



Universitat
de les Illes Balears

Síntesis i caracterització de Nanopartícules Magnètiques per a la captura de metalls pesats contaminants.

Paulino Duel de Juan

Memòria del Treball de Fi de Màster

Màster Universitari en Ciència i Tecnologia Química

Especialitat en Química Orgànica

de la

UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS

Curs Acadèmic 2015/2016

5 de setembre, 2016.

Dra. M^a de las Nieves Piña Capó

Dra. M^a de las Nieves Piña Capó professora del departament de Química Orgànica de la Universitat de les Illes Balears.

CERTIFICA:

Que el present treball de fi de màster titulat **“Síntesis i caracterització de Nanopartícules Magnètiques per a la captura de metalls pesats contaminants”** ha estat realitzat en el departament de Química Orgànica d'ela Universitat de les Illes Balears per Paulino Duel de Juan y, per que així consti a efectes oportuns, expedeix i firma la següent autorització.

Palma de Mallorca, Setembre 2016.



M^a de las Nieves Piña Capó

Als meus pares, gràcies pel suport tant econòmic com moral i per creure sempre en mi.

A les meves companyes de laboratori per l'ajut i per suportar-me a mi tan als bons i mals moments. Susana i Paulina, gràcies. I als Drs. Rosa Gomila, Biel Martorell, José González i Ferran Hierro pel suport als serveis científicotècnics de la universitat.

Als amics de dintre i fora de la universitat per fer més lleuger aquest camí, que encara no acaba. Sobretot als companys del grup de Química Orgànica Supramolecular amb qui he compartit rialles i bons moments.

I moltíssimes gràcies a la Dra. Neus Piña per atorgar-me la oportunitat de realitzar aquest treball i tot el suport que tu i el Dr. Jeroni Morey m'heu aportat.

GRÀCIES A TOTS.

Índex

0. Resum.....	3
1. Introducció:.....	4
1.1 Metalls Pesats: contaminació i efectes biològics.	4
1.1.1 Emissió de metalls pesats.	5
1.1.2 Exposició als metalls pesats.	6
1.1.3 Enverinament i Biotoxicitat.....	7
1.1.4 Bioquímica de la toxicitat.....	8
1.1.5 Teràpies de Quelació.....	8
1.1.6 Destoxicació d'aigües.	10
1.2 Nanociència i Nanotecnologia.	11
1.2.1 Nanoquímica.	12
1.2.2 Nanopartícules Metàl·liques.	12
1.2.3 Mètode de la Coprecipitació.....	15
1.2.4 Estabilització de Nanopartícules Magnètiques.....	15
1.2.5 Funcionalització de NPs.....	15
1.3 Química Supramolecular. Disseny del Receptors	16
1.3.1 Esquaramides en química supramolecular.	17
1.3.2 Esquaramides com a receptors d'anions.	19
1.3.3 Esquaramides com a receptors de cations.	20
2. Disseny dels nous receptors i Objectius	22
3. Resultats i Discussió.....	25
3.1 Síntesi i Caracterització de Nanopartícules Magnètiques de Fe ₃ O ₄ funcionalitzades amb restes esquaramídics.	25
3.1.1 Síntesi d'esquaramides: Metodologia general	25
3.1.2 Síntesi de diesquaramides (P3 i P4).	26
3.1.3 Síntesis de bis-diesquaramides simètriques (P6 i P7).....	27
3.1.4 Síntesis de la diesquaramida asimètrica P8	28
3.1.5 Síntesis de les "pinces" diesquaramida P9 i P10.....	28
3.1.6 Caracterització de diesquaramides i bis-diesquaramides.....	29
3.1.7 Síntesis de Nanopartícules Magnètiques de Fe ₃ O ₄	31
3.1.8 Caracterització de les Nanopartícules.....	31

3.1.9 Funcionalització de les Nanopartícules de magnetita.	32
3.1.10 Caracterització de Nanopartícules Funcionalitzades.	33
3.1.11 Quantificació de la funcionalització de les nanopartícules.....	35
3.2 Estudis de reconeixement de cations metàl·lics en dissolució.....	35
3.2.1 Reconeixement de cations de metalls pesats per $^1\text{H-RMN}$	36
3.2.2 Estudi de Reconeixement de catió plata per $^1\text{H-RMN}$	38
3.3 Estudi de la capacitat d'interacció entre les NPs funcionalitzades i els cations metàl·lics per ICP-OES	39
3.3.1 Càlcul de la constant amb mercuri (Hg^{2+})	40
3.3.2 Càlcul de la constant amb plom (Pb^{2+}).....	42
3.3.3 Estudi de la selectivitat de les NPs funcionalitzades en a l'extracció de mercuri i plom.....	43
3.3.4 Càlcul de la constant amb plata (Ag^+).	44
4. Conclusions.....	46
5. Part Experimental.....	47
5.1 Mètodes generals i instrumentació.....	47
5.1.1 Assaig per a la determinació de cations per ICP-OES.	47
5.1.2 Assaig de la interacció entre receptor/catió per $^1\text{H-RMN}$	47
5.2 Síntesis de l'esquaramida P1	48
5.3 Síntesis de l'esquaramida P2	48
5.4 Síntesis de la diesquaramida P3.....	49
5.5 Síntesis de la diesquaramida P4.....	49
5.6 Síntesis de l'esquaramida P5	50
5.7 Síntesis de l'esquaramida P6	50
5.8 Síntesis de l'esquaramida P7	51
5.9 Síntesis de la diesquaramida P8.....	51
5.10 Síntesis de Nanopartícules Magnètiques (NPs)	52
5.11 Síntesis de NP-P7.	52
5.12 Síntesis de NP-P4.	52
6. Bibliografia	53

0. Resum

La contaminació de l'aigua i els sols és un fet que afecta tant als ecosistemes com als éssers vius. La major part de la contaminació és produïda pels humans. Les indústries, les explotacions mineres, els vehicles de combustió, són un parell d'exemples de fonts de contaminació. Aquest treball de fi de màster es centra en la contaminació produïda per metalls pesats, com el mercuri i el plom. Aquests metalls provenen majoritàriament de fonts antropogèniques com la mineria i l'ús industrial.

Està demostrat que aquests metalls poden interferir en els sistemes biològics, resultant nocius i inclús poden causar la mort d'esser vius. Aquests metalls no es poden metabolitzar i, per tant, s'acumulen dintre dels organismes. Dins la piràmide alimentària, l'acumulació de metalls pesats és directament proporcional a la posició sobre la piràmide. Per tant, els humans, considerats com la zona més elevada de la piràmide, tenim major probabilitat de acumular aquests metalls si consumim aliments ja contaminats.

Els efectes nocius dels metalls estan descrits amb gran detall i també es coneixen diversos fàrmacs amb acció quelatant que redueixen la concentració dels metalls dintre del cos. La Bioquímica dels metalls pesats està relacionada amb la interacció d'aquests amb els aminoàcids de proteïnes que contenen sofre, com la cisteïna, formant enllaços molt estables que inhibeixen les funcions naturals d'aquestes proteïnes afectades.

L'objectiu principal d'aquest treball és la síntesis de receptors orgànics aptes per la funcionalització de nanopartícules magnètiques, que tinguin com a funció la captura de metalls pesats en aigua. Aquests receptors estan dissenyats partint del coneixement de la interacció bioquímica dels metalls i dels agents quelatants utilitzats a la medicina. Una gran densitat electrònica, és una característica molt important que han de complir els receptors, per tant, es dissenyaran a partir de la unitat esquaramida, que ja ha mostrat capacitat per interaccionar amb metalls, i s'inclouran dintre de l'estructura, àtoms de sofre, que és l'àtom de la cisteïna que interacciona amb els metalls pesats.

A part, és d'interès, la possible captura d'altres metalls com la plata. La plata també es considera un metall pesat, si es parla de la seva densitat atòmica. Però en temes de toxicitat, la plata no produeix els efectes nocius a la mateixa escala que el mercuri o el plom.

En aquest treball, s'ha aconseguit sintetitzar i caracteritzar 2 receptors aptes per la funcionalització de nanopartícules magnètiques de magnetita, que presenten altes constants d'associació amb els metalls pesats plom i mercuri, com amb el metall noble, plata. A més, s'aporten estudis alternatius en dissolució on es mostren evidències de la interacció del receptor amb el metall.

1. Introducció:

1.1 Metalls Pesats: contaminació i efectes biològics.

El concepte de **metall pesat** no està definit amb claredat. En general, fa referència als metalls o metal·loides amb una densitat atòmica de 4g/cm^3 , o 5 vegades la densitat de l'aigua. La majoria dels elements inclosos en aquesta classificació han demostrat ser altament tòxics, inclòs, a baixes concentracions.

La importància dels metalls pesats no recau en la seva densitat, sinó en les seves propietats químiques. Els metalls pesats inclouen el plom (Pb), cadmi (Cd), zinc (Zn), mercuri (Hg), arsènic (As), plata (Ag), crom (Cr), coure (Cu), ferro (Fe) i els elements del grup del platí.¹

El **medi ambient** es defineix com la totalitat de circumstàncies que envolten un organisme o un grup d'organismes, especialment els factors que envolten el creixement, desenvolupament i supervivència d'aquests organismes. Inclou la fauna, la flora i l'entorn abiòtic en els tres hàbitats: aquàtic, terrestre i atmosfèric.

Un **contaminant** és qualsevol substància que causa efectes qüestionables en el medi ambient, perjudicant el benestar, reduint la qualitat de vida o causant la mort dels organismes que hi conviuen. Per tant, la contaminació del medi ambient és la presència d'un contaminant, a nivell d'aire, aigua o terra, que pot resultar ser un perill per les espècies vivents dins el medi contaminat, ja sigui a baixes concentracions o per acumulació al llarg del temps, amb efectes immediats o predicibles en un futur.

Els metalls pesats estan presents a l'escorça terrestre, són un contaminant atmosfèric persistent i no es poden degradar o destruir. Una part d'aquests metalls s'introdueixen dins l'organisme a través del menjar, l'aire o l'aigua que bevem i es bio-acumula per durant llargs períodes de temps. Aquests metalls s'acumulen als organismes de la part inferior de la piràmide alimentària, passant d'organisme en organisme fins arribar a la part superior de la piràmide on es situen els humans.

El cas més conegut és la gran acumulació de mercuri a les tonyines que es consumeixen a nivell mundial pels humans. Encara que, segons la FDA,² s'han registrat nivells de mercuri a gran varietat de peixos comercials. Els peixos amb major concentració de mercuri (en ppm) són: bacallà (0,989), pagre (1,366), halibut (1,52), bacallà negre (1,052), tonyina (1,816), rei verat (1,67), tauró (4,54), peix espasa (3,22) i blanquillo (3,73). A la natura, els metalls pesats es troben en forma de menes formant composts amb sofre (sulfurs) o oxigen (òxids). Poden trobar-se com a espècies aïllades o bé formant composts mixtes.

Per exemple, els sulfurs de plom, cadmi, arsènic i mercuri es troben, amb freqüència, formant composts mixtes amb sulfurs de ferro (pirita, FeS_2) o de coure (calcopirita, CuFeS_2) com a part minoritària d'aquest. A nivell industrial, els metalls pesats s'obtenen com a subproductes de processos hidro-metal·lúrgics o com a part dels fums emesos per la piro-metal·lúrgia i altres processos posteriors per recuperar-los.

Principalment, els metalls pesats es recuperen en processos de mineria especialitzats en dita funció, però, hi ha part d'aquests metalls que es veuen arrossegats pel vent o per moviment de terres i acaben acumulant-se i produint problemes de contaminació.

¹ J.O. Duruibe, M.O.C. Ogwuegbu, J.N. Egwurugwu; *International Journal of Physical Sciences*; Vol. 2, 112-118, 2007.

² Food and Drug Administration: entitat estatunidenca encarregada de la vigilància i qualitat del aliments i els medicaments. <http://www.fda.gov/Food/FoodbornenessContaminants/Metals/ucm115644.htm>

1.1.1 Emissió de metalls pesats.

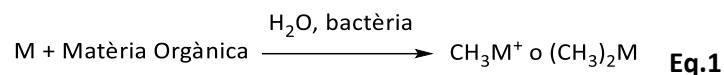
Es poden classificar les emissions de metalls pesats en 2 grups principals: naturals o antropogèniques. Les majors causes de contaminació són les antropogèniques produïdes principalment per les operacions de mineria. A la majoria de casos, el metalls pesats emesos al medi ambient perduren anys després d'haver cessat les activitats mineres.

El metalls pesats s'emeten tant en forma elemental, o inorgànica, com en forma de composts orgànics, molècules que contenen metalls pesats enllaçats covalentment. Les fonts antropogèniques d'emissió són, principalment, de procedència industrial com zones de mineria, foses i productes secundaris de combustió del tràfic urbà.

El cadmi s'obté com a subproducte del refinament de zinc (i a vegades de plom); el plom s'emet al medi ambient durant el refinament i en les foses, a més de esser un subproducte de la combustió de vehicles que utilitzen el tetraetil de plom com antidetonant i com a part de antigues pintures amb base de plom. El mercuri s'emet, de forma natural, a causa de la desgasificació de l'escorça terrestre. Encara hi ha moltes indústries, amb tecnologies obsoletes, que produeixen grans quantitats de contaminació com en el cas de Flix (Tarragona), on la deposició de grans quantitats de residus industrials d'una planta de clor alcalí ha provocat la contaminació del riu Ebre, fins que la indústria tancà.³

Així doncs, la contaminació ambiental per metalls pesats s'exalta a zones de mineria o antigues zones mineres explotades. Quan més lluny del centre de mineria, menor és el risc de contaminació. Però si aquestes zones no són descontaminades com cal, els metalls es lixivien i poden ser arrossegats per les aigües àcides de la pluja, terra avall fins a rius, mars i oceans. D'aquesta forma, la contaminació que en un principi només afectava a l'entorn en contacte directe amb la zona d'explotació minera, s'estén al medi aquàtic, afectant a tots els éssers vius que l'habiten. A l'aigua, els metalls pesats es transporten dissolts o formant part dels sediments suspesos; els metalls dissolts posseeixen el major poder contaminant causant els efectes més nocius als organismes vius.

Està demostrat que, a les zones pròximes a mineria, l'aigua conté nivells de metalls pesats que superen el límits establerts per l'aigua potable.⁴ Un cop dins l'aigua, els metalls pesats poden patir reaccions degut a l'activitat bacteriana i a la matèria orgànica present. A la majoria de les ocasions, aquestes transformacions responen a un intent del metabolisme d'alguns éssers vius de convertir el contaminant en una espècie més fàcil d'eliminar. El cas més conegut i també un dels més preocupants és el del mercuri. Existeixen dues espècies derivades de l'activitat bacteriana: el catió metilmercuri i la molècula neutre dimetilmercuri (eq.1).



En aquest cas, els derivats orgànics són molt més tòxics que la forma original del metall, ja que són molt més solubles, afectant a la qualitat de l'aigua per filtració dels contaminants a les aigües subterrànies, i augmentant així la magnitud de la contaminació.

³ P. Higuera, R. Fernández-Martínez, J. M. Esbrí, I. Rucandio, J. Loredó, A. Ordóñez, R. Álvarez; *Environment, Energy and Climate Change I: Environmental Chemistry of Pollutants and Wastes*, Chapter: Mercury Soil Pollution in Spain: A Review, **2015**, 135-158

⁴ O. Malm; *Environmental Research A*; **1998**, 77, 73-78.

1.1.2 Exposició als metalls pesats.

L'exposició humana a metalls pesats prové principalment de 3 fonts: per bioacumulació, per ús de materials i útils que contenen metalls i per motius laborals.

El primer tipus d'exposició dels humans als metalls pesats es la produïda per la cadena alimentària. El sediments extrets de la mineria es dipositen en el terra, on la pluja i les aigües filtren el metalls als sòls i al medi aquàtic. Tota la acumulació que queda al sòls s'exposa a la vida vegetal de la qual s'alimenten els animals.

Aquestes plantes i animals acumulen els metalls pesats fins que els transfereixen a un altre individu. Per tant, fins que l'animal no mori i alimenti un altre ésser viu, anirà acumulant els metalls pesats o els seus derivats orgànics dins l'organisme. Aquest terme, on la acumulació del contaminant va en augment al llarg de la cadena alimentària és el que es coneix com a *Bioamplificació*.

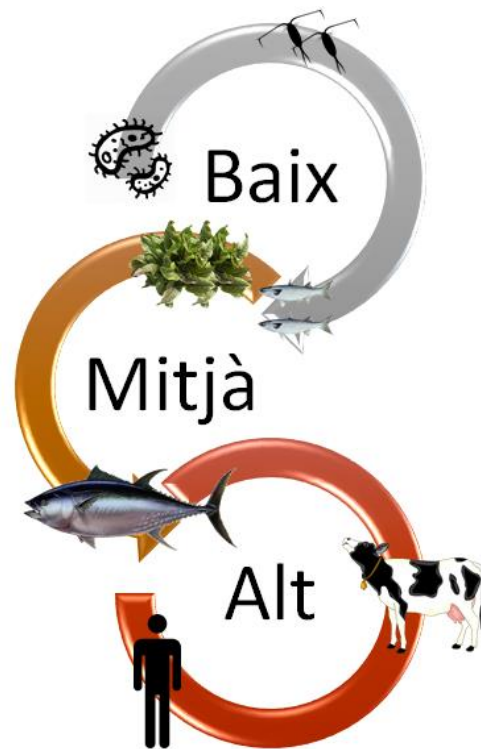


Fig. 1.1 Cicle de la bioamplificació

En el cas dels metalls que contaminen les aigües, els éssers vius aquàtics que viuen dins aquestes aigües contaminades també aniran acumulant el mercuri dins el seu organisme. L'exposició prolongada a un contaminant que no es metabolitza es coneix com a *Bioacumulació*.⁵

Per tant, quan major sigui l'organisme viu, o més amunt de la piràmide alimentària estigui, al final, la seva acumulació de metalls pesats serà major que per l'espècimen anterior. Per tant, els humans estem exposats a metalls pesats per consum tant de plantes com d'animals contaminats.

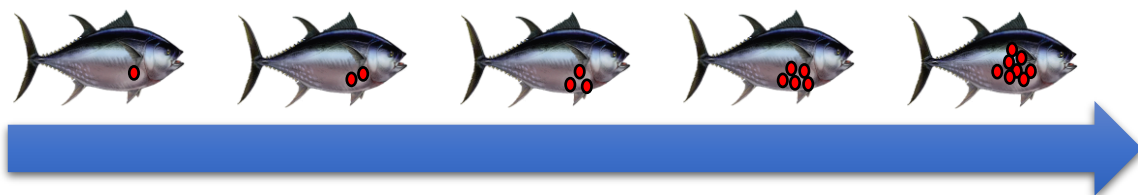


Fig. 1.2 Esquema de Bioacumulació o Bioconcentració.

El segon tipus d'exposició, inclou tots els productes industrials que utilitzem els humans. És conegut que molts dels metalls pesats tòxics s'utilitzen en la fabricació de certs productes que es posen a la venda per consum humà. L'exposició a mercuri prové de desinfectants (com el mercurocrom), antifúngics, articles de tocador, cremes i certs productes organometàl·lics.

⁵ F.M.M. Morel, A.M.L. Kraepiel, M. Amyot; *Annual Review of Ecology and Systematics*; Vol. 29; 1998; 543-566.

L'exposició a cadmi es produeix a través de la bateries de níquel/cadmi i per les pintures de determinats útils d'ús quotidià, com per exemple les olles de fang decorades. El plom està present en recobriments de miralls, bateries, pintures antigues, embolcalls de botelles de vi i rajoles amb cobertura de linòleum. Tot i que actualment existeix una normativa europea (REACH) que restringeix de forma efectiva la inclusió de qualsevol tòxic conegut o previst en la fabricació, ús o comercialització de productes destinats a consum humà o que pugui resultar perjudicial pel medi ambient, és cert que encara s'empren moltes coses que els contenen, de forma que la seva presència persisteix sense que en siguem conscients a la majoria dels casos.

La tercera font d'exposició a metalls pesats potser és la més coneguda i estudiada, és l'exposició laboral. El treballadors de les mines i refineries de metalls com cadmi, crom, plom, mercuri, or i plata són els protagonistes de la major quantitat de casos demostrats d'enverinament per metalls. Aquesta font de contaminació afecta també a les zones urbanes pròximes a centres de mineria i metal·lúrgia, exposades a la matèria particulada suspesa a l'aire. El resultat d'aquesta exposició, independentment que quina sigui la font, és el desenvolupament de malalties degudes a diversos desordres bioquímics produïts per l'acumulació de metalls.

1.1.3 Enverinament i Biotoxicitat.

Els efectes biotòxics dels metalls pesats fan referència als efectes nocius que tenen aquests metalls sobre el cos humà quan són consumits per damunt dels límits recomanats. Alguns dels metalls anomenats com a pesats tenen funcions biològiques i per tant la seva toxicitat no és deguda només a la seva presència, sinó que depèn de la concentració d'aquest a l'organisme. Tots aquells que compleixen amb una funció biològica, obligatòriament han de tenir una determinada concentració. És ben conegut que existeixen malalties per defecte de certs metalls com el ferro, que produeix anèmia fèrrica.⁶

Els desordres biològics més freqüents per la intoxicació de metalls pesats en excés són: desordres gastrointestinals, diarrea, estomatitis, tremolor, hemoglobínúria, atàxia, paràlisi, vòmits i convulsions, depressió, o pneumònia quan s'inhalen fums i vapors volàtils. La naturalesa d'aquests desordres pot ésser tòxica, neurotòxica, carcinogènica, mutagènica o teratogènica.

Mercuri: el mercuri té efectes nocius i tòxics tant en la seva forma inorgànica (o catiónica) com en la seva forma orgànica (metil i dimetilmercuri). El mercuri metàl·lic és un al·lergen i provoca certs èczemes. Els efectes més comuns per intoxicació amb mercuri inorgànic són de caràcter neurològic i psicològic, incloent entre ells: canvis de personalitat, insomni i depressió. Aquests efectes solen desaparèixer quan l'exposició a mercuri s'atura. El metilmercuri, en canvi, té efectes nocius sobre el sistema nerviós. Els primers símptomes són parestèsies i entumiment a les mans i els peus. Posteriorment, apareixen la dificultat de coordinació i constriccions concèntriques del camp visual, així com problemes auditius.⁷

Plom: els efectes més comuns de la intoxicació de plom són dolor abdominal, mal de cap, irritabilitat i una varietat de problemes relacionats amb el sistema nerviós. L'exposició al plom provoca la inhibició de la síntesis d'hemoglobina, mal funcionament de fetge, afeccions als sistemes cardiovascular i reproductiu i un mal agut crònic al sistema nerviós central. La mortalitat i l'ingrés hospitalari és poc freqüent però, en l'actualitat, es segueixen donant. S'ha classificat al plom com a tòxic per a la reproducció, categoria 1A, és a dir, demostrat en humans amb dades estadístiques i proves de laboratori.

⁶ A. Sigel, H. Sigel, R.K.O. Sigel; *Metal Ions in Life Sciences*; Vol. 13; 2013; Springer, pag. 248-254.

⁷ Lars Järup; *British Medical Bulletin*; 68, 167-182, 2003.

1.1.4 Bioquímica de la toxicitat.

Els efectes nocius dels metalls pesats estan relacionats amb la seva interferència dintre de la bioquímica del cos en el processos metabòlics. El pH àcid de l'estómac, converteix els metalls en la seva forma oxidada més estable i aquests es combinen amb les biomolècules del cos, com proteïnes i enzims, formant enllaços químics forts i estables.

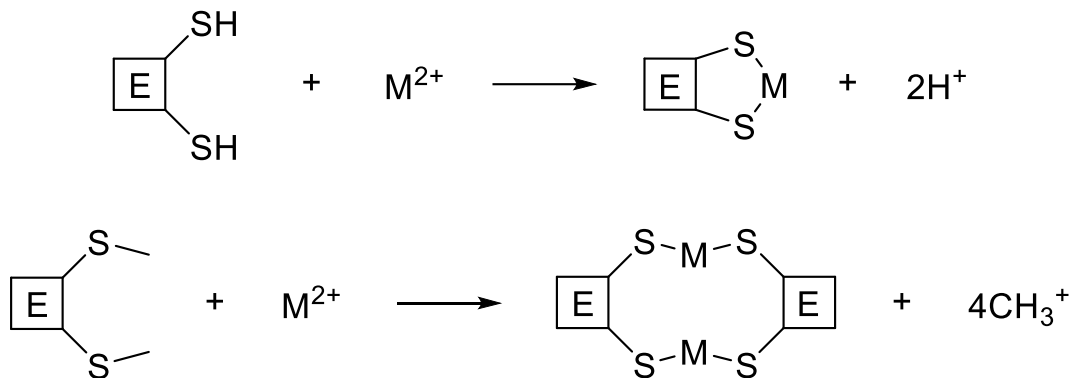


Fig. 1.3 Esquema de la activitat bioquímica dels metalls pesats

Els àtoms d'hidrogen o els metalls presents de forma natural són substituïts pels metalls pesats i l'enzim queda inhibit. Un exemple del desplaçament de metalls s'observa en alguns enzims deshidrogenases on el catió natural Zn^{2+} és substituït per un Cd^{2+} , inhibint la funció de l'enzim i per tant, observant-se un efecte nociu provocat per la presència de cadmi.

Com s'observa en l'esquema anterior, **Fig. 1.3**, els metalls pesats tenen afinitat pels grups sulfurats de les proteïnes i els enzims. Aquesta afinitat és un punt de partida pel reconeixement de metalls pesats. No només en aigües, sinó també ho és per la formulació de possibles fàrmacs per desintoxicar un organisme viu. Aquest tipus de teràpies, on s'utilitzen molècules orgàniques per extreure i eliminar els metalls pesats de l'organisme són conegudes com a *Teràpies de Quelació*.

1.1.5 Teràpies de Quelació.

El problema principal d'una contaminació per metalls pesats, no només és la seva activitat bioquímica a l'organisme, sinó la bioacumulació d'aquests al cos humà. Si un organisme s'exposa a contaminació per metalls pesats i, aquest, no és capaç de metabolitzar i excretar el contaminant, s'aniran formant acumulació a parts concretes del cos.

En el cas del cos humà, el fetge n'és el punt de major acumulació de metalls pesats, durant una exposició prolongada al contaminant. L'acumulació de metalls pesats no és estàtica, és a dir, és una acumulació dinàmica que està en un equilibri entre el dipòsit de contaminant i tot el sistema circulatori.



Per tant, aprofitant el dinamisme de l'acumulació del metall pesat, es dissenyaren les teràpies de quelació. En aquets procés, un lligand orgànic capaç de formar un complex de coordinació amb el metall pesat és introduït a l'organisme per tal transformar-ho en una espècie més soluble i aconseguir promoure la seva excreció. Per tant, si el lligand extreu el $\text{Metall}_{\text{lliure}}$, l'equilibri anterior es desplaçarà cap a la dreta, desfent l'acumulació de metall pesat a l'organisme.

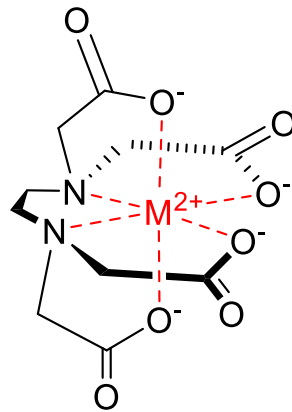


Fig. 1.4 Estructura d'un complex de coordinació EDTA-metal

Un punt clau en les teràpies de quelació és el tipus de lligand utilitzat. Els quelants més funcionals són els que contenen àtoms de sofre. Els més utilitzats són Dimercaprol (per arsènic, mercuri i plom); àcid dimercaptosuccínic o DMSA (per plom, arsènic i mercuri); sulfonat de dimercaptopropà o DMPS (per arsènic i mercuri) i Penicilamina (per coure, or, arsènic, plom).

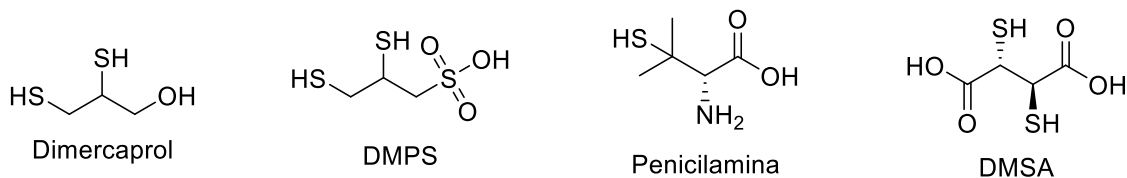


Fig. 1.5 Estructures del quelants que contenen sofre.

També s'han utilitzat altres quelants com l'AEDT (àcid etilendiamintetraacètic) o Deferoxamina i Deferasirox, que són quelants que no contenen àtoms de sofre dins la seva estructura,⁸ però que són igualment útils. En la seva estructura s'hi troben elements molt electronegatius com l'oxigen en forma de alcohols, carbonils o carboxilat, o com nitrògens, donadors d'electrons.

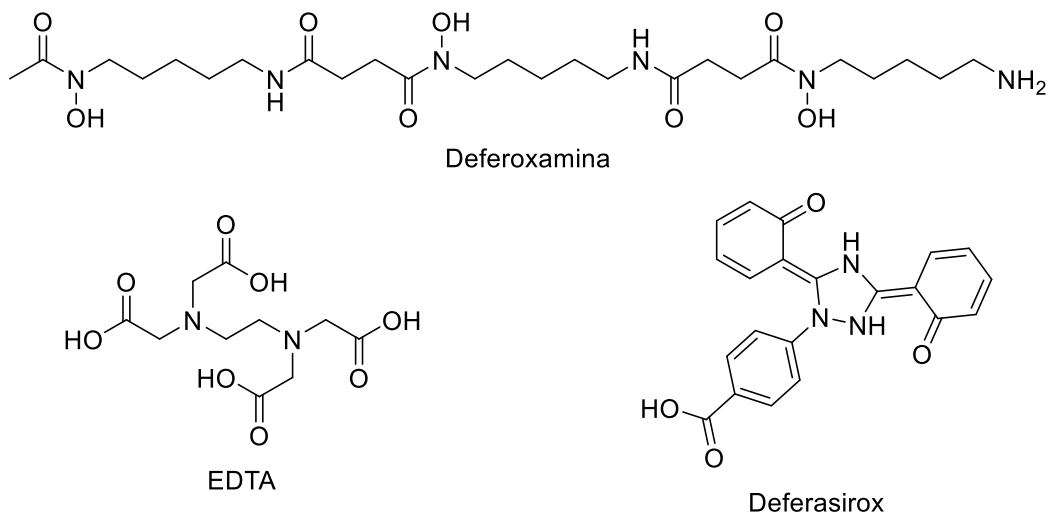


Fig. 1.6 Estructures del agents quelants que no contenen sofre.

⁸ S.B. Masters, A.J. Trevor, B.G. Katzung; *Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review* (11th ed.) McGraw Hill Medical; 2015, pg. 469-474

1.1.6 Destoxicació d'aigües.

Tal i com s'ha exposat abans, els humans estam exposats als metalls pesats majoritàriament, sense tenir en compte l'exposició laboral, per les fonts d'aliment com l'aigua i els animals. El focus principal de contaminació on s'ha d'eliminar la presència de mercuri és l'aigua, ja que, els animals i les plantes dels que ens alimentem també es contaminen per l'aigua.

Danil de Namor i Pawlowski⁹ proposen la utilització de calix[4]arens pel reconeixement de mercuri i plata. Les ramificacions que funcionalitzen el calixarè contenen grups donadors d'electrons i àtoms de sofre.

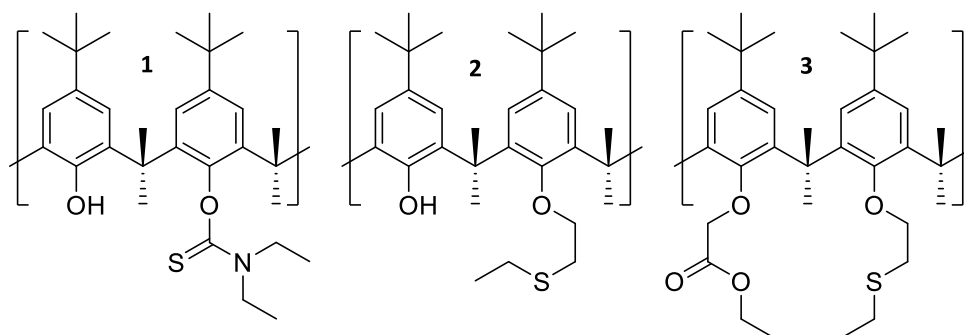


Fig. 1.7 Estructures del derivats de calixarè presents a la ref. 9

Meehan *et al.*¹⁰ utilitzen, pel reconeixement de coure, plata i plom, anells de 22 àtoms que inclouen diferents donadors d'electrons en distintes configuracions i posicions a l'anell. Mitjançant la ressonància magnètica nuclear de carboni 13 (¹³C-RMN), estudien les interaccions entre els diferents receptors i el cations del metalls.

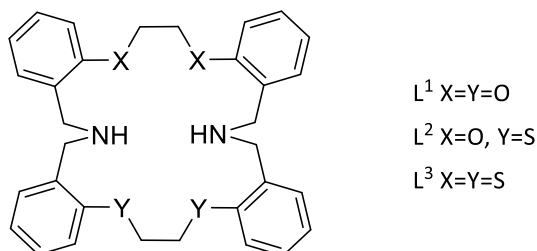


Fig. 1.8 Estructura dels macrocicles de 22 membres que es presenten a la ref. 10

No només s'ha investigat en reconeixement, sinó també en el segrest dels metalls pesats, com J. Chen *et al.*¹¹ que produeixen un silicat mesopòric funcionalitzat amb un èter corona, per retirar plom de l'aigua.

⁹ A.F. Danil de Namor, T.S. Pawlowski; *New Journal of Chemistry*, **2011**, 35, 375-384

¹⁰ M.A. Ahearn, J. Kim, A.J. Leong, L.F. Lindoy, O.A. Matthews, C.V. Meehan; *Journal of Chemical Society, Dalton Transactions*, **1996**, 3591-3594

¹¹ G. Ye, F. Bai, G. Chen, J. Wei, J. Wang, J.Chen; *Journal of Materials Chemistry*, **2012**, 22, 20878

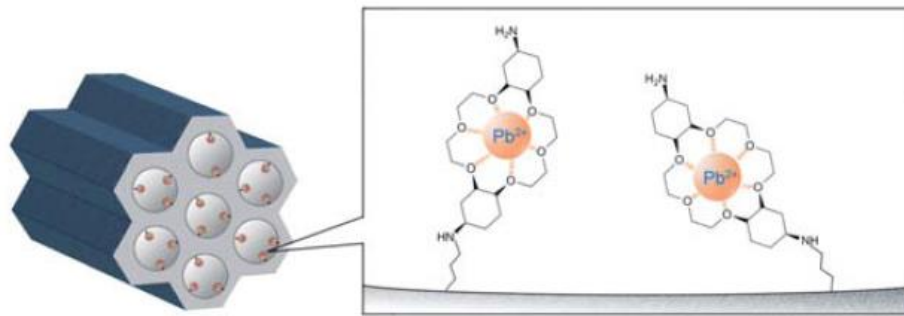


Fig. 1.9 Il·lustració del receptor macrocíclic enllaçat als mesoporos del silicat.
Imatge inclosa directament des de la ref. 11

En el cas del mercuri, *Amitava Das et al.*¹² recullen, en un review, diferents tipus de receptor dissenyats per detectar i capturar selectivament el metall. La combinació entre diferents grups donadors d'electrons (N, O, S) amb grups fluorescents és efectiva pel reconeixement. A més, es descriuen diferents tipus de suports sòlids que reconeixen i atrapen el mercuri del medi, des de Punts Quàntics (*Quantum Dots*), passant per cel·lulosa i nanopartícules, fins a la utilització de diferents tipus de polímers.

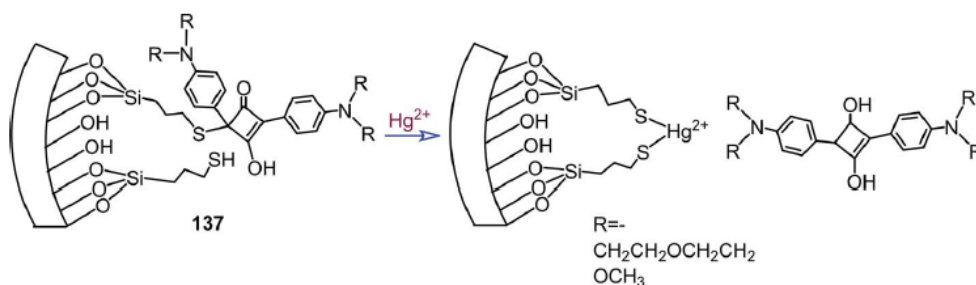


Fig. 1.10 Sílice mesopòrica funcionalitzada amb un Quimiodosímetre per l'extracció de mercuri, imatge agafada directament de l'article de la ref. 12.

1.2 Nanociència i Nanotecnologia.

La **Nanociència** és l'estudi dels sistemes que estan continguts dins l'escala nanomètrica, es a dir, entre 1-100 nanòmetres (nm). La Nanociència tracta de comprendre el que ocorre dintre dels sistemes, mentre que la **Nanotecnologia** estudia la manipulació d'aquests sistemes per tal de controlar les seves propietats i aprofitar-les dins els diferents camps de la ciència.

La Nanotecnologia és un gran avanç per a molts camps de la ciència com: física i química de materials, medicina, electrònica, etc. Des del descobriment de les característiques quàntiques dels Nanomaterials, l'estudi d'aquest s'ha desenvolupat en gran quantia els darrers anys.

En la ciència de materials s'ha posat de manifest la quantitat d'aplicacions dels derivats de carboni com nanotubs, full·lerens, grafé, etc... per la fabricació de materials amb propietat inimaginables sense aquest compost. Per exemple, s'aconsegueixen pantalles d'instruments electrònics amb la gruixa d'una fulla de paper amb una gran rigidesa i un gran abast de possibles conformacions, pel simple fet d'afegir-hi grafé a la seva estructura.

