

Química supramolecular y de coordinación en el desarrollo de sensores químicos

Ramón Vilar*

Abstract

The development of new chemical sensors is an important area of research due to the increasing need of detecting all sorts of chemical species in the environment. A rational approach to develop such sensors is by designing receptors that can selectively bind the species of interest via supramolecular interactions. Besides the receptor, the chemical sensor needs to have a reporter moiety which, in the presence of the substance to detect, changes a property that can be measured (e.g. it increases its fluorescence). If this change is proportional to the species to detect it is then possible to quantify it.

Introducción

En 1952, como consecuencia de que una industria química vertiera deshechos con alto contenido de mercurio a las aguas de la bahía Minamata en Japón, 397 personas sufrieron graves intoxicaciones y 68 de ellas murieron (aunque el impacto fue aun mayor ya que se calcula que entre 1950 y 1960 alrededor de 50,000 personas se vieron afectadas de alguna forma, 2,000 de las cuales fueron diagnosticadas con lo que hoy en día se conoce como la “Enfermedad de Minamata” (Okada & Peterson, 2000)). Esta tragedia demostró que la presencia de metales pesados en el agua de mares, ríos y lagos tiene un impacto directo en la contaminación de los alimentos que ingerimos. El contaminante principal en este caso fue el metil mercurio, el cual al acumularse en los peces de la bahía entró a la cadena alimenticia.

El desastre ecológico descrito en el anterior párrafo deja claro lo importante que es contar con métodos eficientes y selectivos para detectar sustancias químicas presentes en el medio ambiente (en el caso anterior mercurio en agua). Dichos métodos permiten tener un control estricto del impacto am-

biental de nuestras actividades y, en cierta medida, pueden ayudar a controlar y prevenir tragedias como la de la bahía de Minamata. Por ende, hay un continuo interés en desarrollar nuevos *sensores químicos* que permitan detectar especies químicas de interés —ya sea éste biológico, ambiental o industrial.

2. ¿Qué es y como funciona un sensor químico?

Un sensor químico puede definirse como un dispositivo que responde selectivamente a la presencia de una sustancia específica (conocida como analito), la cual genera un cambio químico que puede medirse y, con ello, determinar cuantitativa o cualitativamente la presencia de dicho analito. En la figura 1 se muestra una representación esquemática de un sensor químico, el cual está conformado de varias partes: a) un receptor donde se lleva a cabo la interacción selectiva con el analito; b) una unidad encargada de generar un cambio físicamente medible (por ejemplo, el receptor puede estar conectado directamente a una especie que en presencia del analito cambie de color); c) transductor, el cual responde a la señal generada por la presencia del analito y la traduce en una medición proporcional a la cantidad del mismo (Catrall, 1997).

Con esto en mente, puede verse que los retos químicos para desarrollar un sensor son varios. Por un lado es necesario diseñar un receptor que sea lo suficientemente selectivo para atrapar solamente el analito en cuestión (incluso en presencia de otras especies con propiedades similares al analito). Por ejemplo, si se quiere desarrollar un sensor selectivo para Hg^{II} (que como se ha visto es un metal altamente tóxico) hay que tomar en cuenta el hecho de que otros cationes metálicos tales como Cu^{II} , Cd^{II} o Zn^{II} pueden estar presentes en la solución a analizarse. Dichos cationes tienen propiedades químicas parecidas al mercurio por lo que no es fácil desarrollar un receptor específico para uno solo de estos cationes.

Una vez diseñado el receptor, es necesario que en presencia del analito haya un cambio en alguna propiedad que pueda medirse y, por consiguiente, relacionarse con la cantidad de analito presente. Este

*Institució Catalana de la Reserca i Estudis Avançats (ICREA) y Institut Català d'Investigació Química (ICIQ) 43007Tarragona, España.

Correo electrónico: rvilar@icqi.es

cambio puede ser óptico (por absorción o emisión), electroquímico (por ejemplo el analito puede cambiar el potencial de oxidación-reducción del receptor y éste medirse mediante voltametría cíclica) o incluso involucrar la generación de calor.

