



Universitat
de les Illes Balears

TESIS DOCTORAL
2022

**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE
NANOMATERIALES HÍBRIDOS PARA LA
CAPTURA DE IONES DE INTERÉS
MEDIOAMBIENTAL.**

Paulino Duel de Juan



Universitat
de les Illes Balears

TESIS DOCTORAL
2022

**Programa de Doctorado en Ciencia y Tecnología
Química.**

**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE
NANOMATERIALES HÍBRIDOS PARA LA
CAPTURA DE IONES DE INTERÉS
MEDIOAMBIENTAL.**

Paulino Duel de Juan

Director: Dr. Jeroni Morey Salvà
Directora: Dra. M^a de las Nieves Piña Capó
Tutora: M^a del Carmen Rotger Pons

Doctor por la Universitat de les Illes Balears

Firman esta tesis:

El Doctorando:

Paulino Duel de Juan

Los Directores:

Dr. Jeroni Morey Salvà

Dra. M^a de las Nieves Piña Capó

La tutora:

Dra. M^a del Carmen Rotger Pons

En Palma, día 15 de junio de 2020.



Universitat
de les Illes Balears

Dr. Jeroni Morey Salvà i Dra. María de las Nieves Piña Capó, de la Universitat de les Illes Balears.

DECLAREM:

Que la tesi doctoral que porta per títol *Síntesis y Caracterización de Nanomateriales Híbridos para la captura de Iones de interés Medioambiental*, presentada per Paulino Duel de Juan per a l'obtenció del títol de doctor, ha estat dirigida sota la nostra supervisió i que compleix amb els requisits necessaris per optar al títol de Doctor Internacional.

I perquè quedi constància d'això signem aquest document.

Signatura,

Palma de Mallorca, 8 d'abril de 2022.

Los resultados obtenidos durante la realización de esta tesis han dado lugar a la publicación del siguiente trabajo científico:

- P. Duél, M. S. Gutiérrez, P. Rodríguez, A. León, K. A. López, J. Morey, M. N. Piña, Removal of Au³⁺ and Ag⁺ from aqueous media with nanoparticles functionalized with squaramide derivatives, *RSC Advances*, 2018, **8**, 36123-36132.

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis resume todo el trabajo y dedicación de unos cuantos años en unas cuantas hojas. Hay momentos donde el sacrificio y el esfuerzo pesaban poco y otros donde pesaban mucho. Es en los momentos difíciles donde te das cuenta de todo lo bueno que te rodea y agradeces tenerlo junto a ti.

Tengo tanto que agradecer en el fin de este capítulo que no sé por dónde empezar...

Los detalles. Los detalles son esos pequeños gestos, esas pequeñas emociones que hacen que algo sea único y especial. En mis detalles quisiera agradecer a todo el personal de la universidad que, aunque imperceptibles algunos, sin ellos no hubiese sido posible. A todos los técnicos de laboratorio y técnicos de los servicios científico-técnicos que con paciencia han conseguido enseñarme a usar gran variedad de técnicas y me han ayudado en los momentos de crisis.

A todos los profesores del departamento de química que de una u otra manera, durante mi formación superior introdujeron en mí los conceptos que he podido aplicar durante la elaboración de esta tesis.

El momento y el lugar. No podría haber realizado mi tesis en mejor momento y en mejor lugar. Muchas gracias a todos los miembros del área de química orgánica y del grupo SUPRAMOL. Dr. Antonio Frontera, Dr. Antonio Bauzá y Dr. David Quiñonero, por aguantar mis innumerables dudas sobre la Química Computacional, gracias. A mi tutora, Dra. Carmen Rotger, gracias por estar ahí siempre que te he necesitado.

Muchísimas gracias a todos los compañeros que me han acompañado, ayudado y enseñado durante todo este tiempo. Dra. Elena Sanna, Dr. Luis Martínez, Dr. Carlos López, Dra. Xisca Orvay, Dra. Marta Ximenis, Dr. Ángel Sampedro y Dra. Ruth Villalonga, gracias.

Adri Bermúdez, Andreu Figuerola, Eduardo Castellanos, Sergi Bujosa, Tomeu Galmés, gracias.

A mis mexicanas favoritas, Paulina Rodríguez y Dra. Susana Gutiérrez, os echo mucho de menos, gracias. A mis dos químicos favoritos Alberto León y Javi Downes, lo que ha unido la química que no lo separe nada, sois parte de esto y os debo mucho y más, gracias.

Gracias al Dr. Daniel Escudero que me acogió en Bélgica y pude llevar a cabo una estancia, que, aunque al principio no lo creía, estoy seguro de que me ha cambiado la vida. Gracias.

La oportunidad. Oportunidades en la vida hay muchísimas y la vez pocas o ninguna. En tu vida tienes la oportunidad de hacer miles y miles de cosas diferentes, pero para hacer solo una, las oportunidades son siempre pocas. Mi oportunidad empezó el día que el Dr. Jeroni Morey y la Dra. Neus Piña me acogieron en su laboratorio y me ayudaron a conseguir la beca que me ha mantenido durante todo este tiempo. Muchas gracias a los

dos, mis jefes, mis directores y por siempre dos amigos que espero tener cerca todo el tiempo que pueda. Por todo esto y mucho más, gracias.

Las personas. La vida se compone de muchas cosas, desde los detalles hasta las oportunidades, pasando por los momentos y los lugares. Pero una vida no es vida si no hay personas a quien querer y con quien querer compartirla. Esas personas aparecen en la vida de forma diferente.

Amigos. Gracias a mis amigos, a los viejos y a los nuevos, a los que ya no lo son y a los que todavía no han llegado. Quiero agradecer a Javier Chillón todo lo que nos queremos, lo que hemos vivido y nos queda por vivir, muchas gracias. Alex Moreno, Toni Borràs, Marga Colom y a todos mis amigos de la Banda de Patio, gracias. A mis chicos, Daniel Ibáñez y Luis Miguel Muñoz, gracias.

A mi familia aletera, una de las peores o de las mejores cosas que me ha pasado en la vida. Juanjo Torres, Javi Torres y miembros de la directiva del Club Esportiu Monkeyfins, gracias.

A mi familia. A toda, toda, mi familia. Simplemente habéis existido y para mí es suficiente, sois la mejor familia que alguien pudiese desear. Os quiero a todos a los que estáis, a los que ya no estáis y a los que estáis por venir.

Mon Pare, Ma mare. Gràcies, gràcies, gràcies, gràcies i mil gràcies més. No seria jo sense voltros, vos estim. M'heu donat sa vida i serà vostra eternament. I m'heu donat ses dues millors germanes del mon. Amàlia i Maria del Mar, vos estim amb locura. Per a lo que sigui me teniu aquí, ara i sempre. Vos estim i gràcies.

Cayetano, gracias a ti he hecho cosas que no creería, me has ayudado y me has enseñado más que ninguno. Gracias por compartir conmigo a tu maravillosa familia y gracias por compartir tu vida conmigo. Muchas gracias, este logro no es nada sin ti. Te Quiero. Y, por supuesto, Gracias.

Gracias.

Un agradecimiento especial a la *Vicepresidència i Conselleria d'Innovació, Recerca i Turisme del Govern de les Illes Balears* por la beca concedida para llevar a cabo esta tesis doctoral.



Govern de les Illes Balears

Vicepresidència i Conselleria
d'Innovació, Recerca i Turisme

europa 
inverteix en el teu futur



Unió Europea
Fons Social Europeu



Universitat
de les Illes Balears

RESUMEN

Esta tesis se enmarca en el grupo de Química Supramolecular del Área de Química Orgánica. El trabajo realizado durante el programa de doctorado se ha basado en el estudio de nanomateriales, en concreto nanopartículas, y su interacción con diferentes analitos de interés. Las escuaramidas son un bloque estructural muy estudiado en la química supramolecular y recientemente se han unido a las nanopartículas para generar sistemas híbridos con funcionalidades específicas. La línea principal de la tesis es la síntesis y caracterización de nanopartículas híbridas para el reconocimiento de cationes de interés medioambiental tanto económico como contaminante. Además, gracias a la estancia internacional realizada durante el plan de doctorado, se han llevado a cabo estudios tanto experimentales como teóricos de la interacción entre un receptor fluorescente, basado en escuaramidas, y un contaminante ambiental como el catión mercurico. La presente tesis se ha estructurado en 4 capítulos:

Capítulo 1. En este capítulo se introduce la nanociencia y la química supramolecular como dos conceptos aparentemente diferentes pero capaces de funcionar en conjunto para crear receptores nanométricos específicos con características propias específicas. Se hace un repaso general sobre la síntesis y las características de los materiales, así como un repaso a los diferentes analitos de interés de la química supramolecular.

Capítulo 2. Las nanopartículas magnéticas de magnetita ofrecen una gran versatilidad a la hora de ser funcionalizadas. Gracias a la capacidad de intercambiar los surfactantes que las recubren, estas nanopartículas se recubren con derivados de escuaramidas asimétricas para reconocer cationes de metales pesados como mercurio y plomo, así como cationes de interés económico. Además, los estudios en disolución, realizados en este capítulo, ayudan a entender el proceso de reconocimiento que ocurre entre los receptores y los analitos de interés.

Capítulo 3. Un receptor derivado de la condensación entre el escuarato de dietilo y el antraceno es propuesto como sensor para mercurio. Este sensor se ha estudiado mediante pruebas de fluorescencia, donde se han calculado los límites de detección y cuantificación, y, durante la estancia internacional, se han llevado a cabo estudios computacionales que explican de forma precisa el efecto de *quenching* cuando el mercurio interacciona con el sensor.

Capítulo 4. En este capítulo se han estudiado una gran variedad de nanopartículas magnéticas para el reconocimiento de cationes de metales alcalinotérreos y de uranio en agua. Se han sintetizado nuevos derivados de escuaramida, así como un nuevo receptor basado en fenantreno. Además, se ha sintetizado un nuevo material basado en ácido fítico que presenta gran afinidad por el uranio, el estroncio y el itrio, tres elementos relacionados con la contaminación derivada de la energía nuclear.

ABSTRACT

This thesis is part of the Supramolecular Chemistry group of the Organic Chemistry Area. The work carried out during the doctoral program has been based on the study of nanomaterials, specifically nanoparticles, and their interaction with different analytes of interest. Squaramides are a well-studied building block in supramolecular chemistry and have recently been linked to nanoparticles to generate hybrid systems with specific functionalities. The main line of the thesis is the synthesis and characterization of hybrid nanoparticles for the recognition of cations of environmental interest, both economic and polluting. In addition, thanks to the international stay during the doctoral plan, both experimental and theoretical studies were carried out on the interaction between a fluorescent receptor, based on squaramides, and an environmental pollutant such as the mercuric cation. This thesis has been structured in 4 chapters:

Chapter 1. In this chapter, nanoscience and supramolecular chemistry are introduced as two different concepts but capable of working together to create specific nanometric receptors with their own specific characteristics. A general review is made of the synthesis and characteristics of the materials, as well as a review of the different analytes of interest in supramolecular chemistry.

Chapter 2. Magnetic iron oxide nanoparticles offer great versatility when it comes to being functionalized. Thanks to the ability to exchange the surfactants that coat them, these nanoparticles are coated with asymmetric squaramide derivatives to recognize heavy metal cations such as mercury and lead, as well as cations of economic interest. In addition, the studies in solution, carried out in this chapter, help to understand the recognition process that occurs between the receptors and the analytes of interest.

Chapter 3. A receptor derived from the condensation between diethyl squarate and anthracene is studied as a sensor for mercury. This sensor has been studied using fluorescence tests, where the detection and quantification limits have been calculated, and, during the international stay, computational studies have been carried out that precisely explain the quenching effect when mercury interacts with the sensor.

Chapter 4. In this chapter a wide variety of magnetic nanoparticles for the recognition of alkaline earth metal and uranium cations in water have been studied. New derivatives of squaramide have been synthesized, as well as a new receptor based on phenanthrene. In addition, a new material based on phytic acid has been synthesized that has a great affinity for uranium, strontium and yttrium, three elements related to pollution derived from nuclear energy.

RESUM

Aquesta tesi s'emmarca al grup de Química Supramolecular de l'Àrea de Química Orgànica. El treball realitzat durant el programa de doctorat s'ha basat en l'estudi de nanomaterials, en concret nanopartícules, i la seva interacció amb diferents analits d'interès. Les esquaramides són un bloc estructural molt estudiat en la química supramolecular i recentment s'han unit a les nanopartícules per a generar sistemes híbrids amb funcionalitats específiques. La línia principal de la tesi és la síntesi i la caracterització de nanopartícules híbrides per al reconeixement de cations d'interès mediambiental tant econòmic com contaminant. A més, gràcies a l'estada internacional feta durant el pla de doctorat, es duen a terme estudis tan experimentals com a teòrics de la interacció entre un receptor fluorescent, basat en esquaramides, i un contaminant ambiental com el catió mercurí. Aquesta tesi s'ha estructurat en 4 capítols:

Capítol 1. En aquest capítol s'introdueix la nanociència i la química supramolecular com a dos conceptes aparentment diferents per capaços de funcionar en conjunt per crear receptors nanomètrics específics amb característiques pròpies específiques. Es fa un repàs general sobre la síntesi i les característiques dels materials, així com un repàs als diferents analits d'interès de la química supramolecular.

Capítol 2. Les nanopartícules magnètiques de magnetita ofereixen una gran versatilitat a l'hora de ser funcionalitzades. Gràcies a la capacitat d'intercanviar els surfactants que les recobreixen, aquestes nanopartícules es recobreixen amb derivats d'esquaramides asimètriques per a reconèixer cations de metalls pesants com mercuri i plom, així com cations d'interès econòmic. A més, els estudis en dissolució, realitzats en aquest capítol, ajuden a entendre el procés de reconeixement que passa entre els receptors i els analits d'interès.

Capítol 3. Un receptor derivat de la condensació entre l'esquarat de dietil i l'antracè és proposat com a sensor per a mercuri. Aquest sensor s'ha estudiat mitjançant proves de fluorescència, on s'han calculat els límits de detecció i quantificació, i, durant l'estada internacional, s'han dut a terme estudis computacionals que expliquen de manera precisa l'efecte de *quenching* quan el mercuri interacciona amb el sensor.

Capítol 4. En aquest capítol s'han estudiat una gran varietat de nanopartícules magnètiques per al reconeixement de cations de metalls alcalinoterris i d'urani en aigua. S'han sintetitzat nous derivats d'esquaramida, així com un nou receptor basat en fenantrè. A més, s'ha sintetitzat un nou material basat en àcid fític que presenta una gran afinitat per l'urani, l'estronci i l'itri, tres elements relacionats amb la contaminació derivada de l'energia nuclear.

“En mi garaje vive un dragón que escupe fuego por la boca». Supongamos que yo le hago a usted una aseveración como ésa. A lo mejor le gustaría comprobarlo, verlo usted mismo. A lo largo de los siglos ha habido innumerables historias de dragones, pero ninguna prueba real. ¡Qué oportunidad!

—Enséñemelo —me dice usted.

Yo le llevo a mi garaje. Usted mira y ve una escalera, latas de pintura vacías y un triciclo viejo, pero el dragón no está.

—¿Dónde está el dragón? —me pregunta.

—Oh, está aquí —contesto yo moviendo la mano vagamente—. Me olvidé de decir que es un dragón invisible.

Me propone que cubra de harina el suelo del garaje para que queden marcadas las huellas del dragón.

—Buena idea —replico—, pero este dragón flota en el aire.

Entonces propone usar un sensor infrarrojo para detectar el fuego invisible.

—Buena idea, pero el fuego invisible tampoco da calor.

Sugiere pintar con espray el dragón para hacerlo visible.

—Buena idea, sólo que es un dragón incorpóreo y la pintura no se le pegaría.

Y así sucesivamente. Yo contrarresto cualquier prueba física que usted me propone con una explicación especial de por qué no funcionará. Ahora bien, ¿cuál es la diferencia entre un dragón invisible, incorpóreo y flotante que escupe un fuego que no quema y un dragón inexistente? Si no hay manera de refutar mi opinión, si no hay ningún experimento concebible válido contra ella, ¿qué significa decir que mi dragón existe? Su incapacidad de invalidar mi hipótesis no equivale en absoluto a demostrar que es cierta. Las afirmaciones que no pueden probarse, las aseveraciones inmunes a la refutación son verdaderamente inútiles, por mucho valor que puedan tener para inspirarnos o excitar nuestro sentido de maravilla. Lo que yo le he pedido que haga es acabar aceptando, en ausencia de pruebas, lo que yo digo.”

Carl Sagan, El Dragón en el Garaje.

Índice de Contenidos

1. Introducción General: Nanociencia y Química Supramolecular.	
1.1 Nanociencia y Nanotecnología	33
1.2 Nanomateriales	34
1.2.1 Síntesis de Nanomateriales	34
1.2.1.1 Síntesis <i>top-down</i>	34
1.2.1.2 Síntesis <i>Bottom-up</i>	35
1.2.2 Tipos de Nanomateriales.....	35
1.2.2.1 Nanomateriales basados en carbono.....	35
1.2.2.2 Materiales Nanoporosos	36
1.2.2.3 Nanomateriales bidimensionales ultrafinos	36
1.2.2.4 Nanomateriales metálicos.....	37
1.2.2.5 Nanopartículas Núcleo-Carcasa	37
1.2.3 Propiedades de los Nanomateriales.....	38
1.2.3.1 Área de la superficie	38
1.2.3.2 Magnetismo.....	38
1.2.3.3 Efectos Cuánticos	38
1.2.3.4 Conductividad térmica y eléctrica.....	39
1.2.3.5 Propiedades mecánicas	39
1.2.3.6 Actividad Antimicrobiana	39
1.2.4 Caracterización de los nanomateriales	40
1.2.4.1 Espectroscopia de Infrarrojo.	40
1.2.4.2 Análisis Termogravimétrico.....	41
1.2.4.3 Microscopía Electrónica	41
1.2.4.4 Dispersión dinámica de la luz	42
1.2.4.5 Potencial Z.	42
1.3 Química Supramolecular	42
1.3.1 Química Supramolecular y Reconocimiento Molecular.....	43
1.3.1.1 Iones de Interés	44
1.3.1.2 Contaminantes tóxicos	45
1.3.1.3 Moléculas Biológicamente Relevantes.....	47

1.3.2 Escuaramidas como base en reconocimientos supramolecular	49
1.4 Antecedentes.....	50
1.5 Objetivos Generales	53
2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de interés.	
2.1 Introducción.....	57
2.1.1 Nanopartículas Magnéticas de Hierro.....	58
2.2 Objetivos.....	60
2.3 Resultados y Discusión	61
2.3.1 Síntesis y Caracterización de Nanopartículas Magnéticas	61
2.3.2 Síntesis y Caracterización de receptores basados en escuaramidas	64
2.3.2.1 Síntesis de los receptores R1 a R4.....	66
2.3.2.2 Caracterización de los receptores R1 a R4.....	68
2.3.3 Síntesis de nanomateriales híbridos para el reconocimiento de Au(III)	70
2.3.4 Caracterización de los nanomateriales híbridos para el reconocimiento de Au (III).....	71
2.3.4.1 Caracterización del NP-R1:	71
2.3.4.2 Caracterización del NP-R2	75
2.3.4.3 Caracterización del NP-R3	78
2.3.4.4 Caracterización del NP-R4	81
2.3.4.5 Cálculo de número de receptores por superficie de nanopartícula	84
2.3.5 Estudios en disolución de los derivados escuaramida	85
2.3.6 Estudio de captura de Au (III) mediante la aplicación de nanopartículas híbridas	93
2.4 Conclusions.....	99
2.4.1 Future Perspectives.	99
2.5 Experimental.....	100
2.5.1 Materials and instruments	100
2.5.2 Quantification of residual metal concentration using ICP-OES.....	100
2.5.3 Synthesis of MSQ1, R1a, R1b.....	103
2.5.4 Synthesis of MSQD	103
2.5.5 Synthesis of MSQ2.....	103

2.5.6 Synthesis of R2a.....	104
2.5.7 Synthesis of R2b	105
2.5.8 Synthesis of MSQ3.....	105
2.5.9 Synthesis of R3a.....	106
2.5.10 Synthesis of R3b	106
2.5.11 Synthesis of MSQ4.....	107
2.5.12 Synthesis of R4a.....	108
2.5.13 Synthesis of R4b	108
2.5.14 Synthesis of Magnetic Nanoparticles by Co-precipitation Method	109
2.5.16 Functionalization of Magnetic Nanoparticles	109

3. Diseño y Estudio de un Sensor "*Turn-Off*" fluorescente para Hg(II), basado en derivados de Escuaramato.

3.1 Introducción.....	113
3.2 Objetivos.....	116
3.3 Resultados y Discusión	117
3.3.1 Síntesis de SQA	117
3.3.2 Ensayos de UV-visible y Fluorescencia	119
3.3.4 Estudios Computacionales	123
3.3.4.1 Análisis de los estados excitados de SQA.....	123
3.3.4.2 Estudio computacional de los complejos de coordinación	124
3.4 Conclusions.....	131
3.4.1 Future Perspectives.....	131
3.5 Experimental Section.....	132
3.5.1 Materials and Chemicals	132
3.5.2 Instrumentation.....	132
3.5.3 UV-visible and Fluorescence Assays.....	132
3.5.4 Computational details	135
3.5.6 Synthesis of 3.1 and 3.2.....	135
3.5.7 Synthesis of 2.3.....	136
3.5.8 Synthesis of 2.4.....	136
3.5.9 Synthesis of SQ	136
3.5.10 Synthesis of SQA.....	137

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos.

4.1 Introducción.....	141
4.1.2 Estroncio	141
4.1.3 Uranio	143
4.1.4 Ácido fítico	144
4.2 Objetivos.....	146
4.3 Resultados y Discusión	147
4.3.1 Síntesis y Caracterización de Nanopartículas Magnéticas	147
4.3.2 Síntesis y Caracterización de los receptores	147
4.3.2.1 Síntesis del Receptor R5	148
4.3.2.2 Síntesis del Receptor R6	149
4.3.2.3 Síntesis del Receptor R7	149
4.3.2.4 Síntesis del Receptor R8	150
4.3.2.5 Síntesis del receptor R9	150
4.3.2.6 Síntesis del receptor R10	151
4.3.3 Caracterización de los receptores	153
4.3.4 Síntesis de nanomateriales híbridos.....	158
4.3.4.1 Síntesis de nanomateriales con receptores derivados de dopamina	158
4.3.4.2 Síntesis de nanomateriales híbridos con R10.....	158
4.3.4.3 Síntesis de nanomateriales híbridos con ácido fítico	159
4.3.5 Caracterización de los nanomateriales híbridos	160
4.3.5.1 Caracterización del NP-R5	160
4.3.5.2 Caracterización del NP-R6	163
4.3.5.3 Caracterización del NP-R7	166
4.3.5.4 Caracterización del NP-R8	169
4.3.5.5 Caracterización del NP-R9	172
4.3.5.6 Caracterización del NP-R11	175
4.3.5.7 Cálculo de número de receptores por superficie de nanopartícula	178
4.3.6 Estudio de captura de Cationes Metálicos en agua	179
4.3.6.1 Captura de Ca^{2+} y Mg^{2+}	180
4.3.6.2 Captura de Sr^{2+} e Y^{3+}	180

4.3.6.3 Estudio competitivo en Sr, Ca y Mg.....	182
4.3.6.4 Optimización captura Sr(II).....	183
4.3.6.5 Captura de Sr-90/Y-90.....	186
4.3.6.6 Captura de Uranio.....	186
4.3.6.7 Captura de U/Sr/Y.....	187
4.3.6.8 Saturación de la captura de U.....	188
4.4 Conclusions.....	190
4.4.1 Future Perspectives.....	190
4.5 Experimental.....	191
4.5.1 Materials and instruments.....	191
4.5.2 Quantification of residual metal concentration using ICP-OES.....	191
4.5.3 Quantification of residual ⁹⁰ Sr/ ⁹⁰ Y activity.....	192
4.5.4 Synthesis of MSQ5.....	192
4.5.6 Synthesis of R5.....	193
4.5.7 Synthesis of MSQ6.....	193
4.5.8 Synthesis of R6.....	194
4.5.9 Synthesis of MSQ7.....	194
4.5.10 Synthesis of R7.....	195
4.5.11 Synthesis of MSQ8.....	195
4.5.12 Synthesis of R8.....	196
4.5.13 Synthesis of TsTEG.....	196
4.5.14 Synthesis of N ₃ TEG.....	197
4.5.15 Synthesis of NH ₂ TEG.....	197
4.5.16 Synthesis of R9.....	197
4.5.17 Synthesis of 4.1.....	198
4.5.18 Synthesis of 4.2.....	199
4.5.19 Synthesis of R10.....	199
4.5.20 Synthesis of Magnetic Nanoparticles by Co-precipitation Method.....	200
4.5.21 Functionalization of Magnetic Nanoparticles.....	200
4.5.22 Synthesis of MNP Functionalized with Phytic Acid.....	201
4.5.22.1 Synthesis in 2 steps.....	201
4.5.22.2 One-step Synthesis.....	202

5. General Conclusions.
6. Bibliografía
7. Colección de Espectros.

PRINCIPALES ABREVIATURAS

¹³C-RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13
¹H-RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno-1
ACN	Acetonitrilo
ADC(2)	Método de Construcción Diagramática Algebraica a segundo orden
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADP	Difosfato de Adenosina
APTES	3-aminopropiltriétoxisilano
Ar	Argón
ARN	Ácido ribonucleico
ATG	Análisis Termogravimétrico
ATP	Trifosfato de Adenosina
ATR	Reflectancia Total Atenuada
CaCO₃	Carbonato de Calcio
CDCl₃	Cloroformo Deuterado
CH₂Cl₂	Diclorometano
cm	centímetro
CVD	Deposición química de Vapor
DFT	Teoría del Funcional de Densidad
DLS	Dispersión Dinámica de Luz
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-d₆	Dimetilsulfóxido Deuterado
EDD	Diferencia de Densidad Electrónica
EDX	Fluorescencia de rayos X por energía dispersiva
eq	Equivalentes
ESI	Ionización por Electro-Espray
Et₂O	Éter dietílico
Et₃N	Trietilamina
EtOH	Etanol
Fig.	Figura
FT-IR	Espectroscopía de Infrarrojo calculada con la Transformada de Fourier
g	gramo
HCl	Ácido Clorhídrico
HNO₃	Ácido Nítrico
ICP-OES	Plasma de Acoplamiento Inductivo acoplado a un Espectrofotómetro de Emisión Óptica
ICT	Transferencia de Carga Intramolecular
ISC	Entrecruzamiento de Sistemas
KBr	Bromuro Potásico
LOD	Límite de Detección
LOQ	Límite de Cuantificación
m	metro
M	Molar
MeOH	Metanol
mg	milígramo

MgSO₄	Sulfato magnésico
ml	mililitro
mmol	milimol
MNP	Nanopartículas Magnéticas de Fe ₃ O ₄
MOFs	Redes Metalo-Orgánicas
MS	Análisis de Masas
MSQ	Escuaramato Mixto
mV	milivoltios
Na₂CO₃	Carbonato de Sodio
Na₂S₂O₄	Ditionito de Sodio
Na₂SO₄	Sulfato sódico
NaBH₄	Borohidruro de sodio
NAD⁺	Forma Oxidada de la Nicotinamida Adenina Dinucleótido
NADH	Forma Reducida de la Nicotinamida Adenina Dinucleótido
NaOH	Hidróxido Sódico
nm	Nanómetro
NP	Nanopartículas
°C	Grados Celsius
PAHs	Hidrocarburos Policíclicos Aromáticos
PdI	Índice de Polidispersidad
ppb	Partes Por Billón
ppm	Partes Por Millón
SEM	Microscopía Electrónica de Barrido
SQ	Escuarato de Dietilo
TBAOH	Hidróxido de Tetrabutilamonio
TD-DFT	Teoría del Funcional de Densidad Dependiente del Tiempo
TEM	Microscopía Electrónica de Transmisión
TEOS	Tetraetoxiortosilicato
THF	Tetrahidrofurano
µm	micrómetro
UV	Ultravioleta
VOCs	Compuestos Orgánicos Volátiles

1. Introducción General:
Nanociencia y Química
Supramolecular.

1. Introducción

1.1 Nanociencia y Nanotecnología

En primer lugar, cabe señalar que es necesario distinguir entre los conceptos de nanociencia y nanotecnología. La nanociencia estudia las estructuras y moléculas en la escala nanométrica, entre 1 y 100 nm, y la nanotecnología utiliza estas estructuras y moléculas en aplicaciones prácticas. El término nano, proviene del griego *vávoς* que significa “enano”, fue asignado al factor 10^{-9} o a la milmillonésima parte de algo en el año 1960. En el siglo 5º a.C., los científicos ya se plantearon hasta dónde puede llegar la materia y su infinita capacidad de dividirse en piezas pequeñas, hasta llegar a partículas indestructibles e indivisibles, ahora conocidas como átomos.

En 1959, el físico Richard Feynman, en su charla “*There’s Plenty of Room at the Bottom*” introdujo las ideas y conceptos que hay detrás de la nanociencia y la nanotecnología, durante la reunión anual de la Sociedad Americana de Física. Durante esta charla, Feynman dijo “¿por qué no podemos escribir los 24 volúmenes de la Enciclopedia Británica en la cabeza de un pin?”.¹ Una década más tarde, el profesor Norio Taniguchi, acuñó el término de nanotecnología durante su investigación sobre máquinas ultraprecisas. Y, no fue hasta 1981, gracias a los ganadores del premio Nobel en 1986, Gerd Binnig y Heinrich Rohrer, con el desarrollo de los microscopios de tunelización de barrido (STM, por sus siglas en inglés) donde se observaron, por primera vez, los átomos de forma individual, y donde empezó este ámbito de la ciencia que se conoce actualmente como la nanotecnología.²

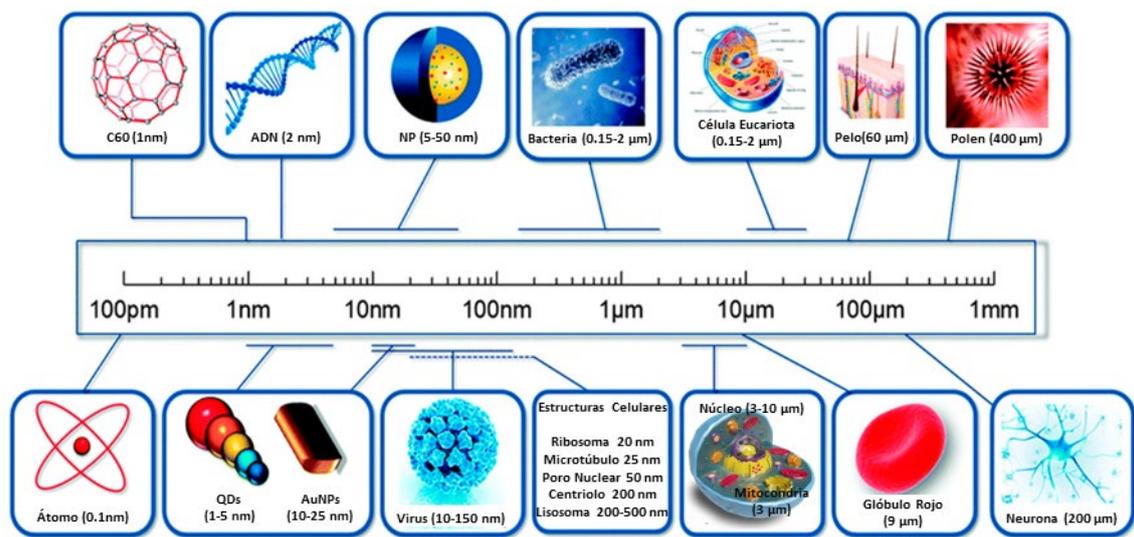


Fig. 1.1. Imagen comparativa de los tamaños de los nanomateriales.³

La nanotecnología es una de las tecnologías más prometedoras del siglo veintiuno, pues es la habilidad de convertir la teoría de la nanociencia en aplicaciones prácticas en observación, medida, manipulación, ensamblaje, control y manufactura de la materia en la escala nanométrica. Existen, por ello, dos requisitos al trabajar en el campo de la nanotecnología:⁴

1. Introducción

- El tamaño: el uso de estructuras controlando su forma y tamaño en la escala nanométrica.
- La novedad: la nanotecnología tiene que aprovechar las propiedades que se encuentran con el uso de materiales nanométricos.⁵

La materia puede mostrar propiedades físicas, químicas y biológicas inusuales en la escala nanométrica, diferenciándose notablemente de las propiedades de los materiales a macroescala, átomos y moléculas. Algunos materiales nanoestructurados son más fuertes o tienen propiedades ópticas, reflexión de luz o cambios de color, y/o magnéticas diferentes comparadas con diferentes formas o tamaños del mismo material. Otros, son mejores conductores de calor o electricidad y además, pueden cambiar sus propiedades químicas, aumentando o disminuyendo su actividad.⁶

Actualmente, nanociencia y nanotecnología están presentes en una gran variedad de campos de investigación: Energías renovables, medicina, transporte, protección del Medio Ambiente, descontaminación, alimentos, agricultura, y aplicaciones *In Situ* (como la detección y monitoreo de analitos en diferentes zonas, ya sean naturales o artificiales).⁷

1.2 Nanomateriales

Existe una gran discrepancia alrededor de la interpretación del significado preciso del término nanomaterial. La definición de nanomaterial no es sencilla. Muchos investigadores definen un material como “nano” siempre y cuando el tamaño este comprendido entre unos pocos nanómetros hasta unas pocas decenas de nanómetros, mientras otros, han definido el término nanomaterial para todo lo que esté por debajo de las micras. Una definición única e internacionalmente aceptada es difícil de encontrar.⁸

1.2.1 Síntesis de Nanomateriales

Existe dos vías para la síntesis de nanomateriales: *top-down* y *bottom-up*.

1.2.1.1 Síntesis *top-down*

En estas vías sintéticas *top-down*, los materiales macroscópicos son divididos para producir las nanoestructuras. Estos métodos incluyen:

- Molienda Mecánica
- Electrohilado
- Litografía
- Pulverización catódica
- Método de la Descarga por Arco
- Ablación Láser

1. Introducción

1.2.1.2 Síntesis *Bottom-up*

Estos tipos de síntesis, *bottom-up*, se basan en la formación de nanoestructuras a partir de precursores moleculares o atómicas.

- Deposición Química de Vapor
- Métodos Solvotermales e Hidrotermales
- Método Sol-Gel
- Métodos de Plantilla “Dura” y “Blanda”
- Método de Micelas Inversas
- Método de Coprecipitación

1.2.1.2.1 Método de Coprecipitación

El método de coprecipitación es un método *bottom-up* que, mediante la precipitación de óxidos de cationes metálicos, se sintetizan una gran variedad de nanopartículas. Este método se lleva a cabo en disolución, donde se encuentra el catión o cationes de interés, y que, aumentando el pH del medio en agitación, se consigue la formación de estructuras nanométricas en suspensión. Este método es muy versátil, ya que pequeñas variaciones en el medio de reacción, como la base, la fuerza iónica, los aniones y la presencia de surfactantes, entre otras variables, permite variar la morfología de las nanopartículas obtenidas. Estas nanopartículas pueden estar formadas por un solo metal con un único estado de oxidación (Fe_2O_3) o por el mismo metal en varios estados de oxidación (Fe_3O_4).⁹ Además, mediante la coprecipitación, se han sintetizado nanopartículas mixtas bimetálicas, como CoFe_2O_4 , pudiendo así ampliar el estudio en la variación de las características de las nanopartículas.^{10,11} Este método es el utilizado a lo largo de esta tesis ya que permite modificar los parámetros y condiciones de reacción de forma rápida y sencilla.

1.2.2 Tipos de Nanomateriales

1.2.2.1 Nanomateriales basados en carbono

La familia de nanomateriales a base de carbono ha sido explorada ampliamente para diversas aplicaciones debido a sus características singulares. Las extraordinarias propiedades de los nanomateriales basados en carbono han atraído un gran interés para su uso en nuevas tecnologías y para abordar los desafíos tecnológicos modernos. La familia de carbono consta de varios nanomateriales únicos, incluidos CNT, fullerenos, grafeno, nanocuernos de carbono, puntos cuánticos basados en carbono y muchos otros.^{12,13}

1. Introducción

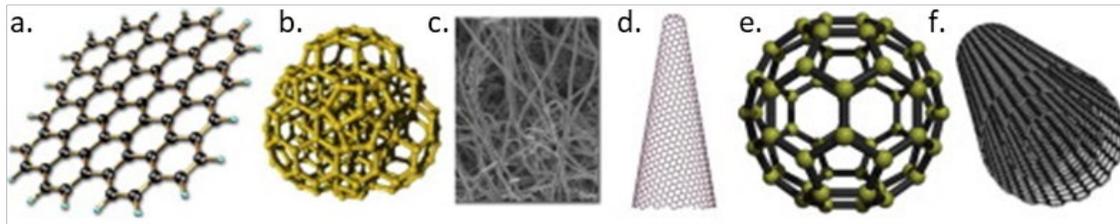


Fig. 1.6. Materiales basados en carbono. (a) Grafeno, (b) Nanodiamantes, (c) nanofibras, (d) nanocuernos, (e) Fullerenos y (d) Nanotubos.

1.2.2.2 Materiales Nanoporosos

Las exploraciones e investigaciones relacionadas con el desarrollo de materiales porosos han fascinado a los químicos de materiales durante décadas. La importancia tecnológica y científica de los sólidos porosos surge de su capacidad para interactuar con los iones, átomos y moléculas en su superficie exterior, mientras que su interior también es accesible. Los materiales porosos se definen generalmente como materiales nanoporosos cuando tienen un diámetro de poro de menos de 100 nm.¹⁴ Según el tamaño del poro, los materiales porosos se pueden dividir en tres categorías principales:

- **Materiales Microporosos:** Cuando el tamaño de sus poros es inferior a 2 nm.
- **Materiales Mesoporosos:** Cuando el tamaño de sus poros se sitúa entre 2 y 50 nm.
- **Materiales Macroporosos:** Cuando el tamaño de sus poros es mayor a 50 nm.

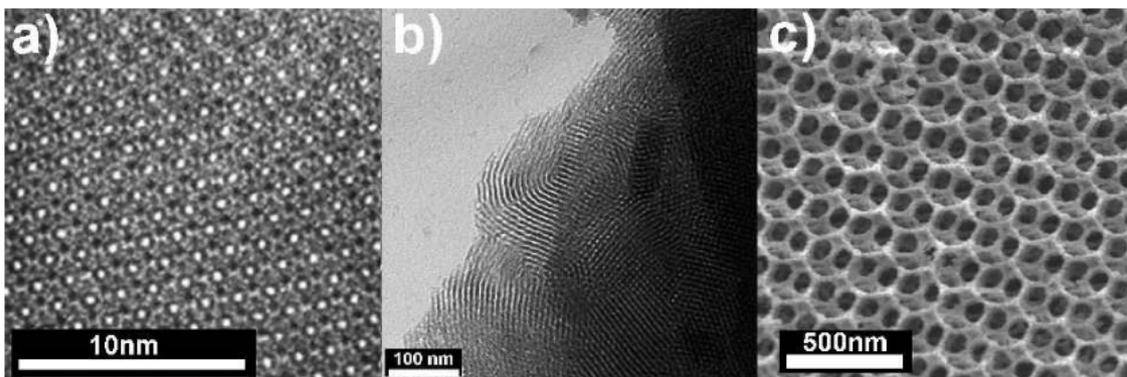


Fig. 1.7. Imágenes de los 3 tipos de materiales nanoporosos. (a) material microporoso, (b) material mesoporoso y (c) material macroporoso.

1.2.2.3 Nanomateriales bidimensionales ultrafinos

Los materiales con dimensiones mesoscópicas tienen una gran importancia tecnológica.¹⁵ Los nanomateriales 2D representan un campo de estudio emergente debido a sus características morfológicas únicas. Su estructura se caracteriza por la forma de lámina con un gran tamaño lateral (100 nm) y un espesor de pocos átomos (5 nm).¹⁶ Después de descubrir el grafeno exfoliado mecánicamente a partir del grafito,¹⁷ los nanomateriales 2D ultrafinos han atraído una gran atención para muchas aplicaciones de energía sostenible que utilizan sus notables propiedades fisicoquímicas y electrónicas. Las características principales de los nanomateriales 2D son: su capacidad

1. Introducción

para confinar electrones en la región ultrafina, poseen una gran resistencia mecánica, flexibilidad y transparencia óptica.¹⁸ Por lo tanto, la búsqueda de materiales bidimensionales con gran flexibilidad, diferentes composiciones y diversidad funcional se ha convertido en un área candente de investigación avanzada.