¹² P. Mahato, S. Saha, P. Das, H. Agarwalla, A. Das; *The Royal Society of Chemistry*, **2014**, 4, 36140

També, s'estudia la possibilitat de aplicar aquesta ciència a la medicina, amb l'ús de nanotubs,¹³ nanopartícules de ferro, or i plata i els ful·lerens,¹⁴ ja que han demostrat tenir baixa toxicitat i una gran capacitat transportadora de fàrmacs. No només serveixen per transportar fàrmacs, sinó també poden interaccionar amb els centres actius del enzims i inhibir la seva funció.

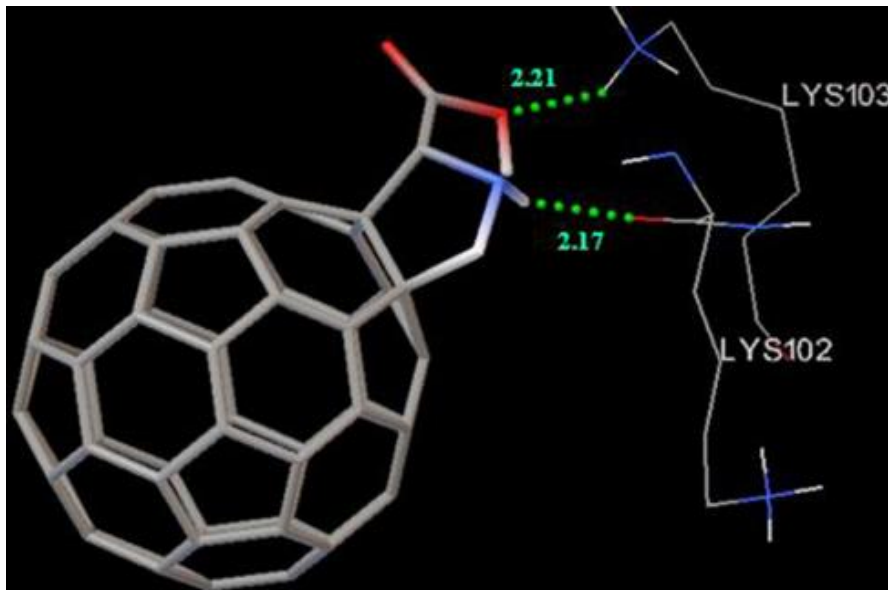


Fig. 1.11 Interaccions per pont d'hidrogen entre el ful·lerè i el lloc actiu l'enzim transcriptasa inversa del VIH.

1.2.1 Nanoquímica.

La **Nanoquímica** és la part de la Nanociència i la Nanotecnologia on s'estudia el tractament del sistemes a la nanoescala per tal del formar i destruir enllaços químics, variant així les propietats del materials. Les nanopartícules són un dels casos on es pot aplicar la Nanoquímica. Existeixen una gran varietat de nanopartícules: or, plata, alumini, platí, ferro, algunes d'elles magnètiques, etc... I les seves propietats són diferents en totes elles.

1.2.2 Nanopartícules Metàl·liques.

Or: també conegudes com or col·loïdal. Les nanopartícules d'or daten de l'època dels romans on eren utilitzades amb motius decoratius. Però no és fins els anys 1850s on Michael Faraday observà que l'or col·loïdal tenia propietats diferents que l'or a escala natural. Per davall de 100nm les suspensions col·loïdals d'or tenen un color vermell intens i per damunt d'aquesta mida, la suspensió adquireix un color més groguenc.

Aquesta propietat de l'or és deguda a la ressonància de la superfície plasmònica (RSP), on els electrons de la superfície de la nanopartícula s'exciten i emeten una longitud d'ona entre el metall i el dissolvent, depenent de la superfície de la nanopartícula. Si la superfície es veu modificada, els electrons es modificaran i per tant s'observarà una variació en el color. Gràcies a aquest efecte, quan una nanopartícula d'or entra en contacte o reacciona amb un surfactant, el color que emet la suspensió col·loïdal d'or canvia dins l'espectre visible, això permet veure a simple vista si a succeït alguna cosa o no.

¹³ Z. Liu, S. Tabakman, K. Welsher, H. Dai; *Nano Research*; **2009**, 2, 85-120

¹⁴ H. Yilmaz, L. Ahmed, B. Rasulev, J. Leszczynski; *Journal of Nanoparticles Research*; **2016**; 18, 123

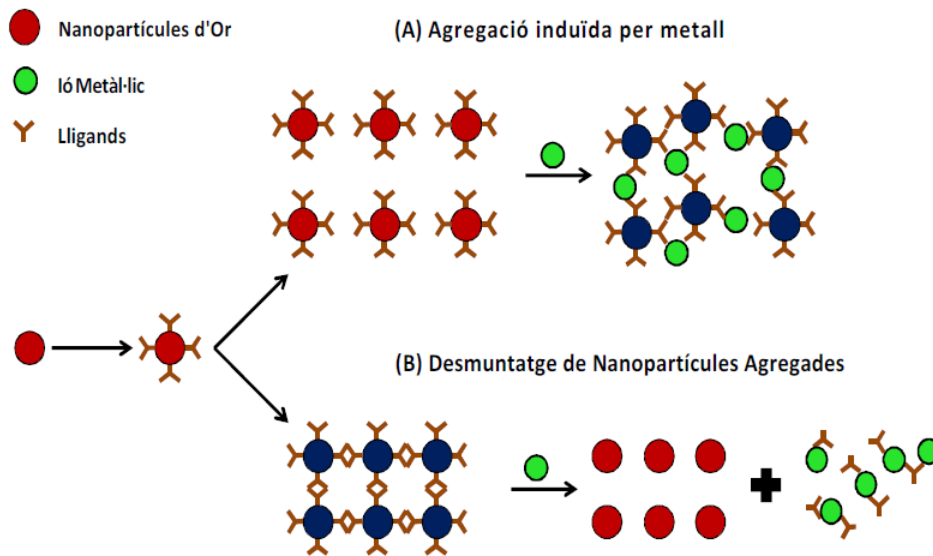


Fig. 1.12 Mecanisme de detecció colorimètrica de ions metàl·lics. A) agregació induïda per metall. B) desmuntatge de nanopartícules agregades.¹⁵

Plata: comunament conegudes com “plata”, les nanopartícules de plata són principalment d'òxid de plata, ja que la seva superfície és molt major que la plata a escala no nanomètrica. A les nanopartícules de plata també s'observa l'efecte de RSP. Els inicis de les nanopartícules de plata també és decoratiu però, actualment, s'ha intentat introduir-les dintre d'instruments quirúrgics i sanitaris. L'ús més interessant gràcies a les propietats manomètriques, és la ressonància de superfície plasmònica, que fa que les nanopartícules de plata puguin tenir funcionalitat de marcatge molecular. A més actualment s'han descrit possibles aplicacions de les nanopartícules de plata com antimicrobians; una de les aplicacions és el recobriments de material clínic i apòsits.¹⁶

Òxid de Ferro: dels 3 òxids de ferro possibles (FeO , Fe_2O_3 i Fe_3O_4), la magnetita n'és el més interessant per les seves propietats supermagnètiques, la biocompatibilitat i la seva mida ultrafina. De fet, aquest tipus de nanopartícules és el gran candidat per aplicacions a medicina, tant a nivell de diagnòstic com per tractament de malalties.¹⁷

La magnetita (Fe_3O_4), té estructura de espinela inversa i és un sòlid amb comportament ferrimagnètic, on els espins magnètics dels cations ferro són antiparal·lels i a més no es compensen.

Aquest ferrimagnetisme es veu augmentat quan el sòlid està en l'escala nanomètrica. A la superfície de les nanopartícules de magnetita estan exposats cations ferro que, per tenir una coordinació insaturativa, es comporten com àcid de Lewis i poden formar part d'una reacció o tenir alguna funció catalitzadora.¹⁸

¹⁵ E. Priyadarshini, N. Pradhan; *Sensors and Actuators B* 238, **2017**, 888-902

¹⁶ M. Raj, A. Yadav, A. Gade; *Biotechnology Advances*; **2009**, 27, 76-83.

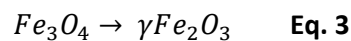
¹⁷ V.V. Mody, R. Siwale, A. Singh, H.R. Mody; *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*; **2010**, 4: 282-9

¹⁸ A. Chorbani-Choghamarani, B. Tahmasbi, P. Moradi; *Applied Organometallic Chemistry*; **2016**, 30, 422-430

Les principals vies de síntesis proposades per la preparació de nanopartícules de magnetita son:

- *Mètodes físics*:¹⁹ com la deposició en fase gasosa o la litografia de feix d'electrons.
- *Mètodes químics*: síntesis sol-gel, mètode de precipitació (posat en pràctica durant la realització del projecte),²⁰ reaccions hidrotermals, síntesis per injecció en flux, mètodes electroquímics, mètode d'aerosol/vapor, reaccions de descomposició sonoquímica i la síntesis utilitzant nanorreactors.
- *Mètodes microbians*: generalment són simples, versàtils i eficients amb un control apreciable sobre la composició i geometria de les nanopartícules resultants.²¹

Les nanopartícules magnètiques no presenten una gran estabilitat i es poden oxidar de magnetita a maghemita, com s'expressa a l'equació 3. A més, tenen tendència a aglomerar-se a llarg del temps.



L'aglomeració pot ser reversible en temps breus si es soniquen. Una altre manera de garantir la no aglomeració d'aquestes és la utilització de surfactants, que no són més que molècules orgàniques que interaccionen electrostàticament amb la superfície de la magnetita.

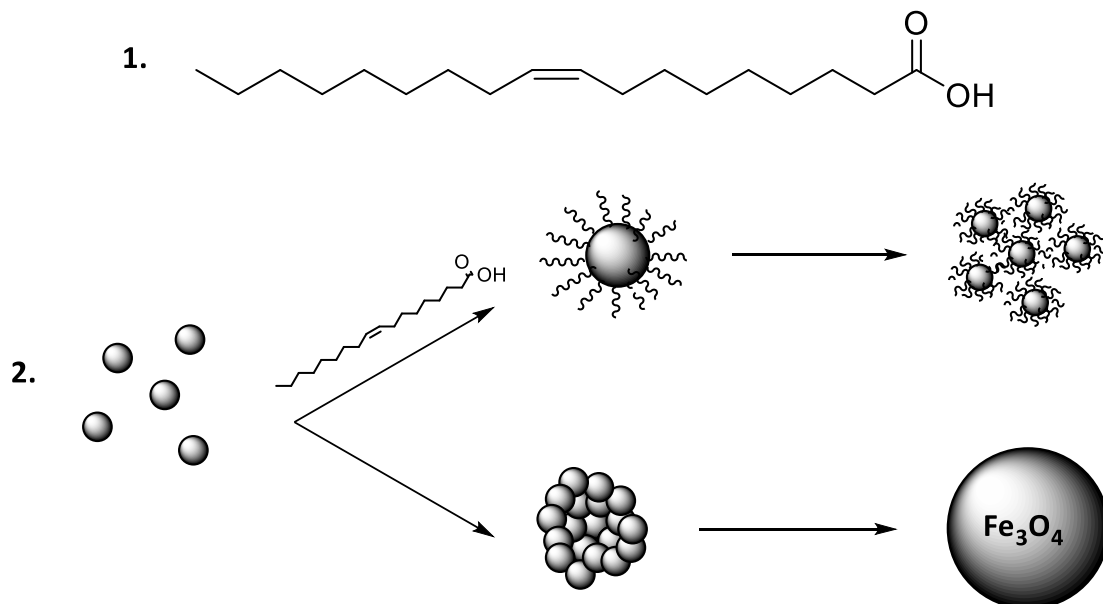


Fig. 1.13 Efecte del surfactant en l'aglomeració d'una nanopartícula.

L'àcid oleic, **Fig. 1.13.1**, és l'agent surfactant més utilitzat per recobrir les NPs de Fe_3O_4 . Con s'observa en la imatge superior, l'àcid oleic interacciona, a través del grup carboxil, amb la nanopartícula.

La interacció és electrostàtica entre el potencial negatiu del grup carboxil i la superfície de la nanopartícula que té potencial positiu. Aquest recobriment evita la l'aglomeració de les nanopartícules, estabilitzant la seva mida i evitant la formació de macrosferes, **Fig. 1.13.2**.

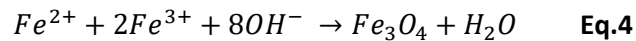
¹⁹ J.G. King, W. Williams, C.D. Wilkinson, S. McVitie, J.N. Chapman, *Geophysical Research Letters*, **1996**, 23, 2847-2850

²⁰ R. Massart, *IEEE Transactions on Magnetic*, **1981**, 17, 1247-1248.

²¹ J.W. Moon, Y. Roh, R.J. Lauf, H. Vali, L.W. Yeary, T.J. Phelps, *Journal of Microbiological Methods*, **2007**, 70, 150-158.

1.2.3 Mètode de la Coprecipitació.

El mètode de la coprecipitació és el mètode químic més simple. Les partícules supermagnètiques que s'obtenen tenen una mida mitja pròxima als 50nm. La reacció es du a terme en un medi aquós en presència d'una base. Per a la realització del projecte només s'ha utilitzat NaOH, però es podria haver emprat NH₄OH igualment. Aquesta base s'afegeix sobre una dissolució de les sals fèrriques i ferroses (clorurs, sulfats, etc.), produint-se la següent reacció:



El rati de Fe(II) i Fe(III) es de 1:2, com s'aprecia a la equació 4. Aquestes nanopartícules son difícils d'obtenir en un rang de mides constant, ja que, s'han de tenir en compte i ben controlats, tots els factors que puguin intervenir durant la reacció.²² Aquest factors són: l'estequiometria de la mescla de sals, el pH, la força iònica, la presència d'oxigen, els fluxos d'injecció, el contraió de les sals, la temperatura i si s'hi ha utilitzat un agent surfactant.

1.2.4 Estabilització de Nanopartícules Magnètiques.

Les nanopartícules de magnetita són extremadament sensibles als agents oxidants com l'aire o l'aigua. Per aquest motiu la estabilització d'aquestes nanopartícules és un aspecte important. L'estabilització d'aquestes nanopartícules s'aconsegueix mitjançant el recobriment d'aquestes. Existeixen diferent tipus de recobriments, a més, aquests recobriments no només proporcionen estabilitat i uniformitat a les nanopartícules, sinó també la possibilitat d'interactuar amb molècules, a través de diferents grups funcionals amb o sense la necessitat d'un *linker* o lligand.

- La nanopartícula es pot recobrir amb diferents estabilitzants polimèrics o surfactants. Encara que, també, es poden recobrir amb una capa de metall, implicant així un canvi en la reactivitat de la superfície; així com de elements no metàl·lics com el grafit o d'altres òxids com SiO₂ o derivats de silanol.
- Així mateix existeix la possibilitat d'encapsular les nanopartícules dintre d'una matriu oliosa o aquosa envoltades d'una nanocàpsula polimèrica, evitant així les interaccions que provoquin l'aglomeració de les NPs magnètiques.

1.2.5 Funcionalització de NPs.

Per funcionalitzar la superfície d'una nanopartícula, sigui del tipus que sigui, és necessari tenir un grup funcional capaç d'interactuar amb la superfície i formar enllaços covalents i estables. Per tant, depenent del tipus de component superficial de la nanopartícula, s'haurà de triar el grup funcional adient.

En el cas de no tenir grups funcionals aptes dins el receptor sintetitzat, s'haurà de recórrer a la utilització de lligands o *linkers*. En línies generals, el grups funcionals que interactuen millor amb cada tipus de nanopartícula són:

- Per NPs d'or i plata, el grups que contenen sofre, com el tiol o els tiolats, formen enllaços covalents i prou estables com per funcionalitzar les NPs.
- En el cas de les NPs magnètiques de Fe₃O₄, el grups alcohol són els millors candidats i els que més afinitat demostren pels àtoms de Fe de la superfície de la magnetita.

S'ha de tenir en compte que el linker ha d'estar formant part del receptor i es podrà elegir entre diferents linkers, segons la utilitat final de la NP. Al nostre grup de recerca quan les NPs

²² M.T. López-López, J.D.G. Durán, A.V. Delgado, F. González-Caballero; *Journal of Colloid Interface Science*, **2005**, 291, 144-151

utilitzades són les NPs magnètiques de Fe_3O_4 , els dos linkers més adients per a la seva funcionalització són:²³



Fig. 1.14 Estructura dels linkers: A. Dopamina, B. APTES (Aminopropil trietilsilà)

1.3 Química Supramolecular. Disseny del Receptors

La **Química Molecular** és l'estudi de les entitats que s'obtenen mitjançant la combinació d'àtoms, les molècules. Així doncs, la **Química Supramolecular** és una passa més enllà, és l'estudi de com les molècules es reconeixen mútuament. No només existeixen models de reconeixement entre molècules, sinó també el reconeixement de espècies inorgàniques com els cations metàl·lics.

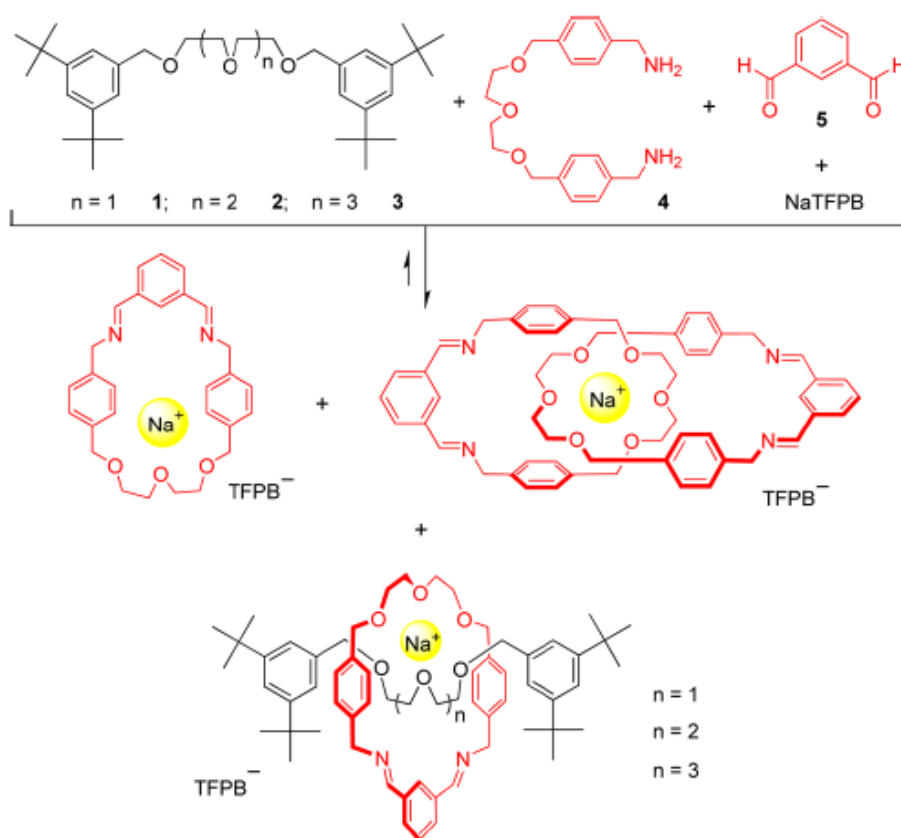


Fig. 1.15 Esquema sintètic de diferents rotaxans, mitjançant la metodologia de "clipping".²⁴

La química supramolecular ja té reconegudes moltes aplicacions, com poden esser: sensors químics, reconeixement específic, la realització de nous materials més respectuosos amb el medi ambient, i també en la fabricació de medicaments ja que, un fàrmac és un compost actiu que actua sobre una diana biològica, per tant, la química supramolecular pot estudiar aquest reconeixement per fer més selectiu el fàrmac-diana.

²³ W. He, L. Cheng, L. Zhang, Z. Liu, Z. Cheng, X. Zhu; *Polymer Chemistry*, **2014**, 5, 638

²⁴ Y. Wu, P. Chen, C. Chang, C. Lai, S. Chiu; *Organic Letters*, **2015**, 17, 2158-2161

Els agregats supramoleculares són molt diversos, es tenen exemples des de sistemes biològics on intervenen un nombre elevat de molècules que s'organitzen espontàniament formant estructures més grans, com monocapes, bicapes, micel·les, complexes enzimàtics i lipoproteïnes, fins a conjunts de molècules que tenen la capacitat d'autoensamblar-se com catenans, rotaxans, poliedres molecular, etc.

1.3.1 Esquaramides en química supramolecular.

Les esquaramides són sistemes cíclics aromàtics de quatre membres, derivats de l'àcid esquàric amb la capacitat de formar fins a quatre enllaços d'hidrogen. Les esquaramides substituïdes es poden obtenir a través d'una síntesis modular, sota condicions suaus i inclús en dissolucions aquoses, fent aquestes unitats ideals per a la bioconjugació i per a la química supramolecular.

Sintetitzades per primera vegada l'any 1959 per Cohen,²⁵ les esquaramides han estat estudiades per diversos estudis teòrics a més de desenvolupar gran quantitat d'aplicacions.

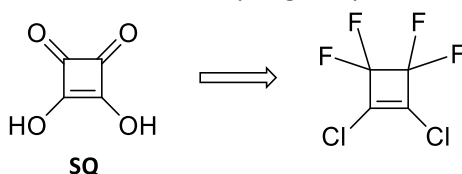


Fig. 1.16 Estructura de l'àcid esquàric **SQ** i del precursor, el 1,2-dicloro-3,3,4,4-tetrafluorociclobutè.

L'àcid esquàric **SQ**, s'obtingué a partir de la hidròlisi del precursor 1,2-dicloro-3,3,4,4-tetrafluorociclobutè.²⁵ Encara que, actualment, es coneixen síntesis alternatives per el **SQ**. Les constants d'acidesa de l'àcid esquàric son $pK_{a1}=0,54$ i $pK_{a2}=3,58$.²⁶

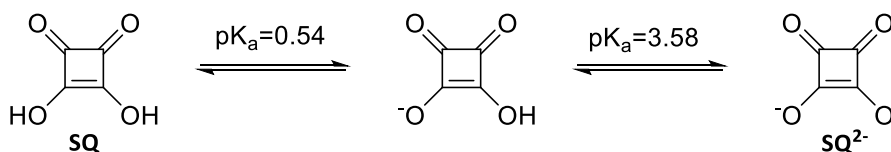


Fig. 1.17 Constants d'acidesa de l'àcid esquàric.

Aquestes dues constants indiquen que l'àcid esquàric és capaç de suportar la doble càrrega negativa del dianiò esquarat (**SQ²⁻**). Aquesta càrrega està estabilitzada per la ressonància del sistema π .

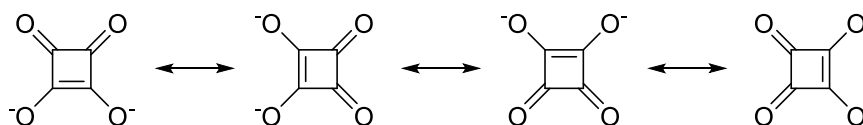


Fig. 1.18 Deslocalització dels electrons del dianiò esquarat, per ressonància del sistema aromàtic.

La síntesis d'esquaramides es duu a terme per la condensació de l'àcid esquàric o algun dels seus derivats, com l'esquarat de dietil (**SQ-Et₂**) amb una amina. És possible controlar la quantitat d'amines que s'introdueixen dins el sistema esquàric. Es coneix com esquaramida, l'entrada d'una única amina. En canvi, l'entrada de dues amines, rep el nom de diesquaramida; **Fig. 1.19**

²⁵ S. Cohen, S. G. Cohen; *Journal of American Chemistry Society*, **1966**, 88, 1533-1536.

²⁶ *Síntesis de compuestos híbridos nanoestructurados y evaluación de su comportamiento supramolecular y actividad biológica*, Tesis Doctoral de Kenia A. López Brito, **2013**, Universidad de las Islas Baleares.

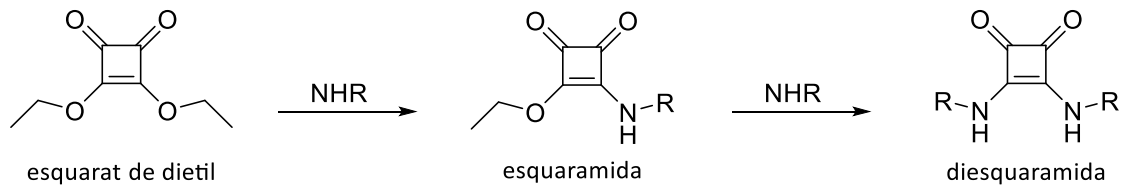


Fig. 1.19 Esquema sintètic de esquamamides i diesquamamides a partir de l'esquarat de dietil, un derivat de l'àcid esquàric.

Les esquamamides són anàlogues a les amides. Una de les principals característiques que tenen en comú és la capacitat de formar ponts d'hidrogen; **Fig. 1.20**. La ressonància de l'esquamamida, provoca un enaltiment de la doble capacitat acceptor-donador que tenen les esquamamides.

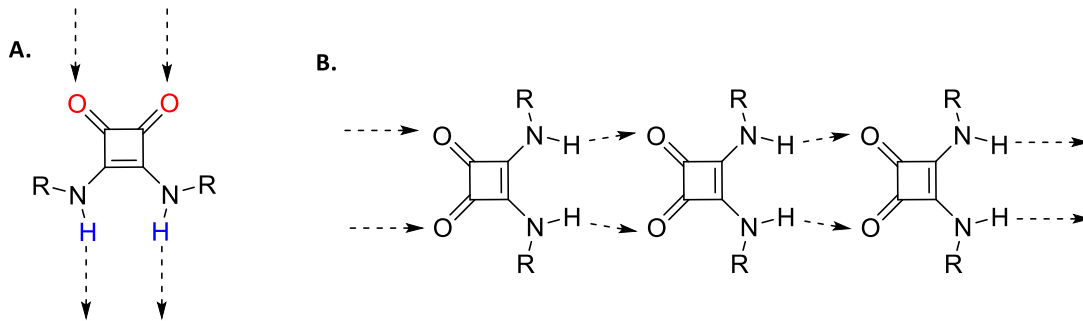


Fig.1.20 A) Representació del caràcter donador (blau) i acceptor (vermell) d'enllaç d'hidrogen. B) Representació esquemàtica de la formació d'enllaç d'hidrogen entre diverses esquamamides.

A la ^1H -RMN són observables les dues conformacions possibles que es representen a la **Fig. 1.21A**. La conformació *sin/sin* no és apreciable per ressonància, per un suposat efecte estèric i, per tant, un augment de l'energia lliure de Gibbs.

Les diesquamamides també presenten certa analogia amb la urea, ja que, ambdós sistemes, presenten un dipol fortament marcat que els hi aporta la doble capacitat acceptor-donador d'enllaç d'hidrogen.

Encara que, observant l'esquema de la **Fig. 1.21B**, es posa de manifest que les diesquamamides, d'amines primàries, tenen una major capacitat acceptor d'enllaç d'hidrogen.

La deslocalització del parell d'electrons lliure del nitrogen esquamàmic, produeix una espècie zwitteriònica que, apart de formar un dipol molt accentuat sobre el sistema aromàtic, restringeix el gir de l'enllaç C=N, donant dues possibles conformacions. Aquest efecte és anàleg al que ocorre a l'enllaç peptídic natural; **Fig. 1.21C**.

Gràcies al seu dipol tan marcat, les esquamamides són una gran família de possibles receptors, tant aniònics a través d'un enllaç d'hidrogen (mitjançant el grup N-H), així com possibles receptors catiònics a través dels grups carbonil de l'estructura on s'acumula una gran quantitat de densitat electrònica. A més, existeixen gran varietat d'amines amb les que condensar la unitat esquarat, per formar diesquamamides, tant, simètriques com asimètriques.

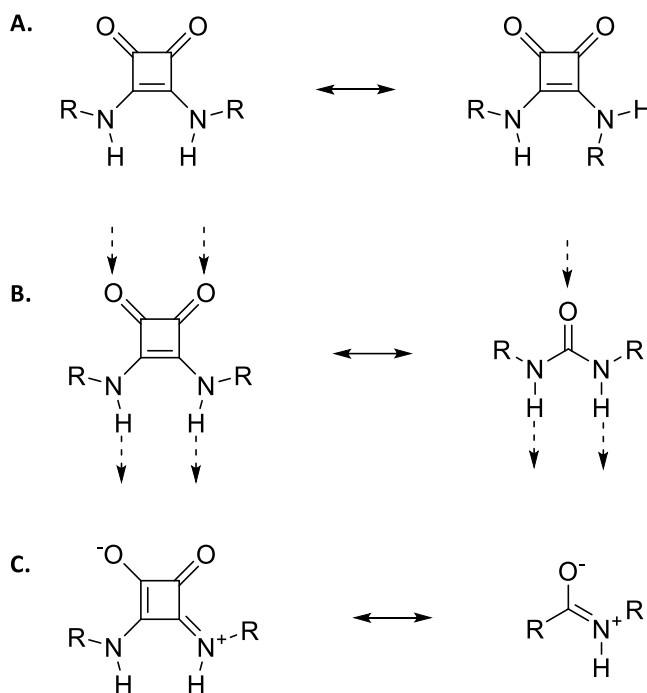


Fig. 1.21 A) Conformacions de les diesquaramides: anti/anti (esquerra) i anti/sin (dreta). B) comparació esquemàtica de la capacitat acceptor-donador d'enllaç d'hidrogen entre la urea i una diesquaramida. C) Representació esquemàtica de la ressonància de l'enllaç esquaramídic i l'enllaç peptídic.

1.3.2 Esquaramides com a receptors d'anions.

Com s'ha explicat anteriorment, la capacitat de reconeixement molecular de les esquaramides i diesquaramides, resideix en el dipol de la unitat esquat. Així doncs, s'han descrit gran quantitat de receptors per detectar anions, tant inorgànics com orgànics, a través de les interaccions entre el N-H i els anions.

Fusi i Mecheloni²⁷ utilitzen aquestes propietats de les esquaramides per formar el receptor per anions inorgànics monoatòmics de la **Fig. 1.22A**, a partir de restes esquaramídics, on reconeixen els anions de fluor, clor i brom però, per qüestions estèriques, no es reconeix l'anió iodur.

Per la seva part, Frontera, Morey i Anslyn²⁸ descriuen un receptor selectiu a anions tricarboxilats, representat a la **Fig. 1.22B**. El disseny del receptor compta amb la utilització d'una amina tripodal on s'hi ha condensat una unitat esquaramida formada a partir d'una diamina. La metilació de les tres amines terminals contrarestar la triple carrega negativa dels anions, afavorint així el reconeixement d'aquests.

²⁷ G. Ambrosi, M. Formica, v. Fusi, L. Girgi, A. Guerri, M. Micheloni, P. Paoli, R. Pontellini, P. Rossi; *Chemical European Journal*, **2007**, 13, 702-712.

²⁸ A. Frontera, J. Morey, A. Oliver, M. N. Piña, D. Quiñonero, A. Costa, P. Ballester, P. M. Deyà, E. V. Anslyn; *Journal of Organic Chemistry*, **2006**, 71, 7185-7195.

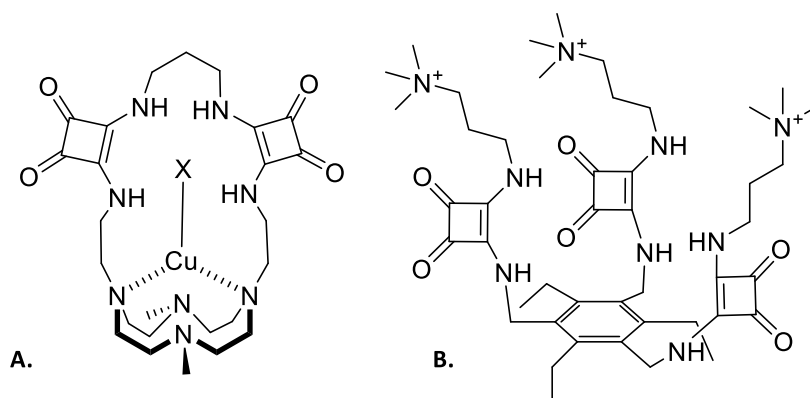


Fig. 1.22 A) Receptor esquaramídic de anions inorgànics (F, Cl, Br). B) Receptor esquaramídic d'anions orgànics tricarboxilats.

1.3.3 Esquaramides com a receptors de cations.

Així doncs, per contrapart, també és possible el reconeixement de cations a través de la unitat esquarat, per coordinació a través del carbonil de l'anell. La Dra. Kenia A. López a la seva tesi doctoral,²⁶ exposa una sèrie de possibles receptors orgànics, suportats sobre nanopartícules magnètiques, formats de unitats esquaramida, per al reconeixement i captura de metalls pesats catiónics divalents.

El receptor A de la Fig. 1.23, presentà major afinitat per retenir Hg^{2+} i Pb^{2+} . Els altres receptors, també mostraven certa capacitat de retenció. El receptor A és capaç de formar complexos de coordinació estables i observables per resonància i ESI-Mases. Encara que, s'observà, gràcies a l'obtenció d'un cristall, que les senyals aromàtiques del complex, les quals comportaren certes incerteses, corresponien al producte de reacció entre el mercuri i l'anell aromàtic del receptor.

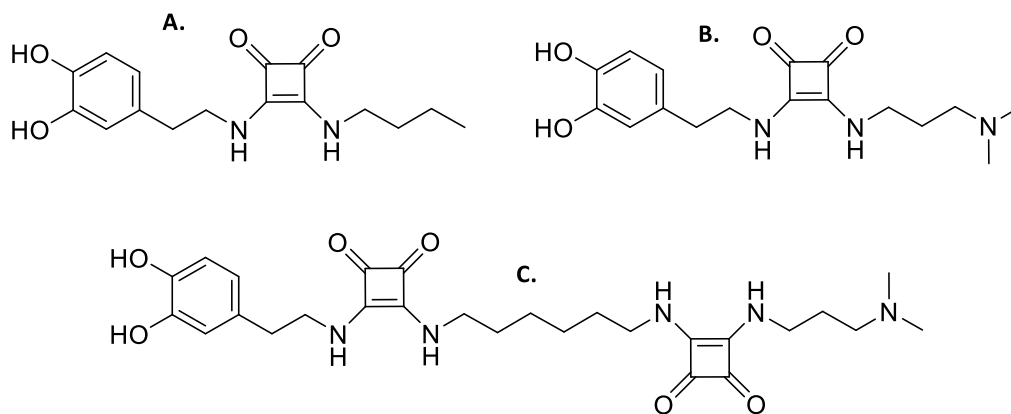


Fig. 1.23 Receptor de cations de metalls pesats.²⁹

El cristall correspon a l'estructura del receptor A, on els grups fenols estan derivats en la seva versió metilada. Aquesta reacció només es dona amb el mercuri, i no s'aprecia per altres metalls pesats com el plom.

La reacció de mercuriació és dona per substitució electròfila aromàtica, que ocorre entre una sal altament iònica de mercuri i un anell altament activat. L'anell d'esquarat pot afavorir la reacció per aproximació del mercuri cap a l'anell de catecol activat.

²⁹ K. A. López, M. N. Piña, D. Quiñonero, P. Ballester, J. Morey; *Journal of Materials Chemistry A*, **2014**, 2, 8796.

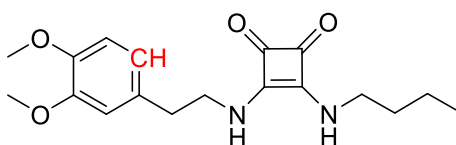


Fig. 1.24 Estructura derivada del receptor A, on el grups fenol s'han derivat en la seva forma metilada. El carboni reactiu es destaca en color vermell.

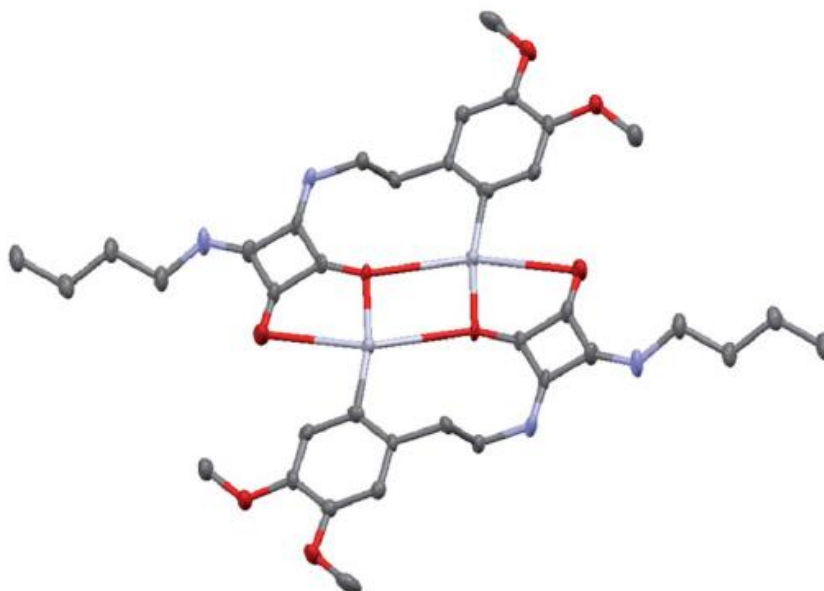


Fig. 1.25 Estructura de Raig-X del complex $[(\text{Hg}\cdot\text{SQ4}\cdot\text{ClO}_4)_2\text{DMSO}]^{30}$

Una de les propostes del grup de Química Supramolecular en el qual es realitzà la tesi de la Dra. Kenia López i on també s'hi ha realitzat aquest treball final de màster, és la reutilització de les NPs funcionalitzades. En el cas del receptor de la **Fig. 1.23A**, no fou possible ja que la reacció que ocorre no és reversible, i per tant, no permet recuperar el mercuri i reutilitzar les NPs. Per tant, un dels objectius a assolir en un futur no molt llunyà és el disseny d'estructures capaces de interactuar amb el catió mercuri, però en les que no es pugui donar la reacció irreversible de la mercuriació, facilitant així el reciclatge de les nanopartícules.

³⁰ SQ4 correspon a la referència que els autors de l'article posen per l'estructura molecular de la **imatge 23**.

2. Disseny dels nous receptors i Objectius

L'objectiu final d'aquest treball final de màster és desenvolupar un sistema per tractar la principal font de contaminació per metalls pesats: l'aigua. Amb aquest fi, s'hauran de dissenyar i sintetitzar diversos quelants capaços de disminuir al màxim la seva concentració en aquest medi, i, si és possible, aconseguir que siguin selectius als diferents metalls pesats. Ja que la idea principal és la retirada del contaminant i no només el reconeixement, serà necessari el suport d'aquest quelant sobre una superfície que permeti la manipulació posterior dels residus de l'extracció. El material elegit en aquest cas pel suport són les Nanopartícules Magnètiques de Fe_3O_4 (magnetita).