Con los dos componentes arriba descritos se tiene ya el principio básico del sensor, en el cual el reconocimiento molecular de la especie a detectar por el receptor es lo que le da la selectividad requerida. Como último paso para dar aplicaciones prácticas al sensor químico, es necesario convertir la señal producida en presencia del analito en algo que pueda medirse y cuantificarse fácilmente (es decir acoplarlo a un transductor).

La investigación química juega un papel particularmente importante en el desarrollo de los dos primeros componentes antes descritos: diseñar un receptor adecuado y buscar la forma de producir una señal que pueda medirse. En el caso del receptor, es común diseñarlo teniendo en cuenta el concepto de reconocimiento molecular, el cual implica que el receptor y el analito interactúen de forma complementaria —es decir que el receptor esté diseñado de tal forma que su geometría y propiedades electrónicas sean ideales para “atrapar” al analito en cuestión (Steed y Atwood, 2000). Usando una analogía podemos imaginar que el receptor es como una cerradura mientras que el analito es la llave que abre la misma; únicamente la llave adecuada entrará en la cerradura correspondiente.

En las próximas secciones se presentan una serie de sensores químicos (tanto ópticos como electroquímicos) que emplean interacciones supramoleculares o de coordinación para interactuar selectivamente con diversos analitos.

Sensores ópticos

Los sensores ópticos más comunes son aquellos que utilizan un cambio en la fluorescencia del sistema para la detección de la especie química de interés. Aunque también hay sensores que utilizan un cambio en la absorción (es decir un cambio de color) como la base para la detección, los sensores fluorescentes son en general mucho más sensibles (Martínez-Mañez y Sancenón, 2003; de Silva *et al.*, 1997). Alguno de dichos sensores se han incluso comercializado y se utilizan rutinariamente para la detección de diferentes especies. Tal es el caso de una serie de sensores para la detección de Ca^{2+} . Dicho catión metálico juega papeles biológicos importantísimos ya que regula mediante fluctuaciones de concentra-

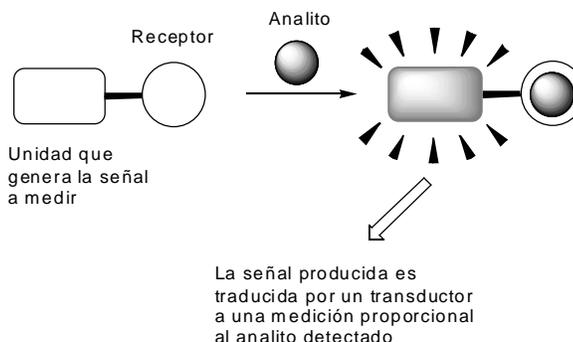


Figura 1. Representación esquemática de un sensor químico mostrando el receptor y la unidad que, en presencia del analito, cambia alguna de sus propiedades. Dicho cambio puede ser medido gracias al transductor.

ción (tanto temporales como espaciales) un gran número de procesos bioquímicos y fisiológicos. Por consiguiente, ha habido un gran interés en desarrollar sensores que permitan detectar selectivamente cantidades sub-micromolares de calcio dentro de la célula. Gracias a dichos sensores, no sólo se han podido entender ciertos mecanismos celulares mejor, sino que se han descubierto nuevos fenómenos de regulación celular que antes no se conocían.

Uno de los compuestos que más se ha utilizado (sobretudo en biología celular) como sensor químico para detectar Ca^{2+} es el ácido etilen-*bis*(2-amino-fenoxi)etilen *N,N,N',N'*-tetraacético (conocido como BAPTA; ver figura 2a) (Cobbold y Rink, 1987). Este compuesto utiliza los átomos de oxígeno para “atrapar” cationes metálicas mientras que los anillos aromáticos le dan propiedades fluorescentes al sistema. Una vez que el compuesto “atrapa” al catión, hay un cambio de conformación que como consecuencia produce un cambio en la fluorescencia de los anillos aromáticos. Dicho cambio es proporcional a la cantidad de catión presente en solución y, por consiguiente, permite cuantificarlo. Para que dicho compuesto funcione adecuadamente como sensor de Ca^{2+} , es esencial que sea selectivo, es decir que la constante de formación entre el ligante y el Ca^{2+} sea mucho más alta que la constante de formación entre el mismo receptor y otros cationes metálicos (por ejemplo Na^+ o Mg^{2+} que también se encuentran en altas concentraciones dentro de la célula). Tal es el caso con BAPTA: la constante de formación entre el receptor y el Ca^{2+} es varios órdenes de magnitud más