1.2.2.4 Nanomateriales metálicos

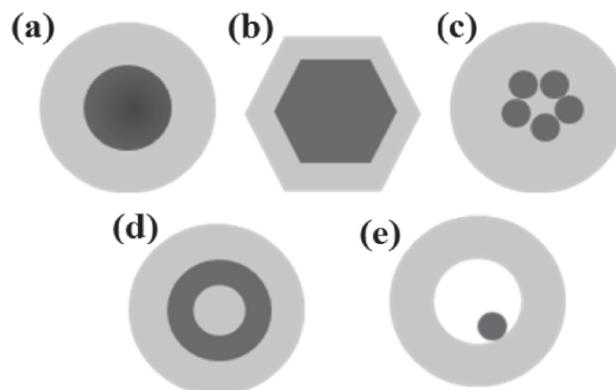
Los nanomateriales basados en metales son motivo de constante investigación para una amplia gama de aplicaciones debido a sus características prometedoras.^{19,20} Los materiales a nivel de nanoescala brindan ricas características texturales superficiales, enormes cantidades de sitios de unión, grandes áreas superficiales y tamaños extremadamente pequeños, lo que favorece la termodinámica y la cinética del transporte para reacciones heterogéneas. La catálisis es uno de los principales usos de los materiales nanoestructurados a base de metales.²¹ Estos materiales pueden estar formados por uno o varios metales y, además, pueden encontrarse en forma metálica (estado de oxidación cero) o en su gran variedad de estados de oxidación. Las características químicas son diferentes para cada metal, abriendo así un amplio campo de investigación donde las posibilidades son infinitas.²²⁻²⁵

1.2.2.5 Nanopartículas Núcleo-Carcasa

Las nanopartículas se pueden clasificar como simples, mixtas (*composites*) o de *core-shell* (núcleo-carcasa) en función de si la nanopartícula está formada de un solo material o de varios materiales. Las nanopartículas que consisten en materiales individuales generalmente se denominan nanopartículas simples. Las nanopartículas de *core-shell* y compuestas son nanopartículas que constan de dos o más materiales.

Se denomina *core-shell* a los materiales que, formados por más de un material, presentan una estructura donde un material se halla en el interior de compuesto o núcleo (*core*) y el otro, se halla en la superficie del compuesto, formando una capa o "corteza" (*shell*) alrededor del núcleo.

Se pueden desarrollar nanopartículas *core-shell* de diferentes combinaciones, por ejemplo: orgánico/orgánico, inorgánico/orgánico, inorgánico/inorgánico y orgánico/inorgánico.²⁶



1. Introducción

Fig. 1.8. *Diferentes tipos de nanopartículas core-shell: (a) nanopartículas esféricas, (b) nanopartículas hexagonales, (c) nanopartículas con múltiples núcleos recubiertas por un único material, (d) nanomtryushkas y (e) núcleo-móvil dentro de un recubrimiento hueco.*²⁶

1.2.3 Propiedades de los Nanomateriales

Las propiedades de la materia a nivel de nanoescala difieren en comparación con sus similares a macroescala. Los efectos dependientes del tamaño se vuelven más prominentes en la nanoescala. Las propiedades de los nanomateriales se pueden ajustar ajustando el tamaño del nanomaterial.^{27,28} Al ajustar el tamaño y morfología de los nanomateriales se pueden obtener variaciones dentro de las siguientes propiedades:

1.2.3.1 Área de la superficie

Una propiedad relacionada con todos los nanomateriales, pues al reducir el tamaño del material, aumentamos su superficie de forma considerable, manteniendo el mismo volumen que ocuparía el material macrométrico.²⁹

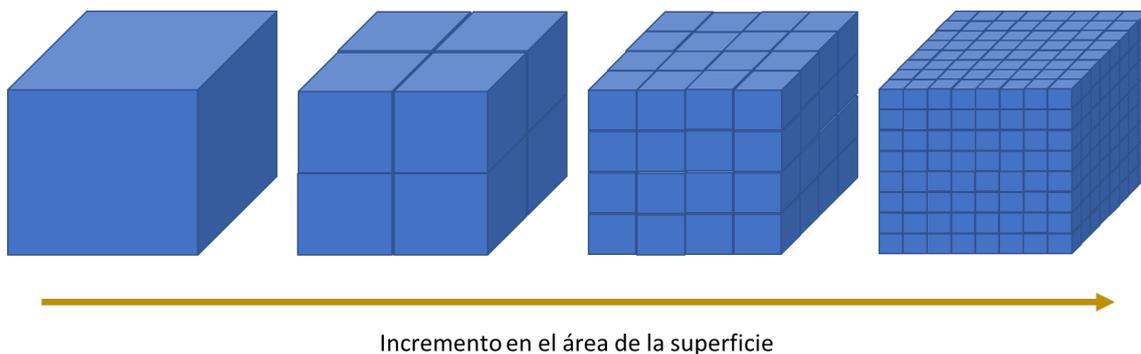


Fig. 1.9. *Representación del incremento de la relación área/volumen frente a la disminución del tamaño del material.*

1.2.3.2 Magnetismo

El comportamiento magnético de los elementos puede cambiar a escala nanométrica. Un elemento no magnético puede volverse magnético a nivel de nanoescala.²⁷ El magnetismo de las nanopartículas de magnetita, está directamente relacionado con su tamaño, por debajo de 20 nm, estas nanopartículas se consideran superparamagnéticas.³⁰ Las propiedades magnéticas de los nanomateriales permiten aumentar la resolución de las imágenes obtenidas mediante resonancia magnética nuclear.³¹

1.2.3.3 Efectos Cuánticos

Los efectos cuánticos son más observables a niveles nanométricos. Sin embargo, el tamaño exacto al que aparecerán estos efectos depende, en gran medida, de la naturaleza del material semiconductor. Por ejemplo, las nanopartículas de Au y Ag, presentan efectos cuánticos a diferentes tamaños.³²⁻³⁴

1. Introducción

1.2.3.4 Conductividad térmica y eléctrica

Dependiendo de la naturaleza del nanomaterial, se puede conseguir una conductividad térmica y eléctrica extraordinaria a nivel de nanoescala en comparación con los materiales en escala macrométrica. Un ejemplo de esto es el grafeno obtenido a partir de grafito.³⁵ Las nanopartículas magnéticas presentan buenos resultados en aplicaciones clínicas para el tratamiento con hipertermia.³⁶

1.2.3.5 Propiedades mecánicas

Los nanomateriales presentan propiedades mecánicas que no son observables a macroescala. Sin embargo, se ha observado que estas propiedades no dependen del nanomaterial aislado, sino al conjunto de nanomateriales que en cohesión presentan características únicas.³⁷

1.2.3.6 Actividad Antimicrobiana

Algunos nanomateriales poseen propiedades antivirales, antibacterianas y antifúngicas y tienen una excelente capacidad para tratar enfermedades relacionadas con patógenos.³⁸ En general, estas características han hecho que los materiales a nanoescala sean valiosos para una amplia gama de aplicaciones, aumentando sustancialmente el rendimiento de varios dispositivos materiales en varios campos.^{25,39}

Modificación de la Superficie

La mayoría de los nanomateriales presenta superficies reactivas, capaces de intercambiar las moléculas soportadas sobre ellas. Tanto materiales basados en carbono como materiales derivados de metales, presentan la capacidad de enlazar su superficie con diferentes moléculas o ligandos, que producen una variación en las propiedades de los materiales, dándoles una función, es decir, funcionalizándolos (ver **Fig. 1.7**).⁴⁰⁻⁴² Las láminas bidimensionales de varios nanomateriales han brindado la oportunidad de dispersar eficazmente un catalizador basado en nanopartículas, mejorando sustancialmente su rendimiento.^{43,44}

1. Introducción

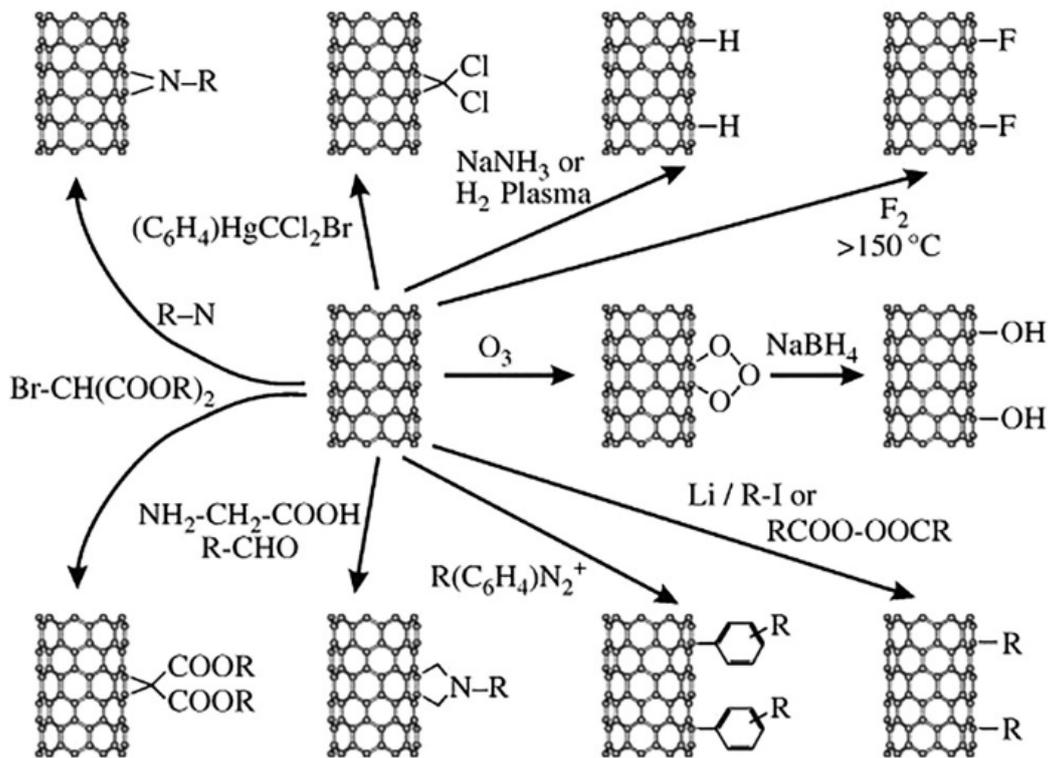


Fig. 1.10. Ejemplo de modificación de la superficie de un nanomaterial, en concreto, las paredes laterales de un nanotubo de carbono (CNT).⁴⁵

4.2.4 Caracterización de los nanomateriales

El estudio de nuevos nanomateriales se acompaña con una caracterización que defina las propiedades que poseen los diferentes materiales y que diferencia unos de otros. La caracterización de nanomateriales se realiza a diferentes niveles. Algunos métodos de caracterización se utilizan para estudiar los tamaños, formas y morfología de las nanoestructuras, mientras que otros se utilizan para obtener información estructural detallada. Las estructuras de los materiales se pueden estudiar en varios niveles de sofisticación, incluida la estructura cristalina, la microestructura, la estructura a nivel atómico y la estructura electrónica.

Los nanomateriales sintetizados en esta tesis doctoral se han caracterizado mediante diferentes técnicas que permiten determinar sus propiedades:

1.2.4.1 Espectroscopia de Infrarrojo.

La Espectroscopia de Infrarrojo cuantifica la absorción de la radiación infrarroja por los enlaces químicos en un material. Los grupos funcionales de las moléculas tienen tendencia a absorber radiación dentro del mismo rango de frecuencias, independientemente de la estructura del resto de la molécula. La aplicación de la transformada de Fourier sobre la absorción de infrarrojo (FT-IR, en inglés) facilita la comprensión de los espectros característicos de cada producto o material.⁴⁶

1. Introducción

Esta técnica permite estudiar la modificación de la superficie del nanomaterial con receptores orgánicos, pues las señales características de los grupos funcionales de los receptores se observarán en el espectro del material.

1.2.4.2 Análisis Termogravimétrico.

El análisis termogravimétrico (TGA, en inglés) es una técnica analítica en la que se monitorea la masa de la muestra en función de la temperatura o el tiempo. El instrumento está compuesto por un soporte para la muestra sostenido por una balanza de precisión, dentro de un horno.

Este método puede cuantificar la pérdida de disolvente, así como la oxidación y descomposición de compuestos orgánicos en la superficie de nanopartículas metálicas. El TGA se usa ampliamente para el análisis cuantitativo de la adsorción de ligandos en superficies de nanopartículas. La densidad de empaquetamiento del ligando en la superficie de las nanopartículas se calcula utilizando la fracción de peso entre el ligando y el resto inorgánico de la nanopartícula en la curva del TGA y el área superficial de una partícula individual calculada suponiendo que la estructura de las nanopartículas es esférica.⁴⁷

1.2.4.3 Microscopía Electrónica

Los microscopios electrónicos utilizan electrones en lugar de fotones porque éstos tienen longitudes de onda más cortas, lo que permite observar la materia con una resolución atómica.

Hay dos tipos generales de microscopios electrónicos. El Microscopio Electrónico de Transmisión (TEM, en inglés), donde los electrones se disparan a través de la muestra y se miden los cambios en el haz de electrones que surgen de la dispersión de la muestra. En un Microscopio Electrónico de Barrido (SEM), el haz de electrones se escanea sobre la superficie de un objeto para medir los electrones que dispersan.

En un TEM, se permite que el haz de electrones incidente se transmita a través de una muestra delgada a un voltaje de alta aceleración, con lo cual la interacción entre la muestra y el haz de electrones da lugar a imágenes. La resolución espacial en un TEM moderno es inferior a 10–1 nm, con un tamaño de sonda de electrones que mide menos de 5×10^{-1} nm.

El SEM produce imágenes al enfocar un haz de electrones de alta energía en la superficie de la muestra, para luego detectar las señales de la interacción de los electrones incidentes con la superficie de la muestra. Las imágenes SEM tienen una gran profundidad de campo, lo que produce una apariencia tridimensional característica que es útil para comprender la estructura de la superficie de una muestra. La resolución del SEM no es lo suficientemente alta para obtener imágenes de átomos individuales (como se puede hacer con TEM). Sin embargo, el SEM tiene otras ventajas, incluida la capacidad de obtener imágenes de un área relativamente más grande de muestras y de materiales

1. Introducción

a granel, como películas delgadas y láminas. Dependiendo del instrumento, la resolución de SEM puede estar entre <1 nm y 20 nm.⁴⁸

1.2.4.4 Dispersión dinámica de la luz

La Dispersión Dinámica de la Luz (*Dynamic Light Scattering*, DLS en inglés) es una de las técnicas de dimensionamiento basadas en dispersión de luz más utilizadas. Durante una medición DLS, una muestra de partículas, dispersada en un solvente, se expone a un láser. La luz del láser es dispersada por la partícula. Un detector, ubicado a 90 o 173 grados del rayo láser incidente, registra la intensidad de la luz a lo largo del tiempo. Si se conocen la temperatura de la muestra y la viscosidad del disolvente, se puede utilizar la ecuación de Stokes-Einstein (Eq. 1) para convertir el coeficiente de difusión en diámetro hidrodinámico.

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta r} \text{ (Eq. 1)}$$

Éste es un dato de conjunto basado en la luz media medida en la muestra. El tamaño informado por el software se corresponde con el promedio de intensidad. Esta técnica no requiere calibración, es fácil de realizar y requiere una preparación o manipulación mínima de la muestra. Si bien su aplicación es muy simple, cabe destacar que el resultado se desvía fácilmente por la presencia de partículas más grandes en una muestra o partículas de polvo en el solvente. Debido a que la intensidad de la luz dispersada es proporcional al diámetro elevado a la sexta potencia, una población de partículas grandes en la muestra puede sesgar más los resultados que una población de partículas pequeñas. Debido a la relación tamaño-intensidad, el DLS funciona mejor con muestras homogéneas.⁴⁸

1.2.4.5 Potencial Z.

Las nanopartículas se estabilizan en suspensión en contra de la agregación por repulsión electrostática, impedimento estérico o una combinación de ambas. La repulsión electrostática surge de la carga superficial de las nanopartículas. Para determinar la carga superficial de partículas coloidales es habitual el uso del potencial zeta, que es mide la carga en la superficie de la doble capa eléctrica. El valor del potencial zeta de las nanopartículas se ve afectado por la química de la superficie, la concentración de partículas, el tamaño de las partículas, el pH del medio, la temperatura, el solvente y la fuerza iónica. Las nanopartículas suelen ser estables en la solución cuando los valores del potencial zeta son superiores a +25 mV e inferiores -25 mV. Sin embargo, este rango puede variar en función de las NP funcionalizadas.⁴⁸

1.3 Química Supramolecular

La química supramolecular, también conocida como “química más allá de la molécula”, se centra en el estudio del reconocimiento molecular y los ensamblajes de alto orden

1. Introducción

formados por interacciones no covalentes. Esta química, también se conoce como “*Host-Guest*” (o Anfitrión-Huésped).

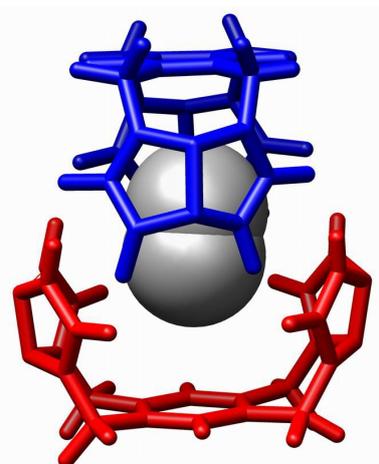


Fig. 1.11. Estructura cristalográfica generada a partir de la publicación de Julius Rebek, Jr. et al. representando un ensamblaje molecular dimérico que contiene una molécula de nitrógeno.⁴⁹

En 1987, el Premio Nobel de Química fue otorgado conjuntamente a Donald J. Cram, Jean-Marie Lehn y Charles J. Pedersen “por su desarrollo y uso de moléculas con interacciones específicas de estructura de alta selectividad”. Esto estableció la química supramolecular como una disciplina química bien aceptada. En 2016, Jean-Pierre Sauvage, J. Fraser Stoddart y Ben Feringa fueron galardonados con el Premio Nobel de Química por su trabajo en el desarrollo y construcción de máquinas moleculares.⁵⁰

Debido a que los sistemas supramoleculares están hechos de bloques de construcción que están unidos entre sí por interacciones no covalentes, pueden mostrar un comportamiento estímulo-respuesta. La química supramolecular se ha explorado ampliamente en varias áreas, incluidas las siguientes: máquinas moleculares, sensores moleculares, absorción de gases, nanorreactores, catálisis química y administración de fármacos. La química supramolecular, por lo tanto, es una disciplina transversal de la química orgánica, la química física, la química de coordinación, la química de polímeros, la ciencia de los materiales, la ciencia biológica, etc. Los objetivos de investigación de la química supramolecular involucran una gran variedad de clases de moléculas.⁵¹

1.3.1 Química Supramolecular y Reconocimiento Molecular

En 1967, Charles Pedersen demostró que los etilenglicoles cíclicos podían enlazarse con cationes metálicos en disolución. Y, modificando el tamaño de los denominados éteres corona, se podía generar una mayor selectividad enlazándose a cationes metálicos específicos. Además, demostró que los éteres corona, al ser solubles en fases acuosas y orgánicas, podían introducir sales dentro la fase orgánica, enlazando los cationes metálicos y transfiriéndolos al disolvente no polar.⁵² Partiendo de los descubrimientos de Pedersen, se han diseñado a lo largo de los años gran variedad de aplicaciones dentro del reconocimiento molecular. Entre ellas, las modificaciones del “*Host*” para generar una respuesta cuantificable, generando así diferentes sensores específicos para una

1. Introducción

gran variedad de cationes, aniones y moléculas.⁵³ Como ya demostró A. P. de Silva, en los años 90, combinando los conceptos de reconocimiento molecular y la fluorescencia para introducir la química supramolecular en los sensores ópticos.⁵⁴

1.3.1.1 Iones de Interés

1.3.1.1.1 Cationes

Los cationes que son biológicamente relevantes, altamente tóxicos e industrialmente útiles son objetivos de detección importantes para los sensores químicos luminiscentes. Los cationes biológicamente relevantes se refieren a aquellos que se encuentran en los sistemas vivos y cuya presencia, dentro de un rango de concentración estrechamente regulado, es esencial para la actividad biológica. Incluidos en esta clase están los cofactores de enzimas catiónicas, como el molibdeno, el zinc, y el hierro; cationes que son necesarios para las vías de señalización neuronal, como son el potasio y el sodio; y cationes que están implicados en la homeostasis electrolítica biológicamente necesaria, el calcio y el magnesio.^{55,56} En los cationes tóxicos también son considerados aquellos que son radiactivos, como el cesio-137, el uranio-235 o el estroncio-90,⁵⁷ cationes que contaminan el suministro de agua, como el mercurio, el plomo y cationes de metales de transición que a menudo son necesarios para la síntesis de los medicamentos farmacéuticos comerciales y es necesario evitar sus efectos adversos, como el platino y el paladio.⁵⁸ Los métodos para la detección de cationes a menudo se basan en la complementariedad electrostática de los analitos catiónicos con el sensor químico aniónico ya que la cooperación de múltiples interacciones electrostáticas favorables puede impartir una alta sensibilidad y selectividad.⁵⁹ Otra estrategia, especialmente para los cationes de metales alcalinos y alcalinotérreos, es usar fracciones de tipo corona-éter (restos etilen-oxi, etilen-aza) para coordinar los analitos objetivo.⁶⁰

1.3.1.1.2 Aniones

La detección de aniones se centra en dos clasificaciones: los aniones biológicamente relevantes y los aniones tóxicos. Ejemplos de aniones biológicamente relevantes incluyen el fosfato, que representa la porción aniónica del ADN y el ARN;⁶¹ nitrato, oxalato, acetato y cloruro. Los aniones tóxicos incluyen el cianuro, el perclorato, el fluoruro y arseniato.⁶² Los métodos de extracción en disolución acuosa para la detección de aniones a menudo se complican por la fuerte solvatación de los aniones en solventes acuosos, lo que conduce a una fuerte esfera de solvatación unida.⁶³ La capacidad de los aniones para inducir cierta reactividad química que se traduce en una señal de lectura luminiscente también se puede utilizar para la detección selectiva de aniones. Un ejemplo de tal estrategia, Swager y sus colaboradores utilizaron la ciclación inducida por fluoruro de fracciones adjuntas a un esqueleto de polímero conjugado para cambiar la señal de fluorescencia del polímero, lo que resultó en una detección efectiva de fluoruro.⁶⁴

1. Introducción

1.3.1.2 Contaminantes tóxicos

1.3.1.2.1 Pesticidas

El término pesticida abarca a varias clases de compuestos, donde el principal uso comercial de estos compuestos es la eliminación de un organismo no deseado, e incluye insecticidas, fungicidas y herbicidas.⁶⁵⁻⁶⁷ Aunque se ha prohibido el uso de muchos pesticidas tóxicos, la persistencia ambiental de estos pesticidas implica que todavía se encuentran en cantidades significativas en una variedad de entornos del mundo real.⁶⁸

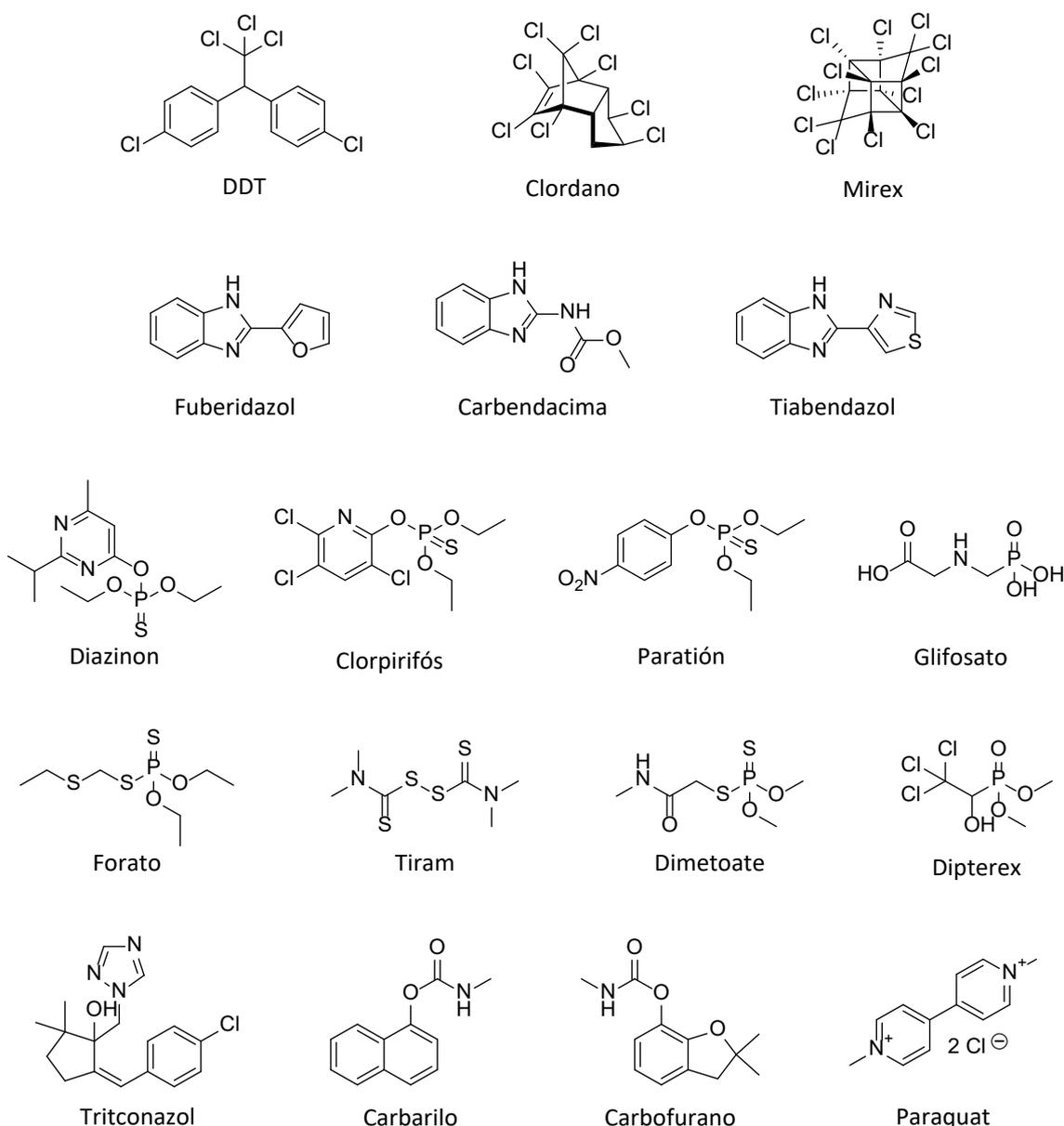


Fig. 1.12. Algunos pesticidas analito más comunes.⁶⁵⁻⁶⁷

1.3.1.2.2 Hidrocarburos policíclicos aromáticos (PAHs)

Los PAHs se refieren a una clase de contaminantes orgánicos que contienen múltiples anillos aromáticos.⁶⁹ La toxicidad de estos contaminantes varía ampliamente: tóxicos, carcinógenos, teratógenos...⁷⁰ Los PAHs son componentes conocidos del petróleo y los combustibles fósiles,⁷¹ y se han encontrado en el medio ambiente después del derrame

1. Introducción

de petróleo de Deepwater Horizon,⁷² y otros desastres antropogénicos a gran escala.⁷³ El estudio de la detección de PAHs en fluidos biológicos, ha demostrado la presencia de estos contaminantes en la sangre, la leche materna y la orina de personas que viven en regiones afectadas por derrames de petróleo, y dicha detección proporciona una métrica cuantitativa para evaluar tal exposición.⁷⁴

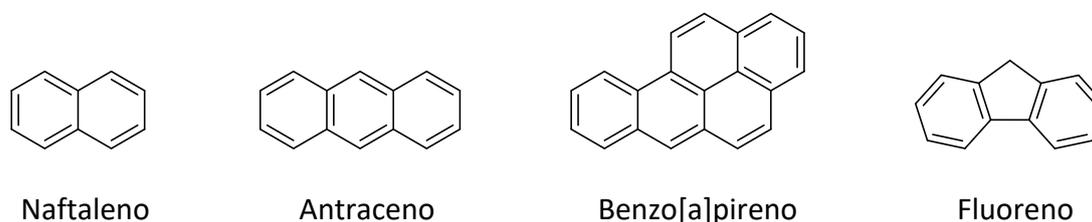


Fig. 1.13. Hidrocarburos Policíclicos Aromáticos más comunes.⁷¹

1.3.1.2.3 Contaminantes procedentes de la industria

Estos tóxicos son aquellos que tienen usos comunes en entornos industriales o se producen como resultado de procesos industriales. Un ejemplo de tales sustancias tóxicas son las nitrosaminas,⁷⁵ el bisfenol A (BPA),⁷⁶ incluidos el bisfenol F y el bisfenol S,⁷⁷ la melamina,⁷⁸ y por último los bifenilos policlorados (PCB).⁷⁹

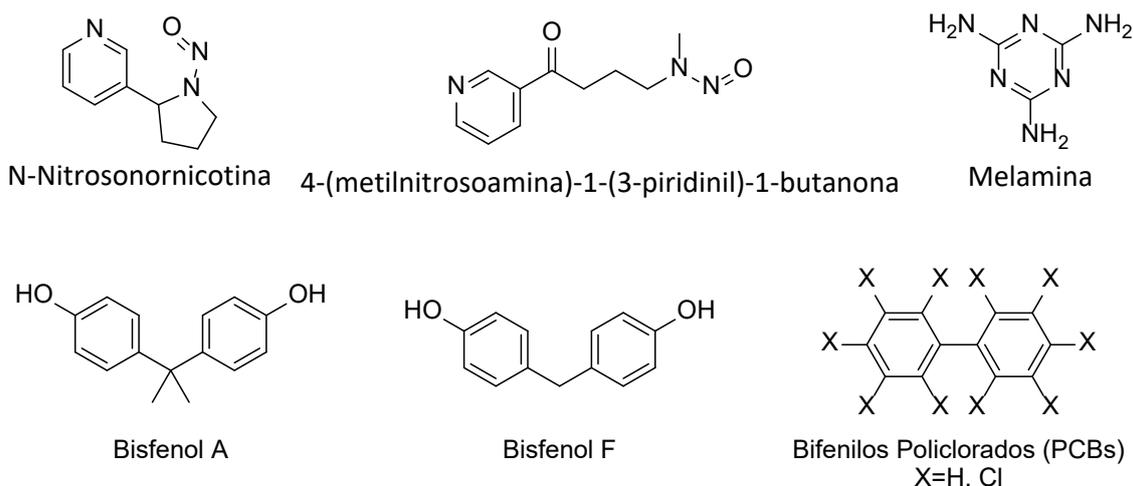


Fig. 1.14. Algunos de los contaminantes procedentes de la industria detectados según la bibliografía.¹⁰⁶⁻¹¹⁰

1.3.1.2.4 Explosivos

La detección de explosivos aromáticos, incluido el 2,4,6-trinitrotolueno (TNT), generalmente se basa tanto en la complementariedad electrónica entre los anillos aromáticos deficientes en electrones de los analitos y un sensor químico rico en electrones.⁸⁰ La detección de explosivos no aromáticos puede ser más desafiante debido a la falta de una señal espectroscópica clara para muchos de estos compuestos.⁸¹ La ciclotrimetilentrinitramina (comúnmente conocida como RDX) y el tetranitrato de pentaeritritol (PETN), por ejemplo, a menudo se detectan mediante el control de los productos de las reacciones que inducen estos analitos.⁸² En la bibliografía hay ejemplo de la detección de otros explosivos como el peróxido de hidrógeno,⁸³ fertilizantes a base

1. Introducción

de nitrato,⁸⁴ y ácido pícrico.⁸⁵ Y también se describen sistemas de detección para precursores de explosivos como la acetona.⁸⁶

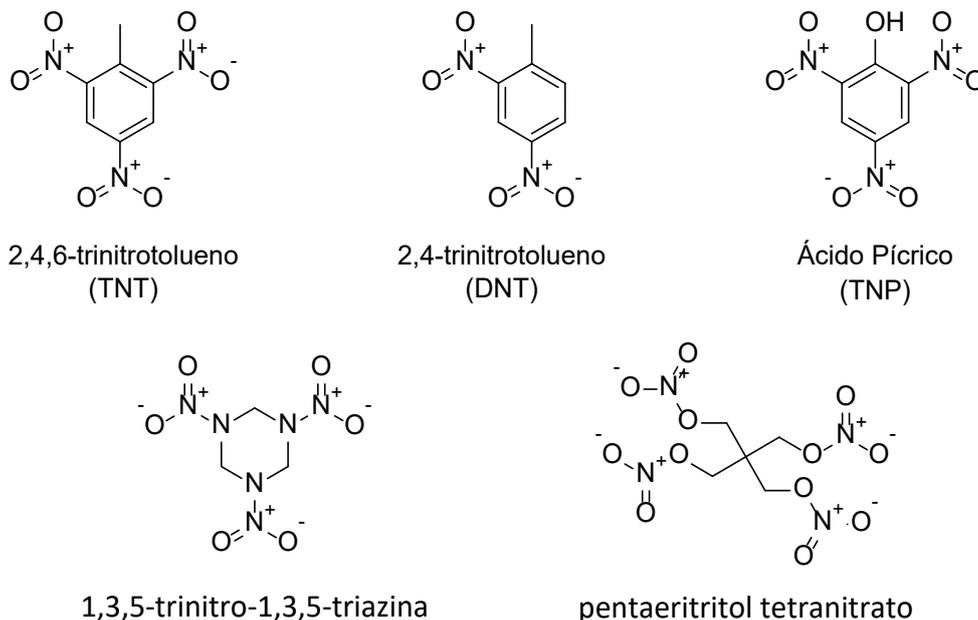


Fig. 1.15. Explosivos detectados mediante sensores, reportados en la bibliografía.¹¹¹⁻¹¹⁷

1.3.1.2.5 Agentes farmacológicos

La detección de agentes farmacéuticos activos, incluidos los medicamentos de venta libre, es particularmente importante debido al uso creciente de estos compuestos en los países desarrollados,⁸⁷ combinado con su fuerte persistencia ambiental que conduce a su presencia prolongada en el agua, el suelo y los sedimentos. Debido a que la exposición involuntaria a tales compuestos se correlaciona con efectos nocivos para la salud son necesarios métodos de detección que operen en entornos complejos.⁸⁸

1.3.1.2.6 Compuestos Orgánicos Volátiles (VOCs)

La detección de compuestos orgánicos volátiles (VOCs) es de gran interés desde una variedad de perspectivas. La exposición a dichos VOCs puede ocurrir a través de una variedad de rutas, incluido el uso de productos comerciales, por la proximidad a áreas urbanas, y por exposición laboral.⁸⁹⁻⁹¹ Se han encontrado VOCs en el aliento humano que se pueden usar como un sello distintivo de una variedad de enfermedades.⁹²⁻⁹⁴ Esta área de investigación del uso del análisis del aliento humano para detectar enfermedades el diagnóstico ha recibido una atención significativa en los últimos años.⁹⁵

1.3.1.3 Moléculas Biológicamente Relevantes

1.3.1.3.1 Trifosfato de Adenosina (ATP)

El ATP es la principal fuente de energía para los procesos intracelulares, debido a la alta energía almacenada en su grupo fosfato terminal, que se libera tras la hidrólisis para formar difosfato de adenosina (ADP). La detección y cuantificación de ATP en los sistemas vivos proporciona un punto de referencia importante de la salud general del sistema e indica áreas del sistema que son de particular preocupación biológica.⁹⁶ Los

1. Introducción

métodos para detectar ATP se basan en interacciones de los grupos trifosfato y/o de la base de adenina con el sensor.⁹⁷ La selectividad para ATP versus ADP a menudo se puede lograr a través de un ajuste directo de la estructura del sensor y es particularmente importante distinguir una fuente de energía (ATP) de la estructura después de que la energía ha sido liberada (ADP).⁹⁸

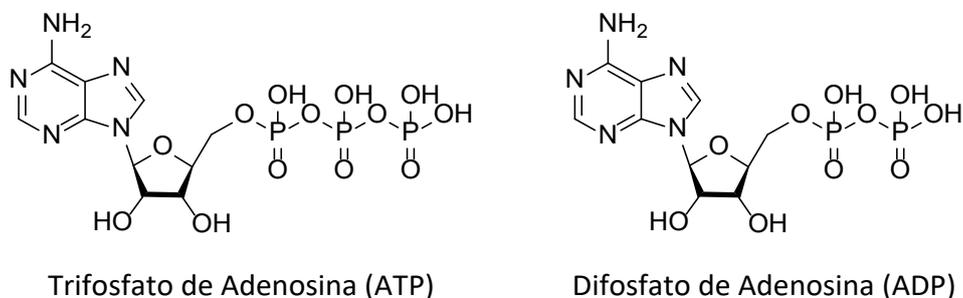


Fig. 1.16. Estructuras químicas del ATP y ADP.¹¹⁷⁻¹¹⁸

1.3.1.3.2 Dinucleótido de Nicotina y Adenina (NADH)

El dinucleótido de nicotina y adenina, o NADH, es una molécula ubicua que participa en los procesos de transferencia de electrones intracelulares que son componentes clave del metabolismo celular. La presencia de NADH o su forma oxidada, NAD⁺, puede usarse para indicar fenómenos que incluyen intoxicación por alcohol, enfermedad hepática, y toxicidad por ketamina. Muchos métodos de detección de NADH se basan en la interacción del analito con enzimas dependientes de NADH y utilizan la detección de esa actividad enzimática como indicador de la presencia de NADH.⁹⁹

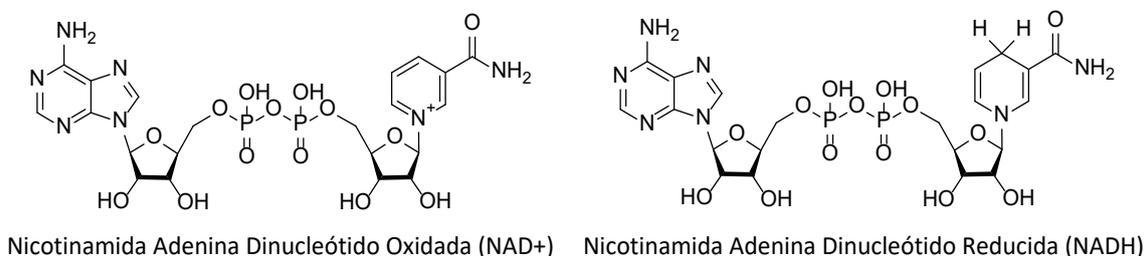


Fig. 1.17. Estructuras químicas del NAD⁺ y NADH.¹¹⁹

1.3.1.3.4 Aminoácidos

Los aminoácidos son ubicuos e indispensables en los sistemas vivos como componentes básicos de enzimas, proteínas, y moléculas derivadas de aminoácidos de señalización para procesos bioquímicos. Los aminoácidos que contienen azufre, como la cisteína y la homocisteína, también juegan un papel clave en los procesos antioxidantes y en la desintoxicación de metales pesados.¹⁰⁰ Métodos para la detección de aminoácidos varían ampliamente según la identidad del aminoácido, con aminoácidos aromáticos detectables a través de UV-visible o espectroscopia de fluorescencia.^{101,102} Otros aminoácidos, generalmente carecen de señales espectroscópicas identificativas pero pueden detectarse a través de interacciones no covalentes con un quimiosensor.¹⁰³⁻¹⁰⁵

1. Introducción

1.3.2 Escuaramidas como base en reconocimientos supramolecular

El dicetociclobutenodiol (**1**), también conocido como "ácido escuárico" o "ácido cuadrático", fue preparado por primera vez en 1959 por Cohen et al. a través de la hidrólisis de diclorotetrafluorociclobuteno.¹⁰⁶ La formación del di-anión correspondiente se caracterizó por una doble acidez inusualmente alta ($pK_{a1} = 0.54$; $pK_{a2} = 3.58$). Cohen et al. atribuyó esta acidez a que el di-anión es cuadrado y estaba estabilizado por resonancia (**Fig. 1.18**). En 1960, West et al. explicaron que la facilidad de formación del di-anión se motiva por el aumento de la aromaticidad.¹⁰⁷

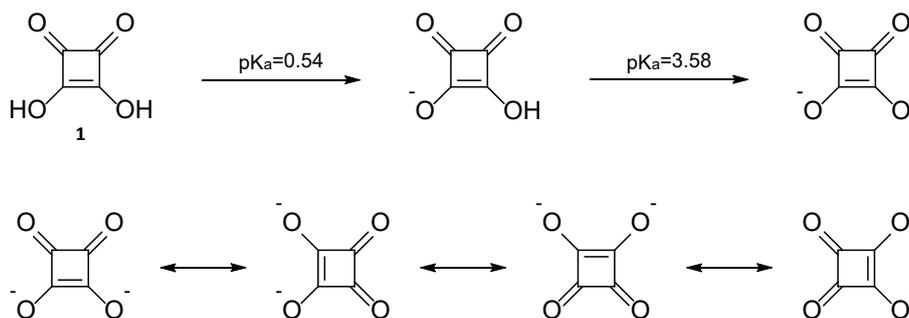


Fig. 1.18. Acidez del Ácido Escuárico (**1**) y la estabilización del di-anión por resonancia.