El receptors dissenyats per aquest projecte estan inspirats en tot el que s'ha mencionat anteriorment. De tot el que s'ha explicat, es treuen tres punts claus per a l'aplicació en el disseny de les noves molècules:

- El receptor ha de contenir la unitat esquat, ja que s'ha observat que augmenta la capacitat de retenció de metalls pesats en aigua.
- En la observació de la bioquímica dels metalls pesats, aquests tendeixen a unir-se i reaccionar amb grups o àtoms d'alta densitat electrònica. Per tant, la inclusió d'un o varis àtoms de sofre es tindrà en compte alhora de sintetitzar el receptor.
- Evitar, si és possible, la reacció del mercuri amb l'anell aromàtic del *linker* seleccionat, la dopamina.

Partint d'aquests punts claus, s'estableixen els següents objectius a assolir durant la realització d'aquest treball:

- Síntesis i caracterització de nous receptors, no descrits prèviament, per metalls pesats, que contenguin restes esquaramídics, amb la introducció d'un o varis àtoms de sofre per millorar les interaccions metall/receptor.
- Síntesis, funcionalització i caracterització de les Nanopartícules Magnètiques. Quantificació aproximada del nombre de molècules de receptor que funcionalitzen les nanopartícules.
- Estudiar les interaccions dels receptors sintetitzat amb metalls pesats contaminants, tant en dissolució com suportats sobre la superfície de les nanopartícules.
- Evitar la reacció de mercuriació de l'anell aromàtic dels receptors, per així poder aconseguir la neteja i reutilització de les nanopartícules funcionalitzades.
- Estudiar la interacció dels mateixos receptors amb metalls pesats no contaminants, com la plata, obrint així un nou camp d'aplicació pràctica per aquest tipus de materials.

Així doncs, tenint presents aquests objectius, es proposa la síntesi de les següents estructures:

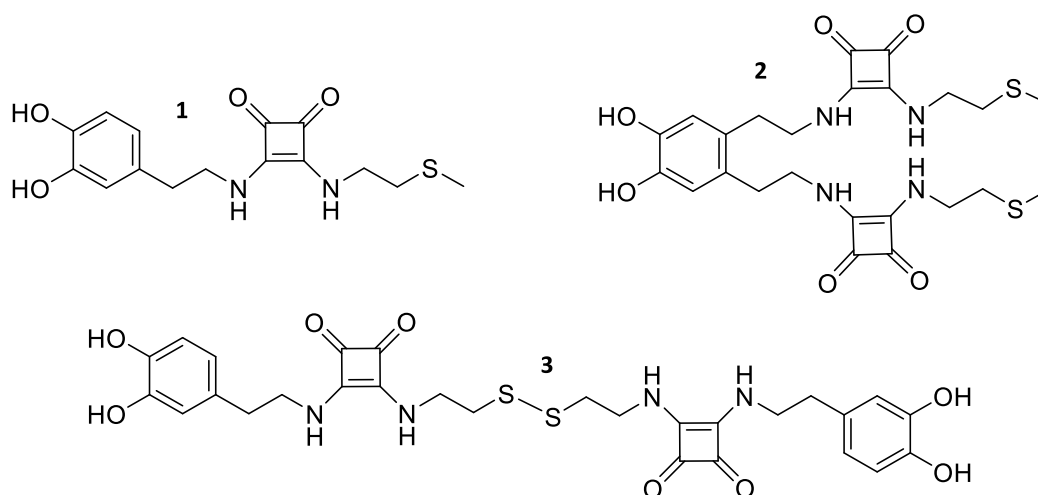


Fig. 2.1 Estructures de receptor orgànics proposades durant la realització del treball.

Aquestes noves molècules permetran funcionalitzar les nanopartícules magnètiques, seguint el patró mostrat a la següent figura.

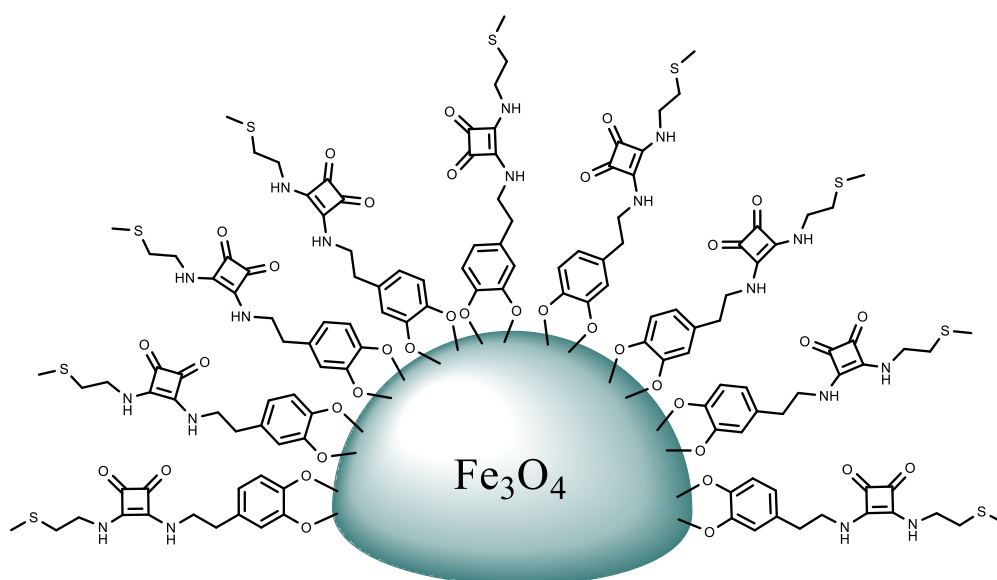


Fig 2.2 Esquema d'una nanopartícula magnètica funcionalitzada amb un receptor sintetitzat durant la realització d'aquesta memòria.

A més, per poder realitzar proves en dissolució (com ITC, RMN, HRMS-ESI), s'ha dissenyat els mateixos receptors on els grups fenòlics dels catecols, s'han substituïts per grup èters de metil. Aquesta proposta és deguda a la inestabilitat del grup catecol i la seva conversió a ortoquinona, a més de la possible coordinació dels metalls a través dels -OH, fet que no seria representatiu respecte a les nanopartícules. A més, s'evitaran reaccions no desitjades com la polimerització que ocorre amb la dopamina a pH bàsic. Les estructures dels receptors es presenten a continuació:

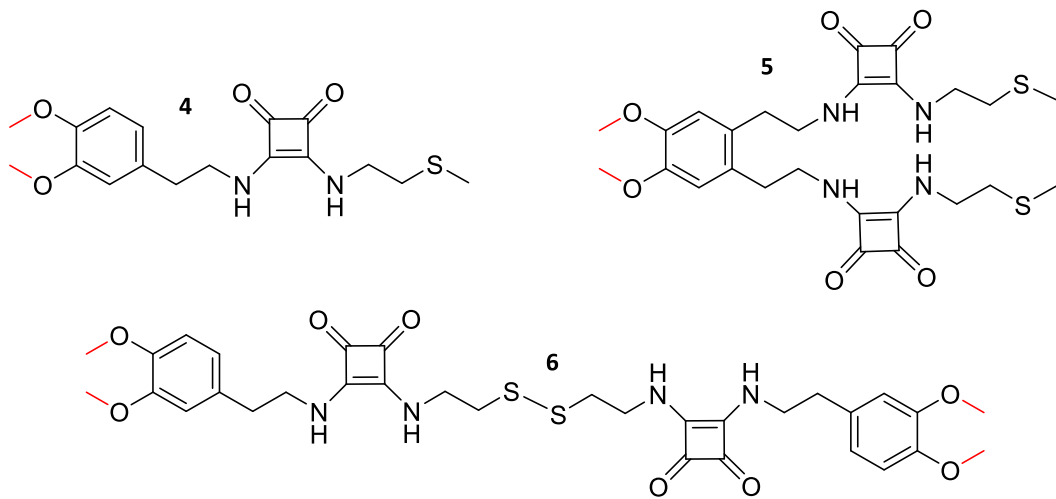


Fig. 2.3 Estructures del receptors on s'han substituït els alcohols fenòlics per grups èter de metil o metoxi (assenyalats en vermell a la imatge)

3. Resultats i Discussió.

3.1 Síntesi i Caracterització de Nanopartícules Magnètiques de Fe_3O_4 funcionalitzades amb restes esquaramídics.

3.1.1 Síntesi d'esquaramides: Metodologia general

Els esters metílic, etílic, propílic i butíric de l'àcid esquàric són bons precursors per a la síntesi d'esquaramides. A partir de amines alifàtiques i en condicions de reacció suaus s'aconsegueixen alts rendiments sintètics de reacció amb els derivats d'àcid esquàric. Per aconseguir alts rendiments amb amines aromàtiques, es necessiten condicions de reacció més enèrgiques.

La metodologia general de síntesi d'esquaramides consisteix en la condensació de l'esquarat de dietil amb amines primàries alifàtiques. Segons les condicions de reacció es poden obtenir selectivament mono-esquaramides-éster o diesquaramides. Per a la formació de mono-esquaramides-éster, es condensen 1 eq. d'esquarat de dietil i 1 eq. de l'amina desitjada i utilitzant èter dietílic com a dissolvent. Normalment, el producte de mono-esquaramida-éster, precipita en el medi, facilitant el poder obtenir regioselectivitat així com gran varietat de productes monoamida amb rendiments elevats.

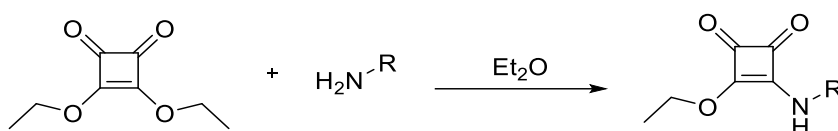


Fig. 3.1 Síntesi de mono-esquaramides-éster.

Per l'obtenció d'esquaramides asimètriques, es condensa la mono-esquaramida-éster amb la segona amina desitjada en medi etanòlic. En canvi, si es volen sintetitzar diesquaramides simètriques es condensen 2 equivalents de l'amina amb 1 únic equivalent de esquarat de dietil, utilitzant com a dissolvent etanol.

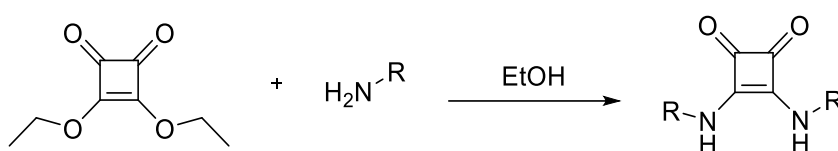


Fig. 3.2 Síntesi de diesquaramides simètriques.

Si es volen sintetitzar bis-diesquaramides simètriques, es seguirien les dues metodologies anteriors per igual. En condensarien, primerament, 2 equivalents d'esquarat de dietil amb la diamina desitjada, utilitzant èter dietílic com a dissolvent. En aquestes condicions la bis-mono-esquaramida dièster precipita, facilitant la seva posterior purificació. La passa següent seria, en dissolució etanòlica, la condensació de la bis-mono-esquaramida dièster amb la segona amina desitjada, en proporcions 2:1 amina/bis-mono-esquaramida.

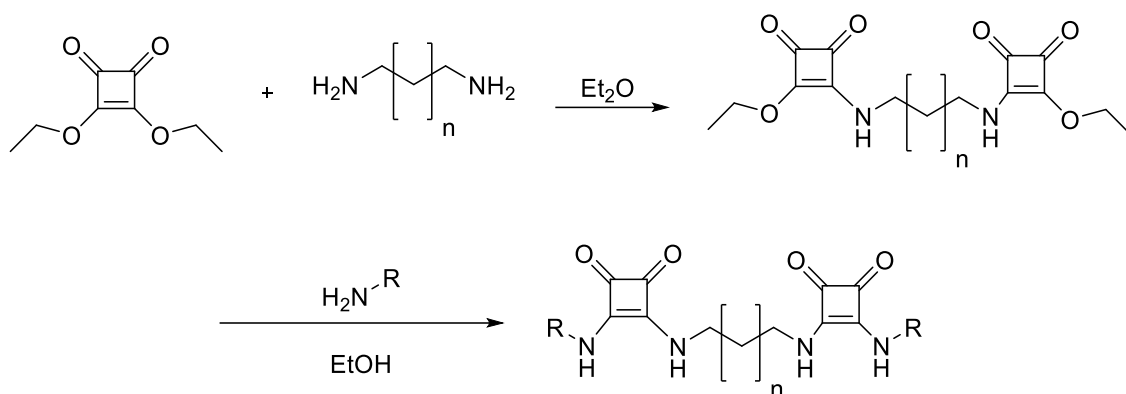


Fig. 3.3 Síntesis de bis-diesquaramides simètriques.

Aquest procediments són generals per amines solubles en ambdós dissolvents mencionats. En el cas d'amines protegides per la seva forma de clorhidrat, s'utilitzen altres dissolvents i es necessita la presència d'una base per deixar a disposició la unitat amina. En aquest treball es sintetitzaran diesquaramides asimètriques i bis-diesquaramides simètriques, seguint aquestes metodologies generals i aplicant modificacions en casos especials.

3.1.2 Síntesi de diesquaramides (P3 i P4).

En la **Fig. 3.4**, es presenta un esquema de la síntesis de les diesquaramides sintetitzades per a la realització d'aquest treball.

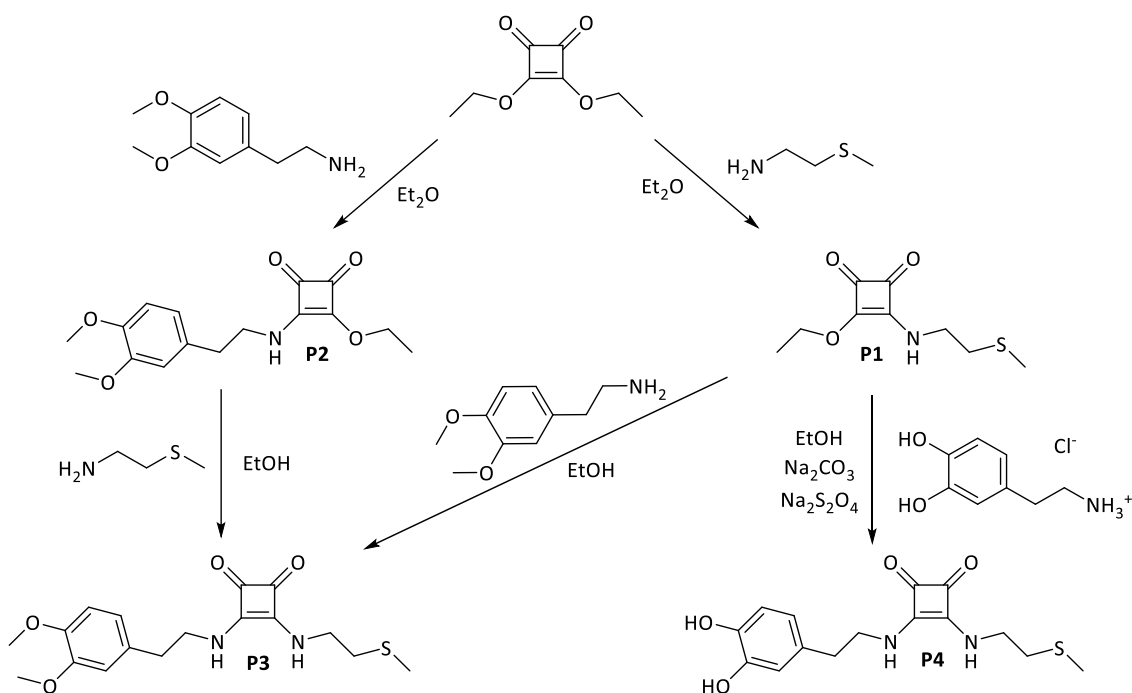


Fig. 3.4 Resum de les diesquaramides sintetitzades durant el treball.

A partir de l'esquarat de dietil, es sintetitzen les monoiesquaramides-éster **P1** i **P2**, amb la metodologia general prèviament descrita. A partir d'aquestes, es sintetitzen les dues diesquaramides **P3** i **P4**, emprant 2-(3,4-dimetoxifenil)etan-1-amina i del clorhidrat de dopamina, respectivament. El producte **P3** es sintetitza mitjançant la metodologia general per la formació de diesquaramides asimètriques.

En canvi, per a la síntesi del compost **P4**, s'utilitza el clorhidrat de la dopamina, per tant, s'hi han d'introduir reactius addicionals per eliminar la sal que es forma durant la reacció i evitar l'oxidació de la dopamina. Així doncs, en la reacció del producte **P4**, s'hi afegeix carbonat sòdic per basificar el medi i ditionit sòdic per estabilitzar la dopamina i evitar la reacció de formació de polidopamina.³¹ A part, també s'hi afegeixen unes gotes de NaOH (1M) per assegurar la basicitat del medi.

L'estabilitat del producte **P4** es veu minvada per la presència del grup catecol. Com es conegut, el catecol té facilitat per oxidar-se i formar la ortoquinona. Aquest efecte és apreciable ja que el producte de reacció que inicialment és de color blanquinós, amb el pas del temps, es colora cap a més grisenc. Si el producte és suspès en aigua i s'hi afegeix bisulfit sòdic, es recupera el color original.

3.1.3 Síntesis de bis-diesquaramides simètriques (P6 i P7).

En la **figura 3.5**, es mostra un esquema de la síntesi de les bis-diesquaramides simètriques sintetitzades durant la realització aquest treball

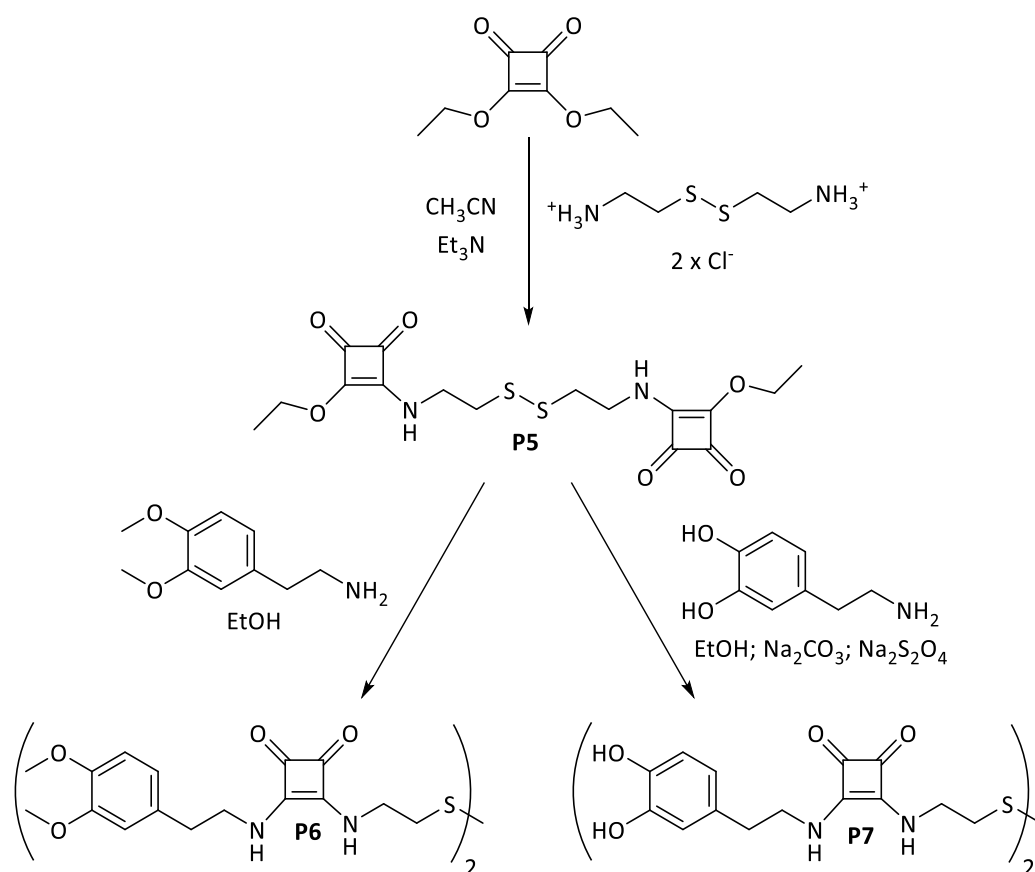


Fig. 3.5 Resum de les bis-diesquaramides simètriques sintetitzades durant el treball.

A la primera passa, la condensació de la cistamina amb 2 equivalents d'esquarat de dietil (**P5**), no es pot seguir la metodologia general de síntesi de bis-diesquaramides explicada anteriorment, ja que, com s'ha comentat abans, les amines en forma de clorhidrat necessiten unes condicions característiques. En aquest cas, el clorhidrat de la cistamina se suspèn en acetonitril i es fa reaccionar amb 3 equivalents de trimetilamina, durant una hora. Posteriorment, s'hi afegeix l'esquarat de dietil dissolt en acetonitril.

³¹ Y. Liu, K. Ai, L. Lu; *Chemical Reviews*, **2014**, 114 (9), 5057-5115.

Després de tot un vespre de reacció, s'obté un sòlid que es duu a sequedat i es redisol en aigua. S'extreu el producte en diclorometà i s'eixuga amb sulfat sòdic anhidre. El dissolvent orgànic s'evapora a pressió reduïda i es fa precipitar el producte en diclorometà/pentà. En el cas de **P7** ocorre el mateix que en la síntesis de la diesquaramida **P4**, on la dopamina necessita l'adició de carbonat sòdic, ditionit sòdic i hidròxid sòdic, per la condensació amb la bis-monoesquaramida dièster **P5**. El producte de reacció, en contacte amb l'atmosfera, va canviant de color per la possible oxidació dels grups catecol.

3.1.4 Síntesis de la diesquaramida asimètrica **P8**.

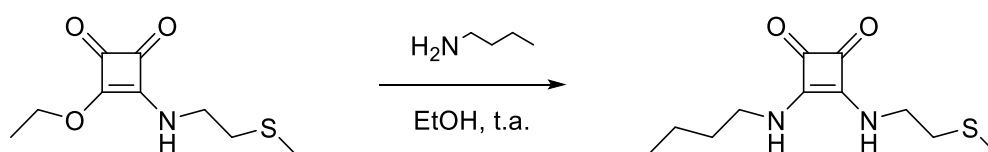


Fig. 3.6 Esquema sintètic de la diesquaramida asimètrica **P8**.

El procediment sintètic de la diesquaramida **P8** es mostra a la **Fig. 3.6**. la síntesis de **P8** es basa en la síntesis general de diesquaramides asimètriques, on la monoesquaramida-èster es condensa amb la amina alifàtica desitjada, en aquest cas n-butilamina, i el dissolvent utilitzat en etanol. El producte de la reacció precipita i es renta amb excés de etanol i èter dietílic. L'objecte de la síntesis d'aquesta diesquaramida és comparar si l'anell aromàtic intervé en el reconeixement de **P3** i demostrar que l'àtom de sofre interacciona positivament amb els cations metàl·lics.

3.1.5 Síntesis de les “pinces” diesquaramida **P9** i **P10**.

En la **Fig. 3.7** es presenten els 2 receptors dissenyats per evitar la reacció de l'ió Hg^{2+} amb l'anell de la Dopamina:

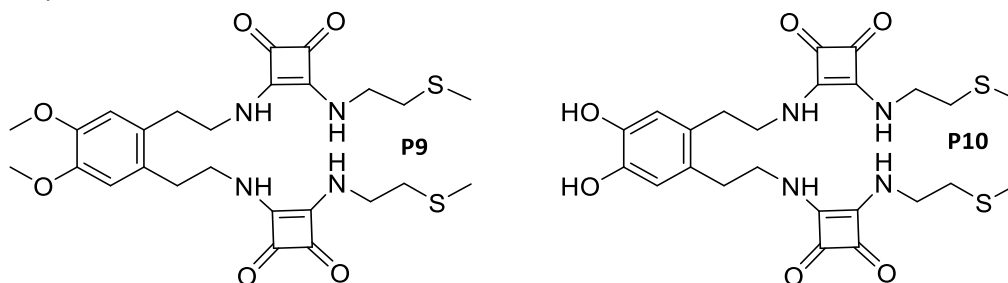


Fig. 3.7 Receptors dissenyats amb una base de catecol amb dues ramificacions de diesquaramida.

El primer problema que es va trobar per obtenir aquests productes fou que les amines aromàtiques que s'havien de condensar amb dues unitats de la monoesquaramida-èster **P1**, presentades a la figura 3.8, no són comercials i, per tant, requereixen d'una ruta sintètica.

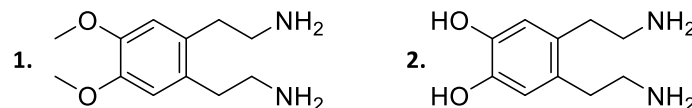


Fig. 3.8 Diamines no comercials amb base de catecol i veratrol per la síntesis de **P9** i **P10**.

La ruta sintètica que es va proposar per duu a terme la síntesis de les diamines es mostra la **figura 3.9**.

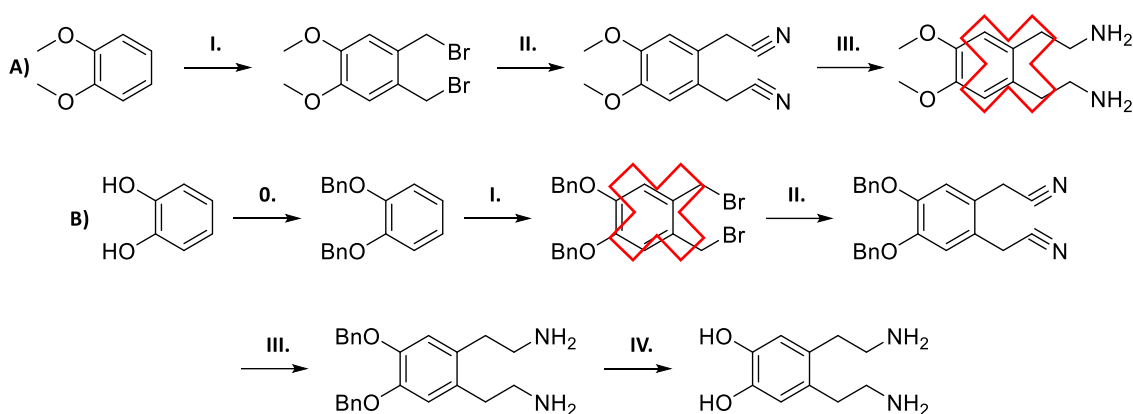


Fig. 3.9 Esquema sintètic per les diamines de la **fig. 3.7**. s'assenyalen amb la creu vermella els punts on no s'ha pogut avançar més en la síntesis. 0. BrBn, K_2CO_3 , DMF; I. Paraformaldehyd, HBr/AcOH; II. NaCN, DMSO, 90°C; III. $LiAlH_4$, Et_2O , H_2O ; IV. $H_2/Pd(C)$, EtOH.

Les dues rutes són molt semblants, i requereixen l'addició d'un carboni sobre un anell aromàtic. Encara que aquesta reacció està descrita a la bibliografia,³² no va ser possible la seva reproducció amb bons rendiments. Tot i així, s'aconseguí la protecció del catecol i la síntesis de compost que conté el grup nitril. En el cas de l'addició del carbonil al producte del catecol protegit, les condicions extremadament àcides conduïren a la precipitació d'un sòlid negre, que no era el producte desitjat. El producte derivat de veratrol al que s'hi han afegit els grups nitril, no es pogué purificar, encara que, al cru de reacció s'observa, per 1H -RMN, la desaparició de bandes del reactiu i s'observaren l'aparició de les bandes del producte. Per falta de temps, no s'ha pogut optimitzar la síntesis d'aquestes diamines derivades de veratrol i catecol.

3.1.6 Caracterització de diesquaramides i bis-diesquaramides.

La caracterització de diesquaramides i bis-diesquaramides es duu a terme per ressonància magnètica nuclear, tant de protó (1H RMN), com de carboni (^{13}C RMN), espectroscòpia d'infraroig i espectroscòpia de masses (HRMS-ESI(+)). Per caracteritzar el conjunt NP-esquaramida, ens centrarem en la espectroscòpia d'infraroig. A continuació es presenten els espectres de ressonància (**Fig. 3.10** i **Fig. 3.11**) que s'han utilitzat per caracteritzar els receptor finals, sintetitzats per primer cop durant la realització d'aquest treball de fi de màster.

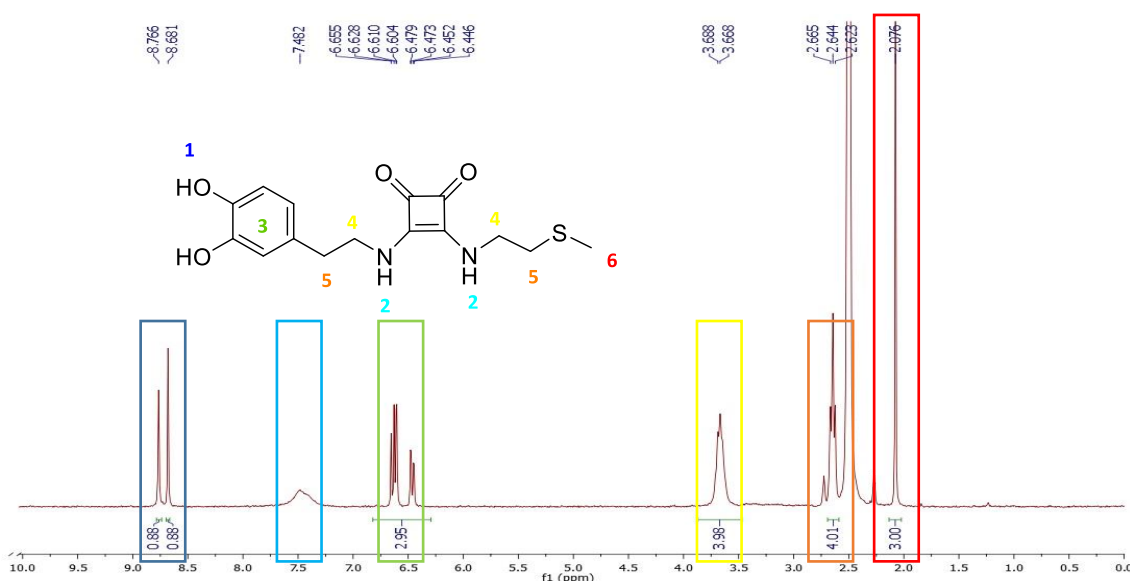


Fig. 3.10 Espectre 1H -RMN del receptor P4.

³² A. Kapat, P. S. Kumar, S. Baskaran; *Beilstein Journal of Organic Chemistry*; **2007**, 3, 49.

El receptor **P4**, es caracteritza mitjançant l'assignació dels pics presentats a l'espectre anterior. En blau, els pics dels dos -OH de l'anell de catecol; en blau clar, un pic ample corresponent als N-H d'amida; en verd, els pics característics del 3 protons restants de l'anell de catecol; en groc, les bandes dels dos grups -CH₂- pròxims a l'anell d'esquaramida; en taronja, un únic pic on coincideixen els -CH₂- pròxims a l'heteroàtom sofre i a l'anell aromàtic de sis membres; i, per acabar, en vermell, el singlet característic del metil enllaçat al sofre. Del receptor **P4**, s'obtingué la massa exacta corresponent a [**P4**·Na⁺] de 345.0879.

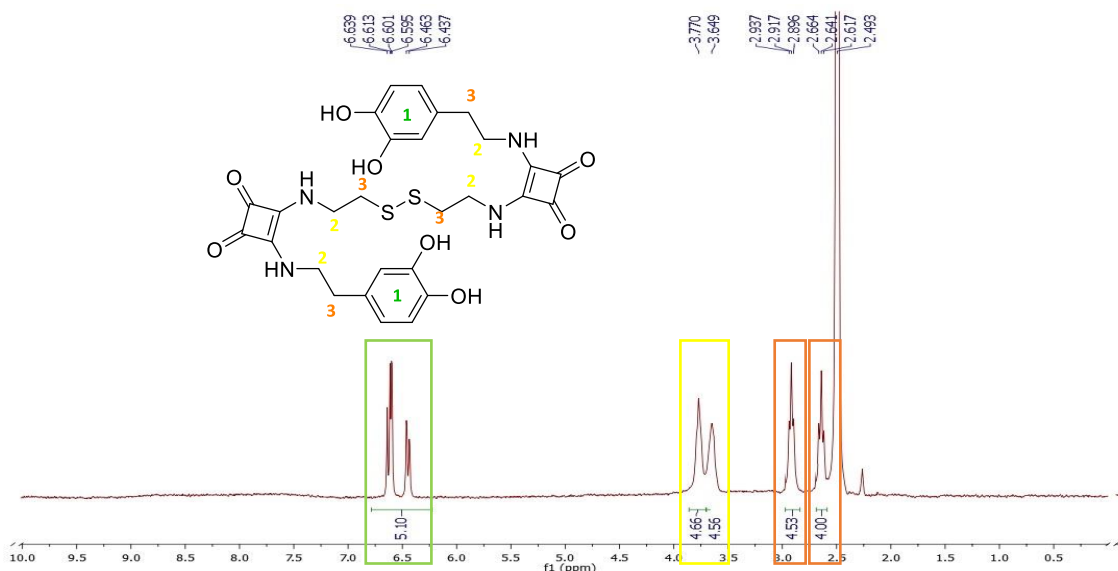


Fig. 3.11 Espectre ¹H-RMN del receptor **P7**.

El receptor **P7**, es caracteritza mitjançant l'assignació dels pics presentats a l'espectre anterior. En verd, el sis protons enllaçats directament sobre els anells de catecol; en groc, els grups -CH₂- pròxims als anells d'esquaramida; en taronja, els -CH₂- pròxims als anells de catecol; i en vermell, els -CH₂- pròxims als àtoms de sofre. Per aquest receptors, també obtingué la massa exacta corresponent a [**P7**·Na⁺] de 637.1400.

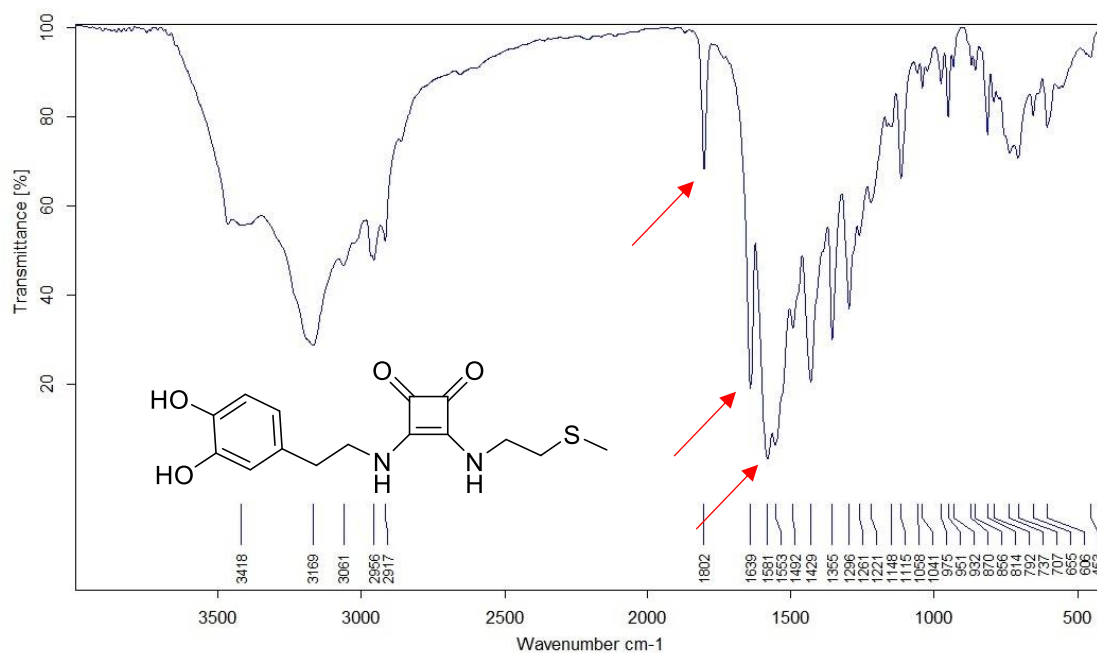


Fig. 3.12 Espectre IR de la diesquaramida **P4**.

En la **Fig. 3.12** es presenta l'espectre d'infraroig de la diesquaramida **P4** on, les bandes més significatives estan assenyalades. Sobre 1800cm^{-1} es troba la banda que correspon a la vibració de tensió de C=O del anell d'esquarat. Seguidament, apareix una banda sobre 1640cm^{-1} corresponent a la vibració de tensió de C=O d'amida, i, finalment, la tercera banda característica es presenta a 1580cm^{-1} i es relaciona amb la vibració de deformació de N-H d'amides. Els espectres d'infraroig de diesquaramides i bis-diesquaramides, no difereixen significativament amb respecte la zona característica de les vibracions del cicle d'esquarat i les vibracions d'amida. L'espectroscòpia d'infraroig serà clau per la caracterització del conjunt nanopartícula/receptor.

3.1.7 Síntesis de Nanopartícules Magnètiques de Fe_3O_4 .

Existeixen diferents rutes sintètiques per obtenir nanopartícules magnètiques de magnetita. En aquest treball s'ha reproduït el mètode de coprecipitació, on els clorurs dels cations Fe(II) i Fe(III), es dissolen en aigua desionitzada mili-Q i, en atmosfera inert, s'hi afegeix una base (NaOH) per provocar la precipitació d'un sòlid negre magnèticament sensible, magnetita.

En acabar l'adició de NaOH, les nanopartícules (NPs) es decanten amb un imant i renten amb aigua. En arribar a pH neutre, les nanopartícules es suspenen en 10 ml d'aigua mili-Q o etanol.

En etanol, l'aglomeració de les NPs és menor i estan més protegides en front de l'oxidació dels cations Fe(II) Si no es protegeixen adequadament, l'estructura original de magnetita deriva a maghemita. L'aglomeració de les NPs és un fet difícil de evitar, per tant, abans del seu ús, les NPs es sotmeten a sonicació durant un temps no inferior a 5 minuts, per intentar aconseguir la màxima dispersió de les nanopartícules.

