situación que no ocurre con los demás metales mostrados a continuación en la figura 23.

Fig 23. Prueba Cualitativa de fluorescencia con 9 metales. En orden de izquierda a derecha: Cd, Fe, Pb, Cr, Hg, Sln quimiosensor, Zn, Na, Mn y Ca.



Nuestro quimiosensor 1 (producto de di sustitución nucleofílica aromática del monoderivado CC-Luminol con 4-aminoantipirina), al tener incorporado el luminol como componente fluoróforo en esta di sustitución, presentó una emisión fluorescente en el estado libre, la cual se ve disminuida considerablemente por complejación a alguno de los metales de estudio, efecto conocido comúnmente como *turn off* o *switching off*, el cual fue descrito en el marco teórico de este trabajo.

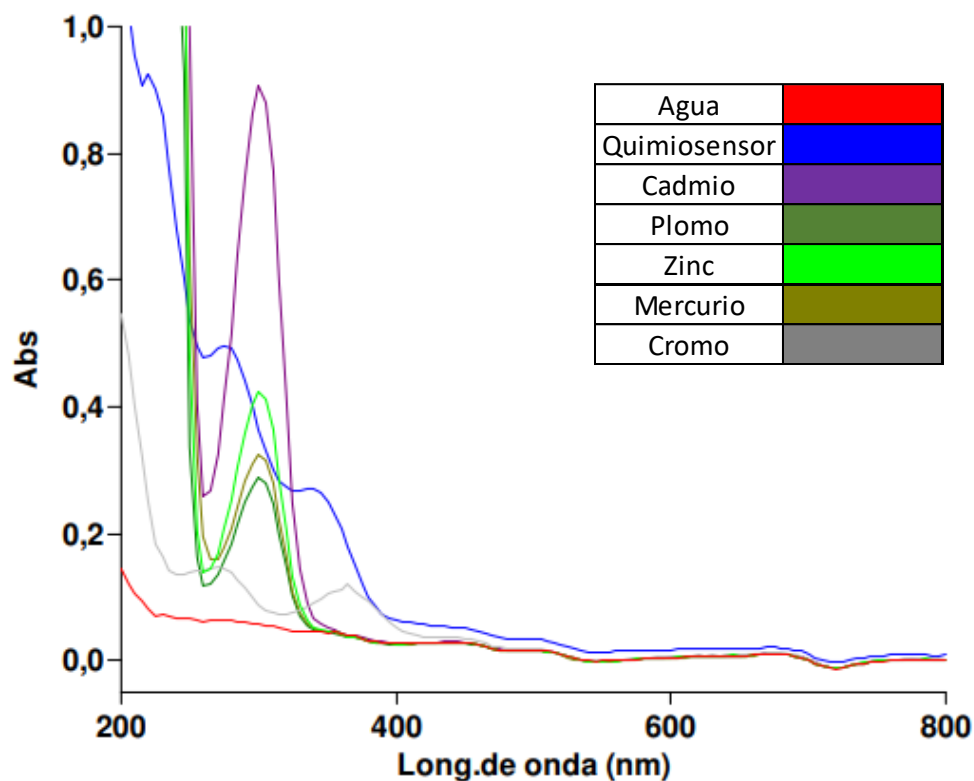
Sabemos que los complejos de metales de organotransición con ligandos donantes de O y N han atraído una atención considerable debido a que a menudo muestran estructuras, reactividades y propiedades fisicoquímicas significativamente diferentes de las de los complejos con otros ligandos donantes. Con nuestro trabajo y desde la perspectiva de la química de coordinación, el beneficio de usar iones de metales de transición es que la forma de la unidad de construcción de coordinación se puede controlar eligiendo correctamente las geometrías de coordinación de estos

iones metálicos. Luego, se puede obtener una geometría más específica al unir cuidadosamente los sustituyentes funcionales adecuados a los ligandos, que actuarán como conectores intramoleculares y/o intermoleculares. Por lo tanto, y como perspectiva de nuestro trabajo los posibles ensamblajes supramoleculares que se puedan plantear con nuestras moléculas sintetizadas híbridas inorgánicas-orgánicas con topologías de red inusuales deberían ser accesibles a través de interacciones no covalentes, es decir, enlaces H e interacciones π

4.3 Caracterización

4.3.1 Espectro Uv-vis de iones metálicos (Cd^{2+} , Pb^{2+} , Hg^{2+} y Cr^{2+}) en solución acuosa con el quimiosensor.

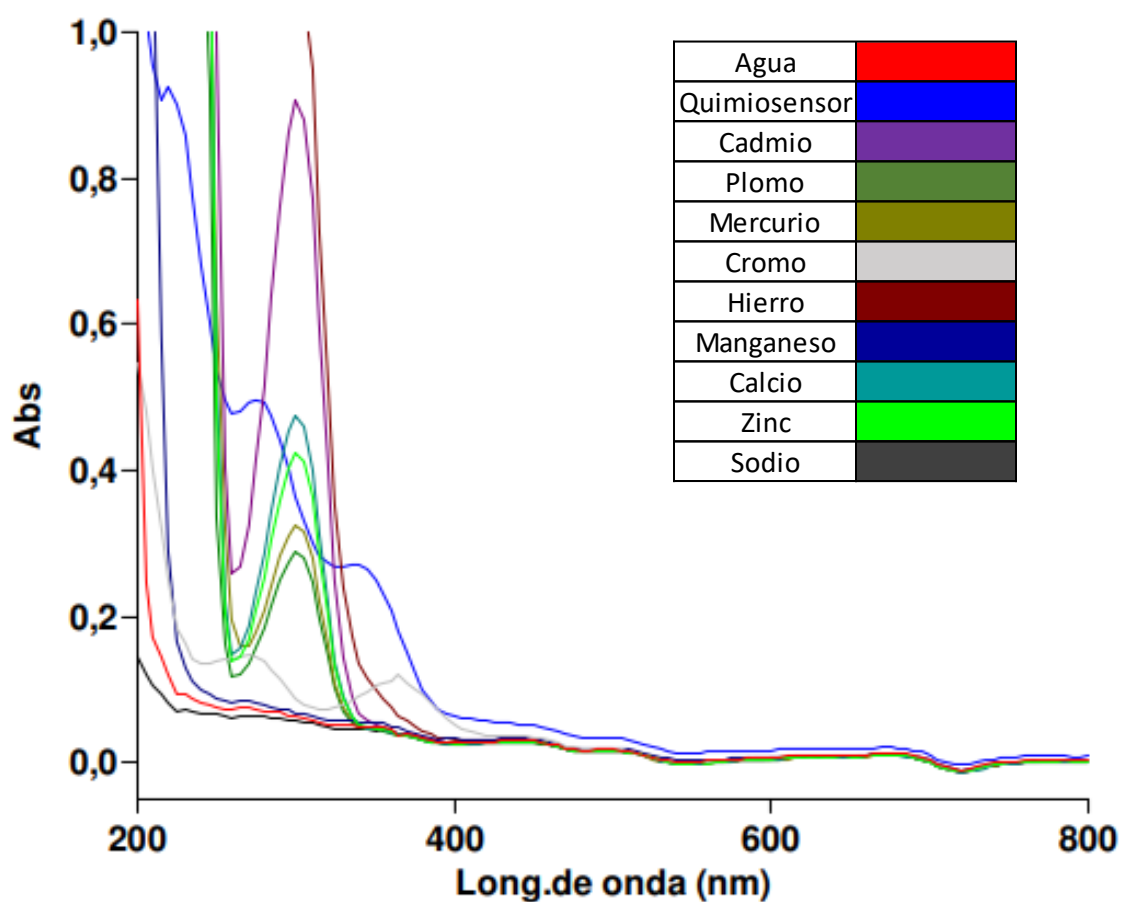
Figura 24. Espectro Uv-vis de iones metálicos (Cd^{2+} , Pb^{2+} , Hg^{2+} , Fe^{2+} y Cr^{2+}) en solución acuosa con el quimiosensor (CC-4-aminoantipirina-luminol)



Se observa que el espectro del quimiosensor (línea azul en la figura) tiene dos crestas características, una en 350nm y otra en 300nm. Si se observan los espectros de los metales pesados se observa mayor absorbancia a excepción del cromo que tiene una disminución de absorbancia, además del claro corrimiento que tienen los metales Cd, Hg y Pb hacia una longitud de onda menor en ambas crestas, la segunda cresta no aparece en la gráfica a consecuencia de la concentración de estas soluciones.

4.3.2 Espectro Uv-vis de todos los metales probados con el quimiosensor.

Figura 25. Espectro Uv-vis de todos los metales probados con el quimiosensor.



