



Universidad Nacional de Córdoba

Facultad de Ciencias Químicas

Departamento de Química Orgánica

**Síntesis, caracterización y modificación
química superficial de nanopartículas
magnéticas de óxidos de hierro. Obtención
de nanomateriales magnéticos híbridos**

TESIS DOCTORAL

Ariel Leonardo Cappelletti

Córdoba, Argentina, **2014**

Esta Tesis Doctoral se presenta para optar al grado académico de
Doctor en Ciencias Químicas

Directora de Tesis:

Prof. Dra. Miriam C. Strumia

Co-Director de Tesis:

Prof. Dr. Raúl E. Carbonio

Comisión Evaluadora:

Prof. Dra. Sandra E. Martín

Prof. Dra. María Dolores Rubianes

Evaluador Externo:

Prof. Dr. Omar Azzaroni

(INIFTA-CONICET, Universidad Nacional de La Plata)

“God made the bulk; surfaces were invented by the devil”

Wolfgang Ernst Pauli

A mis viejos, Julio y Alejandra

A mi familia

A mi amor, mi pilar, mi inspiración, Ceci

AGRADECIMIENTOS:

Quisiera agradecer a las personas y entidades sin las cuales esta tesis doctoral no hubiera sido posible:

A mi Directora, la Miriam, por haberme dado la oportunidad de formar parte del grupo de polímeros cuando todavía era alumno. Gracias por la oportunidad de realizar el practicanato y el doctorado bajo tu dirección. Por sobre todo Miriam te agradezco por ser la persona que sos, una persona cálida, a la cual uno puede acercarse a charlar y pedir consejo sobre temas no sólo científicos sino también personales, y por escucharme siempre con respeto y paciencia (ya que no soy tan dócil) y aconsejarme y defenderme en muchas circunstancias. Fue un gusto compartir con vos tantos años, tantas risas y viajes!!!

A mi co-Director, el Raúl, igualmente por haberme dado un lugar en el grupo de química del estado sólido hace ya 8 años. Raúl gracias por ser tan comprensivo, siempre entusiasmarte con las reacciones y materiales que proponía, darme aliento y ayudarme a entender la complejidad que tiene la química del estado sólido, sobre todo los grupos espaciales!!! Gracias por todo!!!

A los integrantes de la comisión de Tesis, Dra. Sandra Martín y Dra. Dolores Rubianes, por guiarme durante el desarrollo de la misma, por los aportes en cada reunión, las colaboraciones y la predisposición en las correcciones finales del manuscrito. Al evaluador externo, el Dr. Azzaroni, por la amplia predisposición y sus aportes en la corrección.

A todo el Dpto. de Química Orgánica, la Facultad de Ciencias Químicas (UNC) y las entidades que financiaron este trabajo SECyT, CONICET y FONCyT. A CONICET por las becas de posgrado, al Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de la República Argentina (MINCYT) y el Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) de Alemania por el proyecto que me permitió realizar una estadía de investigación de 3 meses en Berlín.

A los investigadores que colaboraron estrechamente conmigo y con esta Tesis, los Dres. Paula Überman y Sandra Martín (INFIQC-CONICET); a los Dres. Rodolfo Sánchez, Martín Salza y Horacio Troiani (Centro Atómico Bariloche). Al Dr. Marcelo Calderón (Freie Universität Berlin, Alemania) por recibirme en su grupo, por la buena onda y por la calidad académica.

A todos los integrantes del grupo de Polímeros: A las "Tías", Ceci y Mari, por siempre estar, por su amistad, consejos y ayuda. A César, gracias por ser siempre tan cordial, y por ayudarme y tirar consejos. A la Juli, no sé qué hubiera hecho sin vos, me ayudaste en todas las etapas de mi vida académica, me diste tu amistad, y siempre estuviste ahí, Gracias!!! A mis grandes amigos: Juli, Julito, Lalo, Gaby V., Jesi, Guidito por hacer de esta etapa una de las más lindas de mi vida. Y al resto de los integrantes del grupo: Vero, Cin, rey Charles, Catita, David, Flor T., Agus, Guguiló, Marce R., Flor y Facu un muy sincero gracias!, ya que de todos ustedes me llevo muchos momentos felices y compartidos. Especialmente a la personita que compartió la mesada conmigo, a la Cata, gracias por tu alegría, aprendí mucho de vos, espero que hayas

aprendido algo de mí! Y por último a todos los que han ido pasando por el grupo de polímeros a lo largo de los años!

A todos los integrantes del grupo de Química del Estado Sólido: Juan, Valé Fuertes, Diego, Ceci, Ger, por siempre haberme hecho sentir cómodo y a gusto en el grupo, por las risas y mates compartidos a lo largo del practicanato y la Tesis. Ceci gracias siempre por tu ayuda, los turnos y sobretornos en el difractor!!! Eli, que te puedo decir, gracias por todo!!!, por ser mi amiga, y por ayudarme siempre que te necesité!

A los integrantes del AG Calderón: Mazdak, Michael, Harry, María, Ana, Laura, Marcé y a Dirk, Mathias y Era, por haber hecho la estadía en Berlín tan linda, y por la ayuda en el laboratorio, Gracias!. Especialmente quisiera agradecer a Mazdak, fui a Berlín pensando en encontrarme con un compañero de trabajo, y en vez de eso, encontré un gran amigo, Gracias a vos y a tu familia (Vida, Saïed y Aylin) por ayudarme tanto!!! To the AG Calderón members: Mazdak, Michael, Harry, María, Ana, Laura, Marcé and to Dirk, Mathias and Era, for making my stay in Berlin so pleasant and for all the help in lab, Thank You!!! I would like to thank specially to Mazdak, I went to Berlin thinking in meet a co-worker, instead, I found a real good friend, Thank You and your family (Vida, Saïed and Aylin) for been so nice!

A mis dos grandes amigos de la Carrera, Joa y Ale, siempre serán unos de mis mejores amigos, siempre me ayudaron, y siempre estuvieron ahí, les agradezco todo!

A los amigos de Orgánica: Pencho, Guidito, Eze, Manu, Cari, Ana, Gaby Furquz, Guada (la Salteña), Guadaaa, Ger Lenzer, Pauli, Cata, Barba, y si me olvido de alguien sepan disculparme, Gracias muchach@s por hacer de cada día un día especial!

A los chicos de La Zanja: Guidito, Eze, Manu, Cari, Ana, que les puedo decir, son los mejores amigos que se puede pedir, cada día nos purgábamos las malas ondas en esa zanja, y nos reímos de todo, y por más fiaca, enojo, sueño etc. que uno tuviera, después de esos almuerzos uno volvía renovado al laburo, Gracias Chicos!!!

A Eze, un amigo de la vida, tantos años juntos, tantas historias, sin vos esto no hubiera sido posible, te agradezco y te agradeceré siempre tu amistad sincera!

A la banda del látigo, sobre todo a mis amigos del alma, Morza, Enano y Cotto, gracias por acompañarme durante casi 15 años! Siempre puedo contar con uds, gracias por todo!

A todos los profesores, y todos los miembros del Depto. De Química Orgánica, los de pirolisis, los cinéticos, los catalíticos, los naturales, los sintéticos, los secretarios, Gloria Bonetto, no-docentes, a todos, siempre por la mejor onda, por una ayuda con un equipo, manguezar un poco de un reactivo, y por qué no un mate con criollitos!

Para el último dejo el agradecimiento incondicional a mi Familia. A mis viejos, Julio y Alejandra, les debo todo lo que tengo en la vida, y todo lo que hoy en día soy (lo bueno) se lo debo a Uds. A la Pao por ser mi inspiración en la Química y como persona (como le saqué virtudes a tus

carpetas!). A la Gaby por siempre estar ahí, siempre me ayudaste desde chiquito y aún lo seguís haciendo. A la Luchi, por impregnarme de esa alegría y dulzura que te caracteriza. A Elba y Javi por adoptarme en su flia. y siempre haberme tratado tan bien. Uds. me enseñaron que la familia no es la que nos toca, sino que uno la elige, la construye y la cuida. A Diogo, por cuidar de mi hermanita y hacerla feliz, siempre te voy a estar agradecido por eso, por adoptarnos como familia instantáneamente y por todos los pasteles y caldo de caña! Por último les agradezco a todos los angelitos de 4 patas que han pasado por mi vida: Hedy, Candy, Nube, lo que me esperan en Brasil cuando voy de visita; Serena, Mel, Blade, los que cuidan de mi familia: Sol y Floppy, y las que me cuidan a mí: Samy, Lara y Canela, les agradezco su amor incondicional y su alegría de vivir.

Y por último agradecerte a vos Ceci, el amor de mi vida, por haberme elegido hace ya 5 años, por darme una razón en la vida, a enseñarme muchas de tus virtudes, y regalarme tu amor, comprensión y apoyo. Te amo!

ÍNDICE DE CONTENIDOS

| | |
|--|-----------|
| RESÚMEN | xxiii |
| ABSTRACT | xxv |
| ABREVIATURAS | xxvii |
| PARTE I: INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS GENERALES | 1 |
| CAPÍTULO 1: NANOCIENCIAS Y NANOTECNOLOGÍA. OBTENCIÓN DE NANOESTRUCTURAS | 3 |
| 1.1 NANOCIENCIA, NANOTECNOLOGÍA, NANOESTRUCTURAS, NANOMATERIALES Y NANOCOMPÓSITOS | 3 |
| 1.2 OBTENCIÓN DE NANOESTRUCTURAS: ESTRATEGIAS “TOP-DOWN”, “BOTTOM-UP” Y AUTO-ENSAMBLADO | 5 |
| CAPÍTULO 2: NANOPARTÍCULAS. NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS. APLICACIONES Y PERSPECTIVAS | 7 |
| 2.1 NANOPARTÍCULAS | 7 |
| 2.2 NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS (MNPS) | 8 |
| 2.3 APLICACIONES Y PERSPECTIVAS DE MNPS | 10 |
| OBJETIVOS GENERALES DE ESTE TRABAJO DE TESIS | 13 |
| REFERENCIAS DE LA PARTE I | 15 |
| PARTE II: SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS (MNPs) DE Fe₃O₄ Y γ-Fe₂O₃ | 17 |
| CAPÍTULO 3: ANTECEDENTES Y GENERALIDADES. OBJETIVOS ESPECÍFICOS DE LA PARTE II | 19 |
| 3.1 INTRODUCCIÓN SOBRE ÓXIDOS DE HIERRO. HISTORIAS, TIPOS Y PROPIEDADES | 19 |
| 3.2 SÍNTESIS DE MNPS DE Fe ₃ O ₄ Y γ-Fe ₂ O ₃ . ANTECEDENTES | 21 |
| 3.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS DE LA PARTE II | 24 |
| CAPÍTULO 4: SÍNTESIS DE MNPs DE Fe₃O₄ y γ-Fe₂O₃ | 25 |
| 4.1 INTRODUCCIÓN | 25 |
| 4.2 PARTE EXPERIMENTAL | 25 |

| | |
|--|-----------|
| 4.2.1 Materiales y métodos | 25 |
| 4.2.2 Síntesis de MNPs de Fe ₃ O ₄ | 26 |
| 4.2.3 Síntesis de MNPs de γ-Fe ₂ O ₃ | 28 |
| 4.3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 29 |
| 4.3.1 Síntesis de MNPs de Fe ₃ O ₄ | 29 |
| 4.3.2 Síntesis de MNPs de γ-Fe ₂ O ₃ | 43 |
| CONCLUSIONES FINALES DE LA PARTE II | 47 |
| REFERENCIAS DE LA PARTE II | 49 |
| PARTE III: SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y APLICACIÓN EN NANOCATÁLISIS DE NANOPARTÍCULAS SUPERPARAMAGNÉTICAS “CORE-SHELL” DE Fe₃O₄@Pd-L | 53 |
| CAPÍTULO 5: ANTECEDENTES. GENERALIDADES. OBJETIVOS ESPECÍFICOS DE LA PARTE III | 55 |
| 5.1 NANOCATÁLISIS Y NANOCATALIZADORES MAGNÉTICOS | 55 |
| 5.2 SÍNTESIS DE NANOCATALIZADORES MAGNÉTICAMENTE SEPARABLES (NCMS) | 57 |
| 5.2.1 Materiales magnéticos carbonáceos | 57 |
| 5.2.2 Materiales magnéticos derivados de óxidos de metales | 57 |
| 5.2.3 Materiales magnéticos derivados de polímeros | 58 |
| 5.3 NANOCATALIZADORES MAGNÉTICOS REUTILIZABLES BASADOS EN Fe ₃ O ₄ Y Pd | 58 |
| 5.4 APLICACIONES DE LOS NANOCATALIZADORES MAGNÉTICOS | 60 |
| 5.4.1 Reacciones de hidrogenación | 61 |
| 5.4.2 Reacciones de oxidación | 62 |
| 5.4.3 Reacciones de hidroformilación | 63 |
| 5.4.4 Reacciones de epoxidación | 63 |
| 5.4.5 Reacciones de acoplamiento Carbono-Carbono (C-C) | 64 |
| 5.5 OBJETIVOS ESPECÍFICOS DE LA PARTE III | 67 |
| CAPÍTULO 6: SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE SPNPs DE Fe₃O₄@Pd-OA | 69 |
| 6.1 PARTE EXPERIMENTAL | 69 |
| 6.1.1 Materiales y métodos | 69 |

| | |
|--|-----------|
| 6.1.2 Síntesis de Pd(Acac) ₂ | 70 |
| 6.1.3 Síntesis de SPNPs de Fe ₃ O ₄ @Pd-OA | 71 |
| 6.1.4 Cuantificación mediante espectrofotometría UV-vis del contenido de Fe en la SPNPs de Fe ₃ O ₄ @Pd-OA | 72 |
| 6.1.5 Determinación del contenido de OA y Pd en las SPNPs de Fe ₃ O ₄ -OA y Fe ₃ O ₄ @Pd-OA mediante TGA/DSC | 73 |
| 6.2 RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 73 |
| 6.3 CONCLUSIONES PARCIALES | 84 |
| CAPÍTULO 7: ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DEL LIGANDO EN LA SÍNTESIS DE SPNPs DE Fe₃O₄@Pd | 85 |
| 7.1 PARTE EXPERIMENTAL | 85 |
| 7.1.1 Materiales y métodos | 85 |
| 7.1.2 Síntesis de SPNPs <i>core-shell</i> de Fe ₃ O ₄ @Pd-L (L: trifenilamina (NPh ₃) trifenilfosfina (PPh ₃) o trifenilarsina (AsPh ₃)) | 85 |
| 7.1.3 Intercambio de ligando: intercambio de OA por NPh ₃ , PPh ₃ o AsPh ₃ | 85 |
| 7.2 RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 85 |
| 7.2.1 Síntesis de SPNPs <i>core-shell</i> de Fe ₃ O ₄ @Pd-L (L: trifenilamina (NPh ₃) trifenilfosfina (PPh ₃) o trifenilarsina (AsPh ₃)) | 86 |
| 7.2.2 Intercambio de ligando: intercambio de OA por NPh ₃ , PPh ₃ o AsPh ₃ | 89 |
| 7.3 CONCLUSIONES PARCIALES | 90 |
| CAPÍTULO 8: Evaluación de nuevos nanocatalizadores magnéticos <i>core-shell</i> de Fe₃O₄@Pd-L (L: OA, PPh₃/OA), en reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd | 91 |
| 8.1 PARTE EXPERIMENTAL | 91 |
| 8.1.1 Materiales y métodos | 91 |
| 8.1.2 Preparación de las dispersiones de SPNPs | 91 |
| 8.1.3 Evaluación de la actividad catalítica de las SPNPs en reacciones de acoplamiento Heck-Mizoroki | 92 |
| 8.1.4 Evaluación de la actividad catalítica de las SPNPs en reacciones de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura | 92 |

| | |
|--|------------|
| 8.1.5 Evaluación de la actividad catalítica de las SPNPs en reacciones de acoplamiento cruzado Sonogashira-Higahara | 93 |
| 8.1.6 Reciclado de las SPNPs en reacciones de acoplamiento Heck-Mizoroki y Suzuki-Miyaura | 93 |
| 8.1.7 Caracterización de los compuestos sintetizados en reacciones de acoplamiento. | 93 |
| 8.2 RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 95 |
| 8.2.1 Evaluación de la actividad catalítica de las SPNPs de $\text{Fe}_3\text{O}_4@Pd-OA$ en reacciones de acoplamiento de Heck-Mizoroki | 96 |
| 8.2.2 Evaluación de la actividad catalítica de las SPNPs de $\text{Fe}_3\text{O}_4@Pd-OA$ en reacciones de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura | 100 |
| 8.2.3 Evaluación de la actividad catalítica de las SPNPs de $\text{Fe}_3\text{O}_4@Pd-OA$ en reacciones de acoplamiento cruzado Sonogashira-Hagihara | 103 |
| 8.2.4 Reciclado de las SPNPs de $\text{Fe}_3\text{O}_4@Pd-OA$ | 103 |
| 8.2.5 Evaluación de la actividad catalítica de SPNPs de $\text{Fe}_3\text{O}_4@Pd$ estabilizadas con ligandos derivados de N y P | 106 |
| 8.3 CONCLUSIONES PARCIALES | 109 |
| CONCLUSIONES FINALES DE LA PARTE III | 111 |
| REFERENCIAS DE LA PARTE III | 113 |
| PARTE IV: SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS TERMOSENSIBLES (tMNPs) de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3@MEMO@PNIPAm$ | 117 |
| CAPÍTULO 9: ANTECEDENTES. GENERALIDADES. OBJETIVOS ESPECÍFICOS DE LA PARTE IV | 119 |
| 9.1 MODIFICACIÓN QUÍMICA SUPERFICIAL DE MNPS CON MOLÉCULAS ORGÁNICAS | 119 |
| 9.1.1 Funcionalización superficial de MNPs | 119 |
| 9.1.2 Modificación superficial de MNPs con polímeros: Estrategias sintéticas | 122 |

| | |
|---|------------|
| 9.2 POLÍMEROS TERMOSENSIBLES | 124 |
| 9.2.1 Poli(<i>N</i> -isopropilacrilamida) (PNIPAm) | 125 |
| 9.3 APLICACIONES DE LAS tMNPs | 127 |
| 9.4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS DE LA PARTE IV | 128 |
| CAPÍTULO 10: SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NANOPARTÍCULAS TERMOSENSIBLES DE γ-Fe₂O₃@MEMO@PNIPAm A TRAVÉS DE LA METODOLOGÍA “GRAFTING-FROM” | 129 |
| 10.1 PARTE EXPERIMENTAL | 129 |
| 10.1.1 Materiales y métodos | 129 |
| 10.1.2 Síntesis de γ -Fe ₂ O ₃ @MEMO | 130 |
| 10.1.3 Síntesis de γ -Fe ₂ O ₃ @MEMO@PNIPAm | 131 |
| 10.1.4 Experimentos de UV-vis: Determinación de la LCST de γ -Fe ₂ O ₃ @MEMO@PNIPAm | 131 |
| 10.1.5 Experimentos de DLS | 132 |
| 10.1.6 Estudios TEM: Evaluación del proceso de agregación dependiente de la temperatura | 132 |
| 10.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 132 |
| 10.2.1 Caracterización de las MNPs comerciales de γ -Fe ₂ O ₃ | 132 |
| 10.2.2 Síntesis de tMNPs de γ -Fe ₂ O ₃ @MEMO@PNIPAm | 135 |
| 10.2.3 Caracterización de tMNPs de γ -Fe ₂ O ₃ @MEMO@PNIPAm | 138 |
| CONCLUSIONES FINALES DE LA PARTE IV | 147 |
| REFERENCIAS DE LA PARTE IV | 149 |
| PARTE V: SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS Y NANOGELES MAGNÉTICOS TERMOSENSIBLES “GRAFTING-TO” MEDIANTE CLICK-CHEMISTRY PROMOVIDA POR TENSIÓN ANULAR | 153 |
| CAPÍTULO 11: ANTECEDENTES. GENERALIDADES. OBJETIVOS ESPECÍFICOS DE PARTE V | 155 |
| 11.1 INTRODUCCIÓN | 155 |
| 11.2 NANOGELES (NGs) | 155 |
| 11.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS DE LA PARTE V | 161 |
| CAPÍTULO 12: SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NANOPARTÍCULAS Y | 163 |

NANOGELES TERMOSENSIBLES A TRAVÉS DE LA METODOLOGÍA

“GRAFTING-TO”

| | |
|--|-----|
| 12.1 PARTE EXPERIMENTAL | 163 |
| 12.1.1 Materiales y métodos | 163 |
| 12.1.2 Síntesis de MNPs de Fe ₃ O ₄ (1) | 165 |
| 12.1.3 Síntesis de Fe ₃ O ₄ @APTES (3) | 165 |
| 12.1.4 Síntesis de Carbonato de [biciclo[6.1.0]non-4-ino-9- ilmetilo] y 4-nitrofenilo (cooct) (4) | 166 |
| 12.1.5 Síntesis de Fe ₃ O ₄ @APTES-cooct (5) | 166 |
| 12.1.6 Síntesis de Br-LPG-OH (2.5, 5, 15 kDa) (8) | 167 |
| 12.1.7 Síntesis de Br-LPG-OMs (2.5, 5, 15 kDa) (9) | 167 |
| 12.1.8 Síntesis de N ₃ -LPG-N ₃ (2.5, 5 y 15 kDa) (10) | 168 |
| 12.1.9 Síntesis de N ₃ -LPG-OH (2.5, 5 y 15 kDa) (11) | 168 |
| 12.1.10 Síntesis de un gel: Test de la reacción entre N ₃ y cooct (Ruta 1a y 1b) | 169 |
| 12.1.11 Síntesis de tMNPs <i>core-shell</i> Ruta Sintética 1a (12) | 169 |
| 12.1.12 Síntesis de tMNGs Ruta Sintética 1b (13) | 169 |
| 12.1.13 Síntesis de Fe ₃ O ₄ @GPTMS (15) | 170 |
| 12.1.14 Síntesis de Fe ₃ O ₄ @GPTMS-N ₃ (16) | 170 |
| 12.1.15 Síntesis de H ₂ N-LPG-NH ₂ (2.5, 5 y 15 kDa) (17) | 171 |
| 12.1.16 Síntesis de cooct-HN-LPG-NH-cooct (2.5, 5 y 15 kDa) (18) | 171 |
| 12.1.17 Síntesis de tMNGs Ruta Sintética 2 (19) | 171 |
| 12.1.18 Esquemas sintéticos | 173 |
| 12.2 RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 176 |
| 12.2.1 Caracterización de las MNPs de Fe ₃ O ₄ | 176 |
| 12.2.2 Síntesis y caracterización de tMNPs <i>core-shell</i> Ruta Sintética 1a (12) | 176 |
| 12.2.3 Síntesis y caracterización de tMNGs Ruta Sintética 1b (13) | 184 |
| 12.2.4 Síntesis y caracterización de tMNGs Ruta Sintética 2 (19) | 187 |
| CONCLUSIONES FINALES DE LA PARTE V | 193 |
| REFERENCIAS DE LA PARTE V | 195 |

| | |
|---|------------|
| PARTE VI: CONSIDERACIONES FINALES | 199 |
| CONCLUSIONES GENERALES DE ESTE TRABAJO DE TESIS | 201 |
| PRODUCCIÓN CIENTÍFICA | 205 |
| CURSOS REALIZADO DURANTE LA TESIS DOCTORAL | 209 |
| PROYECCIONES | 211 |
| ANEXO I: INTRODUCCIÓN A LA DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE POLVOS | 213 |
| ANEXO II: INTRODUCCIÓN AL MAGNETISMO | 223 |

RESUMEN

En el presente trabajo de Tesis Doctoral se presentan dos metodologías diferentes de síntesis y caracterización de nanopartículas magnéticas (MNPs) de magnetita (Fe_3O_4), y su modificación química superficial para la obtención de distintos productos con diferentes propiedades de aplicación.

Por un lado, se presenta la modificación de MNPs con Pd en vías de obtener nanocatalizadores tipo “*core-shell*” superparamagnéticos reutilizables. Se caracterizaron las partículas exhaustivamente mediante numerosas metodologías. Se investigó el rol del estabilizante de las nanopartículas superparamagnéticas (SPNPs) en la síntesis de las mismas, y la posibilidad de realizar intercambios de ligando posterior a la síntesis. Se evaluó la efectividad catalítica de los nanocatalizadores obtenidos en reacciones de acoplamiento para la formación de enlaces C-C de Suzuki-Miyaura, Heck-Mizoroki y Sonogashira-Hagihara, y su posibilidad de ser reciclados. Los nanocatalizadores aquí desarrollados mostraron una buena actividad en las tres reacciones antes mencionadas, con la posibilidad de ser recuperados y reutilizados hasta cuatro veces para reacciones de Heck-Mizoroki y cinco veces en el caso de reacciones de Suzuki-Miyaura. Los rendimientos obtenidos en reacciones de Sonogashira-Hagihara fueron de alrededor de un 40%, pero con una gran ventaja de no necesitar el empleo de un co-catalizador de Cu.

Por el otro lado, se informa la modificación química superficial de MNPs de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (comerciales) y Fe_3O_4 , en un primer paso con agentes de acoplamiento silano, para funcionalizar a conveniencia la superficie de las misma, y en un segundo paso con polímeros termosensibles con el fin de obtener materiales magnéticos termosensibles con potenciales aplicaciones en nanomedicina. En el caso de las MNPs de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, las mismas fueron modificadas con poli(*N*-isopropilacrilamida) (PNIPAm) para la obtención de MNPs termosensibles (tMNPs), las cuales exhibieron una LCST (menor temperatura crítica de transición) de 32,5-33 °C. En el caso de las MNPs de Fe_3O_4 , fueron modificadas con polímeros lineales derivados de poliglicerol monofuncionalizados en orden de obtener nanopartículas magnéticas termosensibles (tMNPs) y con polímeros del mismo tipo bifuncionalizados para la producción de nanogeles termosensibles (tMNGs). Se obtuvieron tMNGs de tamaños de

100-200 nm, con una polidispersidad de tamaños aceptable. Todos los productos fueron caracterizados por técnicas convencionales.

Este trabajo implica la creación de una nueva línea de investigación en el grupo de Polímeros de la Facultad de Ciencias Químicas (UNC) y busca sentar las bases de la síntesis, caracterización y modificación química superficial de MNPs para futuros trabajos en el área.

ABSTRACT

In the current Doctoral Thesis the synthesis and characterization of magnetic nanoparticles (MNPs) of magnetite (Fe_3O_4) and its chemical surface modification in order to obtain products with different possibilities of application is presented. The MNPs was obtained by two different synthetic methodologies.

In one hand, the modification of MNPs with Pd to obtain core-shell reusable superparamagnetic nanocatalyst is reported. The as-synthesized nanoparticles were exhaustively characterized by several technics. The role played by the ligand in the synthesis of the nanocatalyst was estudied, and also the possibility of a post-synthesis ligand exchange. The nanocalyst synthesized were evaluated in Pd catalized reactions of C-C bonds formation as Suzuki-Miyaura, Heck-Mizoroki and Sonogashira-Hagihara reactions, and its possibility of been recycled and reused. The nanocatalyst obtained showed good activity in the three reactions mentioned above. Its recovery and reuse was possible for four cicles in the case of Heck-Mizoroki reaction, and five cicles for Suzuki-Miyaura reaction. The yield obtained in Sonogashira-Hagihara reaction was around 40%, but with the advantage of no need to use a copper co-catalyst.

On the other hand, the surface chemical modification of $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ MNPs (commercial) and Fe_3O_4 by a two steps modification, is showed. In the first step, the modification was maded by a silane coupling agent to functionalize the surface conveniently, and in a second stage, with a thermoresponsive polymer in order to obtain thermoresponsive magnetic materials with potential applications in nanomedicine. In the case of $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ MNPs, they were modified with poly (*N*-isopropylacrylamide) (PNIPAM) to obtain thermosensitive MNPs (tMNPs). These tMNPs showed a thermoresponsive behavior with a LCST (Lower Critical Solution Temperature) of 32.5/33 °C. While in the case of Fe_3O_4 MNPs, they have been modified with monofunctional polyglycerol derived linear polymers to obtain tMNPs, and with bifunctional polymers of the same kind, for producing thermoresponsive nanogels (tMNGs) of 100-200 nm of particles size and an acceptable size polydispersity. All products were characterized by conventional techniques.

This work involves the creation of a new research line in the Polymer group of Facultad de Ciencias Químicas (UNC) and to lay the foundations of the synthesis, characterization and chemical surface modification of MNPs for future investigations works in this area of science.

ABREVIATURAS

| ABREVIATURA | SIGNIFICADO |
|--------------------------------|---|
| Acac | Acetilacetona |
| AO | Ácido oleico |
| APTES | 3-(aminopropil)triétoxissilano |
| ASA | Agente de acoplamiento silano |
| AsPh ₃ | Trifenilarsina |
| BB | <i>Brilliant Blue</i> [®] |
| CG | Cromatografía gaseosa |
| CG-EM | Cromatografía gaseosa acoplada a espectrometría de masas |
| cooct | Carbonato de [Biciclo[6.1.0]non-4ino-9-ilmetilo] y 4-nitrofenilo |
| DBE | Dibencileter |
| DLS | Dispersión de luz dinámica |
| DSC | Calorimetría diferencial de barrido |
| EDA | Etilendiamina |
| EGE | Etilglicidileter |
| FC | <i>Field cooling</i> |
| Fe ₃ O ₄ | Magnetita |
| Fe-Urea | [Fe(CON ₂ H ₄) ₆](NO ₃) ₃ |
| FT-IR | Espectroscopia infrarroja de transformada de Fourier |
| GME | Glicidilmetileter |

| | |
|----------------------------|---|
| GPC | Cromatografía por permeación de geles |
| GPTMS | (3-glicidiloxipropil)trimetoxisilano |
| H | Campo magnético aplicado |
| H₂O MQ | H ₂ O Milli-Q |
| HRTEM | Microscopía de transmisión electrónica de alta resolución |
| ICSD | <i>Inorganic crystal structural database</i> |
| IR | Infrarrojo |
| k_B | Constante de Boltzmann |
| LCST | Menor temperatura crítica de transición |
| LPGs | Poliglicerol lineal |
| M | Susceptibilidad magnética |
| M(Acac)_n | Acetilacetato de M |
| MEMO | 3-metacriloxipropil trimetoxisilano |
| MNPs | Nanopartículas magnéticas |
| mNPs | Nanopartículas metálicas |
| M_r | Magnetización remanente |
| MRI | Imágenes por resonancia magnética |
| M_s | Magnetización de saturación |
| MWCO | <i>Molecular weight cut off</i> |
| Na₃CIT | Citrato de sodio |
| NC | <i>Nanocarrier</i> |
| NCAT | Nanocatalizador |
| NCMS | Nanocatalizador magnéticamente separable |
| NG | Nanogel |

| | |
|------------------------|--|
| NGs | Nanogeles |
| NIPAm | <i>N</i> -isopropilacrilamida |
| NP | Nanopartícula |
| NPh₃ | Trifenilamina |
| NPs | Nanopartículas |
| OA | Oleilamina |
| PDF | <i>Powder diffraction file</i> |
| PG | Poliglicerol |
| PM | Peso molecular |
| PNIPAm | Poli(<i>N</i> -isopropilacrilamida) |
| PPh₃ | Trifenilfosfina |
| PXRD | Difracción de rayos X de polvos |
| RMN | Resonancia magnética nuclear |
| SAED | Área selecta de difracción de electrones |
| SPNPs | Nanopartículas superparamagnéticas |
| SQUID | Dispositivo superconductor de interferencia cuántica |
| T_{amb} | Temperatura ambiente |
| T_B | Temperatura de bloqueo |
| T_c | Temperatura de Curie |
| TEM | Microscopía de transmisión electrónica |
| TGA | Análisis termogravimétrico |
| T_{irr} | Temperatura de irreversibilidad |
| tMNGs | Nanogeles magnéticos termosensibles |
| tMNPs | Nanopartículas magnéticas termosensibles |

| | |
|--|-------------------------------|
| TOF | Frecuencia de conversión |
| UV-vis | Espectrofotometría UV visible |
| ZFC | <i>Zero field cooling</i> |
| α-Fe₂O₃ | Hematita |
| γ-Fe₂O₃ | Magemita |

Parte I

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS GENERALES



CAPÍTULO 1. NANOCIENCIA Y NANOTECNOLOGÍA. OBTENCIÓN DE NANOESTRUCTURAS

1.1 NANOCIENCIA, NANOTECNOLOGÍA, NANOESTRUCTURAS, NANOMATERIALES Y NANOCOMPÓSITOS

El prefijo “nano” hace referencia a objetos cuyas dimensiones, al menos una, se encuentran en la escala nanométrica (la milmillonésima parte del metro, 1×10^{-9} m). Aunque la forma de referirse a objetos aplicados a diferentes ramas de la ciencia utilizando el prefijo “nano” es relativamente novedosa, dichos objetos no lo son. Tales estructuras se encuentran en la tierra desde el mismo origen de la vida. Por ejemplo, un molusco denominado “*oreja de mar*” construye su caparazón, el cual se caracteriza por su resistencia mecánica y cuyas superficies interiores son iridiscentes, mediante la organización del carbonato de calcio en forma de fuertes unidades nanoestructuradas unidas entre sí a través de un pegamento a base de una mezcla de carbohidratos y proteínas. En lo que respecta a los seres humanos, no está claro en qué momento se empezó a aprovechar las propiedades de materiales de dimensiones nanométricas. Pero se sabe, por ejemplo que la copa de Licurgo, fabricada por vidrieros romanos en el siglo IV a.C. (año 400 a.C.), y que representa la muerte del Rey Licurgo, está hecha de vidrio de sosa y cal que contiene en su estructura nanopartículas de oro y plata (Figura 1). El color de la copa puede variar de verde a rojo intenso cuando una fuente luminosa es introducida en su interior.^{1,2}

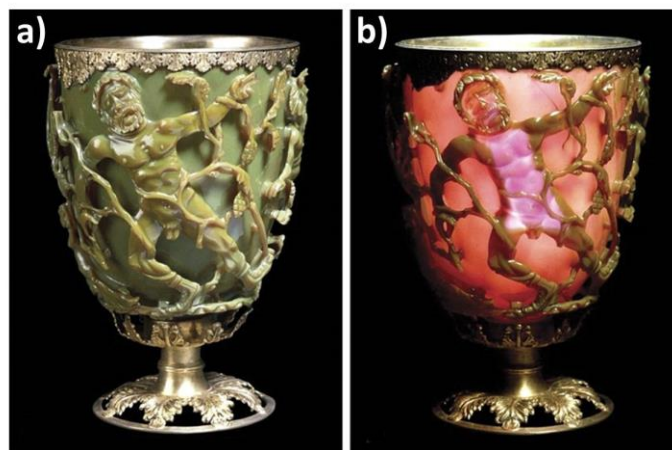


Figura 1. Copa de Licurgo **a)** sin fuente lumínica en su interior, **b)** con fuente lumínica en su interior. Derechos de imagen: The British Museum. M&ME 1958,12-2,³

Como se puede ver, los materiales con dimensiones nanométricas han estado siempre entre nosotros, pero no siempre lo hemos notado. Por lo que, el hecho novedoso sobre lo “nano” es el avance en las metodologías para la obtención de estos materiales de forma controlada, y de las tecnologías que permiten su estudio.

Como bien puede suponerse, el área de la ciencia ocupada de la investigación de estos materiales se denomina **nanociencia**, y la misma es un área multidisciplinaria que involucra numerosas ramas de la ciencia como por ejemplo, física, química, biología, medicina, matemática, ciencia de materiales, entre otras, y es por esto que existen diversas definiciones para el término nanociencia.⁴ En términos generales, la nanociencia involucra el estudio de los objetos y sistemas que poseen al menos una dimensión en el rango de 1-500 nm,⁵⁻⁷ aunque pueden existir distintas convenciones acerca de este rango de tamaños. Los objetos que pueden ser estudiados en dicho rango, se los denomina **nanoestructuras**, y poseen dimensiones más grandes que los átomos y las moléculas pequeñas, pero más pequeñas que aquellas estructuras típicas producidas para su uso en micro tecnología.⁷ Cuando se obtienen materiales en dichas dimensiones, se los define como **nanomateriales**, y sus propiedades se definen por fenómenos cuánticos (como por ejemplo el efecto túnel, confinación de electrones, entre otros) y/o de subdominio (como el superparamagnetismo).⁷

Como en el caso de la nanociencia, la **nanotecnología** es de carácter multidisciplinario, y en términos generales, se la puede definir como el área de la nanociencia que involucra a las ciencias aplicadas y la tecnología, que busca como objetivo primario el control, manipulación, y obtención de nanomateriales para su utilización en una determinada aplicación.^{1,2,4,8} Fundamentalmente, para generar cualquier progreso en la nanotecnología, se necesita de la existencia o del suministro de nuevos nanomateriales. Los nanomateriales ofrecen propiedades específicas que son características y que se basan en efectos cuánticos y de superficie, como ya fue previamente mencionado. Es por esto que, el control de la composición, tamaño, forma y morfología de los nanomateriales es esencial para su desarrollo y aplicación. En consecuencia, es fundamental lograr avances en su preparación y modificación.⁹

En el afán de obtener nuevos nanomateriales, los científicos de distintas disciplinas descubrieron el potencial de utilizar bloques constructores heterogéneos, dando origen a los materiales **nanocompuestos** también llamados **nanocompósitos**. Los nanocompósitos pueden consistir en dos o más fases de material orgánico o inorgánico, combinadas de

alguna forma, tal que al menos una de sus fases tenga dimensiones de nanoescala.¹⁰ La ventaja radica en que cada una de esas fases tiene estructura química y propiedades diferentes, y de la combinación pueden surgir nuevas propiedades. Debido a la gran área superficial que presentan las nanoestructuras, en un nanocompuesto las interfases entre las fases constituyentes representan una fracción en volumen mucho mayor que en materiales convencionales, lo que puede llevar a la aparición de propiedades especiales, además, de un efecto sinérgico entre sus propiedades individuales, llevando a una multifuncionalidad por parte del nanocompuesto.^{11,12}

1.2 OBTENCIÓN DE NANOESTRUCTURAS: ESTRATEGIAS “TOP-DOWN”, “BOTTOM-UP” Y AUTOENSAMBLADO

En la actualidad, existen tres estrategias a la hora de construir nanoestructuras, las cuales se denominan “top-down” (o hacia abajo) y “bottom-up” (o hacia arriba) y autoensamblado (Figura 2).^{13,14}

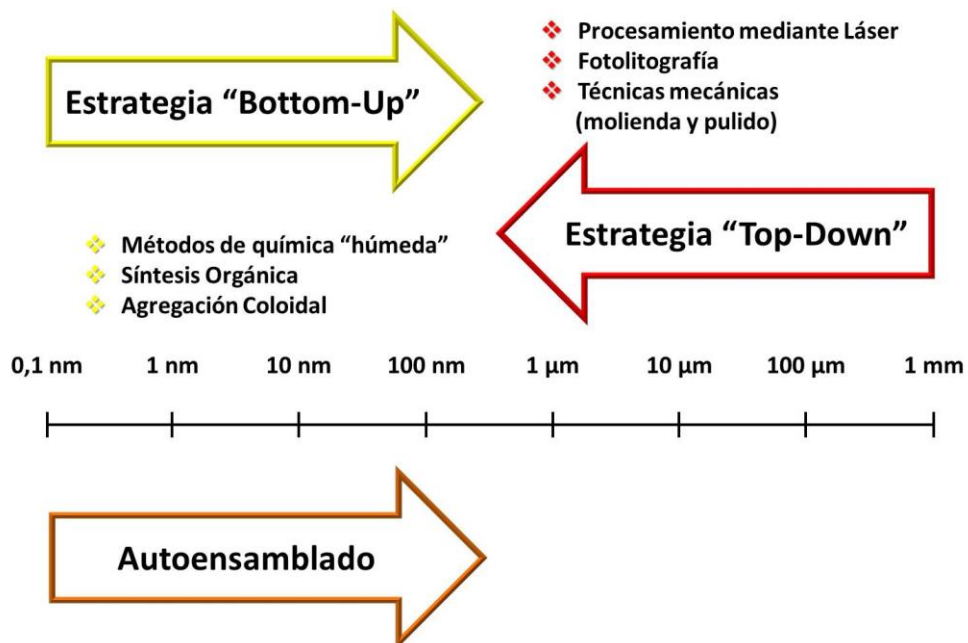


Figura 2. Nanotecnología “bottom-up” y “top-down”.^{13,14}

La estrategia *top-down*, se basa en obtener los nanocomponentes de interés mediante la división de precursores más grandes, por lo general usando alguna técnica de litografía. Dicha estrategia fue impulsada por la electrónica, y es por esto que se la considera como la aproximación de la ciencia de materiales a la nanotecnología. Dentro de las técnicas de fabricación *top-down* pueden distinguirse el grabado en dos dimensiones, procesos de

deposición y de manufacturación capa por capa, las cuales constituyen actualmente las bases de las tecnologías de la microelectrónica.^{1,2,5,15}

La estrategia *bottom-up* se define, al contrario de la *top-down*, en sintetizar los componentes de interés a partir de precursores más pequeños. Esta estrategia se considera la aproximación de la química a la nanotecnología debido a que utiliza técnicas químicas o al menos “moleculares” para ensamblar dispositivos a nanoescala.⁸ La misma ofrece mayor versatilidad y posibilidades que la estrategia *top-down*, ya que existe un límite tecnológico y energético en la producción de componentes cada vez más pequeños, mejor definidos, de alto desempeño y bajo costo cuando se parte precursores más grandes.¹⁵

El autoensamblado se basa en la capacidad de los átomos y moléculas de reaccionar espontáneamente para formar estructuras complejas como resultado de sus interacciones físicas y químicas. El autoensamblado se basa en la ingeniería de las interacciones entre las partículas mediante la funcionalización química de sus superficies, de forma que se autoensamblen para formar la estructura deseada. La química supramolecular muestra cómo las moléculas (un ejemplo prominente es el ADN) se encuentran cargadas con instrucciones para su autoensamblaje espontáneo. El ADN es cada vez más utilizado para organizar otros nanomateriales en los procesos de autoensamblado. Las interacciones altamente específicas entre pares de bases complementarias del ADN son particularmente importantes para ordenar los nanomateriales.¹³ El autoensamblado es el resultado de interacciones no covalentes débiles. Esto permite la corrección de errores durante el proceso de crecimiento, facilitando así el orden de largo alcance y dominios prácticamente libre de defectos. Por otro lado, también da lugar a estructuras que carecen de estabilidad térmica, química y mecánica para muchas aplicaciones.¹³ En los casos en que se necesita un material resistente, térmica y químicamente, la estrategia por excelencia es la *bottom-up*.

CAPÍTULO 2. NANOPARTÍCULAS. NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS. APLICACIONES Y PERSPECTIVAS

2.1 NANOPARTÍCULAS

Una categoría importante de los nanomateriales basados principalmente en el tamaño son las nanopartículas (NPs). Simplemente se podría definir a las NPs como cualquier partícula con tamaños menores a los 100 nm. Existen numerosas definiciones, y muchas de ellas generan controversias, una definición más estricta se refiere a NPs como todas las partículas ultrafinas con longitudes en 2 o 3 dimensiones mayores a 1 nm y menores a 100 nm.¹⁶ Esta definición corresponde a una norma ASTM por su nombre en inglés (*"American Society for Testing and Materials"*), y fue creada utilizando el límite inferior de 1 nm con el fin de no incluir en la misma definición a los *"clusters"* o pequeñas agrupaciones de átomos los cuales poseen tamaños menores a 1 nm.

La utilización de NPs como bloques constructores funcionales en estructuras complejas se ha convertido en una importante área de investigación para las aplicaciones de la nanotecnología. Hay una amplia gama de aplicaciones, algunas de ellas son: se utilizan en los procesos catalíticos, como revestimientos, como agentes de suministro para fármacos y como agentes de formación de imágenes, entre otras.¹³ La cantidad de aplicaciones de las NPs es tan extensa, que a modo de resumen esquemático se presenta la Figura 3 a fin de apreciarse el potencial de estos nanomateriales.

Existen una gran cantidad de NPs compuestas de diferentes materiales, distintas morfologías, y diversas propiedades. En términos generales se pueden distinguir cuatro clases de NPs, basándonos en la clase de materiales que las conforman: orgánicas, inorgánicas, núcleo-coraza (en inglés *"core-shell"*) e híbridas. Dentro de las NPs inorgánicas podemos encontrar las nanopartículas metálicas, nanopartículas de óxidos de metales, nanopartículas cerámicas, puntos cuánticos (en inglés *"quantum dots"*), entre otras. Dentro de las nanopartículas orgánicas podemos mencionar las NPs de polímeros, nanogeles, liposomas, dendrímeros, NPs sólidas de lípidos, entre otras. Es posible la combinación de estos materiales para la obtención de nanopartículas con composiciones más complejas, en las que se pueda distinguir un núcleo o *core* y una coraza o *shell*. Estas últimas pueden estar

formadas de materiales orgánicos o inorgánicos exclusivamente o por los dos. Las NPs híbridas se obtienen al combinar materiales orgánicos e inorgánicos para la obtención de NPs orgánico-inorgánico, a fin de obtener una conjunción de propiedades derivadas de los materiales que las componen. Estas últimas son materiales muy atractivos para aplicaciones en nanomedicina.¹⁷



Figura 3. Aplicaciones de las NPs.¹⁸

2.2 NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS (MNPs)

Los materiales nanoestructurados a menudo poseen propiedades eléctricas, químicas, estructurales y magnéticas únicas que permiten su uso en una variedad de nuevas aplicaciones, incluyendo el almacenamiento de la información, las aplicaciones de biosensores y la ingeniería biomédica.¹⁹⁻²¹ Las nanopartículas que poseen propiedades

magnéticas ofrecen grandes ventajas en cuanto a que pueden proporcionar una acumulación selectiva en un lugar de interés, conferir propiedades magnéticas al objetivo (“*target*”) y permitir la manipulación y el transporte a una localización deseada a través del control de un campo magnético producido por un electroimán o un imán permanente.²²

Los nanotransportadores o “*nanocarriers*” (NC) magnéticos constan de tres partes funcionales: un núcleo magnético, un revestimiento de la superficie, y un revestimiento exterior funcionalizado. En el centro del NC, es el núcleo superparamagnético el que permite la manipulación magnética de la partícula en presencia de un campo magnético externo. La composición del núcleo magnético depende de la aplicación deseada. Por ejemplo, la magnetita (Fe_3O_4) y magemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$), que poseen una alta estabilidad oxidativa, son actualmente los únicos materiales magnéticos no tóxicos aceptados para aplicaciones biomédicas.^{20,23,24} Núcleos magnéticos que consisten en materiales tales como cobalto, níquel y de neodimio-hierro-boro pueden ofrecer propiedades magnéticas mejoradas, sin embargo, estos materiales pueden ser susceptibles a la oxidación o ser tóxicos para el uso en el cuerpo humano.¹⁰ Las nanopartículas magnéticas (MNPs) se pueden sintetizar por métodos top-down y bottom-up como por ejemplo, deposición física de vapores, litografía por haz de electrones, flúidos supercríticos, procesos enzimáticos, “desgastado” mecánico, y a través de rutas químicas, etc.¹⁹

En virtud de su tamaño, las nanopartículas magnéticas son capaces de superar la influencia del campo gravitacional, el gradiente de campo magnético y el potencial de agregación magnético que podría resultar cuando las partículas entran en contacto una con la otra, manteniéndose en dispersión coloidal. Por el otro lado, las MNPs pueden ser atraídas una a otra como resultado de fuerzas de atracción de London y de van der Waals. Con el fin de minimizar estas interacciones de la partícula con el entorno, para asegurar la estabilidad, y para evitar la aglomeración, un revestimiento de la superficie puede ser un requisito necesario para favorecer la repulsión estérica y evitar la agregación de las mismas.²²

Los materiales ferromagnéticos se subdividen en áreas conocidas como dominios magnéticos separados por paredes.²⁵ En una muestra no magnetizada, los momentos de estos dominios están orientados al azar, pero tienden a alinearse en la dirección de un campo magnético externo aplicado. A medida que el tamaño de las partículas se aproxima a un cierto tamaño mínimo crítico, a menudo en el rango de la nanoescala, la formación de

paredes que dividen los dominios es energéticamente desfavorable. Las partículas que presentan estas propiedades se llaman monodominio. Si el tamaño de partícula se reduce aún más, la energía de anisotropía magnética se vuelve muy pequeña cuando se la compara con $k_B T$, por lo que los movimientos de los momentos magnéticos se ven afectados por las fluctuaciones térmicas y las NPs se convierten en superparamagnéticas.²⁵ (Para más detalle, ver Anexo II: Introducción al magnetismo)

El superparamagnetismo es una propiedad extremadamente útil en la que las NPs individuales se magnetizan sólo cuando se expone a un campo magnético externo, pero sin exponer magnetización remanente cuando se elimina el campo.

2.3 APLICACIONES Y PERSPECTIVAS DE MNPs

En los últimos años, se han realizado importantes esfuerzos en el desarrollo de MNPs, la comprensión de su comportamiento, y la mejora de su aplicabilidad en muchas áreas diferentes.^{20,26} El control preciso de las condiciones de síntesis y funcionalización de la superficie de las MNPs es de suma importancia, ya que esto dirige sus propiedades físico-químicas, su estabilidad coloidal, y su comportamiento. Para su utilización farmacéutica y biomédica, las plataformas magnéticas deben poseer tamaño muy pequeño y una distribución de tamaño estrecha junto con altos valores de magnetización. Además, estas NPs deben combinar una alta susceptibilidad magnética para un enriquecimiento magnético óptimo y una pérdida de magnetización después de la eliminación del campo magnético. Por último, un óptimo revestimiento de la superficie se desea con el fin de garantizar la tolerancia y biocompatibilidad, así como la localización específica en el sitio biológico de destino. Las MNPs que poseen propiedades físico-químicas adecuadas, junto con propiedades de superficie específicas, se han investigado extensamente para diversas aplicaciones tales como la administración de fármacos, hipertermia, imágenes por resonancia magnética (MRI), ingeniería y reparación de tejidos, biosensores, separación celular y bioanálisis.²⁷ En el campo del tratamiento de enfermedades (especialmente de cáncer), el desarrollo de la **Teranóstica**¹ representa un importante avance de la tecnología de MNPs, lo que posibilita la entrega simultánea de drogas y de formación de imágenes, es decir, tratamiento y diagnóstico simultáneamente.²⁸

¹ La **Teranóstica**, o los diagnósticos con fines terapéuticos, es un área dentro de los diagnósticos de cáncer. Se trata del resultado de la convergencia entre espacios terapéuticos y de diagnóstico.

En la actualidad, diversos ensayos clínicos están en curso para investigar el potencial de diferentes nanosistemas magnéticos para aplicaciones farmacéuticas y biomédicas.^{24,29}

Las aplicaciones biomédicas no son las únicas aplicaciones para las MNPs como se ha expuesto anteriormente, pero es claro que es la aplicación por excelencia, debido a la alta demanda de nuevos sistemas para tratamiento y diagnóstico de enfermedades.

Teniendo en cuenta estos aspectos, este trabajo de Tesis Doctoral se centralizó y/o planificó en el estudio sobre la obtención y caracterización de MNPs química y superficialmente modificadas, con potenciales aplicaciones en nanotecnología, más específicamente nanocatálisis y nanomedicina. Los distintos sistemas y materiales obtenidos en el presente estudio y los antecedentes para cada caso en particular, serán expuestos en los diferentes capítulos que forman parte de esta Tesis.

OBJETIVOS GENERALES DE ESTE TRABAJO DE TESIS

Como se mencionó anteriormente, el principal desafío de la nanotecnología es desarrollar nuevos nanomateriales capaces de cumplir determinadas funciones de manera específica y eficiente. Los nanomateriales híbridos son muy prometedores para tal fin, ya que permiten satisfacer las necesidades de obtener nanomateriales con vistas a nuevas aplicaciones. La riqueza que envuelve al desarrollo de nanomateriales híbridos radica en el enfoque multi e interdisciplinario que es necesario para su elaboración, caracterización, comprensión y aplicación.

Este trabajo de Tesis Doctoral se encuadra en la necesidad de desarrollar nuevas alternativas sintéticamente viables, que permitan evolucionar en la preparación y caracterización de nuevos nanomateriales híbridos.

El objetivo general de este trabajo fue la obtención de nanomateriales híbridos basados en MNPs de óxidos de hierro modificadas químicamente en su superficie. El logro de este objetivo estuvo ligado a la conquista de los siguientes objetivos específicos:

- La síntesis de MNPs de Fe_3O_4 que sean adecuadas para ser empleadas posteriormente en aplicaciones nanotecnológicas (Parte II).
- El desarrollo de nanomateriales magnéticos basados en MNPs que puedan ser utilizados como nanocatalizadores en reacciones de interés orgánico, priorizando el rendimiento de los nanocatalizadores y su capacidad de ser recuperados y reutilizados (Parte III).
- La modificación química superficial de las MNPs obtenidas con moléculas pequeñas (agente de acoplamiento silano) en vías de desarrollar funcionalidades superficiales específicas para su posterior utilización en obtención de nanomateriales híbridos (Parte IV y V).

- La elección, síntesis y utilización de polímeros termosensibles para la modificación de las MNPs funcionalizadas con el fin de obtener nanomateriales magnéticos híbridos con potenciales aplicaciones en biomedicina (Parte IV y V).

En el desarrollo de este trabajo se han conjugado distintas áreas de la química, tales como la química orgánica tradicional, la de polímeros, la inorgánica y la química del estado sólido, la de superficies y catálisis. Por esta razón, se ha enfocado el estudio interdisciplinario de los sistemas obtenidos, lo cual se refleja en las estrategias sintéticas y técnicas empleadas para tal fin.

Con este trabajo se espera realizar un aporte al avance del conocimiento sobre el desarrollo de nuevos nanomateriales, demostrando la ventaja de combinar metodologías de distintas disciplinas científicas y tecnológicas.

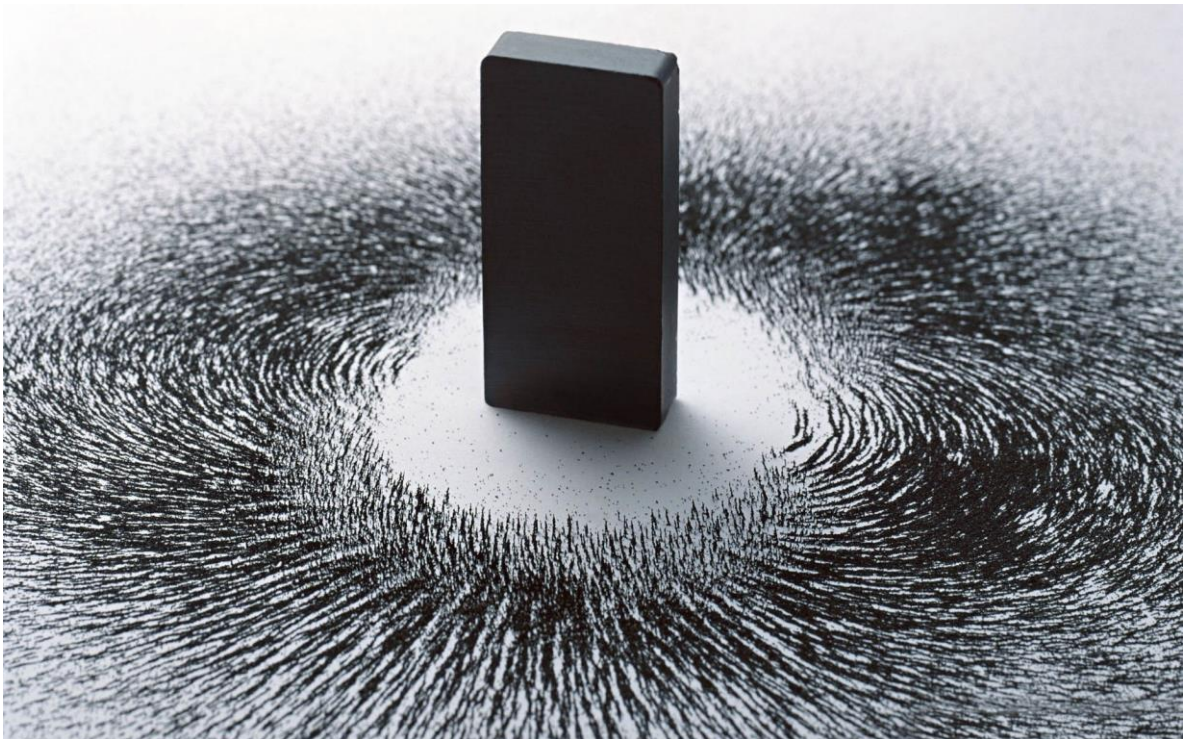
REFERENCIAS DE LA PARTE I

- (1) Jr., C. P. P.; Owens, F. J. *Introduction to Nanotechnology*; JOHN WILEY & SONS, INC.: Hoboken, New Jersey, U.S.A., 2003; p. 424.
- (2) Jr., C. P. P.; Owens, F. J. *Introducción a la Nanotecnología*; Editorial Reverté, 2007; p. 424.
- (3) Merali, Z. This 1,600-Year-Old Goblet Shows that the Romans Were Nanotechnology Pioneers. SMITHSONIAN MAGAZINE <http://www.smithsonianmag.com/history/this-1600-year-old-goblet-shows-that-the-romans-were-nanotechnology-pioneers-787224/>.
- (4) Balogh, L. P. *Nanomedicine Nanotechnology*, *Biol. Med.* **2010**, *6*, 397.
- (5) Lindsay, S. M. *Introduction to Nanoscience*; Oxford University Press Inc.: New York, NY, U.S.A., 2010; p. 457.
- (6) Steed, J. W.; Turner, D. R.; Wallace, K. *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*; 2nd ed.; John Wiley & Sons Ltd.: Chichester, UK., 2007; p. 320.
- (7) Love, J. C.; Estroff, L. A.; Kriebel, J. K.; Nuzzo, R. G.; Whitesides, G. M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1103.
- (8) Steed, J. W.; Atwood, J. L. *Supramolecular Chemistry*; 2nd ed.; John Wiley & Sons Ltd.: Chichester, UK., 2009; p. 990.
- (9) Geckeler, K. E.; Nishide, H. In *Advanced Nanomaterials*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany., 2010.
- (10) Ajayan, P. M.; Schadler, L. S.; Braun, P. V. *Nanocomposite Science and Technology*; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2003.
- (11) Nejo, H. *Nanostructures: Fabrication and Analysis*; Springer Berlin Heidelberg, 2007.
- (12) Ajayan, P. M.; Schadler, L. S.; Braun, P. V. *Nanocomposite Science and Technology*; Ajayan, P. M.; Schadler, L. S.; Braun, P. V., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany., 2003.
- (13) Adams, F. C.; Barbante, C. *Spectrochim. Acta Part B At. Spectrosc.* **2013**, *86*, 3.
- (14) Ju-Nam, Y.; Lead, J. R. *Sci. Total Environ.* **2008**, *400*, 396.
- (15) Xu, H.; Srivastava, S.; Rotello, V. In *Hydrogen Bonded Polymers SE - 108*; Binder, W., Ed.; Springer Berlin Heidelberg, 2007; Vol. 207, pp. 179–198.
- (16) *ASTM 2456-06 Standard Terminology Relating to Nanotechnology*.

- (17) Chatterjee, K.; Sarkar, S.; Jagajjanani Rao, K.; Paria, S. *Adv. Colloid Interface Sci.* **2014**, *In Press*.
- (18) Tsuzuki, T. *Int. J. Nanotechnol.* **2009**, *6*, 567.
- (19) Reddy, L. H.; Arias, J. L.; Nicolas, J.; Couvreur, P. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5818.
- (20) Laurent, S.; Forge, D.; Port, M.; Roch, A.; Robic, C.; Elst, L. V.; Muller, R. N. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2064.
- (21) Comba, F. N.; Rubianes, M. D.; Herrasti, P.; Rivas, G. A. *Sensors Actuators B Chem.* **2010**, *149*, 306.
- (22) Vatta, L. L.; Sanderson, R. D.; Koch, K. R. *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 1793.
- (23) Müller, R.; Steinmetz, H.; Hiergeist, R.; Gawalek, W. J. *Magn. Magn. Mater.* **2004**, *1539*, 272.
- (24) Durán, J. D. G.; Arias, J. L.; Gallardo, V.; Delgado, A. V. *J. Pharm. Sci.* **2008**, *97*, 2948.
- (25) Spaldin, N. A. *Magnetic Materials: Fundamental and Applications*; 2nd ed.; Cambridge University Press: New York, 2011.
- (26) Sun, C.; Lee, J. S. H.; Zhang, M. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2008**, *60*, 1252.
- (27) Mahmoudi, M.; Sant, S.; Wang, B.; Laurent, S.; Sen, T. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2011**, *63*, 24.
- (28) Shubayev, V. I.; Pisanic, T. R.; Jin, S. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2009**, *61*, 467.
- (29) Gupta, A. K.; Gupta, M. *Biomaterials* **2005**, *26*, 3995.

Parte II

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS DE Fe_3O_4 Y $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$



CAPÍTULO 3. ANTECEDENTES Y GENERALIDADES. OBJETIVOS ESPECÍFICOS DE LA PARTE II

3.1 INTRODUCCIÓN SOBRE ÓXIDOS DE HIERRO. HISTORIA, TIPOS Y PROPIEDADES

Los óxidos de hierro son sólidos formados por hierro (Fe) y oxígeno (O), los cuales se encuentran ampliamente distribuidos en todo el planeta y universo. Estos óxidos pueden presentarse como óxidos, hidróxidos y oxi-hidróxidos, los cuales son formas hidratadas mixtas de los mismos. El hierro generalmente se encuentra en su estado de oxidación más estable Fe^{3+} , aunque es muy común encontrar óxidos con estados de oxidación mixtos de Fe^{3+} y Fe^{2+} .

Debido a que los óxidos de hierro se encuentran en prácticamente todo nuestro planeta es que son objeto de investigación para una gran cantidad de ramas de la ciencia, generando así un ámbito interdisciplinario de investigación (Figura 1).¹

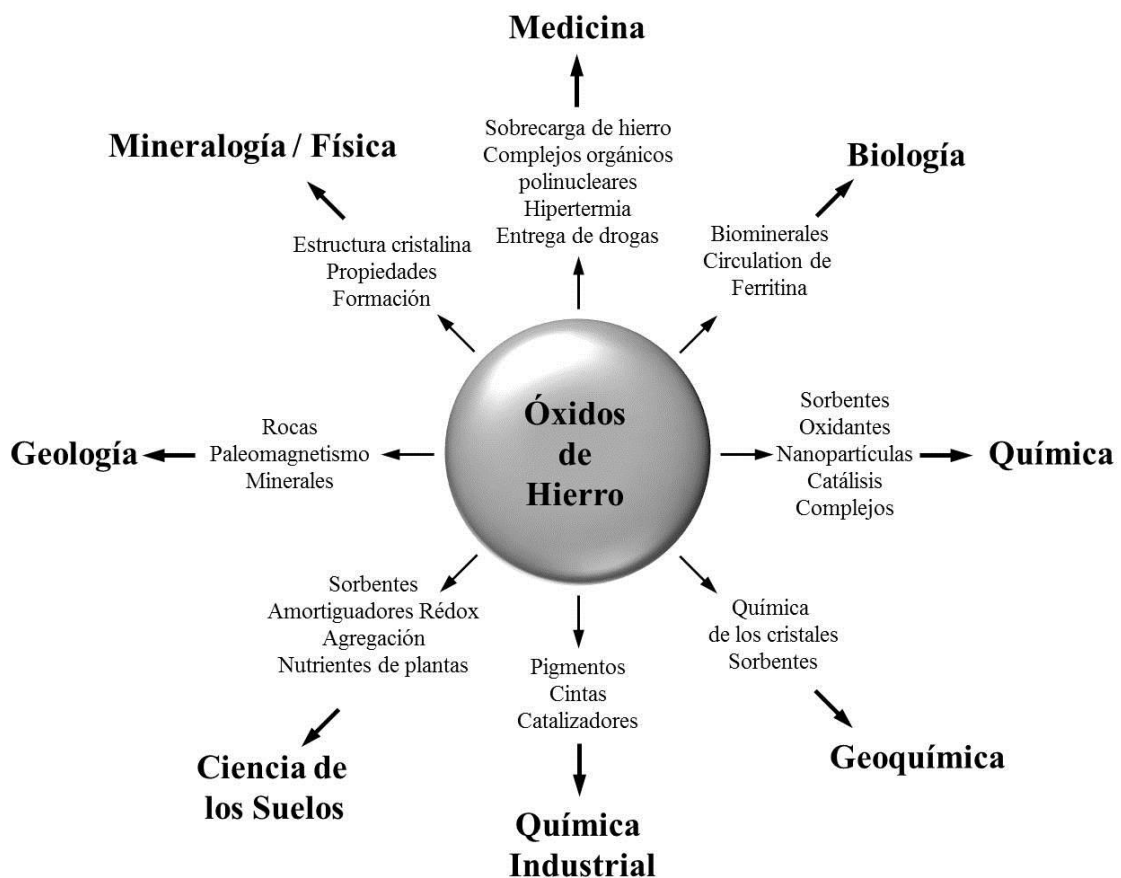


Figura 1. Naturaleza interdisciplinaria de la investigación en óxidos de hierro.¹

Existen 16 óxidos de hierro (incluidas sus formas hidratadas). De éstos, los más importantes para la medicina, biología, física, química y por ende, para la nanotecnología son los óxidos conocidos como magemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) y magnetita (Fe_3O_4), debido principalmente a sus propiedades magnéticas. La magnetita es un óxido mixto de hierro formado por dos cationes Fe^{3+} , un catión Fe^{2+} y cuatro aniones O^{2-} por fórmula y que posee una estructura cristalina de espinela inversa de color negro. Es un material ferrimagnético, además, es el compuesto natural con mayor poder magnético. La magnetita ha servido al hombre de objeto de estudio, herramienta y asombro desde la antigua China en la que empezó a ser utilizada como la primera brújula.

La magemita, de color marrón-rojizo, aunque también un material ferrimagnético, es levemente menos magnético que la magnetita, aunque al tratarse de un óxido formado sólo por cationes Fe^{3+} en su estructura, es en efecto, resistente a atmósferas oxidantes y a temperaturas altas (hasta 500 °C). Esto es importante ya que para partículas de Fe_3O_4 con tamaños de partícula < 100 nm, la oxidación a magemita es espontánea, perdiendo así su identidad de origen a través de una reacción topotáctica, o conocida también como topoquímica^{* 2,3}.

Propiedades: Comportamiento magnético.

Fe_3O_4 y $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$: Con respecto al comportamiento magnético, estos dos compuestos presentan comportamiento magnético del tipo ferrimagnético, como se mencionó anteriormente. En el caso de Fe_3O_4 , este comportamiento se debe a que por debajo de la Temperatura de Curie (T_c), existen dos subredes interpenetradas conformadas por los sitios tetraédricos (A) ocupados por iones Fe^{3+} y los sitios octaédricos (B) ocupados por iones Fe^{3+} y Fe^{2+} . El orden de los spines de las subredes A y B es antiparalelo, pero sus magnitudes son desiguales, lo que genera el ferrimagnetismo (ver Anexo II: Introducción al magnetismo). Lo mismo ocurre en el caso de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ aunque estas subredes sólo están ocupadas por iones Fe^{3+} , pero en este caso existe una deficiencia o vacancia de iones en los sitios octaédricos (B), lo que genera el desbalance y por ende el comportamiento ferrimagnético.¹

$\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$: Aunque no sea de interés en esta Tesis Doctoral la síntesis u obtención de partículas de hematita ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$), se tratarán en forma general alguna de sus propiedades

* **Reacción Topotáctica o Topoquímica:** Una reacción reversible o irreversible que implica la introducción o eliminación de una especie dentro de una estructura ya definida, y que resulta en modificaciones estructurales leves, a veces sin cambio en grupo espacial.⁴⁸

como introducción para contenidos que serán desarrollados en secciones posteriores de esta Tesis Doctoral. La hematita posee diversos comportamientos magnéticos dependiendo de la temperatura. Por debajo de 260 K se comporta de manera antiferromagnética, a temperatura ambiente presenta un comportamiento ferromagnético muy débil (prácticamente imperceptible), y a partir de los 965 K presenta comportamiento paramagnético.⁴

Color.

α -Fe₂O₃ y γ -Fe₂O₃: El color de los óxidos de hierro en general se debe tanto a la absorción como a dispersión de la luz. La hematita y magemita poseen color rojizo (ladrillo) que se debe primariamente a la absorción de luz en el rango del azul-verde del espectro visible.

Fe₃O₄: Cuando la absorción es muy superior a la dispersión de la luz en todo el espectro visible se obtiene una coloración negra, como es el caso de la magnetita.¹

Propiedades eléctricas.

Fe₃O₄, γ -Fe₂O₃ y α -Fe₂O₃ se comportan como semiconductores. La característica que hace que un material sea un semiconductor es que todos los niveles de energía de la banda de valencia se encuentren ocupados y que la separación en energía entre la banda de conducción y la banda de valencia sea menor que 3 eV. En un semiconductor el nivel de Fermi (nivel electrónico de mayor energía ocupado a 0 K) se encuentra entre la banda de conducción y la de valencia.¹

3.2 SÍNTESIS DE MNPS DE Fe₃O₄ Y γ -Fe₂O₃. ANTECEDENTES

La síntesis de nanopartículas (NPs) de estos óxidos magnéticos de hierro ha motivado un gran número de investigaciones en las últimas décadas. Especialmente en los últimos años, se han informado un gran número de publicaciones describiendo eficientes métodos sintéticos para la obtención de NPs monodispersas de morfología controlada y alta estabilidad. Entre los métodos más conocidos se encuentran: co-precipitación, descomposición térmica y/o reducción, micro-emulsión, síntesis hidrotérmica, entre otros. A continuación se intenta ejemplificar las características generales de los dos métodos sintéticos más empleados (co-precipitación y descomposición térmica) para la obtención de

nanopartículas magnéticas (MNPs), incluyendo sus principales ventajas y desventajas, así como el mecanismo por el cual los mismos se suceden.^{5,6}

Co-precipitación.

Este método es una simple herramienta para obtener nanopartículas de Fe_3O_4 o $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, e involucra la precipitación y posterior deshidratación de los correspondientes hidróxidos generados a partir de una solución acuosa de sales de $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ mediante el agregado de una base, a temperatura ambiente, o bien a temperaturas que varían en el rango de 75 - 100 °C. Generalmente esta síntesis se realiza bajo atmósfera inerte (Ar , N_2). Dentro de las variables que afectan las características de las partículas obtenidas (tamaño, morfología, composición), las más importantes son la naturaleza química de las sales utilizadas (nitratos, cloruros, sulfatos, etc.), la relación molar $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ y la temperatura de reacción, entre otras. Mediante esta clase de síntesis es posible obtener partículas desde aproximadamente 8 nm hasta materiales masivos (“*bulk*”) de miles de micras de tamaño. Una gran ventaja de esta metodología es el bajo costo y la baja toxicidad de los reactivos involucrados en la misma.

Una desventaja es que ya que como se mencionó anteriormente, las nanopartículas de Fe_3O_4 pueden ser fácilmente oxidadas a $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, pero debido a que los dos son compuestos ferrimagnéticos, éste es un problema menor.⁷⁻⁹ El gran desafío en esta clase de síntesis no radica en impedir la oxidación de Fe_3O_4 a $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, sino más bien en el control del tamaño de partícula y por ende, en la obtención de una distribución de tamaños lo más estrecha posible. En general, en todo tipo de síntesis de nanopartículas se busca obtener partículas monodispersas, pero esto se vuelve más importante en la metodología de co-precipitación para la obtención de partículas de magnetita y magemita por dos razones principales:

i) debido a que la temperatura de bloqueo (ver Anexo II, Superparamagnetismo) es dependiente del tamaño, y por consiguiente una distribución amplia de tamaños de partícula involucra el mismo tipo de distribución de temperaturas de bloqueo; resultando en partículas no utilizables a un gran número de aplicaciones,

ii) ya que las partículas obtenidas mediante esta metodología tienden a poseer gran polidispersidad de tamaño de partícula si no se aplican controles estrictos en determinadas variables. Con respecto a esto, se conoce bien que un intervalo de tiempo corto aplicado a la

nucleación y un posterior crecimiento lento y controlado conduce a la obtención de partículas monodispersas.⁵

En los últimos años se han implementado modificaciones en la síntesis que han resultado en un gran avance en la obtención de partículas monodispersas de magnetita y magemita, teniendo la posibilidad de “sintonizar” el tamaño, a través de la utilización de aditivos orgánicos como agentes estabilizantes y/o reductores. Se ha reportado el uso de aditivos como polivinilalcohol (PVA),¹⁰ citrato de sodio (Na_3CIT),^{11,12} ácido oleico (AO),^{13,14} entre otros. El efecto causado por el agregado de aditivos orgánicos puede ser entendido básicamente mediante dos mecanismos competitivos. Por un lado, la quelación de los iones metálicos puede prevenir la nucleación y con esto producir la formación de partículas de gran tamaño debido principalmente a que el número de núcleos formados es pequeño, y por ende el sistema se ve dominado por el crecimiento de las partículas. Por otro lado, la adsorción de aditivos en los núcleos y partículas en crecimiento puede inhibir el crecimiento de las mismas, obteniéndose un gran número de partículas pequeñas. En definitiva, es necesario realizar un estudio para conocer a que tiempo es prudente agregar el aditivo orgánico con el fin de obtener el producto deseado.

Descomposición Térmica.

Esta metodología surgió a partir de la síntesis de nanocristales semiconductores de gran calidad (puntos cuánticos) y óxidos mediante la descomposición térmica en medio orgánico.¹⁵⁻¹⁷ La misma, se basa en la descomposición térmica de compuestos organometálicos en solventes orgánicos de alto punto de ebullición en presencia de estabilizantes (surfactantes), y además, aunque no siempre necesario, la presencia de algún agente oxidante/reductor.¹⁸⁻²⁰ Entre los precursores organometálicos más comunes podemos encontrar acetilacetatos de metales ($\text{M}(\text{Acac})_n$; $\text{M} = \text{Mn, Co, Fe, Ni, Cr, etc.}$; **Acac**: acetilacetona; (n : 2-3, de acuerdo al estado de oxidación del metal),¹⁸ cupferronatos de metales (Cup: *N*-nitrosufenilhidroxilamina, $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}(\text{NO})\text{O}^-$),²¹ o carbonilos de metal ($\text{M}(\text{CO})_n$).²² Dentro de los surfactantes más comúnmente utilizados se encuentran los ácidos grasos,²³ AO/oleilamina (OA),^{18,24} la hexadecilamina,²⁵ entre otros.