3.1.8 Caracterització de les Nanopartícules.

En el cas de les Nanopartícules de magnetita, l'únic mètode de caracterització és l'espectroscòpia d'infraroig. A la **Fig. 3.13**, es presenta l'espectre IR de les nanopartícules sintetitzades a partir del mètode de la coprecipitació.

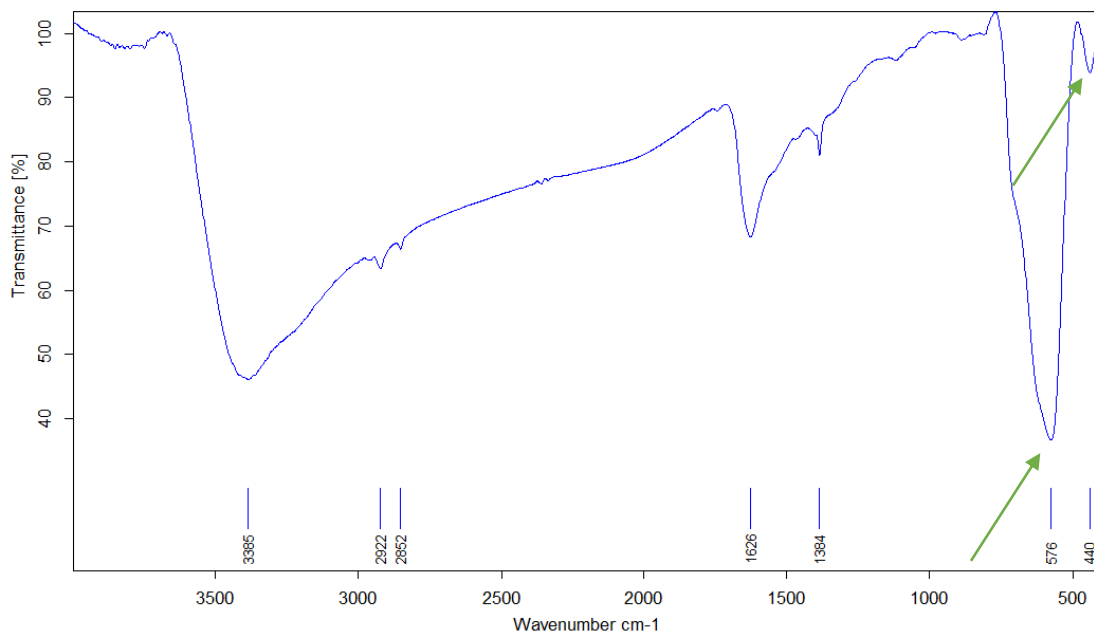


Fig. 3.13 Espectre IR de les nanopartícules de Fe_3O_4 .

Com es pot observar, és un espectre molt simple on hi predominen dues bandes característiques. Les observables sobre 576 i 440cm^{-1} corresponen a les vibracions de tensió típiques entre Fe-O dintre de l'estructura de la nanopartícula.

Seran aquestes bandes de la magnetita i les bandes del cycle esquat les que en ajudaran a caracteritzar el conjunt NP-esquaramida.

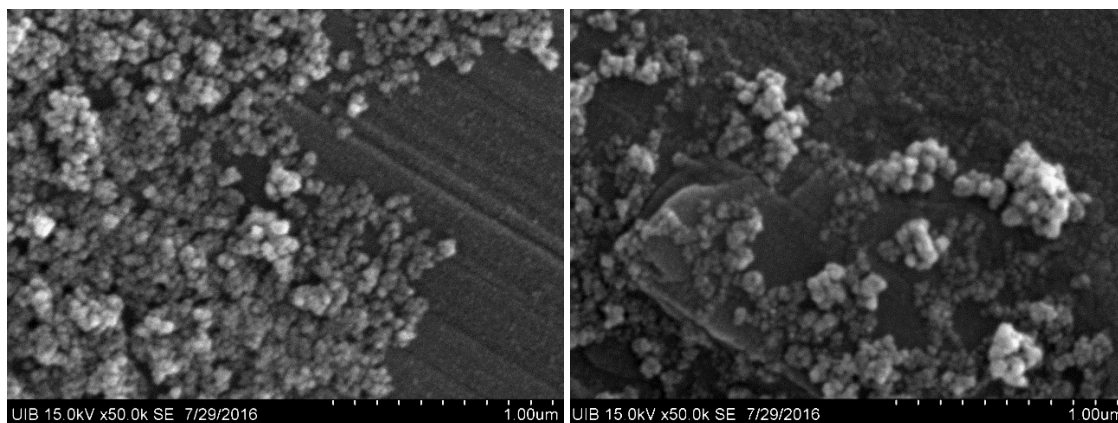


Fig. 3.14 Fotografies SEM de les nanopartícules de magnetita.

Per poder quantificar la mida de les nanopartícules, es duu a terme la microscòpia electrònica de rastreig on les nanopartícules eixutes es recobreixen d'or i s'introdueixen dins el microscopi. Així es poden mesurar les nanopartícules i determinar si el mètode sintètic és adequat a les nostres necessitats.

Com a resultat de la síntesi descrita s'obtingueren nanopartícules esfèriques d'un diàmetre aproximat de 41 ± 9 nm, uniforme i adequat a les reaccions posteriors.

3.1.9 Funcionalització de les Nanopartícules de magnetita.

Per funcionalitzar les nanopartícules, es necessitaren dues metodologies diferents, ja que, la diesquaramida asimètrica **P4** donà certs problemes alhora de interaccionar amb les nanopartícules.

En el cas de l'esquaramida **P4** es procedí segons l'esquema presentat a la **Fig. 3.15**, on inicialment, les nanopartícules es recobreixen amb la dopamina i posteriorment es fan reaccionar amb la mono-esquaramida-éster **P1** per condensar els restes amina de la superfície de la nanopartícula amb el semi-èster de l'anell d'esquat.

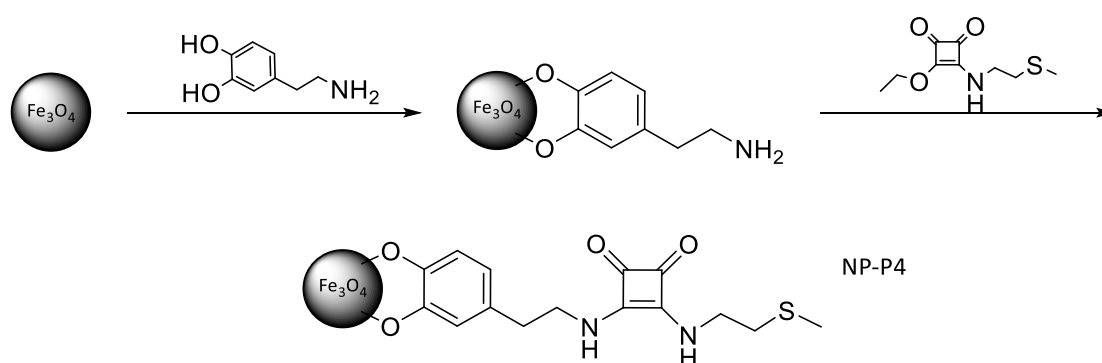


Fig. 3.15 Esquema sintètic de NP-P4.

La primera passa es duu a terme mitjançant la utilització d'un microones. Es dissol el clorhidrat de la dopamina en etanol (4ml) dins un vial de microones de 2-5ml. En aquest vial s'introdueix una suspensió de NPs en etanol de concentració coneguda. El tub de microones es sella amb un septum i s'introdueix dins l'instrument a un programa de 20 minuts i 120°C , arribant a una pressió de 6 bar. En acabar el temps de reacció, es decanten les NPs ja funcionalitzades amb un imant i es renten amb etanol.

La condensació de la dopamina i la monoescaramida-éster es duu a terme en medi etanòlic on, les NPs netes, es suspensen en 10 ml d'etanol i es posen en contacte amb una dissolució de **P1** en quantitats estequiomètriques amb la dopamina que s'utilitza a la passa anterior. Després de 24 hores, es renten les nanopartícules i es suspensen en 10 ml d'aigua.

Per funcionalitzar les nanopartícules amb el receptor **P7**, no és necessari recobrir primer les NPs amb dopamina, com es pot observar en la **Fig. 3.16**. En aquest cas, es dissol el receptor en la quantitat suficient de DMSO i s'hi afegixen les nanopartícules suspeses en aigua. S'introdueix la mescla al microones durant 20 minuts a 120°C, aconseguint-se una pressió de 2 bar. En acabar la reacció es renten les NPs amb aigua i es duen a suspensió en 10 ml d'aigua.

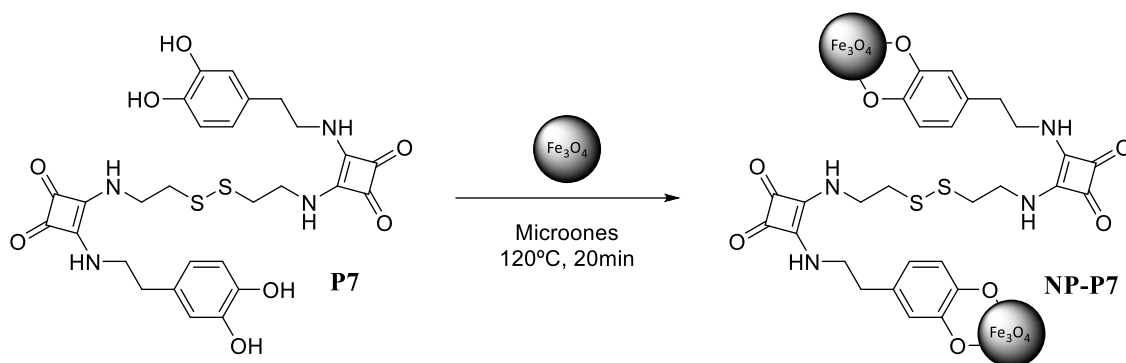


Fig. 3.16 Esquema sintètic de les NP-P7

3.1.10 Caracterització de Nanopartícules Funcionalitzades.

Per realitzar la caracterització de la funcionalització de les nanopartícules es comparen les bandes característiques de cada receptor i de les nanopartícules, amb l'espectre del conjunt NP-escaramida.

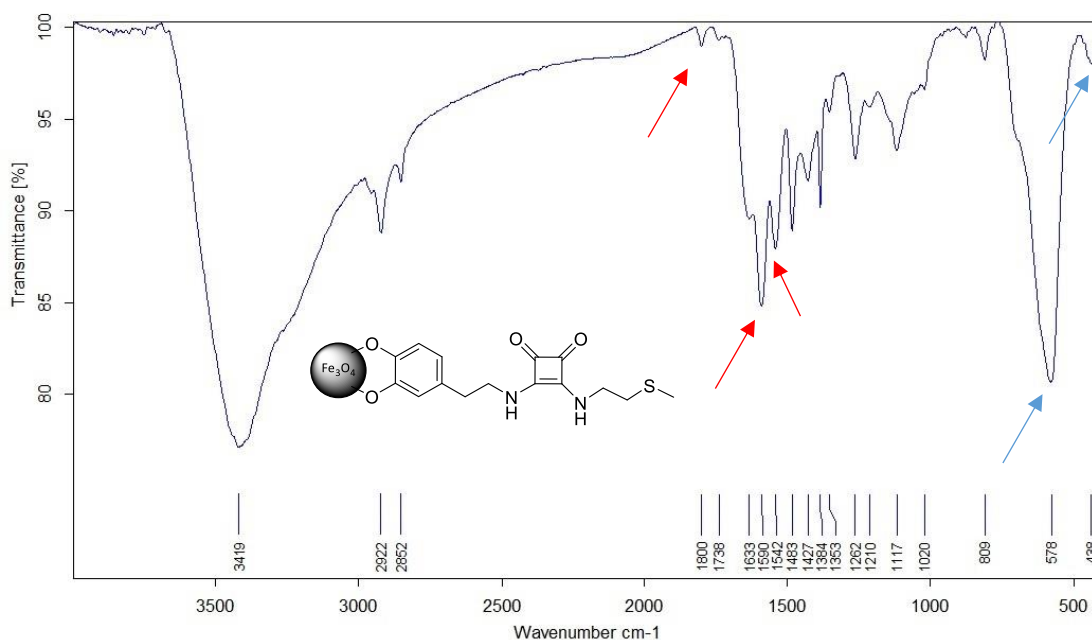


Fig. 3.17 Espectre d'infraroig de les NP-P4

En la imatge anterior s'observa l'espectre d'infraroig de les nanopartícules funcionalitzades amb el receptor **P4**.

En vermell s'assenyalen les bandes característiques de l'anell d'esquarat i en blau, les bandes característiques de les NPs. L'espectre d'infraroig ens indica inequívocament que la reacció s'ha duit a terme. A la **Figura 3.18** es presenta l'espectre d'infraroig de les nanopartícules funcionalitzades amb el receptor P7. Al igual que en el cas anterior, s'observen les bandes característiques de l'esquarat, assenyalades en taronja, i de les nanopartícules, assenyalades en blau, indicant que la reacció s'ha duit a terme.

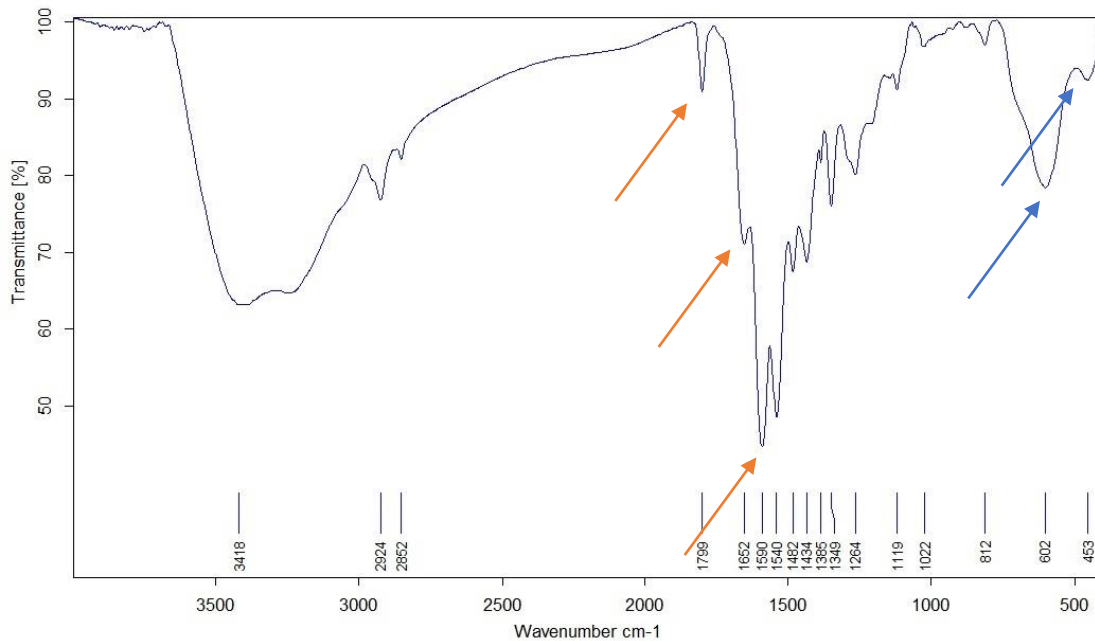


Fig. 3.18 espectre d'infraroig de NP-P7.

De la comparació entre els espectres de les **Figures 3.17** i **3.18**, podem concloure que la metodologia de condensació de les nanopartícules amb el receptor ja acabat sembla que dóna majors percentatges de funcionalització que la construcció del receptor a sobre de la nanopartícula. En qualsevol cas, s'ha comprovat que ambdues metodologies son vàlides.

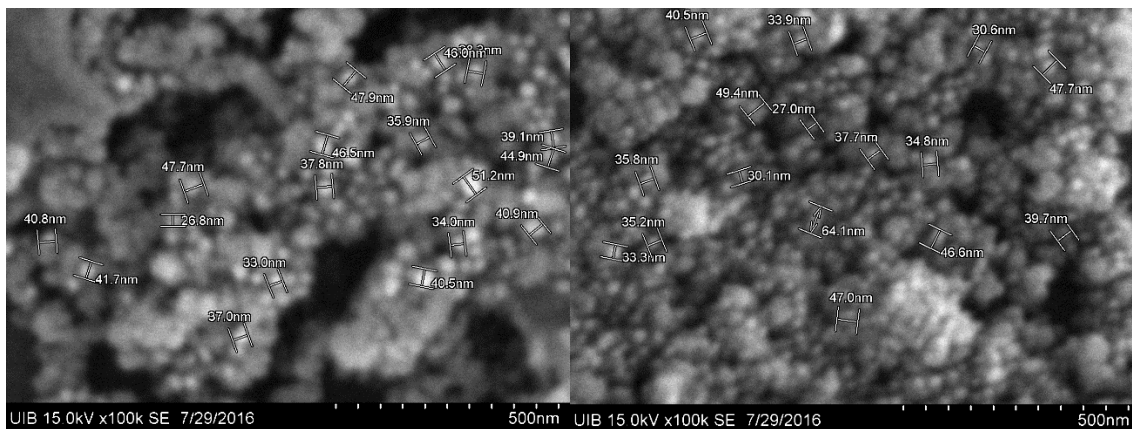


Fig. 3.19 Fotografies SEM on es marquen les mesures de les nanopartícules funcionalitzades amb P4 (esquerra) i amb P7 (dreta).

A la **Figura 3.19** es presenten les fotografies de microscòpia electrònica, on s'han mesurat els diàmetres de les nanopartícules funcionalitzades amb cada receptor. Per la funcionalització amb P4, el diàmetre mitjà és $4,1 \times 10^{-6}$ cm; i per P7 té un valor de $3,8 \times 10^{-6}$ cm. Per a les nanopartícules funcionalitzades, també es realitzen mesures de termogravimetria, on es pot apreciar si la funcionalització es bona o no. Es representa la pèrdua de pes enfront a la temperatura. En el cas de NP-P7, pèrdua de pes corresponent als receptors orgànics és del 40% des de 200 fins a 800°C. Pel cas de NP-P4, la pèrdua de pes corresponent és del 42% en el mateix rang de temperatures.

3.1.11 Quantificació de la funcionalització de les nanopartícules.

Donat que el grau de funcionalització de les nanopartícules està relacionat directament amb la seva capacitat de captació de metall, abans de començar les proves de reconeixement, és molt útil conèixer la quantitat de lligands que s'han adherit a la superfície de la nanopartícula. Mitjançant l'anàlisi termogravimètric s'obté directament una mesura de la funcionalització del sòlid, ja que aquesta tècnica proporciona el percentatge en pes del receptor orgànic sobre el pes total del sòlid. També, sabent el pes de la part orgànica i del resta inorgànic, o en el seu defecte el percentatge, i el diàmetre mitjà de les nanopartícules, es poden aplicar les **equacions 3.1 i 3.2**, per quantificar el nombre de lligands per nanopartícula.

$$N = \frac{\pi}{6} \times \frac{D^3 \rho}{PM} \quad \text{Eq. 3.1}$$

$$\frac{1}{N} = \frac{\text{nanopartícules}}{\text{mol Fe}_3\text{O}_4} \quad \text{Eq. 3.2}$$

On $1/N$ és el nombre de partícules per mol de magnetita; D és el diàmetre mitjà de les nanopartícules expressat en cm ; ρ és densitat del Fe_3O_4 ($5,196 \text{ g/cm}^3$) i PM és el pes molecular de la magnetita. A partir del pes total utilitzat a l'anàlisi termogravimètric es poden obtenir els pes total de magnetita i del receptor adherit.

	NP-P4	NP-P7
Diàmetre mitjà de NP (nm)	4,1E-06	3,8E-06
Pes total de magnetita (mg)	0,3685	0,93008
Nombre total de NP	1,27E+18	1,56E+18
Pes total de receptor (mg)	0,2677	0,6799
Nombre de molècules de receptor	5,00E+17	6,66E+17
Nombre de receptors per NP	248732	106593

Taula 3.1 Valors de funcionalització de les nanopartícules.

Dels resultats de la taula anterior, podem observar la alta funcionalització de les nanopartícules. Aquest valor ens servirà per poder fer una estimació de la quantitat de metall pesat que pot retenir la nanopartícula funcionalitzada respecte a la quantitat de molècules en superfície.

3.2 Estudis de reconeixement de cations metàl·lics en dissolució.

Per poder estudiar les millores en el disseny dels receptors, respecte al receptor de Kenia *et al.*²⁷, en el reconeixement i extracció de metalls pesats, s'han dut a terme experiments en dissolució amb els receptors dissenyats que presenten grups metoxi i no grups fenòlics. Aquesta variació en l'estructura ens ajuda a evitar problemes de formació d'ortoquinones i possibles derivats polimèrics, durant les proves de reconeixement.

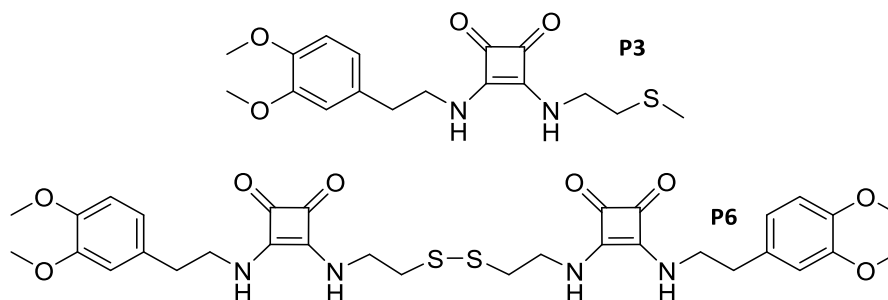


Fig. 3.20 Receptors utilitzats durant els experiments en dissolució.

³³ Els valors es mesuren mitjançant fotografies obtingudes amb SEM, la Fig. 3.16 mostra les fotografies.

3.2.1 Reconeixement de cations de metalls pesats per ^1H -RMN

Aquests experiments tenen l'objectiu de demostrar si es produeix la interacció entre els receptors proposats i els analits. A més, permetrà comprovar si els àtoms de sofre inclosos dintre de l'estructura dels lligands participen del procés de reconeixement. Teòricament, si els àtoms de sofre interaccionen amb el metalls pesats, els hidrògens enllaçats als carbonis pròxims al sofre, sofriran desplaçament a l'espectre de ressonància. Els cations utilitzats en aquesta prova són el mercuri (Hg^{2+}) i el plom (Pb^{2+}), ja que aquests són els analits que millor funcionaven amb el disseny previ del receptor.

Respecte al contraió, és necessari que el compost sigui soluble en dissolvents orgànics com DMSO- d_6 o ACN- d_3 , per tant, les sals utilitzades són els perclorats en ambdós casos. Ja que els nous receptors sintetitzats presenten una solubilitat baixa en altres dissolvents, les proves es realitzaran en DMSO- d_6 , tot i que aquest no és el millor dissolvent per dur a terme proves de reconeixement ja que es molt polar i, per tant, molt competitiu. Els experiments de ressonància es dugueren a terme per comparació entre un blanc, que només contenia receptor, i un tub reacció amb estequiometria 1:1 receptor/metall, de la mateixa concentració en receptor. Es mesuren ambdós tubs al llarg del temps, durant 15 minuts la primera hora, cada dues hores les primeres 6 hores i a les 24 i 48 hores.

A la figura 3.18 es mostren els resultats obtinguts pel receptor P3 amb el catió mercuri. S'observa que es produeix un desplaçament del metil i el grup CH_2 pròxims al sofre, signe inequívoc de que s'està produint la complexació entre el receptor i el catió, i de que aquesta es dona mitjançant sofre inclòs a l'estructura de la molècula.

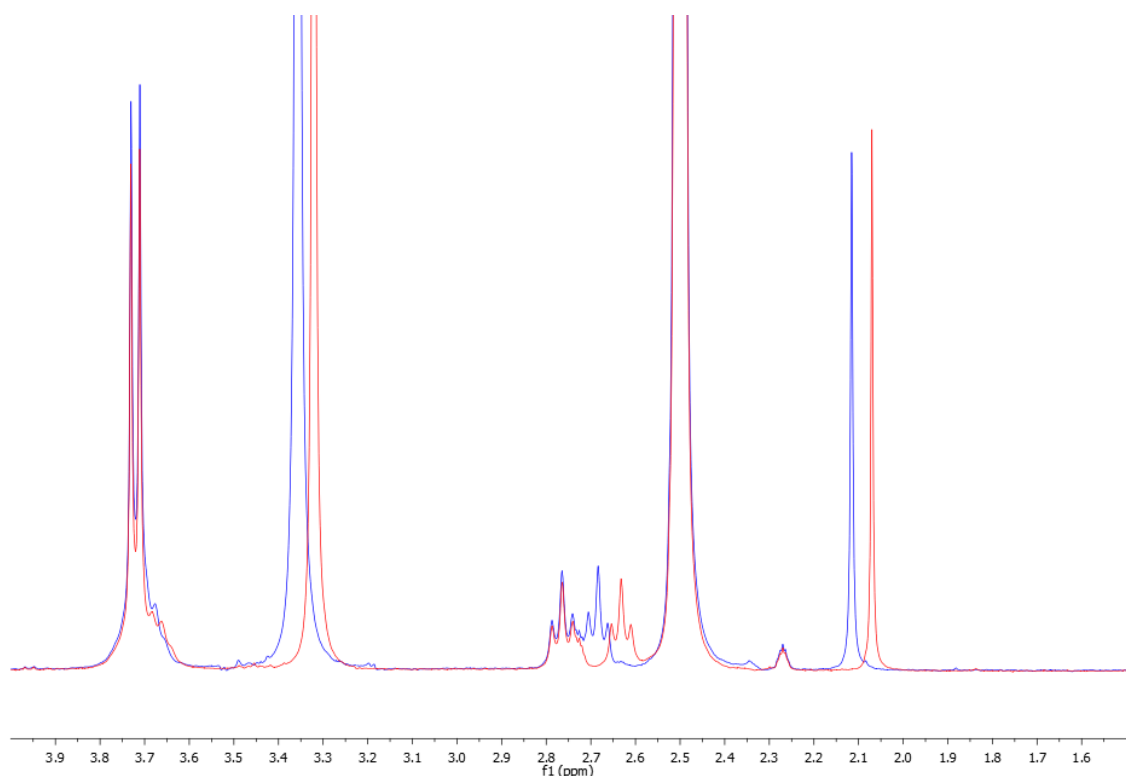


Fig. 3.21 Comparació entre els espectres del receptor **P3** sense mercuri (vermell) i amb mercuri 1 eq. (blau). Passades 48 hores.

Malauradament, en el cas del plom (Pb^{2+}), la ressonància no presenta variacions significatives a les senyals pròpies del receptor. Per tant, amb aquest experiment no es pot concloure res sobre la interacció de **P3** amb aquest catió.

Un resultat sorprenent és que no s'observa variació a la zona de l'espectre corresponent als hidrògens aromàtics quan es produeix la interacció amb el mercuri (Hg^{2+}). És a dir, sembla que en aquest cas, en aquestes condicions, no es dona la reacció de mercuriació de l'anell descrita pel receptor de *Kenia et al.*

Comparant les estructures del receptor de *Kenia et al.* **Fig. 1.24** i del receptor **P3**, es pot apreciar la seva analogia, l'única diferència es troba en la substitució d'un grup CH_2 per sofre. Es demostra que al cas del receptor de *Kenia et al.*, la interacció amb el Hg^{2+} es produeix a través dels grups carbonils de l'esquaramida. Es suposa que la proximitat entre els grups carbonil i l'anell aromàtic activat de la dopamina afavoreix la reacció de mercuriació, en realitat és com si l'esquarat fes de "braç impulsor" d'aquesta reacció. En el cas del receptor aquí presentat, **P3**, sembla ser que el Hg^{2+} té preferència per interaccionar amb el sofre, abans que amb les carbonils de l'esquaramida, quedant molt lluny de l'anell activat de la dopamina, disminuint així la possibilitat de donar la reacció de mercuriació.

Una forma de suportar aquesta teoria és fer la mateixa prova, amb les mateixes condicions, però amb un model en que s'hagi substituït la dopamina per una amina que no pugui participar del procés de reconeixement, la diesquaramida **P8**. Si efectivament tot el pes de la interacció recau sobre l'àtom de sofre, els resultats obtinguts per ressonància haurien de ser els mateixos per **P3** i **P8**. A la **Figura 3.22**, efectivament s'observa que **P8**, que no conté l'anell aromàtic, també presenta el mateix desplaçament de les bandes corresponents als hidrògens enllaçats als carbonis pròxims a l'heteroàtom.

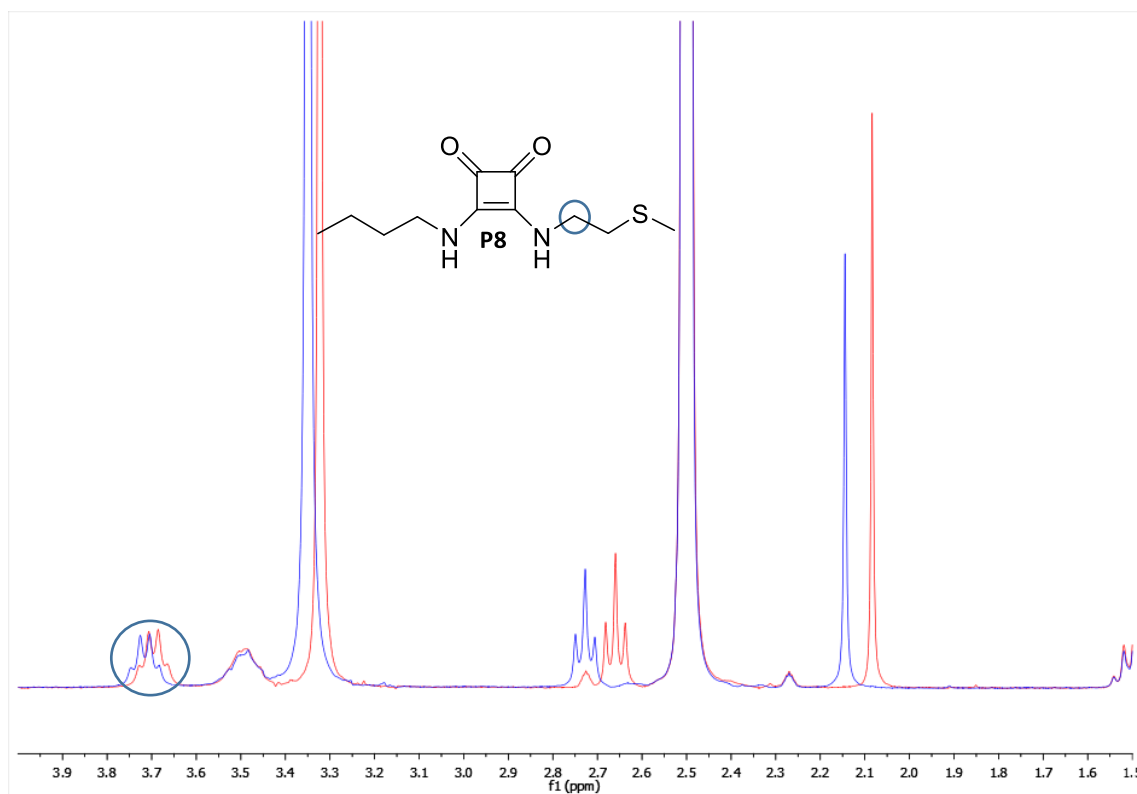
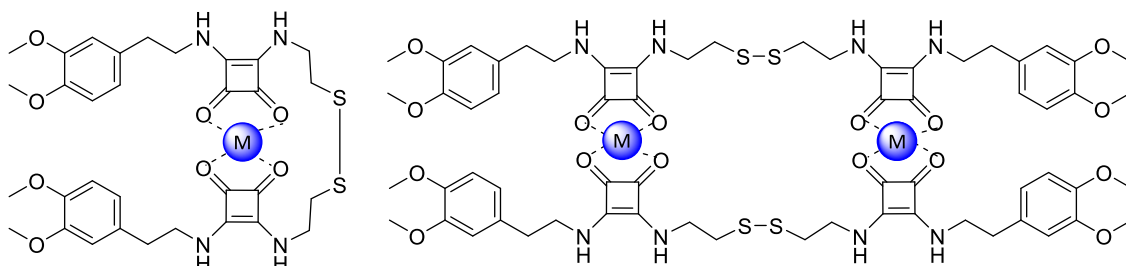


Fig. 3.22 Comparació entre els espectres de l'esquaramida **P8** sense mercuri (vermell) i amb mercuri 1 eq. (blau).

En aquest cas, s'aprecia també cert desplaçament del grup CH_2 adjacent al N-H de l'esquarat i pròxim a l'heteroàtom (assenyalat amb un cercle a l'estructura i a l'espectre). En el cas del receptor **P3**, aquest desplaçament no és apreciable ja que les senyals dels grups metoxi solapen les senyals dels CH_2 adjacents a ambdós N-H de la diesquaramida.

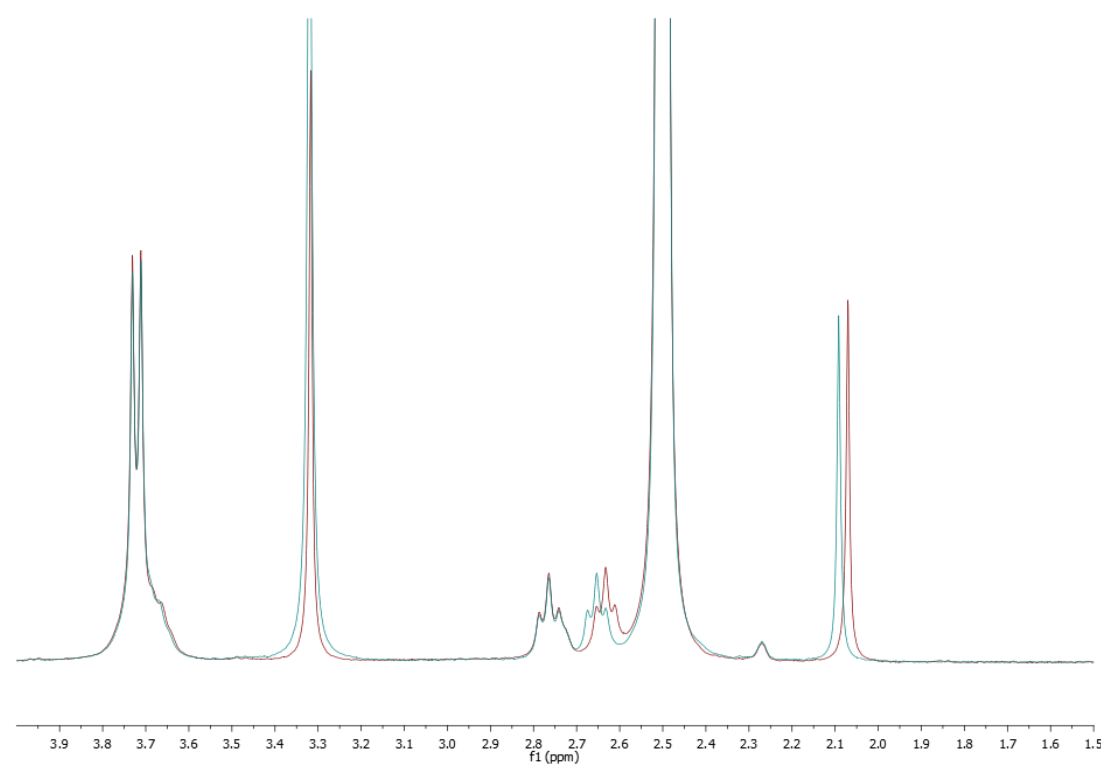
Es repetiren les mateixes proves pel receptor **P6**, però, sorprenentment no s'aprecia cap desplaçament del les bandes del receptor en presència de mercuri (Hg^{2+}) i tampoc en presència de plom (Pb^{2+}). Tampoc no s'observa la reacció de mercuriació sobre l'anell de la dopamina. De moment, no hi ha una explicació lògica per aquest fenomen, l'únic que es pot afirmar es que, si existeix una interacció entre el receptor **P6** i els cations Hg^{2+} i Pb^{2+} , aquesta es dona a través dels grups carbonil de les esquaramides. A la **Fig. 3.23**, es representen les dues possibilitats que es plantegen.



*Fig. 3.23 Possibles conformacions del complexes entre els metalls pesats i el receptor **P6**.*

3.2.2 Estudi de Reconeixement de catió plata per ^1H -RMN.

A part de comparar els nous models amb els ja descrits, es planteja també el reconeixement d'altres cations, no estudiats anteriorment, però que poden tenir un cert interès químic, com per exemple el catió plata (Ag^+). Així doncs, es realitza un estudi semblant als cations Hg^{2+} i Pb^{2+} emprant Nitrat de plata (AgNO_3). El procediment experimental és el mateix: un tub blanc, que només conté receptor, i un tub de reacció de la mateixa concentració de receptor on s'hi afegeix 1 eq. de nitrat de plata. Es mesuren en els temps anteriorment anomenats, els espectres del blanc i del tub de reacció. En el reconeixement del catió plata s'observa el mateix comportament que en el reconeixement de mercuri. A la **Figura 3.24**, es mostren els espectres obtinguts pel receptor **P3**, on s'aprecia un desplaçament de les bandes pròximes a l'heteroàtom. En aquesta ocasió el canvi s'observa pràcticament de forma instantània i no varia més al llarg del temps.



*Fig. 3.24 Comparació entre els espectres del **P3** sense plata (vermell) i amb plata 1 eq. (blau).*

A la **Figura 3.25** es mostren els espectres obtinguts pel receptor **P8**. S'observa igual que per al cas del mercuri (Hg^{2+}), un desplaçament de les bandes pròximes a l'heteroàtom contingut dins l'estructura, indicatiu de la seva interacció amb el catió.