En este espectro se puede apreciar de mejor manera como los metales no pesados tienen un comportamiento totalmente diferente a los metales pesados. Los metales como el sodio, calcio o manganeso tienen un espectro parecido al quimiosensor pero con mucha menor intensidad (absorbancia). Los metales pesados tienen un corrimiento hacia una longitud de onda más baja (aproximadamente 300nm) en su primer cresta, la segunda cresta que debería aparecer se sale por completo de la gráfica. Normalmente la absorbancia aumenta con los metales pesados, mientras que con los metales no pesados disminuye.

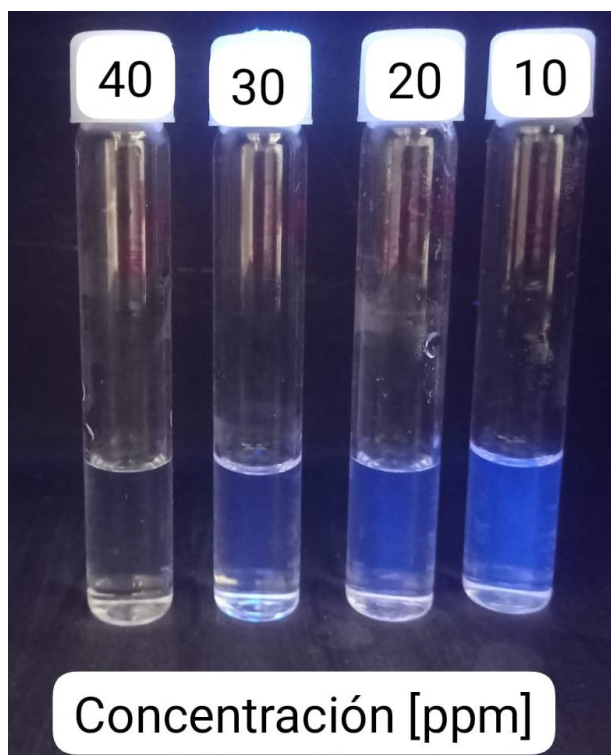
Los espectros UV-Vis de las soluciones metálicas con el quimiosensor 1 se registran en agua y se caracterizan por varias regiones espectrales. Las bandas de absorción en la región de 260 y 285 nm están centradas en el ligando quimiosensor (CC-4-aminoantipirina-luminol) debido a las transiciones $\pi-\pi^*$. El hombro a 300 nm para las soluciones quimiosensor-iones metálicos se debe a una transición d-d y las bandas de baja energía a 341, 384 y 389 nm se asignan a transiciones de transferencia de carga de metal a ligando (MLCT).

4.4 Límite de detección del quimiosensor.

Los límites de detección varían para cada metal pesado. El límite de detección se dará como un rango donde el quimiosensor deja de ser sensible a ciertas concentraciones de los metales específicos.

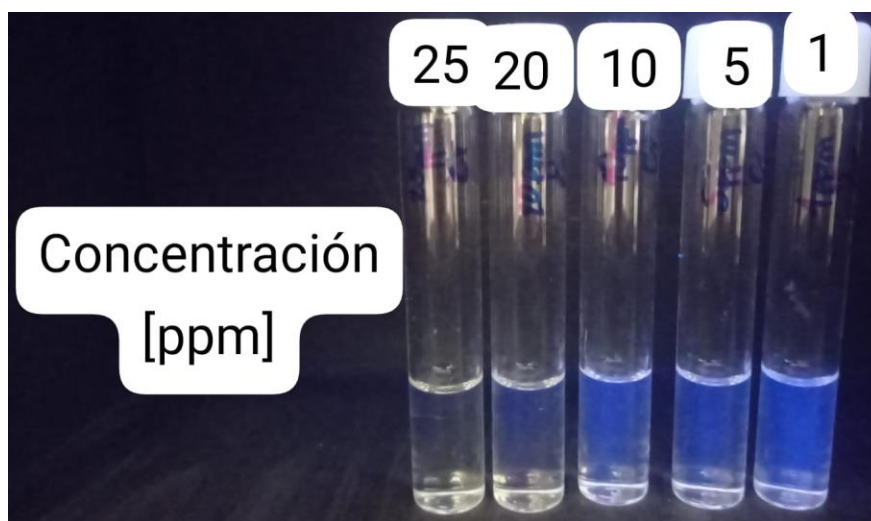
Para el Hg^{2+} el límite de detección está entre 40 y 30 ppm, en este rango de concentración de mercurio, deja de abatir la fluorescencia del quimiosensor.

Figura 26. Límite de detección para el Hg^{2+} con el sensor CC-luminol-4-aminoantipirina.



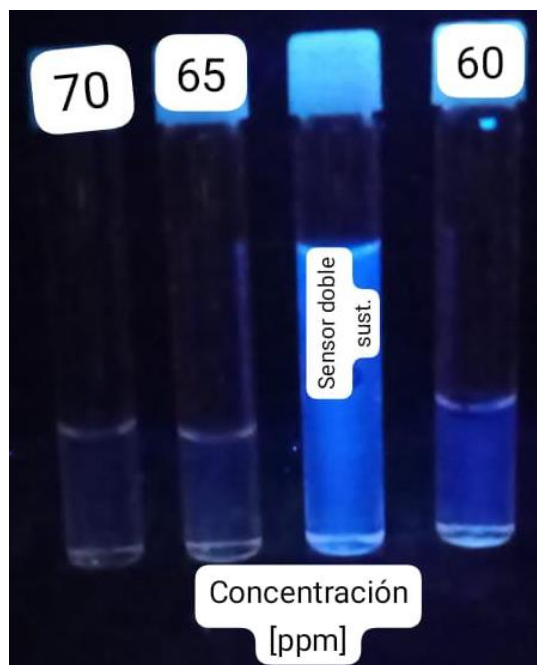
Para el Cr^{2+} el límite de detección está entre 20 y 10 ppm, en este rango de concentración de cromo, ya no abate la fluorescencia del quimiosensor.

Figura 27. Límite de detección para el Cr^{2+} con el sensor CC-luminol-4-aminoantipirina.



Para el Pb^{2+} y el Cd^{2+} el rango de límite de detección es el mismo, entre 70 y 60 ppm ninguno de los dos metales a estas concentraciones abate la fluorescencia del quimiosensor.

Figura 28. Límite de detección para el Cd^{2+} y el Pb^{2+} con el sensor CC-luminol-4-aminoantipirina.



Las concentraciones que las soluciones de metales pesados deben tener para que el quimiosensor sea sensible son bastante altas teniendo en cuenta que en el decreto 475 de 1998 se establecen valores de concentración de estos metales en agua potable bastante bajos, siendo estos de 0.003 ppm para Cd, 0.001 ppm para Hg, 0.01 ppm para Pb y 0.01 ppm para Cr.

Tabla 11. Límite de detección del quimiosensor (CC-4-aminoantipirina-luminol)

LÍMITE DE DETECCIÓN		
METAL PESADO	Rango (concentración ppm)	Límite máx. permitido por la ley en agua (ppm)
MERCURIO (Hg)	40-30	0,001
PLOMO (Pb)	70-60	0,01
CADMIO (Cd)	70-60	0,003
CROMO (Cr)	20-10	0,01

5. Conclusiones

- Se realizó la síntesis de compuestos tipo triazina (derivados del cloruro cianurico; mono, di y trisustituido); obteniéndose un quimiosensor (producto de disustitución nucleofílica aromática del monoderivado CC-Luminol con 4-aminoantipirina) específico para la detección por fluorescencia de algunos iones metálicos en solución.
- La caracterización molecular realizada por medio de Espectroscopía Infrarroja, Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear, Espectroscopia Ultravioleta-Visible a los compuestos sintetizados en este trabajo sirvió para garantizar su formación mediante las señales observadas en resonancia magnética nuclear de protón (^1H -RMN), identificación de los grupos funcionales (IR), bandas de absorción características de los compuestos puros y de estos con la posible acomplejacion con los iones metálicos de estudio (UV-Vis)
- El quimiosensor obtenido es selectivo para los metales pesados Hg^{2+} , Pb^{2+} , Cd^{2+} y Cr^{2+} ya que estos iones en solución abaten la fluorescencia que presenta el quimiosensor. El espectro UV-Vis de estas soluciones tienen un corrimiento hacia longitudes de onda menores y también presentan una señal más fuerte a comparación de solo el quimiosensor.
- Los límites de detección del quimiosensor con las soluciones de los metales pesados fueron bastante altos a comparación de las concentraciones máximas que permite la ley colombiana en solución acuosa. La sensibilidad del sensor depende del ion metálico puesto que cada metal pesado tiene un límite de detección diferente a excepción de Cd y Pb.

