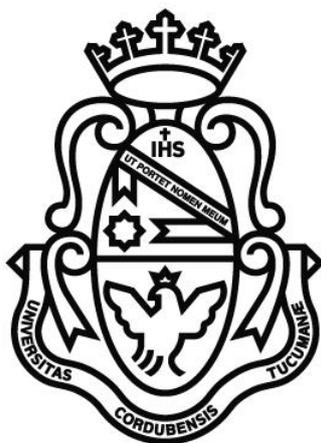

Modificación de superficies de vidrio y nanopartículas de sílica con complejos carbenos de Fischer. Aplicaciones en nanociencia.



TESIS DOCTORAL

María Candelaria Bertolino

Departamento de Química Orgánica
Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Nacional de Córdoba

Diciembre 2017

Documento maquetado con T_EX¹S v.1.0+.

Modificación de superficies de vidrio y nanopartículas de sílica con complejos carbenos de Fischer. Aplicaciones en nanociencia.

*Tesis para optar por el título de
Doctora en Ciencias Químicas*

Director

Dr. Alejandro M. Granados

Comisión de Tesis

Dra. Raquel V. Vico

Dra. Gabriela I. Lacconi

Dr. Marcelo M. Mariscal

Evaluadora Externa

Dra. Paula Messina

**Departamento de Química Orgánica
Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Nacional de Córdoba**

Diciembre 2017

*A mi familia
A mi
y a quien lea*

Agradecimientos

*No está mal ser mi dueña otra vez ni temer que
el río sangre y calme al contarle mis plegarias
Tarda en llegar y al final hay recompensa*

Gustavo Ceratti (1959-2014) Y de canciones
eternas.



Finalmente y luego de un largo proceso, esta tesis llega a su fin. Cuando unx arranca este proyecto cree que va a hacer una tesis, y hoy creo que *la tesis también me hizo a mí*. Sin un orden de importancia y casi sin usar nombres quisiera agradecer por que claramente este trabajo es imposible hacerlo sin ayuda.

Primero que nada, le agradezco a mi país en el cual me pude formar desde la escuela inicial hasta la formación doctoral, en forma gratuita y con la mas excelente calidad y amor. En particular, al consejo nacional de ciencia y técnica que financió este trabajo de tesis, a la UNC-FCQ y al colegio Domingo Zípoli o niños cantores, a la Música! que tanto tuvo que ver en mí.

A mi familia, a mis 5 hermanas, amigas, confidentes, las que me hicieron Tía de lxs sobrinxs mas hermosxs que alguien puede tener, por su amor y su incondicionalidad y por los sobrinxs que vendrán!

A mi papa y mi mama, los formadores primeros, los que me llenaron de valores, enseñanzas y sobre todo amor. Los creadores de la hermosa familia que somos. GRACIAS! Por confiar siempre en mí, por alentarme por apoyarme, por demostrarme que yo era capaz de

cumplir mis sueños, una y otra vez. Los amo y espero disfruten este logro como propio.

A mi jefe, Alejandro Granados por abrirme las puertas del laboratorio y por creer en mí. Por introducirme en el maravilloso mundo de la ciencia y por permitirme siempre probar cosas nuevas. Por la libertad para trabajar y por la paciencia.

A las amigas de la vida, a la Joa, Sofi y Vicky que son las hermanas elegidas que me aguantaron en todas y con quien elijo día a día compartir mi vida. Y a esos amigos nuevos con quien me fui encontrando. En particular a los hermosos que conocí en la facu, al Nico, el Bachi, el Clo por hacer tan divertida la carrera de grado y la de posgrado después. A los lindes del departamento de Química Orgánica que alegraron las largas jornadas de síntesis de carbeno. A todos los CPA y a los del grupo de investigación, a los que aun están y los que migraron porque formamos un equipo en donde primó siempre el bien común y el amor. A los olímpicos y a TODES los que uno se cruza en el pasillo porque siempre están dispuestos a tenderte una mano, ayudarte a buscar un reactivo o prestarte un solvente destilado.

A la comisión de tesis por acompañarme todos estos años y a la evaluadora externa Dra. Paula Messina por aceptar leer este trabajo.

A Raquel Vico por corregirme con tanto amor, por confiar en mí, por las charlas, por los consejos y alentarme a vivir una de las experiencias que creo será de las más importantes de mi vida. Gracias!

A scihub, taxis y sus respectivos creadores.

Al Universo, a la Madre Tierra, a la Música y a mí.



Prólogo

Un prólogo (del griego, pro: antes y en favor de y lógos: palabra, discurso) es un texto preliminar de un libro, escrito por el autor o por otra persona, que sirve de introducción a su lectura. Sirve para justificar la aportación al haberla compuesto y al lector para orientarse en la lectura o disfrute de la misma. El prólogo es además el escalón previo que sirve para juzgar, expresar o mostrar algunas circunstancias importantes sobre la obra, que el prologuista quiere destacar o desea hacer énfasis para animar a la lectura.

Wikipedia.

En línea con lo dicho anteriormente se hará un resumen de la tesis empezando por los objetivos y luego una valoración del trabajo realizado en esta tesis doctoral.

El objetivo primero fue modificar superficies para hacerlas reactivas frente a complejos carbenos de Fischer. Las reacciones específicas, involucran organosilanos de cadena carbonada larga que reaccionan por el resto silano con la superficie de un vidrio (soporte elegido), previamente activado, para que dejen grupos funcionales expuestos los cuales podrían intercambiarse luego. Los grupos funcionales elegidos fueron amina (-NH₂) y bromo, este último para ser luego intercambiado por azida para conseguir una superficie azida terminal (-N₃). De esta forma, se plantearon dos vías de anclaje del 1,4-dialquilfenilalcoxi carbeno de Fischer de wolframio(0) (1-W), uno mediante reacción con aminas y otro con azida. En este punto, se planteó la posibilidad de realizar dichas reacciones además de sobre vidrio también en solución a fin de conocer los posibles productos que se pudieran formar y caracterizarlos mediante técnicas espectroscópicas. El estudio de estas reacciones en solución, dan origen al capítulo 2 de esta tesis, mientras que el estudio de la modificación de superficies, da origen al capítulo 3. En este apartado, también se estudió la generación de nanopartículas de oro (NpAu) usando el W del carbeno de Fischer anclado y su posible uso en la detección de compuestos azufrados como las tritonas. Por último en el capítulo 4, se presentan los resultados de modificar con las mismas reacciones ya estudiadas sobre vidrio y en solución, pero sobre nanopartículas de sílica (NpSiO₂). Además, motivados por trabajos en colaboración se comenzó a trabajar en modificaciones de la superficie de NpSiO₂ con otros tipos de organosilanos con interesantes aplicaciones en la remoción de pesticidas o como posibles selectores quirales. El capítulo 1, describe algunas de las técnicas

utilizadas y es una introducción general con la valoración de los antecedentes reportados.

Cabe destacar que todo el trabajo aquí realizado es totalmente original y novedoso. Con esta tesis, nos embarcamos en un ambicioso proyecto que involucró la puesta a punto de un sistema del cual no teníamos antecedentes previos en el grupo de investigación abriendo así un nuevo abanico de posibilidades dentro de la investigación de nuevos materiales. Los desafíos desde la síntesis de 1-W hasta la caracterización completa de los vidrios modificados fueron superados con éxito y nos llevó a utilizar diferentes y numerosas técnicas nuevas para nosotros, lo que ha enriquecido mi formación doctoral. Espero entonces, que encuentres agradable la lectura de esta tesis hecha con amor y pasión por la química.

Índice

Agradecimientos	IX
Prólogo	XI
1. Introducción y Antecedentes	1
1.1. Materiales inteligentes	2
1.2. Monocapas autoensambladas	3
1.3. Nanofotónica	4
1.4. Caracterización de monocapas	9
1.5. Heterociclos 3H-1,2-ditio-3-tiona	22
1.6. Complejos carbenos de Fischer y diatiafulvenos	25
1.7. Objetivos Generales y específicos	29
2. Reacciones en solución	31
2.1. Introducción y Antecedentes	32
2.1.1. Síntesis de carbenos de Fischer y reactividad	32
2.1.2. Cicloadiciones y reactividad de los triples enlaces	34
2.1.3. Reactividad del dialquinil alcoxi carbeno de Fischer frente a aminas primarias	38
2.2. Objetivos	40
2.3. Materiales y métodos	41
2.3.1. Síntesis de 1-W, 2-W, 1-Cr y 2-Cr	41
2.3.2. Síntesis de 1-azidaundecano	45
2.3.3. Síntesis del aducto por cicloadición entre 1-W y 1-azidaundecano	46

2.3.4. Síntesis de amino carbenos	47
2.4. Resultados y discusión	47
2.4.1. Reacción de cicloadición/adición entre azida y 1-W con Cu(I)	47
2.4.2. Reacción de cicloadición/adición entre azida y 1-W sin Cu(I)	54
2.4.3. Aminólisis y 3,4-adición	55
2.5. Conclusiones parciales	64
3. Funcionalización de Superficies	67
3.1. Introducción y Antecedentes	68
3.1.1. Mecanismos de silanización	68
3.1.2. Aplicación de los complejos carbenos de Fischer en biosensores	70
3.2. Objetivos específicos	73
3.3. Metodología de trabajo	73
3.3.1. Limpieza y activación de los sustratos	74
3.3.2. Silanización de las superficies activadas	75
3.3.3. Sustitución nucleofílica bimolecular de azida sobre superficie modificada con BUTMS	76
3.3.4. Anclaje de dialquinilmonocarbeno de Fischer	77
3.3.4.1. Vía amino	77
3.3.4.2. Vía cicloadición	77
3.3.5. Generación de nanopartículas	78
3.3.5.1. Síntesis de nanopartículas de plata	78
3.3.5.2. Síntesis de nanopartículas de Paladio	78
3.3.5.3. Síntesis de nanopartículas de Oro	79
3.4. Resultados y discusión	79
3.4.1. Activación de las superficies de vidrio	79
3.4.2. Silanización de las superficies	79
3.4.3. Anclaje de 1-W	83
3.4.4. Cuantificación por XPS	85

3.4.5. Síntesis de Nanopartículas de oro mediante vidrios modificados con 1-W	91
3.5. Aplicación de los vidrios modificados con Nps en la detección de tinas	102
3.6. Conclusiones parciales	106
4. Funcionalización de nanopartículas de sílica	107
4.1. Introducción y Antecedentes	108
4.1.1. Síntesis de nanopartículas de óxido de silicio	109
4.1.2. Caracterización NpSiO ₂ : métodos y desafíos	111
4.1.3. Nuevas funcionalizaciones y aplicaciones	112
4.2. Objetivos	116
4.3. Resultados y discusión	116
4.3.1. Síntesis de nanopartículas y caracterización	116
4.3.2. Modificación de nanopartículas: Caracterización	119
4.3.3. Síntesis de NpAu mediadas por NpSiO ₂ modificadas	123
4.3.4. Modificación superficial de NpSiO ₂ con otros organosilanos	124
4.4. Materiales y métodos	132
4.5. Conclusiones parciales, generales y proyecciones	132
Bibliografía	135

Índice de figuras

1.1. (a) Incremento de las publicaciones que incluyen las palabras recubrimientos y nuevos materiales y (b) distribución por área.	3
1.2. Oscilación colectiva de los electrones de conducción de nanoesferas y nanovarillas y sus respectivos espectros UV-Visibles.	5
1.3. Espectro UV visible de Nps de plata, donde el espectro a es en aire y b en diferentes aceites con distintos índices de refracción.	7
1.4. Arreglo instrumental del XPS	11
1.5. Diagrama del ancho de banda a media altura del máximo, FWHM.	13
1.6. Diagrama de energías y transiciones.	15
1.7. Arreglo instrumental del SEM.	17
1.8. Arreglo instrumental del AFM	19
1.9. Arreglo instrumental del TEM.	21
1.10. Ejemplo de un ángulo de humectancia en un líquido.	21
1.11. Equipo comercial para medir ángulo de contacto.	23
1.12. (a) Anillos heterocíclicos azufrados: tritona y (b) derivados sintetizados en nuestro grupo de investigación.	23
1.13. Síntesis de derivados de tritonas desarrollados en nuestro grupo de investigación.	24
1.14. Estructuras canónicas de tritonas.	25
1.15. Disposición de los electrones de los carbenos en estado singlete y triplete.	26
1.16. Carbenos estables.	26
1.17. Estructura general de los complejos metal carbeno o <i>carbenos de Fischer</i>	27
1.18. Reacción entre <i>1,2-ditio-3-tiona</i> y alquilfenil carbeno de Fischer.	28

2.1. Metodología de síntesis de alcoxicarbenos de Fischer: “ruta de Fischer”	32
2.2. Metodología de síntesis de alcoxi carbenos de Fischer sobre resinas sólidas tomadas del trabajo (Imwinkelried y Hegedus, 1988).	33
2.3. Ruta de preparación directa de aminocarbenos: “ruta de Hedegus”.	34
2.4. 1,4-dialquinilfenilalcoxi-(metal)-carbeno de Fischer o 1-M (M=Cr, W).	34
2.5. Reacción 1,3-dipolar también conocida como reacción térmica de Huisgen.	36
2.6. Reacción 1,3-dipolar entre azida y alquino, catalizada con Cu(I) tomada del trabajo de (Rostovtsev et al., 2002).	36
2.7. Mecanismo de acción del Cu catalítico en la reacción de azida con alquinos terminales, tomado del trabajo de (Worrell et al., 2013).	37
2.8. Compuestos que contienen anillos triazol que revisten importancia farmacéutica.	38
2.9. Mecanismo de reacción de aminólisis sobre tiocarbenos. Intermediario zwitterionico.	39
2.10. Productos de adición y sustitución según la temperatura de reacción.	40
2.11. Esquema general de las reacciones llevadas a cabo y los productos obtenidos.	41
2.12. Equipo de reacción para la síntesis del dianión del 1,4-dietinilbenceno.	42
2.13. Espectro de ^1H -RMN en CDCl_3 de la desprotonación por parte del BuLi del 1,4-dietinilbenceno ni bien comienza la reacción. 1 h De reacción después casi no aparece la señal a 3,28 ppm.	43
2.14. Foto de soluciones en AcN de 1-Cr a la izquierda (color violáceo) y 1-W a la derecha (color anaranjado).	44
2.15. Equipo y reacción para adición del dianión del 1,4-dialquinilbenceno sobre $\text{M}(\text{CO})_6$ y posterior metilación.	44
2.16. Espectros ^1H -RMN en CDCl_3 de 1-W.	45
2.17. Síntesis de 1-azidaundecano (AU).	46
2.18. Espectros ^1H -RMN en CDCl_3 de 1-bromoundecano (arriba) y de la azida obtenida (abajo).	46
2.19. Posibles productos de reacción entre AU y 1-W.	49
2.20. Espectros ^1H -RMN en CDCl_3 del aducto entre 1-W y AU usando Cu(I) como catalizador.	50
2.21. Zonas ampliadas del ^1H -RMN en CDCl_3 del aducto entre 1-W y AU usando Cu(I) como catalizador.	50

2.22. Espectro HSQC del aducto formado por 1-W y AU en CDCl ₃ usando Cu(I) como catalizador.	52
2.23. Espectro COSY del aducto entre 1-W y AU usando Cu como catalizador. . .	53
2.24. Espectro HMBC del producto mayoritario aislado de la reacción entre 1-W y AU con Cu(I).	53
2.25. Espectro ¹ H-RMN en CDCl ₃ del aducto entre 1-W y AU sin Cu(I) ni solvente.	54
2.26. Espectro ¹ H- ¹³ C-HMBC en CDCl ₃ del aducto 3 entre 1-W y AU sin Cu(I) ni solvente.	55
2.27. Espectros de ¹ H-RMN en CDCl ₃ de la reacción de 1-W y <i>n</i> -buNH ₂ a baja temperatura.	57
2.28. Isómeros posibles de los aminocarbenos formados.	58
2.29. Espectro ¹³ C- ¹ H-HSQC en CDCl ₃ del crudo de reacción entre 1-W y <i>n</i> -buNH ₂ a baja temperatura.	59
2.30. (a) Estructuras de resonancia de 1-W (b) Isómeros posibles para los productos de adición sobre el carbono β del triple enlace interno de 1-W.	60
2.31. Espectro ¹ H-RMN en CDCl ₃ del crudo de reacción entre 1-W y <i>n</i> -buNH ₂ a temperatura ambiente.	61
2.32. Espectro ¹³ C- ¹ H-HSQC del crudo de reacción entre 1-W y <i>n</i> -buNH ₂ a temperatura ambiente.	61
2.33. Zona aromática ampliada de los espectros de ¹ H-RMN en CDCl ₃ del producto de reacción entre 1-W y <i>n</i> -buNH ₂ a temperatura ambiente.	62
2.34. Diferentes complejos carbenos de Fischer, sintetizados previamente.	62
2.35. Espectros IR, de 1-W (azul), CCrPh (verde) y CTE (rojo) preparados con pastillas de KBr.	63
2.36. Espectros IR de los productos del crudo de reacción entre 1-W y <i>n</i> -buNH ₂ a baja temperatura (azul) y temperatura ambiente (negro) preparados ambos en pastillas de KBr.	63
3.1. Estructura general de los organosilanos.	69
3.2. Mecanismos de silanización de superficies hidrofílicas (tomadas del trabajo de <i>Arkles Barry</i>).	70
3.3. Equipos diseñados y realizados para la modificación de las superficies de vidrio.	74
3.4. Reacción de activación de las superficies de vidrio previo a su funcionalización.	75
3.5. Estructuras de los organosilanos AUTES y BUTMS utilizados para la funcionalización de las superficies de vidrio activadas.	76

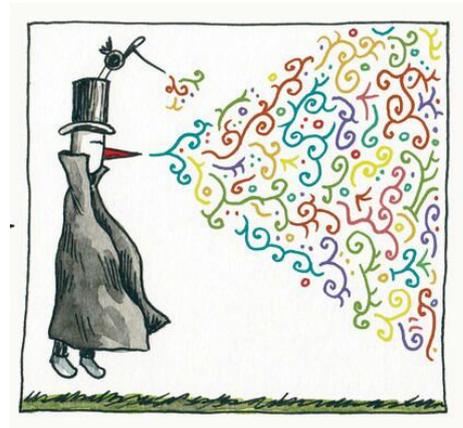
3.6. Reacción de silanización de las superficies de vidrio activadas.	76
3.7. Reacción de sustitución de NaN_3 sobre las superficies de vidrio silanizadas con BUTMS.	77
3.8. Reacción de anclaje de 1-W a las superficies de vidrio silanizadas con AUTES: <i>vía amino</i>	77
3.9. Reacción de anclaje de 1-W a las superficies de vidrio silanizadas con BUTMS: <i>vía cicloadición</i>	78
3.10. Fotogramas del ángulo de contacto de superficies (a) sin tratar y (b) tratadas con solución piraña.	80
3.11. Fotogramas de ángulo de contacto de superficies silanizadas.	81
3.12. Análisis de los espectros de superficies silanizadas con BUTMS y tratadas con azida.	82
3.13. Análisis de los espectros de superficies silanizadas con AUTES.	84
3.14. Análisis por XPS del anclaje de 1-W por vía cicloadición y vía amino.	86
3.15. Relaciones atómicas obtenida con datos de XPS para vidrio silanizado con AUTES.	87
3.16. Relaciones atómicas obtenidas para vidrio silanizado con AUTES y 1-W.	87
3.17. Esquema de los patrones de modificación según cuantificación por XPS de vidrios con (a) AUTES y (b) con AUTES y 1-W.	88
3.18. Relaciones atómicas obtenidas para vidrio silanizado con BUTMS y tratado con NaN_3 y 1-W.	89
3.19. Relaciones atómicas obtenidas para vidrio silanizado con AUTES y 1-W.	89
3.20. Esquema de los patrones de modificación según cuantificación por XPS de vidrios con (a) BUTMS y NaN_2 y (b) y con 1-W.	90
3.21. Imágenes de AFM y sus respectivas vistas 3D de los vidrios modificados con BUTMS y con 1-W.	92
3.22. Imágenes de AFM de vidrios con 1-W anclado vía cicloadición pos tratamiento con Au (III).	94
3.23. Imágenes de microscopio confocal de vidrios con (a) 1-W <i>vía cicloadición</i> y Au(III) (b) con 1-W <i>vía amino</i> y Au(III) ambos con una escala de $10 \mu\text{m}$	95
3.24. Análisis por UV-Visible.	97
3.25. Análisis por XPS de los vidrios modificados con 1-W vía cicloadición.	98
3.26. Análisis Raman-SERS de los vidrios modificados.	99

3.27. XRD de polvos de vidrios sin tratar (espectro negro) y de vidrios con 1-W vía amino y NpAu en la superficie (espectro azul).	100
3.28. Análisis por SEM de vidrios con 1-W anclado vía cicloadición y vía amino y posteriormente expuestas a Au(III).	101
3.29. Imágenes SEM con detector de electrones retrodispersados de vidrios con 1-W anclado vía amino y Au.	102
3.30. Espectros EDS de vidrios con 1-W anclado vía amino y vía cicloadición. Posteriormente tratado con Au(III).	103
3.31. Mapeo de la señal del Au de la imagen mostrada en 3.28a.	104
3.32. UV-visibles de interacción de vidrios con Au y TTDOD.	105
4.1. Principales tipos de nanopartículas y sus aplicaciones. Clasificación tomada de (Llinás y Sánchez García, 2014)	108
4.2. Esquema de tipos de silanoles presentes en la superficie de las nanopartículas de sílica, tomada de (Sharma et al., 2015)	109
4.3. Mecanismo de polimerización del TEOS.	110
4.4. Mecanismo de polimerización del TEOS propuesto por V. M. Masalov et al.	111
4.5. Ejemplo de funcionalización de NpSiO ₂ y aplicaciones en catálisis heterogénea, tomado del trabajo (Liu et al., 2015).	113
4.6. Mecanismo de interacción entre pesticidas de interés y NpSiO ₂ modificadas.	115
4.7. Resumen gráfico del trabajo de (Choi y Hyun, 2009).	116
4.8. Imágenes TEM de las diferentes NpSiO ₂ sintetizadas. Escalas en cada imagen.	118
4.9. Espectros de (a) ¹ H-RMN de AUTES puro y de (b) NpSiO ₂ modificadas, ambos en CDCl ₃	121
4.10. Esquema de reacción entre AUTES y NpSiO ₂	122
4.11. Espectro ¹ H-RMN de NpSiO ₂ modificadas con 1-W vía amino, ambos en CDCl ₃	122
4.12. Espectros IR de NpSiO ₂ en negro y las tratadas con AUTES y 1-W en azul.	123
4.13. Imágenes TEM luego de la reacción de NpSiO ₂ -AUTES-1-W y Au(III).	124
4.14. Estudio por UV-Visible de NpSiO ₂ modificadas con HTDK.	126
4.15. Triángulo circunscripto en el área efectiva ocupada por molécula de organosilano.	128
4.16. Esquema del organosilano quiral S y determinación de r _{a/s}	129

- 4.17. Estudio por TGA de NpSiO_2 modificadas y sin modificar. 130
- 4.18. Potencial Z de vidrios sin modificar y vidrios tratados con organosilano quiral S.131

Capítulo 1

Introducción y Antecedentes



Ver aquello que tenemos delante de nuestra nariz, requiere una lucha constante.

George Orwell 1903-1950

RESUMEN: Este capítulo tiene como objetivo introducir conceptos y dar el marco teórico en el que se soporta esta tesis doctoral. Los antecedentes en monocapas, nanociencia y un resumen de las técnicas utilizadas son algunos de los ítems que se desarrollan. Además se muestran los antecedentes más recientes obtenidos en nuestro laboratorio y que, de alguna forma, dan origen a los objetivos generales, los cuales son detallados al final del capítulo.

1.1. Materiales inteligentes

Si bien la designación “*nuevos materiales*” nació como tal en el área de la química inorgánica, se fue expandiendo hacia la química orgánica y bio-orgánica a medida que la sensibilidad de las técnicas de caracterización así lo permitieron, pudiendo conjugarse los avances en ambos campos. Los aportes de la síntesis orgánica clásica, se sumaron a los conocimientos en redes cristalinas y estructura atómica, transformándose en una disciplina cada vez mas compleja. Con el advenimiento de la nanociencia y la nanotecnología se afianzaron nuevas aproximaciones a la investigación relacionadas a la innovación y el desarrollo de nuevos materiales en base al control de la estructura fundamental y al comportamiento de la materia a nivel atómico (Vayssieres et al., 2000). Este nuevo enfoque abrió la posibilidad del estudio de fenómenos nanoscópicos y la aplicación de dichas propiedades. Así fue como los nuevos materiales comenzaron a ser observados ya no tanto desde el seno del material y su red cristalina sino mas bien en las posibilidades que ofrece su superficie y la posibilidad de que su modificación a nivel de monocapas conduzca a impartir las características deseadas.

Algunos autores han denominado “*materiales inteligentes*” a aquellos materiales capaces de adaptar dinámicamente sus propiedades frente a estímulos externos (Baghdachi, 2009). Esta respuesta estará dada mas bien, no por todo el material sino por el recubrimiento que este tenga, es decir que las moléculas que se encuentran en la superficie del nuevo material deben censar el ambiente y producir una respuesta medible u observable frente a este estímulo. De esta manera es que nace una nueva tecnología enfocada hacia el diseño de dichos recubrimientos. La composición de la capa generada, los grupos funcionales introducidos, el nivel molecular alcanzado y la morfología resultante, son algunos de los parámetros que han explorado tanto los científicos como las industrias. La idea de poder controlar todos estos parámetros y con ellos diseñar el ensamblado secuencial de capas de moléculas y macromoléculas de interés, ha permitido realizar contribuciones en numerosas áreas. Finalmente, es su gran versatilidad lo que mantiene esta área de la ciencia como un tópico de alto impacto y vigente hasta el día de hoy.

Como toda área de investigación y desarrollo, el estudio de la síntesis de nuevos recubrimientos inteligentes tiene una fuerza motora que lo ha impulsado a seguir avanzando. Principalmente en este caso, la necesidad de miniaturización de dispositivos, las nuevas regulaciones ambientales, el crecimiento de la Química Verde, la necesidad de incluir multifuncionalidad y el auge de la nanociencia, han sido algunos de los inspiradores principales que han aportado significativamente al crecimiento de esta área. Así es como el desarrollo y producción de recubrimientos decorativos o simplemente protectores, se ha desplazado hacia el diseño de aquellos que permitan responder a cambios en el pH, a factores biológicos, a la presión, la temperatura, cambios en la polaridad, y que además sean capaces de “prender” o “apagar” la respuesta generada manteniendo la estabilidad y reproducibilidad.

El crecimiento de la *ciencia de materiales* queda evidenciado en el aumento progresivo del número de publicaciones científicas en este tema. Según la fuente web mas consultada por investigadores de todo el mundo (www.scopus.com) en los últimos años se cuadruplicaron los trabajos científicos que incluyen la palabra del inglés *coating* que se refiere a recubrimientos y *new materials* o nuevos materiales, como se puede ver en las figuras 1.1a.

El análisis observado en la figura 1.1b muestra la variedad de áreas en las que estos tópicos han sido de interés en los últimos años.

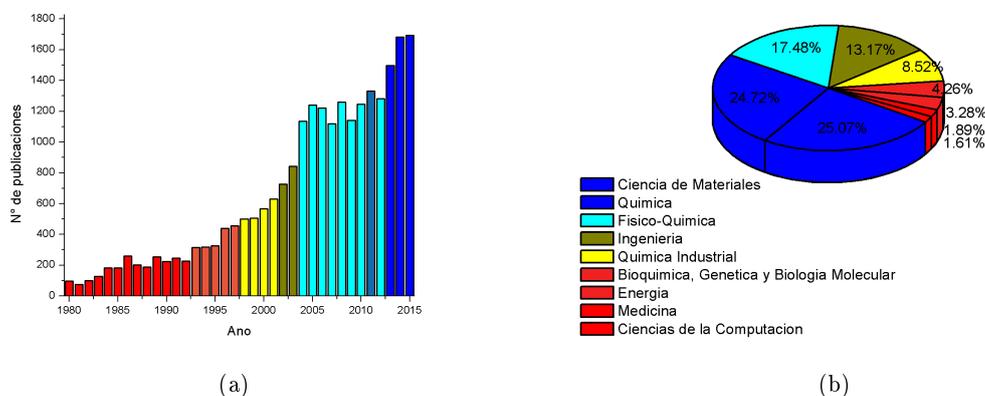


Figura 1.1: (a) Incremento de las publicaciones que incluyen las palabras recubrimientos y nuevos materiales y (b) distribución por área.

1.2. Monocapas autoensambladas

En principio, el término *monocapas*¹ fue acuñado específicamente para describir autoensamblados de moléculas anfífilas² de espesores fijos en interfaces del tipo agua-aire. Esto se debe a que cuando dichas moléculas se encuentran en medios, que pueden ser acuosos o polares próticos, tienden a acomodar las cabezas polares en la superficie del líquido, de manera que las colas hidrofóbicas permanezcan suspendidas en el aire lo más alejadas del agua para disminuir la energía del sistema. Por su parte los anfífilos, también pueden generar estructuras autoensambladas como micelas o vesículas, dependiendo del medio que las circunde y del anfífilo. En particular, cuando las monocapas son formadas en la interfase agua-aire, se denominan *monocapas de Langmuir* en honor *Irving Langmuir* quien fue galardonado con el Premio Nobel de química en el año 1932 por sus estudios en química de superficies (Nobelprize.org, b). Su primera investigación de relevancia trató sobre la forma de acabar con el rápido deterioro del filamento de tungsteno de las bombillas de luz mediante el empleo de distintos gases, así como sobre la emisión de electrones que producían los filamentos en dicho proceso. El resultado fue la invención de la lámpara de filamento de wolframio rellena de gas inerte ([Langmuir, 1918](#)). Estudió y demostró que las reacciones químicas tienen lugar con frecuencia más fácilmente sobre la superficie de contacto de dos sustancias que se encuentren en diferentes fases, por ejemplo sólido y gaseosos. Otros estudios de películas de aceite y otros materiales lo llevaron a postular la teoría de que las superficies se asemejan a un tablero de ajedrez en el que cada casilla puede ser ocupada

¹Eventualmente se hablará a lo largo de esta tesis de *monocapas* no siendo estrictamente una o al menos no se ha corroborado experimentalmente.

²Se denomina anfífilas o anfipáticas a aquellas moléculas que poseen tanto regiones hidrofóbicas como hidrofílicas, en la misma estructura. Generalmente, cuentan con una cabeza polar y una larga cadena carbonada apolar o cola.

por un solo átomo o molécula. Como resultado, los átomos o moléculas que se ubican junto a la otra especie pueden reaccionar más fácilmente entre sí. Irving Langmuir fue el primero en hablar de un aumento de reactividad por parte de los átomos superficiales y desarrolló un método único que permite su estudio (Langmuir y Schaefer, 1939) (Langmuir, 1940).

La modificación de superficies que permita crear films orgánicos ordenados de unos pocos nanómetros de espesor o monocapas autoorganizadas son denominadas SAMs (de sus siglas en inglés *Self Assembled Monolayers*) (Haensch et al., 2010). La auto-organización de las moléculas de un surfactante por ejemplo para formar micelas ya era conocido, pero la posibilidad de adsorberse, o aún mejor anclarse covalentemente a una superficie, hizo que las SAMs se volvieran tecnológicamente atractivas para la construcción de nuevas superficies inteligentes. Las SAMs pueden formarse por la inmersión de la superficie a funcionalizar en soluciones diluidas del compuesto orgánico que se pretende enlazar covalentemente, siempre y cuando la naturaleza de los reactantes lo permita y exista una fuerza motora que la impulse. Estas pueden variar desde las interacciones de Van der Wals hasta la eliminación de una molécula neutra durante el proceso de ensamble con la superficie o sustrato (Schreiber, 2000). En ciertos casos, la incorporación de moléculas orgánicas al soporte sólido puede dejar un grupo terminal reactivo como -OH, -NH₂, -Br, que luego puede interactuar con otra molécula enlazándose covalentemente y promoviendo un proceso de síntesis secuencial que puede llevar a la construcción de películas multimoleculares o superposición de monocapas. Esta técnica se denomina: *modificación de superficies*.

1.3. Nanofotónica

En las últimas décadas han mostrado gran ímpetu e importantes avances en la investigación sobre nanopartículas (serán abreviadas como Np y Nps en plural) metálicas. Esta área involucra trabajos científicos de muchas y muy diferentes campos de acción, entre las que se incluye la *ciencia de materiales* enfocados en sintetizar sólidos con nuevas estructuras y propiedades ópticas. Desde la química analítica se ha puesto atención en el desarrollo de nuevos esquemas de detección molecular, mientras que a través de la biomedicina se persigue por ejemplo marcar células cancerosas para identificarlas más fácilmente y los ingenieros se han interesado en crear circuitos eléctricos de alta velocidad, usando Nps. Muchas de estas aplicaciones están claramente inspiradas en las propiedades ópticas únicas de las nanoestructuras metálicas (Hartland, 2011).

La nanociencia se define como la ciencia que estudia todos los materiales que se encuentren en dimensiones diminutas, en particular del orden de los nanómetros (10^{-9} m). Sus comienzos datan del año 1959 en el *Instituto de Tecnología de California*, donde el físico *R. Feynman*, especialista en mecánica cuántica, pronunció un famoso discurso. Feynman trató en su conferencia el problema de manipular objetos a pequeña escala, vislumbrando que podía haber muchas oportunidades tecnológicas “jugando” con átomos y moléculas. En aquel momento su discurso no tuvo una gran repercusión. De hecho la palabra nanotecnología no aparece como tal. En realidad el primero en usar este término fue el profesor *N. Taniguchi* de la *Universidad de Ciencia de Tokio* en un artículo titulado “*On the Basic Concept of Nanotechnology*” (los conceptos básicos de la Nanotecnología) que se presentó en una conferencia de la *Sociedad Japonesa de Ingeniería de Precisión*. En dicho artículo

se hablaba de la **nanotecnología** como la tecnología que nos permitirá separar, consolidar y deformar materiales átomo a átomo o molécula a molécula. Pero como toda área de la ciencia, su surgimiento siempre está acompañado del avance de la tecnología. Así es como, poniendo mas atención en las propiedades de la materia cuando se encuentra en tamaño nanométrico, nace en 1982 el microscópio de efecto túnel, de sus siglas en inglés STM *Scanning Tunneling Microscope* cuyos inventores, *Gerd Binnig y Heinrich Rohrer*, fueron galardonados con el Premio Nobel de Física en 1986. Su tecnología se basa en el efecto túnel generado entre un metal conductor y un átomo cuando se encuentran lo suficientemente cerca y se les aplica una diferencia de potencial. Entonces se produce una corriente (salto de electrones) que depende de la posición de los átomos, por lo que se consigue resolución atómica. Este y otros descubrimientos y tecnologías convergieron y le dieron existencia a aquello que había promulgado *Feynman* cuyo discurso fue casi premonitorio o inspirador de lo que siguió.

La nano-óptica, es un área que se desprende directamente de la nanociencia pero hace hincapié en la interacción de las nanoestructuras metálicas con la radiación electromagnética. La característica principal de los metales en su forma masiva, es ser eficientes como conductores de la electricidad, es decir que sus electrones son capaces de moverse libremente por todo el material. Cuando se tiene una nanopartícula del mismo metal, los electrones que ahora viven en ella, quedan confinados y ya no pueden moverse libremente. Este efecto de electrones atrapados, hace que cuando estas estructuras diminutas son irradiadas con luz polarizada de la longitud de onda adecuada, se induzca una oscilación eléctrica del campo causando un movimiento coherente de los electrones de conducción. Cuando la nube de electrones es desplazada en relación a los núcleos, aparecen fuerzas de restauración de tipo de *Coulomb* entre los electrones y el núcleo lo que resulta en una oscilación de dicha nube electrónica ([Coronado y Schatz, 2003](#)), como se observa esquemáticamente en la figura 1.2. Esta condición de resonancia, se denomina *Resonance Localized Plasmón surface* o RLPS.

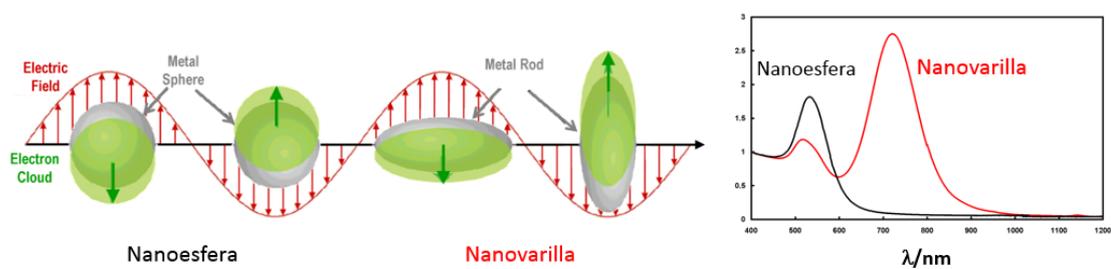


Figura 1.2: Oscilación colectiva de los electrones de conducción de nanoesferas y nanovarillas y sus respectivos espectros UV-Visibles.

El acomplamiento radiación-materia entonces, genera en los metales la distribución de sus campos microscópicos y dispersión de luz, la cual es posible medir a través de la espectrofotometría UV-Visible. Dicha interacción depende tanto de parámetros intrínsecos del material como de la disposición de los electrones en el espacio lo cual incluye al medio que lo circunda y da cuenta de la morfología del sistema.

La forma mas real y simple de describir la constante dieléctrica de los metales (ϵ , la cual es función de la frecuencia de excitación y es contante para dieléctricos) es a través

del *modelo de electrón libre de Drude*, el cual considera a los electrones de conducción de movimiento libre tipo gas. La respuesta de aplicar un campo eléctrico es obtenida resolviendo la ecuación de movimiento de un solo electrón y multiplicándolo por el número de electrones por unidad de volumen. Esto arroja la siguiente expresión 1.1 para la constante dieléctrica:

$$\varepsilon(\omega) = 1 - \frac{\omega_p^2}{\omega(\omega + i\gamma_b)} \quad (1.1)$$

Donde ω_p es la frecuencia de plasma y γ_b es la frecuencia de amortiguación (conocida como *frecuencia damping*) del metal, la cual está relacionada a su vez con el camino libre medio de los electrones l el cual a su vez depende proporcionalmente de la *velocidad de Fermi* (v_f). La frecuencia plasma esta dada por $\omega_p = (ne^2/\varepsilon_0 m_e)^{1/2}$ donde n es la densidad de electrones, ε_0 la permeabilidad en el vacío y m_e la masa efectiva del electrón.

Para cuando un material nano-estructurado se encuentra en un medio diferente a aire, es necesario definir el sistema en su conjunto y la respuesta óptica se puede explicar a través de una relación de dispersión que contemple tanto la morfología de la nanoestructura como las constantes dieléctricas de los materiales que componen dicho sistema.

Esta relación de dispersión determinará donde se producen las máximas dispersiones de luz junto con los máximos desplazamientos de la carga eléctrica. Dichos máximos son la condición de resonancia del plasmón superficial (RLPS) y su evidencia experimental se revela como un máximo mediante espectrofotometría UV-Visible.

La morfología de la partícula y su volumen son factores extrínsecos que modifican tanto los modos plasmónicos y su posición en el espectro, como el ancho a media altura (FMHW, de sus siglas en inglés *Full Width at Half Maximum*) el cual da idea de cuan rápido son los procesos de dispersión de la energía del electrón (Chen et al., 2008a). Cuando una nanopartícula es irradiada existen 2 mecanismos importantes de pérdidas energía: uno relacionado a la dispersión hacia todos los lados, denominada *radiation damping* y otro a la absorción. La suma de ambos da el espectro de extinción. La dispersión de la luz, será mayor cuanto más grande sea la Np, mientras que para partículas pequeñas, el espectro de extinción estará dominado por la absorción.

Para nanopartículas esféricas es posible resolver analíticamente el espectro UV-visible a través de la *teoría de Mie*³. Esta teoría es más la solución analítica de la dispersión de la radiación electromagnética por partículas esféricas con un tamaño arbitrario, y en sus ecuaciones se tienen en cuenta parámetros como el radio de la Np, el orden de la aproximación multipolar (dipolar, n=2;cuadrupolar, n=4; hexapolar, n=6), etc. y requiere que, la constante dieléctrica (ε) tanto de la partícula como del medio, sean parámetros definidos. Ocurre que aproximadamente la parte real de ε determina la posición del RLPS mientras que la parte imaginaria el desfase del mismo (para esferas pequeñas).

Por otra parte el ancho a media altura del RLPS, es otro parámetro clave para muchas

³Esta teoría desarrollada a principios del siglo XX por *Gustav Mie*, es la solución completa de las ecuaciones de Maxwell para la dispersión de ondas electromagnéticas en partículas esféricas (Passarelli, 2017, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Departamento de Físico Química.).

aplicaciones como por ejemplo la fluorescencia aumentada por efecto de superficie y la espectroscopía Raman y SERS, el cual da información sobre la velocidad de los procesos de dispersión de los electrones. Hay diversos factores que contribuyen al FWHM y es mediante las deducciones de Mie, que las mismas fueron descritas. En forma general, las ecuaciones involucran parámetros como el índice de refracción del medio y el intrínseco de la Np, el radio de la misma y su sección media de absorción. El efecto más notable que surge es ensanchamiento de la banda plasmónica debido casi exclusivamente a la amortiguación de la radiación emitida, en nanopartículas de más de 20 nm (Lermé et al., 2010), reflejando los mecanismos de relajación de los electrones de conducción una vez que interaccionaron con el campo incidente.

Los numerosos métodos de síntesis de Np de variados tamaños y formas, permitieron corroborar experimentalmente mucho de los cálculos que se habían realizado. El uso de la litografía por rayo láser por ejemplo, optimizó el control con alta precisión mientras que otras técnicas surgieron para el estudio de partículas únicas (como el SNOM o microscopio óptico de escaneo de campo cercano) lo que eliminó los inconvenientes generados por el ensanchamiento de las bandas causadas por la distribución no homogénea de tamaños (Gotschy et al., 1996) (Chen et al., 2008b), que ocurre como resultado de la síntesis de Np en suspensión.

En resumen, la longitud de onda del plasmón de una nanopartícula metálica con el índice de refracción del medio que la rodea o al menos así lo predice la teoría de Mie. Ya sea que se encuentre soportada sobre algún sustrato o rodeada por una monocapa de un ligando en superficie, el índice de refracción del medio será mayor que si se encuentra desnuda en algún solvente y por ello la longitud de onda (λ) del plasmón sufrirá corrimientos batocrómicos. Un ejemplo claro de la relación entre estas magnitudes se puede observar en la figura 1.3 (derecha) donde se muestra el espectro UV visible de nanopartículas de plata en diferentes medios y como este se corre a mayores λ a medida que aumenta el índice de refracción siendo el espectro *a* en aire y *b* en diferentes aceites. En la figura 1.3 izquierda se muestra en forma sistematizada los cambios en la posición del RLPS a ligeros aumentos de índice de refracción del medio. Además la forma del plasmón estará dominado también por la forma y material de la Np (Mock et al., 2003) (Narayanan y El Sayed, 2005).

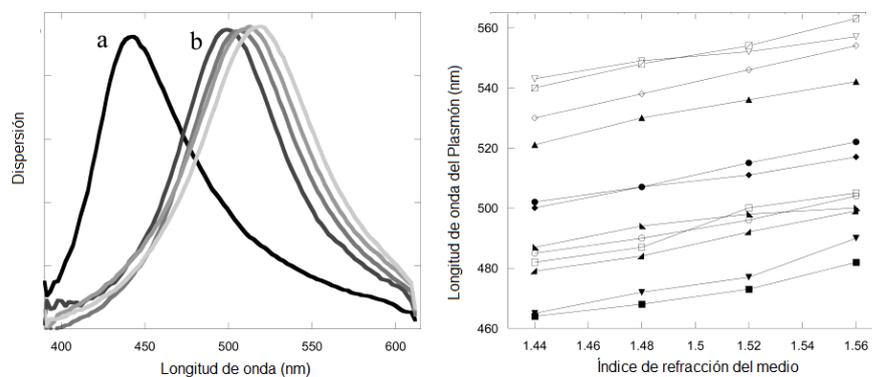


Figura 1.3: Espectro UV visible de Nps de plata, donde el espectro *a* es en aire y *b* en diferentes aceites con distintos índices de refracción.

Hasta aquí nos hemos referido siempre a Nps de tipo esféricas, pero existen también otras estructuras cristalinas donde al menos uno de sus lados tiene dimensiones nanométricas. El dominio sobre la forma de un nanocrystal permite el control de sus propiedades y la mejora de su utilidad para una aplicación determinada (Xia et al., 2009).

Las propiedades de los nanocristales son determinadas por un set de parámetros físicos que incluyen la forma, el tamaño, la composición y la estructura (sólida o hueca). En principio, se pueden adaptar y ajustar las propiedades de un nanocrystal metálico mediante el control de cualquiera de estos parámetros. Por ejemplo en catálisis, estudios teóricos y experimentales han demostrado que la actividad puede verse aumentada o disminuida según sea la estructura del nanocrystal, o incluso su selectividad depende fuertemente de las caras expuestas (Zecchina et al., 2007)

En la última década ha podido verse la exitosa síntesis de nanocristales de metales en una variedad de formas. Los ejemplos incluyen: esfera; esferoide; cubo; cuboctaedro, octaedro, decaedro, icosaedro, placa delgada, etc (Neralla, 2012). Si bien existen métodos muy sofisticados, la síntesis en solución de estas estructuras es la más estudiada debido a que suele ser la más económica aunque quizás no la más sencilla. En general, todas involucran una serie de pasos que incluyen: 1) nucleación 2) evolución del núcleo a semillas 3) crecimiento de las semillas a nanocristales (Auer y Frenkel, 2001), siendo esta última la etapa clave en el control de la estructura. En todos los casos se parte de una solución del metal (M) M^+ con alta entropía o desorden la cual por reducción genera agrupamientos o *clusters* atómicos invisibles por la mayoría de las técnicas, los cuales impulsados por factores externos como luz, pH, temperatura, sonicación o por una método que tienda a disminuir la entropía, comienzan a reorganizarse para formar las semillas que darán nacimiento al cristal por autoensamblaje, en un proceso lento. Este último paso puede estar dominado por factores cinéticos y entrópicos, que darán origen a la estructura altamente ordenada. El tiempo, la concentración del precursor metálico, la fuerza del reductor y su concentración, el uso de estabilizantes y/o pasivantes, la temperatura e incluso el uso de agentes de corte de crecimiento como lo son los iones Cl^- y Br^- , son todas las condiciones experimentales a tener en cuenta a la hora de generar el nanocrystal deseado. Cuando el proceso de reducción se vuelve considerablemente lento, los átomos metálicos tienden a formar núcleos y semillas que luego se empaquetan en un proceso al azar formando hexágonos. Este tipo de síntesis es conocida como bajo *control cinético* y generalmente involucra bajas concentraciones del precursor, reductores suaves (Xiong et al., 2007), y a veces reiterados ciclos de óxido-reducción.

En particular, el oro es uno de los más estudiados en este campo, quizás debido a su plasmón tan característico, a su biocompatibilidad y/o por lo sencillo de modificar su superficie, se han sintetizado innumerables cristales de este metal. Las diversas utilidades de Np cristalinas abarca múltiples áreas. Cualquiera sea el metal, en general siempre resulta importante la cinética de reducción para el control de la forma, el crecimiento, etc. En particular, para el Au Murphy et al. han diseñado un método que consiste en generar pequeñas partículas de Au primero por la reducción rápida con un agente reductor fuerte. Estas semillas se utilizan a continuación para iniciar el crecimiento del nanocrystal agregando un precursor adicional (HCl_4Au generalmente) y después se realiza la reducción lenta (con reductores suaves como poliacrilamida, ácido ascórbico, glucosa, etc) en presencia de un tensioactivo o estabilizador polimérico (Jana et al., 2001) (Jana et al., 2002) (Johnson

et al., 2002). Los métodos hasta aquí mencionados, se refieren siempre a la síntesis de Nps o nanocristales en solución y existen pocos reportes de su deposición sobre superficies sólidas (Gulina *et al.*, 2016) (Bai y Liu, 2012) e incluso aun menos referencias para síntesis *in situ*, como ha sido desarrollado en esta tesis. Los trabajos que relacionan sólidos y Np, en general se refieren a la interacción con polímeros, proteínas y/o con la superficie de otras Nps con una vasta bibliografía al respecto (Su *et al.*, 2014) (Ferhan y Kim, 2016).

1.4. Caracterización de monocapas

Conforme a los progresos realizados en síntesis superficial, es que muchas técnicas se han optimizado o adaptado para responder a la preguntas de los científicos del área. En términos generales, la caracterización de un sólido mediante distintos métodos, tiene como finalidad conocer cuali y cuantitativamente cómo está constituido y qué transformaciones sufre como consecuencia de un tratamiento determinado. Cuando el foco está puesto en ver solo qué cambios ocurrieron en la superficie del nuevo material, es necesario el desarrollo de técnicas sensibles que distinguan aquellas especies químicas presentes en los últimos nanómetros del sólido con respecto a los del resto del material (Kind y Wüll, 2009). Además, su estudio involucra conocer cómo es el rearreglo o estructuración que adopta el recubrimiento para entender cómo será su reacción frente a estímulos externos. En un material macroscópico, sólido y entero, es intuitivo pensar que los átomos en la superficie son muchos menos que aquellos que forman parte del interior del material, lo que de alguna manera explica la dificultad de caracterizar monocapas. Además debemos considerar que existen diversos parámetros a tener en cuenta para describir la funcionalización realizada. Es por ello, que muchas veces suele ser necesario el uso de múltiples y variadas técnicas, tanto de espectroscopía como de microscopía, que aporten información desde distintos ángulos para luego ser interpretada por el investigador. Algunos de estos parámetros a considerar son:

- Átomos presentes en la superficie y cuantificación de los mismos.
- Tipo de enlace entre ellos.
- Existencia de mono o multicapas, es decir espesor.
- Orientación de la capa generada.
- Distribución, uniforme o por islas, de las moléculas sobre el sólido, entre otras.

Ya sea por la baja concentración o por la limitación de las técnicas disponibles para distintos sustratos, la caracterización exhaustiva de una superficie modificada a nivel de átomos, resulta un gran desafío. Dicha caracterización superficial, debe al menos contener alguna información sobre el tipo de átomos presentes y datos sobre la morfología de las estructuras generadas. En este punto se puede hacer una división de todas las técnicas disponibles. Por un lado, aquellas que aportan información sobre la estructura, orientación, largo y topografía en general, y por otro, las que dan idea del tipo de enlaces químicos generados, grupos funcionales y porcentajes de cubrimiento de la monocapa sobre el sustrato.

Una vez generado el dispositivo, surgen algunas otras técnicas con información relevante sobre la eficiencia del nuevo sensor, en caso de que se requiera.

Existen múltiples factores que deben estudiarse para describir completamente una superficie modificada según el uso que se le pretende dar. Numerosos grupos de investigación están abocados casi únicamente a la descripción de los fenómenos fisicoquímicos que permitan predecir la reactividad superficial, tanto desde el punto de vista teórico como experimental, apoyados fundamentalmente en técnicas electroquímicas, lo que presupone el uso de materiales conductores (Para et al., 2016). Mientras que otros, abordan su estudio directamente desde su aplicación como sensor o en celdas solares, etc. (Guo, 2012).

Las técnicas utilizadas para caracterizar las superficies modificadas durante esta tesis incluyen: espectroscopía fotoelectrónica de rayos-X (XPS), de sus siglas en inglés *X-Ray Photoelectron Spectroscopy*, microscopía electrónica de barrido (SEM) *Scanning Electron Microscopy* acoplada con espectroscopía de dispersión de rayos X (EDS) de sus siglas en inglés, *Energy-dispersive X-ray spectroscopy*, microscopía de fuerza atómica, (AFM) de sus siglas en inglés *Atomic Force Microscopy*, ángulo de contacto y espectroscopía Raman incrementada por efecto de superficie (SERS) de sus siglas en inglés *Surface Enhancement Raman Spectroscopy*, entre otras que serán revisadas a lo largo de este trabajo de tesis.

Espectroscopía fotoelectrónica de rayos X, XPS

La técnica XPS es una espectroscopía fotoelectrónica ya que estudia la interacción de una muestra con la luz. Su aplicación permite obtener información cualitativa y cuantitativa de todos los elementos presentes, excepto H y He. Con aplicaciones más sofisticadas de la técnica se puede obtener información detallada de la química, organización y morfología de la superficie.

En términos generales, la medición de XPS involucra la irradiación en el vacío de una muestra sólida con un haz monocromático suave de rayos X, generados a partir de ánodos de Mg K_{α} de 1253,46 eV o Al K_{α} de 1486,6 eV entre los más utilizados. La interacción de estos fotones con los átomos superficiales del sólido (ya que los rayos incidentes penetran entre 1 y 10 micrones como máximo) causan mediante efecto fotoeléctrico, la emisión de los electrones internos. Por lo tanto, se obtiene un espectro que relaciona el número de electrones emitidos con su respectiva energía cinética. Cada elemento tiene asociado un espectro de picos único y en mezclas de analitos, el espectro resultante será la suma de los espectros de cada elemento. Debido a que el camino libre medio de los electrones en el sólido es muy corto, solo serán detectados aquellos que provienen de las últimas capas atómicas (Chastain et al., 1992). La energía cinética de los electrones emitidos esta dada por la ecuación 1.2:

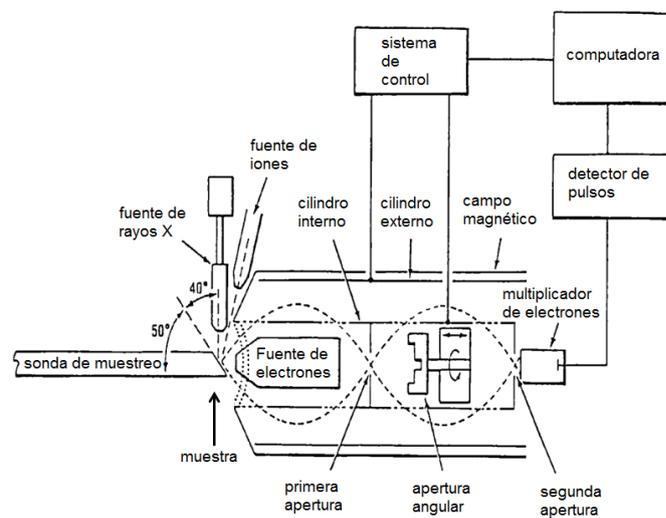
$$KE = h\nu - BE - \phi_s \quad (1.2)$$

donde $h\nu$ es la energía del fotón incidente, BE es la energía de enlace del orbital atómico de donde proviene el electrón y ϕ_s es la función trabajo del espectrómetro. El parámetro que se relaciona con la identidad del átomo presente es la energía de enlace BE y podría considerarse como la energía necesaria para arrancar un electrón desde una dada capa subatómica al infinito, denominada *energía de ionización* (Watts y Wolstenholme, 2005).

Para cada átomo presente existen numerosos iones que pueden ser generados y esto se corresponderá con una variedad de energías cinéticas por cada electrón emitido. Al mismo tiempo, cada vez que un electrón es quitado de una de las capas internas deja una vacante o hueco donde otro electrón de un nivel de energía superior puede caer, resultando en una disminución de su energía que puede ser compensada por ejemplo mediante la emisión de un fotón (proceso conocido como *fluorescencia de rayos X*) (Watts, 1994) o puede ser transferida a otro electrón, el cual será emitido del átomo como fotoelectrón denominado también como *electrón Auger*. Su energía corresponderá a la diferencia entre el nivel energético de la primera transición electrónica y la energía de ionización de la capa de la cual el electrón Auger fue emitido. Esos niveles electrónicos dependen tanto del tipo de átomo como del ambiente químico. Cada electrón a su vez, recorrerá un camino libre medio diferente y cada proceso tendrá una probabilidad asociada. Solo aquellos electrones que provengan de algunas decenas de Angstrom (Å) por debajo de la superficie del sólido serán los que podrán salir del sustrato sin pérdida de energía y por ende serán los que generen las señales. Aquellos electrones que sufran pérdidas de energía, formarán parte de la línea de base mientras que los que sean capaces de dejar la muestra, serán detectados por un espectrómetro y analizados según su energía cinética, dando lugar a líneas espectrales características. En este proceso es clave que todos los electrones sean dirigidos en cámaras de ultra alto vacío (HUV, de sus siglas en inglés *High Ultra Vacuum*) donde no pierdan impulso por roce con el aire. De esta forma es posible obtener información cuantitativa (con un error aproximado del 10%) a partir de la intensidad de los picos teniendo en cuenta el factor de sensibilidad a la radiación de cada átomo.

Si bien cada arreglo instrumental depende del equipo utilizado, en general todos poseen: una cámara de ultra alto vacío asociada a un sistema de manipuleo de la muestra, una fuente de rayos X y un analizador de energía de electrones. En la figura 1.4a se muestra un resumen de las partes fundamentales y en 1.4b una foto del equipo utilizado. Como puede verse, se trata de arreglos instrumentales complejos y a veces costosos pero robustos.

Es importante destacar que la muestra no suele necesitar de casi ningún tratamiento y puede usarse como es recibida aunque su destrucción es total al final de la medición. Incluso pueden realizarse mediciones tanto de sólidos compactos como en forma de polvo que se adhieran a una cinta de carbono la cual no interferirá en la medición. Las muestras son introducidas en una primera cámara, denominada pre cámara donde se procede a vaciar la atmósfera existente para pasar luego al reservorio de ultra alto vacío donde se alcanzan presiones de hasta 10^{-9} torr aproximadamente. Lograr estas condiciones suele llevar desde varios minutos a incluso horas. La colocación de la muestra al interior de las cámaras se realiza mediante una barra unida a un porta muestra que permite orientarla en distintas posiciones y se puede elegir la zona de la superficie a trabajar, todo ello controlado mediante una cámara de vídeo y un sistema de cuadrupolos. La radiación X es monocromatizada antes de llegar al sólido mediante el uso de un cristal de cuarzo. Esto permite aprovechar el rango de energía en que la intensidad de la radiación X es máxima (normalmente un ancho de 1,2 eV), evitar los picos satélites de fluorescencia, e impedir que electrones de alta energía provoquen golpes de calor a la muestra y la degraden. Igualmente, la mayoría de los diseños instrumentales de este tipo de equipos incluyen un voltímetro capaz de sensar si la muestra está siendo cargada. En el caso de que la muestra sea un sólido conductor, el portamuestra incluye una conexión a tierra que permite su descarga. El área de muestra que puede ser irradiada por los rayos X varía entre zonas circulares de unos pocos centímetros



(a) Esquema del equipo de XPS



(b) Espectrofotómetro XPS (INIFTA) marca SPECS, analizador PHOIBOS 100, detector con 5 canales.

Figura 1.4: Arreglo instrumental del XPS

de diámetro hasta unas 50 micras. Esta focalización depende de la geometría de la fuente y del tipo de cañón de electrones utilizado para estimular la emisión de rayos X. Algunos diseños incluyen un masas acoplado para distinguir si existe algún desprendimiento desde la muestra antes de ser irradiada.

Para asegurarse la precisión de la información recopilada, el equipo debe ser periódicamente calibrado. Es fundamental ajustar la escala de energía con un voltímetro de alta precisión y para chequear su correcto funcionamiento suelen medirse líneas espectrales conocidas de metales como por ejemplo Au 4f y Cu 2p y 3p. Para explorar una muestra, se recomienda comenzar realizando un espectro de tipo *evaluador* o de barrido que permite recorrer todas las energía de enlace, de 0 a 1100 eV, con un paso de energía de 100 eV. Con estos parámetros es posible obtener espectros con una adecuada resolución ($\Delta E = 2eV$) para identificar elementos y con suficiente intensidad, minimizando el tiempo de adquisición y maximizando la cantidad de elementos detectables.