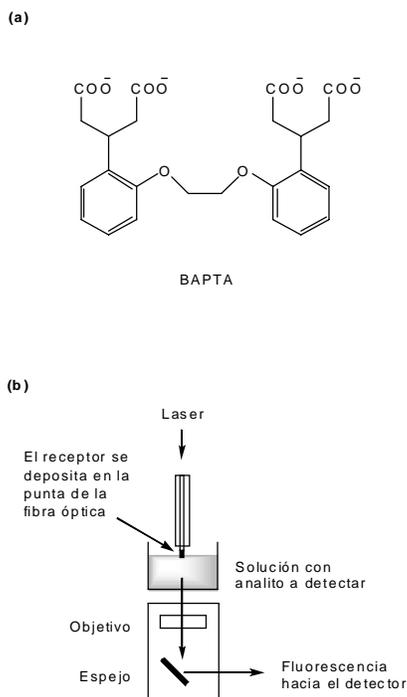


Figura 2. (a) Estructura molecular del BAPTA, uno de los sensores de Ca^{2+} de mayor éxito. (b) Mediante la incorporación del receptor en la punta de una fibra óptica es posible desarrollar un dispositivo como el que aquí se muestra. La fibra óptica se sumerge dentro de la solución que contiene a la especie a detectar y los cambios de fluorescencia se pueden medir mediante un detector externo. Estos cambios son proporcionales a la cantidad de Ca^{2+} .

alta que con cualquier otro metal presente en la célula y por consiguiente puede utilizarse satisfactoriamente como sensor.

Además de utilizar BAPTA en solución, se ha desarrollado un dispositivo en el cual derivados de

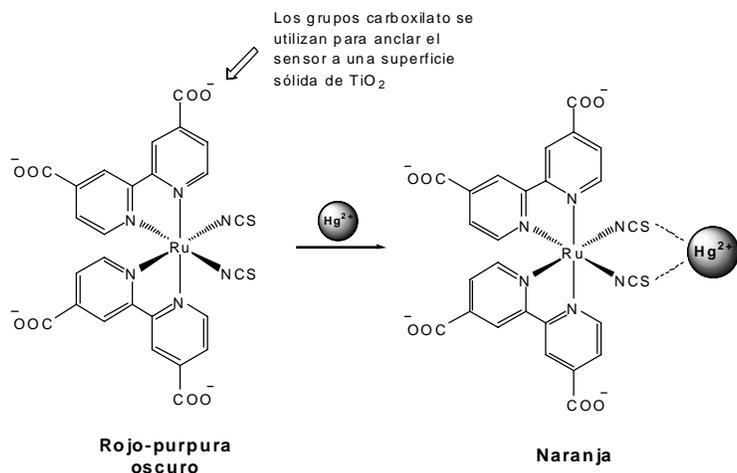


Figura 3. Estructura molecular de un nuevo sensor de Hg^{2+} . La interacción entre el mercurio y los grupos NCS son los responsables del cambio de color del sensor.

este ligante son acoplados a un polímero que a su vez es depositado en la punta de una fibra óptica (Catrall, 1997). Dicho dispositivo funciona de la siguiente manera: las moléculas de BAPTA son excitadas utilizando un láser (que viaja a lo largo de la fibra óptica). El dispositivo se sumerge en la solución a analizar y la intensidad de la luminiscencia producida (que es proporcional a la cantidad de calcio en solución) se mide, después de ser reflejada en un espejo, mediante un detector (ver figura 2b).