6. Recomendaciones

- Sintetizar compuestos de coordinación con el quimiosensor disustituido de estudio para reafirmar la acomplejacion de este con metales.
- Realizar estudios de eco-toxicidad de los compuestos sintetizados en este trabajo en solución con el uso de indicadores (por ejemplo, con bulbos de cebolla morada (*Allium cepa*) y semillas de repollo (*Brassica oleracea*)) para elaborar una evaluación del impacto ambiental de estos compuestos.
- Realizar caracterización completa de los compuestos sintetizados en este trabajo que incluyan Espectroscopia de Fluorescencia para el estudio de rendimientos cuánticos de fluorescencia de las moléculas estudiadas en diversos solventes, Resonancia Magnética Nuclear de carbono (^{13}C -RMN), Espectrometría de masas, difracción de rayos X de los complejos que se puedan lograr obtener.
- Sintetizar compuestos de triazinas con diferentes nucleófilos (alcoholes, tioles) y la incorporación fluoróforos (cumarinas, curcuminas, BODIPYs, cianinas, entre otros) y realizar el estudio de que nucleófilos y fluoróforos favorecen el uso de estos compuestos como quimiosensores y para otras aplicaciones.

Referencias

- A. Lace, J. Cleary, (2021). A review of microfluidic detection strategies for heavy metals in water, *Chemosensors.*, 9, 60, 1-26. DOI: <https://doi.org/10.3390/chemosensors9040060>
- Asmamaw T. (2018). CYCLOTRIMERIZATION OF NITRILES WITH α -HETEROATOMS CATALYZED BY USING TUNGSTEN AND MOLYBDENUM BRONZES. Pag 4-5. URI: <https://hdl.handle.net/11244/8074>
- Ayman El-Faham, (2016). sym-Trisubstituted 1,3,5-Triazine Derivatives as Promising Organic Corrosion Inhibitors for Steel in Acidic Solution,, *Molecules.* 21, 436, 1-11. DOI: 10.3390/molecules21040436.
- Bansod, B.; Kumar, T.; Thakur, R.; Rana, S.; Singh, I. A review on various electrochemical techniques for heavy metal ions detection with different sensing platforms. *Biosens. Bioelectron.* 2017, 94, 443–455. DOI: 10.1016/j.bios.2017.03.031.
- Blotny G., (2006). Recent applications of 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine and its derivatives in organic synthesis., *Tetrahedron* 62 9507–9522. DOI: 10.1002/chin.200651255
- Blotny, G. (2006). Recent applications of 2, 4, 6-trichloro-1, 3, 5-triazine and its derivatives in organic synthesis. *Tetrahedron* 62, 9507–9522. doi: 10.1016/j.tet.2006.07.039.
- Bui The Huy. (2022). Recent advances in turn off-on fluorescence sensing strategies for sensitive biochemical analysis - A mechanistic approach., *Microchemical Journal.*, 179, 10751, 1-16. ISSN 0026-265X, <https://doi.org/10.1016/j.microc.2022.107511>.
- Callan JF, de Silva AP, Magri DC. (2005). Luminescent sensors and switches in the Early 21st century. *Tetrahedron.* 61, 8551-8588. DOI: 10.1016/j.tet.2005.05.043
- Carofiglio. T.; Varotto. A.; Tonellato. U. (2004) One-Pot Synthesis of Cyanuric Acid-Bridged Porphyrin–Porphyrin Dyads., *J. Org. Chem.* 69, 8121. <https://doi.org/10.1021/jo048713d>

- D. Cao, Z. Liu, P. Verwilt, S. Koo, P. Jangili, J.S. Kim, W. Lin, (2019). Coumarin-based small-molecule fluorescent chemosensors, *Chem. Rev.* 119, 10403–10519. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00145>
- D. Sadananda, A.M.M. Mallikarjunaswamy, C.N. Prashantha, R. Mala, K. Gouthami, L. Lakshminarayana, L.F.R. Ferreira, M. Bilal, A. Rahdar, S.I. Mulla, (2022). Recent development in chemosensor probes for the detection and imaging of zinc ions: a systematic review, *Chem. Pap.* 76 5997–6015. <https://doi.org/10.1007/s11696-022-02284-z>
- Dawid Maliszewski and Danuta Drozdowska., (2022). Recent Advances in the Biological Activity of s-Triazine Core Compounds., *Pharmaceuticals.* 15, 221. 1-19. DOI: 10.3390/ph15020221
- Deepa S., Venkatesan R., Jayalakshmi S., Priya M., Seong-Cheol Kim., (2023). Recent advances in catalyst-enhanced luminol chemiluminescence system and its environmental and chemical Applications., *Journal of Environmental Chemical Engineering* 11, 109853, 1-15. ISSN 2213-3437, <https://doi.org/10.1016/j.jece.2023.109853>.
- Disasa D. (2010). Templates synthesis and characterization of Ni (II) complex derived from 4-phenoxy – 2,6 – dichloro-s-triazin and 2,4-dinitro phenylhydrazine. Pag 2-4. URI: <http://etd.aau.edu.et/handle/123456789/1050>.
- Elosua, C.; de Acha, N.; Lopez-Torres, D.; Matias, I.R.; Arregui, F.J. Luminescent Optical Fiber Oxygen Sensor following Layer-by-layer Method. *Procedia Eng.* 2014, 87, 987–990. DOI: 10.1016/j.proeng.2014.11.324.
- E.M. McConnell, J. Nguyen, Y. Li, (2020). Aptamer-based biosensors for environmental monitoring, *Front. Chem.* 8, 1-24. DOI: <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00434>

- Gang Zhao, Binyuan Guo, Gang Wei, Shanyi Guang, Zhengye Gu, Hongyao Xu, (2019). A novel dual-channel Schiff base fluorescent chemo-sensor for Zn^{2+} and Ca^{2+} recognition: Synthesis, mechanism and application, *Dyes and Pigments*, Volume 170, 107614, ISSN 0143-7208, <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2019.107614>.
- H. Wang, H. Su, N. Wang, J. Wang, J. Zhang, J.-H. Wang, W. Zhao, (2021). Recent development of reactional small-molecule fluorescent probes based on resorufin., *Dyes Pigments* 191, 109351, 1-22. ISSN 0143-7208, <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2021.109351>.
- Huiyu Niu, (2023). Photoinduced electron transfer (PeT) based fluorescent probes for cellular imaging and disease therapy., *Chem. Soc. Rev.* 52, 2322-2357. DOI: <https://doi.org/10.1039/D1CS01097B>
- Huthmacher, K.; Most, D., (2006). Cyanuric Acid and Cyanuric Chloride. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 7th ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, V 11., 1-21. DOI: https://doi.org/10.1002/14356007.a08_191
- J. J. Celestina, L. Alphonse, P. Tharmaraj, C.D. Sheela., (2019) *Journal of Science: Advanced Materials and Devices.*, 4, 237-244.
- J. Jone Celestina , P. Tharmaraj, A. Jeevika y C.D. Sheela, (2019). Novel triazine-based colorimetric and fluorescent sensor for highly selective detection of Al^{3+} ., *Journal of Science: Advanced Materials and Devices.*, 4, 2, 237-244. ISSN 2468-2179, <https://doi.org/10.1016/j.jsamd.2019.05.001>.
- J.F. Chen, Q. Lin, Y.M. Zhang, H. Yao, T.B. Wei, (2017). Pillararene-based fluorescent chemosensors: recent advances and perspectives, *Chem. Commun.* 53, 13296–13311. DOI: <https://doi.org/10.1039/C7CC08365C>

- Jone Celestina, P. Tharmaraj, A. Jeevika y C.D. Sheela., (2020). Fabrication of triazine based colorimetric and electrochemical sensor for the quantification of Co^{2+} ion. *Microchemical Journal*, 155, 104692, 1-9. ISSN 0026-265X, <https://doi.org/10.1016/j.microc.2020.104692>.
- L. Wu, J. Liu, P. Li, B. Tang, T.D. James, (2021). Two-photon small-molecule fluorescence-based agents for sensing, imaging, and therapy within biological systems, *Chem. Soc. Rev.* 50, 702–734. DOI: <https://doi.org/10.1039/D0CS00861C>
- Liu Hu; et al., (2022). Synthesis of novel triazine-quinoline-appended naphthalimide sensors for Hg(II) recognition and their structure-activity relationship. *Dyes and Pigments*. Volume 199, March, 110048-11053. ISSN 0143-7208, <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2021.110048>.
- Liu, C.-W.; Tsai, T.-C.; Osawa, M.; Chang, H.-C.; Yang, R.-J. Aptamer-based sensor for quantitative detection of mercury (II) ions by attenuated total reflection surface enhanced infrared absorption spectroscopy. *Anal. Chim. Acta* 2018, 1033, 137–147. DOI: [10.1016/j.aca.2018.05.037](https://doi.org/10.1016/j.aca.2018.05.037).
- Liu, Y.; Ouyang, Q.; Li, H.; Chen, M.; Zhang, Z.; Chen, Q. Turn-On Fluorescence Sensor for Hg^{2+} in Food based on FRET between Aptamers-Functionalized Upconversion Nanoparticles and Gold Nanoparticles. *J. Agric. Food Chem.* 2018, 66, 6188–6195. DOI: [10.1021/acs.jafc.8b00546](https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b00546).
- M. Ghiyasiyan-Arani, M. Salavati-Niasari, S. Naseh, (2017). Enhanced photodegradation of dye in waste water using iron vanadate nanocomposite; ultrasound-assisted preparation and characterization, *Ultrason. Sonochem.* 39, 494–503. ISSN 1350-4177, <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2017.05.025>.