Para la identificación mas detallada del ambiente químico de cada especie o para cuantificación de componentes en menor proporción debe realizarse un escaneo detallado de cada señal que permita conocer la posición exacta y la forma precisa de la misma. Para ello, cada una de las líneas espectrales deberá ser tomada con alta resolución y no debe ser proveniente de un elemento que resulte sensible a la radiación ya que se promoverá su destrucción. Generalmente se realiza con un paso de energía menor a 25 eV ($\Delta E = 0,5eV$) lo cual resulta suficiente para mediciones de rutina. Pueden usarse pasos de energía aun menores pero debe tenerse en cuenta que se pierde intensidad en la señal adquirida. Así

es como es posible conseguir, mediante deconvolución la presencia de otras señales superpuestas que de alguna forma indican la presencia de diferentes enlaces para un mismo tipo de átomo.

En muchos casos puede ser importante la determinación cuantitativa de los átomos en superficie. A lo largo del tiempo, se han desarrollado diferentes métodos. Algunos autores consideran solo la altura del pico y otros el área, pero el que resulta mas preciso es aquel que relaciona el área de la señal obtenida con el factor de la sensibilidad del átomo en cuestión. Es por esto que el uso correcto de la línea de base resulta importante y tiene una forma típica para este tipo de espectros. Otro parámetro a tener en cuenta es el ancho de banda a media altura del máximo, conocido por sus siglas en inglés como (*Full Width at Half Maximum*) FWHM el cual es mostrado en la figura 1.5.

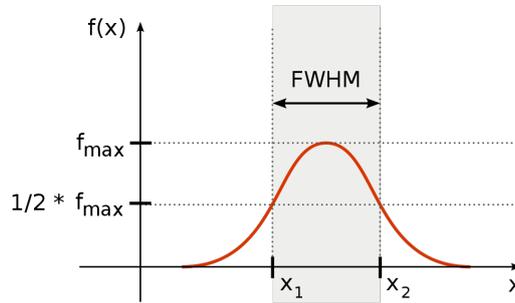


Figura 1.5: Diagrama del ancho de banda a media altura del máximo, FWHM.

Para muestras homogéneas, el número de fotoelectrones por segundo en un pico espectral específico, está dado por la ecuación 1.3:

$$I = n f \sigma \theta y \lambda A T \quad (1.3)$$

Donde, n es el número de átomos por $\frac{\text{fotones} \times \text{seg}}{\text{cm}^3}$ en la muestra, f es el flujo de rayos X en $\frac{\text{fotones} \times \text{seg}}{\text{cm}^2}$, σ es la sección media de los fotoelectrones para el orbital atómico que estamos analizando en cm^2 , θ es el factor de eficiencia angular para cada arreglo instrumental basado en el ángulo entre el fotón incidente y el detectado, y es la eficiencia del efecto fotoeléctrico, λ es el camino libre medio que recorren los fotoelectrones en la muestra, A es el área de donde provienen los electrones que son detectados y T es la eficiencia de detección para los electrones emitidos. De dicha ecuación 1.3, puede despejarse n , obteniendo:

$$n = \frac{I}{f \sigma \theta y \lambda A T} \quad (1.4)$$

Al denominador de la ecuación 1.4 se lo denomina *factor de sensibilidad* o S , por lo que si consideramos la línea más intensa para dos átomos distintos, su relación será:

$$\frac{n_1}{n_2} = \frac{\frac{I_1}{S_1}}{\frac{I_2}{S_2}} \quad (1.5)$$

Esta expresión podría ser usada para todas las muestras homogéneas cuya relación $\frac{S_1}{S_2}$ sea independiente de la matriz, para todos los elementos. Es cierto que los valores de λ

y de σ varían para cada material, pero su relación permanece casi constante. Igualmente, para trabajar con el equipo en modo cuantitativo, este debe ser chequeado con estándares internos frecuentemente, como fue explicado anteriormente.

En conclusión, la espectroscopía XPS resulta una de las técnicas más específicas para análisis químico de superficies, pudiendo obtener no solo información de la identidad de los compuestos presentes sino con un análisis completo, permite inferir en el tipo de enlace químico presente para cada especie e incluso su proporción con respecto a otros átomos.

Espectroscopía Raman-SERS

La dispersión Raman es una técnica fundamental en la descripción espectroscópica molecular y junto con la absorción infrarroja FT-IR, proporciona información sobre la estructura, las propiedades químicas y estructurales y sus transiciones vibracionales (Lewis y Edwards, 2001). Se basa en el análisis de la luz dispersada inelásticamente por una muestra irradiada con luz coherente o láser.

El descubrimiento del efecto Raman le mereció el premio Nobel de física en 1930 a su creador *Sir Chandrasekhara Venkata Raman* (1888-1970) por su trabajo sobre la dispersión de la luz y el descubrimiento del efecto que lleva su nombre (Nobelprize.org, a). La descripción clásica de la dispersión Raman supone una luz incidente con una longitud de onda λ mucho más grande que el tamaño molecular (ej. 500 nm vs 1 nm) cuyo campo eléctrico ejerce idéntica fuerza sobre todos los electrones de la molécula desplazándolos de su posición promedio e induciendo un dipolo según la ecuación 1.7.

$$\vec{\pi} = \alpha_{ij} \vec{E} \quad (1.6)$$

Siendo $\vec{\pi}$ el momento dipolar inducido, α_{ij} un tensor que indica la polarizabilidad eléctrica tanto por parte de la molécula como la componente del campo eléctrico de la radiación incidente y \vec{E} el campo eléctrico. Debido a la distorsión de la nube electrónica que genera la luz, la molécula pasa a un estado virtual de alta energía y con diferente geometría electrónica. Esta forma inestable se desactiva rápidamente (alrededor de los picosegundos), incluso antes de que pueda relajarse la geometría nuclear. Cabe destacar que ese estado virtual de la molécula depende directamente de la energía del láser incidente.

Cuando la molécula decae de ese estado virtual, emite radiación de diferentes tipos. Si sólo la distorsión de la nube electrónica está involucrada en la dispersión, los fotones incidentes serán emitidos sin cambios en la frecuencia, lo cual se conoce como proceso de *dispersión elástico* o *dispersión Rayleigh* el cual es el proceso mayoritario. Sin embargo, si el movimiento nuclear es inducido durante el proceso de dispersión, la energía será transferida desde el fotón incidente a la molécula, o viceversa. En ese caso, el proceso es *inelástico* y se denomina *dispersión Raman*. La energía del fotón dispersado es diferente de la del fotón incidente por una unidad vibracional, como se observa en la figura 1.6. Por lo tanto se tendrán dispersiones que se correspondan con frecuencia del haz incidente, la $\nu_0 \pm \nu_m$, siendo ν_m la frecuencia de vibración de la molécula y se denomina $\nu_0 - \nu_m$ *líneas Stokes* y $\nu_0 + \nu_m$ *líneas anti-Stokes*. Este proceso de dispersión es muy ineficiente, es decir ocurre con baja probabilidad. Se calcula que solo una millonésima parte de los fotones la sufre. Sin

embargo es posible ver este efecto, si se excita con luz de alta potencia, como por ejemplo un láser.

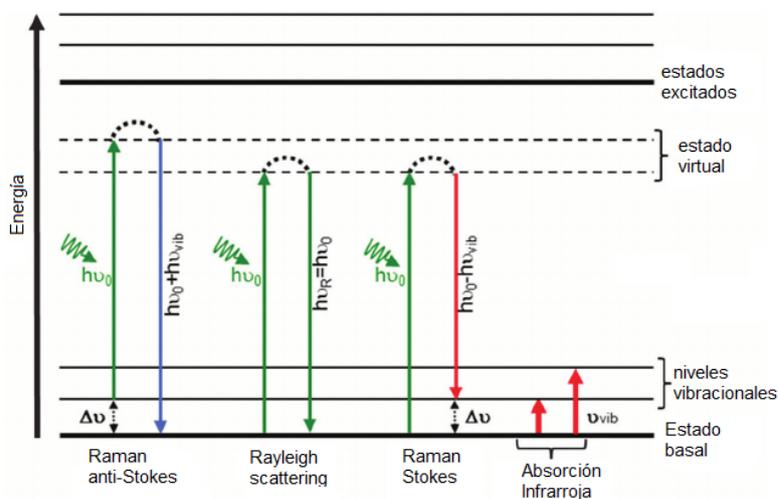


Figura 1.6: Diagrama de energías y transiciones.

Si en cambio al incidir con el láser la molécula pasa a un nivel vibracional excitado real, estaremos en condiciones de *Raman resonante* y el proceso se vuelve mucho más eficiente. Por lo que si uno conoce los cromóforos de la molécula que se quiere monitorear, es posible excitar selectivamente seleccionando adecuadamente la longitud de onda del láser (Robert, 2009).

En todos los casos, la intensidad de la señal Raman I , se define según la ecuación 1.7:

$$I = Kl\alpha_2\nu_0^4 \quad (1.7)$$

Siendo K la potencia del láser y ν_0 la frecuencia. Esto también muestra que la evolución de la técnica ha estado ligada siempre al desarrollo de nuevos y mejores láseres.

Todo esto es correcto siempre y cuando la molécula en cuestión tenga modos vibracionales activos en Raman. Es decir, la luz incidente debe inducir un cambio en el momento dipolar. Existen reglas de selección que clasifican a las moléculas según sus elementos de simetría los cuales se definen por la geometría particular, y propone cuáles transiciones son permitidas por simetría en Raman y cuáles no. Por ejemplo, en el caso del dióxido de carbono, el cambio en la polarizabilidad se puede visualizar cualitativamente como si la nube electrónica alrededor de la molécula se alargase o se encogiese, alternativamente, en fase con la variación oscilante de la componente eléctrica de la onda electromagnética incidente. Finalmente lo que se obtiene es un espectro de la diferencia entre la luz incidente y la luz emitida en función de la frecuencia normalmente expresada en números de onda, es decir cm^{-1} .

El empleo de la espectroscopía Raman, tiene diversas ventajas con respecto a otras técnicas. La muestra en general no requiere preparación alguna, se pueden realizar monitoreos *in situ* obteniendo espectros con buena resolución y no es una técnica invasiva ni destructiva de la muestra. Además permite analizar muestras en solución acuosa debido a la débil

respuesta de este solvente como consecuencia de la configuración de la molécula. Además el analito puede encontrarse en múltiples formas las cuales incluyen cristales, polvos, filamentos de polímeros, soluciones, etc. Es muy útil también para el análisis de muestras de origen biológico. En general la instrumentación puede ser muy sencilla incluso existen aplicaciones industriales de formato portátil y robusto. Una de las limitantes en el análisis, es la emisión por fluorescencia. La intensidad de la misma es varios ordenes de magnitud mas grande que la de la dispersión Raman, e incluso es frecuente que la fluorescencia de la muestra aparezca como interferencia de la señal Raman dificultando el análisis. Esto llevó al desarrollo de técnicas que eliminen o reduzcan las emisiones de fluorescencia, en las que no se ahondará en esta introducción.

Si el analito en estudio se encuentra sobre una superficie metálica (Au, Ag ó Cu) y rugosa, se observará el *efecto SERS* cuyo resultado permite observar un incremento de la señal Raman. Las siglas provienen del inglés *Surface Enhancement Raman Spectroscopy* que significan *espectroscopía Raman aumentada por superficie*. Esta propiedad fue primeramente observada por *Jeanmaire y Van Duyne* quienes en 1977 publicaron la aparición de nuevas bandas de compuestos aminocíclicos que habían sido adsorbidos sobre electrodos de plata que antes no habían sido observadas, incluso empleando láseres de baja potencia (*Jeanmaire y Duyne, 1977*).

Cuando el campo electromagnético interacciona con una superficie metálica, el campo inducido en la superficie es diferente al observado en la lejanía de la misma. Además, si la superficie es rugosa o de pequeño tamaño como en las nanopartículas, el campo puede excitar plasmones superficiales localizados, resultando una amplificación de los campos electromagnéticos cercanos a la superficie (*Lanterna, 2013*). Y por lo tanto hay una amplificación de las intensidades de la dispersión Raman. Este Mecanismo Electromagnético (*EM*, por sus siglas en inglés) describe la Dispersión Raman Incrementada por la superficie y su factor de incremento, *EF* puede alcanzar 10^6 veces vs. la intensidad de la señal Raman. En general, este aumento puede ser entendido como el producto de dos contribuciones; por un lado un mecanismo de incremento electromagnético, y por otro un mecanismo de incremento químico; siendo este último dos órdenes de magnitud mayor que el de las señales en solución (*Stiles et al., 2008*). Experimentalmente, *EF* se puede calcular según la ecuación 1.8 el cual, evaluado a una λ de excitación, describe el incremento Raman promedio y tiene en cuenta el incremento de la radiación incidente y de la dispersada por Raman, donde I_{SERS} es la intensidad Raman incrementada por superficie, N_{sup} es el número de moléculas interaccionando con la superficie metálica, I_{RNS} es la intensidad Raman normal, y N_{vol} es el número de moléculas en el volumen de excitación (*Le Ru et al., 2007*).

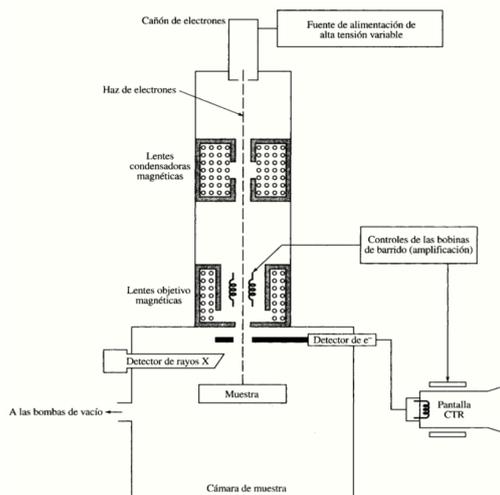
$$EF = \frac{I_{SERS}/N_{sup}}{I_{RNS}/N_{vol}} \quad (1.8)$$

El incremento que puede darse en la señal Raman, depende en forma proporcional a la distancia entre la superficie metálica (r) y la molécula que se está censando. Si bien no es necesario que estén directamente en contacto, ocurre que la intensidad de campo alrededor de la partícula disminuye según una función con el r^3 . El campo local de la molécula adsorbida sobre la superficie metálica es siempre perpendicular a la misma, independientemente de la polarización incidente si la molécula adsorbida está orientada en una

dirección fija. Finalmente entonces, los incrementos Raman-SERS serán un promedio de todas las ubicaciones de todas las moléculas que están siendo observadas. Además dependiendo de la orientación de la molécula respecto al plano de la superficie, la interacción con este campo incrementará más algunos modos vibracionales que otros. Esto ha dado lugar a numerosos estudios en la búsqueda por detectar moléculas únicas a través de controlar la separación entre las nanopartículas y las moléculas sonda (Kneipp et al., 1997) (Dutta y Chattopadhyay, 2017).

Microscopio electrónico de barrido, SEM

La microscopía electrónica de barrido es una de las técnicas más versátiles para el examen y análisis de características microestructurales de la superficie de sólidos de todo tipo (metales, cerámicos, polímeros, biológicos, etc.) proporcionando información morfológica y fundamentalmente topográfica. Su funcionamiento se basa en recorrer la muestra con un haz de electrones altamente concentrado creando una imagen ampliada de hasta 300000 veces. Para ello es necesario acelerar los electrones mediante una diferencia de potencial que puede ir desde 50 hasta 30 000 voltios. Aquellos que se aceleren con un voltaje mas pequeño suele utilizarse para muestras muy sensibles, como podrían ser las muestras biológicas sin preparación adicional o muestras muy aislantes. Los voltajes elevados se utilizan para muestras metálicas, ya que estas en general no sufren daños como las biológicas y de esta manera se aprovecha la menor longitud de onda para tener una mejor resolución. Cabe decir que a mayor diferencia de potencial aplicado mayor es la velocidad que alcanzan los electrones y menor es la longitud de onda de los mismos. Los electrones acelerados salen del cañón, y se enfocan mediante las lentes condensadoras y un objetivo, cuya función es reducir la imagen del filamento, de manera que incida en la muestra un haz de electrones lo más pequeño posible (para así tener una mejor resolución). La figura 1.7a muestra en forma esquemática de un instrumento SEM, y 1.7b una foto del equipo.



(a) Esquema del equipo de SEM.



(b) Foto del equipo utilizado en el laboratorio LAMARXS, marca Zeiss Eigma.

Figura 1.7: Arreglo instrumental del SEM.

Los sistemas de lentes de condensador magnético y objetivo sirven para reducir la imagen a un tamaño final de un haz sobre la muestra de 5 a 200 nm. Con un SEM el barrido se lleva a cabo mediante los dos pares de bobinas localizadas entre las lentes objetivo; uno de los pares desvía el haz en la dirección x a lo largo de la muestra y el otro lo hace en la dirección y , así mediante movimientos rápidos del haz, la superficie de la muestra puede ser irradiada completamente con el haz de electrones los cuales luego son atraídos hacia el portamuestras (reflectante) mediante un potencial positivo (50 v) generando una luz que mediante un fotomultiplicador se convierte en una señal de voltaje, la cual se convierte en imagen. Este método de barrido produce un mapa de la muestra donde los puntos brillantes se relacionan con las estructuras más sobresalientes (Goldstein et al., 2012).

Una importante cualidad de la técnica SEM es la facilidad para la preparación de las muestras. Aquellas que conducen la electricidad son las más fáciles de estudiar, ya que la libre circulación de los electrones conectados a tierra permite minimizar los problemas asociados con la acumulación de carga. Las muestras no conductoras pueden estudiarse también con un previo tratado para agregar una cubierta conductora que evite la carga eléctrica y daño por radiación. Metalizados de Au o Cr son los más frecuentes por ser buenos conductores del calor y la electricidad. Por lo que cualquier muestra puede ser analizada por SEM con los recaudos específicos en cada caso, sin importar el material ni su presentación (sólidos compactos, polvo, cristales, etc). En forma resumida, las interacciones de un sólido con un haz de electrones se pueden dividir en dos categorías, dispersiones elásticas (cambios de dirección de los electrones incidentes con pérdida despreciable de energía) y dispersiones inelásticas (cambios en la energía de los electrones incidentes con cambios despreciables en su dirección). Por lo que según el detector que se acople para recibir la señal de la muestra irradiada, será la imagen que se obtendrá:

Detector de electrones secundarios (*SE*): es el que ofrece la típica imagen en blanco y negro de la topografía de la superficie examinada. Es la señal más adecuada para la observación de la muestra por ser la de mayor resolución.

Detector de electrones retrodispersados (*BSE*): también ofrece una imagen de superficie aunque de menor resolución. Su ventaja consiste en que es sensible a las variaciones en el número atómico de los elementos presentes en la superficie. Si se tiene una superficie totalmente lisa observaremos distintos tonos de gris en función de que existan varias fases con distintos elementos.

Detector de rayos X (*EDS*): es el que recibe los rayos X procedentes de cada uno de los puntos de la superficie sobre los que pasa el haz de electrones. Esta interacción del electrón incidente con los electrones de las capas más internas del átomo dan lugar al espectro de rayos X de líneas características de los elementos presentes en la muestra (Reichelt, 2007). Por lo que con la incorporación de un detector de rayos X se abre la posibilidad de realizar análisis cualitativo y en determinadas muestras análisis cuantitativo de los elementos presentes.

Para que los procedimientos de corrección desarrollados para análisis cuantitativo sean válidos, la muestra debe ser de composición homogénea y tener una superficie plana, dentro del diámetro de la nube de difusión de electrones. De esta manera puede obtenerse información topográfica y composicional rápida, eficiente y simultánea de la misma área. Incluso,

puede seleccionarse una emisión característica de un átomo y sondear en que partes de la muestra se encuentra presente el mismo con mayor concentración. Por lo que junto con la microscopía se obtiene un mapa dimensional y químico, de las estructuras presentes.

Microscopía de Fuerza Atómica, AFM

El microscopio de fuerza atómica, AFM de sus siglas en inglés *Atomic Force Microscopy* desde su invención hasta la aparición del equipo comercial al final de la década de los 80, se ha convertido en una herramienta fundamental para el análisis de materiales, ya que permite obtener imágenes con resolución micro y hasta nanométrica. También proporciona información química, mecánica (módulo, viscosidad, etc) eléctrica e incluso magnética. La ventaja fundamental del AFM frente a otras microscopías es su capacidad para proporcionar información 3D (en 3 dimensiones) con medición de altura directa de la superficie observada (Khan et al., 2016).

Para la exploración mediante AFM se utiliza un muelle o *cantilever* con una punta de dimensiones nanométricas que barre por arriba la muestra y va detectando la fuerza existente entre dicha superficie y la punta. La distancia entre la punta y los átomos de la superficie está en el orden donde se manifiestan las fuerzas de Van der Waals tanto repulsivas como atractivas dependiendo del tipo de contacto. A medida que la punta se aproxima a la superficie, las fuerzas atractivas de van der Waals entre ambas desvía el cantilever hacia la superficie. Cuando la punta se pone en contacto con la muestra, se desarrollan las fuerzas repulsivas, desviando la punta en la dirección opuesta. Estas deflexiones que dependen de la morfología de la superficie son monitoreadas por un haz láser que incide sobre el muelle o *cantilever* y se refleja hacia un fotodetector. De esta forma los movimientos del muelle son traducidos a una señal óptica. Además, durante toda la exploración, tanto la punta del AFM como el muelle se mueve continuamente en forma controlada de modo que, cualquier interacción con la muestra perturba el sistema y se registran los cambios con respecto a la vibración normal. En la figura 1.8a se muestra esquemática y sencillamente este proceso mientras que en la figura 1.8b una foto del equipo comercial utilizado.

El AFM está normalmente equipado para trabajar en tres modos diferentes denominados *modo contacto*, *sin contacto* y *modo oscilante*. Estos modos censan diferentes fuerzas en el cantilever dependiendo de la interacción entre la punta y la muestra. En el modo de contacto, la sonda experimenta fuerzas repulsivas principalmente, mientras que en el modo sin contacto, la punta se aleja lo suficiente de la superficie y por ende experimenta fuerzas de tipo atractivas. En el modo oscilante (conocido en inglés como *tapping*) el cantilever vibra constantemente y debe utilizarse con puntas que no sean mas duras que la muestra a sondear ya que el contacto constante puede dañar la superficie. A continuación se detallan los 3 modos principales:

AFM de no contacto: en este modo la punta del AFM nunca entra en contacto con la muestra y se mantienen a una distancia fija de entre 0,1 y 10 nm. El cantilever vibra muy cerca de la superficie a una frecuencia controlada. Cuando el cantilever se aleja de la superficie las fuerzas atractivas de van der Waals aparecen cambiando la frecuencia y amplitud de vibración. El modo de no contacto resulta suficientemente flexible para sondear muchos tipos de superficies en variados ambientes.



Figura 1.8: Arreglo instrumental del AFM

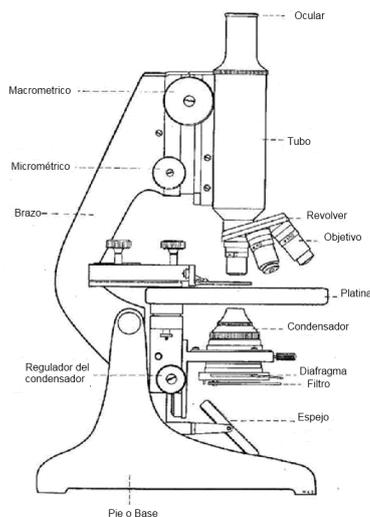
AFM de contacto: en esta configuración la punta y la muestra están a distancias menores a 0,5 nm. Este modo puede usarse siempre y cuando la superficie sea más dura que la punta. Dada su cercanía, el cantilever quien se encuentra siempre oscilante, sufre fuerzas de van der Waals siempre de tipo de repulsivas. El sistema está equipado con un circuito de realimentación que ajusta continuamente la altura del cantilever para mantener la fuerza constante. Por otra parte un detector monitorea la deflexión y la fuerza resultante se calcula usando la *ley de Hooke*. En este modo se pueden realizar medidas en aire y en medio líquido y es preferible emplearse cuando la rugosidad de la muestra es moderada y se esperan medidas relativamente rápidas.

AFM modo oscilante: en el modo *tapping* u oscilante, el cantilever está en contacto en forma intermitente con la superficie, alcanzando una distancia mínima de 10 nm y máxima de 100 nm, en periodos de tiempo de muy corta duración (generalmente segundos).

Microscopía de transmisión de electrones, TEM

La microscopía de transmisión de electrones (TEM) aporta información valiosa sobre la morfología y da idea de la densidad de la nanoestructura que se está mirando, lo cual está directamente relacionado con el material de la misma. Básicamente, la muestra resuspendida es depositada sobre una grilla (de Cu, Au, etc. recubierta con un film de C o Formvard) la cual es colocada en una cámara de vacío donde será irradiada con un haz de electrones acelerados que alcanzan una energía de entre 50 y 200 keV. Los electrones emitidos viajan a través del vacío en la columna del microscopio gracias a la acción de una serie de lentes magnéticas encargadas de focalizar el haz sobre la muestra, justo antes de que incida. Algunos de ellos rebotarán y otros serán dispersados por la atraviesan pasando por otra serie de lentes magnéticas encargadas de ampliar y enfocar la imagen sobre una

placa fluorescente, sensible a los electrones en la base del microscopio, dando una imagen “sombra” de la muestra. Así es como diferentes materiales absorberán mas o menos electrones dependiendo de su capacidad de conducción electrónica y se observarán diferentes contrastes, o tonos de grises.



(a) Esquema del funcionamiento del TEM.



(b) Foto del equipo utilizado en INTA. Marca JEOL JEM EX 1220

Figura 1.9: Arreglo instrumental del TEM.

Medición del Ángulo de contacto

La técnica ángulo de contacto se basa en estudiar el ángulo que se forma entre una superficie y una gota de volumen definido generalmente de agua, por lo que ciertos autores lo denominan *ángulo de humectancia* aunque también pueden usarse otros líquidos para observar otras interacciones. De esta manera se censa la hidrofiliidad o hidrofóbididad de la superficie. Cuando un líquido como el agua entra en contacto con una superficie hidrofílica puede expandirse completamente perdiendo su forma esférica u ovalada, definiendo un ángulo que puede ir desde los 0 y 30°. En cambio si el sólido es menos hidrófilo la gota se contraerá de tal manera de reducir la superficie de contacto tanto mas cuanto mas hidrofóbica sea la superficie pudiendo alcanzar ángulos de hasta 180°. Cuando esto ocurre se denomina a la superficie: *superhidrofóbica*.

En términos teóricos, lo que en realidad ocurre es que debe alcanzarse un equilibrio termodinámico entre los tres estados presentes que son el líquido de la gota, el sólido de la superficie y la fase vapor del ambiente. Además debe entenderse el contacto como una *interfase* es decir un sitio donde las moléculas tienen diferente entorno químico a las

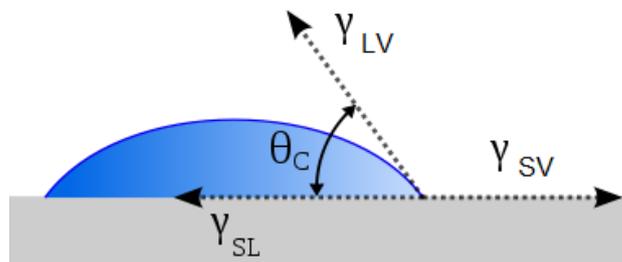


Figura 1.10: Ejemplo de un ángulo de humectancia en un líquido.

moléculas que se encuentran en el seno de cada fase. Si definimos la energía intersuperficial sólido vapor como γ_{SV} , la energía sólido líquido como γ_{SL} y la energía líquido vapor γ_{LV} , y θ_c como el ángulo de contacto, se puede entonces escribir la ecuación 1.9 que satisface el equilibrio (conocida como la ecuación de *Young*) ([Wikipedia](#), [LaTeX](#)):

$$\theta_c = \gamma_{SV} - \gamma_{SL} - \gamma_{LV} \cos \theta_c \quad (1.9)$$

Para esto se supone una superficie completamente lisa y homogénea y siempre son valores promedios. Cuando la gota cae sobre la superficie, pueden ocurrir dos cosas, o bien la interacción es instantánea y la gota queda estática o la interacción es mas lenta y la gota se mueve modificando el ángulo de contacto en el tiempo. En el primer caso se informa el ángulo de contacto *estático* y en el segundo se informa el *dinámico* o sea en función del tiempo.

El ángulo de contacto es una medida extremadamente sensible a la contaminación por lo que deben controlarse las condiciones experimentales en pos de obtener valores reproducibles. Igualmente se recomienda siempre medir por triplicado y tomar valores promedios.

El arreglo instrumental es bien simple e incluso puede ser armado en cada laboratorio. Una foto de los equipos comerciales es mostrada en la figura 1.11 pero principalmente debe contener una jeringa o pipeta que dispense una gota de volumen exacto y controlado a una distancia también fija, es decir con todos los componentes perfectamente alineados. Mediante una cámara se graba un video el cual después se subdivide en fotogramas donde se vea la gota en contacto con el sólido y mediante programas de aproximaciones gráficas se ajusta la forma de la gota a un óvalo del cual se pueda luego trazar una recta tangente y calcular el ángulo que forma esta con la superficie.

Si bien es una técnica “macroscópica” en relación a que no define parámetros moleculares, brinda información valiosa sobre las posibles modificaciones que se puedan haber realizado sobre la superficie.

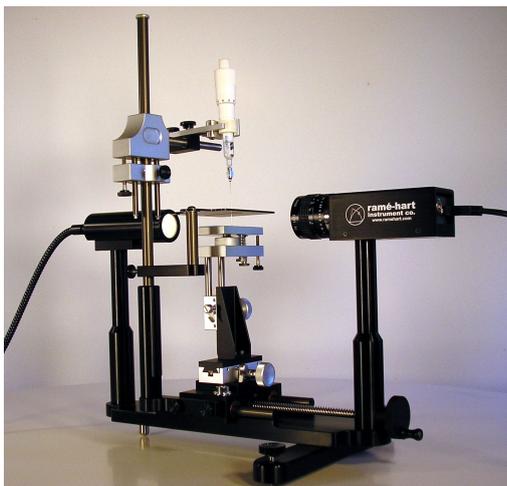


Figura 1.11: Equipo comercial para medir ángulo de contacto.

1.5. Heterociclos 3H-1,2-ditio-3-tiona

Los anillos heterocíclicos azufrados tritonas con nombre IUPAC: *3H-1,2-ditio-3-tiona*, han sido foco de estudio en nuestro grupo de investigación durante los últimos años (Andrada et al., 2010a) (Lanterna et al., 2012). Su estructura y la forma de enumerar el anillo de 5 miembros se muestra a la izquierda de la figura 1.12. La presencia de 3 átomos de azufre la hacen una especie rica en electrones y su anillo es de tipo *pseudoaromático*. Estas especies suelen formar estructuras sólidas cristalinas color naranja lo que permitió realizar estudios de Rayos X (Wei, 1985). Los mismos muestran una estructura casi plana para el anillo y las longitudes de enlace confirman la doble ligadura de la posición 3 y por ende la pseudoaromaticidad. La estructura general no se ve afectada por los diferentes sustituyentes que pudiesen haber en las posiciones 4 y 5 del anillo (Wei, 1986). En particular en nuestro laboratorio, se han estudiado con mayor atención aquellos heterociclos azufrados los cuales contienen en la posición 5 del anillo un grupo alquiltio o ariltio (5-RS-tritona) siendo sus propiedades fisicoquímicas muy similares a sus análogos como se observa en la zona derecha de la figura 1.12. Debido a las interesantes aplicaciones de esta familia de



Figura 1.12: (a) Anillos heterocíclicos azufrados: tritona y (b) derivados sintetizados en nuestro grupo de investigación.

compuestos es que se ha impulsado el desarrollo de métodos sintéticos sencillos que permi-

tan obtenerlos con facilidad. En particular, se han utilizado como aditivos de combustibles debido a la gran afinidad que presentan para coordinar metales. También se han utilizado en diversos procesos industriales tales como la aceleración de la reacción de vulcanizado del caucho, como detergentes o como aceleradores del proceso de revelado fotográfico (Pedersen, 1982). Sin embargo la mayor aplicación de los heterociclos azufrados tritona, ha sido en el campo de la química farmacéutica ya que la mayoría de sus derivados han mostrado actividad como agente antiesquistosómico⁴. En particular se destaca el Oltipraz[®] (*4-metil-5-(2-pirazinil)-3H-1,2-ditio-3-tiona*), el cual se ha estudiado como anticancerígeno contra una docena de cánceres inducidos químicamente mostrando una alta efectividad y baja toxicidad en células de mamíferos (Kensler et al., 1987). También hay estudios que lo proponen para el tratamiento del VIH ya que podría inhibir la replicación del virus (Mingyan et al., 2009) y de mal del Parkinson (Burton et al., 2006).

En cuanto a su síntesis, se han desarrollado diferentes métodos a partir de variados sustratos de partida. Alcanos (Fields, 1955), alquenos (Landis y Hamilton, 1960), acetilenos (Lozach y Vialle, 1966), alquinos terminales (Adams et al., 2004), cetonas y aldehídos (Vasiléva et al., 1976) han sido algunos de los reactivos más utilizados, pero sin duda el método por excelencia para la obtención de tritonas es el que utiliza β -cetoésteres como material de partida. Antecedentes en nuestro laboratorio muestran como ésteres de alquilo del ácido malónico al ser expuesto a una mezcla de P_2S_5 y S_8 en xileno a ebullición y en presencia de cantidades catalíticas de *2-mercaptobenzotiazol* (MBT) y ZnO conducen a *5-alquiltio-3H-1,2-ditio-3-tionas* como producto (Aimar y Rossi, 1996), según se describe en la figura 1.13a. Mediante este método, es posible sintetizar compuestos con grupos alquilo primarios como sustituyentes, pero no resulta cuando se intentan obtener sustituyentes alquilo secundarios, terciarios y/o con arilos. Es por ello, que unos años después se publicó la optimización de esta síntesis presentando un método para obtener las tritonas a partir de ésteres de ditioles (Aimar et al., 2002) como se observa en la figura 1.13b. Con esta metodología de síntesis se logró obtener rendimientos más altos y algunos derivados que no habían sido posibles conseguir con otras metodologías como aquellos que tenían grupos aromáticos en la posición 5. Para ello se remplazaron los β -cetoésteres por ditioleésteres del ácido malónico y se optimizó la sulfurización remplazando el P_2S_5 por el llamado *reactivo de Lawson*.

Recientemente en nuestro grupo de investigación se publicó un estudio sobre la interacción de estos anillos con NpsAu (Lanterna et al., 2012). Si bien es conocida y estudiada la interacción de intensidad análoga en magnitud a la interacción covalente (según cálculos de DFT) entre alcanotioles y el Au (Walter et al., 2008), el uso de compuestos de azufre cíclicos como pasivantes de nanopartículas no había sido reportado anteriormente. En dicho trabajo, fue posible determinar el grado de funcionalización de la superficie de dispersiones coloidales de NpsAu con derivados de las tritonas. Esto se midió usando espectrofotometría UV-Visible, caracterización morfológica y modelado electrodinámico. Se demostró también que la cobertura de la superficie de las NpsAu es el resultado de la interacción entre la geometría molecular de los ligandos y el diámetro de la partícula. Para ello se recubrieron NpsAu de distintos tamaños con diferentes derivados de las tritonas las cuales

⁴La esquistomiasis (o también llamada fiebre del caracol) es una enfermedad parasitaria aguda y crónica causada por duelas sanguíneas (trematodos) del género *Schistosoma*. Se estima que al menos 258 millones de personas necesitaron tratamiento en 2014 (datos tomados de la *Organización Mundial de la Salud*) y es relativamente común en los países en vías de desarrollo.

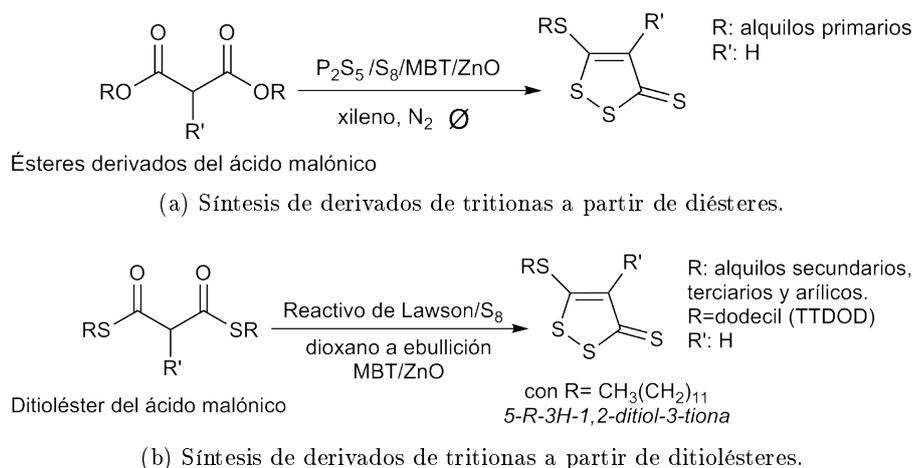


Figura 1.13: Síntesis de derivados de tritonas desarrollados en nuestro grupo de investigación.

fueron sintetizadas con 3 largos de cadena distintos en la posición 5 del anillo azufrado. Para el mismo ligando, se encontró que la densidad superficial de moléculas (denominado como σ) es casi constante o disminuye ligeramente a medida que aumenta el diámetro de la NpAu, mientras que para el mismo tamaño de partícula el grado de cobertura de la superficie aumenta a medida que aumenta la longitud de la molécula pasivante. Además fue posible demostrar la interacción química entre los ligandos y la NpAu mediante dispersión Raman incrementada por efecto de superficie metálica (SERS) y ¹H-RMN. También se observó ensanchamiento de todos los RLPS luego de agregar los compuestos azufrados, característica que muestra la importancia del entorno químico en la medición de este parámetro. La alta estabilidad de las NpsAu modificadas se observó mediante la disminución de la velocidad de descomposición de las Nps frente KCN a medida que aumenta el largo de la cadena de la tritona empleada.

Por otra parte, unos años antes en nuestro grupo fue publicado (Fracaroli et al., 2005) que el compuesto *5-butiltio-3H-1,2-ditio-3-tiona*, forma complejos de inclusión con β -ciclodextrinas (β -CD), que se manifiesta generando corrimientos batocrómicos en la banda a menores longitudes de onda (λ) e hipsocrómicos en la banda que aparece a mayores λ , modificándose también las relaciones de intensidad. El tipo de complejo formado es de estequiometría 1:1 aumentando considerablemente la solubilidad del anillo azufrado en agua.

La riqueza estructural de este tipo de compuestos fue puesto en evidencia una vez mas en nuestro grupo de trabajo, al mostrar su capacidad como indicadores solvatocrómicos. Esta característica se explica teniendo en cuenta que esta familia de compuestos presenta tanto un grupo aceptor como uno donador de electrones en la misma molécula y puede representarse mediante las distintas estructuras canónicas que contribuyen al híbrido de resonancia, según se observa en la figura 1.14. Además sus espectros UV-Visible contienen dos importantes bandas una alrededor de 320 nm y otra a 420 nm las cuales son sensibles a la polaridad del medio lo que permitió usarlas como sondas en microambientes miscelares usando variados surfactantes (Fracaroli et al., 2008b).

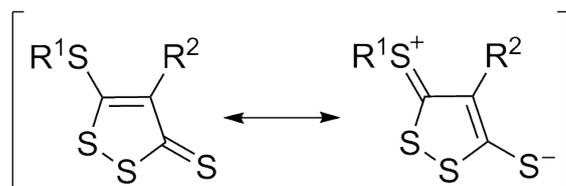


Figura 1.14: Estructuras canónicas de tritonas.

1.6. Complejos carbenos de Fischer y diatiafulvenos

Los complejos carbenos de Fischer son el hilo conductor a lo largo del cuál se llevó adelante esta tesis. Es por ello que este tema será abordado en casi todos los capítulos que la componen, los cuales intentarán mostrar diferentes aspectos (síntesis, usos en superficie, usos como reductor, etc) de estos interesantes complejos metálicos. Para comenzar, se presentan algunos conceptos básicos y definiciones relacionados a su estructura.

Se denomina **carbenos libres** a las especies neutras que poseen un átomo de carbono divalente (de fórmula general R_2C) rodeado con seis electrones en su capa de valencia y pueden presentar variedad de geometrías y estados de espín. Así, dependiendo del tipo de hibridación, se pueden encontrar especies lineales (hibridación sp) o angulares (de hibridación sp_2). Las dos principales configuraciones electrónicas de los orbitales no enlazantes son: capa abierta con un electrón en cada orbital con espines paralelos denominado *estado triplete* dispuestos como se muestra en la figura 1.15 o capa cerrada con dos electrones en el nivel de más baja energía dejando un orbital p vacío, denominado *estado singlete*.

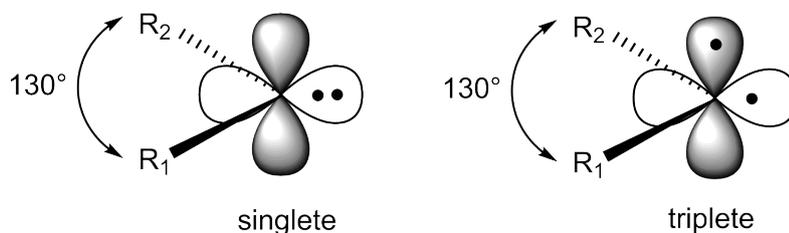


Figura 1.15: Disposición de los electrones de los carbenos en estado singlete y triplete.

Debido a que estas especies no completan el octeto, resultan altamente reactivas y fueron consideradas en sus orígenes solo como intermediarios de reacción de vida media muy corta pero muy útiles.

Los primeros en reportarse fueron sintetizados a partir de diiodometano con Zn (reacción conocida como de *Simmons-Smith*) (Simmons y Smith, 1959) y a través de la descomposición térmica de azocompuestos⁵ mediante metales de transición (Salomon y Kochi,

⁵Un grupo *azo* es un grupo funcional del tipo $R-N=N-R'$, donde R y R' son grupos que contienen átomos de carbono, y los átomos de nitrógeno están unidos por un enlace doble. Forman una familia de compuestos muy importantes tanto como para la química industrial como para la farmacéutica y la investigación debido

1973). Sin embargo, producto del esfuerzo de muchos investigadores, se lograron sintetizar carbenos estabilizados mediante diferentes estrategias que permitieron profundizar su estudio. Una de ellas incluye la presencia de átomos dadores de densidad electrónica unidos directamente al carbono carbénico de manera de estabilizarlo disminuyendo la reactividad de la especie. Esta metodología ha permitido aislar carbenos estables, entre los cuales los diaminocarbenos heterocíclicos mostrados en la figura 1.16 son el ejemplo más representativo (Zanotto et al., 1990).



Figura 1.16: Carbenos estables.

Otra estrategia para obtener carbenos estables involucra la coordinación con un metal de transición a través de un doble enlace, originando en este caso las especies conocidas como **complejos metal-carbeno**. Dicho metal generalmente pertenece a los grupos 6, 7 u 8 de la tabla periódica, siendo cromo, molibdeno y wolframio los más comunes aunque existen ejemplos con hierro (Brookhart et al., 1983) y manganeso (Yi et al., 1993), siempre en estados de oxidación bajos y más comúnmente 0. Se establece que las interacciones enlazantes entre el carbono carbénico y el metal de transición son el resultado de una donación σ de un par de electrones desde el orbital molecular HOMO del resto carbénico, hacia el orbital d_{z^2} vacío del metal y una retrodonación- π desde el orbital atómico d_{xz} del metal, al orbital atómico p_z del carbono carbénico, formalmente vacío en el estado singlete (Dewar, 1952). El resto de ligandos que completan la esfera de coordinación del metal suelen tener un fuerte carácter π -acceptor, siendo en la mayoría de los casos ligandos carbonilos. Cabe destacar en este punto que los complejos carbénico no se sintetizan a partir de carbenos libres ni generan carbenos libres en el medio de reacción.

A su vez, en este tipo de compuestos, el carbono carbénico⁶ se encuentra enlazado también a un heteroátomo⁷ con un par de electrones no enlazantes quienes estabilizan aún más la deficiencia de electrones sobre el centro carbénico cediendo densidad de carga. Los heteroátomos más comunes son O, N y S, los cuales estabilizan al carbénico por π -donación (Landman et al., 2013). Estos compuestos tienen el nombre especial de **complejos carbenos de Fischer**, en honor al primer complejo preparado por *Ernst Otto Fischer* (Fischer y Maasbol, 1964) y su estructura general es mostrada en la figura 1.17. A su vez si el carbono divalente está enlazado a un oxígeno (grupos alcoxy), el carbénico se denomina *alcoxy-carbeno*, mientras que si está enlazado a un nitrógeno, se denomina *aminocarbeno*. Ambos, estabilizan el complejo metálico por donación π cediendo su par de electrones libres.

fundamentalmente a sus interesantes propiedades electrónicas.

⁶Nótese que se usarán como sinónimos carbono carbénico y carbono divalente.

⁷En química orgánica, nos referimos a heteroátomo cuando son átomos distintos del carbono.

Una de las características más importantes de estos carbenos es la gran deficiencia electrónica que se genera sobre el carbono divalente, y esto es debido al poder tomador del fragmento metalpentacarbonilo directamente enlazado. Esto aumenta la acidez de los protones α al carbono carbénico incluso más allá de la acidez en un éster (Casey y Anderson, 1974). De este modo, esa posición queda susceptible a ser fácilmente funcionalizada.

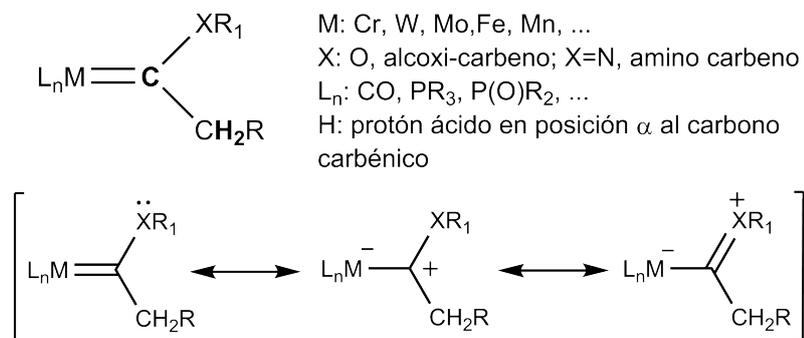


Figura 1.17: Estructura general de los complejos metal carbeno o *carbenos de Fischer*.

Incluso después de 40 años desde su descubrimiento, los carbenos de Fischer son parte regular de la literatura actual como reactivos claves para notables transformaciones sintéticas y aplicaciones varias (Wu et al., 2005). En particular, en nuestro laboratorio, se estudiaron reacciones en donde los complejos metálicos se comportan como carbenos libres a través de reacciones de inserción sobre el enlace S-S de las tiones descritas anteriormente (Granados et al., 2002) (Granados et al., 2006). Como resultado se obtienen *1,3-ditioortoésteres* coordinado por el resto metal-carbonilo otorgándole un intenso color azul.

Posteriormente, fue reportado por nuestro grupo de investigación la cicloadición regioselectiva de *3-H-1,2 ditiol-3-tiona* a alquinilfenil complejos carbenos de Fischer seguido por una etapa de eliminación de metanol y cromo hexacarbonilo, como se muestra en la figura 1.18. Esto constituye la primera síntesis regioselectiva de unidades 1,3-ditiool-2-ilideno conocidos como ditiafulvenos, DTF (Granados et al., 2008).

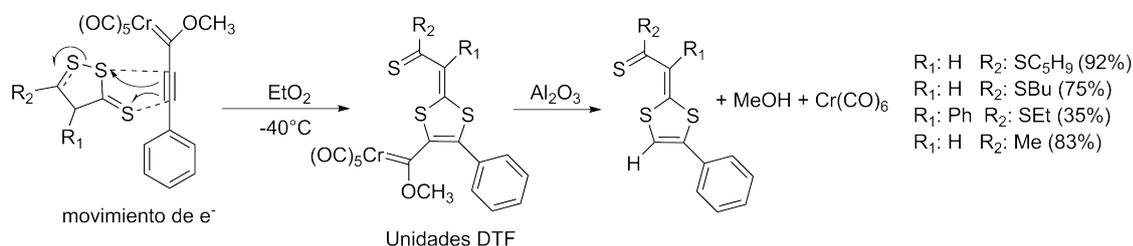


Figura 1.18: Reacción entre *1,2-ditiol-3-tiona* y alquinilfenil carbeno de Fischer.

Estas estructuras ricas en grupos azufre coordina metales en forma muy eficiente y los dobles enlaces le permiten isomerizar con facilidad lo que también explica sus propiedades

como ONL-foros⁸ ya que el grupo aceptor y donador de electrones se encuentra intercomunicado por un esqueleto conjugado (Nielsen et al., 2005). Lo cual es una condición *sin-equanon* para que se observe este efecto, como así también su estructura cristalina.

Las unidades DTF han sido encontradas también como parte de sistemas de tipo *push-pull* o donador-aceptor en dispositivos de tipo foto-interruptores, ya que son capaces de inducir cambios significativos en las bandas de absorción de cromóforos, según sea su estructura. Es por estas y otras aplicaciones que su síntesis es de relevancia para la ciencia, con enormes esfuerzos en desarrollar estrategias de cristalización o aplicación en nuevos materiales tales como los polímeros de monómeros de tetratíafulvenos, abreviado como TTF, manteniendo sus propiedades (Inagi et al., 2005). Una reciente publicación en nuestro grupo de trabajo propone una novedosa función de los DTF como agente reductor en la síntesis de nanopartículas de oro (Lanterna et al., 2015). Además de reducir Au(III) a Au(0), los DTF demostraron ser muy buenos agentes de recubrimiento. Por espectroscopía UV-Visible y H-RMN fue posible estimar la composición final del DTF luego de la reducción y se hicieron avances sobre un posible mecanismo de acción del mismo.

⁸La óptica no lineal (ONL) es una rama de la óptica que describe el comportamiento de las interacciones material-luz donde el principio de superposición no se puede aplicar. Materiales con estas propiedades se denominan NLO-foros

1.7. Objetivos Generales y específicos

Con los antecedentes aquí presentados fue planteado como objetivo de esta tesis doctoral modificar superficies de vidrio con moléculas polifuncionales que sean capaces de aportar nuevas funcionalidades a dicho soporte.

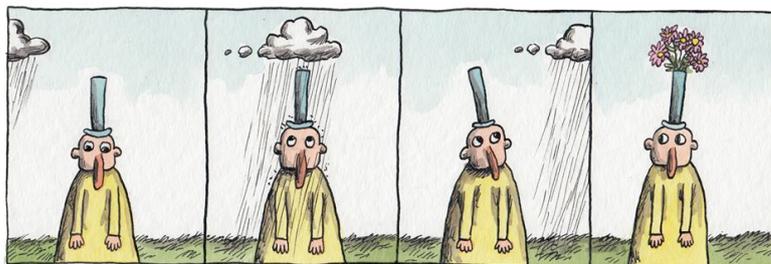
En particular, se trabajó en soportar sobre superficies de vidrio 1,4-dialquilfenil alcoxycarbena de Fischer por diferentes métodos, para aprovechar su versatilidad reactiva y la capacidad del metal de transición como reductor. Esto implica preparar superficies reactivas frente a los carbenos lo suficientemente versátiles de manera que permitan usar distintos sitios de unión. Este estudio implica la caracterización de las películas formadas en cuanto a su composición química y su morfología.

Por otra parte se planteó como objetivo el uso de los vidrios modificados en la reacción de reducción de Au(III) a Au(0) para sintetizar nanopartículas de oro sobre la superficie. Para complementar el estudio en superficie, se propuso realizar las mismas reacciones llevadas a cabo sobre vidrio pero en solución. A fin de caracterizar los productos obtenidos y hacer inferencias sobre los productos que se formaran sobre el sustrato sólido.

Finalmente, se planteó la posibilidad de completar el estudio de estos sistemas, tanto sobre nanopartículas de sílica como realizar las mismas reacciones pero en solución. El hecho de trabajar con una mayor área superficial (si se compara con el área ofrecida por las Nps de sílica y las láminas de vidrio) permite obtener mejor y más variada información sobre el tipo de enlaces formados en cada paso de síntesis y también aumentar la versatilidad del método.

Capítulo 2

Reacciones en solución



No te engañes. Vuelve atrás, regresa y ponte en camino para recorrer el último y duro kilómetro. Acércate y llama a la vieja puerta desgastada por la intemperie. Sube a la cueva. Trepa a la ventana de un sueño. Recorre cuidadosamente el desierto a ver qué encuentras.

Clarissa Pinkola Estés Adaptación de Mujeres que corren con los lobos.

RESUMEN:

En este capítulo se presentan los resultados obtenidos en relación al estudio de distintas reacciones realizadas en solución. Las mismas fueron realizadas con el fin de evaluar su factibilidad y obtener datos precisos sobre los productos que se obtienen según diferentes condiciones de reacción ya que las mismas se emplearán luego en la modificación de superficies de vidrio como será descripto en el capítulo 3 de esta tesis. Esto fue considerado como una herramienta importante antes de enfrentar las mismas reacciones sobre la superficie sólida ya que permitió hacer algunas relaciones entre los diferentes sistemas. También se presenta la optimización de la síntesis del sustrato utilizado y su caracterización.

2.1. Introducción y Antecedentes

La variedad de sitios reactivos de los carbenos de Fischer motivó su incorporación a matrices sólidas que permitan aprovechar su multi-funcionalidad y así conseguir nuevos materiales inteligentes y por sobre todo versátiles. Previo al diseño experimental necesario para conseguir superficies de este tipo, resultó de interés analizar las mismas reacciones siguiendo la síntesis orgánica tradicional en solución y aprovechar las técnicas espectroscópicas clásicas como resonancia magnética nuclear de protones (^1H -RMN) y espectroscopía infrarroja (FT-IR), para su caracterización. Cabe destacar, que conseguir información precisa sobre los sitios de unión cuando se trata de monocapas sobre superficies sólidas, es más complicado con las técnicas disponibles. Por lo que una correcta interpretación de los resultados obtenidos en solución, puede conducir a más certeras interpretaciones de lo que ocurre en superficie, aunque no siempre extrapolable. En este punto, no hay bibliografía que relacione o compare ambos sistemas, ya que son dos áreas que suelen estudiarse en forma independiente. A continuación se resume la información bibliográfica más reciente relacionada a cada reacción de síntesis llevada a cabo, junto con antecedentes obtenidos en nuestro laboratorio.

2.1.1. Síntesis de carbenos de Fischer y reactividad

La metodología más habitual para sintetizar complejos carbenos de Fischer sigue siendo la descrita por sus descubridores, Fischer y Maasböl en 1964 y actualmente denominada “ruta de Fischer” (Dotz et al., 2008). Dicha metodología se describe en la figura 2.1 y consiste en una adición secuencial de un carbono nucleofílico y un carbono electrofílico a través del ligando monóxido de carbono coordinado a un metal. La adición de un reactivo organolítico del tipo R^1Li (alquil, aril, alqueniil o alquinilitio y derivados) al metal hexacarbonilo (siendo $\text{W}(\text{CO})_6$ y $\text{Cr}(\text{CO})_6$ los más usados) genera acilmetalatos de litio los cuales son muy reactivos para dar una *O*-alquilación eficiente con reactivos de tipo R^2X tales como trialquiloxonio tetrafluoroboratos (*sal de Meerwein*), fluorosulfonatos de alquilo o triflatos de alquilo (TfOMe), para dar complejos alcocarbenos de Fischer en rendimientos reportados entre 30 y 90 % (Dotz y Stendel, 2009).

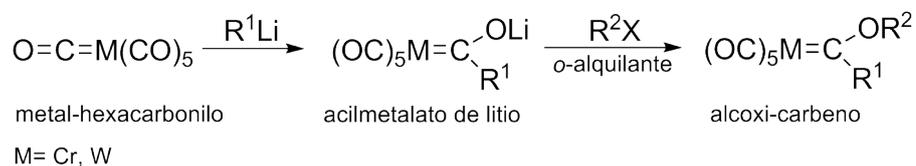


Figura 2.1: Metodología de síntesis de alcocarbenos de Fischer: “ruta de Fischer” .

Esta metodología presenta una limitación importante, ya que los agentes alquilantes empleados habitualmente sólo permiten acceder a complejos carbena con restos *o*-alquilo sencillos, generalmente metoxilo o etoxilo. Para introducir sustituyentes más complejos es necesario emplear una metodología alternativa. Otra forma de obtener diversidad de

complejos carbenos es mediante el uso de unidades carbónicas básicas y derivatizarlas. Algunos ejemplos (Casey y Anderson, 1974) (Bernasconi y Sun, 1997) aquí citados lo hacen mediante condensación aldólica de complejos metilcarbeno con aldehídos basándose en la acidez de los protones en posición α respecto al carbono carbénico. Otros logran obtener por ejemplo, carbenos solubles en agua (Ray et al., 2014) mediante una reacción de condensación entre un aldehído aromático convenientemente activado con un grupo metileno y un metil-complejo carbeno de Fischer, en presencia de trietilamina y cloruro de trimetilsililo TMSiCl. Además pueden encontrarse interesantes pero reducidos ejemplos los cuales preparan carbenos de Fischer sobre soportes sólidos, mediante la modificación de resinas poliméricas (Stefano et al., 1999) como se observa en la figura 2.2 siguiendo la clásica “ruta de Fischer”. Posteriormente en otro trabajo se estudió la reactividad de los carbenos incorporados en la resina. Según puede observarse se trata de una metodología de síntesis bastante compleja y con muchos pasos y rendimientos de regulares a bajos. Las caracterizaciones se realizaron por IR y a pesar de lo interesante del método, no hubo significativos avances posteriores en el área (Barluenga et al., 2005).

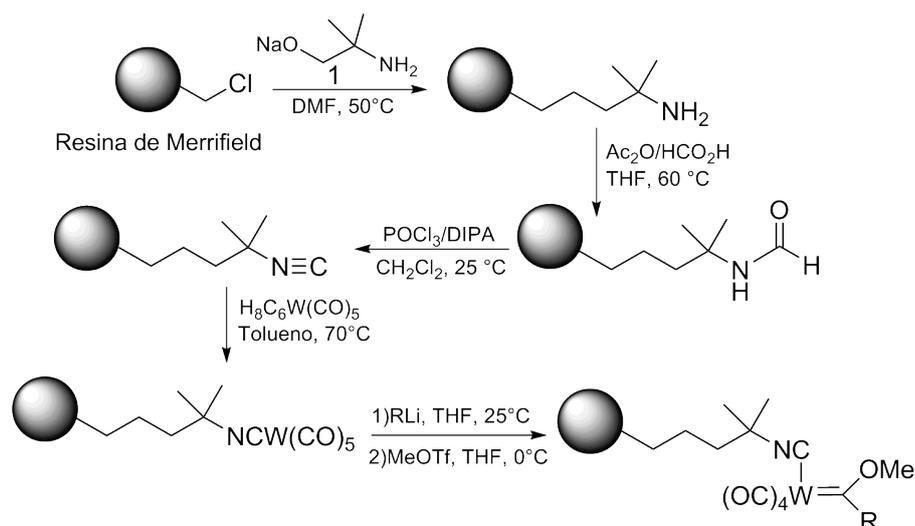


Figura 2.2: Metodología de síntesis de alcoxi carbenos de Fischer sobre resinas sólidas tomadas del trabajo (Imwinkelried y Hegedus, 1988).

Casi al mismo tiempo que se prepararon por primera vez los alcoxycarbenos, se prepararon también los *aminocarbenos* por derivatización de los primeros. Igualmente, existen rutas para su preparación directa como la presentada por Hegedus et al., la cual parte de la amida terciaria siendo tratado con pentacarbonilcromato de disodio $\text{Na}_2\text{Cr}(\text{CO})_5$, que a su vez puede ser preparado *in situ* mediante hexacarbonil cromo $\text{Cr}(\text{CO})_6$ y naftalato de sodio, como se describe en la figura 2.3 (Imwinkelried y Hegedus, 1988).