Ha sido la facilidad de sintetizar derivados de alquil escuaratos lo que ha abierto la puerta a la accesibilidad sintética de la escuaramidas. Se cree que la reacción en relación con el alquil escuarato original hace que el intermedio mono-sustituido sea menos reactivo, lo que permite un fácil acceso sintético a las escuaramidas asimétricas. De hecho, los ésteres de alquilo se han convertido en herramientas cada vez más útiles como restos de bioconjugación y como materiales de partida clave para la síntesis de escuaramidas mono-sustituidas y disustituidas (**Fig. 1.19**).^{108,109}

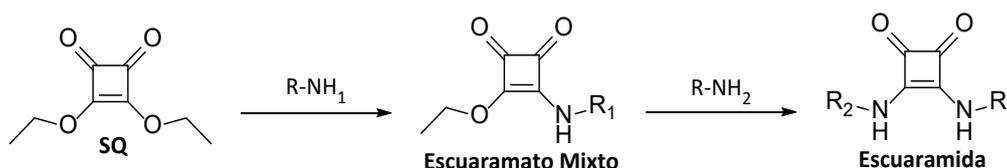


Fig. 1.19. Síntesis de escuaramidas mono y di-sustituidas a partir del derivado alquilado del ácido escuárico: escuarato de dietilo (**SQ**).

Las escuaramidas presentan un momento dipolar muy marcado desde los $-NH-$ hasta los carbonilos incorporados en su estructura. Este dipolo permite a la escuaramidas participar en la formación de enlaces de hidrógeno como dadores y, también, aceptores de hidrógeno. El par de electrones no enlazante de los $-NH-$ permite estabilizar por resonancia la estructura, magnificando su momento dipolar, al igual que ocurre en los sistemas biológicos con el enlace peptídico (**Fig. 1.20**).

1. Introducción

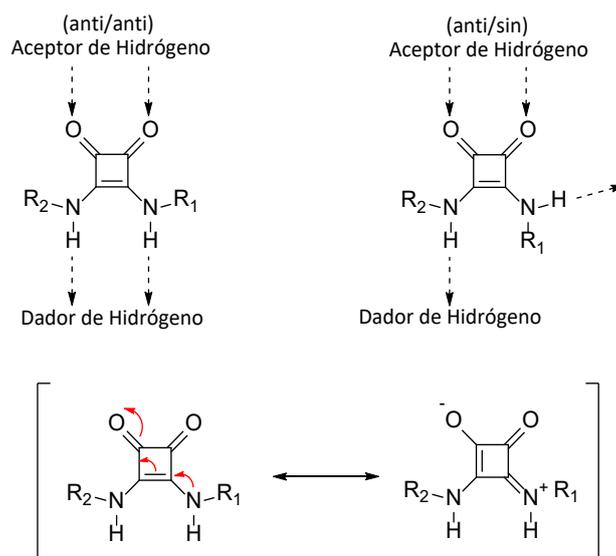


Fig. 1.20. Enlaces de hidrógeno en las escuaramidas y sus formas resonantes.

Debido a estas características, en los últimos años, las escuaramidas se han utilizado como sensores en química supramolecular. Inicialmente *Quiñonero et al.* estudiaron la formación de agregados escuaramida-amonio cuaternario, a través de los oxígenos carbonílicos de las escuaramidas.¹¹⁰ Posteriormente, se ha reportado en la bibliografía la capacidad de reconocer cationes metálicos, aniones y pares iónicos, en disolución.¹¹¹⁻¹¹⁶

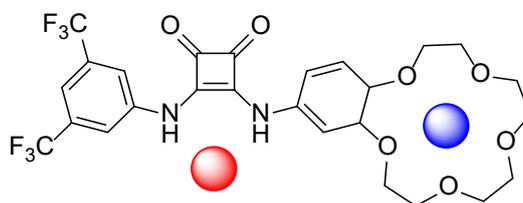


Fig. 1.21. Escuaramida asimétrica diseñada por Jagleniec et al. para el reconocimiento y transporte de NaCl desde una fase acuosa a una orgánica.¹¹⁶

1.4 Antecedentes

La modificación de superficie de los nanomateriales ha permitido ampliar los campos de investigación de esta nueva tecnología. El término “funcionalizar un nanomaterial” está directamente relacionado con la modificación de su superficie, otorgándole una **función** específica deseada.

Los receptores supramoleculares son, mayoritariamente, moléculas orgánicas, permitiendo que las posibilidades sintéticas sean prácticamente infinitas. A estas moléculas se les pueden agregar grupos funcionales específicos, capaces de enlazarse con la superficie de un material, soportando así los receptores a la superficie de la nanopartícula y proporcionándole una función en concreto.

El estudio de funcionalización de nanopartículas se ha investigado intensamente estos últimos años, dentro de una gran variedad de campos. Dentro del grupo de trabajo

1. Introducción

donde se ha llevado a cabo esta tesis, se exploraron diferentes moléculas capaces de reconocer y capturar contaminantes ambientales.

En un primer trabajo, López *et al.* presentaron, en el año 2013, un nanomaterial híbrido basado en nanopartículas magnéticas de óxido de hierro mixto, recubiertas por un receptor derivado de escuaramida de dopamina y una diamina cuaternaria (**Fig. 1.22**).

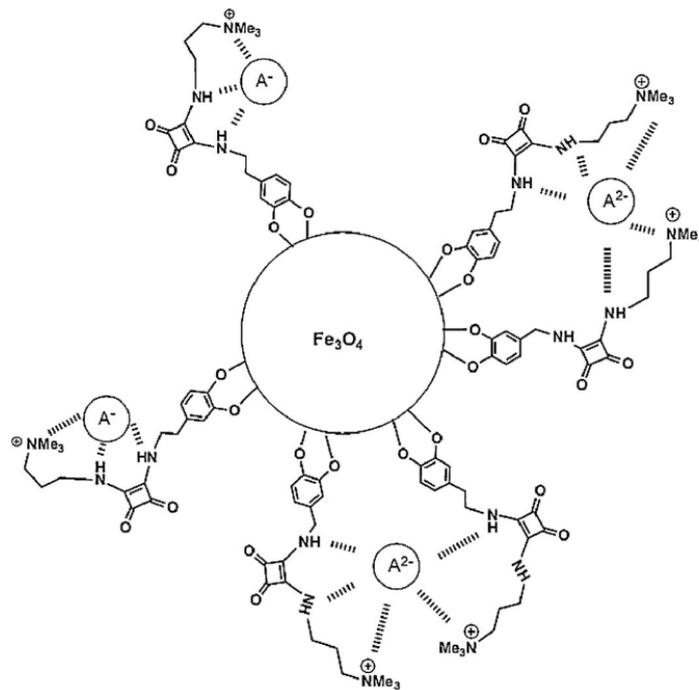


Fig. 1.22 .Representación esquemática, presentada por López *et al.*, del reconocimiento de mono y di aniones carboxílicos mediante la funcionalización de nanopartículas con derivados de escuaramidas de dopamina y amonios cuaternarios.¹¹⁷

A continuación, en 2014, el mismo equipo de trabajo, presentó un nanomaterial híbrido derivado de magnetita y de una escuaramida de dopamina y butilamina, con la capacidad de reconocer y capturar cationes de metales pesados como Hg^{2+} y Pb^{2+} .¹¹⁸

Del artículo derivado de su tesis doctoral, Gutiérrez *et al.*, reportaron un nanomaterial híbrido de magnetita, recubierta por un receptor diseñado a partir de sistemas π extendidos. En su trabajo, el receptor derivado de una bis-imida de perileno con dopamina, presentó grandes capacidades de reconocimiento y captura de Hidrocarburos Policíclicos Aromáticos (PAHs). El apilamiento de los receptores en la superficie de la nanopartícula generaba un espacio hidrofóbico donde los contaminantes aromáticos eran atraídos y retenidos, retirándolos del medio acuoso.¹¹⁹

1. Introducción

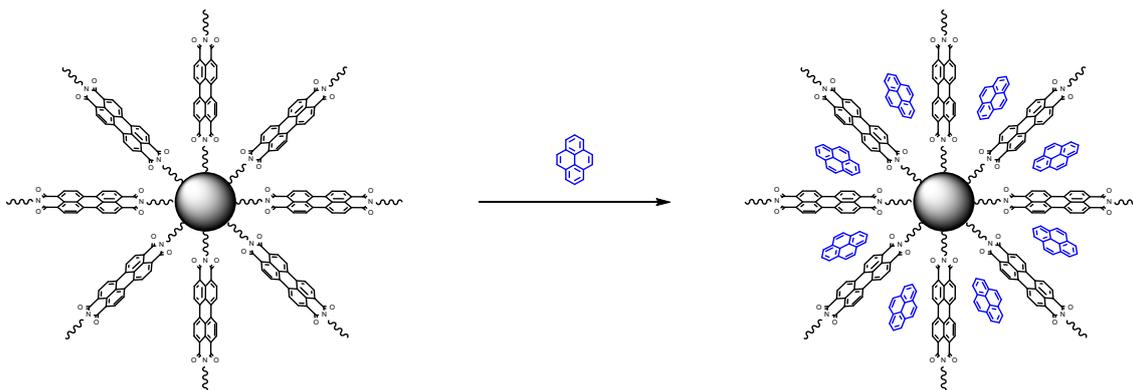


Fig. 1.23. Esquema de reconocimiento de PAHs por medio de las nanopartículas recubiertas de derivados de perileno bis-imida de dopamina.¹¹⁹

En el trabajo del año 2019, Piña *et al.*, publicaron el estudio de captura y retención de Compuestos Orgánicos Volátiles (VOCs) mediante la aplicación de las nanopartículas funcionalizadas con sistemas π extendidos, en tubos de adsorción de gases. Dentro del estudio, se analizó, mediante cálculos computacionales, la influencia que tenía el tamaño del sistema π extendido con la capacidad de captura de los diferentes VOCs.¹²⁰

1. Introducción

1.5 Objetivos Generales

Los objetivos generales de la tesis se enmarcan en la aplicación de la nanotecnología y la química supramolecular como herramientas para la detección y eliminación de contaminantes ambientales.

1. Diseñar, sintetizar y caracterizar derivados de escuaramida para el reconocimiento y captura de contaminantes medioambientales.
2. Funcionalizar nanopartículas magnéticas de magnetita con los nuevos derivados escuaramida generando nuevos nanomateriales mixtos para su aplicación en descontaminación ambiental.
3. Estudiar los procesos de reconocimiento de contaminantes a través de sensores derivados de escuaramidas, mediante la aplicación de cálculos computacionales.
4. Diseñar, sintetizar y caracterizar una nueva molécula *linker* entre las nanopartículas y los receptores de interés.

1. Introducción

2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés.

2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

2.1 Introducción

En la sociedad actual, para mantener una buena armonía entre el progreso y el medio ambiente, y asegurar la sostenibilidad de nuestros recursos, la industria tiene que utilizar tecnologías seguras de recogida y reutilización, lo que se conoce como “economía circular”.¹²¹ Uno de los principales objetivos en el campo de la contaminación del agua y del medio ambiente es la recuperación de sales metálicas, y en particular aquellas que sean más tóxicas o económicamente más valiosas, de manera coordinada, para evitar que su vertido sea incontrolable.

Las sales derivadas de Ag^+ y Au^{3+} , debido a su menor difusión tienen un menor impacto sobre la salud y el medio ambiente, que las conocidas sales de metales pesados tóxicos y de transición como, por ejemplo: el Pb^{2+} , Hg^{+2} , Cr^{3+} , Cd^{2+} , Zn^{2+} , Co^{2+} o Cu^{2+} .

Para la encapsulación y posterior recuperación de las sales de plata y oro, en la actualidad no existen muchas alternativas tecnológicas y más concretamente en el caso de las sales de Au^{3+} . Los valores máximos de concentración en agua potable permitidos para Ag^+ , Hg^{2+} y Pb^{2+} son de 50, 0.002 y 0.0015 $\mu\text{g/L}$, respectivamente.¹²² Sin embargo, no se han encontrado, descrito en la bibliografía, los valores máximos de concentración para el oro en agua potable.

De hecho, en muestras acuosas derivadas de la acción antropogénica la concentración de las sales Ag^+ y Au^{3+} es muy significativa. Un claro ejemplo es la industria electrónica que, para la fabricación de sus componentes, utiliza sales derivadas de Ni^{2+} , Pd^{2+} , Al^{3+} , Ag^+ y Au^{3+} , aún con mayor profusión, debido a la gran demanda mundial de dispositivos electrónicos. Las sales de estos iones metálicos, una vez finalizada su vida útil, pueden acabar en un vertedero, y sin el control adecuado, pueden contaminar los acuíferos de su entorno.

Estos contaminantes emergentes, conocidos como desechos electrónicos (*e-waste* en inglés), necesitan soluciones tecnológicas eficaces para su encapsulación y recolección, ya sea por razones de salud pública o económicas. Por ello, es necesario desarrollar nuevos materiales que puedan ofrecer una mayor capacidad, y sobre todo una mejor selectividad en su encapsulación y eliminación del medio ambiente. Normalmente, el método de lixiviación (oxidación/cianuración con sales de cianuro) se ha utilizado para la recuperación de oro y plata. Este es un proceso extremadamente tóxico y contaminante,¹²³ que transforma Au^0 o Ag^0 en los complejos de coordinación solubles en agua $\text{Au}(\text{CN})_2^-$ y $\text{Ag}(\text{CN})_2^-$.

Recientemente, se han propuesto varios métodos más sostenibles, basados en, la extracción de Au^{3+} de sistemas electrónicos a través de polímeros de porfirinas,¹²⁴ la precipitación de las sales de Au^{3+} en agua, como KAuBr_4 , con α -ciclodextrinas (**Fig. 2.1**), consiguiendo un ensamblaje supramolecular en forma de filamentos,^{125,126} y la

2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

formación de un Red Metalo-Orgánica (MOF, por sus siglas en inglés) funcionalizado con L-metionina (**Fig. 2.2**).¹²⁷

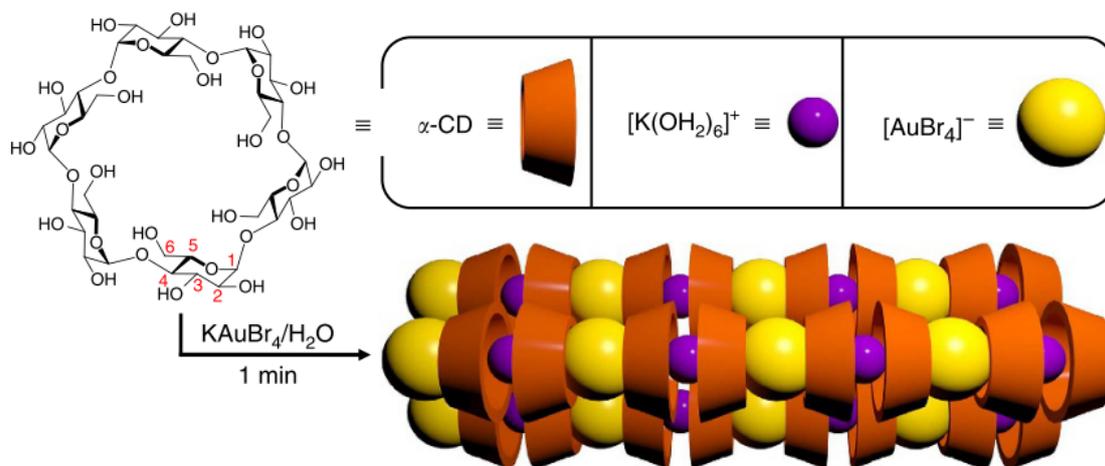


Fig. 2.1. Representación esquemática propuesta por Liu et al. del autoensamblaje espontáneo de fibras formadas por α -ciclodextrinas con tetrabroaurato potásico en agua.

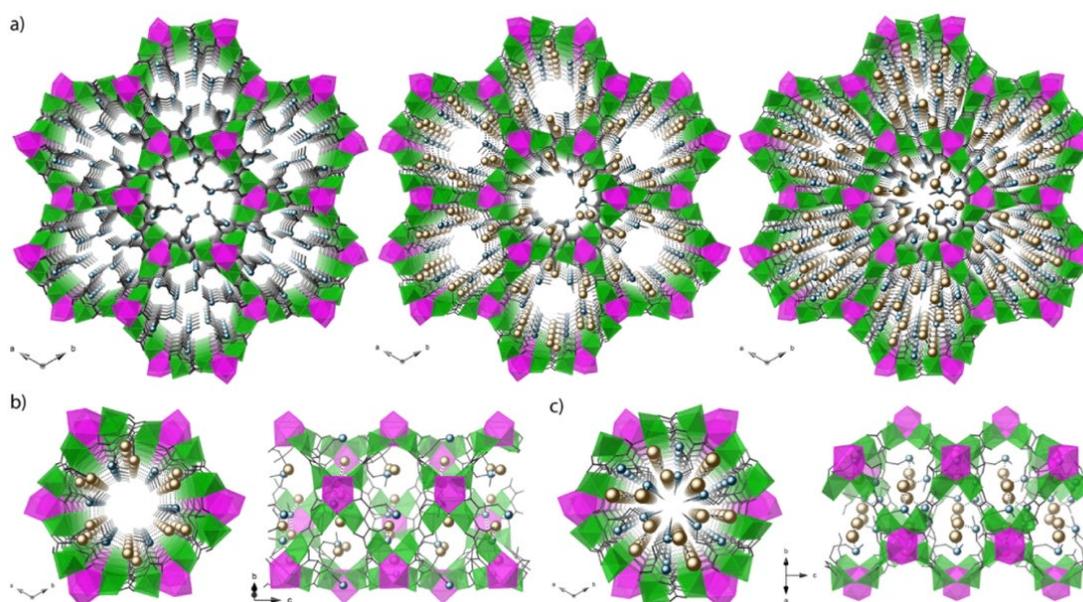


Fig. 2.2. (a) Vista en perspectiva a lo largo del eje c de la estructura porosa presentada por Mon et al. (izq.), con Au(III) en la estructura (cen.) y con Au(I) en la estructura (der.). Vista en alzado (izq.) y lateral (der.) de un canal de la estructura con Au(III) (b) y con Au(I) (c)

2.1.1 Nanopartículas Magnéticas de Hierro.

La magnetita está compuesta de óxido de Fe(II) y Fe(III) que normalmente se denota como 'Fe₃O₄', pero se expresa más apropiadamente como 'Fe(II)Fe(III)₂O₄'. La magnetita es uno de los minerales ferromagnéticos más comunes en la Tierra. Es un miembro de la clase de minerales conocidos como las 'espinelas'. Estos minerales tienen la formulación general "A²⁺B₂³⁺O₄²⁻", A y B pueden ser cationes divalentes, trivalentes o

2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

tetravalentes, incluidos magnesio, zinc, hierro, manganeso, aluminio, cromo, titanio y silicio. El anión normalmente es óxido, y A y B también pueden ser el mismo metal con diferentes cargas, como en el caso de la magnetita ' $\text{Fe(II)Fe(III)}_2\text{O}_4$ '. Las espinelas se forman en el sistema cristalino isométrico/cúbico.¹²⁸

La magnetita es el mineral más fuertemente magnético que existe en la naturaleza. Las pequeñas partículas de magnetita en estados de magnetización de un solo dominio (SD) o pseudo-SD (tamaños comprendidos en el rango de 30 a 70 nm y de 70 nm a 20 μm , respectivamente) son las principales fuentes de magnetización en sedimentos y rocas.¹²⁹

Las nanopartículas magnéticas de óxido de hierro de Fe_3O_4 (**MNP**, por sus siglas en inglés) son un material inorgánico, fácilmente modificable y fácil de sintetizar y funcionalizar mediante procesos simples.

La unión entre el receptor orgánico y las **MNP** se establece mediante moléculas *linker*, ampliamente estudiadas en la bibliografía, que contienen, o bien, el grupo silano como APTES (3-aminopropiltriethoxisilano) que forma enlaces del tipo Si-O-Fe,^{130,131} o, con estructuras derivadas de catecol (*orto*-dihidroxibenceno), como L-DOPA¹³² o dopamina,^{118,133} que forman enlaces estables del tipo Ar-O-Fe.

Esta funcionalización evita la agregación de las **MNP**, procura una buena dispersión en medio acuoso neutro y protege contra la lixiviación de las **MNP**. Las **MNP** son un material económicamente accesible y biocompatible que se puede obtener con propiedades morfológicas bien definidas, ajustando convenientemente las condiciones experimentales durante la preparación,³⁰ con una elevada área superficial por masa, en torno a $100 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$. Además, las **MNP** son un soporte activo, ya que se ha demostrado que ciertos contaminantes se adsorben en su superficie.^{134,135} Si se combina esta característica con sus propiedades magnéticas inherentes, las **MNP** funcionalizadas representan un nanomaterial híbrido que ofrece ciertas ventajas en el proceso de separación, en comparación con otros soportes utilizados para este fin.¹³⁴

En este caso, la recuperación de iones metálicos contaminantes presentes en muestras acuosas se puede realizar fácilmente, mediante filtración magnética del material híbrido, separando los iones metálicos de la muestra acuosa. Este procedimiento se basa en dos procesos complementarios: primero, en la capacidad de coordinación entre el ion metálico y el receptor orgánico; y segundo, en la contribución de la adsorción de contaminantes sobre la superficie desnuda de las **MNP**.

Recientemente, el grupo de trabajo ha demostrado la eficacia de las nanopartículas de óxido de hierro de dopamina-escuaramida como adsorbente para diferentes contaminantes tóxicos de metales pesados en sistemas acuosos.¹¹⁸ Además, se ha publicado un nanomaterial reciclable basado en bis-imidas de perileno y dopamina para la eliminación de 15 hidrocarburos aromáticos policíclicos (*PAH*_s, por sus siglas en inglés) potencialmente carcinógenos de medios acuosos por magnetofiltración.¹¹⁹

2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

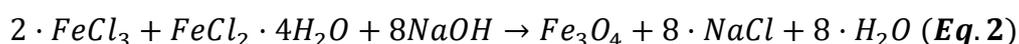
2.2 Objetivos

1. Diseñar y sintetizar nuevos derivados con las unidades dopamina-escuaramida para la captación de cationes de metales nobles, y comparar su capacidad de captura con los modelos previamente descritos.
2. Sintetizar y caracterizar nuevos nanomateriales híbridos a partir de los nuevos derivados dopamina-escuarato. Optimizar la funcionalización de las nanopartículas mediante el uso de un reactor microondas.
3. Realizar estudios en disolución mediante modelos O-metilados en la unidad catecol, con el fin de determinar el punto de interacción del resto orgánico con el analito de interés. Este estudio será necesario para la explicación de los resultados obtenidos en el desarrollo del objetivo 4.
4. Estudiar la capacidad de captura de los nuevos materiales híbridos sobre los cationes Hg(II), Pb(II), Ag(I) y Au(III), y compararla con los resultados obtenidos para los nanomateriales híbridos ya descritos.

2.3 Resultados y Discusión

2.3.1 Síntesis y Caracterización de Nanopartículas Magnéticas

Una forma sencilla, rápida y económica de llevar a cabo la síntesis de nanopartículas magnéticas de óxidos de hierro (**MNP**), es mediante el método de coprecipitación.¹³⁶ El mecanismo sintético de esta técnica se basa en la precipitación de los óxidos de hierro (II) y hierro (III) disueltos, simultáneamente, en forma de sal (Cl^- , SO_4^{2-} , etc.), en medio acuoso. La adición, en agitación, de una base fuerte (NH_4OH , NaOH) induce la formación del óxido de hierro mixto, magnetita (Fe_3O_4), en forma de nanopartículas de un tamaño aproximado de 40 nm. La reacción estequiométrica se presenta a continuación en la ecuación 1 (**Eq. 2**).



Las nanopartículas sintetizadas se decantan con la ayuda de campo magnético externo (imán) y se lavan con abundante agua para retirar los excesos de NaOH del medio y, posteriormente, son lavadas con MeOH para retirar los excesos de agua que acelerarían en proceso de oxidación de las nanopartículas hasta obtener maghemita Fe_2O_3 . Para conservar las nanopartículas, se suspenden finalmente en metanol. Las nanopartículas de óxido hierro se han caracterizado por FT-IR, ATG, SEM, DLS y Potencial Z.

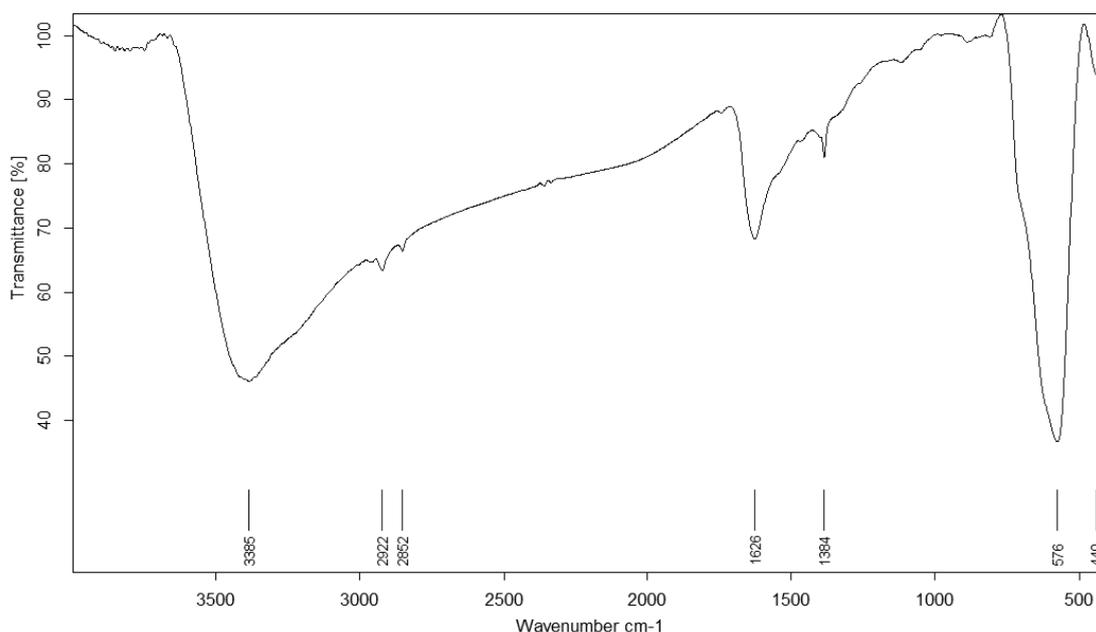


Fig. 2.3. Espectro de FT-IR de las nanopartículas magnéticas de óxido de hierro (**MNP**).

En la **Fig. 2.3** se muestra el espectro de FT-IR de las **MNP**. Como puede observarse el espectro es sencillo. Así, se distinguen tres bandas principales y características. La primera banda sobre los 580 cm^{-1} , es la banda característica de las vibraciones de los enlaces O-Fe-O del núcleo magnético de las nanopartículas. Sobre los 1600 cm^{-1} , se observa la banda de tensión-vibración de los enlaces Fe-O-H de la superficie de la nanopartícula. Los -OH de la superficie que completan la coordinación insaturada de los

2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

hierros de superficie de la estructura de la nanopartícula, estos hidroxilos son los que se sustituirán a la hora de recubrir una nanopartícula con los diferentes receptores. Y, por último, la banda sobre $3300\text{-}3400\text{ cm}^{-1}$ se corresponde con las vibraciones de los enlaces -O-H de las moléculas de agua que no se eliminan durante el proceso de secado. Los valores de las bandas de IR, coinciden con la literatura.^{117,118,136}

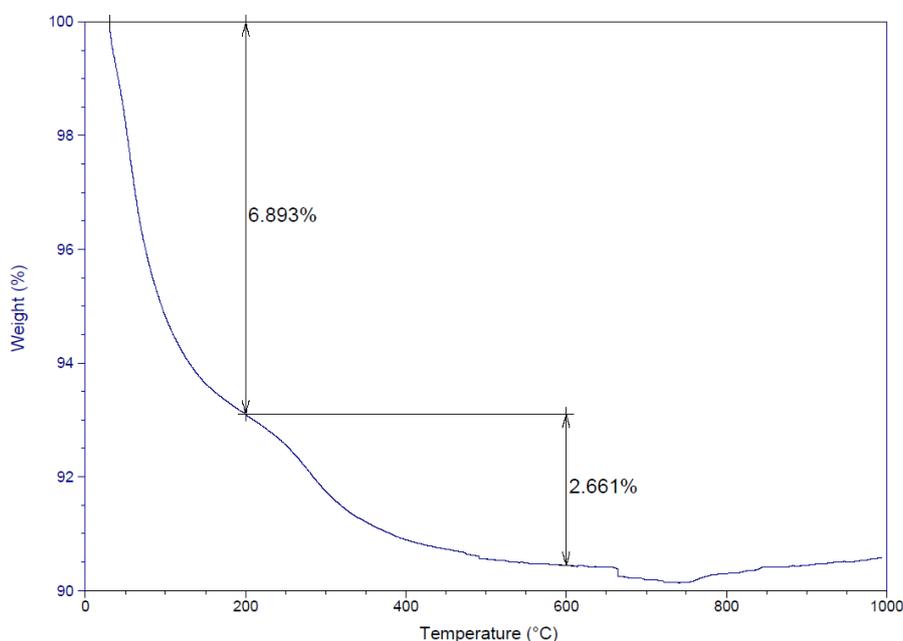


Fig. 2.4. Análisis termogravimétrico de las nanopartículas magnéticas de óxido de hierro, sin recubrir con ningún tipo de surfactante.

Como se observa en el análisis termogravimétrico **Fig. 2.4**, la pérdida de peso más pronunciada se produce por debajo de los $200\text{ }^{\circ}\text{C}$, debido a la humedad y a las moléculas de disolvente retenidas sobre la superficie de las nanopartículas. Dependiendo de cómo se hayan secado previamente las **MNP** (aire o estufa), esta pérdida de peso puede comportar un porcentaje mayor o menor. Al estar la superficie de la nanopartícula recubierta con -OH, la formación de enlaces de hidrógeno puede dificultar la evaporación de los solventes. A partir de $200\text{ }^{\circ}\text{C}$, se aprecia una pérdida de peso menos significativa (2.661%), lo que puede atribuirse a pequeñas cantidades de agua u otros solventes que han quedado retenidas dentro de las estructuras porosas de las nanopartículas.

Para determinar el tamaño de las **MNP**, se llevaron a cabo estudios de Microscopía Electrónica de Barrido (SEM, por sus siglas en inglés) y Dispersión de Luz Dinámica (DLS, por sus siglas en inglés).

2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

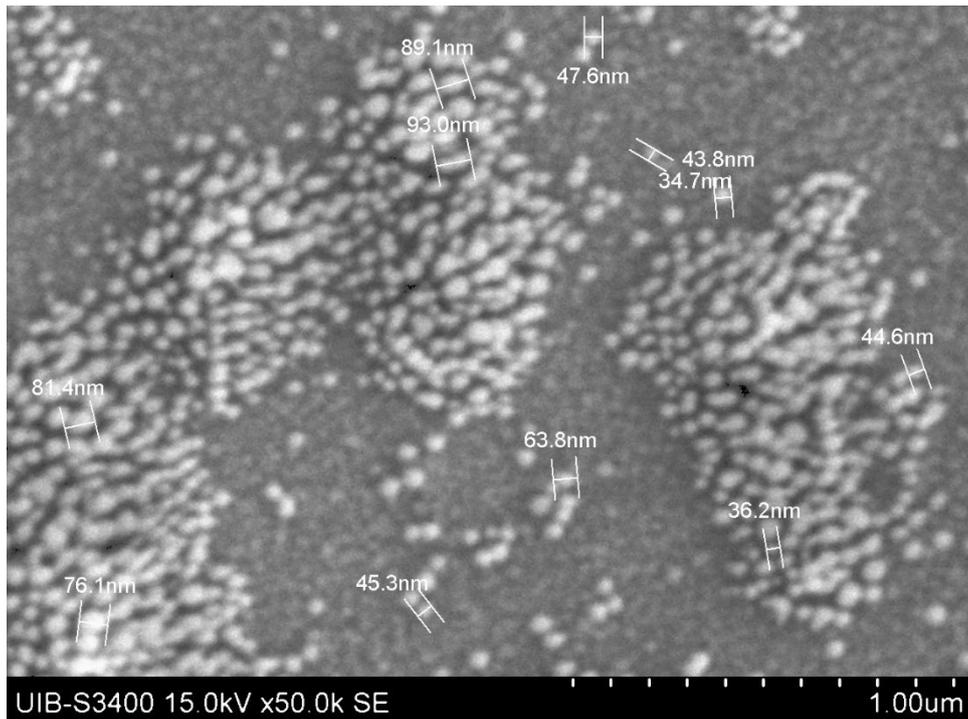


Fig. 2.5. Micrografía de SEM de las MNP.

En la micrografía SEM de la **Fig. 2.5** se observa la forma esférica que tienen las nanopartículas de magnetita. El tamaño promedio es de 41 nm observándose diferentes diámetros desde 34 hasta 93 nm.

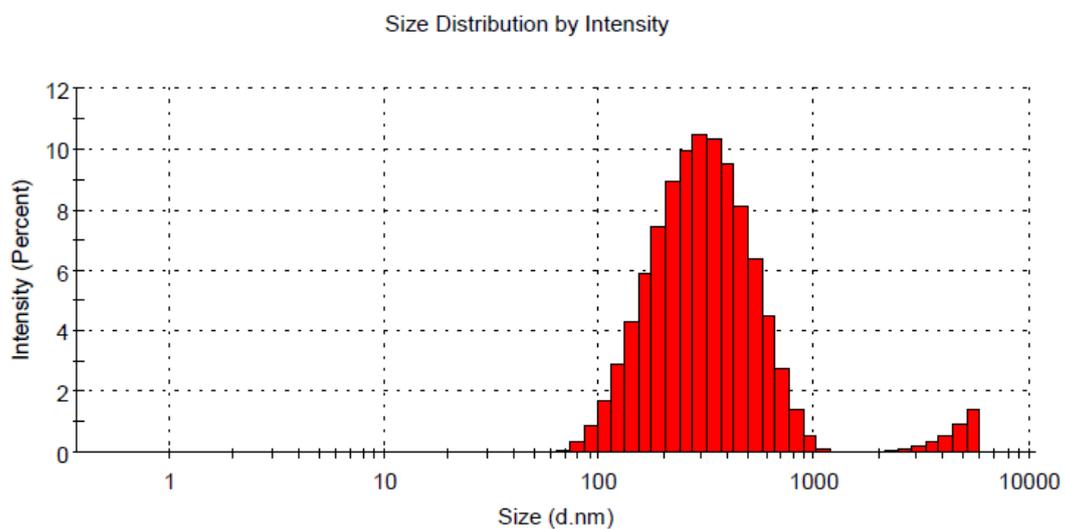


Fig. 2.6. Histograma de distribución del análisis de DLS de las nanopartículas magnéticas de óxido de hierro.

El análisis por DLS muestra el radio hidrodinámico promedio de las nanopartículas. En el caso de las nanopartículas sintetizadas en este trabajo se obtuvo un valor de 288 nm, con un índice de polidispersidad (Pdl) de 0.281. Se puede observar que un pequeño porcentaje del 3.6% tiene un valor promedio de 4677 nm, este valor representa las

2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

nanopartículas que ya se han agregado a la hora de realizar las lecturas. Este análisis se ha llevado a cabo en agua mili-Q como disolvente, pH = 6.5 y una temperatura de 25 °C.

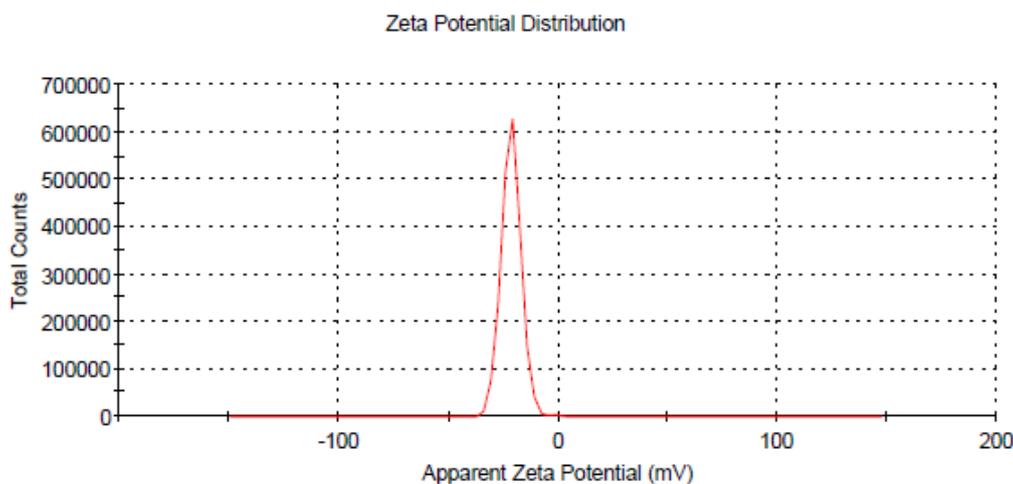


Fig. 2.7. Análisis del potencial Z de las nanopartículas sintetizadas por el método de coprecipitación.

El Potencial Z, nos indica la carga de la superficie de especies coloidales. Se utiliza como valor de referencia para la estabilidad de suspensiones en diferentes medios. Las nanopartículas sintetizadas presentan un valor de Potencial Z de -21.3 mV. El Potencial Z requerido para que una dispersión coloidal sea estable debe ser inferior a -30 mV o superior a +30 mV, esto se debe a que las nanopartículas con valores de carga altos se repelen entre ellas y por la tanto se mantienen en suspensión. En los valores intermedios, la suspensión tiende a flocular y decantar. Si los valores son próximos a cero, apenas se suspende el coloide en el disolvente.

2.3.2 Síntesis y Caracterización de receptores basados en escuaramidas

El diseño de los receptores de este trabajo se basa en los estudios previos de la tesis doctoral de Kenia López y publicados en la revista *Journal of Material Chemistry A*. El receptor original de la Dra. López se basa en una escuaramida asimétrica de Dopamina y Butilamina.¹¹⁸ La modificación de la estructura base, tiene como objetivo mejorar la interacción entre el receptor y los cationes de interés.

Este proceso se llevó a cabo en el Trabajo de Fin de Máster por Título "Síntesis i caracterizació de Nanopartícules Magnètiques per a la captura de metalls pesats contaminants". En el TFM, se estudió la interacción de los nuevos receptores con los cationes Hg(II), Pb(II) y Ag(I).

Para este capítulo, se han utilizado el receptor descrito por la Dra. López, los dos nuevos receptores sintetizados durante el TFM y además se ha propuesto una cuarta estructura no descrita previamente, **Fig. 2.9**. Estos receptores se utilizarán para el reconocimiento y captura del catión Au(III). Este metal, considerado metal precioso y un contaminante de tipo *e-waste*, derivado de las nuevas tecnologías, tiene una química semejante a los

2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

metales estudiados previamente. La modificación con átomos de azufre^{137,138} en la estructura de los receptores debería proporcionar una interacción significativa de tipo *blando-blando* entre el azufre y el oro.