- M.A. Islam, M.J. Ahmed, W.A. Khanday, M. Asif, B.H. Hameed, (2017). Mesoporous activated carbon prepared from NaOH activation of rattan (*Lacosperma secundiflorum*) hydrochar for methylene blue removal, *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 138, 279–285. ISSN 0147-6513, <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2017.01.010>.
- M.K. Goshisht, G.K. Patra, N. Tripathi, (2022). Fluorescent Schiff base sensors as a versatile tool for metal ion detection: strategies, mechanistic insights, and applications, *Mater. Adv.* 3, 2612-2669. DOI: <https://doi.org/10.1039/D1MA01175H>
- Ma, Xuelin, et al. (2020). Triazine Derivative for Fluorescence Sensing of Zr^{4+} , Fe^{3+} Ions and Acetone. *Chin. J. Org. Chem.* 40, 1745-1751. DOI: 10.6023/cjoc201912007
- Mario J. F. Calvete, (2020). Multifunctionalization of cyanuric chloride for the stepwise synthesis of potential multimodal imaging chemical entities., *Arabian Journal of Chemistry.*, 13, 1, 2517-2525. ISSN 1878-5352, <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2018.06.005>.
- Mooibroek, T.J.; Gamez, P. *Inorg. Chim. Acta.* (2007), 360-381
- Moral, M.; Ruiz, A.; Moreno, A.; Díaz-Ortiz, A.; López-Solera, I.; de la Hoz, A.; Sánchez-Migallón, (2010). Microwave-assisted synthesis of pyrazolyl bistriazines., *Tetrahedron* 66, 121.). <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.11.028>. ISSN 0040-4020
- Muhammed Abdalhasan Shallal., (2021). Synthesis and Characterization of New 1,3,5-Triazine Derivatives Based on Benzene Ring., *Egypt. J. Chem.* Vol. 64, No. 12 pp. 7201 – 7208. DOI: 10.21608/EJCHEM.2021.76395.3737
- N. Garg, A. Deep, A.L. Sharma, (2022). Recent trends and advances in porous metal- organic framework nanostructures for the electrochemical and optical sensing of heavy metals in

- water, Crit. Rev. Anal. Chem., 1–25. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408347.2022.2106543>
- N. Ullah, M. Mansha, I. Khan, A. Qurashi, (2018). Nanomaterial-based optical chemical sensors for the detection of heavy metals in water: Recent advances and challenges, TrAC-Trends Anal. Chem., 100, 155–166. ISSN 0165-9936, <https://doi.org/10.1016/j.trac.2018.01.002>.
- N.S. Patil, R.B. Dhake, M.I. Ahamed, U. Fegade, (2020). A mini review on Organic chemosensors for cation recognition., J. Fluor. 30, 1295–1330. <https://doi.org/10.1007/s10895-020-02554-7>
- Nosrat Mahmoodi, Hadiseh Yazdani Nyaki y Meysam Pasandideh Nadamani., (2020). Design and Synthesis of New Tripod-Chromogenic Sensor Based on S-Triazine and Thiazolidine-2,4-Dione Ring (TCST) for Naked-Eye Detection of Li-Ions. SSRN., 367158, 1-19. DOI: <https://doi.org/10.1139/cjc-2020-0366>.
- Orgel, L. E. (2012). Introducción a la Química de los Metales de Transición. Reverte.
- P. Devi, P. Rajput, A. Thakur, K.-H. Kim, P. Kumar, (2019). Recent advances in carbon quantum dot-based sensing of heavy metals in water, TrAC-Trends Anal. Chem. 114, 171–195. ISSN 0165-9936, <https://doi.org/10.1016/j.trac.2019.03.003>.
- P. Khan, D. Idrees, M.A. Moxley, J.A. Corbett, F. Ahmad, G.V. Figura, W.S. Sly, A. Waheed, M.I. Hassan, (2014). Luminol-based chemiluminescent signals: Clinical and non-clinical application and future uses, Appl. Biochem. Biotechnol. 173, 333–355. doi: 10.1007/s12010-014-0850-1.
- P. Samanta, S. Let, W. Mandal, S. Dutta, S.K. Ghosh, (2020). Luminescent metal-organic frameworks (LMOFs) as potential probes for the recognition of cationic water pollutants, Inorg. Chem. Front., 7, 1801–1821. DOI: <https://doi.org/10.1039/D0QI00167H>

- P. Yadav, L. Yadav, H. Laddha, M. Agarwal, R. Gupta, (2022). Upsurgence of smartphone as an economical, portable, and consumer-friendly analytical device/interface platform for digital sensing of hazardous environmental ions, *Trends Environ. Anal. Chem.* V 36, e00177, 1-19. ISSN 2214-1588, <https://doi.org/10.1016/j.teac.2022.e00177>.
- Pal A, Karmakar M, Bhatta SR, Thakur A. (2021). A detailed insight into anion sensing based on intramolecular charge transfer (ICT) mechanism: A comprehensive review of the years 2016 to 2021. *Coordination Chemistry Reviews.* 448, 214167. ISSN 0010-8545, <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2021.214167>.
- Popiołek L; Baran I., (2015). Synthesis of New Cyanuric Chloride Derivatives., *International Research Journal of Pure & Applied Chemistry* 9(4): 1-6, Article no. IRJPAC. 20466 ISSN: 2231-3443. DOI: 10.9734/IRJPAC/2015/20466
- Pralok K, Misra R, (2023). Intramolecular charge transfer for optical Applications., *Journal of Applied Physics.*, 133, 020901 (1-17). <https://doi.org/10.1063/5.0131426>
- R. Iftikhar, A.F. Zahoor, M. Irfan, A. Rasul, F. Rao, (2021). Synthetic molecules targeting yes associated protein activity as chemotherapeutics against cancer, *Chem. Biol. Drug Des.* 98, 1025–1037. DOI: 10.1111/cbdd.13960
- R. Sivakumar, N.Y. Lee, (2021). Paper-based fluorescence chemosensors for metal ion detection in biological and environmental samples, *BioChip J.* 15, 216–232. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13206-021-00026-z>
- Rajasekar M, Vijayanand R, Rajasekar K. (2023). Recent advances in Fluorescent-based cation sensors for biomedical Applications., *Results in Chemistry.*, 5, 100850, 1-30. ISSN 2211-7156, <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2023.100850>.

- Rangel E. (2019). Síntesis y reactividad de 1,3,5-triazinas derivadas del 2-(aminometil)bencimidazol. Pag 11.
- Reyes Y. Vergara I, Torres O, Díaz M, González E. (2016). Contaminación por metales pesados: Implicaciones en salud, ambiente y seguridad alimentaria. ISSN Online 2422-4324. Vol. 16 N.º 2, Julio-diciembre, pp. 66-77
- Rodríguez, D. (2017). Intoxicación ocupacional por metales pesados. Medisan, 21(12), 3372-3385.). ISSN 1029-3019
- Ruiz N. (2018). Evaluación de la actividad antioxidante de bases de Schiff derivadas de 4-aminoantipirina. Cap. 2, pág. 6. URI: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/16723>
- Segura S, Beltramini T, Takayanagui A, Hering S, Cupo P. (2003). Metales pesados en agua de bebederos de presión. Archivos Latinoamericanos de Nutrición, 53(1), 59-64. ISSN 2309-5806
- Sharma A, Ayman El-Faham, Beatriz G. de la Torre, Albericio F. (2018). Exploring the Orthogonal Chemoselectivity of 2,4,6-Trichloro-1,3,5-Triazine (TCT) as a Trifunctional Linker With Different Nucleophiles: Rules of the Game. Front. Chem., Sec. Chemical Biology., 6, 1-11, <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00516>.
- T. Qin, B. Liu, Z. Xu, G. Yao, H. Xu, C. Zhao, (2021). Flavonol-based small-molecule fluorescent probes., Sens. Actuators B Chem. 336, 129718, 1-23. ISSN 0925-4005, <https://doi.org/10.1016/j.snb.2021.129718>.
- T. Skorjanc, D. Shetty, M. Valant, (2021). Covalent organic polymers and frameworks for fluorescence-based sensors, ACS Sens., 6, 1461–1481. DOI: <https://doi.org/10.1021/acssensors.1c00183>