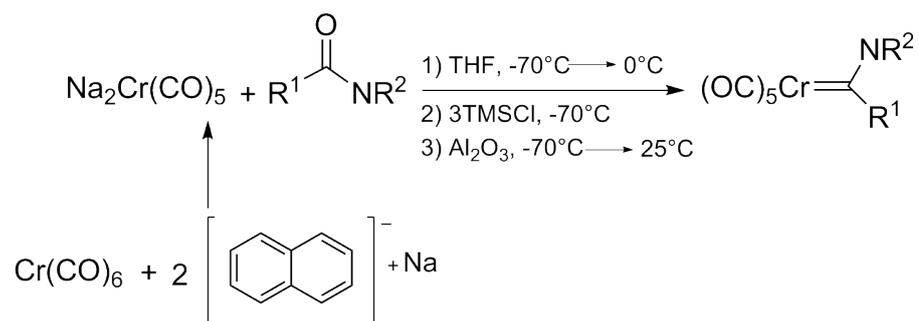


Figura 2.3: Ruta de preparación directa de aminocarbenos: "ruta de Hedegus".

El tipo de estructuras que se pueden obtener mediante los métodos descritos es sin duda muy variado. En especial, durante esta tesis se trabajaron con carbenos de Fischer α,β -insaturados con respecto al carbono carbénico, los cuales presentan otras posiciones reactivas si se los compara con otros carbenos. Además, las posiciones α,β -insaturadas son diferentes entre sí debido a la cercanía y conjugación con el resto metálico. En particular, fue de interés la química que ocurre sobre el *1,4-dialquinilfenilalcoxi carbeno de Fischer* denominado de acá en mas como 1-M siendo M = Cr o W, cuya estructura se muestra en la figura 2.4. Usando la ruta de Fischer, durante esta tesis se intentó optimizar la síntesis de 1-W y 1-Cr como así también derivatizarlos hacia otras estructuras más complejas basándonos en su reactividad. La bibliografía sobre la síntesis de carbenos de Fischer es variada debido, sin lugar a duda, a lo importante que son estos compuestos para seguir entendiendo la química organometálica y aprovechando sus posibilidades sintéticas.

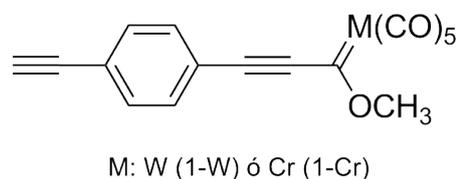


Figura 2.4: 1,4-dialquinilfenilalcoxi-(metal)-carbeno de Fischer o 1-M (M=Cr, W).

2.1.2. Cicloadiciones y reactividad de los triples enlaces

El descubrimiento y la selección de métodos sintéticos más simples y universales es una tarea clave en los laboratorios de química orgánica no solo para generar nuevos compuestos, sino también porque permiten estudiar los mecanismos de reacción, y así mejorar el diseño sintético. Si bien la diversidad de reacciones químicas desarrolladas durante los últimos 100 años es sumamente amplia, muchos de estos procesos presentan limitaciones significativas.

Afortunadamente tenemos el mejor manual de instrucciones que podríamos imaginar: *la naturaleza*. La simplicidad, eficacia y especificidad con la que ocurren las reacciones químicas en la naturaleza es abrumadora y ha sido fuente de inspiración de los científicos

desde siempre (Díaz et al., 2008). Por ejemplo, todas las proteínas provienen de un conjunto modesto de monómeros conformados por solo 20 aminoácidos capaces de enlazarse entre si reversiblemente mediante reacciones químicas orgánicas muy sencillas y eficientes para formar los grupos amidas. En este contexto de imitar la naturaleza nace la filosofía “click” (Kolb et al., 2001) presentada por el grupo de investigación del profesor Sharpless en el año 2001 quien definió con este nombre a las reacciones en las que dos sustancias o unidades se unen formando enlaces de tipo C-X-C. Para encuadrar a una reacción dentro de esta clase deben cumplir ciertos parámetros tales como: tener muy buen rendimiento, ser versátil, no generar subproductos tóxicos ni requerir solventes demasiado contaminantes. La reacción debe ser limpia y la purificación, de ser necesaria, tendría que ser sencilla preferentemente dominada por procedimientos como la cristalización o destilación. Algunas de las reacciones orgánicas que forman enlaces de este tipo y que cumplen con los requisitos descritos son por ejemplo, las sustituciones nucleofílicas. En particular, aquellas que involucran aperturas de anillo heterocíclicos tales como epóxidos o las cicloadiciones tipo 1,3 de especies insaturadas y las tipo *hetero-Diels-Alder*¹ las cuales representan los ejemplos mas valiosos. Este concepto “click” fue desarrollado al mismo tiempo que las industrias tanto farmacéuticas como de nuevos materiales pujaban por conseguir una gran batería de productos nuevos para ser probados en diferentes aplicaciones, por lo que las condiciones de reacción suaves y la baja formación de subproductos se presentaban como desafíos claves en el diseño sintético.

En este contexto aparece la *cicloadición de Huisgen* (Rolf, 1963) en honor a quien la describió por primera vez, la cual involucraba la reacción entre un compuesto 1,3-dipolar (dieno) y un dienófilo para formar anillos heterocíclicos de al menos 5 miembros. Ejemplos de dienófilos son los alquenos, alquinos y algunas moléculas con grupos funcionales como carbonilos y nitrilos. Los dienos 1,3-dipolares deben tener al menos un heteroátomo que otorgue como mínimo una estructura mesomérica que represente el dipolo. El grupo azida, es un claro ejemplo de dieno cuyas estructuras de resonancia se muestran en la figura 2.5. Dos electrones π del dieno y los cuatro electrones π del dipolo participan de la reacción concertadamente. La adición es además estereoconcertada. Una condición para que tal reacción tome lugar es que los orbitales HOMO y LUMO se encuentren cercanos en energía y dependerá exclusivamente de la energía del dieno y el dienófilo. Grupos tomadores de densidad electrónica sobre el alqueno o alquino normalmente favorecen la interacción del LUMO con el HOMO del dieno y donores de densidad electrónica provocan el efecto contrario. Patrones de reactividad pueden ser encontrados en la bibliografía citada al comienzo del párrafo. La regioselectividad de la reacción depende tanto de efectos electrónicos como estéricos y suele ser predecible.

Desafortunadamente, la reacción térmica de *Huisgen* requería en algunos casos, elevadas temperaturas y con frecuencia se generaba la mezcla de regioisómeros al emplearse alquinos u alquenos asimétricos, debido a las cercanías entre el HOMO y el LUMO de los sustratos, en términos de energía. Esto no respondía a los requisitos de una reacción *click* y le quitaba valor industrial. Si bien la reacción es fuertemente exotérmica, tiene una gran energía de

¹La reacción de Diels-Alder es una de las reacciones más importantes para el mundo en la química orgánica para la formación de anillos de seis eslabones y la misma tiene lugar entre un compuesto con dos dobles enlaces conjugados (dieno) y una olefina simple (dienófilo). La reacción puede llevarse a cabo incluso si algunos de los átomos en el anillo formado no son de carbono. En este caso la reacción se denomina hetero-Diels-Alder.

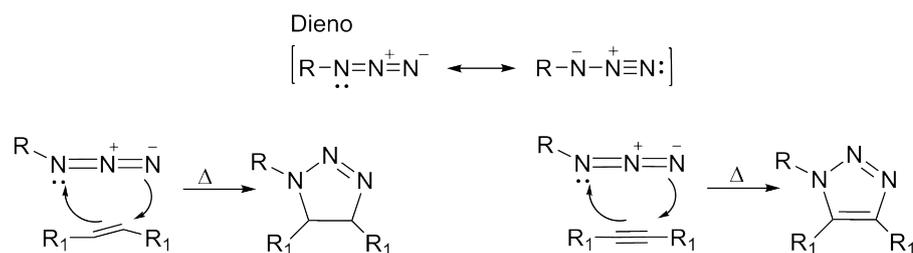


Figura 2.5: Reacción 1,3-dipolar también conocida como reacción térmica de *Huisgen*.

activación responsable del bajo rendimiento, incluso a altas temperaturas.

Una variante que incluye el empleo de cobre como catalizador, permitió realizar la reacción en agua a temperatura ambiente permitiendo obtener el regioisómero 1,4-disustituído (Rostovtsev et al., 2002), como se muestra en la figura 2.6. Por otra parte si se usa rutenio es posible obtener el regioisómero 1,5 (Boren et al., 2008). A esta metodología se la denominó *cicloaddición de azida y alquinos catalizada por cobre*, abreviado como CuAAC por sus siglas en inglés. Uno de los avances mas significativos que aporta el uso del Cu, es el incremento en la tasa de velocidad de la reacción la cual aumenta entre 10^7 y 10^8 veces respecto a sin catalizador. Además esto sucede en un gran rango de temperaturas estudiadas, usando agua como solvente y en un pH que va de 4 a 12. La productos se obtienen casi cuantitativamente y son purificados por filtración u extracción, convirtiéndose en uno de los emblemas de las reacciones tipo *click* (Himo et al., 2005). El cobre catalítico es el

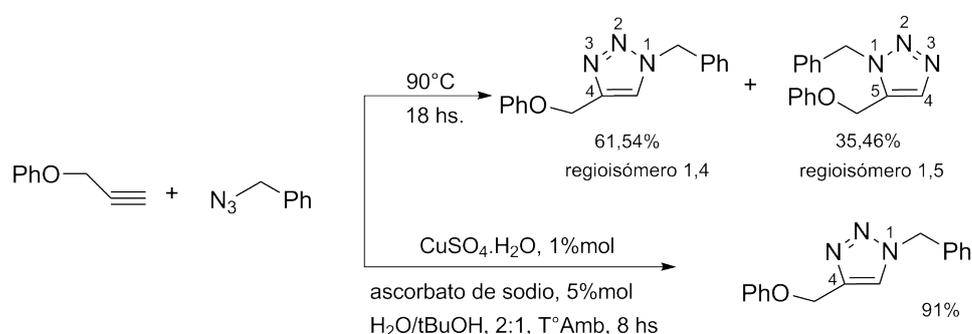


Figura 2.6: Reacción 1,3-dipolar entre azida y alquino, catalizada con Cu(I) tomada del trabajo de (Rostovtsev et al., 2002).

Cu(I) y puede ser generado desde sales de Cu(I) o sales de Cu(II) y en este último caso, se agregará *ascorbato de sodio* como agente reductor. Cálculos de DFT (de sus siglas en inglés *Density Functional Theory*) muestran que la coordinación del Cu(I) y el alquino en agua es exotérmica y por el contrario en otros solventes menos polares endotérmica, lo cual se observó también experimentalmente.

Existen numerosos estudios que han abordado el mecanismo de acción del Cu(I). En principio se creía que era una única unidad de Cu la que estaba involucrada (Himo et al., 2005), pero estudios recientes muestran mas de una unidad presente por ciclo (Worrell et

al., 2013). En principio con una unidad de Cu se forma un enlace σ con el carbono del triple enlace mientras que otra unidad se encuentra coordinándolo. Luego, se forma un inusual anillo de 6 miembros entre ambas unidades de Cu y el grupo azida, el cuál es contraído formando un triazolil de Cu para luego por protonólisis conducir hacia el anillo triazol y cerrar el ciclo catalítico. Esquemáticamente es mostrado en la figura 2.7. El núcleo 1,2,3-triazol que se forma mediante esta reacción, es de un interés particular ya que además de funcionar como conector estable entre dos moléculas dadas sus características estructurales también se ha estudiado su relevancia farmacológica como, por ejemplo un sustituto de los enlaces peptídicos y forma parte de numerosas moléculas con bioactividad conocida, como se puede ver en la figura 2.8 (Mandoli, 2016). Las aplicaciones de esta reacción son además numerosas, muy amplias y abarcan muchas áreas de investigación. Su uso se ha reportado también en superficies sólidas como será discutido en la sección 3.1.2.

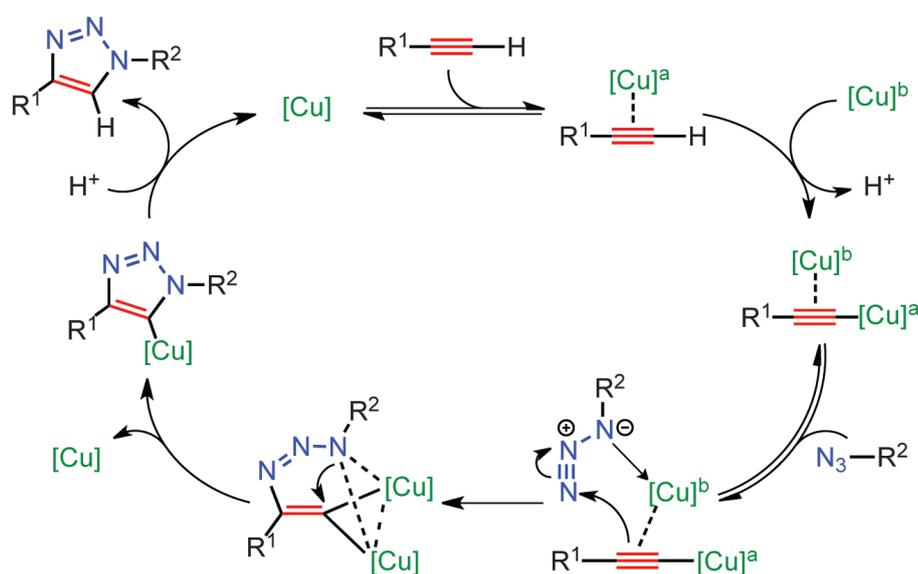


Figura 2.7: Mecanismo de acción del Cu catalítico en la reacción de azida con alquinos terminales, tomado del trabajo de (Worrell et al., 2013).

Por su parte en el año 2008 Sierra y colaboradores, publicaron una comunicación en la cuál usaban alquínalalcoximonocarbenos de Fischer y diferentes azidas orgánicas para realizar 1,3-cicloadiciones catalizadas por Cu(I) (Baeza et al., 2009). El objetivo era unir dos monocarbenos y obtener biscarbenos de Fischer, los cuales sintéticamente eran mas difíciles de conseguir. De esta forma lograron obtener nuevos compuestos muy interesantes con una simple purificación y moderados rendimientos. Cabe destacar que el carbeno utilizado contiene 2 triples enlaces diferentes. Uno “interno” más cercano al resto metálico y otro terminal en la posición *meta* del anillo aromático mas alejado del wolframio y los carbonilos. Además, en todas las reacciones los autores usaron CuSO_4 como fuente de Cu y ascorbato de sodio como reductor. Los resultados reportados incluyen solo el triple enlace terminal lo que sugiere que las reactividades de ambos pueden ser diferentes frente a azida, sin

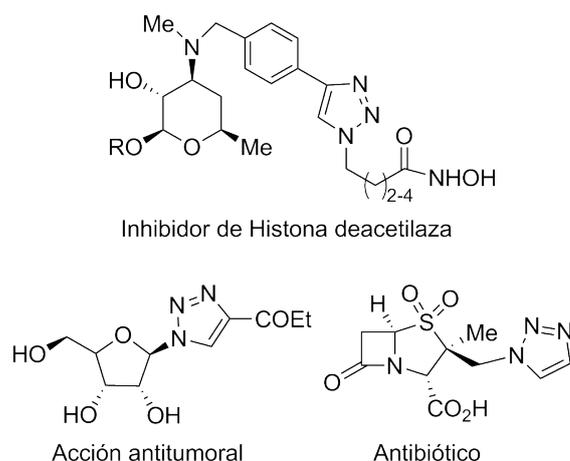


Figura 2.8: Compuestos que contienen anillos triazol que revisten importancia farmacéutica.

embargo nada de esto se menciona en el trabajo citado.

Con el objetivo de corroborar experimentos previos realizados en superficies sólidas (como se detallará en la sección 3.1.2) el grupo del profesor *Sarkar* y colaboradores publicaron en el 2010 ([Chakraborty et al., 2010](#)) que con un alcóxalquil carbeno de Fischer de wolframio(0) y una serie de azidas orgánicas tanto aromáticas como alquílicas y arilílicas, era posible realizar cicloadiciones 1,3-dipolares libres de Cu(I) para obtener los aductos [3+2]². En todos los casos se aislaron además del aducto de cicloadición, el producto de adición de un nitrógeno de la azida al triple enlace, formando un complejo β -aminoalquénil carbeno, liberando N₂. Los mejores rendimientos del aducto con el anillo triazol (todos mayores a 69%), se obtuvieron sin el uso de solvente, es decir por calentamiento directo y suave (40°C) de la mayoría de los carbenos utilizados y la azida. Estos resultados se explicaron en base a la gran capacidad del grupo metálico como tomador de electrones lo que genera cierta densidad de carga positiva (δ^+) sobre el carbono β del triple enlace.

2.1.3. Reactividad del dialquilalcoxi carbeno de Fischer frente a aminas primarias

Los carbenos de Fischer son conocidos por ser electrófilos y por ende susceptibles al ataque de nucleófilos sobre el carbono carbénico (carbono 1, figura 2.9) ([de Frémont et al., 2009](#)). La primera reacción de sustitución nucleofílica de un complejo carbeno de Fischer fue publicada por *Klabunde y Fischer* en el año 1967. En este trabajo el complejo pentacarbonil[metoxi(metil)carbeno] cromo(0) se hizo reaccionar con dos nucleófilos distintos: el amoníaco y el tiofenol. La caracterización de los productos obtenidos llevó a identificarlo como pentacarbonil [amino(metil)carbeno] cromo(0) y pentacarbonil [tiofenil(metil)carbeno]cromo(0) ([Klabunde y Fischer, 1967](#)). Los alcóxicarbenos sustituidos de esta forma permiten la formación de amino, tio y aril carbenos de Fischer. Dentro de

²Se le denomina aducto al producto de la cicloadición del tipo [3+2]

estas modificaciones la aminólisis ha sido quizás la más utilizada debido a que es una forma de incrementar la estabilidad de los productos (Andrada, 2011, Facultad de Ciencias Químicas-Universidad Nacional de Córdoba. Departamento de Química Orgánica.). Los aminocarbenos fueron sintetizados no mucho después de los primeros alcoxycarbenos estables, de una manera similar a lo que ocurre en las reacciones entre un éster y una amina (Lage et al., 2009). Así, a la fecha, se han informado una gran variedad de reacciones de sustitución donde los nucleófilos pueden ser neutros o aniónicos, entre ellos se incluyen: amoníaco (Fischer et al., 1983), aminas (Salmain et al., 2001) (Rudler et al., 2000), hidrazina (Perdicchia et al., 2002), oximas (Fischer et al., 1970), alcóxidos (Bernasconi, 2002), tiolatos (Aumann et al., 1990), entre otros.

En nuestro laboratorio se estudió anteriormente y mediante técnicas computacionales de DFT y corroborado experimentalmente el mecanismo de la aminólisis de los complejos carbeno de Fischer del tipo $(CO)_5 M=C(XMe)R$ donde X: O, S; R: Me y Ph; M: Cr, Mo, W, para dar aminocarbenos. En particular se exploraron los diferentes caminos de reacción tanto para la reacción mediada por catálisis básica asistida por una molécula de amoníaco como en ausencia de catalizador. Los resultados arrojaron que el camino más favorable para la aminólisis de complejos carbenos es por un mecanismo en etapas a través de un intermediario zwitteriónico generado en el ataque nucleofílico inicial, como se muestra en la figura 2.9. Además, se realizaron estudios similares para cuando el complejo metálico es de tipo *tiocarbeno*, cuyos resultados arrojaron que el volumen del grupo alquílico de la amina determina la reactividad en el ataque nucleofílico así como también en la catálisis básica general. Además fue informado que el estado de transición del ataque nucleofílico tiene una barrera de energía más alta para alcoxycarbenos que para tiocarbenos, debido al fuerte carácter π -donor del grupo alcoxi el cual reduce la electrofilicidad del carbono carbénico y dificulta el ataque nucleofílico (Andrada et al., 2010b).

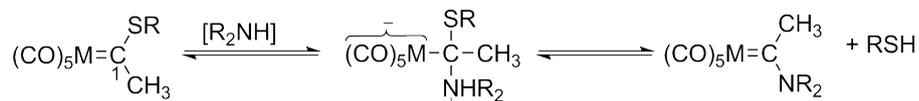


Figura 2.9: Mecanismo de reacción de aminólisis sobre tiocarbenos. Intermediario zwitterionico.

Cuando en la misma estructura, además de un centro con densidad de carga positiva (como lo es el carbono carbénico) se encuentra conjugado un triple enlace, este puede ser susceptible también a ataques nucleofílicos. Incluso la cercanía con el resto metálico, lo hace estar aun más activado. Los reportes bibliográficos sobre mono-alquínilcarbenos de Fischer frente a nucleófilos son escasos y antiguos. Unos de los primeros en estudiarlos frente a aminas fue su creador *Erns Otto Fischer* y colaboradores quienes en 1972 postularon que ambos sitios eran atacados por aminas secundarias (Fischer y Kreissl, 1972). Algunos años más tarde, realizaron un trabajo similar pero ahora eran capaces de obtener uno u otro producto en mayor proporción según las condiciones de reacción utilizadas. Realizando la reacción a $-100^\circ C$, se obtiene el aminocarbeno mientras que a temperaturas de $20^\circ C$ se obtenía mayoritariamente el β -amino vinil alcoxi carbeno (Fischer y Kalder, 1977). Unos cuantos años después y casi en simultaneo, *Aumann Rudolf et. al.* y *M. Duetsch et.al.*

explicaron la regioselectividad de la misma reacción con aminas primarias y secundarias, respectivamente [Aumann y Hinterding \(1993\)](#) [Duetsch et al. \(1992\)](#) como se resume en la figura 2.10. Posteriormente, otros autores usaron esta reacción con diaminas primarias para preparar complejos biscarbenos ([Moretó et al., 2001](#)). En términos generales en la bibliografía mencionada, se deduce que en condiciones de control cinético es decir, a bajas temperaturas (entre -70°C y -100°C) se obtiene el producto de ataque nucleofílico sobre el carbono carbénico, aún con el triple enlace presente. Mientras que a mayor temperatura se obtiene el producto de 3-4 adición sobre el triple enlace, como se resume en la figura 2.10. Cabe destacar que los ejemplos citados, siempre tratan monoalquilfenil carbenos, por lo que la presencia de 2 triples enlaces, debía ser estudiado con mayor detenimiento.

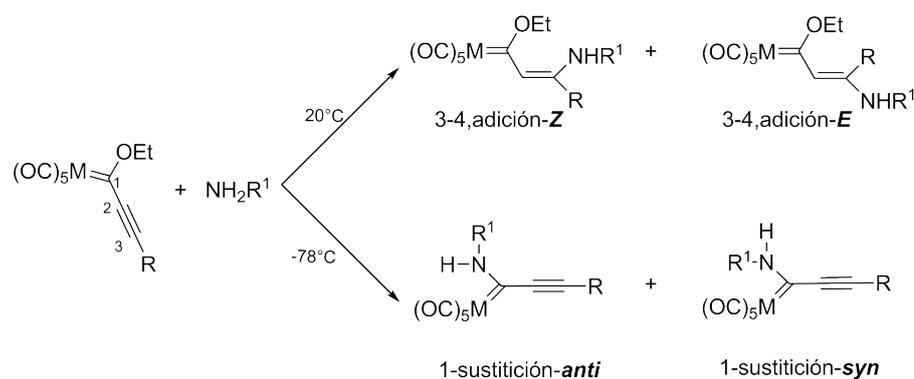


Figura 2.10: Productos de adición y sustitución según la temperatura de reacción.

2.2. Objetivos

Con los antecedentes hasta aquí presentados y como ya fue comentado en los objetivos del capítulo anterior, sección 1.7 amina y azida son los grupos funcionales que se pretenden incorporar a superficies de vidrio para luego incorporar 1-W. Por esto resultó de interés estudiar estas clases de reacciones.

También se pretendió optimizar las condiciones de reacción según se prefiera productos de reacción sobre el carbono carbénico o sobre alguno de los triples enlaces, mostrando así la versatilidad de 1-W. Se propuso mejorar la síntesis de 1-W y desarrollar habilidades sintéticas para una formación integral.

En particular se planteó como objetivo estudiar la reactividad de 1,4-dialquilfenilalcoxicarbena de Fischer de wolframio (0) (1-W) frente a azida (1-azidaundecano AU) evaluando la reactividad de los triples enlaces y cómo esta se ve modificada con el uso de catalizador $\text{Cu}(\text{I})$.

Además se propuso estudiar la reactividad de 1-W frente a amina, (más específicamente n-butilamina, abreviada como n-bu NH_2) y como cambian los productos de reacción con la temperatura.

Con el análisis de los productos de estas reacciones, se espera tener mejores herramientas para evaluar los resultados que se obtendrán sobre una superficie de vidrio.

2.3. Materiales y métodos

A modo de resumen, se presenta la figura 2.11 la cual recapitula todas las reacciones realizadas en esta sección. Es posible notar que se llevaron a cabo 2 grupos de reacciones. La parte de arriba (a) de la figura muestra la reacción entre 1-W y aminas sencillas lineales, similares a las que se utilizaron sobre la superficie de vidrio a fin de simular la reacción entre estas y 1-W. Se resumen las diferentes condiciones experimentales empleadas y los productos obtenidos. En la parte inferior (b) se muestran las condiciones de reacción y los productos encontrados entre la reacción de 1-W y 1-azidaundecano (AU).

Además fue necesaria la síntesis de AU y 1,4 dialquinilfenilalcoxi carbeno de Fischer de wolframio (1-W) cuya metodología ya había sido desarrollada en nuestro laboratorio pero se hicieron diferentes esfuerzos en mejorar los rendimientos y disminuir los tiempo de reacción. En primer lugar se muestra la síntesis y caracterización de 1-W, cuyas señales del espectro de $^1\text{H-RMN}$ servirán luego de referencia para reconocer los diferentes cambios que ocurren cuando el carbeno reacciona.

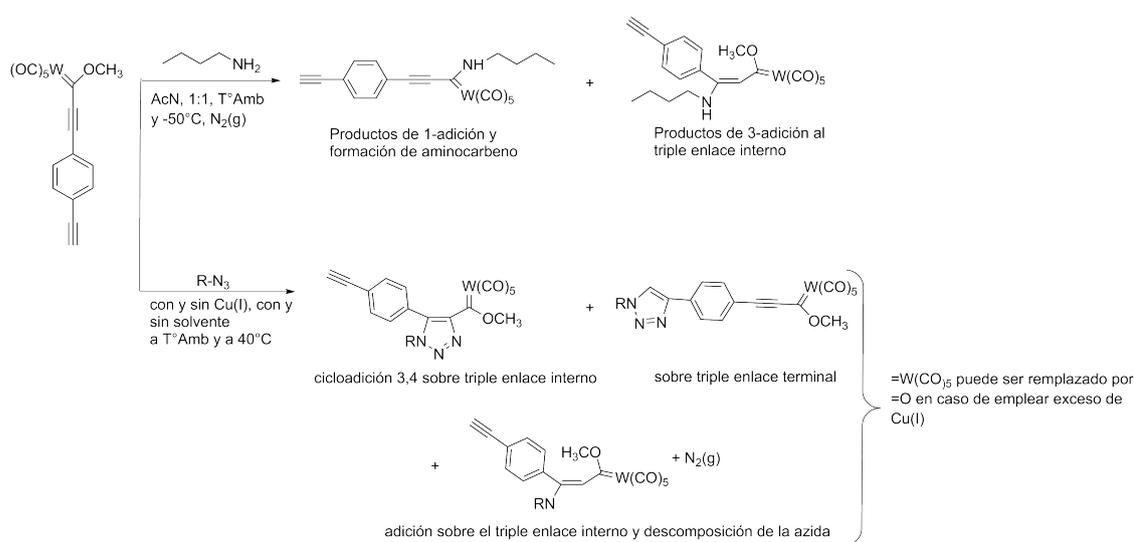


Figura 2.11: Esquema general de las reacciones llevadas a cabo y los productos obtenidos.

2.3.1. Síntesis de 1-W, 2-W, 1-Cr y 2-Cr

La reacción de síntesis para obtener 1-W fue realizada numerosas veces a lo largo de la tesis doctoral obteniéndose siempre rendimientos de medios a bajos, por lo que se hicieron numerosos cambios respecto a diseños experimentales desarrollados anteriormente (Lanterna, 2013), que en principio mejoraron los tiempos de reacción pero no sustancialmente el rendimiento. Este diseño sintético en múltiples pasos no ha sido reportado con anterioridad y tiene la particularidad que debe ser realizada en ambiente anhidro, por lo que los equipos mostrados fueron todos secados previamente. También se utilizaron solventes secos y se mantuvo todo el tiempo de reacción una corriente de N_2 . A continuación se describen paso

a paso, las mejores condiciones.

Síntesis de 1,4-fenildiacetiluro de Li (dianión)

En primera instancia, se armó el equipo de la figura 2.12, en el cual se llevó a cabo la reacción descrita debajo. Para ello se disolvieron entre 3 y 4×10^{-3} moles de 1,4-dietinilbenceno en tetrahidrofurano (THF) seco sobre sodio metálico y se bajó la temperatura a -40°C . Luego se le agregó gota a gota butililitio (BuLi) comercial 1,6 M en ciclohexano hasta alcanzar 2,4 veces los moles del reactivo de partida. Para corroborar la presencia del dianión, se tomó una muestra de 1 ml del crudo de reacción y se colocó en un tubo de ensayo al que se le agregó 2 mL de D_2O . Se agitó y se evaporó el solvente con corriente de N_2 . Se extrajo la fase orgánica para el análisis por ^1H -RMN con CDCl_3 en el cual se monitorea la desaparición de la señal a 3,17 ppm, figura 2.13 lo que indica el intercambio del protón acetilénico por deuterio. Integrando la señal se tiene una referencia de la proporción de desprotonación del 1,4-dietinilbenceno, y cuando este valor disminuye hasta 0,01 simboliza una desprotonación del 90 % en 1 hora de reacción. Este rendimiento se encuentra muy por encima de los porcentajes obtenidos cuando la reacción se realizaba con butililitio no comercial.

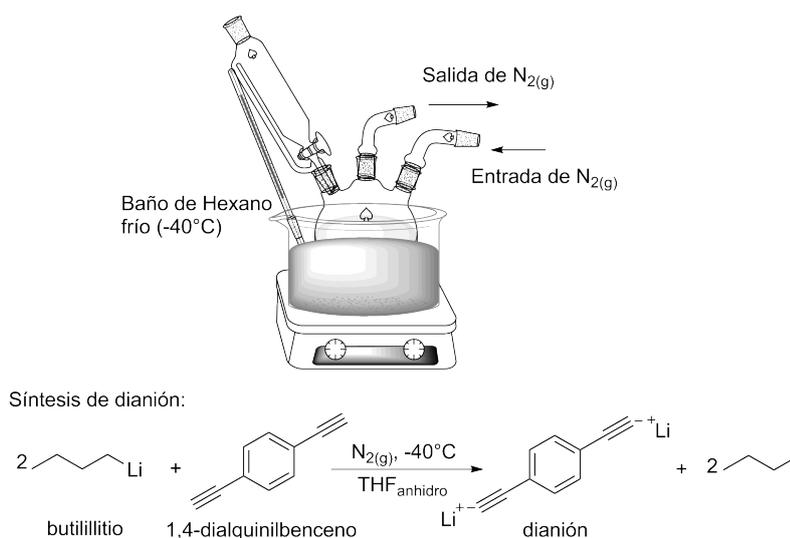


Figura 2.12: Equipo de reacción para la síntesis del dianión del 1,4-dietinilbenceno.

Adición del dianión sobre $\text{M}(\text{CO})_6$

Se resuspendieron 2,2 equivalentes de hexacarbonilwolframio ($\text{W}(\text{CO})_6$) o hexacarbonilcromo ($\text{Cr}(\text{CO})_6$) por cada equivalente del 1,4-dietinilbenceno, en THF anhidro. A fin de favorecer la disolución del metal, se mortereó, sonicó y luego se llevó a -40°C sobre el cual se goteó lentamente el dianión a través de una cánula, cuyo equipo de reacción se muestra en la figura 2.15. El equipo diseñado sirve para asegurar mantener siempre la atmósfera de nitrógeno. Durante la adición del dianión sobre el metalhexacarbonilo, se observó que la mezcla se torna amarilla. La reacción se dejó en estas condiciones por 2 h aproximadamente. Pasado este tiempo, se retiró el baño de *n*-hexano y se dejó alcanzar temperatura ambiente. En este paso la solución vira al anaranjado oscuro y se observa

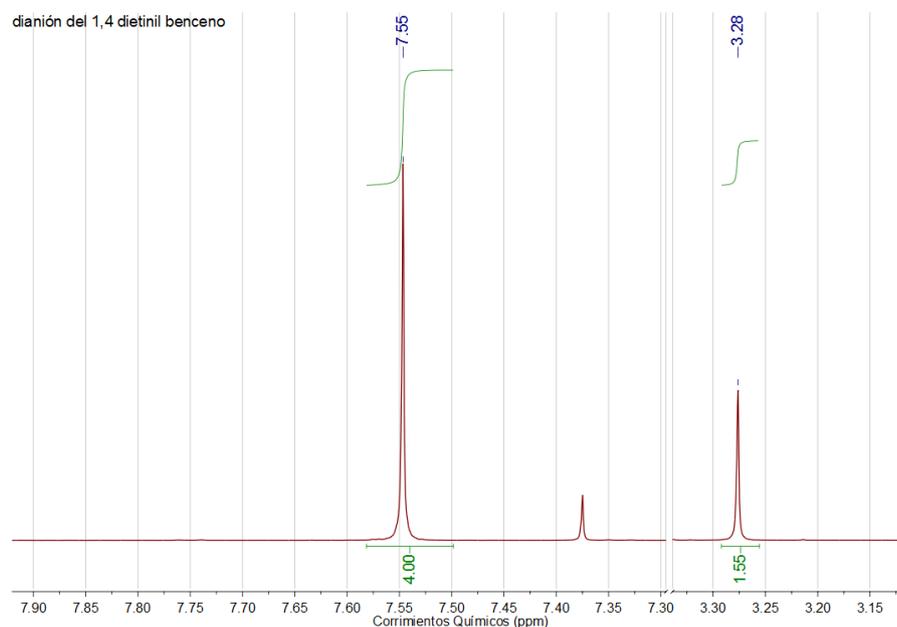


Figura 2.13: Espectro de ^1H -RMN en CDCl_3 de la desprotonación por parte del BuLi del 1,4-dietinilbenceno ni bien comienza la reacción. 1 h De reacción después casi no aparece la señal a 3,28 ppm.

la desaparición parcial del metal hexacarbonilo ya que desaparecen los restos sólidos de la suspensión preparada.

Metilación de la sal de carbeno

El último paso de reacción, es decir la metilación de la sal de carbeno cuya reacción se muestra al pie de la figura 2.15 se realiza *in situ* sin la cánula pero en atmósfera de nitrógeno. Para ello se llevó la solución de la sal de carbeno obtenida a -40°C y se agregó 2,15 veces de *sal de Meerwin*³ por equivalente de 1,4-dietinilbenceno, resuspendido en CH_2Cl_2 seco. Frente a este agregado la solución vira a un color azul-violáceo cuando el metal usado fue cromo y a un color anaranjado fuerte cuando se usó wolframio siendo estos colores característicos para cada producto final, como se observa en la figura 2.14. Cabe notar que durante la reacción de síntesis de 1-M, tal como se muestra en la figura 2.15 se obtiene también la doble funcionalidad carbeno que se denominó 2-M (2-W ó 2-Cr) revelada mediante cromatografía en placa delgada (TLC) como dos manchas con diferente RF. Los mismos deben separarse por cromatografía en columna húmeda en *n*-hexano, utilizando como soporte sílica gel 60. En todos los casos, el diámetro de la columna de vidrio fue determinado en función de la cantidad de soporte a utilizar y la cantidad de producto a purificar y en una relación de masa 100:1, respectivamente. El crudo de reacción, fue sembrado adsorbido previamente en una pastilla de sílica gel anhidro, en una proporción de masa de 5:1. Para la separación de 1-M y 2-M se eluyó mezclas de solventes de polaridad

³La sal de Meerwin, fue descrita y utilizada como agente metilante por primera vez por *Hans Meerwein* (1879-1965) y de ahí su nombre. Se trata de *tetrafluorboratotrimetiloxonium* cuya fórmula química es $(\text{CH}_3)_3\text{OBF}_4$ que debe ser manipulado con cuidado ya que es muy reactivo.

creciente, comenzando con un total de 150 mL de *n*-hexano puro al cual se le agregó un 5 % de CH_2Cl_2 , cada 100 ml de solvente eluido, hasta una proporción final de 75:25 v/v.



Figura 2.14: Foto de soluciones en AcN de 1-Cr a las izquierda (color violáceo) y 1-W a la derecha (color anaranjado).

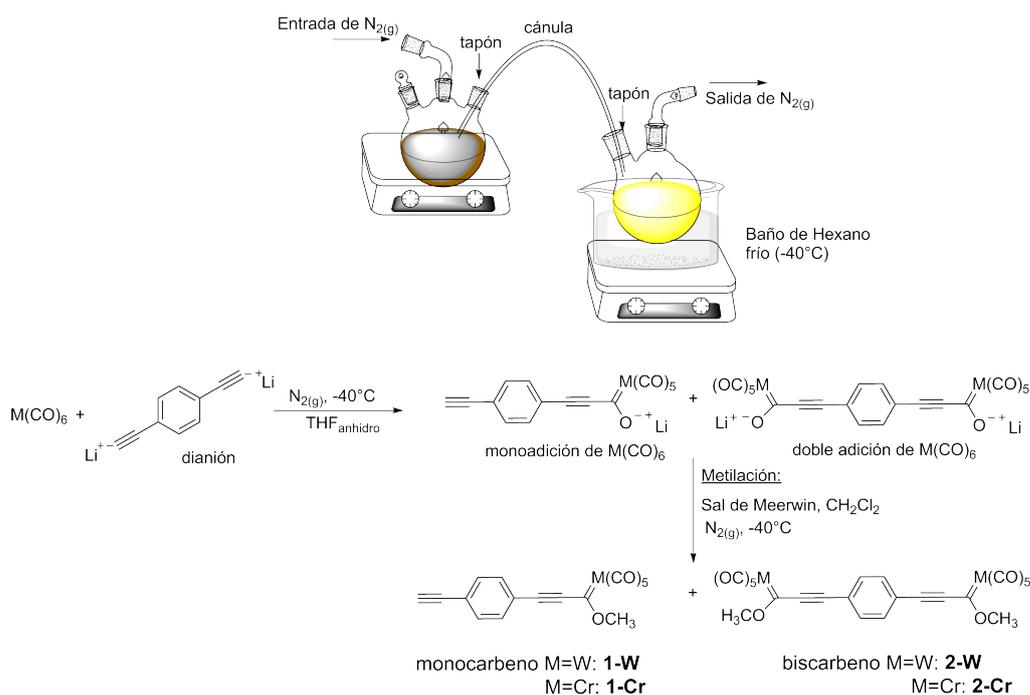


Figura 2.15: Equipo y reacción para adición del dianión del 1,4-dialquinilbenceno sobre $\text{M}(\text{CO})_6$ y posterior metilación.

Ambos productos de reacción (1-M y 2-M) se recolectaron en atmósfera de nitrógeno y se procedió con la evaporación del solvente. El rendimiento final y aislado para 1-W fue de entre 30 y 40 % y alrededor del 15 % para 2-W. Valores cercanos se obtuvieron cuando se usó $\text{Cr}(\text{CO})_6$.

La caracterización de 1-W y 1-Cr se realizó fundamentalmente por resonancia magnética nuclear. En la figura 2.16 se observa el espectro de ^1H -RMN de 1-W a modo de ejemplo ya que es igual a 1-Cr. Tal se observa en su estructura (figura 2.4) aparecen 3 tipos de protones. Entre 7,59 y 7,52 aparece un cuatriplete asignado a los 4 protones aromáticos, a 4,35 ppm aparece un singlete asignado a los H del resto metoxi del carbeno de Fischer que integra para 3 y a 3,30 ppm el protón acetilénico que integra para 1 indicando que la función carbeno se encuentra presente en solo una parte de la molécula. Esta señal no aparece en el caso de 2-W. Este espectro servirá de referencia a lo largo de las diferentes reacciones ya que, si por ejemplo 1-W reacciona y pierde el resto metoxi, deberíamos observar la desaparición de la señal a 4,35 ppm.

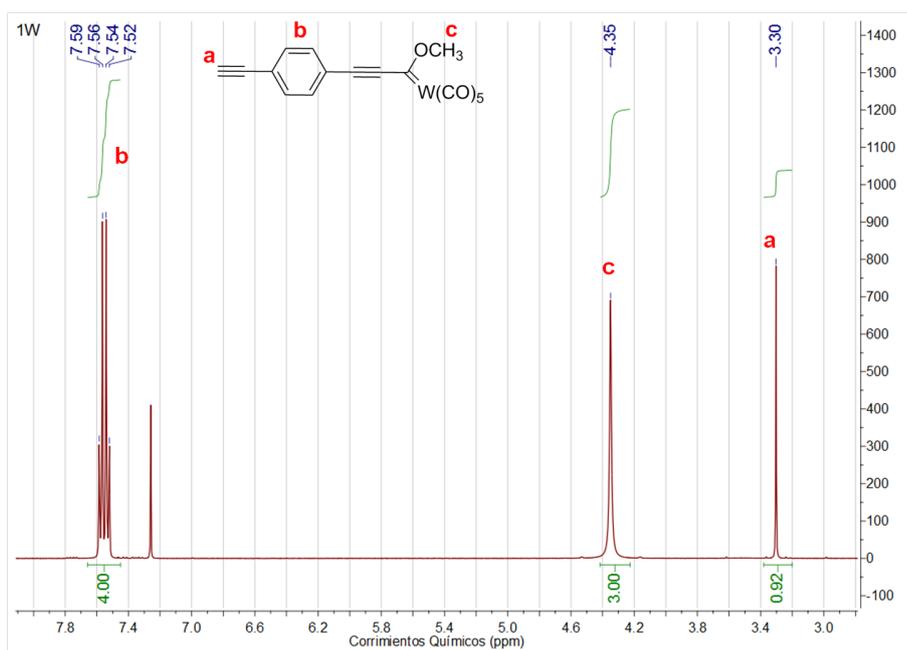


Figura 2.16: Espectros ^1H -RMN en CDCl_3 de 1-W.

2.3.2. Síntesis de 1-azidaundecano

Para la síntesis de 1-azidaundecano (AU) se partió en 1-bromoundecano (BU), al cual se agregaron 10 mmoles en dimetilformamida (DMF) junto con 12 mmoles de azida de sodio, NaN_3 , ambos en un balón de 3 bocas anhidro con corriente de N_2 . La reacción mostrada en la figura 2.17 se llevó a reflujo por 48 h, y se observó la aparición de un color ámbar. Pasado este tiempo, el crudo de reacción fue extraído con dietiléter y lavado con agua ultrapura, 3 veces. Finalmente se secó con MgCl_2 y NaSO_4 , se evaporó el solvente y se le realizó un espectro de protones tanto al reactivo de partida como al producto ambos mostrados en la figura 2.18. El rendimiento final aislado fue de 82,6 %.

En la figura 2.18 se pueden observar los espectros de protones tanto del reactivo de partida como de la azida obtenida, los cuales se encuentran en concordancia con datos de la literatura previamente reportados (Chakraborty et al., 2010). La diferencia mas

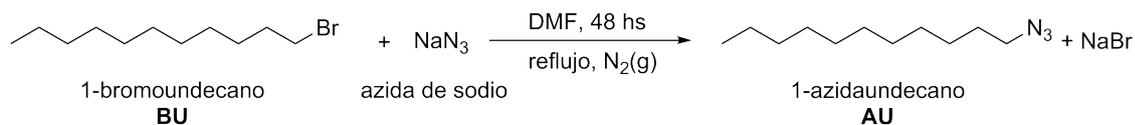


Figura 2.17: Síntesis de 1-azidaundecano (AU).

relevantes encontradas entre el espectro de BU y AU, es el corrimiento de las señales correspondientes a los hidrógenos enlazados al C más cercano al bromuro y luego a la azida, a menores ppm por estar menos apantallados, cuyo triplete aparece primero entre 3,39-3,43 ppm y luego entre 3,27 y 3,24 ppm, una vez finalizada la reacción. De igual forma, los hidrógenos correspondientes al carbono contiguo al recién mencionado, también presentan un corrimiento promedio de 0,27 ppm.

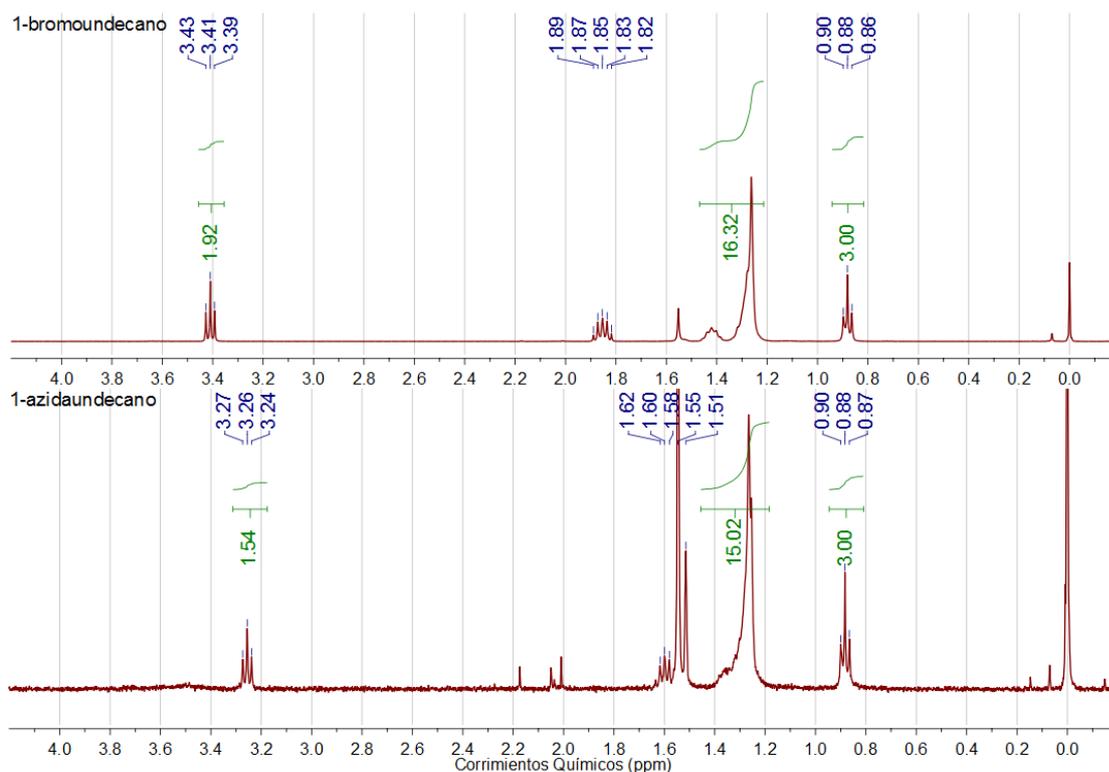


Figura 2.18: Espectros ^1H -RMN en CDCl_3 de 1-bromoundecano (arriba) y de la azida obtenida (abajo).

2.3.3. Síntesis del aducto por cicloadición entre 1-W y 1-azidaundecano

Aquí se describen los detalles experimentales mientras que la caracterización de los productos obtenidos se discutirá en la siguiente sección 2.4.

Reacción con Cu(I)

En un balón de 2 bocas anhidrado previamente, se colocaron 0,1 mmoles de 1-W en 20 ml de tolueno seco a los que se le agregó 19,8 mg de AU (0,1 mmoles) y 19,6 mg (0,2 mmoles) de CuCl (ó Cu(I)). La temperatura se llevo a 50°C y se dejó reaccionar por 4 h. Debido a que no se observaron cambios por TLC, se prosiguió con el agregado de 25,0 mg de CuCl (0,26 mmoles). Manteniendo la temperatura y la atmósfera de N₂, la reacción se dejó con agitación por 12 h más, completando un total de 16 h obteniéndose el producto. Para la purificación, se realizó una columna húmeda en *n*-hexano y se fue aumentando la polaridad con acetato de etilo (AcEt) hasta alcanzar una proporción de 70:30, respectivamente. El exceso de Cu(I) utilizado explica la posible oxidación del metal de transición presente en el carbeno (W), y el rendimiento no fue calculado debido a que no fue posible aislar productos puros.

Reacción sin Cu(I) ni solvente

En forma similar, se colocaron 0,1 mmoles de 1-W y 0,15 mmoles de AU en un balón de dos bocas anhidro y con atmósfera de N₂. Además se colocaron bolitas de vidrio y todo el equipo se introdujo dentro del ultrasonicador a 40°C por 4 hs. La reacción se siguió por TLC y se purificó nuevamente por columna húmeda en *n*-hexano. El rendimiento del producto aislado fue del 23 % y fue caracterizado por ¹H-RMN y es mostrado en la figura 2.19b.

2.3.4. Síntesis de amino carbenos

Se colocaron en balón de dos bocas 1-W y *n*-butilamina (*n*-buNH₂) en relación molar 1 a 1. Ya sea a temperatura ambiente (25°C) o a baja temperatura (-40°C) el solvente fue acetonitrilo (AcN). Para la última condición, se agregó un 50 % de THF anhidro para evitar el congelamiento del AcN. En ambos casos, la reacción viró del naranja fuerte al amarillo claro casi instantáneamente frente al agregado de la *n*-buNH₂. El avance de la reacción se siguió por TLC y tras observar la desaparición de la mancha de 1-W (15 min), se filtró con célite y se evaporó el solvente. La purificación fue realizada en columna de sílica gel húmeda en *n*-hexano. Solo para el caso de la reacción a baja temperatura fue posible calcular un rendimiento de masa de producto aislado del 16 %.

2.4. Resultados y discusión

Se llevaron a cabo las reacciones descriptas en el esquema general de la figura 2.11 mostrado en la sección 2.3. Se intentó en todos los casos evaluar cómo afectaba la proporción de productos las diferentes condiciones de reacción probadas.

2.4.1. Reacción de cicloadición/adición entre azida y 1-W con Cu(I)

Se realizaron reacciones entre 1-W y AU sintetizados en las condiciones descriptas en la sección 2.3.3 de materiales y métodos. En principio se estudiaron los productos de reacción

usando Cu^+ como catalizador, a fin de evaluar las posiciones más reactivas en este caso.

En la figura 2.19 se observan los posibles productos que se pueden obtener de dicha síntesis. Cabe decir que 1-W (figura 2.4) presenta 2 triples enlaces en posición *para* uno del otro del cual no había reportes previos de su síntesis ni de estudios de regioselectividad. Incluso años atrás se afirmaba que a partir de alquínil complejos carbenos de Fischer y azidas solo era posible obtener el producto de adición con pérdida del metal de transición y que el anillo triazol no se formaba (Zhang y Chan, 1995) (Alcaide et al., 1998). Según los autores, la temperatura relativamente alta necesaria para promover la cicloadición (65°C) descompone la azida y forma un nitrógeno radical el cual capturaba un H del solvente y se adicionaba al triple enlace como amina en una adición de tipo de *Michael*, lo que formaría los productos isoméricos, en este caso, de la figura 2.19b. Los reportes posteriores comentados en la sección 2.1.2 motivaron el estudio de 1-W y su comportamiento.

En la figura 2.20 se observa el espectro de protones obtenido luego de la reacción utilizando Cu^+ como catalizador y posterior purificación con una columna húmeda en *n*-hexano. Teniendo en cuenta las señales características de 1-W previamente asignadas, la primera diferencia que surge es la desaparición del singlete alrededor de 4,4 ppm el cual se correspondía con los H del resto metoxi cuando está presente el metal, lo cual indicaría una pérdida de la función carbeno o lo que es lo mismo, la oxidación del W para dar el ester correspondiente, como se muestra en los compuestos de la figura 2.19. En cuanto al átomo que se reduce, no es posible saber con certeza pero se propone que pueda ser el Cu(I) que pasa a Cu(0) lo cual se condice con la aparición de precipitados durante la reacción. En lugar de los protones del resto alcoxi a corrimientos característicos de los carbenos, aparece un singlete a 3,8 ppm más característico de los metil ésteres. Esta oxidación puede deberse a que, como fue descrito en la sección experimental, se agregó un exceso de CuCl debido a la no aparición por TLC de cambios en la reacción. En la figura 2.21 se observan las zonas del espectro ampliadas en las regiones de interés. Otro cambio notorio con respecto al espectro de 1-W es la complejidad de la sección aromática (entre 7,63 y 7,93). Como se dijo anteriormente, el anillo triazol podría formarse sobre el triple enlace interno o bien sobre el triple enlace terminal de 1-W. Si, ocurre sobre este último, el H que antes era el acetilénico se vuelve aromático por las características del anillo formado. Es por ello entonces que, el protón azul en el C12 de la figura 2.19a aducto 2, es el que se espera que aparezca en dicha región del espectro y fue asignado a la señal a 7,8 ppm. El multiplete entre 4,36 y 4,42 ppm, fue asignado a los H marcados en verde para cualquiera de los aductos es decir a los pertenecientes al metileno contiguo al anillo triazol (Chakraborty et al., 2010). La desaparición del singlete asignado al H acetilénico terminal (a 3,2 ppm para 1-W) sugiere que la cicloadición ocurre sobre el triple enlace terminal (aducto 2).

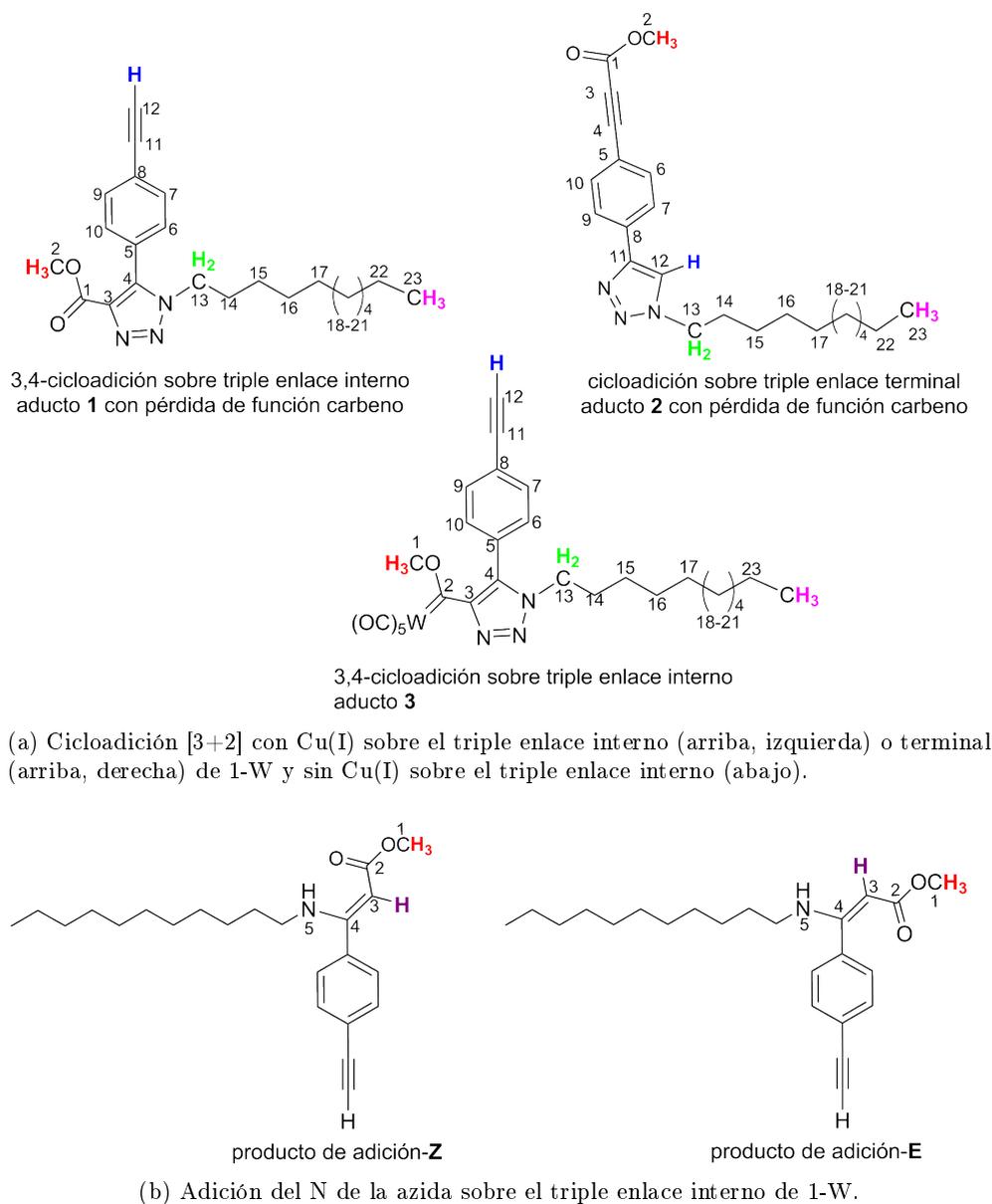


Figura 2.19: Posibles productos de reacción entre AU y 1-W.

En principio y pese a la purificación realizada, se observa la presencia de numerosas señales correspondientes a impurezas, las cuales no han podido ser resueltas estructuralmente. Según datos de bibliografía el subproducto más común suele ser la descomposición de la azida por calentamiento con liberación de N_2 y la adición al triple enlace (Chakraborty et al., 2010) a temperatura ambiente producto denominado como β -aminoalquénil carbonilo. Para el caso de 1-W dejaría la formación de 2 isómeros (*E* y *Z*) mostrados en la figura 2.19b como posibles impurezas de la reacción estudiada.

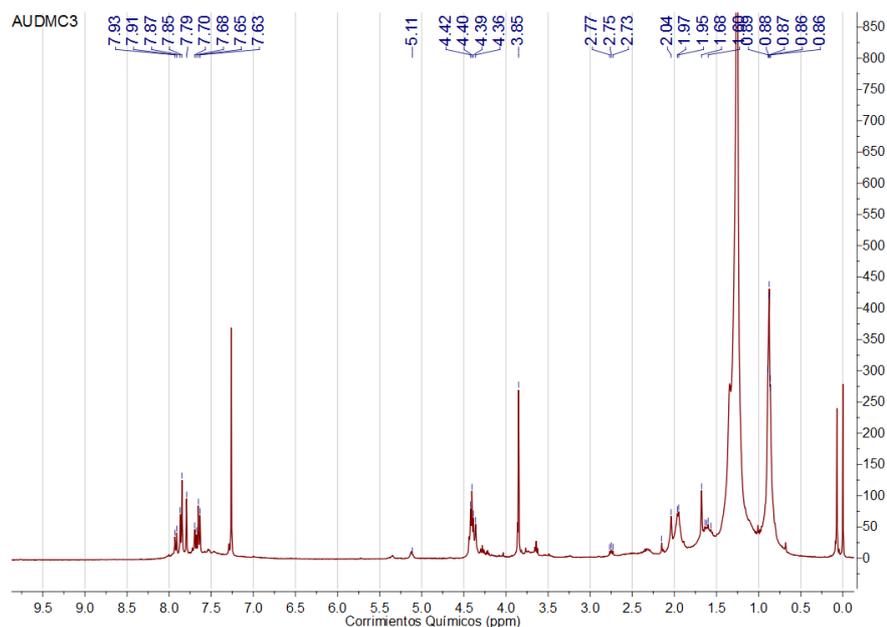


Figura 2.20: Espectros ^1H -RMN en CDCl_3 del aducto entre 1-W y AU usando Cu(I) como catalizador.