En principio, la variable principal que determinan el control del tamaño y morfología de las MNPs es la relación molar de reactantes, tales como el precursor organometálico, surfactante, solvente, etc. Es claro que la temperatura de descomposición y el tiempo de

reacción también son importantes, pero los mismos se encuentran más ligados a la naturaleza química del óxido que se desee obtener y su cristalinidad. Una gran ventaja sobre este tipo de metodología es la posibilidad de un control estricto del tamaño y morfología de partícula, ya que pueden obtenerse partículas de 3-50 nm, aunque sus desventajas son numerosas. Desde el punto de vista económico y ecológico, esta síntesis no es la mejor opción a considerar debido a la alta toxicidad de los reactivos utilizados y el elevado costo de los mismos. Además, las nanopartículas (NPs) obtenidas se encuentran estabilizadas por ligandos altamente hidrofóbicos, lo cual impide que las mismas sean dispersables en medio acuoso, y por ende su utilización en algunas aplicaciones (por ej., biomedicina) se ve dificultada. Además, en comparación con la metodología de co-precipitación, la reproducibilidad de la metodología de descomposición térmica es aún más crítica y difícil de conseguir.

3.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS DE LA PARTE II

Teniendo en cuenta que el presente trabajo de Tesis Doctoral implica la creación de una nueva línea de investigación, es de crucial importancia el desarrollo de experiencia en la síntesis de MNPs. Para esto, se plantearon los siguientes objetivos específicos:

- Evaluar los distintos métodos sintéticos para la obtención de MNPs de Fe_3O_4 como de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, así como sus ventajas y desventajas.
- Reproducir métodos sintéticos descritos en bibliografía para la obtención tanto de MNPs de Fe_3O_4 como de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$. Establecer condiciones óptimas, evaluar éxito y reproducibilidad de las mismas.
- Caracterizar las MNPs exhaustivamente, a fin de desarrollar experiencia no sólo en la síntesis de MNPs, sino también en su caracterización.

CAPÍTULO 4. SÍNTESIS DE MNPS DE Fe_3O_4 Y $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$

4.1 INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, la síntesis, protección/funcionalización, y caracterización de nanopartículas magnéticas (MNPs) se ha vuelto una fuente de numerosas investigaciones y publicaciones debido a la gran cantidad de aplicaciones en diversas áreas de la ciencia.^{26,27} Es crítico lograr un control preciso sobre las condiciones de síntesis y la funcionalización de su superficie, ya que esto gobernará sus propiedades fisicoquímicas, estabilidad coloidal y su comportamiento biológico.

En este capítulo se expondrán algunas de las síntesis de MNPs ensayadas, intentando contrastar los resultados obtenidos, para así lograr un criterio de cual síntesis es más adecuada para una aplicación determinada.

4.2 PARTE EXPERIMENTAL

4.2.1 Materiales y métodos

Todos los reactivos y solventes empleados fueron, calidad p.a. Las reacciones que requieren condiciones anhidras y atmósfera controlada fueron realizadas en sistemas de atmósfera de N_2 de calidad 5.0 ($\text{H}_2\text{O} < 1$ ppm), utilizando ciclos de N_2 y flameado del equipo para anhidrar el sistema previo a establecer una atmósfera constante de N_2 .

Espectroscopia Infrarroja de Transformada de Fourier (FT-IR). Los estudios de IR de transmitancia se llevaron a cabo usando un espectrofotómetro NICOLET Avatar 320 FT-IR o bien un NICOLET 5SXC. Las muestras se prepararon en discos de KBr. Las mediciones resultan de promediar al menos 64 acumulaciones con una resolución de 4 cm^{-1} . Para el procesamiento de los espectros obtenidos se empleó el programa OMNIC 8.3.

Difracción de Rayos X de Polvos (PXRD). Para las medidas de PXRD de laboratorio se utilizó un difractómetro PANalytical X'Pert PRO en geometría Bragg-Brentano, con un tubo de Cu (CuK_α , $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). Los patrones de PXRD se realizaron en los intervalos 2θ de 20 a 70° , con pasos de $0,02^\circ$ y tiempos de medida de 12 a 15 segundos por paso. En la mayoría de los casos las muestras fueron analizadas comparando con los datos reportados en bases de

datos (Powder diffraction file (PDF),²⁸ Inorganic Crystal Structure Database (ICSD),²⁹ o bien utilizando el programa PANanalytical X'Pert Highscore, el cual a su vez hace uso de la base de datos PDF. En algunos casos, cuando la calidad de los productos sintetizados lo justificaron, se realizó el análisis Rietveld,³⁰ para refinar los patrones de difracción utilizando el programa FullProf.³¹

Microscopía de Transmisión Electrónica (TEM). Los experimentos de TEM se realizaron en un microscopio electrónico Philips CM200 operado a 200 kV (Centro Atómico Bariloche, San Carlos de Bariloche) y Philips CM12 operado a 100 kV (Universidad Libre de Berlín, Berlín, Alemania). Las muestras fueron preparadas sobre grillas de cobre (200 mesh) carbonizadas y recubiertas con Formvar®. Para cada muestra, se exploraron al menos cuatro regiones típicas. Las micrografías obtenidas fueron analizadas usando el programa ImageJ, y los histogramas correspondientes a las mismas se calcularon luego de contar manualmente una población estadísticamente significativa. Los tratamientos estadísticos se realizaron mediante el programa OriginPro 8.0.

Caracterización Magnética. Las medidas de magnetización se realizaron en un dispositivo superconductor de interferencia cuántica, por sus siglas en inglés SQUID. Las muestras se midieron en estado sólido en forma de polvos, en el rango de temperaturas de 5-300 K y campos magnéticos de hasta 5 T. Debido a que dichas mediciones fueron realizadas en otros centros de investigación se llevaron a cabo con partículas que, después de ser sintetizadas, se guardaron en cápsulas de cuarzo, evacuadas y selladas, para evitar su oxidación.

4.2.2 Síntesis de MNPs de Fe₃O₄

Co-precipitación.

Se reprodujeron diversas metodologías de síntesis de co-precipitación previamente reportadas en literatura.^{12,32-34} A partir del análisis de la pureza y tamaños de partículas aproximados (ambos determinado mediante PXRD), se eligió una de las metodologías y se la puso a punto a fin de obtener los resultados que más se ajustaran a nuestras necesidades. Como ejemplo de una síntesis típica, se disolvieron 3,9762 g (0,02 mol) de FeCl₂·4H₂O y 10,8118 g (0,04 mol) de FeCl₃·6H₂O en 250 mL de H₂O Milli-Q (MQ) en un balón de 1 L de una boca. Se burbujeó la solución con N₂ por 10 min, y se equipó el sistema con una ampolla compensadora de 100 mL, por la cual se adicionó 25 mL de una solución de NaOH (10 M) en

un período de tiempo de 30 min (0,84 mL/min) a temperatura ambiente bajo agitación magnética vigorosa (800 rpm) por 1 h. Inmediatamente después del agregado de NaOH, se retiró la ampolla compensadora, y se equipó el sistema con un refrigerante. Luego, la temperatura se elevó a 90 °C, manteniendo la misma por 1 h. Una vez transcurrido este tiempo, se agregaron 250 mL de una solución de citrato de sodio (Na_3CIT) (0,3 M), se disminuyó la temperatura a 80 °C, y se la mantuvo por 1 h. Finalmente, se dejó enfriar el sistema y las MNPs obtenidas se purificaron mediante lavados con H_2O MQ, y acetona, recuperándolas en cada uno de los lavados mediante separación magnética, utilizando para tal fin un imán de Nd comercial. Las MNPs fueron secadas bajo vacío a 40 °C por 12 h y se las guardó para su posterior caracterización y/o utilización.

Descomposición Térmica de $\text{Fe}(\text{Acac})_3$ en medio orgánico.

Se sintetizaron MNPs de Fe_3O_4 siguiendo la metodología reportada por Xu y colaboradores.²⁴ Típicamente: se dispersaron 1,4693 g de $\text{Fe}(\text{Acac})_3$ (4,16 mmol) en 20 mL de oleilamina (OA) y 20 mL de dibenciléter (DBE) a temperatura ambiente. La dispersión se deshidrató a 120 °C por 40 min bajo agitación magnética y luego fue transferida a un balón de tres bocas (previamente anhidrado, conectado a N_2 y equipado con un refrigerante) bajo corriente positiva de N_2 y agitación magnética vigorosa (600 rpm). Luego de esto, el sistema se calentó hasta 155 °C por 1 h a 10 °C/min, y posteriormente hasta 300 °C utilizando la misma velocidad de calentamiento, y se mantuvo por 1h más. Se dejó enfriar el sistema a temperatura ambiente, se tomaron alícuotas del crudo de reacción y se trasvasaron a tubos cónicos de centrífuga, se diluyeron tres veces con etanol absoluto y se centrifugaron a 6000 rpm por 15 min. Este procedimiento se repitió sucesivamente hasta coleccionar todas las partículas sintetizadas y se procedió a realizar lavados con etanol absoluto (6-7) hasta que no se detectaron impurezas (OA, DBE, etc.) en el sobrenadante mediante espectroscopia FT-IR. Por último, las partículas se secaron en vacío a 45 °C por 12 h para ser posteriormente caracterizadas.

Descomposición Térmica de $[\text{Fe}(\text{CON}_2\text{H}_4)_6](\text{NO}_3)_3$ en medio orgánico.

De manera análoga a la descomposición térmica del $\text{Fe}(\text{Acac})_3$, se llevó a cabo la descomposición del complejo de Fe-Urea ($[\text{Fe}(\text{CON}_2\text{H}_4)_6](\text{NO}_3)_3$) en similares condiciones.

Típicamente: se dispersaron 2,5037 g de Fe-Urea[†] (4,16 mmol) en 20 mL de OA y 20 mL de DBE a temperatura ambiente. La dispersión se deshidrató a 120 °C por 40 °C con agitación magnética, y luego fue transferida a un balón de 3 bocas (sistema anhidro, N₂, equipado con un refrigerante) bajo corriente positiva de N₂ y agitación magnética vigorosa (600 rpm). Luego de esto, el sistema se calentó hasta 155 °C por 1 h a 10 °C/min, y posteriormente hasta 300 °C utilizando la misma velocidad de calentamiento y se mantuvo por 1h más. Se dejó enfriar el sistema a temperatura ambiente, se tomaron alícuotas del crudo de reacción y se trasvasaron a tubos cónicos de centrifuga, se diluyeron tres veces con etanol absoluto y se centrifugaron a 6000 rpm por 15 min. Este procedimiento se repitió sucesivamente hasta coleccionar todas las partículas sintetizadas y se procedió a realizar lavados con etanol absoluto (6-7) hasta que no se detectaron impurezas (OA, DBE, etc.) en el sobrenadante mediante espectroscopia FT-IR. Por último, las partículas se secaron en vacío a 45 °C por 12 h para ser posteriormente caracterizadas.

4.2.3 Síntesis de MNPs de γ -Fe₂O₃

Descomposición Térmica de [Fe(CON₂H₄)₆](NO₃)₃ en aire.

Se intentó reproducir la metodología reportada por Asuha³⁵⁻³⁷ para la obtención de MNPs de magemita, realizando la descomposición térmica en aire del complejo de Fe-Urea (ver *Descomposición Térmica de [Fe(CON₂H₄)₆](NO₃)₃ en medio orgánico*). Un ejemplo típico de este tipo de síntesis es: se sintetizaron 3,5 g del complejo Fe-Urea, y se lo calcinó en una mufla a 350 °C en un crisol de porcelana por 60 min utilizando una rampa de temperatura de 10 °C/min. Las temperaturas finales de descomposición que se probaron fueron 200, 240, 280, 300 y 350 °C. Las rampas de temperatura ensayadas fueron de 0,1; 1 y 10 °C/min. El recipiente para la descomposición (crisol) fue en la mayoría de los casos de porcelana, aunque se utilizaron también crisoles de Pt. Por último, el tiempo de descomposición fue ensayado en el rango de 45-180 min. En todos los casos los polvos obtenidos (color ladrillo) se dejaron enfriar, y se caracterizaron por PXRD.

[†] Síntesis del complejo Fe-Urea (condiciones de reacción optimizadas fueron): se disolvieron 5,8906 g de Fe(NO₃)₃·9H₂O (19 mmol) y 7,0865 g de urea (118 mmol) en 7 mL de etanol absoluto a temperatura ambiente. Luego se agregaron 2 mL de HNO₃ concentrado gota a gota bajo agitación magnética hasta que la totalidad de la solución amarillenta se transforme en un precipitado fino verde claro. Posteriormente, el crudo de reacción fue centrifugado, el sobrenadante descartado, y el precipitado lavado, primero, con etanol absoluto frío (X4) y luego con dietiléter (X2). Por último, el polvo obtenido se secó en vacío a 45 °C por 12 h.

4.3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.3.1 Síntesis de MNPs de Fe₃O₄

Co-precipitación.

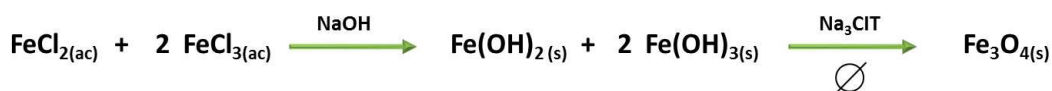


Figura 2. Ecuación química de la formación de NPs de Fe₃O₄ a través de la metodología de co-precipitación.

Como se trata de la obtención de partículas de carácter ferrimagnético, una primera caracterización es la de “inspeccionar” el material macroscópicamente, esto es, observar primeramente el color y comportamiento del material obtenido. Aunque esto no se trate de un análisis definitivo, el color del producto sintetizado puede informarnos acerca del éxito de la síntesis. Otro parámetro a considerar es el de acercar un imán a las partículas y ver si responden al campo magnético. Esto es importante ya que por ejemplo en unos minutos uno puede conocer el resultado de la síntesis de manera aproximada y de esta manera invertir o no más tiempo en la caracterización del material obtenido. Por ejemplo, un material color ladrillo y sin respuesta magnética, indicaría la presencia mayoritaria de hematita, pero, un material del mismo color y con respuesta magnética positiva significaría que se obtuvieron partículas de magnetita. En nuestro caso, siempre se obtuvieron partículas de color negro y con una fuerte respuesta magnética (Figura 3), indicando *a priori* la presencia de partículas de magnetita.

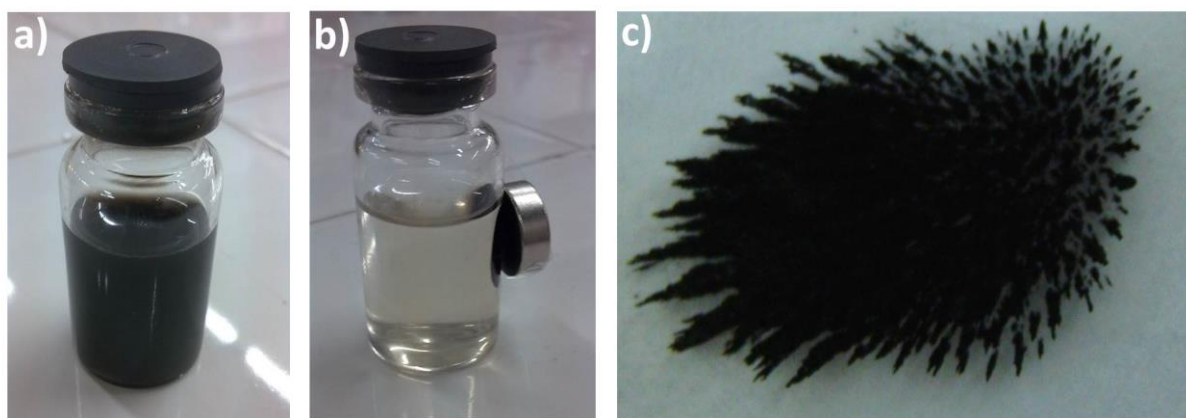


Figura 3. MNPs de Fe₃O₄ en **a)** dispersión acuosa, **b)** atraídas por un imán comercial de Nd y **c)** en estado sólido, con el imán por debajo del papel.

Luego de esto, una alternativa como siguiente paso en la caracterización de las MNPs obtenidas, es el de caracterizar las partículas obtenidas por Difracción de Rayos X de Polvos (PXRD), debido a que es importante conocer si se trata de una fase pura, o bien una mezcla de fases “magnéticas”. En la Figura 4 se muestra el patrón de difracción de polvos de las partículas obtenidas por co-precipitación. El mismo se encuentra en acuerdo con lo reportado en bases de datos y publicaciones involucrando una fase pura de magnetita. La Fe_3O_4 y la $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ son materiales difíciles de identificar mediante PXRD sólo si la presencia de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ se debe a la oxidación de Fe_3O_4 , debido a que dicha oxidación procede mediante una reacción de tipo topotáctica y a que el poder de dispersión (“*scattering*”) del Fe^{3+} no difiere mucho del de Fe^{2+} . Es por esto que si $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ es el resultado de la oxidación de Fe_3O_4 se hace prácticamente imposible distinguirla de Fe_3O_4 mediante PXRD. Pero por el contrario, si se comparan muestras de Fe_3O_4 y de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (la cual ha sido sintetizada específicamente como $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$), las mismas serán fácilmente diferenciables mediante análisis PXRD.

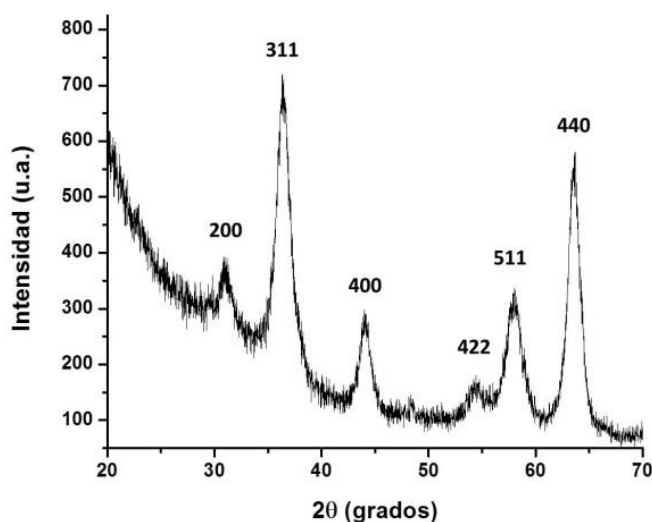


Figura 4. Patrón PXRD de MNPs de Fe_3O_4 sintetizadas por co-precipitación con sus respectivos índices de Miller.

Es por esto que es necesario, en orden de establecer la naturaleza química del material que compone a las MNPs sintetizadas, utilizar otra metodología complementaria que permita diferenciar qué fase es la que se obtiene mediante estas condiciones de síntesis, además de ser necesaria la síntesis e inmediata caracterización del producto debido a su inminente oxidación a $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$. Es por esto que además se caracterizaron las partículas por FT-IR, debido a que es posible distinguir entre Fe_3O_4 y $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ mediante esta técnica. La

magnetita presenta en su espectro infrarrojo una única banda a 585 cm^{-1} , atribuida la deformación Fe-O en sitios octaédricos y tetraédricos, mientras que la $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ presenta dos tensiones Fe-O a 630 y 560 cm^{-1} (simétrica y asimétrica respectivamente), como se muestra en la Figura 5.³⁸

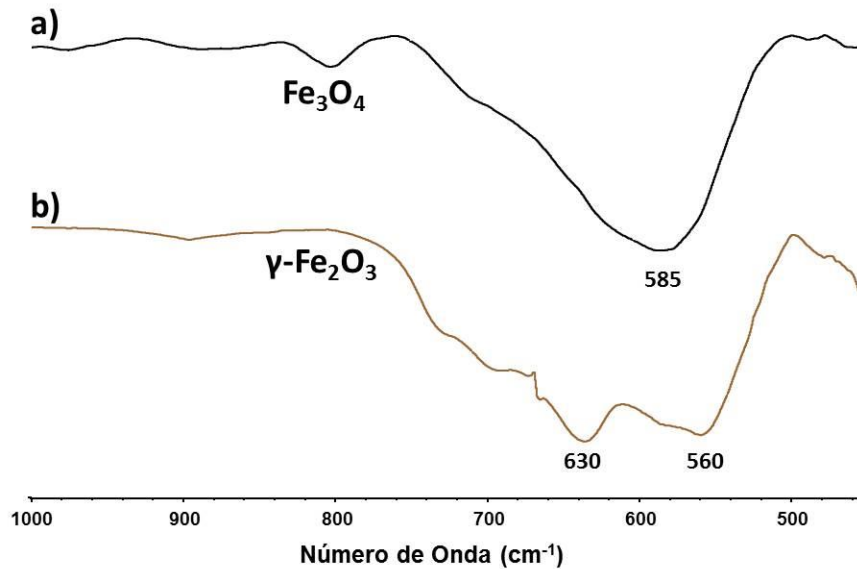


Figura 5. Espectros FT-IR ampliados en el rango $1000 - 450\text{ cm}^{-1}$ de **a)** Fe_3O_4 y **b)** $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$.

Como puede apreciarse en la Figura 6, el espectro FT-IR de las MNPs sintetizadas mediante la metodología de co-precipitación en sus condiciones estandarizadas muestran las siguientes bandas de absorción: una única banda de deformación Fe-O a 580 cm^{-1} , bandas a $1615\text{-}1565$ y 1331 cm^{-1} , propias de las tensiones COO^- y C-O del citrato tribásico de sodio, y una importante banda a 3400 cm^{-1} debida a la tensión OH tanto del citrato tribásico de sodio como de las MNPs. La presencia de grupos OH en las MNPs, como en todos los casos de NPs de óxidos, se debe a la presencia de moléculas H_2O fisiadsorbidas y quimiadsorbidas.³⁹⁻⁴¹ Si bien los resultados de FT-IR confirman la presencia de Fe_3O_4 , es importante destacar que después de 4-6 días las partículas se oxidan completamente $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, como se verá más adelante.

Una vez que se determinó que las partículas obtenidas son efectivamente de Fe_3O_4 , sin impurezas, y que las síntesis son reproducibles bajo las mismas condiciones en términos de pureza, se puede recurrir a una técnica microscópica para observar las partículas, y así poder caracterizar sus morfologías, tamaños, dispersión de los tamaños, etc. Es claro que para este objetivo la Microscopía de Transmisión Electrónica (TEM) es la técnica ideal. Por esto se

realizaron micrografías TEM de las partículas obtenidas, y los análisis estadísticos pertinentes de los tamaños observados.

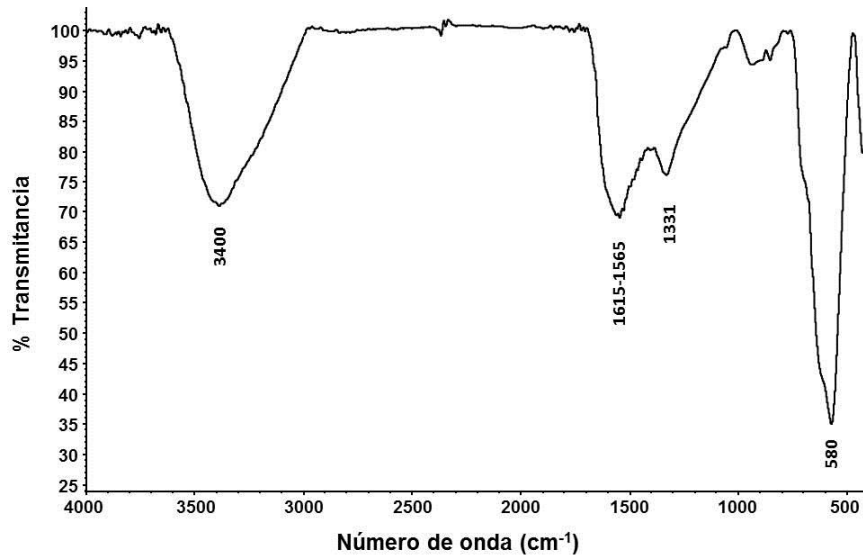


Figura 6. Espectro FT-IR de MNPs de Fe₃O₄ obtenidas por co-precipitación.

Del análisis de las micrografías TEM, Figuras 7a y 7b, se encontró que las partículas poseían morfología romboédrica con facetas redondeadas en la mayoría de los casos, lo que es de esperar para partículas obtenidas por este método. Se realizó el histograma correspondiente de la frecuencia ($f(D_{TEM})$) como función del diámetro de partícula (D_{TEM}) a partir de las micrografías TEM, para lo cual se midió individualmente el diámetro de 150 partículas (Figura 6c). Dicha distribución de tamaños de partícula puede ser descripta con una función lognormal del tipo:

$$f(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}x\sigma} \exp\left\{-\frac{[\ln(x/x_0)]^2}{2\sigma^2}\right\} \quad (1)$$

donde x_0 es la mediana y σ es el ancho de la distribución. El valor medio es:

$$\langle x \rangle = x_0 e^{\sigma^2/2} \quad (2)$$

Aplicando la función lognormal a la distribución (Ecuación (1)) para describir el histograma del tamaño de partícula, se obtuvo ($D_{TEM}=x$ y $\sigma_{TEM}=\sigma$): $D_{TEM} = (10,6 \pm 0,2)$ nm.

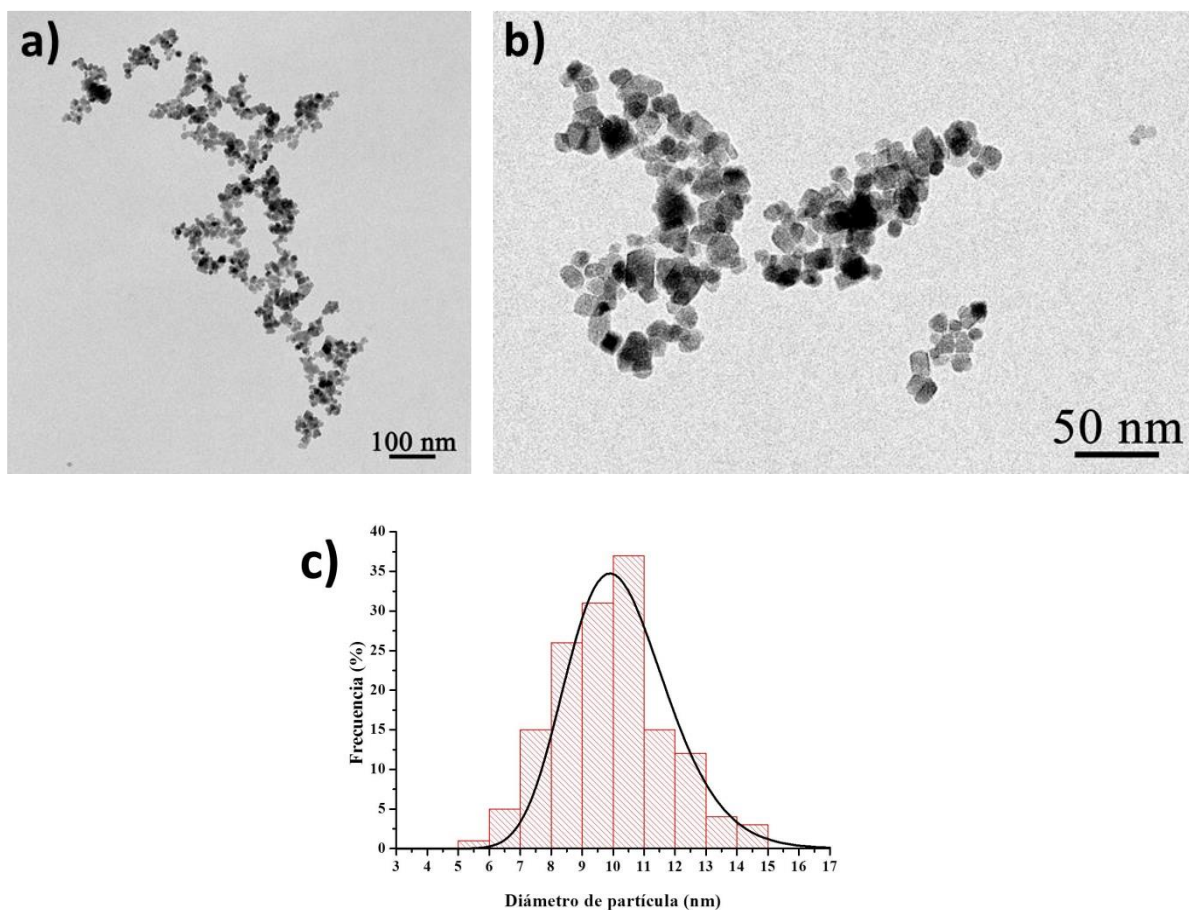


Figura 7. Micrografías TEM de MNPs de Fe_3O_4 obtenidas por co-precipitación, **a)** menor magnificación, **b)** mayor magnificación y **c)** histograma de distribución de tamaños.

Descomposición Térmica de $\text{Fe}(\text{Acac})_3$ en medio orgánico.



Figura 8. Ecuación química de la formación de NPs de Fe_3O_4 a través de la metodología de descomposición térmica de $\text{Fe}(\text{Acac})_3$ en medio orgánico.

Esta metodología es bien conocida, y según reportes conduce a partículas de gran calidad con respecto a dispersión de tamaños de partícula y de alta pureza.^{18,24,42} En todos los casos se obtuvieron partículas de color negro, y con una débil o nula respuesta magnética mientras se encontraban en el crudo de reacción, aunque en estado seco su respuesta a un imán externo era comparable a la de otras partículas de magnetita sintetizadas previamente, indicando la presencia de magnetita. En este caso las partículas se encontraban estabilizadas por oleilamina (OA), la cual tiene un gran carácter hidrofóbico, es por esto que las partículas

dispersas en el crudo de reacción (altamente hidrofóbico) son muy difíciles de recuperar con un imán y es por esta razón que se utiliza etanol absoluto como co-solvente para tal fin.

En la Figura 8a puede observarse el patrón PXRD de las partículas obtenidas y es claro que está concordancia con lo reportado en bibliografía y en el método de co-precipitación para partículas puras de Fe₃O₄ (ver Fig. 4, pág. 30).

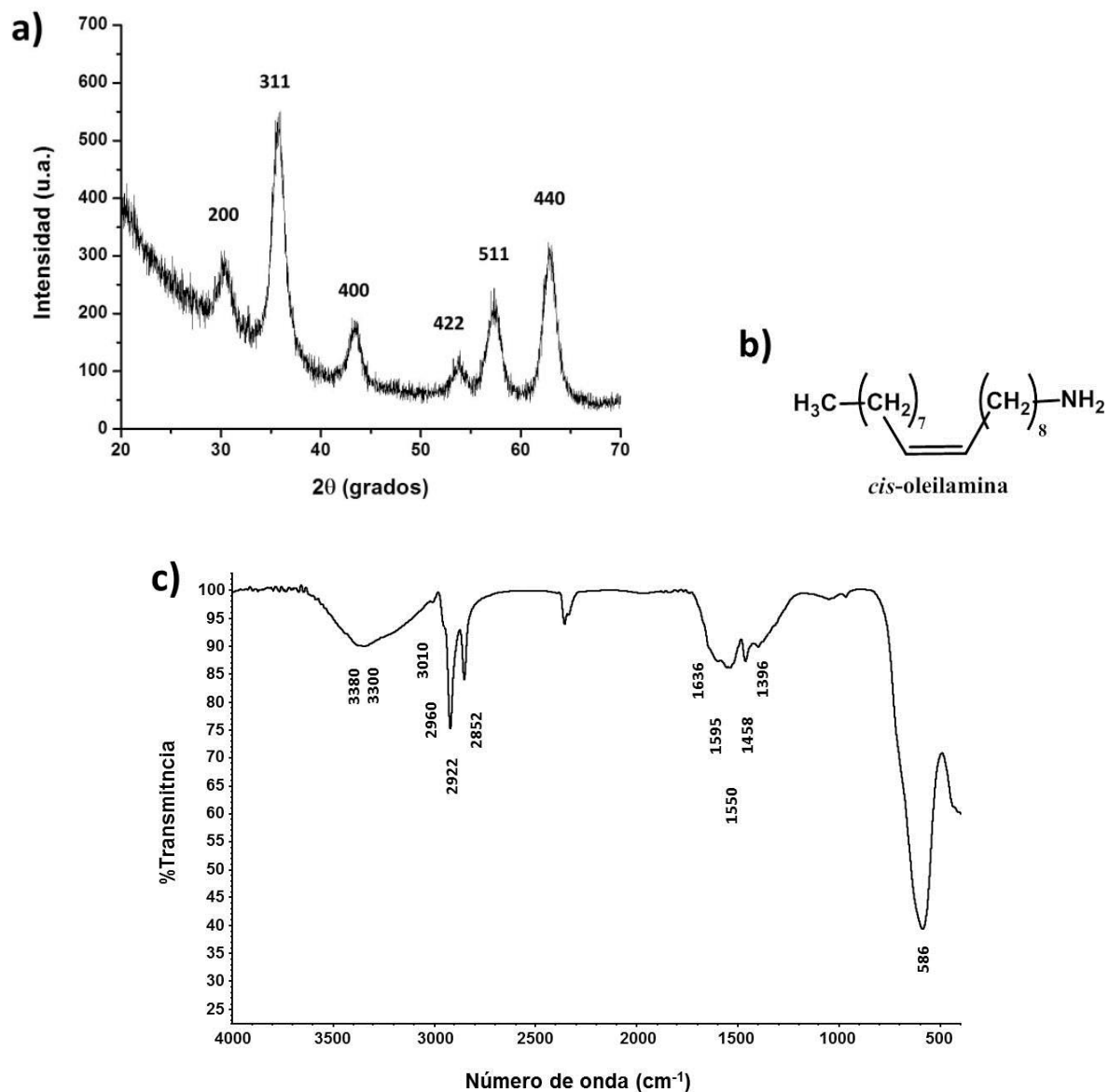


Figura 8. a) Patrón PXRD de MNPs de Fe₃O₄-OA sintetizadas por descomposición térmica de Fe(Acac)₃ en medio orgánico con sus respectivos índices de Miller, **b)** estructura química de la *cis*-oleilamina, **c)** espectro FT-IR de MNPs de Fe₃O₄-OA.

Para confirmar finalmente la presencia de magnetita se ensayaron las NPs mediante FT-IR, como se muestra en la Figura 8b, observándose una única banda a 586 cm⁻¹ (prueba de

que nos encontramos ante partículas de magnetita) y las siguientes bandas asignadas a la oleilamina que se encuentra estabilizando la superficie de las MNPs: 1396 cm^{-1} ($\text{CH}_3\ \delta_{\text{sym}}$), 1458 cm^{-1} ($\text{CH}_3\ \delta_{\text{as}}/\text{CH}_2\ \delta$), 1595 cm^{-1} (probablemente $\text{NH}_2^+\ \delta$), 1636 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}\ \text{st.}/\text{NH}_2\ \delta$), $2852/2922/2960\text{ cm}^{-1}$ ($\text{C-H}\ \text{st.}$), 3010 cm^{-1} ($=\text{C-H}\ \text{st.}$) y por último $3300\text{-}3380\text{ cm}^{-1}$ ($\text{NH}_2\ \text{st.}/\text{envolvente a OH de H}_2\text{O fisiadsorbida y quimiadsorbida en Fe}_3\text{O}_4$).

Se constató que la metodología funciona para la obtención de MNPs magnetita pura. Debido a que se desarrolló una metodología similar, pero con algunas modificaciones, todos los esfuerzos de caracterización exhaustiva se dirigieron a estas partículas obtenidas por la metodología de “Descomposición Térmica de $[\text{Fe}(\text{CON}_2\text{H}_4)_6](\text{NO}_3)_3$ en medio orgánico”.

Descomposición Térmica de $[\text{Fe}(\text{CON}_2\text{H}_4)_6](\text{NO}_3)_3$ en medio orgánico

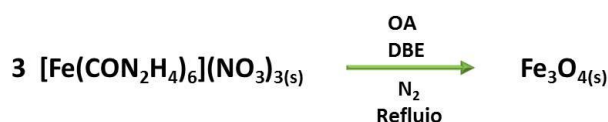


Figura 9. Ecuación química de la formación de NPs de Fe_3O_4 a través de la metodología de descomposición térmica de $[\text{Fe}(\text{CON}_2\text{H}_4)_6](\text{NO}_3)_3$ en medio orgánico.

En la última década se ha utilizado el $\text{Fe}(\text{Acac})_3$ para la producción de partículas de Fe_3O_4 mediante esta metodología, y de $\text{Fe}(\text{CO})_5$ para la producción de partículas de Fe, pero son escasos o prácticamente inexistentes los reportes del reemplazo de estos compuestos por otro precursor como fuente de Fe. Se investigó si el $\text{Fe}(\text{Acac})_3$ se puede reemplazar en las metodologías de descomposición térmica en medio orgánico por el complejo Fe-Urea para producir partículas de magnetita pura y qué efectos sobre las características de las mismas produce el uso de otro precursor.

La razón por la que se utilizó el complejo Fe-Urea es básicamente debido a que es un reactivo simple de preparar, con reactivos comunes a cualquier laboratorio de química, como son $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$, urea, etanol y ácido nítrico. Por lo que, nos pareció importante investigar el uso de otro precursor para la síntesis de Fe_3O_4 . Además, la síntesis del mismo fue puesta a punto a fin de ensayar otra metodología que conducía en este caso a la formación de MNPs de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (ver Descomposición Térmica de $[\text{Fe}(\text{CON}_2\text{H}_4)_6](\text{NO}_3)_3$ en aire). Un punto clave en la optimización de la síntesis del complejo Fe-Urea fue el de controlar el pH, favoreciendo un pH ácido por debajo de 3, debido a que a valores mayores de pH precipita el $\text{Fe}(\text{OH})_3$ (el cual es de color naranja), resultando en una mezcla de

compuestos de color anaranjado. En reportes anteriores sobre la síntesis de este complejo, este detalle acerca del control del pH no estaba incluido, lo que nos llevó a no poder reproducir las síntesis previamente descritas. En nuestro caso, el complejo es enteramente de color verde claro, y su espectro FT-IR es consistente con lo que se esperaría observar en tal caso. El uso del complejo de Fe-Urea como precursor en la producción de MNPs de Fe_3O_4 mediante la descomposición térmica del mismo en medio orgánico no ha sido informado hasta el día de la fecha, siendo este el primer antecedente de ello.

Como puede observarse en la Figura 10 los espectros FT-IR de la urea y el complejo Fe-Urea son muy parecidos, pero difieren significativamente en la frecuencia a la que aparece la tensión C=O, Urea (1680cm^{-1}) y Fe-Urea (1640cm^{-1}). Este corrimiento se debe a que según reportes previos, la urea se acompleja a metales mediante el grupo C=O,^{43,44} lo que significaría una disminución de la constante de fuerza ($k_{\text{C=O}}$) del enlace C=O. Debido a que $\bar{\nu} \propto \sqrt{k_{\text{C=O}} / \mu_{\text{C=O}}}$ (donde $\mu_{\text{C=O}}$ es la masa reducida del enlace C=O), si $k_{\text{C=O}}$ disminuye, el número de onda a la cual se observa la banda debe disminuir, observándose así un $\Delta\bar{\nu}$: 40cm^{-1} .

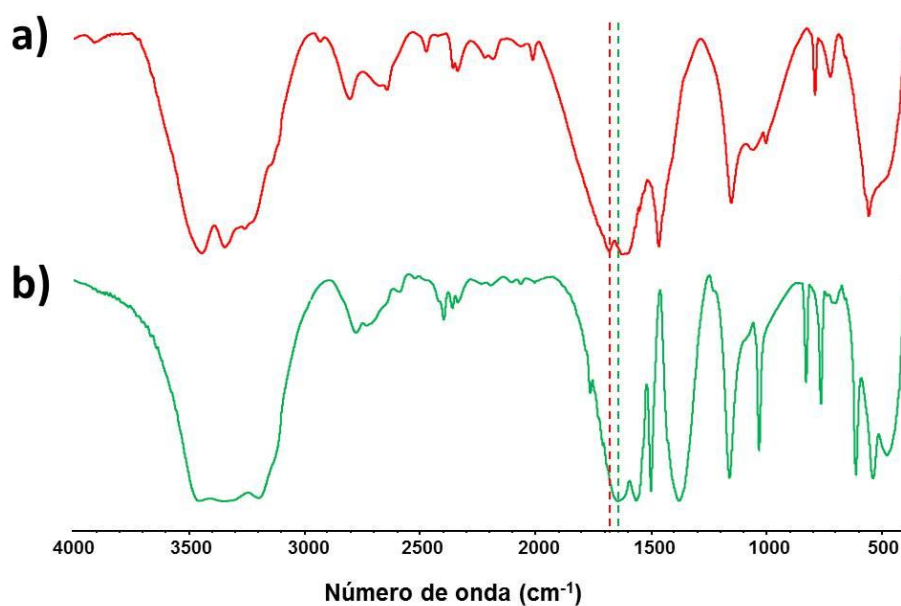


Figura 10. Espectros FT-IR de **a)** Urea y **b)** $[\text{Fe}(\text{CON}_2\text{H}_4)_6](\text{NO}_3)_3$.

Para la metodología de descomposición del complejo Fe-Urea en medio orgánico se encontraron resultados muy similares a los obtenidos previamente empleando $\text{Fe}(\text{Acac})_3$, debido mayormente a la similitud de las condiciones experimentales. Como se trataba de una metodología sin antecedentes se caracterizó exhaustivamente las nanopartículas. Las

MNPs obtenidas fueron siempre de color negro y con el mismo comportamiento magnético macroscópico que las obtenidas utilizando $\text{Fe}(\text{Acac})_3$. El patrón de difracción de las MNPs obtenidas por este método se muestra en la Figura 11, incluyendo el refinamiento Rietveld del mismo. Los patrones PXRD de nanopartículas se caracterizan por poseer picos anchos y muy difíciles de ajustar mediante refinamiento, pero cabe destacar que aquí se logró un buen y confiable refinamiento del mismo. Se determinó que las partículas son de Fe_3O_4 pura, y que posee estructura de espinela invertida y grupo espacial $Fd-3m$ dentro del sistema cúbico, con $a=8,37704(3)$ Å y $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$ lo cual es típico de este compuesto.

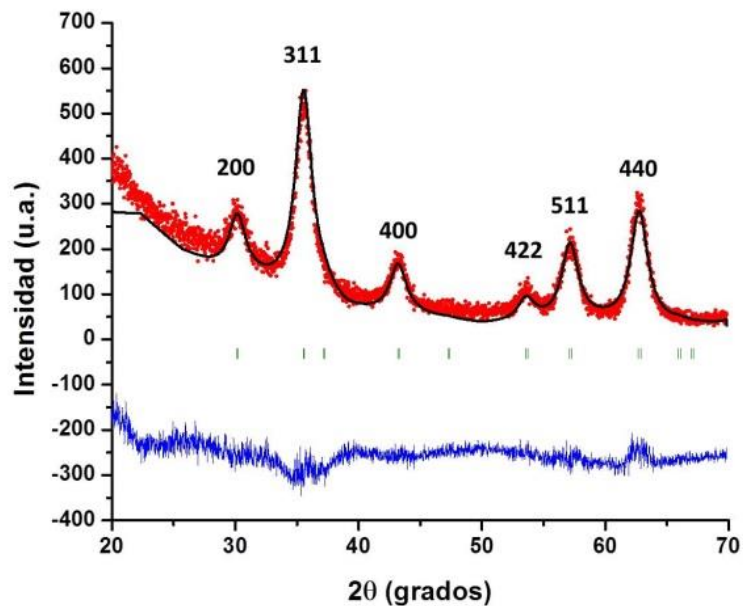


Figura 11. Refinamiento patrón PXRD de $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-OA}$ en el grupo espacial $Fd-3m$, patrón experimental (●), patrón calculado (—), posiciones de Bragg (|), diferencia entre patrones experimental y calculado (—).

Para confirmar finalmente la presencia de magnetita se analizaron las NPs mediante FT-IR, como se muestra en la Figura 12a. Se observó una única banda a 589 cm^{-1} (prueba de que nos encontramos ante partículas de magnetita) y las siguientes bandas asignadas a la OA que se encuentra estabilizando la superficie de las MNPs: 1391 cm^{-1} (CH_3 δ_{sym}), 1451 cm^{-1} (CH_3 δ_{as} / CH_2 δ), 1592 cm^{-1} (probablemente NH_2^+ δ), 1635 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$ st./ NH_2 δ), $2850/2924/2958\text{ cm}^{-1}$ ($\text{C}-\text{H}$ st.), 3009 cm^{-1} ($=\text{C}-\text{H}$ st.) y por último $3300/3380\text{ cm}^{-1}$ (NH_2 st./envolvente a OH de humedad y Fe_3O_4).

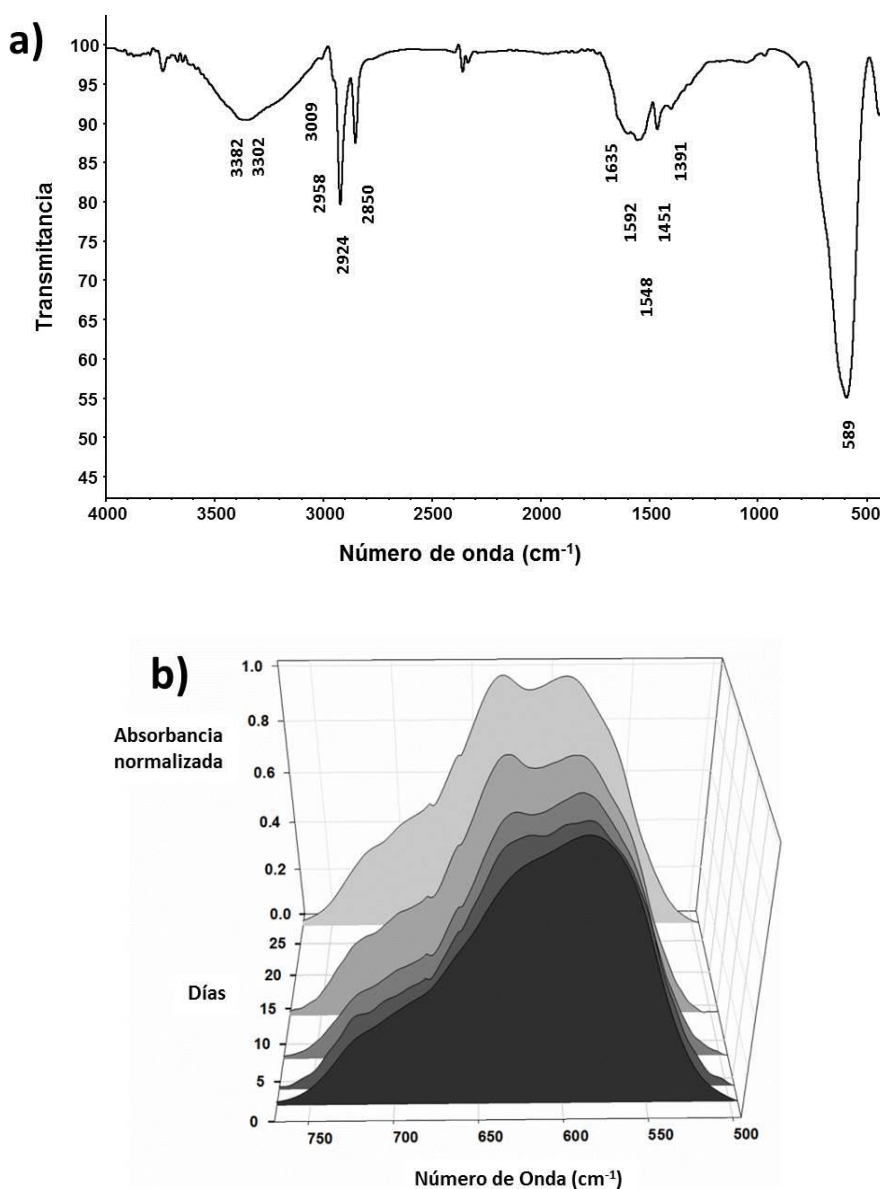


Figura 12. a) Espectro FT-IR, b) seguimiento de la oxidación de MNPs de Fe₃O₄-OA.

Se estudió mediante espectroscopia FT-IR cómo las MNPs de Fe₃O₄ (una banda Fe-O, 580 cm⁻¹) expuestas al aire se van oxidando a γ-Fe₂O₃ (dos bandas Fe-O, 630 y 560 cm⁻¹) en pocos días. Es necesario remarcar que esta clase de estudio es un método muy simple para seguir la oxidación de magnetita y que no se encuentra reportado en bibliografía en el mejor de nuestro conocimiento. Como puede observarse en la Figura 12b la oxidación es visible a partir del 4^{to} día después de la síntesis, se vuelve más pronunciada en el período 5-13 días, para luego observarse que en el período 14-28 días no se observan cambios considerables. De este modo, se puede concluirse que 14 días luego de sintetizarse las MNPs, las mismas ya se encuentran totalmente oxidadas a γ-Fe₂O₃. Este estudio fue muy importante, ya que a

partir del mismo toda caracterización de MNPs de Fe_3O_4 expuesta aquí en esta tesis se realizó en los primeros 1-3 días de haber sido sintetizadas. Del mismo modo, los estudios llevados a cabo en otros centros de investigación se llevaron adelante con partículas que, después de ser sintetizadas, se guardaron en cápsulas de cuarzo, evacuadas y selladas, para evitar dicha oxidación.

Además, en orden de fortalecer la caracterización estructural de las MNPs de Fe_3O_4 obtenidas por este método, se realizó difracción de electrones, haciendo uso de un microscopio TEM, para obtener el patrón de interferencia circular de un área selecta resultante de la difracción de los electrones como puede verse en la Figura 13a. Los patrones mostrados en la Figura 13b, obtenidos a partir de los perfiles de intensidad de la Figura 13a confirman la alta cristalinidad de las MNPs de Fe_3O_4 y además, que los cristales se encuentran orientados al azar.

Los picos se indexaron en buen acuerdo con los índices (hkl) de la estructura cúbica de espinela de la Fe_3O_4 . A partir de los valores hallados de d y los índices hkl se obtuvo un parámetro de red cúbica $a=8,26 \text{ \AA}$, lo cual es muy cercano al reportado en bibliografía y al obtenido aquí en el refinamiento Rietveld mediante PXRD.

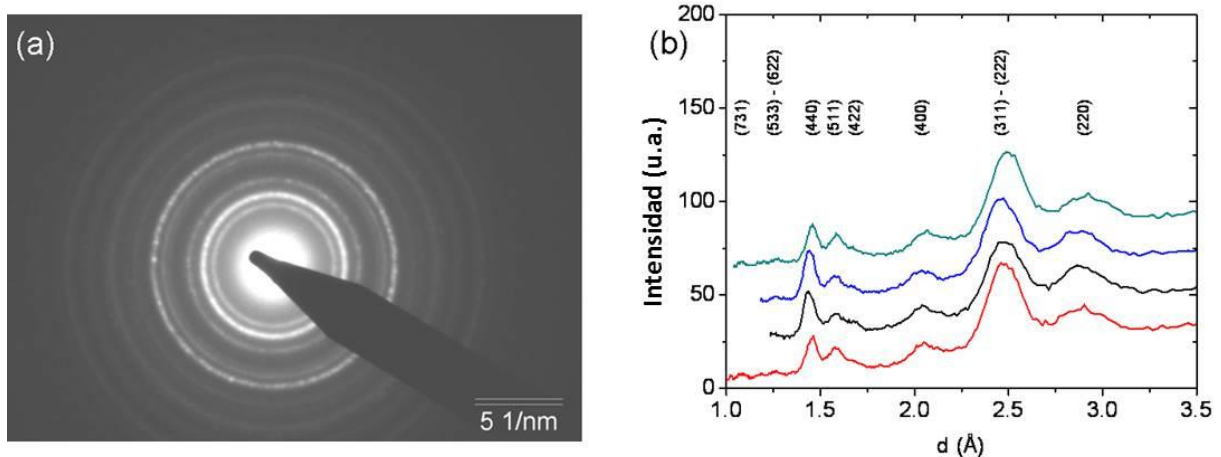


Figura 13. a) Área selecta de difracción de electrones (SAED), **b)** perfiles de intensidad del patrón SAED en función de la distancia interplanar d , con sus respectivos índices de Miller de MNPs de Fe_3O_4 -OA.

Del análisis de las micrografías TEM, Figura 14a, se encontró que las partículas poseían morfología romboédrica con facetas redondeadas en la mayoría de los casos, lo que es de esperar para partículas obtenidas por este método. Se realizó el histograma correspondiente

de la frecuencia ($f(D_{TEM})$) como función del diámetro de partícula (D_{TEM}) a partir de las micrografías TEM, midiendo individualmente el diámetro de 200 partículas (Figura 14b). Dicha distribución de tamaños de partícula puede ser descrita con una función lognormal.

Aplicando la función lognormal (ver Ec. (1)) a la distribución para describir el histograma del tamaño de partícula, se obtuvo ($D_{TEM}=x$ and $\sigma_{TEM}=\sigma$): $D_{TEM} = (6,0 \pm 0,1)$ nm y $\sigma_{TEM} = (0,23 \pm 0,02)$ nm.

Adicionalmente, se estudiaron las propiedades magnéticas de las MNPs a través de medidas de susceptibilidad magnética (M) en función del campo magnético (H) y de M en función de la temperatura (M vs. H y M vs. T) utilizando un dispositivo superconductor de interferencia cuántica (SQUID).

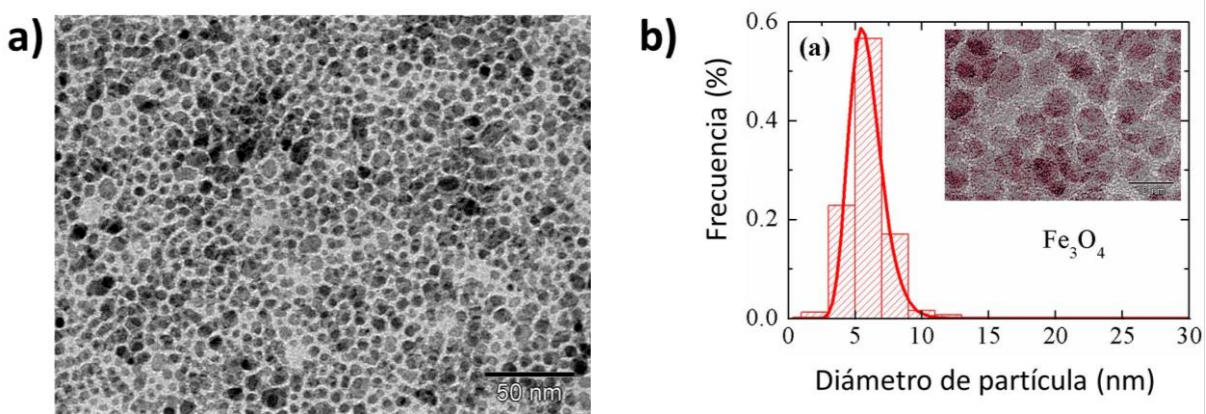


Figura 14. a) Micrografía TEM, b) histograma de la distribución de tamaños de partícula obtenida por TEM de las MNPs Fe₃O₄-OA y su ajuste a una función lognormal.

Se midió la magnetización como función de la temperatura en condiciones de H=50 Oe enfriado en campo magnético cero (ZFC, siglas del inglés “zero field cooling”) y enfriado con campo magnético aplicado (FC, siglas del inglés “field cooling”). Se observó una separación entre la curva de magnetización ZFC y FC por debajo de $T_{irr}=130$ K. Existe un máximo en la curva ZFC a 70 K. La diferencia entre la curva FC y la ZFC es usualmente utilizada para obtener información acerca de la temperatura de bloqueo, que está relacionada con la distribución de volumen de partícula de acuerdo a:

$$-\frac{d(M_{FC}(H,T) - M_{ZFC}(H,T))}{dT} \approx Tf(T_B) \quad (3)$$

donde la distribución de temperaturas de bloqueo ($f(T_B)$) es una distribución lognormal (ver

Ec. (1)) con $T_{B0} = x$ (la temperatura de bloqueo más probable) y $\sigma_B = \sigma$ (ancho de la distribución de las temperaturas de bloqueo), los cuales son parámetros ajustables. En este caso se obtuvo $T_{B0} = (8,5 \pm 0,5)$ K y $\sigma_B = (0,83 \pm 0,03)$. Los datos experimentales expresados como la Ec. 1, y el ajuste correspondiente se muestran en la Figura 15a. A partir de la temperatura de bloqueo $\langle D_{TB} \rangle$ es posible obtener un diámetro de partícula promedio haciendo uso de la siguiente expresión:

$$\langle V \rangle = 28k_B \langle T_B \rangle / K_a = \frac{\pi}{6} \langle D_{TB} \rangle^3 \quad (4)$$

considerando:

$$\langle T_B \rangle = T_{B0} e^{(\sigma_B^2)/2} \quad (5)$$

teniendo en cuenta que $K_a \approx 5 \cdot 10^5$ erg/cm³.^{45,46} El valor obtenido fue de $\langle D_{TB} \rangle \approx 5$ nm (Fe₃O₄), lo cual se encuentra en buen acuerdo con los resultados de TEM. Al obtenerse resultados similares de volumen magnético y TEM evidencia que las partículas son monodominio, debido a que si no lo fueran, el valor de diámetro de partícula determinado mediante volumen magnético debería ser considerablemente menor al encontrado mediante TEM.

En la Figura 15b se muestran las curvas de M vs. H, como puede evidenciarse no existe ciclo de histéresis en el rango de temperaturas 50-200 K, sino que es necesario llevar la muestra a 5 K para poder observar una pequeña histéresis (Figura 15c). Esto es de esperarse en un material superparamagnético, y está de acuerdo con la temperatura de bloqueo promedio (70 K) determinada en las curvas M vs. T, por debajo de la cual las partículas en sentido figurado se congelan y sus momentos magnéticos se bloquean, siendo posible observar histéresis. Del mismo modo, por encima de esta temperatura no se puede observar histéresis debido a que la energía de anisotropía magnética es pequeña en relación al producto $k_B T$, y en consecuencia los momentos magnéticos cambian de dirección constantemente, resultando en una magnetización resultante nula que se traduce en la ausencia de histéresis en la curvas M vs. H.

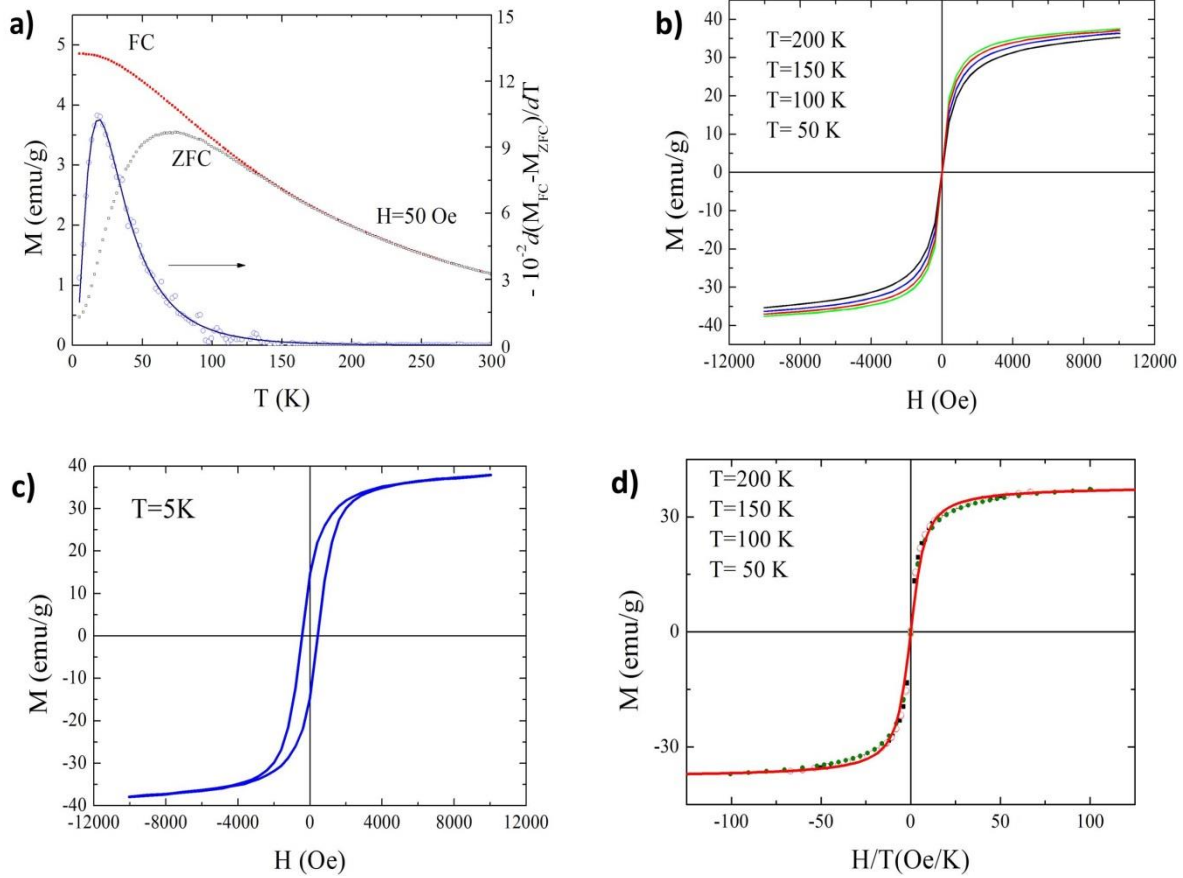


Figura 15. a) Curvas ZFC y FC (M vs. T) medidas a 50 Oe de Fe₃O₄-OA, **b)** Curvas M vs. H a 50, 100, 150 y 200 K, **c)** Curva M vs. H a 5 K y **d)** Curva universal M vs. H/T.

Por último y como prueba definitiva del carácter superparamagnético de las MNPs, en la Figura 15d, se muestran las curvas M vs. H/T tomadas a diferentes temperaturas y lo que se observa es que todas las curvas confluyen en una curva universal, lo cual se asocia al comportamiento superparamagnético de partículas monodominio magnético. Estas curvas pueden ser descritas utilizando la ecuación de Langevin:

$$M = M_s [\coth(a) - (1/a)] \quad (6)$$

$$a = \mu H / k_B T \quad (7)$$

donde $M_s = 196 \text{ emu/cm}^3$ es la magnetización de saturación de las nanopartículas. Haciendo uso del valor del parámetro a , el momento magnético efectivo calculado es de $\approx 3300\mu_B$ por partícula, dichos valores se encuentran en buen acuerdo con valores similares reportados para MNPs de Fe₃O₄ sin recubrir y recubiertas con ácido oléico.^{45,46} La magnetización de saturación de la Fe₃O₄ bulk es aproximadamente $M_s^{\text{bulk}} \sim 470 \text{ emu/cm}^3$.

Para obtener una estimación acerca de la importancia de efectos de superficie cuando el tamaño de partícula es disminuido en diversos nanomateriales ferri y ferromagnéticos cristalinos, se calculó la razón entre la M_s de las nanopartículas y del *bulk*: $M_s^{\text{MNPs}}/M_s^{\text{bulk}} \sim 0.42$. Teniendo en cuenta este valor podemos afirmar que la M_s se ve fuertemente afectada por efectos de superficie, tal como enlaces rotos, vacancias y desorden cristalino.⁴⁷

Como puede observarse en la Figura 12a, las MNPs obtenidas a partir de este método no son monodispersas, ni tan esféricas como las obtenidas al utilizar $\text{Fe}(\text{Acac})_3$. Sin embargo, sienta un buen antecedente del reemplazo del $\text{Fe}(\text{Acac})_3$ por otra fuente de Fe, en la cual se obtienen partículas en un rango de tamaños aceptable (4-9 nm), de una alta cristalinidad (PXRD, SAED), una magnetización de saturación acorde al tipo y tamaño de partículas, y con comportamiento superparamagnético con una temperatura de bloqueo de 70 K.

4.3.2 Síntesis de MNPs de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$

Descomposición Térmica de $[\text{Fe}(\text{CON}_2\text{H}_4)_6](\text{NO}_3)_3$ en aire.

Esta metodología consiste básicamente en descomponer el complejo Fe-Urea en una mufla a 350 °C por un lapso de 1 h para obtener MNPs de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ en forma de un fino polvo.³⁵⁻³⁷ Lamentablemente, no se pudo reproducir el método reportado. En primer lugar la síntesis del precursor Fe-Urea descrita por los autores no tiene en cuenta el control del pH. De este modo, el sólido obtenido estaba compuesto de una mezcla de complejo Fe-Urea y $\text{Fe}(\text{OH})_3$. Este problema fue resuelto utilizando HNO_3 para llevar el pH de la reacción a valores inferiores a 3, para así evitar la precipitación de $\text{Fe}(\text{OH})_3$, obteniéndose un precipitado color verde claro, el cual fue caracterizado por espectroscopia FT-IR (ver Figura 10). Una vez salvado este detalle, se procedió a llevar a cabo la descomposición del complejo Fe-Urea, variando las temperaturas finales de descomposición (200, 240, 280, 300, 350, 400 y 450 °C), las rampas de temperatura (0,1, 1 y 10 °C/min), el recipiente para la descomposición (crisol de porcelana, Pt), y por último, el tiempo de descomposición (45-180 min). En todos los casos se obtuvieron sólidos color ladrillo, lo cual era de esperarse debido a que la magemita posee tal color, aunque los mismos no poseían ningún tipo de respuesta magnética al acercársele un potente imán de neodimio. Este hecho es crítico debido a que el principal objetivo que se persigue es el de la utilización de MNPs.

Aunque las partículas no cumplieran con el requisito mínimo para nuestro interés, se caracterizaron todas las muestras mediante PXRD, obteniéndose en la mayoría de los casos patrones amorfos, en los que no fue posible detectar qué fases se encontraban presentes en los materiales analizados. Sólo en el caso de las muestras sintetizadas a temperaturas mayores a 350 °C se lograron divisar algunos picos de difracción que pudieron ser identificados gracias a las bases de datos y al programa Xpert High Score, como picos pertenecientes a la fase hematita $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$, la cual es antiferromagnética, y no es de interés para los objetivos de esta Tesis Doctoral.

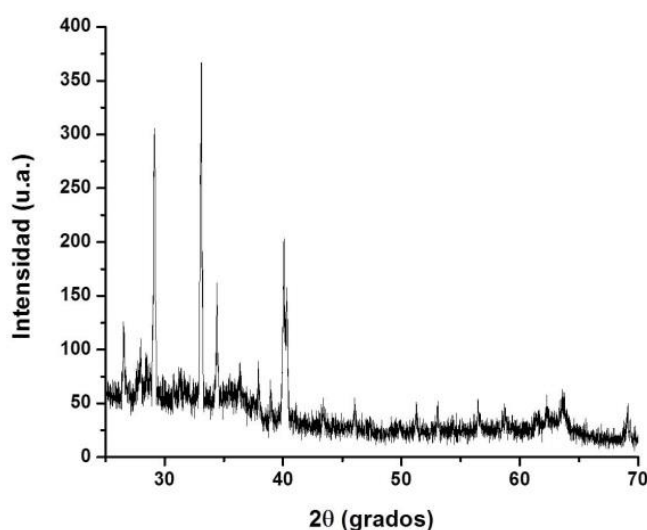


Figura 16. Patrón PXRD de una muestra sintetizada por descomposición del complejo Fe-Urea en aire a 350 °C.

A modo de ejemplo, en la Figura 16, se presenta el patrón PXRD de una de las muestras obtenidas al descomponer el complejo Fe-Urea en aire a 350 °C. El mismo presenta picos agudos, lo cual indica partículas de tamaños mayores a la micra. Además, se determinó la presencia de más de una fase. Esto se logró al comparar el ancho de pico a la mitad de altura en todo el patrón, evidenciándose la presencia de más de una fase si se obtienen anchos de pico muy distintos entre sí a lo largo del patrón de difracción. Con ayuda del programa Xpert HighScore se encontró que algunos picos pueden pertenecer a la fase hematita, aunque no todos los picos correspondientes a esta fase se encontraban presentes en los patrones analizados.

Si bien podrían haberse ensayados temperaturas superiores, para obtener una mayor cristalinidad y poder identificar la fase con exactitud, por un lado, la fase obtenida no era magnética, y por el otro lado, las temperaturas mayores llevan a obtener partículas de

mayores tamaños. Es importante recordar que el interés se enfoca en la obtención de nanopartículas y no micropartículas que posean carácter magnético.

CONCLUSIONES FINALES DE LA PARTE II

En la parte II de esta Tesis Doctoral se logró experiencia y criterio en la síntesis de nanopartículas magnéticas de óxidos de hierro.

En primer lugar, se ensayó la técnica más simple y ampliamente difundida, que se denomina de co-precipitación, en la que se precipitan los hidróxidos correspondientes a los iones Fe^{2+} y Fe^{3+} , y luego se deshidratan para formar MNPs de Fe_3O_4 . Aquí se obtuvieron MNPs de Fe_3O_4 puras, de alta cristalinidad, morfología romboidal y de un tamaño de partícula promedio de $(10,6 \pm 0,2)$ nm.

En segundo lugar, se intentó reproducir la descomposición térmica de $\text{Fe}(\text{Acac})_3$ en medio orgánico, obteniéndose partículas de Fe_3O_4 puras y de alta cristalinidad.

Finalmente, se propuso una nueva metodología en la que se reemplazó el $\text{Fe}(\text{Acac})_3$ por el complejo Fe-Urea para realizar su descomposición térmica en medio orgánico. Al tratarse del primer ejemplo del reemplazo del $\text{Fe}(\text{Acac})_3$ por el complejo Fe-Urea, las NPs obtenidas fueron exhaustivamente caracterizadas, determinando que las mismas se trataban de NPs de Fe_3O_4 pura, con alta cristalinidad, morfología del tipo esférica, comportamiento superparamagnético con una temperatura de bloqueo de 70 K, y de un tamaño de partícula promedio de $(6,0 \pm 0,1)$ nm. También se determinó que las nanopartículas superparamagnéticas (SPNPs) de Fe_3O_4 obtenidas por este método (lo cual es extrapolable a todas las SPNPs de Fe_3O_4) se oxidan completamente a $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ después de 14 días, manteniendo su carácter magnético.

REFERENCIAS DE LA PARTE II

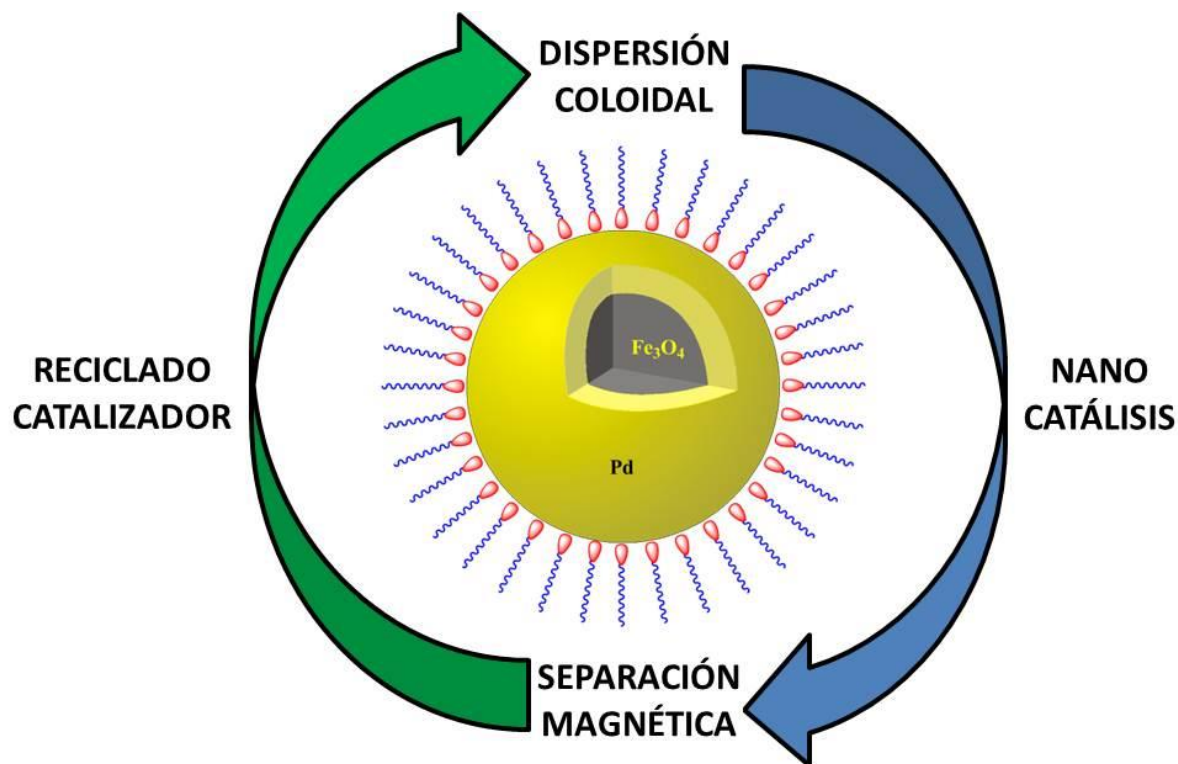
- (1) Cornell, R. M.; Schwertmann, U. *The Iron Oxides: Structure, Properties, Reactions, Occurrences and Uses.*; 2nd Editio.; Wiley-VCH GmbH & Co. KGaA, 2003; pp. 3–527.
- (2) Goss, C. J. *Phys. Chem. Miner.* **1988**, *16*, 164.
- (3) Haneda, K.; Morrish, A. H. **1977**, 321.
- (4) Murad, E.; Schwertmann, U. *Am. Mineral.* **1988**, *73*, 1395.
- (5) Lu, A.-H.; Salabas, E. L.; Schüth, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 1222.
- (6) Reddy, L. H.; Arias, J. L.; Nicolas, J.; Couvreur, P. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5818.
- (7) Reddy, L. H.; Arias, J. L.; Nicolas, J.; Couvreur, P. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5818.
- (8) Viota, J. L.; Durán, J. D. G.; González-Caballero, F.; Delgado, a. V. *J. Magn. Magn. Mater.* **2007**, *314*, 80.
- (9) López-López, M. T.; Durán, J. D. G.; Delgado, a V; González-Caballero, F. *J. Colloid Interface Sci.* **2005**, *291*, 144.
- (10) Lee, J.; Isobe, T.; Senna, M. *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* **1996**, *109*, 121.
- (11) Bee, a.; Massart, R.; Neveu, S. *J. Magn. Magn. Mater.* **1995**, *149*, 6.
- (12) Yang, D.; Hu, J.; Fu, S. *J. Phys. Chem. C* **2009**, *113*, 7646.
- (13) Willis, A. L.; Turro, N. J.; O'Brien, S. *Chem. Mater.* **2005**, *17*, 5970.
- (14) Cushing, B. L.; Kolesnichenko, V. L.; Connor, C. J. O. **2004**, 1385.
- (15) O'Brien, S.; Brus, L.; Murray, C. B. **2001**, 12085.
- (16) Peng, X.; Wickham, J.; Alivisatos, A. P. **1998**, 7863, 5343.
- (17) Murray, C. B.; Noms, D. J.; Bawendi, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8706.
- (18) Sun, S.; Zeng, H.; Robinson, D. B.; Raoux, S.; Rice, P. M.; Wang, S. X.; Li, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *4*, 126.
- (19) Redl, F. X.; Black, C. T.; Papaefthymiou, G. C.; Sandstrom, R. L.; Yin, M.; Zeng, H.; Murray, C. B.; O'Brien, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14583.
- (20) Park, J.; An, K.; Hwang, Y.; Park, J.-G.; Noh, H.-J.; Kim, J.-Y.; Park, J.-H.; Hwang, N.-M.; Hyeon, T. *Nat. Mater.* **2004**, *3*, 891.