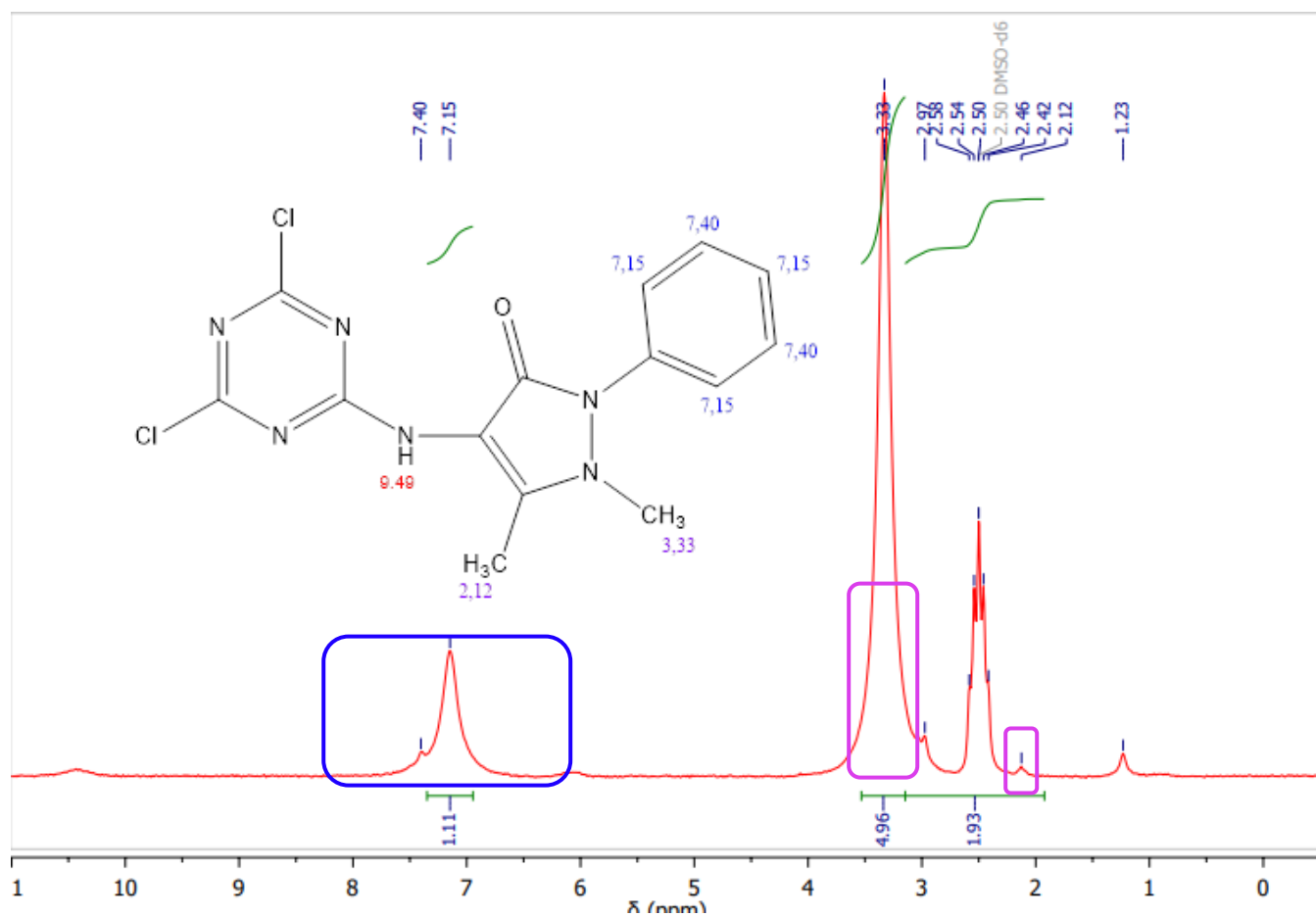
- Tappe, H.; Helmling, W.; Mischke, P.; Rebsamen, K.; Reiher, U.; Russ, W.; Schläfer, L.; Vermehren, P., (2006). Reactive Dyes. In Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 7th ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany. DOI: https://doi.org/10.1002/14356007.a22_651.pub2
- Ugozzoli, F.; Massera, C. (2005). Building co-crystals with molecular sense and supramolecular sensibility., *Cryst. Eng. Commun.* 7, 121., 439-448
- W.A. Khanday, M. Asif, B.H. Hameed, (2017). Cross-linked beads of activated oil palm ash zeolite/chitosan composite as a bio-adsorbent for the removal of methylene blue and acid blue 29 dyes, *Int. J. Biol. Macromol.* 95, 895–902. ISSN 0141-8130, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.10.075>.
- Wu, L., Huang, (2020). Förster resonance energy transfer (FRET)-based small-molecule sensors and imaging agents., *Chemical Society Reviews*, 49(15), 5110-5139. <https://doi.org/10.1039/C9CS00318E>
- X. Chen, Z. Huang, L. Huang, Q. Shen, N.-D. Yang, C. Pu, J. Shao, L. Li, C. Yu, W. Huang, (2022). Small-molecule fluorescent probes based on covalent assembly strategy for chemoselective bioimaging, *RSC Adv.* 12, 1393–1415. DOI: <https://doi.org/10.1039/D1RA08037G>
- X. Lu, Y. Zhan, W. He, (2022). Recent development of small-molecule fluorescent probes based on phenothiazine and its derivatives, *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 234, 112528, 1-21. ISSN 1011-1344, <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2022.112528>.
- Z. Yan, Y. Cai, J. Zhang, Y. Zhao, (2022). Fluorescent sensor arrays for metal ions detection: a review, *Measurement* 187, 110355, 1-10. ISSN 0263-2241, <https://doi.org/10.1016/j.measurement.2021.110355>.

- Z.H. Yuan, Y.S. Yang, P.C. Lv, H.L. Zhu, (2020). Recent progress in small-molecule fluorescent probes for detecting mercury ions, *Crit. Rev. Anal. Chem.* 52, 1–25. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408347.2020.1797466>
- Zheng J., Wai J.L., Ryan J. Lake., Siu Yee New., Zhike He., Yi Lu., (2021). DNAzyme Sensor Uses Chemiluminescence Resonance Energy Transfer for Rapid, Portable, and Ratiometric Detection of Metal Ions., *Anal. Chem.* 93,31, 10834–10840. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.1c01077>
- Zhou Y, Zhang J, Zhou H, Hu X, Zhang L, Zhang M. (2013). A highly selective fluorescent probe for Al^{3+} based on 4-aminoantipyrine. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2012.12.084>.