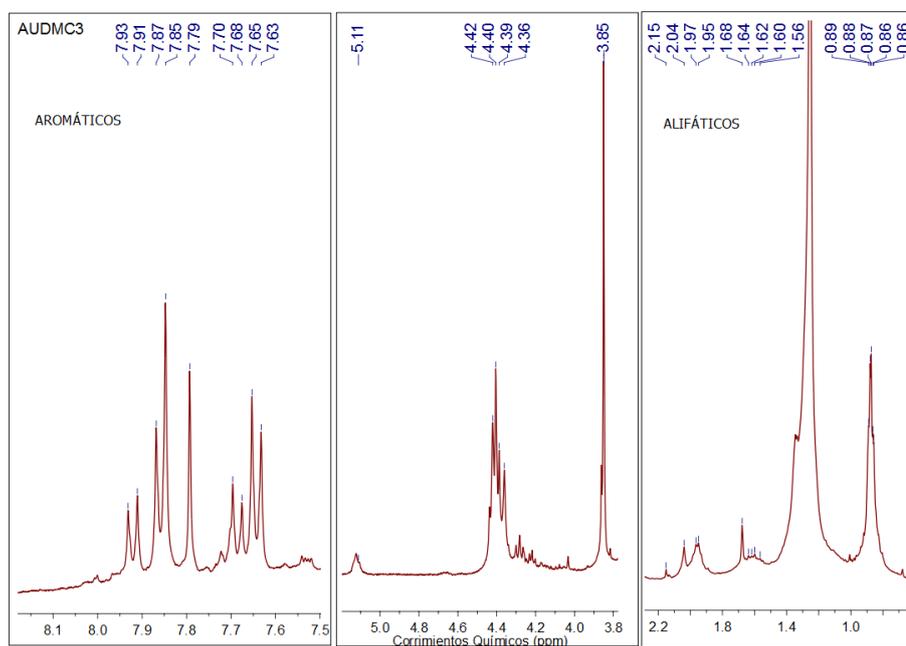


Figura 2.21: Zonas ampliadas del ^1H -RMN en CDCl_3 del aducto entre 1-W y AU usando Cu(I) como catalizador.

Siguiendo el protocolo de caracterización, se realizaron los experimentos de resonancia magnética bidimensional de correlación homonuclear los cuales son generalmente los más

útiles para la asignación de señales. Existen numerosas variantes para realizar cada uno de estos experimentos fundados en los conceptos básicos y conocidos que rigen a la espectroscopía de resonancia magnética nuclear (Lanternas, 2013). En particular, se realizaron estudios de: *COrrrelation SpectroscopY* conocido como (COSY) a través del cual se observa la correlación de protones vecinos, *Heteronuclear Multiple Bond Correlation* (Correlación heteronuclear a múltiple enlace) denominado HMBC y *Heteronuclear Single Quantum Correlation* (Correlación heteronuclear a simple enlace) o HSQC. En estos últimos dos, la correlación es entre ^{13}C y ^1H , que como bien describe su nombre permite observar acoplamientos distantes (mas de 2 enlaces) o cercanos. Además el espectro HSQC proporciona información extra con la cual es posible diferenciar CH y CH₃ de CH₂ ya que existe la posibilidad de adquirir los espectros con distintas fases.

La figura 2.22 muestra el espectro HSQC obtenido para dicha reacción. Según se observa, a la derecha arriba, hay mayoría de H de grupos metilenos que se correlacionan con C de bajos corrimientos, típico de las cadenas carbonadas de alquenos. También se observa correlación entre las señales a 0,87 y 13,77 ppm, la cual fue asignada al acoplamiento de los H y C del metilo terminal (H violetas del C23, figura 2.19a). Por otra parte, a mayores corrimientos, se observan varias señales mostrando una importante población de grupo -CH en la zona aromática.

Insertado dentro de la figura 2.22 se observa una ampliación donde aparecen múltiples carbonos aromáticos, tal cual se espera frente a la formación del anillo triazol. El carbono a 125 ppm que correlaciona con un H a 7,85 ppm podría corresponder al C12 del aducto 2. Por otra parte el cruce entre 3,85 y 52,12 ppm, explica la correlación del C2 con sus protones presentes tanto en el aducto 1 como en el 2. El siguiente cruce a 4,40 y 50,26 ppm sugiere el acople de los H del metileno con el C13. La ultima señal que aparece es el cruce entre 5,13 y 124,83 ppm hace pensar en la presencia de un doble enlace como si hubiera ocurrido adición al triple enlace 2.19b pero esto no pudo ser confirmado. La ausencia de acople entre un H acetilénico y un C \equiv C sugiere mayoritariamente la formación del aducto 2, en donde es el triple enlace acetilénico el que ha reaccionado.

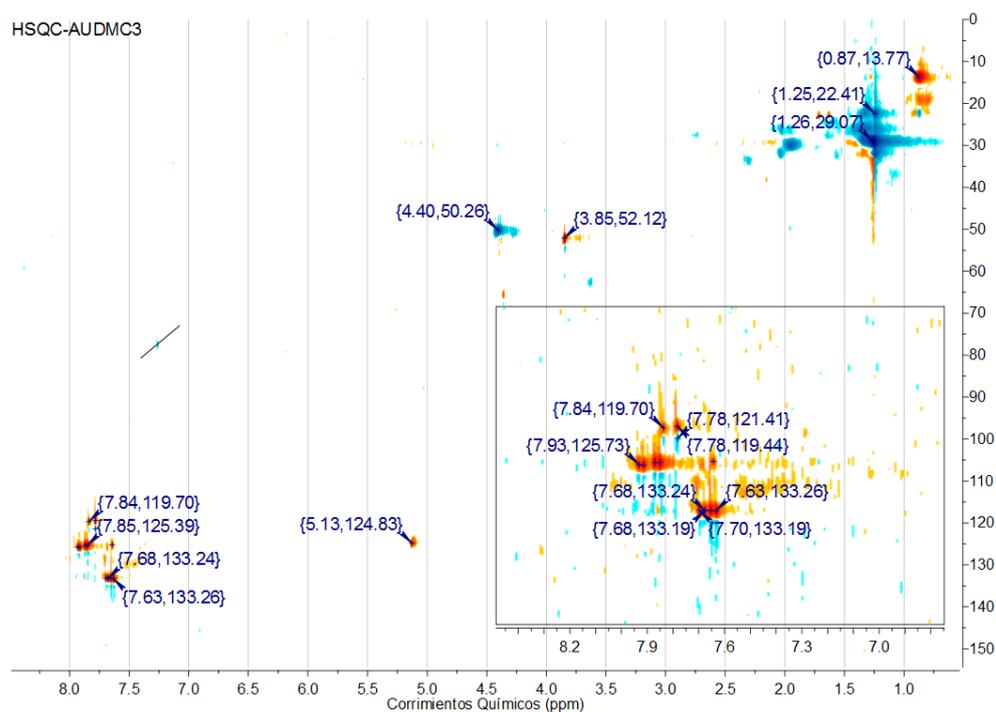


Figura 2.22: Espectro HSQC del aducto formado por 1-W y AU en CDCl_3 usando Cu(I) como catalizador.

Por otra parte se le realizó un experimento de COSY en el cual se observa en la diagonal las correlaciones de protones vecinos y los picos fuera de la diagonal dan información extra de las estructuras presentes. En la figura 2.23 se muestra el espectro de la reacción de AU y 1-W con Cu^+ y se marcaron los cruces de interés, donde 4,40 y 1,95 ppm corresponde al acoplamiento de los protones marcados en verde en la figura 2.19a del C13 y sus vecinos del C14. El cruce de la señal 5,10 y 2,04 ppm, no fue posible asignarla a ninguna estructura particular.

Por último se realizó ^1H - ^{13}C -HMBC, el cual se observa en la figura 2.24. Las señales mas importantes que se observan son el cruzamiento de los protones a 4,42 ppm, asignados al C13 los cuales correlacionan tanto con C a bajos ppm (C15 y C16) como con C a mayores ppm, como lo es el C11 a 120,12 ppm. Por otro lado, el cruce entre 3,86 y 154,33 ppm, explica el remplazo del carbeno por el ester. Además, la aromaticidad del anillo triazol generada por el par de electrones no enlazantes del N, hacen que aumente el alcance del acoplamiento y permite observar la correlación de los H del C14 a 1,96 ppm con el C11 a 135,01 ppm y el C8 a 124,97 ppm. Teniendo todo esto en cuenta, se propoche que el producto mayoritario es el aducto 2 mostrado en la figura 2.19a.

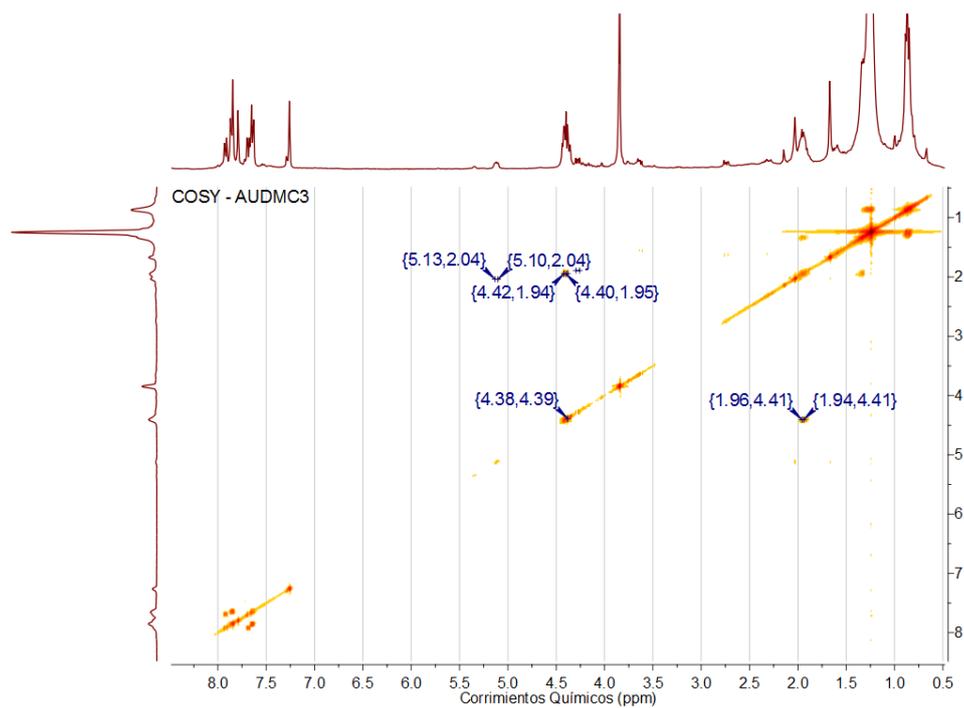


Figura 2.23: Espectro COSY del aducto entre 1-W y AU usando Cu como catalizador.

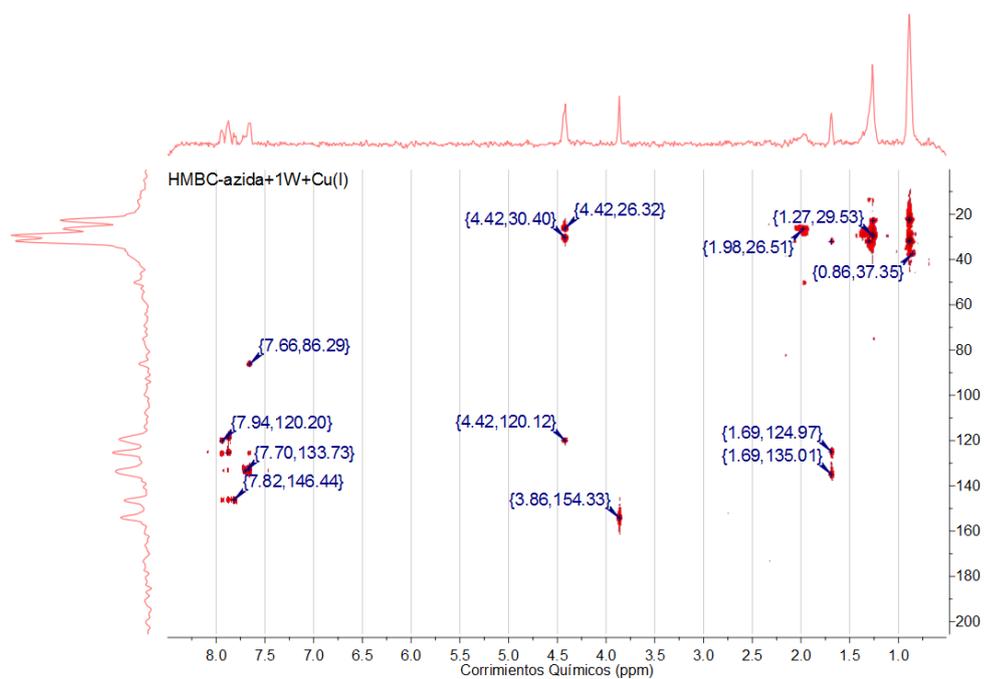


Figura 2.24: Espectro HMBC del producto mayoritario aislado de la reacción entre 1-W y AU con Cu(I).

2.4.2. Reacción de cicloadición/adición entre azida y 1-W sin Cu(I)

A fin de evaluar la versatilidad del uso de 1-W en superficie en términos de sus sitios de reacción o de anclaje al vidrio, es que se llevó a cabo la misma síntesis anterior pero ahora sin el uso de Cu como catalizador ni solvente, descrita en detalle en la sección 2.3.3. Luego de la purificación del crudo de reacción se realizó un espectro ^1H -RMN mostrado en la figura 2.25. Según puede observarse, a 4,29 ppm aparece la señal singlete del OCH_3 típica de los carbenos que integra para poco mas de 3, lo cual hace pensar que tal función está intacta. Esto se confirma en la correlación que existe por HMBC entre la señal a 4,29 y un carbono a 300,78 ppm, tal cual se observa en la figura 2.26. Luego la señal a 3,23 ppm, asignada previamente al H acetilénico terminal, sugiere que el triple enlace terminal se encuentra sin sufrir cambios. Además, en la zona de protones aromáticos aparecen 2 dobletes (7,61-7,63 ppm y 7,20-7,22 ppm) sencillos que por HMBC correlacionan con los C aromáticos cuaternarios, sin que aparezcan señales nuevas como ocurre con la reacción con Cu. Los protones entre 4,07 y 4,11 ppm fueron asignados a los H del C13 mostrados en verde en la figura 2.19a, aducto 3 y su correlación por HMBC con un C a 131,32 ppm (C3), es evidencia de la formación del anillo triazol. En forma resumida, se pudo observar cierta regioselectividad en la reacción cuando se realiza sin el uso de Cu^+ como catalizador, ya que la misma ocurre solamente sobre el triple enlace interno de 1-W. En cuanto al tipo de cicloadición que ocurre, se propone que es de tipo [3+2] debido a las estructuras de resonancia que fueron mostradas anteriormente y a evidencias experimentales de otros autores (Chakraborty et al., 2010).

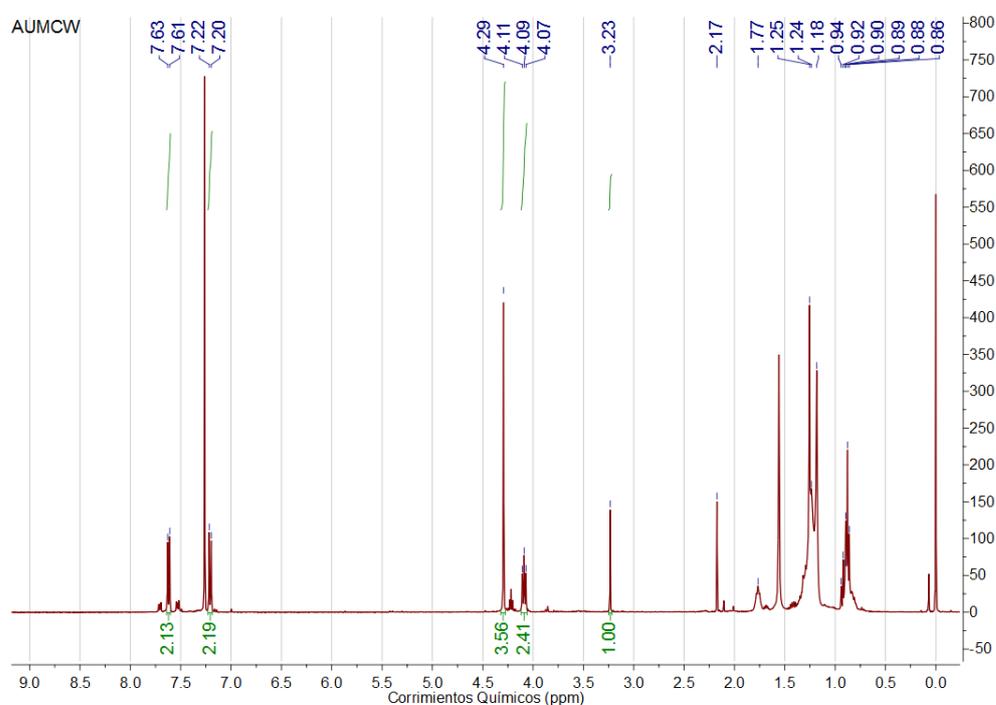


Figura 2.25: Espectro ^1H -RMN en CDCl_3 del aducto entre 1-W y AU sin Cu(I) ni solvente.

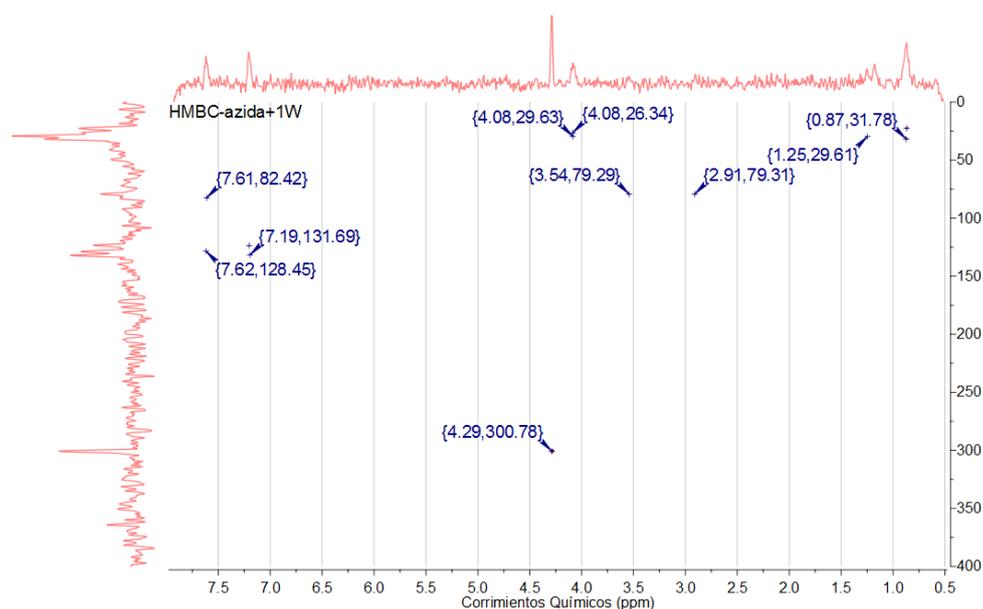


Figura 2.26: Espectro ^1H - ^{13}C -HMBC en CDCl_3 del aducto 3 entre 1-W y AU sin Cu(I) ni solvente.

En definitiva se observa que la reacción entre 1-W y AU procede en forma compleja obteniéndose muchos sub-productos. Si embargo, en términos generales es posible decir que cuando se usa Cu(I) como catalizador se pierde el resto carbénico y predomina el producto de cicloadición [3+2] al triple enlace terminal, es decir los aductos 1 y 2 de la figura 2.19. Por otra parte en cambio se observó que cuando no se agrega ni Cu(i) ni solvente la reacción procede en forma mas limpia (sin tanto subproductos y precipitados) y la cicloadición [3+4] ocurre sobre el triple enlace interno, aducto 3 de la figura 2.19.

2.4.3. Aminólisis y 3,4-adición

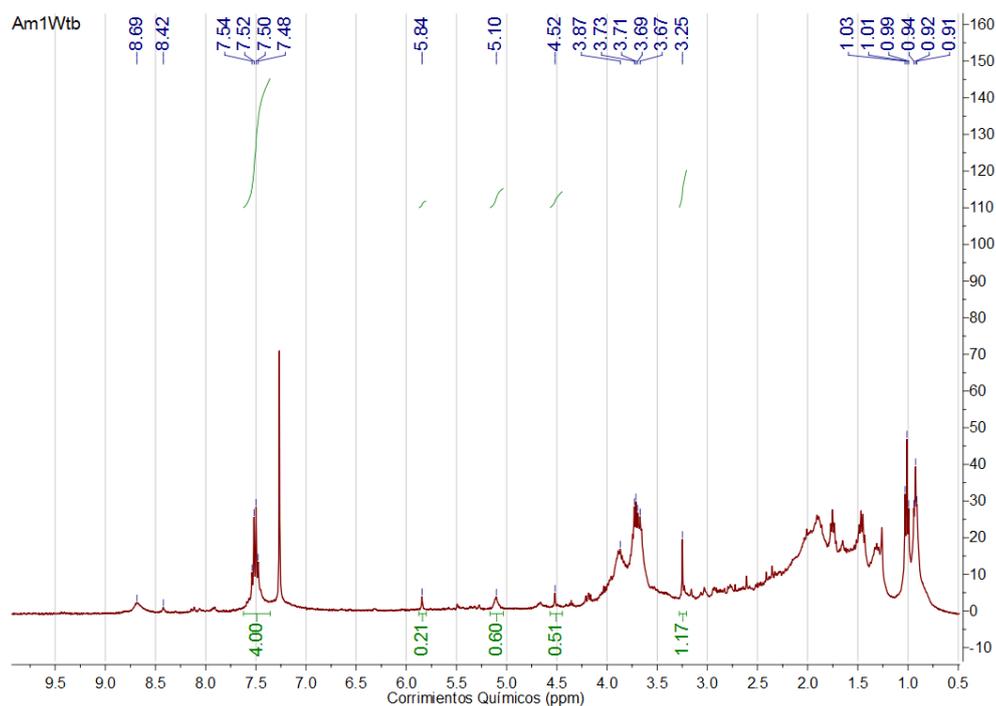
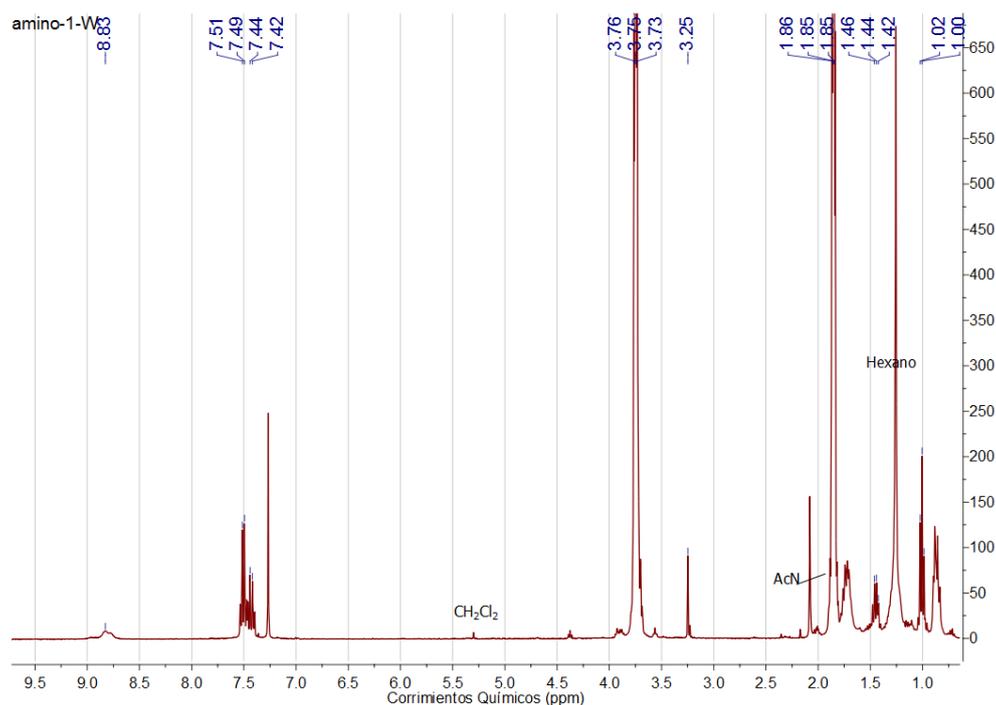
En la sección 2.1.3 de la introducción de este capítulo, se explicó la importancia de las reacciones entre carbenos de Fischer y las aminas. Otro compuesto de interés para esta tesis que contiene un grupo amina, es el 1-aminopropiltrimetoxisilano (APTES). Lo particular del APTES es que es un compuesto usado comúnmente en la modificación de superficies de vidrio ya que es capaz de reaccionar con la superficie activada dejando así grupos amina libres como será mejor descrito en el siguiente capítulo. Con el fin de conocer los productos de reacción entre 1-W y APTES en solución para luego hacer inferencias sobre los productos presentes en la superficies de vidrio, en primer lugar se estudió dicha reacción. Debido a la gran tendencia a polimerizar a través de los grupos R-O-Si que tiene el APTES, se procedió a trabajar con una amina mas sencilla como la $n\text{-buNH}_2$

Siguiendo la bibliografía citada en la sección 2.1.3 se llevaron a cabo las reacciones de

aminólisis tanto a baja temperatura (-60°C), como a temperatura ambiente (20°C).

Reacción de aminólisis a baja temperatura

En primer lugar, la $n\text{-buNH}_2$ fue purificada por doble destilación y caracterizada por $^1\text{H-RMN}$, la cual en CDCl_3 presentó las siguientes señales: 2,69 (t, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,36 (m, 2H) y 0,92 (t, 3H). Luego, esta se hizo reaccionar con 1-W, según se describe en la sección 2.3.4. A fin de estudiar las distintas estructuras presentes como productos de esta reacción, se tomó primero un espectro de $^1\text{H-RMN}$ al crudo de reacción previamente filtrado a través de célite, el cual se muestra en la figura 2.27a. Luego, debido a la complejidad observada, la reacción se repitió y se aisló el producto mayoritario cuyo espectro se muestra en la figura 2.27b.

(a) Espectro ^1H -RMN en CDCl_3 del crudo de reacción realizada a baja temperatura.(b) Espectro ^1H -RMN del producto mayoritario aislado.Figura 2.27: Espectros de ^1H -RMN en CDCl_3 de la reacción de 1-W y $n\text{-buNH}_2$ a baja temperatura.

Con anterioridad fue descripto que *anti* o *syn*, cuyas estructuras se muestran en la figura 2.28. Esto ocurre debido a la donación π de los electrones no enlazantes del N al carbono carbénico lo que le da cierto carácter de doble enlace y por lo tanto restringe la rotación del mismo aportando dos estructuras al híbrido de resonancia (Cardin et al., 1972). Según reportes previos (Moser y Fischer, 1968) el H del NH en el isómero *anti* sufre mayor desapantallamiento por parte del metal que el *syn*. En este sentido, se asignó las dos señales a 8,69 y 8,42 ppm presentes en el crudo a los protones del aminocarbeno *anti* y *syn*, respectivamente. La señal correspondiente al H acetilénico terminal se encuentra sin corrimientos de campo, lo que indica no solo que este triple enlace no reaccionó sino que el efecto de la sustitución del amino por el grupo alcoxi no tiene influencia mas allá del grupo aromático. Además, no hay indicios de la señal singlete del OCH₃, por lo que se puede decir, que la reacción ocurrió sobre el carbono carbénico principalmente con la correspondiente eliminación de metanol. Entre 3,73 y 3,76 ppm aparecen los H de los metilenos de la cadena alquílica de la *n*-buNH₂ debido a la cercanía con el resto metálico. Además se define un solo multiplete a 3,73 ppm, constatando la presencia de una única cadena alquílica asignada a la de la *n*-buNH₂ ahora enlazado al carbeno de Fischer. El ancho de la señal del NH, no permite afirmar que haya uno o dos isómeros aún después de la purificación. Una vez que este crudo fue purificado, desaparecen las señales a 5,10 y 5,84 ppm, que podrían estar relacionadas a subproductos de adición al triple enlace.

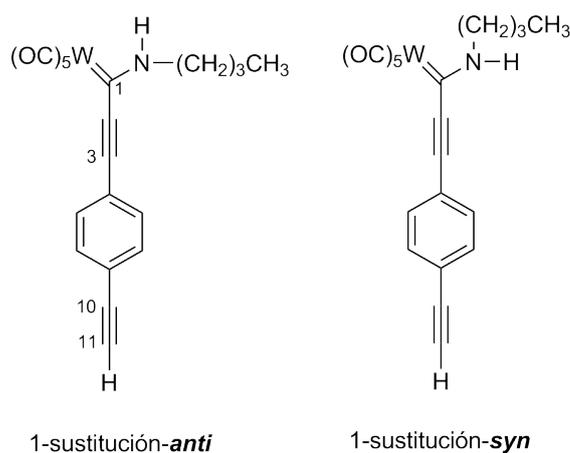


Figura 2.28: Isómeros posibles de los aminocarbenos formados.

En la figura 2.29 se muestra el espectro ¹³C-¹H-HSQC, en el cual se destaca la correlación entre el H a 3,25 y el C11 a 80,45 ppm cuyo corrimiento se corresponde con un triple enlace C-C terminal, confirmando que este grupo no sufrió modificaciones.

Reacción de aminólisis a temperatura ambiente

Quando la reacción entre *n*-buNH₂ se llevó a cabo a 20°C, el espectro de H mostrado en la figura 2.31 es mas complejo que el obtenido a baja temperatura. Como ya fue discutido en la sección 2.1.3, es de esperar que a mayor temperatura aparezcan productos de adición al triple enlace. Las estructuras de resonancia de 1-W mostradas en la figura 2.30a explican en parte los posibles productos mostrados en la figura 2.30b.

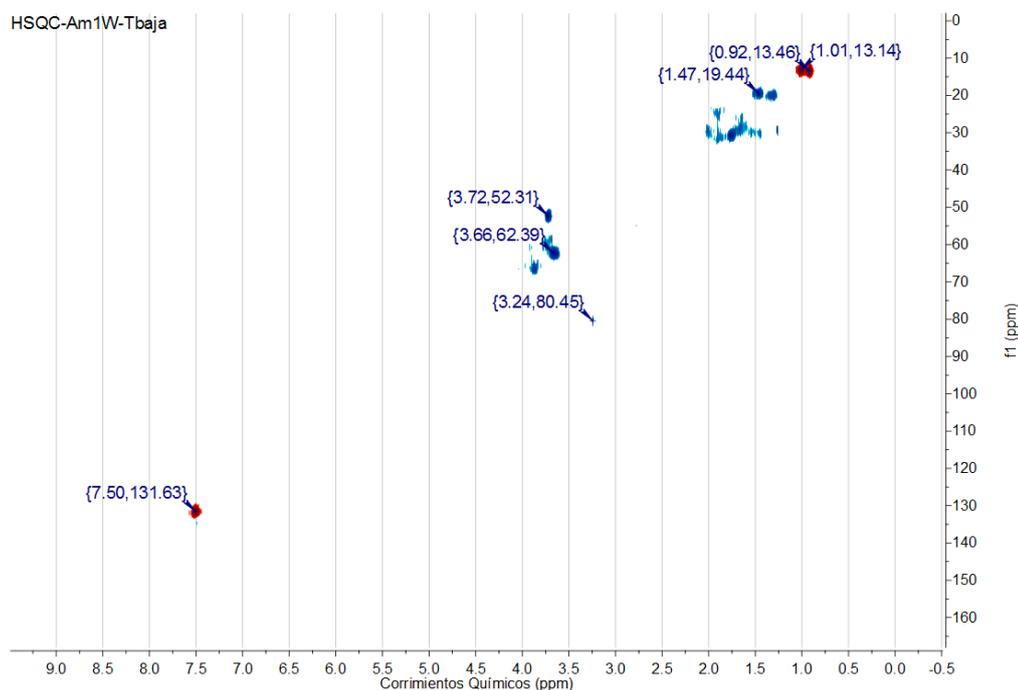


Figura 2.29: Espectro ^{13}C - ^1H -HSQC en CDCl_3 del crudo de reacción entre 1-W y $n\text{-buNH}_2$ a baja temperatura.

En primer lugar en el espectro de ^1H -RMN mostrado en la figura 2.31 y tal como se propone en la figura 2.30b se destaca la señal singlete a 4,41 ppm asignada a los protones del resto OCH_3 sensibles a ser intercambiados por el deuterio del solvente, efecto que podría explicar su baja intensidad (Kreiter, 1968). Además el singlete a 3,25 ppm correspondiente al H acetilénico indica que el triple enlace terminal no sufrió modificaciones en las condiciones experimentales empleadas. A 6,47 y 6,27 ppm aparecen dos señales que podrían corresponderse con los H vinílicos de los productos isoméricos de la adición y en la zona de protones aromáticos se observó la aparición de nuevas señales con respecto a las conocidas de 1-W. En la figura 2.33 se muestra ampliada dicha región (3,4-adición) y se compara con los protones aromáticos del 1-W y del producto a baja temperatura (1-sustitución) a modo de referencia. El cutriplete entre 7,48 y 7,54 ppm tiene idénticos corrimientos químicos que el producto de 1-sustitución lo que sugiere que el mismo se encuentra en cierta proporción dentro del crudo de reacción. La presencia de tres nuevos dobletes (7,57-7,59; 7,72-7,74; 7,90-7,92) proponen la existencia de diferentes sistemas aromáticos mezclados. Si la adición ocurrió sobre el carbono 3 y 4, la región aromática puede verse afectada por efecto del N desdoblado la señal de los protones más cercanos a donde ocurrió la reacción. El espectro ^{13}C - ^1H -HSQC mostrado en la figura 2.32 muestra las correlaciones esperadas para los productos de adición al triple enlace de la figura 2.30b. Los protones vinílicos de los posibles isómeros correlacionan con C a campos altos cuyos corrimientos coinciden con la zona de Csp^2 .

Con el fin de caracterizar con mayor precisión los productos de las reacciones llevadas a cabo, en primer lugar se realizó una asignación de las bandas de interés del 1-W empleando

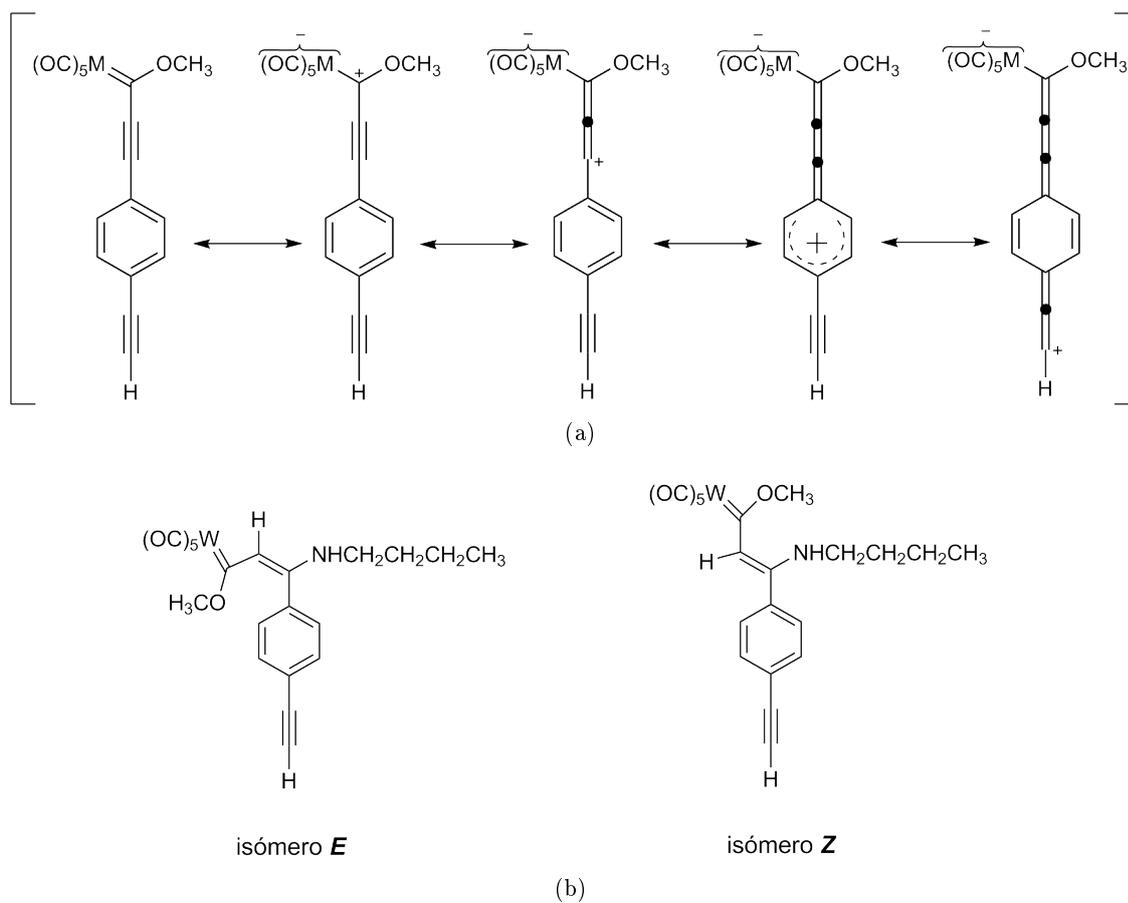


Figura 2.30: (a) Estructuras de resonancia de 1-W (b) Isómeros posibles para los productos de adición sobre el carbono β del triple enlace interno de 1-W. .

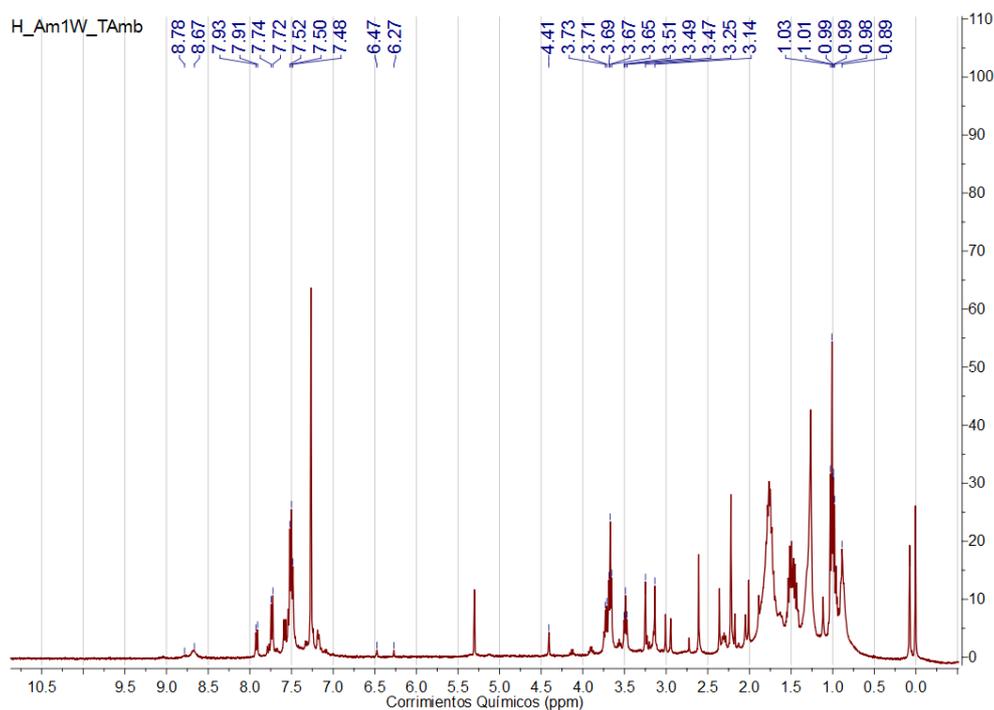


Figura 2.31: Espectro ^1H -RMN en CDCl_3 del crudo de reacción entre 1-W y $n\text{-buNH}_2$ a temperatura ambiente.

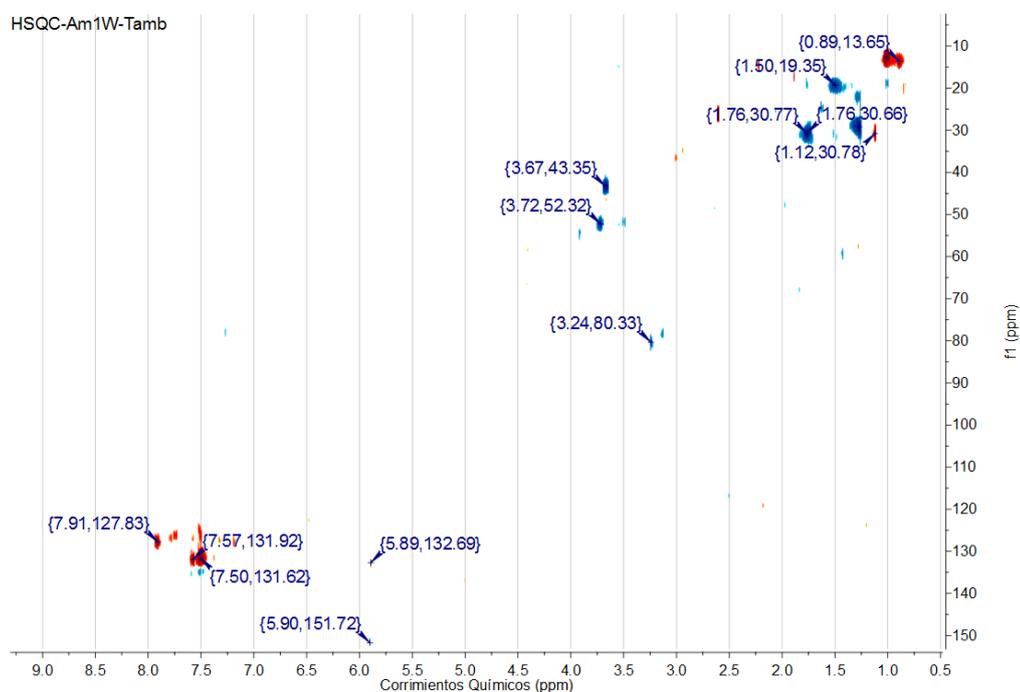


Figura 2.32: Espectro ^{13}C - ^1H -HSQC del crudo de reacción entre 1-W y $n\text{-buNH}_2$ a temperatura ambiente.

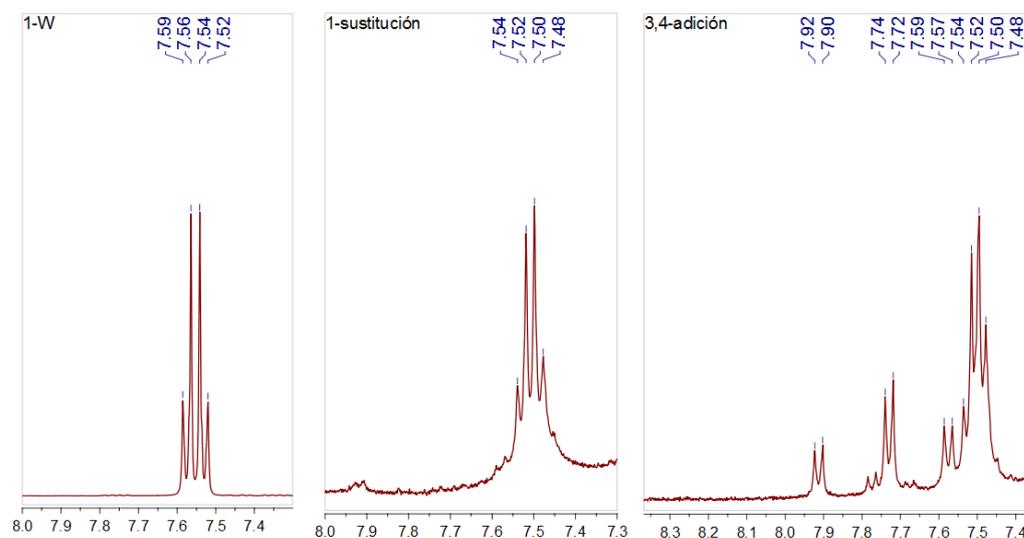


Figura 2.33: Zona aromática ampliada de los espectros de ^1H -RMN en CDCl_3 del producto de reacción entre 1-W y $n\text{-buNH}_2$ a temperatura ambiente.

otros dos carbenos sintetizados previamente, cuyas estructuras se muestran en la figura 2.34. En la figura 2.35 se muestra la fracción más representativa del espectro IR de carbenos donde se destacan las bandas principales. En términos generales, la señal mas ancha a 1922 cm^{-1} , corresponde a los 4 estiramientos $\text{C}=\text{O}$ de los ligandos del metal que se encuentran en el plano (ecuatoriales) y la banda mas angosta a 2062 cm^{-1} al estiramiento $\text{C}=\text{O}$ del carbonilo fuera de dicho plano (axial) (Braterman, 1975). Además, se distingue a 2156 cm^{-1} una banda presente tanto en CTE como en 1-Cr asignada al estiramientos $\text{C}\equiv\text{C}$ del triple enlace interno, presente en ambas estructuras y obviamente ausente en el espectro de CCrPh . A 3288 cm^{-1} aparece una banda extra para 1-W asignada al estiramiento $\text{C}\equiv\text{C-H}$ del triple enlace terminal presente en dicho compuesto.

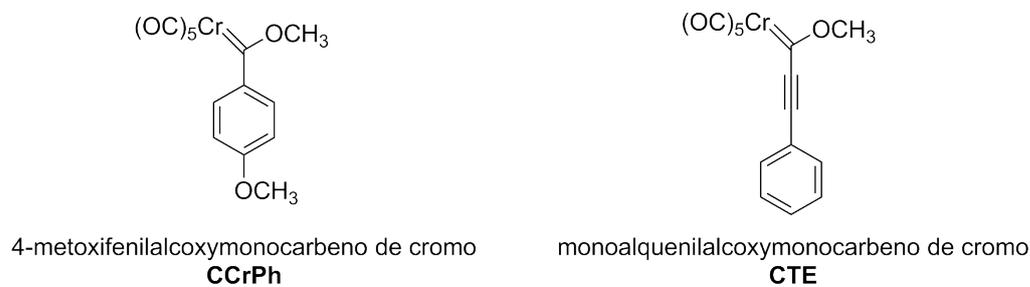


Figura 2.34: Diferentes complejos carbenos de Fischer, sintetizados previamente.

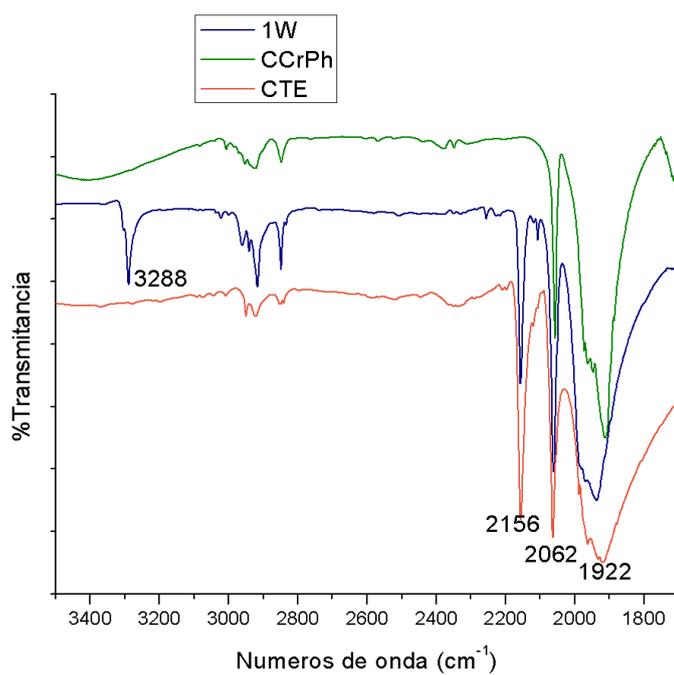


Figura 2.35: Espectros IR, de 1-W (azul), CCrPh (verde) y CTE (rojo) preparados con pastillas de KBr.

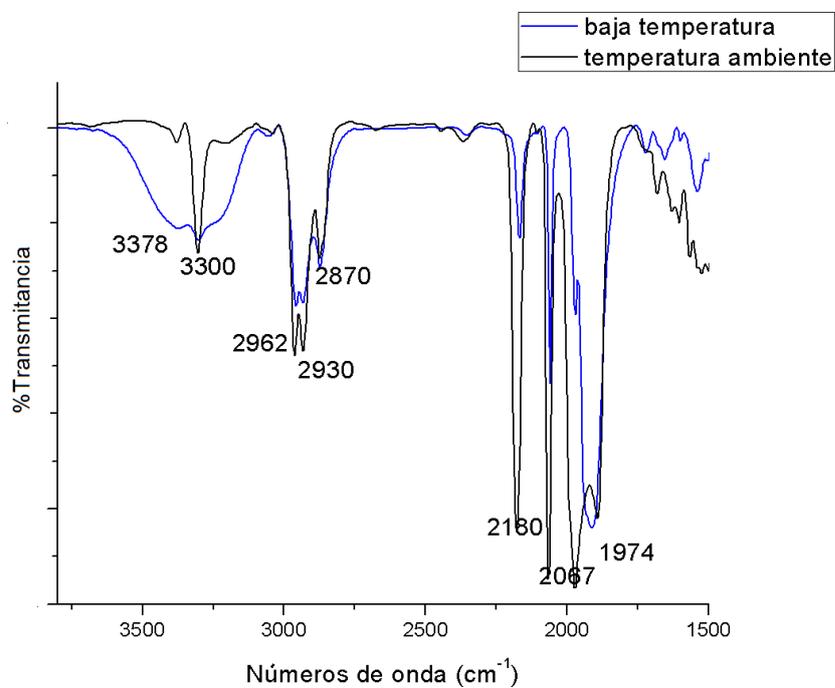


Figura 2.36: Espectros IR de los productos del crudo de reacción entre 1-W y n-buNH₂ a baja temperatura (azul) y temperatura ambiente (negro) preparados ambos en pastillas de KBr.

En los espectros IR de los crudos de reacción mostrados en la figura 2.36 a las 2 temperaturas se observan en ambos casos, los estiramientos correspondientes a los C=O del W, confirmando la presencia de la función carbeno. Además, a 2167 cm^{-1} es posible ver el estiramiento $\text{C}\equiv\text{C}$, levemente corrido. Entre 2873 y 2958 cm^{-1} , se observan los estiramientos correspondientes a C-H de alcanos (CH_2) asignados a la cadena de la *n*- buNH_2 . En ambos espectros aparecen 2 picos uno a 3300 y otro a 3378 cm^{-1} , los cuales se asignan al estiramiento C-H del triple enlace terminal y al N-H de aminas secundarias, respectivamente. El ensanchamiento que se observa en esta banda cuando la reacción fue realizada a baja temperatura, se puede relacionar con la asociación de las aminas.

2.5. Conclusiones parciales

Cabe decir que los sistemas trabajados en solución tiene grandes particularidades debido a la sensibilidad de los carbenos en solución con respecto al aire y luz, lo que genera un gran desafío en la manipulación de los mismos.

En general se consiguió desarrollar metodologías sintéticas para conseguir nuevos productos poli-funcionales de alto interés. Se adquirieron habilidades tanto en el desarrollo de las síntesis orgánicas como en el estudio de la elucidación estructural, permitiendo ampliar el conocimiento y la destreza en este campo. Todos los sistemas abarcados en este capítulo, presentaron dificultades ya sea por los bajos rendimientos obtenidos o por las complicaciones a la hora de la purificación.

En particular, se consiguió sintetizar 1-azidaundecano (AU) a partir de 1-bromoundecano mediante una sustitución nucleofílica bimolecular con un alto grado de rendimiento y pureza. La caracterización se realizó por $^1\text{H-RMN}$ y FT-IR.

En cuanto a la síntesis de carbenos de Fischer, se consiguió reducir considerablemente los tiempos de reacción en la síntesis de 1-W y 1-Cr, con respecto al método propuesto en nuestro laboratorio con anterioridad. No fue posible mejorar significativamente los rendimientos de la síntesis, el cual considero que disminuye notablemente durante el proceso de purificación y separación de 1-W de 2-W ó de 1-Cr. 2-Cr.

La reacción entre 1-W y AU realizada con Cu(I) presentó complicaciones en su purificación por lo que no fue posible aislar los productos obtenidos. Sin embargo se pudieron identificar algunas señales por RMN que indicaron que el producto mayoritario es la cicloadición sobre el triple enlace terminal (aducto 2, figura 2.19a). También se plantearon algunas estructuras posibles que podrían estar presentes como impurezas. En todos los casos, se observó oxidación del metal de transición del carbeno y desaparición de la funcionalidad.

En cuanto a la reacción entre 1-W y AU sin Cu(I) ni solvente se consiguió obtener el producto de cicloadición [3+2] en forma *regioselectiva* sobre el triple enlace interno (figura 2.19a, aducto 3) usando una metodología sencilla y mas amigable con el medio ambiente. Además se mantuvo la funcionalidad carbeno y con él numerosas posibilidades de nuevas reacciones. Se mostró también como la cercanía de uno de los dos triples enlaces al resto metálico, activa lo suficiente dicho enlace y lo hace más reactivo para este tipo de

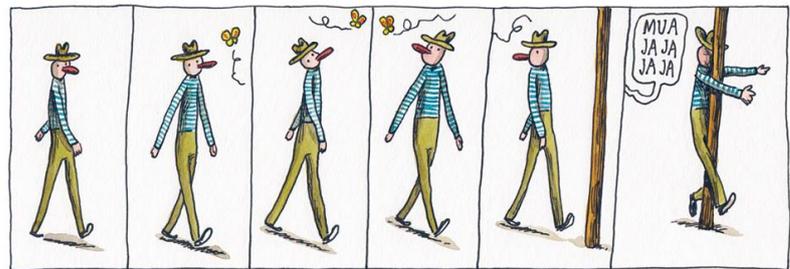
cicloadiciones.

Por último, en cuanto a la reacción entre 1-W y n-buNH₂ se procedió con algunos inconvenientes para obtener los productos puros. En todos los casos, es decir a temperatura ambiente o a bajas temperaturas, se observaron cambios inmediatos en el color de la solución de 1-W, indicando que la reacción procede en forma rápida. Si bien toda la bibliografía revisada de reacciones entre aminas y carbenos de Fischer proponen que el nitrógeno ataca al carbono carbénico perdiendo el resto metoxi. En el caso de 1-W también aparecen isómeros de la adición al triple enlace mas cercano al resto metálico.

Todo esto fue mostrando una vez mas la versatilidad de 1-W, y sin duda motivando la incorporación de esta molécula a sistemas sólidos para aprovechar sus posibilidades.

Capítulo 3

Funcionalización de Superficies



El experimentador que no sabe lo que está buscando no comprenderá lo que encuentra.

Claude Bernard (1813-1878) Fisiólogo francés.

RESUMEN:

En el presente capítulo se presentan los resultados obtenidos en la modificación de superficies de vidrio con organosilanos y 1-W. Además se describe la obtención de nanopartículas de oro mediante las superficies generadas junto a la correspondiente caracterización. Este capítulo resulta sin duda el eje central de esta tesis doctoral. Al final se presenta la aplicación de estos vidrios funcionalizados en la detección de tritonas y se resumen las conclusiones parciales hasta aquí obtenidas.

3.1. Introducción y Antecedentes

La miniaturización de dispositivos es una tecnología emergente que abarca múltiples áreas que van desde la electrónica hasta la medicina y está directamente vinculada a la generación de conocimiento. En particular, la modificación de superficies ha sido intensamente estudiada en los últimos años con el objetivo de impartirle nuevas propiedades a las superficies funcionalizadas, como lo son la mojabilidad, la resistencia mecánica, la conductividad, el bioreconocimiento específico para la generación de biosensores, entre otras. La variedad de sustratos que se pueden modificar son infinitos pero los más utilizados son el oro, el silicio y el vidrio, y su elección dependerá exclusivamente de la función que tenga el nuevo dispositivo.

El material del sustrato elegido para realizar este estudio fue el vidrio por varios motivos. En primer lugar resulta el más económico del mercado. Además es fácil de conseguir y de fácil manipulación. Por otra parte, es ópticamente transparente (a longitudes de onda mayores de 320 nm), tiene baja fluorescencia intrínseca y una alta estabilidad mecánica.

3.1.1. Mecanismos de silanización

La modificación del vidrio con moléculas de organosilano provee numerosas ventajas sobre otros sistemas, como la modificación de oro con sulfuros, la cual resulta la combinación más popular. Los reactivos de silano o agentes de acoplamiento también llamados *organosilanos*, tienen la habilidad de formar enlaces duraderos y covalentes entre materiales orgánicos e inorgánicos. La unión entre estos distintos materiales con frecuencia involucra al menos uno de ellos sea como de sílica o tenga propiedades silíceas como los silicatos, aluminatos, boratos que son incluso los principales componentes de la corteza terrestre.

La fórmula general para un organosilano típico muestra 2 clases de componentes o funcionalidades. Por un lado los sustituyentes marcados como X en la figura 3.1, los cuales suelen ser buenos grupos salientes como alcoxi, aciloxi o halógeno, directamente enlazados al átomo de silicio. A través de la sustitución nucleofílica es posible reemplazar estos grupos hidrolizables utilizando como nucleófilo un grupo OH generado por activación sobre la superficie del sólido a modificar formando un nuevo enlace Si-O por cada grupo saliente eliminado. Esto puede ocurrir con una gran variedad de óxidos, tales como óxido de Aluminio, de Zirconium, Titanio y Níquel. Por otra parte, el grupo funcional Z, no-hidrolizable es el encargado de impartir la funcionalidad deseada a la superficie¹.

Los organosilanos constituyen un grupo de reactivos muy populares para la modificación de sustratos de vidrio. Se puede conseguir una gran variedad de los mismos en formato comercial. Los más ampliamente utilizados suelen contener un grupo funcional orgánico en un extremo, separado por un conector o “linker” y 3 sustituyentes hidrolizables unidos al silicio, en el extremo opuesto. Dicho conector, suele estar formado por una cadena carbonada que suele ser de hasta 18 carbonos. El largo de la cadena es un factor importante a tener en cuenta a la hora de elegir el organosilano adecuado en función de las características del dispositivo que se está diseñando. Por lo general, en la construcción de celdas

¹La superficie sólida será denominada eventualmente a lo largo de la tesis como sustrato o soporte.

solares, en catálisis heterogénea, en materiales fluorescentes o en cualquier dispositivo donde el sustrato sólido tenga directa influencia en la efectividad de la monocapa generada, se preferirán cadenas carbonadas cortas. En cambio cuando se emplean organosilanos de cadenas carbonadas largas como linkers suelen obtenerse mayores grados de cubrimiento y empaquetamiento debido a las interacciones de *van der Waals* aportando mayor estabilidad térmica a las SAMs generadas. Esto resultará en una monocapa con mucho grupos funcionales pero quizás con menor movilidad del grupo funcional orgánico. Por lo que se tendrá un compromiso entre estas variables y habrá que buscar cuales son las mejores condiciones para cada sensor o nuevo material.

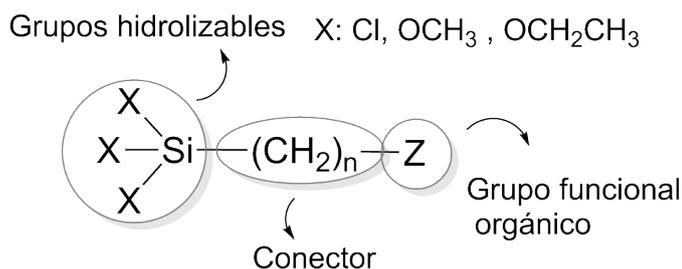


Figura 3.1: Estructura general de los organosilanos.

Según reportes, la reacción entre los organosilanos con 3 grupos hidrolizables y la superficie, se puede llevar a cabo en condiciones tanto húmedas como anhidras, ocurriendo por diferentes mecanismos (Leyden y Collins, 1980) (Daniels y Francis, 1998) esquematizados en forma resumida en la figura 3.2. La hidrólisis mediada por agua ocurre mediante 4 pasos que incluyen la ruptura de los tres grupos lábiles del silano, su condensación, la formación de puentes hidrógeno con la superficie y por último, la formación del nuevo enlace silanol con pérdida de agua tal como describe la figura 3.2a. El agua para la hidrólisis, puede provenir de múltiples fuentes y la cantidad que haya disponible está directamente relacionada al grado de polimerización que puede sufrir el compuesto organosilanado. Además, como se observa en el último paso debe existir una etapa de secado o curado en la que finalmente se forma el enlace con la superficie (Arkles, 1977). En cambio para la reacción en condiciones anhidras mostrado en la figura 3.2b pueden usarse organosilanos que contengan un solo grupo saliente y la reacción ocurre en un único paso directamente con la pérdida del grupo hidrolizable sin necesidad del secado posterior.