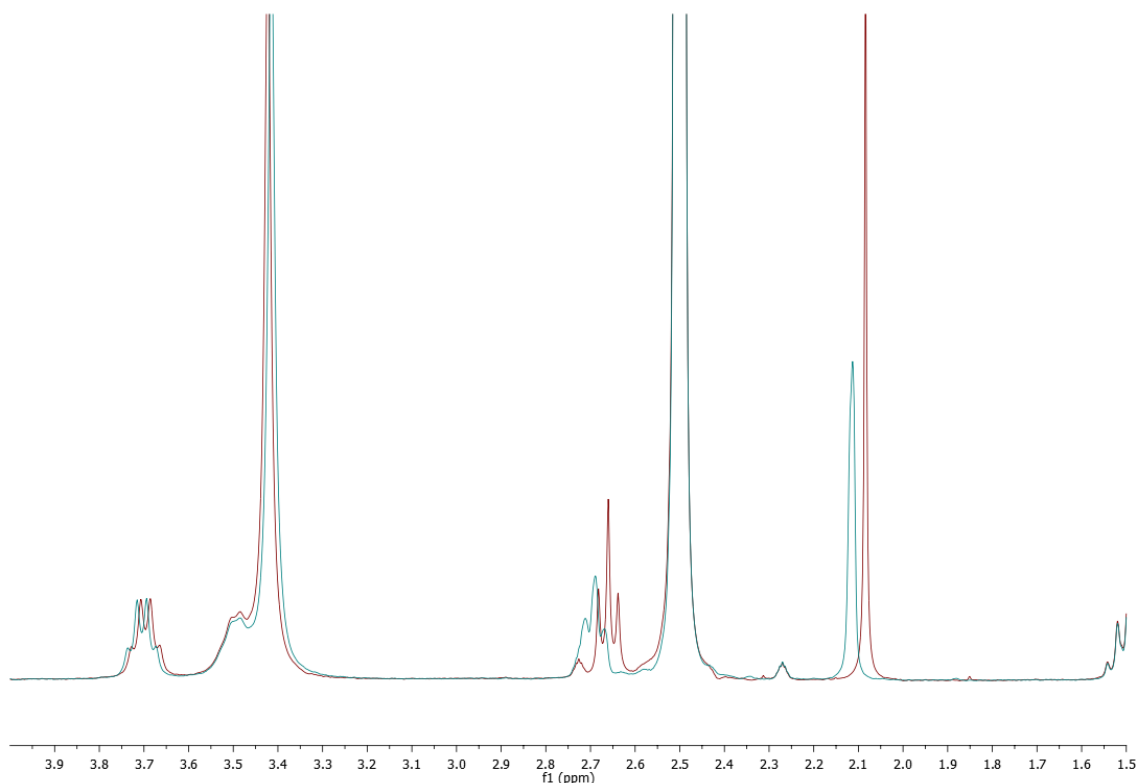


Fig. 3.25 Comparació entre els espectres del **P8** sense plata (vermell) i amb plata 1 eq. (blau).

Tampoc en aquesta ocasió, La bis-diesquaramida **P6**, ha mostrat cap desplaçament a l'espectre de ressonància quan s'ha posat en contacte amb una dissolució de Ag(I) amb estequiometria 1:1. Aquest fet, pot estar d'acord amb la idea que es presenta a la **Fig. 3.23**, o potser vulgui indicar que aquest receptor no és òptim pel reconeixement del catió plata. La resposta definitiva potser es reveli a les proves de reconeixement fetes per ICP.

3.3 Estudi de la capacitat d'interacció entre les NPs funcionalitzades i els cations metàl·lics per ICP-OES

La tècnica de ICP-OES (o plasma d'acoblament inductiu amb un detector òptic) és una eina de gran utilitat, ja que permet quantificar qualsevol catió metàl·lic a concentracions de $\mu\text{g/L}$ (ppb).

Les proves de reconeixement de cations metàl·lics per ICP-OES es duen a terme mitjançant la realització d'una recta de calibratge de cada catió que es vulgui estudiar i mesurant la quantitat de catió que queda lliure del patró de major concentració després de mesclar-ho amb les nanopartícules funcionalitzades **NP-P4** i **NP-P7**.

Les nanopartícules funcionalitzades estan en suspensió dins aigua mili-Q. Aquestes suspensions es soniquen durant un mínim de 10 minuts per garantir que la seva dispersió sigui màxima. A partir d'aquestes mesures, es podrà calcular la K_d , o constant d'associació, que permetrà comparar la capacitat d'extracció de cations metàl·lics de les nostres nanopartícules amb les prèviament descrites per *Kenia et al.* El valor de K_d es calcularà a partir de la **Eq. 3.3**.

$$K_d = \frac{c_0 - c_f}{c_f} \times \frac{V}{M} \quad \text{Eq. 3.3}$$

On C_0 és la concentració inicial d'analit, C_f la concentració final, V és el volum de les dissolucions expressat en mL i M és la massa en grams del material absorbent. Valors de K_d superiors a 10^3 es consideren aptes per concloure un reconeixement i captura positius. L'ús de la tècnica del ICP-OES requereix que totes les dissolucions s'hagin de preparar en HNO_3 al 2%, per evitar la possible precipitació d'òxids o hidròxids del catió metàl·lic corresponent. Els experiments dels 3 cations estudiats es prepararen exactament igual, tal i com es descriu a continuació. Es prepararen les rectes de calibrat amb el següent rang de concentracions: 0, 100, 200, 400, 600, 800 i 1000 ppb ($\mu\text{g/L}$). Per mesurar els valors de retenció de les nanopartícules, es posen en contacte les dissolucions patró més concentrades amb les nanopartícules funcionalitzades amb cada receptor. S'introdueixen dins un tub 10 mil·lilitres del patró de 1000ppb i s'hi afegeixen les nanopartícules suspeses en aigua mili-Q. Després de passar-la pels ultrasons un mínim de 10 minuts. A continuació es deixa el tub en agitació durant 2 hores i mitja. Les suspensions resultants es passen a través d'un filtre de 0,45 micres, ja que la introducció de nanopartícules dintre de l'instrument, pot causar averies. Filtrades les mostres, es duen al plasma d'acoblament inductiu on són nebulitzades i s'hi mesura la concentració de metall.

3.3.1 Càlcul de la constant amb mercuri (Hg^{2+})

Les línies espectrals seleccionades per realitzar les mesures amb Hg^{2+} es mostren a la **Taula 3.2**

Hg	253,652 nm
	194,168 nm
	184,886 nm

Taula 3.2 Línies espectrals per a la quantificació de mercuri per ICP-OES.

Representant els resultats obtinguts per cada una de les tres línies, s'obtenen les tres rectes de calibrat corresponents, representades a la **Figura 3.26**.

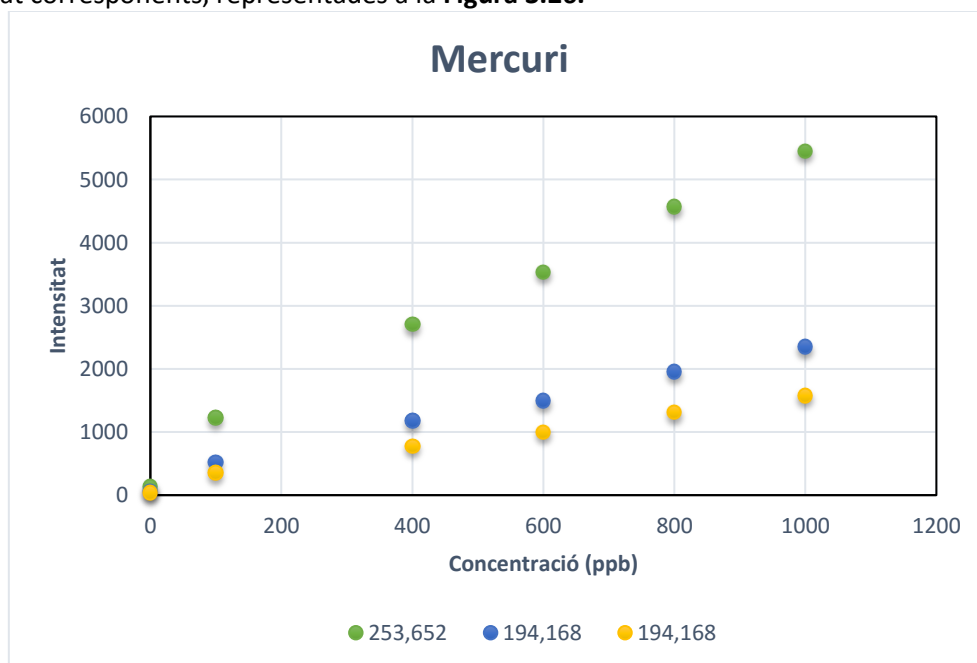


Fig. 3.26 Calibració del mercuri en ICP-OES.

Com es pot observar en la imatge anterior, el valor 200ppb no s'ha tingut en compte a l'hora d'ajustar les rectes de calibratge ja que estava fora de la linealitat de la recta. La recta corresponent a 253.652nm és la que presenta una major pendent, per tant, és la que s'hauria d'utilitzar, ja que és la que proporciona una major precisió.

Desafortunadament, quan es calculen els valors de mercuri per les mostres emprant aquest ajust, s'obtenen valors negatius totalment incoherents. Davant d'aquest resultat, no queda més remei que descartar l'ús d'aquesta línia espectral i seguir amb les dues que presenten major coherència entre elles.

Els valors dels ajustos corresponents, es mostren a la **Taula 3.3**.

Línia Espec.	194.168nm	184.886nm
Pendent	2,1821	1,47
Intersecció	206,0464	133,65
R ²	0,9884	0,9889

Taula 3.3 Valors de les rectes de calibratge de les línies espectrals utilitzades.

Un cop mesurades les mostres, restat el blanc i aplicat l'ajust de la recta de calibrat, s'obtenen els valors de les constants per **NP-P4** i **NP-P7** enfront del catió Hg²⁺. Els resultats es mostren a la **Taula 3.4**.

	Hg 194.168 a		Hg 184.886 a	
	NP-P4	NP-P7	NP-P4	NP-P7
[NP] (mg/ml)	0,39	1,82	0,39	1,82
V. NP (ml)	0,55	0,55	0,55	0,55
NP (mg)	0,2145	1,001	0,2145	1,001
V. mostra	10	10	10	10
Co	947,87	947,87	947,87	947,87
Cf_1	197,91	658,97	198,30	655,86
Cf_2	70,56	616,67	61,38	613,04
Cf_3	61,04	620,02	52,99	623,91
Cf_mitjà	109,84	631,88	104,22	630,94
Kd (ml·g ⁻¹)	3,75E+05	5,27E+03	3,98E+05	5,29E+03

Taula 3.4 Dades utilitzades pel càlcul de K_d per mercuri, mitjançant l'ús de l'eq. 3.3.

Observant els valors obtinguts per les constants d'associació de les nanopartícules funcionalitzades amb **P4** (verd) i **P7** (groc), es pot concloure que ambdós receptors presenten una bona capacitat per atrapar el mercuri en aigua.

Els valors de referència de la *Tesi doctoral de Kenia A. López* són una constant d'associació de les nanopartícules sense funcionalitzar de 1,69x10³ ml·g⁻¹ (un valor elevat per no tenir funcionalització) i per les nanopartícules funcionalitzades un valor de 1,86x10⁵ ml·g⁻¹. En el nostre cas, la funcionalització amb un àtom de sofre, a les NP-P4, provoca un augment de 3 vegades la constant anterior.

En el cas de la versió amb el pont de disulfur, **NP-P7**, s'aprecia una capacitat de reconeixement bona, però no suficient per competir amb el model anterior o les funcionalitzades amb **P4**.

3.3.2 Càlcul de la constant amb plom (Pb^{2+})

En el cas del plom, només s'utilitza una línia espectral, la més intensa, que correspon a la longitud d'ona de 220,353nm. A la **Taula 3.4** es mostra la recta de calibrat obtinguda per el Pb^{2+} .

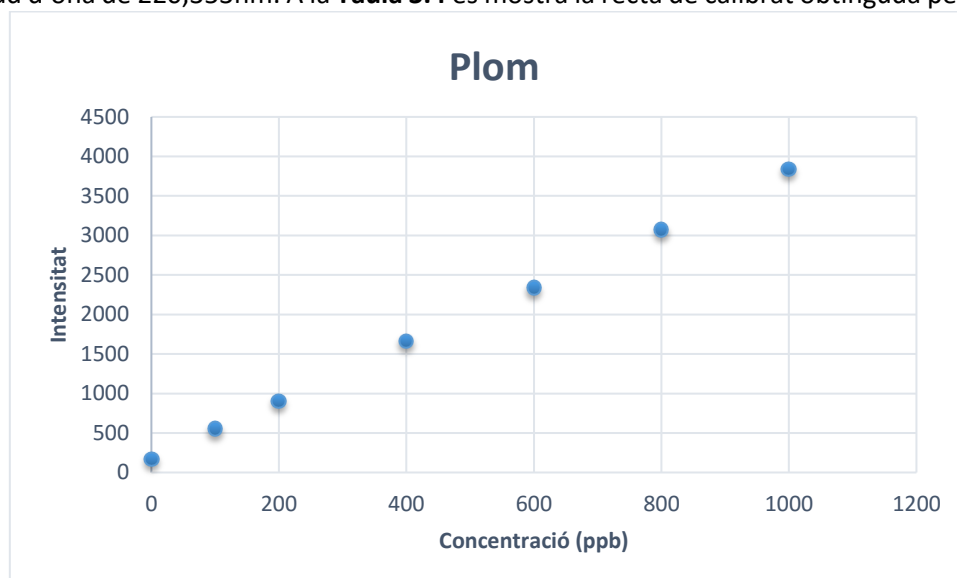


Fig. 3.27 Gràfica de la recta de calibratge de plom a ICP-OES.

L'ajust corresponent de les dades, dona els resultats mostrats a la **Taula 3.5**.

Línia Espec.	220.353nm
Pendent	3,64
Intersecció	178,04
R ²	0,9998

Taula 3.5 Ajust de la recta de calibrat per plom a la línia espectral 220.353nm.

Un cop mesurades les mostres, restat el blanc i aplicat l'ajust de la recta de calibrat, s'obtenen els valors de les constants per **NP-P4** i **NP-P7** enfront del catió Pb^{2+} . Els resultats es mostren a la **Taula 3.6**.

	Pb 220.353 a	
	NP-P4	NP-P7
[NP] (mg/ml)	0,39	1,82
V. NP (ml)	0,55	0,55
NP (mg)	0,2145	1,001
V. mostra	10	10
Co	947,87	947,87
Cf_1	877,74	857,67
Cf_2	852,47	896,50
Cf_3	843,27	895,81
Cf_mitjà	857,83	883,32
K _d (ml·g ⁻¹)	5,16E+03	7,70E+02

Taula 3.6 Dades utilitzades pel càlcul de K_d per plom, mitjançant l'ús de l'eq. 3.3.

Dels resultats de la taula podem concloure que, si bé les nanopartícules NP-P4 presenten una major capacitat per interaccionar amb el Pb^{2+} que les NP-P7, les constants obtingudes són menors que la que presenta el model inicial, descrit a la Tesi de la Dra. Kenia López, que resulta ser de $1,28 \times 10^5$ ml·g⁻¹. Comparant amb les nanopartícules sense funcionalitzar, els nous models proposats no ens aporten conclusions acceptables, ja que, la K_d d'aquestes és $7,88 \times 10^2$ ml·g⁻¹.

3.3.3 Estudi de la selectivitat de les NPs funcionalitzades en a l'extracció de mercuri i plom.

Amb aquest estudi, es pretén comprovar si la mescla de cations afecta al valor de les constants K_d de cada metall. Es prepara una dissolució que inclou els dos cations metàl·lics en la mateixa concentració entre ells i en els experiments anteriors, 1000ppb. Aquesta dissolució es tracta exactament igual que la resta, i es mesura en el mateix experiment, de manera que es fan servir les mateixes rectes de calibrat que utilitzem per calcular els resultats dels cations per separat. Els resultats, es mostren a la **Taula 3.7**.

	Pb 220.353 a		Hg 194.168 a		Hg 184.886 a	
	NP-P4	NP-P7	NP-P4	NP-P7	NP-P4	NP-P7
[NP] (mg/ml)	0,39	1,82	0,39	1,82	0,39	1,82
V. NP (ml)	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55
NP (mg)	0,2145	1,001	0,2145	1,001	0,2145	1,001
V. mostra	10	10	10	10	10	10
Co	947,87	947,87	947,87	947,87	947,87	947,87
Cf_1	846,78	892,48	50,47	604,01	52,84	605,44
Cf_2	838,01	880,50	18,54	581,75	11,48	595,30
Cf_3	888,68	846,56	11,89	594,34	14,36	604,27
Cf_mitjà	857,82	873,18	26,97	593,37	26,23	601,67
$K_d(\text{ml}\cdot\text{g}^{-1})$	5,16E+03	9,01E+02	1,68E+06	6,30E+03	1,73E+06	6,06E+03

Taula 3.7 Dades del càlcul de K_d per mercuri i plom, quan els cations estan presents a la mateixa dissolució.

Dels resultats obtinguts, s'observa que en el cas de les NP-P4 amb mercuri, el valor de la constant es 4 vegades superior a la calculada pel catió sol, arribant a l'ordre de 10^6 . En el cas de les NP-P7 no s'observa variació. En canvi, el plom no ha vist afectada cap de les seves constants amb cap de les dues NPs funcionalitzades. Recuperant la idea proposada a l'estudi per resonància de protó, en la que es suposava que el Hg^{2+} i el Pb^{2+} no interaccionen per la mateixa part de la molècula, es podria plantejar una possible explicació a aquest increment al valor de la constant del mercuri. Assumint que la interacció amb el Pb^{2+} es dona a través dels grups carbonil de l'esquaramida, i que la interacció amb el Hg^{2+} es dona a través del l'àtom de sofre, es podria pensar en que la coordinació de Pb^{2+} afavoreixi l'aproximació dels àtoms de sofre, conferint una certa preorganització a l'estructura de la nanopartícula, i augmentant així la interacció amb el mercuri en presència de plom. En aquest cas es pot dir que la presència de plom es sinèrgicament positiva per a l'extracció de mercuri, tal i com es mostra a la **Figura 3.28**.

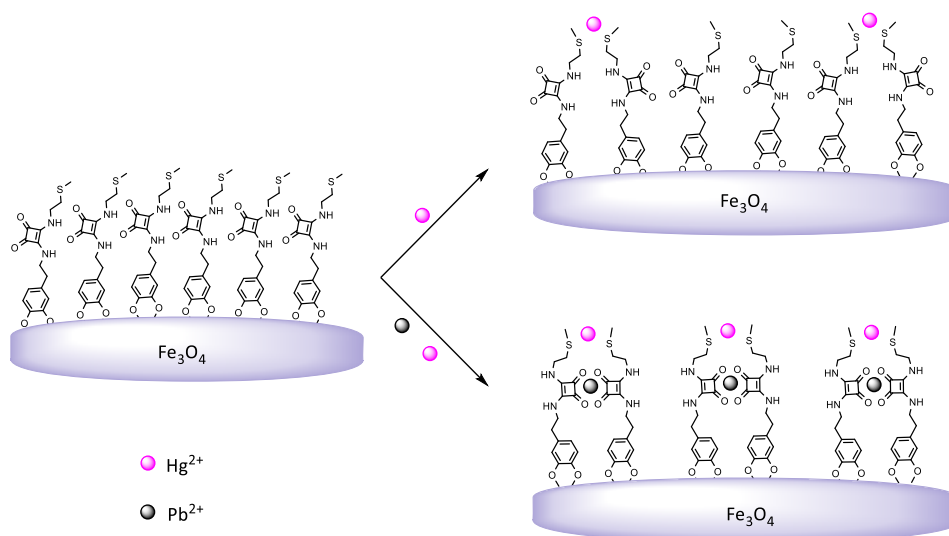


Fig. 3.28 Possible sinèrgia positiva entre els cations mercuri i plom, on es veu augmentada la capacitat de reconeixement de mercuri, per una possible preorganització molecular.

3.3.4 Càlcul de la constant amb plata (Ag^+).

La sal de plata que s'utilitza per preparar els patrons és el nitrat de plata. Aquestes dissolucions es preparen *in situ*, abans de calibrar l'instrument amb els patrons, ja que aquest catió és sensible a la llum i es redueix fàcilment. En el cas de la plata, no es poden provar mesclures multielementals perquè aquesta té tendència a interferir en la emissió dels altres ions. Per tant, només es realitzaran experiments per comprovar la capacitat d'extracció de plata per les nanopartícules funcionalitzades, però no els efectes sinèrgics amb els altres cations. En el cas del catió plata es poden seguir dues línies espectrals, que es mostren a la taula 3.8. Les rectes de calibrat obtingudes es presenten a continuació (**Figura 3.25**)

Ag	328.068 nm
	338.289 nm

Taula 3.8 Línies espectrals per a la determinació de plata per ICP-OES

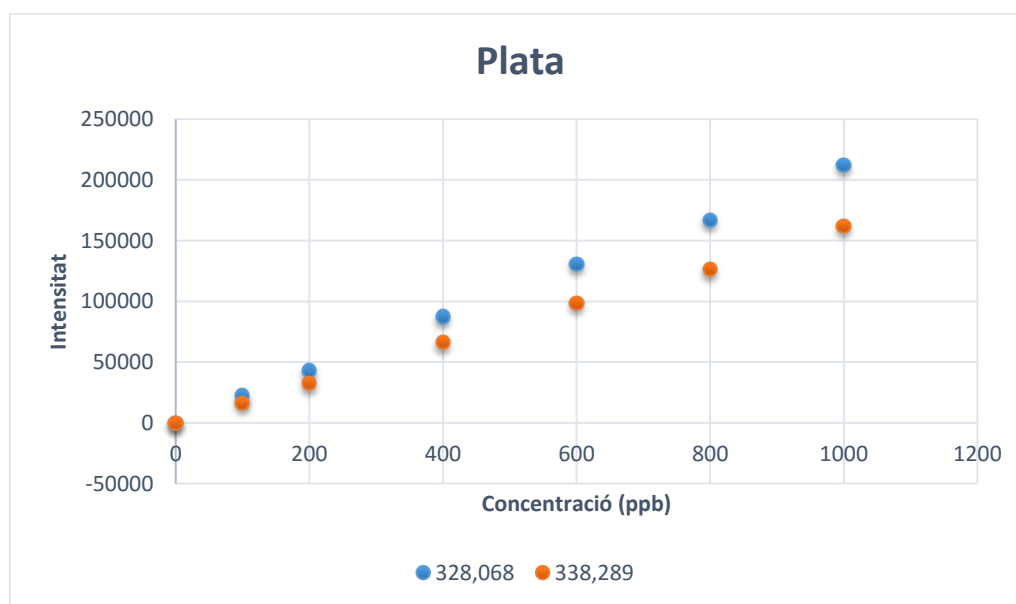


Fig. 3.29 Representació de les rectes de calibratge de plata per ICP-OES

A la **Fig. 3.29** es pot apreciar que les rectes obtingudes, per quantificar la captació de plata, presenten un bon ajust.

Línia Espec.	328.068	338.289
Pendent	210,83	160,27
Intersecció	1203,37	851,63
R^2	0,999	0,999

Taula 3.9 Ajust de les rectes de calibratge per ambdues línies espectrals de la plata en ICP-OES.

Un cop mesurades les mostres, restat el blanc i aplicat l'ajust de la recta de calibrat, s'obtenen els valors de les constants per **NP-P4** i **NP-P7** enfront del catió Ag^+ . Els resultats es mostren a la **Taula 3.10**.

	Ag 328.068		Ag 338.289	
	NP-P4	NP-P7	NP-P4	NP-P7
[NP] (mg/ml)	0,39	1,82	0,39	1,82
V. NP (ml)	0,55	0,55	0,55	0,55
NP (mg)	0,2145	1,001	0,2145	1,001
V. mostra	10	10	10	10
Co	947,87	947,87	947,87	947,87
Cf_1	830,20	11,29	833,02	9,83
Cf_2	358,04	11,93	358,67	10,53
Cf_3	572,02	23,69	570,55	22,10
Cf_mitjà	586,75	15,64	587,41	14,15
Kd(ml·g ⁻¹)	3,03E+04	6,28E+05	3,02E+04	6,95E+05

Taula 3.10 Dades utilitzades pel càlcul de K_d per plata, mitjançant l'ús de l'eq. 3.3.

Dels resultats mostrats a la **Taula 3.10** es pot observar que les constants obtingudes per cada receptor a una i altre línia espectral son equivalents. Contràriament al que passava amb el mercuri i el plom, en el cas de la plata, la nanopartícula que presenta major afinitat és la **NP-P7**, amb una constant de l'ordre de 10^5 . En canvi, la nanopartícula **NP-P4**, encara que no presenta una constant desfavorable, sí que és més baixa que per **NP-P7**, de l'ordre de 10^4 . Que la **NP-P4** tingui una constant acceptable, està d'acord amb els resultats obtinguts per ressonància, on les bandes pròximes dels àtoms pròxims als sofre, sofrien desplaçament a camp baix.

El més sorprenent és l'elevada constant mostrat per la nanopartícula **NP-P7** que en les proves en dissolució per ressonància, no presentava cap tipus de desplaçament. Aquestes diferències significatives en el reconeixement dels tres cations poden ser causa de diferents factors com el diàmetre del catió i la càrrega. El àtoms de mercuri i plom tenen diàmetres similars entre ells i són molt més elevats que el de la plata. És possible que l'alta funcionalització provoqui una selectivitat a cations amb radis inferiors, per tant, en vistes a futur, s'haurà de reproduir la síntesis de nanopartícules funcionalitzades amb **P7** i posar-les a prova amb diferents metalls, de radis i càrregues variats.

L'inesperat resultat obtingut per a la constant d'associació entre la **NP-P7** i el Ag^+ provoca moltes qüestions sobre la natura de la interacció entre la resta esquaramídica i el catió, així com sobre l'organització de **P7** a la superfície de la nanopartícula. Sabent el valor de la constant i l'afinitat de la plata pel sofre, és difícil explicar per què no s'aprecia interacció amb els heteroàtoms de **P6** als experiments de ressonància.

Per tant, per tal de comprovar la utilitat de l'heteroàtom a l'estructura es proposen dos experiments a futur que consisteixen en reproduir el receptor, però canviant el pont disulfur per 2 grups $-\text{CH}_2-$ en un cas, i, a l'altre, per un únic àtom de sofre.

4. Conclusions

Dels resultats experimentals obtinguts, es poden extreure les següents conclusions:

1. Per a la realització del treball de fi de màster, s'han proposat varies estructures per el disseny de nous receptors aptes per segrestar metalls pesats de dissolucions aquoses, òptims per ser suportats sobre la superfície de nanopartícules, i bloquejats per evitar la reacció de mercuriació sobre l'anell de catecol.
2. De les propostes realitzades, s'han sintetitzat dues estructures no descrites prèviament, caracteritzant-les extensivament. A més, també s'han obtingut els derivats O-metil de l'anell de catecol, per estudiar la interacció dels receptors en dissolució.
3. Mitjançant les proves en dissolució, s'ha confirmat la interacció del receptor **P3** amb els metalls mercuri i plata. Els espectres mostren que en el procés de reconeixement hi està implicada la part de la molècula que conté l'heteroàtom de sofre. En el cas del plom es suposa que la interacció amb aquest receptor es produeix a través del carbonil de l'anell d'esquarat, ja que no mostra desplaçament a la ressonància magnètica nuclear. En aquestes mateixes proves, no s'aprecia interacció entre el receptor P6 i cap dels 3 cations estudiats.
4. També en dissolució, s'observa que, en les condicions de l'assaig, la reacció de mercuriació de l'anell de catecol es veu inhibida per la presència de l'heteroàtom de sofre. Malauradament, no s'aconseguí un receptor on la posició del carboni sensible a la mercuriació estigui bloquejada, per poder seguir amb les proves i comprovar l'eficàcia de la mesura.
5. S'han obtingut dos nous tipus de nanopartícules funcionalitzades a partir receptors basats en unitats esquaramídiques, **NP-P4** i **NP-P7**. Aquests nous materials han estat caracteritzats i s'ha calculat el seu grau de funcionalització, resultant ser prou elevat.
6. S'ha quantificat la capacitat dels nous materials d'interacció amb els tres metalls estudiats per ICP-OES. S'ha observat que la funcionalització amb el receptor amb base de diesquaramida, **NP-P4**, ha mostrat tenir preferència per mercuri enfront del plom. En presència d'una mescla dels dos cations, els resultats mostren un cert grau de sinèrgia positiva del mercuri sobre el plom, augmentant 4 vegades la seva constant d'associació. En el cas de la funcionalització amb el receptor bis-diesquaramídic, **NP-P7**, s'ha observat que presenta una gran afinitat pel metall noble plata, obtenint-se una constant d'associació de l'ordre de 10^5 .

5. Part Experimental

5.1 Mètodes generals i instrumentació

Els dissolvents utilitzats s'adquireixen de les cases comercials Scharlau i Fisher Chemicals. Els reactius comercials com: clorhidrat de dopamina, cistamina i 2-(metiltio)etilamina foren subministrats per Sigma-Aldrich. El diclorur de ferro tetrahidratat i el triclorur de ferro anhidre foren subministrats per Acros Organics. L'aigua utilitzada per preparar les diferents dissolucions es purificà per electroosmosi per un equip ELIX10 (Millipore) i, posteriorment, per tractament a través d'un equip Milli-Q (Millipore).

Els dissolvents deuterats, per els experiments de ressonància, es compraren de qualitat espectroscòpica RMN puresa del 99.98%, a la casa comercial Euriso-TOP i s'utilitzaren sense purificar. Els espectres de ressonància (^1H , ^{13}C) es registraren en un instrument *Bruker AVANCE-300*. Els desplaçaments químics estan expressats en ppm i referenciats a la senyal residual dels dissolvents utilitzats. Els espectres de infraroig es registraren amb un espectrofotòmetre *Bruker Tensor 27* mitjançant pastilles de KBr. Els espectres de masses, es registraren amb un espectrofotòmetre de masses d'alta resolució (HRMS) *Micromass Autospec 3000*, equipat d'una entrada de mostra mitjançant ionització per electrospray (ESI). Les microfotografies de les nanopartícules es realitzaren amb un microscopi electrònic de rastreig *HITACHI S-3400N*. Els assajos per ICP (inductive coupling plasma) es dugueren a terme amb un instrument *PERKIN ELMER Optima 5300 DV*.

5.1.1 Assaig per a la determinació de cations per ICP-OES.

Es preparen rectes de calibrat per Hg^{2+} i Pb^{2+} , a partir d'una dissolució mare, amb patrons de concentració 0, 100, 200, 400, 600, 800, 1000ppm, en HNO_3 2%. Els mateixos patrons es preparen a partir de nitrat de plata comercial. Es preparen 6 tubs de concentració 1000ppm per cada metall i es posen en contacte 3 a 3 amb les suspensions de les dues nanopartícules sintetitzades.

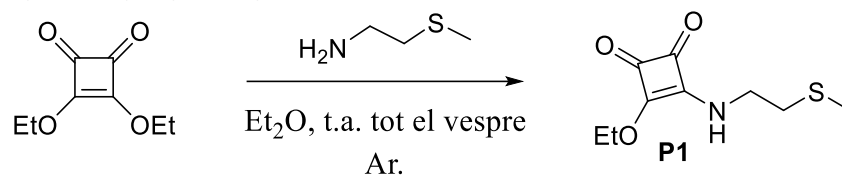
Aquestes suspensions són sonicades amb ultrasons per un temps no inferior a 10 minuts. El temps de contacte de les nanopartícules amb les dissolucions dels metalls es de 2 hores i mitja. Passat el temps, es filtren les suspensions amb un filtre de 0.45 micres i es duen els filtrats a mesurar la concentració restant de metalls a l'ICP-OES. Es corregeixen les dilucions dels metalls per la addició de la suspensió de nanopartícules. I mitjançant l'**equació 3.3** es calcula la K_d .

5.1.2 Assaig de la interacció entre receptor/catió per ^1H -RMN

Pels tres metalls es segueix la mateixa metodologia. Es prepara una dissolució $5 \cdot 10^{-3}\text{M}$ de receptor en 1,2ml de DMSO- d_6 . S'introdueixen en dos tubs de ressonància 500 μl de la dissolució. A un dels dos tubs s'hi afegeix el volum necessari d'una dissolució de 40mg/ml de metall en DMSO- d_6 per una estequiometria 1:1. Es registren els espectres d'ambdós tubs durant 15 minuts la primera hora, cada dues hores les primeres 6 hores i a les 24 i 48 hores.

5.2 Síntesis de l'esquaramida P1

3-etoxi-4-((2-(metiltio)etil)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona

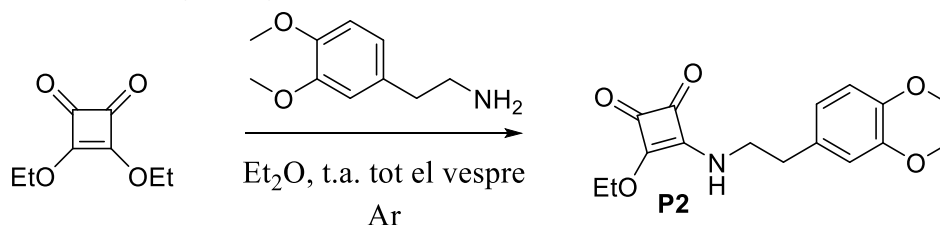


Dins un matràs de fons rodó de 100ml, es dissolen 400mg (2.35mmol) d'esquarat de dietil en 20 ml de Et₂O. S'addiciona lentament, amb un embut d'adició de pressió compensada, una dissolució de 200mg (2.19mmol) de la 2-(metiltio)etan-1-amina en 20ml de Et₂O. La reacció es duu terme en atmosfera d'Argó i es deixa agitant durant tot el vespre a temperatura ambient. En acabar la reacció s'observa la aparició d'un precipitat blanc suspens al medi de reacció. El precipitat es decanta i es renta amb Et₂O (3x10ml). S'eixuga en condicions de baixa pressió, i s'obtenen 324mg (1.5mmol) del producte en forma d'un sòlid blanc. **Rendiment:** 70%

¹H-RMN (DMSO-d₆) 8.86 (br, NH); 8.66 (br, NH); 4.66 (q, 2H); 3.66 (t, 1H); 3.47 (t, 3H); 2.64 (t, 2H); 2.07 (s, 3H); 1.37 (t, 3H) ppm. ¹³C-RMN (DMSO-d₆) 188.93; 172.54; 172.24; 68.74; 33.98; 33.49; 15.49; 15.43; 14.26 ppm. IR(KBr): 3149; 29923; 1800; 1706; 1587; 1509; 1464; 1435; 1390; 1361; 1309; 1245; 1196; 1099; 1056; 1036; 1000; 821; 699; 614 cm⁻¹ EM: (HRMS-ESI(+)) m/z calculat per a C₉H₁₃NO₃S [M+Na⁺]: 238.0508; trobada: 238.0500 i per a [2·M+Na⁺]: 453,1124; trobada: 453.1124.

5.3 Síntesis de l'esquaramida P2

3-((3,4-dimetoxifenetil)amino)-4-etoxiciclobut-3-en-1,2-diona

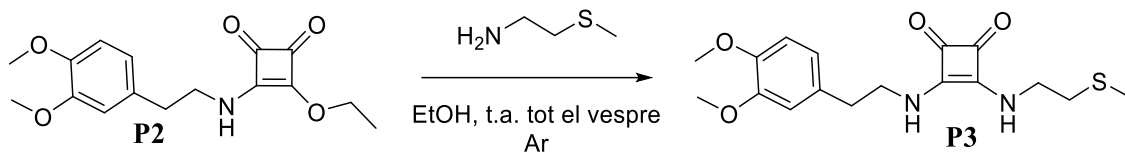


Dins un matràs de fons rodó de 100ml, es dissolen 1.12g (6.6mmol) d'esquarat de dietil en 20ml de Et₂O. S'addiciona lentament, amb un embut d'adició de pressió compensada, una dissolució de 1g (5.5mmol) de la amina en 20ml de Et₂O. La reacció es duu terme en atmosfera d'Argó i es deixa agitant durant tot el vespre a temperatura ambient. En acabar la reacció s'observa l'aparició d'un precipitat blanc suspens al medi de reacció. El precipitat es decanta i es renta amb Et₂O (3x10ml). S'eixuga en condicions de baixa pressió, i s'obtenen 1.412g del producte en forma d'un sòlid blanc. **Rendiment:** 80%

¹H-RMN (DMSO-d₆) 8.83 (br, NH); 8.62 (br, NH); 6.86 (d, 1H); 6.78 (s, 1H); 6.70 (d, 1H); 4.60 (q, 2H); 3.72 (s, 3H); 3.70 (s, 3H); 3.47 (t, 2H); 2.74 (bs, 2H); 1.33 (t, 3H) ppm. ¹³C-RMN (DMSO-d₆) 189.22; 182.05; 176.7; 172.45; 148.64; 147.51; 130.66; 120.79; 112.74; 111.94; 68.76; 55.56; 55.37; 45.52; 44.89; 36.14; 35.83; 15.59 ppm. IR(KBr): 3206; 3078; 2986; 2937; 2831; 1799; 1698; 1597; 1501; 1453; 1385; 1354; 1267; 1234; 1192; 1156; 1142; 1103; 1049; 1030; 974; 935; 884; 829; 794; 768; 631; 562; 464 cm⁻¹ EM: (HRMS-ESI(+)) m/z calculat per a C₁₆H₁₉NO₅ [M+Na⁺]: 328.1155; trobada: 328.1155

5.4 Síntesis de la diesquaramida P3

3-((3,4-dimetoxifenetil)amino)-4-((2-(metiltio)etil)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona



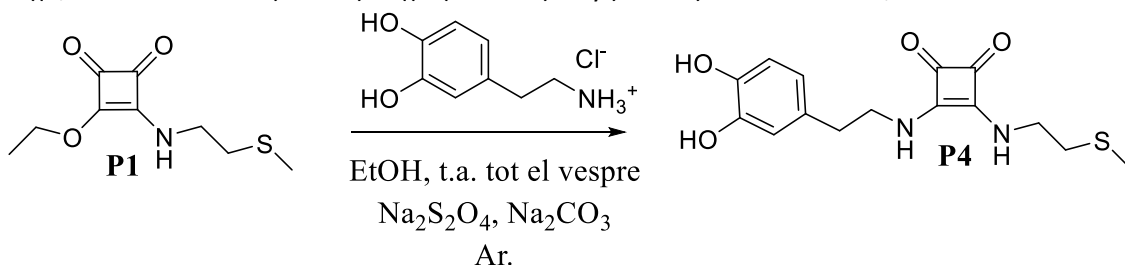
Dins un matràs de fons rodó de 100ml, es dissolen 341mg (1.12mmol) de l'esquaramida **P2** en 25 ml de EtOH. S'addiciona lentament, amb un embut d'adició de pressió compensada, una dissolució de 100mg (1.1mmol) de la amina en 5ml de EtOH. La reacció es duu terme en atmosfera d'Argó i es deixa agitant durant tot el vespre a temperatura ambient. En acabar la reacció s'observa la aparició d'un precipitat blanc suspens al medi de reacció. La solució es refreda per maximitzar la formació de precipitat, es filtra i es renta amb EtOH (3x10ml). S'eixuga en condicions de baixa pressió, i s'obtenen 282mg del producte en forma d'un sòlid blanc.