Recientemente, un equipo de fisicoquímicos junto con el autor de este artículo han desarrollado un nuevo sensor que detecta de forma selectiva y con alta sensibilidad (en orden de partes por millón) Hg^{2+} en solución acuosa (Palomares, Vilar y Durrant, 2004). Dicho sensor utiliza un compuesto de rutenio (ver figura 3) el cual, en presencia de cationes metálicos (en particular Hg^{2+}), cambia su color drásticamente: de rojo púrpura a naranja. Dicho cambio está asociado a la interacción entre el catión metálico y los grupos NCS coordinados al Ru. Mediante dicho cambio es posible cuantificar con gran precisión la cantidad de Hg^{2+} presente en solución. Uno de los aspectos interesantes de dicho trabajo es el hecho de que el sensor se encuentra anclado a una superficie sólida de óxido de titanio de tal forma que es posible tener el receptor en un material fácil de manipular que simplemente se sumerge en la solución a analizar y permite detectar el Hg^{2+} .

Además de detectar cationes metálicos hay un gran interés por desarrollar sensores selectivos para la detección de ciertos aniones de interés ambiental (por ejemplo cianuro, pertecnato –un producto radioactivo muy tóxico– y nitrato) y biológico (por ejemplo fosfatos y sus derivados tales como el ATP). Especialmente durante los últimos 10 años han aparecido un gran número de publicaciones y patentes describiendo nuevos sensores para aniones (Beer y Gale, 2001) (Bianchi *et al.*, 1997). Debido a la carga negativa del anión, es común utilizar receptores cargados positivamente; también es común utilizar receptores que contengan grupos tales como N–H que puedan establecer puentes de hidrógeno con el anión (de hecho la célula utiliza justamente estos mecanismos para atrapar selectivamente especies aniónicas dentro de proteínas).

En la figura 4 se muestra la estructura de una especie que actúa como sensor selectivo de fosfatos en solución (Huston, Akkaya y Czarnik, 1989). Dicho sensor está compuesto por un receptor poliamínico –el cual emplea una combinación de puentes

de hidrógeno y fuerzas electrostáticas para interactuar con el anión— y de un fragmento fluorescente (el antraceno) que da lugar a una señal óptica mensurable. Una vez el anión queda atrapado dentro del receptor, se genera un cambio electrónico en el mismo (de particular importancia es el cambio que ocurre en el nitrógeno pegado al antraceno) que conlleva un incremento en la fluorescencia del antraceno y, por consiguiente, esto puede utilizarse para cuantificar la cantidad del anión en solución.

Recientemente en nuestro grupo hemos desarrollado un nuevo tipo de sensor para detectar aniones (Díaz *et al.*, 2004). El nuevo enfoque se basa en utilizar el anión a detectar para organizar una colección de especies moleculares a su alrededor (es decir el anión actúa como “plantilla”); si en este proceso se produce un cambio óptico (por ejemplo un cambio de color o en la fluorescencia del sistema) se tiene un método muy selectivo para la detección de aquella especie que actúe como agente plantilla (en este caso un anión). Más específicamente, el sistema que hemos desarrollado es capaz de detectar cloruro de forma selectiva incluso en presencia de varios otros aniones como fluoruro, bromuro, ioduro, nitrato, acetato y perclorato. El cloruro tiene el tamaño y geometría ideal para organizar a su alrededor seis átomos de níquel y ocho de amidinotiourea (ver figura 5) de tal forma que se genera un arreglo molecular con propiedades ópticas muy diferentes a las de los componentes individuales. Este proceso de organización alrededor del cloruro está asociado con un cambio de color de naranja a verde oscuro que puede utilizarse para determinar la cantidad de cloruro en solución.

En un futuro cercano esperamos poder desarrollar sistemas basados en el mismo principio pero que tengan la capacidad de detectar aniones de mayor importancia ambiental (por ejemplo cianuro) o biológico (por ejemplo fosfatos).