Esta metodología seca resulta más efectiva y directa con grupos hidrolizables de tipo alcoxi y disminuye las posibilidades de polimerización del organosilano (Blitz y Little, 1999) (Mottola y Steinmetz, 1992). Otro factor a tener en cuenta es el espesor de la capa de organosilano generada la cual dependerá fundamentalmente de la concentración de la solución de organosilano que se utilice (Poda et al., 2010). Aunque generalmente se pretende crear una *monocapa*, los resultados muestran que frecuentemente se generan múltiples capas donde el organosilano queda fisi-adsorbido. Se ha calculado que la deposición de una solución de organosilano 0,25 % v/v sobre el vidrio podría resultar de entre tres a ocho capas moleculares. Estas capas múltiples podrían ser interconectadas a través de una estructura de red flexible y son de hecho, formadas por la mayoría de las técnicas de deposición. La orientación de los grupos funcionales son generalmente horizontales pero no

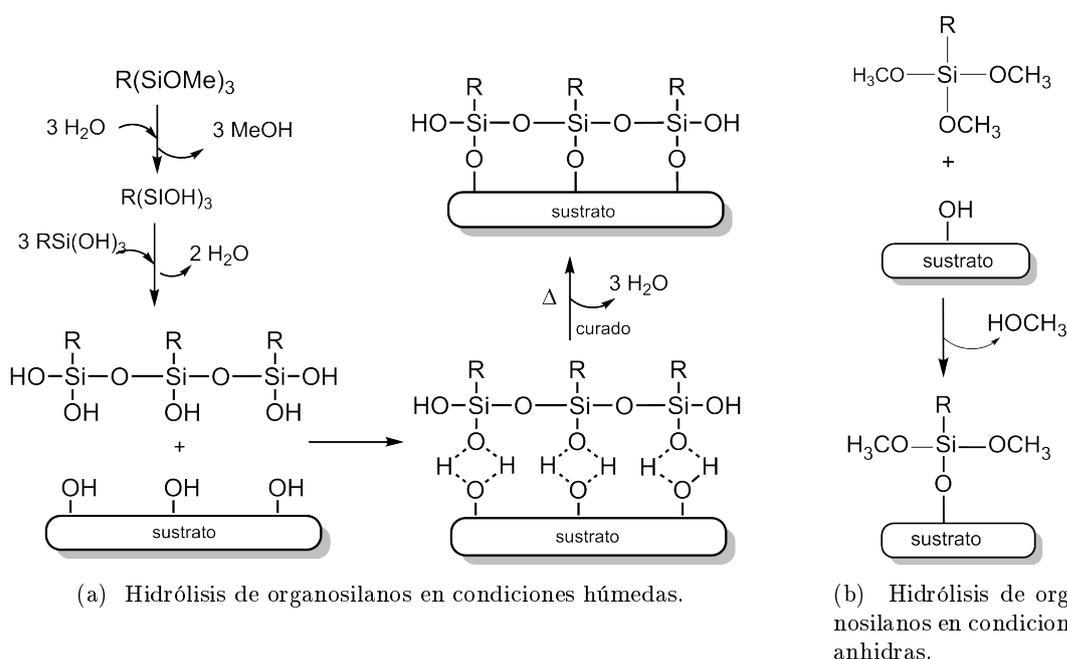


Figura 3.2: Mecanismos de silanización de superficies hidrofílicas (tomadas del trabajo de *Arkles Barry*).

necesariamente planos, en la superficie del sustrato. En cuanto a la conservación de estos reactivos, la misma debe realizarse libre de humedad ambiente porque como se observó, esta puede acelerar el proceso de polimerización. Además si el grupo funcional terminal es un buen nucleófilo este puede atacar un átomo de silicio con pérdida del grupo saliente. Correctamente conservados estos reactivos son estables por aproximadamente 2 años una vez abiertos.

El acoplamiento es máximo cuando el silano reacciona mediante sus 3 grupos salientes con el sustrato y para ello, es necesario la mayor cantidad de grupos reactivos disponibles en la superficie del sólido. Para el caso del vidrio, es necesario previamente la *activación* del sustrato, es decir, dejar grupos hidroxilos libres en la superficie para que actúen como nucleófilos frente al compuesto que se quiere incorporar.

3.1.2. Aplicación de los complejos carbenos de Fischer en biosensores

En el desarrollo de biosensores y nuevas estrategias para la detección de eventos biocatalíticos y de afinidad, es fundamental el diseño sintético tal que permita medir selectivamente analitos en una matriz natural, sin separación previa de los multicomponentes. Algunos de los aspectos a tener en cuenta en este diseño consiste en lograr la sensibilidad adecuada, eliminar o simplificar pasos de preparación, posibilitar mediciones directamente selectivas, permitir determinaciones *in situ*, obtener respuestas de manera continua, reversible y ser compatible con el entorno donde se realiza la determinación. Un biosensor ideal debería permitir, la miniaturización, la portabilidad, la producción en gran escala,

ser barato y de simple uso (Banica, 2012). Para todo ello es necesario conseguir que la biomolécula mantenga su integridad conformacional y quedar adecuadamente anclada a la superficie, por ende, es muy importante la estrategia de inmovilización que se elija.

En estos términos aparecen las *SAM*'s como una forma de obtener de manera sencilla una plataforma viable, reproducible y de gran durabilidad ofreciendo precisión para que las biomoléculas puedan unirse específicamente. Cuando se habla de unión específica, puede ser de tipo no covalente (electrostática, por fuerzas de *Van Der Waals*, etc.) o covalente que resulta en biosensores más robustos y generalmente, de mayor estabilidad. Es por esto que se ha prestado especial atención en la búsqueda de nuevas moléculas capaces de unirse de esta manera tanto a soportes sólidos como a bioestructuras, pero mediante enlaces específicos para asegurar la conformación correcta sobre el soporte. Éste parámetro es muy importante ya que la actividad de bio-reconocimiento es altamente sensible a la disposición que adopta la proteína, el ácido nucleico u otras biomoléculas.

Por otra parte, numerosos trabajos científicos demuestran la versatilidad y utilidad de los complejos carbenos de Fischer, como herramienta en la síntesis orgánica como ya se ha discutido en capítulos anteriores. Aún así existen muy pocos reportes de su empleo en superficies sólidas, incluso conteniendo numerosos sitios de unión para el anclaje de distintos compuestos. De hecho los pocos trabajos existentes (Sawoo et al., 2008), (Dutta et al., 2011b), han sido siempre enfocados a su uso en la generación de dispositivos de bioreconocimiento dada la alta afinidad de los alcoxocarbenos con los grupos aminos presentes en las proteínas, para formar amino carbenos muy estables, como fue comentado en la sección 2.1.3.

El grupo de Kolkata India realizaron los mayores aportes en esta área. En forma cronológica, el primer antecedente fue presentado en el año 2008 donde informaron sobre la reacción de tipo cicloadición [3+2] libre de Cu(I) entre una monocapa azida terminal enlazada a un soporte de silicio y un alquinil carbeno de Fischer. La metodología utilizada fue usar una superficie de silicio (111) la cual fue modificada con un organosilano bromo terminal, para luego ser intercambiado por el grupo azida. Posteriormente, el monoalquinil carbeno de Fischer se hizo reaccionar sin Cu(I)² mediante cicloadición a través del triple enlace dejando el carbono carbénico libre para que se una covalentemente a los aminos libres de la albúmina, proveniente de suero bovino, detectada luego por microscopía de fluorescencia con cloruro de dansilo (*cloruro de 1-dimetilaminonaftaleno-5-sulfonilo*), ya que reacciona específicamente con aminos primarios. Por otra parte y a fin de respaldar la propuesta de reacción, modificaron el silicio con carbeno con *1-metilamino-pireno* y lo observaron nuevamente por microscopía de fluorescencia. De esta manera, en forma indirecta se propone la modificación con el carbeno, vía cicloadición y luego con la biomolécula, aunque no haya evidencias espectroscópicas de la presencia del complejo metálico (Sawoo et al., 2008).

Unos años después el mismo grupo de trabajo, publicó un trabajo con anclaje de un carbeno tipo olefínico a un sustrato de silicio (111) modificado con *10-undecenetricloro silano* mediante el uso de rutenio como catalizador para realizar una metatesis cruzada entre los dobles enlaces tanto del carbeno como de la superficie (Dutta et al., 2011a). Aquí se deja el

²Según fue discutido en la sección 2.1.2 de esta tesis este tipo de cicloadiciones suelen ser catalizadas por Cu(I).

carbono carbénico disponible para inmovilizar tanto albúmina como lisosomas provenientes de claras de huevo de pollo, ampliando así la apuesta de encontrar más aplicaciones a este tipo de superficies. La lisozima es una glicosido-hidrosilaza que cliva polisacáridos, componente de la pared celular de las bacterias, induciendo la lisis celular. El uso de tres métodos de ensayo puso de manifiesto que la lisozima inmovilizada en la superficie retuvo su actividad lítica. De modo similar, se analizaron las propiedades microbiales de las lisosomas, que también mostraron retener su capacidad.

En el mismo año el trabajo realizado por *Sawoo* en el 2008 fue completado, pero sobre una superficie de oro tratado con tioles de cadena larga, derivados del trietilenglicol y bromo terminal. Esta vez, las reacciones fueron confirmadas usando ATR-IR y elipsometría. Luego usaron una biomolécula distinta llamada *proteína A* proveniente de bacterias llamadas *Staphylococcus aureus*, conocida por su alta afinidad por los fragmentos cristalizables (Fc de sus siglas en inglés) de diferentes inmunoglobulinas. En principio, la superficie cubierta con carbono de Fischer fue tratada con una solución de proteína A en buffer fosfato (pH=8) a temperatura ambiente por 10 minutos. Los grupos amino primarios colgantes de los residuos lisina de la proteína A reaccionaron rápidamente con el carbono carbénico resultando en la formación de un nuevo enlace C-N por el cual fue anclada específicamente la proteína. Esta reacción fue seguida por ATR-IR observando corrimientos de las bandas del carbono asignándolo a la formación de un amino carbono. Luego por aumento del pH, la IgG fue removida de la superficie y re-inmersa durante 3 ciclos, a fin de discutir la capacidad de reciclaje de la superficie modificada para la purificación del anticuerpo. Es así como es posible aprovechar la electrofilicidad del carbono carbénico de los complejos de Fischer, como así también los triples enlaces presentes, con el fin de anclar proteínas y bio-moléculas con aminas libres en forma controlada para que estas luego lleven adelante reacciones de biorreconocimiento específico ([Dutta et al., 2011b](#)).

La polifuncionalidad de los complejos α - β insaturados de Fischer, mostrados en el capítulo 2, sección 2.1.1, figura 2.4 estimula su uso en la superficie y los convierte en excelentes blancos de estudio. Incluso en esta tesis se probaron dos formas de anclaje a la superficie de vidrio modificada. Una se denomina “*vía amino*” y la otra, “*vía cicloadición*”. La primera hace referencia a que si el ataque se realiza sobre el carbono carbénico, quedará conformado un amino carbono. Mientras que para el segundo caso, se usará una capa azida terminal sobre el vidrio para que reaccione con el carbono mediante cicloadición libre de Cu(I) tal como fue descrito en el capítulo anterior.

Además de numerosos sitios de reacción, los carbenos de Fischer cuentan con el centro metálico, cuyo átomo principal ($M = W$ o Cr) se encuentra en estado de oxidación 0. Lo que los convierte en interesantes compuestos con posibilidades de actuar en reacciones de óxido-reducción. Sin embargo, existen muy pocos trabajos que los consideren como agentes redox en la síntesis de nanopartículas ([Son et al., 2005](#)) ([Samanta et al., 2006](#)).

Empleo de los complejos carbenos de Fischer como reductores

La presencia de una metal de transición en estado de oxidación bajo (comunmente 0) en los complejos de metal-carbono, motivaron su uso como precursores para la síntesis de Nps. El primero en reportarlo fue el grupo de trabajo de *Hyeon et. al* en el año 2005, donde prepararon Nps monodispersas de cromo a partir de la descomposición térmica de un carbono del mismo metal ([Son et al., 2005](#)). Al año siguiente, el grupo del profesor

Sarkar, retomó esta propuesta y generó Nps de oro a partir de la reducción de un carbeno de Fischer anclado previamente a una proteína (Samanta et al., 2006). En el mismo trabajo, los autores aseguran que el complejo metálico utilizado es también capaz de generar Nps de Ag, Pd y Pt.

3.2. Objetivos específicos

Los objetivos se plantearon en términos de modificar las superficies de vidrio a fin de hacerlas reactivas frente a complejos α - β -insaturados carbenos de Fischer, mediante enlaces covalentes manteniendo la funcionalidad *carbeno*, es decir el resto metálico. Se propuso luego emplear el metal de transición del carbeno como reductor de otros metales.

En particular el objetivo específico es modificar superficies de vidrio con 2 organosilanos, uno con un grupo funcional y terminal amino y otro con bromo. Este último para ser luego intercambiado por azida. Evaluar la capacidad de las superficies generadas de reaccionar con 1-W conservando el resto metálico y estudiar el tipo de enlace formado entre la superficie modificada y 1-W.

Caracterizar la película formada en cuanto a su orden, espesor, etc.

Utilizar el metal de 1-W para sintetizar nanopartículas de metales y dar mayor funcionalidad a las superficies de vidrio.

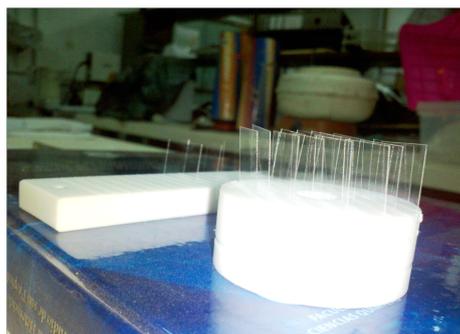
Evaluar la capacidad del nuevo material como sustrato activo en Raman-SERS para la detección de compuestos azufrados.

3.3. Metodología de trabajo

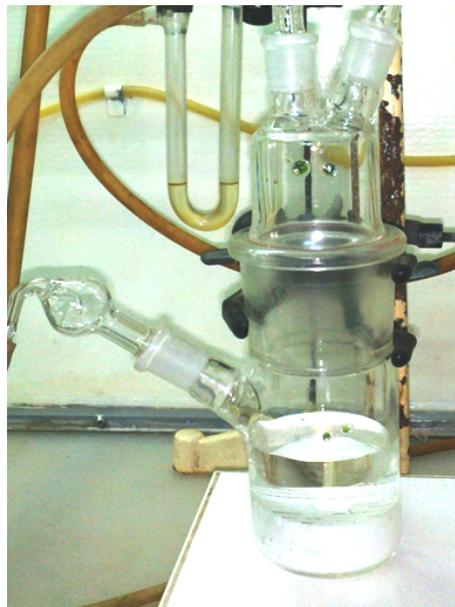
En primer lugar en cuanto a la metodología utilizada para la síntesis sobre sustratos sólidos, fue necesario diseñar un reactor y soportes inertes que permitan llevar a cabo la modificación de vidrios de manera reproducible. Para ello es necesario que los mismos se encuentren en posiciones fijas, inmersas en la solución que contienen los compuestos que se pretenden incorporar y que permita a su vez la agitación de dicha solución. Se construyeron entonces, soportes de teflón con 7 ranuras de 0,5 cm de profundidad y a 0,5 cm una de la otra para evitar en contacto entre sí de las superficies sólidas. Se dejó espacio para el agitador magnético y hendiduras extras que garanticen el flujo de la solución del reactivo, tal como se observa en la figura 3.3a. Además, debido a las características de las reacciones a realizar, el reactor de vidrio a utilizar debía permitir el calentamiento y eventualmente el reflujo de las soluciones así como la entrada y salida de nitrógeno para generar atmósfera inerte, en caso de que sea necesario como se muestra en la figura 3.3b. En todas las etapas de modificación se usaron tanto los soportes como el reactor de vidrio, siempre lavado con mezcla de *sulfonítrica*³ y enjuagado reiteradas veces con agua ultrapura.

Las imágenes de AFM fueron adquiridas usando un microscopio de Fuerza Atómica

³La cual consiste en una mezcla de 2 partes de ácido sulfúrico y una parte de ácido nítrico.



(a) Soportes de teflón utilizados para la inmersión de los sustratos sólidos.



(b) Reactores de vidrio diseñados para la modificación de las superficies.

Figura 3.3: Equipos diseñados y realizados para la modificación de las superficies de vidrio.

Bruker Nanoscope IIIa. Se utilizaron puntas de Antimonio dopado con Silicio (Marca: Bruker; Modelo: RTESPA-Cp) con un radio nominal de 8 nm, una frecuencia de resonancia nominal f_0 de 291-326 KHz y una constante de resorte nominal de 20-80 N/m; empotradas en un *cantilver* operando en modo contacto intermitente.

Las superficies de vidrio se caracterizaron por XPS usando una fuente de Mg K_α (*XR50, Specs GmbH*) y un analizador hemiesférico de energía de electrones (*PHOIBOS 100, Specs GmbH*) con una energía de paso de 40 eV. Antes del análisis, las muestras se mantuvieron durante 1 h en un sistema de vacío separado para eliminar todas las sustancias volátiles. La presión en la cámara era de aproximadamente 5×10^{-10} Torr. La línea C 1s a 285 eV se usó como referencia de carga.

Imágenes de NpsAu en superficies fueron tomadas por un microscopio electrónico de barrido (SEM) marca *Zeiss, IGM A*. Las observaciones de SEM se llevaron a cabo con haz de electrones de entre 10 y 25 KV de tensión. La información de EDS se obtuvo con un espectrómetro *Oxford AZTec* y detector *InLens*.

Los espectros UV-Visibles se registraron con un espectrofotómetro de doble haz marca: Shimadzu 1800, colocando un único vidrio funcionalizado en el trayecto óptico.

Las determinaciones del ángulo de contacto estático se realizaron con un instrumento *KSV CAM200*, con el método de gota de agua.

Los espectros Raman se obtuvieron con un microscopio Raman *LabRam 800HR* de *Horiba*. La excitación fue proporcionada por la línea de 632 nm de un láser *HeNe* de 20 mW y una lente de objetivo de microscopio 100X.

3.3.1. Limpieza y activación de los sustratos

Los soportes utilizados fueron en todos los casos, vidrios cubre objeto para microscopios ópticos de 2 x 2 cm conseguidos comercialmente a través de *Marienfeld Laboratory GmbH y Co. KG*. La limpieza de los sustratos sólidos es de crítica importancia y existen numerosos métodos. En primer lugar se realiza un lavado de los mismos con una solución de detergente no iónico 1:100 % v/v para retirar el polvillo y restos particulados que pudieran contener. Se dejan los mismos en la solución de lavado por media hora y luego se retiran uno a uno y se enjuagan con suficiente agua ultrapura, para retirar todo el detergente y se secan en estufa. Posteriormente, se continúa con el trabajo de activación. Como se explicó en la introducción, es necesario retirar todo el material orgánico que pueda tener la superficie y dejar grupos hidroxilos libres para que la reacción con los organosilanos sea efectiva. Para ello, existen algunas metodologías descritas en bibliografía que incluyen el uso de ácidos u oxidantes fuertes que dejen una superficie mas hidrofílica que la de partida (Jin et al., 2001) (Fujiwara et al., 2009). Luego de probar algunas de estas técnicas la metodología que se comenta a continuación fue con la que se obtuvieron mejores resultados, además de ser completamente reproducibles y sencilla de llevar a cabo.

Se colocaron 14 vidrios lavados y secos en solución fresca de piraña preparada *in situ* con 3 partes de H_2SO_4 por 1 de H_2O_2 de 50 volúmenes, durante 1 h a temperatura ambiente como se muestra en la figura 3.4. Luego se enjuagaron reiteradas veces con agua y se dejaron secar en estufa a $100^\circ C$ por una hora. Se midió ángulo de contacto a fin de observar cambios en la hidrofobicidad de la superficie activada. Cabe aclarar que las medidas de ángulo de contacto se realizaron siempre por triplicado y de allí se calculó el valor promedio y la desviación asociada.

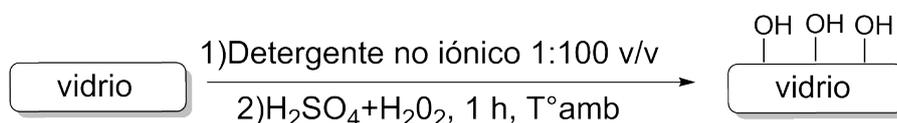


Figura 3.4: Reacción de activación de las superficies de vidrio previo a su funcionalización.

3.3.2. Silanización de las superficies activadas

Las superficies activadas fueron colocadas en los reactores de vidrio para su silanización y los organosilanos utilizados en esta oportunidad fueron el: 11-bromoundeciltrimetoxisilano (BUTMS, $(CH_3O)_3SiC_{11}H_{22}Br$) y 1-aminoundeciltrióxido (AUTES, $(C_2H_5O)_3SiC_{11}H_{22}NH_2$) figura 3.5 ambos conseguidos comercialmente en ABCR GmbH and Co. y usados como fueron recibidos. Para ello se prepararon 100 ml de solución 0,01 % v/v del organosilano a utilizar en tolueno anhidro dentro del reactor de la figura 3.3b junto con 14 vidrios activados. La reacción mostrada en la figura 3.6 se hizo a temperatura ambiente y con agitación constante durante toda la noche. Una vez pasadas las 12 h aproximadamente, se retiraron y se lavaron exhaustivamente con tolueno seco y se sonicaron por 10 min. Luego se enjuagaron con metanol y por último con acetona, aplicando ultrasonido por 10 min en cada solvente a fin de desorber todas aquellas moléculas de silano que no hayan reaccio-

nado covalentemente con la superficie. Finalmente cada vidrio fue secado con nitrógeno y guardado para su caracterización.

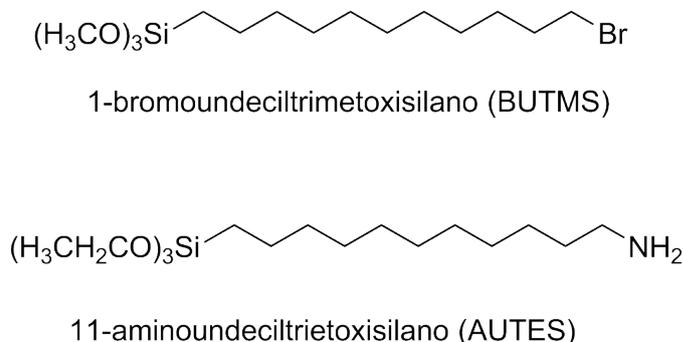


Figura 3.5: Estructuras de los organosilanos AUTES y BUTMS utilizados para la funcionalización de las superficies de vidrio activadas.

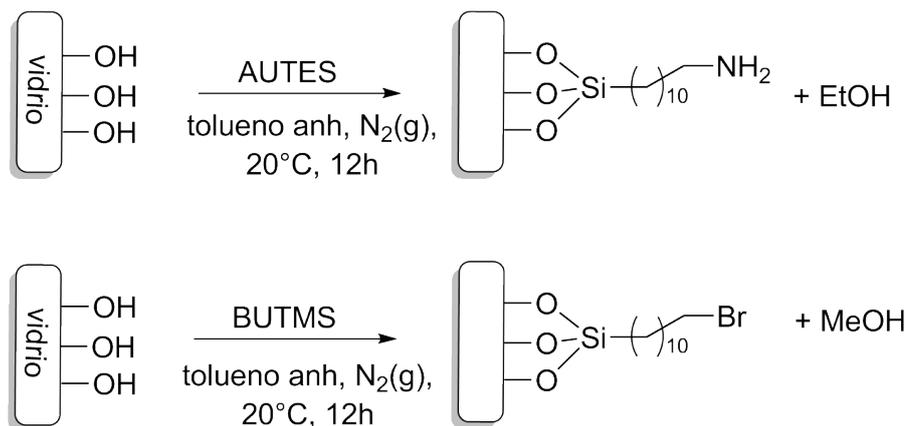


Figura 3.6: Reacción de silanización de las superficies de vidrio activadas.

3.3.3. Sustitución nucleofílica bimolecular de azida sobre superficie modificada con BUTMS

A fin de obtener una capa azida terminal, aquellos vidrios modificados con organosilano de bromo, fueron colocados en una solución saturada de azida de sodio en dimetilformamida (DMF) como se muestra en la figura 3.7 y emulando las condiciones descriptas en el capítulo 2 para la síntesis de *1-azidaundecano* a partir de *1-bromoundecano*, sección 2.3.2. La reacción se dejó por 48 h a reflujo. Luego se retiraron, se lavaron y sonicaron en DMF. Por último se enjuagaron en etanol, acetona y se secaron con nitrógeno.

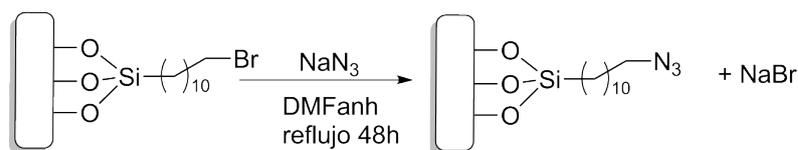


Figura 3.7: Reacción de sustitución de NaN_3 sobre las superficies de vidrio silanizadas con BUTMS.

3.3.4. Anclaje de dialquilmonocarbena de Fischer

Los dos tipos de superficies sintetizadas y la variedad de grupos funcionales contenidos en 1-W, permiten que su anclaje se lleve a cabo al menos por dos vías diferentes. La primera se denominó “*vía amino*” ya que involucra el ataque del grupo amino terminal de la superficie a 1-W. La segunda vía se denominó “*vía cicloadición*” ya que involucra una superficie con azida como grupo funcional terminal la cual reaccionará con 1-W mediante una adición polar tipo [3+2] concertada con alguno de los dos triples enlaces presentes en 1-W, según fue propuesto en las reacciones en solución, capítulo 2.

3.3.4.1. Vía amino

Los vidrios que habían sido tratados con AUTES, es decir amino terminales, se colocaron en una solución 10 mM de 1-W en acetonitrilo (AcN) seco, bajo atmósfera inerte de nitrógeno a fin de evitar la hidrólisis del carbena, como es mostrado en la figura 3.8. La reacción se dejó en agitación durante toda la noche a temperatura ambiente. Luego, se lavaron exhaustivamente con AcN y finalmente se secaron con corriente de N_2 .

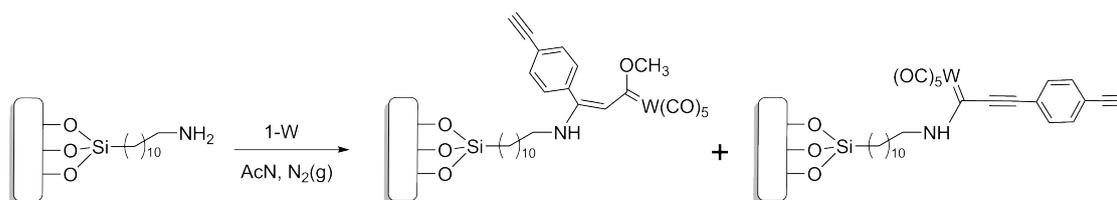


Figura 3.8: Reacción de anclaje de 1-W a las superficies de vidrio silanizadas con AUTES: *vía amino*.

3.3.4.2. Vía cicloadición

Los vidrios tratados primero con BUTMS y luego con NaN_3 se hicieron reaccionar con 1-W de la misma forma descrita arriba y bajo atmósfera de nitrógeno durante toda la noche, con agitación constante y a temperatura ambiente. Pasado este tiempo se retiraron, lavaron y secaron tal como se describe en el ítem anterior y según la figura 3.9.

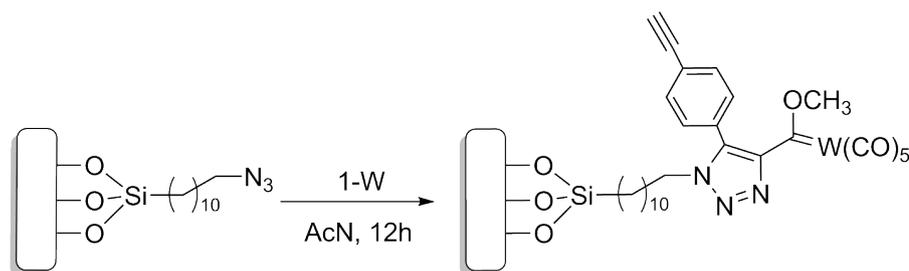


Figura 3.9: Reacción de anclaje de 1-W a las superficies de vidrio silanizadas con BUTMS: *vía cicloadición*.

3.3.5. Generación de nanopartículas

Basado en los antecedentes reportados con respecto a la síntesis de nanopartículas a partir de la oxidación del metal de transición del carbeno, fue que se propuso usar el 1-W soportado en las superficies como reductor de diferentes metales. Esto funcionaría no tan solo como una forma indirecta de detectar la presencia de 1-W, sino también como una aplicación directa de los vidrios obtenidos para la generación *in situ* de Nps sobre la superficie de los vidrios. Para ello, se llevaron a cabo las siguientes reacciones como así también los controles correspondientes.

3.3.5.1. Síntesis de nanopartículas de plata

Los vidrios modificados con 1-W tanto por *vía amino* como los modificados por *vía cicloadición* fueron sumergidos en una solución de AgNO_3 10 mM en H_2O ultrapura por 48 h protegidos de la luz, en atmósfera inerte y con agitación moderada. Al mismo tiempo y a fin de realizar los controles negativos⁴ correspondientes, se colocaron en solución de AgNO_3 y en reactores separados vidrios modificados con AUTES, BUTMS y NaN_3 dejándose en agitación en iguales condiciones que los vidrios que contenían carbeno.

3.3.5.2. Síntesis de nanopartículas de Paladio

De la misma forma los vidrios modificados con carbeno por ambas vías, fueron colocados en una solución de PdCl_2 10 mM en agua y HCl en relación molar 3:1, durante 48 h a temperatura ambiente y protegidos de la luz externa. Nuevamente se hicieron los controles correspondientes colocando vidrios sin carbeno de Fischer en las mismas condiciones mencionadas en la nota al pie y en reactores separados.

⁴Controles negativos se refiere a colocar superficies silanizadas pero que no hayan pasado por la solución de 1-W, en soluciones del metal a reducir. Esto se realizó para todos los metales probados observando la no formación de nanoestructuras en ningún caso.

3.3.5.3. Síntesis de nanopartículas de Oro

Se realizaron similares experiencias pero en solución 25 mM de HCl_4Au en agua ultra-pura. Los vidrios modificados por ambas vías fueron colocados en los reactores mostrados en la figura 3.3b, protegidos de la luz externa y en atmósfera inerte de N_2 . La reacción se dejó con agitación por 48 h a temperatura ambiente. Pasado este tiempo, se observó una coloración rosada en los vidrios, se enjuagaron con agua MilliQ. Se sonicaron por 10 min a fin de remover el material fisioadsorbido. Se hicieron controles de aquellos vidrios sonicados y sin sonicar. Luego se secaron con N_2 y se guardaron para su caracterización junto a los controles correspondientes.

En todos los casos mencionados mas arriba, se realizaron los controles correspondientes o también llamados *blancos*. Para ello se colocaron vidrios sin 1-W (amino, bromo y azida terminal) en solución de oro de iguales con iguales características a las utilizadas con vidrios que si contienen 1-W. Pasadas 48 h no se observó la coloración rosada y se realizó microscopía SEM mediante la cual no se observó formación de nanoestructuras.

3.4. Resultados y discusión

3.4.1. Activación de las superficies de vidrio

Antes de la funcionalización de los vidrios se comenzó por su activación mediante solución piraña y se midió el ángulo de contacto como se muestra en la figura 3.10. El programa de ajuste usado fue el *ImageJ* y *DropSnake analisis* como complemento de optimización. A fin de obtener datos promedio, se tomaron muestras de 3 vidrios provenientes de una misma síntesis, y se obtuvieron fotogramas de 3 gotas distintas por vidrio. Todos los valores de ángulo de contacto fueron promediados para ser informados y los errores se calcularon en función de todos los valores obtenidos. Se informan con el promedio de la desviación estándar propuesta del programa de medición usado, para cada gota estudiada.

Según fue descripto en la sección experimental 3.3.1, una vez activadas las superficies se esperaba una disminución en el ángulo de contacto entre el vidrio sin tratar y posterior tratamiento con piraña. Esto puede verse en la figura 3.10 que muestra el comportamiento de las gotas sobre la superficies de vidrios sólo lavados con detergente (3.10a) y post-tratamiento con piraña (3.10b). El valor de ángulo medido cambia de $(58 \pm 2)^\circ$ a $(21 \pm 2)^\circ$, mostrando claramente un aumento en la hidrofiliidad del vidrio tratado, debido a un aumento de los grupos oxhidrilos necesarios para las reacciones de silanización.

3.4.2. Silanización de las superficies

Caracterización mediante ángulo de contacto

Una vez activados los vidrios, se realizaron las silanizaciones descriptas en la sección experimental 3.3.2 y la síntesis de monocapas azida terminal según se describió en la

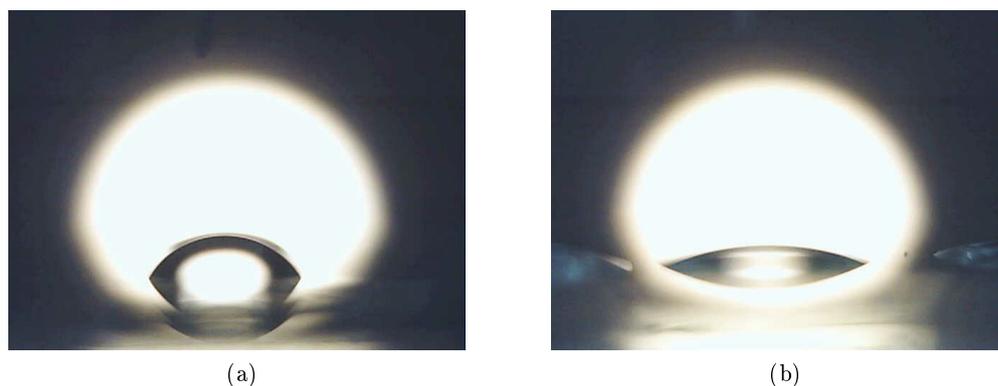


Figura 3.10: Fotogramas del ángulo de contacto de superficies (a) sin tratar y (b) tratadas con solución piraña.

sección 3.3.3. Imágenes de los diferentes comportamientos de cada superficie frente a la deposición de gotas de agua, se pueden observar en la figura 3.11. La imagen 3.11a muestra uno de los fotogramas obtenidos para superficies silanizadas con AUTES, es decir amino terminal y 3.11b fotograma de una muestra tratada con BUTMS o bromo terminal. La figura 3.11c se corresponde con una muestra tratada con azida de sodio. Todos los ángulos de contacto fueron medidos por triplicado a fin de observar el comportamiento promedio y hacer así un seguimiento macroscópico de las reacciones realizadas. El ángulo encontrado para superficies silanizadas con AUTES fue $(66 \pm 2)^\circ$ y $(73 \pm 2)^\circ$ para los tratados con BUTMS, cuyo ángulo aumentó a $(84 \pm 3)^\circ$ luego del tratamiento con azida. En este último caso hubo mayor dispersión en los resultados medidos para distintos vidrios que puede estar relacionado con una distribución no uniforme de los grupos azida terminales.

Es de esperar que los vidrios amino-terminales interaccionen mas favorablemente con el agua que aquellos bromo-terminal, lo que explica un mayor ángulo para la muestra más hidrofóbica. Los valores de ángulo de contacto para la superficie azida-terminal se encuentra en el orden de lo reportado en bibliografía (Srivastava et al., 2016). La técnica resultó una manera sencilla de hacer un seguimiento de las reacciones en superficie que se iban llevando a cabo.

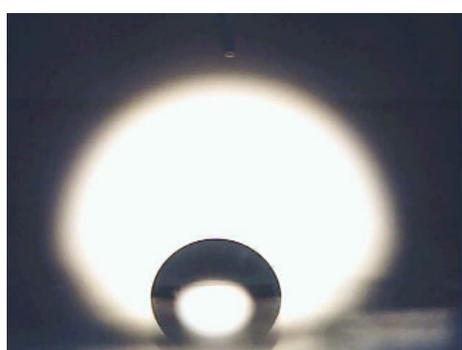
Caracterización mediante XPS

Muestras tratadas con BUTMS y azida de sodio

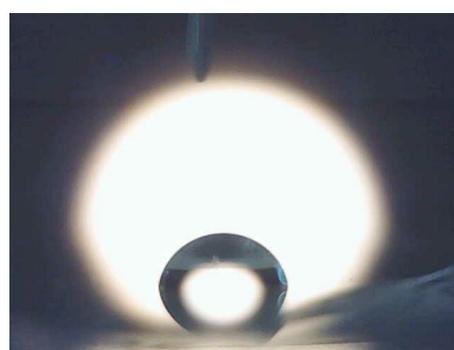
Con el objetivo de obtener información sobre las modificaciones realizadas sobre las superficies, se llevaron a cabo mediciones de XPS. Primero, se registraron espectros de inspección o sondeo desde 0 a 1000 eV, a fin de identificar todos los elementos presentes en cada muestra. Luego, los espectros en alta resolución de algunas señales de interés los que fueron deconvolucionados usando un FWHM en un intervalo entre 1,4-2,5 eV. Todas las mediciones fueron realizadas con ánodo de magnesio y voltaje de 13,00 keV y se usó la línea 2s del carbono para la corrección, ya que la superficie se carga en todos los casos, entre 5 y 6 eV.



(a) Vidrio silanizado con AUTES, amino terminal.



(b) Vidrio silanizado con BUTMS, bromo terminal.

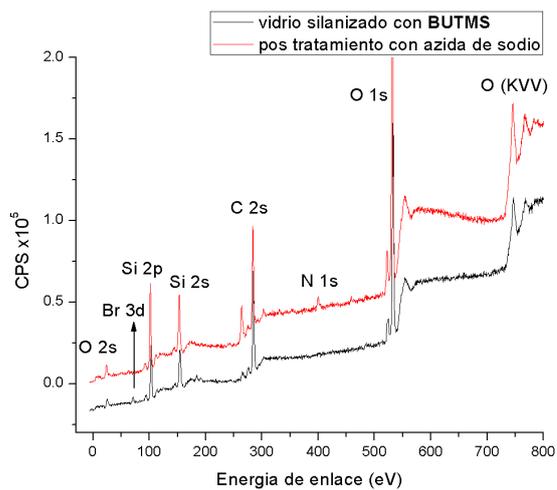


(c) Vidrio post tratamiento con azida de sodio.

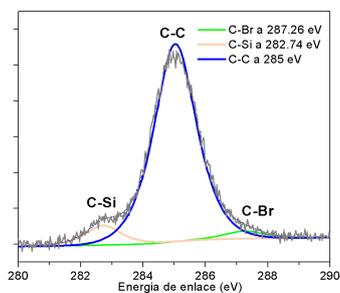
Figura 3.11: Fotogramas de ángulo de contacto de superficies silanizadas.

Inicialmente se midió un espectro de barrido del vidrio sin tratamiento, el cual presentó la composición típica de los vidrios de borosilicato, es decir óxidos de silicio y boro e impurezas comunes tales como óxidos de sodio, potasio, calcio y aluminio. Luego se examinó la superficie silanizada con BUTMS cuyo espectro se observa en línea negra en la figura 3.12a. Como se puede observar, el espectro de barrido muestra los principales picos de 3 elementos diferentes, uno a 285,0 eV el cual coincide con la señal 2s del carbono, un pico a 102,2 eV relacionado con los electrones 2p del silicio y otra señal a 71,2 eV que se corresponde con los electrones de la capa 3d del bromo. La presencia de esta última señal, indica que la silanización con el halógeno resultó exitosa. Cabe destacar, que este tipo de átomos resultan sensibles a la radiación, es decir que tienden a ser expulsados de la superficie cuando se los irradia. Como se explicó en el capítulo 1 sección 3.4.5 para hacer el análisis cuantitativo es necesario obtener cada pico de interés con mayor resolución, irradiando la muestra por mas tiempo. De hecho, cuando se barrió en el intervalo de 65 a 80 eV con alta resolución, se observó la desaparición total de dicha señal. En la misma figura 3.12a pero en el espectro rojo, se muestra lo que ocurre luego de tratar la superficie con azida de sodio.

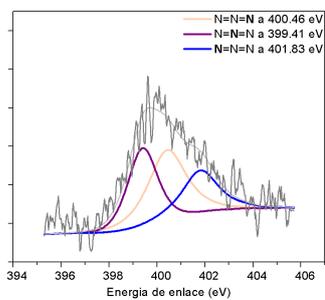
A 400,2 eV aparece una nueva señal correspondiente a los electrones 1s del nitrógeno y desaparece la del bromo, lo que demuestra que la reacción de sustitución se llevó a cabo exitosamente. A fin de obtener mas información a partir de estos espectros, se tomaron los



(a) Espectro XPS de barrido de muestras silanizadas con BUTMS (espectro negro) y su posterior tratamiento con azida de sodio (espectro rojo).



(b) Deconvolución del pico del carbono a 285 eV.



(c) Deconvolución del pico del nitrógeno a 400 eV.

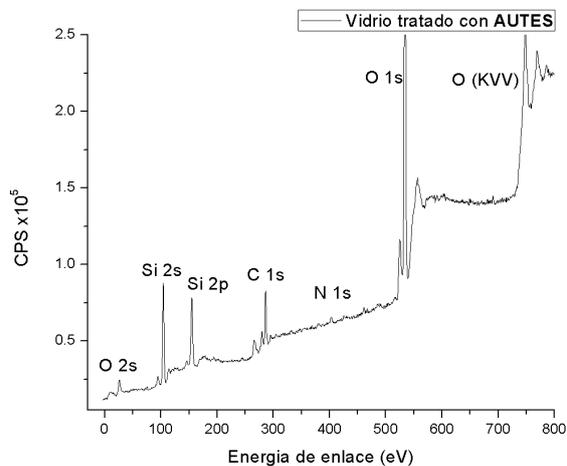
Figura 3.12: Análisis de los espectros de superficies silanizadas con BUTMS y tratadas con azida.

picos de interés con alta resolución para hacer el análisis por deconvolución de cada uno teniendo en cuenta los tipos de enlaces que puede haber en la superficie y las electronegatividades de cada átomo. En la figura 3.12b se muestra el pico 2s del carbono de la muestra silanizada con BUTMS y su deconvolución. La señal puede ser descompuesta en 3 componentes teniendo en cuenta el ancho de la misma y suponiendo un FWHM máximo de 2,5 eV. A menores energías de enlace, se encuentra una primer señal a 282,74 eV relacionado al enlace carbono-silicio, luego a 285 eV de mayor intensidad correspondiente a todos los enlaces carbono-carbono presentes y una tercera de menor intensidad respecto a las anteriores a 287,26 eV, relacionado al enlace carbono-bromo. Esta baja intensidad puede deberse a la baja concentración de átomos de bromo en la superficie o al daño producido por radiación. Por último, en la figura 3.12c se muestra el pico del nitrógeno para la superficie tratada con azida de sodio. Según el ajuste utilizado, este pico contiene 3 componentes que coinciden con datos ya publicados en bibliografía (Uliniuc et al., 2013) y aseguran que el de mayor energía de enlace (401,83 eV) es el nitrógeno enlazado directamente a la cadena carbonada, mientras que el de menor energía de enlace se corresponde con el nitrógeno interno de la azida y el de 400,46 eV se corresponde con el nitrógeno mas alejado de la cadena de carbonos. Estos resultados, confirman que además de llevarse a cabo en forma exitosa la silanización, también se logró la síntesis de azidaundecilsilano sobre el vidrio. Esta técnica presenta importantes ventajas frente a la síntesis del mismo compuesto en solución ya que por ejemplo, no fue necesario el uso de técnicas de purificación ni se observó la formación de subproductos, como se discutió en el capítulo 2 de esta tesis.

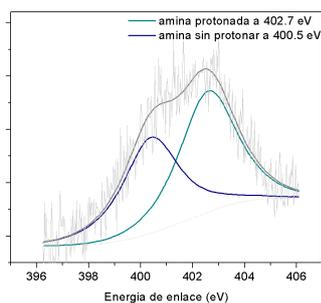
Muestras tratadas con silano amino terminal

Las superficies hidrofílicas de vidrio, fueron también tratadas con AUTES a fin de obtener una superficie con un grupo amino terminal, según fue descrito en la sección 3.3.2. De igual modo, se registró un espectro XPS de barrido de la superficie tratada (figura 3.13a).

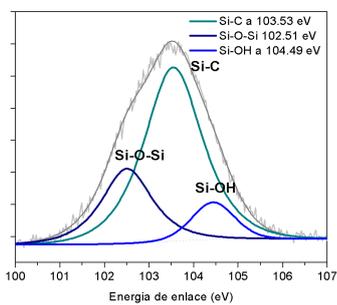
En este caso nuevamente aparecen los picos esperados tales como los propios de la superficie de vidrio (silicio y oxígeno) y los relacionados a la silanización como carbono y nitrógeno. Para mayor detalle, estos fueron obtenidos en alta resolución, como se observa en las figuras 3.13b, 3.13c y 3.13d. En la primer imagen 3.13d, se observa la deconvolución del pico del nitrógeno, resuelto en dos componentes, uno a 400,5 eV asignado al grupo amino libre, y otro a 402,7 eV asignado a la amina protonada. Esto se correlaciona exitosamente con datos publicados anteriormente (Allen et al., 2005). La figura 3.13c muestra la deconvolución de la señal de silicio la cual permite observar los diferentes arreglos en los que está involucrado este átomo. Por un lado aparecen la señal correspondiente al enlace silicio-hidroxilo a 104,49 eV lo cual indica que cierto porcentaje de la superficie activada no fue cubierta por el silano (Jradi et al., 2011). Por otra parte, se evidencian dos picos más, uno a 102,51 eV asignado al enlace silicio-oxígeno-silicio, el cual pone en evidencia el acoplamiento entre el organosilano y la superficie. A 103,53 eV otro pico, asignado al enlace silicio-carbono. Por último la figura 3.13d muestra la deconvolución del carbono el cual muestra claramente la presencia del enlace carbono-nitrógeno.



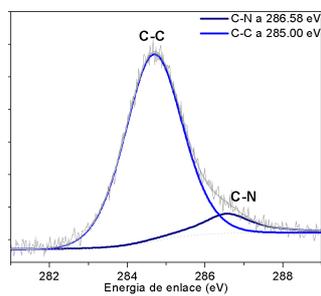
(a) Espectro XPS de barrido de muestras silanizadas con AUTES



(b) Deconvolución del pico correspondiente a nitrógeno



(c) Deconvolución del pico del silicio



(d) Deconvolución del pico del carbono

Figura 3.13: Análisis de los espectros de superficies silanizadas con AUTES.

3.4.3. Anclaje de 1-W

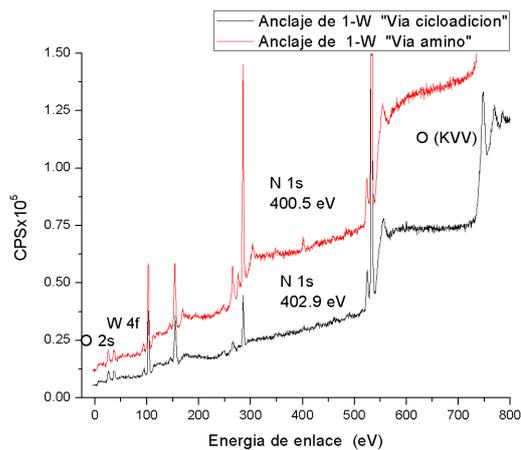
La superficie azida-terminal fue convertida a 1-W terminal, realizando la reacción descrita en la sección 3.3.4.2 libre de Cu(I). Esto se observa en el espectro XPS de barrido (línea roja) de la figura 3.14a debido a la presencia de un pico a 402,2 eV asignado a los electrones 2s del nitrógeno y el pico a 36,4 eV, asignado a los electrones de la subcapa 4f del wolframio. Estas señales indican que no se ha perdido la funcionalidad carbeno. En este punto cabe destacar que, como fue discutido anteriormente, dado que la reacción se llevó adelante sin el uso de cobre como catalizador, es posible decir que la misma ocurrió de manera regioselectiva sobre el triple enlace interno de 1-W (Chakraborty et al., 2010) (Srivastava et al., 2011). Para confirmar esta hipótesis sería necesario realizar más estudios usando por ejemplo, carbenos de Fischer con triples enlaces no activados y ver si la reacción ocurre o no. Dadas las limitaciones de las técnicas disponibles para la caracterización de superficies sólidas, es difícil aseverar qué tipo de enlaces se formaron en una reacción particular. Es por ello que resulta necesario el uso de técnicas complementarias o usar modelos de superficies, a fin de obtener información más detallada.

Otro indicio de que la reacción se llevó a cabo por cicloadición es observado en la figura 3.14b donde se muestra como el pico del nitrógeno se desplazó de 400,6 a 402,2 eV. Una vez más esta señal fue deconvolucionada como se observa en la figura 3.14c dejando ver nuevamente la presencia de 3 picos con áreas similares.

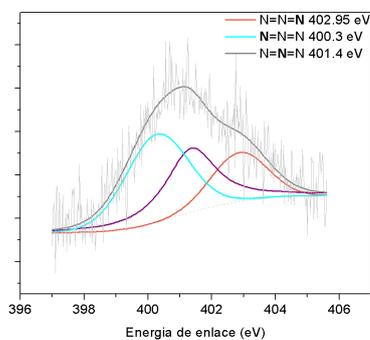
Con el mismo procedimiento experimental, pero usando las superficies amino terminal según se describió en la sección 3.3.4.1, se consiguió también anclar 1-W a la superficie pero *vía amino*. En el espectro negro del XPS de barrido en la figura 3.14a se observó la aparición del pico de wolframio a 37,9 eV confirmando la reacción de anclaje. Ya sea por *vía cicloadición* o por *vía amino*, el pico 4f del wolframio muestra la típica separación o doblete de 2.15 eV entre el nivel electrónico $4f_{\frac{5}{2}}$ y $4f_{\frac{7}{2}}$. Como fue descrito en el capítulo 2, es posible que el carbeno haya reaccionado para formar un amino carbeno o puede haberse adicionado al C β del triple enlace activado, información que es difícil de obtener mediante XPS.

3.4.4. Cuantificación por XPS

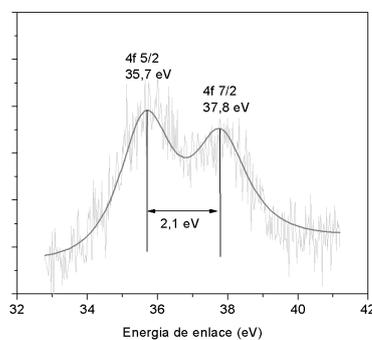
Como se comentó en la sección 1.4, es posible cuantificar mediante XPS teniendo en cuenta algunas consideraciones. Según la ecuación 1.5 allí mostrada es posible mediante la división del área del pico más intenso de un elemento con otro, encontrar la proporcionalidad entre estos. Para ello, se ajustaron las líneas de base de todas las señales y se les midió el área bajo la curva obtenida. A continuación se muestra en la figura 3.15 la tabla de relaciones atómicas obtenidas para la muestra que fue silanizada con AUTES. La relación atómica más significativa es la que existe entre C y N la cual debería ser teóricamente alrededor de 11 (la cadena carbonada del AUTES es de 11 C y cada cadena aporta un solo N). El valor experimental de 14,64 es muy cercano y el exceso de C puede deberse a grasas incorporadas durante la manipulación del vidrio funcionalizado. Los átomos de O y Si provienen fundamentalmente del sustrato por lo que no es posible analizarlos en términos de la cantidad de AUTES presente.



(a) Espectro XPS de barrido del anclaje de 1-W, vía cicloadición (espectro rojo) y vía amino (espectro negro).



(b) Deconvolución de 1 pico de 1s del nitrógeno correspondiente al vidrio con 1-W vía cicloadición.



(c) Deconvolución del pico 4f del wolframio de la superficie modificada con 1-W vía cicloadición.

Figura 3.14: Análisis por XPS del anclaje de 1-W por vía cicloadición y vía amino.

	x/C	x/N	x/O	x/Si
C 1s	1.00	14.64	0.26	0.43
N 1s	0.07	1.00	0.02	0.03
O 1s	3.92	57.34	1.00	1.70
Si 2p	2.31	33.75	0.59	1.00

Figura 3.15: Relaciones atómicas obtenida con datos de XPS para vidrio silanizado con AUTES.

Una vez que 1-W fue incorporado a la superficie, se obtuvieron las relaciones atómicas mostradas en la figura 3.19. Cuando 1-W es soportado *vía amino*, la relación $\frac{N}{W}$ debería ser cercano a 1 si todos grupos amino incorporados por silanización hubieran reaccionado con 1-W. Sin embargo, esta relación da un valor de 2, lo que podría indicar que solo la mitad de los N se unieron a 1-W. La misma relación se observa en el sentido inverso ($\frac{W}{N} = 0,5$). Siguiendo con la hipótesis de que solo la mitad de los átomos de nitrógeno reaccionaron se tendrá un patrón de modificación como el de la figura 3.17b, el cual tiene un total 38 C cada 2 N, es decir la relación de átomos $\frac{C}{N}$ debería ser un valor cercano 20, tal como como resulta en la tabla 3.19. Lo mismo ocurre para la relación de átomos $\frac{C}{W}$ ya que el valor teórico es de 28 y el obtenido experimentalmente es de 39,24. Los átomos de Si y O se excluyen del análisis debido a que ambos provienen casi exclusivamente del sólido matriz.

	x/C	x/N	x/O	x/Si	x/W
C 1s	1.00	20.38	0.33	0.61	39.24
N 1s	0.05	1.00	0.02	0.03	1.93
O 1s	3.01	61.28	1.00	1.82	118.00
Si 2p	1.65	33.67	0.55	1.00	64.83
W 4f	0.03	0.52	0.01	0.02	1.00

Figura 3.16: Relaciones atómicas obtenidas para vidrio silanizado con AUTES y 1-W.

Con respecto a los vidrios tratados con BUTMS no fue posible encontrar relaciones

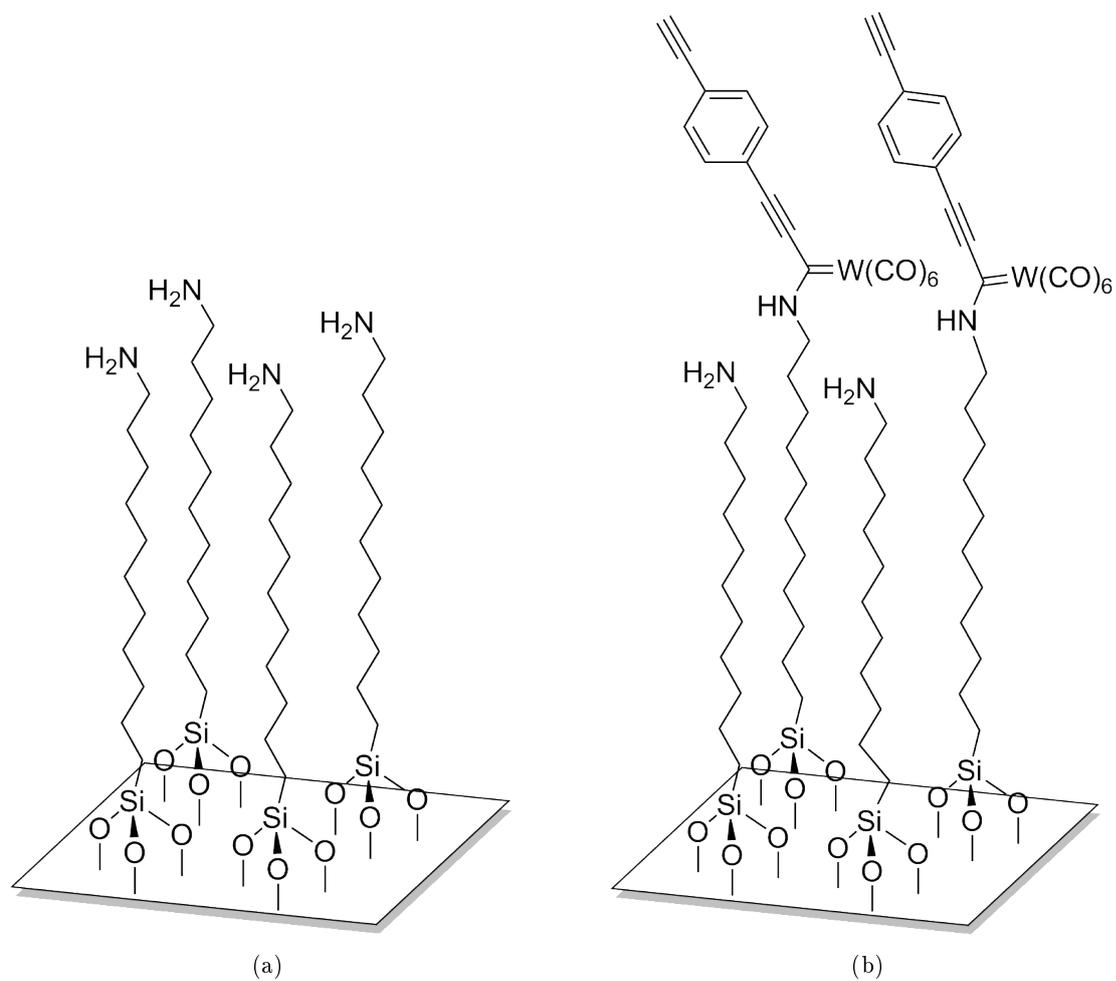


Figura 3.17: Esquema de los patrones de modificación según cuantificación por XPS de vidrios con (a) AUTES y (b) con AUTES y 1-W.

atómicas representativas de la cantidad de organosilano-bromo terminal incorporado ya que, como fue mencionado, el Br es sensible a la radiación y no es posible cuantificarlo. Pero una vez que fue tratado con NaN_3 se observó el pico de N y este sí fue cuantificado. En la figura 3.18 se muestra la tabla de relaciones atómicas obtenidas. El valor teórico entre C y N, es de 3,7 aproximadamente (11 átomos de C cada 3 átomos de N) y el valor experimental es de 15,37. Es decir hay 5 veces mas átomos de C de los que debería haber. Aquí pueden ocurrir dos cosas, o bien hay impurezas de carbono y/o un quinto de los bromos fueron intercambiados a azida y las señal Br no aparece porque sufrió daños por radiación.

En cuanto a la incorporación de 1-W *vía cicloadición* la tabla de relaciones atómicas obtenidas se muestra en la figura 3.18, la relación teórica de átomos entre N y W, $\frac{N}{W}$ es de 3 (si cada N incorpora un 1-W por grupo azida) y experimentalmente se obtuvo un valor cercano a 6. Nuevamente da idea de que solo la mitad de los grupos azida disponibles reaccionaron con 1-W. En igual sentido si ahora se tiene el patrón de modificación de la figura 3.20b habrá 39 C cada 6 N, lo quedaría una relación teórica de 6,5. Experimentalmente resulta en un número mucho mayor (24,7) lo que indica casi 4 veces más de átomos de C. La relación $\frac{C}{W}$ teórica es de 39, si hubieran reaccionado la mitad de los N, sin embargo el valor obtenido experimentalmente es de 145,65 consecuente con un exceso de átomos de C. La desproporcionalidad que hay entre C y N, no permite asignar el exceso de C a organosilanos azida terminal sin reaccionar.

	x/C	x/N	x/O	x/Si
C 1s	1.00	15.37	0.59	0.96
N 1s	0.07	1.00	0.04	0.06
O 1s	1.69	26.01	1.00	1.63
Si 2p	1.04	16.01	0.62	1.00

Figura 3.18: Relaciones atómicas obtenidas para vidrio silanizado con BUTMS y tratado con NaN_3 y 1-W.