Rendiment: 75%

¹H-RMN (DMSO-d₆) 7,48 (br, NH); 6.87 (d, 1H); 6.83 (s, 1H); 6.73 (d, 1H); 3.73 (s, 3H); 3.71 (s, 3H); 2.77 (t, 2H); 2.63 (t, 2H); 2.07 (s, 3H) ppm, les senyals pròpies dels -CH₂- adjacents al grup esquaramídic apareixen solapades per les senyals dels grups metoxi de la estructura, dins l'interval de 4 a 3.5 ppm. ¹³C-RMN (DMSO-d₆) 182.57; 182.44; 167.74, 148.63; 147.37; 130.86; 120.70; 112.68; 112.57; 111.9; 55.57; 55.45; 55.29; 44.63; 42,14; 36.48; 34.58; 14.42 ppm. IR(KBr): 3447; 3163; 2956; 1799; 1642; 1569; 1518; 1435; 1355; 1265; 1235; 1142; 1027; 806; 764; 601 cm⁻¹ EM: (HRMS-ESI(+)) m/z calculat per a C₁₇H₂₂N₂O₄S [M+Na⁺]: 373.1193; trobada: 373.1193

5.5 Síntesis de la diesquaramida P4

3-((3,4-dihidroxifenetil)amino)-4-((2-(metiltio)ethyl)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona



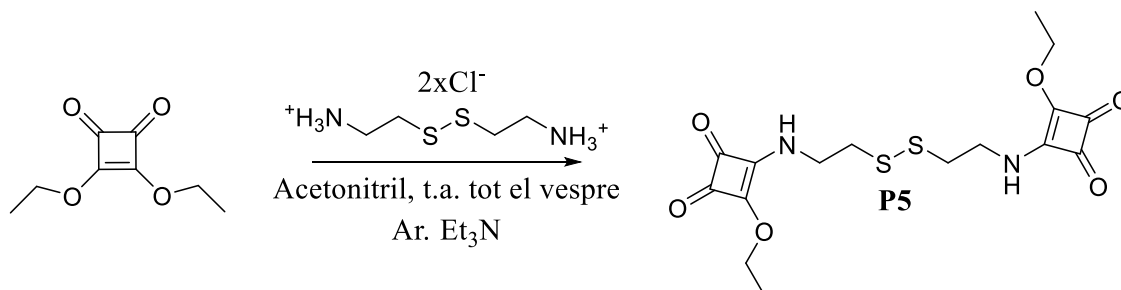
Dins un matràs de fons rodó de 100ml, es dissolen 70mg (0.37mmol) del clorhidrat de dopamina, 30mg de Na₂CO₃ i 15mg de Na₂S₂O₄ en 15 ml de EtOH i es basifica el medi, aproximadament pH=8, amb NaOH (1M). S'addiciona lentament, amb un embut d'adició de pressió compensada, una dissolució de 61mg (0.28mmol) de l'esquaramida **P1** en 15ml de EtOH. La reacció es duu terme en atmosfera d'Argó, protegida de la llum i es deixa agitant durant tot el vespre a temperatura ambient. En acabar la reacció s'observa la aparició d'un precipitat blanc suspens al medi de reacció, s'acidifica el medi amb HCl (1M) i es decanta el precipitat, el dissolvent decantat s'elimina evaporant a pressió reduïda i s'obté el producte desitjat; es filtra i es renta amb H₂O (3x10ml), seguit de EtOH i Et₂O per eixugar el producte. S'obtenen 51mg del producte en forma d'un sòlid blanc-rosat. **Rendiment:** 55%

¹H-RMN (DMSO-d₆) 8.76 (s, OH); 8.67 (s, OH); 7.47 (br, NH); 6.63 (dd, 1H); 6.60 (ds, 1H); 6.6.45 (dd, 1H); 3.67 (t, 4H); 2.63 (t, 4H); 2.07 (s, 3H) ppm. ¹³C-RMN (DMSO-d₆) 182.56; 182.44; 167.70; 167.65; 145.13; 143.72; 129.16; 119.38; 116.16; 116.08; 115.53; 44.87; 42.17; 36.44; 34.56; 14.44 ppm.

IR(KBr): 3169; 2956; 1802; 1639; 1581; 1553; 1429; 1355; 1269; 1115; 951; 814; 606cm⁻¹ **EM:** (HRMS-ESI(+)) m/z calculat per a C₁₅H₁₈N₂O₄S [M+Na⁺]: 345.0879; trobada: 345.0879

5.6 Síntesis de l'esquaramida P5

4,4'-((disulfanediilbis(etan-2,1-diil))bis(azanediil))bis(3-etoxiciclobut-3-en-1,2-diona)



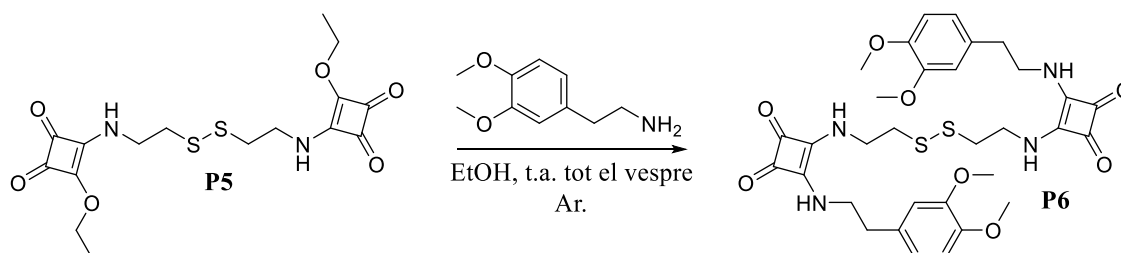
Dins un matràs de fons rodó de 100ml, es dissolen 1.16g (5.15mmol) del clorhidrat de cistamina en 25 ml d'acetonitril i s'addicionen 2.90ml de trimetilamina (4eq). Es deixa reaccionar la amina amb el clorhidrat durant 3 hores.

Es dissolen 1.96g (2.24eq) d'esquarat de dietil i s'addiciona lentament, amb un embut d'adició de pressió compensada en atmosfera d'argó i es deixa agitant durant tot el vespre a temperatura ambient. En acabar la reacció s'evapora el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un precipitat. Aquest precipitat es dissol en aigua i s'extreu en diclorometà (3 x 10ml). La fase orgànica s'eixuga amb Na₂SO₄ anhidre i s'evapora a pressió reduïda dissolvent. El producte es precipita amb CH₂Cl₂/pentà i s'obtenen 720mg (1.79mmol) en forma d'un sòlid blanc. **Rendiment:** 35%

¹H-RMN (DMSO-d₆) 8.87 (br, NH); 8.69 (br, NH); 4.65 (q, 2H); 3.76 (d, 1H); 3.58 (d, 3H); 2.89 (t, 2H); 1.36 (t, 3H) ppm. ¹³C-RMN (DMSO-d₆) 189.11; 182.22; 176.97; 172.54; 68.92; 42.68; 37.94; 15.64 ppm. **IR(KBr):** 3445; 3166; 2954; 1799; 1645; 1574; 1517; 1436; 1351; 1263; 1235; 1155; 1141; 1026; 807; 764; 600 cm⁻¹ **EM:** (HRMS-ESI(+)) m/z (%) calculat per a C₁₆H₂₀N₂O₆S₂ [M+Na⁺]: 423.0655; trobada: 432.0656.

5.7 Síntesis de l'esquaramida P6

4,4'-((disulfanediilbis(etan-2,1-diil))bis(azanediil))bis(3-((3,4-dimetoxifenetil)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona)

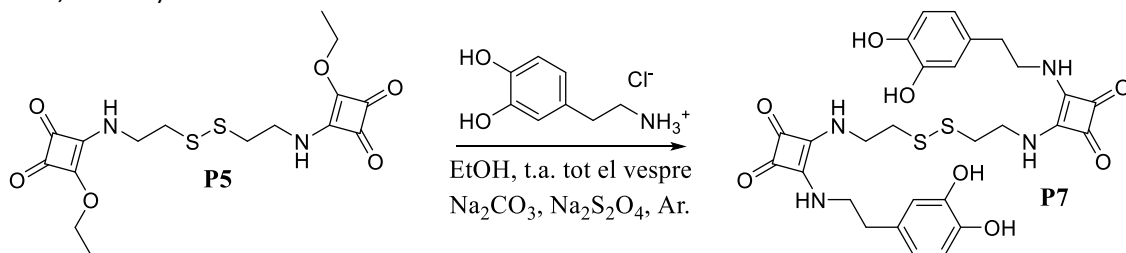


Dins un matràs de fons rodó de 100ml, es dissolen 100.86g (0.25mmol) de l'esquaramida P5 en 30 ml d'EtOH. Es dissolen 112mg (0.61mmol) de la amina i s'addiciona lentament, amb un embut d'adició de pressió compensada en atmosfera d'argó i es deixa agitant durant 30min a 50°C i a continuació es deixa agitant 2 hores més. En haver transcorregut el temps, es decanta el precipitat i es digereix per sonicació en EtOH durant 15 minuts per eliminar els reactius restants. Es filtra i s'obtenen 121mg (0.18mmol) en forma d'un sòlid blanc. **Rendiment:** 75%

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) 7.53 (br, NH); 6.88 (d, 2H); 6.82 (s, 2H); 6.73 (d, 2H); 3.73 (s, 6H); 3.71 (s, 6H); 2.91 (t, 4H); 2.76 (t, 4H) ppm, les senyals pròpies dels $-\text{CH}_2-$ adjacents al grup esquaramídic apareixen solapades per les senyals dels grups metoxi de la estructura, dins l'interval de 4 a 3.5 ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6) 182.62; 182.38; 167.94; 167.43; 148.62; 147.36; 130.85; 120.67; 112.65; 111.89; 55.42; 44.70; 36.46 ppm. **IR(KBr)**: 3164; 2952; 1799; 1646; 1574; 1517; 1434; 1351; 1293; 1263; 1235; 1154; 1141; 1026; 806; 764; 599 cm^{-1} **EM**: (HRMS-ESI(+)) m/z (%) calculat per a $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 693,2023; trobada: 693.2023.

5.8 Síntesis de l'esquaramida P7

4,4'-((disulfanediilbis(etan-2,1-diil))bis(azanediil))bis(3-((3,4-dimetoxifenetil)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona)



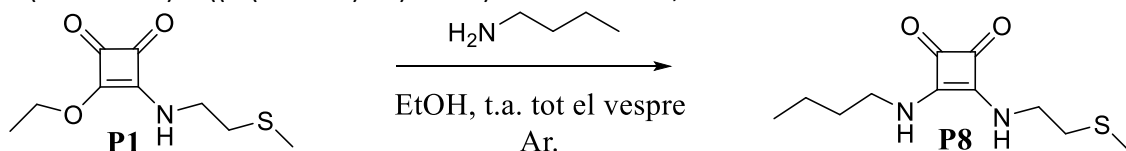
Dins un matràs de fons rodó de 100ml, es dissolen 204.68mg (1.08mmol) del clorhidrat de dopamina, 81.87mg de Na_2CO_3 i 40mg de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ en 20ml de EtOH i es basifica el medi, fins a arribar a aproximadament pH=8, amb NaOH (1M).

S'addiciona lentament, amb un embut d'adició de pressió compensada, una dissolució de 216.12mg (0.54mmol) de l'esquaramida **P5** en 15ml de EtOH. La reacció es duu terme en atmosfera d'Argó, protegida de la llum i es deixa agitant durant tot el vespre a temperatura ambient. Es filtra i es renta amb EtOH, obtenint-se 60mg (0.1mmol) del producte desitjat en forma d'un sòlid blanc que es colora per la possible oxidació de la dopamina. **Rendiment**: 18%

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) 6.62 (d, 2H); 6.60 (s, 2H); 6.45 (d, 2H); 3.77 (t, 4H); 3.65 (t, 4H); 2.92 (t, 4H); 2.64 (t, 4H) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6) 182.63; 182.38; 167.88; 167.45; 145.13; 143.72; 129.15; 119.38; 116.16; 115.55; 44.93; 41.96; 36.44 ppm. **IR(KBr)**: 3170; 2956; 1799; 1648; 1575; 1431; 1349; 1294; 1206; 1112; 1025; 951; 814; 755; 730; 610; 455 cm^{-1} **EM**: (HRMS-ESI(+)) m/z (%) calculat per a $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 637.1397; trobada: 637.1400.

5.9 Síntesis de la diesquaramida P8

3-(butilamino)-4-((2-(metiltio)etil)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona



Dins un matràs de fons rodó de 100ml, es dissolen 150mg (0.7mmol) de l'esquaramida **P1** en 30 ml de EtOH i s'hi afegeixen 300 μl de la amina directament sobre el medi de reacció. Es deixa reaccionar durant 6 hores. Passat aquest temps apareix un precipitat blanc que es renta amb EtOH i s'eixuga a baixa pressió. S'obtenen 93mg del producte desitjat. **Rendiment**: 55%

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) 7.45 (br, NH); 3.70 (d, 2H); 3.49 (s, 2H); 2.66 (t, 2H); 2.08 (s, 3H); 1.49 (m, 2H); 1.35 (m, 2H); 0.89 (t, 3H) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6) 182.32; 182.10; 167.62; 167.38; 42.71; 41.96; 34.38; 32.59; 18.80; 14.21; 13.31 ppm. **IR(KBr)**: 3166; 2954; 1804; 1637; 1583; 1429; 1357; 1301; 1265; 1232; 1037; 934; 749 cm^{-1} **EM**: (HRMS-ESI(+)) m/z calculat per a $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 265.0981; trobada: 265.0980

5.10 Síntesis de Nanopartícules Magnètiques (NPs)

La síntesis de les nanopartícules magnètiques es duu a terme mitjançant la tècnica de coprecipitació d'una mescla del clorur de Ferro(II) i Ferro(III) amb hidròxid sòdic. Es pesen 160mg de triclorur de ferro i 100mg de diclorur de ferro tetrahidratat i es dissolen en 5ml d'aigua desionitzada. En atmosfera inert, s'addicionen 7ml d'una dissolució 1M d'hidròxid sòdic. L'aparició d'un precipitat negre ens indica la formació de la magnetita. En acabar l'adició, es deixa la solució en agitació per 10 minuts més. Passat aquest temps, les nanopartícules es renten decantant-les amb un imant i resuspenent-les en aigua per eliminar els possibles restes de NaOH. Per conèixer-ne la concentració, es suspenen les nanopartícules en 10 mil·lilitres d'aigua. Quan la suspensió és homogènia, es pipetegen 250µl dins un vial prèviament pesat i s'eixuga per conèixer-ne el pes. S'obté una concentració de 12.64mg/ml.

IR: 3418; 1626; 1457; 1343; 1115; 1071; 934; 854; 808; 616; 453 cm⁻¹.

5.11 Síntesis de NP-P7.

Dins un vial de microones de 5 ml en pesen 16mg ($2,6 \cdot 10^{-2}$ mmol) de la diesquaramida **P7**, i es dissolen en el volum necessari de DMSO, s'hi afegeixen 1ml de NPs suspeses en MeOH i 3ml d'aigua destil·lada. El vial es tanca amb un septum i s'introdueix dins el microones a una temperatura de 120°C durant 20 minuts, obtenint-se una pressió de 2bar. Es renten les NPs amb aigua i es duen a un volum de 10 ml per conèixer-ne la concentració. La concentració final es de 1.82mg/ml.

IR: 3418; 2924; 1799; 1652; 1590; 1540; 1482; 1434; 1349; 1264; 1119; 1022; 812; 602; 453 cm⁻¹.

5.12 Síntesis de NP-P4.

La funcionalització de les Nanopartícules amb el receptor **P4** no ha resultat possible pel mètode descrit anteriorment. Per tant, s'ha optat per la funcionalització prèvia de les NPs amb el linker, dopamina, i la posterior reacció d'aquesta amb una dissolució etanòlica de la esquaramida **P1**.

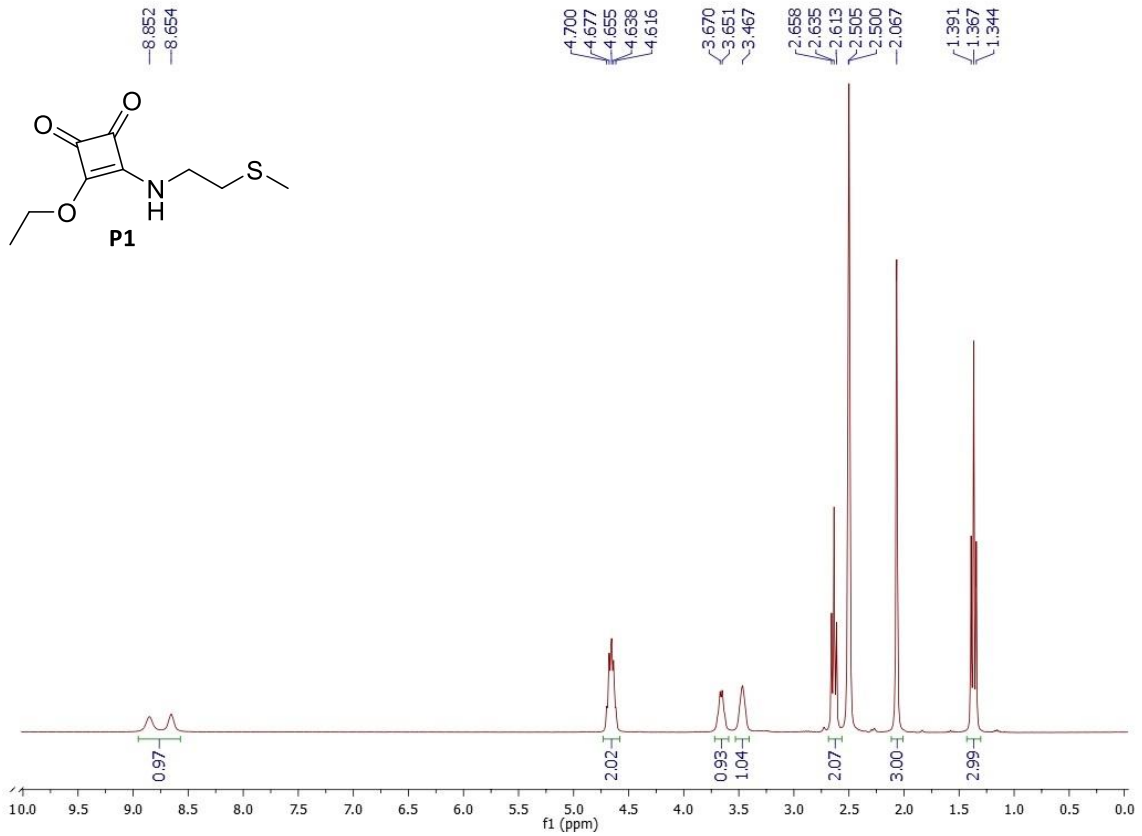
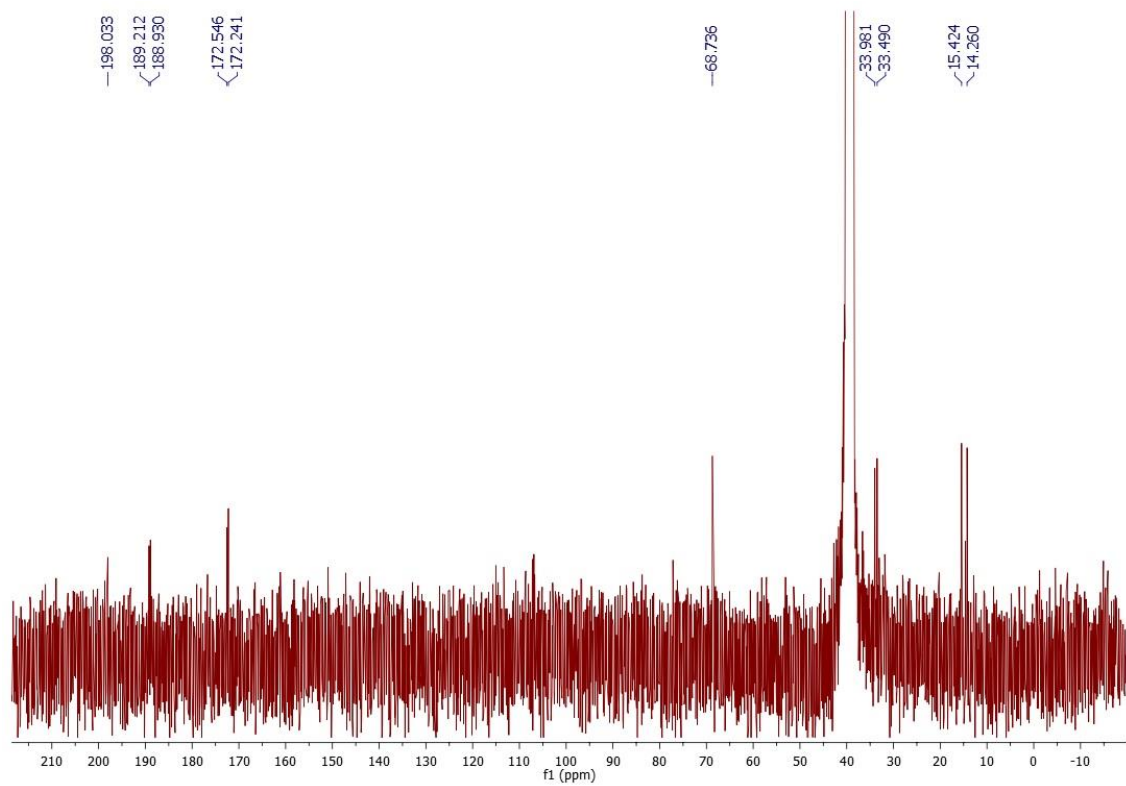
Dins un tub de microones de 5 ml, s'introdueix 1 ml de NPs suspeses en EtOH. A part, 300mg del clorhidrat de dopamina es dissolen en 3 ml d'etanol. Es mesclen la dissolució de dopamina i la suspensió de NPs i s'hi afegeixen unes gotes d'una solució de ditionit sòdic (Na₂S₂O₄) per evitar l'oxidació de la dopamina. Es programa el microones a 120°C i 20 minuts, aconseguint-se una pressió de 6bar. La suspensió resultant es renta amb EtOH (3 x 5ml) i es decanta mitjançant l'ajuda d'un imant. Les NPs-dop es suspenen en 10ml d'etanol i es mesclen amb una dissolució de l'esquaramida **P1** de 300mg en 5ml d'etanol. Es deixa en agitació durant tot el vespre. Passat aquest temps es decanten les NP-P4 amb l'ajut d'un imant. Es renten les nanopartícules amb aigua i es quantifica la seva concentració, 0.38mg/ml.

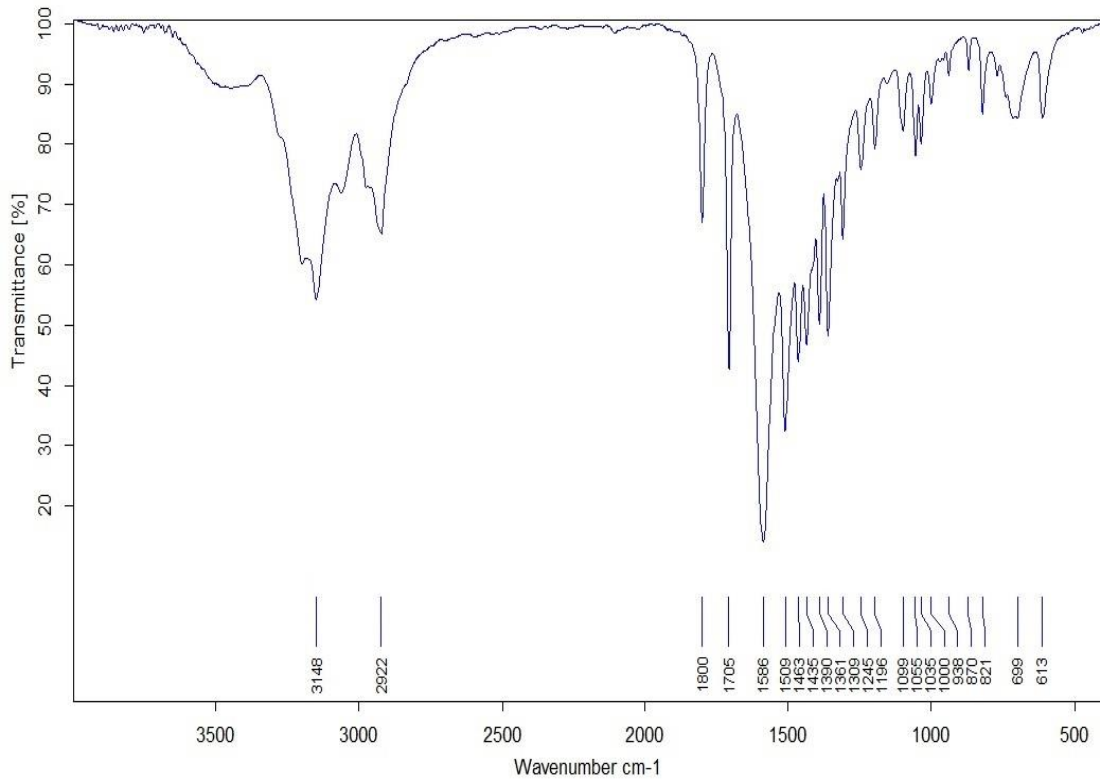
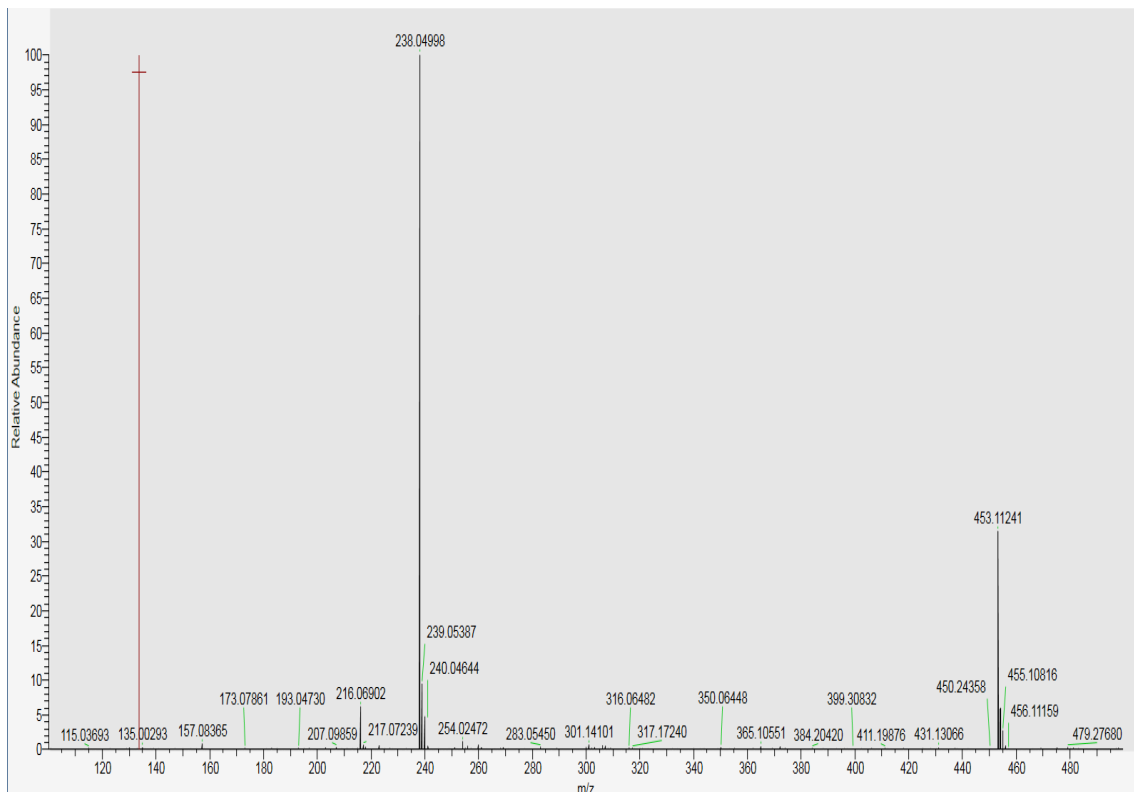
IR: 3419; 2922; 2952; 1800; 1633; 1590; 1542; 1483; 1427; 1384; 1352; 1262; 1210; 1117; 1020; 809; 578; 438cm⁻¹.

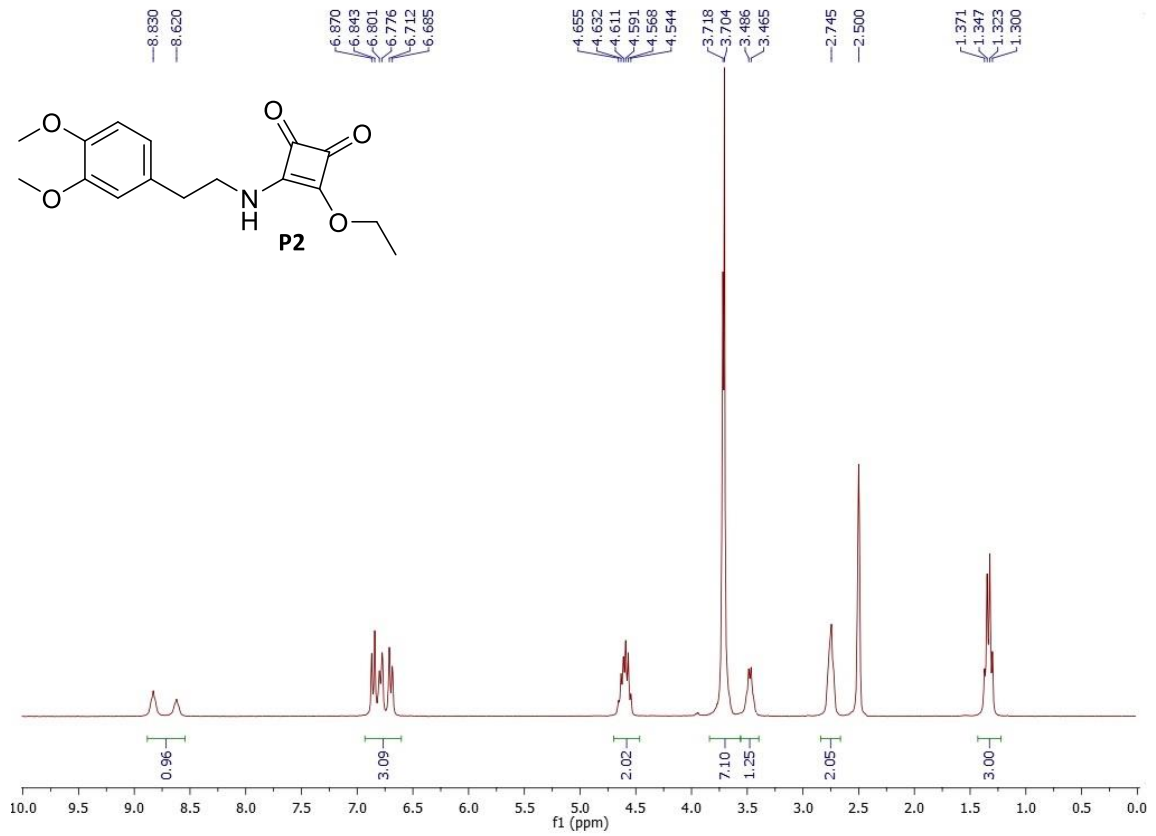
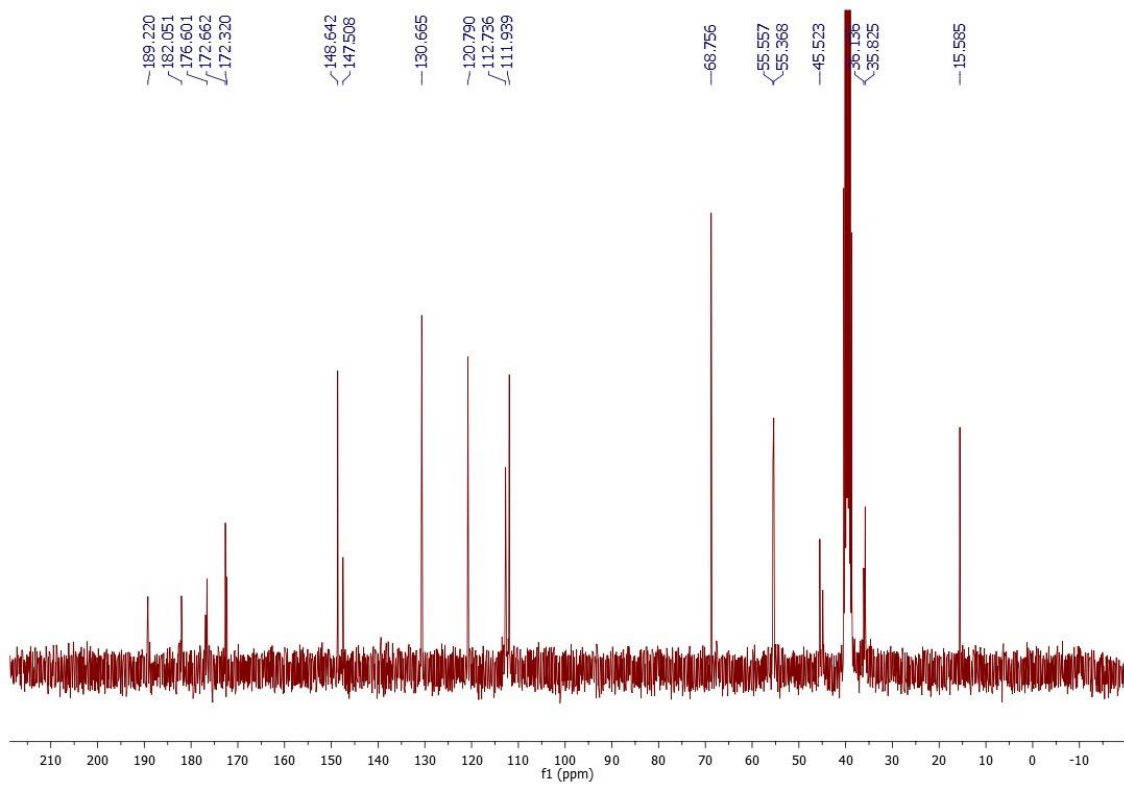
6. Bibliografia

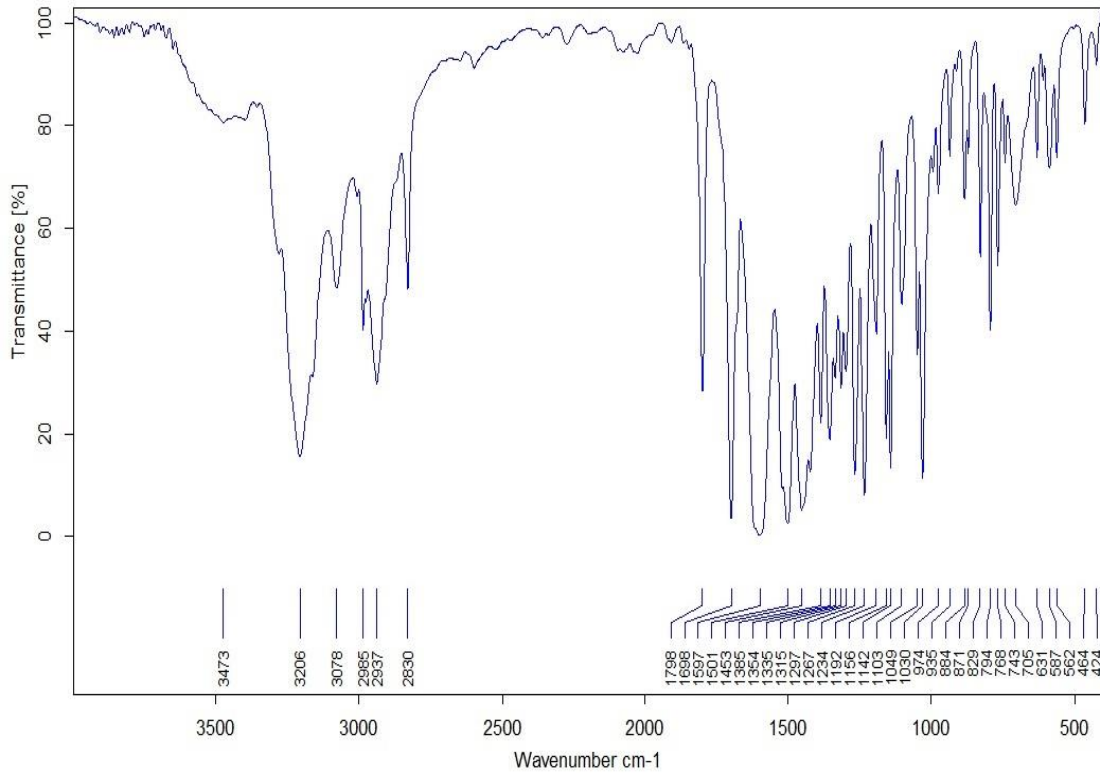
- [1] J.O. Duruibe, M.O.C. Ogwuegbu, J.N. Ekwurugwu; *International Journal of Physical Sciences*; Vol. 2, 112-118, **2007**.
- [2] Food and Drug Administration: entitat estatunidenca encarregada de la vigilància i qualitat del aliments i els medicaments.
<http://www.fda.gov/Food/FoodbornellnessContaminants/Metals/ucm115644.htm>
- [3] P. Higuera, R. Fernández-Martínez, J. M. Esbrí, I. Rucandio, J. Loredó, A. Ordóñez, R. Álvarez; *Enviroment, Energy and Climate Change I: Enviromental Chemistry of Pollutants and Wastes*, Chapter: Mercury Soil Pollution in Spain: A Review, **2015**, 135-158
- [4] O. Malm; *Enviromental Reseach A*; **1998**, 77, 73-78.
- [5] F.M.M. Morel, A.M.L. Kraepiel, M. Amyot; *Annual Review of Ecology and Systematics*; Vol. 29; **1998**; 543-566.
- [6] A. Sigel, H. Sigel, R.K.O. Sigel; *Metal Ions in Life Sciences*; Vol. 13; **2013**; Springer, pag. 248-254.
- [7] Lars Järup; *British Medical Bulletin*; 68, 167-182, **2003**.
- [8] S.B. Masters, A.J. Trevor, B.G. Katzung; *Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review* (11th ed.) McGraw Hill Medical; **2015**, pg. 469-474
- [9] A.F. Danil de Namor, T.S. Pawlowski; *New Journal of Chemistry*, **2011**, 35, 375-384
- [10] M.A. Ahearn, J. Kim, A.J. Leong, L.F. Lindoy, O.A. Matthews, C.V. Meehan; *Journal of Chemical Society, Dalton Transactions*, **1996**, 3591-3594
- [11] G. Ye, F. Bai, G. Chen, J. Wei, J. Wang, J.Chen; *Journal of Materials Chemistry*, **2012**, 22, 20878
- [12] P. Mahato, S. Saha, P. Das, H. Agarwalla, A. Das; *The Royal Society of Chemistry*, **2014**, 4, 36140
- [13] Z. Liu, S. Tabakman, K. Welsher, H. Dai; *Nano Research*; **2009**, 2: 85-120
- [14] H. Yilmaz, L. Ahmed, B. Rasulev, J. Leszczynski; *Journal of Nanoparticles Research*; **2016**; 18:123
- [15] E. Priyadarshini, N. Pradhan; *Sensors and Actuators B* 238, **2017**, 888-902
- [16] M. Rai, A. Yadak, A. Gade; *Biotechnology Advances*; **2009**, 27, 76-83.
- [17] V.V. Mody, R. Siwale, A. Singh, H.R. Mody; *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*; **2010**, 4: 282-9
- [18] A. Chorbani-Choghamarani, B. Tahmasbi, P. Moradi; *Applied Organometallic Chemistry*; **2016**, 30, 422-430
- [19] J.G. King, W. Williams, C.D. Wilkinson, S. McVitie, J.N. Chapman, *Geophysical Research Letters*, **1996**, 23, 2847-2850
- [20] R. Massart, *IEEE Transactions on Magnetic*, **1981**, 17, 1247-1248.
- [21] J.W. Moon, Y. Roh, R.J. Lauf, H. Vali, L.W. Yearly, T.J. Phelps, *Journal of Microbiological Methods*, **2007**, 70, 150-158.
- [22] M.T. López-López, J.D.G. Durán, A.V. Delgado, F. González-Caballero; *Journal of Colloid Interface Science*, **2005**, 291, 144-151
- [23] W. He, L. Cheng, L. Zhang, Z. Liu, Z. Cheng, X. Zhu; *Polymer Chemistry*, **2014**, 5, 638
- [24] Y. Wu, P. Chen, C. Chang, C. Lai, S. Chiu; *Organic Letters*, **2015**, 17, 2158-2161
- [25] S. Cohen, S. G. Cohen; *Journal of American Chemistry Society*, **1966**, 88, 1533-1536.
- [26] *Síntesis de compuestos híbridos nanoestructurados y evaluación de su comportamiento supramolecular y actividad biológica*, Kenia A. López Brito, **2013**, Universidad de las Islas Baleares.
- [27] G. Ambrosi, M. Formica, v. Fusi, L. Girgi, A. Guerri, M. Micheloni, P. Paoli, R. Pontellini, P. Rossi; *Chemical European Journal*, **2007**, 13, 702-712.
- [28] A. Frontera, J. Morey, A. Oliver, M. N. Piña, D. Quiñero, A. Costa, P. Ballester, P. M. Deyà, E. V. Anslyn; *Journal of Organic Chemistry*, **2006**, 71, 7185-7195.
- [29] K. A. López, M. N. Piña, D. Quiñero, P. Ballester, J. Morey; *Journal of Materials Chemistry A*, **2014**, 2, 8796.
- [30] SQ4 correspon a la referència que els autors de l'article posen per l'estructura molecular de la **imatge 23**.
- [31] Y. Liu, K. Ai, L. Lu; *Chemical Reviews*, **2014**, 114 (9), 5057-5115.
- [32] A. Kapat, P. S. Kumar, S. Baskaran; *Beilstein Journal of Organic Chemistry*; **2007**, 3, 49.