Al igual que en los trabajos previos, será necesario el uso de un *linker*, un grupo funcional capaz de interactuar con las nanopartículas, anclando el receptor sobre ellas. Los *linkers* más comunes son las bases conjugadas de ácidos carboxílicos, las bases conjugadas de ácidos minerales (fosfatos, sulfatos), grupos alcoholes y fenoles, derivados silicio (TEOS, APTES) entre otros.¹³⁹⁻¹⁴¹



Fig. 2.8. Izquierda: Estructura química de la dopamina. Derecha: Estructura química del aminopropiltriétoxissilano (APTES).

Para este trabajo, se eligió la dopamina por su reactividad y su gran capacidad de recubrir las nanopartículas. La interacción entre el catecol y los átomos de hierro de superficie es estable y fuerte. Los derivados de silicio como el APTES son difíciles de manejar y pueden producir polímeros de tamaño no deseado a la hora de funcionalizar las nanopartículas.

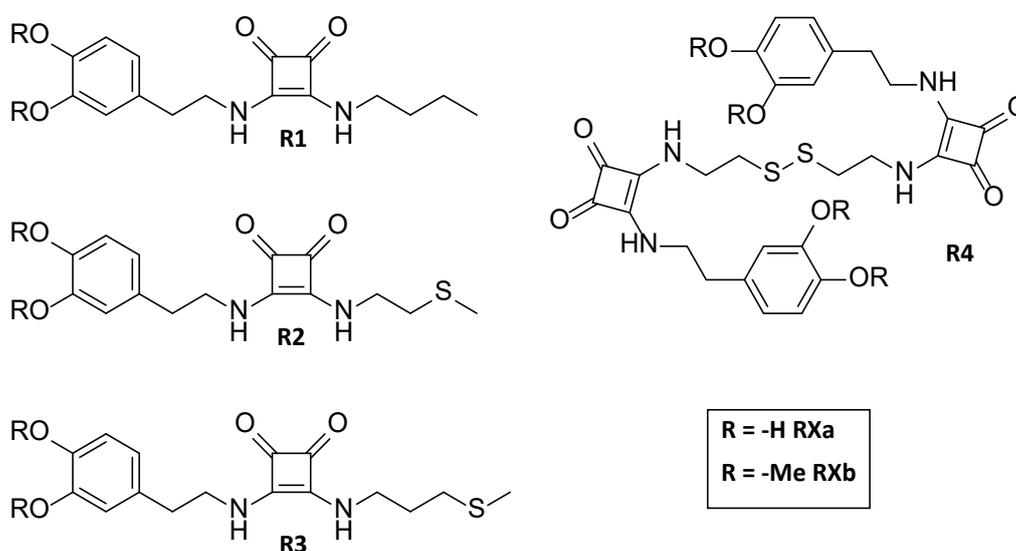


Fig. 2.9. Receptores sintetizados para el estudio de interacción con Au. **R3** es el nuevo receptor sintetizado en este capítulo.

Para los diferentes estudios de interacción con Au, se sintetizaron dos derivados de cada receptor. El primer derivado sintetizado con Dopamina, donde R=H, será el utilizado para anclar el receptor en las nanopartículas, ya que la Dopamina actúa como *linker*. El segundo derivado, donde R=Me, se ha sintetizado para los estudios de interacción en disolución.

2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

2.3.2.1 Síntesis de los receptores R1 a R4

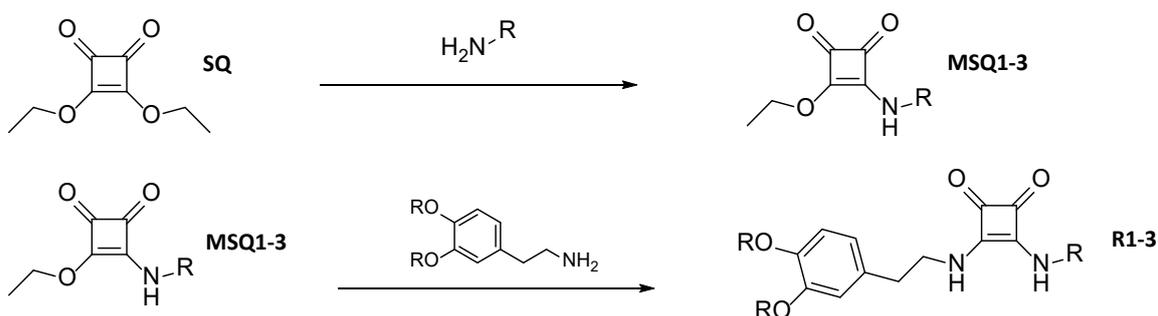


Fig. 2.10. Esquema sintético para los receptores derivados de escuaramida asimétrica R1-3.

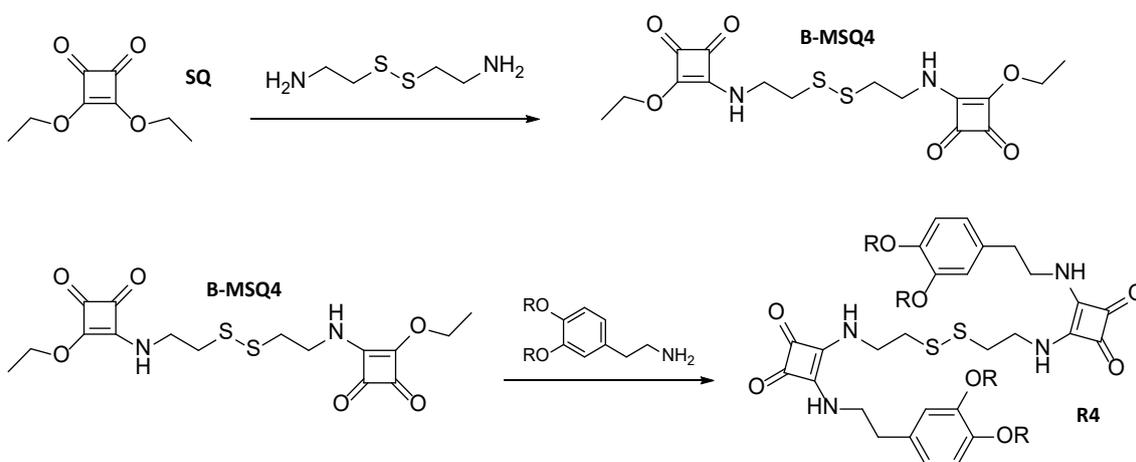


Fig. 2.11. Esquema sintético del receptor basado en bis-escuaramida asimétricas R4.

En las imágenes presentadas arriba, se observan las rutas sintéticas seguidas para la síntesis de los receptores **R1**, **R2** y **R3**, derivados de escuaramidas asimétricas, **Fig. 2.10**. Para el receptor **R4**, derivado de bis-escuaramidas asimétricas, ver la **Fig. 2.11**.

Empezando por la **Fig. 2.10**, el primer paso es la síntesis de un escuaramato (**MSQ**) mediante la condensación del escuarato de dietilo, precursor de las escuaramidas, con una amina primaria. Para el receptor **R1**, la amina primaria es la Butilamina. Para el receptor **R2**, se utilizó la 1-amino-2-(metiltio)etano. Y en el caso del receptor **R3**, se utilizó la 1-amino-3-(metiltio)propano. Esta primera condensación se lleva a cabo usando éter dietílico, para la síntesis de **MSQ1** y **MSQ2**, y acetonitrilo, para **MSQ3** como disolventes. Ambos, promueven la mono sustitución de escuarato de dietilo, evitando la doble condensación.^{142,143} La relación estequiométrica entre el **SQ** y las aminas es 1:1. Cuando el disolvente es éter dietílico, el producto precipita directamente. En el caso del acetonitrilo, la evaporación por vacío del disolvente y la posterior elaboración del producto con éter dietílico da como resultado el producto deseado, con elevada pureza.

2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

Un segundo paso es la segunda condensación del escuaramato con dopamina. Usando metanol como disolvente, se condensa las **MSQ** con el clorhidrato de dopamina. Para desprotonar la amina, se añade carbonato sódico a la mezcla. La dopamina contiene un grupo catecol, fácil de oxidar en presencia de oxígeno y por exposición a la luz. Por lo tanto, se introduce cierta cantidad de ditionito de sodio en la mezcla para evitar la oxidación de los grupos fenólicos y se protege de la luz durante todo el proceso. El producto escuaramida, precipita en el medio de reacción que se aísla por filtración.

En la **Fig. 2.11**, al igual que en el esquema anterior, el primer paso en la condensación del **SQ**. Para obtener el bis-escuaramato, se hacen reaccionar el **SQ** y el clorhidrato de cistamina en acetonitrilo. Se introducen 4 equivalente de trietilamina para favorecer la reacción. Después de retirar el acetonitrilo al vacío, se disuelve el crudo de reacción en diclorometano para retirar los excesos de aminas con una solución de ácido clorhídrico (1M). El producto **B-MSQ4** se obtiene al evaporar la fase orgánica seca.

Para obtener **R4**, se condensa el producto **B-MSQ4** con dopamina usando la misma metodología que para los receptores **R1-3a**. Se disuelve el precursor y la dopamina en metanol, añadiendo carbonato sódico y ditionito de sodio a la mezcla para evitar la oxidación del catecol. Se deja reaccionar toda la noche y se obtiene el producto deseado en forma de un precipitado en el medio de reacción.

Para la obtención de los derivados O-metilados (**R1-4b**), las condiciones sintéticas fueron más sencillas. Simplemente se disuelven los precursores en metanol y se añade el derivado O-metilado de dopamina (1-amino-2-(3,4-dimetoxifenil)etano) en la solución. En este caso, no es necesario añadir ninguna base al medio de reacción, ni proteger la reacción de la luz, ya que los metilos (de los dos grupos metoxi) evitan la oxidación y la polimerización de la dimetoxi-dopamina en el medio de reacción.

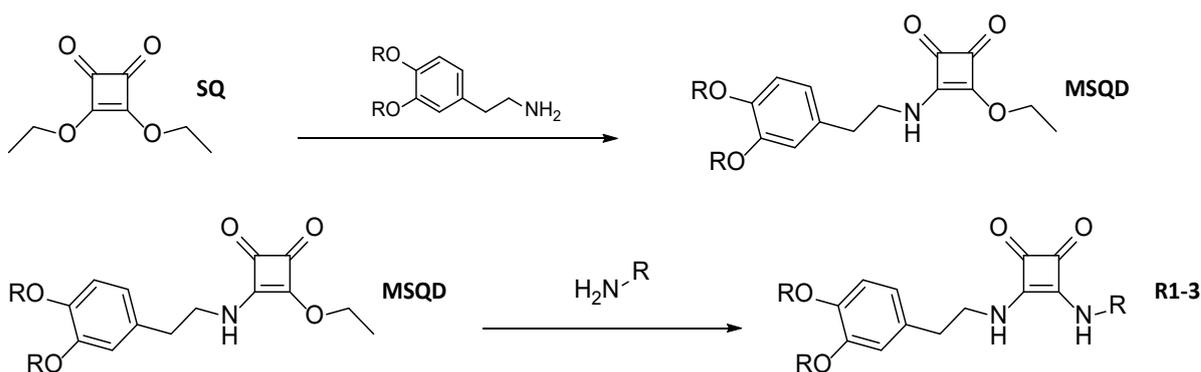


Fig. 2.12. Otra ruta posible para los receptores derivados de escuaramida asimétrica **R1-3**.

La figura **Fig. 2.12**, muestra una ruta sintética alternativa para los receptores **R1**, **R2** y **R3**, donde el paso inicial es la formación de un escuaramato de dopamina **MSQD**, más concretamente, esta ruta se utilizó con alto rendimiento para la obtención del **R2b**, empezando por el escuaramato **MSQDb**, con los hidroxilos metilados, y condensándola finalmente con la 1-amino-2-(metiltio)etano.

2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

2.3.2.2 Caracterización de los receptores R1 a R4

Para llevar a cabo la caracterización de los receptores y sus precursores. Se realizaron los espectros de FT-IR, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN y ESI-Masas. Para la comparación entre las nanopartículas y los receptores, nos centraremos en el espectro de IR. A continuación, se presentan los IR de los receptores **R1-4a**, para su posterior comparación con los espectros de las nanopartículas funcionalizadas. De estos espectros se determinarán las bandas principales de los receptores para determinar si la funcionalización de las nanopartículas se ha realizado correctamente.

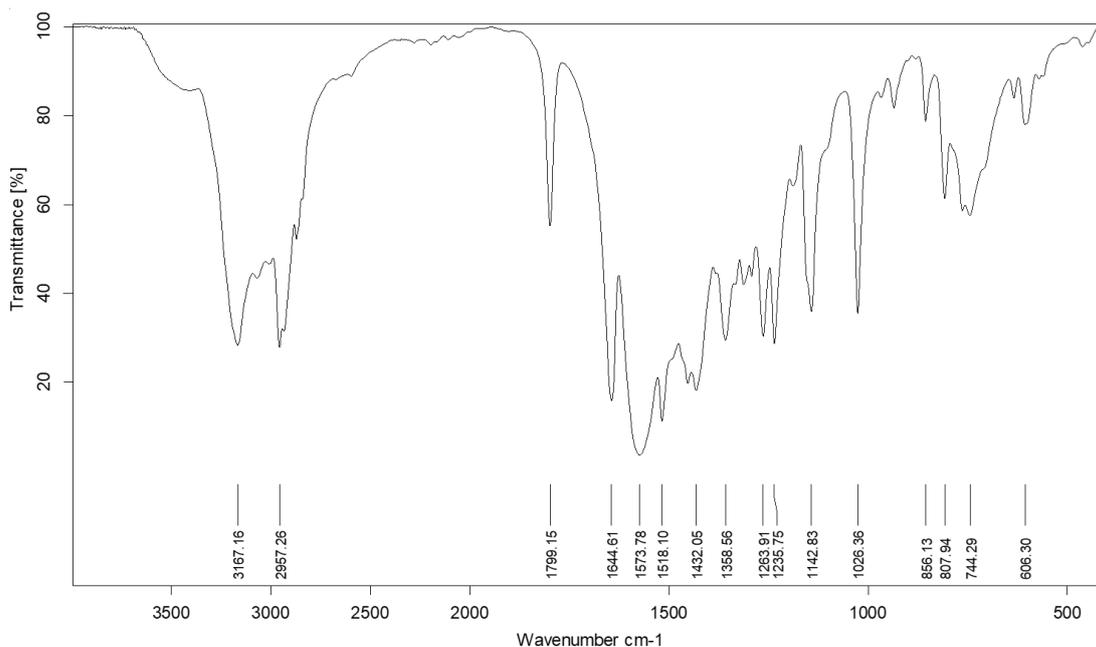


Fig. 2.13. Espectro de FT-IR del receptor **R1a**.

En la **Fig. 2.13**, se muestra el FT-IR del **R1a**, en el que se observan las bandas características de las escuaramidas, la vibración de tensión del enlace C=O del escuarato, situada sobre 1799 cm^{-1} la banda asociada a la tensión del C=O de la escuaramida sobre 1645 cm^{-1} . Además, se observan claramente las bandas representativas de la tensión de los enlaces -OH de la dopamina a 3167 cm^{-1} y las bandas correspondientes a las vibraciones de tensión de los enlaces $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ de la cadena alifática sobre 2957 cm^{-1} .

2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

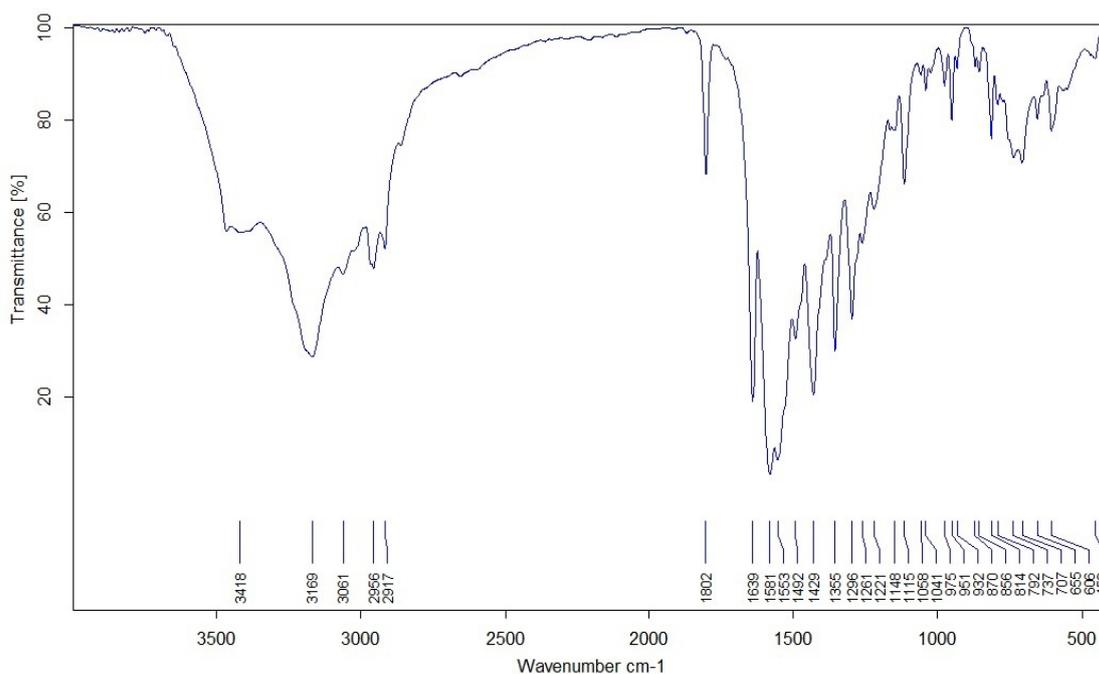


Fig. 2.14. Espectro de IR para el R2a.

En la **Fig. 2.14**, se presenta el espectro FT-IR del receptor **R2a**. De nuevo, se observan las bandas características de las escuaramidas situadas a 1802 cm⁻¹ y 1553 cm⁻¹. La banda correspondiente a la vibración del enlace (S-C) aparece sobre 655 cm⁻¹.

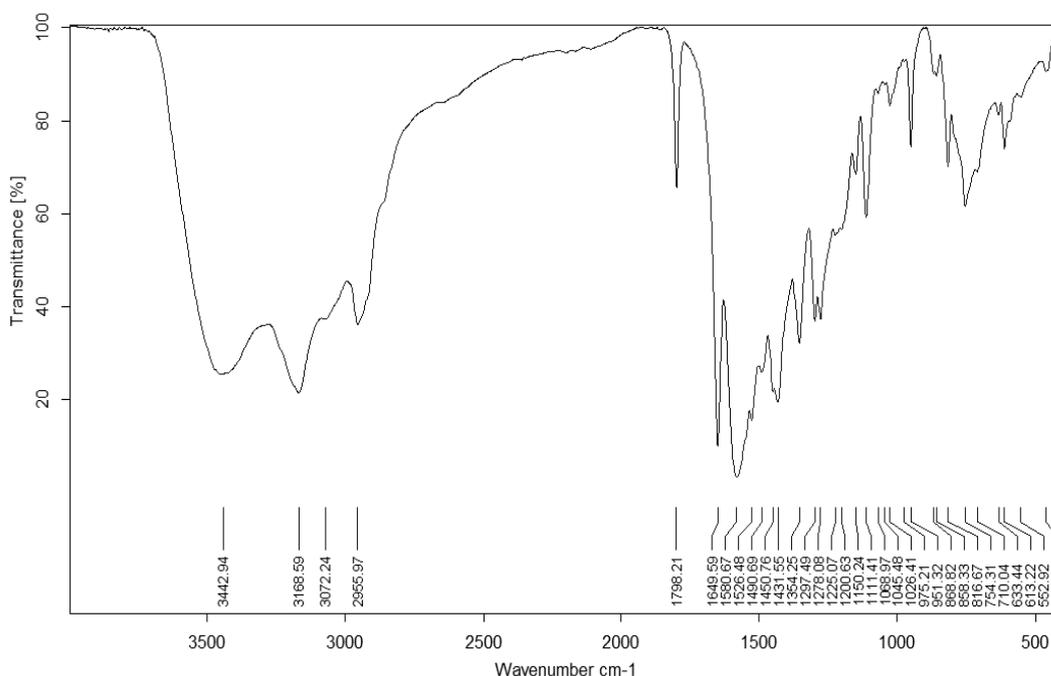


Fig. 2.15. Espectro IR para R3a.

En la **Fig. 2.15**, se presenta el espectro FT-IR del receptor **R3a**. En esta figura también se observan las bandas características de las escuaramidas a 1798 cm⁻¹ y 1649 cm⁻¹ y la banda correspondiente a la vibración del enlace S-Me (S-C) sobre 633 cm⁻¹.

2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

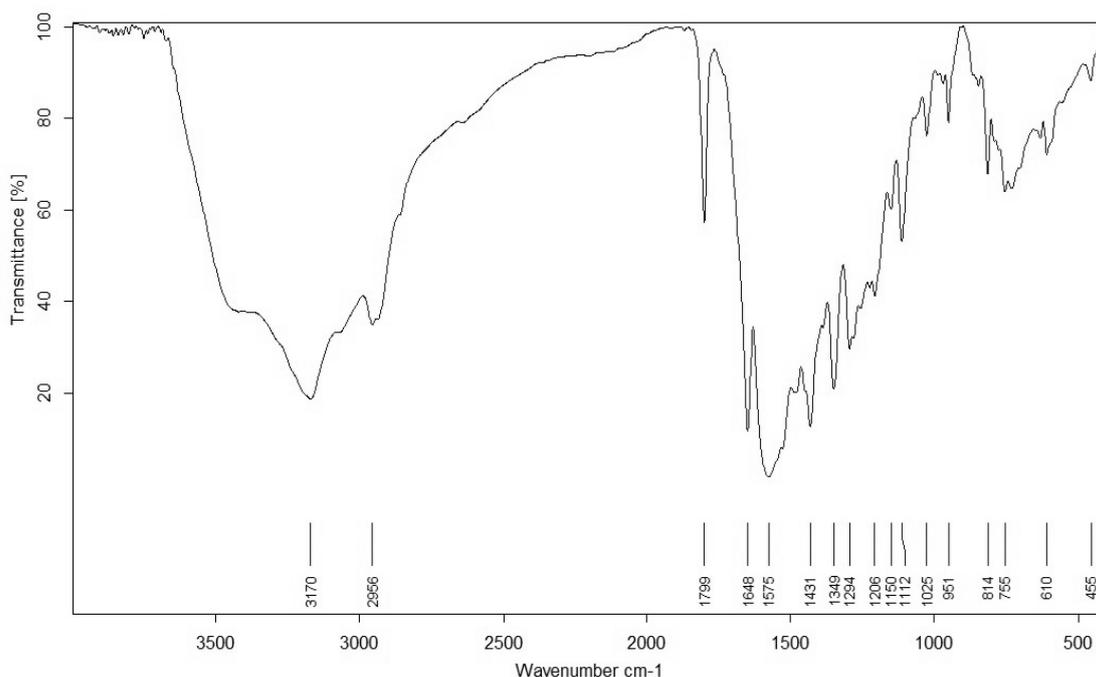


Fig. 2.16. Espectro IR del Receptor **R4a**.

En el caso del receptor **R4a**, en la **Fig. 2.16**, se aprecian en 1799 cm^{-1} la banda de tensión del C=O del anillo de escuarato, así como la banda en 1648 cm^{-1} asociada la vibración de enlaces C=O de amidas. Sobre los 610 cm^{-1} se puede observar la banda de tensión del enlace C-S.

2.3.3 Síntesis de nanomateriales híbridos para el reconocimiento de Au(III)

Como se ha comentado previamente, las nanopartículas sintetizadas por el método de coprecipitación completan la coordinación insaturada de superficie del óxido mixto de hierro (II, III) mediante grupos hidroxilo (-OH), estos grupos hidroxilos se pueden sustituir por otro tipo de surfactantes, en este trabajo serán los receptores dopamina-escuaramida. En la **Fig. 2.17**, se presenta el esquema sintético del intercambio de surfactantes en superficie de las nanopartículas.

La metodología sintética de todos los nanomateriales híbridos es prácticamente similar. Para que el intercambio de surfactantes sea posible, los receptores deben estar perfectamente disueltos. Las escuaramidas tienen una solubilidad muy baja tanto en agua como en disolventes orgánicos polares, como metanol o etanol, por lo tanto, se requiere una disolución previa en dimetilsulfóxido (DMSO). Como se vio durante la realización del **TFM**, las nanopartículas se funcionalizan mejor si la reacción se lleva a cabo en un reactor por microondas.^{144–146}

2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

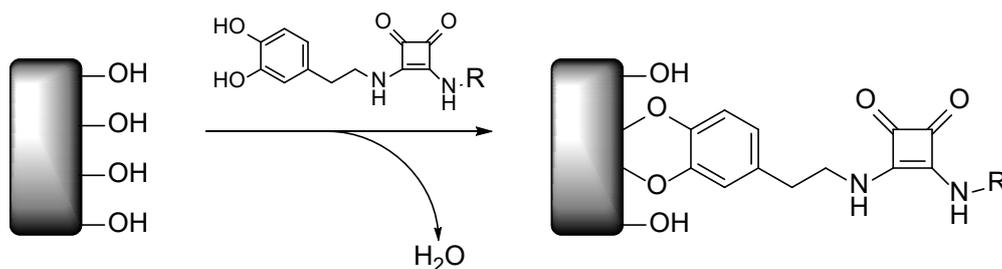


Fig. 2.17. Representación esquemática del proceso de intercambio de surfactantes en la superficie de la nanopartícula.

En general, unos 100 mmol de receptor se disuelve en 1 ml de DMSO dentro de un vial de 2-5 ml apto para microondas. Seguido de la adición de 1 ml de una suspensión de nanopartículas de concentración (mg/ml) conocida. A continuación, se añaden 3 ml de metanol y se sella herméticamente el vial. Las nanopartículas tienen tendencia a formar agregados de mayor tamaño, por lo tanto, se aplica un baño de ultrasonidos durante un mínimo de 15 minutos para reducir estos agregados y generar una dispersión homogénea de las nanopartículas. La reacción se lleva a cabo a 120 °C durante 20 minutos, alcanzándose una presión interna de 3 bares. Pasado el tiempo de reacción y con la ayuda de un imán externo, se limpian las nanopartículas funcionalizadas con agua, tres veces, y finalmente se suspenden en 10 ml de agua en un vial falcon.

Para conocer la concentración final de la suspensión, se dispersan homogéneamente las nanopartículas dentro del vial mediante agitación y con la ayuda de un baño de ultrasonidos si fuera necesario. Se pipetea un volumen conocido de la dispersión (0.5 ml aproximadamente) y se introducen en un vial de cristal pesado previamente. La suspensión de nanopartículas se seca bajo una lámpara de infrarrojos. La concentración de nanopartículas se calcula a partir del peso del residuo seco del vial y el volumen de la suspensión original, normalmente 10 ml.

2.3.4 Caracterización de los nanomateriales híbridos para el reconocimiento de Au (III)

La caracterización de las nanopartículas se realiza tanto en suspensión DLS y Potencial Z, como en seco SEM, TGA y FT-IR. A continuación, se describe la caracterización de cada material preparado durante la realización de esta memoria.

2.3.4.1 Caracterización del NP-R1:

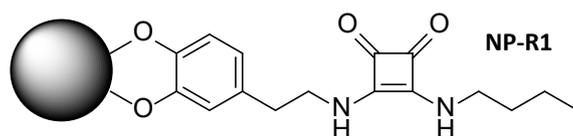


Fig. 2.18. Representación esquemática de la composición del nanomaterial híbrido NP-R1.

En la **Fig. 2.18** se representa esquemáticamente la estructura del nanomaterial híbrido NP-R1 sintetizado a partir de magnetita y la escuaramida R1a. En la **Fig. 2.19**, podemos observar el espectro de FT-IR del nanomaterial. En este espectro se aprecia la banda

2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

sobre 579 cm^{-1} , característica de las **MNP**. Además, se observan las bandas sobre 1800 y 1590 cm^{-1} , propias de las vibraciones de los $\text{C}=\text{O}$ de las escuaramidas, así como las bandas situadas sobre 2924 cm^{-1} , características de los CH_2 y CH_3 de las cadenas alifáticas de la estructura. Si comparamos las bandas del receptor y las propias de la nanopartícula inorgánica, vemos que la intensidad de las bandas es similar, lo que podría significar un alto grado de funcionalización.

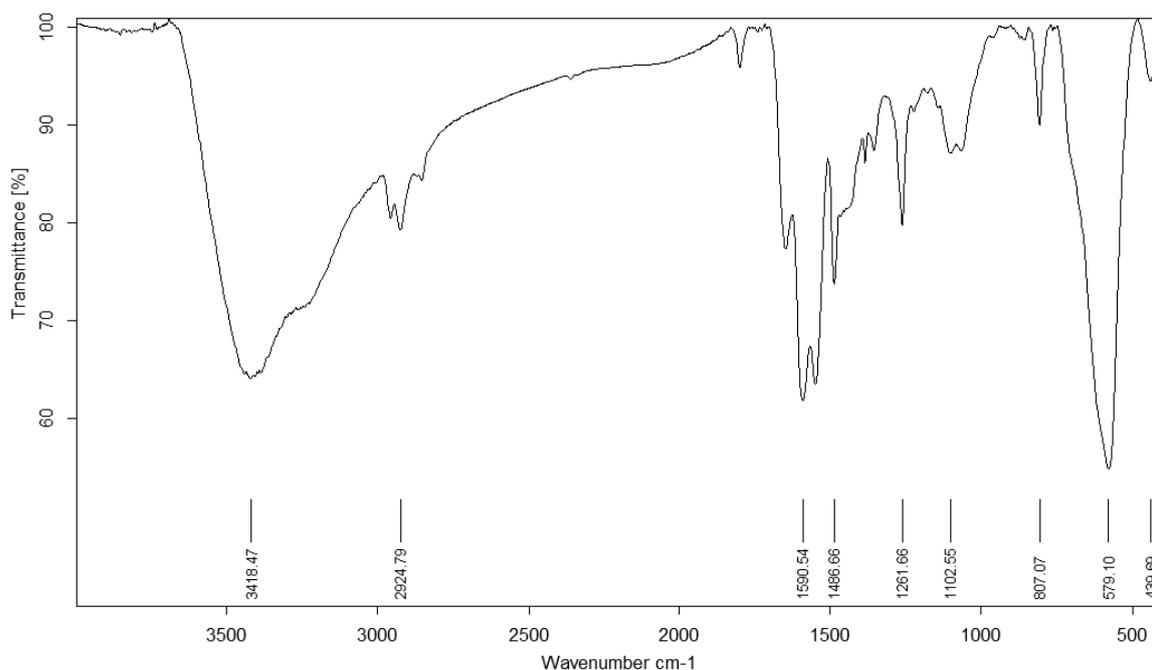


Fig. 2.19. Espectro de IR del nanomaterial híbrido **NP-R1**.

El tamaño promedio de las nanopartículas se puede calcular a partir de las micrografías por SEM. En la **Fig. 2.20**, se observa la micrografía del receptor **NP-R1**. En la imagen se observa como las nanopartículas se encuentran de forma aislada en la superficie, tendiendo a una estructura esférica de un tamaño promedio de 45.2 nm .

2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

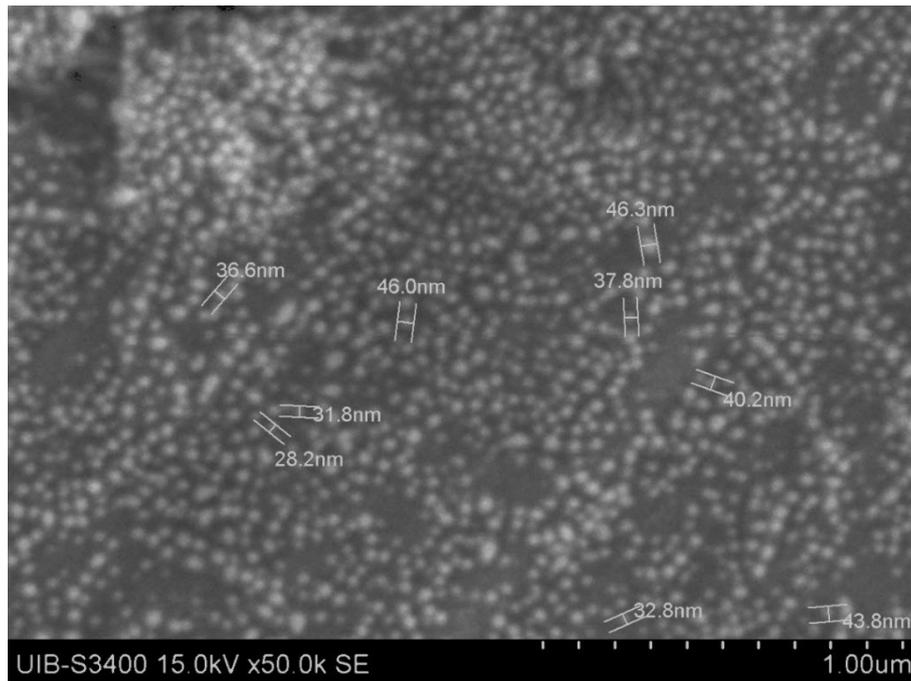


Fig. 2.20. Micrografía SEM del nanomaterial híbrido **NP-R1**.

El siguiente punto de la caracterización es el análisis de la composición orgánica e inorgánica del material. En la **Fig. 2.21** se observa la pérdida de materia orgánica a partir del termograma. Para **NP-R1**, la composición orgánica corresponde al 49.07% de peso perdido dentro del rango de temperatura de 200-850 °C.

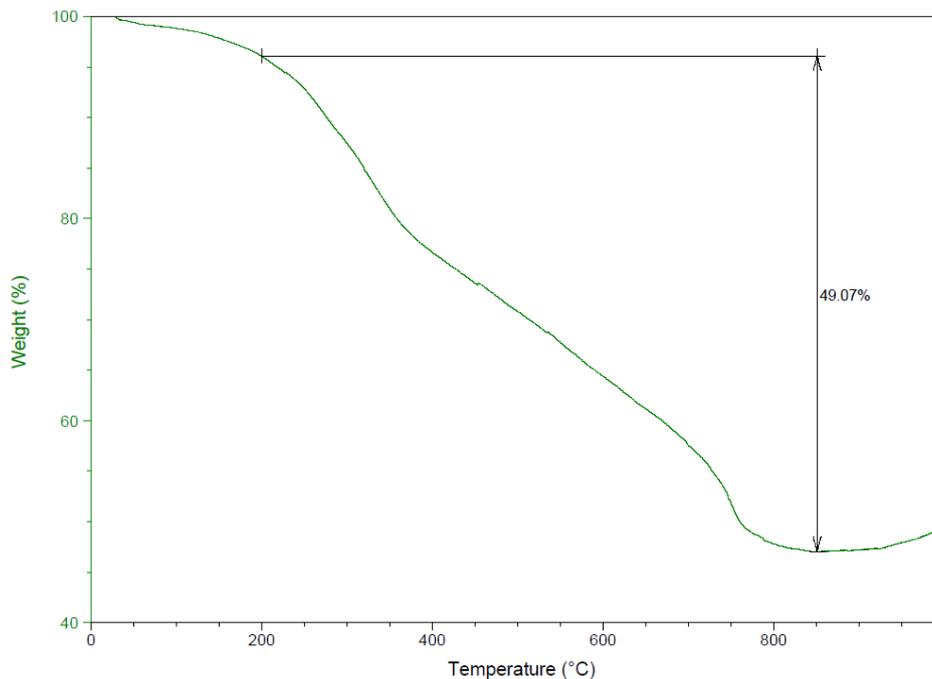


Fig. 2.21. Análisis termogravimétrico del nanomaterial híbrido **NP-R1**.

2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

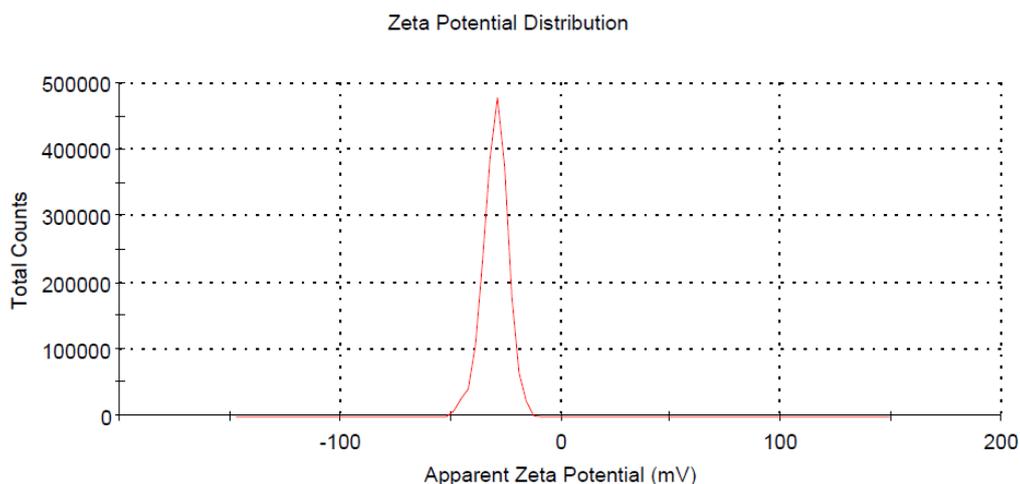


Fig. 2.22. Análisis del Potencial Z del nanomaterial híbrido **NP-R1**.

A partir de los estudios en disolución, en la **Fig. 2.22** se presenta el valor del potencial Z de las nanopartículas funcionalizadas. El valor registrado es de -29.7 mV, en estas condiciones las nanopartículas presentan cierta estabilidad, permaneciendo en suspensión largos periodos de tiempo hasta su precipitación por gravedad. En la **Fig. 2.23** se muestran los valores obtenidos para del tamaño hidrodinámico de las nanopartículas mediante DLS. El valor obtenido en esta técnica es mayor que en las micrografías en seco debido a que la medida corresponde al radio hidrodinámico de la nanopartícula, lo que incluye las moléculas de disolvente que interaccionan con la partícula. Para **NP-R1**, el tamaño obtenido es de 146 nm, con un Pdl igual a 0.181. Esta suspensión se analizó a pH = 6.5 y una temperatura de 25 °C.

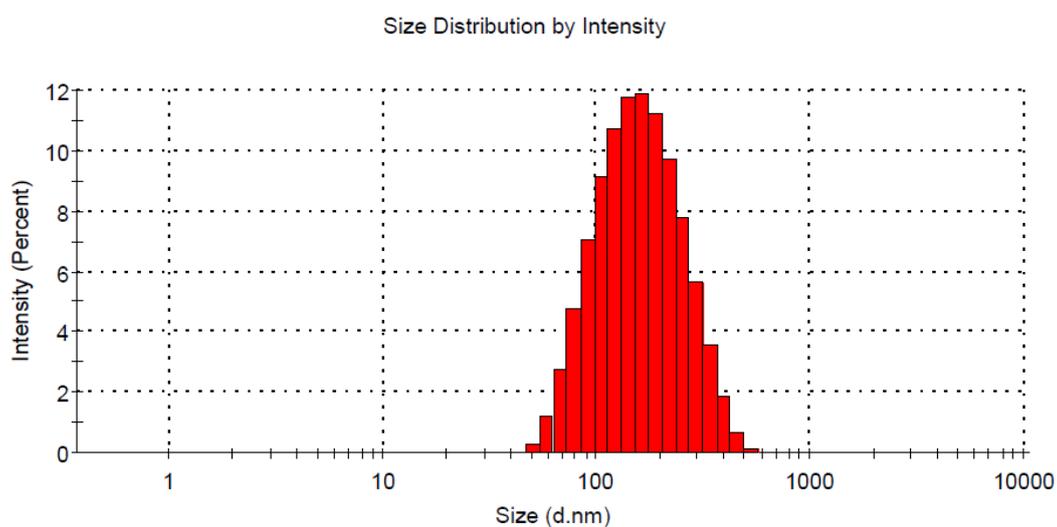


Fig. 2.23. Análisis del radio hidrodinámico por DLS del nanomaterial híbrido **NP-R1**.

2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

2.3.4.2 Caracterización del NP-R2

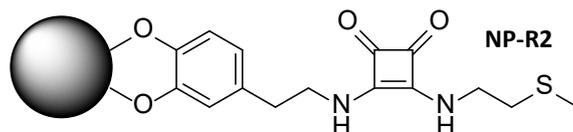


Fig. 2.24. Representación esquemática de la composición del nanomaterial híbrido **NP-R2**.