Sensores electroquímicos

Hay varios tipos diferentes de sensores electroquímicos. Entre ellos están los llamados sensores potenciométricos, los cuales se basan en la medición del potencial eléctrico que se genera en la superficie de un material sólido inmerso en una solución de iones. La magnitud de la potencia medida es proporcional al número de iones en solución ya que estos interactúan (de hecho están en constante intercambio) con la superficie. De esta forma, si la superficie sólida está cubierta con algún material que “atrape” de forma

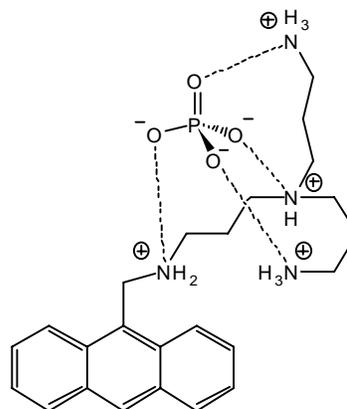


Figura 4. Representación esquemática de la interacción entre fosfato y un receptor poliamínico que contiene un fragmento fluorescente (el antraceno).

selectiva a una especie determinada, es posible generar un sensor para dicha especie.

A lo largo de los últimos años se han desarrollado una gran cantidad de electrodos selectivos que se basan en el principio descrito en el anterior párrafo (Cobben, 1992). Por ejemplo, es posible incorporar receptores macrocíclicos (como por ejemplo los éteres corona) que interactúen selectivamente con algún catión metálico. En el momento que el catión de interés es “atrapado” por el receptor, el evento de reconocimiento molecular que ocurre en la superficie del electrodo es traducido en una señal eléctrica

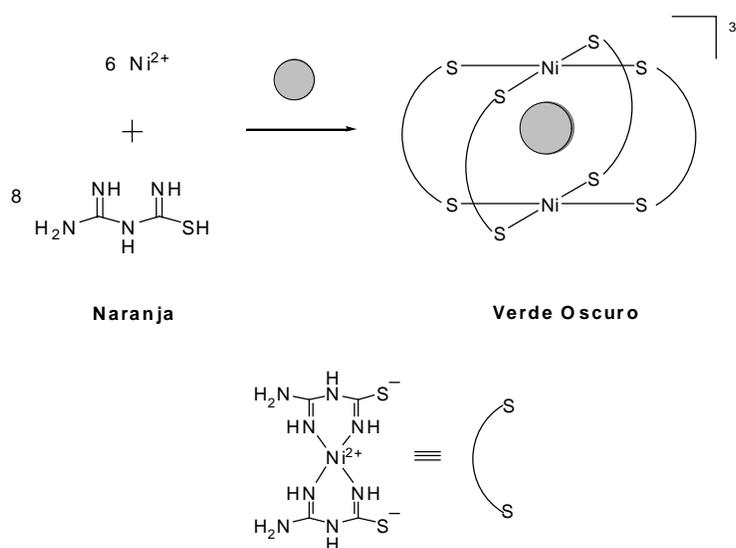


Figura 5. En presencia de cloruro (pero no de ningún otro anión) seis cationes Ni²⁺ y ocho amidinotioureas dan lugar a un proceso de ensamblaje que genera la “jaula molecular” mostrada del lado derecho de la figura. Dicho proceso está asociado con un cambio de color que puede emplearse para cuantificar cloruros en solución.

proporcional a la cantidad de analito (el que por consiguiente puede cuantificarse).

Los sensores electroquímicos también pueden construirse si a un receptor determinado se le incorpora un grupo con actividad de oxidación-reducción (conocido como un centro "redox"). Obviamente para que dicho sensor funcione es necesario que el centro donde ocurre el proceso de oxidación-reducción se vea afectado por la presencia del analito. Esto puede ocurrir de diferentes maneras: a) mediante interacciones electrostáticas entre el centro redox y el analito (las cuales pueden llevarse a cabo a través de enlaces químicos o simplemente a través del espacio que separa al receptor del analito); b) mediante interacción directa entre el centro redox y el analito (por ejemplo coordinación directa de un analito aniónico a un centro metálico redox); c) mediante un cambio en la conformación del centro redox como consecuencia de la presencia del analito.