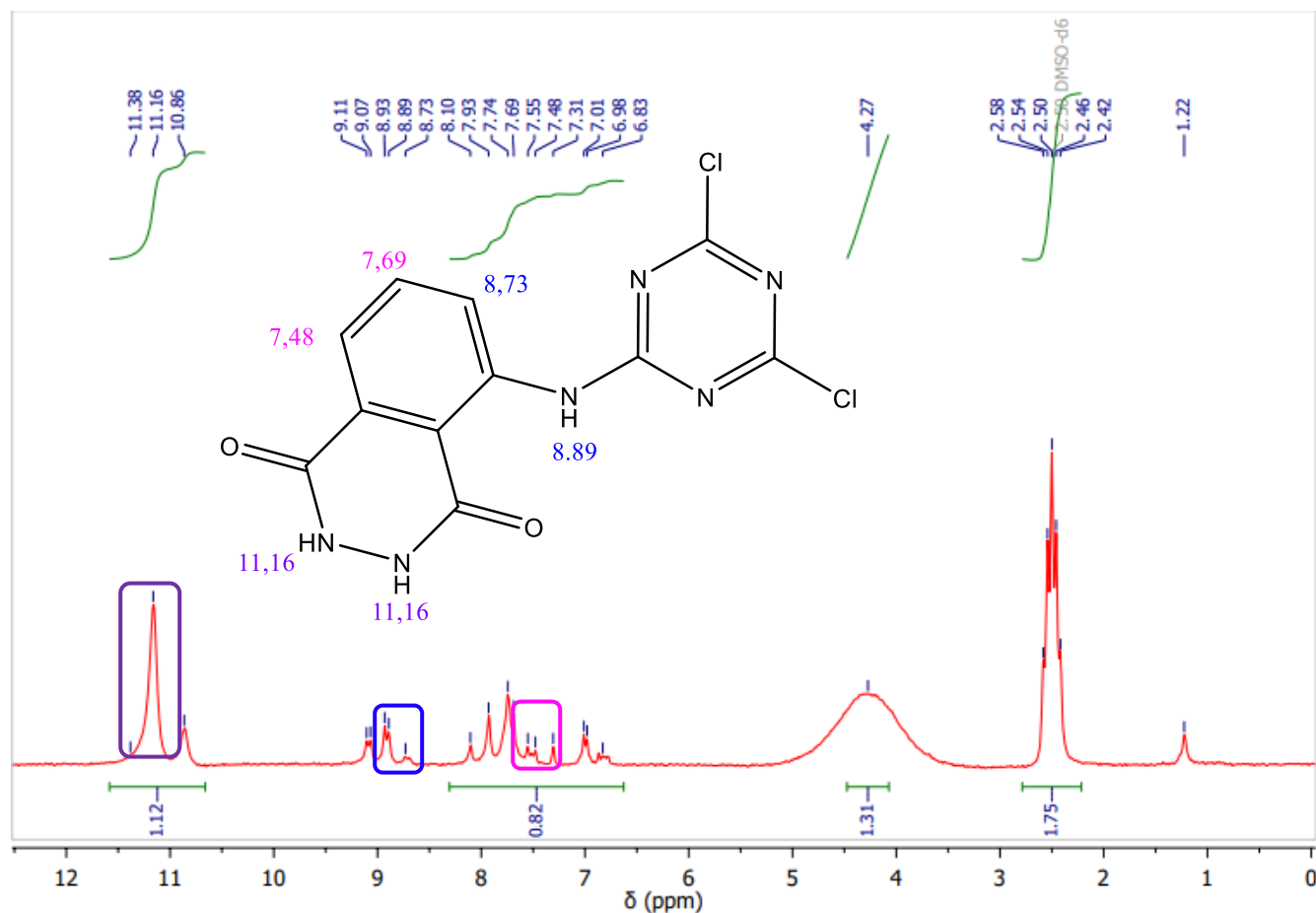
Apéndices

APENDICE A. Espectros RMN de los compuestos sintetizados a base del cloruro cianúrico (CC).

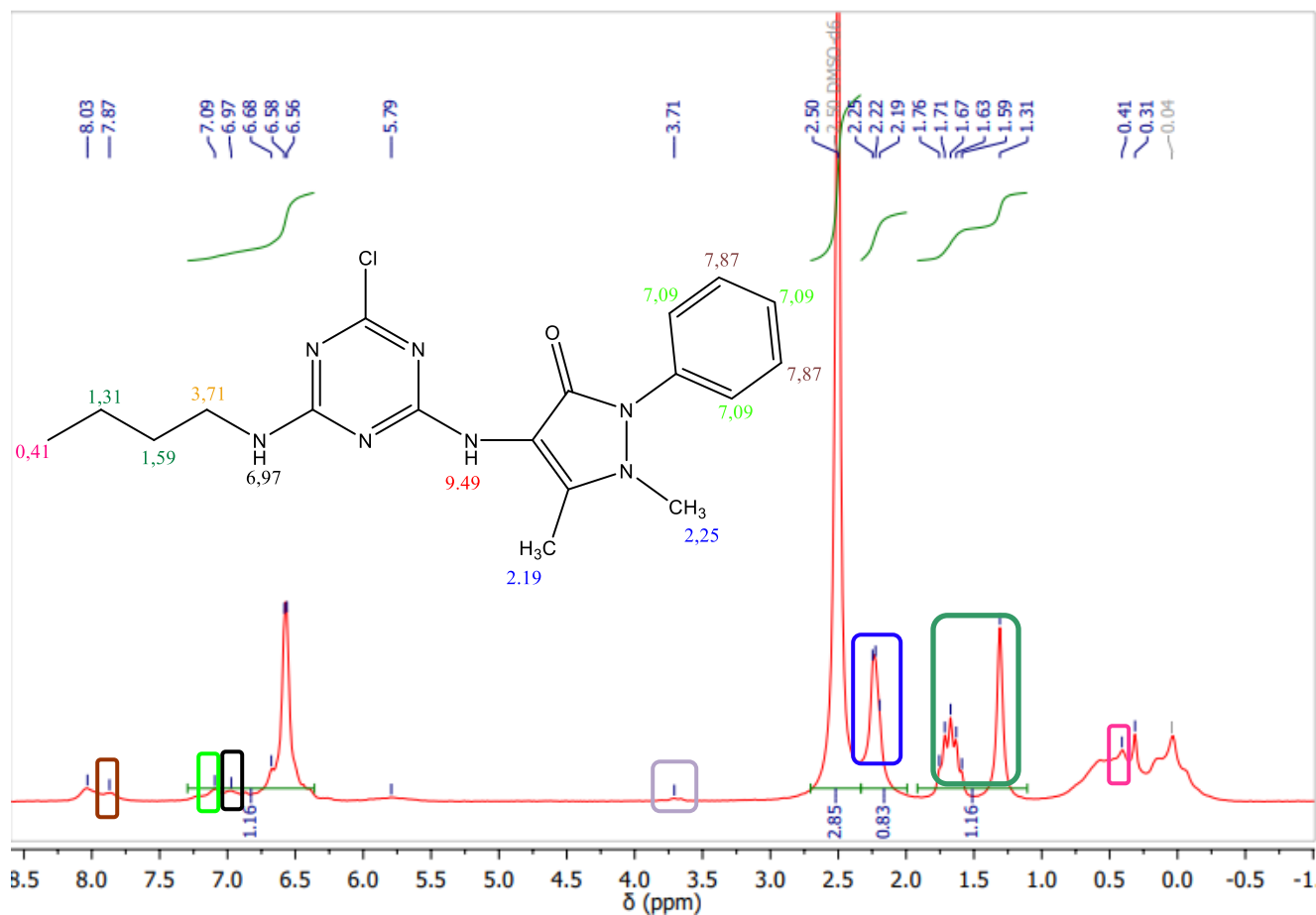
a) Espectro RMN del compuesto CC-4-aminoantipirina (4-((4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il) amino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona)



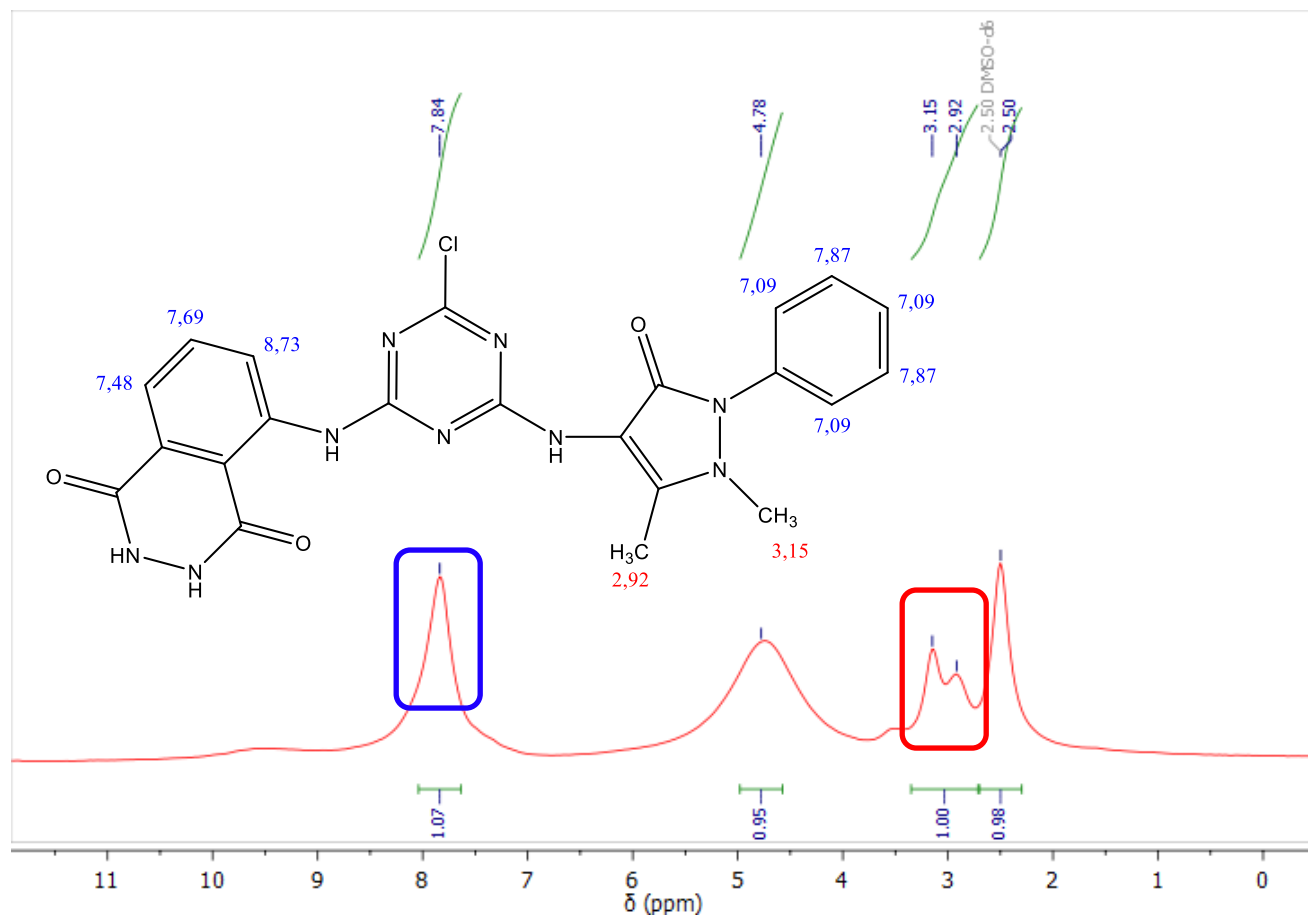
b) Espectro RMN del compuesto CC-luminol. (5-((4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il) amino)-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona).