Annex

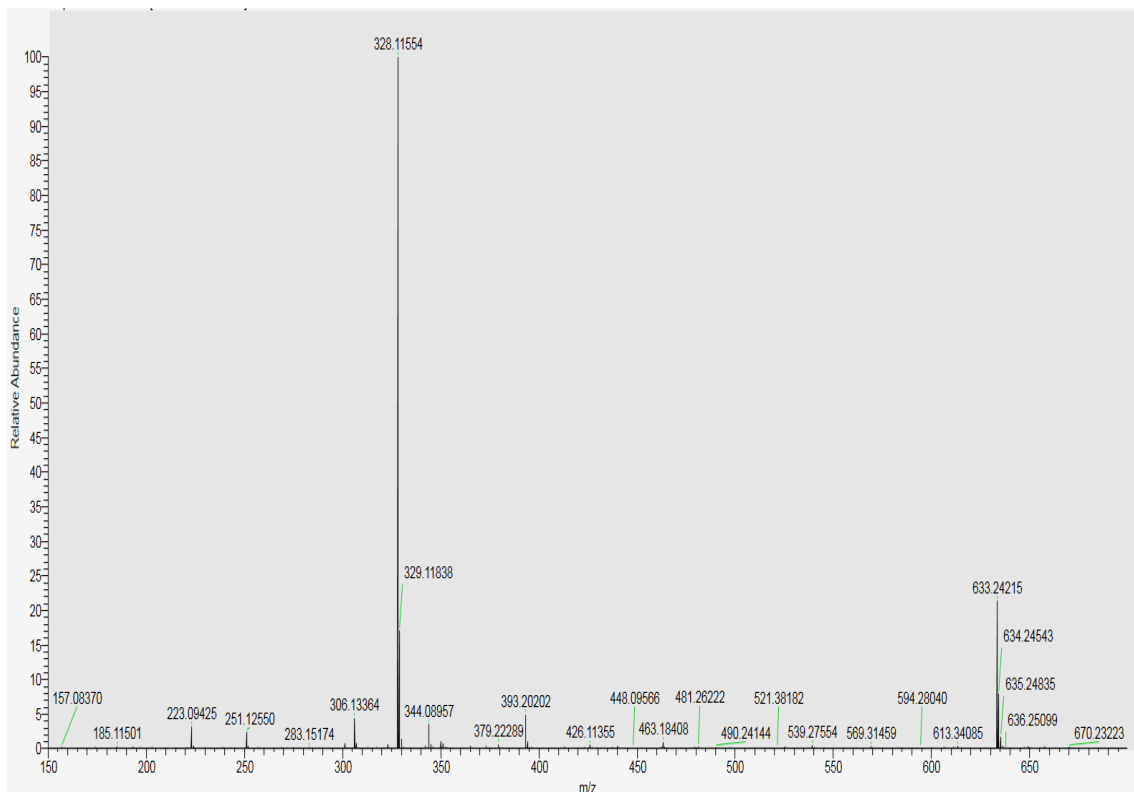
Espectre ¹H-RMN (DMSO-d₆) del producte **P1**Espectre ¹³C-RMN (DMSO-d₆) del producte **P1**

Espectre IR(KBr) del producte **P1**Espectre HRMS-ESI del producte **P1**

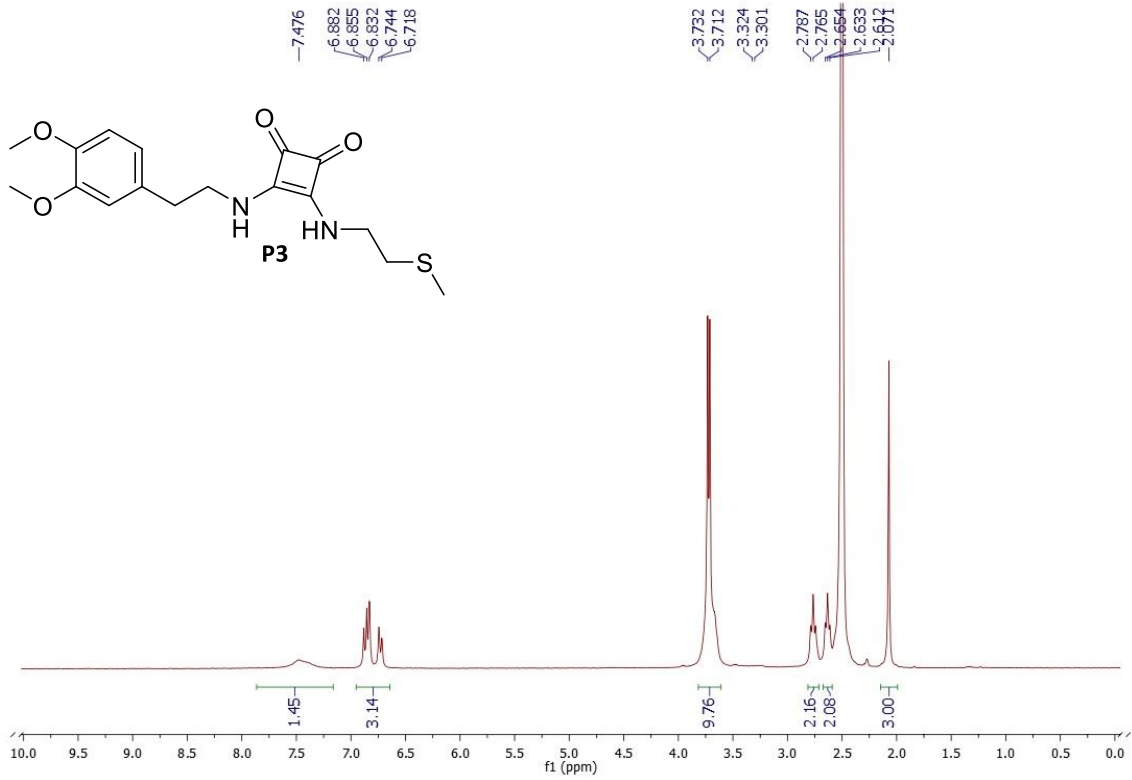
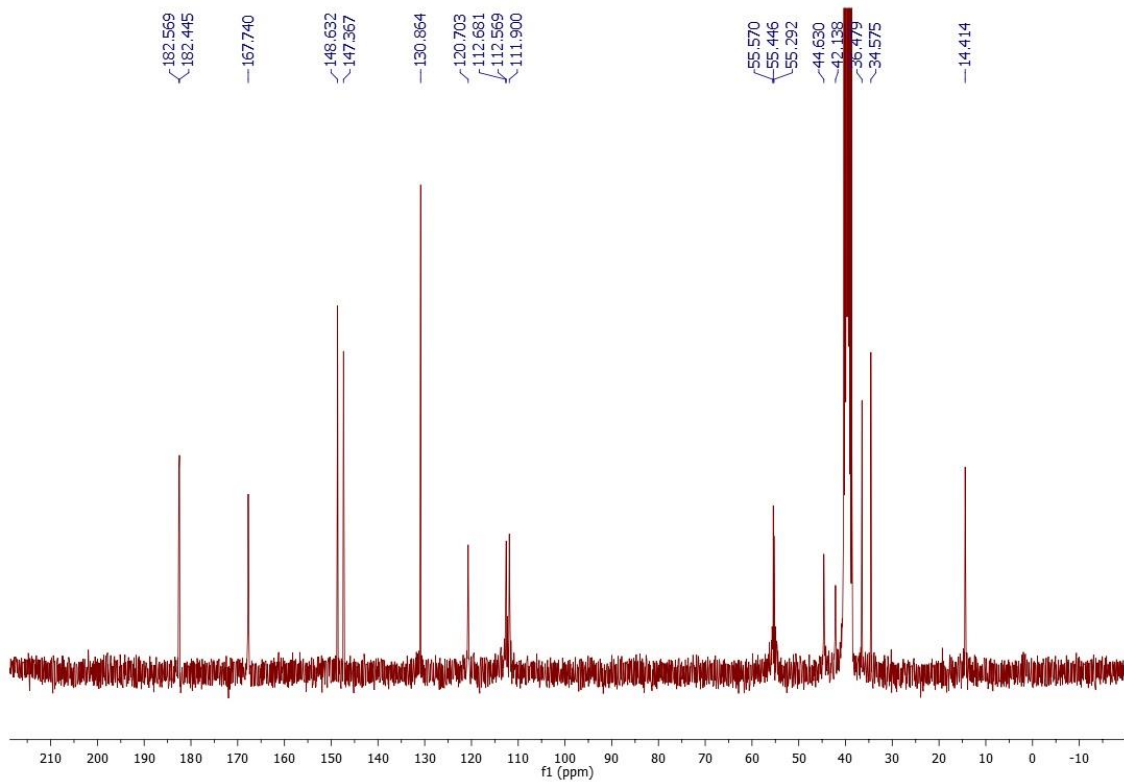
Espectre ¹H-RMN (DMSO-d₆) del producte P2Espectre ¹³C-RMN (DMSO-d₆) del producte P2

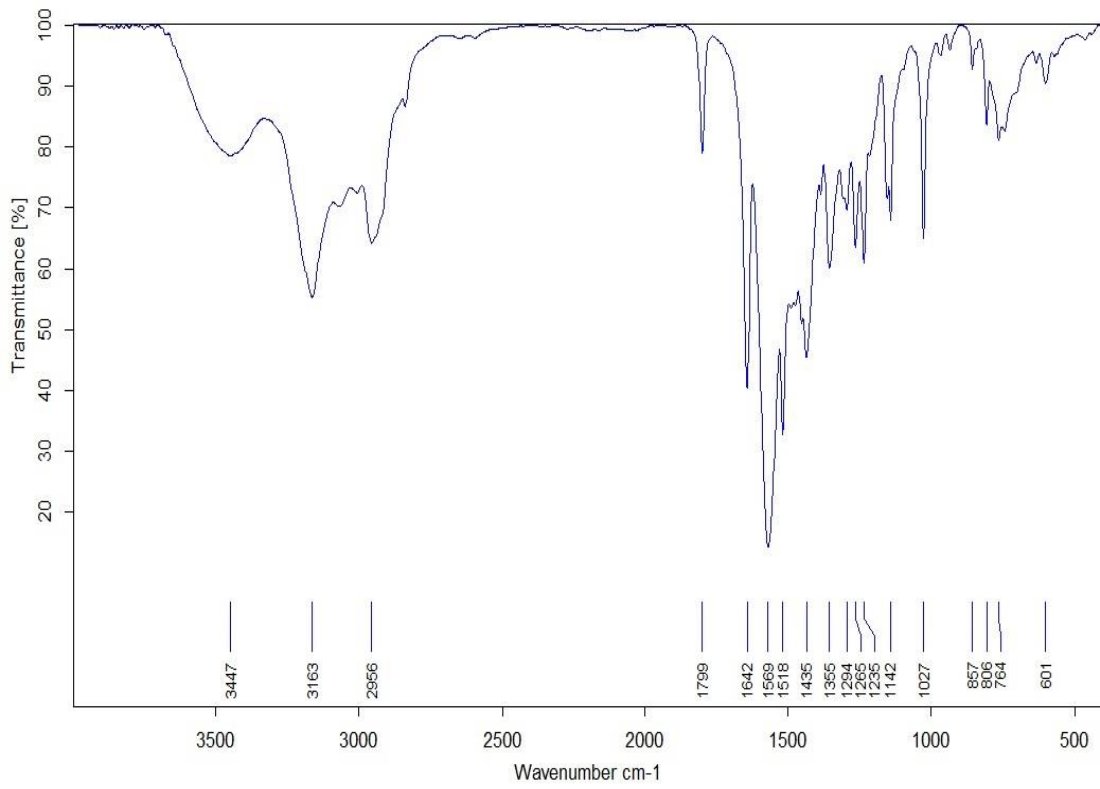
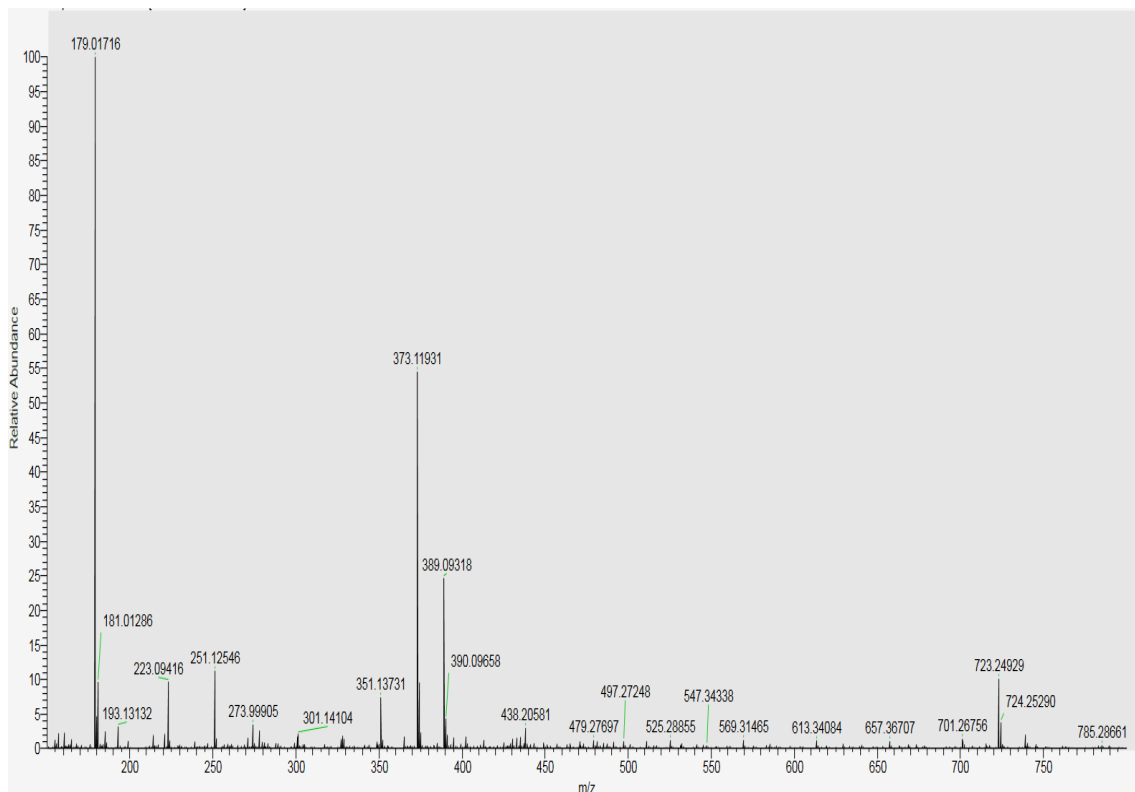


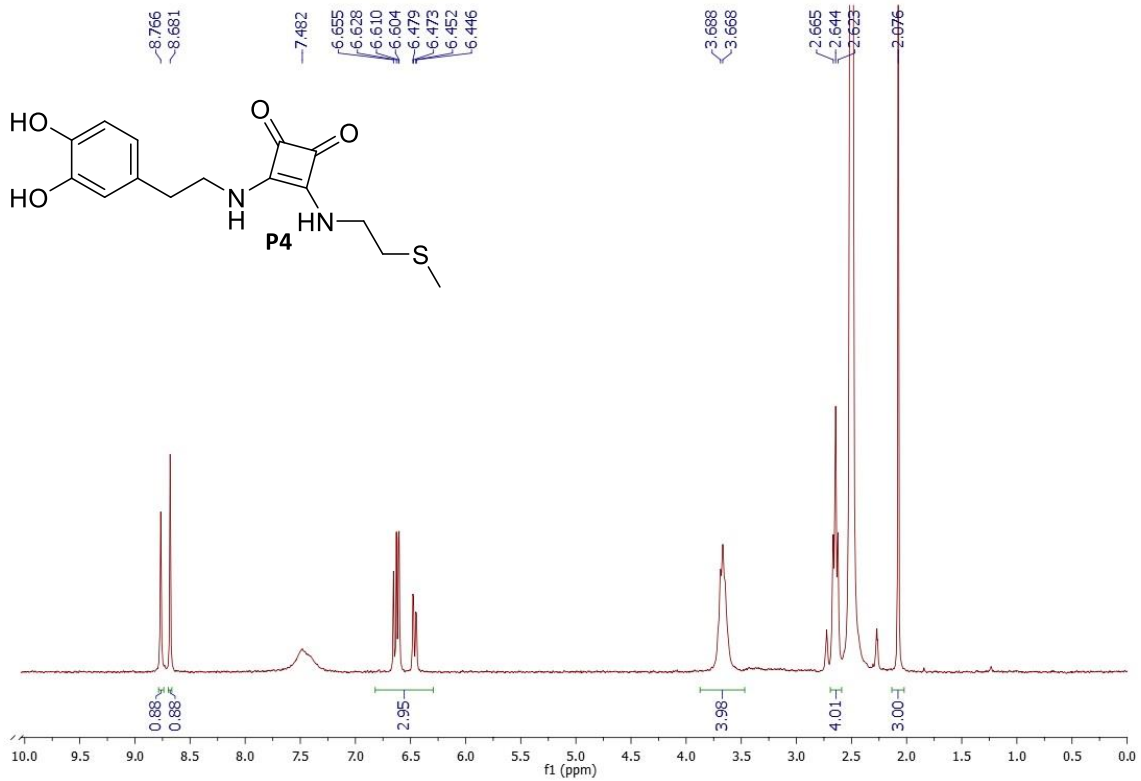
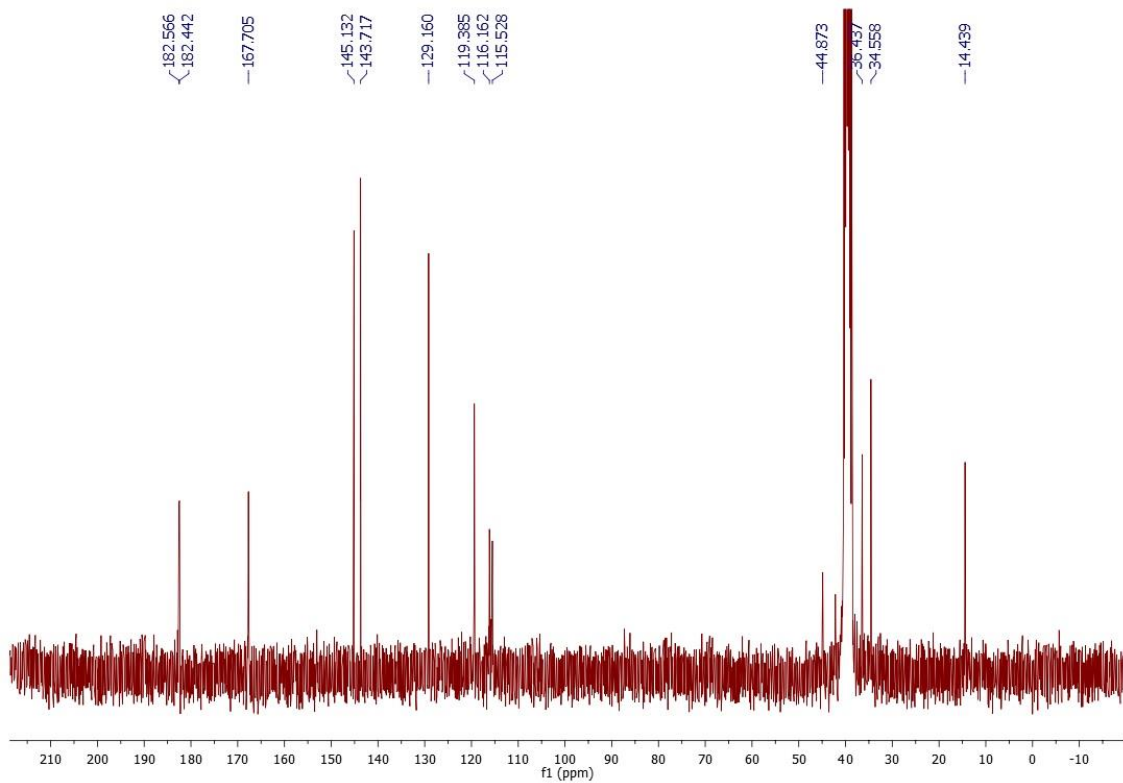
Espectre IR(KBr) del producte P2

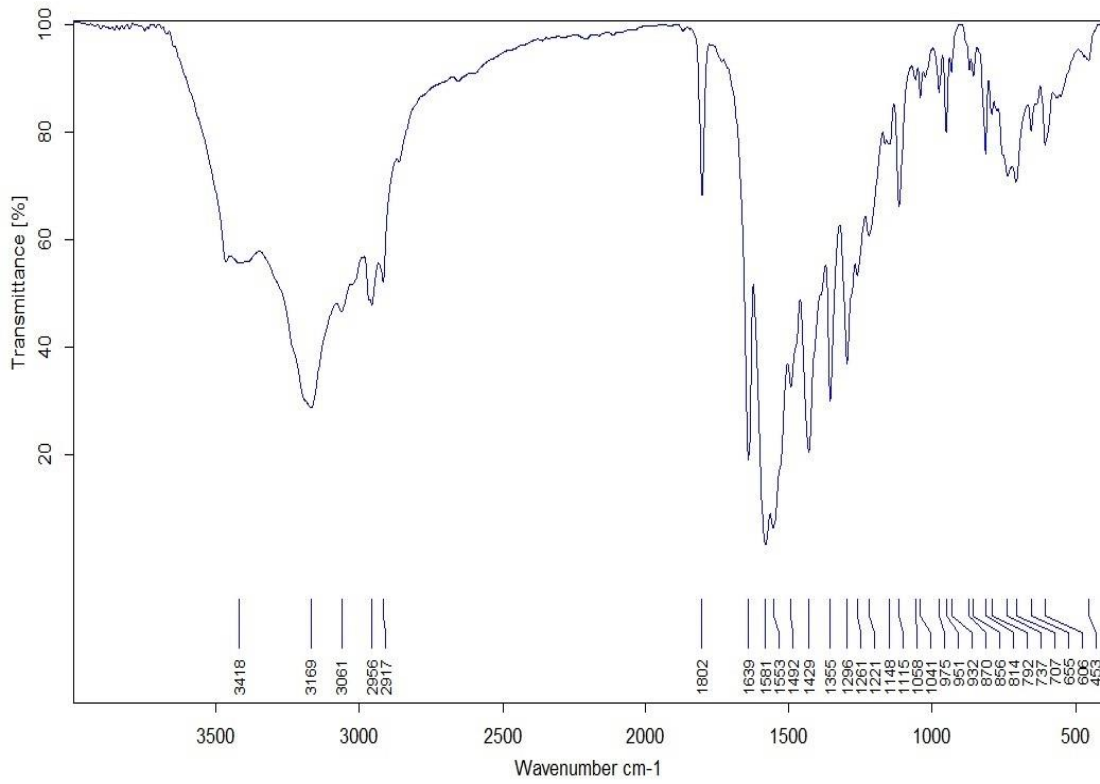


Espectre HRMS-ESI del producte P2

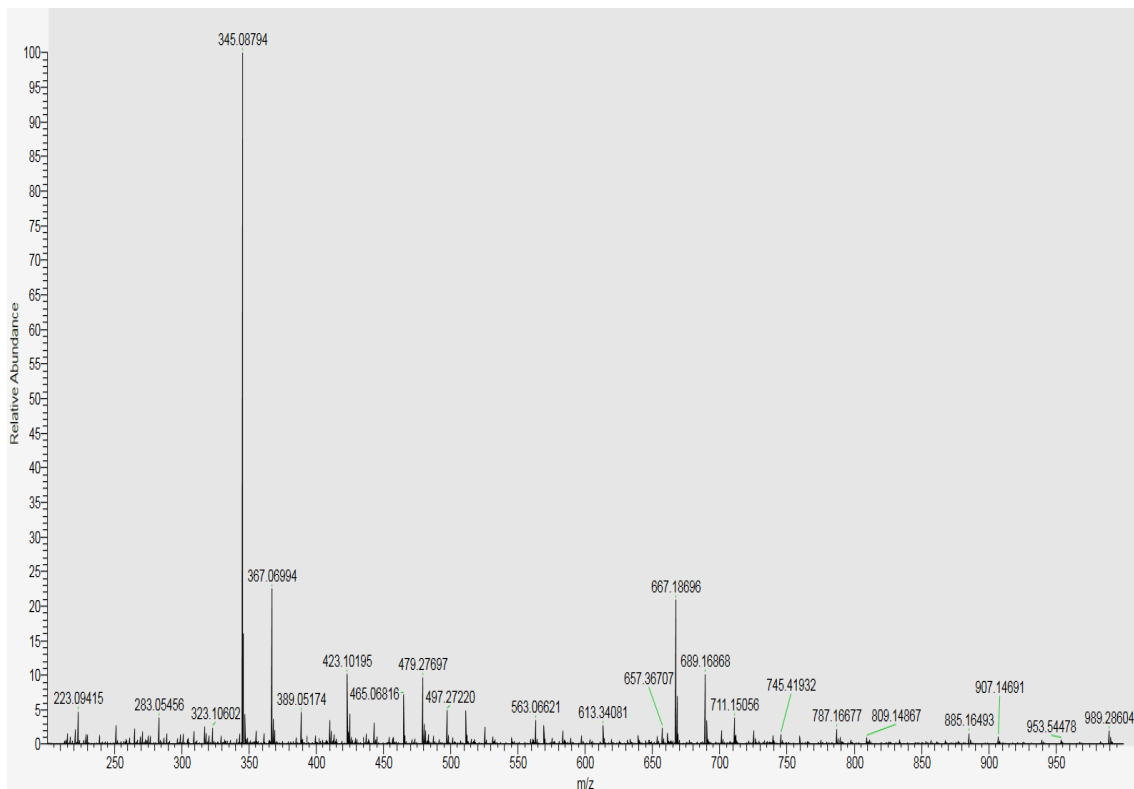
Espectre ¹H-RMN (DMSO-d₆) del producte **P3**Espectre ¹³C-RMN (DMSO-d₆) del producte **P3**

Espectre IR(KBr) del producte **P3**Espectre HRMS-ESI del producte **P3**

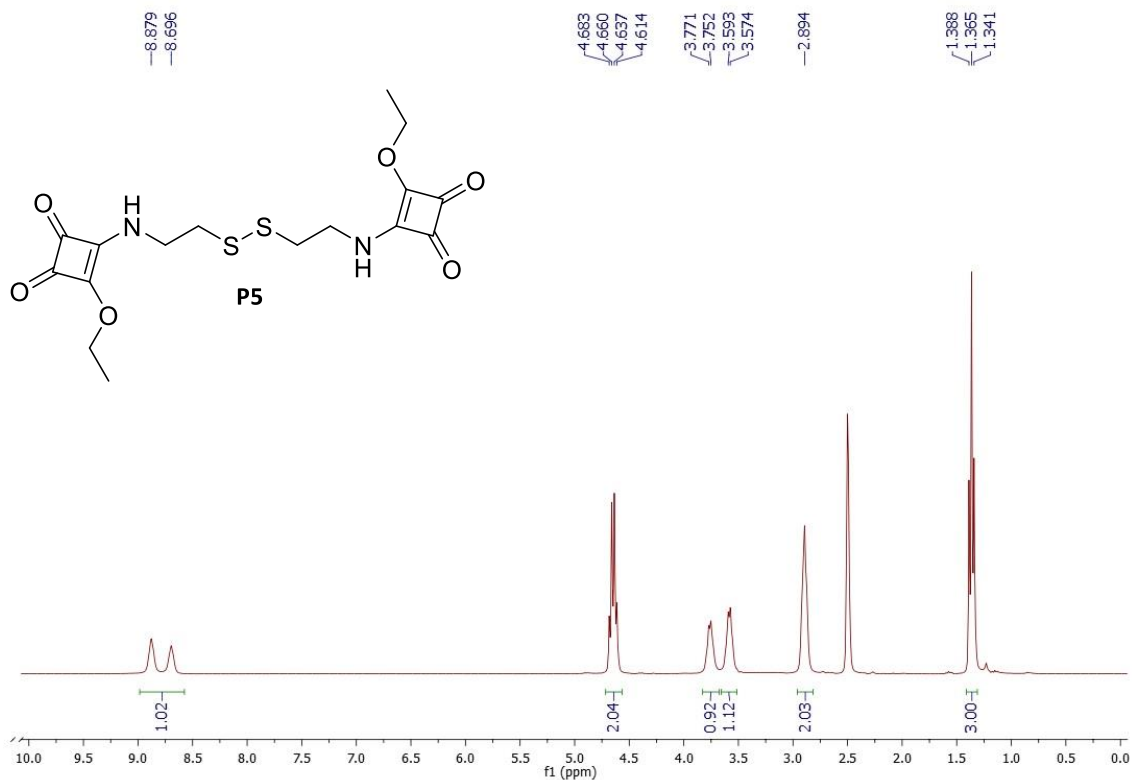
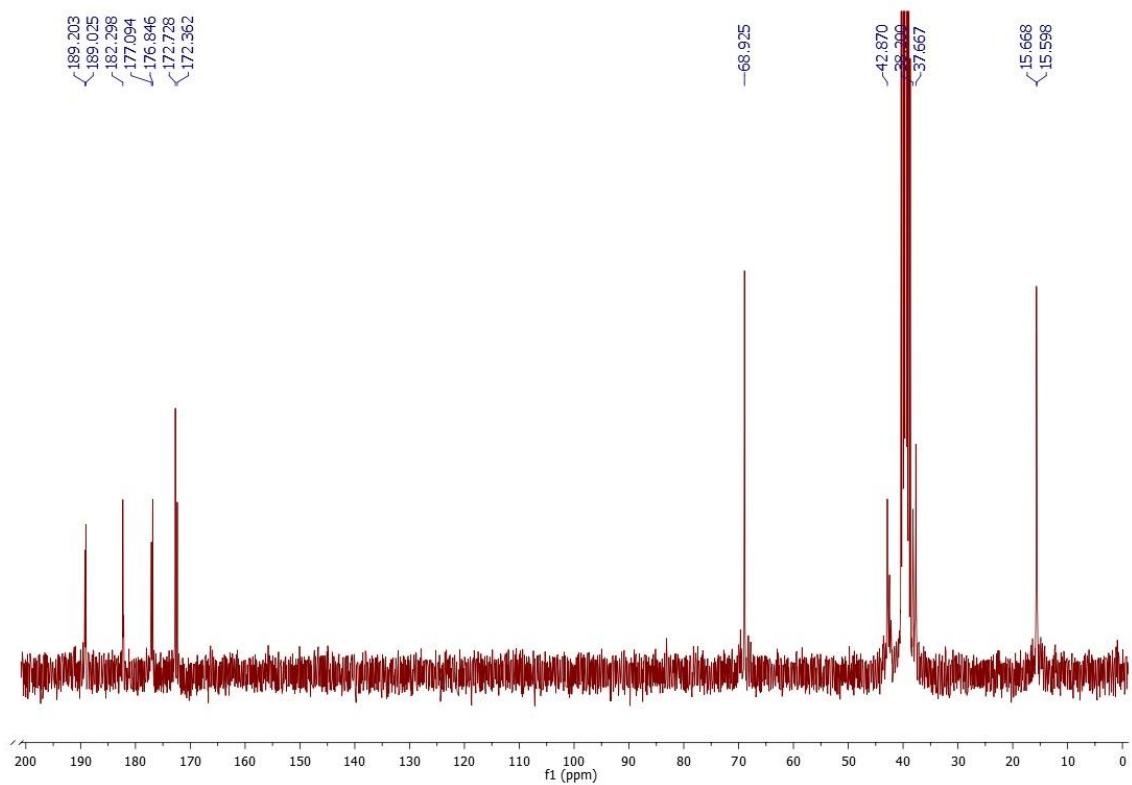
Espectre ¹H-RMN (DMSO-d₆) del producte **P4**Espectre ¹³C-RMN (DMSO-d₆) del producte **P4**