En la caracterización por IR, la **Fig. 2.25** muestra la presencia de las bandas características de las partes orgánicas e inorgánicas del nanomaterial **NP-R2**. Sobre los 578 cm^{-1} se visualiza la banda de vibración de los enlaces Fe-O-Fe de la estructura de las nanopartículas. Y, del receptor en superficie, **R2a**, podemos observar sobre 1800 y 1633 cm^{-1} , las bandas de vibración de los C=O de escuaramida y, sobre los 2922 cm^{-1} , las bandas de vibración de los CH_2 y CH_3 de las cadenas alifáticas.

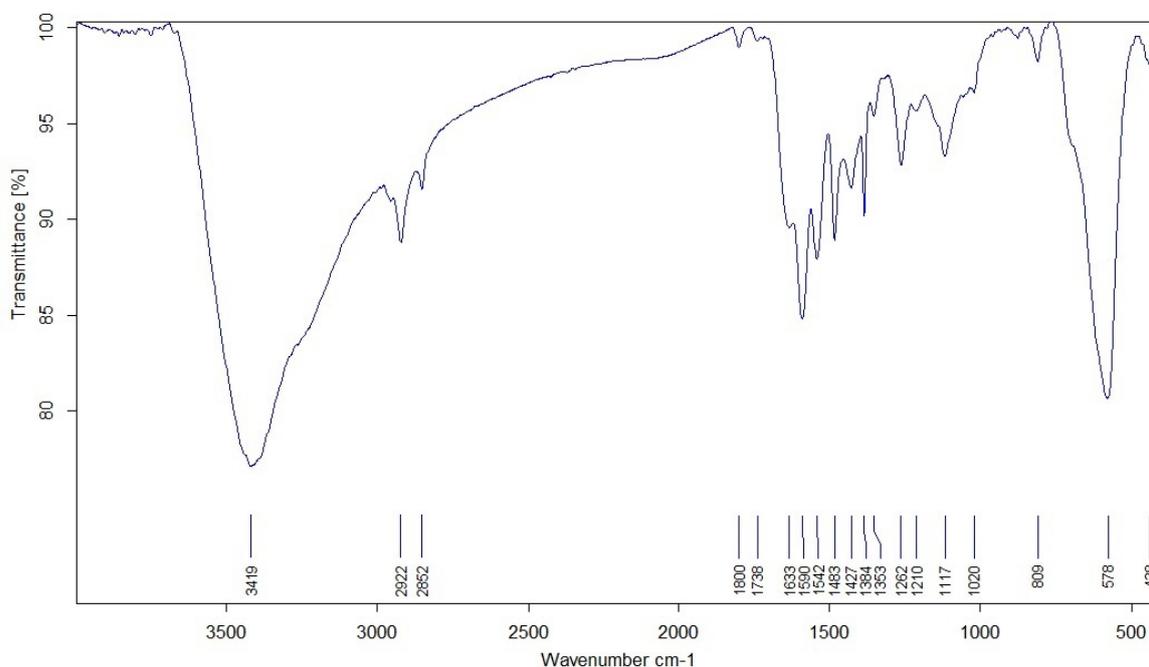


Fig. 2.25. Espectro de IR del nanomaterial híbrido **NP-R2**.

Observando la micrografía presentada en la **Fig. 2.26**, se distinguen las formaciones esféricas de las nanopartículas magnéticas con un tamaño promedio de 40.7 nm . En la imagen se puede distinguir que las nanopartículas están agregadas, pero, se aprecia también que el agregado puede haberse formado durante el secado de la muestra, pues en las zonas donde se observan más agregados, se pueden distinguir las diferentes esferas de las distintas nanopartículas, las cuales no han colapsado en un único elemento, sino que es un cumulo de pequeñas nanopartículas.

2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

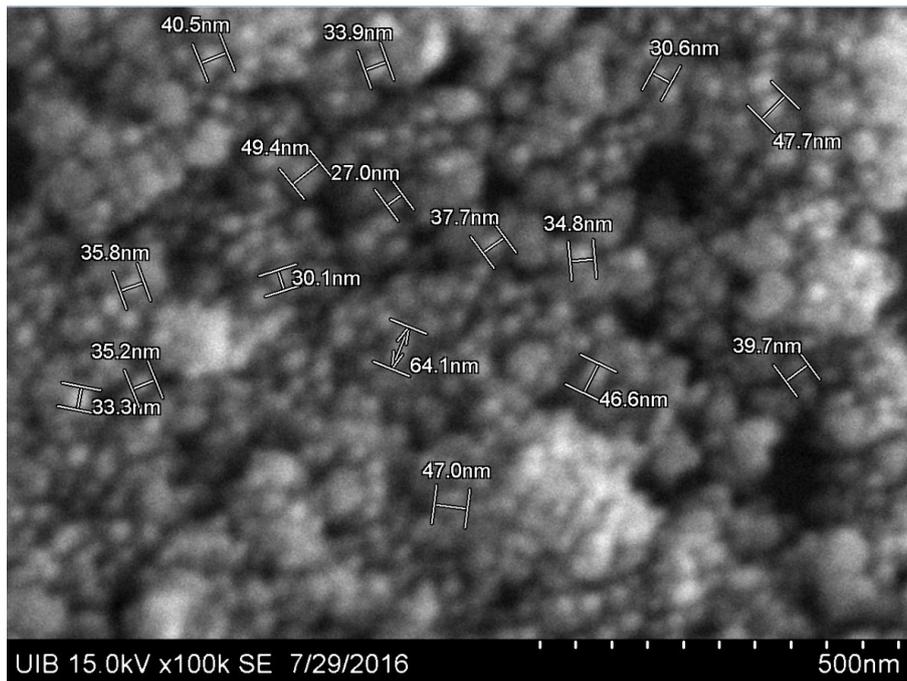


Fig. 2.26. Micrografía SEM del nanomaterial híbrido **NP-R2**.

En la **Fig. 2.27**, el estudio por termogravimetría demuestra que el nanomaterial híbrido está formado por un 42.52% de materia orgánica que se ha descompuesto en el rango entre 200-800 °C.

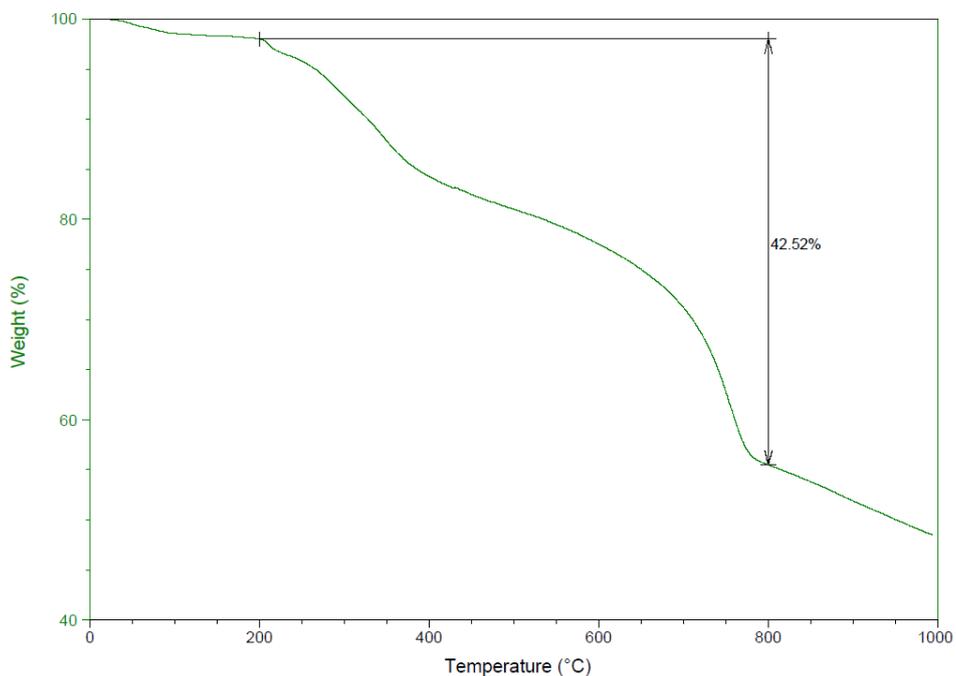


Fig. 2.27. Análisis termogravimétrico del nanomaterial híbrido **NP-R2**

El análisis de la suspensión de las nanopartículas **NP-R2** a pH = 6.5 y 25 °C, muestra unos valores de Potencial Z de -41 mV, **Fig. 2.28**. Estos valores indican una mayor estabilidad

2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

es suspensión que las nanopartículas de partida. Además, se observa a simple vista que la suspensión es estable y no se decanta con facilidad.

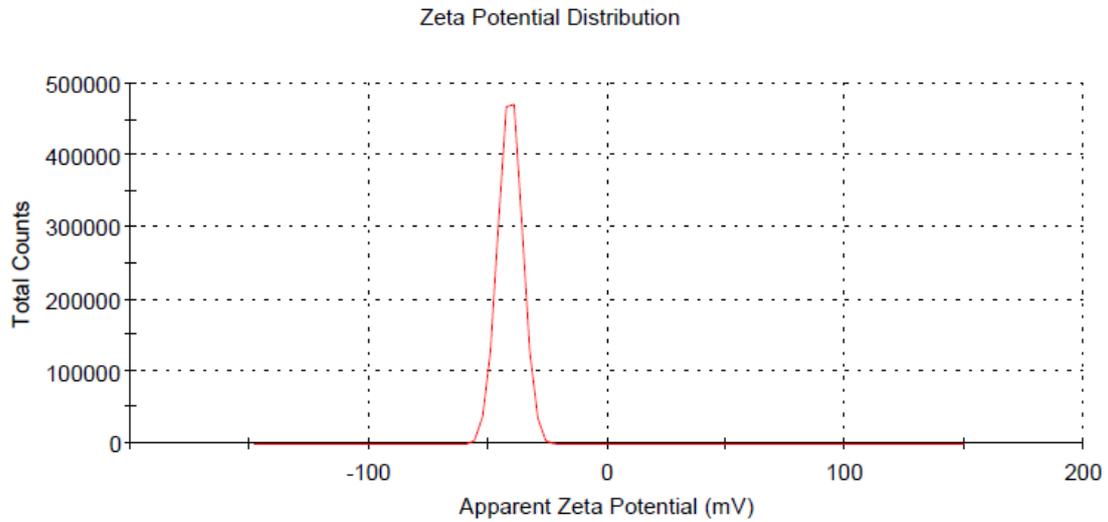


Fig. 2.28. Análisis del Potencial Z del nanomaterial híbrido **NP-R2**

El radio hidrodinámico medido por DLS, **Fig. 2.29**, de las nanopartículas, muestra unos valores medios 224.5 nm. Además, observamos que la formación de agregados en disolución con un valor próximo a 1000 nm es prácticamente inexistente. El índice de polidispersidad del análisis es de 0.169.

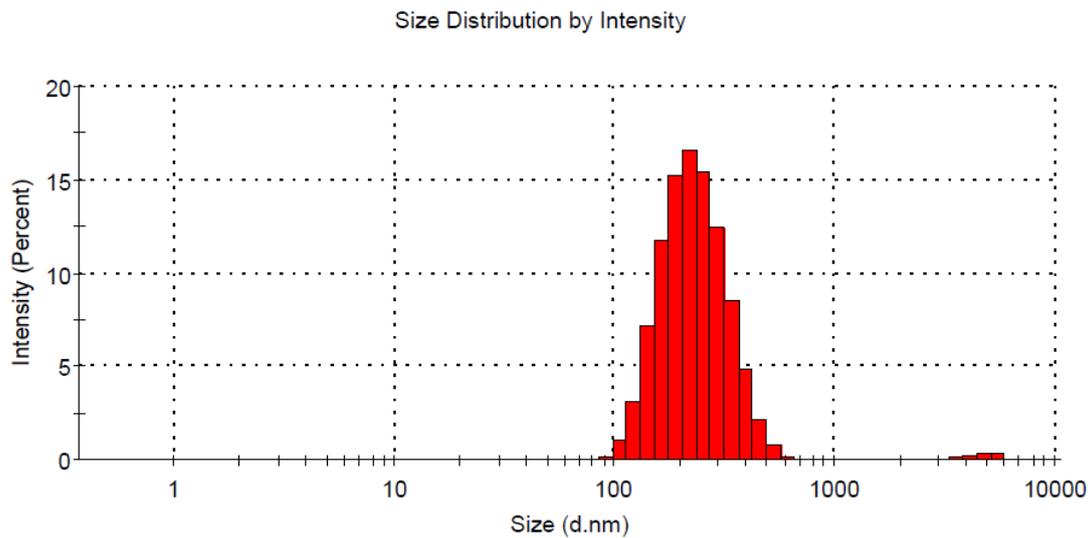


Fig. 2.29. Análisis del radio hidrodinámico por DLS del nanomaterial híbrido **NP-R2**.

2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

2.3.4.3 Caracterización del NP-R3

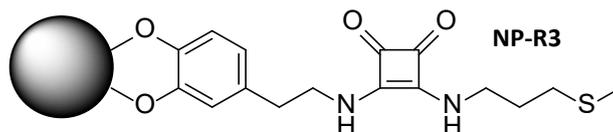


Fig. 2.30. Representación esquemática de la composición del nanomaterial híbrido **NP-R3**.

El nanomaterial híbrido **NP-R3**, sintetizado por primera vez durante el trabajo realizado en la elaboración de este capítulo, tiene como objetivo estudiar si la longitud de la cadena alifática genera modificaciones con respecto al receptor **R2a**, incorporando también un átomo de azufre como mejora a la hora de reconocer cationes metálicos como el Hg(II) o el Au(III).

La caracterización por IR, **Fig. 2.31**, es muy similar al del nanomaterial **NP-R2**, las bandas correspondientes al resto orgánico de nanomaterial híbrido se observan a 1800 y 1591 cm^{-1} , vibraciones de los enlaces C=O de escuaramida, y sobre 2922 cm^{-1} , las vibraciones de los CH₂ y CH₃ de las cadenas alifáticas. La banda del enlace Fe-O del núcleo inorgánico del material se observa sobre 580 cm^{-1} .

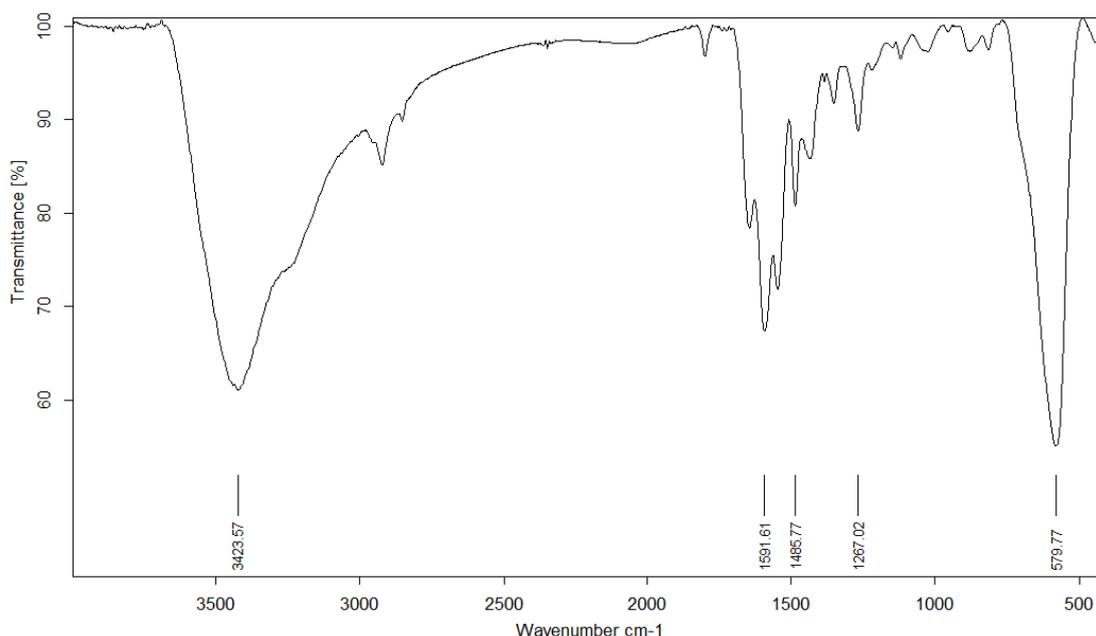


Fig. 2.31. Espectro de IR del nanomaterial híbrido **NP-R3**.

El análisis morfológico a través de las micrografías de SEM, **Fig. 2.32**, muestra una composición homogénea de nanopartículas esféricas, sin apreciarse formación de agregados de mayor tamaño. El diámetro promedio de las nanopartículas **NP-R3**, es de unos 41.9 nm de longitud.

2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

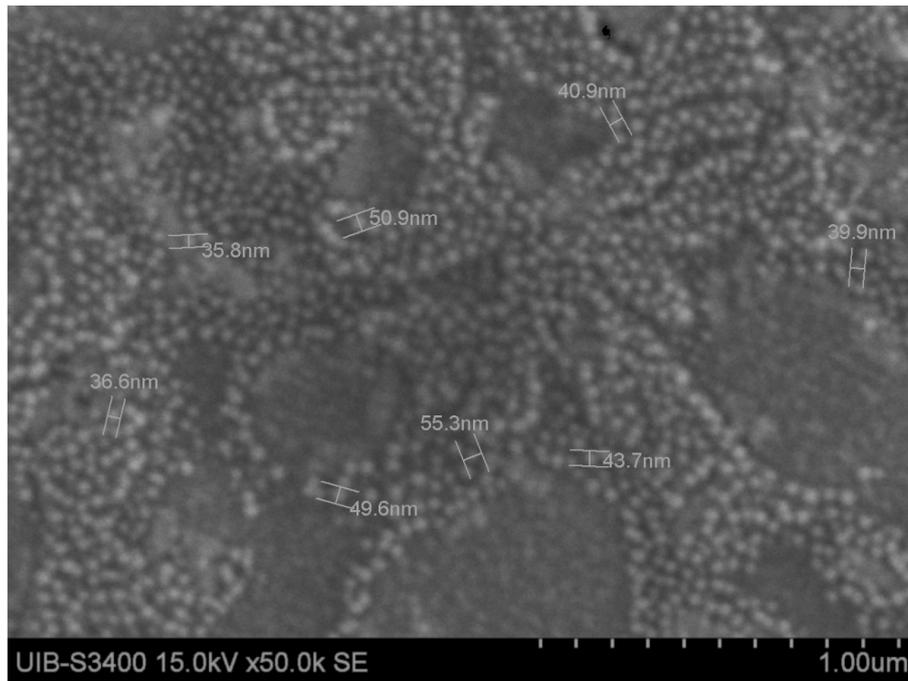


Fig. 2.32. Micrografía SEM del nanomaterial híbrido **NP-R3**.

El termograma, **Fig. 2.33**, del nanomaterial híbrido **NP-R3** muestra una pérdida de materia orgánica del 41.72% entre los 200 °C y los 800 °C. Un valor elevado que, junto con la intensidad de las bandas del **R3a** en el espectro de FT-IR, nos sugiere que este nanomaterial se ha sintetizado con un elevado grado de funcionalización en la superficie.

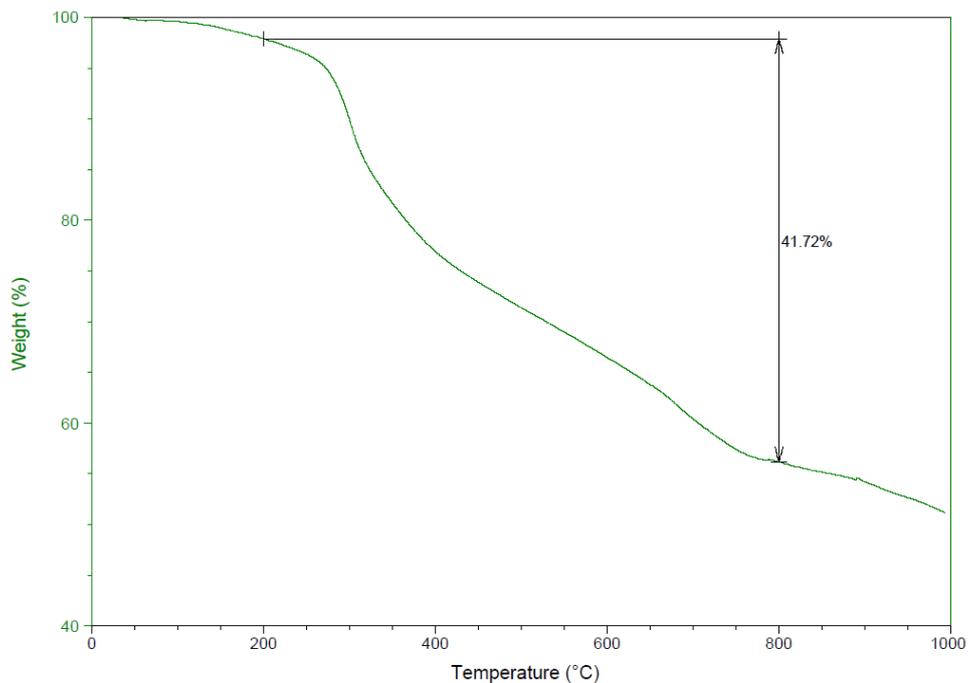


Fig. 2.33. Análisis termogravimétrico del nanomaterial híbrido **NP-R3**.

2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

En la **Fig. 2.34**, se presenta el resultado del análisis de Potencial Z de una suspensión del nanomaterial en agua a pH = 6.5 y a una temperatura de 25 °C. El valor de la carga de superficie de este material es de -28.4 mV.

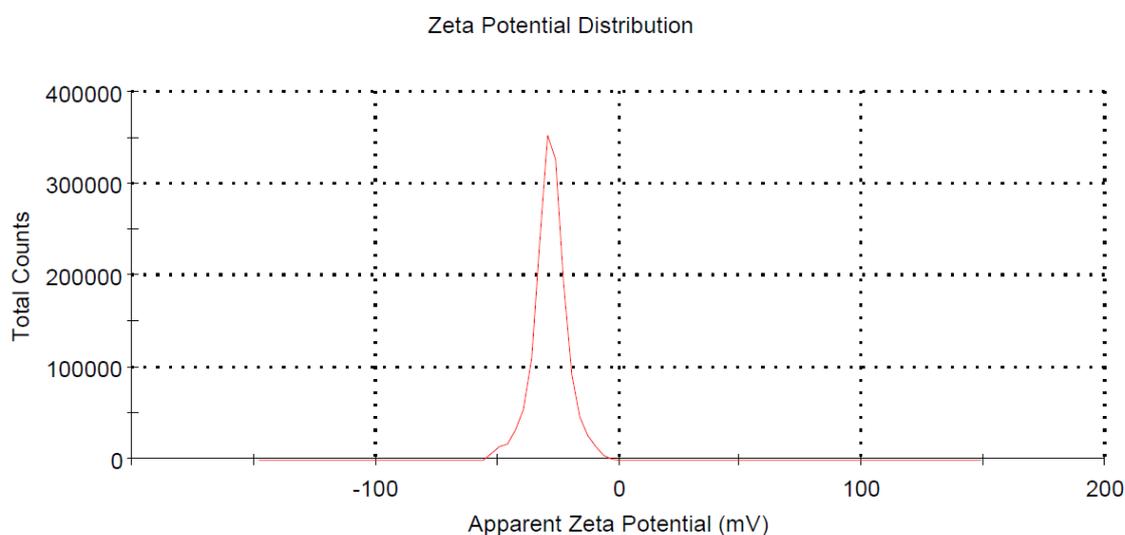


Fig. 2.34. Análisis del Potencial Z del nanomaterial híbrido NP-R3.

El radio hidrodinámico obtenido a través del análisis por DLS, **Fig. 2.35**, tiene un valor de 100 nm. En el estudio, no se reconoció ningún tipo de aglomeración que formara agregados de mayor tamaño. El porcentaje de intensidad del promedio de 100 nm es del 100%, confirmando la no formación de agregados.

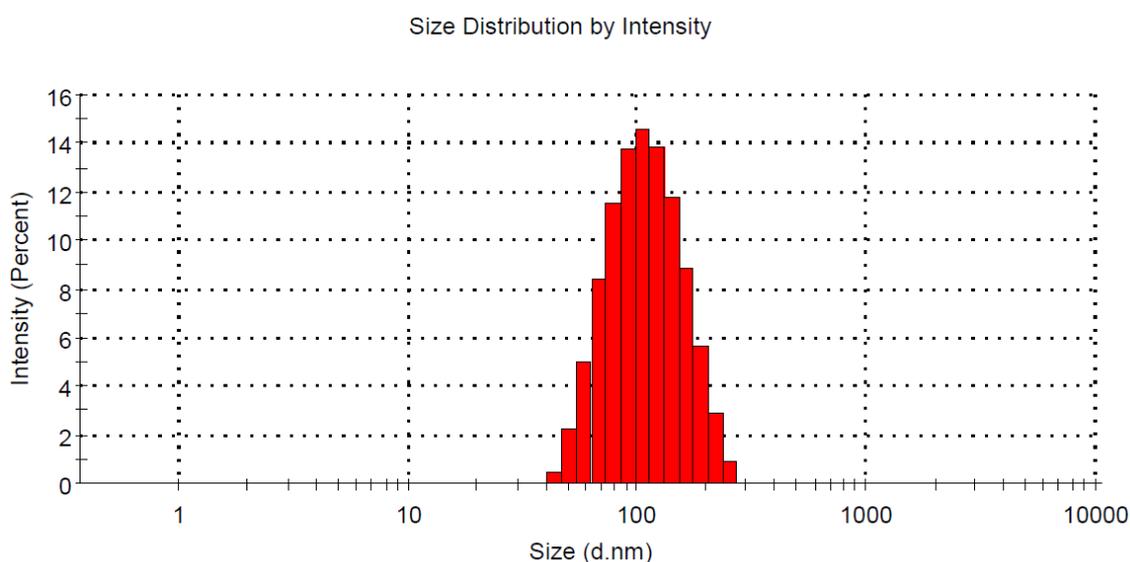


Fig. 2.35. Análisis del radio hidrodinámico por DLS del nanomaterial híbrido NP-R3.

2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

2.3.4.4 Caracterización del NP-R4

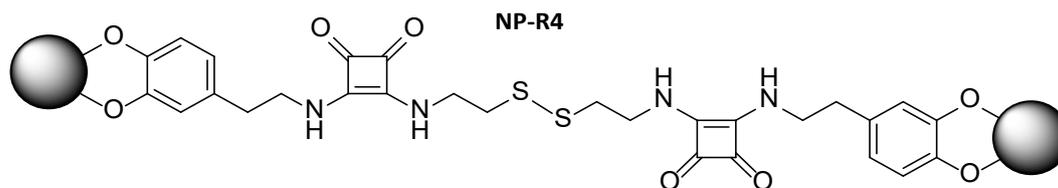


Fig. 2.36. Representación esquemática de la composición del nanomaterial híbrido **NP-R4**.

En la **Fig. 2.36**, se presenta una posible disposición del receptor en la superficie de la nanopartícula. El estudio de las vibraciones del nanomaterial mediante espectroscopia IR, **Fig. 2.37**, muestra coherencia con los otros receptores derivados de escuaramida. Aproximadamente, a los 600 cm^{-1} , se observan las bandas del núcleo de óxido de hierro de la nanopartícula. Las bandas de vibración de los carbonilos de las escuaramidas muestran valores de 1800 y 1590 cm^{-1} . Y los CH_2 de las cadenas alifáticas están representados por la banda sobre los 2924 cm^{-1} . La intensidad de las bandas $\text{C}=\text{O}$ escuaramida a 1590 cm^{-1} , con relación a las del núcleo de magnetita, sugiere un alto grado de funcionalización.

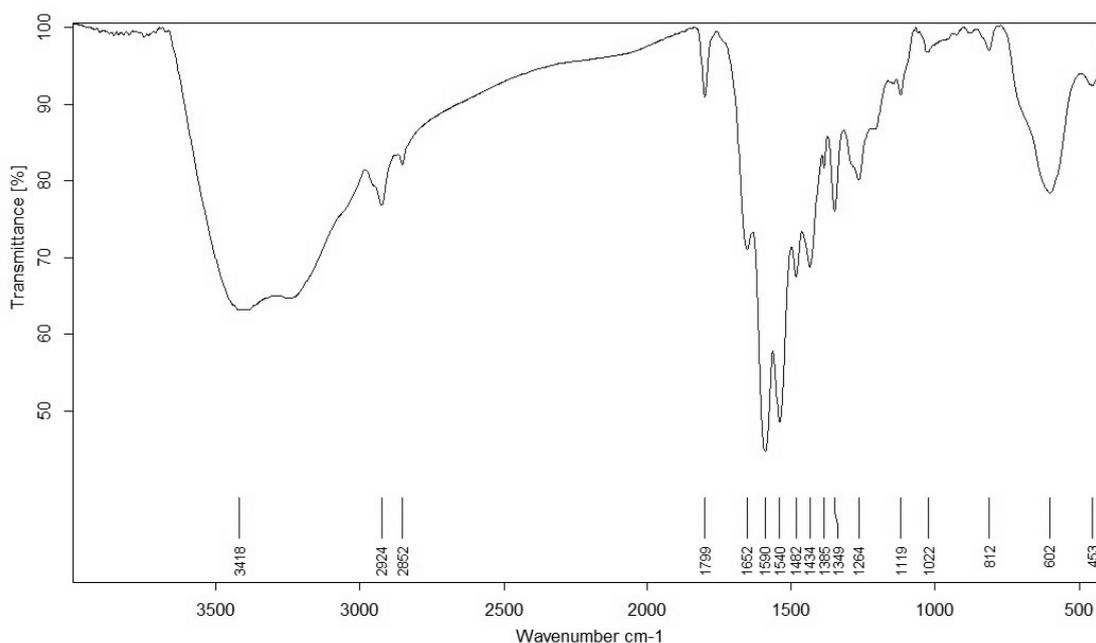


Fig. 2.37. Espectro de IR del nanomaterial híbrido **NP-R4**.

El análisis con el microscopio electrónico de barrido (SEM), **Fig. 2.38**, muestra en la micrografía que la morfología de las nanopartículas es esférica. El valor promedio de estas nanopartículas es de 38 nm . Se observa, además, la formación de un agregado formado por las nanopartículas individuales, que nos indica que no se han generado núcleos de magnetita aglomerados.

2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

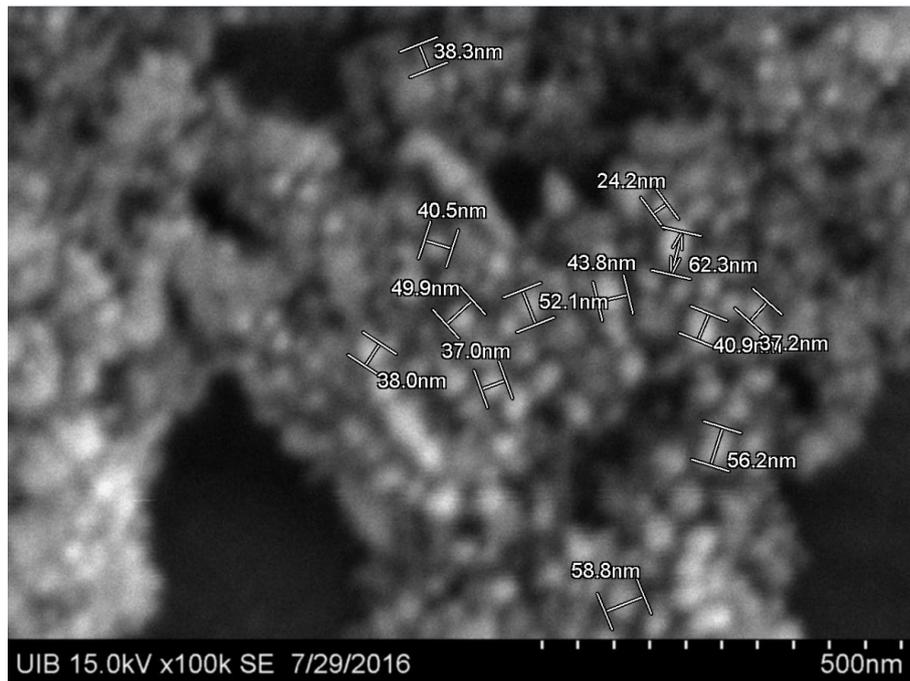


Fig. 2.38. Micrografía SEM del nanomaterial híbrido **NP-R4**.

En el análisis termogravimétrico se observa una pérdida de masa orgánica entre 200 °C y 850 °C, con un valor del 41.76%. Este valor indica un alto grado de funcionalización del material con el receptor bis-esquaramida **R4a**.

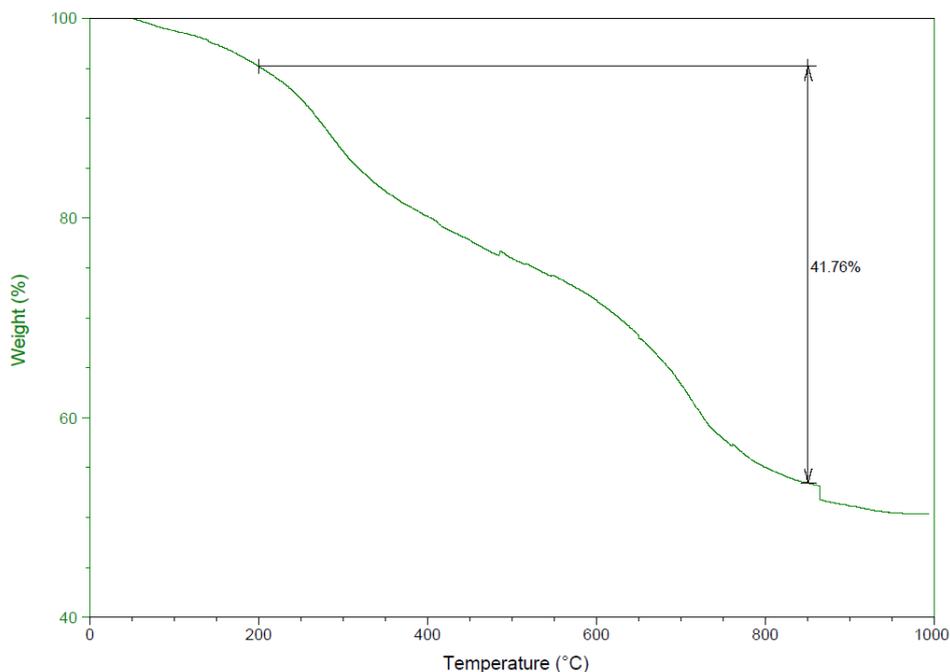


Fig. 2.39. Análisis termogravimétrico del nanomaterial híbrido **NP-R4**.

El Potencial Z de la suspensión del nanomaterial **NP-R4**, es aproximadamente de -10 mV, **Fig. 2.40**, que sugiere que la estabilidad de la suspensión no es muy elevada. Esta diferencia de potencial, teniendo en cuenta la buena funcionalización de las

2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

nanopartículas, sugiere que la disposición del receptor en la superficie de la nanopartícula influye en la carga superficial.

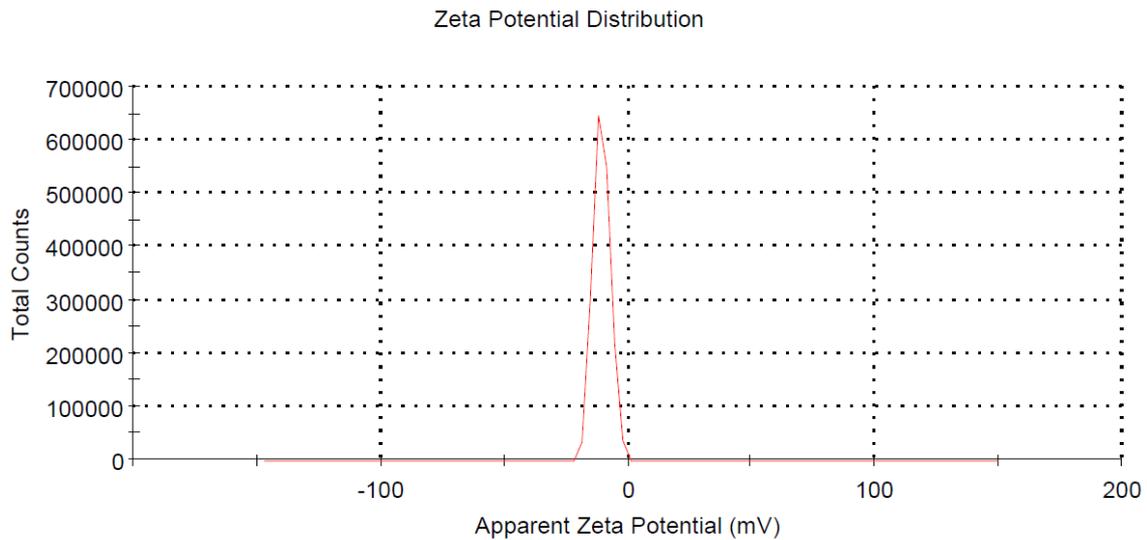


Fig. 2.40. Análisis del Potencial Z del nanomaterial híbrido **NP-R4**.

Por último, el radio hidrodinámico presentado en la **Fig. 2.41**, con un valor de 321.9 nm indica que las nanopartículas **NP-R4**, en comparación con las otras, forma agregados en suspensión. Teniendo en cuenta la poca estabilidad de la suspensión, estos agregados se pueden haber formado durante el estudio por DLS.

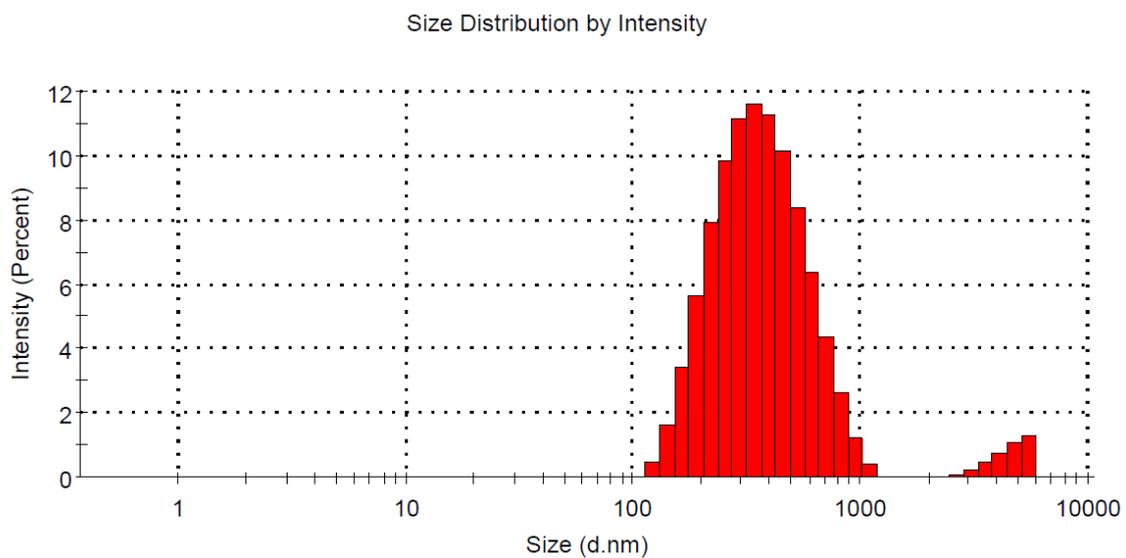


Fig. 2.41. Análisis del radio hidrodinámico por DLS del nanomaterial híbrido **NP-R4**.

2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

2.3.4.5 Cálculo de número de receptores por superficie de nanopartícula

Para poder estimar la cantidad de moléculas en la superficie de la nanopartícula, o funcionalización, se utilizan los valores obtenidos en los análisis termogravimétricos, pues de ellos se extrae información de la relación porcentual de materia orgánica e inorgánica de la que se componen los nanomateriales híbridos sintetizados, y los valores medios de los tamaños de nanopartícula, obtenidos en las micrografías SEM. El coeficiente de inserción (ξ) se define como la densidad de moléculas por cada nm^2 de nanopartícula, en promedio.