- (21) Rockenberger, J.; Scher, E. C.; Alivisatos, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11595.
- (22) Farrell, D.; Majetich, S. a.; Wilcoxon, J. P. *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 11022.
- (23) Jana, N. R.; Chen, Y.; Peng, X. *Chem. Mater.* **2004**, 3931.
- (24) Xu, Z.; Shen, C.; Hou, Y.; Gao, H.; Sun, S. *Chem. Mater.* **2009**, *21*, 1778.
- (25) Li, Y.; Afzaal, M.; O'Brien, P. *J. Mater. Chem.* **2006**, *16*, 2175.
- (26) Laurent, S.; Forge, D.; Port, M.; Roch, A.; Robic, C.; Vander Elst, L.; Muller, R. N. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2064.
- (27) Sun, C.; Lee, J. S. H.; Zhang, M. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2008**, *60*, 1252.
- (28) PDF: Powder Diffraction Files International center for diffraction data (1997- 2010).
- (29) ICSD: Inorganic Crystal Structure Database, National Institute of standards and technology (NIST) (2005/2012-1).
- (30) Rietveld, H. M. *J. Appl. Crystallogr.* **1969**, *2*, 65.
- (31) Rodríguez-Carvajal, J. *Phys. B Condens. Matter* **1993**, *192*, 55.
- (32) Corredor Acuña, J.; Echeverría Echeverría, F. *Sci. Tech. Vol. 4, núm. 36* **2007**.
- (33) Ma, Z.; Dosev, D.; Nichkova, M.; Dumas, R. K.; Gee, S. J.; Hammock, B. D.; Liu, K.; Kennedy, I. M. *J. Magn. Mater.* **2009**, *321*, 1368.
- (34) Wei, X.; Viadero Jr., R. C. *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* **2007**, *294*, 280.
- (35) Asuha, S.; Zhao, S.; Wu, H. Y.; Song, L.; Tegus, O. *J. Alloy Compd.* **2009**, *472*, 23.
- (36) Asuha, S. *J. Mater. Sci. (full set)* **2009**, 926.
- (37) Zhao, S.; Asuha, S. *Powder Technol.* **2010**, *197*, 295.
- (38) Roca, A. G.; Marco, J. F.; Morales, P.; Serna, C. J. *J. Phys. Chem. C* **2007**, *111*, 18577.
- (39) Huang, X.; Schmucker, A.; Dyke, J.; Hall, S. M.; Retrum, J.; Stein, B.; Remmes, N.; Baxter, D. V.; Dragnea, B.; Bronstein, L. M. *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, 4231.
- (40) Yiu, H. H. P. *Nanomedicine (Lond)*. **2011**, *6*, 1429.
- (41) Abboud, M.; Turner, M.; Fontanilleb, M.; Cedex, F.-T. *J. Mater. Chem.* **1997**, *7*, 1527.
- (42) Sun, S.; Zeng, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8204.

- (43) Keuleers, R.; Desseyn, H. O.; Rousseau, B.; Van Alsenoy, C. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 4621.
- (44) Al-majthoub, M. M.; Salman, M. *J. Chem. Pharm. Res.* **2012**, *4*, 1856.
- (45) Goya, G. F.; Berquó, T. S.; Fonseca, F. C.; Morales, M. P. *J. Appl. Phys.* **2003**, *94*, 3520.
- (46) Lima E., J.; De Biasi, E.; Mansilla, M. V.; Saleta, M. E.; Effenberg, F.; Rossi, L. M.; Cohen, R.; Rechenberg, H. R.; Zysler, R. D. *J. Appl. Phys.* **2010**, *108*, 103910.
- (47) Curiale, J.; Granada, M.; Troiani, H. E.; Sanchez, R. D.; Leyva, A. G.; Levy, P.; Samwer, K. *Appl. Phys. Lett.* **2009**, *95*, 43103.
- (48) McNaught, A. D.; Wilkinson, A. *IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book")*.; 2nd ed.; Blackwell Scientific Publications, 1997.

Parte III

Síntesis, caracterización y aplicación en nanocatálisis de nanopartículas superparamagnéticas “*core-shell*” de $\text{Fe}_3\text{O}_4@$ Pd-L



CAPÍTULO 5. ANTECEDENTES. GENERALIDADES. OBJETIVOS ESPECÍFICOS DE LA PARTE III

5.1 NANOCATÁLISIS Y NANOCATALIZADORES MAGNÉTICOS

Sin dudas, uno de las características más sobresalientes de la nanotecnología es su uso potencial en cualquier campo de la ciencia. El descubrimiento de las nanopartículas (NPs) con diferentes tamaños, formas, y composiciones ha ampliado los límites de la tecnología en formas que los científicos nunca habrían soñado hace un siglo atrás. Inclusive, una inmensa variedad de NPs presentan las más variadas aplicaciones en nuestra vida cotidiana, como por ejemplo, drogas, electrónica, pinturas y hasta cosméticos; y en los últimos años las NPs han invadido el área de la catálisis. El prefijo "nano" en nanocatálisis se refiere a materiales con propiedades catalíticas que posee al menos una dimensión en la nanoescala, ya sea en términos de estructuras externas o internas. Debido a que las nanopartículas poseen una gran relación superficie-volumen con respecto a los materiales masivos, es que el empleo de NPs en catálisis representan una alternativa atractiva a los catalizadores heterogéneos y homogéneos convencionales.^{1,2}

El campo de la nanocatálisis está experimentando un desarrollo explosivo en los últimos años. La nanocatálisis ha colaborado en el diseño de catalizadores con excelente actividad, una mayor selectividad, y alta estabilidad. Estas características se pueden modular mediante el manejo de propiedades como el tamaño, forma, morfología, composición, estructura electrónica, y estabilidad térmica y química del nanomaterial en particular. Es importante resaltar tres puntos clave en orden de comprender el potencial de la nanocatálisis:

(a) Para que cualquier reacción química tenga lugar, es necesario que las especies reactivas y el sitio activo del catalizador entren en contacto uno con el otro. Debido al tamaño de las NPs, el área superficial expuesta del componente activo de los nanocatalizadores es alta, aumentando considerablemente el contacto entre los reactivos y el catalizador. Esta característica permite a un sistema catalítico heterogéneo lograr velocidades de reacción similares a las de su equivalente homogéneo.

(b) Otro punto clave es la relación entre el área superficial y el volumen durante la nanocatálisis. Cuando un objeto se hace cada vez más pequeño, la relación entre su

área superficial y su volumen incrementa considerablemente, por lo tanto, si consideramos nanocatalizadores (NCAT), los mismos poseen una gran relación área superficial/volumen. Esto claramente aumenta la accesibilidad y la actividad del catalizador.

(c) Cuando se sintetizan materiales con tamaños de partícula en la nanoescala, surgen nuevas propiedades que no se encontraban en sus equivalentes masivos, y estas propiedades son las que contribuyen a la eficiencia y la competencia de nanocatalizadores.

Por lo tanto, es claro que los nanocatalizadores disfrutan de ciertas ventajas sobre los catalizadores convencionales, sin embargo, el aislamiento y la recuperación de estas pequeñas partículas de la mezcla de reacción no es para nada fácil. Técnicas convencionales (tales como la filtración) no son eficientes debido al tamaño nanoscópico de las partículas del catalizador. Esta limitación impide que la utilización de nanocatalizadores sea económicamente sustentable. Para superar este problema, se ha propuesto, entre otras posibles soluciones, el uso de nanopartículas magnéticas como una solución viable; su naturaleza insoluble y carácter paramagnético permite la separación fácil y eficiente de los catalizadores de la mezcla de reacción con la utilización de un simple imán comercial externo.³ Además, el control estricto de sus propiedades, incluyendo el tamaño, forma, superficie y la dispersión de tamaños de partículas, hace posible que los científicos puedan diseñar cuidadosamente materiales específicos para una aplicación en particular. Quizá lo más interesantes de estos materiales es la sinergia entre sus propiedades magnéticas, junto con su gran actividad y especificidad catalítica, lo que posibilita la gran expansión de este relativamente nuevo campo de la catálisis.

La utilización de MNPs para el aislamiento y la separación de nanocatalizadores ofrece una opción prometedora que puede cumplir con los requisitos de alta accesibilidad y reutilización del catalizador.⁴⁻⁶ La recuperación y la reutilización del catalizador son una de las dos características más importantes para muchos procesos catalíticos, y la mayoría de los sistemas heterogéneos requieren un paso de filtración o centrifugación y/o una serie de análisis tediosos de la mezcla de reacción final para recuperar el catalizador. Sin embargo, los catalizadores soportados sobre MNPs pueden ser recuperados con la ayuda de un imán externo debido al carácter superparamagnético de las mismas, resultando en la recuperación del catalizador sin la necesidad de una etapa de filtración, que generalmente

produce un mayor costo operacional y disminución en la actividad del catalizador por pérdida de masa. Además, al poder separarse tan fácilmente, los catalizadores pueden ser reutilizados posteriormente en otro ciclo, es decir, que no sólo se evitan pasos engorrosos de filtración y/o centrifugado, sino que además el catalizador es reciclado. Dichos nanocatalizadores magnéticamente separables (NCMS) pueden diseñarse para ser utilizados en casi cualquier tipo de reacciones catalizadas por metales.

5.2 SÍNTESIS DE NANOCATALIZADORES MAGNÉTICAMENTE SEPARABLES (NCMS)

Existen diversos protocolos descritos en la literatura para la preparación de una amplia gama de nanomateriales magnéticos catalíticos, algunos de los cuales se discuten a continuación. Es importante señalar que la viabilidad y la rentabilidad de estos procesos tienen un efecto directo en la aplicabilidad de los protocolos catalíticos basados en estos materiales.

5.2.1 Materiales magnéticos carbonáceos

Un ejemplo de NCMS son las nanopartículas magnéticas de carbono, las cuales pueden ser obtenidas fácilmente de la carbonización de NPs de polipirrol dopadas con hierro. La carbonización produce nanomateriales carbonosos microporosos con aproximadamente 4-5 % en peso de nitrógeno. Luego de obtener las MNPs de Carbono se depositan NPs de Pd. La deposición de NPs de Pd sobre la superficie microporosa de carbono se logró empleando la metodología de impregnación/deposición convencional, utilizando $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$ como precursor del metal en agua.^{7,8} El material sintetizado presentó un alto contenido de Pd (aproximadamente 40 % en peso).

Otro ejemplo de este tipo de NCMS fue informado por Zhu y colaboradores.⁸ En este caso, se obtuvieron microesferas magnéticas de carbono porosas, las cuales se prepararon mediante la carbonización de microesferas de quitosano (un polímero catiónico) que contenían precursores de hierro (oxalato de hierro, de carga negativa).

5.2.2 Materiales magnéticos derivados de óxidos de metales

Una gama de nuevos materiales a base de sólidos de silicato de titanio mesoporosos se han reportado por Barmatova y colaboradores.^{9,10} Estos materiales fueron preparados

siguiendo el enfoque sintético núcleo-denso/coraza-mesoporosa, originalmente desarrollado por Yoon y colaboradores.¹¹ Los nuevos materiales se componen de partículas casi esféricas de Ti cubiertas por una coraza mesoporosa de silicato de titanio que contiene átomos de Ti aislados que pueden ser elegantemente modificados utilizando MNPs previamente sintetizadas.

Otro tipo de NCMS se basan en compositos magnéticos de $\text{Fe}_2\text{O}_3/\text{SiO}_2/\text{TiO}_2$. Wang y colaboradores, informaron una interesante alternativa sintética para la obtención de estos materiales, los cuales presentaron aplicaciones fotocatalíticas. Estas nanopartículas híbridas mostraron ser esféricas, de 100 nm diámetro, y fueron decoradas con varias partículas de Fe_2O_3 (15 nm de diámetro) como núcleos distribuidos dentro de la matriz de óxido de titanio. Las capas de sílice intercalan entre los núcleos magnéticos y las corazas de TiO_2 .¹²

También se han reportado nanocatalizadores basados en MNPs de Fe_3O_4 decorado con NPs de Pd, complejos de Pd, etc., pero los mismos serán discutidos en mayor profundidad en la sección 5.3 “Nanocatalizadores magnéticos reutilizables basados en Pd y Fe_3O_4 ”.

5.2.3 Materiales magnéticos derivados de polímeros

Nanocompuestos magnéticos basados en Fe_3O_4 -polianilina-Au han sido preparados a través de un proceso en dos etapas.¹³ En la primera etapa, una nanoestructura superparamagnética núcleo-coraza (en inglés: “*core-shell*”) bien definida de Fe_3O_4 -polianilina ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{PANI}$) se sintetizó usando un método de polimerización superficial asistido por ultrasonido *in situ*.¹⁴ Las NPs de Au de 4 nm y carga negativa discreta se absorbieron en las microesferas de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{PANI}$ cargadas positivamente mediante atracción electrostática. Se encontró que estos materiales son catalíticamente activos en la reducción de rodamina B (RhB) usando NaBH_4 como agente reductor.

5.3 NANOCATALIZADORES MAGNÉTICOS REUTILIZABLES BASADOS EN Fe_3O_4 Y Pd

Es indiscutible que el Pd es uno de los catalizadores más ampliamente utilizados en reacciones de formación de enlaces C-C, y es por esto que se ha prestado especial interés en el desarrollo de catalizadores homogéneos y heterogéneos de Pd. Varios materiales, incluyendo MNPs de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3@\text{SiO}_2$, Fe_3O_4 , $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$, y Fe_3O_4 encapsuladas en

carbono, han sido utilizados como soportes para el Pd, obteniéndose así nanocatalizadores de Pd magnéticamente reutilizables.

A continuación se describen algunos de los ejemplos más representativos y recientes de dichos nanocatalizadores:

- a) Costa y colaboradores.**¹⁵ Se basa en NPs de Pd soportadas en MNPs de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ -iminofosfina. En este caso el corazón superparamagnético de Fe_3O_4 se encuentra recubierto por una coraza de sílica ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$), la cual fue modificada superficialmente con grupos PPh_2Ar . De esta manera, las NPs de Pd fueron estabilizadas por los ligandos fosfinas presentes en el soporte, quedando las mismas en la superficie del catalizador. Este nanocatalizador mostró ser activo en reacciones de acoplamiento de Suzuki-Miyaura, pudiendo reutilizarse hasta diez ciclos con rendimiento muy buenos.
- b) Zhu y colaboradores.**¹⁶ El NCMS fue preparado mediante un proceso de tres etapas. Primero se sintetizaron MNPs de Fe_3O_4 , a las cuales se las recubrió de Carbono mediante de un proceso de calcinación de glucosa hidrotermal. Luego de esto, las partículas fueron decoradas con NPs de Pd sintetizadas mediante la reducción PdCl_2 con hidracina. El producto obtenido fue evaluado en reacciones de Suzuki-Miyaura y Heck-Mizoroki mostrando buenos resultados, y pudiéndose reutilizarse hasta por cinco ciclos sin observarse (hasta donde los autores estudiaron) pérdidas visibles de la efectividad catalítica.
- c) Manorama y colaboradores.**^{17,18} En un sistema similar a los mencionados anteriormente, sólo que en este caso las NPs de Pd se encuentran unidas al núcleo magnético de Fe_3O_4 mediante moléculas amino terminales de dopamina que se encontraban previamente unidas al núcleo de Fe_3O_4 . Esto permitiría una accesibilidad al sitio activo del catalizador mayor al encontrarse el Pd más separado de la MNP de Fe_3O_4 . Se utilizó estas MNPs en una serie de reacciones de hidrogenación pudiéndose reutilizar hasta diez veces, mostrando muy buenos resultados.
- d) Zhou y colaboradores.**¹⁹ El más reciente reporte, y uno de los más originales, se basa en partículas con nanocavidades de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ modificadas con un agente de acoplamiento silano con un grupo amino terminal, donde utilizando los grupos aminos terminales se anclaron NPs de Pd. De esta manera, se obtiene mayor área superficial

activa, ya que incluye las superficies externa e interna, a comparación de partículas sin nanocavidades. Se emplearon en reacciones de aminación directa de aldehídos con distintos nitroarilos en presencia de H₂ en etanol. El catalizador pudo ser reciclado y utilizado en seis ciclos sin pérdida de actividad.

e) **Yamashita y colaboradores.**²⁰ Es el primer reporte en el mejor de nuestro conocimiento, en el que se utiliza un sistema *core-shell* de Fe₃O₄@Pd, además sumado a que dichas partículas se encuentran estabilizadas por (S)-BINAP (2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil) para realizar catálisis induciendo quiralidad en los productos obtenidos. Como se mencionó anteriormente, en general los NCAT empleados consistían en MNPs de Fe₃O₄ sobre las cuales fueron inmovilizadas NPs de Pd, NPs de Pd estabilizada por acomplexantes, o complejos de Pd²⁺, pero hasta el momento se encontraba escasamente explorada la utilización de Pd formando una coraza uniforme sobre las MNPs. Los resultados de catálisis asimétrica utilizando reacciones de Suzuki-Miyaura como ejemplo han sido muy satisfactorios con estas MNPs de Pd. Como desventaja de este trabajo se presenta una caracterización relativamente deficiente del NCAT en cuanto a determinar si se obtuvo una coraza uniforme de Pd alrededor del corazón magnético, establecer la identidad del corazón magnético, y si bien se informa que el catalizador fue reciclado, la información proporcionada es mínima e inespecífica, sin detallar por cuántos ciclos puede ser reutilizado el NCAT manteniendo su actividad catalítica y su enantioselectividad.

5.4 APLICACIONES DE LOS NANOCATALIZADORES MAGNÉTICOS

La catálisis es de vital importancia para el desarrollo de la sociedad, ya que proporciona una forma sustentable para convertir las materias primas en productos químicos valiosos y combustibles de manera económica, eficiente y en algunos casos de un forma ambientalmente amigable.²¹⁻²³ Los nanocatalizadores magnéticamente recuperables se han utilizado en una amplia gama de reacciones catalíticas, incluyendo oxidaciones, hidrogenaciones, fotocatalisis y en la formación de enlaces C-C, así como en nuevas aplicaciones en síntesis asimétrica, hidrogenación, condensaciones Knoevenagel, y reacciones de cicloadición de CO₂.⁴⁻⁶ También existe una tendencia creciente hacia el uso de NCMS en el área de la química verde. Además de su separación fácil, dichos materiales

también mostraron en varias reacciones una mejor selectividad, un mayor TOF¹, y una alta estabilidad en comparación con sus contrapartes no soportados sobre MNPs. En esta sección, se presenta una visión general de las aplicaciones de NCMS en una amplia gama de procesos catalíticos y transformaciones orgánicas.

5.4.1 Reacciones de hidrogenación

Generar un enlace entre el hidrógeno y otro átomo es un método principal utilizado para convertir un grupo funcional en otro. La hidrogenación es la adición química de hidrógeno a un compuesto. Estas reacciones no sólo se utilizan en infinidad de procesos de síntesis industrial y en la investigación básica, sino que también se encuentran en los sistemas vivos. Los procesos más importantes de hidrogenación incluyen la hidrogenación de enlaces múltiples C-C (dobles o triples), de grupos carbonilos, entre otros. En esta clase de reacciones por lo general, se encontró que los catalizadores homogéneos son generalmente más activos que los catalizadores heterogéneos. Sin embargo, el obstáculo de la recuperación o reutilización limita sus aplicaciones a escala industrial. Por lo tanto, la investigación se ha centrado en los sistemas de catálisis heterogénea para reacciones de hidrogenación. Convencionalmente, los catalizadores heterogéneos para reacciones de hidrogenación se han basado en metales como Pt, Rh, Ru, Pd, ya sea en materiales masivos o como NPs de los mismos debido a sus excelentes actividades y selectividades. Sin embargo, estas NPs metálicas (mNPs) deben ser protegidas por agentes estabilizantes para evitar la agregación de las mismas, que se encuentra termodinámicamente favorecida. En estos casos, la inmovilización de las mNPs o catalizadores homogéneos sobre soportes sólidos magnéticamente separables tiende a ser una técnica muy atractiva para proporcionar mejores propiedades de manipulación que usualmente poseen actividades comparables a las de las mNPs.²⁴⁻²⁶

A modo de ejemplo, Ma y colaboradores, informaron la obtención de un NCMS que consiste en un soporte de nanopartículas de Ni encapsulado en carbono de aproximadamente 30 nm de diámetro, sobre el cual fueron ancladas NPs de Pt de 2-5 nm.²⁷ El proceso de construcción incluyó principalmente dos pasos, es decir, la funcionalización no destructiva de las nanocápsulas magnéticas de Ni (C) con grupos terminales de ácido

¹ TOF: se define como $(TOF = n^{\circ} \text{ moles obtenidos de producto} / \text{tiempo} \times \text{moles de catalizador})$, y es una medida de la actividad catalítica del catalizador.

carboxílico y la inmovilización de las nanopartículas de Pt sobre las nanocápsulas. La función magnéticamente separable de estos NCAT fue bien demostrada para la hidrogenación de nitrobenzeno a anilina.

5.4.2 Reacciones de oxidación

Las reacciones de oxidación son de vital importancia para la industria química debido a su potencial para generar una variedad de químicos y drogas de alto valor agregado. Convencionalmente, la oxidación puede ser efectuada mediante alternativas no catalíticas utilizando cantidades estequiométricas de oxidantes (tales como óxidos de cromo y manganeso) en presencia de ácidos minerales corrosivos, que a su vez producen grandes cantidades de residuos tóxicos. Debido al desarrollo de una conciencia más crítica sobre el impacto de la industria en el medio ambiente, se han realizado esfuerzos continuos para desarrollar protocolos de oxidación utilizando principios de la química verde con un enfoque en el desarrollo de catalizadores heterogéneos fácilmente recuperables y reutilizables. A la luz de estas preocupaciones con respecto al medio ambiente, el uso de nanomateriales magnéticos como un soporte sólido para las reacciones de oxidación catalizadas heterogéneamente ha demostrado ser altamente efectiva. A continuación se detallan dos ejemplos.

Polshettiwar y Varma desarrollaron un catalizador de Pd soportado sobre nanoferrita funcionalizada con dopamina.²⁸ La dopamina fue elegida como puente debido a su fuerte unión al óxido de hierro, y su posibilidad de quelar al Pd. Además, la desorción de la dopamina a partir de óxidos de metal es menos favorable que la absorción, reduciendo así las posibilidades de lixiviación de la misma. Estos materiales funcionalizados recubiertos con Pd muestran alta actividad catalítica en la oxidación de alcoholes y olefinas con altas frecuencias de conversiones (TOF). El catalizador fue fácilmente separado del medio mediante un imán externo, haciendo que el protocolo sea práctico y sustentable.

Del mismo modo, Rossi y colegas prepararon NCMS de Ru(III) y Ru(0) para procesos de oxidación y de hidrogenación, respectivamente.²⁹ Ambos catalizadores se prepararon a través de la hidrólisis de cloruro de Ru para formar un catalizador de Ru(III) soportado en nanopartículas magnéticas recubiertas de sílice con funcionalidad amino, que luego puede convertirse a Ru(0) mediante una reducción con NaBH₄. La especie oxidada (Ru(III)) mostró ser altamente activa en la oxidación de alcoholes aromáticos y alifáticos a aldehídos, en

comparación con su forma reducida (Ru(0)), que resultó ser activo en reacciones de hidrogenación bajo condiciones suaves. El uso de un soporte funcionalizado con grupos aminos estabiliza las MNPs previniendo el lavado (en inglés: “*leaching*”) del metal.

5.4.3 Reacciones de hidroformilación

Las hidroformilaciones son una de las transformaciones sintéticas más importantes desarrollados en el siglo XX con aplicaciones a gran escala industrial.³⁰⁻³² La cantidad de productos de hidroformilación producidos por año refleja su importancia. La separación del catalizador a base de Rh, el cual es muy costoso, se logró por primera vez por Kuntz, utilizando trifenilfosfina-3,3',3''-ácido trisulfónico trisódico (TPPTS).³⁰ Nanocompuestos magnéticos también podrían ser útiles en este proceso, aunque existen relativamente pocos informes sobre su aplicación en hidroformilación de olefinas.

5.4.4 Reacciones de epoxidación

Los epóxidos, por ejemplo, óxido de etileno y propileno son productos intermedios importantes en la producción industrial de diversos productos químicos, que se lleva a cabo generalmente a través de catalizadores heterogéneos. Teniendo en cuenta la importancia económica de estos óxidos, es necesario el desarrollo de nuevos métodos sustentables para su obtención.

En este sentido, Thiel y colaboradores han demostrado que nanocatalizadores híbridos orgánicos-inorgánicos sintetizados por anclaje covalente de $[(L-L)-MoO(O_2)_2]$ (L-L=(3-trietoxisililpropil)[3-(2-piridil)-1-pirazolilo]acetamida) sobre MNPs recubiertas de sílice fueron catalizadores eficientes para la epoxidación selectiva de olefinas.³³ La reacción dio buenos resultados con la serie de sustratos cicloocteno, ciclohepteno, ciclohexeno, estireno, y 1-octeno en cloroformo como solvente y tert-butilhidroperóxido (t-BuOOH) como oxidante a reflujo. Estudios de reciclaje han demostrado que el catalizador se puede recuperar fácilmente y volver a utilizar seis veces en la epoxidación de cicloocteno sin pérdida significativa de actividad. El catalizador también mostró significativamente mejor actividad catalítica y reciclabilidad en comparación con los catalizadores de Mo similares soportados sobre nanoesferas de sílice mesoporosas MCM-41. La alta actividad y la estabilidad de este sistema catalítico se atribuyen a la dispersión uniforme de los sitios

catalíticamente activos en la superficie y la fuerte interacción entre el ligando quelante y el centro de Mo.

5.4.5 Reacciones de acoplamiento C-C

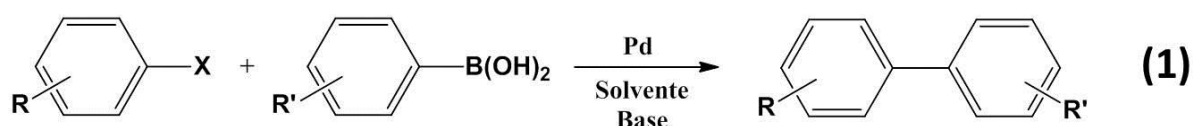
Las reacciones de acoplamiento cruzado para formar enlaces carbono-carbono están entre las transformaciones más importantes en la química sintética.³⁴ Los catalizadores de metales de transición se han convertido en excelentes catalizadores en síntesis orgánica para la construcción de moléculas complejas, mediante la formación de enlaces C-C de manera quimio, regio y estereoselectiva. Estas reacciones son generalmente catalizadas por complejos solubles de paladio con varios ligandos.^{34,35} Sin embargo, a pesar de los notables progresos realizados en este ámbito hasta la fecha, una serie de retos permanecen sin resolver. La separación eficiente y posterior reciclaje de catalizadores homogéneos de metales de transición continúa siendo un reto científico real. El desarrollo de la catálisis heterogénea parece particularmente adecuada para estas reacciones debido a la gran accesibilidad y una excelente estabilidad de estos catalizadores soportados.^{35,36} Sin embargo, la actividad y selectividad de los catalizadores homogéneos no ha sido igualada por los catalizadores heterogéneos masivos. De esta manera, los progresos en nanocatálisis han aportado ventajas inigualables en esta área. Las MNPs de magnetita representan una alternativa reciente e interesante para estas reacciones en vías de resolver los retos anteriormente mencionados. A continuación se detallan las reacciones de formación de enlaces C-C que son objetivo de estudio en esta tesis doctoral.

- **Reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura**

La reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura, en adelante Suzuki, es una de las transformaciones sintéticas más importantes desarrollados en el siglo XX, es por esto que le fue otorgado a Akira Suzuki el premio Nobel en Química en el año 2010.³⁷⁻⁴⁰ Esta reacción se ha convertido sin duda en uno de los métodos sintéticos más poderosos para preparar una amplia gama de compuestos biarilo, los cuales pueden servir como bloques de construcción y/o intermediarios para diversos productos naturales, productos farmacéuticos y polímeros.⁴¹⁻⁴⁴ Hay varias razones para el desarrollo tanto en el mundo académico como a niveles industriales de esta reacción. En primer lugar, el alcance de la reacción se puede extender a muchos grupos funcionales, debido a las condiciones de reacción suaves, lo que

hace de éste, un sistema atractivo para la síntesis total de drogas y moléculas complejas. En segundo lugar, los compuestos de boro son fácilmente disponibles, estables, y se consideran de baja toxicidad. En tercer lugar, pero no menos importante, la reacción funciona bien con una amplia gama de sustratos.

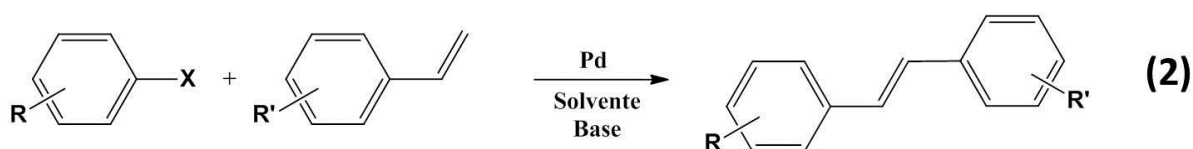
Por lo general, estos sistemas involucran la reacción entre un halogenuro de arilo/alquilo y un reactivo organometálico, en este caso un derivado de boro, como por ejemplo el ácido fenil borónico, ecuación 1.



Como un ejemplo de NCMS aplicado en reacciones de Suzuki-Miyaura, Gao y colaboradores informaron la preparación de MNPs de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ estabilizadas con ácido oleico (AO). La superficie de las mismas fue funcionalizada con un ligando carbeno *N*-heterocíclico, el cual se empleó para acomplejar las especies de Pd, para así formar un NCAT activo y estable.^{45,46} La parcial dispersabilidad de estas MNPs en diversos solventes orgánicos es debido a sus pequeñas dimensiones (11 ± 1) nm y su recubrimiento superficial orgánico. El superparamagnetismo del núcleo de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ permite que las partículas sean magnéticamente concentradas y separadas del crudo de reacción y dispersarse nuevamente mediante el uso de un pequeño imán permanente colocado externamente. Utilizando 7,3 mol % de catalizador y Na_2CO_3 como la base en DMF como solvente, este catalizador proporcionó rendimientos casi cuantitativos tanto para ioduros como bromuros de arilo ricos y pobres en electrones. El reciclaje de los NCMS se realiza a través de concentración magnética, el lavado y el secado al aire sin purificación adicional. No se observó pérdida significativa de la actividad catalítica después de varios ciclos de reacción. Este sistema catalítico demostró ser más rápido que un sistema en fase sólida de poliestireno análogo. Los autores atribuyeron este aumento de la eficacia a un acceso más fácil a los sitios activos de la superficie, debido a que la transferencia de masa se ve favorecida al encontrarse el catalizador disperso en el medio de reacción.

- **Reacciones de acoplamiento de Heck-Mizoroki**

Así como el acoplamiento de Suzuki, la reacción de Heck-Mizoroki, en adelante Heck, es una de las reacciones más notables y ampliamente utilizadas para la formación de enlaces C-C, por acoplamientos de diversos alquenos, con halogenuros de arilo (ecuación 2).⁴⁷⁻⁴⁹ Al igual que la reacción de Suzuki, Heck recibió el premio Nobel en Química en el año 2010. De manera análoga que en el caso de las reacciones de Suzuki, el desarrollo de catalizadores eficientes, recuperables y reciclables sigue siendo un importante reto científico y un aspecto de relevancia económica.

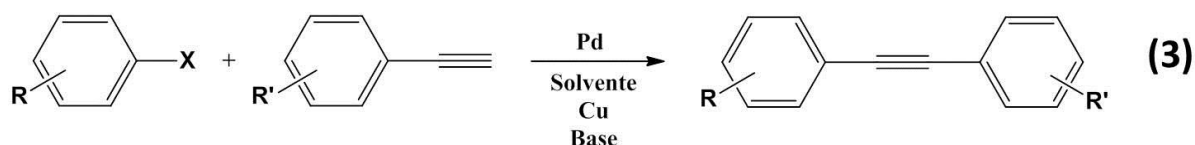


Gao y colaboradores informaron que su complejo de Pd/carbeno *N*-heterocíclico soportado sobre γ -Fe₂O₃ (altamente activo en reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki), también fue aplicado en reacciones de acoplamiento de Heck de halogenuros de arilo con acrilato de *n*-butilo.⁴⁵ El reciclaje de este sistema catalítico se exploró utilizando como modelo el acoplamiento de 2-iodo-tolueno y acrilato de *n*-butilo. Los resultados reportados indican que el catalizador pudo ser reciclado cinco ciclos sin pérdida de actividad.

Manorama y Baruwati también demostraron que su sistema catalítico NiFe₂O₄-dopamina(DA)-Pd era altamente activo y selectivo en los acoplamientos de Heck, obteniendo buenas conversiones y selectividad para los productos de acoplamiento en la reacción de yoduros y bromuros de arilo con estireno en condiciones suaves de temperaturas (45 o 65 °C), utilizando K₂CO₃ como base y DMF como solvente.⁵⁰ Sin embargo, el acoplamiento de cloruros de arilo requieren tiempos significativamente más largos, como así también temperaturas más altas, para obtener rendimientos más bajos en comparación con los yoduros y bromuros de arilo. No se observó ninguna pérdida significativa en la actividad catalítica del catalizador inmovilizado después de tres ciclos de reacción. El reciclaje del NCMS se logró mediante la concentración y separación magnética, seguido de lavados con cloroformo y secado a temperatura ambiente bajo vacío antes de la reutilización en otro ciclo catalítico.

- **Reacciones de acoplamiento de Sonogashira-Hagihara**

La alquilación catalizada por Pd se ha convertido en un método importante para la síntesis de alquinos en el último cuarto de siglo (Reacción de acoplamiento Sonogashira-Hagihara, ecuación 3). La preparación de compuestos aromáticos conjugados con alquinos es también de gran interés en la ciencia de materiales debido a su presencia extendida en muchos productos naturales bioactivos y cables moleculares.⁵¹⁻⁵³



En contraste con las reacciones de Suzuki, hay relativamente pocos ejemplos de la utilización de sistemas de NCMS en los acoplamientos de Sonogashira. Alentados por los resultados obtenidos en reacciones de Suzuki y reacciones de acoplamiento de Heck, el grupo de Gao también evaluó su sistema Pd / carbeno N - heterocíclico en la reacción de acoplamiento de Sonogashira de haluros de arilo y fenil acetilenos.⁴⁵ Una variedad de ioduros y bromuros de arilo pobres y ricos en electrones reaccionaron para dar los alquinos correspondientes con éxito en buenos rendimientos con 7,3 mol % de catalizador en presencia de Na₂CO₃ como base y 15 mol % de co-catalizador de cobre. Sin embargo, es necesario un estudio más detallado, con una gama más amplia de sustratos para determinar completamente el alcance de este catalizador. La reciclabilidad de este catalizador también se exploró en el acoplamiento de 2-iodotolueno y fenil acetileno; el catalizador podría ser reciclado al menos cinco veces sin desactivación detectable.

5.5 OBJETIVOS ESPECÍFICOS DE LA PARTE III

Teniendo en cuenta los antecedentes expuestos, resulta necesaria la búsqueda de nuevos catalizadores magnéticamente separables que permitan un mejor aprovechamiento del material catalíticamente activo (metal noble, por ejemplo Pd), no sólo para disminuir costos, sino también para reducir el impacto ambiental, aumentar la eficiencia y especificidad. Enfocándonos en estos motivos, y que hasta el día de la fecha se encuentra un sólo reporte del uso de corazas uniformes de Pd soportadas sobre MNPs de Fe₃O₄,²⁰ y que el

mismo es sólo aplicable a la reacción de Suzuki-Miyaura, es que se plantearon los siguientes objetivos específicos:

- Utilizar la estrategia sintética desarrollada en esta tesis doctoral a partir del complejo de Fe-Urea para la obtención de SPNPs de Fe_3O_4 estabilizadas con OA, e intentar crecer una coraza de Pd a partir de la descomposición de $\text{Pd}(\text{Acac})_2$ en condiciones similares de reacción para la obtención de SPNPs de $\text{Fe}_3\text{O}_4@Pd\text{-OA}$.
- Caracterizar exhaustivamente los materiales obtenidos, para determinar la presencia real de una coraza bien definida de Pd, y el rol que ésta desempeña.
- Establecer el rol que juega el agente estabilizante OA en la síntesis de las SPNPs de $\text{Fe}_3\text{O}_4@Pd$.
- Intentar la síntesis reemplazando el ligando OA por ligandos conocidos que estabilizan al Pd como son los ligandos derivados de los elementos del grupo 15.
- Evaluar las diferencias entre reemplazar el ligando OA en la síntesis y realizar intercambios de ligando una vez ya sintetizadas las partículas.
- Realizar la puesta a punto de un sistema modelo para probar la capacidad catalítica de las SPNPs de $\text{Fe}_3\text{O}_4@Pd$ (Suzuki-Miyaura) variando condiciones de reacción.
- Probar los nuevos catalizadores obtenidos en las tres reacciones de formación de enlaces C-C más importantes (Suzuki, Heck y Sonogashira) y evaluar su eficacia y reciclabilidad.

CAPÍTULO 6. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE SPNPs DE Fe₃O₄@Pd-OA

6.1 PARTE EXPERIMENTAL

6.1.1 Materiales y métodos

Todos los reactivos y solventes empleados fueron, como mínimo, calidad p.a. Las reacciones que requieren condiciones anhidras y de atmósfera controlada fueron realizadas en sistemas de atmósfera de N₂ de calidad 5.0 (H₂O < 1 ppm), utilizando ciclos de N₂ y flameado para anhidrar el sistema previo a establecer una atmósfera constante de N₂. En las cromatografías en columna se utilizó sílica gel (0,063-0,200 mm). Para llevar a cabo las dispersiones de SPNPs se utilizó un sonicador Power Sonic 410.

Espectroscopia Infrarroja de Transformada de Fourier (FT-IR). Los estudios de IR de transmitancia se llevaron a cabo usando un espectrofotómetro NICOLET Avatar 320 FT-IR o bien un NICOLET 55XC. Las muestras se prepararon en discos de KBr. Las mediciones resultan de promediar al menos 64 acumulaciones con una resolución de 4 cm⁻¹. Para el procesamiento de los espectros obtenidos se empleó el programa OMNIC 8.3.

Difracción de Rayos X de Polvos (PXRD). Para las medidas de PXRD de laboratorio se utilizó un difractómetro PANanalytical X'Pert PRO en geometría Bragg-Brentano, con un tubo de Cu (CuK α , $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). Los patrones de PXRD se realizaron en los intervalos de 2 θ de 20 a 70 °, con pasos de 0,02 ° y tiempos de medida de 12 a 15 segundos por paso. En el general de los casos las muestras fueron analizadas comparando con los datos reportados en bases de datos (Powder diffraction file (PDF),⁵⁴ Inorganic Crystal Structure Database (ICSD)⁵⁵), o bien utilizando el programa PANanalytical X'Pert Highscore, el cual a su vez hace uso de la base de datos PDF. En algunos casos, cuando la calidad de los productos sintetizados lo justificaron, se realizó análisis Rietveld,⁵⁶ para refinar los patrones de difracción utilizando el programa FullProf.⁵⁷

Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN). Los estudios de Resonancia Magnética Nuclear ¹H y ¹³C se realizaron en un espectrómetro de Resonancia Magnética Nuclear Brüker FT-400, operando a 400 MHz en ¹H y 100 MHz en ¹³C, empleando cloroformo

deuterado (CDCl_3) como solvente. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm, relativos al tetrametilsilano y las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hz.

Microscopía de Transmisión Electrónica (TEM). Los experimentos de TEM se realizaron en un microscopio electrónico Philips CM200 operado a 200 kV (Centro Atómico Bariloche, San Carlos de Bariloche). Las muestras fueron preparadas sobre grillas de cobre (200 mesh) carbonizadas y recubiertas con Formvar[®]. Para cada muestra, se exploraron al menos cuatro regiones típicas. Las micrografías obtenidas fueron analizadas usando el programa ImageJ, y los histogramas correspondientes a las mismas se calcularon luego de contar manualmente una población estadísticamente significativa. Los tratamientos estadísticos se realizaron mediante el programa OriginPro 8.0.

Caracterización Magnética. Las medidas de magnetización se realizaron en un dispositivo superconductor de interferencia cuántica, por sus siglas en inglés SQUID. Las muestras se midieron en estado sólido en forma de polvos, en el rango de temperaturas de 5-300 K y campos magnéticos de hasta 5 T. Debido a que dichas mediciones fueron realizadas en otros centros de investigación se llevaron a cabo con partículas que, después de ser sintetizadas, se guardaron en cápsulas de cuarzo, evacuadas y selladas, para evitar su oxidación.

Espectrofotometría UV-vis. La turbidimetría se realizó empleando un espectrofotómetro Shimadzu Multispec 1501 con arreglo de diodo. Los espectros fueron tomados en el rango comprendido entre 200 y 800 nm a temperatura controlada, haciendo uso de una celda de cuarzo de 1 cm de paso óptico.

Análisis termogravimétrico y calorimetría diferencial de barrido (TGA/DSC). Los estudios de TGA/DSC fueron realizados en un 2950TGAHR Thermogravimetric analyzer (TA Instruments) en el rango de temperaturas comprendidos en T_{amb} y 500 °C, empleando una rampa de calentamiento de 10 °C/min, bajo flujo de N_2 .

6.1.2 Síntesis de $\text{Pd}(\text{Acac})_2$

Se pesaron 4,8380 g de $\text{PdCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (22.7 mmol) y se trasvasaron a un balón de una boca, donde se los disolvió con 10-15 mL de HCl concentrado precalentado a 90 °C. La solución resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente por 15 min bajo agitación magnética y luego fue diluida 7 veces con agua milli-Q. Posteriormente, se agregaron 4,9559 g de acetoacetona (Acac, 49.5 mmol) a la solución resultante, manteniendo la agitación.

Cabe destacar que la relación molar Pd:Acac que se utilizó fue de 1:2,18 respectivamente, para asegurar el máximo rendimiento de la reacción. Una vez que se obtuvo una solución homogénea, se agregó gota a gota una solución 4 M de NaOH hasta conseguir un pH de 7,5-8, para así promover la precipitación del acetilacetato de paladio(II). Inmediatamente alcanzado el pH levemente alcalino se observó la aparición de un sólido de color amarillo. La reacción se mantuvo con agitación por 15 min más, y luego se centrifugó el crudo de reacción, para recuperar el sólido obtenido. Se realizaron cinco ciclos de centrifugación y lavados con agua milli-Q, y luego el sólido recuperado se secó al vacío a 55 °C. El sólido obtenido fue caracterizado mediante espectroscopía FT-IR y técnicas espectroscópicas de RMN de ^1H y ^{13}C en 1 y 2 dimensiones.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ : 2,06 (6 H, s); 5,41 (1 H, s). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 187,20; 101,60; 25,47. FT-IR en concordancia con el espectro de catálogo de Sigma-Aldrich: <http://www.sigmaaldrich.com/spectra/ftir/FTIR002700.PDF>

6.1.3 Síntesis de SPNPs de $\text{Fe}_3\text{O}_4@Pd\text{-OA}$

Las SPNPs *core-shell* se sintetizaron siguiendo la metodología expuesta en “Descomposición Térmica de $[\text{Fe}(\text{CON}_2\text{H}_4)_6](\text{NO}_3)_3$ en medio orgánico” (Parte II, página 27) utilizada para la obtención de SPNPs de Fe_3O_4 . Se utilizaron como “semillas” SPNPs de Fe_3O_4 recién preparadas, para luego crecer en la superficie de las mismas la coraza de Pd^0 .

En primer lugar se dispersaron 0,3828 g de $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-OA}$ (1.28 mmol de Fe_3O_4) y 1,5222 g de $\text{Pd}(\text{Acac})_2$ (4.96 mmol) en 30 mL de oleilamina (OA) y 30 mL de dibencileter (DBE), bajo agitación magnética. Una vez dispersados homogéneamente, la temperatura se incrementó a 200 °C (10 °C/min), y se la mantuvo por un lapso de una hora, de manera de permitir la completa descomposición del $\text{Pd}(\text{Acac})_2$.

Finalmente, se dejó enfriar el sistema a temperatura ambiente, para luego purificar las SPNPs sintetizadas, primero a través de lavados y centrifugados con etanol absoluto, y segundo, mediante la separación magnética utilizando un imán comercial de Nd para luego secar las mismas a 45 °C en vacío, tal y cómo se describió anteriormente para la síntesis de SPNPs de $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-OA}$ (Parte II, página 27). Las SPNPs *core-shell* obtenidas fueron extensivamente caracterizadas por PXRD, FT-IR, TEM, UV-vis, y medidas de magnetización.

6.1.4 Cuantificación mediante espectrofotometría UV-vis del contenido de Fe en la SPNPs de Fe₃O₄@Pd-OA

Para determinar el contenido de Fe en las SPNPs de Fe₃O₄@Pd-OA, se utilizó un método colorimétrico que involucra la formación del complejo [Fe-EDTA]⁻ y su cuantificación mediante UV-vis. El procedimiento para la preparación de las soluciones estándar se detalla a continuación: se pesaron 0,2998 g de α-Fe₂O₃ (1,89 mmol), y se disolvieron en 30 mL de HCl concentrado caliente (80 °C), observándose como resultado una solución de color amarillo/naranja. La misma, se trasvasó a un matraz de 250 mL y se enrasó con agua Milli-Q. La concentración obtenida fue de 0,0144 M. En un matraz de 250 mL, se pesaron 3,7031 g de EDTA (gran exceso) y se agregaron 150 mL de la solución “stock” de Fe³⁺ y se enrasó con hidróxido de amonio.

Las soluciones estándar preparadas fueron de concentraciones de 4,0 mM; 4,8 mM; 5,2 mM; 5,4 mM; 5,7 mM; 6,2 mM; 6,7 mM; 7,3 mM; 7,8 mM y 8,3 mM. En todos los casos, las soluciones se realizaron por triplicado. Se registraron las curvas espectrales de todas las soluciones y se estableció la relación lineal entre la concentración de dichas soluciones y su absorbancia mediante espectrofotometría UV-vis.

La muestra de SPNPs de Fe₃O₄@Pd-OA que se ensayó se preparó de la siguiente manera: en un erlenmeyer de 50 mL, se pesaron 60,3 mg de Fe₃O₄@Pd-OA y se disolvieron con 3 mL de solución sulfonítrica. Se trasvasó la solución a un matraz de 10 mL que contenía 120,1 mg de EDTA y se enrasó con NH₄OH. Se tomaron 5 alícuotas de 0,8 mL y se llevaron a un volumen final de 5 mL. Se realizó una curva espectral de la solución estándar de concentración 6,2 mM y se seleccionó como longitud de trabajo 476 nm utilizando como blanco una solución de NH₄OH. Se midieron las absorbancias de las soluciones estándar y se confeccionó un gráfico de la absorbancia en función de la concentración, para obtener el coeficiente de extinción molar (ε) y determinar el rango lineal en el cual se cumple la ley de Lambert-Beer. Por último, se midió la absorbancia de la muestra problema y se calculó la cantidad de hierro presente en la misma. Una vez más, el blanco utilizado fue una solución de NH₄OH.

6.1.5 Determinación del contenido de OA y Pd en las SPNPs de Fe₃O₄-OA y Fe₃O₄@Pd-OA mediante TGA/DSC

Se realizaron análisis termogravimétricos (TGA) y de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de las muestras utilizándose una celda de aluminio (entre T_{amb}-600 °C), con una rampa de 10 °C/min y una carga de muestra de (1-2) mg.

6.2 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Haciendo uso de la metodología de “Descomposición térmica del complejo Fe-Urea en medio orgánico” desarrollada en esta tesis (ver Parte II, página 27), se sintetizaron SPNPs de Fe₃O₄-OA, que luego fueron utilizadas como semillas para un segundo paso de descomposición térmica, involucrando Pd(Acac)₂, para así obtener partículas *core-shell* de Fe₃O₄@Pd-OA, es decir, partículas de corazón de Fe₃O₄ y coraza de Pd. Las partículas de Fe₃O₄-OA sintetizadas, se purificaron y luego se re-dispersaron junto con Pd(Acac)₂ en una nueva mezcla de OA y DBE de igual proporción a la utilizada para su síntesis. Como se mencionó antes, la OA no sólo actúa como solvente y estabilizante de las partículas, sino que también posee poder reductor, y reduce parte del Fe³⁺ a Fe²⁺ para formar la Fe₃O₄. Es por esto que se pensó que el mismo poder reductor puede llevar a la reducción de Pd²⁺ a Pd⁰ sobre la superficie de la NPs ya existentes de Fe₃O₄ utilizadas como puntos de nucleación (Figura 1). La descomposición de Pd(Acac)₂ en este caso se realizó a una temperatura de 200 °C (100 °C menos que en la síntesis de Fe₃O₄), debido a que su punto de ignición es cercano a 205 °C.

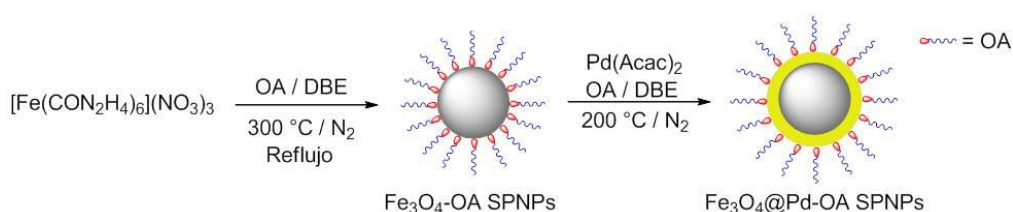


Figura 1. Esquema general de formación de SPNPs de Fe₃O₄@Pd-OA.

En esta síntesis se empleó un gran exceso de Pd(Acac)₂, ya que es posible que no todo el Pd sea reducido para formar partículas *core-shell* con la magnetita, sino que muy probablemente se generen también NPs aisladas de Pd⁰, o quizás PdO. Este inconveniente es salvado mediante la separación magnética con un imán, lo que garantiza que la fracción

recuperada es magnética, y por ende posee Fe_3O_4 en su estructura. Una vez sintetizadas, las partículas fueron caracterizadas exhaustivamente mediante numerosas técnicas.

Lo primero que se observó es que las partículas obtenidas son de color negro, es decir que no se produjo cambio de coloración de las mismas luego de la descomposición de $\text{Pd}(\text{Acac})_2$. Esto podría significar principalmente dos cosas: que el Pd depositado en la superficie de las partículas es de unos pocos nm de espesor, o que muy poco o quizás nada del Pd fue depositado en las partículas de Fe_3O_4 . Lo que sí es evidente a primera vista es que un segundo paso de descomposición no afecta la Fe_3O_4 , ya que si la misma se hubiera oxidado a $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ o $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ su coloración debería cambiar. En la Figura 2 se representa de manera esquemática a las SPNPs *core-shell* obtenidas.

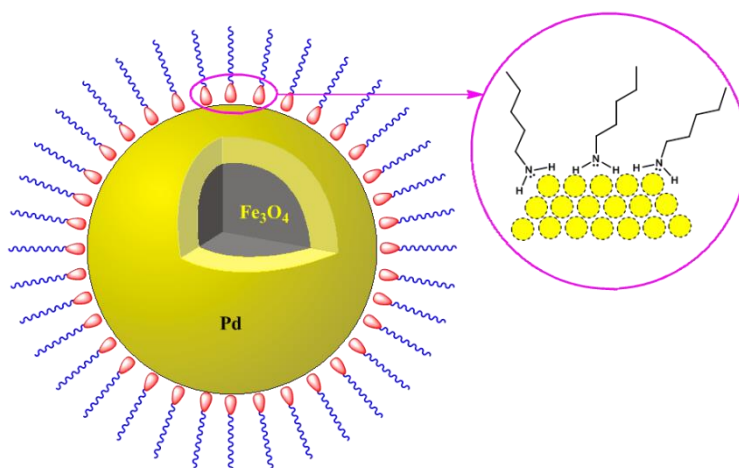


Figura 2. Representación ilustrativa de SPNPs de $\text{Fe}_3\text{O}_4@$ Pd-OA.

A partir de esta primera observación es que se realizó un patrón PXRD de las partículas obtenidas, y se procedió a realizar el correspondiente refinamiento Rietveld del mismo (Fig. 3 y 4 respectivamente), encontrándose un perfil de picos de difracción pertenecientes a dos fases puras, Fe_3O_4 y Pd. Se observaron los picos a $30,49$; $35,81$; $43,48$; $53,90$; $57,27$ y $62,95^\circ$ (2θ) correspondientes a las reflexiones (220), (311), (400), (422), (511) y (440), respectivamente, atribuidos a la fase Fe_3O_4 . En adición a los picos anteriormente mencionados, se observaron los picos a $39,82$; $46,09$; y $67,25^\circ$ (2θ) correspondientes a las reflexiones (111), (200) y (220) del Pd, respectivamente, que corresponden a la fase pura Pd. Ambas fases pertenecen al sistema cristalino cúbico, la fase Fe_3O_4 posee grupo espacial $Fd\text{-}3m$, y parámetro de celda $a = 8,40433(4)$ Å. Debido a que el mismo grupo espacial y un parámetro de celda $a = 8,37704$ Å fue encontrado en las partículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-OA}$ (Parte II) se puede afirmar que las mismas no se ven afectadas considerablemente en términos

estructurales por un segundo proceso de calentamiento y la descomposición del $\text{Pd}(\text{Acac})_2$. La fase Pd detectada posee grupo espacial $Fm-3m$ y parámetro de celda $a = 3,94719(2) \text{ \AA}$, lo cual concuerda con lo informado en bases de datos para Pd en dimensiones nanométricas.⁵⁸

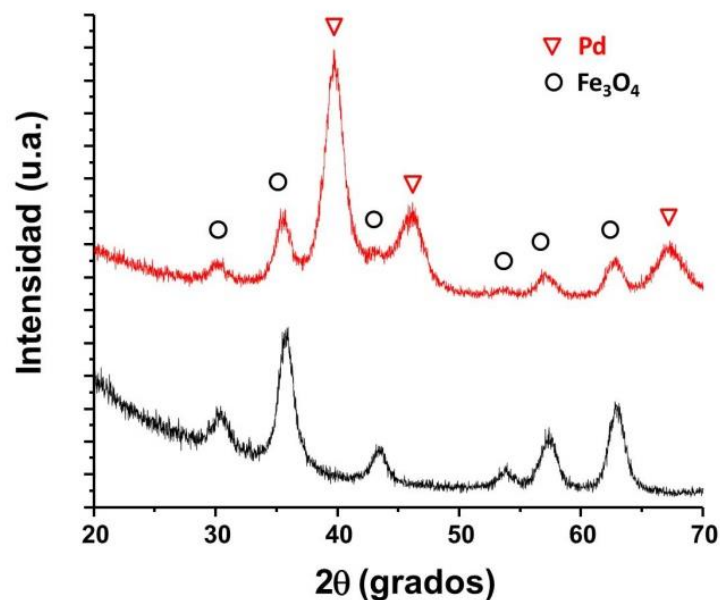


Figura 3. Patrones PXRD de SPNPs de Fe_3O_4 -OA (negro) y SPNPs de Fe_3O_4 @Pd-OA (rojo).

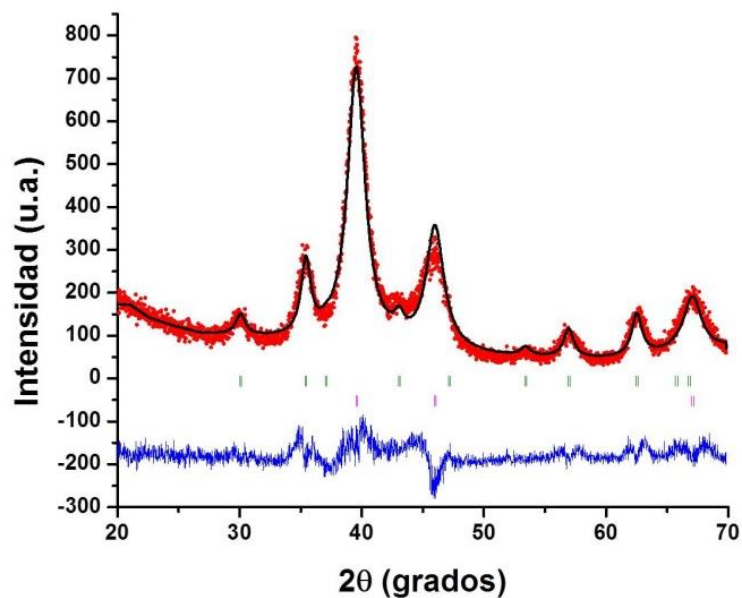


Figura 4. Refinamiento patrón PXRD de Fe_3O_4 @Pd-OA, patrón experimental (●), patrón calculado (—), posiciones de Bragg de Fe_3O_4 (|), posiciones de Bragg de Pd (|) diferencia entre patrones experimental y calculado (—).

Si bien estos resultados de difracción de polvos indican la presencia de dos fases puras en las MNPs, no ofrecen ningún tipo de información adicional con respecto a cómo se

encuentran estas fases dispuestas en el producto final. Además, como fue mencionado anteriormente la magnetita y magemita son difíciles de diferenciar a través de esta técnica ya que la magnetita se oxida a magemita a través de una reacción topotáctica. Es por esto, que se utilizó la técnica FT-IR para identificar la presencia Fe_3O_4 o $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ e intentar establecer si el Pd forma una coraza alrededor del núcleo de magnetita. Si esto fuera así, dicha coraza de Pd debería proteger al núcleo de magnetita de la oxidación de manera completa o bien retrasándola.

Como puede verse en la Figura 5 tanto la Fe_3O_4 que se utiliza como material de partida como las partículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-Pd}$ poseen la tensión de deformación típica de una espinela a 586 cm^{-1} , relacionada a la deformación del enlace Fe-O. Como se vio en capítulos anteriores, la misma se presenta en forma de una banda para el caso de Fe_3O_4 , y se desdobla en dos (586 y 630 cm^{-1}) si nos encontramos en presencia de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$. En la Fig. 5a este desdoblamiento es claro, y empieza a observarse luego de cuatro días de haber sido sintetizadas las SPNPs de Fe_3O_4 . Por el contrario, en el caso de las SPNPs de $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-Pd}$ su oxidación se ve retardada o impedida, y no se observó apreciablemente aún luego de 28 días (Figura 5b). Esto es un fuerte indicio de que el Pd se encuentra recubriendo en su totalidad al núcleo de magnetita, ya que de lo contrario, si su recubrimiento fuera parcial la oxidación a magemita no debería verse afectada.

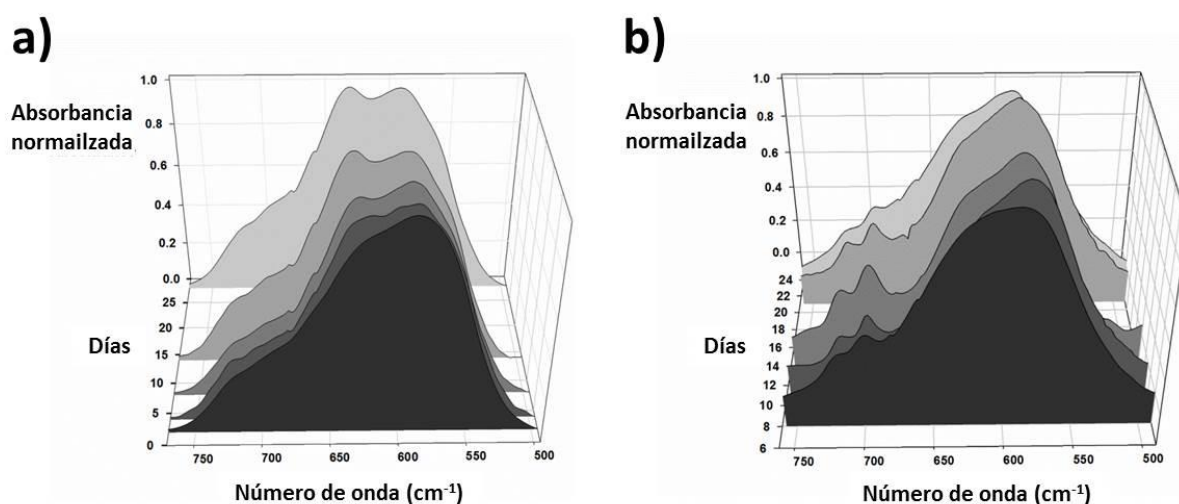


Figura 5. Espectros FT-IR de SPNPs de **a)** $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-OA}$ y **b)** $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{@Pd-OA}$ en función del tiempo en el rango $500\text{-}760\text{ cm}^{-1}$.

Para comprobar finalmente la presencia de partículas del tipo *core-shell*, se realizaron micrografías HR-TEM y campo oscuro (Figura 6). El grosor de la coraza de Pd pudo ser

medido a partir de las micrografías HR-TEM, dando como resultado 1,25 – 1,35 nm (ver distancia entre flechas en Figuras 6a y 6b). Esta coraza también puede ser vislumbrada en la imagen de campo oscuro (Figura 6c) en dónde puede observarse una partícula en forma de rosquilla. Recuérdese que mediante esta técnica se observan partículas que al azar se encuentran en una determinada orientación.

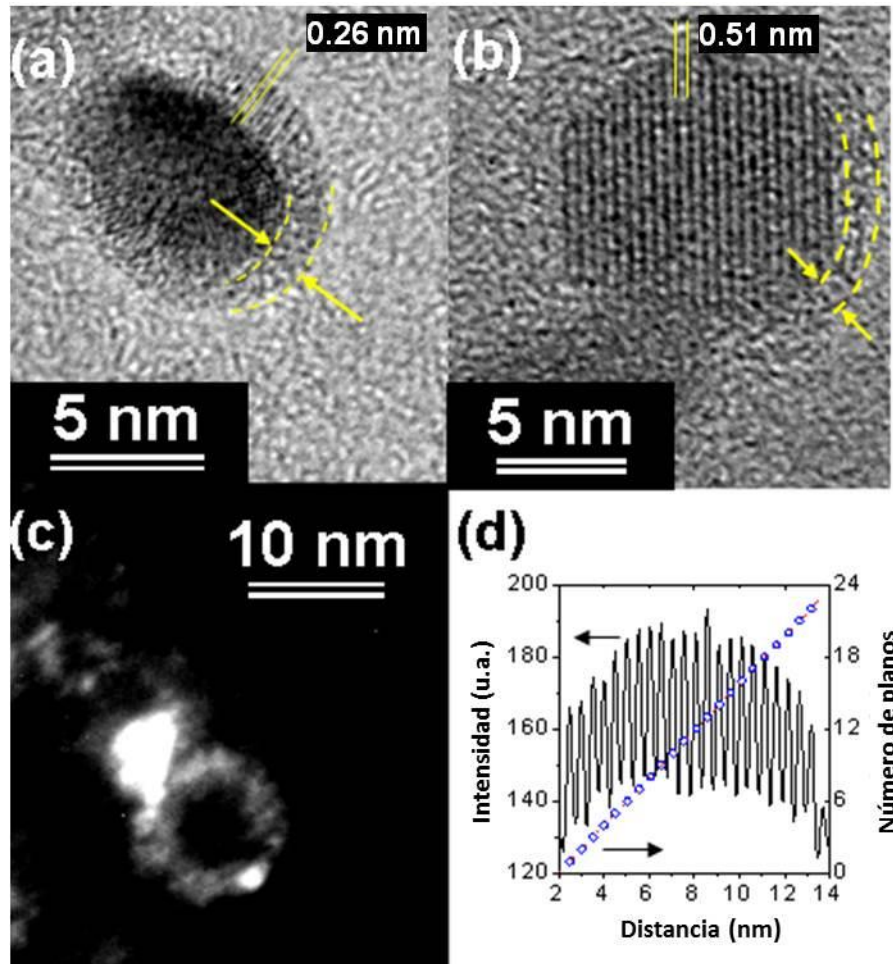


Figura 6. SPNPs de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Pd-OA}$: **(a)** micrografía HRTEM mostrando la distancia interplanar en la coraza de Pd. **(b)** micrografía HRTEM mostrando la distancia interplanar en el núcleo de Fe_3O_4 . **(c)** imagen de campo oscuro evidenciando la coraza de Pd sobre una nanopartícula. **(d)** Eje izquierdo: intensidad interplanar de la sección transversal del núcleo de (b); Eje derecho: número de planos cruzados como función de la distancia (círculos). La pendiente es la distancia interplanar: 0.51 nm.

A partir de la Figura 6a puede medirse la distancia interplanar de 0,26 nm, dicho valor es cercano al esperado para el plano (111) del Pd. También, puede observarse la distancia entre planos del altamente cristalino núcleo de las partículas (Figura 6b y 6d). Es posible construir un perfil de intensidad en una dirección perpendicular a dichos planos, obteniéndose un

comportamiento oscilatorio descrito en la línea continua en la Figura 6d. Graficándose los puntos máximos de las intersecciones en función de la distancia transversal se obtiene una relación lineal, cuya pendiente es la distancia interplanar observada en el núcleo de la partícula (0,51 nm). Este valor es muy cercano al esperado para el plano (111) de la Fe₃O₄. Esto confirma fehacientemente la presencia de partículas *core-shell*, y por esto nos referiremos de aquí en adelante a las mismas utilizando el símbolo “@”, Fe₃O₄@Pd-OA, indicado que la Fe₃O₄ se encuentra incluida en el Pd, y a su vez la partícula se encuentra ligada a la OA.

Además, se realizaron micrografías TEM para determinar la distribución de tamaños de partícula. Del análisis de las micrografías TEM, Figura 7, se encontró que las NPs poseen morfología tipo esférica, lo que es de esperar para NPs obtenidas por este método. A partir de este análisis se realizó el histograma correspondiente de la frecuencia ($f(D_{TEM})$) como función del diámetro de partícula (D_{TEM}), para la cual se midió individualmente el diámetro de 200 partículas (Figura 7b). Dicha distribución de tamaños de partícula puede ser descrita con una función lognormal del tipo:

$$f(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi x\sigma}} \exp\left\{-\frac{[\ln(x/x_0)]^2}{2\sigma^2}\right\} \quad (4)$$

donde x_0 es la mediana y σ es el ancho de la distribución. El valor medio es:

$$\langle x \rangle = x_0 e^{\sigma^2/2} \quad (5)$$

Aplicando la función lognormal a la distribución (Ecuación (4)) para describir el histograma del tamaño de partícula, se obtuvo ($D_{TEM}=x$ y $\sigma_{TEM}=\sigma$): $D_{TEM} = (6,8 \pm 0,1)$ nm y $\sigma_{TEM} = (0,52 \pm 0,02)$ nm. Los valores de D_{TEM} Fe₃O₄@Pd-OA son consistentes con los encontrados para las partículas de Fe₃O₄-OA, que eran $D_{TEM} = (6,0 \pm 0,1)$ nm. Esta diferencia de tamaños debida a la coraza de Pd fue determinada anteriormente por HRTEM dando como resultados valores entre 1,25 – 1,35 nm, el valor obtenido mediante la distribución de tamaños (0,8 nm) es coherente con los anteriores, teniendo en cuenta de que se obtiene a través del análisis de una población grande de partículas, las cuales poseen una distribución de tamaños y por ende, una distribución de grosores de coraza.

Para cuantificar el contenido de Pd en las partículas de Fe₃O₄@Pd-OA se desarrolló un método complementario haciendo uso de la espectrofotometría UV-vis y técnicas

termogravimétricas (TGA/DSC). En primer lugar, se realizó una curva de calibración para cuantificar el contenido de Fe^{3+} en las NPs. En este caso, se utilizó una curva de calibración del complejo $[\text{Fe}(\text{EDTA})]^-$ el cual es de color rojo-anaranjado. Luego de esto, se pudo determinar el contenido de Fe total en la muestra disolviendo las partículas en una mezcla sulfonítrica y oxidando todo el Fe^{2+} a Fe^{3+} , para luego acomplejarlo con EDTA^{4-} en medio básico y medir su absorbancia. Por más que este método permite cuantificar Fe^{3+} total, por estequiometría es simple conocer la cantidad de Fe_3O_4 a la que corresponde. Se determinó que por mg de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Pd-OA}$ hay 0,6086 mg de Fe_3O_4 , es decir un 60,86 %.

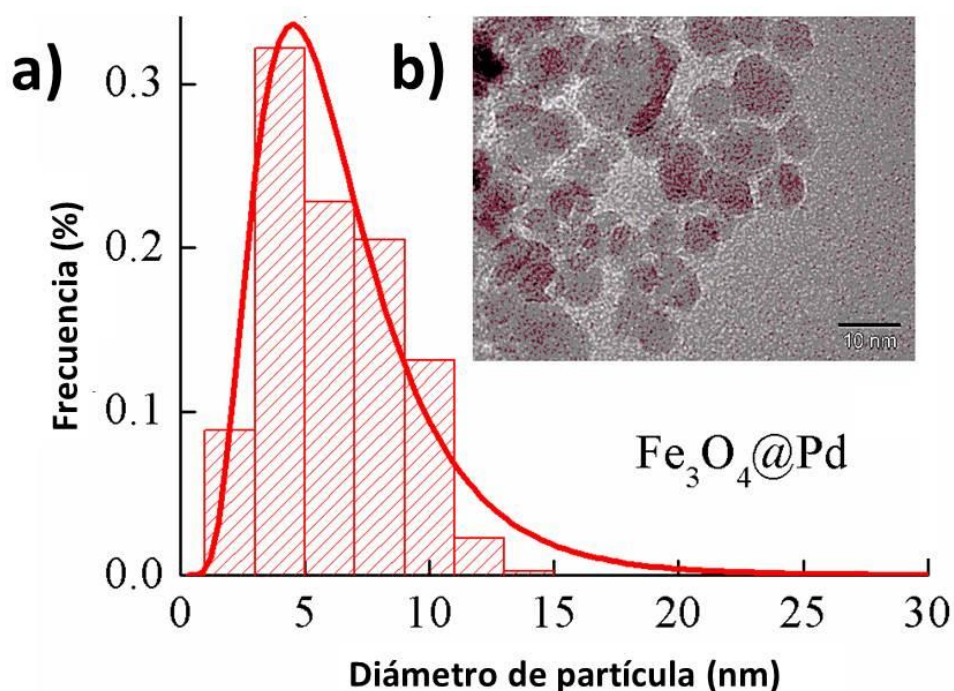


Figura 7. a) Micrografía TEM, b) histograma de la distribución de tamaños de partícula obtenida por TEM de las SPNPs $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-OA}$ y su ajuste a una función lognormal.

En la Figura 8 se observan los termogramas para las muestras $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-OA}$ (8a) y $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Pd-OA}$ (8b). En el primer caso, se observó una pérdida de agua fisiadsorbida en el rango $T_{\text{amb}} - 127^\circ\text{C}$ dejando un residuo de 97,47 %, y la descomposición térmica de la OA en el rango $127 - 460^\circ\text{C}$, obteniéndose un residuo de 74,86 %. A partir de estos valores es que se determinó que en 1 mg de $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-OA}$ hay un 2,5 % de H_2O fisiadsorbida, 22,6 % de OA, y 74,9 % de Fe_3O_4 .

En el caso de las partículas *core-shell*, se observó una pérdida de agua fisiadsorbida en el rango $T_{\text{amb}} - 127^\circ\text{C}$ dejando un residuo de 97,34 %, la descomposición térmica de la OA en el

rango 127 – 250 °C, obteniéndose un residuo de 80,84 %, y la oxidación del Pd a PdO en el rango 250 – 345 °C, obteniéndose un residuo de 83,99 % (se asume que la totalidad de la ganancia en masa se debe a la incorporación de O para formar PdO). Como puede observarse, en este caso la descomposición de la OA no solo se da en un intervalo de temperatura menor que para las SPNPs de Fe₃O₄-OA, sino que también el perfil de procesos de descomposición es muy distinto (DSC, Figura 8b). Esto probablemente se deba a la presencia de Pd, el cual puede actuar como catalizador, modificando así el mecanismo por el cual la OA se degrada térmicamente. A partir de estos valores es que se determinó que en 1 mg de Fe₃O₄@Pd-OA hay un 2,7 % de H₂O fisisorbida, 16,5 % de OA, 60,2 % de Fe₃O₄ y 20,6 % de Pd. El porcentaje de Fe₃O₄ hallado mediante TGA/DSC es consistente con el hallado por UV-vis con una desviación menor al 1%, lo cual indica que el método es confiable. Otro dato interesante es que la cantidad de OA disminuye al pasar de las partículas de Fe₃O₄-OA a las Fe₃O₄@Pd-OA, y esto es razonable ya que al tratarse de NPs de mayor tamaño en el caso de las *core-shell*, su relación área superficial/volumen es menor, y por ende el cubrimiento también lo es.