Uno de los centros redox que más se utilizan para desarrollar este tipo de sensores es el ferroceno (ver figura 6). Este complejo organometálico es muy estable y tiene un comportamiento de óxido-reducción reversible que puede estudiarse mediante voltametría cíclica, entre otras técnicas. Además de su estabilidad y reversibilidad, el ferroceno puede funcionalizarse de forma relativamente fácil con lo que es posible incorporarlo a una gran variedad de receptores. En la figura 6 se muestra la estructura de un compuesto que actúa como un buen sensor electroquímico de HSO_4^- (Beer, *et al.*, 1997). El funcionamiento del mismo se basa en la modificación del potencial redox del ferroceno (el cual puede medirse utilizando voltametría cíclica) por el anión de interés; debido a que dicho anión es selectivamente atrapado por el receptor, queda lo suficientemente

cerca del ferroceno para influir en el proceso de oxidación-reducción del mismo. El cambio en el potencial redox es directamente proporcional a la cantidad de analito y, por consiguiente, éste puede fácilmente cuantificarse.

Conclusiones

La necesidad de detectar y cuantificar especies químicas de forma selectiva y con gran sensibilidad es sumamente importante. Esto nos permite, por ejemplo, evaluar el impacto ambiental de nuestras actividades o detectar especies químicas con importantes papeles biológicos. Los ejemplos que se han presentado en este artículo ilustran el importante papel que la química supramolecular y de coordinación juegan en el desarrollo racional de nuevos sensores. Mediante nuestro entendimiento básico de los mecanismos de reconocimiento molecular y la creciente habilidad de controlar las propiedades de los sistemas a nivel molecular, es posible desarrollar sensores cada vez más sofisticados. ■

Referencias

- Beer, P.D., Gale, P.A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **40**, 486 (2001).
- Beer, P.D., Graydon, A.R., Johnson, A.O.M., Smith, D.K., *Inorg. Chem.*, **36**, 2112 (1997).
- Bianchi, A., Bowman-James, K., García-España, E., *Supramolecular Chemistry of Anions*, Wiley-VCH, Nueva York, 1997.
- Catral, R.W., *Chemical Sensors*, Oxford University Press, Oxford, 1997.
- Cobben, P.L.H.M., Egberink, R.J.M., Bomer, J.G. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 10573 (1992).
- Cobbold, P.H., Rink, T.J., *Biochem. J.*, **248**, 313 (1987).
- De Silva, A.P., Gunaratne, H.Q.N., Gunnlaugsson, T., Huxley, A.J.M., McCoy, C.P., Rademacher, J.T., Rice, T.E., *Chem. Rev.*, **97**, 1515 (1997).
- Díaz, P., Mingos, D.M.P., Vilar, R., White, A.J.P., Williams, D.J., *Inorg. Chem.* En prensa (2004).
- Huston, M. E., Akkaya, E. U., Czarnik, A. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 8735 (1989).
- Martínez-Mañez, R., Sancenón, F., *Chem. Rev.*, **103**, 4419 (2003).
- Palomares, E., Vilar, R. Durrant, J.R., *Chem. Commun.*, 362 (2004).
- Okada M., Peterson S.A. *Water Pollution Control Policy and Management: the Japanese Experience*, Japón, Gyosei, 2000.
- Steed, J.W., Atwood, J.L., *Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons, Chichester, 2000.

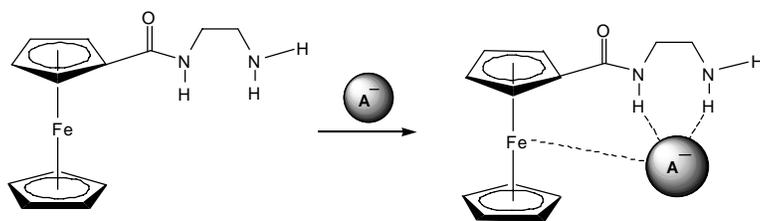


Figura 6. Representación esquemática del mecanismo de acción de un sensor basado en ferroceno. La cadena lateral del mismo contiene grupos N-H que interactúan selectivamente con HSO_4^- de tal forma que el potencial redox del ferroceno cambia en presencia del analito.