	<i>Moles de Receptor</i>	<i>Moléculas de Receptor</i>	<i>Moles de MNP</i>	<i>Área NP (nm^2)</i>	ξ
NP-R1	2.71×10^{-6}	1.63×10^{18}	3.40×10^{-2}	5515	94
NP-R2	8.30×10^{-6}	5.00×10^{18}	1.58×10^{-2}	5204	47
NP-R3	3.63×10^{-6}	2.18×10^{18}	6.59×10^{-3}	6418	44
NP-R4	1.11×10^{-6}	6.66×10^{17}	4.00×10^{-3}	4536	23

Fig. 2.42. Cálculo de ξ , para cada nanomaterial híbrido

Observando la **Fig. 2.42**, observamos que la mayor densidad de moléculas se obtiene para el receptor descrito por la Dra. López,¹¹⁸ aunque se ha mejorado el grado de funcionalización publicado anteriormente. La estabilidad de la suspensión depende del grado de funcionalización de las nanopartículas. En el caso del **NP-R4**, el valor de ξ es relativamente bajo, en comparación con los otros dos receptores donde se ha incorporado azufre en la estructura (**R2a y R3a**).

Observando los resultados obtenidos en la tabla anterior, se propone una estructura para la nanopartícula híbrida **NP-R4** donde ambas dopaminas de la estructura estén ancladas sobre la superficie de la nanopartícula, **Fig. 2.43**. Este modelo está de acuerdo con el trabajo publicado por Martínez *et al.*,¹⁴⁷ donde se demuestra que las escuaramidas flexibles se pliegan sobre sí mismas, haciendo que sea más sencillo anclarse sobre una nanopartícula, que no sobre dos superficies distintas.

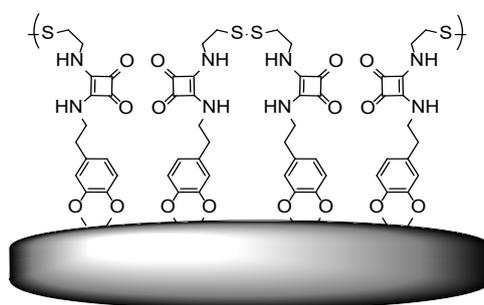


Fig. 2.43. Conformación estructural de la superficie de **NP-P4**.

Para el cálculo de ξ se tiene en cuenta el peso molecular de cada receptor, ya que a partir del peso medido en el ATG calcularemos el número de moles de receptor orgánico. El peso molecular de **R4a** es prácticamente el doble de **R2a**, teniendo en cuenta que la

2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

cantidad de materia orgánica perdida en los TGA es similar (aproximadamente del 40%) y que el valor de ξ para **NP-R2** es el doble que para **NP-R4**, podemos asumir que una molécula de **R4a** ocupa sobre la superficie de una nanopartícula lo mismo que dos moléculas de **R2a**.

En la **Fig. 2.44**, se recogen los valores más significativos de la caracterización de los nanomateriales sintetizados en este capítulo.

	<i>Materia Org.</i>	<i>Potencial Z (mV)</i>	<i>DLS (nm)</i>	<i>SEM (nm)</i>	ξ
MNPs	0%	-21.3	288	41	/
NP-R1	49.07%	-29.7	146	45.2	94
NP-R2	42.52%	-41	224.5	40.7	47
NP-R3	41.72%	-28.4	100	41.9	44
NP-R4	41.76%	-10	321	38	23

Fig. 2.44. Caracterización de los nanomateriales híbridos sintetizados en este capítulo.

2.3.5 Estudios en disolución de los derivados escuaramida

Para tener una idea preliminar de como interactúan los receptores con los diferentes cationes metálicos de interés se sintetizaron los receptores O-metilados (**Fig. 2.9**) en la estructura del catecol (**R1b, R2b, R3b y R4b**). Usar los derivados metoxilados garantiza que los hidroxilos del catecol no interaccionen de forma no deseada con los cationes de interés. Sabiendo que el catecol de la dopamina es sensible a la oxidación, el compuesto metoxilado es totalmente estable en cualquier disolvente y condición.

Para verificar la participación de los átomos de azufre, tanto en forma de -SMe para los receptores **R2** y **R3**, como en forma de -S-S- para el **R4**, se estudiaron los desplazamientos de los protones próximos a los átomos de azufre por ^1H -RMN. Los experimentos se realizaron en DMSO- d_6 . A una disolución de cada uno de los receptores metoxilados se agregaron por separado las siguientes sales metálicas: $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$, $\text{Pb}(\text{ClO}_4)_2$, AgNO_3 , $\text{AuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ en una relación estequiométrica 1:1 (receptor/ion metálico). Los espectros de ^1H -NMR se registraron cada 15 minutos, durante la primera hora; luego después de 2, 4 y 6 horas; y finalmente a las 24 y 48 horas. En los experimentos de ^1H -RMN se extraen conclusiones interesantes sobre el modo de interacción del ion metálico con la escuaramida.

En las **Fig. 2.45** y **Fig. 2.46** se observa la comparación de los espectros de ^1H -NMR de los receptores **R2b** y **R3b** registrados al introducir $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ en las disoluciones. Se puede observar claramente los cambios de desplazamiento químico a campo bajo para los protones de los átomos de carbono unidos al átomo de azufre. Así se observan desplazamientos de $\Delta\delta=0.1$ ppm (receptor **R2b**) y $\Delta\delta=0.4$ ppm (receptor **R3b**), para el singlete del metilo unido al heteroátomo y de $\Delta\delta=0.1$ ppm (receptor **R2b**) y $\Delta\delta=0.3$ ppm (receptor **R3b**) para el triplete del CH_2 del etilo. Las señales restantes del receptor **R3b** (los protones en los carbonos marcados con 8 y 9) también muestran un cambio de campo bajo. El resto de las señales de protones de la molécula no se ven afectadas. Esto

2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

nos lleva a proponer que el átomo de azufre, en estos receptores, es parte activa del reconocimiento molecular del Hg^{2+} .

En estudios previos se documentó la formación de un compuesto organomercurio resultante de una sustitución electrófila aromática en el anillo 3,4-dimetoxi dopaminérgico del receptor **R1b**.¹¹⁸ Sin embargo, en el presente estudio, se observa claramente que la zona aromática de los receptores no sufre cambios en los espectros de ^1H -RMN, descartando así la formación de especies organomercuricas.

Estos resultados pueden estar relacionados con el solvente elegido para realizar los experimentos, DMSO en el presente trabajo y acetonitrilo en estudios previos, ya que este último disolvente parece favorecer especialmente este tipo de sustitución electrófila aromática.

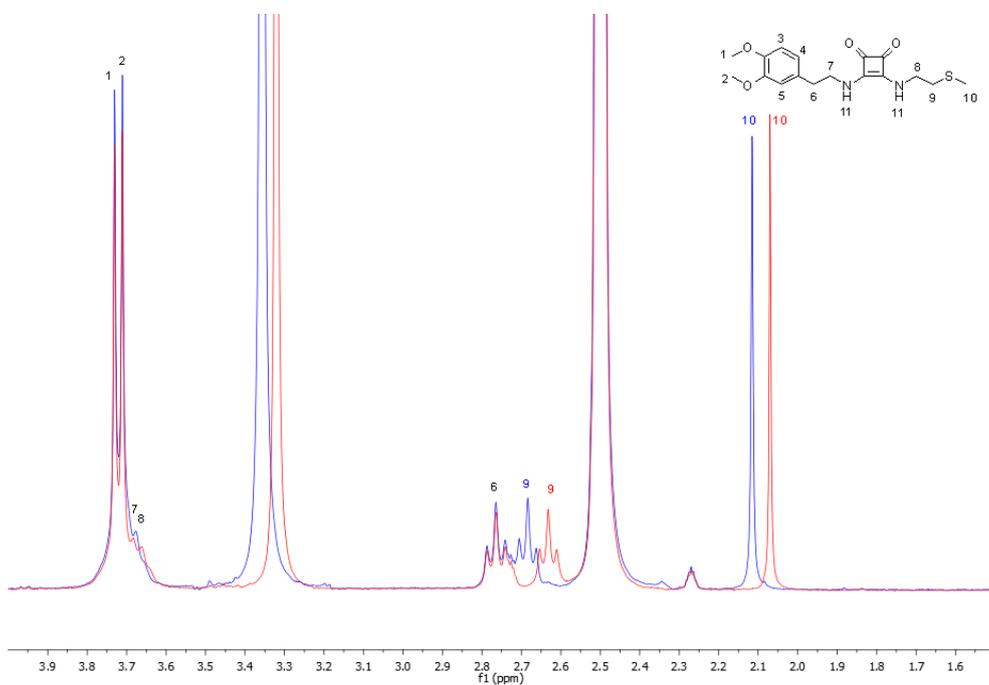


Fig. 2.45. Espectro de ^1H -RMN de la complejación entre **R2b** y $\text{Hg}(\text{II})$, DMSO-d_6 .

2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

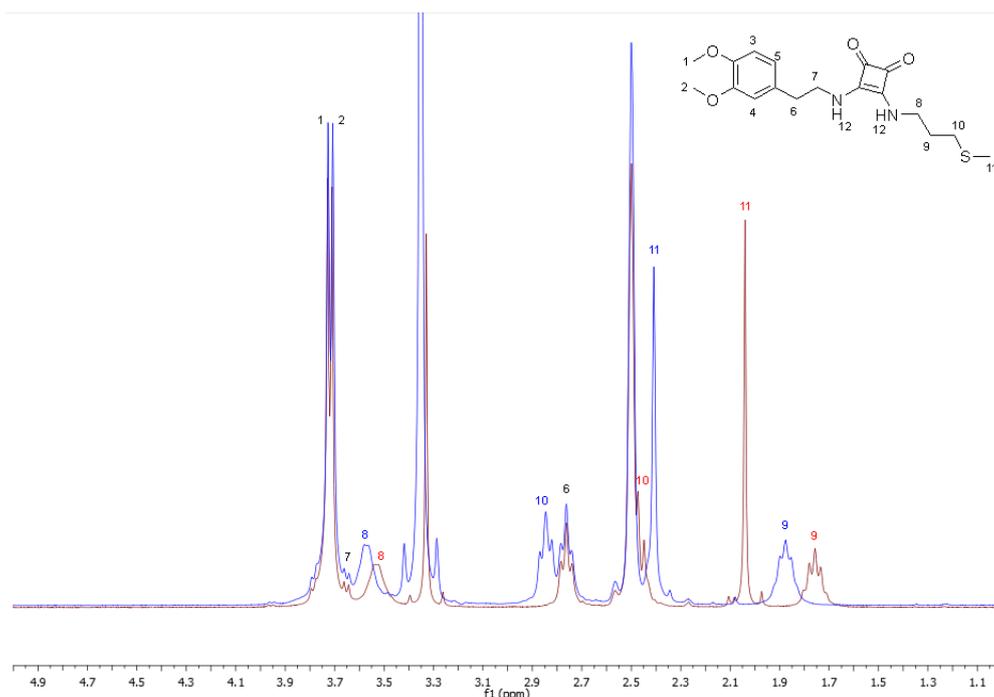


Fig. 2.46. Espectro de $^1\text{H-RMN}$ de la complejación entre **R3b** y Hg(II) , DMSO-d_6 .

Del mismo modo, se pueden obtener conclusiones similares de los estudios de $^1\text{H-NMR}$ llevados a cabo con los receptores **R2b** y **R3b** añadiendo AgNO_3 . Como se observa en las **Fig. 2.47** y **Fig. 2.48**, los cambios del desplazamiento químico a campo abajo de las señales de los protones de los carbonos unidos al átomo de azufre son significativas, aunque son menores que en el caso del Hg^{2+} . El resto de las señales de protones de la molécula, tanto para los receptores **R2b** como para los **R3b**, no se ven afectadas en ningún grado.

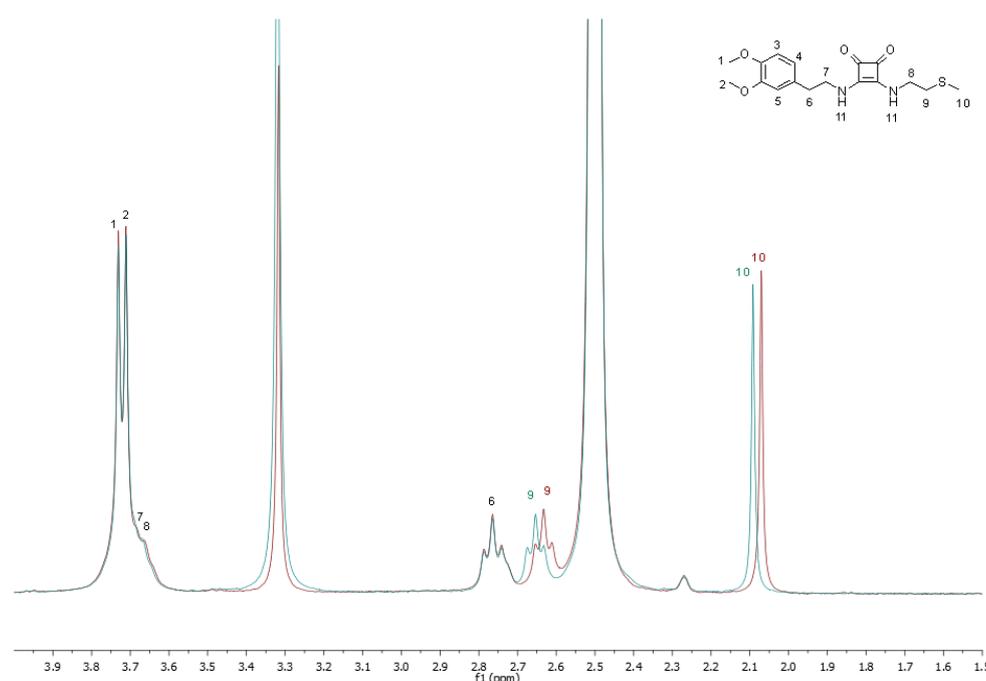


Fig. 2.47. Espectro de $^1\text{H-RMN}$ de la complejación entre **R2b** y Ag(I) , DMSO-d_6 .

2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

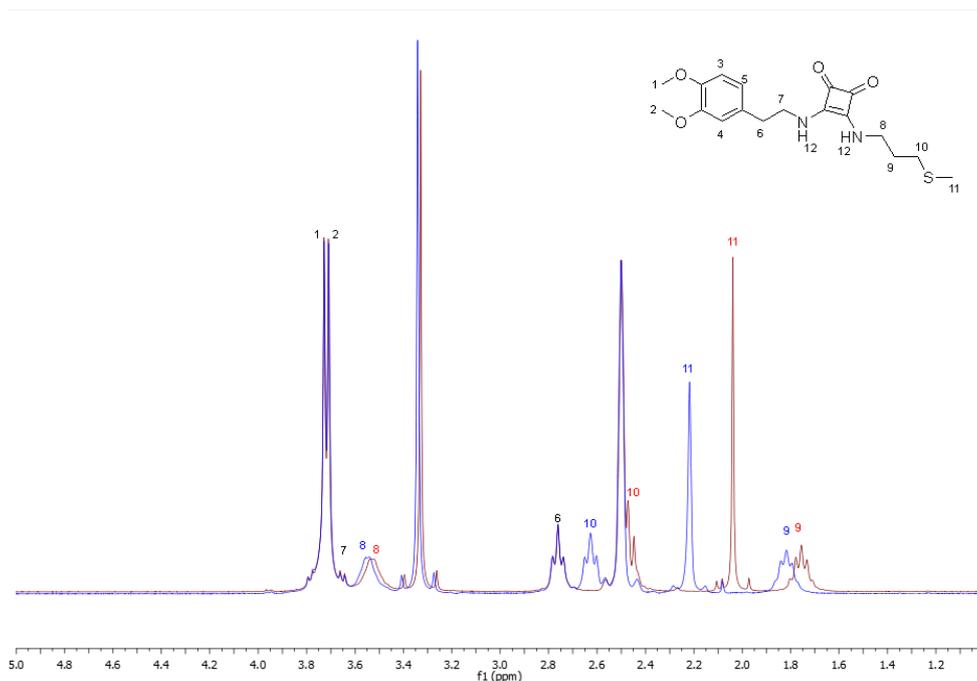


Fig. 2.48. Espectro de ^1H -RMN de la complejación entre **R3b** y Ag(I) , DMSO-d_6 .

Por el contrario, al realizar experimentos similares con las sales de $\text{Pb}(\text{ClO}_4)_2$ o AuCl_3 y los receptores **R2b** y **R3b**, respectivamente, no se observaron cambios de desplazamiento químico inducidos significativos de las señales de protones en la ^1H -NMR después de 48 horas. Estos resultados nos llevan a sugerir que la cadena lateral que contiene un derivado del azufre apenas participa en el fenómeno de reconocimiento de Pb^{2+} y Au^{3+} .

Para conocer el grado de participación de los grupos carbonilo de la unidad escuaramida en la formación del complejo entre el **R1b** y los iones Au^{3+} , se llevó a cabo un experimento de ^{13}C -NMR, ver **Fig. 2.49**. Al agregar $\text{AuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ en CD_3CN , a la disolución de **R1b** (en proporción 1:1), se produce un ligero desplazamiento de las señales de los carbonos cuaternarios correspondientes a la interacción entre los $\text{C}=\text{O}$ de la escuaramida con el catión Au^{3+} .

Incluso si se forman complejos muy estables, el cambio de desplazamiento químico inducido de estas señales es difícil de observar, ya que los carbonos cuaternarios no suelen aparecer claramente en los espectros, a menos que la concentración del complejo sea realmente elevada.

2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

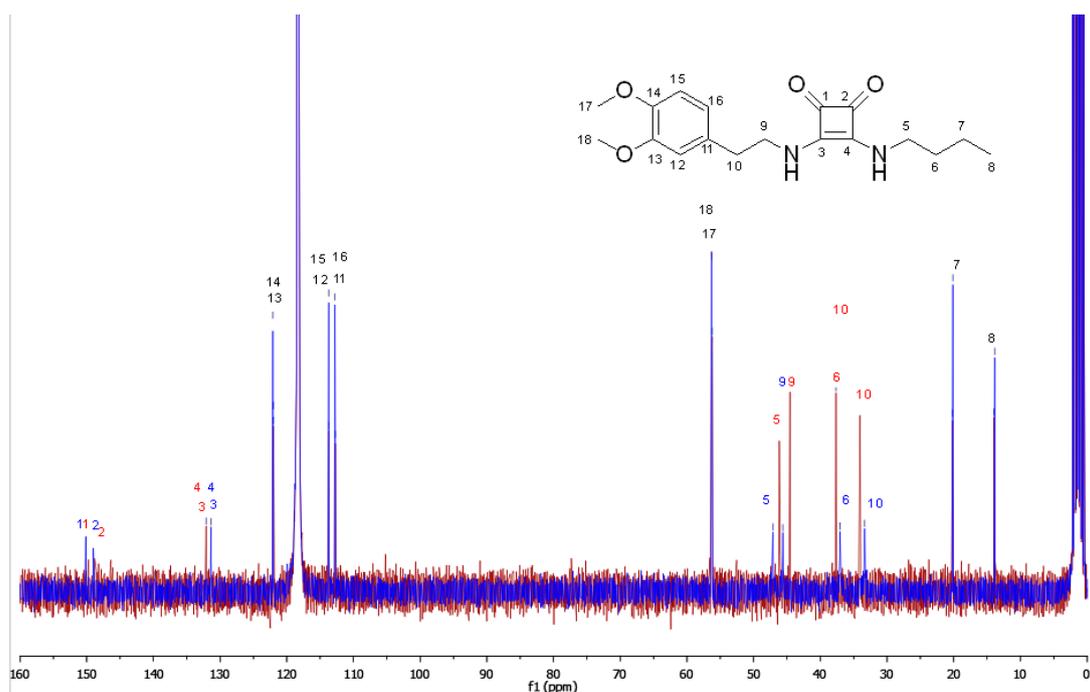


Fig. 2.49. Espectro de ^1H -RMN de la complejación entre **R1b** y Au(III) , DMSO-d_6 .

Donde sí podemos apreciar un desplazamiento, en este caso a campo alto, es en las señales de los carbonos alifáticos (5-6-9-10) próximos a la estructura escuaramida. Este desplazamiento es debido a la deformación del dipolo de la escuaramida al interactuar con el oro a través de los carbonilos. Al interactuar con el catión, se produce una inducción electrónica desde los N-H de las escuaramidas, hacia los carbonilos a través del sistema aromático. Al desplazarse la densidad electrónica de la escuaramida, el desplazamiento de los carbonos más cercanos se ve afectado y es observable en el espectro de ^{13}C -RMN.

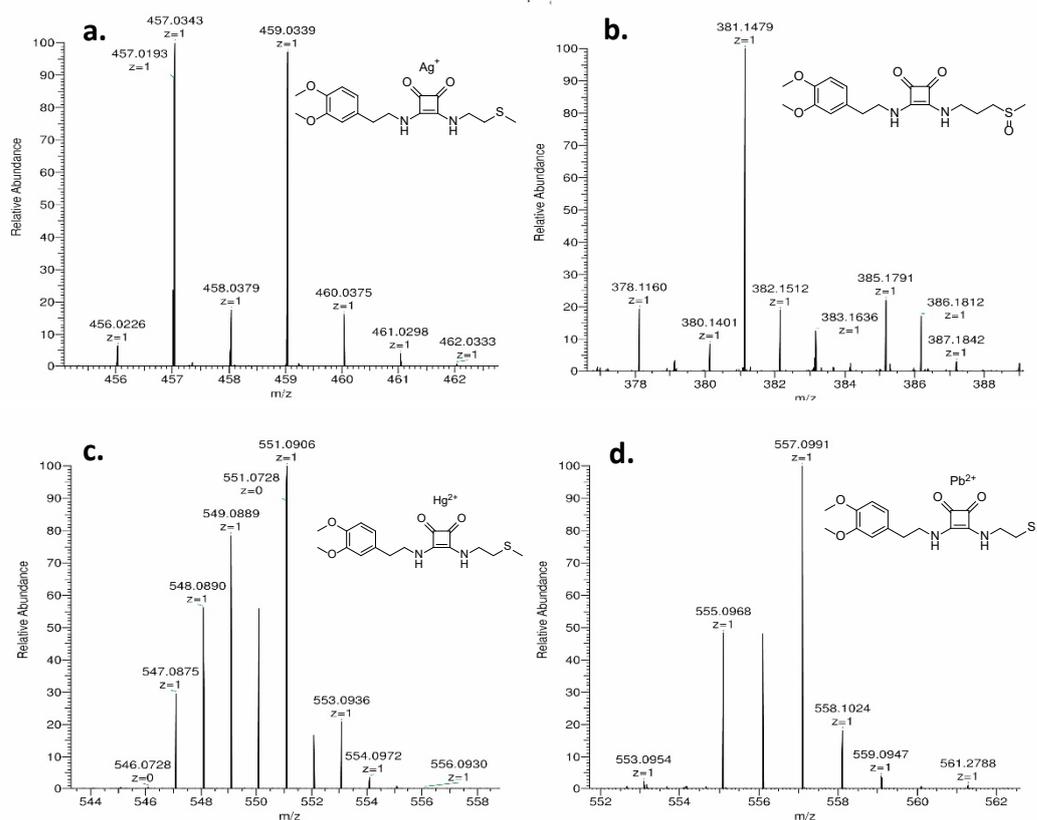
Otra forma de estudiar la formación de complejos de coordinación es mediante el análisis de masas con ionización por electro-espray. Típicamente, al analizar la masa exacta de un compuesto por ESI-Masas, se obtiene una masa con carga positiva (ESI(+)-masas) o una masa con carga negativa (ESI(-)-Masas). Para que la masa se cargue positivamente, el analito de interés se coordina con un protón (H^+), con un catión sodio (Na^+) o con otro elemento positivo que se encuentre disponible en la solución. Si un complejo organometálico es capaz de soportar el proceso de ionización por electro-espray, se podrá relacionar con la formación del complejo en disolución.

En este caso, se diseñaron varios escenarios donde los receptores O-metilados (**RXb**) se ponían en contacto con los diferentes cationes, en acetonitrilo (debido a la baja solubilidad de los receptores en agua). En la **Fig. 2.50** se observan los espectros de masas para los diferentes estudios. En el caso de la plata (**Fig. 2.50a**), se obtuvieron las masas correspondientes a los complejos monocatónicos formados por la estequiometría 1:1 $[\text{Ag}\cdot\text{R2b}]^+$ y estequiometría 1:2 $[\text{Ag}\cdot(\text{R2b})_2]^+$, **Fig. 2.50e**. En los estudios con plomo (**Fig. 2.50d**), se obtuvo la masa exacta de un complejo monocatónico de coordinación 1:1

2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

que durante el proceso de ionización perdió la masa equivalente a un átomo de hidrógeno, $[\text{Pb}\cdot\mathbf{R2b}\text{-H}]^+$. Lo mismo ocurrió en el caso del mercurio (**Fig. 2.50c**), donde se obtuvo una masa exacta del complejo de coordinación monocatiónico con estequiometría 1:1 con la pérdida de una masa equivalente a un átomo de hidrógeno, $[\text{Hg}\cdot\mathbf{R2b}\text{-H}]^+$.

En los experimentos relativos a la determinación de complejos de coordinación entre los derivados O-metilados y el catión Au(III), no se pudo observar la formación de ningún complejo de coordinación. En su lugar, se pudo observar una masa correspondiente a la formación del sulfóxido mediante la oxidación del etil-metil tioéter del receptor **R3b** (**Fig. 2.50b**). Esta oxidación fue causada por el catión áurico. En vistas a estos resultados, se prepararon dos disoluciones independientes de **R2b** y **R3b**, en acetonitrilo. A estas, se les añadió una disolución acuosa de $\text{AuCl}_3\cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Inmediatamente se observó la formación de un precipitado negro, producto de la reacción redox donde el Au^{III} se reduce a Au^0 , mientras los tioéteres se oxidan a sulfóxidos. Esta reacción se observa en disolventes como acetonitrilo o agua, pero no si usamos DMSO, como ocurría en los estudios de ^1H -RMN.



2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

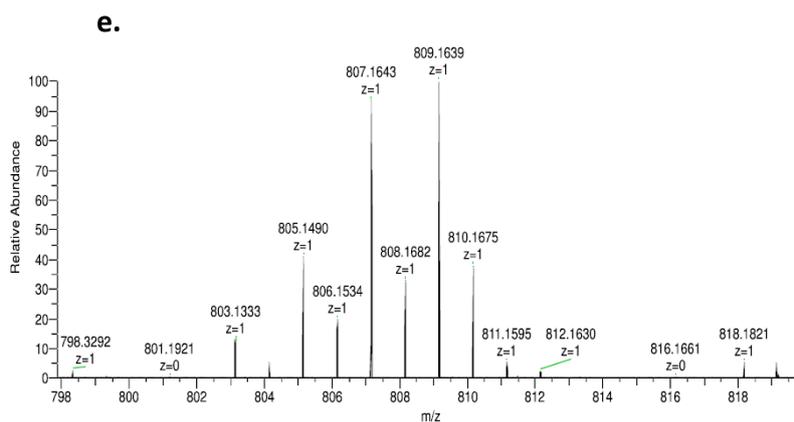


Fig. 2.50. Espectros de ESI-masas de los complejos metal-RXb.

En la **Fig. 2.51** se muestra el progreso de la reacción seguida por $^1\text{H-NMR}$, en acetonitrilo deuterado, entre el escuaramato **MSQ2** y la adición progresiva de diferentes cantidades de ion metálico Au^{3+} .[§] Los resultados obtenidos coinciden con lo esperado: el singlete correspondiente del metilo unido al átomo de azufre (ubicado en 2.1 ppm, señal 1) desaparece a medida que aumenta la cantidad de ion metálico, mientras que aparece una nueva señal en 3.0 ppm (1'), que corresponde al grupo metilo ubicado junto al nuevo grupo sulfóxido. Una situación similar ocurre con la señal del triplete correspondiente al grupo metileno (señal 2), que prácticamente desaparece a medida que aumenta el triplete del CH_2 (señal 2') situado junto al grupo sulfóxido.

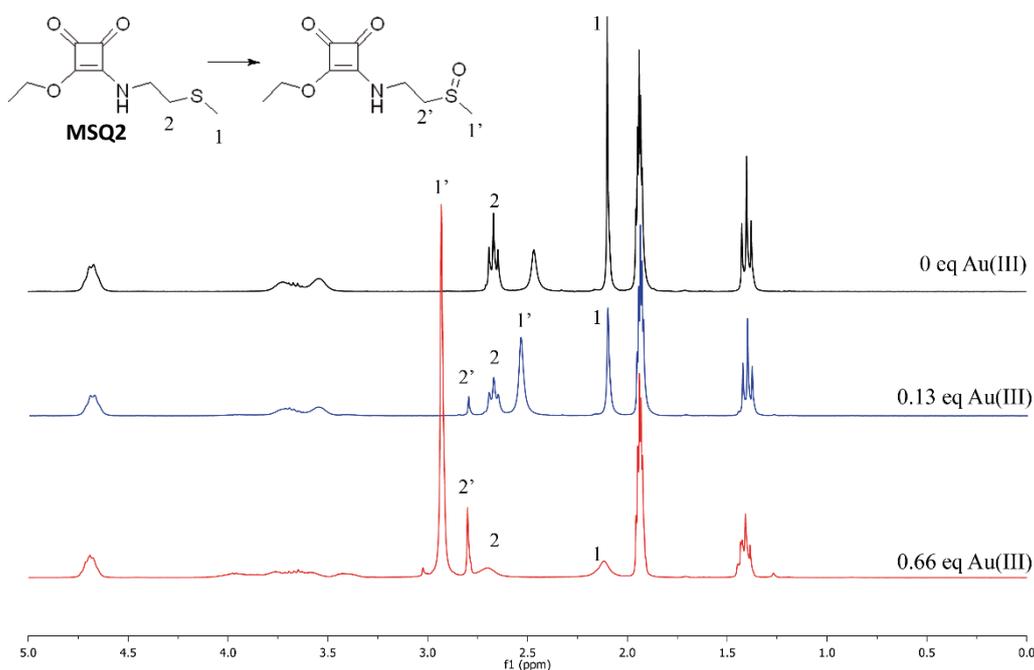


Fig. 2.51. Transformación del grupo tioéter en sulfóxido, seguido por $^1\text{H-RMN}$.

[§] El uso de **MSQ2**, en lugar de la escuaramida, es debido a la mayor solubilidad que presenta en acetonitrilo con respecto a una escuaramida. Además, se tiene en disolución únicamente el grupo tioéter a estudiar.

2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

La formación de nanopartículas de Au^0 es evidente tras el análisis por EDX de las muestras recuperadas de nanopartículas magnéticas que estuvieron en contacto con Au^{3+} en disolución acuosa. En las microfotografías, mostradas en la **Fig. 2.52**, se pueden observar puntos brillantes debido a las deposiciones de oro metálico sobre **NP-R2**. Asimismo, el análisis de la composición de la muestra (**Fig. 2.53**) demuestra claramente la presencia de Au^0 . La resolución de las microfotografías SEM no es clara, ya que para realizar correctamente este análisis se requiere cubrir la muestra con oro, operación totalmente incompatible con el fenómeno que se pretendía observar. Este resultado es muy interesante ya que permite obtener un nuevo material híbrido de **MNP** recubierto de oro *in situ*, sin el uso de un reductor externo, por ejemplo, borohidruro de sodio¹⁴⁸.

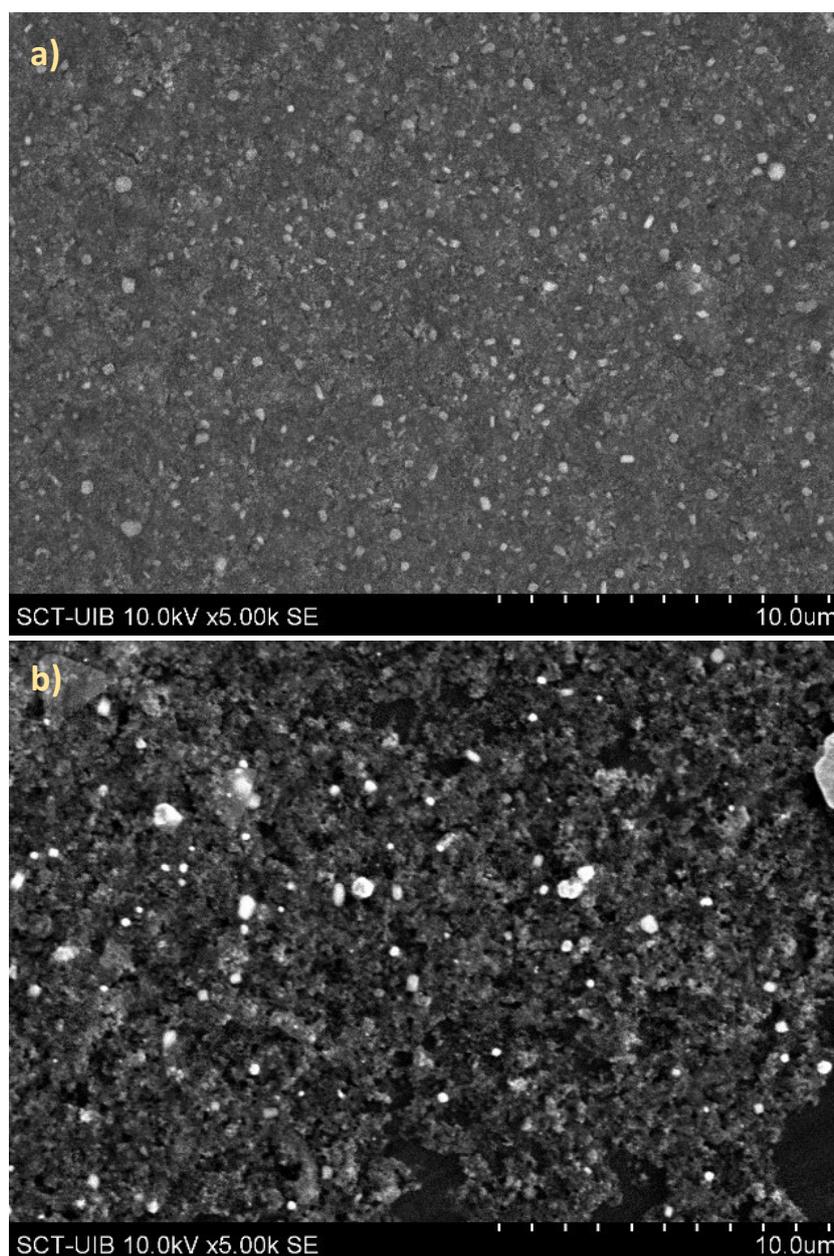


Fig. 2.52. Micrografías SEM de las nanopartículas **NP-R2** antes (a) y después (b) de estar en contacto con una disolución de Au^{3+} .

2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

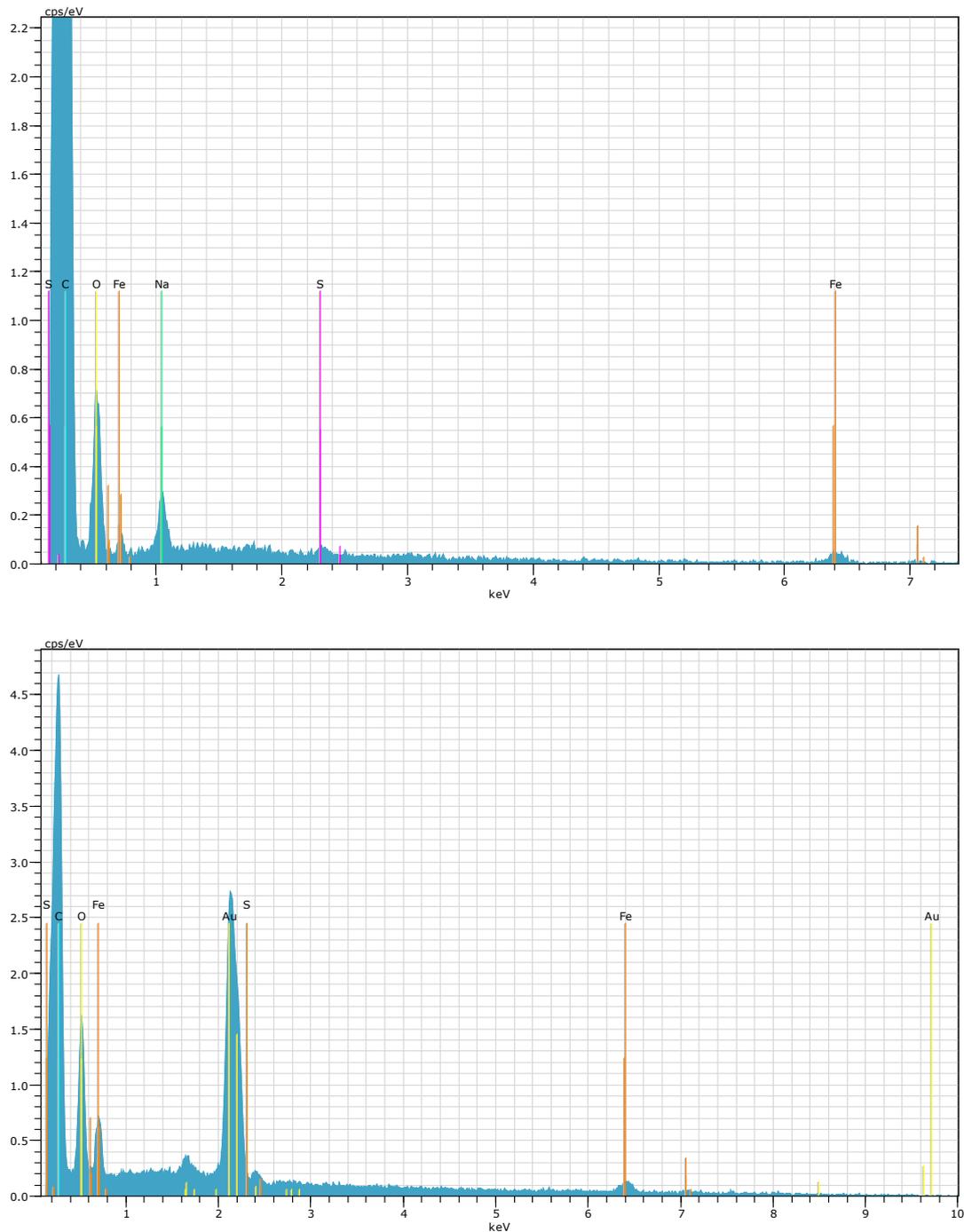


Fig. 2.53. Análisis EDX de las nanopartículas antes (arriba) y después (abajo) de estar en contacto con Au^{3+} .

2.3.6 Estudio de captura de Au (III) mediante la aplicación de nanopartículas híbridas

El oro es un metal noble, de alto valor tecnológico y económico. Sus características como conductor hacen que el uso de este metal en aparatos electrónicos sea muy elevado. Al usar como material de construcción, forma parte de los denominados *e-wastes*, o desechos electrónicos, y, por lo tanto, recuperar este material genera mucho interés.

2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

En este capítulo se ha tratado de capturar oro en disolución a través de la interacción del catión Au(III) con los nanomateriales híbridos sintetizados. Además, al sintetizarse un nuevo receptor **R3a**, también se estudió si había cambios significativos en el reconocimiento de cationes metálicos de interés ecológico como el Hg²⁺ y el Pb²⁺, así como otro catión metálico de interés económico como el Ag⁺.

Para determinar la capacidad de retención de los nanomateriales, sobre el metal/metales de interés, se pusieron en contacto una cantidad conocida de nanopartículas en forma de suspensión con disoluciones de los cationes correspondientes: Au³⁺, Ag⁺, Hg²⁺ y Pb²⁺. Las disoluciones comerciales tenían un pH ácido ya que estaban estabilizadas con ácido nítrico, en el caso de Ag⁺, Hg²⁺ y Pb²⁺, y con ácido clorhídrico para el Au³⁺. Al realizar diluciones con agua mili-Q, el pH se mantuvo ácido. El estudio de captura de cada catión metálico se llevó a cabo de forma separada. Como blanco se estudió la retención de estos cationes sobre las **MNP**, sin funcionalizar.

Las nanopartículas y los analitos estuvieron en contacto durante dos horas para todos los análisis. Seguidamente, las nanopartículas se decantaron con ayuda de un imán y, en algunos casos, fueron filtradas con un filtro de PVDF de 0.2 micras. El sobrenadante de las decantaciones/filtraciones se diluyó diez veces en ácido nítrico al 2% y se determinó la concentración de catión restante en las disoluciones utilizando un plasma de acoplamiento inductivo con un detector óptico (ICP-OES).