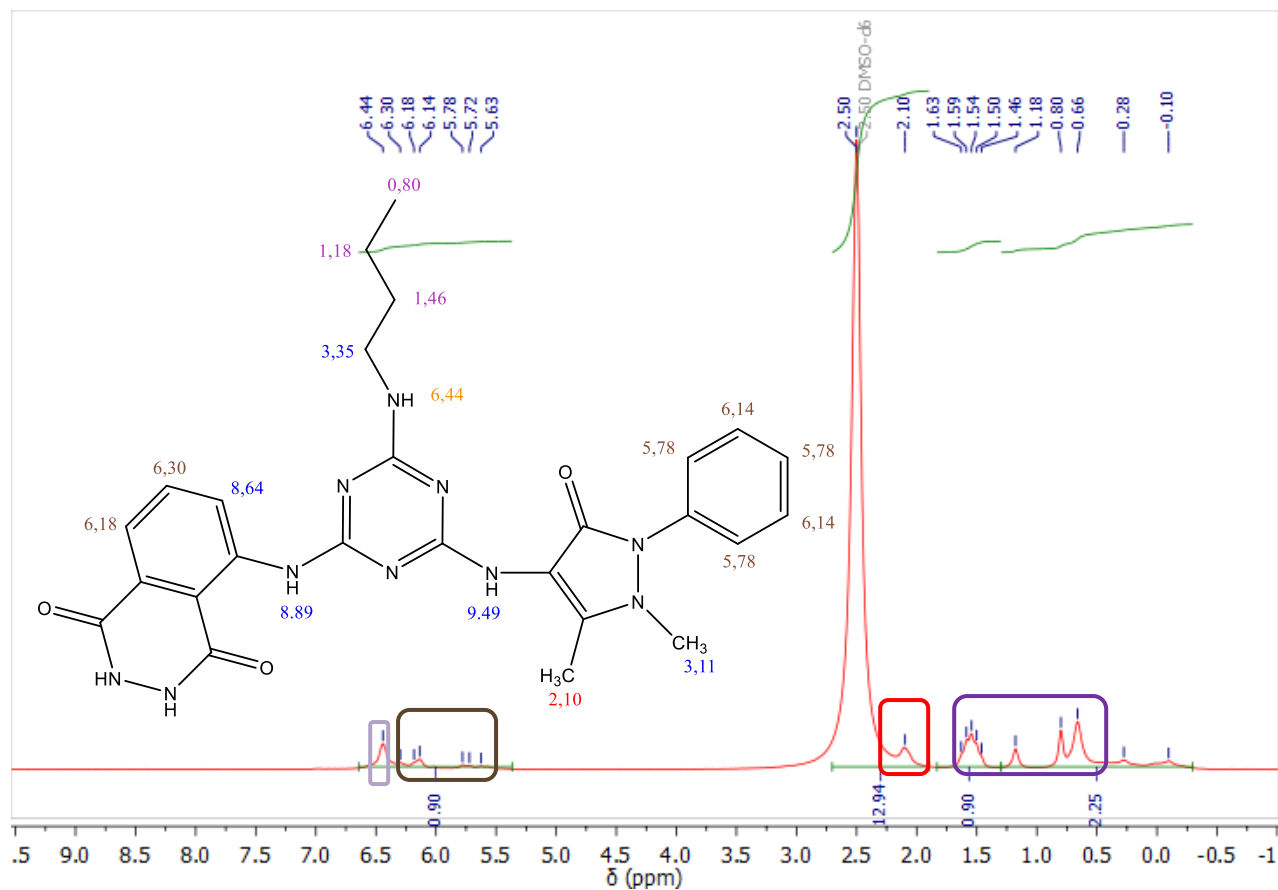
c) Espectro RMN del compuesto CC-4-aminoantipirina-butilamina. (4-((4-(butilamino)-6-cloro-1,3,5-triazin-2-il) amino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3 -uno)



d) Espectro RMN del compuesto CC-luminol-4-aminoantipirina. (5-((4-cloro-6-((1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il) amino)-1,3,5-triazina -2-il) amino)-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona)

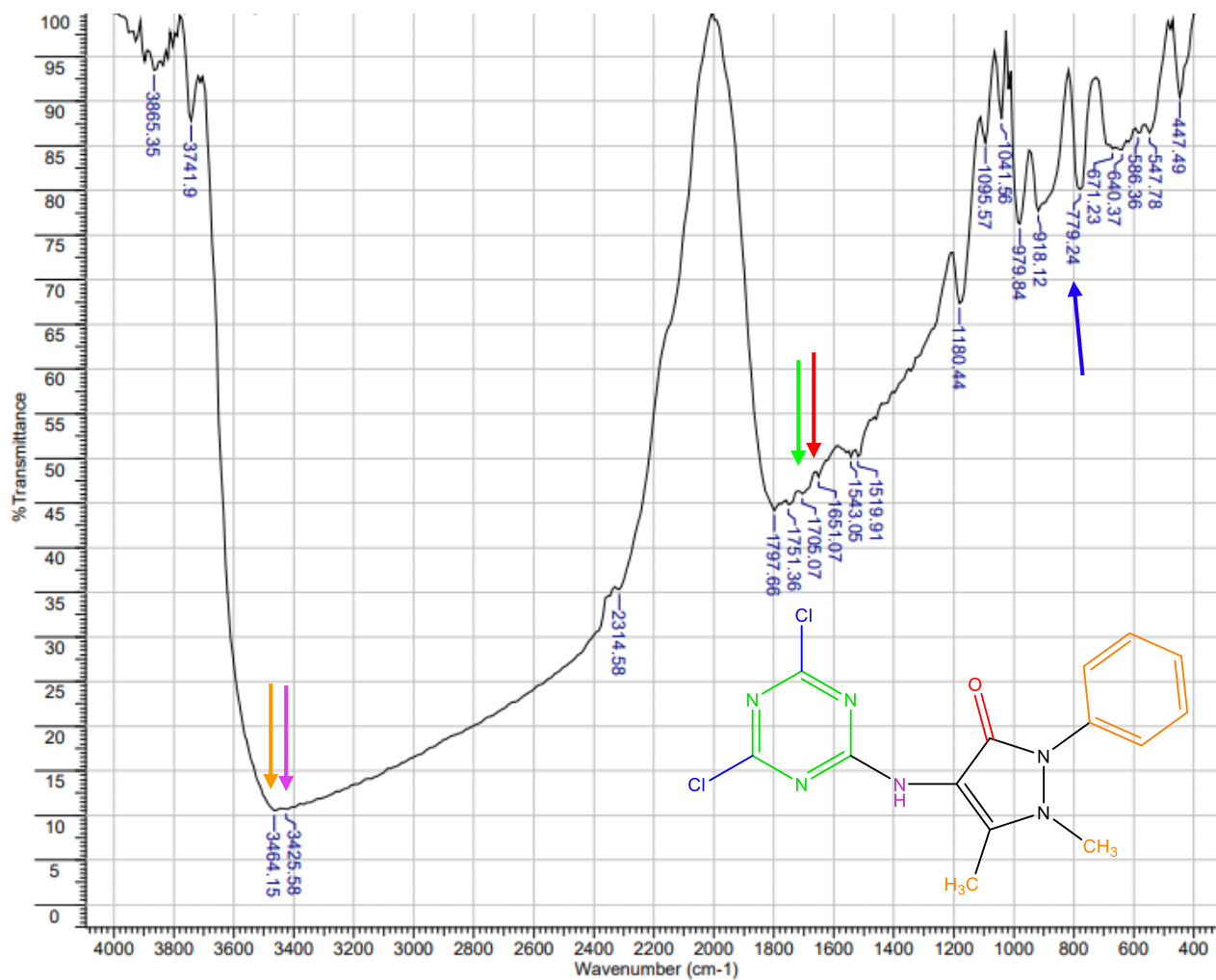


e) Espectro RMN del compuesto CC-4-aminoantipirina-butilamina-luminol. (5-((4-(butilamino)-6-((1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il) amino)-1,3,5-triazin-2-il) amino)-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona)