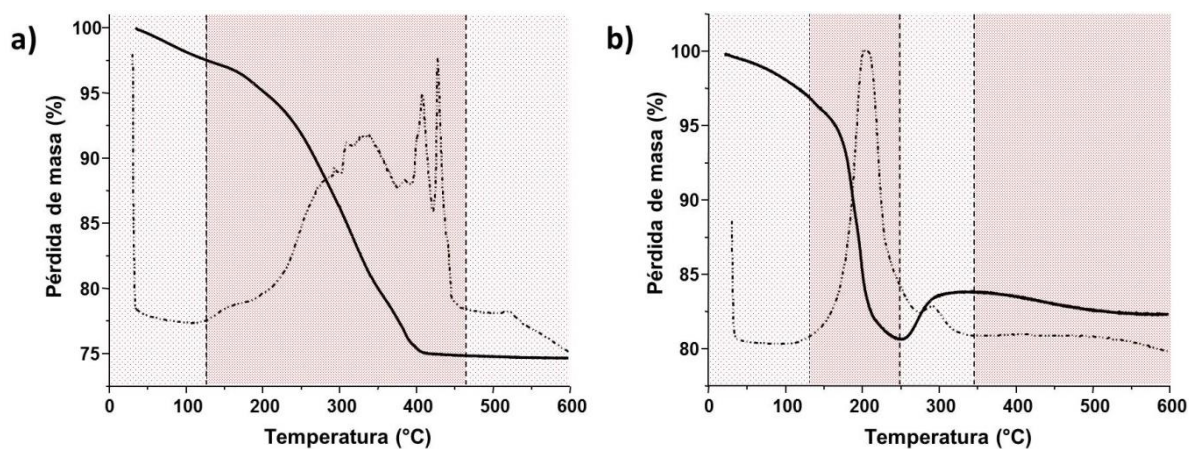


Figura 8. Curvas TGA (línea sólida) y DSC (línea punteada) de **a)** Fe₃O₄-OA y **b)** Fe₃O₄@Pd-OA.

Adicionalmente, se estudiaron las propiedades magnéticas de las SPNPs *core-shell* a través de medidas de susceptibilidad magnética (M) en función del campo magnético (H) y en función de la temperatura (M vs. H y M vs. T) utilizando un dispositivo superconductor de interferencia cuántica (SQUID).

Se midió la magnetización como función de la temperatura en condiciones de H=50 Oe enfriado en campo magnético cero (ZFC, siglas del inglés “zero field cooling”) y enfriado con campo magnético aplicado (FC, siglas del inglés “field cooling”). Se observó una separación

entre la curva de magnetización ZFC y FC por debajo de $T_{irr}=130$ K. Existe un máximo en la curva ZFC a 75 K. La diferencia entre la curva FC y la ZFC es usualmente utilizada para obtener información acerca de la temperatura de bloqueo, la cual está relacionada con la distribución de volumen de partícula de acuerdo a:

$$-\frac{d(M_{FC}(H,T) - M_{ZFC}(H,T))}{dT} \approx Tf(T_B) \quad (6)$$

donde la distribución de temperaturas de bloqueo ($f(T_B)$) es una distribución log-normal (ver Ec. (4)) con $T_{B0} = x$ (la temperatura de bloqueo más probable) y $\sigma_B = \sigma$ (ancho de la distribución de las temperaturas de bloqueo), los cuales son parámetros ajustables. En este caso se obtuvo $T_{B0} = (5,0 \pm 0,5)$ K y $\sigma_B = (0,98 \pm 0,03)$. Los datos experimentales expresados como la Ec. 4, y el ajuste correspondiente se muestran en la Figura 9a. A partir de la temperatura de bloqueo $\langle D_{TB} \rangle$ es posible obtener un diámetro de partícula promedio haciendo uso de la siguiente expresión:

$$\langle V \rangle = 28k_B \langle T_B \rangle / K_a = \frac{\pi}{6} \langle D_{TB} \rangle^3 \quad (7)$$

considerando:

$$\langle T_B \rangle = T_{B0} e^{(\sigma_B^2)/2} \quad (8)$$

teniendo en cuenta que $K_a \approx 5 \cdot 10^5$ erg/cm³.^{59,60} El valor obtenido fue de $\langle D_{TB} \rangle = 5$ nm ($\text{Fe}_3\text{O}_4@Pd\text{-OA}$), lo que corresponde al mismo valor encontrado para las partículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-OA}$, y es razonable debido a que ambas partículas poseen similares volúmenes magnéticos. Al obtenerse resultados similares de volumen magnético y mediante TEM, se evidencia que las partículas son monodominio, debido a que si no lo fueran el valor de diámetro de partícula determinado mediante volumen magnético debería ser considerablemente menor al del encontrado mediante TEM, indicando que se posee más de un dominio magnético por partícula, lo que no es el caso de las SPNPs obtenidas mediante este método.

En la Figura 9b se muestran las curvas de M vs. H, como puede evidenciarse no existe ciclo de histéresis en el rango de temperaturas 50-200 K, sino que es necesario llevar la muestra a 5 K para poder observar una pequeña histéresis, lo cual es de esperarse en un material superparamagnético, y está de acuerdo con la temperatura de bloqueo promedio (75 K) determinada en las curvas M vs. T, por debajo de la que las partículas en sentido

figurado se congelan y sus momentos magnéticos se bloquean, siendo posible observar histéresis. Del mismo modo, por encima de esta temperatura no se puede observar histéresis, debido a la energía de anisotropía magnética es pequeña en relación al producto $k_B T$, y en consecuencia los momentos magnéticos cambian de dirección constantemente, observándose una magnetización resultante nula que se traduce en la ausencia de histéresis en la curvas M vs. H.

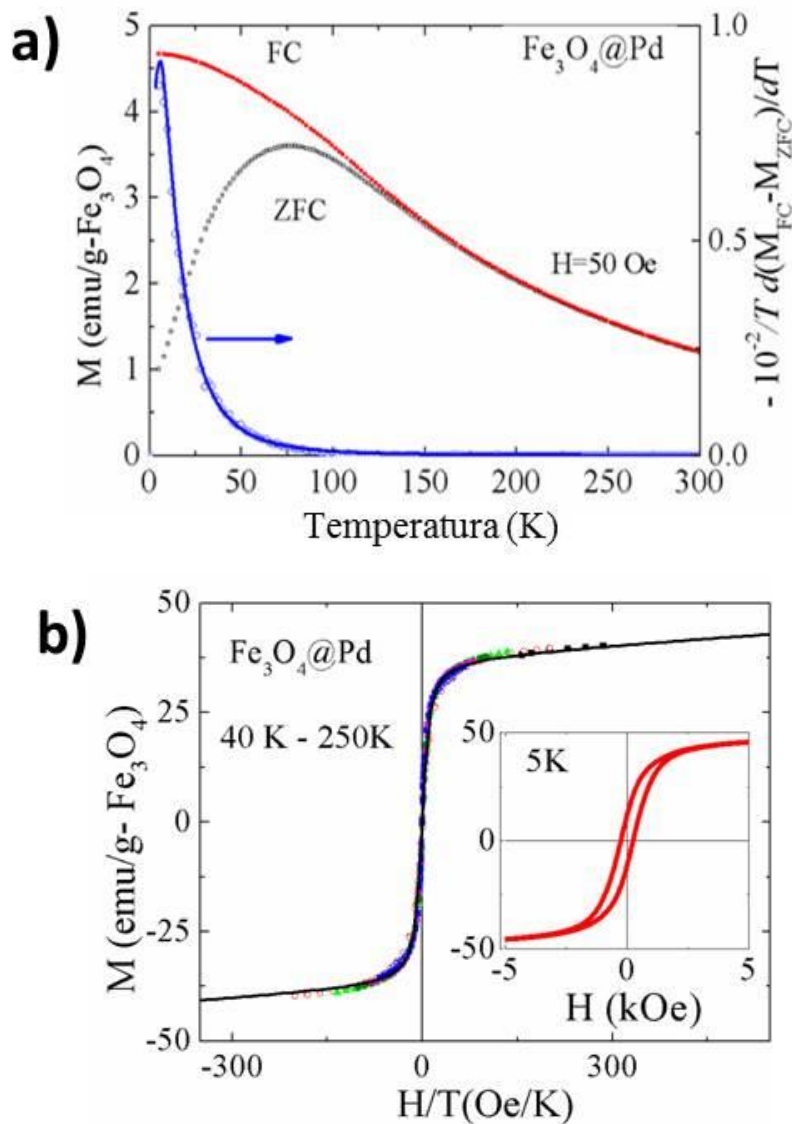


Figura 9. a) Curvas ZFC y FC (M vs. T) medidas a 50 Oe y **b)** Curva universal M vs H/T (recuadro pequeño: curva M vs. H a 5 K mostrando un pequeño ciclo de histéresis) de $\text{Fe}_3\text{O}_4@Pd$ -OA.

Por último, y como prueba definitiva del carácter superparamagnético de las MNPs, se muestran las curvas M vs. H/T tomadas a diferentes temperaturas. Se observa que todas las curvas confluyen en una curva universal, lo cual se asocia al comportamiento superparamagnético de partículas monodominio magnético. Estas curvas pueden ser

descriptas utilizando la ecuación de Langevin:

$$M = M_s [\coth(a) - (1/a)] \quad (9)$$

$$a = \mu H / k_B T \quad (10)$$

donde $M_s=198 \text{ emu/cm}^3$ es la magnetización de saturación de las nanopartículas. Haciendo uso del valor del parámetro a , el momento magnético efectivo calculado es de $\approx 3300\mu_B$ por partícula, dichos valores se encuentran en buen acuerdo con valores similares reportados para MNPs de Fe_3O_4 sin recubrir y recubiertas con ácido oléico.^{59,60} La magnetización de saturación de la Fe_3O_4 bulk es aproximadamente $M_s^{\text{bulk}} \sim 470 \text{ emu/cm}^3$. Para obtener una estimación acerca de la importancia de los efectos de superficie cuando el tamaño de partícula es disminuido en diversos nanomateriales ferri y ferromagnéticos cristalinos, se calculó la razón entre la M_s de las nanopartículas y del bulk: $M_s^{\text{MNPs}}/M_s^{\text{bulk}} \sim 0.42$. Teniendo en cuenta este valor podemos afirmar que la M_s se ve fuertemente afectada por efectos de superficie, tal como enlaces partidos, vacancias y desorden cristalino.⁶¹

Finalmente, en la Figura 10 se muestra el efecto del envejecimiento de las partículas *core-shell* traducido en un decaimiento M_s a 5 K debido a la oxidación de Fe_3O_4 a $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$. Como puede observarse, se necesita del paso de cuatro meses para que su M_s decaiga solo un 10 %, confirmando una vez más la presencia de una coraza bien definida de Pd, que actúa como barrera protectora al oxígeno ambiental, retardando la oxidación del núcleo de Fe_3O_4 .

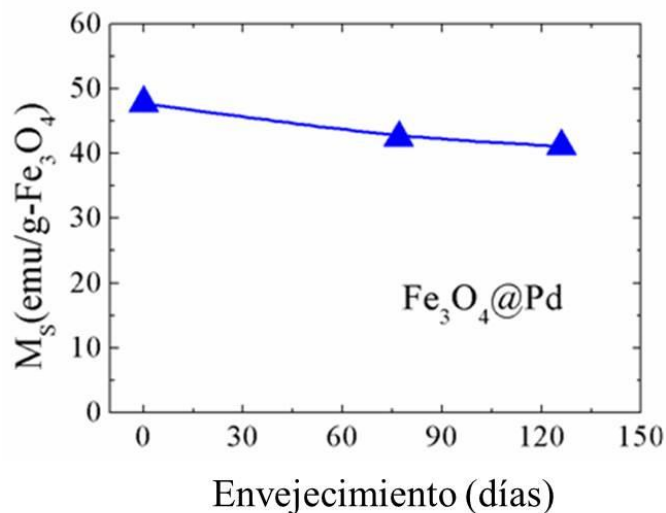


Figura 10. Medidas de magnetización de saturación (M_s) en función del tiempo de SPNPs de $\text{Fe}_3\text{O}_4@Pd\text{-OA}$.

6.3 CONCLUSIONES PARCIALES

Se logró con éxito la obtención de SPNPs de tipo *core-shell* de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Pd-OA}$, mediante el uso de SPNPs de $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-OA}$ como semillas y de $\text{Pd}(\text{Acac})_2$. Las semillas fueron sintetizadas mediante el método de “Descomposición térmica de $[\text{Fe}(\text{CON}_2\text{H}_4)_6](\text{NO}_3)_3$ en medio orgánico” desarrollado en esta tesis doctoral, y las SPNPs *core-shell* se sintetizaron en condiciones similares.

En segundo lugar, se consiguió caracterizar exhaustivamente el producto obtenido a través de técnicas de caracterización simples y ampliamente conocidas como por ejemplo: FT-IR, UV-vis, TGA/DSC. Esto es sobresaliente, teniendo en cuenta primero la complejidad del sistema en estudio, y segundo, debido a que cualquier investigador en un instituto de investigación tiene acceso a dichas técnicas y por ende lograr una buena caracterización de su sistema. Se determinó que las NPs esféricas poseen un tamaño de partícula de ≈ 7 nm, que están formadas de 2,7 % de H_2O fisisorbida, 16,5 % de OA, 60,2 % de Fe_3O_4 y 20,6 % de Pd, y que las mismas poseen carácter superparamagnético con una temperatura de bloqueo de 75 K.

Se logró demostrar la presencia de una coraza uniforme de Pd metálico que se encuentra recubriendo el núcleo de magnetita, la cual actúa protegiendo al núcleo de la oxidación a magemita, y que será la responsable de la actividad catalítica de las mismas informada en los siguientes capítulos de esta Tesis Doctoral.

CAPÍTULO 7. ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DEL LIGANDO EN LA SÍNTESIS DE SPNPS DE Fe₃O₄@Pd

7.1 PARTE EXPERIMENTAL

7.1.1 Materiales y métodos

Todos los reactivos y solventes empleados fueron, como mínimo, calidad p.a. Las reacciones que requieren condiciones anhidras y de atmósfera controlada fueron realizadas en sistemas de atmósfera de N₂ de calidad 5.0 (H₂O < 1 ppm), utilizando ciclos de N₂ y flameado para anhidrar el sistema previo a establecer una atmósfera constante de N₂. En las cromatografías en columna se utilizó sílica gel (0,063-0,200 mm). Para llevar a cabo las dispersiones de MNPs se utilizó un sonicador Power Sonic 410.

7.1.2 Síntesis de SPNPs *core-shell* de Fe₃O₄@Pd-L (L: trifenilamina (NPh₃), trifenilfosfina (PPh₃) o trifenilarsina (AsPh₃))

Para llevar a cabo la síntesis de las nanopartículas con los distintos ligandos, se realizaron síntesis similares a la descrita en el inciso 6.1.3 (página 69), agregando en este caso sólo 60 mL de DBE como solvente y 4,2 mmol del ligando utilizado (trifenilamina, trifenilarsina y trifenilfosfina). Las SPNPs obtenidas fueron caracterizadas por PXRD, FT-IR.

7.1.3 Intercambio de ligando: intercambio de OA por NPh₃, PPh₃ o AsPh₃

Para llevar a cabo el intercambio de ligandos de las SPNPs, se evaluaron distintos solventes y temperaturas. Para ello, se colocaron 30 mg de NPs sintetizadas en un balón mediante el método descrito en el inciso 6.2.3 y el ligando (NPh₃, PPh₃ o AsPh₃) en una relación molar 1:10 respectivamente y 5 mL de solvente. Se dejaron bajo agitación magnética en atmósfera de N₂ durante 24 h. Los solventes utilizados, fueron *n*-hexano, tolueno, diclorometano, THF y etanol. Las SPNPs obtenidas fueron caracterizadas por FT-IR.

7.2 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se exploró la posibilidad de utilizar otros ligandos, en particular ligandos de elementos del grupo 15, en la síntesis de SPNPs Fe₃O₄@Pd. Con esto se busca establecer si la OA es

indispensable en la síntesis, o bien puede ser reemplazada, lo que generaría una gama de catalizadores con posibilidades a ser activos en distintos solventes y condiciones. Por otro lado también se exploró la posibilidad de intercambiar la OA una vez sintetizadas las SPNPs por los mismos ligandos ensayados anteriormente. De esta manera, se pretende evaluar cuál de las dos metodologías presenta mayores ventajas en la búsqueda de nuevos nanocatalizadores.

7.2.1 Síntesis de SPNPs *core-shell* de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Pd-L}$ (L: trifenilamina (NPh_3), trifenilfosfina (PPh_3) o trifenilarsina (AsPh_3))

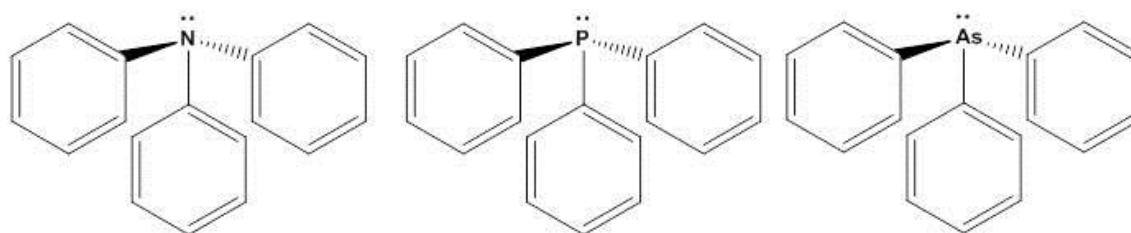
Los difractogramas obtenidos para las SPNPs sintetizadas utilizando como ligandos NPh_3 , PPh_3 y AsPh_3 (ver Esquema 1) se muestran en la Figura 11. En los mismos, se observaron picos correspondientes a varias fases. En todos los casos, se pudieron identificar la presencia de las fases Fe_3O_4 , Pd y PdO (picos resaltados con * en Figura 11). En el caso en el que se utilizó AsPh_3 se observó la presencia de fases adicionales que no pudieron ser identificadas. Esto puede deberse a la gran reactividad del ligando utilizado, el cual posee un átomo de As altamente reactivo.

Estos resultados son muy importantes y permiten establecer que la OA es indispensable en los procesos de descomposición térmica para obtener las fases Fe_3O_4 y Pd puras. Y esto es respaldado, ya que ha sido demostrado que la OA no sólo actúa como agente estabilizante de las partículas generadas, sino también como agente reductor, permitiendo que en la síntesis de la Fe_3O_4 parte del Fe^{3+} agregado se reduzca a Fe^{2+} y en el segundo paso de descomposición para la síntesis de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Pd}$ el Pd^{2+} se reduzca a Pd^0 .⁶² De esta manera, es posible que los ligandos elegidos no posean tal cualidad, y que sea necesario el agregado de un agente reductor. Esto implicaría el gasto de tiempo y recursos humanos en establecer nuevas condiciones de síntesis, y se perdería la gran ventaja de la metodología desarrollada que es la de no usar específicamente un agente reductor además del solvente y el agente estabilizante.

Al determinarse mediante PXRD que las SPNPs están formadas por las dos fases de interés (Fe_3O_4 y Pd), pero contaminadas con fases no deseadas (PdO y otras), es que las mismas no podrán ser comparadas con las SPNPs en las que se utilizó OA como ligando tomando su performance catalítica como punto de partida, ya que la misma no podría atribuirse solo al Pd presente, sino mas bien podría deberse a fases como PdO, entre otras.

En base a estos resultados es que, se decidió no caracterizar a fondo los productos obtenidos, aunque si resulta interesante demostrar la presencia de los ligandos ensayados en las NPs, lo cual fue determinado mediante espectroscopia FT-IR. En los espectros de infrarrojo de las SPNPs sintetizadas utilizando como ligando la NPh_3 , PPh_3 y AsPh_3 se observaron algunas de las bandas características de los mismos, principalmente las correspondientes a tensiones de los grupos aromáticos (por encima de los 3000 cm^{-1}), aunque en muy baja intensidad. Por lo tanto, se puede inferir la presencia de los ligandos en las SPNPs sintetizadas aunque en baja proporción. Esto lleva a pensar que los ligandos se encuentran reaccionando con los sustratos ($\text{Pd}(\text{Acac})_2$, Fe_3O_4), lo cual explicaría la presencia de fases desconocidas en los productos, como también la baja concentración en las que se los detecta en los productos finales.

Esquema 1. Estructura química de los ligandos utilizados



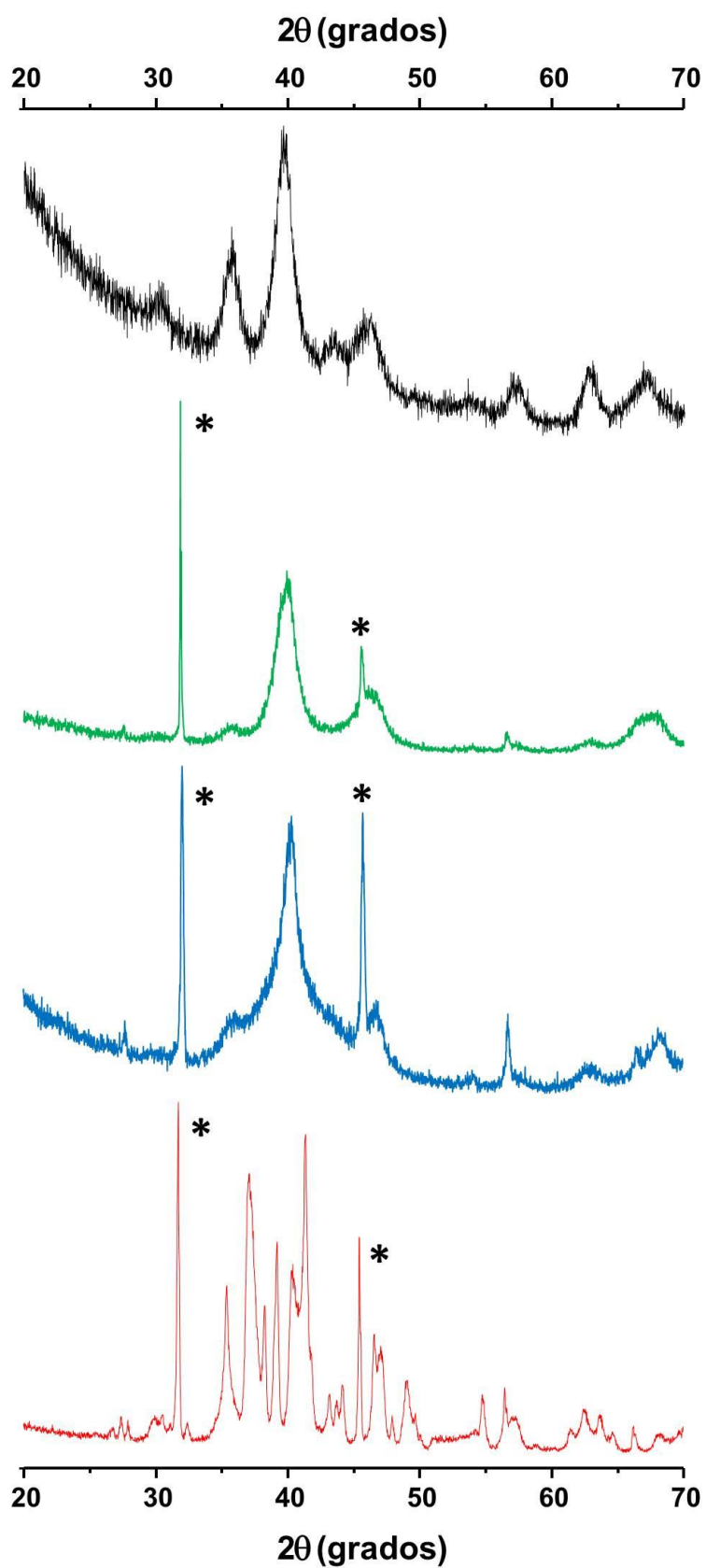


Figura 11. Patrones PXRD de las partículas obtenidas al utilizar OA (**negro**), NPh₃ (**verde**), PPh₃ (**azul**) y AsPh₃ (**rojo**) como ligandos. Los picos resaltados con * corresponden a la fase PdO.

7.2.2 Intercambio de ligando : intercambio de OA por NPh_3 , PPh_3 o AsPh_3

En los espectros FT-IR de las SPNPs obtenidas mediante intercambio de ligandos con PPh_3 , se pudo observar las bandas características a números de onda mayores a 3000 cm^{-1} asociadas a la presencia de los anillos aromáticos, y también la presencia de una banda alrededor de 815 cm^{-1} correspondiente a la fosfina, sólo en el caso de las obtenidas mediante agitación por 24 h, utilizando tolueno como solvente. Asimismo, se pueden ver las bandas características de la OA a 2920 cm^{-1} y a 2852 cm^{-1} (Figura 12).

En la Figura 12 se resaltaron mediante un sombreado las zonas de los espectros en los que se diferencian de manera más notoria, y puede observarse claramente el cambio producido por el intercambio de ligando.

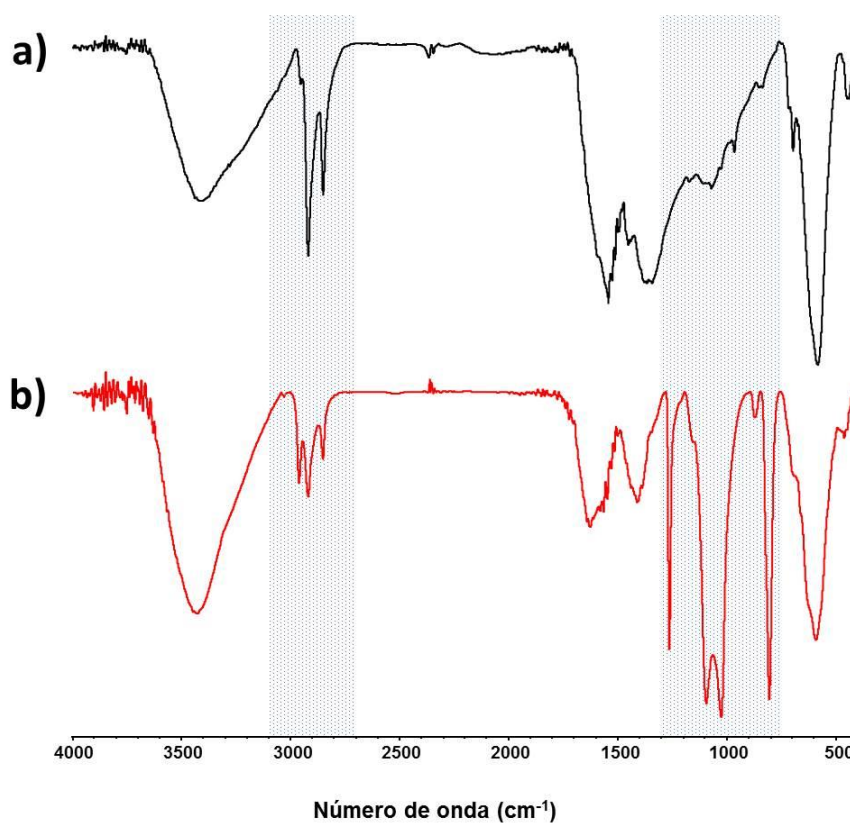


Figura 12. Espectros FT-IR de SPNPs de **a)** $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Pd-OA}$ y **b)** $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Pd-OA}/\text{PPh}_3$ (intercambio de ligando).

Si bien, pudo observarse un intercambio de ligando, la presencia de OA es evidente. En cambio, en los espectros IR de las MNPs obtenidas por el intercambio con NPh_3 y AsPh_3 no se observaron las bandas características a números de onda mayores a 3000 cm^{-1} ni ninguna otra banda propia de cada ligando. Por esto, se puede afirmar que en la

condiciones ensayadas (distintos solventes, cantidad de ligando, y tiempo de reacción) no fue posible desplazar a la OA como ligando. Esto puede deberse a que la OA es un ligando muy coordinante y que tanto la NPh_3 como la AsPh_3 no poseen la fuerza para desplazarla.

7.3 CONCLUSIONES PARCIALES

Se intentó la síntesis de $\text{Fe}_3\text{O}_4@Pd-L$ utilizando como ligandos derivados de elementos del grupo 15 (N, P y Ar), como también el intercambio de OA por los mismos haciendo uso de partículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4@Pd-OA$ previamente sintetizadas por la metodología de “descomposición térmica de $[\text{Fe}(\text{CON}_2\text{H}_4)_6](\text{NO}_3)_3$ en medio orgánico” desarrollado en esta Tesis Doctoral.

En el caso de la síntesis de SPNPs $\text{Fe}_3\text{O}_4@Pd-L$ en presencia de los ligandos NPh_3 , PPh_3 y AsPh_3 , se observaron picos correspondientes a varias fases (entre ellas PdO) mediante PXRD, lo que implica que no se obtuvo las SPNPs deseadas. Estos resultados se correlacionan con los obtenidos mediante espectroscopia FT-IR en los que se pudieron percibir señales típicas (aunque muy débiles) de cada ligando en las partículas sintetizadas. Esto nos indica que la OA es completamente imprescindible en la síntesis para obtener SPNPs *core-shell* de $\text{Fe}_3\text{O}_4@Pd^0$, debido principalmente a su doble rol de estabilizante y reductor. Es por esto que al usar otros ligandos en todos los casos se observa la presencia de PdO.

Por último, se evaluó la efectividad de las reacciones de intercambio de ligando partiendo de las SPNPs $\text{Fe}_3\text{O}_4@Pd-OA$ y utilizando como ligandos NPh_3 , PPh_3 y AsPh_3 . Sólo en el caso de la PPh_3 se obtuvieron resultados positivos, observándose en el espectro FT-IR las bandas características de la PPh_3 , pero también las señales típicas de la OA, es decir, que el intercambio de ligando no fue total. Esto nos indica que la OA es necesaria en la síntesis, pero que luego será un ligando difícil de desplazar.

CAPÍTULO 8. Evaluación de nuevos nanocatalizadores magnéticos *core-shell* de Fe₃O₄@Pd-L (L: OA, PPh₃/OA), en reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd

8.1 PARTE EXPERIMENTAL

8.1.1 Materiales y métodos

Todos los reactivos y solventes empleados fueron, como mínimo, calidad p.a. Las reacciones que requieren condiciones anhidras y atmósfera controlada fueron realizadas en sistemas de atmósfera de N₂ de calidad 5.0 (H₂O < 1 ppm), utilizando ciclos de N₂ y flameado para anhidrar el sistema previo a establecer una atmósfera constante de N₂. En las cromatografías en columna se utilizó sílica gel (0,063-0,200 mm). Para llevar a cabo las dispersiones de MNPs se utilizó un sonicador Power Sonic 410.

Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN). Los estudios de Resonancia Magnética Nuclear de ¹H y ¹³C se realizaron en un espectrómetro de Resonancia Magnética Nuclear Brüker FT-400, operando a 400 MHz en ¹H y 100 MHz en ¹³C, empleando cloroformo deuterado (CDCl₃) como solvente. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm, relativos al tetrametilsilano y las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hz.

Cromatografía gaseosa (CG) y cromatografía gaseosa acoplada a espectrometría de masas (CG-EM). Los análisis por cromatografía de gases se realizaron en un equipo Agilent Series 6890, equipado con detector de ionización de llama, y con una columna HP-1 25 m x 0,20 mm x 0,25 mm. Los análisis de cromatografía gaseosa acoplada a espectrometría de masas, CG-EM, se llevaron a cabo en un equipo Shimadzu CG-EM QP 5050a, equipado con una columna VF-ms, 30 m x 0,25 mm x 0,25 μm.

8.1.2 Preparación de las dispersiones de SPNPs

Para llevar a cabo la preparación de las dispersiones de las SPNPs, en un tubo de reacción tipo Schlenk, se colocaron 20 mg de las SPNPs² bajo atmósfera inerte y se

² La concentración de Pd en las dispersiones fue 2x10⁻⁶ mol/mL. La cantidad de Pd en las SPNPs fueron determinadas mediante las técnicas UV-Vis y TGA/DSC (incisos 6.2.4 y 6.2.5 respectivamente).

agregaron 20 mL de DMF. Finalmente, se sonicó la mezcla durante media hora para obtener la dispersión.

8.1.3 Evaluación de la actividad catalítica de las SPNPs en reacciones de acoplamiento de Heck-Mizoroki

En un tubo de reacción tipo Schlenk de 10 mL equipado con agitación magnética y una entrada de nitrógeno, se colocaron 0,50 mmol del sustrato, 0,75 mmol de estireno (1,5 eq.) y 1 mmol de K_2CO_3 (2 eq.). Se utilizó DMF como solvente. Se realizaron tres ciclos de vacío/nitrógeno a fin de cambiar la atmosfera del tubo a nitrógeno. Al mismo tiempo, se sonicó durante media hora la dispersión de SPNPs a utilizar. Luego se colocaron 4 mL (1,5 mol% Pd) de la dispersión de SPNPs y se llevó la reacción a un baño de glicerina a 115 °C, con agitación durante el tiempo de reacción requerido. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Por último, se agregó agua (2 mL) y se extrajo con éter etílico (3 x 3 mL) seguido de acetato de etilo (2 x 3 mL). Las fases orgánicas obtenidas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Finalmente, las reacciones se analizaron por CG y CG-EM, y se cuantificaron por CG empleando el método del estándar interno. El crudo se evaporó a sequedad y se emplearon distintos métodos cromatográficos para aislar los productos obtenidos.

8.1.4 Evaluación de la actividad catalítica de las SPNPs en reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura

En un tubo de reacción tipo Schlenk de 10 mL equipado con agitación magnética y entrada de nitrógeno, se colocaron 0,50 mmol del sustrato, 0,75 mmol del ácido fenilborónico (1,5 eq.) y 1,5 mmol de K_3PO_4 (3 eq.). Se utilizó DMF como solvente. Se realizaron tres ciclos de vacío/nitrógeno a fin de cambiar la atmósfera del tubo a nitrógeno. Paralelamente, se sonicó durante media hora la dispersión de SPNPs a utilizar. Luego se colocan 4 mL (1,5 mol% Pd) de la dispersión de SPNPs y se llevó la reacción a un baño de glicerina a 115 °C, con agitación durante el tiempo de reacción requerido. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. El procesamiento del crudo de reacción se llevó a cabo de manera similar al descrito en la sección 8.1.3.

8.1.5 Evaluación de la actividad catalítica de las SPNPs en reacciones de acoplamiento cruzado de Sonogashira-Higahara

En un tubo de reacción tipo Schlenk de 10 mL equipado con agitación magnética y una entrada de nitrógeno, se colocaron 0,5 mmol del sustrato, 0,75 mmol de fenilacetileno (1,5 eq.) y 1,5 mmol de K_3PO_4 (3 eq.). Se utilizó DMF como solvente. Se realizaron tres ciclos de vacío/nitrógeno a fin de cambiar la atmosfera del tubo a nitrógeno. Paralelamente, se sonicó durante media hora la dispersión de SPNPs a utilizar. Luego se colocan 4 mL (1,5 mol% Pd) de la dispersión de SPNPs y se calentó a 115 °C en un baño de glicerina durante el tiempo de reacción requerido. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. El procesamiento del crudo de reacción se llevó a cabo de manera similar al descrito en la sección 8.1.3.

8.1.6 Reciclado de las SPNPs en reacciones de acoplamiento de Heck-Mizoroki y Suzuki-Miyaura

Para realizar el reciclado del catalizador, se llevaron a cabo las reacciones mediante los procedimientos descritos en los incisos 8.1.3 y 8.1.4, dejando la reacción durante un tiempo de reacción de 6 h. Transcurrido este tiempo, se dejó enfriar el crudo de reacción hasta temperatura ambiente y se colocó un imán comercial durante 1 hora para que las SPNPs decanten. Se separó el crudo de reacción mediante una pipeta Pasteur, dejando en el tubo de Schlenk las SPNPs, que se lavaron 2 veces con éter etílico. El crudo de reacción se extrajo de manera análoga a la descrita en el inciso 8.1.3.

Una vez separadas las SPNPs del crudo de reacción, se secan al vacío durante 1 hora y luego, en atmósfera de nitrógeno, se agregan 0,5 mmol del sustrato, 0,75 mmol de estireno (o ácido borónico), 0,5 mmol de la base y 4 mL de DMF, y se dejó reaccionar durante 6 horas. Este experimento fue repetido cuatro veces consecutivas por adición de un nuevo lote de reactivos. Posteriormente, cada reacción fue analizada por CG y se determinó la cantidad de producto por cuantificación con el método del estándar interno.

8.1.7 Caracterización de los compuestos sintetizados en reacciones de acoplamiento

4-metoxibifenilo(3)⁶³: el producto se aisló por cromatografía en placa radial eluyendo con éter de petróleo, obteniéndose un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,56-7,3 (7 H, m); 6,99-6,97 (2 H, m); 3,85 (3 H, s). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 159,16; 140,84; 133,80;

128,72; 128,16; 128,75; 126,66; 114,21; 55,36. EM: m/z (%)= 185 (14), 184 (100), 169 (48), 168 (14), 141 (50), 139 (10), 115 (32).

4-Fluor-4'-metoxibifenilo (10)⁶⁴: El producto se aisló por cromatografía en columna eluyendo con éter de petróleo, y se recristalizó de metanol, obteniéndose un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ: 7,54-7,43 (m, 4H), 7,14-7,04 (m, 2H), 6,96 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H); RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃): δ: 161,9 (d, J =244 Hz), 158,9; 136,7 (d, J = 3,4 Hz); 132,5; 128,0 (d, J = 8,0 Hz), 127,8; 115,3 (d, J =21 Hz); 114,1; 55,2; 19. EM: m/z (%) = 203 (13), 202 (100), 187 (59), 159 (78), 157 (14), 133 (41).

2-metoxibifenilo⁶³: El producto se aisló por cromatografía en placa radial eluyendo con éter de petróleo, y se obtuvo como resultado un aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ: 7,54-7,51 (m, 2H); 7,42-7,38 (m, 2H); 7,34-7,29 (m, 3H); 7,02 (dt, J= 7,5 Hz; J=1,1 Hz, 1H); 6,99-6,98 (m, 1H); 3,80 (s, 3H). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃): δ: 156,5; 138,6; 130,9; 130,8; 129,6; 128,7; 128,0; 127,0; 120,9; 111,3; 55,6. EM: m/z (%)= 185 (14), 184 (100), 183 (18), 169 (54), 168 (14), 152 (10), 141 (42), 139 (17), 115 (38).

(E)-1-metoxi-4-estirilbenceno⁶⁵: El producto se aisló por cromatografía en columna eluyendo con éter de petróleo, y se obtuvo como resultado un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ: 7,50-7,44 (m, 4H); 7,34 (t, J= 7,7 Hz, 2H); 7,25-7,21 (m,1H); 7,07 (d, J= 16,2 Hz, 1H); 6,97 (d, J= 16,2 Hz, 1H); 6,90 (d, J=8,7, 2H); 3,83 (s, 3H). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃): δ: 159,9; 138,2; 129,2; 128,8; 128,3; 127,8; 127,2; 126,8; 114,7; 55,9. EM: m/z (%)= 211 (14), 210 (100), 195 (21), 179 (11), 167 (26), 166 (11), 165 (36), 152 (24), 82 (10).

1-metoxi-4-(1-fenilvinil)benceno⁶⁵: El producto se aisló por cromatografía en columna eluyendo con éter de petróleo, y se obtuvo como resultado un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ: 7,35-7,26 (m, 7H); 6,89-6,85 (m, 2H); 5,39 (d, J= 1,3 Hz, 1H); 5,35 (d, J= 1,3 Hz, 1H); 3,83 (s, 3H). RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃): δ: 59,5; 149,7; 142,0; 134,1; 132,7; 129,5; 128,5; 128,3; 127,8; 113,7; 113,1; 55,4. EM: m/z (%)= 211 (12), 210 (100), 195 (56), 179 (10), 167 (19), 166 (12), 165 (38), 152 (30).

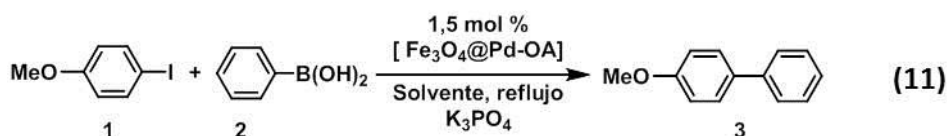
(Z)-1-metoxi-4-estirilbenceno⁶⁵: Se obtuvo el producto impurificado con los otros dos isómeros, pero se pudo caracterizar por RMN ¹H las señales correspondientes a los hidrógenos del alqueno Z. RMN ¹H δ: 6,69 (d, J=8,9, 1H); 6,66 (d, J=8,9, 1H). EM: m/z (%)= 211 (14), 210 (100), 195 (21), 179 (11), 167 (26), 166 (11), 165 (36), 152 (24), 82 (10).

1-metoxi-4-(feniletinil)benceno⁶⁵: No se llegó a obtener el producto puro. EM: m/z (%)= 209 (16), 208 (100), 193 (45), 165 (40), 164 (14), 163 (12), 139 (16).

8.2 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el presente trabajo se propuso evaluar la actividad catalítica de diversos sistemas de SPNPs de Fe₃O₄@Pd-L. Como fue previamente mencionado, las reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd de Suzuki-Miyaura, Heck-Mizoroki y Sonogashira-Hagihara representan una de las metodologías más empleadas en la formación de enlaces C-C en moléculas complejas. Es por esto que resulta de interés evaluar la actividad de los nuevos catalizadores de SPNPs en estas reacciones.

Estas reacciones suelen ser muy dependientes de las condiciones de reacción. Por esto, es necesario realizar una puesta a punto de las condiciones de reacción que permitan obtener los mejores resultados en términos de reactividad, evitando la descomposición del catalizador. Es por ello, que se realizaron estudios previos con las SPNPs de Fe₃O₄@Pd estabilizadas con oleilamina (Fe₃O₄@Pd-OA), para así tener una idea general acerca de cuáles son las condiciones más favorables para que posean buena actividad catalítica. En este sentido, se evaluó el efecto de diversos solventes sobre la actividad catalítica y la estabilidad SPNPs tomando como sistema modelo la reacción de Suzuki-Miyaura entre el *p*-iodoanisol (**1**) y el ácido fenilborónico (**2**) con Fe₃O₄@Pd-OA como catalizador (Ec. 11). Se ensayaron como condiciones iniciales las descritas para NPs de Pd por Uberman y colaboradores.⁶⁶ Se optimizó tanto el solvente como la base a utilizar.



Los rendimientos obtenidos para cada sistema de solventes se muestran en la Figura 14. Como puede observarse en la misma, al emplear solventes orgánicos como tetrahidrofurano (THF), tolueno, dioxano y metanol, la conversión de la reacción fue baja, obteniéndose hasta un 30 % de producto **3**. Por otra parte, al emplear mezclas con co-solventes como agua o etanol, el rendimiento del producto **3** aumentó significativamente.

Asimismo, como puede verse en la Figura 14, el sistema dioxano:agua (50:50) fue el más eficiente, no obstante en estos casos se observó que al finalizar la reacción, las SPNPs se

segregan del crudo de reacción y se depositan en las paredes del tubo de reacción. Este hecho podría ser atribuido a que la presencia de agua en el medio de reacción eliminaría el estabilizante OA de las SPNPs, dejándolas más expuestas para la catálisis pero, finalmente, lleva a la descomposición de las mismas.⁶⁷ Finalmente el solvente que mejores resultados ofrece es la DMF, la cual será utilizada en todas las reacciones que serán descriptas más adelante.

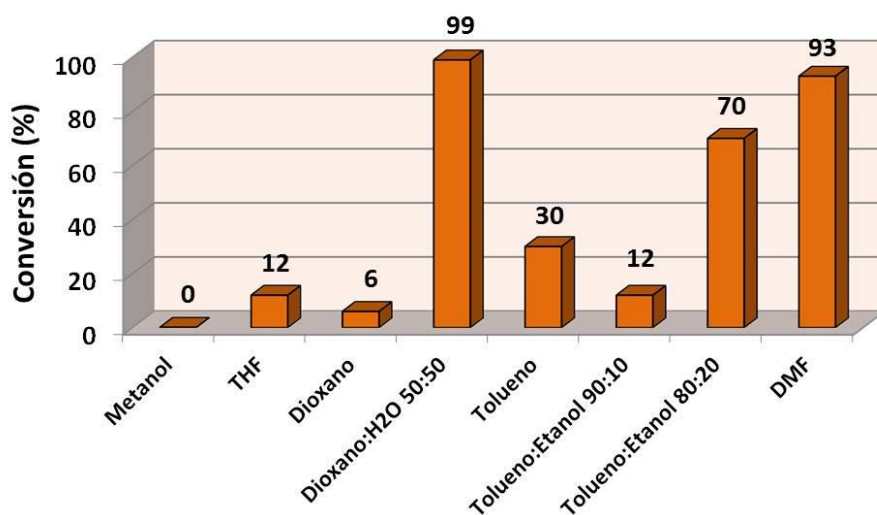
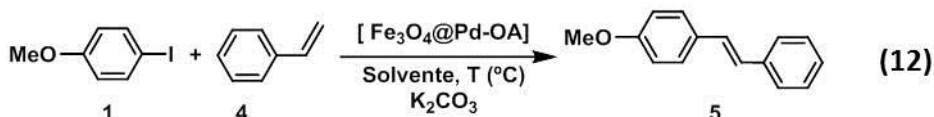


Figura 14: Gráfico de los rendimientos de la reacción de Suzuki-Miyaura de *p*-iodoanisol con ácido fenilborónico.

8.2.1 Evaluación de la actividad catalítica de las SPNPs de Fe₃O₄@Pd-OA en reacciones de acoplamiento de Heck-Mizoroki

Se evaluó la actividad catalítica de las SPNPs de Fe₃O₄@Pd-OA en reacciones de Heck-Mizoroki tomando como sistema de estudio la reacción entre el *p*-iodoanisol (**1**) y estireno (**4**) (ec. 12). Se utilizó *p*-iodoanisol como sustrato, siendo éste un sustrato no activado para la reacción, ya que posee un grupo donador de densidad electrónica como sustituyente.¹⁵ Sin dudas, las condiciones obtenidas con este sustrato podrían emplearse para otros ioduros de arilo.



Es conocido que las reacciones de Heck-Mizoroki tienen un alto rendimiento utilizando como solvente dimetilformamida (DMF), por lo que se utilizó este solvente como medio de

reacción.⁶⁸ Un solvente adecuado para este sistema debe como requisito fundamental, dispersar eficientemente las SPNPs. Como se ha mencionado anteriormente las mismas se dispersan bien en solventes no polares, tales como tolueno o hexanos. Es por esto que, se propuso también evaluar el tolueno como solvente para verificar que la optimización del solvente en reacciones de Suzuki es trasladable a las reacciones de Heck. En ambos casos se llevó a cabo la reacción empleando 1,5 mol % de Pd, 2 equivalentes de K₂CO₃ como base, y se dejó reaccionar durante 24 h. Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 15.

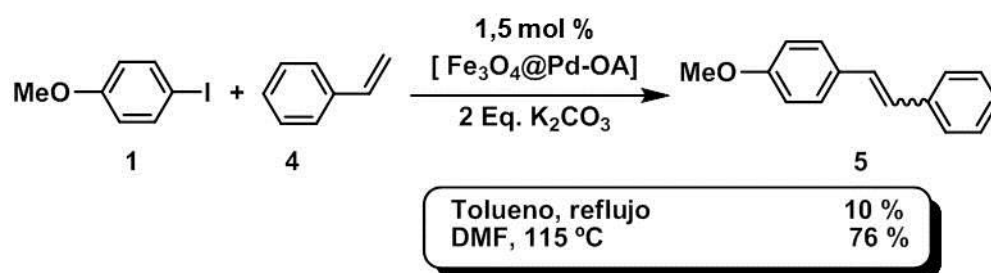


Figura 15. Evaluación de la efectividad de la reacción de Heck-Mizoroki en tolueno y en DMF.

Como puede observarse en la Figura 15, en el caso de emplear tolueno como solvente se obtuvo una conversión de un 10 %. En cambio, al utilizar como medio de reacción DMF, se logró un 76 % de conversión del sustrato. Estos resultados demostraron que el solvente más apropiado para estas reacciones fue DMF. En este punto, es importante remarcar que como productos principales de estas reacciones se obtuvo una mezcla de isómeros de **5**, cuya estructura se muestran en la Figura 16. El mayoritario fue el isómero (*E*)-**5**, y al emplear DMF como solvente, se obtuvo un 57 % el producto (*E*)-**5** y el 19 % restante fue una mezcla entre los isómeros (*Z*)-1-metoxi-4-estirilbenceno (*Z*-**5**) y 1-metoxi-4-(1-fenilvinil)benceno (*gem*-**5**), con una selectividad 6:1.

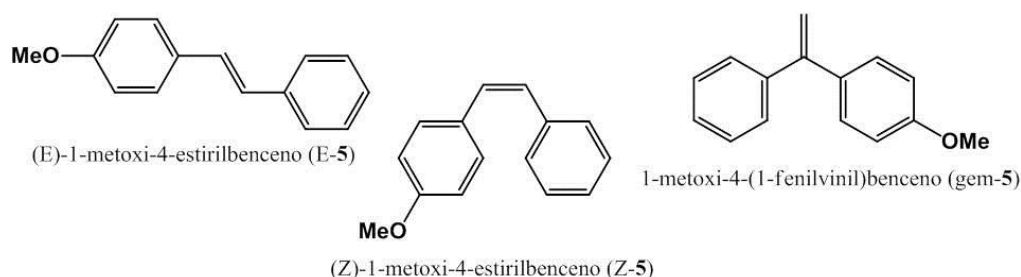


Figura 16. Estructura química de los subproductos de la reacción de Heck-Mizoroki de *p*-iodoanisol y estireno.

Una vez escogido como solvente DMF, se evaluó el porcentaje de Pd utilizado en la reacción. En la Figura 17 pueden observarse los perfiles de porcentaje de conversión en función del tiempo utilizando distintas cantidades de catalizador (0,5; 1,5 y 3,0 mol%) en la reacción de acoplamiento Heck-Mizoroki de *p*-iodoanisol con estireno. En la Tabla 2 se detallan los resultados obtenidos en cada caso. Como puede observarse en la misma, utilizando 0,5 mol % de Pd la reacción alcanzó un 85 % de conversión luego de 24 h (entrada 1, Tabla 2). En cambio, al emplear 1,5 mol % y 3,0 mol %, a las 6 h de reacción se obtuvo una conversión de 97 y 99 % respectivamente (entradas 2 y 3, Tabla 2).

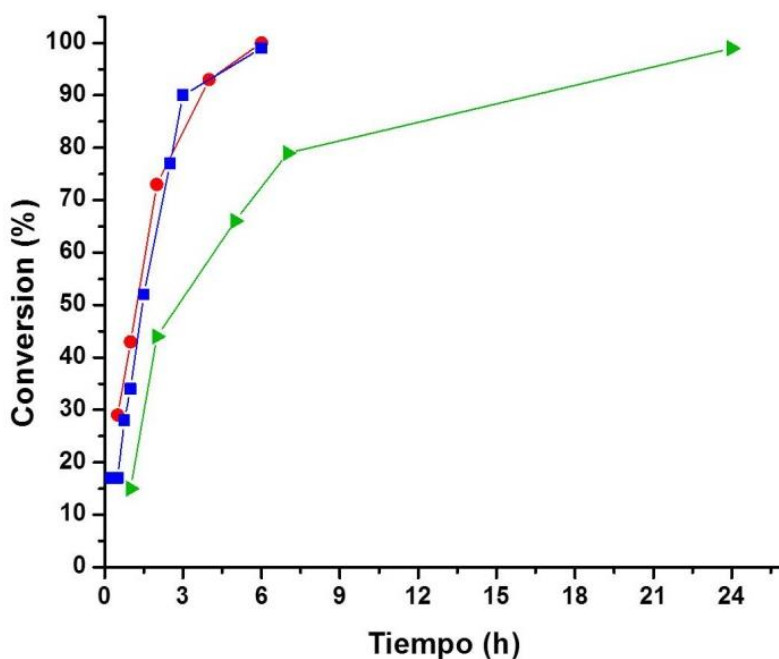


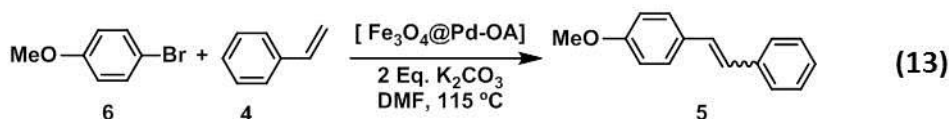
Figura 17. Porcentaje de conversión en función del tiempo utilizando distintas cantidades de catalizador (0.5 mol%, 1.5 mol% y 3.0 mol%) en la reacción de acoplamiento Heck-Mizoroki de *p*-iodoanisol con estireno.

Tabla 2: resultado de reacciones de acoplamiento Heck-Mizoroki con distintas cantidades de las SPNPs Fe₃O₄@Pd-OA.

| Entrada | Sustrato | Alqueno | Fe ₃ O ₄ @Pd-OA (mol % Pd) | Tiempo (h) | Conversión (%) | Relación Isoméros (E: Z+Gem) |
|---------|----------|---------|--|------------|----------------|------------------------------|
| 1 | | | 0,5 | 24 | 99 | 6:1 |
| 2 | | | 1,5 | 6 | 97 | 6:1 |
| 3 | | | 3,0 | 6 | 99 | 6:1 |

Analizando el balance entre la cantidad de Pd utilizado y las horas de reacción necesarias para que ocurra una conversión apropiada, es que se eligió como condición óptima, la reacción con 1,5 mol % de Pd. Además, la selectividad entre el alqueno deseado, isómero (*E*) y los demás isómeros, en todos los casos, se mantuvo cercana a 6:1.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción, se decidió evaluar la actividad catalítica de las SPNPs teniendo como sustrato el *p*-bromoanisol (**6**) y estireno (**4**) (ec. 13). La necesidad de reemplazar en el sustrato el átomo de iodo del sustrato por bromo, surge principalmente como respuesta a la demanda de emplear sustratos, más económicos y disponibles comercialmente para la síntesis de precursores de compuestos de alto valor agregado.⁶⁹



En este caso, primero se realizó la reacción utilizando 1,5 mol % de Pd bajo las condiciones antes optimizadas. Luego de 24 h de reacción, no se observó la formación del producto, y se pudo recuperar el sustrato sin reaccionar. Luego de esto, se decidió llevar a cabo una segunda reacción utilizando una mayor cantidad de Pd. Al emplear 3,0 mol % de Pd, tampoco se observó la formación de producto (**5**) y se recuperó el sustrato sin reaccionar. Por lo tanto, en este sistema al emplear un sustrato desactivado como es el *p*-bromoanisol, las SPNPs no presentaron la actividad necesaria para activar un enlace C-Br. Para seguir evaluando en este sistema catalítico la reactividad de enlaces C-Br, restaría emplear un sustrato funcionalizado con grupos tomadores de electrones, los cuales activarían el anillo aromático para la reacción de acoplamiento.

Por otro lado, las reacciones de Heck-Mizoroki son una herramienta muy importante para la síntesis de precursores de interés farmacológicos. Entre ellos, se encuentra los derivados del Reverastrol (Figura 18). Este derivado de hidroxiestilbenos, es una molécula de gran importancia por su potencial valor terapéutico y en los últimos años se ha puesto particular énfasis al desarrollo de vías sintéticas que permitan obtener nuevos derivados.⁷⁰ Por esta razón, es que se decidió evaluar la reacción de acoplamiento, tomando como sistema de estudio la reacción de *p*-iodofenol (**7**) y estireno (**4**), (Ec. 14).

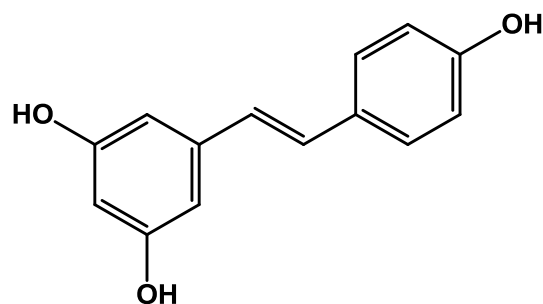
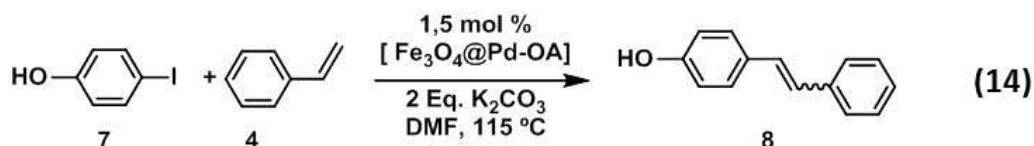


Figura 18. Estructura química del Reverastrol.

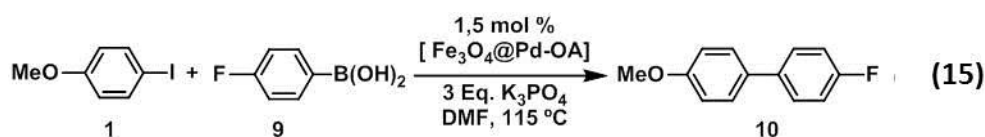


Para ello, se llevó a cabo la reacción con 1,5 mol% de Pd durante 6 horas. Una vez finalizado el tiempo de reacción no se observó la formación del producto (**8**), por lo que fue necesario evaluar la reacción luego de 24 h. Bajo estas condiciones, tampoco se observó la formación de producto. Por lo tanto, en estas condiciones de reacción, no fue posible llevar a cabo la reacción de acoplamiento utilizando como sustrato el *p*-iodofenol. Restan evaluar diferentes condiciones o realizar la reacción protegiendo el grupo hidroxilo, por ejemplo formando un éster, ya que se conoce que los grupos hidroxilos aromáticos pueden afectar la reactividad del catalizador.⁷¹

En resumen, en este sistema catalítico se encontraron condiciones óptimas de reacción para emplear sustratos iodados desactivados obteniéndose muy buenos resultados, con cantidades aceptables de Pd y en tiempos de reacción moderados.

8.2.2 Evaluación de la actividad catalítica de las SPNPs de Fe₃O₄@Pd-OA en reacciones de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura

Una vez evaluada la reacción de acoplamiento de Heck-Mizoroki, se decidió estudiar la actividad catalítica de las SPNPs de Fe₃O₄@Pd-OA en reacciones de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura. Para ello se tomó como sistema de estudio la reacción entre el *p*-iodoanisol (**1**) y ácido *p*-flourofenilborónico (**9**) en DMF, 1,5 mol% de Pd y utilizando como base K₃PO₄ (ec. 15).



En este caso también se analizó la evolución en el tiempo de la reacción, tomando muestras cada una hora. En la Figura 19 se muestran los porcentajes de conversión obtenidos a distintos tiempos, y se observa como la reacción alcanza la conversión completa luego de las 5 h de reacción.

Así, en las reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura las condiciones óptimas de reacción fueron 1,5 mol% de Pd, DMF y K_3PO_4 como base durante 5 h. Bajo, estas condiciones se evaluaron distintos sustratos y ácidos borónicos. Los resultados más relevantes se informan en la Tabla 3.

En la entrada 1 de la Tabla 3 se muestra la reacción mencionada anteriormente, entre el *p*-iodoanisol (**1**) y el ácido *p*-fluorfenilborónico (**9**). Luego de 5 h de reacción, se obtuvo un 94 % de producto (**10**).

Cuando se empleó el sustrato *p*-iodoanisol (**1**) y el ácido fenilborónico (**2**), se obtuvo una conversión del 93 % y un 80 % rendimiento del producto (**3**) (entrada 2, Tabla 3). La diferencia observada entre conversión y rendimiento corresponde al producto secundario de homoacoplamiento.^{72,73}

Anteriormente, se había estudiado este sistema frente a diversas condiciones de reacción y en general en solventes orgánicos, las conversiones no superaban el 70 % (Figura 14). Este resultado es superior al obtenido previamente para el mismo sustrato. Sumado a esto, tanto la preparación como la manipulación del catalizador fue sencilla ya que se obtiene una muy buena dispersión de las SPNPs en DMF.

Por otra parte, es conocido que estas reacciones son sensibles al impedimento estérico, y por ello se decidió evaluar la actividad catalítica de las SPNPs al utilizar ácidos borónicos impedidos. Para ello, se utilizó como sustrato el iodobenceno (**11**) y el ácido *o*-metoxifenilborónico (**12**) (entrada 3, Tabla 3). Para este sistema se observó que el porcentaje de conversión fue del 90 %, obteniéndose un 88 % de rendimiento del producto **13**.

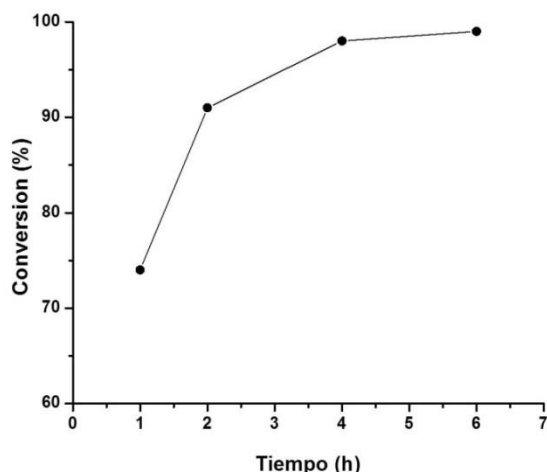
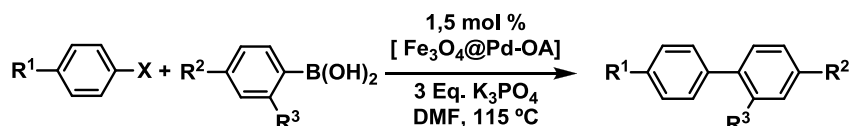


Figura 19. Gráfico de porcentaje de conversión en función del tiempo utilizando 1,5 mol% de Pd en la reacción de Suzuki-Miyaura del *p*-iodoanisol con ácido *p*-fluorfenilborónico.

Por último, se evaluó la actividad catalítica de las SPNPs utilizando como sustrato el *p*-bromoanisol (**14**) y el ácido *p*-fluorofenilborónico (**9**) utilizando 1,5 mol % de Pd durante 24 h y se observó una conversión menor al 5 % (entrada 4, Tabla 3). Por esta razón, se decidió realizar la misma reacción pero utilizando 3,0 mol% de Pd durante 24 h. En este caso, también se obtuvo un porcentaje de conversión menor al 5 %.

Tabla 3: Resultados de las reacciones de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura utilizando sustratos y ácidos borónicos en presencia de SPNPs Fe₃O₄@Pd-OA.

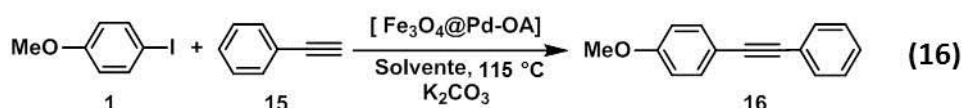


| Entrada | Sustrato | Ácido Borónico | Producto | Rendimiento (%) | Conversión (%) |
|---------|----------|----------------|----------|-----------------|----------------|
| 1 | | | | 94 | 99 |
| 2 | | | | 80 | 93 |
| 3 | | | | 88 | 90 |
| 4 | | | | <5 | <5 |

En todos los casos en que se emplearon sustratos iodados, inclusive en aquél donde hay impedimento estérico (utilizando el ácido *o*-metoxifenilborónico), se obtuvieron muy buenos resultados y en tiempos de reacción moderados. Sin embargo, para el caso de los sustratos bromados, será necesario evaluar anillos aromáticos activados con grupos aceptores de electrones.

8.2.3 Evaluación de la actividad catalítica de las SPNPs de Fe₃O₄@Pd-OA en reacciones de acoplamiento cruzado Sonogashira-Hagihara

En una tercera instancia, se evaluaron las SPNPs de Fe₃O₄@Pd-OA en reacciones de acoplamiento Sonogashira-Hagihara tomando como condiciones iniciales de reacción las encontradas en los otros sistemas. El sistema de estudio elegido fue la reacción entre el *p*-iodoanisol (**1**) y fenilacetileno (**15**), en DMF como solvente, con 1,5 mol % de Pd y utilizando como base K₂CO₃ (ec. 16).



En una primera reacción, se utilizó 1,5 mol % de Pd durante 24 horas y no se observó reacción. Por esta razón, se llevó a cabo una segunda reacción utilizando 3,0 mol % de Pd, obteniéndose un rendimiento del producto **16** del 40 %. Si bien este valor no fue muy alto, no fueron evaluadas otras condiciones de reacción, como por ejemplo el empleo de otras bases más fuertes.

Adicionalmente, es importante remarcar que cuando se efectúan estas reacciones con complejos de Pd como catalizadores, es necesario emplear un co-catalizador de Cu.^{72,73} Al utilizar las SPNPs, el sistema catalítico es libre de Cu, lo cual representa una gran ventaja respecto a los catalizadores convencionales homogéneos. Por lo tanto, a modo de proyección, se planea seguir investigando estas reacciones hasta obtener las condiciones apropiadas para llevar a cabo estas transformaciones.

8.2.4 Reciclado de las SPNPs de Fe₃O₄@Pd-OA

Como ya se ha mencionado, el aislamiento y la recuperación de los nanocatalizadores de la mezcla de reacción no es sencilla y por lo tanto, presenta una limitación tanto

económica como de sustentabilidad muy importante para los catalizadores homogéneos en general. Esta es una de las principales ventajas de las SPNPs en comparación con otros catalizadores ya que se pueden recuperar con un simple imán comercial. Por esta razón, se decidió evaluar la capacidad de las SPNPs de ser reutilizadas. Para ello, se estudiaron reacciones de acoplamiento de Heck-Mizoroki y Suzuki-Miyaura, empleando las condiciones de reacción optimizadas previamente.

En ambos casos, para efectuar el reciclado de las SPNPs, una vez finalizada la reacción se sometieron las mismas a un campo magnético producido por un imán comercial durante una hora, para luego separar el crudo de reacción y realizar el siguiente ciclo de reacción (Figura 20).

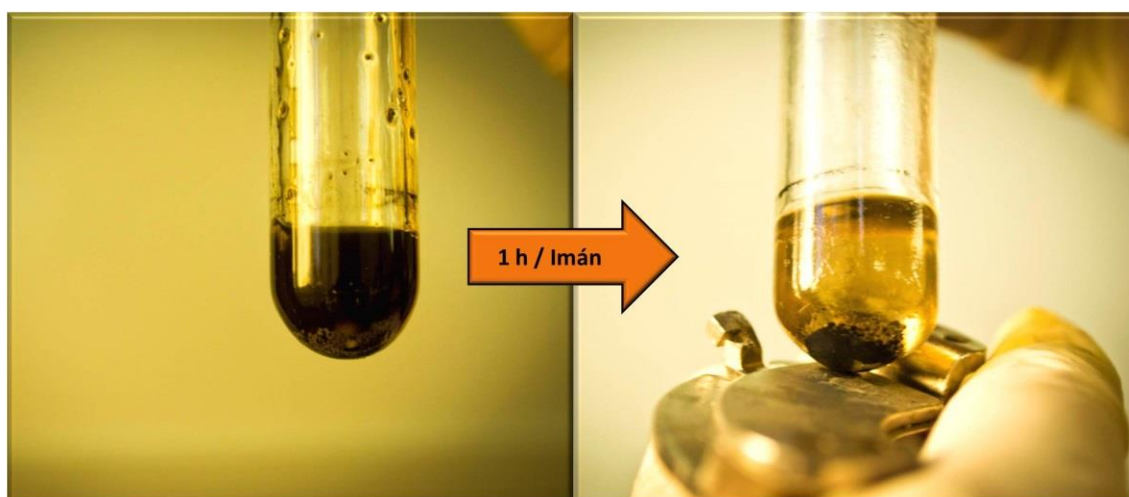


Figura 20. Crudo de reacción antes y después de someterlo a un campo magnético

Primero, se comenzó el estudio de reciclabilidad de las SPNPs en reacciones de acoplamiento de Heck-Mizoroki. Con tal fin, se realizó el reciclado de las SPNPs en la reacción entre el *p*-iodoanisol (**1**) y estireno (**4**). Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 21. Como puede observarse, en los dos primeros ciclos de reacción, la actividad del catalizador se mantuvo prácticamente constante y con excelentes rendimientos. Sin embargo, a partir del tercer ciclo, la actividad fue disminuyendo considerablemente. En este punto, es necesario continuar investigando cómo queda el catalizador luego de cada ciclo catalítico y si hay pérdida de Pd.

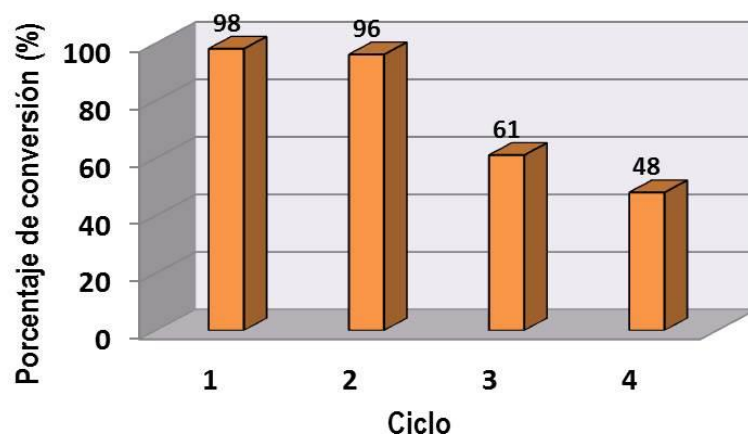


Figura 21. Gráfico de porcentaje de conversión en cada ciclo de la reacción de acoplamiento de Heck-Mizoroki. del *p*-iodoanisol con estireno.

Por otra parte, se evaluó el reciclado de las MNPs en reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura. En este caso, se evaluaron dos sistemas. Por un lado, se estudió la reacción entre el *p*-iodoanisol (**1**) y ácido *p*-fluorfenilborónico (**9**). Los resultados obtenidos para cada reciclado se muestran en la Figura 22a. En la misma, puede observarse que el reciclado fue efectivo al menos hasta cuatro ciclos con porcentajes de conversión excelentes, alcanzando luego del cuarto ciclo conversiones cercanas al 80 %. Asimismo, no disminuyó considerablemente la actividad a medida que aumenta el número de ciclos.

En la Figura 22b, se muestran los resultados obtenidos al evaluar el reciclado de la reacción del *p*-iodoanisol (**1**) y ácido fenilborónico (**2**). En este caso, se encontró el mismo comportamiento descrito anteriormente, siendo las SPNPs efectivas hasta cuatro ciclos con muy buenos porcentajes de conversión. Puede observarse que luego de dos ciclos la actividad aumentó notablemente, alcanzando un 99 % de conversión. Esto puede deberse a que las SPNPs se van lavando, perdiendo el estabilizante OA, lo cual lleva a una mayor área superficial del Pd disponible para la catálisis. Pero, puede verse que en el cuarto ciclo disminuyó el porcentaje de conversión, posiblemente porque las SPNPs una vez lavadas comienzan a degradarse.

En resumen, en el caso de las reacciones Suzuki-Miyaura, las SPNPs fueron eficientemente recicladas hasta al menos cuatro ciclos con excelentes porcentajes de conversión y sin pérdida notable de la actividad. Para el caso de las reacciones de Heck-Mizoroki, las SPNPs pudieron ser recicladas pero a medida que transcurren los ciclos, las mismas van perdiendo actividad.

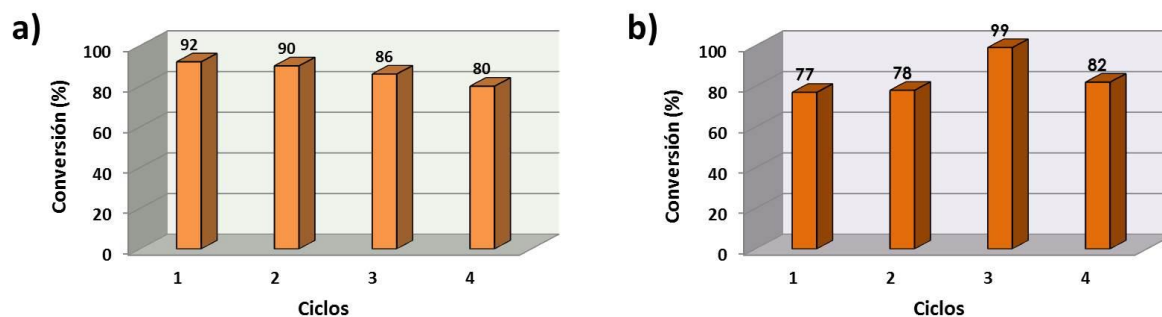


Figura 22: Gráfico de porcentaje de conversión en cada ciclo de la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura del *p*-iodoanisol (**1**) con **a)** ácido *p*-fluorfenilborónico, **b)** ácido fenilborónico.

Se puede remarcar que en ambos sistemas catalíticos la separación magnética del catalizador fue efectiva y sencilla. Esta característica es de gran importancia para las SPNPs, ya que el desarrollo de catalizadores que puedan reciclarse es fundamental para alcanzar nuevas estrategias de síntesis sustentables. Como se ha mencionado, al ser reciclable el catalizador, se abaratan los costos ya que se puede reutilizar y sumado a esto, el hecho de que puede ser separado magnéticamente permite superar una de las desventajas más importantes de realizar síntesis catalizadas por metales pesados, que es la difícil recuperación de los catalizadores.

8.2.5 Evaluación de la actividad catalítica de SPNPs de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Pd}$ estabilizadas con ligandos derivados de N y P

Finalmente, se estudió la actividad catalítica en reacciones de acoplamiento Heck-Mizoroki y Suzuki-Miyaura, de las SPNPs de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Pd}$ estabilizadas con ligandos derivados de N y P.

Se analizaron distintos tipos de SPNPs de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Pd}$, como las que se muestran en la Figura 23. Por un lado, se evaluaron SPNPs de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Pd}$ sintetizadas en presencia de trifenilfosfina (PPh_3) y trifenilamina (NPh_3), las cuales se denominaron como $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Pd}-\text{PPh}_3$ y $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Pd}-\text{NPh}_3$ respectivamente. Por otro lado, se analizaron las SPNPs sintetizadas de manera convencional en presencia de OA, ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Pd}-\text{OA}$) pero que posteriormente se sometieron a un proceso de intercambio de ligando de oleilamina por PPh_3 . Estas últimas se denominaron $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Pd}-\text{OA}/\text{PPh}_3$.