Previo a cada análisis, se hizo una recta desde 0 hasta 1000 ppb para cada catión. Las rectas se pueden observar en la parte experimental de este capítulo. El proceso de captura de cada nanopartícula se realizó por triplicado y el instrumento, a la vez, realizaba 3 lecturas diferentes de cada análisis.

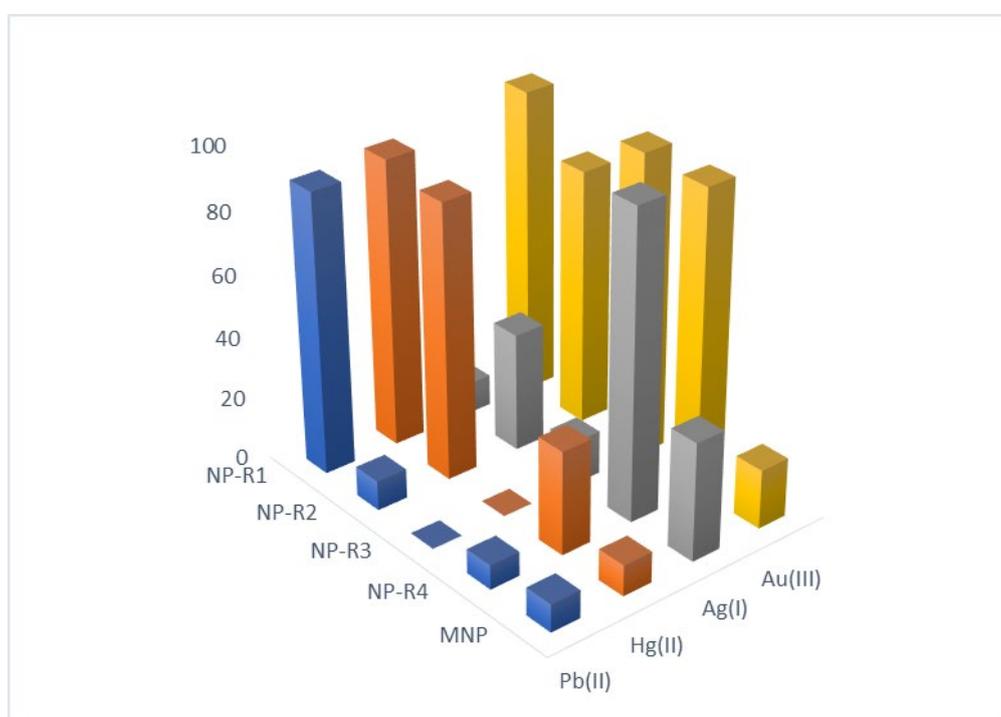
En la **Fig. 2.54** y **Fig. 2.55**, se presentan los valores de porcentaje de captura de los diferentes cationes metálicos frente a los diferentes nanomateriales, en solución acuosa. Los porcentajes de retención representan la cantidad de analito eliminado de la solución por la nanopartícula híbrida, lo que proporciona una buena evaluación del grado de unión/absorción relativa entre el material híbrido y los diversos analitos diana. Como era de esperar, las **MNP** no retienen grandes cantidades de ningún catión metálico, exceptuando una captura del 38% de Ag. **NP-R1** Retiene casi por completo Pb y Hg, coincidiendo con los valores descritos previamente. Además, esta misma nanopartícula, retiene Au(III) casi al 100%. En el caso de **NP-R2**, como se describió en el TFM, el receptor **R2a**, reconoce Hg²⁺ y Au³⁺ en disolución, con valores de retención por encima del 80% para ambos cationes. Para el nuevo receptor **NP-R3**, no se determinaron valores significativos de retención con los cationes de metales pesados, pero sí se obtuvo una gran retención de oro del 97%. Para el **NP-R4**, se obtuvieron valores de retención muy significativos del 99% en el caso de la plata y del 96% en el caso del oro.

2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

	Pb^{2+}	Hg^{2+}	Ag^+	Au^{3+}
NP-R1	90%	92%	10%	98%
NP-R2	9%	88%	38%	82%
NP-R3	0%	0%	14%	97%
NP-R4	8%	33%	99%	96%
MNP	9%	10%	38%	19%

Fig. 2.54. Valores de captura de los diferentes cationes metálicos frente a los nanomateriales híbridos estudiados.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos durante los experimentos en disolución, los buenos porcentajes de retención observados entre los receptores híbridos que tienen grupos azufre y el ion metálico Au^{3+} , se supone que se debe a la reducción de Au^{3+} a Au^0 .



	$Pb(II)$	$Hg(II)$	$Ag(I)$	$Au(III)$
NP-R1	90%	92%	10%	98%
NP-R2	9%	88%	38%	82%
NP-R3	0%	0%	14%	97%
NP-R4	8%	33%	99%	96%
MNP	9%	10%	38%	19%

Fig. 2.55. Valores de porcentaje de retención de los diferentes cationes sobre las diferentes nanopartículas, en agua.

Para comparar cuantitativamente la interacción entre los diferentes modelos de materiales híbridos y los iones metálicos propuestos, se calculó la constante de distribución K_d , expresada según la ecuación 3.¹⁴⁹

2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

$$K_d = \frac{C_0 - C_f}{C_f} \times \frac{V}{M} \quad (\text{Eq. 3})$$

El valor de K_d representa el coeficiente de reparto ponderado del analito entre la fase líquida (sobrenadante) y la sólida (adsorbente), donde C_0 es la concentración inicial del analito, C_f es la concentración del analito que permanece en solución después de la extracción con **NP-RX** o **MNP**, V es el volumen de solución utilizado para el experimento de extracción, en ml, y M es la masa de nanopartículas utilizadas en los experimentos, en gramos. Los valores obtenidos para los materiales híbridos, mostrados en la **Fig. 2.56**, son siempre mayores que los correspondientes a las nanopartículas no funcionalizadas de **MNP**, demostrando así la eficiencia de la funcionalización del material híbrido. Se consideran valores de K_d superiores a $10^3 \text{ mL}\cdot\text{g}^{-1}$ muy buenos y los que superan los $10^4 \text{ mL}\cdot\text{g}^{-1}$ se consideran sobresalientes.¹⁴⁹

	Au^{3+}	Ag^+	Pb^{2+}	Hg^{2+}
NP-R1	1.57×10^6	4.70×10^3	1.28×10^5	1.86×10^5
NP-R2	2.15×10^5	3.03×10^4	5.16×10^3	3.75×10^5
NP-R3	1.32×10^6	5.78×10^3	4.86×10^3	1.69×10^3
NP-R4	8.97×10^5	6.95×10^5	7.70×10^2	5.27×10^3
MNP	3.58×10^3	1.55×10^3	2.56×10^2	1.69×10^3

Fig. 2.56. Valores calculados para los coeficientes de distribución K_d ($\text{mL}\cdot\text{g}^{-1}$)

De los resultados anteriores, se establece que el modelo descrito en los trabajos que precedieron este capítulo,¹¹⁸ utilizando el nanomaterial híbrido **NP-R1**, se mantienen unos valores altos de K_d con los iones metálicos Pb^{2+} y Hg^{2+} , independientemente de la morfología y método de preparación de las nanopartículas magnéticas de hierro. Adicionalmente y por primera vez, se observa una fuerte interacción del material híbrido **NP-R1** con el ion Au^{3+} . Basándonos en los estudios en disolución, suponemos que esta asociación ocurre por coordinación del ion metálico Au^{3+} a los grupos carbonilo de la unidad escuaramida, similar a la observada con los iones Hg^{2+} y Pb^{2+} . La fortaleza de unión metal-ligando se basa principalmente en interacciones electrostáticas catión-dipolo. La constante de distribución con valor de $1.57 \times 10^6 \text{ mL}\cdot\text{g}^{-1}$ sugiere que este material híbrido es una alternativa eficaz para la eliminación y posterior recuperación de oro de una solución acuosa mediante filtración magnética. Sin haber hallado información publicada previamente, se puede asumir que esta es la primera vez que conoce la capacidad de las escuaramidas para coordinarse con el ion metálico Au^{3+} .

Sin embargo, el ion metálico Ag^+ muestra valores de coordinación pobres con el nanomaterial híbrido **NP-R1**, solo $4.70 \times 10^3 \text{ mL}\cdot\text{g}^{-1}$, un valor comparable al obtenido con las nanopartículas **MNP**.

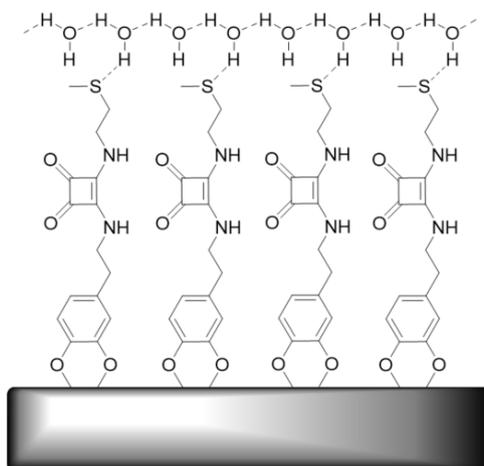
2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

Los coeficientes de distribución entre el catión Au^{3+} y los nanomateriales híbridos **NP-R2-4**, con valores entre 10^5 y $10^6 \text{ mL}\cdot\text{g}^{-1}$, indica la gran capacidad retentiva que poseen estos materiales con derivados de azufre. Atendiendo a los resultados obtenidos en las pruebas en disolución y a los estudios de SEM y EDX, esta alta retención no se debe a la coordinación entre los materiales híbridos con el ion Au^{3+} , sino a la reducción Au^0 mediante la consecuente oxidación del azufre, que contienen los grupos funcionales de las escuaramidas, a sulfóxido. Las nanopartículas de Au^0 que se obtienen mediante la reacción redox, se depositan sobre la superficie de las nanopartículas en forma de **NP@Au** y se separan por filtración antes de medir el sobrenadante por ICP-OES.

A excepción del **NP-R2**, los materiales híbridos funcionalizados con derivados del azufre, es decir, **NP-R3 y NP-R4**, muestran una coordinación relativamente pobre con los iones Pb^{2+} y Hg^{2+} , con valores de K_d similares a los de las nanopartículas no funcionalizadas. Este hecho puede deberse a la hidrofilia del grupo SMe presente en el recubrimiento de la nanopartícula. En solución acuosa, se forman enlaces de hidrógeno entre el grupo tioéter y las moléculas de agua (**Fig. 2.57**). Estas interacciones generarían una "capa" uniforme que cubriría los residuos orgánicos y, por lo tanto, toda la nanopartícula. Dado que el ion Pb^{2+} no interactúa con el grupo azufre, como se ha observado por $^1\text{H-RMN}$, este catión metálico tendría dificultades para traspasar la capa y alcanzar los carbonilos de la estructura, disminuyendo así el fenómeno de reconocimiento supramolecular. El hecho de que la distribución y el anclaje de los receptores orgánicos sobre la nanopartícula no sea un proceso uniforme, permitiría que parte del ion Pb^{2+} se coordine a la nanopartícula de hierro por las zonas que no han sido recubiertas.

En el caso del ion Hg^{2+} , que sí interactuaría con el grupo azufre, de forma débil, podría "atravesar" la capa únicamente cuando las cadenas alifáticas tengan un tamaño reducido (**NP-R2**) y no cuando la cadena sea más larga, **NP-R3 y NP-R4**.

La nanopartícula híbrida **NP-R1** es un caso especial: el resto butilo unido a la escuaramida es un grupo hidrofóbico y, en solución acuosa, permitirá el acceso de todos los iones metálicos a los grupos carbonilo hidrofílicos de las unidades de escuaramida.



2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

Fig. 2.57. Representación esquemática de la interacción en superficie de **NP-R1** con moléculas de agua.

Finalmente, se ha obtenido una fuerte interacción entre **NP-R4** y el catión Ag^+ , con un valor de K_d de $6.95 \times 10^5 \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1}$. En los experimentos de $^1\text{H-NMR}$ se confirma que el ion Ag^+ interactúa con el grupo azufre de los receptores **R2b** y **R3b**, a su vez, los experimentos de ESI-masas nos muestran la existencia del complejo 1:1 $[\text{Ag} \cdot \text{R2b}]^+$, que explicaría los valores de la constante de distribución para **NP-R2** y **NP-R3**. Del mismo modo, los resultados obtenidos por ESI también demuestran la existencia de un pico iónico correspondiente a un complejo 1:2 para $[\text{Ag} \cdot (\text{R2b})_2]^+$. Este resultado se puede deber a que **NP-R4** tiene un grupo disulfuro, lo que favorece la interacción del residuo orgánico con el ion metálico, aumentando así su capacidad de retención. Este escenario de interacción se muestra en la **Fig. 2.58**, es compatible con el modelo descrito en la **Fig. 2.43**, en el que la bis-escuaramida con el grupo disulfuro se dobla y se ancla en la misma nanopartícula, creando un macrociclo que dejaría a los dos átomos de azufre expuestos para interactuar con los iones Ag^+ .

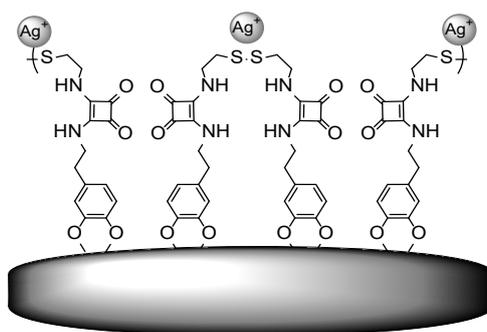


Fig. 2.58. Modelo de interacción entre **NP-R4** y los cationes Ag^+ .

2.4 Conclusions

- Described and new nanomaterials have been synthesized and characterized with considerable yield, based on the functionalization of magnetite magnetic nanoparticles with squaramate and bis-squaramate receptors, using dopamine catechol as a linker between the inorganic structure and the organic molecule.
- The different processes that occur in solution between the O-methylated receptors and the study metals have been studied. Verifying the formation of different coordination complexes by means of ESI-masses and observing the displacement of signals both in $^1\text{H-NMR}$ and in $^{13}\text{C-NMR}$.
- A previously non-describe recognition of Au(III) using squaramide derivatives and the ability to coat with metallic gold the hybrid nanoparticles formed by squaramate sulphur derivatives without the use of external agents, by means of an oxidation-reduction reaction between the Au(III) cation and the thioether groups of the organic structures, has been demonstrated.
- The ability of the carbonyl group of squaramides to operate as a receptor for metallic cations of different charge, through the formation of coordination complexes with dipole-cation electrostatic forces, has been determined through various techniques.

2.4.1 Future Perspectives.

Observing the great variety of results obtained in this chapter, one of the future perspectives to be considered would be the use of specific filters for the retention of the different heavy metal cations, designing in situ purification systems and other larger ones that decontaminate water sources.

On the other hand, gold-coated nanoparticles could be used not only for the recovery of metallic gold, but also as reaction catalysts. The advantages of using gold-coated nanoparticles over metallic gold catalysts are mainly the large specific surface of the nanoparticles and their recovery using an external magnetic field.

2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

2.5 Experimental

2.5.1 Materials and instruments

Reactions were carried out in oven-dried glassware under an atmosphere of argon, unless otherwise indicated. All commercially available reagents: diethyl squarate, dopamine hydrochloride, cystamine, 2-(methylthio)ethylamine and 3-(methylthio)propylamine were supplied by Sigma Aldrich. All the solvents were purchased from Scharlau and Fisher Chemicals. Acros Organics supplied $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ and FeCl_3 anhydride. All the sodium salts carbonate and dithionite were purchased from Panreac. High purity water was generated by Milli-Q apparatus (Millipore).

^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Bruker Avance Spectrometer at 300 MHz at 23 °C. Chemical shifts are reported as parts per million (δ , ppm) referenced to the residual protium signal of deuterated solvents. Spectral features are tabulated in the following order: chemical shift (δ , ppm); multiplicity (s-singlet, d-doublet, t-triplet, m-multiplet and br-broad); number of protons. Electrospray mass spectra (HRMS-ESI) were recorded with a Micromass, Autospec3000 spectrometer provided with an electrospray module. Infrared (IR) were obtained on a Bruker Tensor 27 instrument in the solid state, using a pellet of KBr as sample holder. Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry (ICP-OES) assays were performed in a Perkin Elmer Optima 5300 DV instrument.

2.5.2 Quantification of residual metal concentration using ICP-OES

The quantification of the retention capacity for every nanomaterial was studied separately, one by one. In an acid solution (HNO_3 2%) of every metal in a concentration of 1000 ppb. ICP-OES is calibrated just before every measurement, between concentrations from 0 to 1000 ppb. **MNP** were sonicated for 10-20 minutes to afford a good dispersion.

In a 12 ml Falcon tube, 10 ml of a metal solution (1000 ppb) were introduced followed by 0.5 mL of a suspension, in milli-Q water, of functionalized magnetic nanoparticles. The quantity of functionalized **MNP** depends on the concentration of the suspension, which was previously calculated. This mixture was stirred for 2.5 hours. After this time, the suspension was magnetically decanted, and the supernatant was filtered with a 0.45 micrometric filter, to ensure that no nanoparticle enters the instrument. Using the values obtained in these experiments, K_d was calculated using the Equation 2.

2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

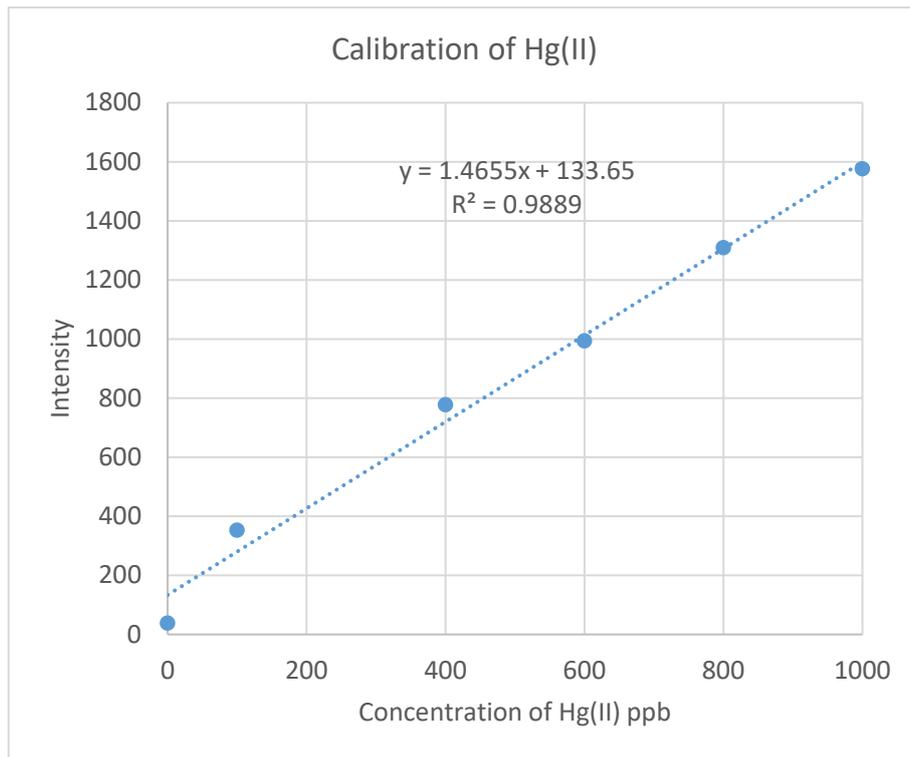


Fig. 2.57. Calibration of Hg(II) concentration in ICP-OES

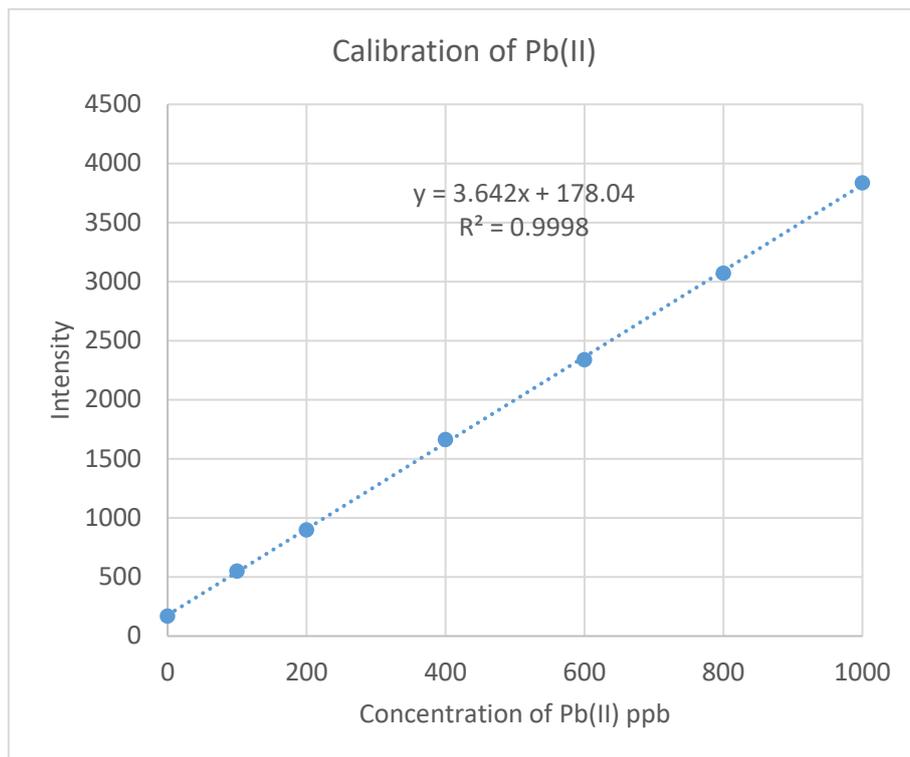


Fig. 2.58. Calibration of Pd(II) concentration in ICP-OES

2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

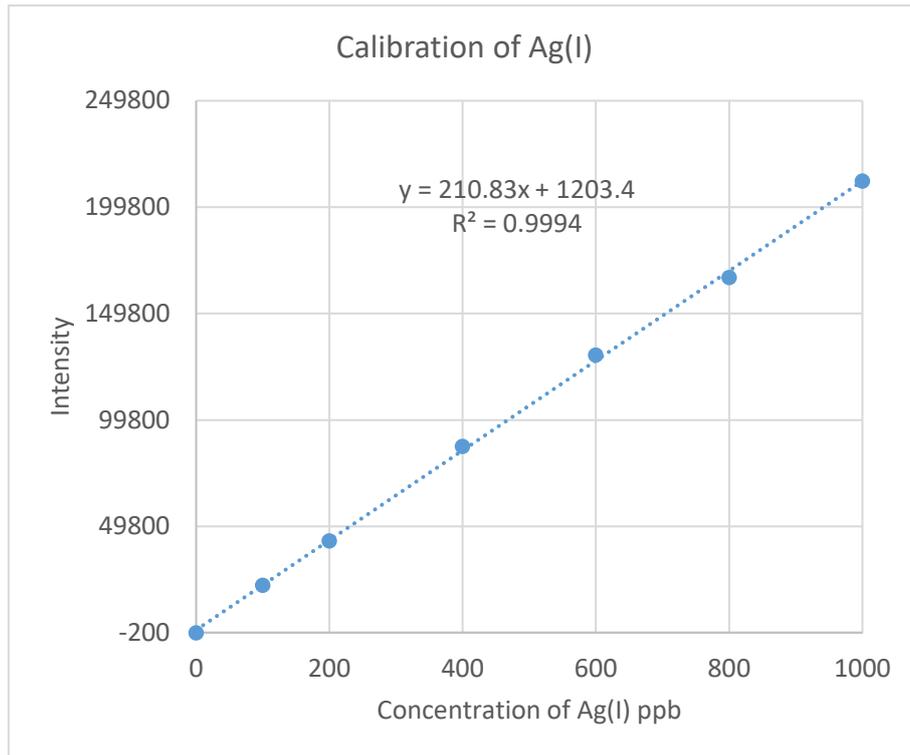


Fig. 2.59. Calibration of Ag(I) concentration in ICP-OES

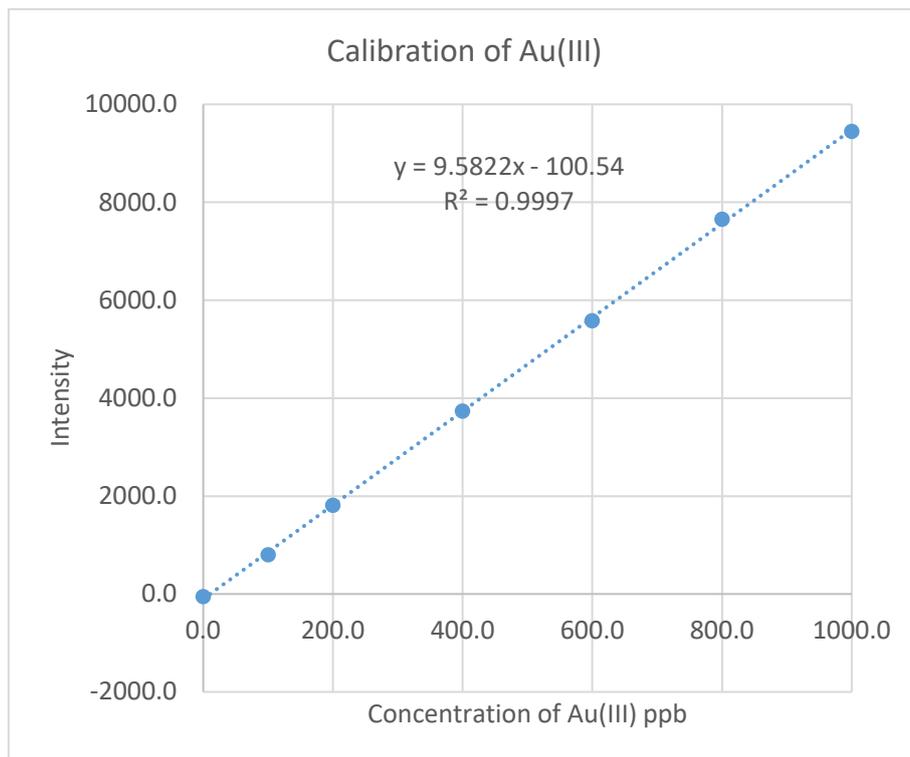


Fig. 2.60. Calibration of Au(III) concentration in ICP-OES

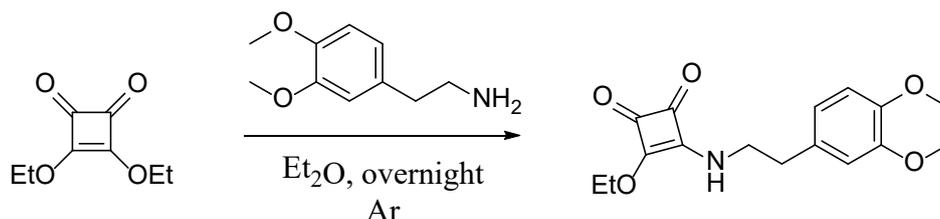
2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

2.5.3 Synthesis of MSQ1, R1a, R1b

These three molecules, previously synthesized by López *et al.* were exactly reproduced during the elaboration of this work.¹¹⁸

2.5.4 Synthesis of MSQD

3-((3,4-dimethoxyphenethyl)amino)-4-ethoxycyclobut-3-ene-1,2-dione

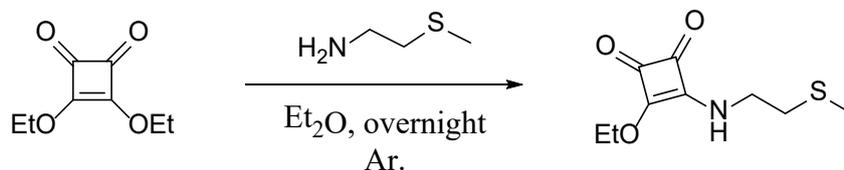


A solution of 2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethan-1-amine (1 g, 5.5 mmol) in diethyl ether (20 ml) was added dropwise to a stirred solution of diethyl squarate (1.12 g, 6.6 mmol) in diethyl ether (20 ml). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature in an atmosphere of argon. After this period, a white precipitate appears. The solvent was decanted, and the white product was cleaned with diethyl ether (3 x 10 ml) and finally dried under vacuum to obtain the desired product. (1.412 mg, 80%).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) 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-NMR** (DMSO-*d*₆) 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 **MS**: (HRMS-ESI(+)) *m/z* calculated for C₁₆H₁₉NO₅ [M+Na⁺]: 328.1155; found: 328.115.

2.5.5 Synthesis of MSQ2

3-ethoxy-4-((2-(methylthio)ethyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione



A solution of 2-(methylthio)ethan-1-amine (200 mg, 2.19 mmol) in diethyl ether (20 ml) was added dropwise to a stirred solution of **SQ** (400 mg, 2.35 mmol) in diethyl ether (20 ml). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature in an atmosphere of argon. After this period, a white precipitate appears. The solvent was decanted, and

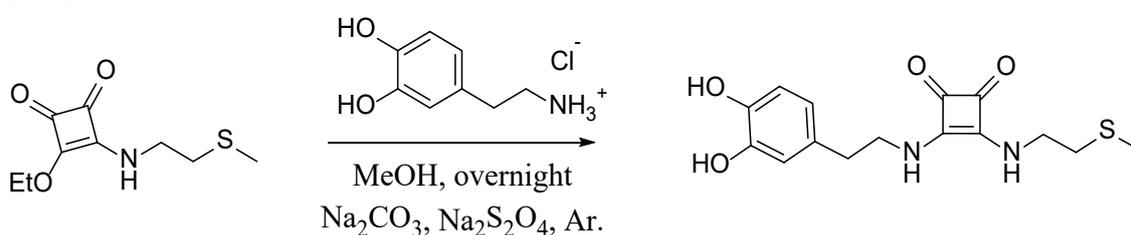
2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

the white product was cleaned with diethyl ether (3 x 20 ml) and finally dried under vacuum to obtain de desired product. (324 mg, 70%).

¹H-NMR (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-NMR** (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 **MS**: (HRMS-ESI(+)) m/z calculated for C₉H₁₃NO₃S [M+Na⁺]: 238.0508; found 238.0500 and for [2·M+Na⁺]: 453.1124; found: 453.1124.

2.5.6 Synthesis of R2a

3-((3,4-dihydroxyphenethyl)amino)-4-((2-(methylthio)ethyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione



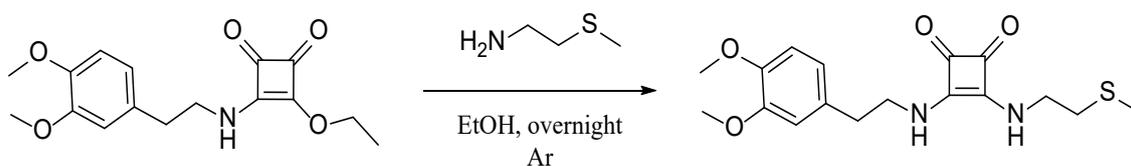
A solution of 3-ethoxy-4-((2-(methylthio)ethyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (61 mg, 0.28 mmol) in methanol (15 ml) was added dropwise to a stirred solution of dopamine hydrochloride (70 mg, 0.37 mmol), Na₂CO₃ (30 mg) and Na₂S₂O₄ (15 mg) in methanol (15 ml) basified to pH=8 with NaOH (1M). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature in an atmosphere of argon and light protected with Al foil. After this period, a white precipitate appears, the solution was acidified with HCl (1M). The solvent was removed under vacuum and the white product was cleaned with water (3x10 ml) cold methanol (3 x 10 ml) and diethyl ether (3 x 5 ml) finally dried under vacuum to obtain de desired product. (51 mg, 55%).

¹H-NMR (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-NMR** (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; 606 cm⁻¹ **MS**: (HRMS-ESI(+)) m/z calculated for C₁₅H₁₈N₂O₄S [M+Na⁺]: 345.0879; found: 345.0879.

2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

2.5.7 Synthesis of R2b

3-((3,4-dimethoxyphenethyl)amino)-4-((2-(methylthio)ethyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione

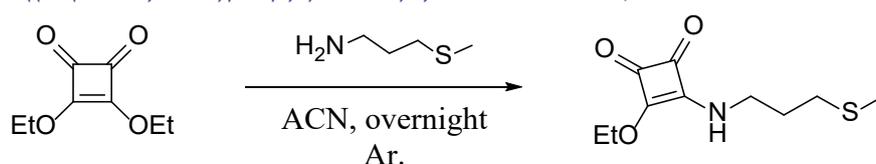


A solution of 2-(methylthio)ethan-1-amine (100 mg, 1.1 mmol) in ethanol (5 ml) was added dropwise to a stirred solution of 3-((3,4-dimethoxyphenethyl)amino)-4-ethoxycyclobut-3-ene-1,2-dione (**MSQDb**) (341 mg, 1.12 mmol) in ethanol (25 ml). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature in an atmosphere of argon. After this period, a white precipitate appears, the solution was cold to increase the quantity of product. The solvent was filtered, and the white product was cleaned with cold ethanol (3 x 10 ml) and finally dried under vacuum to obtain the desired product. (282 mg, 75%).

¹H-NMR (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, the signals of the -CH₂- adjacent to the squaramidic group appear overlapping by the methoxy groups signals of the structure, within the interval from 4 to 3.5 ppm. ¹³C-NMR (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 MS: (HRMS-ESI(+)) m/z calculated for C₁₇H₂₂N₂O₄S [M+Na⁺]: 373.1193; found: 373.1193.

2.5.8 Synthesis of MSQ3

3-ethoxy-4-((2-(methylthio)propyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione



A solution of 2-(methylthio)propan-1-amine (175 mg, 1.66 mmol) in acetonitrile (10 ml) was added dropwise to a stirred solution of **SQ** (289 mg, 1.69 mmol) in acetonitrile (10 ml). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature in an atmosphere of argon. After this period, the solvent was evaporated, and the oil residue was dissolved in diethyl ether and left to cool overnight in the fridge. The desired product was obtained as a yellowish solid (302 mg, 79%).

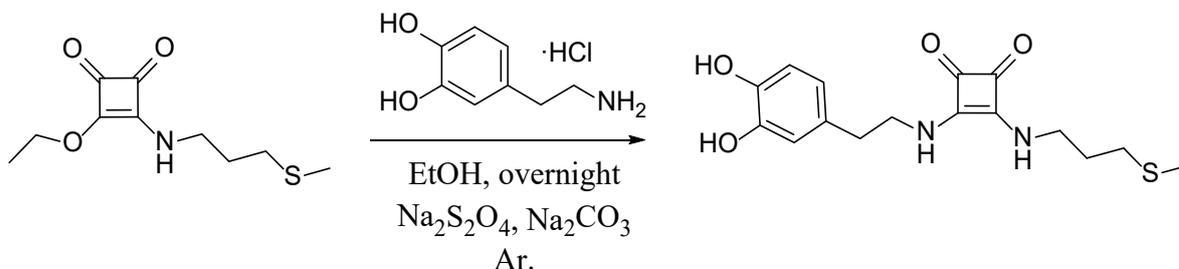
¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.79 (br, NH); 8.60 (br, NH); 4.65 (q, 2H); 3.55 (q, 1H); 3.37 (q, 1H); 2.45 (s, 2H); 2.04 (s, 3H); 1.77 (m, 2H); 1.37 (t, 3H) ppm. ¹³C-NMR (DMSO-d₆) 189.25; 182.18; 176.80; 172.46; 68.76; 42.79; 30.04; 29.73; 29.21; 15.62; 14.51 ppm. IR(KBr): 3452; 3201; 2918; 2286; 2097; 1802; 1705; 1598; 1504; 1433; 1386; 1360; 1310; 1278;

2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

1237; 1209; 1186; 1150; 1105; 1050; 1009; 991; 951; 872; 830; 816; 763; 698; 649; 618; 606; 407 cm^{-1} **MS:** (HRMS-ESI(+)) m/z calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 252.0665; found 252.0657 and for [$2\cdot\text{M}+\text{Na}^+$]: 481.1437; found: 481.1439.

2.5.9 Synthesis of R3a

3-((3,4-dihydroxyphenethyl)amino)-4-((2-(methylthio)propyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione

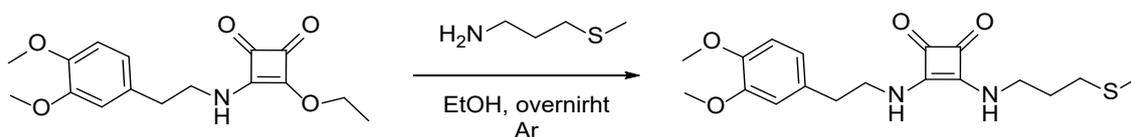


A solution of 3-ethoxy-4-((2-(methylthio)propyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (300 mg, 1.3 mmol) in methanol (20 ml) was added dropwise to a stirred solution of dopamine hydrochloride (300 mg, 1.58 mmol), Na_2CO_3 (120 mg) and $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (60 mg) in methanol (20 ml) basified to $\text{pH}=8$ with NaOH (1M). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature in an atmosphere of argon and light protected with Al foil. After this period, a white precipitate appears, the solution was acidified with HCl (1M). The solvent was removed under vacuum and the white product was cleaned with water (3 x 10 ml) cold methanol (3 x 10 ml) and diethyl ether (3 x 5 ml) finally dried under vacuum to obtain the desired product. (51 mg, 55%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) 8.77 (s, OH); 8.69 (s, OH); 7.39 (br, NH); 6.64 (d, 1H); 6.60 (s, 1H); 6.45 (d, 1H); 3.64 (ds, 2H); 3.55 (ds, 2H); 2.66 (t, 2H); 2.04 (s, 3H); 1.77 (t, 2H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (DMSO-d_6) 182.44; 167.76; 145.62; 144.18; 128.86; 119.05; 116.03; 115.38; 44.93; 42.18; 36.50; 30.09; 29.99; 14.54 ppm. **IR(KBr):** 3170; 2955; 1799; 1649; 1582; 1486; 1433; 1354; 1279; 1199; 1150; 1113; 1069; 1025; 952; 869; 815; 755; 633; 613 cm^{-1} **MS:** (HRMS-ESI(+)) m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 337.1217; found: 337.1215.

2.5.10 Synthesis of R3b

3-((3,4-dimethoxyphenethyl)amino)-4-((2-(methylthio)propyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione



A solution of 2-(methylthio)propan-1-amine (30 mg, 0.28 mmol) in ethanol (5 ml) was added dropwise to a stirred solution of 3-((3,4-dimethoxyphenethyl)amino)-4-ethoxycyclobut-3-ene-1,2-dione (70 mg, 0.23 mmol) in ethanol (20 ml). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature in an atmosphere of argon. After this period, a white precipitate appears, the solution was cold to increase the quantity of product. The solvent was filtered, and the white product was cleaned with cold

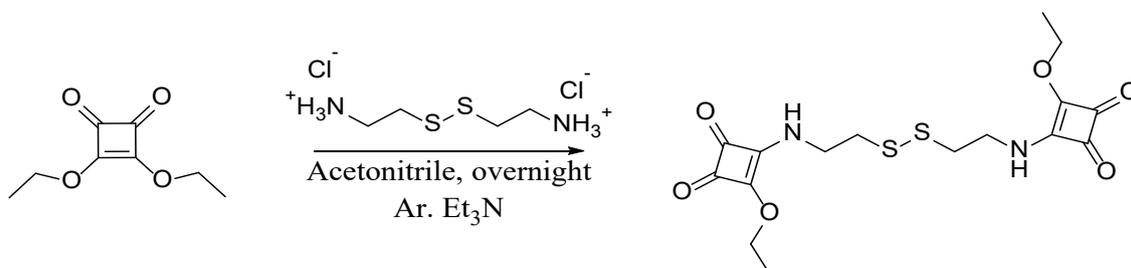
2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

ethanol (3 x 10 ml) and finally dried under vacuum to obtain the desired product. (61 mg, 73%).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) 7.48 (br, NH); 6.87 (d, 1H); 6.83 (s, 1H); 6.73 (d, 1H); 3.73 (s, 3H); 3.71 (s, 3H); 2.76 (t, 2H); 2.46 (d, 2H); 2.04 (s, 3H); 1.78 (m, 2H) ppm, the signals of the -CH₂- adjacent to the squaramidic group appear overlapping by the methoxy groups signals of the structure, within the interval from 4 to 3.5 ppm. **¹³C-NMR** (DMSO-*d*₆) 182.45; 167.80; 148.63; 147.37; 130.88; 120.71; 112.67; 111.87; 55.51; 55.35; 44.67.; 42.18; 36.50; 30.10; 29.98; 14.54 ppm. **IR(KBr)**: 3453; 3165; 2949; 2839; 2197; 1799; 1645; 1574; 1518; 1431; 1358; 1292; 1264; 1235; 1154; 1141; 1026; 934; 856; 807; 764; 743; 634; 600; 461 cm⁻¹ **MS**: (HRMS-ESI(+)) *m/z* calculated for C₁₈H₂₄N₂O₄S [M+Na⁺]: 387.1349; found: 387.1349.