Caracterización por AFM

Además de la caracterización por ángulo de contacto y XPS, se realizaron medidas de AFM, a fin de monitorear la morfología de las superficies a medida que sufrían las distintas modificaciones. Los diseños experimentales utilizados fueron ajustados a la obtención de monocapas. Si esto ocurriese así, no deberían generarse grandes cambios en la topografía de la superficie, ya que se parte de un vidrio con cierta irregularidad natural el cual se torna mas irregular luego de la interacción con solución de piraña la cual va atacando la superficie. En el mejor de los casos, es decir cuando la silanización y el anclaje de 1-W ocurrieron en forma pareja, deberían dejar una superficie tan irregular como la de partida.

	x/C	x/N	x/O	x/Si	x/W
C 1s	1.00	24.70	1.25	1.81	145.75
N 1s	0.04	1.00	0.05	0.07	5.90
O 1s	0.80	19.72	1.00	1.44	116.40
Si 2p	0.55	13.67	0.69	1.00	80.66
W 4f	0.01	0.17	0.01	0.01	1.00

Figura 3.19: Relaciones atómicas obtenidas para vidrio silanizado con AUTES y 1-W.

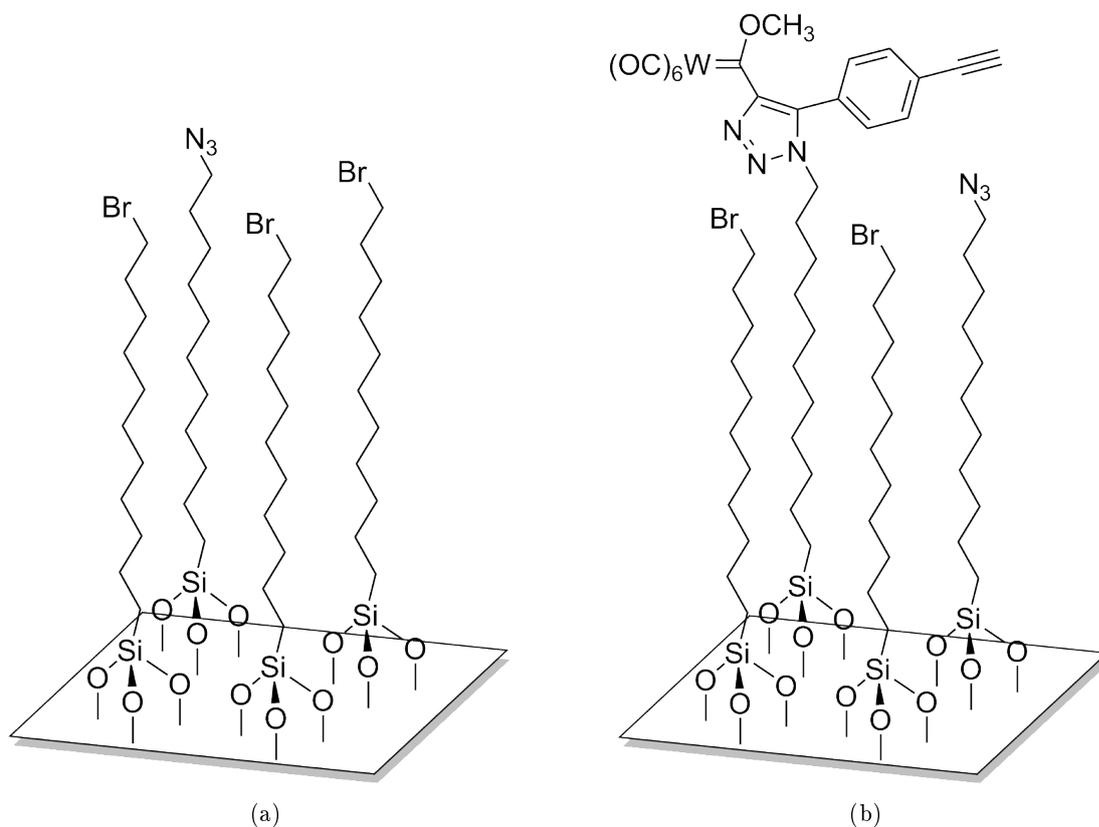


Figura 3.20: Esquema de los patrones de modificación según cuantificación por XPS de vidrios con (a) BUTMS y NaN_2 y (b) y con 1-W.

Sin embargo, como fue discutido en el capítulo 1, el AFM aporta información sobre la interacción entre la superficie y la punta que es considerada importante recabar, debido a que varía de muestra en muestra.

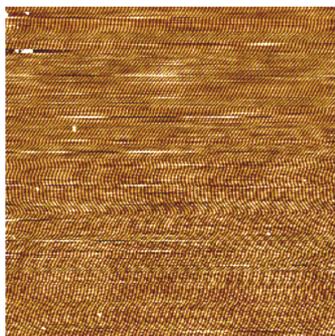
A continuación en la figura 3.21 se muestran las imágenes obtenidas con cambios en el voltaje a medida que la punta sensora barre las superficies analizadas. La figura 3.21a es para el vidrio tratado con piraña, 3.21c es un vidrio silanizado con BUTMS y 3.21e cuando el anterior se trató con 1-W. Además se muestran las respectivas vistas 3D de las topografías obtenidas. En principio se observa una superficie muy homogénea previo a la silanización y un poco menos luego del tratamiento con BUTMS. Un aumento en la rugosidad media de la superficie en términos de interacción de estas con la punta ha sido observado, lo que es conducente con cambios químicos en la superficie.

En distintas secciones de la tesis ha sido discutida la ventaja que significa tener superficies sólidas y estables recubiertas con nanopartículas. Numerosos trabajos citados han desarrollado estrategias para incorporar las nanoestructuras sin embargo hasta ahora no hay reportes sobre la posibilidad de realizar la síntesis en forma *in situ*. Como fue explicado en secciones experimentales 3.3.5.3, 3.3.5.2 y 3.3.5.1 se propuso la generación de nanoestructuras de oro, paladio y plata, respectivamente. Los resultados más concluyentes se observaron para la síntesis de nanopartículas de oro según se detalla en la siguiente sección.

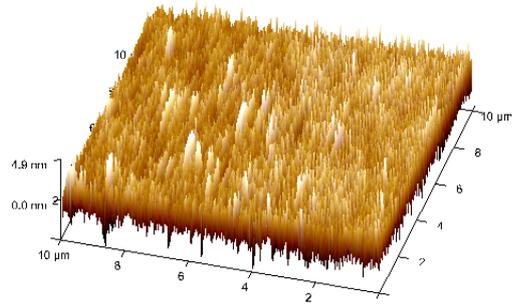
3.4.5. Síntesis de Nanopartículas de oro mediante vidrios modificados con 1-W

Una vez definida la presencia del metal de transición en las superficies modificadas se prosiguió a aprovechar su capacidad reductora, ya que el mismo se encuentra en estado de oxidación 0 con potenciales de oxidación altos, es decir es capaz de reducir a numerosos metales a expensas de su oxidación. Para ello, los vidrios modificados con 1-W se colocaron en una solución acuosa de HCl_4Au según fue descrito en la sección 3.3.5.3. Pasadas 48 h de inmersión se observó un color rosado en la superficie de los vidrios lo cual se corresponde con la formación de NpsAu. A fin de desorber aquello que no estuviese fuertemente anclado, se lavaron con abundante agua ultrapura y se sonicaron por 10 minutos manteniendo la coloración rosada. Esta experiencia se repitió al menos 5 veces resultando reproducible y se realizaron los *blancos* correspondientes. La ausencia de coloración rosada en los controles confirman que la reducción de $\text{Au}(3+)$ a $\text{Au}(0)$ es causada por el metal de transición. Cabe destacar que los blancos se realizaron en reactores separados ya que, si se realizaban junto con los vidrios que sí contienen 1-W se vió que parte de las nanopartículas generadas difunden sobre los sólidos que no tenían el complejo carbeno, dando falsos positivos. Esto también permitió sugerir que el mecanismo de reducción del oro comienza en las zonas donde se encuentra mayores cantidades de reductor, pero una vez generadas, estas son capaces de migrar y/o difundir a través de la solución.

La presencia de las NpsAu fue observada por diferentes técnicas las cuales aportaron información valiosa para caracterizar el sistema desarrollado.



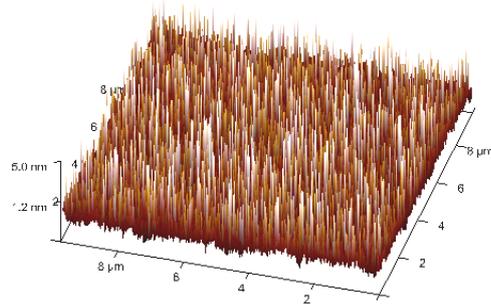
(a) Imagen de la topografía del vidrio tratado con piraña.



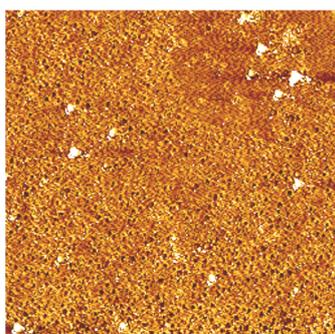
(b) Vista en 3D de la imagen (a).



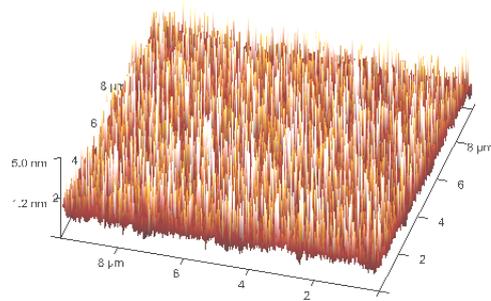
(c) Imagen de la topografía del vidrio tratado con BUTMS.



(d) Vista en 3D de la imagen (c).



(e) Imagen de la topografía del vidrio tratado con BUTMS y luego con 1-W.

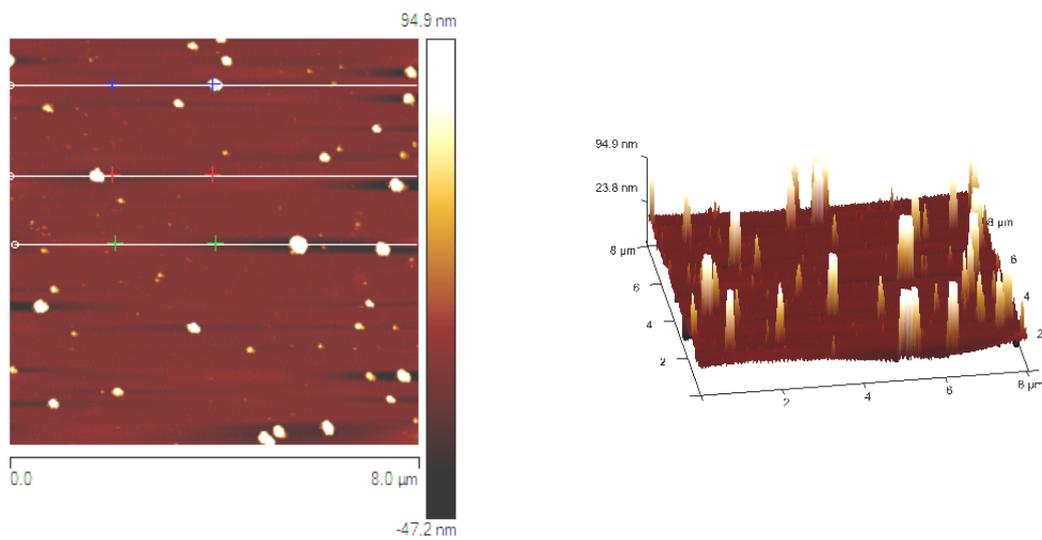


(f) Vista en 3D de la imagen (d).

Figura 3.21: Imágenes de AFM y sus respectivas vistas 3D de los vidrios modificados con BUTMS y con 1-W.

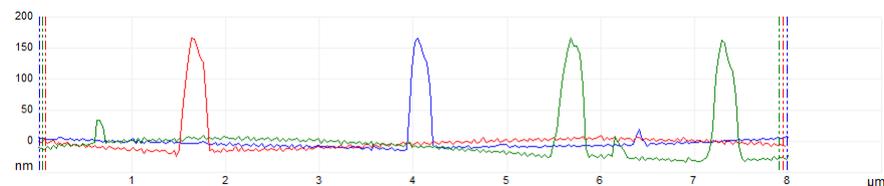
AFM

Se realizaron medidas de AFM una vez terminada la reacción entre los vidrios con 1-W y el Au(III). La figura 3.22a muestra la imagen obtenida para una superficie modificada con 1-W *vía cicloadición*, a la derecha se muestra su perspectiva en 3 dimensiones y abajo el perfil de altura de los agregados. La formación de nanoestructuras aparece claramente a lo largo de la zona estudiada la cual fue de $8 \times 8 \mu\text{m}$. El perfil de alturas observado en la figura 3.22c, sugiere estructuras con alturas entre 50 y 150 nm. Su distribución resulta homogénea en toda la superficie observada, es decir no se evidencia la formación de islas o zonas claras con mayor concentración de Nps sintetizadas. En cuanto a la forma, no es por la técnica de AFM con la que se consigue mayor precisión, dada la resolución de la punta usada y como se indicó en la sección 3.4.5, es esperable observar estructuras de tipo redondeadas, lo cual no necesariamente se condice con la forma real de las partículas sensadas. El uso de otras técnicas, como SEM pueden utilizarse para determinar la forma. Por cuestiones operativas, no se pudieron observar por AFM los vidrios modificados con 1-W *vía amino*.



(a) Imagen de AFM de vidrio modificado con carbono *vía cicloadición* y Au(III).

(b) Misma imagen que en (a) vista en 3D.



(c) Perfil de alturas de las tres líneas marcadas al azar sobre la superficie modificada.

Figura 3.22: Imágenes de AFM de vidrios con 1-W anclado *vía cicloadición* pos tratamiento con Au (III).

Microscopio confocal

Las muestra fueron observadas con un microscopio confocal *OLYMPUS LEXT OLS4000* el cual está totalmente automatizado usando un láser de 405 nm, el cual permite realizar mediciones en alta resolución de micro-geometría de superficies rugosas. Su resolución espacial en el plano (x,y) está definida por la longitud de onda del láser, y su resolución en el eje z alcanza a los 10 nm. Pueden caracterizarse todo tipo de superficies inclusive aquellas muy blandas, como los materiales biológicos. Este microscopio permite sensar mayor superficie en poco tiempo. Por lo que, el objetivo fue utilizar una técnica económica y rápida que permita observar los mismos fenómenos que con las microscopías más sofisticadas.

La figura 3.23b muestra la imagen obtenida con vidrios modificados con 1-W vía amino y la 3.23a con los vidrios modificados vía cicloadición, ambos tratados con solución de HCl_4Au en agua. La superficie barrida en los dos casos fue de $60 \mu\text{m}$ y se observaron puntos brillantes en todas la muestra, y se notan leves diferencias de colores en las Nps iluminadas. Una llamativa característica de las nanoestructuras en general es su particular interacción con la luz como ya fue comentado, y esta depende entre otras cosas del tamaño. Es por ello que es posible ver diferentes coloraciones que indican mayor o menor formación de agregados y da cuenta del tamaño aproximado de los mismos.

En cuanto a la cantidad de NpsAu generadas a simple vista no hay una tendencia clara que defina cual método produjo más. Una mayor o menor producción de NpsAu dependerá no solo de la cantidad de W presente sino también de cuan disponible se encuentre espacialmente para reaccionar. Según las cuantificación realizada por XPS en la sección 3.4.4 hay igual relación entre N y W en ambas vías de modificación pero vía cicloadición hay mucho más C que W, que vía amino. Esto podría sugerir que vía amino se consigue tener más wolframio anclado, aunque sin embargo este no generó mas NpsAu que vía cicloadición. Según es posible especular en base a las estructuras presentadas en las figuras 3.17b y 3.20b el W vía cicloadición podría estar mas disponible para actuar como reductor que cuando se ancla vía amino.

UV-Visible

Con el objetivo de continuar caracterizando el sistema experimental desarrollado, se prosiguió a usar técnicas que confirmaran la naturaleza química, es decir la composición de las nanoestructuras observadas por las microscopías. Para ello y debido a la coloración rosada muy leve que se mantenía sobre los vidrios que contenían 1-W y se habían hecho reaccionar con el Au(III), se registraron los espectros UV-Visibles empleando un solo vidrio como paso óptico. En la figura 3.24a se muestran el espectro de los vidrios modificados con 1-W vía cicloadición (espectro color azul) y el obtenido vía amino (espectro violeta), ambos presentan un máximo a 551,5 nm y 549,5 nm, respectivamente. A modo de comparación en la figura 3.24b se muestra un espectro UV-Visible de una suspensión de nanopartículas de oro esféricas en agua, polidispersas de (22 ± 2) nm de diámetro cuyo máximo se centra en 525 nm. La cercanía en los valores de máximos de absorción en ambos sistemas sugiere la formación de NPsAu sobre la superficies de vidrio funcionalizadas. El corrimiento batocrómico que se observa entre el vidrio y la suspensión dejan entre ver que el entorno de la nanopartícula es bastante mas complejo. Como se mencionó en la sección

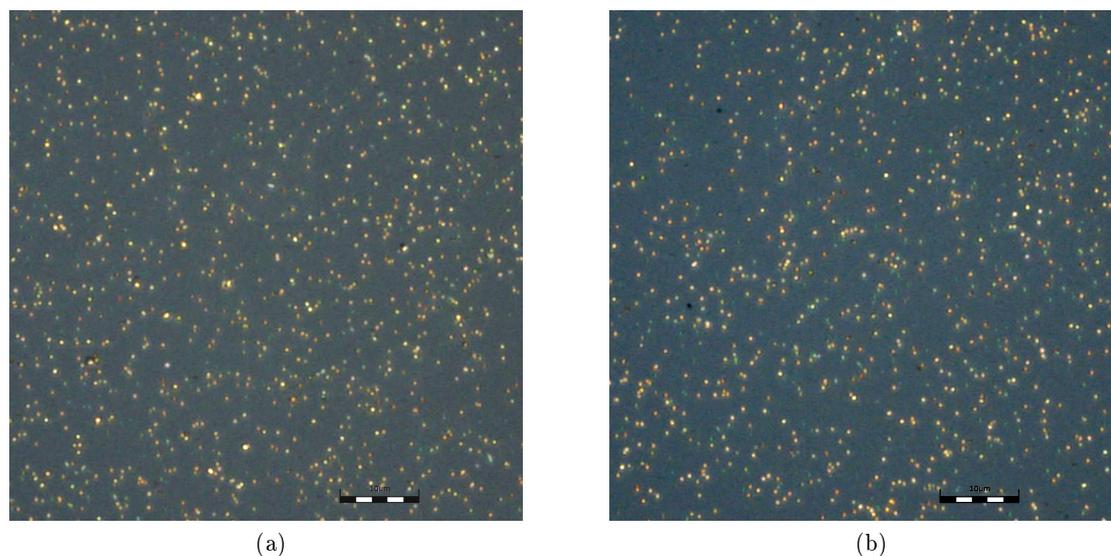


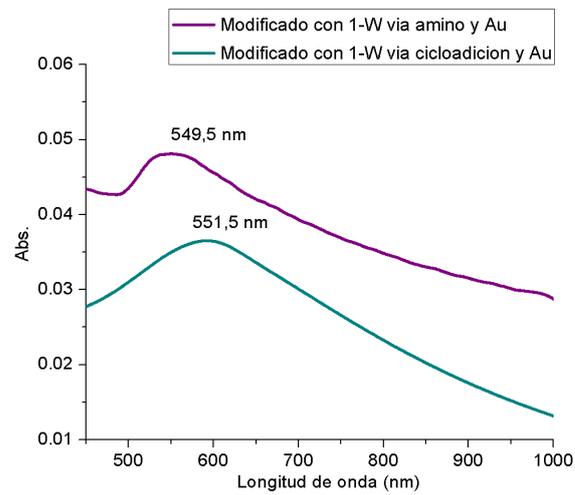
Figura 3.23: Imágenes de microscopio confocal de vidrios con (a) 1-W *vía cicloadición* y Au(III) (b) con 1-W *vía amino* y Au(III) ambos con una escala de 10 μm .

1.3 del capítulo 1, el FWHM del plasmón depende en parte del índice de refracción del medio, y aumenta conforme este lo hace. Por lo tanto, es de esperar el ensanchamiento de la banda de extinción que se observa para los vidrios con respecto a cuando las NpAu están en agua ya que el índice de refracción del vidrio ($n = 1,52^5$) es casi un 50 % mas grande que el del agua.

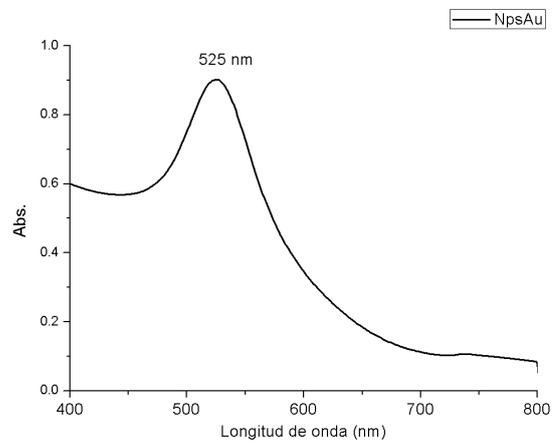
XPS

Con el objetivo de continuar con la caracterización, se les realizó medidas de XPS a los vidrios que contenían 1-W anclado *vía cicloadición* y *vía amino* posterior al tratamiento con Au(III). Debido a que ambos espectros resultan muy similares solo se muestran los resultados para *vía cicloadición*. Las medidas fueron realizadas en las mismas condiciones empleadas anteriormente. El espectro de barrido se muestra en la figura 3.25a y la deconvolución del pico principal del oro en la figura 3.25b. Según puede observarse, aparecen todos los picos mas intensos típicos del Au. También aparecen las señales correspondientes a C, N y obviamente Si y O. Cabe destacar, que no se observa la aparición del pico correspondiente a W, lo que podría indicar su oxidación.

⁵En condiciones normales de presión y temperatura, es decir 1 atm y 0°C).

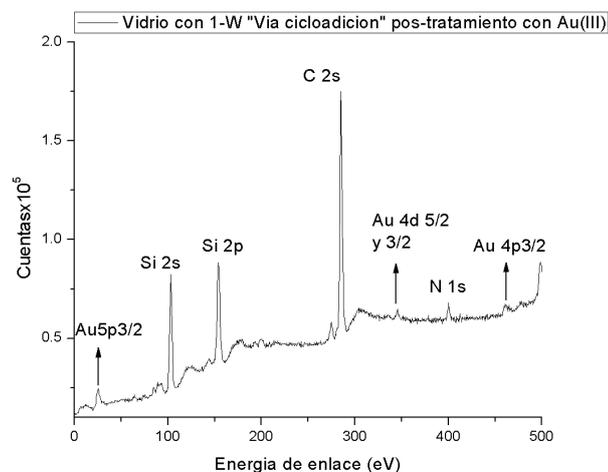


(a) Espectro UV-Visible obtenido de vidrios modificados con 1-W vía amino (color violeta) y vía cicloadición (color azul).

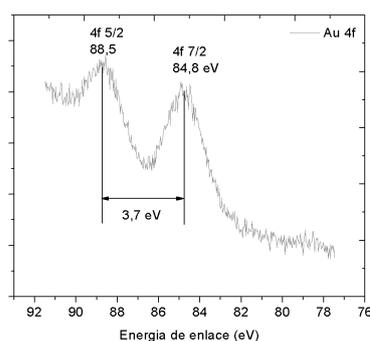


(b) Espectro UV-Visible de una suspensión de NpAu de 22 nm de diámetro en agua.

Figura 3.24: Análisis por UV-Visible.



(a) Espectro XPS de vidrios con 1-W vía cicloadición tratado con oro.



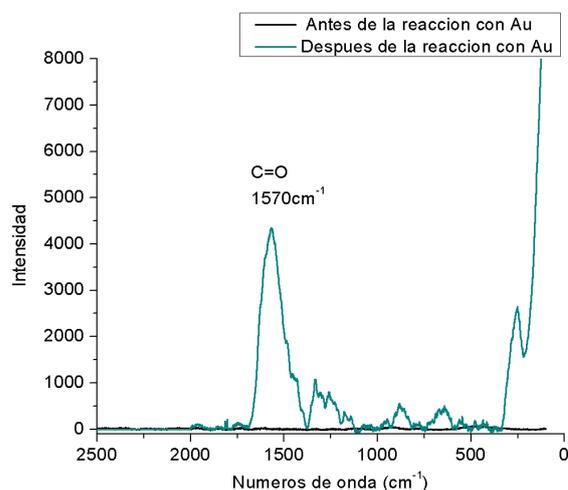
(b) Deconvolución del pico 4f del Au.

Figura 3.25: Análisis por XPS de los vidrios modificados con 1-W vía cicloadición.

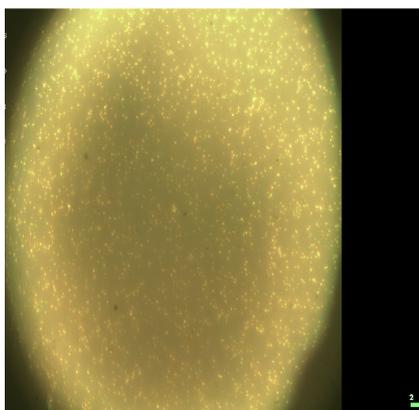
Raman SERS

Por otra parte, se realizaron medidas de espectroscopía Raman. En la figura 3.26 el espectro negro (figura 3.26b) corresponde a un vidrio modificado por vía cicloadición sin tratamientos con oro, y en el espectro azul el vidrio post-tratamiento. Las señales Raman son incrementadas varios ordenes de magnitud debido al efecto producido por la presencia de nanoestructuras metálicas. El mismo efecto se observó para los vidrios modificado con 1-W vía amino. En la misma figura 3.26b se observa una fotografía por microscopia confocal Raman (100x) para indicar la zona donde el espectro fue registrado. La reproducibilidad de los espectros no fue tarea sencilla, ya que estos dependen fuertemente de la zona de las superficies elegida y las muestras presentaron mucha dispersión en cuanto a la distribución y tamaño de las estructuras generadas. Esto no permitió hacer una asignación completa de las bandas encontradas por SERS, pero si se identificó la mas intensa a 1570 cm^{-1} la cual fue atribuida al estiramiento $\text{C}=\text{O}$. Una posible estructura de oxidación de 1-W

es la formación de una amida en lugar del metal de transición, como ya fue mostrado y comentado cuando se hicieron las reacciones en solución. El estiramiento a 1570 cm^{-1} por lo tanto, fue asignado a esa formación.



(a) Espectro Raman de vidrio modificado vía cicloadición (negro) y espectro SERS una vez tratado con oro.



(b) Imagen tomada por el microscopio confocal del Raman.

Figura 3.26: Análisis Raman-SERS de los vidrios modificados.

Difracción de rayos-X

Con el objetivo de analizar en términos de cristalinidad los vidrios obtenidos, se les midió difracción de rayos X de polvo (de sus siglas en inglés XRD), pero usando la superficie de vidrio completa y entera. En la figura 3.27 se observa el espectro del vidrio solo en negro y del vidrio modificado con 1-W vía amino y luego del tratamiento con Au(III) en azul. Tal cual se espera para superficies amorfas, el vidrio no responde a ningún patrón que signifique alguna cristalinidad. Mientras que para el vidrio con NpAu, se describe el típico

perfil de superficies amorfas pero con la aparición de dos señales montadas sobre la línea de base. Una a $38,28\ 2^\circ\theta$ y otra a $44,47\ 2^\circ\theta$, las cuales coinciden con posiciones comunes de NpAu cristalinas.

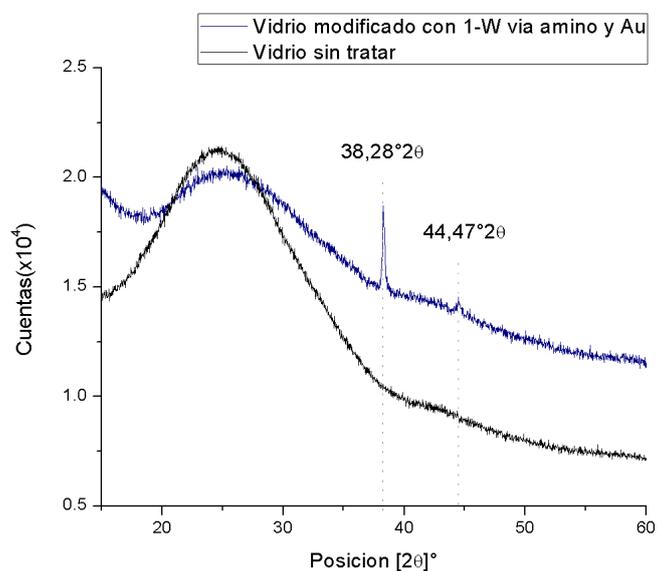
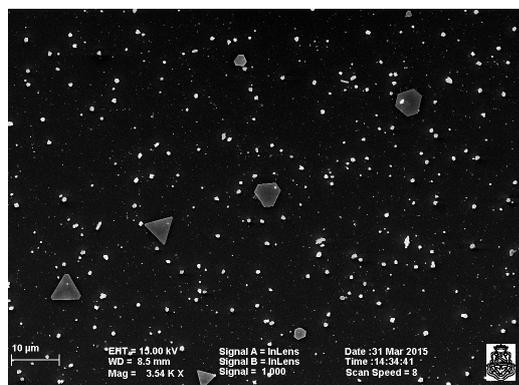


Figura 3.27: XRD de polvos de vidrios sin tratar (espectro negro) y de vidrios con 1-W vía amino y NpAu en la superficie (espectro azul).

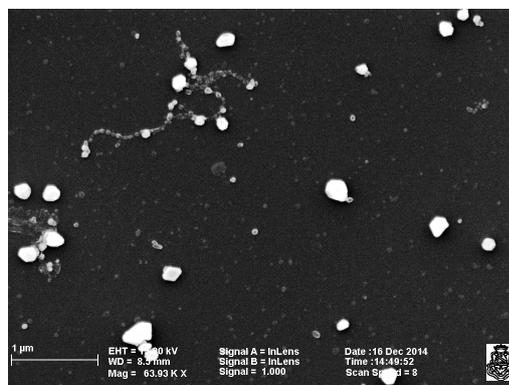
SEM-EDS

Los vidrios modificados con 1-W vía cicloadición y vía amino y posterior al tratamiento con Au(III) fueron observados por microscopia de barrido electrónico. Debido a que no son muestras conductoras, ambos vidrios fueron metalizadas con una capa de Cr para facilitar el transporte de electrones a través de ella. En la figura 3.28a se muestra la imagen SEM de un vidrio modificado con 1-W vía cicloadición y posterior al tratamiento con Au(III) y a su derecha un vidrio modificado vía amino, 3.28b. La imagen 3.28a fue tomada con una escala de $10\ \mu\text{m}$ y da una idea bastante global del perfil de NpAu obtenidas. La distribución de Nps sobre la superficie resulta casi aleatoria, sin un arreglo especial ambos casos. Lo mismo ocurre con el tamaño y la forma de las NpsAu obtenidas. En la figura 3.28c y 3.28d se observan dos regiones con mayor aumento, donde es posible definir el tipo de Nps revelando una amplia variedad de nanoestructuras presentes. Por un lado se observan Nps una forma irregular, mientras que por otro se observan Nps con alta cristalinidad. En la figura 3.29a se otra zona con NpsAu de un vidrio modificado vía amino y a su izquierda, 3.29b la misma imagen, pero usando otro detector denominado: NTS-BSD llamado también *detector de electrones retro-dispersados* el cual brindará información extra a la ya recopilada. La ventaja de usar este detector consiste en que es sensible a las variaciones en el número atómico de los elementos presentes en la superficie y se presenta como distintas tonalidades de grises. Debido a la presencia de casi un único tono de gris

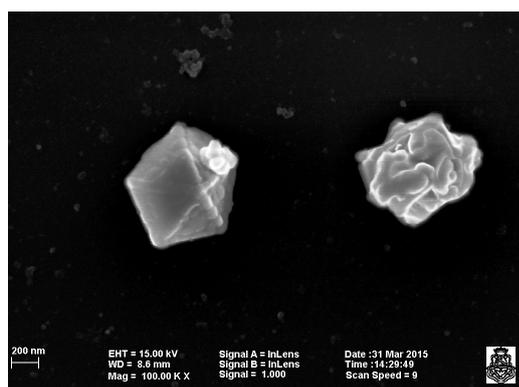
en la figura 3.29b se puede decir que hay solo Nps de un único elemento: oro. También se tomaron imágenes del blanco correspondiente, en donde no aparecieron nanoestructuras de este tipo.



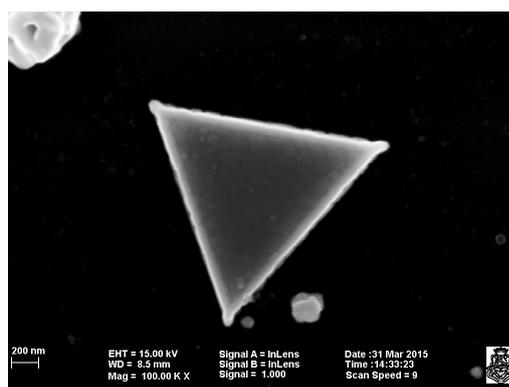
(a) Imagen SEM de vidrios con 1-W anclado vía cicloadición y expuestas a Au(III).



(b) Imagen SEM de vidrios con 1-W anclado vía amino y expuestas a Au(III).



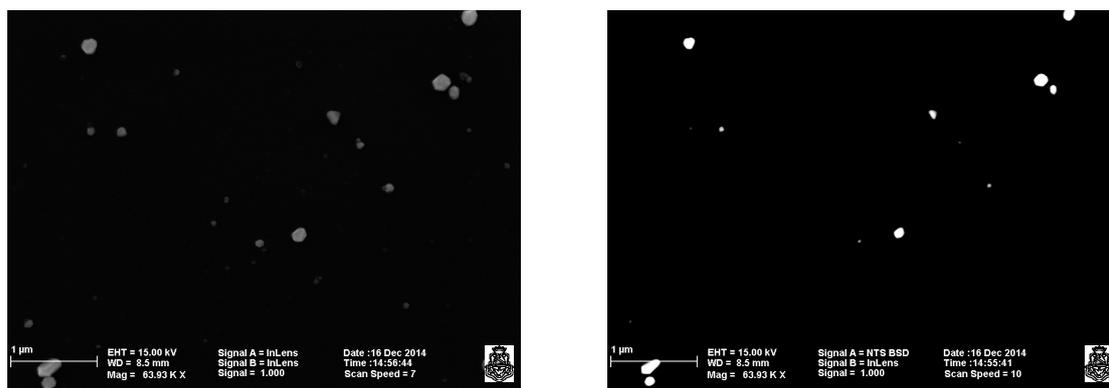
(c) Ampliación de una región de una muestra de NpsAu obtenidas por reducción de 1-W incorporado vía cicloadición.



(d) Ampliación de una región de una muestra de NpsAu obtenidas por reducción de 1-W incorporado vía cicloadición.

Figura 3.28: Análisis por SEM de vidrios con 1-W anclado vía cicloadición y vía amino y posteriormente expuestas a Au(III).

Como fue comentado en el capítulo 1, 3.4.5, cuando se acopla al SEM el detector de rayos X es posible medir identidad química. El haz de electrones incidente arranca electrones de las diferentes capas internas del átomo (denominadas K, L y M) generando que electrones de capas mas externas “caigan” a ocupar los huecos generados emitiendo rayos X para volver al estado fundamental. La energía de estos rayos X es característica tanto del elemento del que provienen, como de la transición de la que se producen. Al mismo tiempo estas transiciones no son todas igualmente probables y eso también depende del átomo. Se denominan α aquellas transiciones entre dos subcapas atómicas consecutivas (es decir entre $n=1$ y $n=2$ ó $n=3$ y $n=4$), β cuando ocurre entre $n=1$ y $n=3$ y γ cuando es entre $n=1$ y $n=4$. Por ejemplo, la transición mas probable para el Au es entre $n=4$ y $n=3$, es decir $M\alpha$.



(a) Imagen SEM de vidrios con 1-W anclado vía amino y Au.

(b) Misma imagen tomada con detector de electrones retrodispersados.

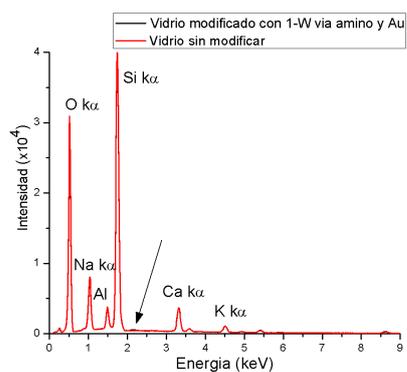
Figura 3.29: Imágenes SEM con detector de electrones retrodispersados de vidrios con 1-W anclado vía amino y Au.

En la figura 3.30 se muestra el espectro EDS obtenido para los vidrios modificados con 1-W y Au (III) con la intención de confirmar la identidad química de las nanoestructuras observadas. En la figura 3.30a se muestra el espectro EDS de la muestra que no contenía 1-W y fueron puestas en solución de Au(III) en rojo y en negro el de las muestras que sí lo contenían. Si bien a simple vista parecen muy similares, en la figura 3.30c en 2,12 keV aparece una señal extra relacionada a las electrones $M\alpha$ del oro. A su vez y para presentar toda la información completa, se muestra el espectro EDS obtenido cuando 1-W fue soportado vía cicloadición y pos tratamiento con Au(III). En este espectro se ven señales mucho más intensas asignadas al Au e incluso parecen señales imperceptibles o no observadas en la muestra vía amino, relacionadas a transiciones del Au pero menos intensos (señal a 9,7 keV).

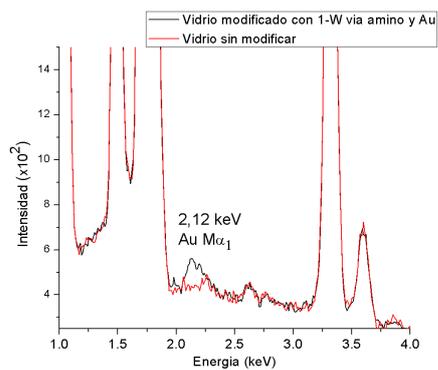
Por último, fue posible empleando la señal más intensa asignada al Au y la imagen de la figura 3.28a mapear dicha señal, es decir hacer un seguimiento tomando espectros de EDS en diferentes puntos para detectar así aquellas regiones con más concentración de la señal asignada al Au. Dicho mapeo es mostrado en rojo en la figura 3.31. Según puede observarse la mayor concentración de átomos de oro coincide completamente con las nanoestructuras señaladas.

3.5. Aplicación de los vidrios modificados con Nps en la detección de tionas

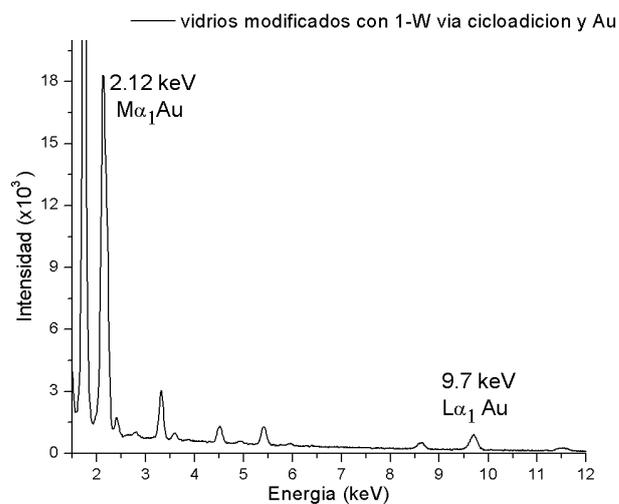
Teniendo en cuenta la conocida interacción de las tritonas mostradas en el capítulo 1 en la figura 1.18 y los antecedentes revisados en la sección 1.5, fue que se planteó la posibilidad de usar los vidrios modificados con 1-W y NpAu para detectar tritonas. Los vidrios elegidos para ello, fueron los modificados vía cicloadición y la tritona empleada fue la *5-dodeciltio-3H-1,2-ditiol-3-tiona* abreviada como TTDOD, solo por cuestiones prácticas de disponibilidad de ambos.



(a) Espectro completo de EDS de vidrios con 1-W anclado vía amino y Au.



(b) Región del espectro mostrado en (a) ampliada en la región de interés.



(c) Espectro completo de EDS de vidrios con 1-W anclado vía cicloadición y Au.

Figura 3.30: Espectros EDS de vidrios con 1-W anclado vía amino y vía cicloadición. Posteriormente tratado con Au(III).

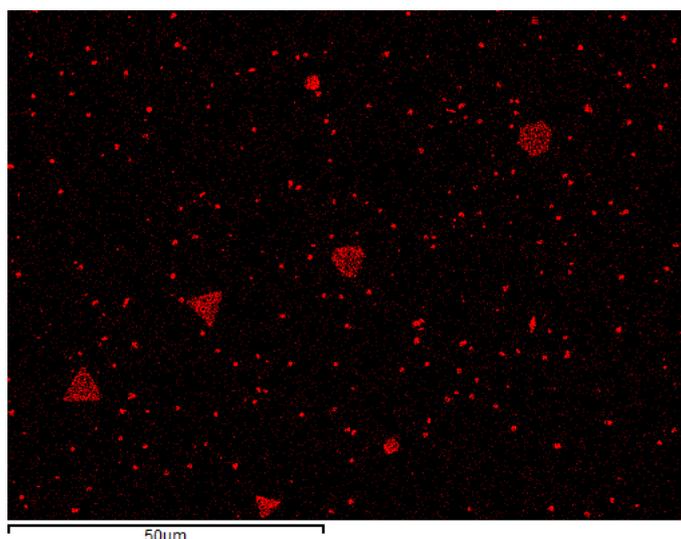


Figura 3.31: Mapeo de la señal del Au de la imagen mostrada en 3.28a.

Metodología

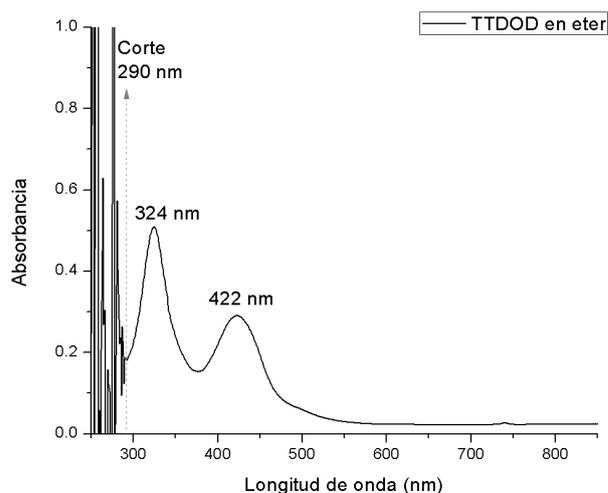
Se colocaron vidrios modificados vía cicloadición con 1-W y NpAu en una solución $3,8 \times 10^{-5} \text{M}$ de TTDOD en éter etílico anhidro, cuyo espectro UV-Visible se observa en la figura 3.32a. En la misma solución se colocó también un vidrio modificado pero solo con 1-W vía cicloadición a modo de blanco sin NpsAu. A fin de realizar las medidas de UV-Visible las muestras en TTDOD fueron retiradas a diferentes tiempos, lavadas y sonicadas por 10 min con éter etílico anhidro a fin de desorber los restos de tritona. En todos los casos los vidrios modificados con NpAu una vez pasadas las 24 h de reacción, se tornaban color naranja, incluso aun después de lavados y sonicados. En todos los casos se usó un solo vidrio como paso óptico y como porta muestra se diseñaron unos soportes que permitían tener el vidrio a 90° con respecto al haz incidente. En el haz de referencia, se colocó un vidrio previamente lavado y activado. Se hicieron medidas por Raman-SERS pero no resultaron reproducibles, por lo que solo se muestran los resultados por UV-Visible.

Resultados por UV-Visible

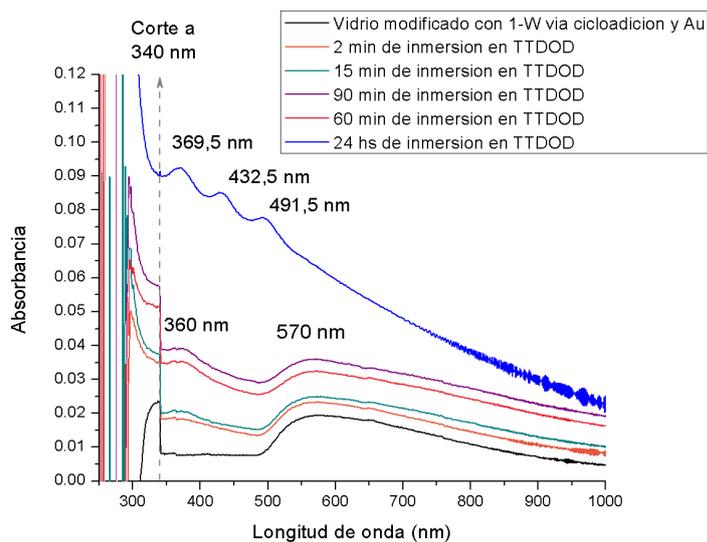
En la figura 3.32b se observa el espectro obtenido luego de 15, 60, 90 minutos y 24 h de reacción con TTDOD. Si bien se observa la aparición de incipientes picos a medida que pasa el tiempo, no es hasta pasadas las 24 h de reacción que aparecen cambios notables. Las primeras dos bandas a 369,5 nm y 432,5 nm, se relacionan con las bandas típicas de TTDOD confirmando la presencia del compuesto. El hecho de que aparezcan corridas puede deberse a los cambios en el entorno químico de la NpAu la cual ahora se encuentra rodeada de moléculas de tritonas y la banda de absorción de estos compuestos son sensibles al entorno químico, según fue estudiado en el grupo de investigación (Fracaroli et al., 2008a).

Por otra parte se tomaron medidas de EDS a fin de comprobar la presencia química

del azufre, pero no fue posible observar la señal correspondiente. La línea más intensa del azufre es la transición $K\alpha$ A 1,7 keV la cual se encuentra muy cercana a la línea $M\alpha$ del Au (2,12 keV) y quizás debido a esto no fue posible observar la señal de S.



(a) Espectro UV-visible de una solución de TTDOD 5 mM en éter etílico.



(b) Espectros UV-visible de vidrios modificados con 1-W vía cicloadición y Au y posterior tratamiento con TTDOD a diferentes tiempos de inmersión.

Figura 3.32: UV-visibles de interacción de vidrios con Au y TTDOD.

3.6. Conclusiones parciales

Fue posible demostrar el anclaje de 1-W a vidrios silanizados tanto con organosilano amino terminal como azida terminal, es decir por dos vías. En el primer caso la reacción fue directa, es decir luego de la silanización por inmersión se consiguió anclar 1-W, por el mismo método. En este punto, no es posible afirmar que tipo de estructura se formó, ya que como fue observado en capítulo anterior, podría o bien reaccionar para formar un aminocarbeno o por adición para generar un β -aminoalcoxicarbeno. En el segundo caso el cual fue denominado vía cicloadición, fue necesario luego de la silanización una reacción para conseguir una superficie azida terminal, lo cual se consiguió emulando las condiciones de reacción utilizadas en la síntesis en solución de compuestos similares. Luego sí, fue posible anclar 1-W en forma regioselectiva ya que la deconvolución de ambas señales correspondientes a los electrones 1s del N, mostraron la presencia de 3 N levemente diferentes. Además, no se usó Cu(I) y las reacciones en solución sugieren que en esos casos la cicloadición ocurre solo sobre el triple enlace más activado, es decir el interno.

Por otra parte se consiguió sintetizar NpAu *in situ* usando 1-W como único reductor presente lo que demuestra en forma indirecta su presencia y le aporta una nueva capacidad a la superficies generada. Además las NpAu conseguidas son estables y se mantienen de alguna forma anclada al vidrio a pesar de lavados y sonicación.

Por último fue posible mediante las superficies conseguidas, elaborar un método que permita en forma rápida y sencilla detectar compuestos azufrados.

Capítulo 4

Funcionalización de nanopartículas de sílica



Se necesita valor para crecer y convertirte en lo que realmente eres.

Edward Estlin Cummings (1894-1962) Poeta y ensayista.

RESUMEN: En el presente capítulo se presentará la metodología de trabajo y los resultados obtenidos en cuanto a la modificación de nanopartículas de sílica ($NpSiO_2$). Las mismas, a diferencia del vidrio, se presentan como un sistema con mayores posibilidades de caracterización lo que amplió las posibilidades de conocer mejor el sistema. En primer lugar se realizaron las mismas modificaciones que en las superficies de vidrio y se caracterizaron por 1H -RMN e IR. Al igual que en el capítulo anterior, se consiguieron sintetizar $NpAu$ mediante las $NpSiO_2$ modificadas con 1-W. Por otra parte y motivados por trabajos en colaboración, se sintetizaron y modificaron diferentes tamaños de $NpSiO_2$ con variados compuestos organosilanados, demostrando la versatilidad de la técnica. En cuanto a la presentación, primero se describen los antecedentes que motivaron las diferentes modificaciones y luego se presentan los resultados más relevantes.

4.1. Introducción y Antecedentes

Se define como nanopartícula a cualquier material con el que se consiga formar estructuras que al menos tenga una de sus dimensiones en escala nanométrica. Las particularidades de estos materiales microscópicas cuando el material es un metal fueron discutidas anteriormente en esta tesis. Sin embargo, existen variedad de compuestos tanto orgánicos como inorgánicos que son capaces de formar nanoestructuras tales como los dendrímeros, liposomas, sistemas poliméricos, micelas, virus, *quantum dots*, nanotubos de carbono y todo tipo de nanopartículas de óxidos de diferentes metales y sílica entre las más estudiadas. Generalmente, las nanopartículas se pueden clasificar atendiendo la naturaleza orgánica o inorgánica del material que las compone lo cual hace variar el campo de aplicación y propiedades (Llinás y Sánchez García, 2014). Dicha clasificación se muestra en la figura 4.1. En todos los casos, se pretende usar la enorme relación entre superficie/tamaño que ofrecen las nanoestructuras como así también la facilidad con que pueden ser modificadas para incorporar analitos de interés.

Nanopartículas Orgánicas	Nanopartículas poliméricas		Utilizadas en aplicaciones médicas. No obstante, presentan una biodistribución no específica y una baja densidad de carga
	Dendrímeros		Macromoléculas definidas, que presentan una estructura altamente ramificada formada por un núcleo y múltiples ramas. Su estructura molecular les permite cargar diferentes principios activos
	Liposomas		Nanosistemas esféricos formados por una bicapa lipídica que permiten la encapsulación de fármacos hidrofílicos e hidrofóbicos. A pesar de estar ampliamente estudiados, una de sus principales desventajas es su rápida eliminación.
	Micelas		Agregados coloidales de moléculas anfifílicas. Las micelas están formadas por una parte interna hidrofóbica y una externa hidrofílica que permite la internalización de fármacos de carácter apolar para su vehiculización.
Nanopartículas Inorgánicas	Nanopartículas Metálicas	Au, Ag, Pd, Fe, Cu, etc.	Nanopartículas metálicas que presentan unas propiedades ópticas y electrónicas que dependen totalmente de su forma y tamaño. No presentan toxicidad intrínseca. Además son fácilmente funcionalizables mediante la formación de puentes Au-SR.
	Nanopartículas de óxidos metálicos	Fe ₃ O ₄ , CuO, etc.	Nanopartículas de óxido de hierro, típicamente de magnetita (Fe ₃ O ₄), biocompatibles y fácilmente biodegradables. Tienen gran potencial en biomedicina dada su capacidad intrínseca de ser monitorizadas in vivo por técnicas de resonancia magnética nuclear.
	Nanopartículas de óxidos no metálicos	SiO ₂	Las nanopartículas de sílice son inertes y presentan una buena biodistribución. Son fácilmente sintetizables y se pueden obtener de distinta forma y tamaño.
	Quantum Dots (QD)	SCd, sPb, etc.	Nanopartículas activas que se utilizan generalmente como sondas para imagen, ya que presentan elevados rendimientos cuánticos de fluorescencia, elevada fotoestabilidad y una emisión fluorescente que puede ser variable mediante el tamaño. Sin embargo, los QD no son biodegradables ni biocompatibles con el organismo, lo que restringe bastante su uso en aplicaciones médicas.
	Nanopartículas del Carbono	Nanotubos, fullerenos, grafeno, etc.	Monocapas de grafeno enrolladas en forma de cilindros. Presentan una elevada superficie específica que permite anclar una amplia variedad de moléculas terapéuticas.

Figura 4.1: Principales tipos de nanopartículas y sus aplicaciones. Clasificación tomada de (Llinás y Sánchez García, 2014)

La sílica, o dióxido de silicio (SiO_2), es uno de los componentes más abundantes de la corteza terrestre y puede presentarse en forma cristalina o amorfa. Tiene una estructura de red tridimensional, construida por unidades empaquetadas de SiO_2 . Al mismo tiempo existen tres tipos de grupos silanol denominados silanol vecinal (silanoles unidos por puente hidrógeno), geminales (dos grupos OH unidos al mismo átomo de silicio) o aislados (sin enlaces de hidrógeno posibles), como se muestra en la figura 4.2 (Sharma et al., 2015).

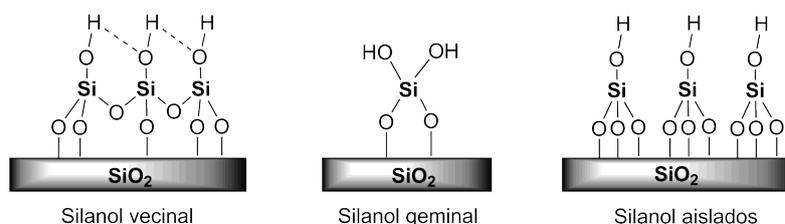


Figura 4.2: Esquema de tipos de silanoles presentes en la superficie de las nanopartículas de sílica, tomada de (Sharma et al., 2015)

4.1.1. Síntesis de nanopartículas de óxido de silicio

Una variedad de métodos han sido desarrollados en pos de obtener NpSiO_2 en forma sencilla y rápida pero con posibilidades de sintonizar el tamaño y la forma. En 1968 *Stöber* y *Fink* (Bogush et al., 1988) establecieron un procedimiento eficaz y simple que permite obtener NpSiO_2 esféricas y monodispersas, mediante la hidrólisis de tetraetilortosilicato (de sus siglas TEOS) en etanol a altos pH, el cual fue reproducido y mejorado por numerosos grupos de investigación. Posteriormente, 1990 *Osseo-Asare* y *Arriagada* diseñaron una estrategia de microemulsión basada en micelas inversas que permite conseguir NpSiO_2 de entre 50 y 70 nm usando el agua contenida en los agregados de surfactante (Osseo Asare y Arriagada, 1990). Si bien se conseguían suspensiones muy homogéneas en cuanto al tamaño (con desviaciones estándares menores al 8%) era muy costoso remover el surfactante del producto final, lo que encarecía su costo de producción. Otro método por el cual se intentó producir NpSiO_2 para ser comercializadas, fue el de la descomposición térmica por llama de los precursores o la condensación de los vapores de la reacción entre SiCl_4 , oxígeno e hidrógeno molecular (Singh et al., 2011), siendo el primer procedimiento mediante el cual se conseguía NpSiO_2 en forma de polvo directamente. Pero, sin duda la forma mas habitual y utilizada ha sido el método denominado de *sol-gel*. El *sol-gel* en general, es una ruta química que se inicia con la síntesis de una suspensión coloidal de partículas sólidas o cúmulos en un líquido (sol) y la hidrólisis y condensación de este sol para formar un material sólido lleno de solvente (gel). En particular, este fue el método desarrollado por *Stöber et al.*, en el cual el TEOS se hidroliza mediante el ataque del agua y con el agregado de amoníaco, para formar los grupos silanol y la pérdida del correspondiente alcohol. El amoníaco actúa como un catalizador en la reacción para acelerar la etapa hidrolítica, que por cierto es la mas lenta. A continuación los grupos silanol polimerizan por condensación, formando estructuras tridimensionales de ácido silícico¹ unidas por enlaces siloxano (Si-

¹Ácido silícico es un nombre genérico con el cual se denomina a una familia de compuestos químicos que contienen silicio adosado a grupos de óxido o hidroxilo. Esta familia de compuestos poseen la fórmula

O-Si) con eliminación de agua y alcohol, como se esquematiza en la figura 4.3. En esta segunda etapa de condensación se forma un gel, más o menos compacto y denso que a su vez se condensa para generar partículas de sílice esféricas amorfas, en un fenómeno denominado *nucleación*. Los alcoholes tales como el metanol y el propanol también pueden usarse como disolventes, pero la reacción en etanol produce partículas más definidas que, suelen ser monodispersas, de forma esférica y de naturaleza hidrofílica. En caso de que se requiera partículas de sílica mesoporosas, se agrega un surfactante en concentraciones mayores a la concentración micelar crítica (CMC) el cual actuará como molde o plantilla dando origen a la formación de poros (Tang et al., 2012). En general, dependiendo del uso que se le quiera dar a las NpSiO_2 convendrá sintetizarlas o no mesoporosas.

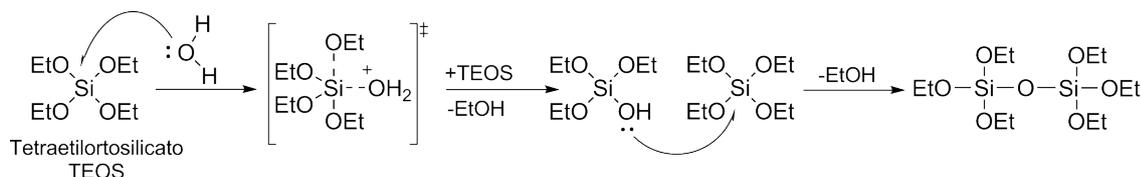


Figura 4.3: Mecanismo de polimerización del TEOS.

Por otra parte, resultó también de interés conocer en detalle parámetros claves como el volumen y la densidad de las diferentes NpSiO_2 sintetizadas para entender mejor su comportamiento. Por ello, en 2011 el grupo del profesor Masalov *et. al.* realizó un estudio sistemático en el cual se midió con precisión la relación masa/volumen y por ende la densidad de NpSiO_2 de distintos tamaños, sintetizadas por el método *Stöber* y se determinó el mecanismo de formación y estructura interna de la NpSiO_2 (Beganskienė et al., 2004) (Alessi et al., 2013). Se demostró que la densidad y la estructura de la nanopartícula varía a medida que se forma o crece y se propuso un modelo de crecimiento donde partículas primarias de SiO_2 se concentran en lo que será el corazón más denso. Dicho corazón o conocido también del inglés *core* comienza a formarse cuando la concentración de Si(OH)_4 excede el 0,02-0,03 % lo cual depende exclusivamente del pH del medio de reacción. Al comienzo se forman polímeros de bajo peso molecular los cuales se irán uniendo mediante enlaces siloxanos y aumentando en masa hasta colapsar y generar así núcleos de entre 1 y 2 nm. Luego estos núcleos van creciendo en tamaño debido al agregado de monómeros y polímeros de sílica sobre la superficie hasta que se alcancen valores críticos de entre 5 y 7 nm, lo que da origen a las llamadas partículas primarias, las cuales se agregan entre sí siguiendo cierto patrón de crecimiento. Esto continuará sin interrupciones siempre y cuando se mantenga cierta de concentración de SiOH_4 en solución. Sin embargo es de esperar que la concentración de TEOS vaya disminuyendo conforme polimeriza, es decir a medida que se le da curso a la reacción de hidrólisis. Esto resulta en una disminución de la formación de partículas primarias y los monómeros y dímeros de SiO_2 hidrolizados comienzan a unirse a la partícula en crecimiento. Por lo tanto, este ciclo de crecimiento termina con la formación de una capa de SiO_2 denso sobre la superficie de la muestra que asegura una superficie de partícula denominada lisa, como se muestra en la figura 4.4. Si en este punto se agregara una cantidad extra de TEOS, se observaría la repetición del proceso mencionado y con él la formación de partículas de mayor diámetro. Incluso pasados los 350 nm de radio y en

general $[\text{SiO}_x(\text{OH})_{4-2x}]_x$

ciertas condiciones de concentraciones, las partículas primarias se encuentran más estables termodinámicamente si se depositan sobre partículas en crecimiento que entre sí, lo que dará lugar a la formación de NpSiO_2 más grandes y con una doble capa (Masalov et al., 2011).