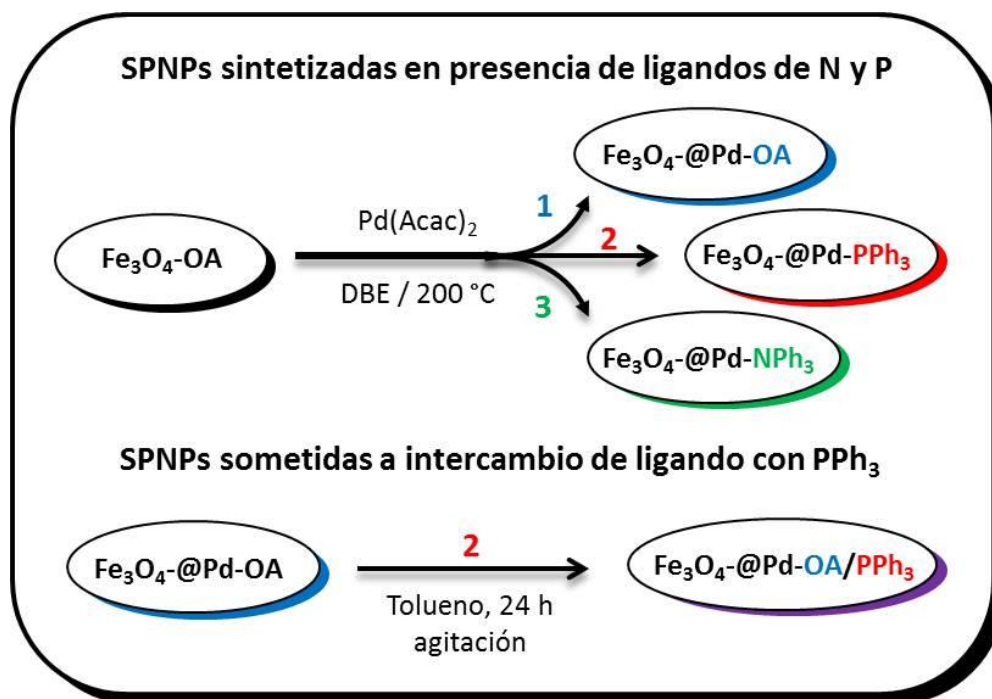


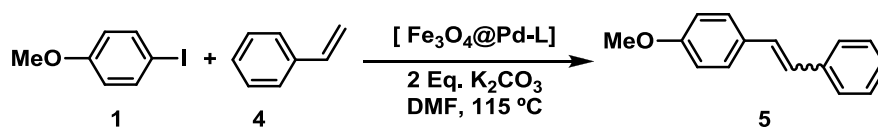
Figura 23. SPNPs ensayadas en catálisis, **1) OA**, **2) PPh₃** y **3) NPh₃**.

En primer lugar, se evaluaron estas SPNPs en reacciones de acoplamiento Heck-Mizoroki, empleando las condiciones previamente evaluadas con Fe₃O₄@Pd-OA. Los resultados más importantes se resumen en la Tabla 4.

Como puede observarse en la Tabla 4, las tres dispersiones de SPNPs pudieron ser empleadas eficientemente como catalizadores, ya que se obtuvieron resultados de conversión muy buenos, superiores al 80 % (entradas 2, 3 y 4, Tabla 4). Estos resultados muestran que los nanocatalizadores de Fe₃O₄@Pd-L no pierden la actividad catalítica, ya sea por ser sometidas a un intercambio de ligandos o por ser sintetizadas en presencia de otros estabilizadores diferentes de OA, aun cuando éste último paso genere la presencia de PdO y otras fases desconocidas. Sin embargo, si se comparan con los resultados obtenidos con las SPNPs originales estabilizadas con OA (Fe₃O₄@Pd-OA) (entrada 1, Tabla 4), se observó una disminución de la actividad. En todos los casos, se observó la misma selectividad, siendo la relación entre el alqueno deseado, isómero (*E*) y los demás isómeros, cercana a 6:1.

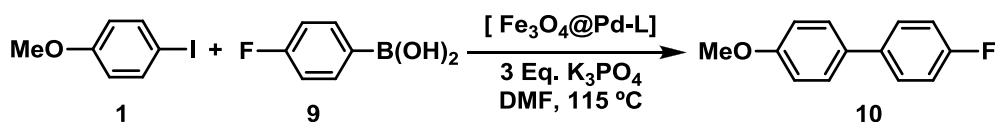
Por último, se evaluó la actividad catalítica de todas las SPNPs en reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 5.

Tabla 4: Resultados de las reacciones de acoplamiento de Heck-Mizoroki utilizando distintas SPNPs.



| Entrada | Catalizador | Conversión (%) |
|---------|--|----------------|
| 1 | Fe ₃ O ₄ @Pd-OA | 97 |
| 2 | Fe ₃ O ₄ @Pd-PPh ₃ | 82 |
| 3 | Fe ₃ O ₄ @Pd-NPh ₃ | 83 |
| 4 | Fe ₃ O ₄ @Pd-OA/PPh ₃ | 86 |

Tabla 5: reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura utilizando distintas SPNPs.



| Entrada | Catalizador | Conversión (%) |
|---------|--|----------------|
| 1 | Fe ₃ O ₄ @Pd-OA | 99 |
| 2 | Fe ₃ O ₄ @Pd-PPh ₃ | 96 |
| 3 | Fe ₃ O ₄ @Pd-NPh ₃ | 99 |
| 4 | Fe ₃ O ₄ @Pd-OA/PPh ₃ | 99 |

Como puede verse en la Tabla 5, con todas las SPNPs se observaron excelentes conversiones, todas superiores al 95 %. Por lo tanto, las SPNPs con distintos estabilizantes también mostraron ser catalíticamente activas para las reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura. Debido a que en general, las SPNPs demostraron ser más reactivas en las reacciones de Suzuki-Miyaura, las MNPs con ligandos diferentes no mostraron mayores diferencias que las MNPs estabilizadas solo con OA (entrada 1, Tabla 5).

Estos resultados muestran que es posible preparar SPNPs catalíticamente activas de Fe₃O₄@Pd en presencia de ligandos menos coordinantes que la OA. Resta evaluar la estabilidad de las SPNPs coordinadas por los diferentes ligandos, en los procesos de

reciclado, en donde la estabilidad de la SPNPs y su recuperación son fundamentales para obtener nuevos catalizadores eficientes, económicos y sustentables.

8.3 CONCLUSIONES PARCIALES

En este capítulo se evaluó la actividad catalítica de SPNPs de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Pd}$ en reacciones de acoplamiento Heck-Mizoroki, Suzuki-Miyaura y Sonogashira-Hagihara.

Al analizar la actividad catalítica de las SPNPs $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Pd-OA}$ en reacciones de acoplamiento, se estudió como primera variable qué solvente utilizar como medio de reacción. Se encontró que la DMF fue el solvente en el que se obtuvieron los mejores resultados, ya que las SPNPs se dispersan apropiadamente, se pueden manipular adecuadamente, y posteriormente al finalizar la reacción las MNPs decantan sin problemas al colocar un imán comercial. Además, las SPNPs en este medio de reacción demostraron ser muy activas, obteniéndose conversiones superiores al 90 % tanto en las reacciones de Suzuki-Miyaura como en los acoplamientos de Heck-Mizoroki.

Tanto en las reacciones de Suzuki-Miyaura como en los acoplamientos de Heck-Mizoroki, al analizar el balance entre la cantidad de Pd utilizado y las horas de reacción necesarias para lograr una alta conversión, se eligió como condiciones óptimas utilizar 1,5 mol % de Pd durante 6 horas. Esta cantidad de Pd, es similar a las empleadas en otros sistemas catalíticos de SPNPs y los tiempos de reacción son aceptables.

Se encontró que este sistema reacciona eficientemente con diversos ioduros de arilo o inclusive, con reactivos que presentaron impedimento estérico. Sin embargo, no fue posible extenderla a bromuros de arilo desactivados o sustratos con grupos hidroxilos.

En el caso de las reacciones de acoplamiento de Sonogashira-Hagihara, fue necesario emplear 3,0 mol % de Pd durante 24 horas de reacción para lograr un 40 % del producto de acoplamiento. Si bien este rendimiento fue moderado, es importante remarcar que este sistema comprendería una buena opción como sistema catalítico libre de Cu.

Continuando con estos estudios, se evaluó el reciclado de las SPNPs $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Pd-OA}$ mediante separación magnética. Por un lado, se realizó el reciclado de las SPNPs en la reacción de Heck-Mizoroki, observándose en los dos primeros ciclos de reacción que la actividad del catalizador se mantuvo prácticamente constante y con excelentes

rendimientos. Sin embargo, en el tercer y cuarto ciclo, la actividad catalítica fue disminuyendo. Por otro lado, cuando se evaluó el reciclado de las SPNPs en reacciones de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura se analizaron dos sistemas. Se obtuvo que las SPNPs fueran recicladas eficientemente hasta al menos 4 ciclos con excelentes porcentajes de conversión y sin pérdida aparente de la actividad. Esto representa un avance muy importante en estos sistemas, ya que la recuperación del catalizador es fundamental para poder generar procesos eficientes, económicos y sustentables.

Finalmente, para evaluar el efecto del cambio de ligando sobre la actividad catalítica de las SPNPs, se planteó utilizar diversas suspensiones coloidales en DMF de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Pd}$ estabilizadas por ligandos distintos a la OA, como son PPh_3 y NPh_3 . En estos casos se evaluaron las reacciones de acoplamiento Heck-Mizoroki y Suzuki-Miyaura. En todos los casos se obtuvieron conversiones superiores al 80 %. Por lo tanto, las SPNPs con distintos estabilizantes también mostraron ser catalíticamente activas para las reacciones de acoplamiento Heck-Mizoroki y Suzuki-Miyaura.

CONCLUSIONES FINALES DE LA PARTE III

En primer lugar, se logró sintetizar nanopartículas superparamagnéticas de estructura tipo *core-shell* (núcleo-coraza) involucrando un núcleo superparamagnético de Fe_3O_4 , una coraza catalíticamente activa de Pd^0 , estabilizadas por OA. Las mismas fueron exhaustivamente caracterizadas por diversas técnicas, encontrándose que están formadas por un 2,7 % de H_2O fisisorbida, 16,5 % de OA, 60,2 % de Fe_3O_4 y 20,6 % de Pd. Se logró demostrar la presencia de una coraza uniforme y bien definida de Pd, la cual actúa protegiendo al núcleo de magnetita de la oxidación a magemita por un periodo de tiempo de al menos un mes.

En segundo lugar, se demostró que la OA cumple un rol fundamental en el proceso de descomposición del $\text{Pd}(\text{Acac})_2$ para obtener una coraza pura de Pd^0 . Al reemplazarse la OA por otros ligandos (en este caso NPh_3 , PPh_3 y AsPh_3) se observó la formación de fases indeseadas como PdO, entre otras no identificadas, lo que no sólo hace imposible la comparación con otros catalizadores puros, sino que también dificultaría la cuantificación del Pd en las partículas mediante el método aquí establecido.

En tercer y último lugar, se demostró que los catalizadores aquí sintetizados son activos en reacciones de Heck-Mizoroki, Suzuki-Miyaura y Sonogashira-Hagihara, mostrando una actividad buena y una gran ventaja general que se refiere a la posibilidad de separar el catalizador mediante un imán, y de poder reutilizarlo, abaratando costos, y minimizando el impacto ambiental. Además, en el caso de las reacciones de Sonogashira-Hagihara se observó un rendimiento pobre (40%) pero sin la utilización de co-catalizadores de Cu, esto sumado al hecho de poder reutilizar el catalizador implica una gran ventaja frente a otros catalizadores.

REFERENCIAS DE LA PARTE III

- (1) Astruc, D. *Nanoparticles and Catalysis*; Weinheim, W.-V., Ed.; Weinheim, Wiley-VCH: 2008; Vol. null.
- (2) Somorjai, G. A.; Frei, H.; Park, J. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16589.
- (3) Polshettiwar, V.; Luque, R.; Fihri, A.; Zhu, H.; Bouhrara, M.; Basset, J.-M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3036.
- (4) Polshettiwar, V.; Varma, R. S. *Green Chem.* **2010**, *12*, 743.
- (5) Shylesh, S.; Schünemann, V.; Thiel, W. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 3428.
- (6) Lu, A. H.; Salabas, E. L.; Schuth, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1222.
- (7) Yoon, H.; Ko, S.; Jang, J. *Chem. Commun.* **2007**, 1468.
- (8) Zhu, Y.; Zhang, L.; Schappacher, F. M.; Pöttgen, R.; Shi, J.; Kaskel, S. *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 8623.
- (9) Barmatova, M. V; Ivanchikova, I. D.; Kholdeeva, O. A.; Shmakov, A. N.; Zaikovskii, V. I.; Mel'gunov, M. S. *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, 7332.
- (10) Barmatova, M. V; Ivanchikova, I. D.; Kholdeeva, O. A.; Shmakov, A. N.; Zaikovskii, V. I.; Mel'gunov, M. S. *Catal. Lett.* **2009**, *127*, 75.
- (11) Yoon, S. B.; Kim, J. Y.; Kim, J. H.; Park, Y. J.; Yoon, K. R.; Park, S. K.; Yu, J. S. *J. Mater. Chem.* **2007**, *17*, 1758.
- (12) Wang, C.; Yin, L.; Zhang, L.; Kang, L.; Wang, X.; Gao, R. *J. Phys. Chem. C* **2009**, *113*, 4008.
- (13) Xuan, S.; Wang, Y. X. J.; Yu, J. C.; Leung, K. C. F. *Langmuir* **2009**, *25*, 11835.
- (14) Xuan, S.; Wang, Y. X. J.; Leung, K. C. F.; Shu, K. Y. *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 18804.
- (15) Costa, N. J. S.; Kiyohara, P. K.; Monteiro, A. L.; Coppel, Y.; Philippot, K.; Rossi, L. M. *J. Catal.* **2010**, *276*, 382.
- (16) Zhu, M.; Diao, G. *J. Phys. Chem. C* **2011**, *115*, 24743.
- (17) Guin, D.; Baruwati, B.; Manorama, S. V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1419.
- (18) Baruwati, B.; Guin, D.; Manorama, S. V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5377.
- (19) Zhou, J.; Dong, Z.; Wang, P.; Shi, Z.; Zhou, X.; Li, R. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2014**, *382*, 15.

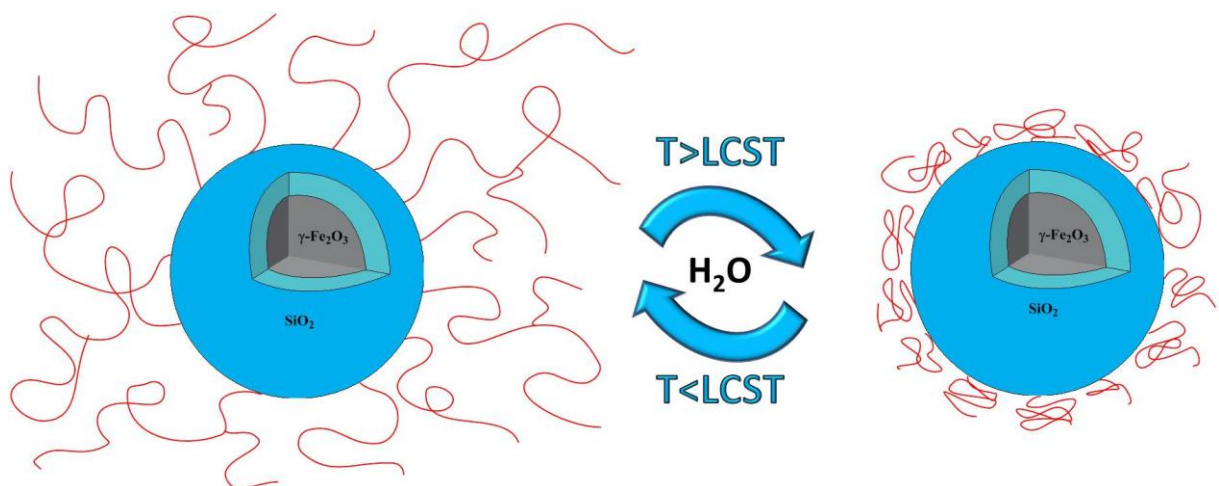
- (20) Mori, K.; Kondo, Y.; Yamashita, H. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 8949.
- (21) Corma, A.; Garcia, H. *Top. Catal.* **2008**, *48*, 8.
- (22) Weckhuysen, B. M. *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 690.
- (23) Hutchings, G. J. *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, 1222.
- (24) Amali, A. J.; Rana, R. K. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1781.
- (25) Hutchings, G. J. *Gold Bull.* **2009**, *42*, 260.
- (26) Chang, Y.; Chen, D. *J. Hazard. Mater.* **2009**, *165*, 664.
- (27) Ma, Y.; Yue, B.; Yu, L.; Wang, X.; Hu, Z.; Fan, Y.; Chen, Y. *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 472.
- (28) Polshettiwar, V.; Varma, R. S. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 37.
- (29) Jacinto, M. J.; Santos, H. C. F.; Jardim, R. F.; Landers, R.; Rossi, L. M. *Appl. Catal., A* **2009**, *360*, 177.
- (30) Kuntz, E. *Chemtech* **1987**, *17*, 570.
- (31) Ungváry, F. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *477*, 363.
- (32) Yan, Y.; Zhang, X. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1582.
- (33) Shylesh, S.; Schweizer, J.; Demeshko, S.; Schünemann, V.; Ernst, S.; Thiela, W. R. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1789.
- (34) Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. *Classics in Total Synthesis*; null, Ed.; 1996; Vol. null, p. null.
- (35) Yin, L.; Liebscher, J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 133.
- (36) Polshettiwar, V.; Len, C.; Fihri, A. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 2599.
- (37) Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513.
- (38) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
- (39) Miyaura, N. *Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide*; York, S. N., Ed.; Springer: New York, 2002; Vol. null.
- (40) Pham, N. T. S.; Van Der Sluys, M.; Jones, C. W. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 609.
- (41) Baudoin, O.; Cesario, M.; Guenard, D.; Gueritte, F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1199.

- (42) Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633.
- (43) Albaneze-Walker, J.; Murry, J. A.; Soheili, A.; Ceglia, S.; Springfield, S. A.; Bazaral, C.; Dormer, D. P. G.; Hughes, L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6330.
- (44) Kertesz, M.; Choi, C. H.; Yang, S. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3448.
- (45) Stevens, P. D.; Li, G.; Fan, J.; Yen, M.; Gao, Y. *Chem. Commun.* **2005**, 4435.
- (46) Zheng, Y.; Stevens, P. D.; Gao, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 537.
- (47) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009.
- (48) Trzeciak, A. M.; Ziolkowski, J. J. *J. Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 2308.
- (49) Polshettiwar, V.; Molnár, Á. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6949.
- (50) Baruwati, B.; Guin, D.; Manorama, S. V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5377.
- (51) Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts*; John Wiley & Sons: Chichester, Ed.; John Wiley & Sons: Chichester, 1995; Vol. null, p. null.
- (52) Diederich, F.; Stang, P. J. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Weinheim, V., Ed.; VCH: Weinheim, 1998; Vol. null.
- (53) Yoneda, N.; Matsuoka, S.; Miyaura, N.; Fukuhara, T.; Suzuki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 2124.
- (54) PDF: Powder Diffraction Files International center for diffraction data (1997- 2010).
- (55) ICSD: Inorganic Crystal Structure Database, National Institute of standards and technology (NIST) (2005/2012-1).
- (56) Rietveld, H. M. *J. Appl. Crystallogr.* **1969**, *2*, 65.
- (57) Rodríguez-Carvajal, J. *Phys. B Condens. Matter* **1993**, *192*, 55.
- (58) Mori, K.; Kondo, Y.; Yamashita, H. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 8949.
- (59) Goya, G. F.; Berquó, T. S.; Fonseca, F. C.; Morales, M. P. *J. Appl. Phys.* **2003**, *94*, 3520.
- (60) Lima E., J.; De Biasi, E.; Mansilla, M. V.; Saleta, M. E.; Effenberg, F.; Rossi, L. M.; Cohen, R.; Rechenberg, H. R.; Zysler, R. D. *J. Appl. Phys.* **2010**, *108*, 103910.
- (61) Curiale, J.; Granada, M.; Troiani, H. E.; Sanchez, R. D.; Leyva, A. G.; Levy, P.; Samwer, K. *Appl. Phys. Lett.* **2009**, *95*, 43103.
- (62) Xu, Z.; Shen, C.; Hou, Y.; Gao, H.; Sun, S. *Chem. Mater.* **2009**, *21*, 1778.

- (63) Tsai, F.-Y.; Lin, B.-N.; Chen, M.-J.; Mou, C.-Y.; Liu, S.-T. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4304.
- (64) Sahoo, A. K.; Oda, T.; Nakao, Y.; Hiyama, T. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1715.
- (65) Li, P.; Wang, L.; Zhang, L.; Wang, G.-W. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1307.
- (66) Uberman, P. M.; Pérez, L. a.; Lacconi, G. I.; Martín, S. E. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2012**, *363-364*, 245.
- (67) Mazumder, V.; Sun, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4588.
- (68) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, a V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009.
- (69) Bedford, R. B.; Cazin, C. S. J.; Holder, D. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2283.
- (70) Morales-Serna Antonio, J.; Zúñiga-Martínez, A.; Salmón, M.; Gaviño, R.; Cárdenas, J. *Synthesis (Stuttg)*. **2012**, *44*, 446.
- (71) Bonaterra, M.; Martín, S. E.; Rossi, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3511.
- (72) Armin de Meijere, F. D. Wiley-VCH Verlag GmbH, 2004.
- (73) Corbet, J.-P.; Mignani, G. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651.

Parte IV

Síntesis y caracterización de nanopartículas magnéticas termosensibles de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3@MEMO@PNIPAm$



CAPÍTULO 9. ANTECEDENTES. GENERALIDADES. OBJETIVOS ESPECÍFICOS DE LA PARTE IV

9.1 MODIFICACIÓN QUÍMICA SUPERFICIAL DE MNPs CON MOLÉCULAS ORGÁNICAS

9.1.1 Funcionalización superficial de MNPs

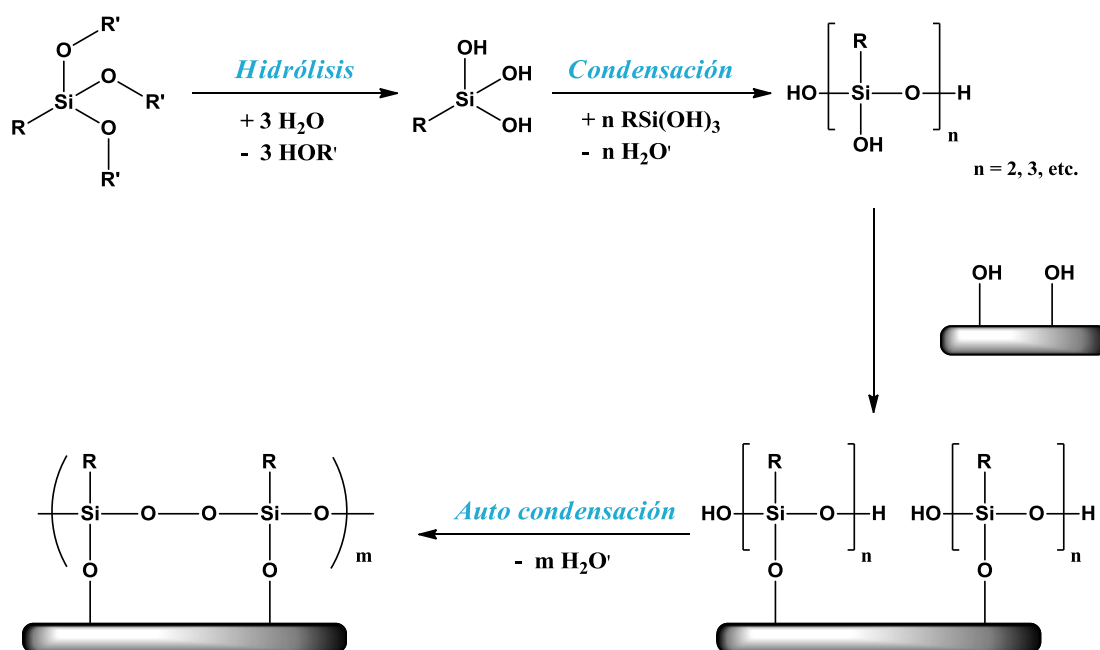
Como se ha mencionado anteriormente, las MNPs poseen un gran número de grupos OH superficiales que pueden ser aprovechados como sitios de anclaje de agentes modificantes, a los fines de diseñar MNPs funcionalizadas con propiedades a medida.¹ En este sentido, la adsorción de especies orgánicas se puede efectuar principalmente a través de la condensación de vapores orgánicos, por recubrimiento con polímeros, adsorción de surfactantes o por reacciones de silanización.²

Actualmente, la silanización es una de las estrategias más usadas para la funcionalización superficial covalente de MNPs, e implica la modificación de un sustrato con un agente silano de acoplamiento (ASA). Estos son compuestos de fórmula general X_3SiR , donde X es un grupo hidrolizable y R representa un resto orgánico con un grupo funcional terminal que puede interactuar con el entorno.³ En particular, cuando $X = -OMe, -OEt, etc.$, y $R = (CH_2)_nNH_2$ son compuestos del tipo amino-trialcoxisilanos, disponibles comercialmente en una amplia variedad. El empleo de ASA ha mostrado ser muy útil para la funcionalización de superficies de distintos materiales.⁴ Esto ha permitido, por un lado, introducir una funcionalidad apropiada para etapas sintéticas subsiguientes; y por otro lado, adaptar ciertas propiedades superficiales de dicho material tales como mojabilidad, adhesión y adsorción.⁴ La química de los ASA y en definitiva, de las reacciones de silanización, combina conceptos de química orgánica y de química inorgánica de silicatos.³ Se ha demostrado que estos silanos pueden formar monocapas covalentes sobre una amplia variedad de superficies planas y curvas tales como silica,^{5,6} vidrio,⁷ cerámicos⁸ y óxidos.^{4,9}

Si bien la reacción de adsorción de los ASA sobre una superficie conteniendo grupos hidroxilo superficiales ha sido objeto de estudio por alrededor de tres décadas,³ actualmente el mecanismo más aceptado para este proceso^{1,4,5} comprende las siguientes etapas (Esquema 1):

- i) la hidrólisis de los grupos alcoxi para dar silanoles
- ii) la condensación de algunas cadenas de silanoles para formar uniones siloxano
- iii) la fisisorción de siloxanos o silanoles sobre los grupos -OH superficiales del material y, simultáneamente, la condensación de grupos -OH próximos lo cual genera uniones covalentes.

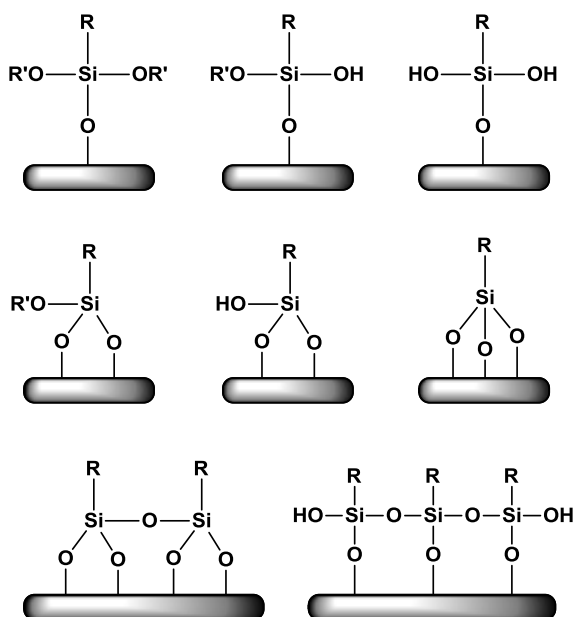
A su vez, esta última etapa puede darse mediante dos alternativas: a) entre los silanoles-siloxanos y los -OH de la superficie, causando la unión covalente del ASA al material, o bien b) entre los grupos -OH de silanoles vecinos adsorbidos, originando lo que se denomina entrecruzamiento horizontal y dando como resultado una capa de polisiloxano que recubre la superficie del material.¹⁰



Esquema 1. Mecanismo propuesto para la reacción de silanización de superficies de óxidos, empleando alcoxisilanos.^{1,4}

En la bibliografía se encuentran reportes en donde se establece que la unión de ASA con grupos hidroxilo presentes en partículas de óxidos puede ocurrir a través de la formación de estructuras de silano mono, bi y tridentadas.^{6,11} Esto podría deberse a la hidrólisis incompleta de los grupos alcoxi que ocurre en la primera etapa del mecanismo descrito⁵ y conduce a la obtención de múltiples especies derivadas del silano original sobre la superficie del material (Esquema 2). Dichas especies han sido determinadas espectroscópicamente.⁵ Este hecho produce que la estequiometría de la reacción de silanización no sea conocida con exactitud, por lo cual es imposible de evaluar el rendimiento de la misma.⁸ En cambio, se

prefiere informar la eficiencia de la reacción mediante cálculos de densidad de grafting,⁸ o del porcentaje en peso de la cantidad de silano incorporado.



Esquema 2. Representación esquemática de las estructuras propuestas para la unión de trialcoxisilanos a la superficie de óxidos.

Por otro lado, se conoce la existencia de reacciones secundarias que compiten con la adsorción de los ASA sobre la superficie. Estudios previos reportaron que las especies hidrolizadas (silanoles), pueden auto-condensarse en solución a través de interacciones de puente hidrogeno o uniones covalente. Esto lleva a la formación de oligómeros los cuales pueden:

- i) permanecer en solución, conduciendo a la obtención de una monocapa de silano adsorbido de baja densidad
- ii) adsorberse sobre la superficie del material, generando inhomogeneidades en la monocapa.

Afortunadamente, es posible ajustar las condiciones experimentales a los fines de reducir estos efectos secundarios causados por una oligomerización incontrolada. Con este proposito, Waddell y colaboradores.⁶ sugirieron trabajar con soluciones de ASA de concentraciones no superiores al 1% V/V, mientras que Flesh y colaboradores.⁹ propusieron utilizar solventes orgánicos anhidros para efectuar la silanización. Se conoce que la presencia de agua en exceso lleva a una excesiva oligomerización en solución de las especies hidrolizadas. Luego, estos oligómeros formados se adsorben sobre las MNPs e impiden estéricamente que la reacción de silanización continúe sobre la superficie del material.⁹ Por

lo tanto, llevar a cabo la silanización de óxidos en medios anhidros permite disminuir esta reacción indeseada. En condiciones anhidras, las trazas de agua fisisorbidas sobre la superficie del óxido son suficientes para hidrolizar los ASA y así, dar inicio al mecanismo de silanización.^{9,10}

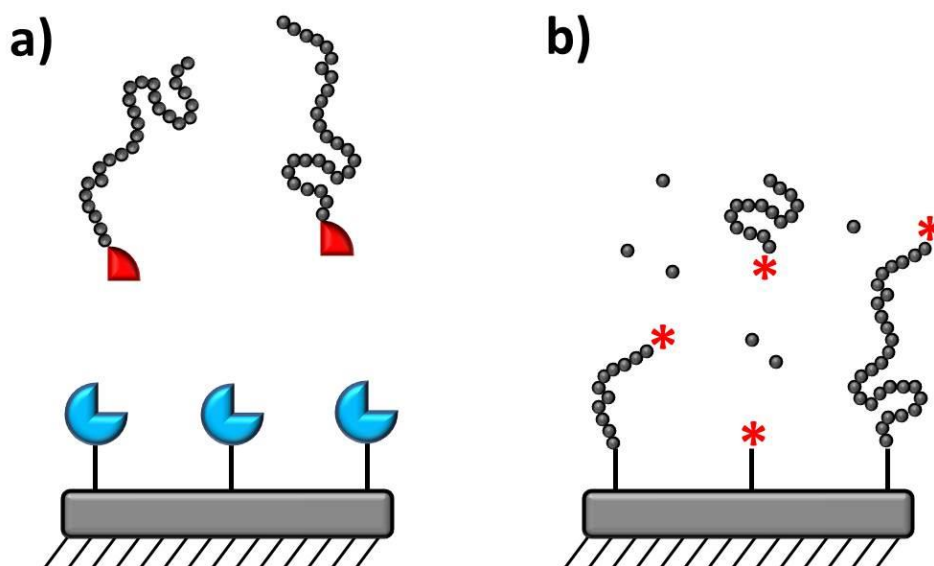
Uno de los ASA más empleados para la modificación de superficies de sílica y de nanopartículas de óxidos de hierro, es el 3-(aminopropil)triethoxisilano (APTES), el cual deja sobre la superficie funcionalizada un grupo $-NH_2$ que posteriormente puede ser usado para la unión covalente de, por ejemplo, biomoléculas.¹² Existen además, una gran gama de ASA comerciales con grupos funcionales pendiente diferentes, que el químico sintético puede elegir a conveniencia. Entre ellos, se encuentra el 3-metacriloxipropiltrimetoxisilano (MEMO), el cual, al unirse a una superficie, deja expuestos grupos metacrilato, susceptibles de polimerizar en presencia de radicales.

Se han descrito numerosas condiciones experimentales para la silanización con MEMO de las superficies de óxidos metálicos.^{4,8,13-16} En algunos de los casos la reacción para unir covalentemente el MEMO a las NPs se realiza en mezclas de alcoholes (por ejemplo, etanol, o alcohol isopropílico) y H_2O , aunque como ya se mencionó esto puede llevar a excesivas modificaciones, y algunas inhomogeneidades superficiales. Para la funcionalización de las MNPs con MEMO nos basamos en estos hechos, y en antecedentes previos de nuestro grupo de investigación de modificación de MNPs con este agente silano de acoplamiento,¹⁷ para así obtener MNPs con grupos superficiales metacrilato que puedan funcionar como extremos iniciadores, para así hacer crecer cadenas de poli(*N*-isopropilacrilamida) (PNIPAm) desde la superficie de las MNPs.¹⁸

9.1.2 Modificación superficial de MNPs con polímeros: Estrategias sintéticas

En general, las metodologías utilizadas para la modificación de la superficie de NPs con polímeros son “fisisorción”, “*grafting* (injerto)” o “*crosslinking* (entrecruzamiento)”. El término fisisorción significa que la asociación de las cadenas poliméricas con la superficie se basa en fuerzas de atracción del tipo secundarias. El mismo es un proceso reversible, y se genera por auto ensamblado de la cadenas, o por interacciones de la superficie con grupos funcionales (terminales o de la estructura) del polímero. A diferencia de esto, el término *grafting* o injerto es un proceso irreversible y que se genera por la unión química de las cadenas a la superficie en cuestión. El *grafting* puede llevarse a cabo mediante dos

enfoques, a) “*grafting to*” o injerto hacia y b) “*grafting from*” o injerto desde (Esquema 3 a y b respectivamente). En el caso del *grafting to*, la superficie previamente modificada superficialmente para poseer grupos funcionales determinados reacciona con polímeros que poseen grupos funcionales terminales (en uno o dos extremos, de acuerdo al producto que se quiera obtener) complementarios a los que se encuentran en la superficie previamente modificada, es por esto que en este caso el injerto se realiza **hacia** la superficie de las MNPs (Esquema 3a).^{19,20}



Esquema 3. Esquema ilustrativo de a) Grafting To (Injerto Hacia) y b) Grafting From (Injerto Desde).

Los * implican especies polimerizables activas por ejemplo radicales.^{19,20}

Por el otro lado en el caso del *grafting from*, la superficie se trata previamente de manera de incorporar grupos funcionales iniciadores, que cuando se expongan a condiciones experimentales determinadas en presencia de monómero reactivos, las cadenas de polímeros crezcan idealmente **desde** la superficie de las MNPs, siendo posible también que una cadena en crecimiento se acerque a la superficie para polimerizar (Esquema 3b).^{19,20}

Se conoce generalmente, que modificaciones llevadas a cabo mediante *grafting to* poseen una baja densidad de injerto, debido principalmente a dos variables:

i) se generan impedimentos estéricos para la unión de la cadena polimérica con la superficie, ya que la macromolécula que se intenta unir a la superficie de las MNPs posee un alto peso molecular y en solución se encuentra ovillada

ii) al encontrarse ovillada la cadena, el extremo reactivo no siempre se encuentra disponible, por lo que los porcentajes de injerto en general son bajos. Más allá de estas desventajas, la metodología *grafting to* posee una ventaja importante y es que, la unión sobre las MNPs será de manera ordenada obteniendo productos de morfología reproducible.

Por el contrario, la metodología *grafting from* lleva a la obtención de producto con porcentajes de injerto mucho mayores, ya que los efectos estéricos y de disponibilidad de extremos reactivos desaparecen, aunque en estos casos, si no se utilizan técnicas de polimerización controladas como ATRP (del inglés: polimerización radicalaria de transferencia atómica) o RAFT (del inglés: polimerización por adición, fragmentación y transferencia reversible), es posible la obtención de productos que sufrieron entrecruzamiento entre sí, además de obtener una mayor dispersidad en los tamaños de partículas de los productos sintetizados.¹⁹⁻²¹

9.2 POLÍMEROS TERMOSENSIBLES

Cuando un polímero presenta una respuesta “inteligente” debido a cambios de pH, temperatura, campos eléctricos y magnéticos, luz o algún agente bioactivo, se lo denomina polímero sensible, polímero con respuesta a estímulo o polímero inteligente.^{22,23} En presencia de un solvente en el que se encuentran solubles, los polímeros sensibles pueden responder a estímulos externos generando así una transición de fase continua. Este tipo de polímeros sensibles o inteligentes pueden presentarse en dos fases, dependiendo de las condiciones del medio circundante en el cual estén inmersos. Una fase en donde las interacciones entre las cadenas del polímero y el solvente se ven favorecidas por alguna razón termodinámica, generando de esta manera una mezcla polímero-solvente compatible (el polímero se encuentra soluble) y otra fase en donde las interacciones polímero-polímero predominan sobre las polímero-solvente (el gel se encuentra colapsado). Si esta última fase tiene la fuerza suficiente, el polímero colapsa y se separa de la fase acuosa, de otra manera, si esta última fase no es demasiado fuerte, el polímero solo expulsará una determinada cantidad de solvente provocando un colapso parcial hasta encontrar el equilibrio de solubilidad en tales condiciones. Un pequeño cambio en alguna de las variables termodinámicas cerca de la interfase, tales como pH, temperatura, luz, etc. produce un cambio brusco en las propiedades físicas del polímero, especialmente en su volumen y en su

masa, debido a la expulsión o absorción del solvente y por consiguiente al colapso o solubilización respectivamente.²⁴

En general, el proceso de cambio de fases desde un estado soluble a uno más colapsado o viceversa, es reversible. La propiedad de estos materiales de responder a estímulos externos junto a las ventajas de reversibilidad del proceso, ha generado un constante estudio en estos materiales en importantes áreas de aplicación, entre las que se pueden mencionar: liberación controlada de drogas,²⁵ bioseparación,²⁶ biosensores e ingeniería de tejidos,²⁷ entre otras.

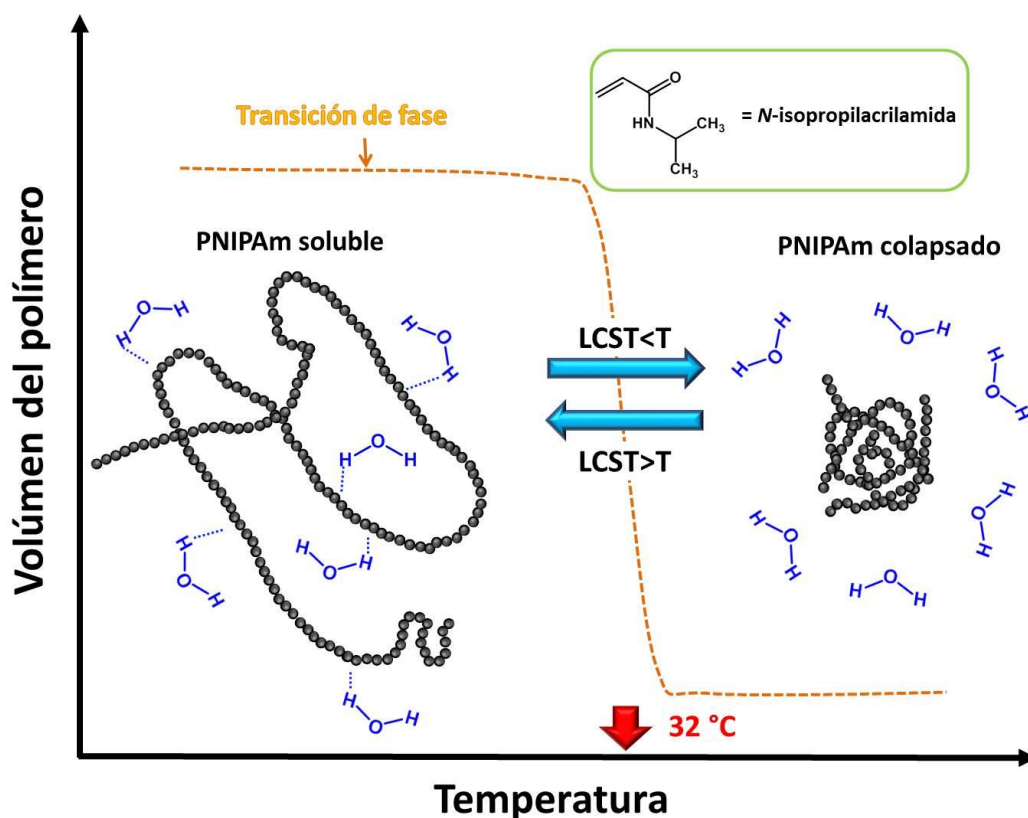
La temperatura es uno de los estímulos más utilizados en polímeros inteligentes ya que esta variable es muy fácil de controlar tanto *in vitro* como *in vivo*. Como se mencionó anteriormente, los polímeros sensibles presentan un cambio de fase. En el caso particular de los polímeros termosensibles, dicho cambio se denomina temperatura crítica de solubilidad (o de hinchamiento para geles entrecruzados). Si el polímero presenta una sola fase a una dada temperatura, pero al incrementar la misma se produce una separación de fase, el polímero tendrá entonces una temperatura de transición LCST (de sus siglas en inglés *Lower Critical Solution Temperature*) que significa menor temperatura necesaria para lograr una separación de fases. Por el contrario, si el polímero disminuye su solubilidad con la disminución de la temperatura, la transición de fase se denominará UCST (de sus siglas en inglés *Upper Critical Solution Temperature*).²² Existen varios polímeros que presentan propiedades termosensibles derivados de las *N*-alquilacrilamidas, sin embargo, el más estudiado desde hace ya muchos años es el poli(*N*-isopropilacrilamida) (PNIPAm) descubierto por Tanaka hace más de 30 años.^{24,28}

9.2.1 Poli(*N*-isopropilacrilamida) (PNIPAm)

El PNIPAm presenta una LCST totalmente reversible en medios acuosos de alrededor de 32 °C. La transición de fase de este polímero es originada en un cambio en el balance de las interacciones hidrofílicas/hidrofóbicas entre el polímero y el agua. A temperaturas por debajo de 32 °C las interacciones hidrofílicas entre el polímero y agua son predominantes y por lo tanto el polímero presenta una sola fase totalmente compatibilizada. Sin embargo, por encima de 32 °C, las interacciones hidrofílicas polímero-solvente se debilitan debido a un aumento de las interacciones hidrofóbicas polímero-polímero generadas por los grupos isopropilos relativamente hidrofóbicos del NIPAm, y como consecuencia el polímero se ovilla

expulsando el agua y colapsando sobre sí mismo. Este proceso es visiblemente identificado por la aparición de una turbidez en la solución del polímero por encima de 32 °C. El Esquema 4 muestra en forma esquemática el proceso de transición de fase del PNIPAm.

Las propiedades termo-inteligentes que el PNIPAm presenta, siguen siendo estudiadas actualmente para una amplia gama de aplicaciones entre las que se encuentra la liberación controlada de fármacos, sensores, válvulas inteligentes, etc.²⁹⁻³¹ Recientemente, Hruby y colaboradores desarrollaron un polímero termosensible conteniendo un radionucleótido para radioterapia local. El radionucleótido es encapsulado en un polímero termosensible basado en PNIPAm y otros co-monómeros que precipita al ser inyectado a la temperatura corporal en un tejido que necesita radioterapia.³⁰ En los últimos años, PNIPAm ha sido también propuesto firmemente para terapias de embolización.^{24,32}



Esquema 4. Representación esquemática del comportamiento de PNIPAm frente a la temperatura.²⁴

9.3 APLICACIONES DE LAS NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS TERMOSENSIBLES (tMNPs)

La conjunción de las propiedades de las MNPs de óxido de hierro (superparamagnetismo, posibilidad de generar calor mediante la pérdida de histéresis magnética, relajación del tipo Neel y del tipo Brown, y biocompatibilidad demostrada),³³⁻³⁶ y las propiedades termosensibles de ciertos polímeros, entre ellos el más ampliamente difundido PNIPAm, es desde unos años muy buscada por sus potenciales aplicaciones. La aplicación en biomedicina es la más ampliamente difundida y analizada, en la que se ha reportado la producción de materiales híbridos que actúen como agentes de entrega controlada y específicas de drogas anticancerígenas, colorantes, etc.³⁶⁻⁴⁷

Sólo para mencionar algunas de las aplicaciones de nanopartículas magnéticas termosensibles (tMNPs), Zhu y colaboradores desarrollaron tMNPs fluorescentes coloidales basadas en Fe_3O_4 /complejo de Eu^{3+} /PNIPAm con aplicaciones en una sonda para imágenes de resonancia multimodal (magnético/óptica). Se encontró que de 10 min a 8 h luego de la inyección del producto en ratas, pueden observarse imágenes perfectamente contrastadas de hígado y bazo, demostrando la utilidad de este producto para MRI (imágenes por resonancia magnética). Además, el comportamiento termosensible del mismo puede ser utilizado para entrega específica de drogas o separación de biomacromoléculas.⁴⁰

Recientemente, Wadajkar y colaboradores prepararon un dispositivo con un polímero termosensible basado en poli(*N*-isopropilacrilamida-acrilamida-alilamina) unido a MNPs de Fe_3O_4 específico para cáncer de próstata. El mismo se conjugó con péptidos R11 específicos de este cáncer, para así realizar entrega específica de drogas y formación de imágenes por MRI. El producto forma una dispersión coloidal estable en medio fisiológico, la cual puede ser recuperada por separación magnética y demostró ser específica para cáncer de próstata, entregando imágenes muy contrastadas de este órgano.⁴¹

En el último año, Siddiki y colaboradores desarrollaron un nano-biosensor magnético y termosensible aplicado a la rápida detección y cuantificación de As y Cd inorgánicos. El mismo es fluorescente y posee las proteínas ArsR-GFP and CadC-GFP para la detección específica de As(III) y Cd(II). Las MNPs y tMNPs utilizadas en este caso fueron de origen

comercial. El dispositivo mostró ser efectivo en la detección y cuantificación mediante medidas de fluorescencia de As y Cd. ⁴⁶

En este trabajo se propuso la modificación de MNPs comerciales de γ -Fe₂O₃ con PNIPAM a través de metodología *grafting from*, funcionalizando primero las MNPs con el agente de acoplamiento silano MEMO, para así poseer grupos vinílicos sobre la superficie de las MNPs, y de esta manera, crecer cadenas de PNIPAM desde la superficie de las MNPs@MEMO. Se planteó el uso de la polimerización por radicales libres, ya que la misma es una metodología simple y de bajo costo que puede realizarse en cualquier laboratorio de investigación. El uso de PNIPAM como polímero termosensible se justifica en función de que el mismo ha sido exhaustivamente investigado en los últimos 30 años, y que no posee dependencia de la concentración o fuerza iónica con la LCST, y debido a esto representa un material óptimo para el primer antecedente de modificación química superficial de MNPs con polímeros termosensibles.

9.4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS DE LA PARTE IV

- Caracterizar y familiarizarse con el uso de MNPs, utilizando MNPs de γ -Fe₂O₃ comerciales.
- Funcionalizar las MNPs convenientemente en orden de obtener grupos vinílicos en su superficie que luego puedan servir de iniciadores en la polimerización de PNIPAM desde la superficie de las MNPs previamente modificadas.
- Sintetizar mediante la metodología “*grafting from*” MNPs termosensibles basadas en núcleos de γ -Fe₂O₃ modificados superficialmente con PNIPAM en vías de familiarizarse con este tipo de modificaciones.

CAPÍTULO 10. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NANOPARTÍCULAS TERMOSENSIBLES DE γ -Fe₂O₃@MEMO@PNIPAm A TRAVÉS DE LA METODOLOGÍA “GRAFTING-FROM”

10.1 PARTE EXPERIMENTAL

10.1.1 Materiales y métodos

Las MNPs de γ -Fe₂O₃ fueron gentilmente proporcionados por el profesor Iñaki Mondragón (Universidad del País Vasco, España), las cuales poseen un tamaño nominal de (9,5 ± 1,1) nm, determinado por TEM. El agente de acoplamiento MEMO (3-metacriloxipropiltrimetoxisilano) se adquirió de Sigma-Aldrich y se utilizó sin previa purificación. Los solventes orgánicos tales como metanol, tolueno y *n*-hexano fueron al menos de grados analíticos y obtenidos de diversas fuentes. El agua se purificó con un sistema Millipore Milli-Q. El tolueno y el metanol se secaron sobre tamices moleculares de 4 Å. El resto de los productos químicos se utilizaron tal como se recibieron. Todas las soluciones se prepararon inmediatamente antes de su uso.

Espectroscopia Infrarroja de Transformada de Fourier (FT-IR). Los estudios de IR de transmitancia se llevaron a cabo usando un espectrofotómetro NICOLET Avatar 320 FT-IR o bien un NICOLET 55XC. Las muestras se prepararon en discos de KBr. Las mediciones resultan de promediar al menos 64 acumulaciones con una resolución de 4 cm⁻¹. Para el procesamiento de los espectros obtenidos se empleó el programa OMNIC 8.3.

Difracción de Rayos X de Polvos (PXRD). Para las medidas de PXRD de laboratorio se utilizó un difractómetro PANanalytical X'Pert PRO en geometría Bragg-Brentano, con un tubo de Cu (CuK α , λ = 1,5418 Å). Los patrones de PXRD se realizaron en los intervalos de 2 θ de 20 a 70 °, con pasos de 0,02 ° y tiempos de medida de 12 a 15 segundos por paso. En la mayoría de los casos las muestras fueron analizadas comparando con los datos reportados en bases de datos (Powder diffraction file (PDF), Inorganic Crystal Structure Database (ICSD)), o bien utilizando el programa PANanalytical X'Pert Highscore, el cual a su vez hace uso de la base de datos PDF.

Microscopía de Transmisión Electrónica (TEM). Los experimentos de TEM se realizaron en un microscopio electrónico JEM 1200EXII-JEOL operado a 80 kV. Las muestras fueron preparadas sobre grillas de cobre (200 mesh) carbonizadas y recubiertas con Formvar®. Para cada muestra, se exploraron al menos cuatro regiones típicas. Las micrografías obtenidas fueron analizadas usando el programa ImageJ, y los histogramas correspondientes a las mismas se calcularon luego de contar manualmente una población estadísticamente significativa. Los tratamientos estadísticos se realizaron mediante el programa OriginPro 8.0.

Análisis Termogravimétrico (TGA). Los estudios de TGA fueron realizados en un 2950TGAHR Thermogravimetric analyzer (TA Instruments) en el rango de temperaturas comprendidos en T_{amb} y 500 °C, empleando una rampa de calentamiento de 10 °C/min, bajo flujo de N₂.

Dispersión de Luz Dinámica (DLS). Los experimentos de DLS fueron llevados a cabo utilizando un Delsa NanoC Particle Analyzer Beckman Coulter, de láser rojo, utilizando celda termostatazada y H₂O Milli-Q como solvente.

Espectrofotometría UV-vis. La turbidimetría se realizó empleando un espectrofotómetro Shimadzu Multispec 1501 con arreglo de diodo acoplado a un baño termostatazador para el control estricto de la temperatura de la muestra. El punto de turbidez fue detectado a 500 nm, utilizando como referencia H₂O Milli-Q. Los espectros fueron tomados en el rango comprendido entre 400 y 600 nm a temperatura controlada, haciendo uso de una celda de cuarzo de 1 cm de paso óptico.

10.1.2 Síntesis de γ -Fe₂O₃@MEMO

La funcionalización de las MNPs de magemita con MEMO se logró siguiendo procedimientos similares a los previamente reportados.^{4,48,49} Se probaron 5 relaciones molares diferentes de MNPs:MEMO (2,5:1; 3,5:1; 5:1; y 6,5:1). A continuación se describe una reacción típica utilizando la relación molar (5:1): se agregaron 200,0 mg (1,25 mmol) de MNPs y 15 mL de tolueno seco a un balón de 3 bocas previamente secado y equipado con entrada de N₂. Las MNPs fueron dispersadas en el tolueno seco mediante un baño ultrasónico. Luego, se agregaron 1,5 mL (6,25 mmol) de MEMO utilizando una jeringa manteniendo el sonicado de la dispersión. Luego, la reacción ocurre mediante el agregado estequiométrico de H₂O Milli-Q para promover así la hidrólisis del MEMO y su absorción a la superficie de las MNPs por 3 h bajo ultrasonido. La condensación de los grupos siloxanos es

promovida mediante una destilación azeotrópica bajo presión reducida en la cual se remueve el H₂O. Luego de la destilación, las MNPs fueron lavadas 6 veces con *n*-hexano y centrifugadas en orden de remover el MEMO remanente que no haya reaccionado. Las MNPs modificadas fueron secadas a 45 °C bajo vacío y caracterizadas por FT-IR y TGA.

10.1.3 Síntesis de γ -Fe₂O₃@MEMO@PNIPAm

Utilizando la metodología “*grafting from*” se hicieron crecer cadenas de PNIPAm desde la superficie de γ -Fe₂O₃@MEMO mediante una polimerización por radicales libres. Se ensayaron 3 diferentes relaciones en peso de NIPAm: γ -Fe₂O₃@MEMO (6,4:1; 12:1 y 20:1). A continuación se describe el procedimiento de una reacción típica utilizando la relación **6.4:1**: se agregaron 50 0mg γ -Fe₂O₃@MEMO, 319,0 mg (2,382 mmol) de NIPAm, 5,0 mg (0,03 mmol) de AIBN a un balón de 3 bocas previamente secado equipado con entrada de N₂, y se los dispersó y solubilizó respectivamente en 5 mL de metanol con la ayuda de un baño de ultrasonido por 5 min. Se mantuvo en agitación magnética vigorosa a 700 rpm por 30 min a temperatura ambiente. Después de esto, se acopló un refrigerante en una de las bocas del balón, y la temperatura fue elevada a reflujo (55 °C) y se la mantuvo por un lapso de 4 h. El producto obtenido fue purificado de la siguiente forma: primero el metanol fue destilado del crudo de reacción bajo presión reducida, y segundo el producto resultante fue lavado con *n*-hexano hasta que no se encontró monómero libre o cadenas de PNIPAm sin reaccionar en el sobrenadante, utilizando para la detección FT-IR. Por último, las partículas obtenidas fueron secadas a 30 °C en vacío y caracterizadas por FT-IR, DLS, UV-vis, TGA y TEM.

10.1.4 Experimentos de UV-vis: Determinación de la LCST de γ -Fe₂O₃@MEMO@PNIPAm

Se preparó una dispersión de γ -Fe₂O₃@MEMO@PNIPAm de concentración 2,5 mg/mL en H₂O Milli-Q y se trasvasó un determinado volumen de ésta a una cubeta para líquidos de 1 cm de paso óptico, que luego fue sonicada por 10 min a temperatura controlada e inmediatamente se mide su absorbancia a 500 nm de longitud de onda, teniendo el porta celda de espectrofotómetro termostaticado a la misma temperatura del baño de ultrasonido. El experimento fue desarrollado en el rango de temperaturas comprendido entre 25 y 40 °C.

Luego de esto, se graficó la variación en la absorbancia a $\lambda=500$ nm en función de la temperatura de la dispersión. Los datos fueron ajustados utilizando una función de Boltzmann del tipo Sigmoidal, y la LCST fue estimada mediante la primera derivada de la función de ajuste, determinando el punto de inflexión como tal.

10.1.5 Experimentos de DLS

Se preparó una dispersión de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@MEMO@PNIPAm}$ de concentración 2,0 mg/mL en H_2O Milli-Q, la misma fue transferida a una cubeta de 1 cm de paso óptico, sonicada por 30 min a temperatura controlada, y luego introducida en el analizador también termostatzado. La muestra fue estabilizada térmicamente por 5 min antes de cada medición. En todos los casos, se detectó solo una población de especímenes.

10.1.6 Estudios TEM: Evaluación del proceso de agregación dependiente de la temperatura

Se preparó una dispersión de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@MEMO@PNIPAm}$ de concentración 2,0 mg/mL en H_2O Milli-Q, la misma fue sonicada por 30 min a temperatura controlada. Luego, para cada temperatura explorada, se tomó una alícuota y se la diluyó 7 veces para obtener una concentración apropiada para la observación mediante TEM en un baño termostatzado a dicha temperatura. Luego de esto se preparó cada muestra realizando el sembrado de las grillas de cobre recubiertas con Formvar estabilizadas con carbono (200-mesh) y se las dejó secar en una estufa utilizando la misma temperatura a la que se preparó la dispersión, utilizando distintas temperaturas para cada muestra. Para cada muestra se exploraron al menos cuatro regiones representativas, analizando las imágenes con el software ImageJ.

10.2 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

10.2.1 Caracterización de las MNPs comerciales de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$

En primer lugar, se caracterizaron las MNPs comerciales de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ mediante PXRD, FT-IR y TEM.

Mediante PXRD pudo observarse la presencia de una fase pura de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, en concordancia con lo informado en la base de dato PDF (*Powder Diffraction File*), PDF# 039-1346, como puede observarse en la Figura 1 donde las posiciones de Bragg del patrón informado

en la base de datos se detallan en color verde. El patrón de difracción de MNPs de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ se diferencia ampliamente de los patrones expuestos en las partes II y III de esta Tesis Doctoral para Fe_3O_4 . Esto se debe a que $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ y Fe_3O_4 no pueden ser distinguidas mediante PXRD sólo si la $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ es producto de la oxidación de Fe_3O_4 (reacción de oxidación topotáctica). Por el contrario, si en la síntesis se obtuvo $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, el patrón PXRD de la misma presentará numerosos picos de difracción debido a la diferencia estructural que presentará el material obtenido.

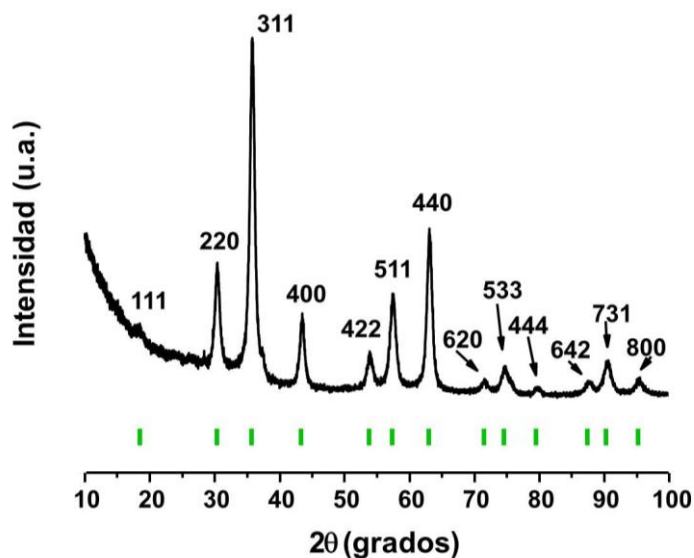


Figura 1. Patrón PXRD de las MNPs de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, en cada pico se detallan los índices de Miller (hkl) y en verde se detallan las posiciones de Bragg de PDF# 039-1346.

El siguiente paso en la caracterización de las MNPs fue el de estudiar las mismas mediante espectroscopia FT-IR, empleando la técnica de reflectancia difusa (DRIFT, Figura 2). A través de esta técnica se puede realizar un análisis IR superficial del material, lo que es importante ya que se desconoce el método utilizado para su síntesis y la presencia de posibles compuestos orgánicos en su superficie. Se pudo evidenciar la presencia de grupos superficiales OH (3400 cm^{-1}), provenientes de agua fisi y quimi adsorbida, y la ausencia aparente de estabilizantes orgánicos en su superficie. Además, se observaron las tensiones Fe-O simétrica (560 cm^{-1}) y asimétrica (635 cm^{-1}) características de este material.^{50,51}

Por otro lado, se realizó la caracterización TEM de las MNPs con el fin de observar su morfología y distribución de tamaños. Se encontró que las mismas poseen morfología del tipo romboidal, muy similares a las observadas por nosotros en NPs sintetizadas por el método de co-precipitación y que las mismas poseen una gran tendencia a la agregación,

hecho que es razonable debido a la ausencia de estabilizantes orgánicos. Además, se observó que la distribución de tamaños es amplia siendo su tamaño de partícula promedio de $9,5 \pm 1,1$ nm, hechos que también concuerdan con las distribuciones esperadas para partículas obtenidas mediante el método de co-precipitación.

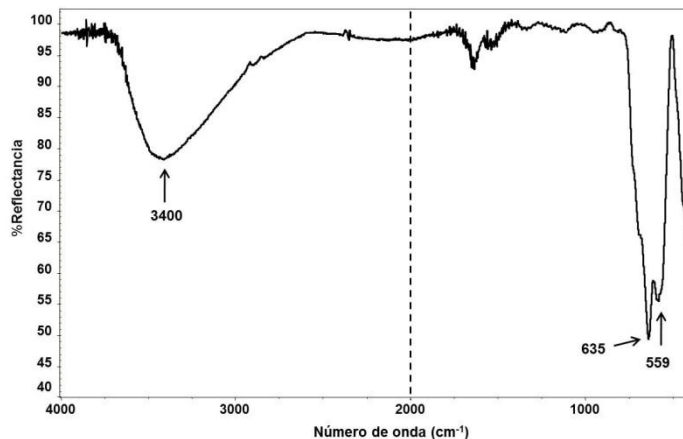


Figura 2. Espectro DRIFT de las MNPs de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$.

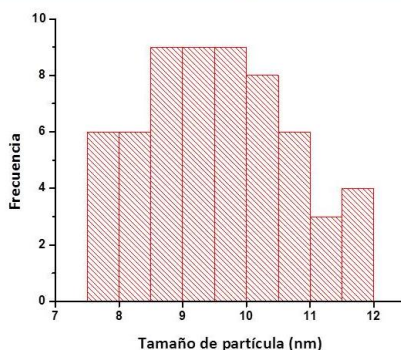
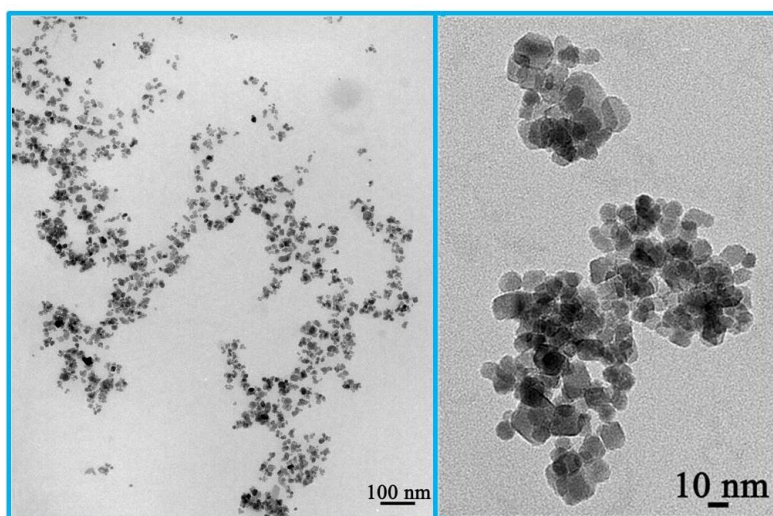
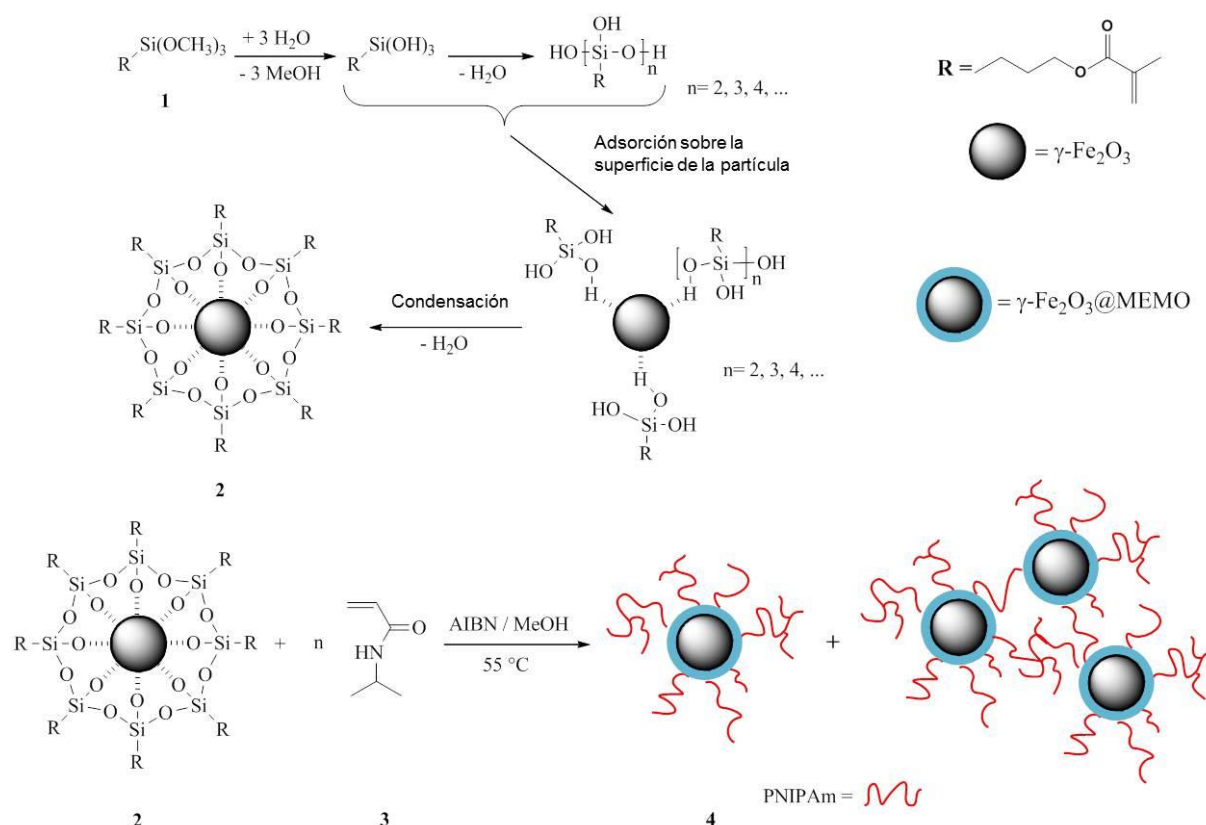


Figura 3. Micrografías TEM de las MNPs de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ **a)** baja magnificación, **b)** mayor magnificación, **c)** histogramas de tamaños de partícula.

10.2.2 Síntesis de tMNPs de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@MEMO@PNIPAm}$

Una vez lograda una caracterización básica de las partículas, de haber establecido la identidad del material, su distribución de formas y tamaños, y la presencia de grupos superficiales OH, se procedió a desarrollar el procedimiento sintético para modificar química y superficialmente las partículas, y luego poder hacer crecer cadenas de PNIPAm desde la superficie de las mismas. El esquema sintético utilizado puede observarse en el Esquema 5.

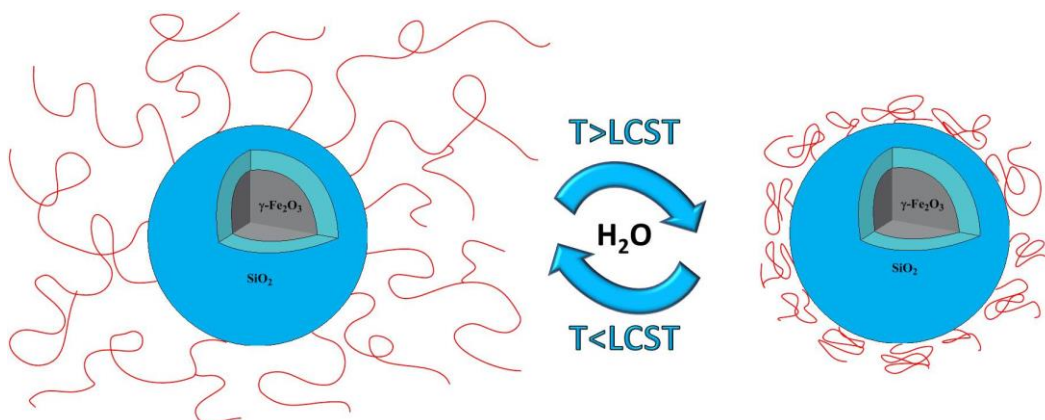


Esquema 5. Esquema sintético utilizado para la obtención de tMNPs. **1:** MNPs de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, **2:** $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@MEMO}$, **3:** NIPAm, **4:** $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@MEMO@PNIPAm}$.

El esquema sintético propuesto consta de dos etapas de modificación y se basa en la metodología de "grafting from". En primer lugar, la modificación de los grupos OH superficiales de las partículas utilizando un agente de acoplamiento silano, en este caso más precisamente, el 3-metacriloxipropiltrimetoxisilano (MEMO), el cual una vez unido químicamente a la superficie de las MNPs deja expuesto grupos vinílicos metacrilato. En segundo lugar, haciendo uso de los grupos metacrilatos de la superficie de las MNPs@MEMO obtenidas en el primer estadio de modificación, hacer crecer cadenas de

PNIPAm desde la superficie de las MNPs@MEMO a través de la polimerización vía radicales libres.

De esta manera se esperaría idealmente la obtención de tMNPs, o bien nano agregados termosensibles, ya que al utilizar como método de polimerización una reacción poco controlable (radicales libres), es posible que las partículas se entrecrucen entre sí, formando así partículas de mayor tamaño. El mecanismo de reacción esperado frente a la temperatura de las tMNPs se muestra en el Esquema 6.



Esquema 6 Comportamiento termosensible de las tMNPs de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@MEMO@PNIPAm}$.

Para la funcionalización de las MNPs con MEMO, se emplearon diferentes relaciones molares de MEMO:MNPs, observándose mediante FT-IR que la mayor incorporación de MEMO se produce al utilizar una relación molar de 5:1 (MEMO:MNPs). De acuerdo a Schmidt,⁴ luego de la reacción de las MNPs con MEMO se produce una auto-condensación de los grupos silanos promovida mediante la remoción de H_2O , formado así un film de polisiloxano sobre la superficie de las partículas. Por lo tanto, se realizó una destilación azeotrópica a presión reducida en orden de remover el H_2O presente en la muestra, y así promover la condensación de los grupos silanos.

En segundo lugar, los grupos vinílicos del MEMO se utilizaron para la formación de una coraza de PNIPAm mediante la homopolimerización radicalaria de NIPAm. Se emplearon diferentes relaciones molares de MNPs@MEMO:NIPAm, observándose en todos los casos que la conversión de los monómeros a polímero fue completa, ya que no se detectó monómero libre en el sobrenadante de cada lavado cuando se purifica el producto. Por otro lado, se observó que un incremento en la concentración de monómero lleva a la obtención de productos difíciles de procesar y purificar utilizando separación magnética para los lavados. Probablemente, este hecho se deba a que al aumentar demasiado la relación de

polímero con respecto al material inorgánico, se produzca un apantallamiento de las propiedades magnéticas de éste último haciendo imposible su separación mediante este método, el cual es una de las principales ventajas de trabajar con MNPs. Además, se observó que la estabilidad coloidal de las MNPs@MEMO@PNIPAm disminuye al aumentar la concentración de monómero utilizada. Al utilizar la concentración de monómero más pequeña, la dispersión acuosa del producto en una concentración de 5 mg/mL es estable al menos por un período de tiempo de un año, mientras que al utilizarse la mayor concentración de monómero, la estabilidad de la dispersión decae a 5-7 días. En principio, esta observación puede explicarse considerando que el uso de mayores concentraciones de monómero favorece la formación de agregados de MNPs modificadas de gran tamaño mediante fuerzas de interacciones secundarias (hidrofóbicas/hidrofílicas), enredo o entrecruzamiento entre las cadenas de polímero unidas a las MNPs. Por consiguiente, se realizó una caracterización completa del producto $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@MEMO@PNIPAm}$ sintetizado utilizando la menor relación de monómero (1:6,5), la cual será descrita en las siguientes secciones.

Una de las primeras observaciones que se pudo emitir acerca del producto $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@MEMO@PNIPAm}$ es que el comportamiento magnético macroscópico de las MNPs se mantiene intacto luego de la modificación química como puede verse en la Figura 4. Por lo tanto, la purificación del mismo se realizó mediante separación magnética.

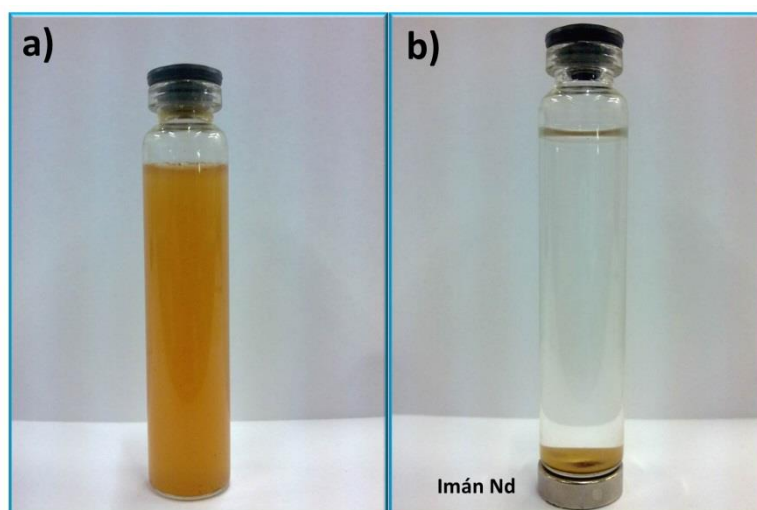


Figura 4. $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@MEMO@PNIPAm}$, **a)** dispersión en H₂O Milli-Q a temperatura ambiente (15 mg/mL), **b)** atraídas por imán comercial de Nd.

De esta manera, el producto puede ser fácilmente separado de una dispersión acuosa homogénea (Figura 4a), haciendo uso de un imán comercial de Nd (Figura 4b), lo que demuestra el carácter magnético de las MNPs funcionalizadas.

10.2.3 Caracterización de tMNPs de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@MEMO@PNIPAm}$.

El éxito de cada etapa de modificación fue seguido mediante espectroscopia FT-IR, como puede observarse en la Figura 5.

La Figura 5a corresponde al espectro FT-IR de transmitancia de las MNPs tal y como se recibieron, siendo muy similar con el espectro DRIFT utilizado para caracterizar la superficie de las MNPs. La inmovilización química de MEMO sobre la superficie de las MNPs de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ para la obtención del sustrato $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@MEMO}$ (Figura 5b) fue confirmada mediante la observación de la presencia de las siguientes bandas de absorción en el espectro FT-IR: $2960\text{-}2850\text{ cm}^{-1}$ (estiramiento enlace C-H alifático), 1639 cm^{-1} (estiramiento enlace C=C), 1710 cm^{-1} (estiramiento enlace C=O), 1160 cm^{-1} (estiramiento enlace Fe-O-Si) y 1015 cm^{-1} (estiramiento enlace Si-O-Si, atribuido a la reacción de autocondensación de los grupos silanos para formar un film de polisiloxano sobre la superficie de las MNPs).^{4,52} La banda a 3400 cm^{-1} se atribuye al estiramiento O-H de los grupos OH remanentes que no han reaccionado.