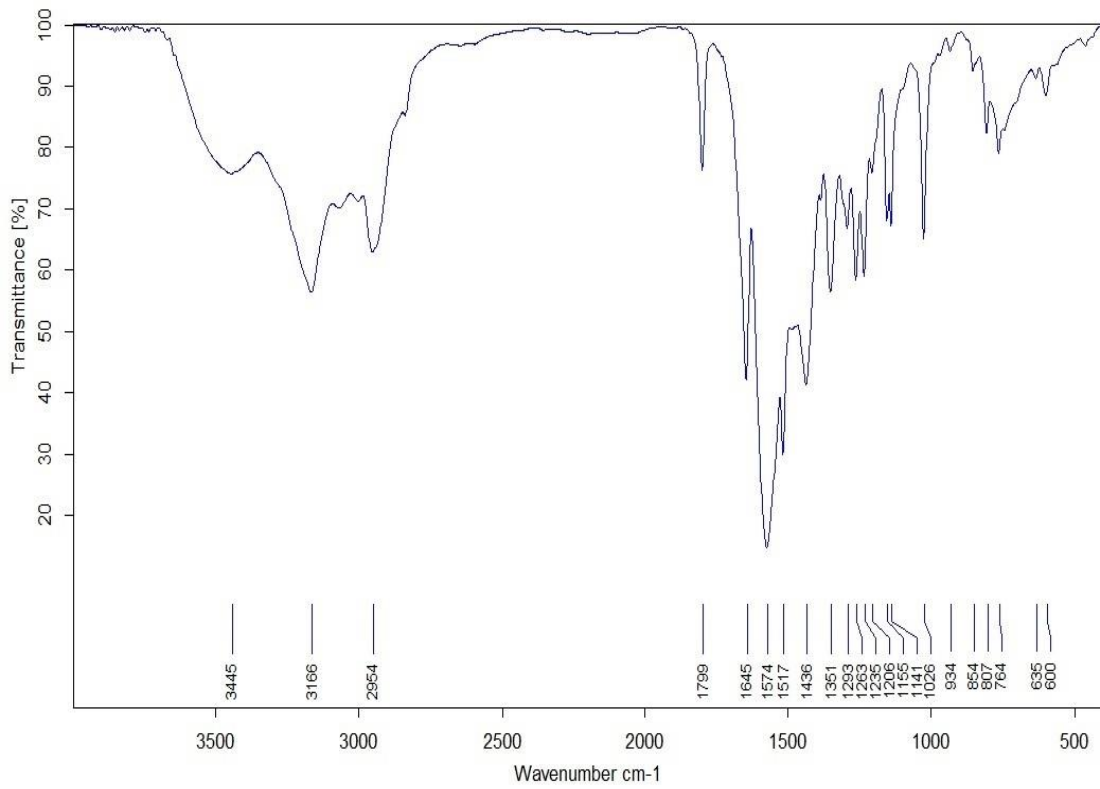


Espectre IR(KBr) del producte P4

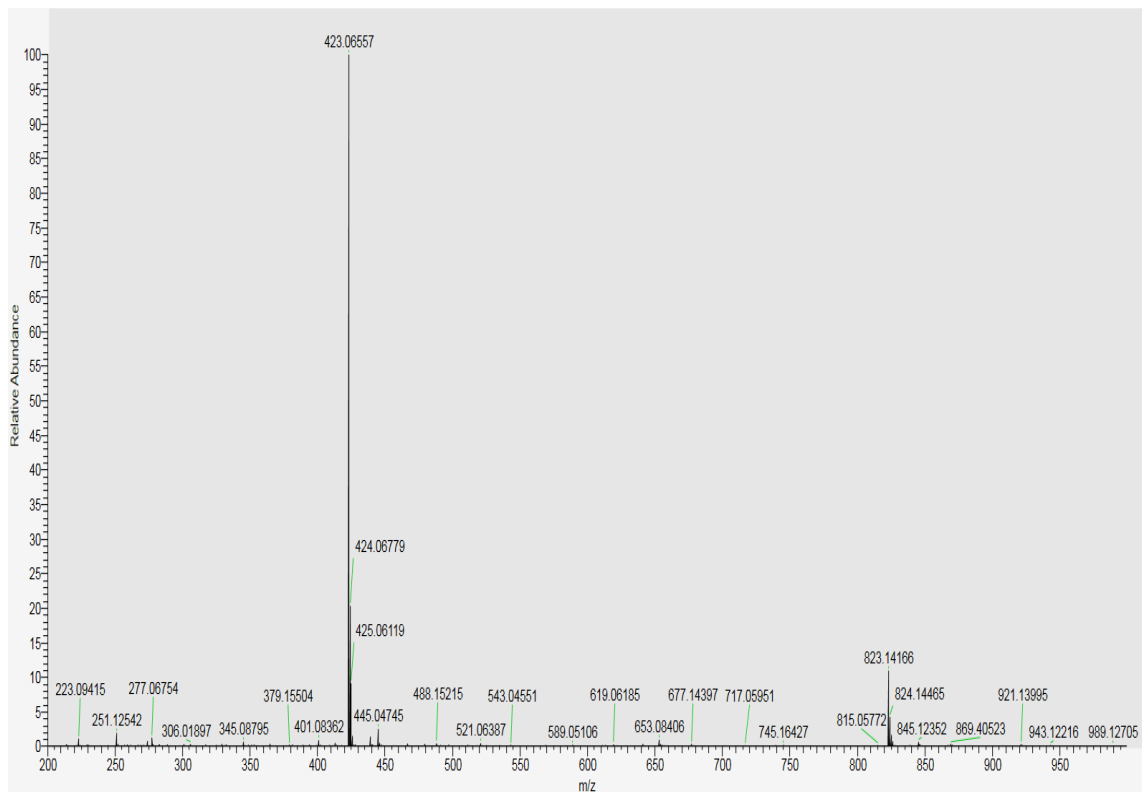


Espectre HRMS-ESI del producte P4

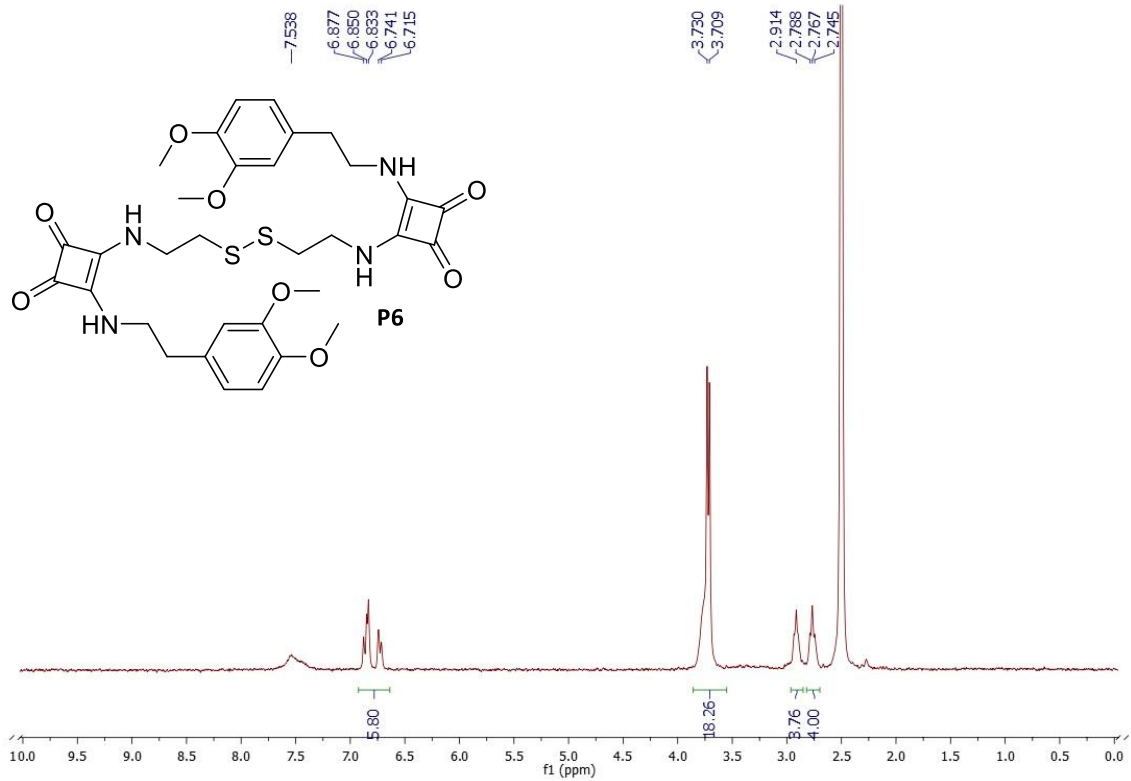
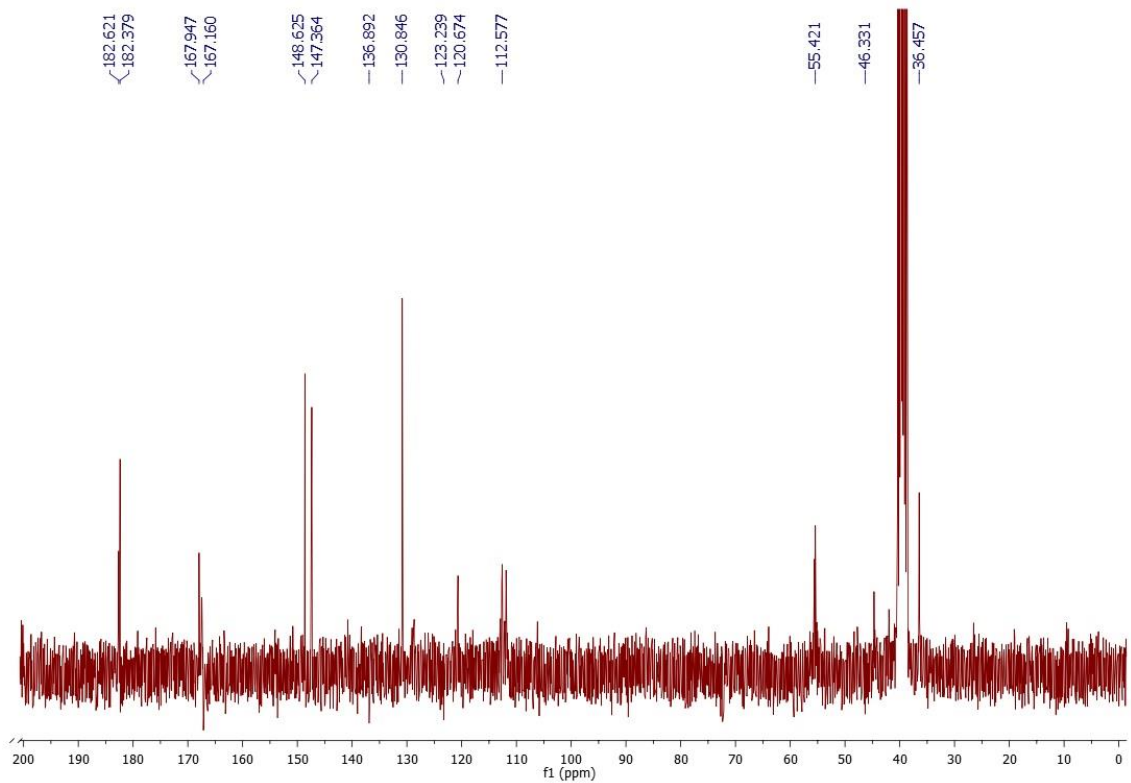
Espectre $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d6) del producte **P5**Espectre $^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO-d6) del producte **P5**

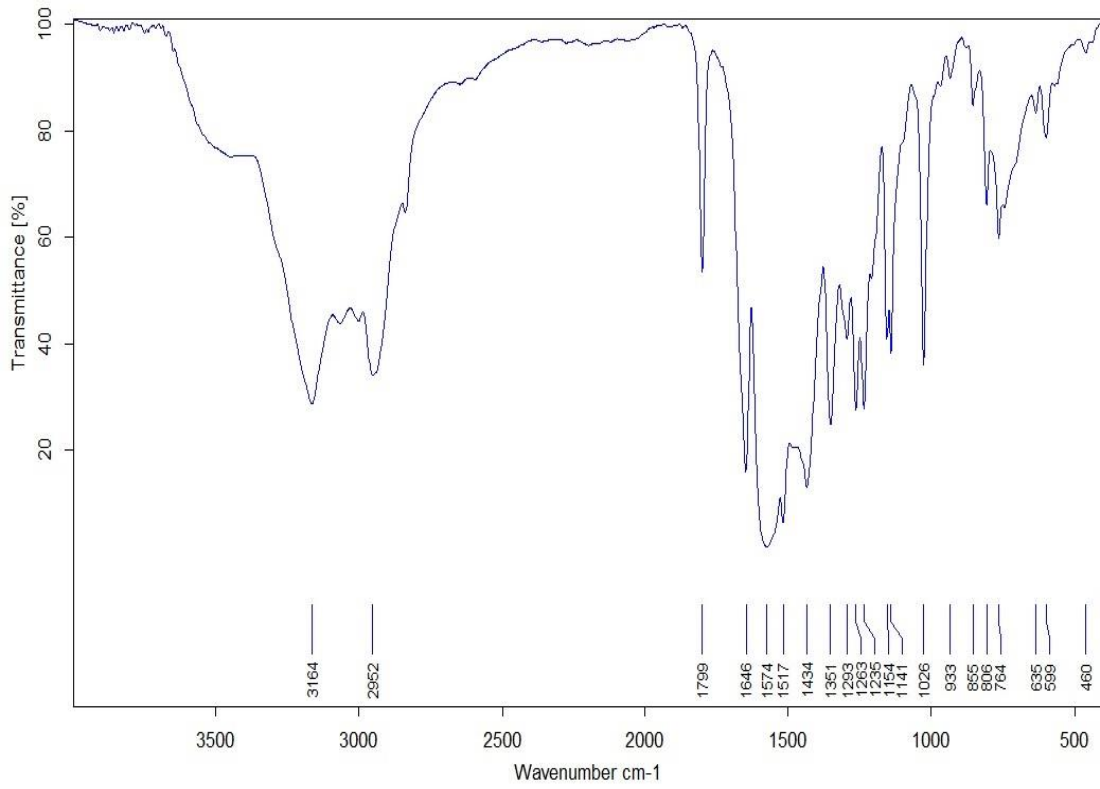


Espectre IR(KBr) del producte P5

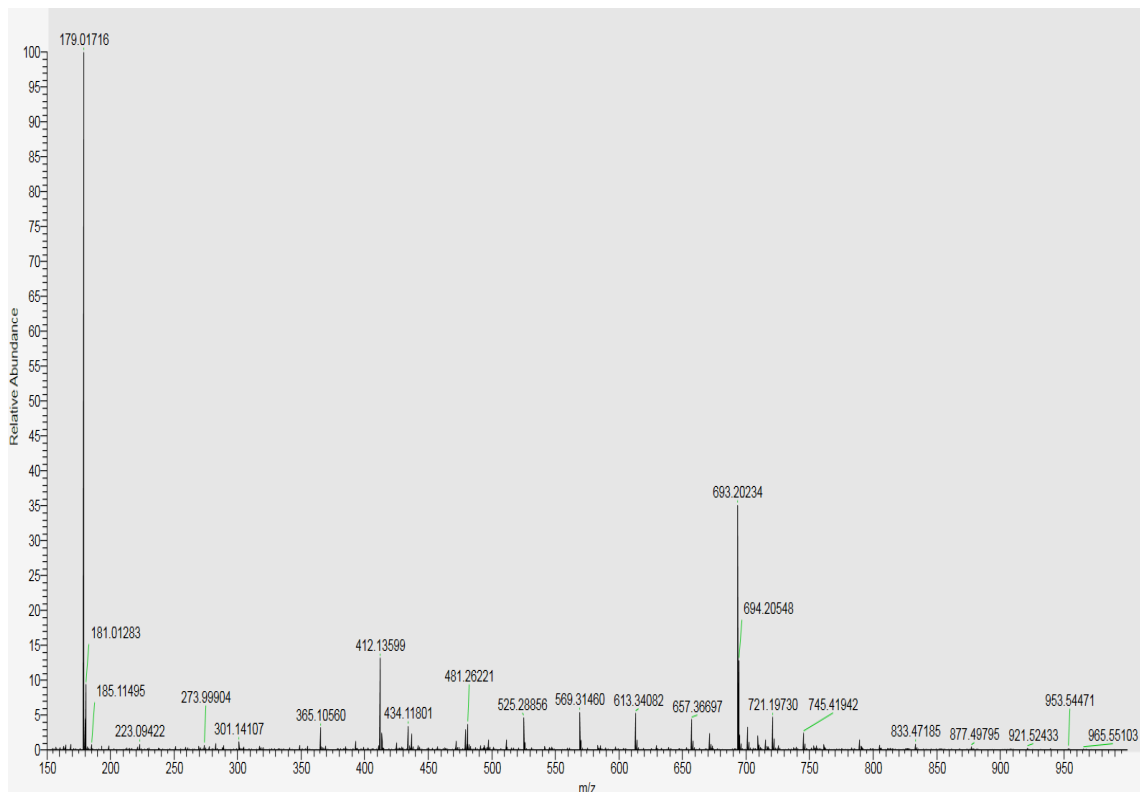


Espectre HRMS-ESI del producte P5

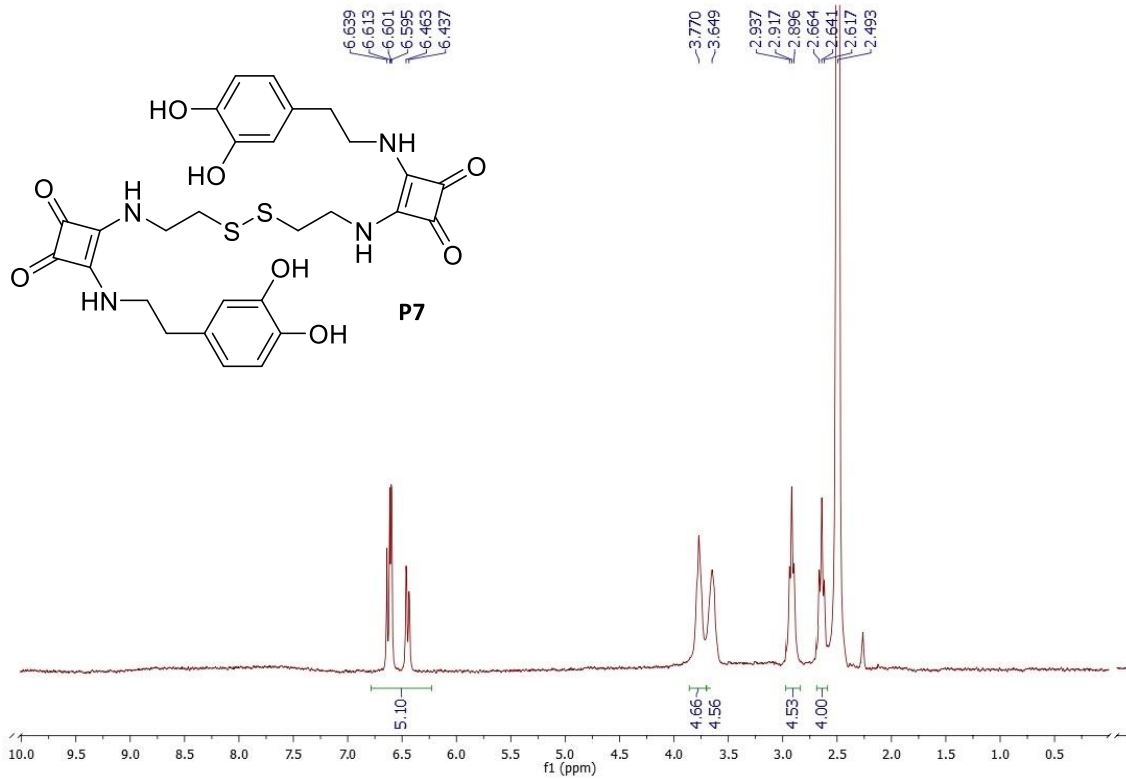
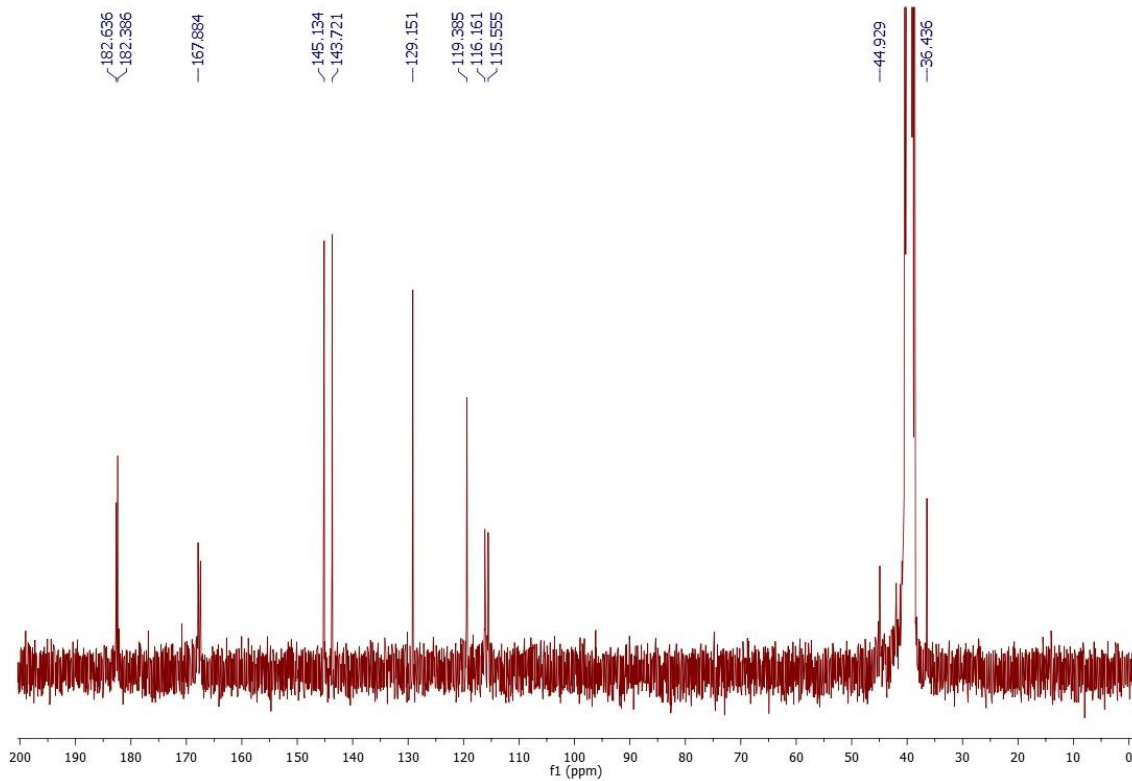
Espectre ¹H-RMN (DMSO-d₆) del producte P6Espectre ¹³C-RMN (DMSO-d₆) del producte P6

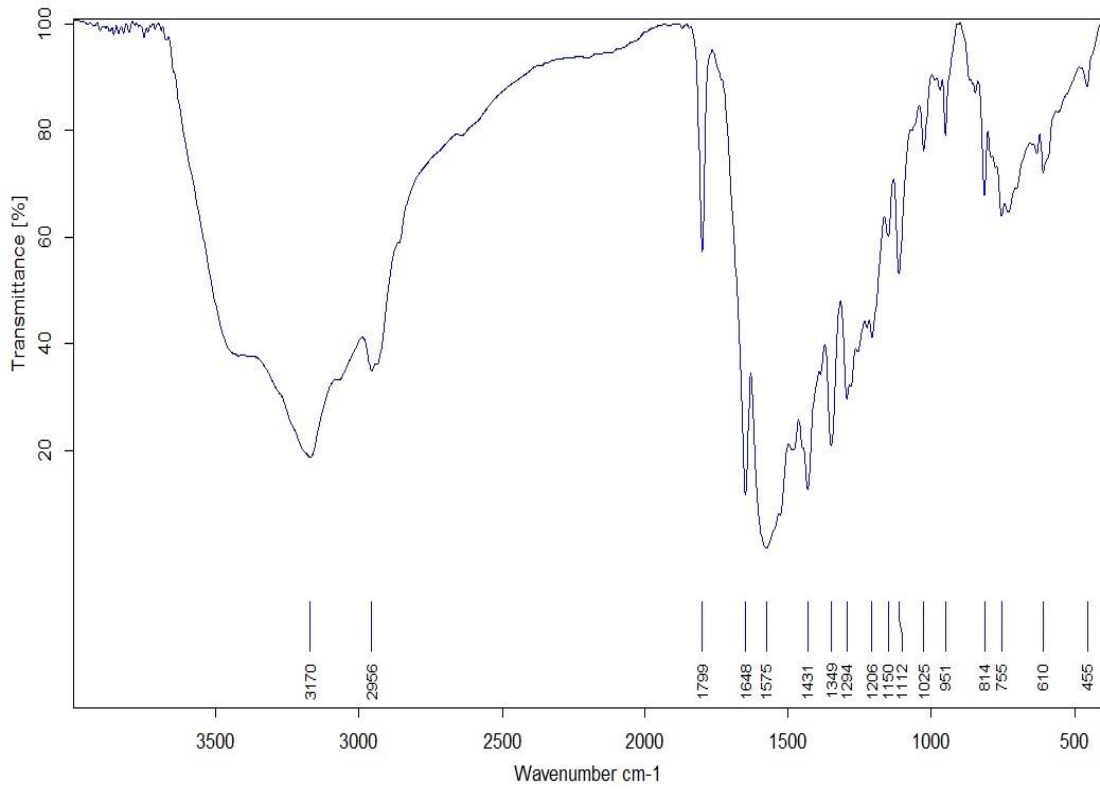


Espectre IR(KBr) del producte P6

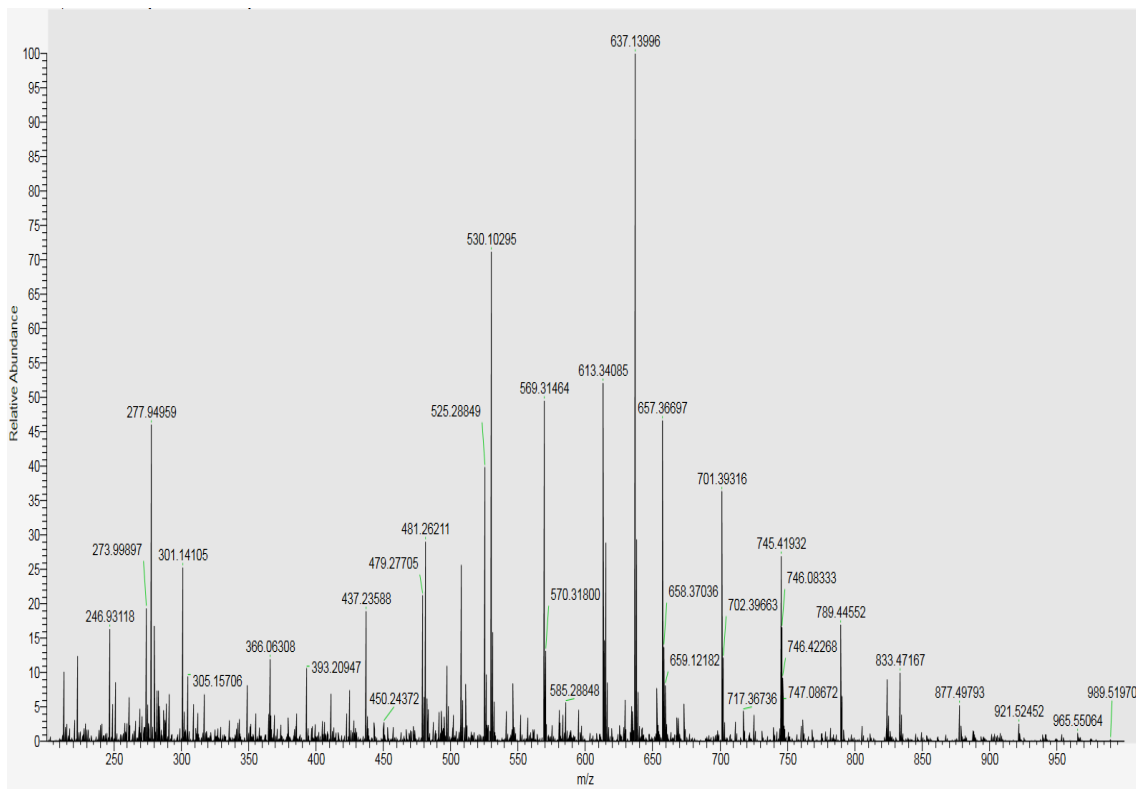


Espectre HRMS-ESI del producte P6

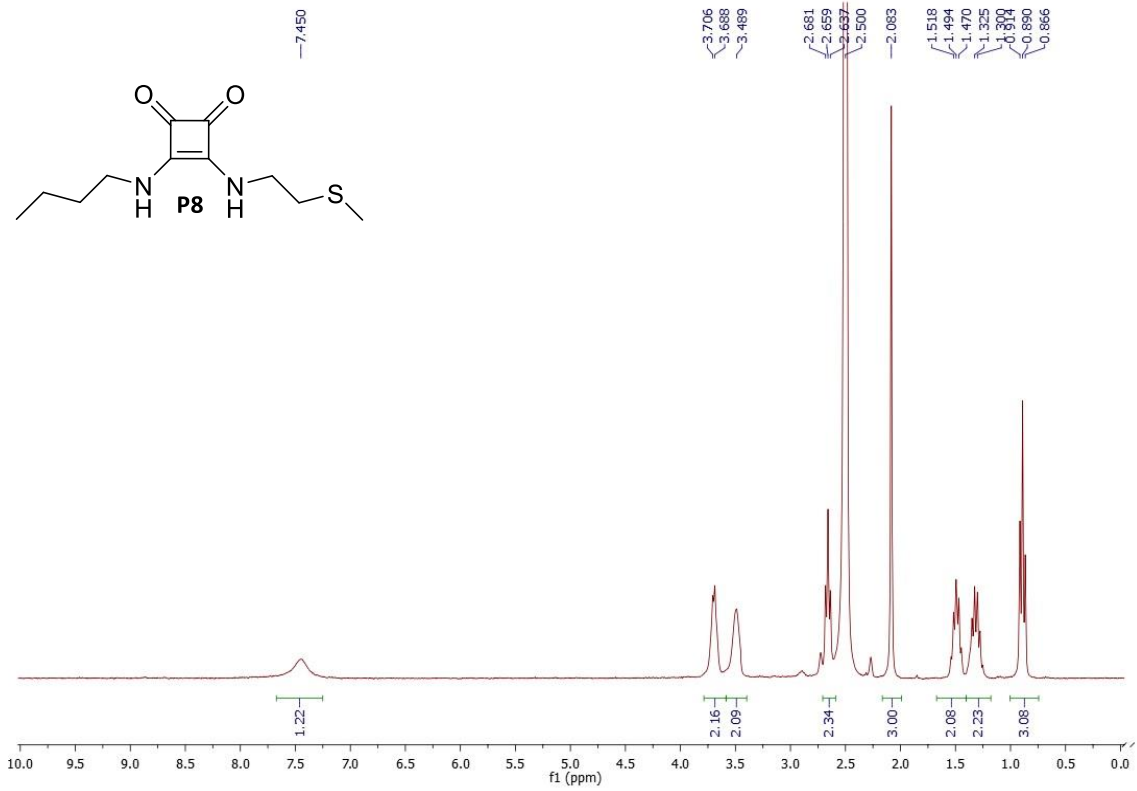
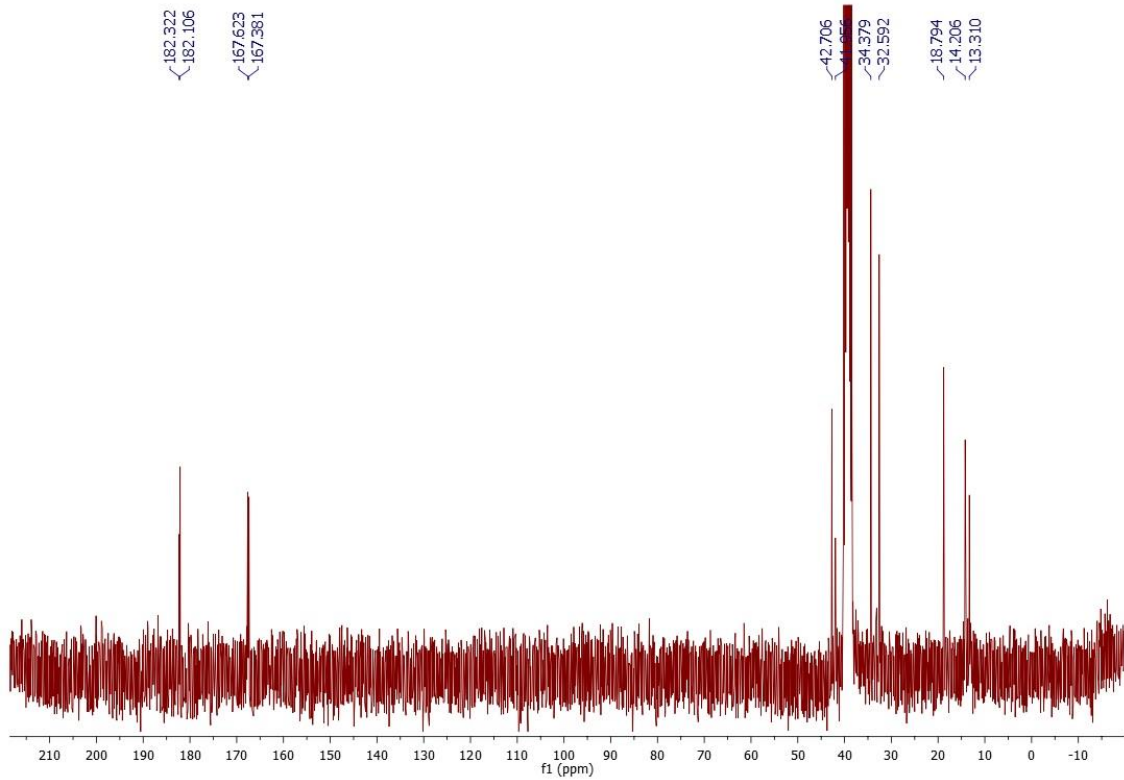
Espectre ¹H-RMN (DMSO-d₆) del producte **P7**Espectre ¹³C-RMN (DMSO-d₆) del producte **P7**

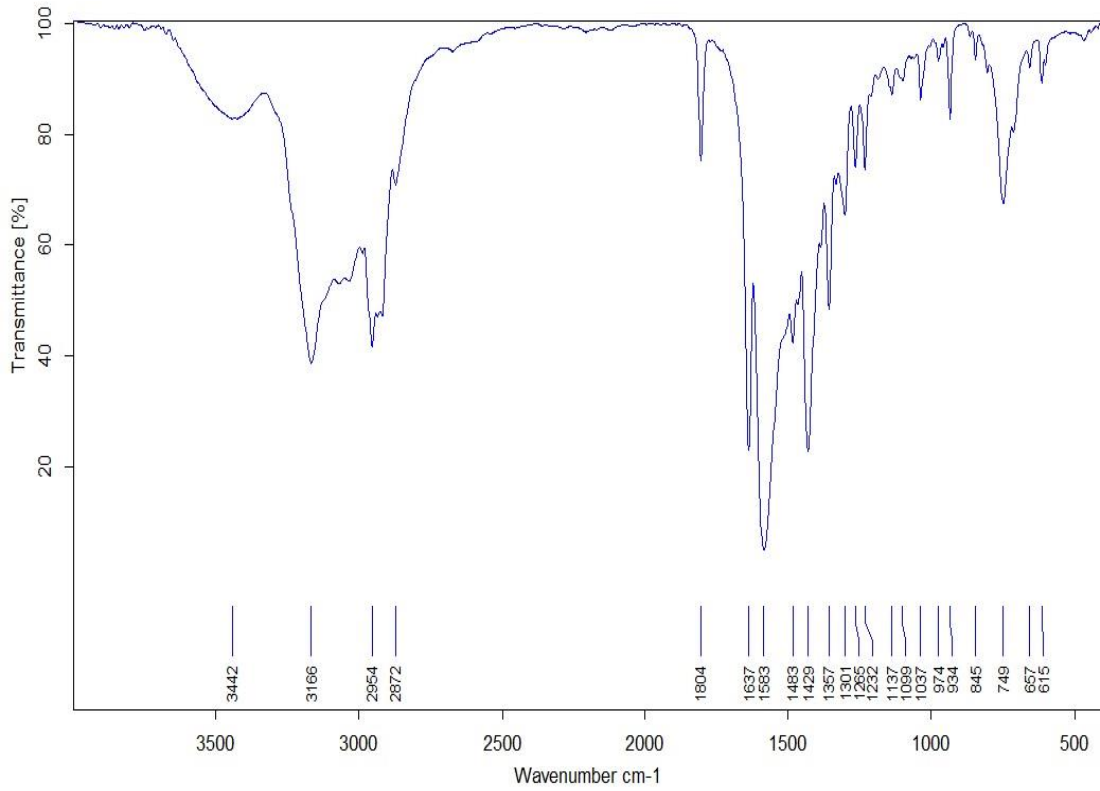
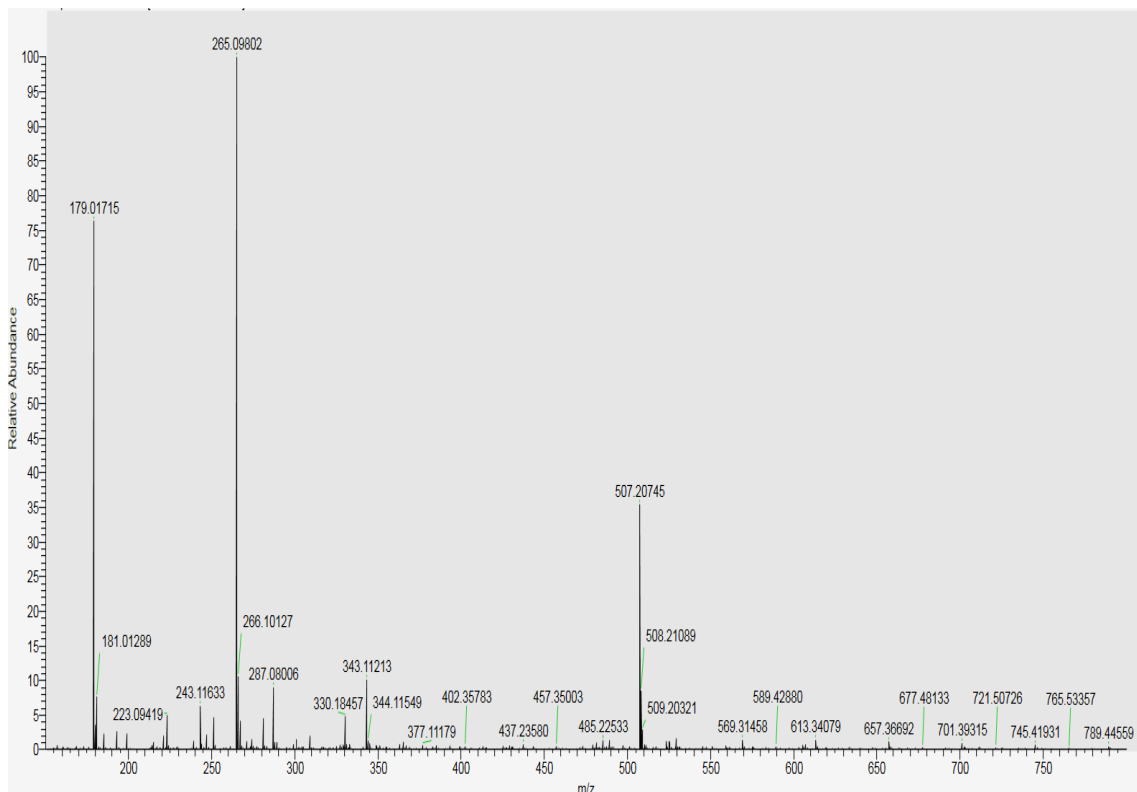


Espectre IR(KBr) del producte P7



Espectre HRMS-ESI del producte P7

Espectre ¹H-RMN (DMSO-d₆) del producte **P8**Espectre ¹³C-RMN (DMSO-d₆) del producte **P8**

Espectre IR(KBr) del producte **P8**Espectre HRMS-ESI del producte **P8**