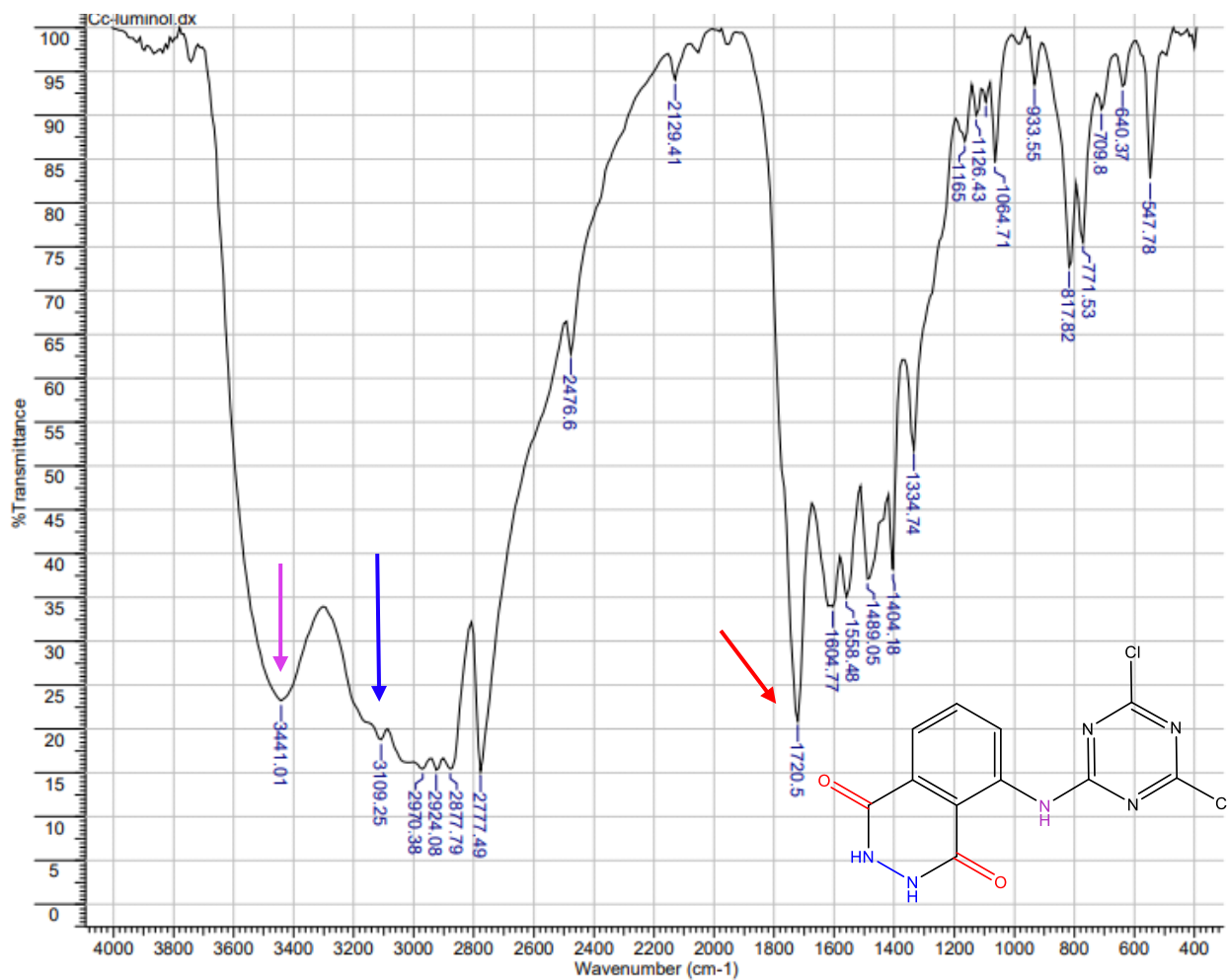


APENDICE B. Espectros IR de los compuestos sintetizados a base del cloruro cianúrico (CC).

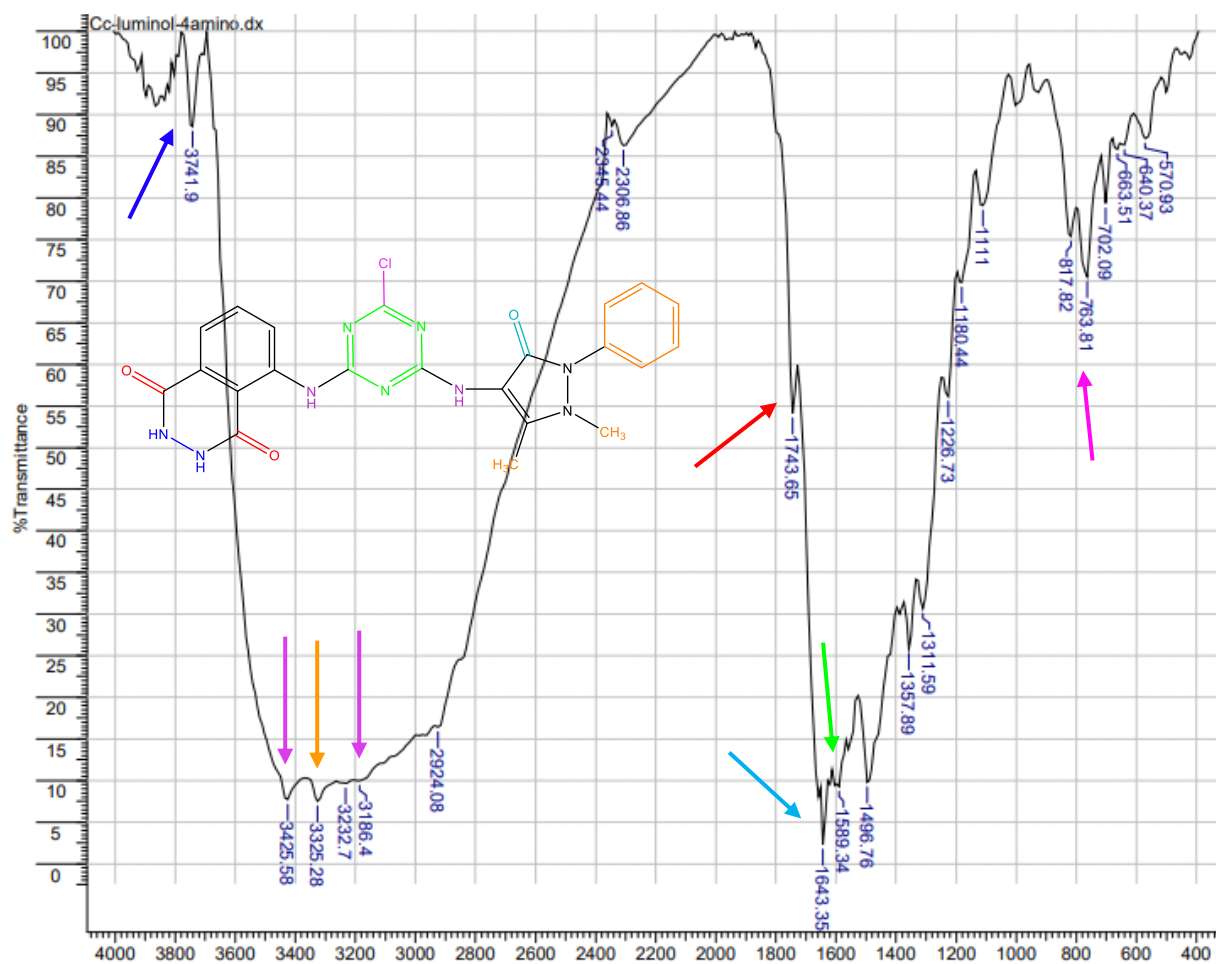
- a) Espectro IR del compuesto CC-4-aminoantipirina (4-((4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il) amino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona)



b) Espectro RMN del compuesto CC-luminol. (5-((4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)amino)-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona).



c) Espectro RMN del compuesto CC-luminol-4-aminoantipirina. (5-((4-cloro-6-((1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il) amino)-1,3,5-triazina -2-il) amino)-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona)



d) Espectro RMN del compuesto CC-4-aminoantipirina-butilamina-luminol. (5-((4-(butilamino)-6-((1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il) amino)-1,3,5-triazin-2-il) amino)-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona)