La Figura 5c muestra el espectro FT-IR del producto $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@MEMO@PNIPAm}$, donde las siguientes bandas de absorción denotan la confirmación de las reacciones propuestas: 3430 cm^{-1} (estiramiento enlace N-H de amida de PNIPAm), 1645 y 1545 cm^{-1} (estiramiento del enlace C=O de amida secundaria y estiramiento del enlace N-H de los grupos CONH de las cadenas poliméricas del PNIPAm, respectivamente), 1390 y 1370 cm^{-1} (flexión C-H de los grupos isopropilo). Además, la ausencia de la banda de absorción a 1639 cm^{-1} (estiramiento enlace C=C), demuestran que no se observa monómero sin reaccionar remanente en la dispersión acuosa luego de la reacción.

Luego de verificar la modificación de las nanopartículas mediante espectroscopía FT-IR, se procedió a estudiar el sistema mediante termogravimetría para conocer así el porcentaje de materia orgánica presente en las tMNPs.

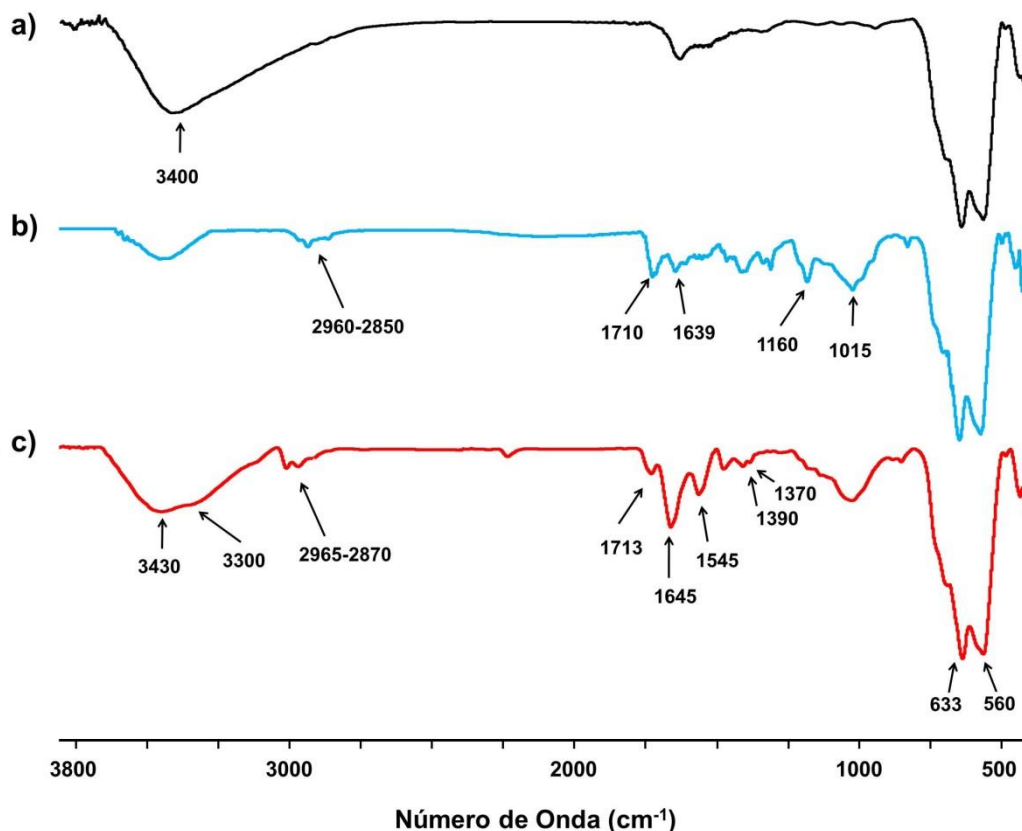


Figura 5. Espectro FT-IR de: **a)** $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, **b)** $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@MEMO}$, **c)** $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@MEMO@PNIPAm}$.

La Figura 6 muestra los termogramas para las MNPs en cada etapa de modificación en un rango de temperaturas de $T_{\text{amb}} - 500\text{ }^\circ\text{C}$. La Figura 6a muestra una pérdida de masa del 2% correspondiente a la pérdida de H_2O . Es bien conocido que, desde los 25 a los 400 $^\circ\text{C}$ el H_2O fisisorbida es removida, mientras que a partir de los 400 $^\circ\text{C}$ ocurre un proceso de deshidratación química por lo que se elimina el H_2O quimiadsorbida (Figura 7a).⁸

El producto $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@MEMO}$ (Figura 6b) muestra una pérdida de masa del 9%, correspondiente a la pérdida de H_2O antes mencionada, y la descomposición de la fracción orgánica del MEMO. La degradación térmica del MEMO ha sido reportada y sigue el siguiente mecanismo: primero, ocurre una ruptura del enlace C-O (pérdida de ácido metacrílico mediante re-arreglo de McLafferty, Figura 7b), seguido de la ruptura del enlace Si-C, generando de esta manera la pérdida del radical alílico. Luego de esta degradación, la fracción inorgánica del MEMO permanece sobre la superficie de la MNP, generando así una coraza o *shell* de SiO_2 remanente.⁸ El porcentaje de MEMO se encuentra dentro del orden esperado para este tipo de modificación.^{8,10,17}

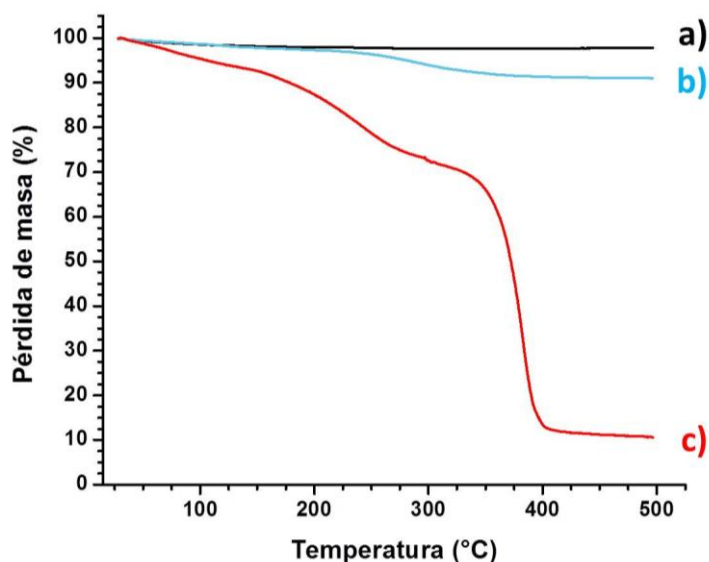


Figura 6. Termogramas de a) $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, b) $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@MEMO}$ y c) $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@MEMO@PNIPAm}$.

Finalmente, la Figura 6c muestra el porcentaje de masa perdida para el producto $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@MEMO@PNIPAm}$, el cual es del 90%. La pérdida alrededor de los 400 °C es asociada a la degradación de los grupos *N*-isopropilacrilamida.^{53,54} De acuerdo a las curvas TGA de la Figura 6, se calcula que la masa de PNIPAm en el producto final es del 79%. Este valor es mucho mayor que el que reporta Schmidt⁴ en estudios similares, pero puede ser fácilmente explicado en el hecho de que en el presente trabajo se utilizó una relación molar de monómeros muchos mayor a la reportada, lo que implica una mayor modificación y carga orgánica en el producto final.

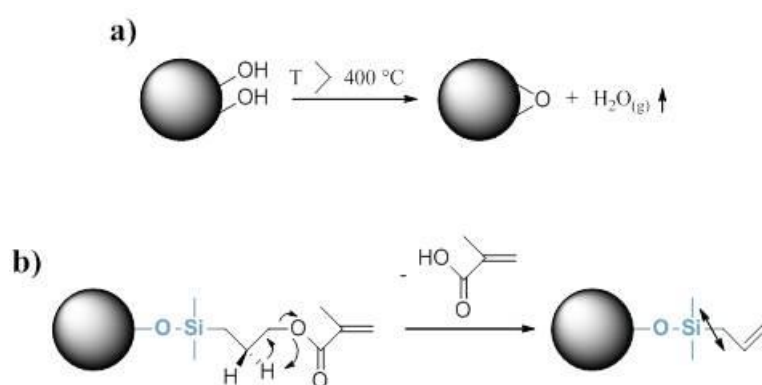


Figura 7. a) Proceso de deshidratación química de MNPs de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, b) pérdida de ácido metacrílico mediante re-arreglo de McLafferty en la degradación térmica de MEMO.

Caracterización del comportamiento termosensible de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@MEMO@PNIPAm}$

Es conocido que el PNIPAm posee una muy rápida respuesta al estímulo térmico; Heskins y Guillet,⁵⁵ encontraron que al calentarse una solución acuosa de PNIPAm por encima de los 32 °C se induce una separación de fase. Esta respuesta térmica involucra una transformación del estado hinchado o soluble por debajo de la temperatura crítica de solución (LCST del inglés “*Lower Critical Solution Temperature*”) al estado colapsado por encima de la misma. Esta pasaje del estado hinchado al colapsado se entiende en la base de que por debajo de una determinada temperatura (LCST), las interacciones polímero-solvente (puentes hidrógeno) son predominantes, pero al elevarse la temperatura, las mismas se debilitan y empiezan a predominar las interacciones polímero-polímero (interacciones hidrofóbicas, Van der Waals, etc.), que genera que al superarse la LCST, el polímero expulse todo el solvente de su entorno y colapse sobre sí mismo.

En orden de entender las propiedades termosensibles de una dispersión acuosa del producto $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@MEMO@PNIPAm}$, se realizó una turbidimetría UV-vis (en la que se grafica y analiza el cambio en la absorbancia de la dispersión a $\lambda=500$ nm en función de la temperatura, Figura 8), y se estudió el cambio en el diámetro de partícula en función de la temperatura mediante DLS (Figura 9).

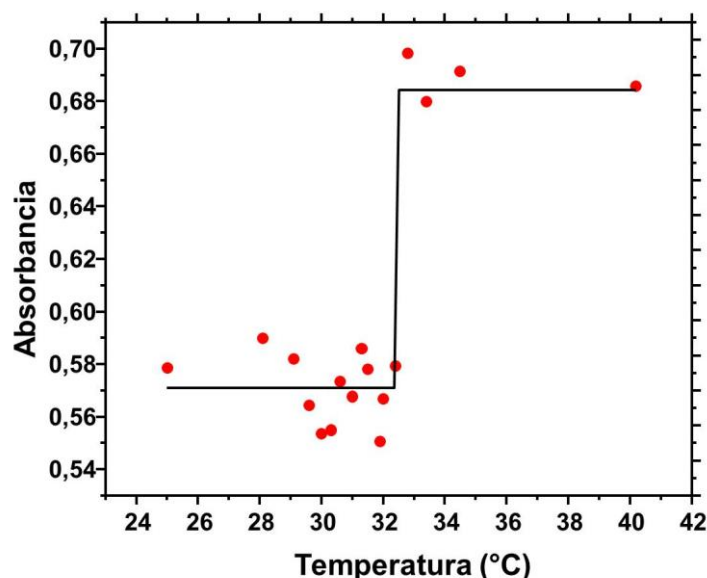


Figura 8. Determinación de la LCST de una dispersión de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@MEMO@PNIPAm}$ mediante turbidimetría UV-vis.

Mediante espectrofotometría UV-vis se observó una transición de fase a los 32,5 °C, que se calculó realizando la primera derivada del ajuste la curva obtenida de los puntos experimentales del cambio de absorbancia en función de la temperatura. Este valor es cercano y se encuentra en acuerdo con el reportado de 32 °C para el PNIPAm en medio acuoso.⁵⁶⁻⁶¹

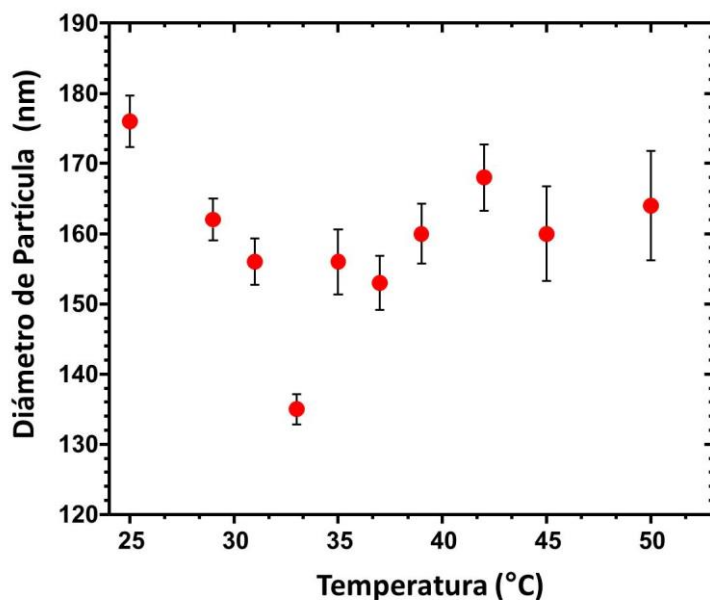


Figura 9. Determinación de la LCST de una dispersión de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@MEMO@PNIPAm}$ mediante DLS.

Por otro lado, mediante DLS se observó la evolución del diámetro de partícula en solución determinado en función de la temperatura, utilizando también una dispersión acuosa de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@MEMO-PNIPAm}$ (Figura 9). Aquí pueden observarse principalmente dos regiones. Desde 25 a 33 °C puede observarse una disminución en el diámetro promedio de partícula (de un 19%, de 165 a 135 nm), para luego desde 33 a 50 °C volver a aumentar (135 a 160 nm).

Es bien conocido que en H_2O , las cadenas de PNIPAm se hinchan por debajo de la LCST mediante incorporación de solvente, mientras que por encima de la misma, las cadenas se ovillan sobre sí misma deshinchándose y expulsando el solvente incorporado, observándose una transición de fase.⁶²

Por consiguiente, en este trabajo el decrecimiento del diámetro de partícula en el rango de temperaturas 25-33 °C se explica por deshinchamiento de las cadenas de PNIPAm de acuerdo a los resultados de UV-vis. Pero el aumento del diámetro en el rango 33-50 °C puede explicarse teniendo en cuenta que al colapsar las cadenas poliméricas, éstas

interaccionan entre sí debido a las mismas interacciones que generan su colapso. Por lo que, al verse desfavorecidas las interacciones polímero-solvente, y favorecidas las interacciones polímero-polímero, puede ocurrir la agregación entre partículas mediante interacciones polímero-polímero hidrofóbicas entre sus corazas colapsadas de PNIPAm, aumentando el diámetro de partícula detectado mediante DLS.⁶³ Este proceso de agregación se ha reportado para otros sistemas híbridos que utilizan diferentes polímeros termosensibles.⁶⁴

Es importante mencionar, que todos los diámetros de partículas detectados mediante DLS son considerablemente mayores que los reportados por otros autores. Probablemente nos encontramos ante la presencia de agregados, incluso por debajo de la LCST, es por esto, que para corroborar esta teoría se llevaron a cabo estudios de la dependencia de la agregación con respecto a la temperatura utilizando TEM (Figura 10).

Es por esto que, en orden de poseer más información acerca de qué ocurre con respecto al proceso de agregación por debajo y por encima de la LCST, y para confirmar y avalar los resultados obtenidos por UV-vis y DLS, es que se realizaron micrografías TEM de muestras a distintas temperaturas (Figura 10).

La Figura 10 muestra las micrografías TEM de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@MEMO-PNIPAm}$ en cinco temperaturas diferentes, mostrando además para cada temperatura dos magnificaciones diferentes. Las imágenes muestran claramente la presencia de agregados en todas las temperaturas ensayadas, estando esto de acuerdo con los resultados obtenidos por DLS. No obstante, se puede establecer diferencias entre lo observado a diferentes temperaturas. Por debajo de la LCST = 33 °C (determinada por DLS), hay tanto nanopartículas dispersas como también agregados (Figura 10, a-d). Por encima de la LCST, la presencia de grandes agregados se encuentra favorecida mientras que sólo unas pocas partículas dispersas pueden ser observadas (Figura 10, e-j). Claro está que los estudios TEM se realizan en estado seco, y probablemente el secado de las muestras pueda afectar el proceso descrito, aunque los resultados muestran una tendencia similar a la observada en dispersión (estado húmedo) mediante UV-vis y DLS.

Otro punto importante a destacar, es que la transición de volumen de la coraza polimérica (PNIPAm) puede ser claramente observada. Por debajo de la LCST, puede observarse fácilmente una coraza de polímero de espesor considerable sobre la superficie de las MNPs (Figura 10d), mientras que por encima de la LCST esta coraza se vuelve muy

delgada y prácticamente imposible de ver en la micrografías TEM (Figura 10j) debido al colapso de la coraza polimérica, resultando otra evidencia del comportamiento termosensibles de las MNPs modificadas.

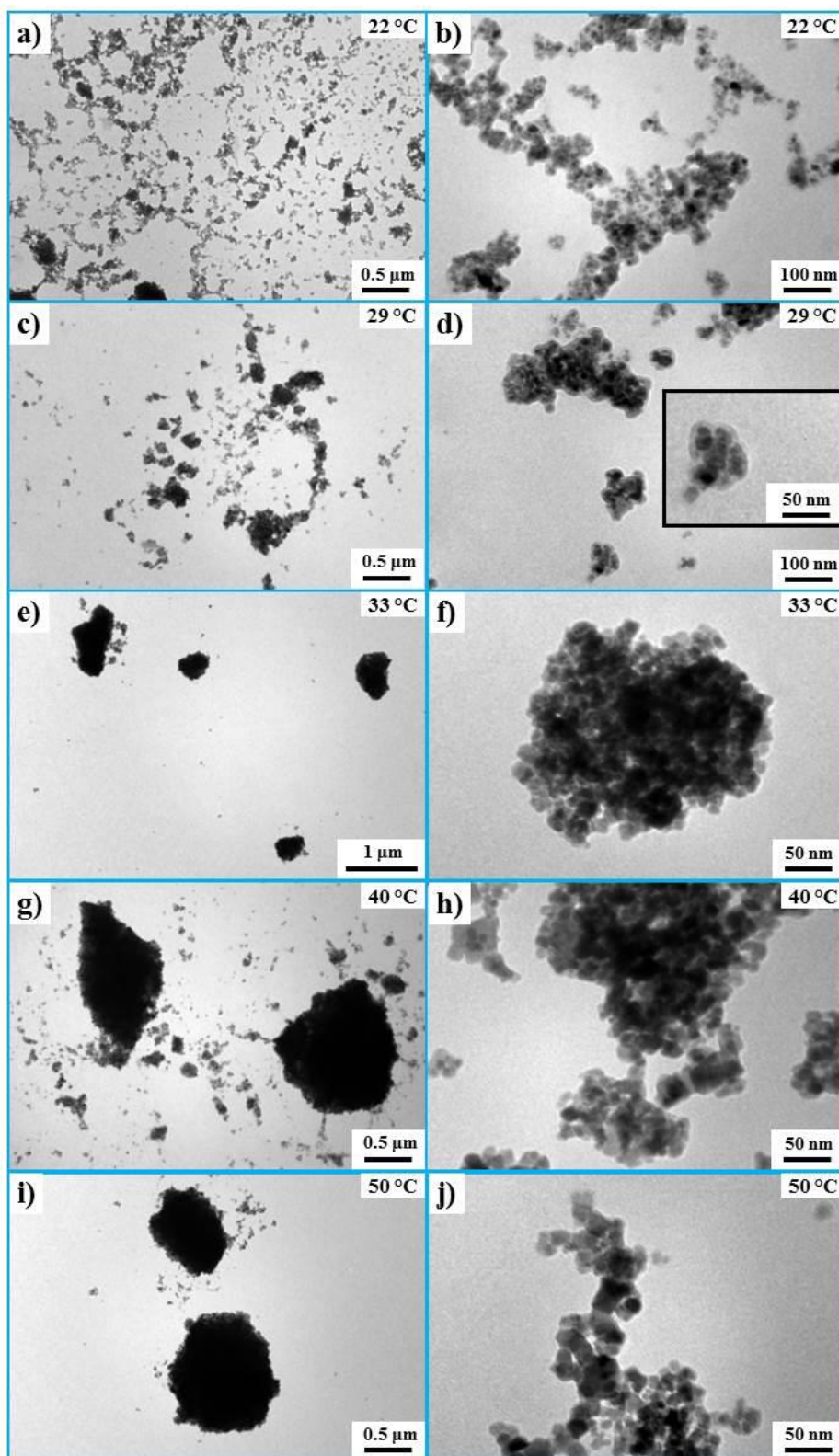


Figura 10. Micrografías TEM de las tMNPs de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@MEMO@PNIPAm}$ a diferentes temperaturas y magnificaciones.

Aunque los experimentos de DLS y TEM se realizaron en diferentes estados (DLS en dispersión, y TEM en estado seco), los mismos muestran una tendencia similar en lo que a presencia de agregados se refiere y ambos aportan información complementaria acerca del comportamiento termosensible de las MNPs modificadas en el presente estudio. Teniendo en cuenta esto, aún queda un hecho por resolver, que es el origen de estos agregados.

En adición, es importante recordar que las MNPs modificadas empleando una relación molar de monómero (1:6,5) en este trabajo de investigación poseen una alta estabilidad coloidal sin observarse la presencia de precipitado por varios meses.

Por lo tanto, hay algunas consideraciones a tener en cuenta a la hora de intentar obtener mejores resultados repitiendo los experimentos, pero es importante recalcar que los resultados aquí expuestos son muy positivos y representan el primer avance en la modificación de MNPs y su ulterior caracterización tanto de este trabajo de Tesis Doctoral como para el grupo de investigación en el que se llevó a cabo.

CONCLUSIONES FINALES DE LA PARTE IV

En esta parte de esta Tesis Doctoral se utilizó MNPs comerciales con el fin de desarrollar los conocimientos necesarios para la modificación química superficial de las mismas con polímeros en orden de obtener materiales híbridos, donde se observe una sinergia entre las propiedades magnéticas del núcleo (en este caso $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) y su coraza polimérica (en este caso PNIPAm).

Se propuso una metodología experimental de dos pasos, en la que primero se funcionaliza las MNPs con un agente de acoplamiento silano para así obtener MNPs con grupos vinílicos expuestos en su superficie (MNPs@MEMO), para que en un segundo paso, y a través de la metodología *grafting from*, lograr crecer cadenas de PNIPAm desde la superficie de las MNPs@MEMO mediante una polimerización por radicales libres.

Las tMNPs obtenidas mostraron poseer una alta estabilidad coloidal en dispersión acuosa, manteniendo intactas las propiedades magnéticas macroscópicas inherentes al núcleo de magemita. Además, las mismas presentan una LCST de 32,5 – 33 °C, lo cual se condice con las LCST determinada para PNIPAm. Finalmente, se pudo constatar la presencia de agregados tanto por debajo como por encima de la LCST, observándose que los mismos son más frecuentes y de mayor tamaño cuando el sistema se encuentra por encima de la LCST. Es posible que estos agregados se generen en la segunda etapa de modificación, debido al método de síntesis. Como se sabe, las reacciones de polimerización radicalaria son métodos de síntesis poco controlados, pero hoy en día existen reportes de condiciones de síntesis utilizando el mismo tipo de reacción pero en condiciones que ofrecen un mejor control en cuanto a dispersión y control del tamaño. Algunas de las mejoras son realizar la síntesis en medio acuoso y a temperaturas mayores a la LCST, para así aprovechar la transición de fase del polímero como método de control del tamaño, el uso de surfactantes para la obtención de partículas con una dispersión de morfologías y tamaños de partícula más homogénea.

REFERENCIAS DE LA PARTE IV

- (1) Laurent, S.; Forge, D.; Port, M.; Roch, A.; Robic, C.; Vander Elst, L.; Muller, R. N. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2064.
- (2) Boguslavsky, Y.; Margel, S. *J. Colloid Interface Sci.* **2008**, *317*, 101.
- (3) El-Nahhal, I. M.; El-Ashgar, N. M. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 2861.
- (4) Frickel, N.; Messing, R.; Gelbrich, T.; Schmidt, A. M.; Current, G. *Langmuir* **2010**, *26*, 2839.
- (5) Pasternack, R. M.; Rivillon Amy, S.; Chabal, Y. J. *Langmuir* **2008**, *24*, 12963.
- (6) Waddell, T. G.; Leyden, D. E.; DeBello, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5303.
- (7) Ide, T.; Takeuchi, Y.; Noji, H.; Tabata, K. V. *Langmuir* **2010**, *26*, 8540.
- (8) Abboud, M.; Turner, M.; Fontanilleb, M.; Cedex, F.-T. *J. Mater. Chem.* **1997**, *7*, 1527.
- (9) Flesch, C.; Joubert, M.; Bourgeat-lami, E.; Mornet, S.; Duguet, E.; Delaite, C.; Dumas, P. *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* **2005**, *262*, 150.
- (10) Paez, J. I. Moléculas dendríticas funcionales aplicadas a la síntesis de nanoestructuras híbridas orgánico-inorgánicas., Universidad Nacional de Córdoba - Argentina, 2011.
- (11) Ek, S.; Iiskola, E. I.; Niinistö, L.; Vaittinen, J.; Pakkanen, T. T.; Root, A. *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 11454.
- (12) Lapin, N. a; Chabal, Y. J. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 8776.
- (13) Campos, C. H.; Urbano, B. F.; Rivas, B. L. *Compos. Part B Eng.* **2014**, *57*, 1.
- (14) Stojanovic, D.; Orlovic, a.; Glisic, S. B.; Markovic, S.; Radmilovic, V.; Uskokovic, P. S.; Aleksic, R. *J. Supercrit. Fluids* **2010**, *52*, 276.
- (15) Yang, D.; Hu, J.; Fu, S. *J. Phys. Chem. C* **2009**, *113*, 7646.
- (16) Du, B.; Mei, A.; Tao, P.; Zhao, B.; Cao, Z.; Nie, J.; Xu, J.; Fan, Z. *J. Phys. Chem. C* **2009**, *113*, 10090.
- (17) Cappelletti, A. L.; Paez, J. I.; Strumia, M. C. Modificación Química Superficial de Nanopartículas Magnéticas - Informe de Practicanato Profesional de la Licenciatura en Química, FCQ - UNC, Universidad Nacional de Córdoba, 2008.
- (18) Cappelletti, A. L.; Paez, J. I.; Strumia, M. C. *Arkivoc* **2011**, *vii*, 426.

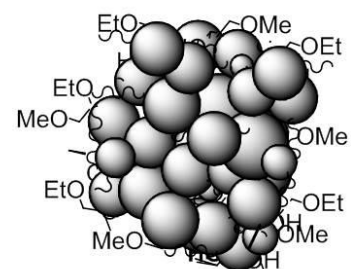
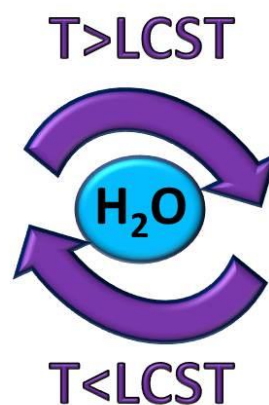
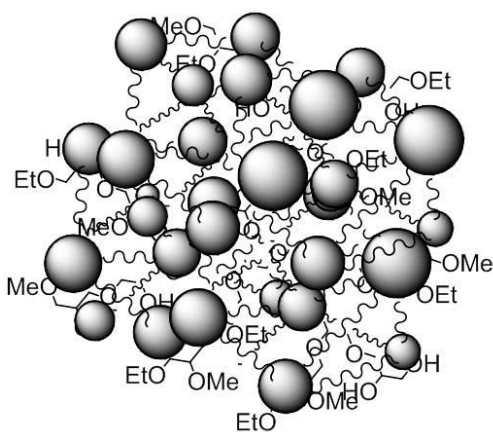
- (19) Bhattacharya, A.; Rawlins, J. W.; Ray, P. *Polymer Grafting and Crosslinking*; JOHN WILEY & SONS, INC., 2008; p. 342.
- (20) Minko, S. In *Polymer Surfaces and Interfaces SE - 11*; Stamm, M., Ed.; Springer Berlin Heidelberg, 2008; pp. 215–234.
- (21) Galvin, C. J.; Genzer, J. *Prog. Polym. Sci.* **2012**, *37*, 871.
- (22) Gil, E.; Hudson, S. *Prog. Polym. Sci.* **2004**, *29*, 1173.
- (23) Ahn, S.; Kasi, R. M.; Kim, S.-C.; Sharma, N.; Zhou, Y. *Soft Matter* **2008**, *4*, 1151.
- (24) Cuggino, J. C. Hidrogeles inteligentes: estudios de preparación y propiedades. Potencial aplicación en sistemas de liberación modificada de fármacos., Universidad Nacional de Córdoba - Argentina, 2011.
- (25) He, C.; Kim, S. W.; Lee, D. S. *J. Control. Release* **2008**, *127*, 189.
- (26) Tokarev, I.; Minko, S. *Adv. Mater.* **2010**, *22*, 3446.
- (27) Stuart, M. a C.; Huck, W. T. S.; Genzer, J.; Müller, M.; Ober, C.; Stamm, M.; Sukhorukov, G. B.; Szleifer, I.; Tsukruk, V. V.; Urban, M.; Winnik, F.; Zauscher, S.; Luzinov, I.; Minko, S. *Nat. Mater.* **2010**, *9*, 101.
- (28) Tanaka, T. *Phys. Rev. Lett.* **1978**, *40*, 820.
- (29) Hong, S. W.; Kim, D. Y.; Lee, J. U.; Jo, W. H. *Macromolecules* **2009**, *42*, 2756.
- (30) Hruby, M.; Kucka, J.; Lebeda, O.; Mackova, H.; Babic, M.; Konak, C.; Studenovský, M.; Sikora, A.; Kozempel, J.; Ulbrich, K. *J. Control. Release* **2007**, *119*, 25.
- (31) Lo, C.-W.; Zhu, D.; Jiang, H. *Soft Matter* **2011**, *7*, 5604.
- (32) Zhao, Y.; Zheng, C.; Wang, Q.; Fang, J.; Zhou, G.; Zhao, H.; Yang, Y.; Xu, H.; Feng, G.; Yang, X. *Adv. Funct. Mater.* **2011**, *21*, 2035.
- (33) Banerjee, S. S.; Chen, D. *Int. J. Appl. Ceram. Technol.* **2010**, *7*, 111.
- (34) Mahmoudi, M.; Sant, S.; Wang, B.; Laurent, S.; Sen, T. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2011**, *63*, 24.
- (35) Gupta, A. K.; Gupta, M. *Biomaterials* **2005**, *26*, 3995.
- (36) Mahmoudi, M.; Hofmann, H.; Rothen-Rutishauser, B.; Petri-Fink, A. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2323.
- (37) Mahmoudi, M.; Sant, S.; Wang, B.; Laurent, S.; Sen, T. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2011**, *63*, 24.

- (38) An, L.; Cai, Z.; Wang, W.; Pu, J.; Li, Z. *Eur. Polym. J.* **2014**, *52*, 166.
- (39) Yu, S.; Wu, G.; Gu, X.; Wang, J.; Wang, Y.; Gao, H.; Ma, J. *Colloids Surf. B. Biointerfaces* **2013**, *103*, 15.
- (40) Zhu, H.; Tao, J.; Wang, W.; Zhou, Y.; Li, P.; Li, Z.; Yan, K.; Wu, S.; Yeung, K. W. K.; Xu, Z.; Xu, H.; Chu, P. K. *Biomaterials* **2013**, *34*, 2296.
- (41) Wadajkar, A. S.; Menon, J. U.; Tsai, Y.-S.; Gore, C.; Dobin, T.; Gandee, L.; Kangasniemi, K.; Takahashi, M.; Manandhar, B.; Ahn, J.-M.; Hsieh, J.-T.; Nguyen, K. T. *Biomaterials* **2013**, *34*, 3618.
- (42) Pradhan, P.; Giri, J.; Rieken, F.; Koch, C.; Mykhaylyk, O.; Döblinger, M.; Banerjee, R.; Bahadur, D.; Plank, C. *J. Control. Release* **2010**, *142*, 108.
- (43) Wu, F.; Li, Q.; Zhang, X.; Liu, L.; Wu, S.; Sun, D.; Li, F.; Jiang, W. *J. Magn. Magn. Mater.* **2012**, *324*, 1326.
- (44) Park, S.; Kim, H. S.; Kim, W. J.; Yoo, H. S. *Int. J. Pharm.* **2012**, *424*, 107.
- (45) Khan, A.; El-Toni, A. M.; Alhoshan, M. *Mater. Lett.* **2012**, *89*, 12.
- (46) Siddiki, M. S. R.; Shimoaoki, S.; Ueda, S.; Maeda, I. *Sensors (Basel)*. **2012**, *12*, 14041.
- (47) Zhao, Q.; Chen, N.; Zhao, D.; Lu, X. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2013**, *5*, 11453.
- (48) Marutani, E.; Yamamoto, S.; Ninjbadgar, T.; Tsujii, Y.; Fukuda, T.; Takano, M. *Polymer (Guildf)*. **2004**, *45*, 2231.
- (49) Ishida, Y.; Jikei, M.; Kakimoto, M. *Macromolecules* **2000**, *33*, 3202.
- (50) Darezereshki, E. *Mater. Lett.* **2010**, *64*, 1471.
- (51) Asuha, S.; Zhao, S.; Wu, H. Y.; Song, L.; Tegus, O. *J. Alloys Compd.* **2009**, *472*, L23.
- (52) Flesch, C.; Delaite, C.; Dumas, P.; Bourgeat-Lami, E.; Duguet, E. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **2004**, *42*, 6011.
- (53) Sousa, R. G.; Magalhães, W. F.; Freitas, R. F. S. *Polym. Degrad. Stab.* **1998**, *3910*, 275.
- (54) Zhang, H.; Zhong, H.; Zhang, L.; Chen, S.; Zhao, Y.; Zhu, Y. *Carbohydr. Polym.* **2009**, *77*, 785.
- (55) Heskins, M.; Guillet, J. E. *J. Macromol. Sci., Part A Pure Appl. Chem* **1968**, *2*, 1441.
- (56) Hirokawa, Y.; Tanaka, T. *J. Chem. Phys.* **1984**, *81*, 6379.
- (57) Hoffman, A. S. *MRS Bull.* **1991**, *16*, 42.

- (58) Takei, Y. G.; Aoki, T.; Sanui, K.; Ogata, N.; Sakurai, Y.; Okano, T. *Macromolecules* **1994**, *27*, 6163.
- (59) Liang; Feng, X.; Liu, J.; Rieke, P. C.; Fryxell, G. E. *Macromolecules* **1998**, *31*, 7845.
- (60) Zhang, X.-Z.; Zhuo, R.-X. *Langmuir* **2000**, *17*, 12.
- (61) Ni, C.; Zhu, X.-X. *Eur. Polym. J.* **2004**, *40*, 1075.
- (62) Lu, Y.; Ballauff, M. *Prog. Polym. Sci.* **2011**, *36*, 767.
- (63) Pelton, R. J. *Colloid Interface Sci.* **2010**, *348*, 673.
- (64) Nath, N.; Chilkoti, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8197.

Parte V

SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS Y NANOGELES MAGNÉTICOS TERMOSENSIBLES “GRAFTING-TO” MEDIANTE *CLICK-CHEMISTRY* PROMOVIDA POR TENSIÓN ANULAR



CAPÍTULO 11. ANTECEDENTES. GENERALIDADES. OBJETIVOS ESPECÍFICOS DE LA PARTE V

11.1 INTRODUCCIÓN

En la Parte IV de esta Tesis Doctoral se definieron conceptos sobre la funcionalización de MNPs de óxidos de hierro con agentes de acoplamiento silano y polímeros para la obtención de polímeros termosensibles, nanopartículas magnéticas termosensibles (tMNPs) y las aplicaciones de estos. En esta Parte se introducirán los conceptos de nanogeles, las metodologías sintéticas para la obtención de los mismos y sus aplicaciones.

La nanomedicina involucra a la nanotecnología, en especial los campos que se dirigen hacia el tratamiento, diagnóstico y monitoreo de sistemas biológicos.¹⁻⁴ Uno de los objetivos cruciales de la nanomedicina es la de mejorar los sistemas de transporte de drogas convencionales, introduciendo nuevos materiales en la nanoescala. Los nanotransportadores (en inglés *nanocarriers*, NC) ofrecen ventajas únicas en el campo de la nanomedicina, como lo son, la entrega de agentes bioactivos, la detección y la mejora en imágenes.⁵ Es por esto, que el diseño de un NC específico requiere un gran entendimiento por un lado del sistema biológico en cuestión, como también de la capacidad de controlar las propiedades físico-químicas del transportador elegido. Los nanotransportadores, debido a su tamaño pequeño, en contraposición a sus análogos de tamaño macroscópico, son capaces de mejorar la solubilidad, disponibilidad biológica y prolongar los tiempos de circulación de drogas en el torrente sanguíneo, como también la de liberar la misma selectivamente en el sitio de acción. Un ejemplo de nanotransportador es un nanogel.⁶ Será la motivación del presente estudio el desarrollar un nanogel que incorpore las características de los polímeros termosensibles y que además posea la habilidad de ser direccionado, tener la capacidad de liberar compuestos de interés mediante un cambio en la temperatura, generar temperatura (hipertermia) o ser acumulado específicamente mediante campos magnéticos.

11.2 NANOGELES (NGs)

Un nanogel es en base una nanopartícula de naturaleza polimérica, la cual está formada por polímeros que se encuentran entrecruzados, ya sea de manera física o químicamente.⁷ Los mismos conceptos que se aplican para los geles se aplican para los nanogeles, en cuanto

a la naturaleza de los enlaces que los forman. El entrecruzamiento puede ser covalente (enlace químico) o debido a interacciones secundarios, como puentes hidrógeno (enlaces físicos). Dichos entrecruzamientos impiden que la estructura pueda ser disuelta; en cambio es hinchada cuando el solvente ingresa en sus poros. Los NGs pueden ser utilizados como NC de drogas o como un compuesto de interés, debido a que los mismos son materiales blandos que pueden absorber grandes cantidades de H₂O, y con ella drogas o biomoléculas de interés. La posibilidad de responder a estímulos externos, como el pH o temperatura, entre otros, y otras propiedades como biodegradabilidad, bioacumulación específica, etc., dependerán de la estructura química de los materiales que los componen.

Los sistemas de entrega nanométricos poseen considerables ventajas cuando se los compara con sus contrapartes de tamaño macroscópico, ya que debido a la gran área superficial de los NC, los mismos son capaces de lograr un control fino sobre la liberación de droga y mantener la concentración de la droga dentro de la ventana terapéutica. Además, a diferencia de los sistemas de entrega masivos, los NC pueden ser internalizados por las células, y por ende, pueden ser diseñados para responder a condiciones que sólo se encuentran en los ambientes intracelulares.^{6,7}

Los NGs pueden ser inyectados directamente en el torrente sanguíneo, y debido a que generalmente poseen largos tiempos de circulación en el mismo y a que son diseñados para actuar específicamente, se acumulan en el sitio de interés. Este proceso se puede alcanzar pasivamente o activamente. La acumulación activa se genera por el diseño del NC con una molécula que interactuará específicamente con el tejido no sano debido a una diferencia en la expresión de receptores o en la superficie de las células dañadas. Mientras que la acumulación pasiva es de crucial importancia en cáncer, y se basa en las diferencias bioquímicas y fisiológicas entre tejidos sanos y cancerosos. El efecto de incremento de permeabilidad-retención (EPR por sus siglas en inglés, *Enhancement Permeability and Retention effect*),⁸ establece que moléculas con tamaños entre 20-200 nm (sintéticas o biopolímeros) se acumularán en el tejido tumoral debido a la amplia estructura intracelular de los mismos. El tamaño de poro de los microvasos de tumores varía en un rango de 100 a 1200 nm, mientras que en tejidos sanos son de un tamaño de poro menor a 2 nm de diámetro.⁹ Por lo tanto, el tamaño, peso molecular, carga, y las características hidrofóbicas/hidrofílicas de un sistema de entrega dictamina el grado de acumulación en un tejido tumoral.

La acumulación pasiva, tanto como la activa poseen ventajas y desventajas. Por un lado, la acumulación activa implica una mayor complejidad en el diseño sintético del material. Por el otro lado, posee la ventaja de que si se sintetiza un NC funcionalizado para una interacción específica, el mismo, actuará donde uno planea que lo haga. Sin embargo, existe la posibilidad de que esta funcionalidad lo redireccione hacia algún lugar no deseado. Por el contrario, la acumulación pasiva posee la ventaja de que no es necesaria la funcionalización para la interacción específica, pero posee la desventaja de que sólo los tumores sólidos presentan el efecto EPR. Además, existe una desventaja común que es la acumulación de NC en hígado o riñones, lo que en principio puede resolverse si se produce un NC capaz de degradarse, por ejemplo teniendo uniones posibles de hidrolizar en sus puntos de entrecruzamiento.

Por lo tanto, el tamaño, la morfología, y el tipo de uniones que poseerá un NC, como por ejemplo un NG, serán cuestiones cruciales en el diseño del mismo. En la Parte IV de esta Tesis Doctoral se discutieron las posibilidades que posee un material incorporando propiedades termosensibles en su estructura, y esto es trasladable a los NGs termosensibles. Un NG, al poseer una estructura tridimensional, la cual puede incorporar compuestos de interés, y al poder sufrir una transición de fase del estado hinchado al estado colapsado donde la droga es liberada, es un candidato para ser utilizado en liberación de droga en condiciones específicas. Los NGs termosensibles (tMNGs), especialmente, han demostrado poseer gran potencial en biomedicina. El poli (*N*-isopropilacrilamida) (PNIPAm) ha sido el polímero más estudiado para estas aplicaciones, como ya se mencionó en la Parte IV de esta Tesis Doctoral, debido a sus propiedades de transición de fase reversible con la temperatura cercana a la temperatura fisiológica (32-33 °C).¹⁰⁻¹³ Sin embargo, el uso de NGs de PNIPAm en el campo biomédico ha sido limitado debido a que los mismos son insolubles en sistemas acuosos por encima de su temperatura de transición crítica (LCST = 32 °C, lo cual no permite una circulación sistémica ya que precipitan), su absorción inespecífica a proteínas y su bajo perfil de biocompatibilidad.¹³

Metodologías utilizadas para la obtención de NGs

Los NGs pueden ser obtenidos por una variedad de metodologías sintéticas (litografía, microfluidos, miniemulsión, miniemulsión inversa, etc.), pero las metodologías más comunes para la obtención de NGs hidrofílicos son miniemulsión o miniemulsión inversa,

polimerización por precipitación y nanoprecipitación.¹⁴⁻¹⁷ La elección del método dependerá de las características que se necesitan en el producto a obtener, y por supuesto de la naturaleza de los monómeros y polímeros que se utilizarán. A continuación se describirá brevemente en qué consisten las metodologías de miniemulsión, polimerización por precipitación y nanoprecipitación.

- a) La metodología de miniemulsión (o miniemulsión inversa) se basa en la generación de micelas de tamaños nanométricos. Estos “nanoreactores” se generan mediante la utilización de homogeneizadores ultrasónico o de alta presión. La técnica de miniemulsión inversa es particularmente útil para la síntesis de partículas poliméricas entrecruzadas del tipo nanogeles o microgeles hidrofílicos.^{14,15} En la polimerización por emulsión inversa el agua corresponde a la fase dispersa, y el solvente orgánico la fase continua, al contrario del caso de la miniemulsión, aunque también en este caso las micelas requieren ser formadas por un proceso de ultrasonificación. Una descripción completa y detallada de la preparación de nanopartículas poliméricas utilizando miniemulsión inversa ha sido recientemente publicada en la literatura por Capek.¹⁸
- b) La metodología de polimerización por precipitación es exclusiva para la utilización de monómeros que conllevarán a la obtención de NGs termosensibles, y se basa en el concepto de la LCST. La polimerización ocurre a $T > LCST$, encontrándose los monómeros e iniciador solubles. Si el polímero obtenido no es de carácter termosensible esta metodología no es adecuada para la obtención de NGs. A medida que se forma polímero, el mismo se encuentra insoluble, y por consiguiente precipita. Esto genera partículas precursoras insolubles, las cuales se encuentran estabilizadas por la presencia de un agente surfactante iónico (en concentraciones menor a la concentración micelar crítica, CMC). Estas partículas crecerán mediante la absorción de monómeros e iniciadores. Debido a que la partícula se encuentra insoluble, para minimizar la energía, la misma adopta una morfología tipo esférica. Este método es especialmente útil debido a que las partículas que se pueden obtener mediante su uso pueden poseer tamaños en el rango de 50 nm a 10 μ m (dependiendo de la concentración de surfactante, y demás condiciones) y debido a lo simple que es su implementación.¹⁹⁻²¹

- c) El método de nanoprecipitación consta de la utilización de un solvente en el que el polímero debe ser soluble y un no-solvente (miscible con el solvente) en el que el mismo debe poseer una solubilidad limitada, haciendo uso del efecto “Ouzo”.^{22,23} En la mayoría de los casos el solvente es algún solvente orgánico (acetona, DMF, entre otros) y el no-solvente agua. La formación de las partículas se genera mediante la disolución del polímero en el solvente, y la inyección de esta solución en el no-solvente en la que se produce una rápida difusión del solvente en el no-solvente, causando la formación de una suspensión coloidal. El proceso de formación de las partículas posee 3 etapas: a) nucleación, b) crecimiento y c) agregación, en las cuales la tercera etapa ocurrirá hasta la formación de una dispersión coloidal estable. Recientemente, un método desarrollado por Haag y colaboradores, describe la preparación de NGs basados en poliglicerol hiperramificado (HPG) mediante una nanoprecipitación inversa y gelación *in situ*.²⁴ También, se ha aplicado este método para polímeros químicamente entrecruzados utilizando polímeros y HPG funcionalizados con grupos azida y alquino, el cual es el primer antecedente de la obtención de NGs de esta manera.²⁵

Nanogeles magnéticos termosensibles (tMNGs)

La obtención de nanogeles magnéticos termosensibles busca como fin el de obtener materiales híbridos donde las ventajas y propiedades de cada material que los componen actúen de forma sinérgica. De este modo se pretende integrar las propiedades de los NGs, los polímeros termosensibles y las MNPs.

En esta parte de la Tesis Doctoral se presenta la obtención de NGs magnéticos termosensibles (tMNGs) mediante la utilización de MNPs de Fe_3O_4 y polímeros lineales derivados de poliglicerol (LPGs) funcionalizados convenientemente con grupos azida y alquino. La metodología sintética empleada para la obtención de los tMNGs fue nanoprecipitación, utilizando como agentes entrecruzantes las MNPs modificadas con grupos cooct (R1) o azida (R2) y los LPGs funcionalizados con grupos azida (R1) o cooct (R2) (Esquema general de las rutas sintéticas, página 162). Se utilizó como estrategia de unión entre los agentes de entrecruzamiento y polímeros la reacción de *click chemistry* azida-alquino libre de cobre y promovida por tensión anular.

Se planteó la utilización de MNPs de Fe_3O_4 (ver 12.1.18 Esquema sintético **(1)**) como agentes de entrecruzamiento debido a sus propiedades de dirigirse mediante un campo magnético, hipertermia, etc., ya descritas en las partes II, III y IV de esta Tesis Doctoral. Esto se debe a que no existen muchos antecedentes sobre la utilización de MNPs como agentes de entrecruzamiento en la obtención de geles magnéticos,²⁶ y no se encontraron antecedentes de lo mismo hasta el día de la fecha en la obtención de tMNGs.

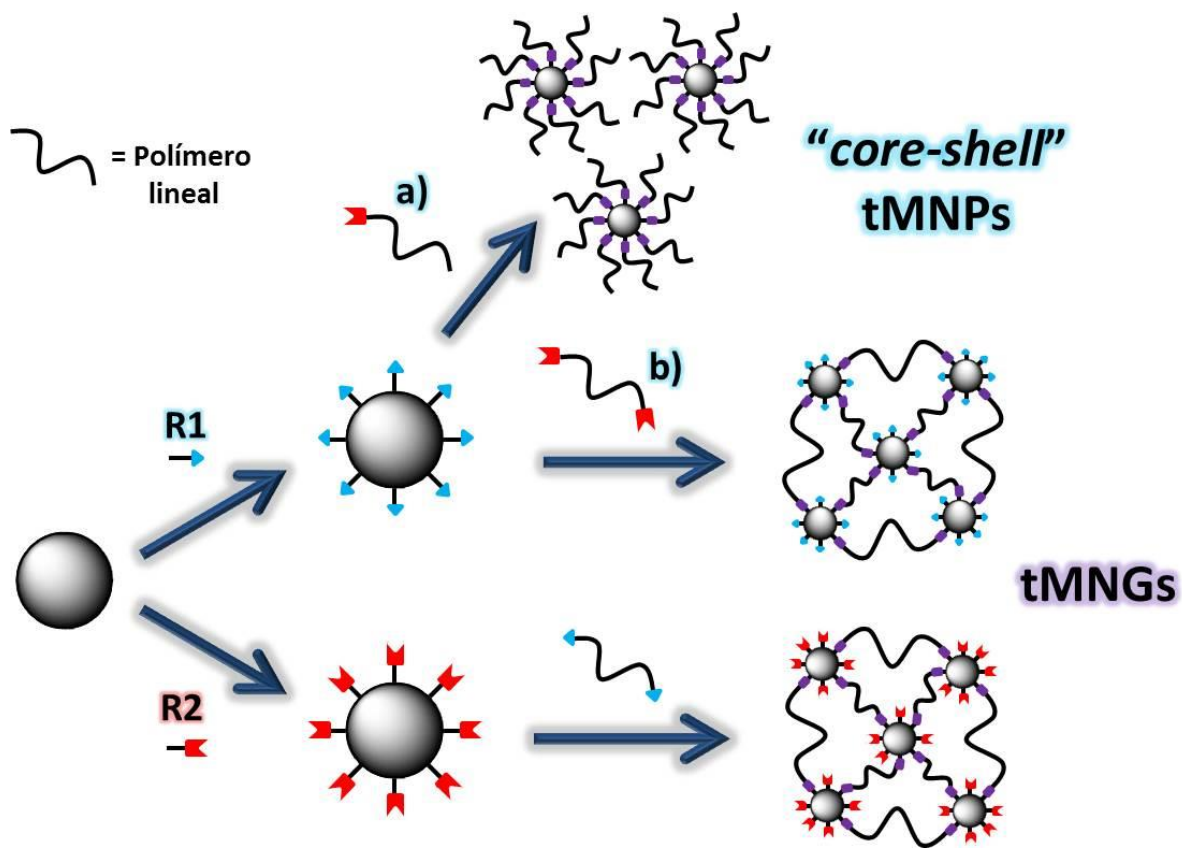
Los polímeros que se utilizaron (LPG, **(8)**), se eligieron debido a que los mismo poseen estructura similar al polietilen glicol (PEG), el cual es biocompatible,^{27,28} y que variando las condiciones de síntesis de los mismos se puede sintonizar su LCST en un rango de 14 a 58 °C. Asimismo, la transición de fase es abrupta y presenta histéresis mínima.²⁹ La utilización de la reacción azida-alquino libre de cobre promovida por tensión anular, radica en que es una reacción en un solo paso ("*click chemistry*"), sin requerimientos adicionales y libre de cobre, el cual es tóxico.³⁰ Adicionalmente, la unión entre la molécula con el grupo ciclooctino fusionado a un ciclopropano y las MNPs **(R1)** o el polímero **(R2)** dependiendo del caso corresponde a una unión carbamato (-NH-C(O)-O-), la cual puede ser hidrolizada por enzimas, y así eventualmente obtener un producto degradable que no se acumule en riñones o hígado.³¹

Esta parte del trabajo de tesis fue realizada en el Instituto de Química y Bioquímica, de la Universidad Libre de Berlin, Alemania, bajo la dirección del Prof. Dr. Marcelo Calderón en el marco del proyecto de investigación bilateral, "Diseño de Nuevos Nanocarriers Dendríticos para Aplicaciones Biomédicas" (Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de la República Argentina (MINCYT) y el Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) de Alemania) por un periodo de tres meses en el año 2013. El mismo se llevó a cabo en Alemania debido principalmente a facilidades en equipamiento y en técnicas de purificación, empleando la experiencia en la síntesis y modificación de MNPs desarrollada aquí en Argentina y la experiencia en NGs y polímeros derivados de poliglicerol del Grupo del Dr. Calderón en Alemania.

11.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS DE LA PARTE V

- Utilizar los conocimientos adquiridos en la síntesis de MNPs para la obtención de grandes cantidades de MNPs de Fe_3O_4 que sean apropiadas para usarse en la obtención de materiales con potencial aplicación en biomedicina.
- Funcionalizar las MNPs convenientemente en orden de obtener grupos amino o grupos epóxido, los cuales en una segunda etapa serán convertidos a través de reacciones de sustitución en grupos ciclooctino y azida, respectivamente.
- Familiarizarse con la síntesis de polimerización aniónica por apertura de anillo, para la síntesis de polímeros lineales termosensibles de PM controlado, y sus posteriores modificaciones para obtener grupos ciclooctino o azidas en los extremos de las cadenas poliméricas.
- Sintetizar y caracterizar nanopartículas magnéticas termosensibles (tMNPs) y nanogeles magnéticos termosensibles (tMNGs), a través de dos rutas sintéticas y evaluar las diferencias entre ellas si las hay y determinarse si una de ellas posee ventajas respecto de la otra.

ESQUEMA GENERAL DE LAS RUTAS SINTÉTICAS



CAPÍTULO 12. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NANOPARTÍCULAS Y NANOGELES TERMOSENSIBLES A TRAVÉS DE LA METODOLOGÍA “GRAFTING-TO”

12.1 PARTE EXPERIMENTAL

12.1.1 Materiales y métodos

Todos los reactivos y solventes empleados fueron adquiridos de Sigma-Aldrich o Acros Organics, y utilizados sin purificación previa, excepto se aclare lo contrario. Los monómeros glicidilmetileter (GME) (85%, TCI Europe) y etilglicidileter (EGE) (98%, TCI Europe) se secaron sobre CaH_2 , destilados y almacenados sobre tamices moleculares (5Å). Los agentes de acoplamiento (3-aminopropil)trietoxisilano (APTES) y (3-glicidiloxipropil)trimetoxisilano (GPTMS), bromuro de tetraoctilamonio (NOct_4Br), triisobutilaluminio 1 M ($i\text{-Bu}_3\text{Al}$) se adquirieron de Sigma-Aldrich y se utilizaron tal como se recibieron. Para las reacciones de polimerización, el tolueno utilizado fue obtenido del sistema de purificación de solvente MBRAUN SPS 800. El H_2O se purificó mediante un sistema de purificación Millipore Milli-Q. Las reacciones que requieren condiciones anhidras y de atmósfera controlada fueron realizadas en sistemas de atmósfera de Ar de calidad 5.0 ($\text{H}_2\text{O} < 1 \text{ ppm}$), utilizando ciclos de Ar y flameado para anhidrar el sistema previo a establecer una atmósfera constante de Ar. Todas las soluciones se prepararon inmediatamente antes de su uso.

Espectroscopia Infrarroja de Transformada de Fourier (FT-IR). Los estudios de IR de transmitancia se llevaron a cabo usando un espectrofotómetro JASCO FT-IR 4100, en el rango $4000 - 500 \text{ cm}^{-1}$. Las mediciones resultan de promediar al menos 64 acumulaciones con una resolución de 4 cm^{-1} . Para el procesamiento de los espectros obtenidos se empleó el programa OMNIC 8.3.

Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear. Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C fueron adquiridos utilizando un Jeol ECX operado a 400 MHz. Los corrimientos químicos se informan en valores de δ (ppm), referidos a los solventes como patrón secundario en cada caso: D_2O (^1H : 4,79 ppm), CDCl_3 (^1H : 7,26 ppm, ^{13}C : 77,16 ppm). Las multiplicidades se indican como: s (singlete), d (doblete), t (tripleto), c (cuadrupleto) y m (multiplete). El análisis de los datos se realizó mediante el uso del paquete de programas MestReC (vers. 4.7).

Difracción de Rayos X de Polvos (PXRD). Para las medidas de PXRD de laboratorio se utilizó un difractómetro PANalytical X'Pert PRO en geometría Bragg-Brentano, con un tubo de Cu (CuK_α , $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). Los patrones de PXRD se realizaron en los intervalos de 2θ de 20 a 70 °, con pasos de 0,02 ° y tiempos de medida de 12 a 15 segundos por paso. En el general las muestras fueron analizadas comparando con los datos reportados en bases de datos (Powder diffraction file (PDF), Inorganic Crystal Structure Database (ICSD)), o bien utilizando el programa PANalytical X'Pert Highscore, el cual a su vez hace uso de la base de datos PDF.

Microscopía de Transmisión Electrónica (TEM). Los experimentos de TEM se realizaron en un microscopio electrónico Philips CM12 operado a 100 kV (Universidad Libre de Berlín, Berlín, Alemania). Las muestras fueron preparadas sobre grillas de cobre (200 mesh) carbonizadas y recubiertas con Formvar®. Para cada muestra, se exploraron al menos cuatro regiones típicas. Las micrografías obtenidas fueron analizadas usando el programa ImageJ, y los histogramas correspondientes a las mismas se calcularon luego de contar manualmente una población estadísticamente significativa. Los tratamientos estadísticos se realizaron mediante el programa OriginPro 8.0.

Análisis Termogravimétrico (TGA). Los estudios de TGA fueron realizados en un LINSEIS STA PT1600 en el rango de temperaturas comprendidos en T_{amb} y 800 °C, empleando una rampa de calentamiento de 10 °C/min, en aire.

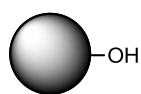
Diálisis. Las purificaciones mediante diálisis se realizaron en membranas de diálisis benzoiladas de celulosa adquiridas de Sigma-Aldrich (MWCO (peso molecular máximo) = 2000 g/mol). En los casos de polímeros de un PM de 2 kDa se utilizaron membranas de diálisis benzoiladas de celulosa adquiridas de Sigma-Aldrich (MWCO = 500 g/mol).

Dispersión de Luz Dinámica (DLS). Los experimentos de DLS fueron llevados a cabo utilizando un Malvern Zetasizer Nano-ZS 90 (Malvern Instruments), equipado con un láser He-Ne ($\lambda = 633 \text{ nm}$) y ángulo de dispersión de 173°.

Cromatografía por Permeación de Geles (GPC). Las distribuciones de peso molecular (PM) se determinaron por medidas de GPC acoplado a un detector de índice de refracción (RID), para obtener la distribución de pesos completa (M_n , M_p , M_w , PDI). Las medidas se realizaron en condiciones de alta dilución (10 mg/mL, volumen inyectado 5 mL), en un GPC que consiste en un sistema de entrega de solvente con bomba Agilent 1100, inyector

manual, y un refractómetro diferencial Agilent. Para la separación se utilizaron 3 columnas (PPS: Estándar Polymer Standards Service GmbH, Alemania; Suprema 100 Å, 1000 Å, 3000 Å con tamaños de partícula de 5 y 10 mm), empleándose muestras acuosas de los polímeros con 0,05 % de NaN_3 como fase móvil a un flujo de 1 mL/min. Las columnas se operaron a temperatura ambiente, mientras que el RID se operó a 50 °C. La calibración se realizó usando pululano y calibración estándar lineal (PPS). La adquisición e interpretación de los datos se realizó con el programa WinGPC.

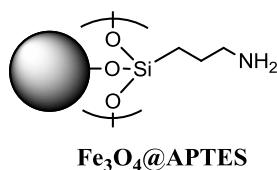
12.1.2 Síntesis de MNPs de Fe_3O_4 (1)



Este método de síntesis se encuentra descrito ya en la Parte II como “Co-Precipitación” (sección 4.2.2). Como ejemplo de una síntesis típica, se disolvieron 3,9762 g (0,02 mol) de $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ y 10,8118 g (0,04 mol) de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ en 250 mL de H_2O MQ en un balón de 1 L de una boca. Se burbujeó la solución con N_2 por 10 min, y se equipa el sistema con una ampolla compensadora de 100 mL, por la cual se adicionaron 25 mL de una solución de NaOH (10 M) en un período de tiempo de 30 min (0,84 mL/min) a temperatura ambiente bajo agitación magnética vigorosa (800 rpm) por 1 h. Inmediatamente después del agregado de NaOH, se retiró la ampolla compensadora, y se equipó el sistema con un refrigerante. Luego, la temperatura se elevó a 90 °C, manteniendo la misma por 1 h. Una vez transcurrido este tiempo, se agregaron 250 mL de una solución de Na_3CIT (0,3 M), se disminuyó la temperatura a 80 °C, y se la mantuvo por 1 h.

Finalmente, se dejó enfriar el sistema, y las MNPs obtenidas se purificaron mediante lavados con H_2O MQ, y acetona, recuperándolas en cada uno de los lavados mediante separación magnética, utilizando para tal fin, un imán de Nd comercial. Las MNPs fueron secadas bajo vacío a 40 °C por 12 h y se las guardó para su posterior caracterización y/o utilización.

12.1.3 Síntesis de $\text{Fe}_3\text{O}_4@$ APTES (3)



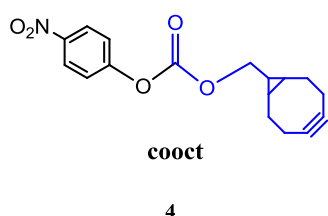
$\text{Fe}_3\text{O}_4@$ APTES

3

Se pesaron 0,5201 g (2,25 mmol) de MNPs de Fe_3O_4 , y se dispersaron las mismas mediante ultrasonido en 35 mL de una mezcla $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ (1:1) a temperatura ambiente. Luego se adicionaron 2 g (9 mmol) de APTES a la dispersión resultante bajo

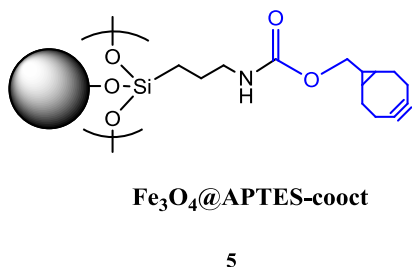
atmósfera de Ar a 40 °C, bajo agitación magnética (600 rpm), y se lo dejó reaccionar por 24 h. Mediante espectroscopia FT-IR se determinó que la modificación de las MNPs con APTES es óptima cuando se utiliza una relación molar $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{:APTES}$ (1:4), lo cual se determinó en nuestro grupo de investigación y otros autores.^{32,33} Después de esto, se permitió a la dispersión alcanzar la temperatura ambiente. Finalmente el producto $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{@APTES}$ fue recuperado con la asistencia de un imán, lavado con EtOH absoluto (x2) y H_2O Milli-Q (x2), y redispersados en 20 mL de DMF y almacenados en un balón con atmósfera de Ar.

12.1.4 Síntesis de Carbonato de [biciclo[6.1.0]non-4-ino-9-ilmetilo] y 4-nitrofenilo (cooct) (4)



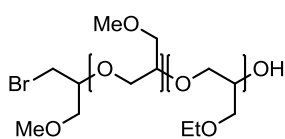
La síntesis del carbonato de [biciclo[6.1.0]non-4-ino-9-ilmetilo] y 4-nitrofenilo se llevó a cabo en diversas etapas de síntesis tal se informa en bibliografía.³⁴ ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz); δ (ppm): 8.27 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.40 ($J = 9.6$ Hz, 2H), 4.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.37-2.22 (m, 6H), 1.67-1.57 (m, 2H), 1.56-1.47 (m, 1H), 1.11-1.02 (m, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 155.6, 152.5, 145.3, 125.3, 121.7, 98.7, 68.0, 29.0, 21.3, 20.5, 17.2.

12.1.5 Síntesis de $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{@APTES-cooct}$ (5)



Se tomó una alícuota (1 mL, 26 mg) de la dispersión de $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{@APTES}$ en DMF, se la transfirió a un balón de 1 boca, y se agregaron 4 mL de DMF, obteniendo una concentración de 5,2 mg/mL y se sonicó la muestra por 15 min para obtener una dispersión uniforme. Luego de esto, se agregaron 400 μL de una solución 3 mM de cooct en DMF y 0,5 mL de trietilamina (TEA) bajo agitación magnética vigorosa (600 rpm), y se dejó reaccionar por 3 h a temperatura ambiente. Finalmente el producto $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{@APTES-cooct}$ se recuperó mediante un imán, y fue lavados con DMF cinco veces. En los primeros lavados, el sobrenadante fue de color amarillo intenso debido al grupo saliente de la reacción de sustitución (*p*-nitrofenol), lo cual es un primer indicativo del éxito de la reacción.

12.1.6 Síntesis de Br-LPG-OH (2,5, 5, 15 kDa) (8)



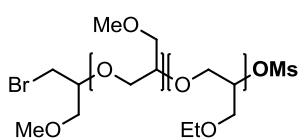
Br-LPG-OH

8

La síntesis de los polímeros lineales termosensibles se realizó de acuerdo al procedimiento reportado por Carlotti y colaboradores,³⁵ con algunas modificaciones menores. A continuación se describe el método general de síntesis de Br-LPG-OH (5 kDa, relación 1:1 de monómeros): Las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de Ar

en un tubo de Schlenk, el cual fue secado mediante ciclos de Ar y flameo antes del agregado de los reactantes al mismo. Primero, se adicionaron al tubo de Schlenk 0,2297 g (0,42 mmol, 1 eq.) de NOct_4Br , agregando además una barra de agitación magnética, y se secó el sólido bajo vacío a 70 °C. Luego, se agregaron 22 mL de tolueno seco, 0,9692 g (11 mmol, 26,3 eq.) de GME (**6**), 1,1234 g (11 mmol, 26,3 eq.) de EGE (**7**), y después de esto la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C para de este modo evitar la precipitación de la sal de amonio. La polimerización fue activada mediante el agregado de 0,84 mL (0,84 mmol, 2 eq.) de una solución 1 M de *i*- Bu_3Al , y se dejó reaccionar por 24 h a temperatura ambiente. La reacción fue detenida mediante el agregado de EtOH (0,015 mL) y se purificó mediante diálisis (membrana de 2 kDa MWCO) en tolueno por 72 h. Rendimiento 1,8177 g de polímero, 87%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 3,89-3,94 (m, 1H, OH terminal), 3,39-3,71 (m, 409H, esqueleto del polímero), 3,33 (s, 105H, $-\text{OCH}_3$), 1,16 (t, 82H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$). GPC: M_n : 5021 g/mol, M_w : 5704 g/mol, M_z : 6312 g/mol, PDI (Índice de polidispersidad): 1,14.

12.1.7 Síntesis de Br-LPG-OMs (2,5, 5, 15 kDa) (9)



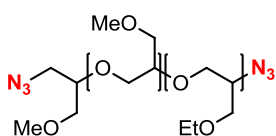
Br-LPG-OMs

9

Se describe la obtención de $\text{Br-LPG}_{5\text{kDa}}\text{-OMs}$ como ejemplo de síntesis típica. Se pesaron 0,9089 g (0,18 mmol) de $\text{Br-LPG}_{5\text{kDa}}\text{-OH}$, y se trasvasaron a un balón de una boca, donde se los solubilizó con 20 mL de DCM. Se agregaron 0,24 mL (1,7 mmol) de TEA. Luego de esto se enfrió la solución a 0°C, y se agregaron 0,5 mL (6,5 mmol) de MsCl por medio de jeringa, dejando reaccionar la mezcla por 10 h a 0 °C y por 24 h más a temperatura ambiente, siempre con agitación magnética. Para purificar el producto, primero, se evaporó el DCM, y se disolvió el producto en 5 mL de DMF, en este punto apareció un precipitado blanco (NH_4Cl), el cual se eliminó mediante filtrado, y el producto obtenido se purificó por diálisis (membrana 2 kDa MWCO) en metanol por 1 día. El solvente

se evaporó mediante evaporador rotatorio, y se obtuvo un producto de aspecto similar a la miel de color amarillento. Rendimiento 0,7296 g (73%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 3,39-3,71 (m, 409H, esqueleto del polímero), 3,33 (s, 105H, $-\text{OCH}_3$), 3,09 (m, 3H, $-\text{SO}_3-\text{CH}_3$), 1,16 (t, 82H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$).

12.1.8 Síntesis de $\text{N}_3\text{-LPG-N}_3$ (2,5, 5 y 15 kDa) (10)



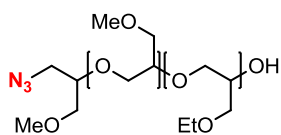
$\text{N}_3\text{-LPG-N}_3$

10

Se describe la obtención de $\text{N}_3\text{-LPG}_{5\text{kDa}}\text{-N}_3$ como ejemplo de síntesis típica. Se pesaron 0,4544 g (0,091 mmol) de $\text{Br-LPG}_{5\text{kDa}}\text{-OMs}$ y se disolvieron en 7 mL de DMF seca. Se agregaron 0,1500 g (2,3 mmol) de NaN_3 formándose una suspensión, la cual se dejó reaccionar a 85 °C por 3 días bajo agitación magnética. La sal amarronada se eliminó

mediante filtración y el producto obtenido se dializó (membrana 2 kDa MWCO) en metanol por 1 día. El solvente se evaporó para obtener un producto similar a la miel de color amarillento, el cual se guardó para luego utilizarse en la síntesis de tMNGs. Rendimiento 0,3986 g (88%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 3,39-3,71 (m, 409H, esqueleto del polímero), 3,33 (s, 105H, $-\text{OCH}_3$), 3,09 (m, 3H, $-\text{SO}_3-\text{CH}_3$), 1,16 (t, 82H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$).

12.1.9 Síntesis de $\text{N}_3\text{-LPG-OH}$ (2,5, 5 y 15 kDa) (11)



$\text{N}_3\text{-LPG-OH}$

11

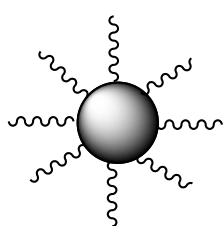
Se detalla la obtención de $\text{N}_3\text{-LPG}_{5\text{kDa}}\text{-OH}$ como ejemplo de síntesis típica. Se pesaron 0,4544 g (0,091 mmol) de $\text{Br-LPG}_{5\text{kDa}}\text{-OH}$ y se disolvieron en 10 mL de DMF seca. Se agregaron 0,0710 g (1,1 mmol) de NaN_3 formándose una suspensión, la cual se dejó reaccionar a 85 °C por 3 días bajo agitación magnética. La sal amarronada se eliminó

mediante filtración y el producto obtenido se dializó (membrana 2 kDa MWCO) en metanol por 1 día. El solvente se evaporó para obtener un producto similar a la miel de color amarillento, el cual se guardó para luego utilizarse en la síntesis de tMNGs. Rendimiento 0,4025 g (89%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 3,89-3,94 (m, 1H, OH terminal), 3,39-3,71 (m, 409H, esqueleto del polímero), 3,33 (s, 105H, $-\text{OCH}_3$), 3,09 (m, 3H, $-\text{SO}_3-\text{CH}_3$), 1,16 (t, 82H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$)

12.1.10 Síntesis de un gel: Test de la reacción entre N_3 y cooct (Ruta 1a y 1b).

Se tomaron 3 mL de N_3 -LPG_{5kDa}- N_3 (14,2 mg/mL) disueltos en DMF, se evaporó el solvente, se disolvieron en 1 mL de H_2O MQ y se transfirieron a un vial de 5 mL. Se tomaron 2,6 mg de Fe_3O_4 @APTES-cooct y se los dispersó mediante sonicado por 5 min. Luego de esto, se los agregó al vial donde se encontraba el polímero. Mediante vórtex se agitó el vial por 30 min, y se observó en todo el tiempo un gran agregado de las partículas, y que las mismas precipitan con gran facilidad, pero sin observarse la aparición de un gel propiamente dicho. El producto se recuperó mediante un imán, se lavó con H_2O MQ (x5), una fracción fue secada para realizar estudios mediante FT-IR, y la otra fracción se conservó en dispersión en H_2O Milli-Q, para análisis mediante DLS y para la posibilidad de incorporar un colorante.

12.1.11 Síntesis de tMNPs *core-shell*. Ruta Sintética 1a (12)

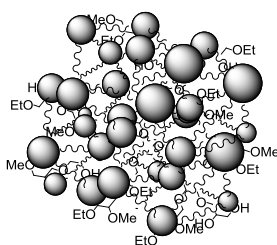


tMNPs

12

Se exploraron tres condiciones diferentes para la síntesis de tMNPs *core-shell*, a continuación se describe una síntesis típica: se tomaron 40 μ L de una dispersión en DMF (8,7 mg/mL) de Fe_3O_4 @APTES-cooct y se introdujeron en un vial que previamente contenía 0,75 mL de DMF seca, y se los sonicó por 5 min. Luego de esto se agregaron 0,25 mL (8 mg/mL) de N_3 -LPG_{5kDa}-OH a temperatura ambiente, y se los mantuvo con agitación mediante vórtex por 1 h. Luego de esto el producto obtenido es recuperado mediante un imán, lavado con DMF (x2) y con acetona (x2). Una fracción fue secada para estudios mediante FT-IR, y la otra fracción se conservó en dispersión en H_2O Milli-Q, para análisis mediante DLS y TEM.