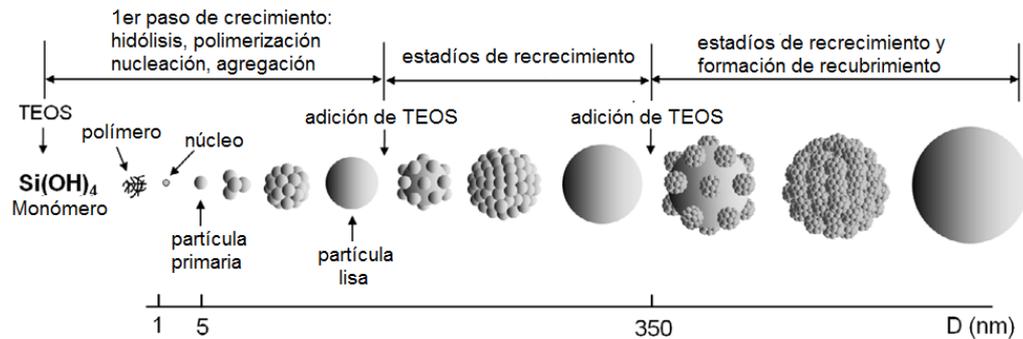


Figura 4.4: Mecanismo de polimerización del TEOS propuesto por V. M. Masalov et. al.

Algunas evidencias del mecanismo propuesto se consiguieron mediante la acción mecánica de ultrasonificar NpSiO_2 con polvo de diamante a fin de “abrir” la partícula y tomar imágenes SEM las cuales mostraron la presencia de partículas secundarias bajo la densa capa exterior. En este mismo trabajo se concluyó también que dicha capa superficial que se forma sobre la partícula lisa no es completamente sólida, sino que posee poros y canales cuyos tamaños son suficiente para que ocurra la penetración de moléculas pequeñas como la del agua y no así para moléculas más grandes como el metanol. Otros estudios demostraron que esta porosidad, directamente ligada a la densidad, varía en función del diámetro de la nanopartícula. En términos generales se arribó a que la porosidad aumenta a medida que aumenta el tamaño. Con el tratamiento térmico, estos huecos y canales fueron los primeros en colapsar.

4.1.2. Caracterización NpSiO_2 : métodos y desafíos

La caracterización de las NpSiO_2 debe ir en acuerdo con poder determinar el tamaño, el área superficial, la forma en general, el tipo y tamaño de los poros. Los métodos más utilizados son dispersión dinámica de la luz (DLS) y microscopía de transmisión de electrones (TEM) para definir tamaño y forma, y técnicas como BET (nombre dado por las siglas de sus creadores, Brunauer, Emmet y Teller) y difracción de rayos X (XRD) permiten estudiar las características de los poros. La dispersión dinámica de luz o DLS, en términos generales permite relacionar el desplazamiento aleatorio de las partículas con el diámetro hidrodinámico de estas. Este diámetro dependerá de la fuerza iónica del medio, de la concentración de la disolución y de su índice de refracción y temperatura. En medios de elevada fuerza iónica el tamaño obtenido es menor al real de la Np , mientras que en medios de baja fuerza iónica se obtienen valores del diámetro de partícula mayores. Si además las nanopartículas presentan una capa de moléculas que recubren su superficie, la velocidad de difusión global se ralentiza y el radio hidrodinámico tampoco corresponderá

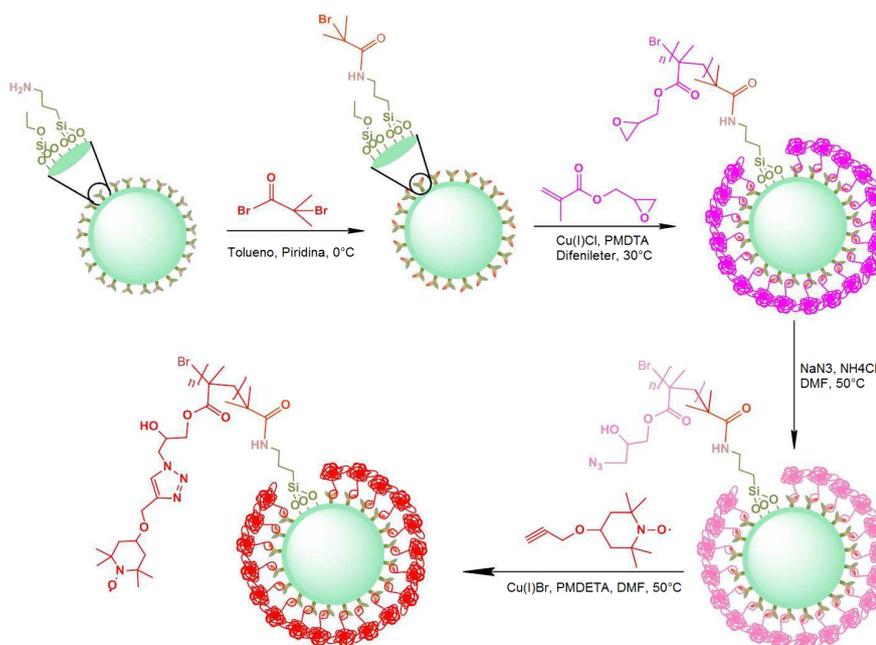
con el tamaño real de la partícula, obteniéndose un valor superior. Esta técnica permite estimar el tamaño de las nanopartículas tomándolas como un conjunto. De hecho, el valor obtenido es un promedio de toda la muestra, lo que permite estimar su polidispersidad. La obtención de una distribución estrecha se corresponde a una muestra homogénea, mientras que la obtención de varios picos significa la existencia de diversas poblaciones de Np de distinto tamaño.

El desafío más complejo se encuentra sin duda, en la caracterización pos modificación e incorporación de moléculas. Cabe destacar que a la gran versatilidad que ofrece poder incorporar grupos funcionales de interés se le suma, para el caso de modificación de NpSiO₂ mesoporosas, la posibilidad de distribuir espacialmente grupos funcionales simulando, por ejemplo, el sitio específico de una proteína. Con el fin de estudiar y analizar la presencia de dichos grupos funcionales en la superficie de la Np se dispone de diversas técnicas que no difieren de los métodos comunes del laboratorio: espectroscopía de absorción y fluorescencia, espectroscopía de infrarrojo (FT-IR), análisis termogravimétrico (TGA), análisis elemental orgánico (AE) y resonancia magnética en fase líquida y sólida, son algunas de las técnicas más utilizadas. Métodos avanzados de cálculo, permiten también estudiar como será la morfología, ordenamiento y orientación de las monocapas generadas, lo cual estará íntimamente relacionado con las características de las moléculas que la generan y las interacciones entre estas (Alberga et al., 2015) (Martínez et al., 2015). Si bien ha habido avances muy significativos en lo que hace a la sensibilidad de las técnicas lo que permite detectar trazas de moléculas sobre diferentes superficies, es necesario seguir indagando en esta necesidad para poder acercarse al modelo más parecido al real y conseguir así manipular las condiciones y lograr el resultado esperado en el diseño de nuevos soportes.

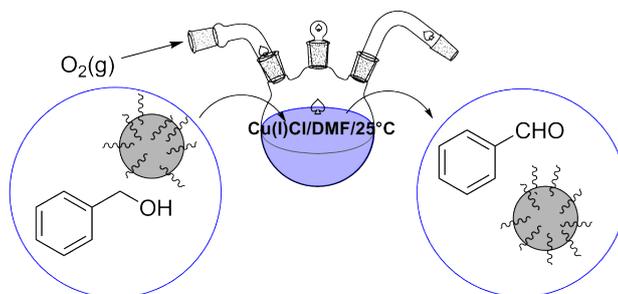
4.1.3. Nuevas funcionalizaciones y aplicaciones

Casi cualquier molécula o biomolécula que tenga algún interés o función específica, puede ser incorporada a la matriz sólida de una NpSiO₂ y mantener sus propiedades. Numerosos trabajos científicos lo vienen demostrando con asombrosa imaginación e intentando hacer cada vez más sencillo el trabajo. Por ejemplo, algunos grupos de investigación han puesto el foco en intentar modificar la NpSiO₂ a medida que se sintetiza, generando reacciones conocidas como *one pot*, del inglés *en un solo balón*, es decir sin aislar intermedios (Yong et al., 2014) (Marini et al., 2008) mediante las cuales se consigue la Np ya funcionalizada. Otros trabajos, muestran que es posible desarrollar reacciones en cadena o lo que podría denominarse síntesis en sólido como ya fue descrito en otras secciones de esta tesis. Guowei Wang et. al. publicaron en 2013, un método mediante el cual es posible obtener las estructuras esquematizadas en la figura 4.5a e incorporar así a la matriz sólida 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo, conocido como TEMPO el cual es un conocido mediador redox en la catálisis de oxidaciones de alcoholes a carbonilos. Generalmente, debe usarse alguna sal metálica que acompañe al TEMPO como CuCl, CuBr₂ siendo este uno de los sistemas catalíticos más versátiles y por lo tanto de interés industrial. Sin embargo, siempre existió un problema o limitación, el cual hacía que fuera muy difícil separar la pequeña molécula de TEMPO de los productos de oxidación. Numerosas estrategias fueron desarrolladas con el fin de soportar el TEMPO en una matriz, mediante reacciones de polimerización (Dijksman et al., 2001) (Allgaier y Finkelmann, 1993) ya que aun eran

algo soluble en los medios de reacción. Este tipo de inconvenientes son los que pueden ser resueltos por el uso de NpSiO_2 funcionalizadas, como muestra el trabajo citado. En la figura 4.5b se muestra como es posible usar las Np como catalizadores heterogéneos en la oxidación de un alcohol bencílico (Liu et al., 2015)



(a) Esquema del procedimiento de síntesis realizado sobre NpSiO_2 .



(b) Oxidación de alcohol bencílico a aldehído usando NpSiO_2 con TEMPO.

Figura 4.5: Ejemplo de funcionalización de NpSiO_2 y aplicaciones en catálisis heterogénea, tomado del trabajo (Liu et al., 2015).

Las aplicaciones en catálisis heterogénea mediadas por NpSiO_2 son numerosos y muy prometedores (Bell, 2003), aunque no son el único campo de acción de estas partículas. Otros sistemas muy alentadores son aquellos en lo que se recubren nanopartículas de magnetita (Fe_3O_4) con una capa de SiO_2 denominadas $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{SiO}_2$, ya que así se consigue una superficie muy fácilmente funcionalizable y rápidamente separable de variadas matrices mediante el uso de un sencillo imán. Existen ejemplos en el campo de la química supra-

molecular lo que conjuga el reconocimiento molecular específico estudiado a lo largo de estos años con la heterogeneidad que aporta la NpSiO_2 que por ser completamente biocompatible, puede usarse tanto en terapias de diagnóstico como en tratamientos específicos convirtiéndose así en una herramienta robusta en el campo de la medicina (Mouradzadegan et al., 2017) (Shen et al., 2014) (Badruddoza et al., 2013) (Ow et al., 2005). De esta manera diferentes sistemas se combinan para dar nuevos materiales de multicomponentes, potenciando sus capacidades y virtudes.

Otro campo de acción que se intentó abarcar en esta tesis, tuvo que ver con modificar superficies de NpSiO_2 con compuestos que pudieran interactuar con pesticidas para su absorción y remoción, y de ser posible que la interacción fuese sensible al pH del medio. En Argentina y debido a un modelo económico basado en la agroexportación, el uso de pesticidas ha ido en aumento y existen escasas regulaciones que controlen el uso indiscriminado que se realiza de los mismos y aun incluso sin saber con certeza sus efectos en la salud. Según un estudio realizado por la consultora Investigaciones Económicas Sectoriales (IES) el consumo de agroquímicos y fertilizantes creció un 47,1 % en el año 2016 respecto al mismo período observado en el 2015, al mismo tiempo que la producción de alimentos fertilizados tuvo un incremento del 10,5 % en el mismo período. Durante los primeros 11 meses del año pasado se consumieron en el país 3.623.000 de toneladas de dichos productos frente a las 2.463.000 que se adquirieron en el mismo período de 2015 y estimaron que durante todo 2016 se utilizaron 3.935.0000 de toneladas, lo que significaría un incremento del 50 % (Ovando, 2).

El actual modelo extractor de agricultura industrial se ha intensificado en la Argentina actual apostando a una economía basada en los precios internacionales de algunos alimentos que somos capaces de producir. En este contexto se ha pretendido que la química (en este caso, los plaguicidas) y la genética de semillas controle a la biología sin tener en cuenta que el uso excesivo de plaguicidas pone en serio riesgo al recurso suelo, ya que disminuye la capacidad del mismo para cumplir con una de sus funciones vitales que es actuar como reactor biofísicoquímico remediador (Aparicio et al., 2015).

Debido a esto existe un gran interés en el diseño de sistemas de aplicación que reduzcan la cantidad necesaria o bien en el desarrollo de métodos que permitan su absorción para remoción de los excedentes a fin de disminuir también los efectos adversos que tienen los agrotóxicos en la salud de la población, debido a su alta persistencia en suelo (Bapat et al., 2016).

En estos términos hay variada bibliografía que muestra la versatilidad que proponen los sistemas nanoscópicos fáciles de modificar. Existen ejemplos sobre la alta eficacia como adsorbentes de NpAu recubiertas con sílica y modificadas con N-metilimidazol para la remoción de herbicidas de la familia de las sulfonilureas contenidas en muestras acuosas (Lerma-García et al., 2013). También se usan NpSiO_2 co-recubiertas, es decir con dos organosilanos diferentes, por ejemplo uno apolar como el metiltrimetoxysilane (M-TMS) y uno polar como el cianopropiltrimetoxisilano (CN-TMS) para la interacción con múltiples agrotóxicos en forma simultánea. El M-TMS facilita la remoción de pesticidas organofosforados como el Diazinon, Malation, Metidation y Clorpirifós, mientras que el CN-TMS ayuda la absorción de pesticidas polares como el Dicrotofos y Metamidofos (Ibrahim et al., 2013).

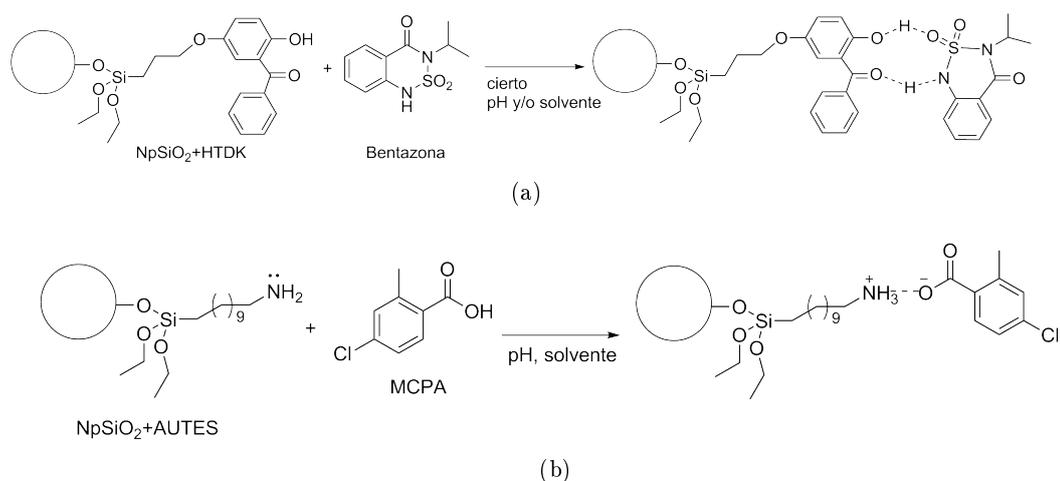


Figura 4.6: Mecanismo de interacción entre pesticidas de interés y NpSiO_2 modificadas.

Inspirados en la bibliografía citada, se propuso trabajar en colaboración con un grupo de la profesora y doctora *Patricia Allegretti*, para la modificación de NpSiO_2 con compuestos que sean capaces de absorber en forma específica dos herbicidas de interés. En la figura 4.6 se muestran las modificaciones realizadas y los posibles mecanismos de interacción con dos pesticidas y con los cuales el grupo de la ciudad de la Plata tenía antecedentes. El *2,2-dióxido de 3-isopropil-1H-2,1,3-benzotiadiazin-4-(3H)-ona* mostrado en la figura 4.6a y conocido como Bentazona® y el ácido *4-cloro-2-metilfenoxi acético* llamado en forma comercial como MCPA. El primero, es un herbicida selectivo ampliamente utilizado en producción de alfalfa, maní, maíz, algunos tipos de porotos, arroz, soja y sorgo. Mientras que el MCPA es también un herbicida sistémico y hormonal utilizado para el control selectivo de malezas de hoja ancha en diversos cultivos. Debido de nuevo a la alta superficie disponible que presentan los sistemas nanocópicos junto a la versatilidad de organosilanos comerciales que existen, la facilidad para funcionalizar las NpSiO_2 y su buena bioaceptación, es que se sintetizaron, modificaron y caracterizaron las partículas y fueron enviadas para completar el estudio con los pesticidas. Los organosilanos empleados se eligieron en función de la posible complementariedad química entre estos y los pesticidas.

NpSiO_2 con información quiral superficial

Otro interesante tópico que se abordó al final de esta tesis, tuvo que ver con usar organosilanos quirales para modificar la superficie de las NpSiO_2 sintetizadas. Las posibilidades de este sistema son muy amplias ya que podría usarse tanto en la separación de enantiómeros como en la inducción de regioselectividad en una reacción química. En el 2009 *Hee Jung Choi et al.* publicaron un trabajo donde describen el uso de NpSiO_2 con corazón de magnetita modificadas con *(S)* ó *(R)*-*N*-(2,2-dimetil-5-etoxidimetilsililpentanoil)-proline-3,5-dimetil anilina, como se observa en la figura 4.7. Luego las hicieron interaccionar con mezclas racémicas de aminoácidos y las separaron por centrifugación o con un simple imán. Posteriormente evaluaron los excesos enantioméricos y observaron valores similares e incluso mejores que con técnicas sofisticadas de separación ([Choi y Hyun, 2009](#)). Otros ejemplos aparecen en la generación de materiales nanoscópicos quirales capaces de catalizar en forma heterogénea reacciones asimétricas ([Li y Wu, 2014](#)), y es conocido el alto costo que tiene

en la industria farmacéutica conseguir buenos excesos enantioméricos. Por lo que, se trata de incorporar un alto valor agregado a las NpSiO_2 sencillas o incluso a partículas de Silica gel 60, utilizada en cromatografía y diseñar columnas de alta especificidad.

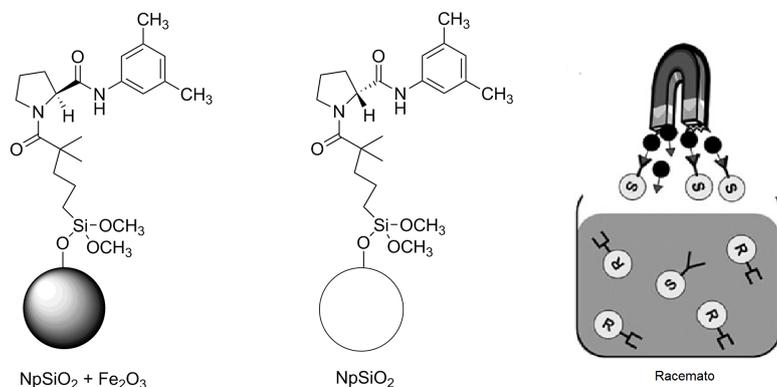


Figura 4.7: Resumen gráfico del trabajo de (Choi y Hyun, 2009).

4.2. Objetivos

En forma general, se planteó desarrollar un método que permita realizar las mismas modificaciones que se realizaron sobre vidrio pero que amplíe las posibilidades de caracterización para evaluar con más detalle las reacciones llevadas a cabo.

Por otra parte, se propuso ampliar la versatilidad del sistema y generar un nuevo soporte que resulte práctico de manipular y fácil de caracterizar.

En particular, se debía sintetizar diferentes tamaños de NpSiO_2 controlando las condiciones de reacción. Modificar y caracterizarlas con carbenos de Fischer siguiendo las técnicas desarrolladas sobre las superficies de vidrio.

Sintetizar NpAu emulando las capacidades de carbenos observadas anteriormente.

Modificar y caracterizar NpSiO_2 con otros tipos de organosilanos que pudieran tener diferentes objetivos, para mostrar la versatilidad del sistema generado.

4.3. Resultados y discusión

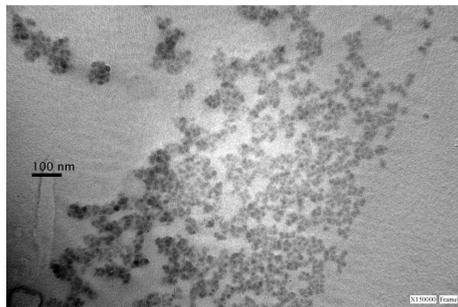
4.3.1. Síntesis de nanopartículas y caracterización

Para la síntesis de NpSiO_2 se siguió la técnica descrita por *Bogush*, levemente modificada con el fin de simplificar el método. En particular, las nanoesferas de sílica se prepararon a partir de una solución saturada de NH_3 en agua, TEOS y etanol como solvente (los detalles experimentales se resumen en la sección 4.4. Como fue descrito más arriba, las

relaciones cuantitativas de los reactivos, determinan el tamaño final de las nanopartículas obtenidas. Por ello, es necesario revisar con precisión las concentraciones de los mismos. En particular, el agua juega un rol fundamental por lo que los autores proponían preparar soluciones de NH_3 anhidro en etanol, lo cual operativamente es bastante complicado y se consigue como máximo una concentración 3 M. Lo importante de esto es que permite agregar cantidades conocidas y exactas de agua que, a los fines del estudio desarrollado por el grupo de investigación citado, resulta muy útil. En vez de eso para la síntesis de estas partículas se usó una solución acuosa saturada de NH_3 la cual fue titulada con HCl , observando una concentración final de 10 M de la cual conociendo la masa y el volumen utilizados, permite deducir la cantidad de H_2O presente. De igual forma, se usó etanol absoluto a fin de incorporar la menor cantidad extra de agua en el medio de reacción y se destiló dos veces el TEOS como proceso de purificación. En la tabla 4.1 se muestran mediante las diferentes entradas las distintas condiciones de reacción probadas y los respectivos tamaños conseguidos en cada caso. Las respectivas imágenes TEM de las muestras analizadas se muestran en la figura 4.8. En todos los casos, se formaron nanopartículas más bien esféricas y con una importante dispersión en los tamaños. En la entrada 1 de la tabla, se observan las condiciones experimentales que permitieron obtener las partículas más pequeñas debido a la utilización de la mitad de las concentraciones más bajas utilizadas por los autores de referencia. Al utilizar esta muestra se complicó mucho su resuspendido debido a la alta tendencia de las partículas a conglomerarse, tal como se observa en la imagen TEM 4.8a. Por estos motivos, se duplicaron todas las concentraciones (entrada 2, tabla 4.1) para obtener partículas más grandes. También se estudió que ocurría con el tamaño si solo se duplicaba la concentración de TEOS (entrada 3) o la concentración de agua (entrada 4). En este último caso, se obtuvieron partículas 9 veces más grandes indicando la importancia de la concentración del H_2O , como es de esperar en toda hidrólisis. Aquellas sintetizadas en las condiciones descriptas en la entrada 3 resultaron las de más fácil manipulación para su posterior modificación, a pesar de la gran dispersión de tamaños. Son resuspendibles en variedad de solventes y fue posible precipitarlas sin demasiado tiempo de centrifugación con buen porcentaje de recuperación (alrededor del 80 %) y por ello fueron elegidas para ser luego modificadas.

Entrada	[TEOS]M	[NH_3]M	[H_2O]M	tamaño \pm dispersión
1	0,09	0,24	1,02	(12 \pm 9)nm
2	0,17	0,50	2,02	(34 \pm 8)nm
3	0,30	0,50	2,00	(0,28 \pm 0,02) μm
4	0,17	0,50	5,00	(0,30 \pm 0,01) μm

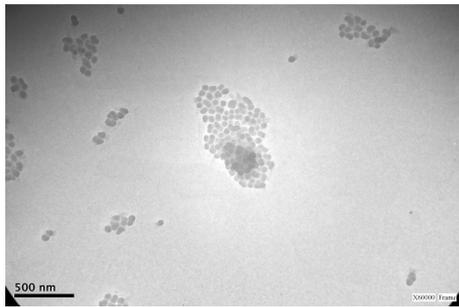
Tabla 4.1: Tabla de diferentes concentraciones de los reactivos y los respectivos tamaños conseguidos para la síntesis de NpSiO_2 .



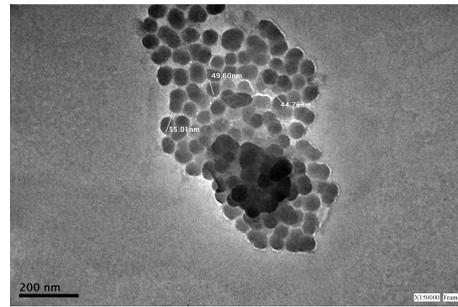
(a) Entrada 1, foto a



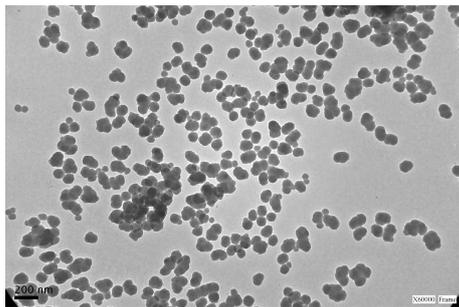
(b) Entrada 1, foto b



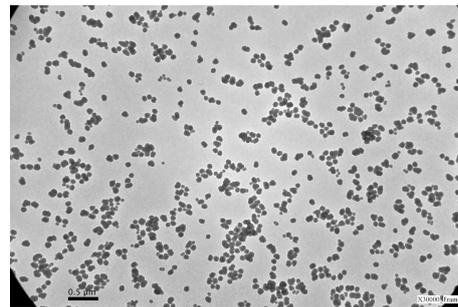
(c) Entrada 2, foto a



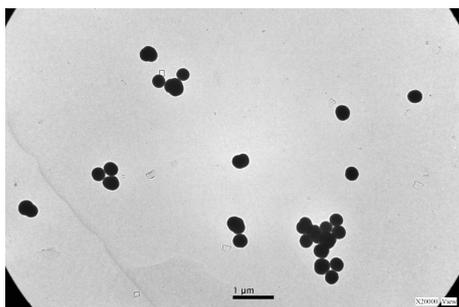
(d) Entrada 2, foto b



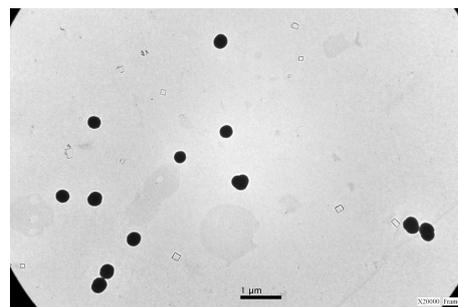
(e) Entrada 3, foto a



(f) Entrada 3, foto b



(g) Entrada 4, foto a



(h) Entrada 4, foto b

Figura 4.8: Imágenes TEM de las diferentes NpSiO_2 sintetizadas. Escalas en cada imagen.

4.3.2. Modificación de nanopartículas: Caracterización

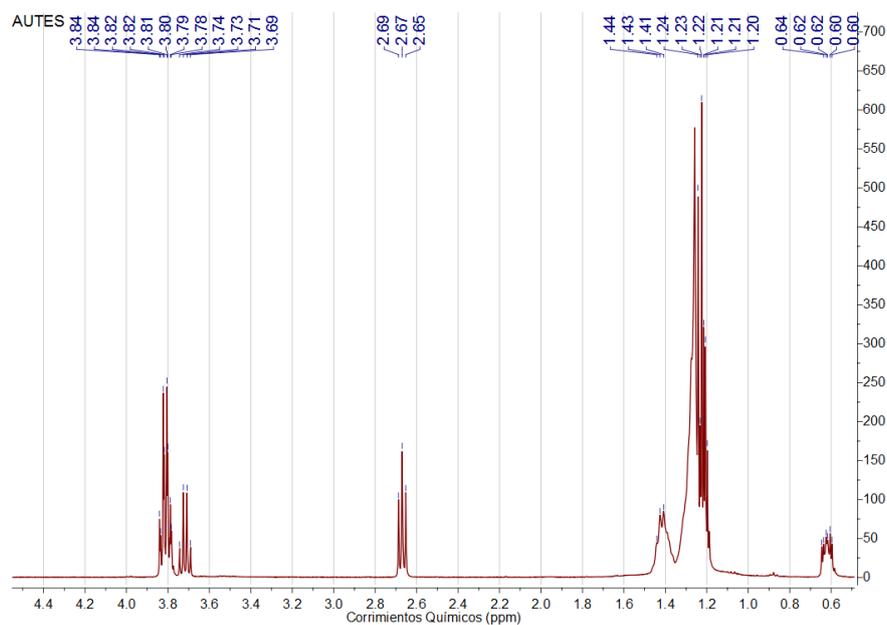
Modificación con organosilano amino terminal y complejos carbenos de Fischer

NpSiO_2 de entre 280 y 300 nm se hicieron reaccionar con AUTES (ya utilizado en la modificación de vidrios, figura 3.5) en tolueno a temperatura ambiente por 4 h y luego se les realizó ^1H -RMN en CDCl_3 . En la figura 4.9a se muestra el espectro de ^1H -RMN del AUTES a modo de control y en la 4.9b el espectro del producto de la reacción de AUTES con las NpSiO_2 las cuales, una vez terminada la reacción fueron lavadas exhaustivamente con etanol y acetona. En la figura 4.10 se muestra la reacción esperada y con números arábigos se señalaron los C a fin de explicar mejor las asignaciones de señales. En primer lugar se estudiaron las señales del AUTES como referencia. A menores corrimientos (entre 0,60 y 0,64 ppm) aparecen un multiplete que se corresponden con los H del C3 del AUTES, seguidos de otro multiplete de gran intensidad relacionados con los H de los carbonos de la cadena alquílica (del C4 al C11) y quizás también alguna impureza de grasas, por lo que la integración de estas señales no es buena. La siguiente señal entre 1,41 y 1,44 ppm se corresponde con los corrimientos típicos de los H unidos a N, y entre 2,65 y 2,69 ppm aparece un triplete que bien podría asignarse a los H unidos al C11 del AUTES, figura 4.10. Por último, las señales mas desapantalladas entre 3,69 y 3,84 ppm, muestran además de la presencia de los H del C1, otro multiplete típico del metileno del etanol, dejando ver cierta descomposición del AUTES. En cuanto al espectro ^1H -RMN de las NpSiO_2 modificadas, fue bastante difícil su adquisición, pero ajustando algunas variables, se consiguió obtener el espectro mostrado en la figura 4.9b. Aquí se observan algunas señales claves, lo que da un indicio de que la modificación fue exitosa. Entre 0,83 y 0,88 ppm aparecen las señales del C1 en el sistema NpSiO_2 -AUTES corrido alrededor de 0,2 ppm, debido quizás a la cercanía con la partícula o cadenas alquílicas donoras de densidad electrónica. Luego las señales alrededor de 1,3 ppm, podrías asignarse a los H de la cadena carbonada del AUTES y 2,04 ppm los H del N. El último pico a 3,17 podría indicar la presencia de restos de etanol sin evaporar. Si bien las asignaciones en este último caso no son muy certeras, aparecen algunas señales que confirman la modificación y la presencia del AUTES, aunque no fue posible cuantificar la cantidad de ligando unido por integración de señales.

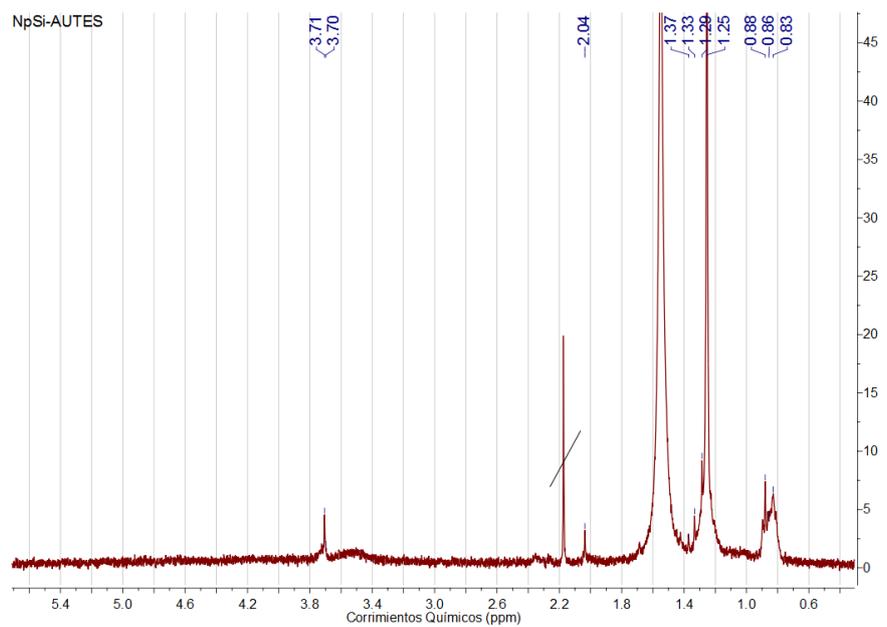
Cuando se realizó la modificación de las mismas NpSiO_2 con BUTMS, se logró observar la presencia de este en la superficie de la partícula, pero por cuestiones experimentales, no se logró observar por ningún método la sustitución del bromo terminal por azida. Como ya fue explicado en otras secciones de esta tesis, para que ocurra la reacción de S_N^2 debe colocarse las NpSiO_2 en solución saturada de NaN_3 (igual metodología que la utilizada para la modificación de vidrios, capítulo 3, sección 3.3.3) por lo que el exceso de azida es arrastrado al precipitar las nanopartículas. Si bien se lavaron reiteradas veces, no se encontró un método que permitiese asignar señales que correspondiesen inequívocamente al producto de reacción propuesto y no al exceso de NaN_3 .

Siguiendo con el objetivo propuesto se trataron las NpSiO_2 modificadas con AUTES (NpSiO_2 -AUTES) con solución de 1-W en AcN a temperatura ambiente. Luego se lavaron reiteradas veces y se resuspendió en CDCl_3 . En la figura 4.11a se muestra el espectro de ^1H -RMN donde se destaca la aparición de una variedad de señales en la zona aromática, lo que sugiere fuertemente la presencia de 1-W en la nanopartícula aunque podría haber

mas de un sistema cíclico e incluso diferentes isómeros. La señal singlete a 5,58 ppm se corresponde con protones vinílicos lo que podría indicar una posible adición de la amina terminal al triple enlace interno de 1-W, pero al mismo tiempo y más en detalle mostrado en la figura 4.11b se observa un doblete a 4,72-4,65 ppm, que podrían ser los H del resto alcoxi del carbeno. Esto confirma que en parte al menos, el grupo alcoxi no ha sido sustituido por el grupo amina, dando respaldo a la idea de que el amino terminal puede haberse adicionado al triple enlace interno de 1-W. Que se trate de un doblete podría sugerir la formación de 2 posibles isómeros, como ya fue sugerido en el capítulo 2. Cabe destacar también la no aparición de la señal del protón acetilénico terminal, por lo que también la adición de la amina podría haber ocurrido en el $C\beta$ del triple enlace terminal. A mayores campos aparecen numerosos multipletes de difícil asignación pero que dejan entre ver la complejización del sistema debido quizás a las cercanías entre las cadenas de AUTES y a la presencia de impurezas.



(a)



(b)

Figura 4.9: Espectros de (a) ^1H -RMN de AUTES puro y de (b) NpSiO_2 modificadas, ambos en CDCl_3 .

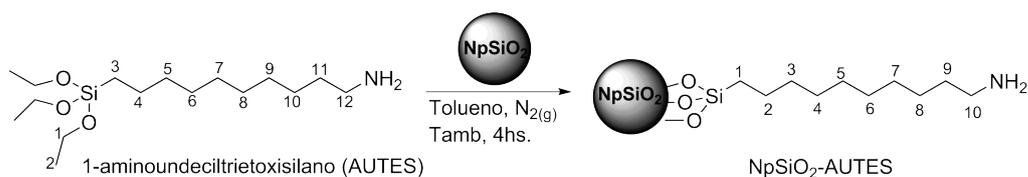
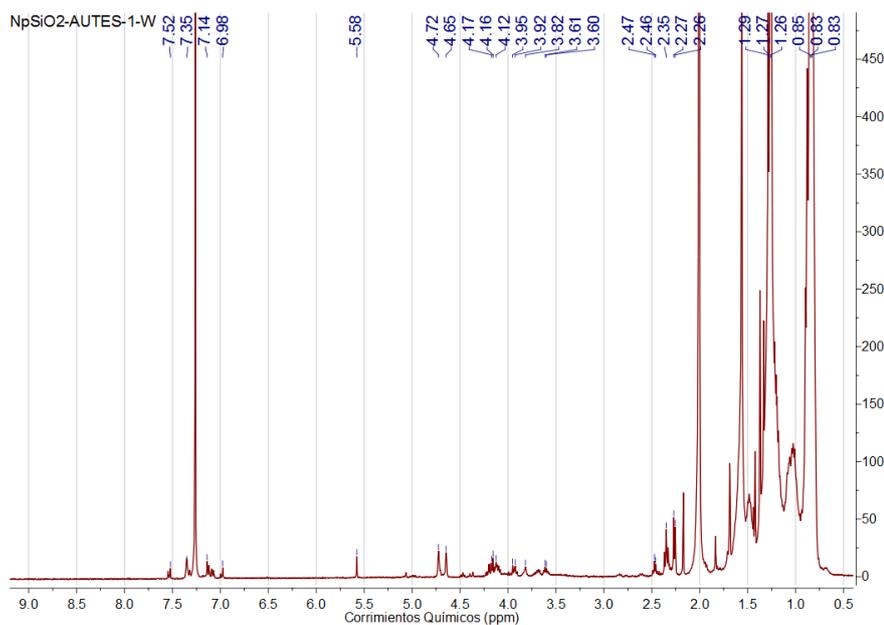
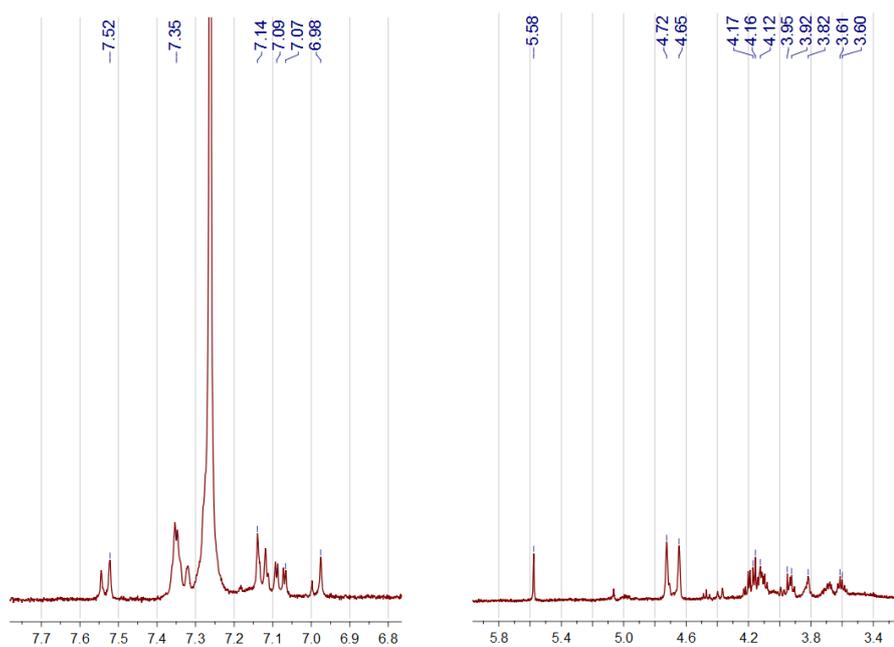


Figura 4.10: Esquema de reacción entre AUTES y NpSiO₂.



(a) Espectro ¹H-RMN de NpSiO₂ modificadas con AUTES y 1-W.



(b) Zonas ampliadas del espectro ¹H-RMN de NpSiO₂ modificadas con AUTES y 1-W.

Figura 4.11: Espectro ¹H-RMN de NpSiO₂ modificadas con 1-W vía amino, ambos en CDCl₃.

Caracterización por FT-IR

Como fue discutido anteriormente, el hecho de modificar NpSiO_2 amplía la posibilidad de técnicas de caracterización con respecto al vidrio y esto incluye el uso de la espectroscopía IR. En particular, se tomó un espectro a las NpSiO_2 sin modificar y al sistema NpSiO_2 -AUTES-1-W a temperatura ambiente, los cuales se muestran en negro y azul, respectivamente en la figura 4.12. En ambos casos se mezcló una muestra conteniendo aproximadamente 10 % en masa de NpSiO_2 con respecto a la masa total obtenida con KBr. La muestra se mortereó para finalmente hacer una pastilla. Las bandas más representativas se corresponden al estiramiento Si-O-Si alrededor de 1100 cm^{-1} , y una banda ancha alrededor de 3400 cm^{-1} asignada al estiramiento Si-OH, típico en Np de este estilo. En esta zona del espectro suelen aparecer también los estiramientos típicos de los compuestos nitrogenados, los cuales quedan ocultos debajo de la banda de OH. La señal a 1928 cm^{-1} , podría pertenecer al estiramiento C-O de los carbonilos ecuatoriales del 1-W como ya fue comentado anteriormente, acompañado de un pequeño hombro a mayores números de onda propio del carbonilo axial, mientras que los estiramientos C-H de los CH_2 , salen todos alrededor de 2900 cm^{-1} . La señal a 1743 cm^{-1} es de difícil asignación ya que no aparece cuando la reacción se realizó en solución sin NpSiO_2 (capítulo 2, sección 2.4.3, figura 2.36)

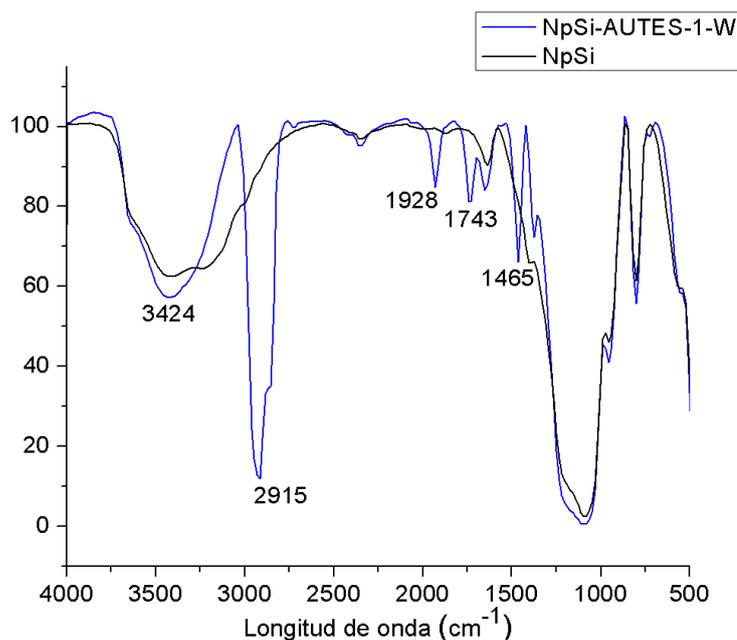


Figura 4.12: Espectros IR de NpSiO_2 en negro y las tratadas con AUTES y 1-W en azul.

4.3.3. Síntesis de NpAu mediadas por NpSiO_2 modificadas

Una vez confirmada la presencia de 1-W en la superficie de la NpSiO_2 , se procedió a usarlas en la reducción de Au(III) a Au(0) . No solo se buscó reproducir lo que se había ob-

tenido sobre la superficie de vidrio, sino también encontrar un método sencillo para decorar NpSiO_2 con NpAu en la superficie y generar un nuevo material precursor del tipo *coreshell* los cuales contienen un material como núcleo y recubierto de otro material diferente. Es conocido que partículas de este tipo tienen un sin fin de aplicaciones principalmente en el campo de la medicina ya que presentan un plasmón a longitudes de onda alta (UV-lejano). Esto permite usarlas como marcadores en la medicina sin interferir con distintos compuestos que sí absorben en el UV-cercano. Para ello, se colocó una resuspensión de las NpSiO_2 -AUTES-1-W en AcN en contacto con una solución 0,25 mM de HAuCl_4 en AcN. La reacción se dejó en agitación suave por 48 hs a temperatura ambiente, atmósfera de N_2 y oscuridad. Al cabo de ese tiempo se tomó una muestra y fue observada por microscopía TEM. Las imágenes obtenidas se muestran en la figura 4.14. En principio aparecen 2 tipos de nanopartículas bien diferentes en cuanto a su contraste, lo cual se relaciona directamente con el material del que estén compuestas, ya que aquellas que estén formadas por un material de mayor densidad desvían mejor los electrones y se observan como puntos más oscuros. Por ello es que es posible decir, que se formaron nanoestructuras de oro. Debido a la influencia de 1-W y ya que es el único posible en oxidarse (y/o sus ligandos carbonilos) es que se señaló al complejo metálico como responsable de la reducción del oro. Además se realizaron controles en donde se colocaron NpSiO_2 con AUTES y sin 1-W y no se observó la aparición de NpAu . Es posible mediante las fotografías TEM observar 2 situaciones diferentes. Una en la que las nanopartículas de oro quedan unidas a la superficie de las NpSiO_2 donde en principio ocurrió la reducción (figura 4.13a) y otra donde las NpAu generadas se desprenden al seno de la solución, como se observa en la figura 4.13b. Al igual que ocurre sobre la superficie de vidrio, se puede observar la formación de NpAu con cierta cristalinidad, sobre todo en la figura 4.13b. Esto puede deberse a la baja concentración de reductor como también a la cinética lenta con la que ocurre la reacción, similar a como sucede en la superficie de vidrio.

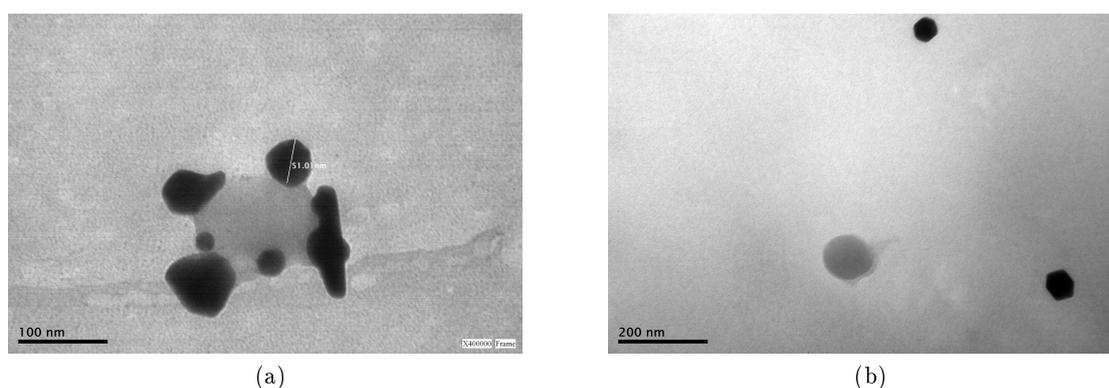


Figura 4.13: Imágenes TEM luego de la reacción de NpSiO_2 -AUTES-1-W y Au(III) .

4.3.4. Modificación superficial de NpSiO_2 con otros organosilanos

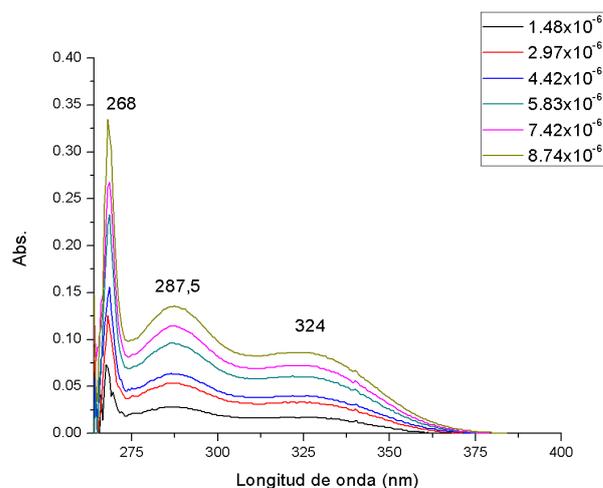
Motivados en trabajar colaborando para un grupo de investigación de la ciudad de La Plata, Buenos Aires, se propuso modificar nanopartículas de sílica con diferentes organosilanos conseguidos comercialmente, como se comentó en la introducción del capítulo.

Dependiendo de la estructura del organosilano a utilizar, existen diferentes posibilidades de caracterización, mientras que la metodología de síntesis es similar para cualquier organosilano que se utilice.

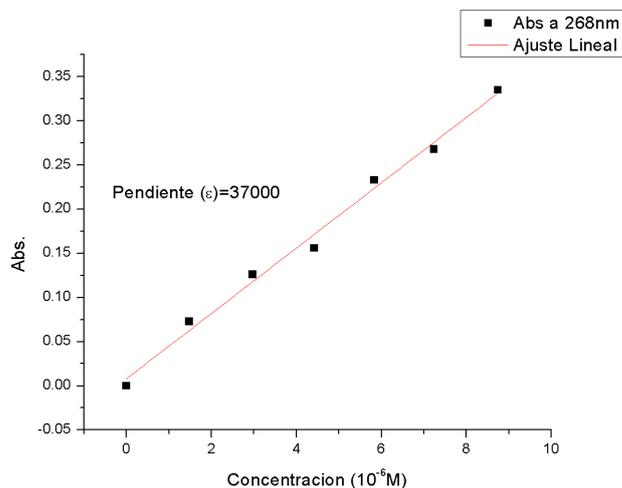
Modificación de NpSiO₂ con HTDK

Se colocaron 1,2708 g de NpSiO₂ secas de aproximadamente 300 nm de diámetro con 150 ml de solución 0,5 mM de *2-hidroxi-4-(3-trietoxisililpropoxi)-difenilcetona* (HTDK, cuya estructura se muestra en la figura 3.4.2) en tolueno a reflujo por 4 h. Debido al espectro de UV-Visible de HTDK presenta 2 máximos de absorbancia, se propuso seguir la reacción de anclaje a las nanopartículas mediante espectrofotometría. La idea era observar como a medida que la reacción entre las NpSiO₂ y HTDK avanzaba disminuía la concentración de difenilcetona en el sobrenadante de reacción. Para ello se realizó en primer lugar una curva de calibración de HTDK sin NpSiO₂ a diferentes concentraciones las cuales son del orden en magnitud de lo esperado observar cuando reaccionara con las nanopartículas². En la figura 4.14a se muestran los espectros UV obtenidos para cada concentración preparada y en la figura 4.14b la recta obtenida para el gráfico de absorbancia vs. concentración de HTDK. Luego se realizó la reacción en atmósfera de N₂ colocando el doble de moles de HTDK necesarios para modificar toda la superficie de las NpSiO₂ colocadas. Para evaluar el avance de la reacción se tomaron muestras cada 30 min. de 10 μL de la reacción y se enrasaron en matraces de 10 mL con AcN. Esta solución fue controlada por UV-Visible presentando mucha dispersión, por lo que se centrifugaron a 8000 rpm durante 15 min y luego se filtraron con filtro de HPLC de 0,22 μm. Cuando se volvieron a tomar los espectros UV-Visible del sobrenadante, no fue posible observar una disminución de la absorbancia de HTDK a medida que pasaba el tiempo según se esperaba por lo que la metodología no fue exitosa. A lo largo de todo el experimento fue posible observar un cambio en la solubilidad de las mismas conforme se modificaban, ya que al principio las NpSiO₂ eran poco solubles en tolueno pudiendo verse mucha dispersión de luz y luego de una hora de reacción era muy difícil lograr que floculen o incluso precipiten aun centrifugando. Esto evidencia que ocurrieron cambios en las superficie de las mismas aunque no haya sido posible cuantificarlo. En caso de conseguir la precipitación, sería muy interesante observar la cinética de modificación de las partículas, ya que no hay bibliografía al respecto. Otra estrategia es seguir la modificación observando el espectro UV de las NpSiO₂ modificadas y lavadas. Cuando se intentó hacer esto se vio mucha dispersión la cual no dejó identificar claramente las bandas características de HTDK. Otra propuesta para continuar este trabajo, es utilizar NpSiO₂ mas grandes u otro solvente en el que aun modificadas, sean menos solubles. Otra opción, es cambiar el solvente de la dilución, para ayudar el precipitado y dejar el sobrenadante lo mas limpio posible de NpSiO₂.

²Para conocer la concentración de HTDK necesaria para modificar toda la superficie de las NpSi₂, es necesario conocer el área expuesta de las mismas por gramo de nanopartículas utilizado. Estas cuentas se explican a continuación en el texto.



(a) Espectros UV-Visibles de HTDK a diferentes concentraciones.



(b) Curva de calibración.

Figura 4.14: Estudio por UV-Visible de $NpSiO_2$ modificadas con HTDK.

Por otra parte, fue necesario hacer cálculos estimativos de la concentración de HTDK que se consumiría una vez silanizadas todas las partículas y para ello resultó necesario e importante saber cuánta es el área expuesta por gramo de partícula. En primer lugar, se supusieron todas nanoesferas de 100 nm de radio promedio y con las ecuaciones 4.1 del área y volumen de una esfera, se estimaron estos parámetros, arrojando los valores mostrados en la ecuaciones 4.1 y 4.2, respectivamente.

$$A_{NpSiO_2} = 4\pi(100nm)^2 = 125663,7nm^2 \quad (4.1)$$

$$V_{NpSiO_2} = \frac{4}{3}\pi(100nm)^3 = 4188790nm^3 \equiv 4,1910^{-15}cm^3. \quad (4.2)$$

Luego es necesario relacionar dichos parámetros con la densidad de las $NpSiO_2$ pre-

viamente reportada por los autores de su síntesis (Bogush et al., 1988), siendo esta de $\delta = 1,8 \frac{g}{cm^3}$.

Como se conoce el volumen en cm^3 y la densidad de cada $NpSiO_2$, despejando³ se puede obtener la masa de cada $NpSiO_2$. Con los datos hasta aquí obtenidos, resulta que cada una pesa $7,6 \times 10^{-15} g$.

Teniendo la masa total y la masa de de cada $NpSiO_2$, se puede calcular la cantidad de partículas. Así, se obtiene que hay $1,94 \times 10^{14}$ $NpSiO_2$ ó $3,22 \times 10^{-10}$ moles en el balón de reacción. Si en cambio la relación se realiza por gramo, se obtiene que hay $1,3 \times 10^{14}$ partículas de $NpSiO_2$ en 1 gramo pesado, que al multiplicarla por el área de cada una y pasándolo a m^2 , se obtiene que el **área expuesta por gramos de $NpSiO_2$** es igual a $16,4 m^2/g$.

Otra cuestión que aparece como necesaria es definir el área efectiva (A_{eff}) ocupada por una molécula de organosilano. Para lo cual fue preciso utilizar el área del círculo el cual estará definido por el triángulo equilátero circunscrito que definen los tres oxígenos del resto etoxi del organosilano (2,7 Å), como se esquematiza en la figura 4.15.

Esta suposición es válida, siempre y cuando reaccionen los tres oxígenos con la superficie reactiva. En la misma imagen se define o , como centro del círculo y del triángulo equilátero y r representa el radio de la circunferencia que a su vez genera 3 triángulos isósceles cuyos lados son bisectrices del ángulo que genera. Si extendemos las transversales, es decir le sumamos el segmento marcado como x , obtenemos las alturas del triángulo equilátero, y por ende podemos conocer su medida deducida del teorema de pitágoras de la ecuación 4.3 usando como radio la distancia entre los oxígenos del resto etoxi o metoxi del organosilano:

$$(2,7 \text{ \AA})^2 = (x + y)^2, 7 \text{ \AA} / 2^2 \quad (4.3)$$

Dichas distancias interatómicas, fueron extraídas de bibliografía con los valores dados en la figura 4.15, permitiendo calcular un A_{eff} de $0,125 nm^2$. Si se divide el área de cada $NpSiO_2$ por este número, se obtiene que aproximadamente entran 160000 moléculas de organosilano por partícula, lo que corresponde a $2,5 \times 10^{-19}$ moles. Si se multiplica este valor por la cantidad de partículas en la masa pesada (1,2708 g), se establece que se necesitan $3,104 \times 10^{19}$ moléculas de silano ó $5,1 \times 10^{-5}$ moles, para modificar completamente las nanoesferas. Nótese que para realizar la reacción entre $NpSiO_2$ y HTDK, la concentración utilizada de este último fue de 0,5 mM muy por encima de la necesaria, como una aproximación.

Si bien estos cálculos son estimativos y no contemplan el total de situaciones que pueden darse, permite usar concentraciones de los reactivos mas cercanas a las necesarias. Cabe decir que existen técnicas específicas para medir el área superficial, especialmente aquella que es capaz de cuantificar adsorción física de gases no reactivos como N_2 , CO_2 o argón, sobre la capa mas externa de la partícula. La teoría de *Brunauer-Emmett-Teller* (BET) pretende explicar como las moléculas de gas interaccionan sobre las partículas mediante una extensión de la teoría de Langmuir y sirve como base de la técnica de medición con en el mismo nombre. Un reciente reporte (Ji et al., 2017) en el que usan el método de

³Para ello es necesario pasar del volumen en nm^3 a cm^3 siendo $1 cm^3 = 1 \times 10^{21} nm^3$.

Stöber et. al para la síntesis de NpSiO_2 de 8 nm de radio promedio determinan mediante BET un área superficial de $199 \text{ m}^2/\text{g}$, mientras que si se calcula con las ecuaciones arriba utilizadas, se obtiene un área de $208 \text{ m}^2/\text{g}$. Esto muestra que el cálculo estimado arriba es un dato valioso y relativamente exacto para NpSiO_2 no porosas (o de baja porosidad) y sintetizadas por el método descrito.

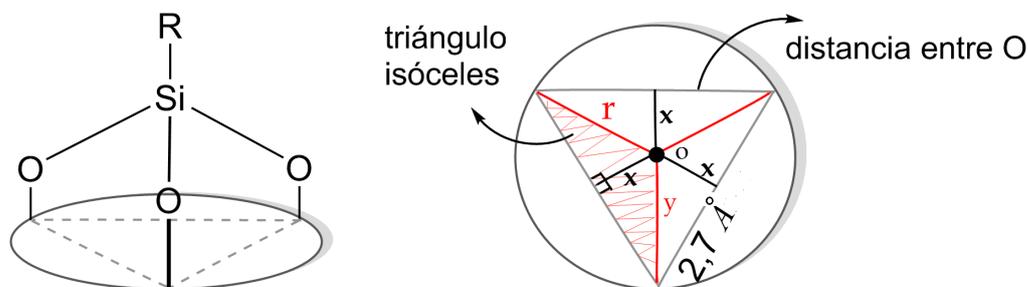


Figura 4.15: Triángulo circunscrito en el área efectiva ocupada por molécula de organosilano.