12.1.12 Síntesis de tMNGs. Ruta Sintética 1b (13)



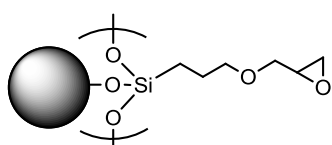
tMNGs (R1)

13

Se probaron un gran número de condiciones experimentales para la síntesis de tMNGs a través de la ruta sintética 1b, a continuación se describe una síntesis típica: se tomaron 0,3 mL de una dispersión en DMF (8,7 mg/mL) de Fe_3O_4 @APTES-cooct, se llevaron a un vial (**A**) y se agregaron 0,2 mL de DMF para lograr un volumen final de 0,5 mL, y se enfrió el vial a 0 °C. Posteriormente, se tomaron 0,5 mL de N_3 -LPG_{5kDa}- N_3 (4,8 mg/mL) y se llevaron a un vial (**B**), el cual se enfrió a 0°C. Luego, se mezcló el

contenido del vial A y B a 0 °C, y rápidamente se tomó la muestra con una jeringa y se la inyectó en un vial (C) en el que previamente se había adicionado 20 mL de H₂O MQ bajo sonicación a 50 °C. El ultrasonido se utilizó para activar la reacción y para mantener dispersas las MNPs, y se mantuvo por un lapso de tiempo de 2 h. Luego de esto, se interrumpe el sonicado y se deja reposar por 24 h en un baño termostatzado a 50 °C. Una vez culminado este tiempo, se recuperó el material magnético con la ayuda de un imán, se lo lavó con H₂O MQ (X5), una fracción fue secada para estudios mediante FT-IR, y la otra fracción se conservó en dispersión en H₂O Milli-Q, para análisis mediante DLS y TEM. (Ver Esquema 3)

12.1.13 Síntesis de Fe₃O₄@GPTMS (15)



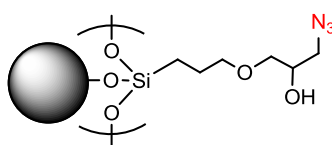
Fe₃O₄-GPTMS

15

Se pesaron 0,5048 g (2,18 mmol) de MNPs de Fe₃O₄, y se dispersaron las mismas mediante ultrasonido en 30 mL de DMF seca a temperatura ambiente. Luego, se adicionaron 3,2100 g (13,58 mmol) de GPTMS a la dispersión resultante bajo atmósfera de Ar a 70 °C, bajo agitación magnética (600 rpm), y se

lo dejó reaccionar por 24 h. Después de esto, se permitió a la dispersión alcanzar temperatura ambiente. Finalmente, el producto Fe₃O₄@GPTMS fue purificado mediante diálisis en DMF por 48 h, secado al vacío y guardado para posteriores estudios y modificación.

12.1.14 Síntesis de Fe₃O₄@GPTMS-N₃ (16)



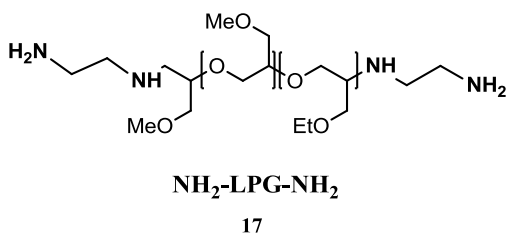
Fe₃O₄-GPTMS-N₃

16

Se pesaron 0,5000 g de Fe₃O₄@GPTMS, y se dispersaron las mismas mediante ultrasonido en 30 mL de DMF seca a temperatura ambiente. Luego, se adicionaron 0,7230 g de NaN₃ y 0,08 g de NH₄Cl (que previamente habían sido disueltos en 6 mL de H₂O MQ) a la dispersión resultante a 80 °C bajo agitación

magnética (600 rpm) y se lo dejó reaccionar por 5 h. Después de esto, se permitió a la dispersión alcanzar la temperatura ambiente. Finalmente, el producto Fe₃O₄@GPTMS fue recuperado mediante un imán y purificado mediante diálisis en H₂O MQ por 48 h, secado al vacío y guardado para posteriores estudios.

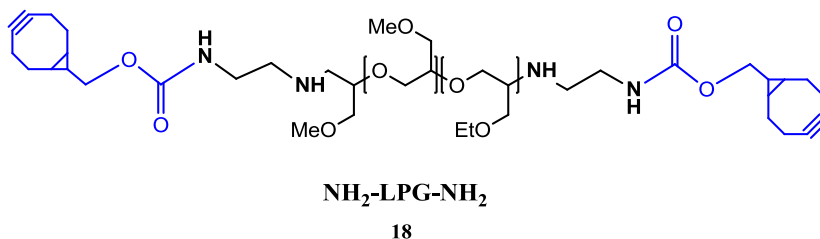
12.1.15 Síntesis de H₂N-LPG-NH₂ (2.5, 5 y 15 kDa) (17)



Se detalla la obtención de H₂N-LPG_{5kDa}-NH₂ como ejemplo de síntesis típica. Se pesaron 0,4544 g (0,091 mmol) de Br-LPG_{5kDa}-OMs y se disolvieron en 10 mL de EDA. Se llevó el sistema a reflujo (120 °C) por 24 h con agitación magnética y atmósfera de

Ar. El producto obtenido se dializó (membrana 2 kDa MWCO) en metanol por 1 día, luego se evaporó el solvente para obtener un producto similar a la miel de color amarillento, el cual se guardó en solución en DMF para luego utilizarse en la síntesis de tMNGs.

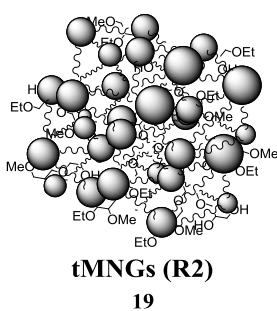
12.1.16 Síntesis de cooct-HN-LPG-NH-cooct (2.5, 5 y 15 kDa) (18)



Se describe la obtención de cooct-HN-LPG_{5kDa}-NH-cooct como ejemplo de síntesis típica. Se tomaron 0,0080 g (1,6 μmol) de H₂N-LPG_{5kDa}-

NH₂ y se los transfirió a un balón de 1 boca, se agregaron 7 mL de DMF. Luego de esto, se agregaron 1,10 mL (3,3 μmol) de una solución 3 mM de cooct en DMF y 0,5 mL de TEA bajo agitación magnética vigorosa (600 rpm), y se dejó reaccionar por 3 h a temperatura ambiente. El producto obtenido se dializó (membrana 100-500 Da MWCO) en metanol por 1 día, luego se evaporó el solvente para obtener un producto similar a la miel de color amarillento, el cual se guardó en solución en DMF para luego utilizarse en la síntesis de tMNGs.

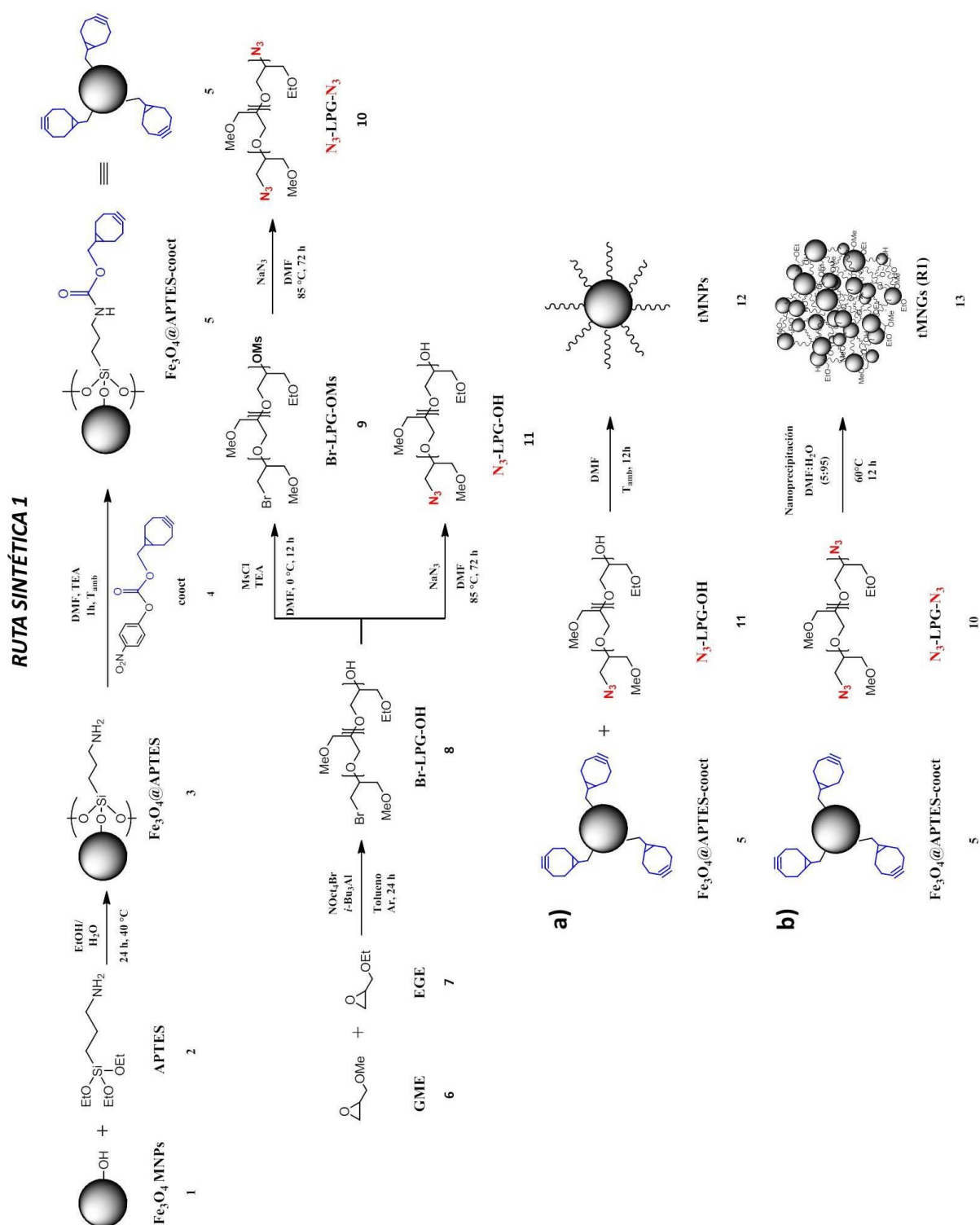
12.1.17 Síntesis de tMNGs. Ruta Sintética 2 (19)



Se probaron un gran número de condiciones experimentales para la síntesis de tMNGs a través de la ruta sintética 2, a continuación se describe una síntesis típica: se tomaron 5,3 mg Fe₃O₄@GPTMS-N₃, se llevaron a un vial **(A)** y se agregaron 0,5 mL de DMF para así lograr un volumen final de 0,5 mL, y se enfrió el vial a 0 °C. Luego se tomaron 0,5 mL de H₂N-LPG_{5kDa}-NH₂ (3,9 mg/mL) y se llevaron a un vial **(B)** y se

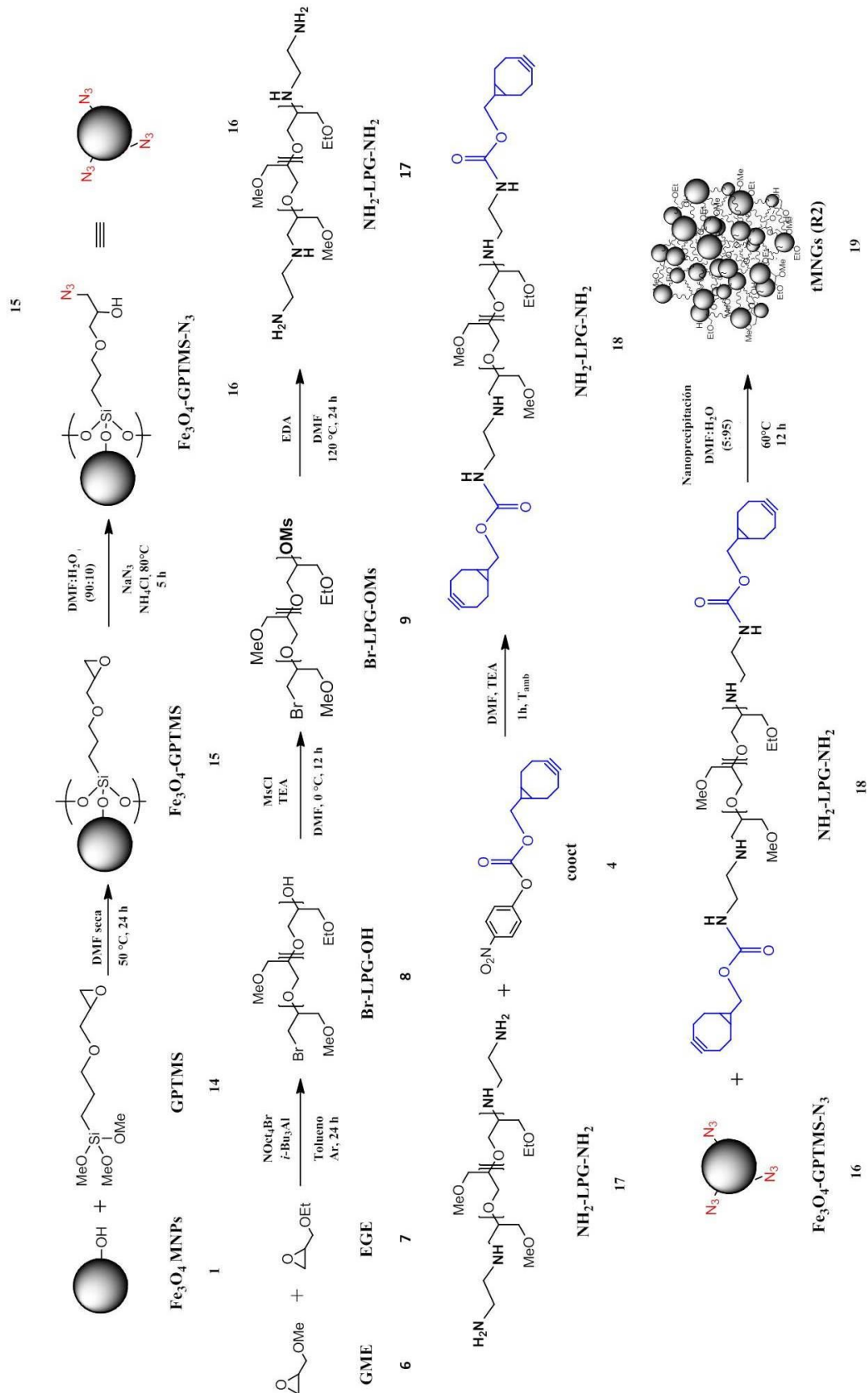
lo enfrió a 0°C. Luego se mezcló el contenido del vial A y B a 0 °C, y rápidamente se tomó la muestra con una jeringa y se la inyectó en un vial **(C)** en el que previamente se había adicionado 20 mL de H₂O MQ bajo sonicación a 50 °C. El ultrasonido se utilizó para activar la reacción y para mantener dispersas las MNPs, y se mantuvo por un lapso de tiempo de 2 h. Luego de esto, se interrumpe el sonicado y se deja reposar por 24 h en un baño termostatzado a 50 °C. Una vez culminado este tiempo, se recuperó el material magnético con la ayuda de un imán, se lo lavó con H₂O MQ (x5), una fracción fue secada para estudios mediante FT-IR, y otra fracción se conservó en dispersión en H₂O Milli-Q, para análisis mediante DLS y TEM (Ver Esquema 3).

12.1.18 Esquemas Sintéticos

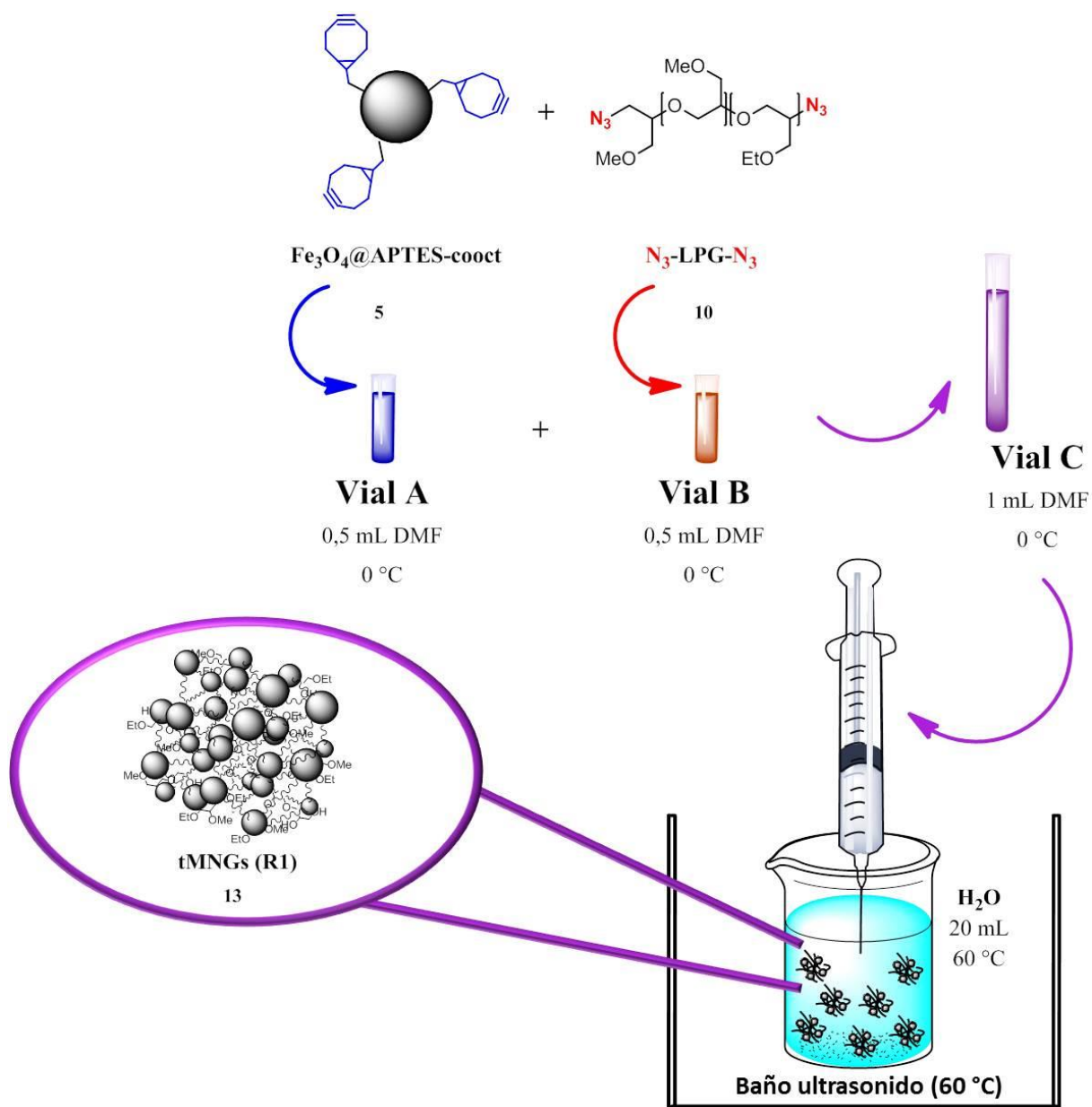


Esquema 1. Ruta sintética 1 para la obtención de **a)** tMNPs y **b)** tMNGs basados en MNPs de Fe_3O_4 y co-polímeros termosensibles (2,5, 5 y 15 kDa) derivados de poliglicerol.

RUTA SINTÉTICA 2



Esquema 2. Ruta sintética 2 para la obtención tMNGs basados en MNPs de Fe₃O₄ y co-polímeros termosensibles (2,5, 5 y 15 kDa) derivados de poliglicerol.



Esquema 3. Síntesis de tMNGs (R1b): Metodología nanoprecipitación.

12.2 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

12.2.1 Caracterización de las MNPs de Fe₃O₄

La caracterización de las MNPs de Fe₃O₄ aquí utilizadas ya fue presentada en el inciso 4.3.1 (Síntesis de MNPs de Fe₃O₄, Método: Co-precipitación). La característica más importante de las mismas, y que nos será de interés en este capítulo es la dispersión de tamaños que presentan: ($D_{TEM}=x$ and $\sigma_{TEM}=\sigma$): $D_{TEM} = (10,6 \pm 0,2)$ nm (Figura 1). (Véase sección 4.3.1, Síntesis de MNPs de Fe₃O₄, Método: Co-precipitación).

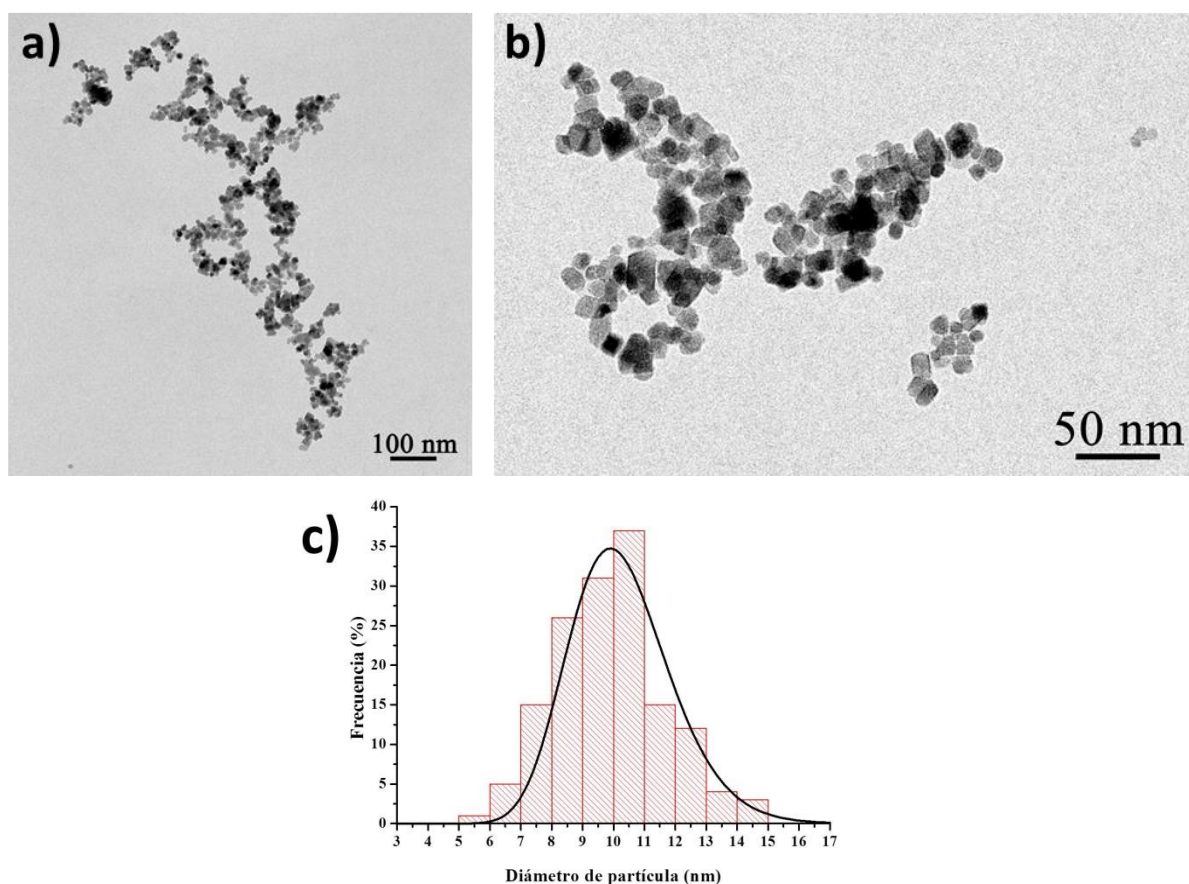


Figura 1. Micrografías TEM de MNPs de Fe₃O₄ obtenidas por co-precipitación, **a)** menor magnificación, **b)** mayor magnificación y **c)** histograma de distribución de tamaños.

12.2.2 Síntesis y caracterización de tMNPs *core-shell* Ruta Sintética 1a (12).

La modificación de las MNPs de Fe₃O₄ con APTES y luego con cooct fue seguida mediante espectroscopia FT-IR (Figura 2). En primer lugar la modificación con APTES fue evidenciada mediante la aparición de las señales a 2924 y 2850 cm⁻¹ (vibración asimétrica y simétrica CH₂, respectivamente), y las bandas ubicadas a 1110 cm⁻¹(estiramiento del enlace

Fe-O-Si) y 1010 cm^{-1} (estiramiento del enlace Si-O-Si, producido por la auto-condensación de los grupos silanos), véase Figura 2b.^{36,37} En este caso, se observa la ausencia de las bandas de vibración asimétrica y simétrica correspondiente al grupo CH_3 , presente en el espectro de APTES puro (no mostrado), que se debe a que la gran mayoría de los grupos $-\text{OEt}$ que pertenecían a la molécula del silano han sido hidrolizados como consecuencia de la funcionalización de la superficie de la MNPs.³⁸

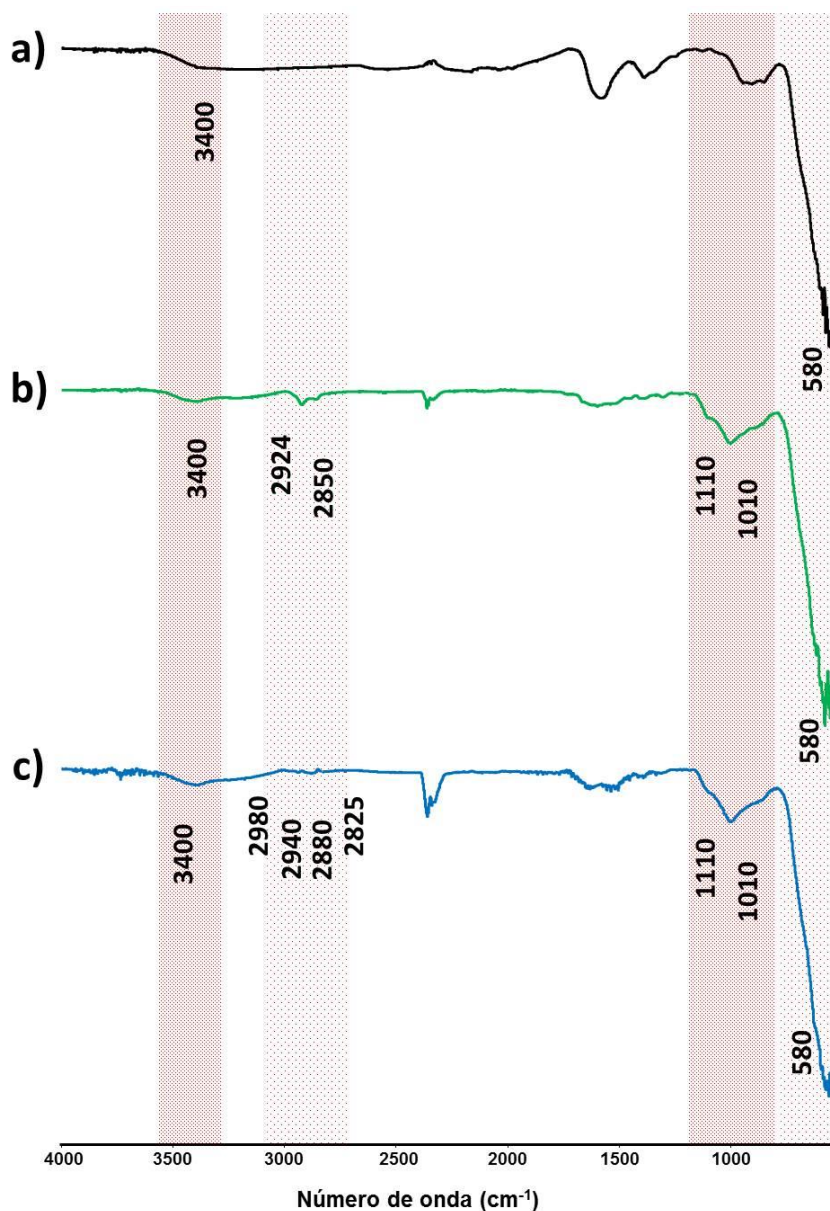


Figura 2. Espectros FT-IR a) Fe_3O_4 , b) $\text{Fe}_3\text{O}_4@APTES$ y c) $\text{Fe}_3\text{O}_4@APTES-cooct$.

Por otra parte, se unió la molécula cooct al producto $\text{Fe}_3\text{O}_4@APTES$, mediante una reacción de sustitución en la que la unión carbonato de la molécula cooct se convierte en una unión carbamato al reaccionar con el grupo amino del APTES, la cual es más estable y

menos lábil. El espectro FT-IR de la figura 2c no posee indicios fehacientes de la unión de cooct al APTES, sólo puede observarse que las bandas correspondientes a estiramientos alifáticos (2924 y 2850 cm^{-1}) de Fe_3O_4 @APTES se desdoblán en 4 bandas (2980 , 2940 , 2880 , 2825 cm^{-1}), en las que están incluidas las tensiones típicas de un ciclo propano y un ciclooctino, pero no pudo constatar la presencia del grupo carbonilo del carbamato mediante esta técnica, lo que puede observarse en mayor detalle en la Figura 3c. Esto puede deberse a que el arreglo del espectrofotómetro utilizado en cuestión no era apropiado para medir partículas sólidas modificadas. Más allá de esto, cuando se realiza la reacción de sustitución entre Fe_3O_4 @APTES y cooct, se observa inmediatamente una coloración amarilla intensa, debido a la liberación de *p*-nitrofenóxido, el cual es el grupo saliente y con la asistencia de la TEA genera una sal, desplazando así el equilibrio hacia productos. Esto es un fuerte indicativo del éxito de la reacción, lo que nos lleva a pensar que en este caso la reacción se llevó a cabo de manera exitosa aunque no fue posible demostrarlo contundentemente mediante espectroscopia FT-IR.

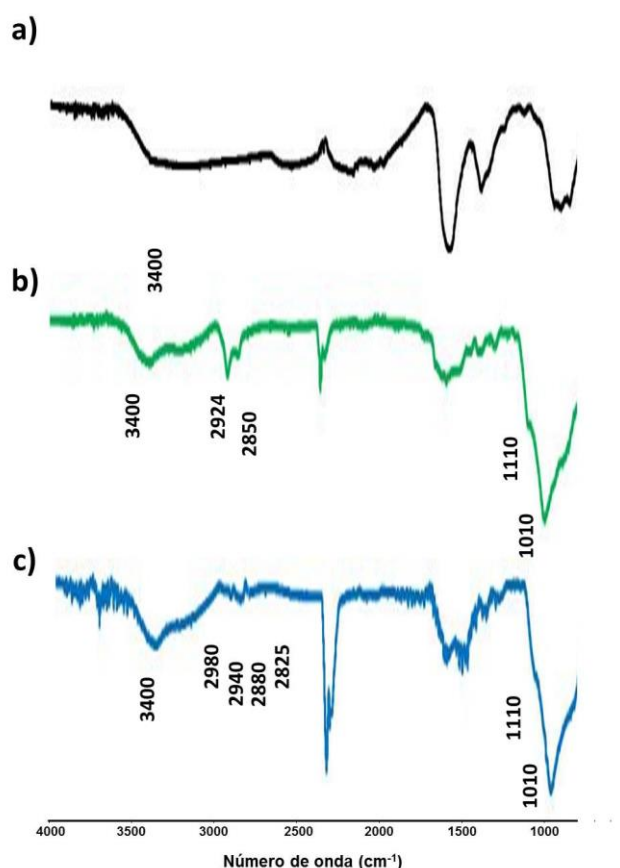


Figura 3. Espectros FT-IR en mayor detalle y en el rango 4000 - 850 cm^{-1} de a) Fe_3O_4 , b) Fe_3O_4 @APTES y c) Fe_3O_4 @APTES-cooct.

Por esta razón, se caracterizaron todos los estadios de la modificación química superficial mediante TGA con el objetivo de determinar los porcentajes de modificación de las MNPs (Figura 5).

La degradación térmica de superficies cerámicas silanizadas ha sido estudiada previamente por Abboud y colaboradores,³⁹ a través de la combinación de técnicas de TGA, pirólisis, espectrometría de masa y análisis elemental. Debido a que no se observó la pérdida de fragmentos conteniendo átomos de Si en el intervalo comprendido entre 150-650 °C, se propuso que los enlaces covalentes M-O-Si (M-O= superficie del material) son especialmente fuertes y no se rompen durante estos experimentos. En base a estos antecedentes, la Figura 4a muestra la degradación de una superficie silanizada con APTES que sirve para ejemplificar la degradación de este compuesto sobre las MNPs modificadas, en la cual se rompe la molécula en la unión Si-C (esta parte se indica en azul). Por otro lado, la Figura 4b muestra esquemáticamente la degradación térmica de la molecula cooct, que está unida a su vez al grupo amino del APTES.

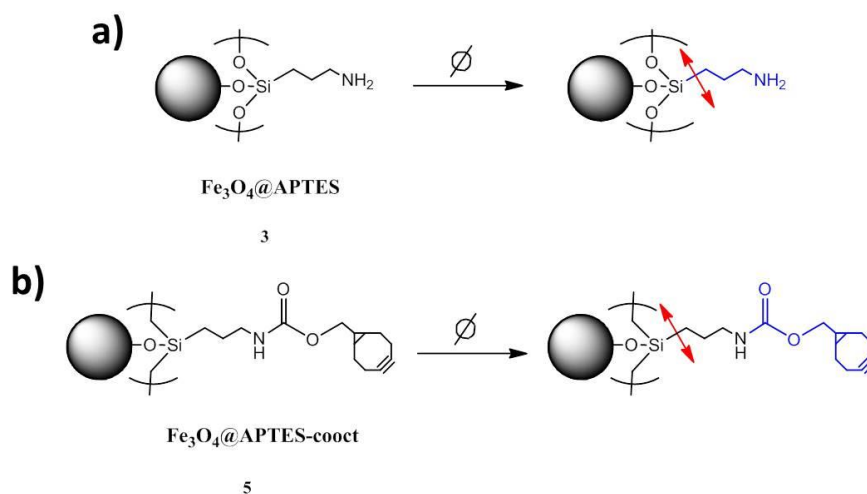


Figura 4. Representación de la degradación térmica asociada al fragmento orgánico de las MNPs modificadas: **a)** con APTES, **b)** con APTES y cooct.

La Figura 5 muestra los termogramas obtenidos para los estudios TGA realizados sobre las MNPs modificadas y sin modificar, en donde la comparación relativa de los residuos obtenidos a los 800 °C da cuenta del grado de modificación orgánica alcanzado en cada etapa sintética.

Los resultados obtenidos mediante esta técnica fueron utilizados para calcular la densidad de *grafting* lograda en cada etapa. Para ello, se realizaron las siguientes

consideraciones: 1) para evaluar cada producto se toma como referencia su precursor sintético, 2) se evaluó la pérdida de masa medida en el intervalo de temperaturas de 30 - 730 °C,⁴⁰ 3) el peso molecular de la molécula degradada en dicho intervalo corresponde a los fragmentos indicados en azul de la Figura 4. En el caso de la determinación de las MNPs funcionalizadas con APTES, se asume que todos los grupos etoxi del silano fueron hidrolizados durante el proceso de inmovilización sobre la superficie.⁴¹ De esta manera, la Tabla 1 contiene los resultados obtenidos para la determinación de la densidad de *grafting* de cada etapa sintética. Estos resultados se expresan en $\mu\text{mol/g}$ de la molécula unida por unidad de masa ($\mu\text{mol/g}$).

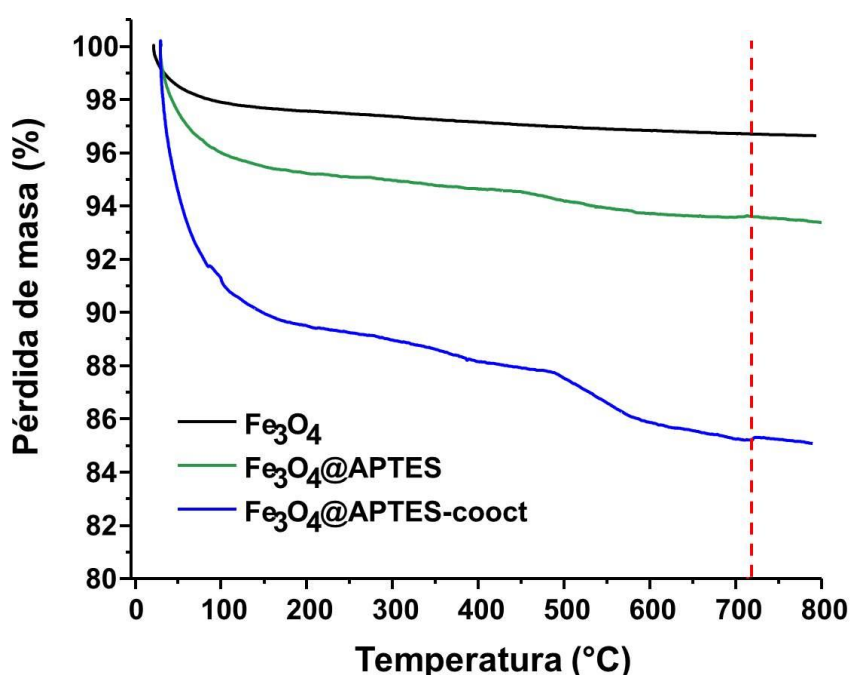


Figura 5. Termogramas de las MNPs modificadas y sin modificar.

Estudios previos realizados por Panella y colaboradores.⁴¹ demostraron que en MNPs-SiO₂ funcionalizadas con APTES, la cantidad de grupos amino químicamente disponibles para reaccionar y formar uniones covalentes es menor al 40% que el valor determinado por TGA o análisis elemental.⁴¹ La oligomerización de APTES lleva a la obtención de una red tridimensional de polisiloxano, produciendo que algunos de los grupos amino de APTES queden encapsulados dentro de esa red, e imposibilitados para reaccionar. Estas situaciones producen el bloqueo de potenciales sitios activos de anclaje de cooct, lo cual sumado al impedimento estérico de la molécula de silano lleva a un menor porcentaje de *grafting* en esta etapa. Estos resultados ponen de manifiesto que los estudios de TGA solo permiten

estimar el número máximo de grupos funcionales incorporados.⁴¹ Es por esto, que el valor de $\mu\text{mol/g}$ de cooct en el producto $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{@APTES-cooct}$ es sorpresivamente alto, aunque menor que el valor de $\mu\text{mol/g}$ de APTES en el producto $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{@APTES}$, lo que se encuentra en concordancia con lo antes expuesto.

Tabla 1. Resultados los estudios TGA realizados sobre las MNPs modificadas y sin modificar (R1).

| Producto | m_{30-730}^a (%) | m_{inicial}^b (mg) | PM_{deg}^c (g/mol) | Densidad de grafting ($\mu\text{mol/g}$) |
|--|-----------------------|--------------------------------|---------------------------------------|---|
| Fe_3O_4 | 3,67 | 19,608 | ----- | ----- |
| $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{@APTES}$ | 6,63 | 19,210 | 58,1 | 509,5 |
| $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{@APTES-cooct}$ | 15,06 | 7,103 | 176,1 | 478,7 |

^a pérdida de masa del material entre 30-730 °C; ^b masa inicial de muestra empleada para efectuar el estudio TGA; ^c peso molecular de la especie degradada térmicamente.

El factor más importante de la caracterización por TGA es que se pudo de manera aproximada cuantificar el grado de modificación orgánica de las MNPs de Fe_3O_4 , las cuales serán utilizadas en la síntesis de tMNPs *core-shell* y como agentes entrecruzantes en la síntesis de tMNGs. Por otro lado, pero no menos importante, se pudo constatar fehacientemente que la modificación con cooct se llevó a cabo, y de manera exitosa.

Una vez caracterizadas las MNPs funcionalizadas con APTES y cooct, se buscó determinar si las reacciones de funcionalización de los polímeros lineal de PG con uno y dos grupos $-\text{N}_3$ terminales por cadena polimérica, para de alguna manera estar seguros que a la hora de utilizar polímeros monofuncionalizados se obtendrán estructuras tipo *core-shell* (12), y que al utilizar polímeros bifuncionalizados esto lleve a la obtención de estructuras tridimensional tipo nanogel (13).

Debido a que la modificación que se produce al introducir 1 o 2 grupos $-\text{N}_3$ en la estructura del polímero es prácticamente imposible de notarse mediante RMN, y que tal grupo posee una señal perfectamente identificable (2100 cm^{-1}) en el IR, es que se procedió a realizar un análisis de intensidades relativas en los espectros FT-IR de los polímeros ((10) y (11)) en cuestión, utilizando el pico a 2100 cm^{-1} ($-\text{N}_3$), relativizándolo a la banda de los grupos C-O-C del esqueleto polimérico, PG (1110 cm^{-1}). De esta manera, para un mismo PM

de polímero, la relación de intensidades relativas dará cuenta del número de $-N_3$ por cadena, si se tiene en cuenta que se tomará como punto de partida el polímero monofuncional, ya que en esta reacción el grupo tiene una sola oportunidad de introducirse en la estructura del polímero.

En la Figura 6, se muestran los espectros de los polímeros de 5 y 15 kDa mono y bifuncionalizados con grupos $-N_3$, y se resaltan las bandas utilizadas para el análisis de intensidades relativas. Cabe destacar que para cada banda, siempre se utilizaron los mismos puntos para la línea base de corrección, y que esto se realizó mediante el software ONMINC 8.2. En la Tabla 2, se resumen los resultados obtenidos para dicho análisis.

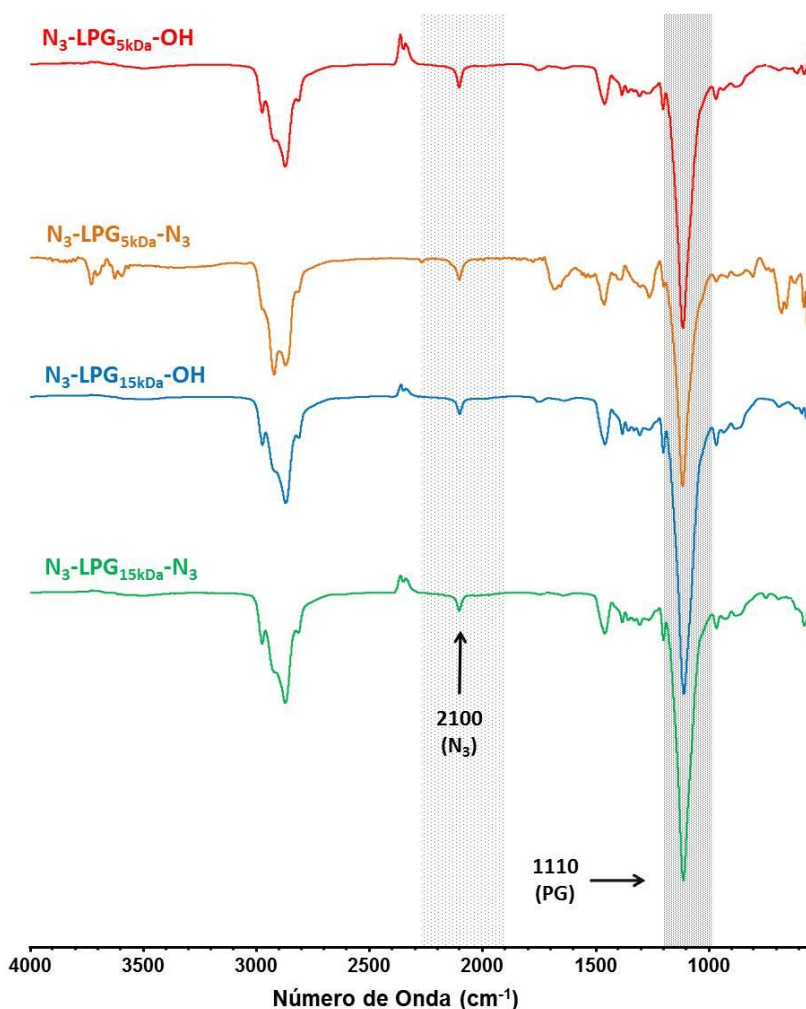


Figura 6. Espectros FT-IR de los polímeros modificados con 1 y 2 grupos N_3 por cadena de polímero.

Como puede observarse en la Figura 6, el espectro de los polímeros posee las señales típicas de éter, C-H sp^3 ($2980-2820\text{ cm}^{-1}$), estiramiento C-O-C simétrico y asimétrico (gran banda en el rango $1220-970\text{ cm}^{-1}$, mayor absorbancia a 1110 cm^{-1}), éstas se presentan como

única banda en este caso debido a la gran cantidad de grupos C-O-C diferentes, en diferentes entornos, por lo que se solapan en una única banda (asimétrico + simétrico). A estas bandas, se le suma la banda a 2100 cm^{-1} , debido al grupo N_3 .

Tabla 2. Valores de Intensidad de los picos de $-\text{N}_3$, la banda de referencia del PG, y la intensidad relativa para los distintos polímeros funcionalizados con 1 y 2 grupos $-\text{N}_3$ por cadena de polímero.

| Polímero | Intensidad Pico $-\text{N}_3$ (2100 cm^{-1}) | Intensidad Pico PG (1110 cm^{-1}) | Intensidad Relativa ($I_{\text{N}_3}/I_{\text{PG}}$) |
|---|--|---|---|
| $\text{N}_3\text{-LPG}_{5\text{kDa}}\text{-OH}$ | 0,0127 | 0,218 | 0,0583 |
| $\text{N}_3\text{-LPG}_{5\text{kDa}}\text{-N}_3$ | 0,0052 | 0,059 | 0,0881 |
| $\text{N}_3\text{-LPG}_{15\text{kDa}}\text{-OH}$ | 0,0142 | 0,380 | 0,0374 |
| $\text{N}_3\text{-LPG}_{15\text{kDa}}\text{-N}_3$ | 0,0188 | 0,246 | 0,0764 |

Como puede notarse en la Tabla 2, si se considera la Intensidad relativa $I_{\text{N}_3}/I_{\text{PG}}$ del polímero de PM: 5 kDa, con uno y dos grupos $-\text{N}_3$, se obtiene que la intensidad es 1.5 veces más grande para $\text{N}_3\text{-LPG}_{5\text{kDa}}\text{-N}_3$ que para $\text{N}_3\text{-LPG}_{5\text{kDa}}\text{-OH}$. Esto significaría que si el 100 % de las cadenas posee un Grupo $-\text{N}_3$, pero que sólo el 50% posee 2 grupos $-\text{N}_3$ para el caso de $\text{N}_3\text{-LPG}_{5\text{kDa}}\text{-N}_3$ si se lo compara con $\text{N}_3\text{-LPG}_{5\text{kDa}}\text{-OH}$. Por el contrario si se considera al polímero de PM: 15 kDa, se puede observar que la intensidad dos veces mayor para $\text{N}_3\text{-LPG}_{15\text{kDa}}\text{-N}_3$ que para $\text{N}_3\text{-LPG}_{15\text{kDa}}\text{-OH}$, lo que indicaría que todas las cadenas poseen 2 grupos $-\text{N}_3$ al compararse el polímero mono y bifuncional.

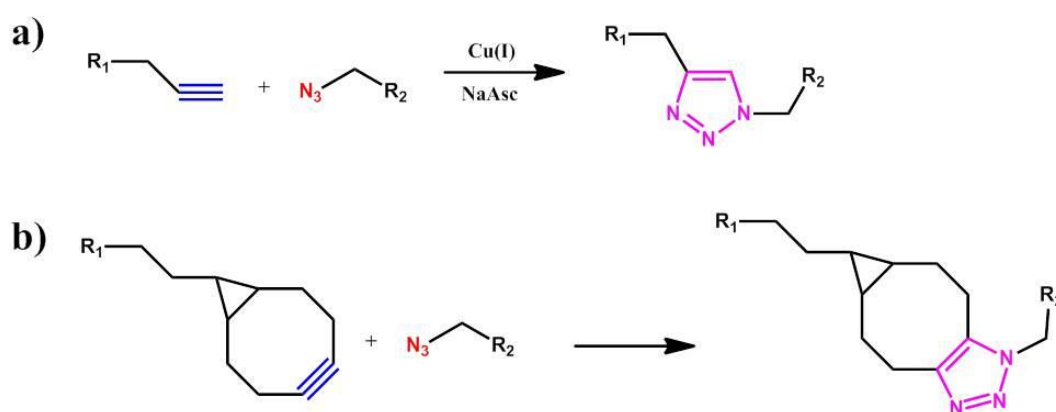


Figura 7. Esquemización de **a)** una típica cicloadición de Huisgen azida-alquino y **b)** promovida por tensión anular libre de cobre.

Para la síntesis de tMNPs *core-shell* utilizando los sustratos $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{@APTES-cooct}$ y $\text{N}_3\text{-LPG}_{5\text{kDa}}\text{-OH}$ se utilizó la reacción de click-chemistry de Huisgen⁴² (azida-alquino) (Figura 7a) libre de cobre y promovida por tensión anular (Figura 7b). Se probaron diversas condiciones

experimentales y en todos los casos, se analizó mediante DLS la población de partículas, tanto en intensidad, como en volumen. En todos los casos se observaron dos poblaciones de tamaños de partículas, una pequeña que puede atribuirse a MNPs *core-shell*, y una más grande que puede ser atribuida a la presencia de agregados (Figura 8).

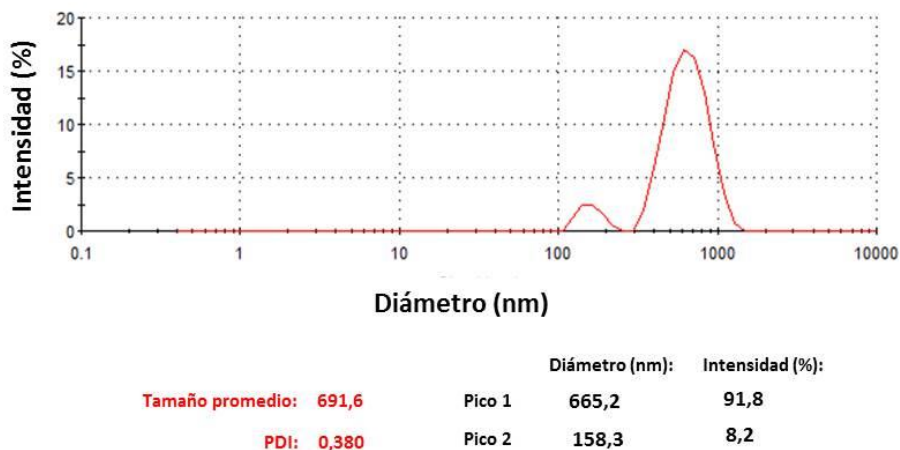


Figura 8. Distribución típica de tamaños observada en las muestras de tMNPs *core-shell* (R1a) sintetizadas determinado mediante DLS.

Aún quedan pendientes estudios TEM de las mismas, y determinación de su carácter termosensible, las cuales se encuentran en curso por investigadores de la Universidad Libre de Berlín, donde fue realizado esta parte de esta Tesis Doctoral.

12.2.3 Síntesis y caracterización de tMNGs Ruta Sintética 1b (13).

La diferencia básica entre la obtención de tMNPs y tMNGs, según el método experimental planteado aquí es la de utilizar polímeros monofuncionalizados con $-N_3$ para la obtención del primero, y bifuncionalizados para el segundo. Claro está, que las condiciones de reacción para obtener MNGs deben ser más controladas, debido a que éstas serán las que lleven a la obtención de un producto nanométrico, semi-esférico, homodisperso, entre otros. Mientras que en el caso de las tMNPs, la naturaleza nanométrica de las nanopartículas y de la estrategia utilizada (*grafting to*) serán las responsables de la obtención del producto. Es por esto que se utilizó la técnica de nanoprecipitación para la obtención de los MNGs.

Antes de la síntesis de las tMNGs, se intentó obtener un gel, en condiciones no controladas utilizando $Fe_3O_4@APTES-cooct$ y $N_3-LPG_{5kDa}-N_3$. Lo que se pudo observar es que se obtiene un material granulado, que no posee aspecto de gel, el cual desde el punto de

vista macroscópico debe estar formado de grandes agregados visibles. A modo de comprobar que el mismo consiste en una red tridimensional en la que las partículas actúan como agentes de entrecruzamiento, se procedió a estudiar el encapsulado y liberación termosensible de un colorante hidrofílico (Brilliant Blue®, BB). Para esto se dispersó el “gel” en un vial con H₂O MQ a 10 °C y 0.5 mg de BB, se agitó mediante vórtex y se dejó reposar. Luego de esto, se colectó el material magnético mediante un imán y se realizaron exhaustivos lavados hasta obtener un sobrenadante transparente (Figura 9a). Luego de esto el vial se calentó a 60 °C, se colectó el material magnético mediante un imán y se observó una intensa coloración azul en el sobrenadante (Figura 9b). A modo cualitativo, esto prueba que el colorante es capaz de quedar encapsulado en los poros de este gel, y ser liberado cuando la estructura colapsa por encima de su LCST, expulsando tanto el solvente como el colorante. Esto fue observado en tres ciclos, siendo la coloración del sobrenadante cada vez menor.

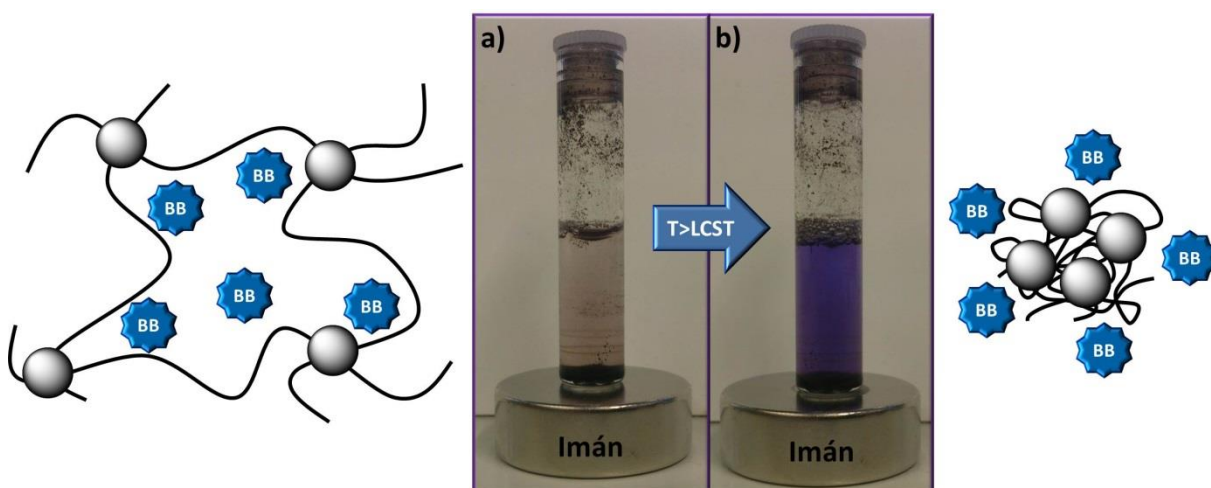


Figura 9. a) Encapsulado de BB en el gel termosensible y **b)** liberación de BB a $T > LCST$.

En definitiva, esto es una importante prueba cualitativa que demostró que es posible obtener una estructura tridimensional termosensible por este método, ya que si así no lo fuera, no habría razón para que el colorante se encuentre retenido en la estructura, y sólo liberado mediante un aumento en la temperatura hasta alcanzar su LCST.

Una vez demostrado de que se puede obtener un gel, se procedió a sintetizar los tMNGs utilizando la metodología de nanoprecipitación. Se probaron diferentes condiciones experimentales, en las que se ensayó como solvente DMF y DMSO, variando la

concentración de polímero y NPs. Se encontró que el mejor solvente para esta síntesis en las condiciones ensayadas fue DMF.

Los productos se analizaron por DLS, y en todas las condiciones se pudo observar la presencia de sólo una población de tamaños de partícula, tanto en intensidad como en volumen, con aceptables polidispersidades como se puede observar a modo de ejemplo en la Figura 10. Se observó que los materiales pueden ser recuperados mediante el uso de un imán (Figura 11a), por lo que el carácter magnético no se ha afectado. Además, son fácilmente dispersables en H₂O MQ en temperaturas por debajo de su LCST (conocida por bibliografía), pero por el contrario a T>LCST los mismo precipitan sin la necesidad de un imán (Fig. 11b), lo que demuestra de manera cualitativa su carácter termosensible.

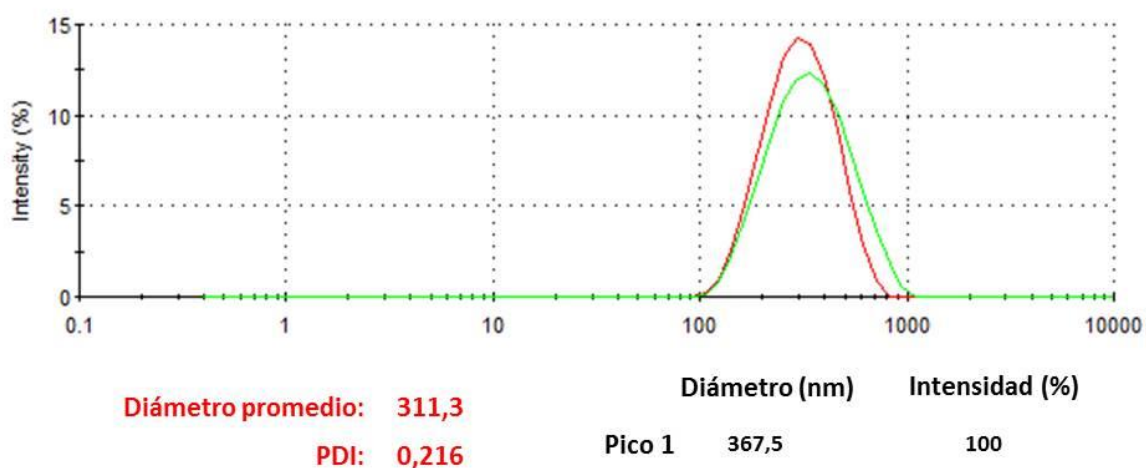


Figura 10. Distribución típica de tamaños observada en las muestras de tMNGs (R1b) sintetizados determinado mediante DLS.

Aún quedan pendientes estudios TEM de las mismas, determinación de su LCST y ensayos de penetración en células, entre otros, como etapa posterior en el marco del proyecto de investigación bilateral, “Diseño de Nuevos Nanocarriers Dendríticos para Aplicaciones Biomédicas” (Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de la República Argentina (MINCYT) y el Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) de Alemania).

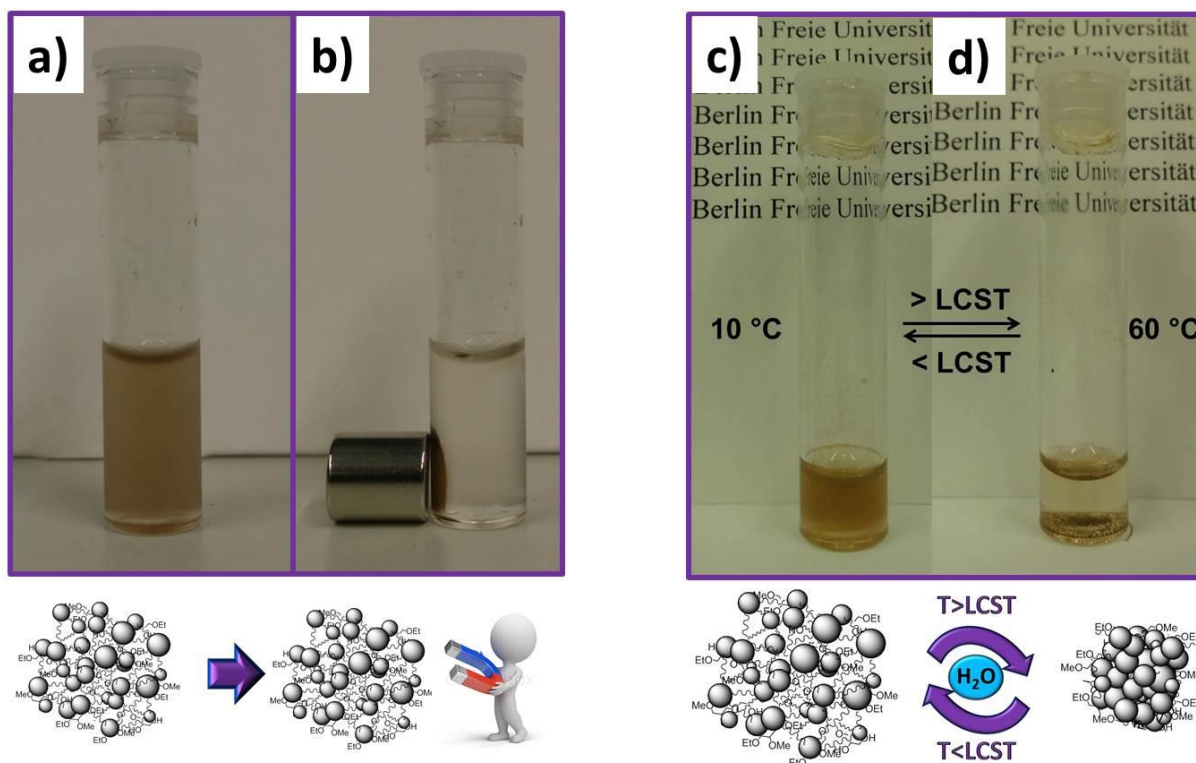


Figura 11. tMNGs (R1b): **a)** dispersados en H₂O MQ a T_{amb}, **b)** atraídos por imán a T_{amb}, **c)** dispersados en H₂O MQ a 10 °C y **d)** precipitados a 60 °C sin la necesidad de un imán.

12.2.4 Síntesis y caracterización de tMNGs Ruta Sintética 2 (19).

La Ruta Sintética 2 se propuso con el fin de observar si poseer los grupos -N₃ en los polímeros y cooct en las MNPs llevaba a los mismos resultados obtenidos con los grupos -N₃ en las MNPs y los cooct en los polímeros, o si al contrario, una de las rutas permitía obtener productos con características más adecuadas, referente a tamaño, polidispersidad, morfología, etc. En este caso las MNPs de Fe₃O₄ (1) fueron funcionalizadas en dos etapas, primero el acoplamiento de GPTMS (14) para la obtención de Fe₃O₄@GPTMS (15), y luego el ataque nucleofílico de NaN₃ al grupo epóxido del GPTMS para la obtención de Fe₃O₄@GPTMS-N₃ (16).

La funcionalización de las MNPs en la R2 se siguió mediante espectroscopia FT-IR en cada uno de sus estadios como muestra la Figura 12. En la misma, se muestran los espectros de Fe₃O₄, GPTMS y Fe₃O₄@GPTMS-N₃, y no se muestra el espectro de Fe₃O₄@GPTMS debido a que es muy parecido al de Fe₃O₄@GPTMS-N₃, teniendo como única diferencia el pico debido al grupo -N₃. El espectro de las MNPs de Fe₃O₄ no se discutirá ya que se lo ha hecho en secciones anteriores y las dos bandas de importancia son la Fe-O (580 cm⁻¹) y tensión OH

(3400 cm^{-1}). En el espectro de GPTMS pueden observarse las siguientes bandas: 3055 cm^{-1} (estiramiento C-H del anillo), $2946\text{-}2838\text{ cm}^{-1}$ (estiramiento C-H sp^3), 1194 cm^{-1} (estiramiento asimétrico del anillo), 1110 cm^{-1} (estiramiento enlaces Si-O / estiramiento C-O-C éter) y 820 cm^{-1} (estiramiento simétrico del anillo / deformación del anillo). En el espectro de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{GPTMS-N}_3$ pueden distinguirse las siguientes bandas: $2940\text{-}2830\text{ cm}^{-1}$ (estiramiento C-H sp^3), 2100 cm^{-1} (grupo -N_3), 1197 cm^{-1} (estiramiento asimétrico del anillo), 1110 cm^{-1} (estiramiento enlaces Fe-O-Si), 1010 cm^{-1} (estiramiento enlace Si-O-Si, producido por la autocondensación de los grupos silanos), aparente disminución o desaparición de la señal a 820 cm^{-1} (estiramiento simétrico del anillo / deformación del anillo), y por último señales a 630 y 580 cm^{-1} estiramiento Fe-O asimétrico y simétrico, que da indicio que en este caso la Fe_3O_4 ha empezado a oxidarse a $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$.

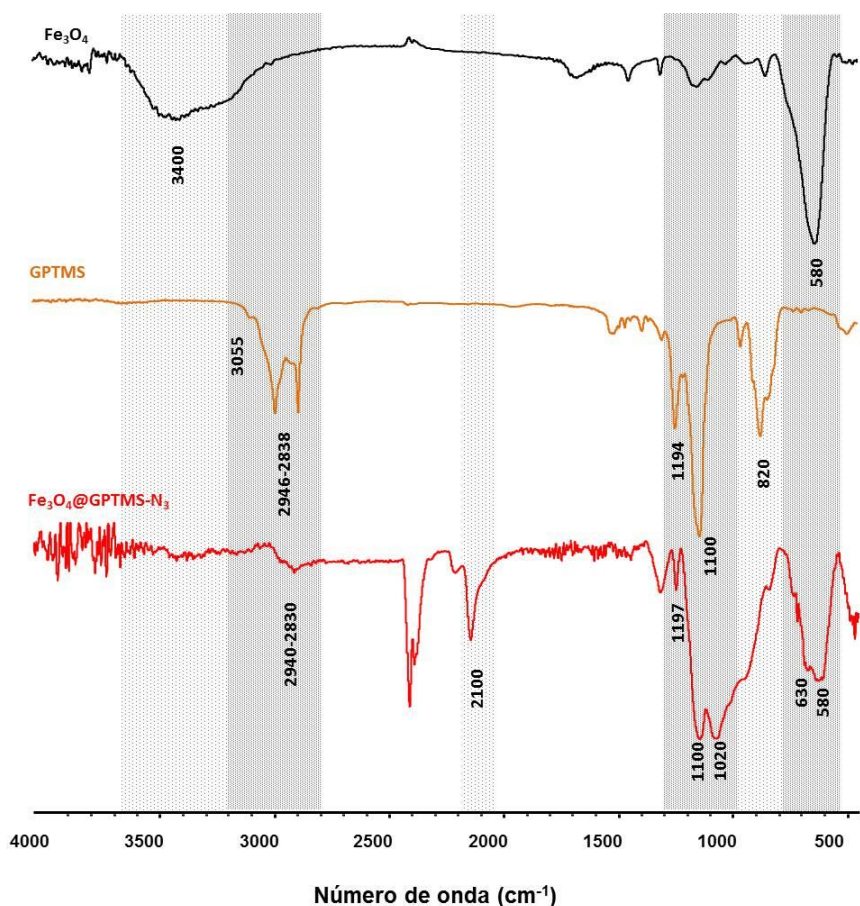


Figura 12. Espectros FT-IR de las MNPs modificadas utilizando la Ruta Sintética 2.

Debido a que todavía pueden observarse señales correspondientes al grupo epóxido del GPTMS, es que se puede inferir que no todos los grupos epóxidos han reaccionado con la

NaN_3 , aunque este remanente de grupos sin reaccionar no tomará parte en la reacción de azida-alquino, puede eventualmente formar parte de entrecruzamientos no deseados.

Del mismo que en el caso anterior, se procedió a caracterizar mediante TGA los tres estadios de la funcionalización de las MNPs con $-\text{N}_3$, como se muestra en la Figura 14. En la Figura 13 se esquematiza el proceso de descomposición térmica de los productos obtenidos.

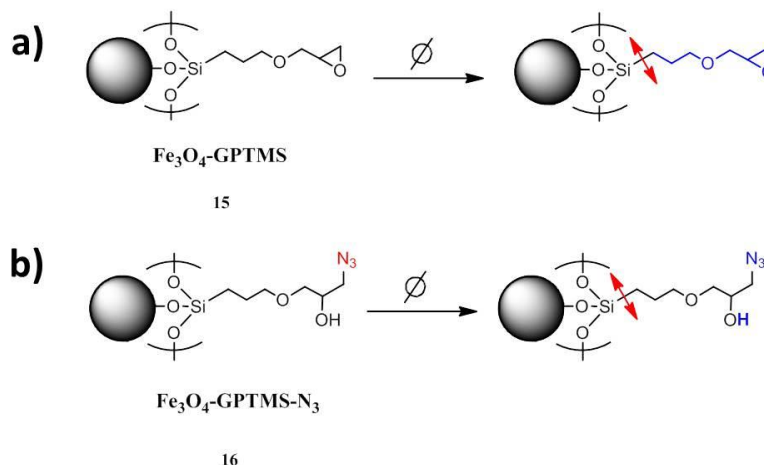


Figura 13. Representación de la degradación térmica asociada al fragmento orgánico de las MNPs modificadas: **a)** con GPTMS, **b)** con GPTMS y $-\text{N}_3$.

En la Tabla 3, se resumen los datos obtenidos a partir de la caracterización TGA de los productos obtenidos. Es evidente tanto en números (Tabla 3) como en la pérdida de masa observada en la Figura 14, que la modificación con GPTMS es casi el mismo valor de la obtenida con APTES (Figura 5, Tabla 1). Esto en principio significa que en condiciones similares y proporciones similares, dos agente silanos con similar dimensiones moleculares son capaces de unirse a las MNPs con la misma facilidad, llevando a una densidad de injerto similar. Sin embargo, los valores obtenidos de densidad de *grafting* para $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{GPTMS}-\text{N}_3$, se puede observar que la reacción de ataque con NaN_3 fue muy eficiente y que posee una cantidad considerable de grupos $-\text{N}_3$ por gramo de producto, exactamente 2,4 veces más que la cantidad de moles de GPTMS por gramo de partícula. Esto puede deberse a reacciones secundarias que no han sido posibles establecer.

Para la síntesis de polímeros con mono y funcionalidad NH_2 , en principio se intentó la aminación del $\text{Br-LPG}_{5\text{kDa}}-\text{OH}$ y del $\text{Br-LPG}_{5\text{kDa}}-\text{OMs}$ con NH_4OH por un lapso de 5 días a T_{amb} , pero luego de ese tiempo no se pudo constatar la presencia de grupos amino ni por RMN ni por FT-IR. Por esto es que se recurrió a la reacción de aminación empleando etilendiamina (EDA), que se conoce que es altamente reactiva y eficiente, aunque también puede generar

entrecruzamientos no deseados. Lamentable mediante RMN y FT-IR no fue posible obtener resultados contundentes acerca de la modificación con EDA. Cuando se realizó el acoplamiento de cooct al polímero modificado con EDA se observó la coloración amarillo intensa característica de esta reacción, por lo que se pudo inferir que la modificación para introducir grupos NH y NH₂ si ocurrió, aunque no nos fue posible determinar en qué grado.

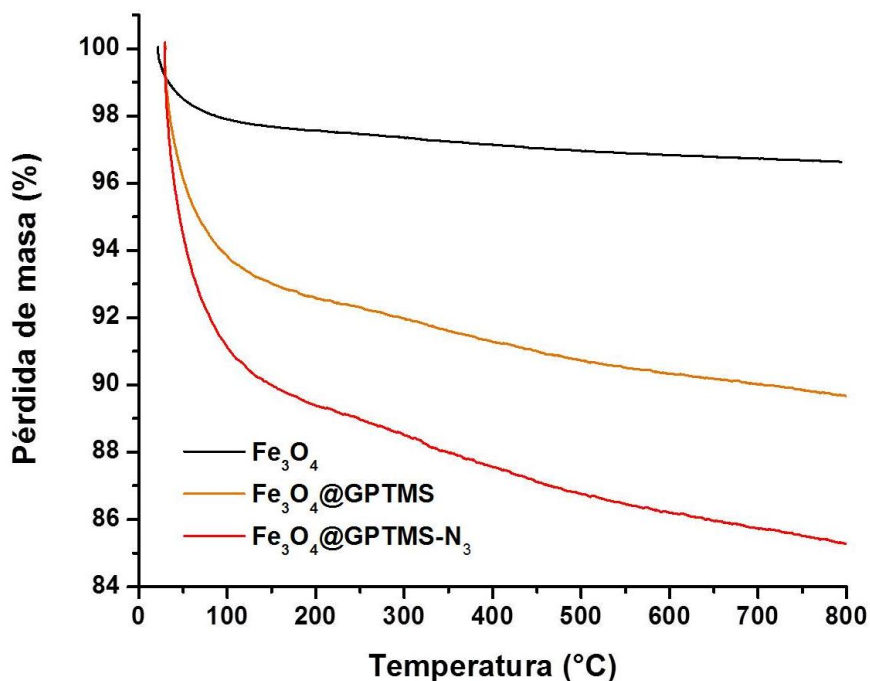


Figura 14. Termogramas de las MNPs modificadas y sin modificar.

Tabla 3. Resultados los estudios TGA realizados sobre las MNPs modificadas y sin modificar (R2).

| Producto | m ₃₀₋₇₃₀ ^a (%) | m _{inicial} ^b (mg) | PM _{deg} ^c (g/mol) | Densidad de grafting (μmol/g) |
|--|---|---|---|----------------------------------|
| Fe ₃ O ₄ | 3,67 | 19,608 | ----- | ----- |
| Fe ₃ O ₄ @GPTMS | 9,40 | 8,274 | 116,6 | 491,4 |
| Fe ₃ O ₄ @GPTMS-N ₃ | 14,48 | 12,534 | 43,0 | 1181,4 |

^a pérdida de masa del material entre 30-730 °C; ^b masa inicial de muestra empleada para efectuar el estudio TGA; ^c peso molecular de la especie degradada térmicamente.

Una vez sintetizados los dos precursores de los nanogeles (Fe₃O₄@GPTMS-N₃ (**16**) y cooct-LPG_{5kDa}-cooct (**18**)), se procedió a sintetizar los tMNGs utilizando la metodología de nanoprecipitación, y las condiciones que demostraron ser las más apropiadas para la síntesis

de sus análogos vía la R1b. Se probaron diferentes condiciones experimentales, variando la concentración de polímero y NPs. Se observó que al finalizar las reacciones de síntesis de tMNGs, las MNPs se encontraban precipitadas en el fondo del vial de reacción, con un aspecto de ser grandes agregados. Cuando se intentó redispersar el producto, se observó que los mismos lo hacen con cierta facilidad, pero se mantienen en dispersión coloidal por no más de 5 min, y en consecuencia precipitan a T_{amb} .

Los productos se analizaron por DLS, y en todas las condiciones se pudo observar la presencia de dos o tres poblaciones de tamaños de partícula, con polidispersidades y tamaños de partículas muy grandes. Una de las causas para estos resultados es que la reacción con EDA haya generado ya entrecruzamiento entre las cadenas de polímero, y que por ende los productos sintetizados en cuestión sean de morfologías indefinidas y PM demasiado grandes para mantenerse en dispersión. Otra causa puede ser que la dispersabilidad de $Fe_3O_4@APTES-cooct$ y de $Fe_3O_4@GPTMS-N_3$ no sea la misma, y por ende la síntesis se vea afectada por esto. Esta última explicación parece probable, debido que cuando se preparaban las dispersiones de $Fe_3O_4@GPTMS-N_3$ para las reacciones se podía notar que no eran tan dispersables como $Fe_3O_4@APTES-cooct$. Por estas razones, es que esta vía sintética fue descartada para la obtención de tMNGs.

CONCLUSIONES FINALES DE LA PARTE V

Se sintetizaron MNPs de Fe_3O_4 de aproximadamente 11 nm de diámetro, y se las modificó convenientemente para obtener funcionalidades superficiales alquino o azida. Por otro lado, se sintetizaron heteropolímeros lineales termosensibles derivados de poliglicerol y se los modificó para obtener funcionalidad terminal (mono y bi) alquino o azida.