Modificación de NpSiO_2 y vidrios con organosilano quiral

Motivados por trabajos de investigación previos (Choi y Hyun, 2009) se propuso usar organosilanos enantioméricamente puros para modificar tanto NpSiO_2 como superficies de vidrio, que permitieran obtener sólidos con una superficie quiral que podría llegar a ser selectiva a ciertos enantiómeros presentes en mezclas racémicas o que contengan mezclas de isómeros. El organosilano comercialmente obtenido y usado para modificar dichas superficies fue el (*S*)-*N*-1-feniletíl-*N'*-tri-etoxisilil-propilurea, el cual es quiral (mostrado en la figura 4.16). La metodología fue similar a la previamente comentada. Una solución 0,25 % P/V del organosilano quiral S fue preparada en tolueno anhidro y se colocó a reflujo con NpSiO_2 de aproximadamente 200 nm de diámetro. La misma solución se utilizó para modificar los vidrios previamente activados con piraña, y se dejaron en contacto por 48 hs en atmósfera de N_2 .

A las NpSiO_2 modificadas se les realizó análisis termogravimétrico o TGA en aire y en atmósfera de N_2 observando en ambos casos curvas con similares perfiles de pérdida de masa, por lo que solo se mostrarán aquellos tomados en aire. En todos los casos se barrió desde 20°C a 800°C con una velocidad de $10^\circ\text{C}/\text{min}$ obteniéndose los termogramas y sus primeras derivadas mostrados en la figura 4.17.

Las masas iniciales colocadas de cada muestra fueron para las NpSiO_2 sin modificar fue $m_{\text{NpSiO}_2} = 5,1077 \text{ mg}$ y para las nanopartículas silanizadas $m_{\text{NpSiO}_2\text{quiralS}} = 4,999 \text{ mg}$. Lo primero que surge de observar los resultados del TGA es que tanto las NpSiO_2 modificadas como las sin modificar sufren porcentajes de pérdidas de masa muy similares lo que podría indicar que no hubo proceso de silanización. Sin embargo, numerosos reportes bibliográficos afirman que cuando nanopartículas de este tipo son calentadas hasta los 200°C aparecen pérdidas de masa relacionadas casi exclusivamente al agua fisio-adsorbida y/o ocluida en la Np y solventes. Por encima de esta temperatura comienza la combustión de restos de compuestos orgánicos, que pueden ser impurezas de la NpSiO_2 o relacionarse al organosilano.

lano con el que fueron modificadas. Teniendo esto en cuenta, surge de la observación del TGA de la figura 4.17a y su derivada, figura 4.17b es que las NpSiO_2 sin modificar pierden casi toda su masa antes de los 200°C (un 8,6 % de la pérdida total) y no así las silanizadas cuyo TGA se muestra en la figura 4.17c y 4.17d dejando ver una pérdida de algún solvente alrededor de los 56°C por lo que se deduce que las primeras contenían mayor porcentaje de agua. Siguiendo la bibliografía citada y respetando la metodología ahí desarrollada, los cálculos de la posible masa de organosilano anclada a la NpSi_2 se hará teniendo en cuenta solo lo que ocurre desde los 200°C .

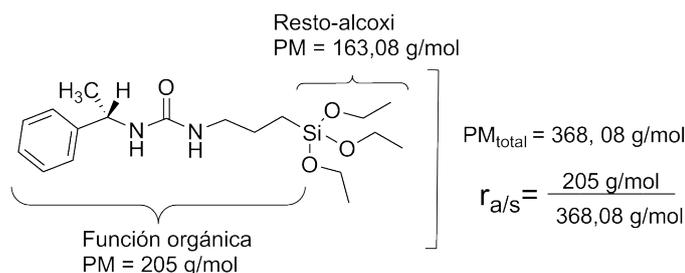


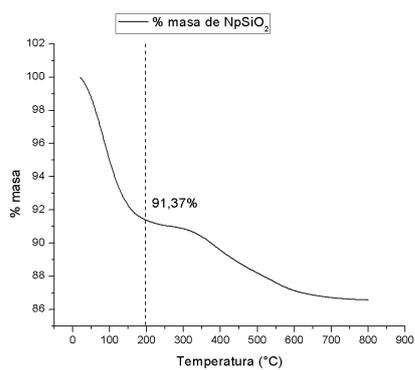
Figura 4.16: Esquema del organosilano quiral S y determinación de $r_{a/s}$.

En un trabajo reciente (Ji et al., 2017) fue reportada una metodología que permite mediante datos de TGA, calcular el porcentaje relativo de moles de silano anclados a las NpSiO_2 , definido como $M_s\%$. Para ello se aplica la ecuación 4.4 donde PM_{silano} y $PM_{\text{sílica}}$ son los pesos moleculares del silano y de la sílica respectivamente y $r_{a/s}$ es definido como la relación entre el peso molecular de la cadena alquílica (o cola) del resto etoxi del organosilano. Por ultimo se define Δm como la diferencia de masa que arroja el TGA entre $200\text{-}800^\circ\text{C}$ dividida la masa total inicial, entonces así es posible escribir.

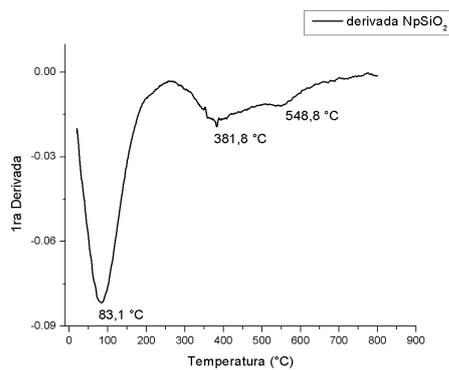
$$M_s\% = \frac{1}{1 + \frac{PM_{\text{silano}}}{PM_{\text{sílica}}} (r_{a/s} - 1)} \quad (4.4)$$

Si se parte de la definición de $M_s\%$ como la relación de moles de silano sobre moles totales, es decir de sílica mas de silano, mediante algunos artilugios matemáticos se llega a la ecuación 4.4. Luego con cálculos sencillos y con la sola suposición de que toda la cola del silano es quemada entre 200 y 800°C es posible calcular $r_{a/s} = \frac{205 \text{ g/mol}}{368,08 \text{ g/mol}} = 0,56$ del silano quiral S (con los datos tomados de la figura 4.16) y Δm relativo a la masa inicial observando las pérdidas de masa correspondientes a la cola del silano y restando las pérdidas de masa que ocurren en la NpSiO_2 sin modificar entonces, $\Delta m = \frac{0,1733 \text{ mg}}{4,9996 \text{ mg}} = 0,035$. Con todos estos valores, finalmente se obtiene un relación de moles de $M_s\% = 1,1\%$. Teniendo en cuenta que el área superficial calculada en forma relativa es de $16,4 \text{ m}^2/\text{g}$ y suponiendo que por cada cola que se quema hay una molécula de silano, se calculó una densidad de moles de silano por m^2 de $1,03 \cdot 10^{-5}$.

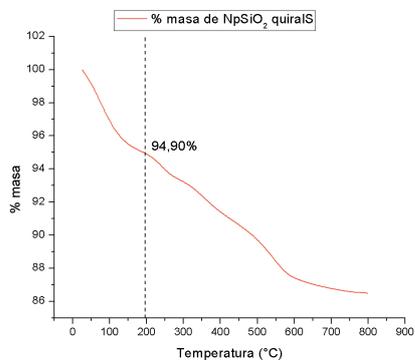
Por otra parte, se repitió el procedimiento de modificación de NpSiO_2 pero sobre superficies de vidrio previamente activadas. Para ello, se dejaron en solución de organosilano quiral S $0,01\%$ v/v en tolueno anhidro por 24 hs, se lavaron y se dejaron secar en estufa. Posteriormente se midió potencial Z o carga superficial del sólido. El potencial Z en gene-



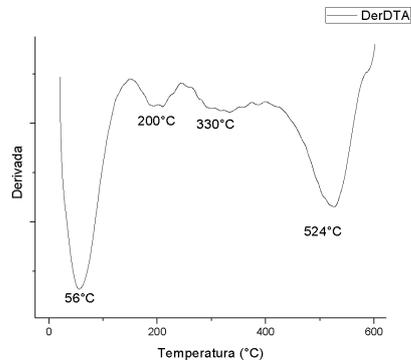
(a) Termograma de muestras de NpSiO_2 sin modificar.



(b) 1ra derivada del termograma (a).



(c) Termograma de muestras de NpSiO_2 modificadas con quiral S.



(d) 1ra derivada del termograma (c).

Figura 4.17: Estudio por TGA de NpSiO_2 modificadas y sin modificar.

ral es una medida de la magnitud de la repulsión o atracción entre partículas y su medida proporciona una idea detallada de los mecanismos de dispersión y la estabilidad que ocurren en la interfase. Si bien la forma más común de medir potencial Z es de suspensiones coloidales, existen arreglos que permiten medir también la interacción electrostática entre una superficie sólida y una solución. Principalmente lo que se obtiene es una medida de la carga superficial del sólido y provee además información sobre la funcionalización que pueda contener.

En la figura 4.18 se muestra el gráfico de potencial en mV vs pH para el vidrio sin tratar y para el vidrio modificado con quiral S. Lo primero que surge es el diferente perfil de las curvas, lo que indica diferente comportamiento tal cual se espera. Los grupos funcionales incorporados a la superficie, presentan afinidad ácido base ya sea mediante el N y/o el grupo carbonilo ya que ambos aceptan un protón a partir de sus electrones no enlazantes disponibles. Por lo que es razonable que a medida que disminuye el pH aumente la carga superficial tal cual ocurre. Otro parámetro importante se desprende de la raíz del ajuste lineal de los puntos medidos llamado punto isoelectrónico, el cual revela que la carga superficial es cero a pH 4,1. Este punto no se alcanza cuando la superficie no está tratada, pero puede ser deducida del ajuste lo que debería ocurrir a un pH= 1,22. Esto puede relacionarse a la dificultad de protonar los grupos OH de la superficie y no así la urea aparentemente anclada.

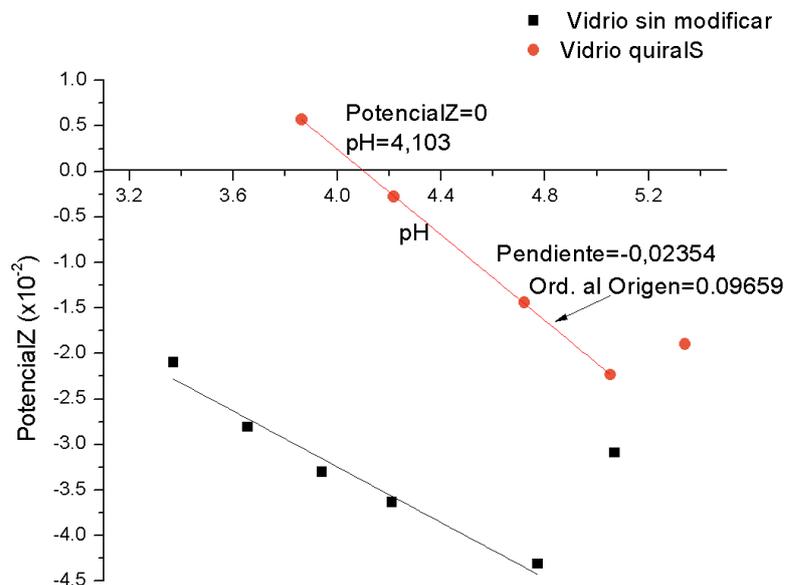


Figura 4.18: Potencial Z de vidrios sin modificar y vidrios tratados con organosilano quiral S.

4.4. Materiales y métodos

En cuanto a la síntesis de NpSiO_2 , se usó TEOS 98 % Aldrich (tetraetilortosilicato) y etanol anhidro 99 % comercial, como fue recibido. Mientras que la solución de NH_4OH se preparó en el laboratorio, saturando agua ultrapura con NH_3 gaseoso. Para la modificación de las superficies de NpSiO_2 , se colocaron 1,2708 g secas sin purificar y no fueron activadas previamente debido a la dificultad que se genera para luego separar la piraña de las NpSiO_2 . En caso de que se quisiese hacer, se debería desarrollar una metodología alternativa.

Todas las reacciones de modificación superficial de las Np con organosilanos se hicieron en atmósfera de N_2 a fin de mantener la integridad del silanado, y todos los solventes utilizados fueron anhidrados, ya sea por destilación sobre sodio metálico o con tamices moleculares. Los lavados de las NpSiO_2 , se realizaron siempre primero con el solvente de reacción limpio en donde se dejaron sonicando por 10 min. Luego se centrifugaron (8000 rpm durante 10 min) y se resuspendió el pelet conseguido en etanol. Se repitió el procedimiento de sonicación/centrifugación dos veces más, para por último ser resuspendidas en acetona. Nuevamente se sonicaron y centrifugaron 3 veces y se dejaron secar en estufa por 24 h. Este procedimiento de lavado fue utilizado luego de todas las modificaciones realizadas. La morfología y tamaño medio de las NpSiO_2 se observó mediante Microscopía de transmisión de electrones (TEM) marca *JEOL JEM EX 1220* y un haz de electrones de 80 kV. Varias gotas de la suspensión NpSiO_2 fueron colocadas en una rejilla de cobre de malla 200 cubierta con una película de *Formvar*.

4.5. Conclusiones parciales, generales y proyecciones

Se consiguió sintetizar NpSiO_2 de diferentes diámetros simplificando en términos experimentales métodos descritos con anterioridad. Incluso se obtuvieron tamaños menores a los informados en bibliografía.

Además se logró incorporar mediante síntesis en sólido 1-W vía amino y se observó por ^1H -RMN detalles en cuanto al sitio de unión específico que no había sido observado antes. Al igual que ocurrió en superficies de vidrio, se consiguió obtener NpAu sintetizadas mediante la oxidación del carbeno de Fischer anclado. Debido al tipo de NpAu observadas por TEM, se propone una cinética lenta de formación de las mismas. En cuanto a las modificaciones que se realizaron sobre el final de la tesis, si bien no fue posible completar la aplicación de las NpSiO_2 obtenidas, si se consiguió en forma parcial realizar su caracterización, confirmando en todos los casos la incorporación de las moléculas deseadas. Esto sin duda abre un sin fin de posibles modificaciones con un gran campo de aplicación.

En cuanto a las conclusiones generales que se desprenden de esta tesis se destacan las que se describen a continuación.

Cabe aclarar que el tema elegido fue absolutamente novedoso y original en el grupo de trabajo. Todas las condiciones de trabajo debieron ser ajustadas para conseguir resultados reproducibles y confiables. Las numerosas y variadas técnicas utilizadas durante la misma deja ver lo valioso de la formación adquirida durante el desarrollo del doctorado.

En cuanto a las reacciones en solución, se consiguió mediante un método con características sustentables (sin solvente) conseguir una reacción regioselectiva entre 1-W y AU que, por métodos tradicionales daba mezclas de productos sin funcionabilidad carbena. También se demostró que 1-W frente a aminas se comporta diferente a otros carbonos sencillos que solo dan sustitución sobre el carbono carbénico, ya que también se obtiene durante la reacción a temperatura ambiente, productos de adición al triple enlace interno de 1-W. En este campo queda mucho para explorar, ya que este tipo de carbonos presenta una reactividad diferente a los presentados en bibliografía. La cercanía entre el resto metálico y el triple enlace le confiere una particularidad muy interesante de estudiar, y más aun si se tiene doble funcionalidad carbena presente en la misma molécula (2-W y 2-Cr). Además, sería interesante estudiar las diferentes reactividades que le confieren los metales W y Cr, es decir como afectan estos a los productos obtenidos en reacciones de cicloadición, o sustitución bimolecular.

En cuanto a las reacciones en superficies fue desarrollado un método fácil y práctico para la modificación superficial de vidrio y por dos métodos (vía amino y vía cicloadición) se consiguió anclar 1-W. Además fue posible generar NpsAu por reducción de Au(III) *in situ* por parte del metal W. Sería interesante ver si es posible anclar 1-Cr y si se producen o no NpsAu por oxidación del metal. Si bien se probó en vano conseguir Nps de otros metales e incluso hubo indicios de la formación de NpAg, resultaría interesante ajustar las condiciones ya que el potencial de oxidación de W así lo permite. Observar que ocurre si se tiene 2-W anclado es otro desafío alentador para ser desarrollado.

Luego, fue posible ver cambios en los espectros UV-Visibles cuando estos vidrios funcionalizados eran colocados en una solución de tritona. En este punto queda una vasta caracterización para entender mejor el sistema que permita por ejemplo llevar las concentraciones de TTDOD al mínimo perceptible por otras técnicas analíticas y desafiar así los límites de detección de estos compuestos.

Por último se consiguió poner a punto otra técnica de alta relevancia que permite anclar variedad de organosilanos a NpSiO₂ las cuales resultan muy interesantes de estudiar. Caracterización por RMN de sólidos e incluso XPS de las nano, serían mediciones que permitirían profundizar el entendimiento del sistema para poder manipularlo. Anclar 1-W a las NpSiO₂ permitió obtener luego NpsAu, con un método nuevo y sencillo. Ajustar las condiciones para que las NpsAu generadas queden rodeando la NpSiO₂ sería de gran interés debido a las aplicaciones de este tipo de coreshells.

Bibliografía



Y así, del mucho leer y del poco dormir, se le secó el cerebro de manera que vino a perder el juicio.

Miguel de Cervantes Saavedra

- ADAMS, H., CHUNG, L.-M., MORRIS, M. J. y WRIGHT, P. J. A convenient route to 4-mercapto-1, 2-dithiole-3-thiones from terminal alkynes. *Tetrahedron letters*, vol. 45(41), páginas 7671–7674, 2004.
- AIMAR, M. L., KREIKER, J. y DE ROSSI, R. H. One pot synthesis of 3h-1,2-dithiole-3-thione derivatives from dithiolmalonic esters. *Tetrahedron Letters*, vol. 43(11), páginas 1947–1949, 2002.
- AIMAR, M. L. y ROSSI, R. H. One pot synthesis of 5-alkylthio-3h-1,2-dithiole-3-thiones. *Tetrahedron Letters*, vol. 37(13), páginas 2137–2140, 1996.
- ALBERGA, D., MANGIATORDI, G. F., MOTTA, A., NICOLOTTI, O. y LATTANZI, G. Effects of different self assembled monolayers on thinfilm morphology a combined dft/md simulation protocol. *Langmuir*, vol. 31(39), páginas 10693–10701, 2015.
- ALCAIDE, B., CASARRUBIOS, L., DOMINGUEZ, G. y SIERRA, M. Reactions of group 6 metal carbene complexes with ylides and related dipolar species. *Current Organic Chemistry*, vol. 2(5), páginas 551–574, 1998.
- ALESSI, A., AGNELLO, S., BUSCARINO, G. y GELARDI, F. Raman and IR investigation of silica nanoparticles structure. *Journal of Non Crystalline Solids*, vol. 362, páginas 20–24, 2013.

- ALLEN, G., SORBELLO, F., ALTAVILLA, C., CASTORINA, A. y CILIBERTO, E. Macro, micro and nanoinvestigations on 3 aminopropyltrimethoxysilane self assembly monolayers. *Thin Solid Films*, vol. 483(1-2), páginas 306–311, 2005.
- ALLGAIER, J. y FINKELMANN, H. Anionic polymerization of 4methacryloyloxy2,2,6,6tetramethylpiperidin-1-oxyl and the magnetic properties of the polymer. *Macromolecular Rapid Communications*, vol. 14(5), páginas 267–271, 1993.
- ANDRADA, D. *Complejos carbeno de Fischer. Determinación de la reactividad por métodos experimentales y computacionales*. Tesis Doctoral, 2011, Facultad de Ciencias Químicas-Universidad Nacional de Córdoba. Departamento de Química Orgánica.
- ANDRADA, D. M., GRANADOS, A. M., SOLA, M. y FERNÁNDEZ, I. Dft study of thermal 1, 3-dipolar cycloaddition reactions between alkynyl metal (0) fischer carbene complexes and 3 h-1, 2-dithiole-3-thione derivatives. *Organometallics*, vol. 30(3), páginas 466–476, 2010a.
- ANDRADA, D. M., JIMENEZHALLA, J. O. C. y SOLA, M. Mechanism of the aminolysis of fischer alkoxy and thiocarbene complexes: A dft study. *The Journal of organic chemistry*, vol. 75(17), páginas 5821–5836, 2010b.
- APARICIO, V., GERÓNIMO, E. D., GUIJARRO, K. H., PÉREZ, D., PORTOCARRERO, R. y VIDAL, C. *Los plaguicidas agregados al suelo y su destino en el ambiente*. INTA, Instituto Nacional de Tecnologías Agropecuarias, 2015.
- ARKLES, B. Tailoring surfaces with silanes. *Chemtech*, vol. 7(12), páginas 766–778, 1977.
- AUER, S. y FRENKEL, D. Prediction of absolute crystal nucleation rate in hard sphere colloids. *Nature*, vol. 409(6823), páginas 1020–1023, 2001.
- AUMANN, R. y HINTERDING, P. Organische synthesen mit Übergangsmetall complex. β 1-aminovinylcarben komplexe und (alkinyl)aminocarben komplexe von chrom und wolfram. stereochemie und isomerisierung. *Chemische Berichte*, vol. 126(2), páginas 421–427, 1993.
- AUMANN, R., SCHRÖDER, J. y HEINEN, H. Organische synthesen mit Übergangsmetall-komplexen. thioenolether durch insertion von alkinen in mc-bindungen von thiocarben-komplexen und liganden-abspaltung an kieselgel. *European Journal of Inorganic Chemistry*, vol. 123(6), páginas 1369–1374, 1990.
- BADRUDDOZA, A. Z. M., RAHMAN, M. T., GHOSH, S., HOSSAIN, M. Z., SHI, J., HIDAJAT, K. y UDDIN, M. S. β -cyclodextrin conjugated magnetic, fluorescent silica coreshell nanoparticles for biomedical applications. *Carbohydrate polymers*, vol. 95(1), páginas 449–457, 2013.
- BAEZA, B., CASARRUBIOS, L., RAMÍREZ LÓPEZ, P., GOMEZ GALLEGO, M. y SIERRA, M. A. A copper catalyzed azide alkyne cycloaddition approach to the synthesis of bimetallic chromium(0) Fischer carbene complexes. *Organometallics*, vol. 28(4), páginas 956–959, 2009.

- BAGHDACHI, J. *Smart Coatings*, capítulo 2, páginas 3–24, 2009.
- BAI, C. y LIU, M. Implantation of nanomaterials and nanostructures on surface and their applications. *Nano Today*, vol. 7(4), páginas 258–281, 2012.
- BANICA, F. G. *Chemical Sensors and Biosensors Fundamentals and Applications*. John Wiley & Sons, Ltd, 2012.
- BAPAT, G., LABADE, C., CHAUDHARI, A. y ZINJARDE, S. Silica nanoparticle based techniques for extraction, detection, and degradation of pesticides. *Advances in colloid and interface science*, vol. 237, páginas 1–14, 2016.
- BARLUENGA, J., DE PRADO ANA, SANTAMARIA, J. y TOMAS, M. Polymer bound fischer tungsten carbene complexes synthesis and reactivity. *Organometallics*, vol. 24(15), páginas 3614–3617, 2005.
- BEGANSKIENĖ, A., SIRUTKAITIS, V., KURTINAITIENĖ, M., JUŠKĖNAS, R. y KAREIVA, A. Ftir, tem and nmr investigations of stöber silica nanoparticles. *Mater Sci (Medžiagotyra)*, vol. 10, páginas 287–290, 2004.
- BELL, A. T. The impact of nanoscience on heterogeneous catalysis. *Science*, vol. 299(5613), páginas 1688–1691, 2003.
- BERNASCONI, C. y SUN, W. Physical organic chemistry of transition metal carbene complexes. kinetic and thermodynamic acidities of alkoxyalkylcarbene pentacarbonyl complexes of Cr, Mo, and W in aqueous acetonitrile. dependence on metal, alkyl group, and alkoxy group. *Organometallics*, vol. 16(9), páginas 1926–1932, 1997.
- BERNASCONI, C. F. The physical organic chemistry of fischer carbene complexes. *Advances in Physical Organic Chemistry*, vol. 37, páginas 137–237, 2002.
- BLITZ, J. P. y LITTLE, C. B. *Fundamental and applied aspects of chemically modified surfaces*. Elsevier, 1999.
- BOGUSH, G., TRACY, M. y ZUKOSKI, C. Preparation of monodisperse silica particles: control of size and mass fraction. *Journal of non-crystalline solids*, vol. 104(1), páginas 95–106, 1988.
- BOREN, B. C., NARAYAN, S., RASMUSSEN, L. K., ZHANG, L., ZHAO, H., LIN, Z., JIA, G. y FOKIN, V. V. Ruthenium catalyzed azide alkyne cycloaddition: scope and mechanism. *Journal of the American Chemical Society*, vol. 130(28), páginas 8923–8930, 2008.
- BRATERMAN, P. S. *Metal carbonyl spectra*. Academic Press, 1975.
- BROOKHART, M., TUCKER, J. R. y HUSK, G. R. Synthesis, spectral characterization and alkylidene-transfer reactions of electrophilic iron carbene complexes. *Journal of the American Chemical Society*, vol. 105(2), páginas 258–264, 1983.
- BURTON, N. C., KENSLER, T. W. y GUILARTE, T. R. In vivo modulation of the parkinsonian phenotype by nrf2. *Neurotoxicology*, vol. 27(6), páginas 1094–1100, 2006.
- CARDIN, D., CETINKAYA, B. y LAPPERT, M. Transition metal carbene complexes. *Chemical Reviews*, vol. 72(5), páginas 545–574, 1972.

- CASEY, C. P. y ANDERSON, R. L. Structure and basicity of anions generated α to the carbene carbon atom of transition metal-carbene complexes. *Journal of the American Chemical Society*, vol. 96(4), páginas 1230–1231, 1974.
- CHAKRABORTY, A., DEY, S., SAWOO, S., ADARSH, N. y SARKAR, A. Regioselective 1,3 dipolar cycloaddition reaction of azides with alkoxy alkynyl fischer carbene complexes. *Organometallics*, vol. 29(23), páginas 6619–6622, 2010.
- CHASTAIN, J., KING, R. C. y MOULDER, J. F. *Handbook of X-ray photoelectron spectroscopy. A reference book of standard spectra for identification and interpretation of XPS data*. Physical Electronics Division, Perkin-Elmer Corporation Eden Prairie, Minnesota, 1992.
- CHEN, H., KOU, X., YANG, Z., NI, W. y WANG, J. Shape and size dependent refractive index sensitivity of gold nanoparticles. *Langmuir*, vol. 24(10), páginas 5233–5237, 2008a.
- CHEN, H., KOU, X., YANG, Z., NI, W. y WANG, J. Shape and size dependent refractive index sensitivity of gold nanoparticles. *Langmuir*, vol. 24(10), páginas 5233–5237, 2008b.
- CHOI, H. J. y HYUN, M. H. Separation of enantiomers with magnetic silica nanoparticles modified by a chiral selector enantioselective fishing. *Chemical Communications*, (42), páginas 6454–6456, 2009.
- CORONADO, E. A. y SCHATZ, G. C. Surface plasmon broadening for arbitrary shape nanoparticles: A geometrical probability approach. *The Journal of Chemical Physics*, vol. 119(7), páginas 3926–3934, 2003.
- DANIELS, M. W. y FRANCIS, L. F. Silane adsorption behavior, microstructure, and properties of glycidoxypropyltrimethoxysilane modified colloidal silica coatings. *Journal of colloid and interface science*, vol. 205(1), páginas 191–200, 1998.
- DEWAR, M. J. S. A molecular orbital theory of organic chemistry. i. general principles. *Journal of the American Chemical Society*, vol. 74(13), páginas 3341–3345, 1952.
- DÍAZ, D. D., FINN, M., SHARPLESS, K. B., FOKIN, V. V. y HAWKER, C. J. *Cicloaddición 1, 3-dipolar de azidas y alquinos. I: Principales aspectos sintéticos.*, vol. 104. 2008.
- DIJKSMAN, A., MARINO-GONZÁLEZ, A., MAIRATA PAYERAS, A., ARENDS, I. W. y SHELDON, R. A. Efficient and selective aerobic oxidation of alcohols into aldehydes and ketones using ruthenium and tempo as the catalytic system. *Journal of the American Chemical Society*, vol. 123(28), páginas 6826–6833, 2001.
- DOTZ, K. H., KOCH, A. y WERNER, M. *Polyfunctional Metal Carbenes for Organic Synthesis*. WileyVCH Verlag GmbH, 2008.
- DOTZ, K. H. y STENDEL, J. Fischer carbene complexes in organic synthesis metal assisted and metaltemplated reactions. *Chemical Reviews*, vol. 109(8), páginas 3227–3274, 2009.
- DUETSCH, M., STEIN, F., MEIJERE, A. D., LACKMANN, R., POHL, E. y HERBST-IRMER, R. Michael adducts of alkynylcarbenepentacarbonylchromium complexes: Formation, stereochemistry, and thermal rearrangement. *Chemische Berichte*, vol. 125(9), páginas 2051–2065, 1992.

- DUTTA, A. y CHATTOPADHYAY, A. Surface and tip enhanced raman spectroscopy at the plasmonic hot spot of a co-ordination complex conjugated gold nanoparticle dimer. *The Journal of Physical Chemistry C*, 2017.
- DUTTA, P., RAY, N., ROY, S., DASGUPTA, A. K., BOULOSSA, O. y SARKAR, A. Covalent immobilization of active lysozyme on si glass surface using alkoxy fischer carbene complex on SAM. *Organic & biomolecular chemistry*, vol. 9(14), páginas 5123–5128, 2011a.
- DUTTA, P., SAWOO, S., RAY, N., BOULOSSA, O. y SARKAR, A. Engineering bioactive surfaces with fischer carbene complex protein a on selfassembled monolayer for antibody sensing. *Bioconjugate chemistry*, vol. 22(6), páginas 1202–1209, 2011b.
- FERHAN, A. R. y KIM, D.-H. Nanoparticle polymer composites on solid substrates for plasmonic sensing applications. *Nano Today*, vol. 11(4), páginas 415–434, 2016.
- FIELDS, E. K. Synthesis of 4-aryl-1, 2-dithiole-3-thiones by reaction of cumenes with sulfur. *Journal of the American Chemical Society*, vol. 77(16), páginas 4255–4257, 1955.
- FISCHER, E. O. y KALDER, H. J. Übergangsmetall carben komplexe. aminolyse einer carben alkoxygruppe und addition an eine dreifachbindung als konkurrenzreaktion umsetzung von phenylacetylenyl(äthoxy)carben pentacarbonyl chrom und wolfram mit dimethylamin. *Journal of Organometallic Chemistry*, vol. 131(1), páginas 57–64, 1977.
- FISCHER, E. O. y KREISSL, F. R. Übergangsmetallcarben komplexe. *Journal of Organometallic Chemistry*, vol. 35(1), páginas C47–C51, 1972.
- FISCHER, E. O. y MAASBOL, A. Zur frage eines wolfram-carbonyl carben-komplexes. *Angewandte Chemie*, vol. 76(14), páginas 645–645, 1964.
- FISCHER, E. O. ET AL. Übergangsmetall-carben-komplexe. umsetzungen von methylmethoxycarben-pentacarbonyl-chrom mit aliphatischen, cycloaliphatischen und aromatischen oximen zu ketimin-pentacarbonyl-chrom komplexen. *Chemische Berichte*, vol. 103(4), páginas 1262–1272, 1970.
- FISCHER, H., KREISSL, F., SCHUBERT, U., HOFMANN, P., DÖTZ, K. y WEISS, K. Transition metal carbene complexes. *Verlag Chemie: Weinheim*, páginas 1986–2004, 1983.
- FRACAROLI, A. M., SILVA, O. F., GRANADOS, A. M. y DE ROSSI, R. H. Study of the interaction of 5-(alkylthio)-3h-1,2-dithiole-3-thiones with β -cyclodextrin. *Arkivoc*, vol. 12, páginas 47–61, 2005.
- FRACAROLI, A. M., SILVA, O. F., GRANADOS, A. M. y DE ROSSI, R. H. 3h-1,2-dithiole-3-thione derivatives as novel solvatochromic dyes. *Journal of Physical Organic Chemistry*, vol. 21(11), páginas 1007–1013, 2008a.
- FRACAROLI, A. M., SILVA, O. F., GRANADOS, A. M. y DE ROSSI, R. H. 3h,1,2-dithiole-3-thione derivatives as novel solvatochromic dyes. *Journal of Physical Organic Chemistry*, vol. 21(11), páginas 1007–1013, 2008b.

- DE FRÉMONT, P., MARION, N. y NOLAN, S. P. Carbenes: Synthesis, properties, and organometallic chemistry. *Coordination chemistry reviews*, vol. 253(7), páginas 862–892, 2009.
- FUJIWARA, K., KASAYA, H. y OGAWA, N. Gold nanoparticle monolayer formation on a chemically modified glass surface. *Analytical Sciences*, vol. 25(2), páginas 241–248, 2009.
- GOLDSTEIN, J., NEWBURY, D., ECHLIN, P., JOY, D., ROMIG, A., LYMAN, C., FIORI, C. y LIFSHIN, E. *Scanning Electron Microscopy and X-Ray Microanalysis: A Text for Biologists, Materials Scientists, and Geologists*. Springer US, 2012. ISBN 9781461304913.
- GOTSCHY, W., VONMETZ, K., LEITNER, A. y AUSSENEGG, F. R. Optical dichroism of lithographically designed silver nanoparticle films. *Opt. Lett.*, vol. 21(15), páginas 1099–1101, 1996.
- GRANADOS, A. M., FRACAROLI, A. M., DE ROSSI, R. H., FUERTES, P. y TORROBA, T. Alkynyl fischer carbene complex as a traceless directing group for the regioselective cycloaddition of dithiolethiones to arylacetylene synthesis of e-dithiafulvene thione and dithioesters. *Chem. Commun.*, páginas 483–485, 2008.
- GRANADOS, A. M., KREIKER, J. y DE ROSSI, R. H. Insertion of fischer carbene complexes into the carbon-carbon bond. ring expansion of a sulfur heterocycle from five to six membered. *Tetrahedron Letters*, vol. 43(45), páginas 8037–8041, 2002.
- GRANADOS, A. M., KREIKER, J., DE ROSSI, R. H., FUERTES, P. y TORROBA, T. Synthesis of 1, 3-dithiin dithioortho esters from the reaction of fischer carbenes and 3 h-1, 2-dithiole-3-thiones. *The Journal of organic chemistry*, vol. 71(2), páginas 808–810, 2006.
- GULINA, L., PCHELKINA, A., NIKOLAEV, K., NAVOLOTSKAYA, D., ERMAKOV, S. y TOLSTOY, V. A brief review on immobilization of gold nanoparticles on inorganic surfaces and successive ionic layer deposition. *Reviews on Advanced Materials Science*, vol. 44(1), páginas 46–53, 2016. Cited By 0.
- GUO, X. Surface plasmon resonance based biosensor technique: a review. *Journal of biophotonics*, vol. 5(7), páginas 483–501, 2012.
- HAENSCH, C., HOEPPENER, S. y SCHUBERT, U. Chemical modification of self assembled silane based monolayers by surface reactions. *Chemical Society Reviews*, vol. 39(6), páginas 2323–2334, 2010.
- HARTLAND, G. V. Optical studies of dynamics in noble metal nanostructures. *Chemical Reviews*, vol. 111(6), páginas 3858–3887, 2011.
- HIMO, F., LOVELL, T., HILGRAF, R., ROSTOVTSSEV, V. V., NOODLEMAN, L., SHARPLESS, K. B. y FOKIN, V. V. Copper(I) catalyzed synthesis of azoles. DFT study predicts unprecedented reactivity and intermediates. *Journal of the American Chemical Society*, vol. 127(1), páginas 210–216, 2005.
- IBRAHIM, W. W., ISMAIL, W. W. y SANAGI, M. Selective and simultaneous solid phase extraction of polar and nonpolar organophosphorus pesticides using sol gel hybrid silica based sorbent. *Journal Teknol (Sci Eng)*, vol. 62, páginas 83–87, 2013.

- IMWINKELRIED, R. y HEGEDUS, L. S. Synthesis of aminocarbenochromium (0) complexes by the reaction of $\text{Na}_2\text{Cr}(\text{CO})_5$ with amides in the presence of trimethylsilyl chloride. *Organometallics*, vol. 7(3), páginas 702–706, 1988.
- INAGI, S., NAKA, K. y CHUJO, Y. Synthesis of polymers containing vinylogous ttf and their charge transfer behavior. vol. 54, página 357. 2005.
- JANA, N. R., GEARHEART, L. y MURPHY, C. J. Wet chemical synthesis of high aspect ratio cylindrical gold nanorods. *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 105(19), páginas 4065–4067, 2001.
- JANA, N. R., GEARHEART, L., OBARE, S. O. y MURPHY, C. J. Anisotropic chemical reactivity of gold spheroids and nanorods. *Langmuir*, vol. 18(3), páginas 922–927, 2002.
- JEANMAIRE, D. L. y DUYNÉ, R. P. V. Surface raman spectroelectrochemistry. *Journal of Electroanalytical Chemistry and Interfacial Electrochemistry*, vol. 84(1), páginas 1–20, 1977.
- JI, T., MA, C., BRISBIN, L., MU, L., ROBERTSON, C. G., DONG, Y. y ZHU, J. Organosilane grafted silica quantitative correlation of microscopic surface characters and macroscopic surface properties. *Applied Surface Science*, vol. 399, páginas 565–572, 2017.
- JIN, Y., KANG, X., SONG, Y., ZHANG, B., CHENG, G., y DONG, S. Controlled nucleation and growth of surface confined gold nanoparticles on a 3 aminopropyltrimethoxysilane modified glass slide. a strategy for spr substrates. *Analytical Chemistry*, vol. 73(13), páginas 2843–2849, 2001.
- JOHNSON, C. J., DUJARDIN, E., DAVIS, S. A., MURPHY, C. J. y MANN, S. Growth and form of gold nanorods prepared by seed-mediated, surfactant-directed synthesis. *J. Mater. Chem.*, vol. 12, páginas 1765–1770, 2002.
- JRADI, K., DANEAULT, C. y CHABOT, B. Chemical surface modification of glass beads for the treatment of paper machine process waters. *Thin Solid Films*, vol. 519(13), páginas 4239–4245, 2011.
- KENSLER, T. W., EGNER, P. A., DOLAN, P. M., GROOPMAN, J. D. y ROEBUCK, B. Mechanism of protection against aflatoxin tumorigenicity in rats fed 5-(2-pyrazinyl)-4-methyl-1, 2-dithiol-3-thione (oltipraz) and related 1, 2-dithiol-3-thiones and 1, 2-dithiol-3-ones. *Cancer research*, vol. 47(16), páginas 4271–4277, 1987.
- KHAN, M., WANG, Q. y FITZPATRICK, M. Atomic force microscopy afm for materials characterization. En *Materials Characterization Using Nondestructive Evaluation Methods* (editado por G. Hübschen, , I. Altpeter, , R. Tschuncky, y H. G. Herrmann), páginas 1–16. Woodhead Publishing, 2016.
- KIND, M. y WÜLL, C. Organic surfaces exposed by self assembled organothiols monolayers. Preparation, characterization, and application. *Progress in Surface Science*, vol. 84(7), páginas 230–278, 2009.
- KLABUNDE, U. y FISCHER, E. O. Two new chromium carbonyl carbene complexes. *Journal of the American Chemical Society*, vol. 89(26), páginas 714–7142, 1967.

- KNEIPP, K., WANG, Y., KNEIPP, H., PERELMAN, L. T., ITZKAN, I., DASARI, R. R. y FELD, M. S. Single molecule detection using surface enhanced raman scattering (sers). *Physical review letters*, vol. 78(9), páginas 1667–1690, 1997.
- KOLB, H. C., FINN, M. G. y SHARPLESS, K. B. Click chemistry diverse chemical function from a few good reactions. *Angewandte Chemie International Ed.*, vol. 40(11), páginas 2004–2021, 2001.
- KREITER, C. Hydrogen-deuterium exchange in alkoxyalkylcarbene-transition metal complexes. *Angewandte Chemie International Ed.*, vol. 7(5), páginas 390–391, 1968.
- LAGE, M. L., MANCHEÑO, M. J., MARTÍNEZ ALVAREZ, R., GÓMEZ-GALLEGO, M., FERNÁNDEZ, I. y SIERRA, M. A. Behavior of group 6 fischer aminocarbene complexes in a supercharged medium: A single electron transfer H atom transfer process. *Organometallics*, vol. 28(9), páginas 2762–2772, 2009.
- LANDIS, P. S. y HAMILTON, L. A. Synthesis and reactions of 4-neopentyl-5-*t*-butyl-1,2-dithiole-3-thione. *The Journal of Organic Chemistry*, vol. 25(10), páginas 1742–1744, 1960.
- LANDMAN, M., PRETORIUS, R., BUITENDACH, B. E., VAN ROOYEN, P. H. y CONRADIE, J. Synthesis, structure, and electrochemistry of fischer alkoxy and aminocarbene complexes of tungsten the use of dft to predict and understand oxidation and reduction potentials. *Organometallics*, vol. 32(19), páginas 5491–5503, 2013.
- LANGMUIR, I. The adsorption of gases on plane surfaces of glass, mica and platinum. *Journal of the American Chemical Society*, vol. 40(9), páginas 1361–1403, 1918.
- LANGMUIR, I. Monolayers on solids. *Journal of the Chemical Society*, páginas 511–543, 1940.
- LANGMUIR, I. y SCHAEFER, V. J. Properties and structure of protein monolayers. *Chemical Reviews*, vol. 24(2), páginas 181–202, 1939.
- LANTERNA, A. E. Tesis Doctoral, 2013.
- LANTERNA, A. E., CORONADO, E. A. y GRANADOS, A. M. When nanoparticle size and molecular geometry matter: Analyzing the degree of surface functionalization of gold nanoparticles with sulfur heterocyclic compounds. *The Journal of Physical Chemistry C*, vol. 116(11), páginas 6520–6529, 2012.
- LANTERNA, A. E., CORONADO, E. A. y GRANADOS, A. M. Synthesis of gold nanoparticles using electron-donating dithiafulvene units. *Tetrahedron Letters*, vol. 56(34), páginas 4871–4876, 2015.
- LE RU, E., BLACKIE, E., MEYER, M. y ETCHEGOIN, P. G. Surface enhanced raman scattering enhancement factors. A comprehensive study. *The Journal of Physical Chemistry C*, vol. 111(37), páginas 13794–13803, 2007.
- LERMA-GARCÍA, M. J., SIMÓ-ALFONSO, E. F., ZOUAGH, M. y RÍOS, Á. Use of gold nanoparticle coated sorbent materials for the selective preconcentration of sulfonylurea herbicides in water samples and determination by capillary liquid chromatography. *Talanta*, vol. 105, páginas 372–378, 2013.

- LERMÉ, J., BAIDA, H., BONNET, C., BROYER, M., COTTANCIN, E., CRUT, A., MAIOLI, P., DEL FATTI, N., VALL/ÉE, F. y PELLARIN, M. Size dependence of the surface plasmon resonance damping in metal nanospheres. *The Journal of Physical Chemistry Letters*, vol. 1(19), páginas 2922–2928, 2010.
- LEWIS, I. y EDWARDS, H. *Handbook of Raman Spectroscopy: From the Research Laboratory to the Process Line*. Practical Spectroscopy. CRC Press, 2001. ISBN 9781420029253.
- LEYDEN, D. E. y COLLINS, W. T. *Silylated Surfaces*, vol. 7. CRC Press, 1980.
- LI, X. y WU, P. Enantioselective hydrogenation catalyzed by chiral nanoporous materials. *Current Organic Chemistry*, vol. 18(10), páginas 1242–1261, 2014.
- LIU, Y., WANG, X., SONG, W. y WANG, G. Synthesis and characterization of silica nanoparticles functionalized with multiple tempo groups and investigation on their oxidation activity. *Polymer Chemistry*, vol. 6(43), páginas 7514–7523, 2015.
- LLINÁS, M. C. y SÁNCHEZ GARCÍA, D. Nanopartículas de sílice: preparación y aplicaciones en biomedicina. *Afinidad*, vol. 71(565), 2014.
- LOZACH, N. y VIALLE, J. The chemistry of the 1, 2-dithiole ring. *The chemistry of organic sulfur compounds*, vol. 2, páginas 257–85, 1966.
- MANDOLI, A. Recent advances in recoverable systems for the copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction (CuAAC). *Molecules*, vol. 21(9), página 1174, 2016.
- MARINI, M., POURABBAS, B., PILATI, F. y FABBRI, P. Functionally modified core shell silica nanoparticles by one pot synthesis. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, vol. 317(1), páginas 473–481, 2008.
- MARTÍNEZ, J. A., VALENZUELA, J., HERNANDEZ-TAMARGO, C. E., CAO-MILÁN, R., HERRERA, J. A., DÍAZ, J. A., FARÍAS, M. H., MIKOSCH, H. y HERNÁNDEZ, M. P. Study of sulfur adlayers on au 111 from basic hydrolysis of piperazine bis dithiocarbamate sodium salt. *Applied Surface Science*, vol. 345, páginas 394–399, 2015.
- MASALOV, V., SUKHININA, N., KUDRENKO, E. y EMELCHENKO, G. Mechanism of formation and nanostructure of stöber silica particles. *Nanotechnology*, vol. 22(27), páginas 1–9, 2011.
- MINGYAN, Y., XINYONG, L. y DE CLERCQ, E. Nf- κ b: the inducible factors of hiv-1 transcription and their inhibitors. *Mini reviews in medicinal chemistry*, vol. 9(1), páginas 60–69, 2009.
- MOCK, J. J., SMITH, D. R. y SCHULTZ, S. Local refractive index dependence of plasmon resonance spectra from individual nanoparticles. *Nano Letters*, vol. 3(4), páginas 485–491, 2003.
- MORETÓ, J. M., RICART, S., DÖTZ, K. H. y MOLINS, E. Reaction of alkynyl alkoxy metal carbene complexes with 1, 2-diamines. *Organometallics*, vol. 20(1), páginas 62–70, 2001.

- MOSER, E. y FISCHER, E.-O. Bergangsmetall-carben-komplexe viii. 1h-nmr-spektroskopische untersuchungen an (amino-methylcarben) pentacarbonylchrom (0)-komplexen. *Journal of Organometallic Chemistry*, vol. 13(2), páginas 387–398, 1968.
- MOTTOLA, H. A. y STEINMETZ, J. R. *Chemically Modified Surfaces: Proceedings of the Fourth Symposium on Chemically Modified Surfaces*. Elsevier Science Ltd, 1992.
- MOURADZADEGUN, A., BOROON, S. y FARD, P. K. Synthesis and characterization of supramolecule grafted on modified magnetic nanoparticles new hybrid organic-inorganic phase transfer catalyst. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, vol. 148(2), páginas 367–374, 2017.
- NARAYANAN, R. y EL SAYED, M. A. Catalysis with transition metal nanoparticles in colloidal solution: nanoparticle shape dependence and stability. 2005.
- NERALLA, S. Nanocrystals synthesis, characterization and applications. vol. 2, páginas 143–154, 2012.
- NIELSEN, M., PETERSEN, J., THORUP, N., JESSING, M., ANDERSSON, A., JEPSEN, A., GISSELBRECHT, J., BOUDON, C. y GROSS, M. Acetylenic dithiafulvene derived donor-acceptor dyads synthesis, electrochemistry and nonlinear optical properties. *Journal of Materials Chemistry*, vol. 15(26), páginas 2599–2605, 2005.
- NOBELPRIZE.ORG(A). Sir chandrasekhara venkata raman. ????. Disponible en http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/1930/raman-facts.html (último acceso, Agosto, 2017).
- NOBELPRIZE.ORG(B). Irving langmuir. ????. Disponible en http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1932/langmuir-facts.html (último acceso, Junio, 2017).
- OSSEO ASARE, K. y ARRIAGADA, F. Preparation of silice oxide nanoparticles in a nonionic reverse micellar system. *Colloids and surfaces*, vol. 50, páginas 321–339, 1990.
- OVANDO, A. Ies, investigaciones económicas sectoriales. 2.
- OW, H., LARSON, D. R., SRIVASTAVA, M., BAIRD, B. A., WEBB, W. W. y WIESNER, U. Bright and stable core shell fluorescent silica nanoparticles. *Nano letters*, vol. 5(1), páginas 113–117, 2005.
- PARA, M. L., LINAREZ PÉREZ, O. E., ROJAS, M. I. y LOPEZ TEIJELO, M. Experimental and vdW-DFT study of the structure, properties, and stability of isonicotinic acid self-assembled monolayers on gold. *The Journal of Physical Chemistry C*, vol. 120(8), páginas 4364–4372, 2016.
- PASSARELLI, N. *Interacciones plasmónicas en nanoestructuras multicomponentes*. Tesis Doctoral, 2017, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Departamento de Físico Química.
- PEDERSEN, C. T. 1, 2-dithiole-3-thiones and 1, 2-dithiol-3-ones. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 31, páginas 63–113, 1982.

- PERDICCHIA, D., LICANDRO, E., MAIORANA, S., VANDONI, B. y BALDOLI, C. New methodologies for the oxidation of fischer carbene complexes: Synthesis of hydrazides. *Organic letters*, vol. 4(5), páginas 827–830, 2002.
- PODA, A., ANDERSON, A. y ASHURST, W. Self assembled octadecyltrichlorosilane monolayer formation on a highly hydrated silica film. *Applied Surface Science*, vol. 256(22), páginas 6805–6813, 2010.
- RAY, N., SAWOO, S. y SARKAR, A. Fischer carbene complex with hydrophilic oeg-tentacles decorates antibody surface with in situ generated gold nanoparticles for rapid, sensitive, visual detection of proteins. *Anal. Methods*, vol. 6, páginas 351–354, 2014.
- REICHELT, R. *Scanning Electron Microscopy*, páginas 133–272. Springer New York, New York, NY, 2007.
- ROBERT, B. Resonance raman spectroscopy. *Photosynthesis research*, vol. 101(3), páginas 147–155, 2009.
- ROLF, H. 1,3 dipolare cycloadditionen. *Angew. Chem*, vol. 75(13), páginas 604–637, 1963.
- ROSTOVTSSEV, V. V., GREEN, L. G., FOKIN, V. V. y SHARPLESS, K. B. A stepwise huisgen cycloaddition process: Copper(I) catalyzed regioselective ligation of azides and terminal alkynes. *Angewandte Chemie International Ed.*, vol. 41(14), páginas 2596–2599, 2002.
- RUDLER, H., PARLIER, A., DURAND-RÉVILLE, T., VACA, B. M., AUDOUIN, M., GARRIER, E., CERTAL, V. y VAISSERMANN, J. A major breakthrough in the use of alkoxycarbene complexes of chromium and tungsten for the synthesis of elaborate organic compounds: Dihydropyridine induced reductions and cascade insertion reactions. *Tetrahedron*, vol. 56(28), páginas 5001–5027, 2000.
- SALMAIN, M., BLAIS, J. C., TRAN HUY, H., COMPAIN, C. y JAOUEN, G. Reaction of hen egg white lysozyme with fischer type metallocarbene complexes. *European Journal of Biochemistry*, vol. 268(20), páginas 5479–5487, 2001.
- SALOMON, R. G. y KOCHI, J. K. Copper (i) catalysis in cyclopropanations with diazo compounds. role of olefin coordination. *Journal of the American Chemical Society*, vol. 95(10), páginas 3300–3310, 1973.
- SAMANTA, D., SAWOO, S. y SARKAR, A. In situ generation of gold nanoparticles on a protein surface fischer carbene complex as reducing agent. *Chemical Communications*, (32), páginas 3438–3440, 2006.
- SAWOO, S., DUTTA, P., CHAKRABORTY, A., MUKHOPADHYAY, R., BOULOUSA, O. y SARKAR, A. A new bio active surface for protein immobilisation viacopperfree click between azido sam and alkynyl fischer carbene complex. *Chem. Commun.*, (45), páginas 5957–5959, 2008.
- SCHREIBER, F. Structure and growth of self assembling monolayers. *Progress in Surface Science*, vol. 65(5), páginas 151–257, 2000.

- SHARMA, R. K., SHARMA, S., DUTTA, S., ZBORIL, R. y GAWANDE, M. B. Silica nanosphere based organic inorganic hybrid nanomaterials. synthesis, functionalization and applications in catalysis. *Green Chemistry*, vol. 17(6), páginas 3207–3230, 2015.
- SHEN, J., KIM, H. C., SU, H., WANG, F., WOLFRAM, J., KIRUI, D., MAI, J., MU, C., JI, L. N., MAO, Z. ET AL. Cyclodextrin and polyethylenimine functionalized mesoporous silica nanoparticles for delivery of sirna cancer therapeutics. *Theranostics*, vol. 4(5), páginas 487–497, 2014.
- SIMMONS, H. E. y SMITH, R. D. A new synthesis of cyclopropanes. *Journal of the American Chemical Society*, vol. 81(16), páginas 4256–4264, 1959.
- SINGH, L., AGARWAL, S., BHATTACHARYYA, S., SHARMA, U. y AHALAWAT, S. Preparation of silica nanoparticles and its beneficial role in cementitious materials. *Nanomaterials and Nanotechnology*, vol. 1, páginas 44–51, 2011.
- SON, S. U., JANG, Y., YOON, K. Y., AN, C., HWANG, Y., PARK, J., NOH, H., KIM, J., PARK, J. H. y HYEON, T. Synthesis of monodisperse chromium nanoparticles from the thermolysis of a fischer carbene complex. *Chemical Communications*, (1), páginas 86–88, 2005.
- SRIVASTAVA, P., GHASEMI, M., RAY, N., SARKAR, A., KOCABOVA, J., LACHMANOVA, S., HROMADOVA, M., BOUJDAY, S., CAUTERUCCIO, S., THAKARE, P. ET AL. Fischer carbene mediated covalent grafting of a peptide nucleic acid on gold surfaces and ir optical detection of dna hybridization with a transition metalcarbonyl label. *Applied Surface Science*, vol. 385, páginas 47–55, 2016.
- SRIVASTAVA, P., SARKAR, A., SAWOO, S., CHAKRABORTY, A., DUTTA, P., BOULOUSA, O., MÉTHIVIER, C., PRADIER, C. M., BOUJDAY, S. y SALMAIN, M. A versatile approach for the immobilization of amines via copper free click reaction between azido self assembled monolayer and alkynyl fischer carbene complex. application to the detection of staphylococcal enterotoxin a antibody. *Journal of Organometallic Chemistry*, vol. 696(5), páginas 1102–1107, 2011.
- STEFANO, M., PIERFAUSTO, S., TINO, R., CLARA, B., MANUELA, C., ELISABETTA, DE MAGISTRIS, EMANUELA, L., ANTONIO, P. y STEFANO, P. Synthesis of polymer bound fischer chromium alkoxy and aminocarbene complexes. *Tetrahedron Letters*, vol. 40(18), páginas 3635–3638, 1999.
- STILES, P. L., DIERINGER, J. A., SHAH, N. C. y VAN DUYNE, R. P. Surface enhanced raman spectroscopy. *Annu. Rev. Anal. Chem.*, vol. 1, páginas 601–626, 2008.
- SU, X., WU, Q., LI, J., XIAO, X., LOTT, A., LU, W., SHELDON, B. W. y WU, J. Silicon-based nanomaterials for lithium-ion batteries: A review. *Advanced Energy Materials*, vol. 4(1), páginas 1–23, 2014. ISSN 1614-6840. 1300882.
- TANG, F., LI, L. y CHEN, D. Mesoporous silica nanoparticles: synthesis, biocompatibility and drug delivery. *Advanced Materials*, vol. 24(12), páginas 1504–1534, 2012.
- ULINIUC, A., POPA, M., DROCKENMULLER, E., BOISSON, F., LEONARD, D. y HAMAIDE, T. Toward tunable amphiphilic copolymers via cuaac click chemistry of oligocaprolactones onto starch backbone. *Carbohydrate Polymers*, vol. 96(1), páginas 259–269, 2013.

- VASILÉVA, T. P., LINKOVA, M. G. y KILDISHEVA, O. V. Four and five-membered cyclic disulphides. *Russian Chemical Reviews*, vol. 45(7), páginas 639–649, 1976.
- VAYSSIERES, L., HAGFELDT, A. y LINDQUIST, S. E. Purpose built metal oxide nanomaterials. The emergence of a new generation of smart materials. *Pure and applied chemistry*, vol. 72(1-2), páginas 47–52, 2000.
- WALTER, M., AKOLA, J., LOPEZ-ACEVEDO, O., JADZINSKY, P. D., CALERO, G., ACKERSON, C. J., WHETTEN, R. L., GRÖNBECK, H. y HÄKKINEN, H. A unified view of ligand-protected gold clusters as superatom complexes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 105(27), páginas 9157–9162, 2008.
- WATTS, J. F. X-ray photoelectron spectroscopy. *Vacuum*, vol. 45(6), páginas 653–671, 1994.
- WATTS, J. F. y WOLSTENHOLME, J. *The Electron Spectrum: Qualitative and Quantitative Interpretation*, páginas 59–77. John Wiley and Sons, Ltd, 2005. ISBN 9780470867938.
- WEI, C. H. Structure of 3H-1, 2-dithiole-3-thione. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*, vol. 41(12), páginas 1768–1770, 1985.
- WEI, C. H. Structures of two isomers of phenyl-3h-1,2-dithiole-3-thione. *Acta Crystallographica Section C*, vol. 42(12), páginas 1836–1839, 1986.
- WIKIPEDIA (LaTeX). Entrada: “Contact angle”. Disponible en https://en.wikipedia.org/wiki/Contact_angle (último acceso, Junio, 2017).
- WORRELL, B. T., MALIK, J. A. y FOKIN, V. V. Direct evidence of a dinuclear copper intermediate in cu(I) catalyzed azide alkyne cycloadditions. *Science*, vol. 340(6131), páginas 457–460, 2013.
- WU, Y.-T., KURAHASHI, T. y DE MEIJERE, A. Some recent applications of fischer carbenometal complexes in organic synthesis. *Journal of Organometallic Chemistry*, vol. 690(24-25), páginas 5900–5911, 2005.
- XIA, Y., XIONG, Y., LIM, B. y SKRABALAK, S. Shape controlled synthesis of metal nanocrystals: Simple chemistry meets complex physics. *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 48(1), páginas 60–103, 2009. ISSN 1521-3773.
- XIONG, Y., SIEKKINEN, A. R., WANG, J., YIN, Y., KIM, M. J. y XIA, Y. Synthesis of silver nanoplates at high yields by slowing down the polyol reduction of silver nitrate with polyacrylamide. *J. Mater. Chem.*, vol. 17, páginas 2600–2602, 2007.
- YI, C. S., GEOFFROY, G. L., WHITE, C. A. y RHEINGOLD, A. L. Formation of vinylcarbene and heterocyclic carbene complexes from the reaction of the carbene anion with aldehydes. *Journal of the American Chemical Society*, vol. 115(9), páginas 3806–3807, 1993.
- YONG, W. Y. D., ZHANG, Z., CRISTOBAL, G. y CHIN, W. S. One pot synthesis of surface functionalized spherical silica particles. *Colloids and Surfaces A Physicochemical and Engineering Aspects*, vol. 460, páginas 151–157, 2014. 27th European Colloid and Interface Society conference (27th ECIS 2013).

- ZANOTTO, L., BERTANI, R. y MICHELIN, R. A. Synthesis and deprotonation reactions of neutral and cationic cyclic (aminoxy) carbenes derived from platinum (ii) carbonyls. *Inorganic Chemistry*, vol. 29(17), páginas 3265–3268, 1990.
- ZECCHINA, A., GROppo, E. y BORDIGA, S. Selective catalysis and nanoscience: an inseparable pair. *Chemistry A European Journal*, vol. 13(9), páginas 2440–2460, 2007.
- ZHANG, H. y CHAN, K. S. 1,4-addition reactions of alkynyl Fischer carbene complexes with azides-synthesis of β amino alkenyl carbene complexes. *Synthetic Communications*, vol. 25(21), páginas 3329–3337, 1995.

*-¿Qué te parece esto, Sancho? – Dijo Don Quijote –
Bien podrán los encantadores quitarme la ventura,
pero el esfuerzo y el ánimo, será imposible.*

*Segunda parte del Ingenioso Caballero
Don Quijote de la Mancha
Miguel de Cervantes*