Se logró la síntesis de tMNPs y tMNGs basados en MNPs de Fe_3O_4 y polímeros lineales derivados de poliglicerol a través de la metodología de *grafting to*, utilizando la reacción de *click chemistry* (Huisgen) azida-alquino, libre de cobre y promovida por tensión anular. Se plantearon dos rutas sintéticas para la obtención de dichos productos. Se demostró que el poseer los grupos ciclooctino en la superficie de las MNPs y los grupos azida en los terminales de los polímeros es el camino sintético que ofrece los mejores resultados en lo que a término de tamaños de partículas y polidispersidad de los mismos se refiere.

Se obtuvo también un gel macroscópico, el cual demostró que la unión de las MNPs@cooct a $\text{N}_3\text{-LPG-N}_3$ se llevó a cabo exitosamente. El gel fue capaz de encapsular un colorante y liberarlo sólo en condiciones de $T > \text{LCST}$. Se demostró así su estructura tridimensional (gel) y su carácter termosensible.

Este proyecto de investigación se enmarcó en un proyecto de colaboración dirigido por la Dra. Miriam Strumia y el Dr. Marcelo Calderón de la Universidad Libre de Berlín, donde fue desarrollado en un período de tiempo de 90 días. El mismo se trató de un proyecto ambicioso, no sólo por el tiempo que se contaba para realizarlo, sino ya que no se encuentran antecedentes de la utilización de MNPs como agentes entrecruzantes en la síntesis de nanogeles. Sólo hay unos pocos antecedentes de su utilización en la formación de geles, aunque en ninguno de ellos se utiliza la reacción alquino-azida libre de cobre. Esta reacción presenta una gran ventaja con respecto a su análoga con el metal, debido a que no existe la posibilidad de contaminación de los productos con cobre, y que no se necesita más que un medio de reacción y los dos sustratos que reaccionarán. En etapas posteriores del proyecto se realizarán más estudios de caracterización y aplicación de los productos obtenidos.

REFERENCIAS DE LA PARTE V

- (1) Moghimi, S. M.; Hunter, A. C.; Murray, J. C. *FASEB J.* **2005**, *19*, 311.
- (2) Saville, S. L.; Qi, B.; Baker, J.; Stone, R.; Camley, R. E.; Livesey, K. L.; Ye, L.; Crawford, T. M.; Thompson Mefford, O. J. *Colloid Interface Sci.* **2014**, *424*, 141.
- (3) Fu, X.; Liu, J.; He, X. *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* **2014**, *453*, 101.
- (4) Eamegdool, S. S.; Weible, M. W.; Pham, B. T. T.; Hawkett, B. S.; Grieve, S. M.; Chan-Ling, T. *Biomaterials* **2014**, *35*, 5549.
- (5) Khandare, J.; Calderon, M.; Dagia, N. M.; Haag, R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2824.
- (6) Chacko, R. T.; Ventura, J.; Zhuang, J.; Thayumanavan, S. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2012**, *64*, 836.
- (7) Kabanov, A. V.; Vinogradov, S. V. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2009**, *48*, 5418.
- (8) Matsumura, Y.; Maeda, H. *Cancer Res.* **1986**, *46*, 6387.
- (9) Jang, S.; Wientjes, M. G.; Lu, D.; Au, J.-S. *Pharm. Res.* **2003**, *20*, 1337.
- (10) Tanaka, T. *Phys. Rev. Lett.* **1978**, *40*, 820.
- (11) Wang, Q.; Xu, H.; Yang, X.; Yang, Y. *Int. J. Pharm.* **2008**, *361*, 189.
- (12) Niidome, T.; Shiotani, A.; Mori, T.; Katayama, Y. *J. Control. Release* **2010**, *148*, e65.
- (13) Gota, C.; Okabe, K.; Funatsu, T.; Harada, Y.; Uchiyama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2766.
- (14) Oh, J. K.; Bencherif, S. A.; Matyjaszewski, K. *Polymer (Guildf)*. **2009**, *50*, 4407.
- (15) Sisson, A. L.; Steinhilber, D.; Rossow, T.; Welker, P.; Licha, K.; Haag, R. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2009**, *48*, 7540.
- (16) Peppas, N. A.; Hilt, J. Z.; Khademhosseini, A.; Langer, R. *Adv. Mater.* **2006**, *18*, 1345.
- (17) Rolland, J. P.; Maynor, B. W.; Euliss, L. E.; Exner, A. E.; Denison, G. M.; DeSimone, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10096.
- (18) Capek, I. *Adv. Colloid Interface Sci.* **2010**, *156*, 35.
- (19) Gao, J.; Frisken, B. J. *Langmuir* **2003**, *19*, 5212.
- (20) Hu, X.; Tong, Z.; Lyon, L. A. *Langmuir* **2011**, *27*, 4142.

- (21) Cuggino, J. C.; Alvarez I., C. I.; Strumia, M. C.; Welker, P.; Licha, K.; Steinhilber, D.; Mutihac, R.-C.; Calderon, M. *Soft Matter* **2011**, *7*, 11259.
- (22) Fessi, H.; Puisieux, F.; Devissaguet, J. P.; Ammoury, N.; Benita, S. *Int. J. Pharm.* **1989**, *55*, R1.
- (23) Lepeltier, E.; Bourgaux, C.; Couvreur, P. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2013**, *In Press C*.
- (24) Steinhilber, D.; Witting, M.; Zhang, X.; Staegemann, M.; Paulus, F.; Friess, W.; Kuchler, S.; Haag, R. *J. Control. Release* **2013**, *169*, 289.
- (25) Giubudagian, M. Glycerol Based Thermo-Responsive Nanogels - Master Thesis, Freie University of Berlin, 2013, p. 93.
- (26) Socoliuc, V.; Vékás, L.; Turcu, R. *Soft Matter* **2013**, *9*, 3098.
- (27) Bianco, A.; Calderone, M.; Cacciotti, I. *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.* **2013**, *33*, 1067.
- (28) Chan, R. T. H.; Marçal, H.; Ahmed, T.; Russell, R. A.; Holden, P. J.; Foster, L. J. R. *Polym. Int.* **2013**, *62*, 884.
- (29) Sayuri Aoki, Aya Koide, S.; Imabayashi, and M. W. *Chem. Lett.* **2002**, *31*, 1128.
- (30) Agard, N. J.; Prescher, J. a; Bertozzi, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15046.
- (31) Fischer, W.; Calderón, M.; Schulz, A.; Andreou, I.; Weber, M.; Haag, R. *Bioconjug. Chem.* **2010**, *21*, 1744.
- (32) Cappelletti, A. L.; Paez, J. I.; Strumia, M. C. Modificación Química Superficial de Nanopartículas Magnéticas - Informe de Practicanato Profesional de la Licenciatura en Química, FCQ - UNC, Universidad Nacional de Córdoba, 2008.
- (33) Can, K.; Ozmen, M.; Ersoz, M. *Colloids Surf. B. Biointerfaces* **2009**, *71*, 154.
- (34) Dommerholt, J.; Schmidt, S.; Temming, R.; Hendriks, L. J. a; Rutjes, F. P. J. T.; van Hest, J. C. M.; Lefeber, D. J.; Friedl, P.; van Delft, F. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2010**, *49*, 9422.
- (35) Gervais, M.; Brocas, A.-L.; Cendejas, G.; Deffieux, A.; Carlotti, S. *Macromolecules* **2010**, *43*, 1778.
- (36) Frickel, N.; Messing, R.; Gelbrich, T.; Schmidt, A. M.; Current, G. *Langmuir* **2010**, *26*, 2839.
- (37) Flesch, C.; Delaite, C.; Dumas, P.; Bourgeat-Lami, E.; Duguet, E. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **2004**, *42*, 6011.

- (38) Paez, J. I. Moléculas dendríticas funcionales aplicadas a la síntesis de nanoestructuras híbridas orgánico-inorgánicas., Universidad Nacional de Córdoba - Argentina, 2011.
- (39) Abboud, M.; Turner, M.; Fontanilleb, M.; Cedex, F.-T. *J. Mater. Chem.* **1997**, *7*, 1527.
- (40) Bartholome, C.; Beyou, E.; Bourgeat-Lami, E.; Chaumont, P.; Lefebvre, F.; Zydowicz, N. *Macromolecules* **2005**, *38*, 1099.
- (41) Panella, B.; Vargas, A.; Ferri, D.; Baiker, A. *Chem. Mater.* **2009**, *21*, 4316.
- (42) Huisgens, R. *Proc. Chem. Soc.* **1961**, 357.

Parte VI



CONSIDERACIONES FINALES

CONCLUSIONES GENERALES DE ESTE TRABAJO DE TESIS

Considerando los Objetivos planteados al inicio de esta tesis doctoral, se puede apreciar que el desarrollo de la misma se basó en las siguientes etapas: la síntesis y caracterización de nanopartículas magnéticas de Fe_3O_4 y su modificación química superficial hacia la obtención de nuevos nanocatalizadores magnéticos *core-shell* basados en Fe_3O_4 y Pd, nanopartículas magnéticas termosensibles (tMNPs) y nanogeles magnéticos termosensibles (tMNGs). Sobre la base de estos aspectos, a continuación se detallan las conclusiones obtenidas para cada sistema híbrido orgánico/inorgánico en particular.

Por un lado, se logró experiencia y criterio en la síntesis de nanopartículas magnéticas de óxidos de hierro. En primer lugar, se obtuvieron MNPs de Fe_3O_4 puras, de alta cristalinidad, morfología romboidal y de un tamaño de partícula promedio de $(10,6 \pm 0,2)$ nm mediante la metodología sintética de co-precipitación. En segundo lugar, se reprodujo la metodología de descomposición térmica de $\text{Fe}(\text{Acac})_3$ en medio orgánico, obteniéndose partículas de Fe_3O_4 puras y de alta cristalinidad. Finalmente, se propuso una nueva metodología en la que se reemplazó el $\text{Fe}(\text{Acac})_3$ por el complejo Fe-Urea para realizar su descomposición térmica en medio orgánico. Al tratarse del primer reporte del reemplazo del $\text{Fe}(\text{Acac})_3$, las MNPs obtenidas fueron exhaustivamente caracterizadas, determinando que las mismas se trataban de Fe_3O_4 pura, con alta cristalinidad, morfología del tipo esférica, comportamiento superparamagnético con una temperatura de bloqueo de 70 K, y de un tamaño de partícula promedio de $(6,0 \pm 0,1)$ nm. También, se determinó que las MNPs de Fe_3O_4 obtenidas por este método (lo cual es extrapolable a todas las MNPs de Fe_3O_4) se oxidan completamente a $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ después de 14 días, manteniendo su carácter magnético.

Por otro lado, se logró sintetizar nanopartículas superparamagnéticas de estructura *core-shell* involucrando un núcleo superparamagnético de Fe_3O_4 , una coraza catalíticamente activa de Pd^0 y estabilizadas por OA. Las mismas fueron exhaustivamente caracterizadas por diversas técnicas, encontrándose que están formadas por un 2,7 % de H_2O fisi-adsorbida, 16,5 % de OA, 60,2 % de Fe_3O_4 y 20,6 % de Pd. Se logró demostrar la presencia de una coraza uniforme y bien definida de Pd, la cual actúa protegiendo al núcleo de magnetita de la oxidación a magemita por un periodo de tiempo de al menos 1 mes. En segundo lugar, se demostró que la OA cumple un rol fundamental en el proceso de descomposición del

Pd(Acac)₂ para obtener una coraza pura de Pd⁰. Al reemplazarse la OA por otros ligandos (en este caso NPh₃, PPh₃ y AsPh₃) se observó la formación de fases indeseadas como PdO, entre otras no identificadas. En tercer lugar, se demostró que los catalizadores aquí sintetizados (Fe₃O₄@Pd-L) son activos en reacciones de Heck-Mizoroki, Suzuki-Miyaura y Sonogashira-Hagihara, mostrando una buena actividad, con la gran ventaja general que se refiere a la posibilidad de recuperar el catalizador mediante un imán, y de poderlo reutilizar, abaratando costos, y contaminando menos. Además, en el caso de las reacciones de Sonogashira-Hagihara se observó un rendimiento pobre (40%) pero sin la utilización de co-catalizadores de Cu, esto sumado al hecho de poder reutilizar el catalizador implica una gran ventaja frente a otros catalizadores.

Asimismo, se utilizó MNPs comerciales de γ -Fe₂O₃ con un polímero termosensible (PNIPAm) en orden de obtener materiales híbridos donde se observe una sinergia entre las propiedades magnéticas del núcleo y su coraza polimérica. Las tMNPs obtenidas mostraron poseer una alta estabilidad coloidal en dispersión acuosa, manteniendo intactas las propiedades magnéticas macroscópicas inherentes al núcleo de magnetita. Además, las mismas presentan una LCST de 32,5 – 33 °C, lo cual se condice con las LCST determinada para PNIPAm. Finalmente, se pudo constatar la presencia de agregados tanto por debajo como por encima de la LCST, observándose que los mismos son más frecuentes y de mayor tamaño cuando el sistema se encuentra por encima de la LCST.

Además, se logró la síntesis de tMNPs (MNPs funcionalizadas y polímeros monofuncionales) y tMNGs (MNPs funcionalizadas y polímeros bifuncionales), utilizando para esto MNPs de Fe₃O₄ y polímeros termosensibles lineales derivados de poliglicerol (LPGs), a través de la metodología de *grafting-to*, haciendo uso de la reacción de click chemistry alquino-azida libre de cobre y promovida por tensión anular. Se demostró que el poseer los grupos ciclooctino en la superficie de las MNPs y los grupos azida en los terminales de los polímeros es el camino sintético que ofrece los mejores resultados en lo que a término de tamaños de partículas y polidispersidad de los mismos se refiere. Se obtuvo también un gel macroscópico, el cual demostró que la unión de las MNPs@cooct a N₃-LPG-N₃ se llevó a cabo exitosamente. El gel fue capaz de encapsular un colorante y liberarlo sólo en condiciones de T > LCST. Se demostró así su estructura tridimensional y su carácter termosensible.

Por último, cabe destacar que el desarrollo de este trabajo de Tesis Doctoral planteó un desafío interdisciplinario muy importante. El trabajo aquí presentado es el resultado de una estrecha colaboración entre el Grupo de Polímeros del Departamento de Química Orgánica (FCQ, UNC) bajo la dirección de la Dra. Strumia y otros investigadores pertenecientes a distintos laboratorios de reconocida trayectoria: el grupo de Química del estado sólido del Departamento de Físicoquímica (FCQ, UNC) bajo la dirección del Dr. Carbonio; el grupo de catálisis del Departamento de Química Orgánica (FCQ, UNC) bajo la dirección de la Dra. Martín, el grupo de polímeros hiperramificados y dendrímeros de la Freie Universität Berlin (Alemania) bajo la dirección del Dr. Calderón y tres investigadores del Centro atómico Bariloche (Dr. Rodolfo Sánchez, Dr. Horacio Troiani y Dr. Martín Saleta).

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Los resultados obtenidos en esta Tesis Doctoral han sido parcialmente publicados en los siguientes artículos:

- ***Synthesis and Characterization of Thermo-sensitive Magnetic Maghemite Nanoparticles***, Ariel L. Cappelletti, Julieta I. Paez and Miriam C. Strumia, *ARKIVOC*, vii (2011), 426-438. ISSN: 1551-7004 (printed ed.), 1551-7012/1424-6376 (online ed.).

- ***Synthesis, characterization and nanocatalysis application of core-shell superparamagnetic nanoparticles of Fe₃O₄@Pd***, Ariel L. Cappelletti, Paula M. Uberman, Horacio Troiani, Martin Saleta, Rodolfo Sánchez, Sandra E. Martín, Raul E. Carbonio and Miriam C. Strumia. *Chemistry – A European Journal* **Enviado**.

Asimismo, dos trabajos adicionales se encuentra en etapa de redacción, sobre la aplicación de nanocatálisis de SPNPs core-shell de Fe₃O₄@Pd en reacciones de Suzuki-Miyaura, Heck-Mizoroki y Sonogashira-Hagihara y su reciclabilidad, y sobre la obtención de tMNPs y tMNGs a través de la metodología grafting-to y utilizando las MNPs como agentes de entrecruzamiento.

Presentaciones a Congresos:

Nacionales

- ✚ ***Funcionalización “grafting to” de nanoparticulas magnéticas de óxido de hierro con un polímero de PMMA-b-PCL***, Ariel L. Cappelletti, Julieta I. Paez, Iñaki Mondragón, Miriam C. Strumia, AQA 2008: XXVII Congreso Argentino de Química, San Miguel de Tucumán, Argentina. Póster – ACEPTADO. (17/09/08 – 19/09/08)

- ✚ ***Estudio comparativo de la síntesis de CrO₂ ferromagnético a través de diferentes vías: obtención de polvo policristalino y nanopartículas***, Ariel L. Cappelletti, Mauricio J. Prieto, Elisa V. Pannunzio Miner, Raúl E. Carbonio, aaiFQ 2009: XVI Congreso Argentino de Físicoquímica y Química Inorgánica, Salta, Argentina. Póster – ACEPTADO. (18/05/09 – 21/05/09)

- ✚ **Funcionalización “grafting from” de nanopartículas magnéticas de óxido de hierro con poli(NIPA)**, Ariel L. Cappelletti, Miriam C. Strumia, XVII SINAQO: XVII Simposio Nacional de Química Orgánica, Mendoza, Argentina. Póster – ACEPTADO. (15/11/09 – 18/11/09)
- ✚ **Funcionalización “grafting from” de nanopartículas magnéticas de γ - Fe_2O_3 con poli(N-isopropilacrilamida)**, Ariel L. Cappelletti, Miriam C. Strumia, Tercer JIM: Tercer Encuentro de Jóvenes Investigadores en Ciencia y Tecnología de los Materiales, Concepción del Uruguay, Entre Ríos, Argentina. Póster – ACEPTADO. (12/08/10 – 13/08/10)
- ✚ **Síntesis y Caracterización de Nanopartículas Magnéticas Tipo Core-Shell y su Aplicación en Reacciones de Suzuki**, Paula M. Uberman, Ariel L. Cappelletti, Miriam C. Strumia, Sandra E. Martín, SINAQO 2011: XVIII Simposio Nacional de Química Orgánica, Villa Carlos Paz, Córdoba, Argentina. Póster – ACEPTADO. (13/11/11 – 16/11/11)
- ✚ **Síntesis y Caracterización de Nanopartículas Magnéticas Termo-Sensibles**, Ariel L. Cappelletti, Miriam C. Strumia, SAP 2011: IX Simposio Argentino de Polímeros, Bahía Blanca, Argentina. Póster – ACEPTADO. (15/11/11 – 18/11/11)
- ✚ **Síntesis, caracterización y aplicación en nanocatálisis, de nanopartículas superparamagnéticas core-shell de $\text{Fe}_3\text{O}_4@Pd$** , Ariel L. Cappelletti, Paula M. Uberman, Catalina Biglione, Sandra E. Martín, Raúl E. Carbonio y Miriam C. Strumia, NanoCórdoba 2012, Va. Carlos Paz, Córdoba, Argentina. Exposición Oral – ACEPTADO. (01/10/12 – 03/10/12)
- ✚ **Síntesis y caracterización de nanopartículas magnéticas tipo core-shell y su aplicación en reacciones de Heck, Suzuki y Sonogashira**. Catalina Biglione, Ariel L. Cappelletti, Paula M. Uberman, Sandra E. Martín, Raúl E. Carbonio y Miriam C. Strumia, 13^{er} Congreso Internacional de Ciencia y Tecnología de Metalurgia y Materiales, Puerto Iguazú, Argentina. Exposición Oral – ACEPTADO. (20/08/13 – 23/08/13)

Internacionales

- ✚ **Synthesis and Characterization of Dendritic Molecule-Coated Magnetic Maghemite (γ - Fe_2O_3) Nanoparticles**, Julieta I. Paez, Ariel L. Cappelletti, Ana M. Baruzzi, Verónica Brunetti, Miriam C. Strumia, POLYCHAR 17, Rouen, Francia - ACEPTADO. (20/04/09 – 24/04/09)
- ✚ **Funcionalización “grafting to” de nanopartículas magnéticas de óxidos de hierro (γ - Fe_2O_3 y Fe_3O_4): Síntesis, Caracterización y Comparación**, Ariel L. Cappelletti, Julieta I.

Paez, Iñaki Mondragón, Miriam C. Strumia, ARCHIPOL 2009: V Simposio Argentino-Chileno de Polímeros, Los Cocos, Córdoba, Argentina. Póster – ACEPTADO. **(18/10/09 – 21/10/09)**

✚ ***Modification and Characterization of Magnetic Maghemite Nanoparticles with Dendritic Molecules***, Julieta I. Paez, Ariel L. Cappelletti, Verónica Brunetti, Miriam C. Strumia, ARCHIPOL 2009: V Simposio Argentino-Chileno de Polímeros, Los Cocos, Córdoba, Argentina. Póster – ACEPTADO. **(18/10/09 – 21/10/09)**

✚ ***Hybrid brushes nanoparticles: synthesis and properties***, Julieta I. Paez, Ariel L. Cappelletti, Miriam C. Strumia, EPF 2011: European Polymer Congress 2011, XII Congress of the Specialized Group of Polymers, Granada, España. Exposición Oral – ACEPTADO. **(26/06/11 – 01/07/11)**

CURSOS REALIZADOS DURANTE LA TESIS DOCTORAL

- ✚ Curso de postgrado de formación específica: “AVANCES EN SÍNTESIS ORGÁNICA II (NUEVOS MATERIALES MACRO Y NANOMOLECULARES)”, 29/06 – 03/07 de 2009, dictado por la Dra. Miriam C. Strumia y la Dra. Cecilia Alvarez Igarzabal, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Calificación: 10 (Diez).
- ✚ Curso de postgrado de formación específica: “TÉCNICAS CON LUZ SINCROTRÓN (APLICACIONES EN NANOMATERIALES)”, 26/10 – 06/11 de 2009, dictado por los Dres. Aldo Craievich, Diego Lamas, Félix G. Requejo, Instituto Balseiro, San Carlos de Bariloche. Calificación: 9 (Nueve).
- ✚ Asistencia curso de postgrado: “EULASUR SUMMER SCHOOL (*PROPERTIES AND APPLICATIONS OF NANOMATERIALS*)”, Network in Advanced Materials and Nanomaterials of industrial interest between Europe and Latin American Countries of MERCOSUR (Argentina-Brazil-Uruguay), 3/10 – 8/10 de 2010, bajo la dirección del Dr. Carlos Balseiro, San Carlos de Bariloche, Argentina.
- ✚ Curso de postgrado de formación específica: “ESCUELA DE NANOMAGNETISMO”, 06/12 – 10/12 de 2010, dictado por los Dres. Marcelo Knobel, Kleber Pirota, entre otros, Campinas, São Paulo, Brasil. Calificación: Calificación: 10 (Diez).
- ✚ Curso de postgrado de formación específica: “NUEVOS PARADIGMAS EN APLICACIONES BIOMÉDICAS DE MATERIALES POLIMÉRICOS POLIFUNCIONALIZADOS”, 12/12 – 14/12 de 2011, dictado por los Prof. Dra. Miriam C. Strumia, Dr. Marcelo Calderón, y la Dra. Cecilia Alvarez Igarzábal, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Calificación: 10 (Diez).

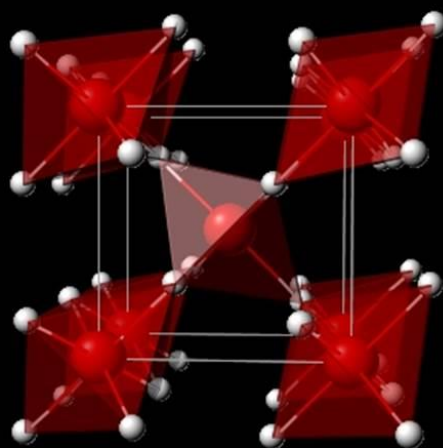
PROYECCIONES

Algunos de los nanomateriales obtenidos en esta Tesis Doctoral podrían seguir siendo objeto de futuros estudios. Se espera continuar el estudio de los siguientes productos, enfocándonos mayormente en su aplicación.

- ✚ Nanocatalizadores de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Pd}$ (Parte III): Los mismos mostraron buenas actividades en tres reacciones de acoplamiento para formar enlaces C-C. En un futuro estudio sería importante establecer cómo se ve afectado el nanocatalizador después de cada ciclo, estableciendo si existe pérdida de Pd, si ocurre agregación de las partículas, si los agentes ligando se descomponen, etc.
- ✚ tMNPs y tMNGs de Fe_3O_4 y LPG (Parte V): En un futuro estudio sería importante establecer si dichos productos penetran en células, como se distribuyen, si poseen algún tipo de acumulación ya sea por efecto EPR u otro, y si es posible la liberación de un fármaco o colorante mediante un cambio en la temperatura. También sería importante determinar con qué facilidad y durante cuánto tiempo estos materiales deben estar sometidos a un campo magnético alternante de alta frecuencia para desarrollar un aumento en la temperatura, como también, si éste efecto es suficiente para inducir una transición de fase de su fracción termosensible y así liberar fármacos o colorantes.

ANEXO I

INTRODUCCIÓN A LA DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE POLVOS



INTRODUCCIÓN A LA DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE POLVOS

DIFRACCIÓN DE RAYOS X Y LEY DE BRAGG

Los rayos X son radiación electromagnética de elevada energía y con una longitud de onda de aproximadamente de 1 Å. Estos son producidos cuando partículas cargadas de alta energía colisionan con la materia. Cuando los rayos X interactúan con la materia sólida la radiación se dispersa y dada cierta condición se produce interferencia. Los rayos X interactúan con las nubes electrónicas de los átomos de una red cristalina. Los cristales, con su estructura regularmente repetida en el espacio, deben ser capaces de difractar un haz de rayos X que tenga una longitud de onda similar a la separación interatómica, como lo son los rayos X. Tres tipos de radiación son utilizadas para estudios de difracción de cristales: Rayos X, electrones y neutrones. Una aproximación que se utiliza para el tratamiento de la difracción por cristales, es la aproximación de Bragg. Esta aproximación considera a los cristales como formados por capas o planos que actúan como espejos semitransparentes. Así surge la ley de Bragg, que puede ser escrita como:

$$n\lambda = 2d \operatorname{sen}\theta \quad (\text{EC. AI-1})$$

Algunos de los rayos X son reflejados en un plano con un ángulo de reflexión igual al ángulo de incidencia, pero el resto de los rayos son reflejados por planos subsiguientes, esta situación se ilustra esquemáticamente en la Figura AI-1. La distancia entre dos planos paralelos adyacentes es el espacio interplanar d . Ángulos de incidencias distintos de aquellos que satisfacen esta condición interfieren destructivamente y no hay reflexión.¹

No obstante la sencillez de esta aproximación, debe recordarse que la difracción ocurre como resultado de la interacción entre los rayos X y los átomos. Además los átomos no reflejan a los rayos X, sino que los dispersan o los difractan en todas direcciones.

Cuando la ley de Bragg se satisface, el haz reflejado se encuentra en fase e interfiere constructivamente. Cuando se tienen ángulos de incidencia diferentes del ángulo de Bragg, las ondas difractadas están fuera de fase y ocurre una interacción destructiva o cancelación. En cristales reales, que contienen miles de planos, la ley de Bragg impone una condición en los ángulos en los cuales se observa una reflexión. Si el ángulo de incidencia es unas décimas

de grado diferente que el ángulo de Bragg ocurre una cancelación completa del haz y por ende no se observa reflexión alguna. En algunos casos, sobre todo en cristales simples, los planos se corresponden con capas de átomos, pero en la mayoría de los casos esto no ocurre. Así, la difracción ocurre como resultado de la interacción de los rayos X con los átomos, pero los átomos no reflejan esta radiación sino que la dispersan o la difractan en todas las direcciones.²

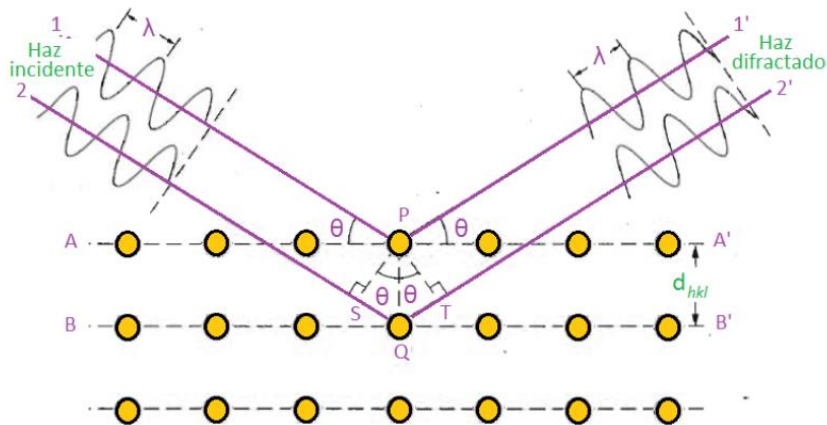


Figura AI-1. Difracción de rayos X según la ley de Bragg. Las esferas naranjas representan los átomos o iones de la red.³

Los cristales son considerados como generados por un arreglo regular de átomos en tres dimensiones; este arreglo puede ser representado por una unidad repetitiva llamada celda unidad. Esta celda unidad está definida como la menor unidad repetida en todo el espacio que muestra la simetría total del cristal. Esta celda unidad está caracterizada por 3 lados (a , b y c) y tres ángulos: γ (entre los lados a y b), β (entre los lados a y c) y α (entre los lados b y c). De acuerdo a las relaciones que presenten estos parámetros de la celda unidad se pueden distinguir siete sistemas cristalinos independientes entre sí: cúbico, tetragonal, ortorrómbico, hexagonal, trigonal, monoclinico y triclinico. Cada uno de estos sistemas cristalinos está representado por la ausencia o presencia de elementos de simetría en su estructura.²

Los planos cristalinos, que son un concepto introducido por la ley de Bragg, están definidos puramente por el arreglo y las dimensiones de la celda unidad. Los planos cristalinos son enteramente imaginarios y simplemente proveen una referencia a la cual se refieren los átomos en una estructura cristalina. En tres dimensiones los planos cristalinos están separados por una distancia denominada espaciamento interplanar d . Estos planos

crystalinos están representados por 3 números, conocidos como índices de Miller (h k l). Para un sistema ortogonal (es decir $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$) el espaciamiento interplanar está dado por:

$$\frac{1}{d^2} = \frac{h^2}{a^2} + \frac{k^2}{b^2} + \frac{l^2}{c^2} \quad \text{(EC. AI-2)}$$

La ecuación se simplifica para cristales tetragonales en donde $a = b$, y aún más para sistemas cúbicos en los cuales $a = b = c$. Así, para cristales cúbicos se tiene que:

$$\frac{1}{d^2} = \frac{h^2 + k^2 + l^2}{a^2} \quad \text{(EC. AI-3)}$$

Para cristales monoclinicos y en especial triclinicos las fórmulas de espaciamiento interplanar son mucho más complicadas debido a que cada ángulo, que no es igual a un ángulo recto, se convierte en una variable más.

Ahora bien, esencialmente cada familia de planos debe difractar los rayos X, pero en muchos casos la intensidad resultante es cero. Estas reflexiones ausentes pueden ser clasificadas en dos grupos: aquellas que están ausentes por algún tipo de característica especial en la estructura y aquellas ausentes debido a la presencia de elementos de simetría o al tipo de retículo presente en la estructura. Estas últimas son conocidas como ausencias sistemáticas. Las ausencias sistemáticas aparecen tanto si la red no es primitiva como si existen elementos de simetría espacial y son características de cada grupo espacial.

En consecuencia, a partir de los valores de d determinados para un dado patrón de difracción, pueden determinarse los parámetros de red y el sistema cristalino que conforman el material.

En este trabajo se emplea la técnica de difracción de rayos X para realizar la identificación y la caracterización estructural de los nuevos compuestos resultantes de las síntesis. Ambos análisis se pueden llevar a cabo empleando el programa FullProf,⁴ y las bases de datos Powder Diffraction File (PDF) e Inorganic Crystal Structure Data (ICSD).^{5,6}

DIFRACCIÓN DE POLVOS DE RAYOS X

La técnica de difracción de rayos X de polvos consiste en que un haz monocromático de rayos X incide sobre la superficie plana de una muestra de polvos finamente divididos, la que contiene, al menos idealmente, cristalitos distribuidos aleatoriamente en todas las orientaciones posibles. En consecuencia todos los diferentes planos cristalinos están presentes y siempre hay varios de ellos en condición de difracción de acuerdo con la ley de Bragg.

La difracción de rayos X de polvos es la técnica por excelencia para determinar la presencia de fases cristalinas en un material, ya que cada compuesto particular da un patrón de difracción característico, el que, consiste en una serie picos de difracción para ángulos (2θ) específicos, y con determinadas intensidades de difracción propias, registrándose entonces la intensidad del haz difractado en función del ángulo de difracción, 2θ . Esto significa que una mezcla de fases cristalinas puede resolverse, puede establecerse la presencia de cada una de ellas, mediante la correcta asignación de los picos de difracción de cada uno de los patrones que componen el patrón total medido. Esto se realiza mediante la comparación con patrones de difracción informados contenidos en bases de datos apropiadas.

El primer interrogante: el seguimiento del proceso sintético, encuentra solución en esta técnica porque cada material cristalino tiene su propio patrón de difracción de polvos característico, y, de hecho, este método ha sido llamado método de la huella digital de polvos. Los dos factores primordiales que determinan el patrón de difracción son a) tamaño y forma de la celda unidad del material, y b) el número atómico y la posición de los diferentes átomos en la red. Así, materiales que tengan la misma estructura tienen ciertamente, patrones de difracción de polvos diferentes. Para estructuras iguales, el hecho de que los átomos contenidos en la celda varíen, de un compuesto a otro, modifica el espaciamiento interplanar d , junto con las dimensiones de la celda. Los diferentes iones, con sus números atómicos diferentes, tienen en consecuencia, factores de dispersión distintos, lo que hace muy diferentes las intensidades de difracción.

Entonces, una síntesis puede seguirse a través de los pasos sucesivos: moliendas, tratamientos térmicos a temperaturas mayores, etc., si entre cada uno se analiza el patrón de difracción de polvos del producto de reacción, identificando así reactivos aún presentes, precursores intermedios y fases metaestables competitivas con la fase de interés, los que

son identificados mediante el uso de bases de datos de patrones de difracción de polvos, y entonces es posible tomar las decisiones pertinentes que conduzcan a una síntesis exitosa.

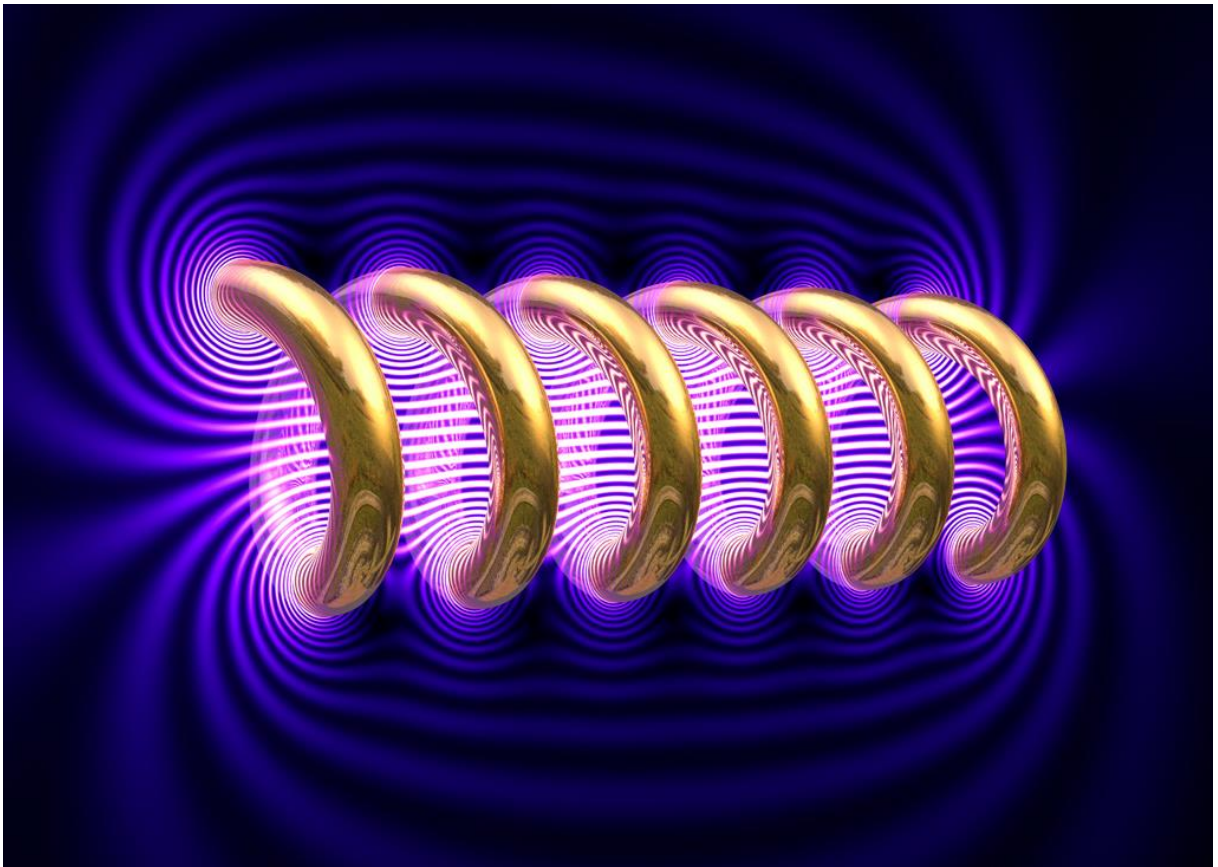
El segundo interrogante: la determinación de la estructura de un material no informado previamente, y, junto con esto la comprobación de que se ha realizado la síntesis planeada y se ha obtenido el material deseado, también tiene su norte en esta técnica. Más allá de que otros procedimientos, como la resolución estructural de partir de los datos de difracción de monocristales, pueden ser más directos para la determinación de la estructura, la difracción de rayos X de polvos es muy ventajosa dada la enorme cantidad de materiales cristalinos que pueden sintetizarse como polvos policristalinos antes que como monocristales.

REFERENCIAS DEL ANEXO I

- (1) West A.R. *Solid state chemistry and its applications*; John Wiley & Son Inc.: UK, 1998.
- (2) West, A. R. *Solid State Chemistry and Its Applications*; JOHN WILEY & SONS, INC.: UK, 1998.
- (3) Blanco, M. C. Diseño y síntesis de nuevas perovskitas dobles AA'BB'O6 y A3-xA'xB2B'O9: caracterización estructural y magnética - Tesis Doctoral, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina, 2012.
- (4) Rodríguez-Carvajal, J. *Phys. B Condens. Matter* **1993**, *192*, 55.
- (5) PDF: Powder Diffraction Files International center for diffraction data (1997- 2010).
- (6) ICSD: Inorganic Crystal Structure Database, National Institute of standards and technology (NIST) (2005/2012-1).

ANEXO II

INTRODUCCIÓN AL MAGNETISMO



INTRODUCCIÓN AL MAGNETISMO

1. CONCEPTOS BÁSICOS ACERCA DEL COMPORTAMIENTO MAGNÉTICO Y MEDIDAS DE M VS. H

1.1. Inducción magnética, magnetización y susceptibilidad en materiales sólidos.

Cuando un campo magnético H , es aplicado a un material, la respuesta macroscópica de ese material es llamada inducción magnética, B . La relación que existe entre B y H es propiedad del material.¹ En algunos materiales (y en el espacio libre) B es una función lineal de H , pero en general, esta dependencia es más compleja, siendo en algunos casos no cuantificable. La ecuación que relaciona estas dos magnitudes es (en unidades de sistema cgs):

$$B = H + 4\pi M \quad (\text{EC. AII-1})$$

dónde M es la magnetización del medio. La magnetización se define a su vez, como el momento magnético por unidad de volumen:

$$M = \frac{m}{V}, \left[\frac{\text{emu}}{\text{cm}^3} \right] \quad (\text{EC. AII-2})$$

M es una propiedad del material, y depende en parte de los momentos magnéticos individuales de los iones, átomos o moléculas que constituyen el material y de cómo esos momentos magnéticos interactúan entre ellos.

En el sistema cgs la unidad de magnetización y de inducción magnética es el Gauss. Tradicionalmente en magnetismo, el sistema cgs es muy usado, pero se están haciendo esfuerzos por reemplazarlo paulatinamente por el Sistema Internacional (SI), considerando este último, la relación entre B , H y M es:

$$B = \mu_0 (H + M) \quad (\text{EC. AII-3})$$

Donde μ_0 es la permeabilidad magnética del vacío. Las unidades de M son obviamente las mismas que H (A/m) y las de μ_0 son weber/m. Entonces las unidades de B son weber/m² o Tesla (T), planteándose la equivalencia $1 \text{ gauss} = 10^{-4} \text{ T}$.²

La inducción magnética B es equivalente a la densidad de flujo magnético ϕ dentro del medio. En general, la densidad de flujo dentro de un material es diferente a la del exterior del material y a su vez, los materiales magnéticos pueden clasificarse de acuerdo a las diferencias entre la densidad de flujo interno y externo.¹

Si ϕ dentro del material es menor que el ϕ exterior, el material es diamagnético. Si ϕ dentro del material es levemente mayor que el ϕ exterior, el material es paramagnético o antiferromagnético (AFM). Los átomos o moléculas constituyentes poseen momentos dipolares orientados al azar, en el caso de los materiales paramagnéticos, y orientados antiparalelamente para los antiferromagnéticos.

Finalmente, si ϕ dentro del material es mucho mayor que el ϕ exterior, el material es ferromagnético (FM) o ferrimagnético. En los ferromagnetos los momentos dipolares magnéticos tienden a alinearse paralelamente. Los ferrimagnetos poseen momentos magnéticos alineados de manera antiparalela, pero de diferente magnitud, de manera que no se compensan. Los ferri-ferromagnetos concentran el flujo magnético en su interior. En la Figura AII-1 se muestra estos diferentes tipos de orden magnético.

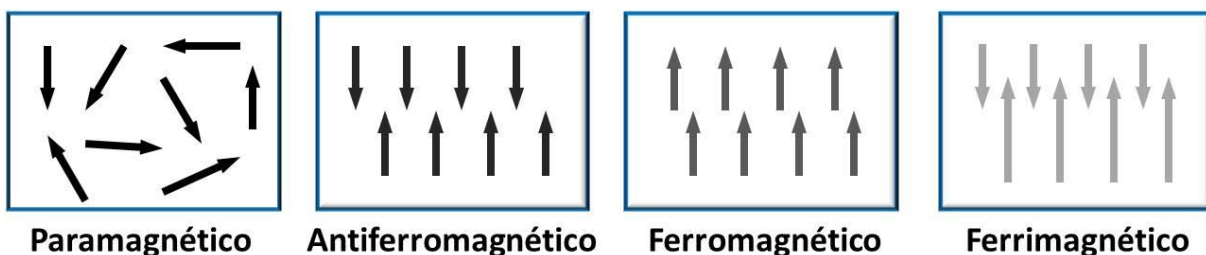


Figura AII-1. Orden de los dipolos magnéticos en materiales magnéticos.

Las propiedades de un material no solo se definen en función de M o de B , ya que estas magnitudes varían de acuerdo al campo magnético aplicado. Se define entonces una relación entre la magnetización y el campo magnético aplicado, llamada susceptibilidad magnética, como:

$$\chi = \frac{M}{H}, \left[\frac{emu}{cm^3 Oe} \right] \quad (\text{EC. AII-4})$$

La susceptibilidad indica cuan sensible es un material al campo aplicado, y en el marco del SI de unidades es adimensional.

Los gráficos de M o B vs. H se conocen como curvas de magnetización y son característicos del tipo de material. La magnetización en materiales dia- para- y antiferromagnético en función al campo magnético aplicado se muestran en la Figura AII-2. Para todos esos materiales las curvas son lineales.¹ En la Figura AII-3 se muestran las curvas características para un material ferro-ferrimagnético.

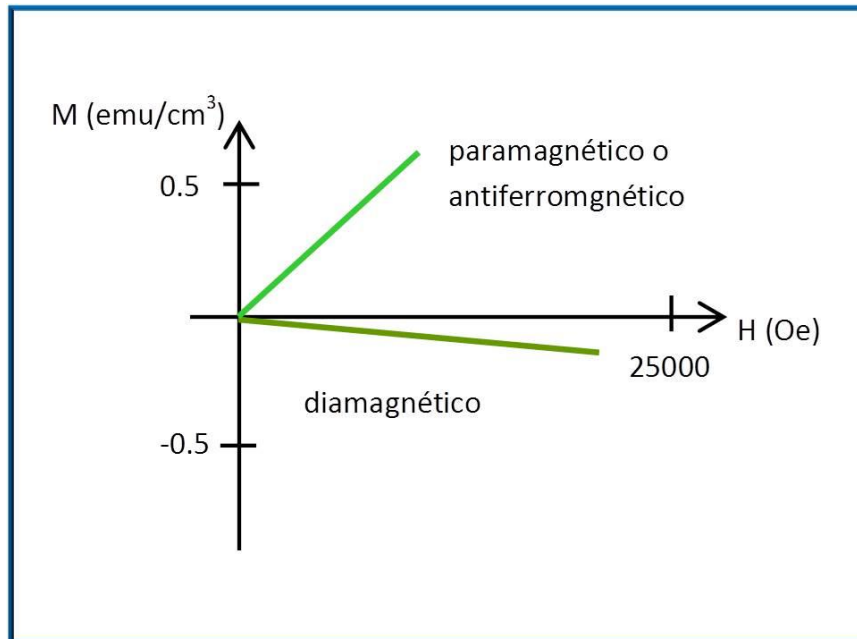


Figura AII-2. Curvas de magnetización (M) vs. Campo (H) para dia-, para- y antiferromagnetos.

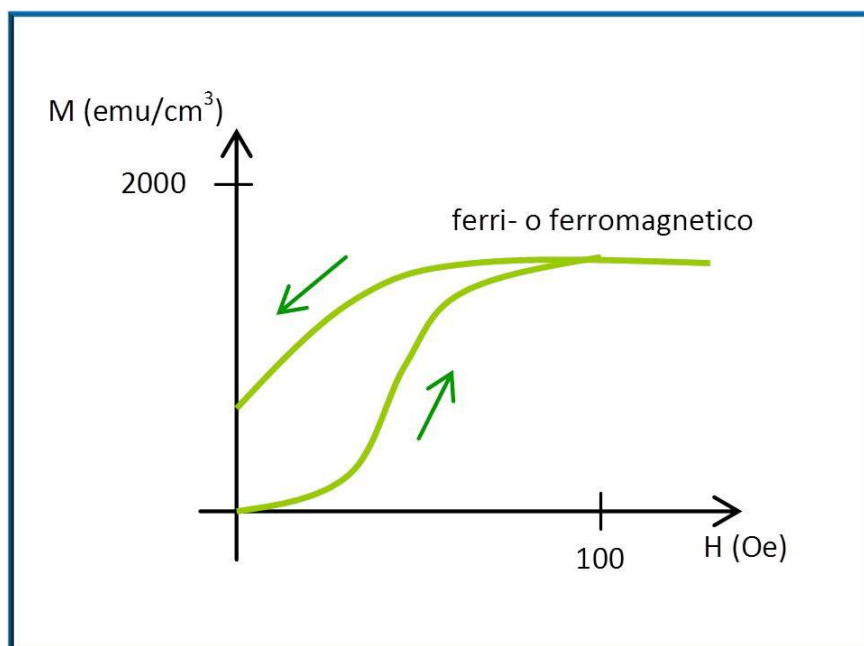


Figura AII-3. Curvas de magnetización (M) vs. Campo (H) para ferri- y ferromagnetos.

1.2. Susceptibilidad Paramagnética

Como ya se dijo, el paramagnetismo se observa en materiales que poseen momentos magnéticos libres. Cada momento magnético actúa de forma independiente con el campo magnético externo y no hay interacción entre ellos. Los materiales paramagnéticos sufren el mismo tipo de atracción y repulsión que los imanes normales, cuando están sujetos a un campo magnético aplicado. Sin embargo, al retirar este campo magnético, la entropía destruye el alineamiento magnético, ya que no está favorecido energéticamente.¹

Muchas sales de tierras raras son paramagnéticas, así como algunas sales de elementos de transición. También lo son ciertos metales como el aluminio, y muchos gases, como el oxígeno.

A su vez, en muchos paramagnetos el comportamiento de los momentos magnéticos individuales con el campo externo depende de la temperatura a la cual se someta el material. Esta dependencia con la temperatura se explica en función del modelo de momentos magnéticos localizados de Langevin,³ y los desarrollos de Curie.

A campos magnéticos externos bajos, los materiales paramagnéticos exhiben una magnetización en la misma dirección del campo magnético, la susceptibilidad magnética se describe por la ley de Curie:

$$\chi = \frac{C}{T} \quad (\text{EC. AII-5})$$

Donde C es la constante de Curie, específica de cada material. Para un sistema de N momentos está dada por:

$$C = \frac{Ng^2 J(J+1)\mu_B^2}{3k_B} = \frac{Nm_{ef}^2}{3k_B T} \quad (\text{EC. AII-6})$$

El término $m_{ef} = g\sqrt{J(J+1)}\mu_B$ se conoce como momento magnético efectivo. Para metales de transición, debido al "quenching" del momento orbital, $L=0$ y por lo tanto J es reemplazado por S en EC. AII-6.

Esto indica que los materiales paramagnéticos tienden a volverse cada vez más magnéticos al aumentar el campo magnético aplicado, y cada vez menos magnéticos al elevarse la temperatura, ya que χ es inversamente proporcional a la temperatura.

La ley de Curie sólo se aplica a campos magnéticos externos bajos o a temperaturas elevadas, ya que falla en la descripción del fenómeno cuando la mayoría de los momentos magnéticos interactúan entre sí. En los compuestos donde hay ciertas interacciones importantes entre los momentos magnéticos presentes en el material, un mejor ajuste de su comportamiento lo ofrece la Ley de Curie-Weiss:

$$\chi = \frac{C}{T - \theta} \quad (\text{EC. AII-7})$$

donde θ es la constante de Weiss. Para derivar esta ley se debe suponer que los momentos magnéticos atómicos interactúan entre ellos, formando un campo molecular.⁴ Valores positivos de θ indican que el campo molecular actúa en la misma dirección que el campo externo, y los espines tienden a ordenarse paralelamente entre ellos y con el campo externo. En cambio, un campo molecular que actúe de manera inversa θ es negativa y hace que los momentos magnéticos individuales se ordenen de manera opuesta entre ellos aunque en la misma dirección que el campo externo. Más adelante, se tratará el origen de este campo molecular.

Los comportamientos esperados para una sustancia paramagnética, según la ley de Curie y la de Curie-Weiss, se muestran en la Figura AII-4.

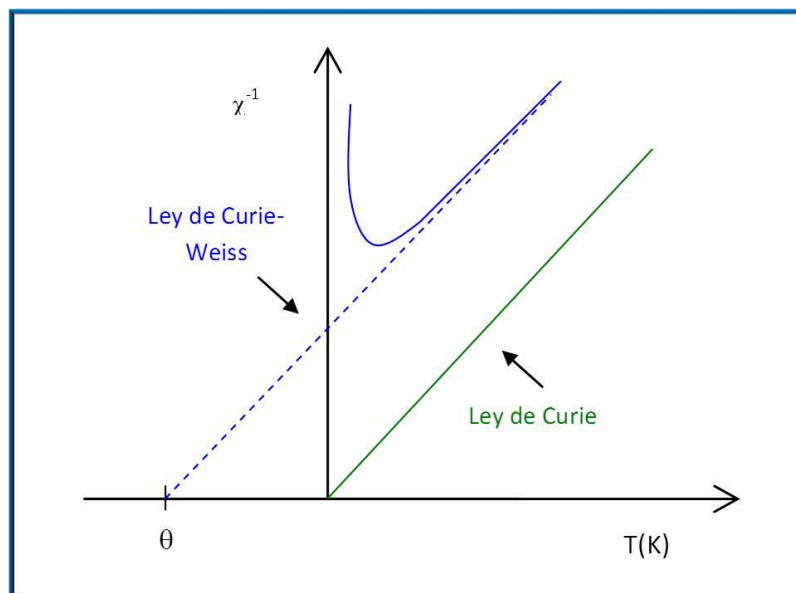


Figura AII-4. Gráfico de la ley de Curie y de Curie-Weiss para una sustancia paramagnética. En verde: espines no interactuantes (átomos libres) En azul: espines que interactúan con un campo molecular negativo (acople AFM)

1.3. Susceptibilidad Magnética en Ferro- y Antiferromagnetos

La interacción ferromagnética es la interacción magnética que hace que los momentos magnéticos tiendan a disponerse en la misma dirección y sentido. Se puede decir que el ferromagnetismo es el ordenamiento magnético cooperativo de todos los momentos de una muestra, en la misma dirección y sentido.¹

Los materiales ferromagnéticos poseen una permeabilidad magnética con valores mucho mayores que uno, y una susceptibilidad magnética muy grande y positiva; lo que los hace extremadamente sensibles al campo magnético aplicado.

Se descubrió que en todos los ferromagnetos se encontraba un descenso de la magnetización al aumentar la temperatura hasta que la misma llegaba a un valor crítico, llamada temperatura de Curie (TC). Por encima de la TC, los ferromagnetos se comportan como sustancias paramagnéticas.

En cambio, el antiferromagnetismo es el ordenamiento magnético cooperativo de todos los momentos magnéticos de una muestra, el cual tiende a disponerlos en la misma dirección y en sentido inverso, cancelándolos si tienen el mismo valor absoluto, o reduciéndolos si son distintos. La interacción antiferromagnética se puede dar de a pares, o bien de una subred frente a otra. También a alta temperatura se comportan como paramagnético.

Como se dijo anteriormente, estos materiales poseen una permeabilidad y una susceptibilidad magnética positiva, pero sus valores son menores a lo esperado para sustancias paramagnéticas. Como en el caso del ferromagnetismo, las interacciones antiferromagnéticas se destruyen a altas temperaturas por efecto de la entropía. La temperatura por encima de la cual no se aprecia el antiferromagnetismo se llama temperatura de Neel (TN). Por encima de esta temperatura, los compuestos son típicamente paramagnéticos.

La respuesta de la susceptibilidad magnética a los cambios de la temperatura de los diferentes materiales magnéticos es una característica distintiva, como se muestra en la Figura AII-5.

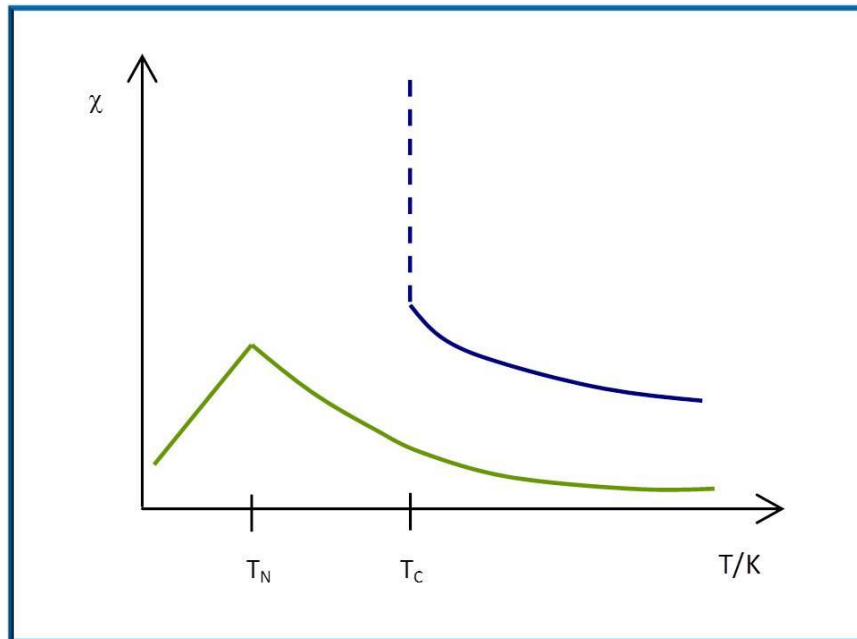


Figura All-5. Gráfico de χ en función de la T , para una sustancia, Curva azul: Ferromagnética y curva verde: Antiferromagnética.

Las sustancias ferromagnéticas y antiferromagnéticas no cumplen con las leyes de Curie ni de Curie-Weiss en las cercanías y por debajo de las temperaturas críticas (T_C o T_N respectivamente) El acuerdo con estas leyes es bueno a temperaturas altas, donde el comportamiento es el de un paramagneto típico.

La curva M vs. H para un material ferro-ferrimagnético se muestra en las Figuras All-3 y All-4. En estos casos, M aumenta rápidamente con H hasta llegar a un valor de saturación, este efecto no se ve en compuestos dia- para- y antiferromagnéticos en los cuales la saturación no se alcanza con los valores normales de campo de un laboratorio.⁵ Si luego se disminuye el campo aplicado hasta anularse, la magnetización decrece, pero no llega a tomar un valor nulo, dando lugar a un valor de magnetización remante o residual M_r .

Este fenómeno se llama histéresis, y tiene importantes aplicaciones tecnológicas. Por ejemplo, el hecho de que los materiales ferro- y ferrimagnéticos retengan su magnetización en ausencia de campo magnético permite que se conviertan en imanes permanentes.

Se puede observar un comportamiento muy interesante si se continua la medida, pero invirtiendo la dirección del campo, asignándole un valor negativo. El experimento propuesto, daría como resultado la curva de M vs. H que se muestra en la Figura All-6.

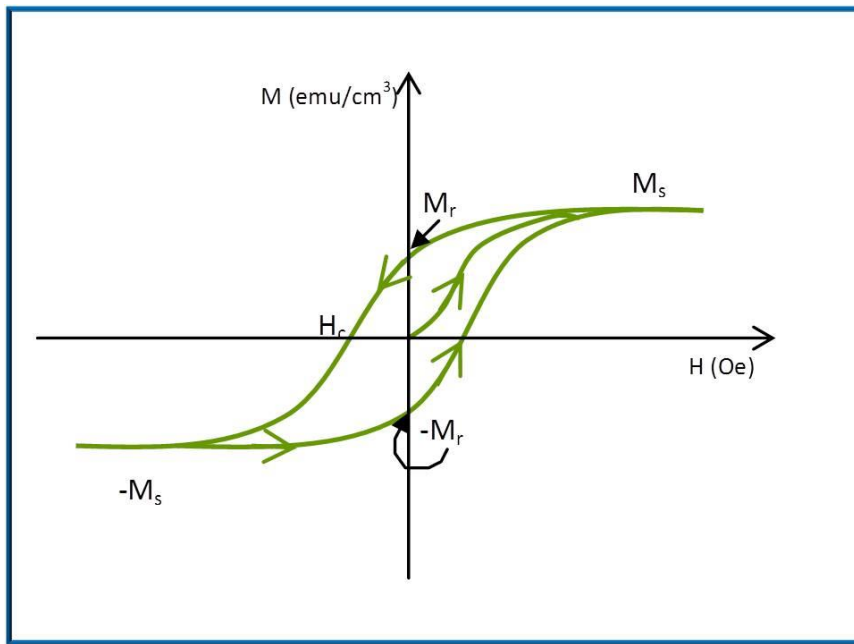


Figura AII-6. Ciclo de histéresis magnética para un ferri- o ferromagneto.

El campo reverso requerido para llevar el valor de M a cero, se llama campo coercitivo, H_c . Dependiendo del valor de H_c los materiales pueden clasificarse como ferroferrimagnetos duros o blandos, si H_c es grande o chico respectivamente. Magnetos duros requieren campos grandes para reducir su magnetización a cero. Magnetos blandos, en contraposición, son saturados fácilmente pero también fácilmente se desmagnetizan.¹

Cuando se incrementa el módulo del campo reverso, se alcanza la saturación en dirección inversa. El ciclo que se alcanza se muestra en la Figura AII-4. Ambos extremos representan la saturación magnética y existe una inversión de la simetría en el origen del gráfico.

La histéresis se puede explicar suponiendo la existencia de dominios magnéticos. Si el material se encuentra a una temperatura por debajo de la T_C (estado ordenado) y su enfriamiento fue sin la aplicación de ningún campo magnético, el material alcanza un estado virgen con una magnetización macroscópica nula. Esto ocurre porque en su interior el ordenamiento magnético presenta pequeñas zonas, llamadas dominios magnéticos que están compensados entre sí. Al aplicar campo magnético externo, se favorece la alineación de estas zonas con el campo, haciendo que los dominios orientados a favor de H crezcan. Cuando los dominios crecen, también lo hace M , y cuando no existen más dominios, sino un orden total en todo el material, la magnetización es M_s (ver Figura AII-7). Luego de la primera etapa, al disminuir el campo vuelven a aparecer dominios no co-lineales, por efecto

de un aumento de la entropía, pero la interacción magnética es suficiente como para mantener dominios orientados a campos suficientemente grandes como para detectar una magnetización remanente, en ausencia de campo. Para llevar la magnetización a cero debe aplicarse un campo en contra, ya que durante el proceso de reordenamiento en dirección contraria el material pasa por un estado de dominios ordenados al azar. El valor de campo donde este ocurre se denomina campo coercitivo.

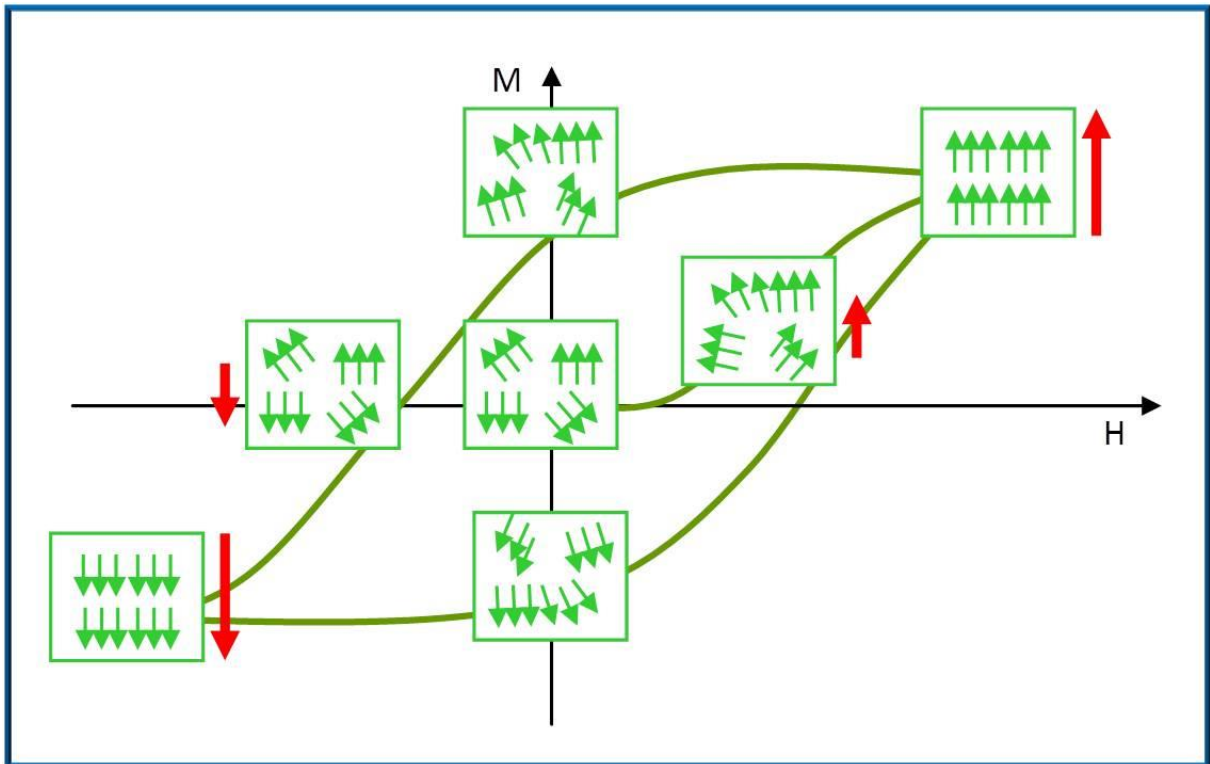


Figura AII-7. Ciclo de histéresis magnética para un ferromagneto, en donde se esquematiza la situación de dominios magnéticos para algunos estados durante el experimento. Las flechas rojas simbolizan la dirección y magnitud del campo externo H , y las flechas verdes simbolizan los momentos magnéticos atómicos del material.

2. PROPIEDADES MAGNÉTICAS EN NANOPARTÍCULAS

2.1. Partículas monodominio

Las propiedades magnéticas de NPs pequeñas están dominadas por el hecho de que por debajo de cierto diámetro crítico (D_c , 2.3. Superparamagnetismo, Figura AII-9a), una partícula contiene sólo un dominio. El espesor de una pared de dominio depende del

balance entre la energía de intercambio (que prefiere una amplia pared) y la energía de anisotropía magnetocristalina (que prefiere una pared estrecha). El balance entre estas dos energías resulta generalmente en paredes de dominio con espesores de alrededor de 1000 Å. Así que, cualitativamente, podríamos suponer que si una partícula posee un diámetro menor que 1000 Å una pared de dominio no podrá estar contenida en su interior, resultando una partícula monodominio.

Una partícula de un solo dominio tiene una alta energía magnetostática y no existe energía de pared de dominio, mientras que una partícula multidominio tiene menor energía magnetostática pero mayor energía de pared de dominio. Además, la reducción de la energía magnetostática es proporcional al volumen de la partícula y por ende a r^3 (r es el radio de la partícula), y el aumento en la energía de pared de dominio es proporcional a r^2 . Por esto es que existe un radio crítico (r_c) debajo del cual la formación de paredes de dominios se ve desfavorecida formándose así partículas monodominio.¹

Las partículas multidominio se pueden mantener en un estado saturado sólo por un campo mayor que el campo de desmagnetización, mientras que las partículas monodominio siempre están saturadas, con la magnetización espontánea en la misma dirección a lo largo de su volumen. El campo magnético aplicado requerido para magnetizar una partícula de dominio único debe superar la energía de anisotropía magnética, pero no un campo de desmagnetización.

2.2. Mecanismo de magnetización

Antes de la aplicación de un campo externo, la magnetización de una partícula monodominio se encuentra a lo largo de una dirección de baja energía, la cual está determinada por la forma de la partícula y la energía de anisotropía magnetocristalina (Figura AII-8a). Cuando se aplica un campo externo en la dirección opuesta, la magnetización debe girar (para alinearse con el campo), pasando primero por una dirección de mayor energía (Figura AII-8b) para recién alcanzar la dirección final a favor del campo (Figura AII-8c). Las fuerzas de anisotropía que mantienen la magnetización en la dirección de menor energía son fuertes, y por lo tanto la coercitividad es grande. Esta gran coercitividad ha llevado al uso de partículas pequeñas en aplicaciones de medios magnéticos.¹

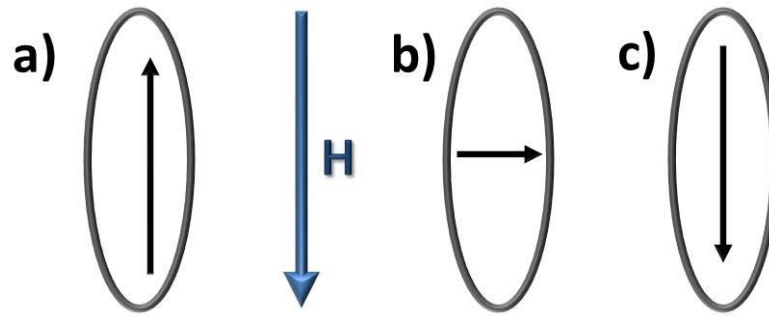


Figura AII-8. Mecanismo de magnetización en partículas monodominio.

2.3. Superparamagnetismo

Cuando el tamaño de la partícula disminuye, la coercitividad aumenta inicialmente debido a que se forman partículas monodominio, como se discutió anteriormente. Eventualmente, por debajo de cierto diámetro crítico (D_s , Figura AII-9a) la coercitividad disminuye y, finalmente, cae a cero.

La caída de la coercitividad en partículas de tamaño muy pequeño es el resultado de una reducción correspondiente en la energía de anisotropía. La energía de anisotropía, que mantiene la magnetización a lo largo de una dirección de baja energía (Figura AII-8a), está dada por el producto de la constante de anisotropía (K) y el volumen de la partícula (V). Cuando se reduce el volumen, KV es comparable a la energía térmica, $k_B T$. Como resultado, la energía térmica puede superar la "fuerza" de la energía de anisotropía magnética de forma espontánea y revertir la magnetización de una partícula de una dirección a otra, incluso en ausencia de un campo magnético aplicado. Este fenómeno se llama "superparamagnetismo". Esto se debe a que como resultado de esta competición entre la anisotropía y las energías térmicas, un conjunto de partículas superparamagnéticas muestran un comportamiento de magnetización que es cualitativamente similar al de los materiales paramagnéticos, pero con un momento magnético mucho más grande.

En muestras de NPs superparamagnéticas no es posible la observación de histéresis (es decir, la coercitividad y la magnetización remanente son ambas cero), lo que genera que estos materiales no sean adecuados para soportes de grabación de información, ya que la misma se perdería fácilmente. En la Figura AII-9b se pueden observar las curvas M vs. H para

materiales ferromagnéticos (según el tamaño de partícula), paramagnéticos y superparamagnéticos.

El superparamagnetismo puede ser eliminado mediante la reducción de la temperatura, el aumento del tamaño de partícula, o el aumento de la anisotropía, de tal manera que $KV > k_B T$. Es por esto que, si un material no exhibe histéresis en un cierto intervalo de temperaturas, pero a bajas temperaturas es posible observar histéresis, el mismo puede tratarse de un material superparamagnético. Debido a esto siempre se realizan curvas M vs. T a diferentes temperaturas. La evidencia definitiva de que el material es del tipo superparamagnético es cuando se obtiene una única curva universal al graficarse M vs. H/T .^{1,6,7}

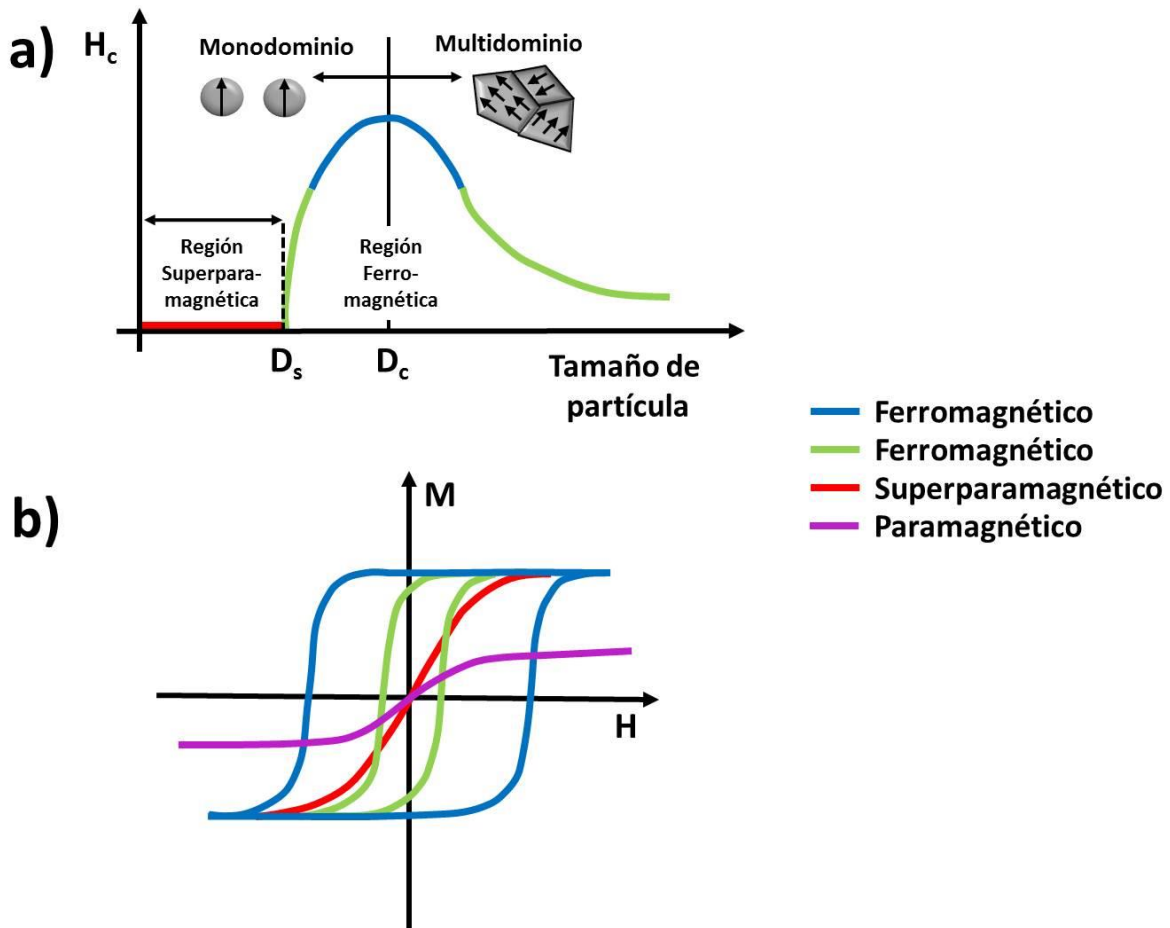


Figura AII-9. a) Dependencia del campo coercitivo (H_c) con el tamaño de partícula en materiales ferro-ferrimagnéticos y **b)** curvas M vs H de distintos materiales.

REFERENCIAS DEL ANEXO II

- (1) Spaldin, N. A. *Magnetic Materials: Fundamental and Applications*; 2nd ed.; Cambridge University Press: New York, 2011.
- (2) Brown, W. F. *IEEE Trans. Mag.* **1984**, *20*, 112.
- (3) Langevin, P. *Ann. Chem Phys.* **1905**, *5*, 70.
- (4) Weiss, P. *J. Phys* **1907**, *6*, 661.
- (5) Goodenough, J. B. *Magnetism and de Chemical Bond*; John Wiley and Sons Inc., 1963.
- (6) Goya, G. F.; Berquó, T. S.; Fonseca, F. C.; Morales, M. P. *J. Appl. Phys.* **2003**, *94*, 3520.
- (7) Lima E., J.; De Biasi, E.; Mansilla, M. V.; Saleta, M. E.; Effenberg, F.; Rossi, L. M.; Cohen, R.; Rechenberg, H. R.; Zysler, R. D. *J. Appl. Phys.* **2010**, *108*, 103910.