2.5.11 Synthesis of MSQ4

4,4'-((disulfanediy)bis(ethane-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(3-ethoxycyclobut-3-ene-1,2-dione)



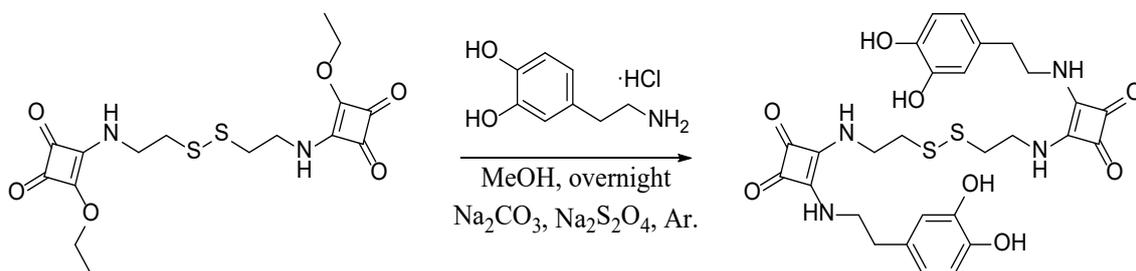
In a first step, cystamine hydrochloride (1 g, 4.43 mmol) was dissolved in 40 ml of acetonitrile and mixed up with 2.5 ml (4 eq.) of triethylamine for two hours. In a second step, a solution of **SQ** (1.6 g, 9.4 mmol, 2.1 eq.) in 10 ml of acetonitrile was added to the initial solution. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature in an atmosphere of argon. The solvent was removed in vacuum and the residue was dissolved in dichloromethane. The solution was cleaned with HCl (1M, 2 x 10 ml). The organic solvent was removed under vacuum and the product was precipitated with dichloromethane and pentane. The solid was filtered and dried with diethyl ether (2 x 10 ml) to get the desired product (1.78 g, 51%).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) 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-NMR** (DMSO-*d*₆) 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 **MS**: (HRMS-ESI(+)) *m/z* (%) calculated for C₁₆H₂₀N₂O₆S₂ [M+Na⁺]: 423.0655; found: 423.0656.

2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

2.5.12 Synthesis of R4a

4,4'-((disulfanediylobis(ethane-2,1-diyl))bis(azanediylobis(3-((3,4-dihydroxyphenethyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione))

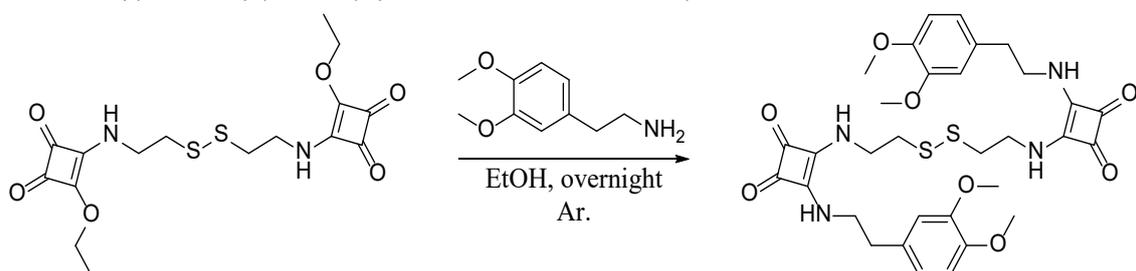


A solution of 4,4'-((disulfanediylobis(ethane-2,1-diyl))bis(azanediylobis(3-((3,4-dimethoxyphenethyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione) (400 mg, 1 mmol) in methanol (25 ml) was added dropwise to a stirred solution of dopamine hydrochloride (400 mg, 2.11 mmol), Na₂CO₃ (200 mg) and Na₂S₂O₄ (400 mg) in methanol (25 ml) basified to pH=8 with NaOH (1M). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature in an atmosphere of argon and light protected with Al foil. The solvent was removed under vacuum and the white product was cleaned with water (3 x 10 ml) cold methanol (3 x 10 ml) and diethyl ether (3 x 5 ml) finally dried under vacuum to obtain the desired product. (453 mg, 68%).

¹H-NMR (DMSO-d₆) 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. ¹³C-NMR (DMSO-d₆) 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 MS: (HRMS-ESI(+)) m/z (%) calculated for C₂₈H₃₀N₄O₈S₂ [M+Na⁺]: 637.1397; found: 637.1400.

2.5.13 Synthesis of R4b

4,4'-((disulfanediylobis(ethane-2,1-diyl))bis(azanediylobis(3-((3,4-dimethoxyphenethyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione))



A solution of 2-(3,4-dimethoxyphenethyl)ethan-1-amine (112 mg, 0.61 mmol) in methanol (20 ml) was added dropwise to a solution of 4,4'-((disulfanediylobis(ethane-2,1-diyl))bis(azanediylobis(3-ethoxycyclobut-3-ene-1,2-dione) (100.86 mg, 0.25 mmol) in methanol (30 ml). The reaction mixture was heated to 50 °C for 30 minutes and left stirring for 2 hours. A white precipitate was decanted and washed with methanol under

2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

sonication. The desired product was obtained like a white precipitate (121 mg, 0.18 mmol, 75%).

¹H-NMR (DMSO-d₆) 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, the signals of the -CH₂- adjacent to the squaramidic group appear overlapping by the methoxy groups signals of the structure, within the interval from 4 to 3.5 ppm. **¹³C-NMR** (DMSO-d₆) 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 **MS**: (HRMS-ESI(+)) m/z (%) calculated for C₃₂H₃₈N₄O₈S₂ [M+Na⁺]: 693,2023; found: 693.2023.

2.5.14 Synthesis of Magnetic Nanoparticles by Co-precipitation Method

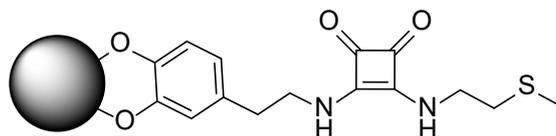
A solution of NaOH 1M (7 ml) was added slowly to a stirred solution of FeCl₃ (160 mg) and FeCl₂·4H₂O (100 mg) in water (5 ml). The addition was carried out in atmosphere of argon for 15-20 minutes. When the addition has finished, the mixture was left to keep stirring for 20 minutes. When the time has finished, the black precipitate was decanted by magnetic attraction and washed with water until a neutral pH. Finally, nanoparticles were cleaned with methanol to remove water and suspended in 10 ml of methanol.

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

2.5.16 Functionalization of Magnetic Nanoparticles

Inside a 2-5 ml microwave tube were added 3·10⁻² mmol (7 mg) of the desired dopamine derivate receptor. The squaramate was dissolved in DMSO (1 ml). Following a homogeneous suspension of Magnetic Nanoparticles (10 mg/ml) in methanol was added (1 ml), the mixture was diluted to 5 ml with methanol. The tube of reaction was hermetically closed and inserted in the microwave. The reaction was carried out for 20 minutes, at 120 °C with a pressure obtained about 3 bar. After reaction, functionalized magnetic nanoparticles were cleaned with water (3 x 10 ml) and suspended in 10 ml of water.

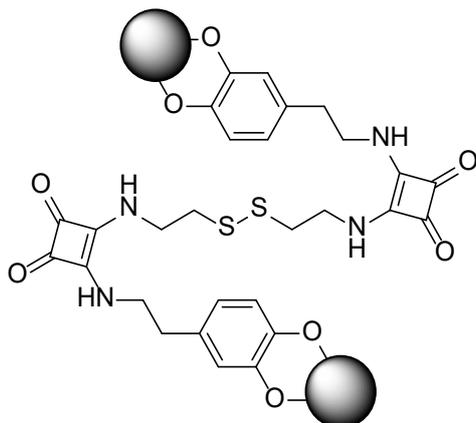
MNP with 3-((3,4-dihydroxyphenethyl)amino)-4-((2-(methylthio)ethyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione.



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

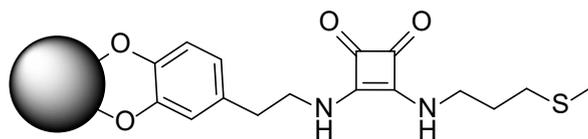
2. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos de Interés

MNP with 4,4'-((disulfaneylbis(ethane-2,1-diyl))bis(azanediyl))bis(3-((3,4-dihydroxyphenethyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione)



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

MNP with 3-((3,4-dihydroxyphenethyl)amino)-4-((2-(methylthio)propyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione



IR: 4322; 2923; 2853; 1799; 1646; 1592; 1546; 1486; 1434; 1384; 1352; 1267; 1219; 1024; 879; 814; 579 cm^{-1} .

3. Diseño y Estudio de un Sensor "*Turn-Off*" Fluorescente para Hg(II), basado en derivados de Escuaramato.

3. Diseño y Estudio de un Sensor “Turn-Off” Fluorescente para Hg(II), basado en derivados de Escuaramato

3.1 Introducción

La presencia de metales pesados contaminantes, como, por ejemplo, mercurio, es un problema preocupante para el medio ambiente a largo plazo. Los metales pesados producidos por las actividades industriales contaminan la biosfera y provocan su acumulación en la cadena alimentaria.¹⁵⁰ Entre otros metales pesados contaminantes, el mercurio es uno de los más problemáticos debido a su bioacumulación. Su toxicidad se debe principalmente a sus especies catiónicas (Hg^{2+} y al Me-Hg^+) que son solubles en agua.¹⁵¹ El Hg^{2+} es estable en solución acuosa, y puede ser metabolizado por algunos organismos que liberan Me-Hg^+ . El catión Me-Hg^+ es potencialmente más peligroso que el catión inorgánico Hg^{2+} , debido a su completa absorción en el tracto digestivo y su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica.¹⁵²

Por lo tanto, detectar y monitorear la presencia de metales pesados contaminantes en el medio ambiente sigue siendo un objetivo oportuno. En la bibliografía, se han descrito diferentes sensores colorimétricos y fluorescentes para la detección de Hg(II),^{153–155} basados en procesos de “Turn-On”,^{156–158} incluyendo calixarenos, derivados de rodamina, éteres corona, nanopartículas,^{159,160} micelas,¹⁶¹ etc. Por el contrario, pocos sensores fluorescentes basados en el mecanismo de “Turn-Off” han sido descritos con anterioridad.^{162–164}

López et al.¹¹⁸ describieron nanopartículas de magnetita funcionalizadas, portadoras de escuaramidas asimétricas con afinidad por el mercurio y el plomo. Las escuaramidas forman una unidad molecular ampliamente estudiada en química supramolecular.¹⁶⁵ Las escuaramidas dan lugar a fuertes enlaces de hidrógeno gracias a sus grandes momentos dipolares permanentes. En la estructura basada en escuaramidas descrita por López et al., el Hg(II) se coordina a través de los carbonilos de las di-escuaramidas mediante fuertes atracciones electrostáticas ion-dipolo.

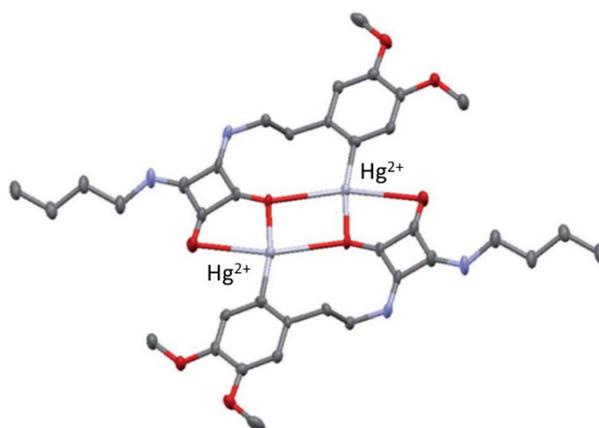


Fig. 3.1. Estructura de Rayos-X presentada por López et al. donde se observa la coordinación del catión Hg^{2+} con los carbonilos de las unidades escuaramida.

3. Diseño y Estudio de un Sensor “Turn-Off” Fluorescente para Hg(II), basado en derivados de Escuaramato

Las escuaramidas son fáciles de sintetizar, lo que abre un amplio espectro de posibilidades sintéticas. Con el objetivo de aprovechar el reconocimiento supramolecular de Hg(II) con escuaramidas y diseñar un sensor fluorescente para este mismo catión metálico, se procedió al diseño de un fluoróforo basado en una unidad de antraceno unido covalentemente a escuaramida (SQA, ver Fig. 3.2).

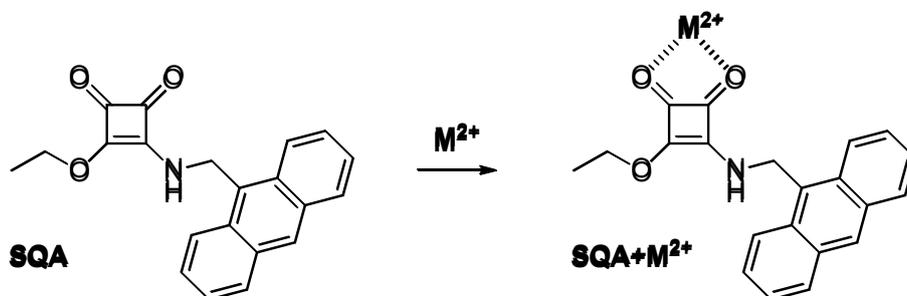


Fig. 3.2. Estructura de SQA (3-((antracén-9-ilmetil)amino)-4-etoxiciclobut-3-eno-1,2-diona) y la representación esquemática de los complejos metal-ligando.

Las investigaciones computacionales son cruciales para la interpretación y racionalización de los complejos procesos de decaimiento del estado excitado en los sistemas moleculares. En este sentido, las investigaciones químicas cuánticas de última generación suelen ser clave para revelar los mecanismos subyacentes de una amplia variedad de procesos de extinción de la fluorescencia, incluidos los basados, por ejemplo, en la transferencia de energía por resonancia de Förster (FRET) y/o la transferencia de electrones fotoinducida (PET).^{166–168} Se ha revisado recientemente el mecanismo de extinción de la fluorescencia basado en PET, causado por canales de decaimiento no radiativos a través de la población de estados oscuros (*dark states*) excitados.¹⁶⁹

Los estados oscuros excitados (es decir, aquellos que no emiten ni absorben fotones) son difíciles de rastrear experimentalmente y, por lo tanto, las investigaciones computacionales han demostrado ser útiles para la caracterización completa de los distintos procesos de fotodesactivación en estos casos. Existe una amplia variedad de *dark states* para inducir un *quenching* de la fluorescencia, desde la transferencia de carga intramolecular (ICT)¹⁷⁰ hasta Rydberg¹⁷¹ y/o $n\pi^*$ estados excitados.¹⁷² Recientemente, se ha descrito un nuevo mecanismo de *quenching* a través de un *dark state* que implica la excitación electrónica a un orbital virtual $6s$ de Hg(II).¹⁷³

En su trabajo computacional, *Liu et al.* propusieron que un estado excitado $\pi 6s$ no radiativo fuera, parcialmente, el responsable del mecanismo de extinción de la fluorescencia observado tras la interacción de Hg(II) (Fig. 3.3) con un quimiosensor fluorescente basado en benzimidazol y quinolina (L), descrito previamente por *Hu et al.*¹⁶³ También afirmaron la supuesta relevancia de entrecruzamiento de sistemas (ISC) que conduce a la población de estados excitados de triplete de larga duración. Los

3. Diseño y Estudio de un Sensor “Turn-Off” Fluorescente para Hg(II), basado en derivados de Escuaramato

procesos de ISC podrían acelerarse debido a los acoplamientos espín-órbita mejorados para los átomos pesados, como demuestran *De Simone et al.* en su trabajo con Pd(II).¹⁷⁴

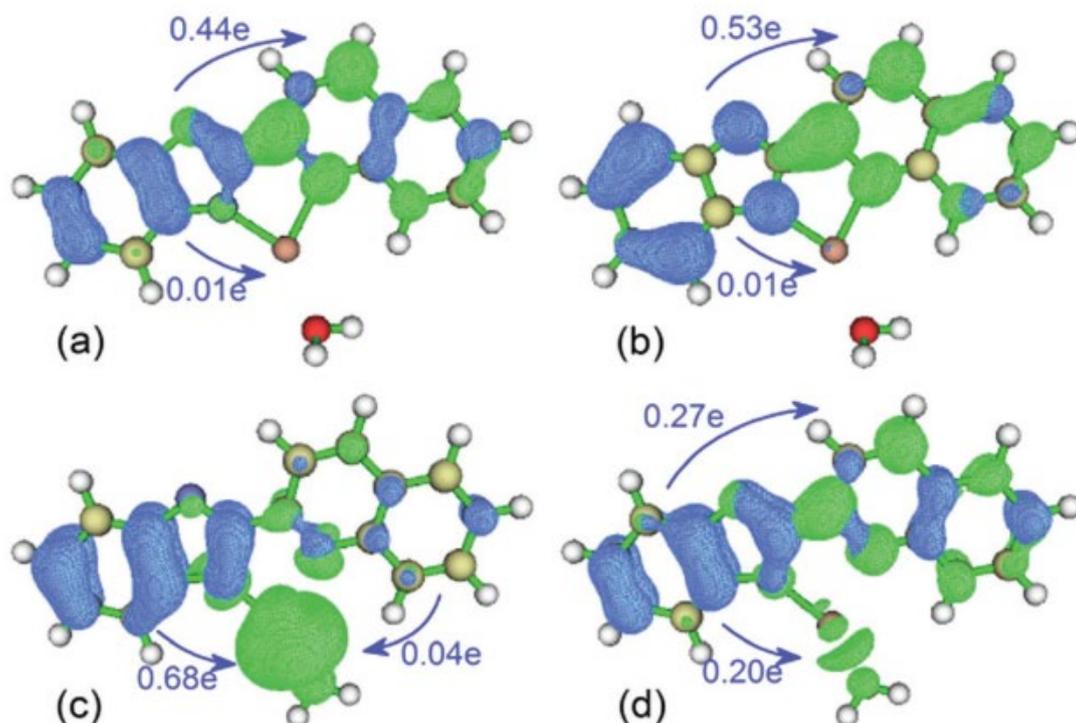


Fig. 3.3. Diferencia de densidad electrónica de (a) la excitación $S_0 \rightarrow S_1$ para Zn-L; (b) la excitación $S_0 \rightarrow S_2$ para Zn-L; (c) la excitación $S_0 \rightarrow S_1$ para Hg-L; (d) la excitación $S_0 \rightarrow S_2$ para Hg-L, del sensor publicado previamente por Hu et al.¹⁶³ y calculado por Liu et al.¹⁷³ En esta imagen se puede apreciar como el Orbital 6s del Hg(II) (c) participa en la excitación del S_1 , generando así un dark state.

En este capítulo, se pretende diseñar, preparar y estudiar un nuevo sensor de mercurio de tipo “Turn-Off”, basado en un escuaramato fluorescente, y examinar en qué procesos interviene durante el proceso de *quenching*, mediante el estudio computacional de los estados excitados de los complejos de coordinación del sensor, con diferentes metales.

3. Diseño y Estudio de un Sensor “Turn-Off” Fluorescente para Hg(II), basado en derivados de Escuaramato

3.2 Objetivos

1. Diseñar y sintetizar un sensor fluorescente para la detección de Hg²⁺ en agua, basado en un derivado de ácido escuárico y antraceno. Así como la caracterización de éste.
2. Llevar a cabo estudios de Absorción y Emisión del nuevo sensor, así como estudiar los cambios producidos al interactuar con diferentes metales, en concreto, el mercurio, y otros que generen posibles interferencias.
3. Diseñar una metodología de estudio computacional para el estudio de los complejos de coordinación sensor-metal, comparando cálculos *ab initio*, de alto coste, con cálculos basados en DFT (Teoría del Funcional de Densidad, por sus siglas en inglés) y los resultados obtenidos experimentalmente.
4. Caracterizar los procesos de *quenching* de fluorescencia que ocurren al interactuar el sensor con los diferentes metales, mediante la aplicación de cálculos computacionales TD-DFT (Teoría del Funcional de Densidad – Dependiente de Tiempo, por sus siglas en inglés) de los complejos de coordinación en agua.

3.3 Resultados y Discusión

3.3.1 Síntesis de SQA

Para la síntesis de **SQA**, en primer lugar, se tuvo que sintetizar el precursor amino derivado del antraceno. El producto de partida, comercialmente disponible, es el antraceno-9-carbaldehído. Este aldehído se reduce, en metanol a 0 °C, utilizando borohidruro de sodio, para obtener 9-hidroximetilantraceno (**2.1**). En un segundo paso, se sustituye el grupo alcohol por un bromo, utilizando PBr₃ en diclorometano a 0 °C y en atmósfera inerte. El 9-(bromometil)antraceno (**2.2**) obtenido en el paso anterior reacciona con azida de sodio en dimetilsulfóxido a 80 °C dando lugar al producto deseado (**2.3**). Este último producto se redujo al producto deseado en atmósfera de hidrógeno utilizando paladio soportado sobre carbono como catalizador, a 40-50 psi de presión. La amina obtenida (**2.4**) se condensa con escuarato de dietilo (**SQ**) en acetonitrilo, a temperatura ambiente y atmósfera de argón, dejándolo reaccionar toda la noche. El escuarato de dietilo (**SQ**) se sintetizó mediante esterificación ácida de ácido escuárico en etanol, el propio ácido escuárico actúa como catalizador de la reacción. El producto deseado (**SQA**) se limpió usando éter dietílico, el espectro de ESI-masas muestra la alta pureza del producto para llevar a cabo los experimentos sin una purificación adicional.

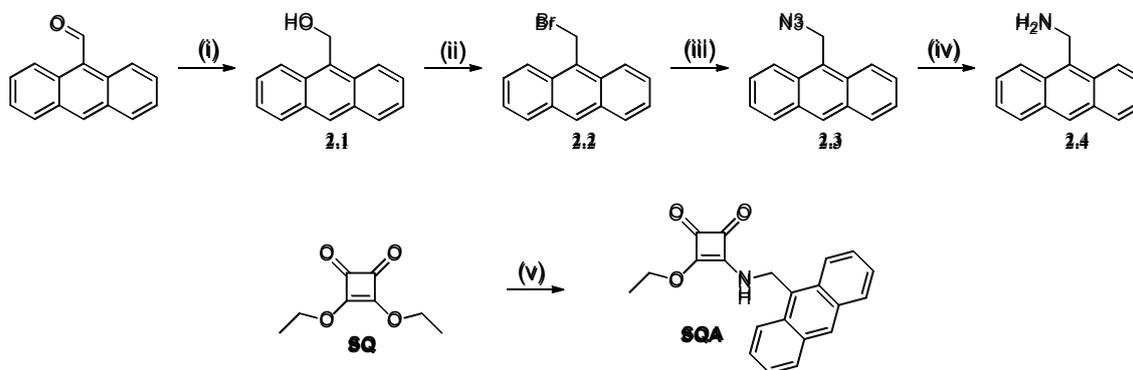


Fig. 3.4. Ruta sintética para **SQA**. (i) NaBH₄, EtOH, 0 °C, 2 h. (ii) PBr₃, DCM, 0 °C, Ar, 35 min. (iii) NaN₃, DMSO, 80 °C, 2 h. (iv) H₂, Pd/C, MeOH, 40-5 psi, 12 h (v) **2.4**, ACN, Ar, 12 h.

La ¹H-NMR (**Fig. 3.5**) muestra la asimetría del producto escuarato-escuaramida, apareciendo las señales del éster etílico y el singlete del grupo metileno del grupo amida. Se observa una masa exacta de 354.10987 en los espectros de ESI-masas positivo (**Fig. 3.6**) que coincide con la masa predicha de [SQA+Na]⁺ = 354.11006. Además, [2·SQA+Na]⁺ y [SQA+H]⁺ se observan en los espectros con masas exactas de 685.23084 y 332.12804, respectivamente. El análisis de masa es lo suficientemente claro para evaluar una buena pureza del producto.

3. Diseño y Estudio de un Sensor "Turn-Off" Fluorescente para Hg(II), basado en derivados de Escuaramato

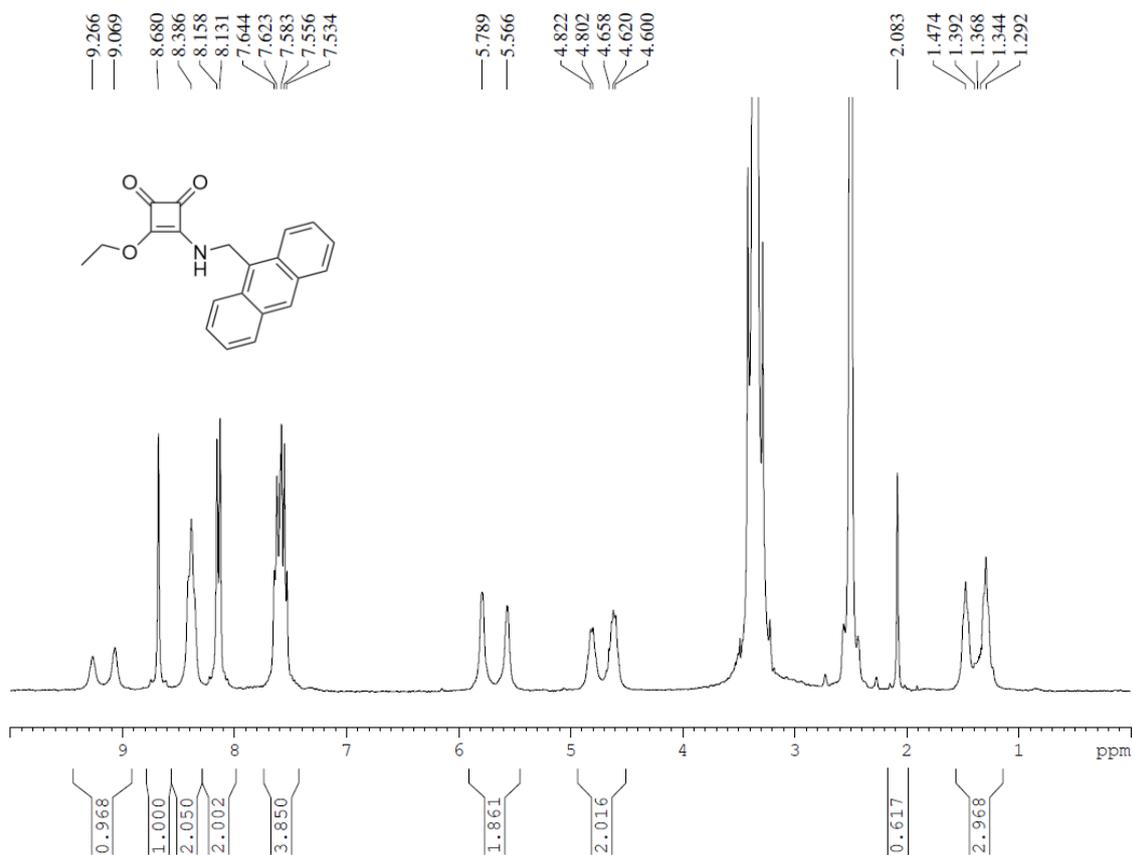


Fig. 3.5. Espectro ¹H-RMN del sensor SQA, en DMSO-d₆

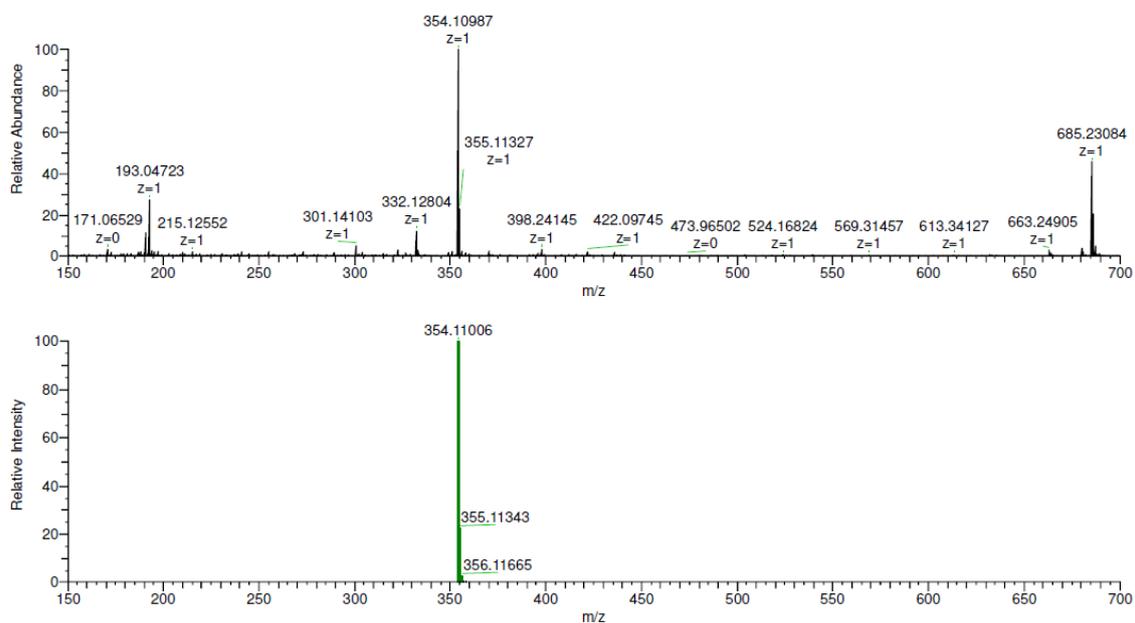


Fig. 3.6. Arriba: Espectro de ESI-masas(+) de SQA. Abajo: Espectro de ESI-masas(+) teórico para $[C_{21}H_{17}O_3N+Na]^+$.

3. Diseño y Estudio de un Sensor “Turn-Off” Fluorescente para Hg(II), basado en derivados de Escuaramato

3.3.2 Ensayos de UV-visible y Fluorescencia

Inicialmente se determinó por espectroscopía UV-visible, cual es la longitud de onda de excitación de la disolución de **SQA**. Para ello, se disolvió el sensor en etanol, y se determinó que, la longitud de onda de emisión es de 350 nm (**Fig. 3.7**). Seguidamente se llevaron a cabo pruebas de solubilidad en agua, para determinar en qué proporciones etanol-agua, se obtiene una disolución homogénea del sensor.

Finalmente se optó por trabajar con una relación 50/50 etanol-agua. Seguidamente, se determinó la longitud máxima absorción del sensor en la mezcla etanol-agua, observando el mismo valor de 350 nm.

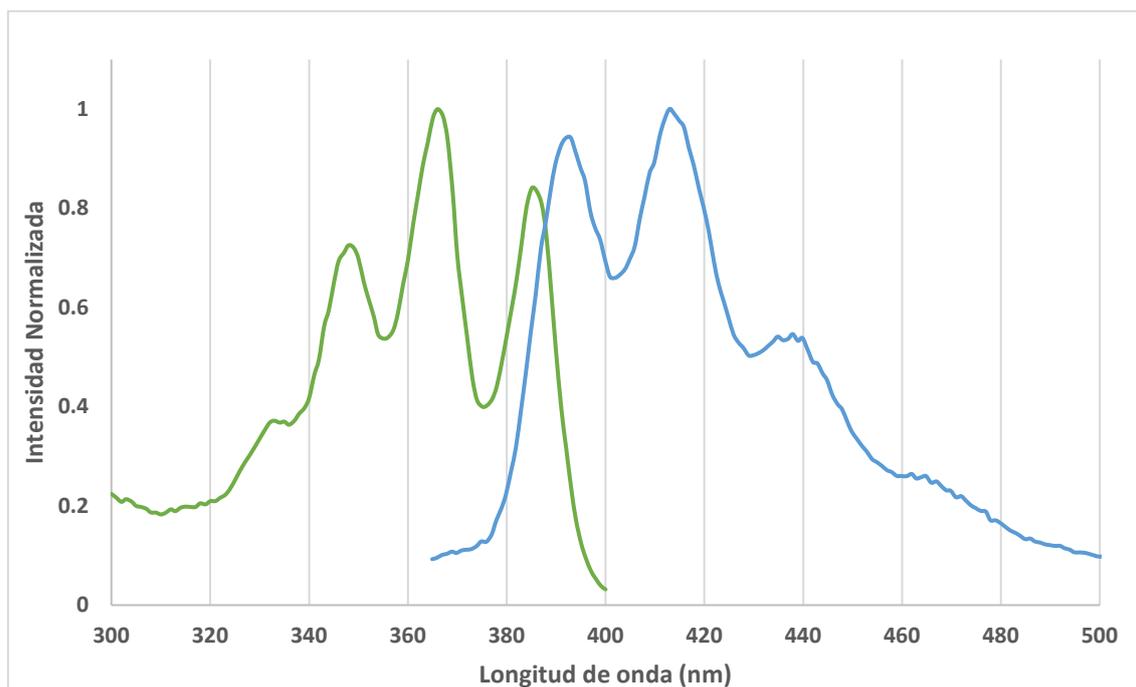


Fig. 3.7. Superposición de los espectros normalizados Absorción/Emisión de **SQA**.

Los espectros de fluorescencia se obtuvieron en el rango de 10^{-6} M. Para evitar interferencias por dilución, todos los cationes metálicos se disolvieron en etanol en presencia de **SQA** en la misma concentración que la disolución de referencia. Primero evaluamos la constante de quenching (K_D) en etanol usando diferentes disoluciones de Co(II), Ni(II), Cd(II), Pb(II), Zn(II), Cr(III), Fe(III) y Hg(II), 20 veces más concentradas que el **SQA** en disolución.

En los ensayos con sales de Co(II), Ni(II), Cd(II), Pb(II), Zn(II), solubles en etanol, se observa que estos cationes metálicos no modifican ni el valor de las longitudes de onda de emisión ni la intensidad de éstas en un rango comprendido entre 0 hasta 10 equivalentes (**Fig. 3.8**).

3. Diseño y Estudio de un Sensor “Turn-Off” Fluorescente para Hg(II), basado en derivados de Escuaramato

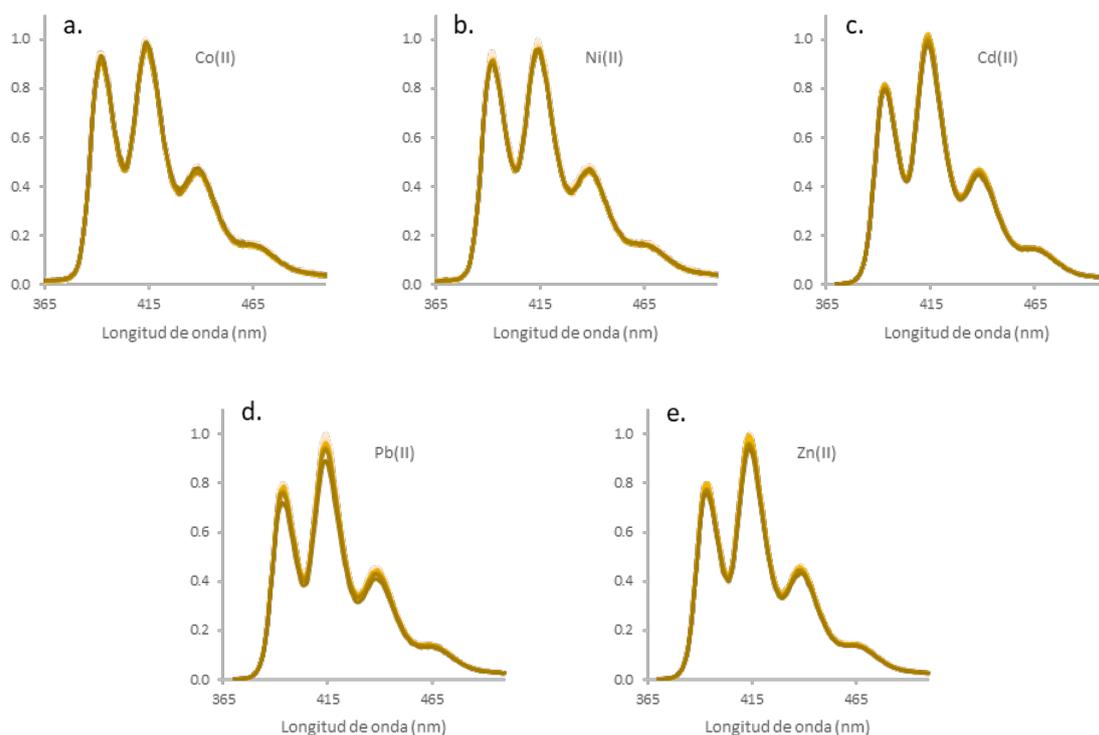


Fig. 3.8. Representación gráfica de la variación de los espectros de fluorescencia en la valoración de SQA con Co(II) (a), Ni(II) (b), Cd(II) (c), Pb(II) (d) y Zn(II) (e) en etanol. El eje Y representa la intensidad de fluorescencia normalizada.

Sin embargo, en las valoraciones en etanol de las sales de Cr(III), Fe(III) y Hg(II), los cambios en la fluorescencia son más evidentes (ver Fig. 3.9). Así, en el caso del Cr(III), en el rango comprendido entre 0 a 10 equivalentes añadidos de esta sal, se consigue disminuir la intensidad de fluorescencia original hasta un 50%. Para el Fe(III), la fluorescencia decae rápidamente cuando se añade 1 equivalente de sal, y sigue hasta los 10 equivalentes de Fe (III). En el caso de Hg(II), la fluorescencia disminuye hasta un 10% respecto a la intensidad de la disolución original cuando se han añadido 5 equivalentes.

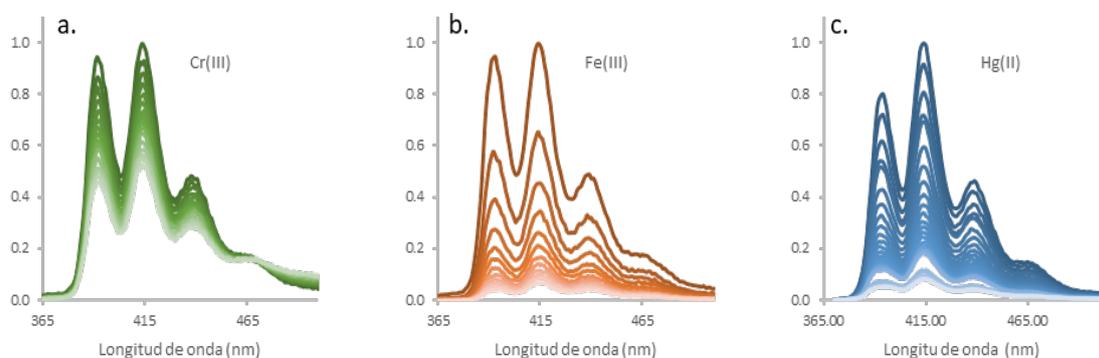


Fig. 3.9. Representación gráfica de la variación de los espectros de fluorescencia en la valoración de SQA con Cr(III) (a), Fe(III) (b) y Hg(II) (c) en etanol. El eje Y representa la intensidad de fluorescencia normalizada.

3. Diseño y Estudio de un Sensor “Turn-Off” Fluorescente para Hg(II), basado en derivados de Escuaramato

Después de los ensayos en etanol, se propuso estudiar qué le ocurriría a la fluorescencia del sensor y al reconocimiento de los cationes metálicos, utilizando una mezcla etanol-agua (1:1) como disolvente. Utilizando esta mezcla de disolventes, se pudo ampliar el estudio de interferencia con otros cationes metálicos, que no eran solubles en etanol, como el Mn(II) y el Cu(II). A parte de los dos nuevos cationes, se estudió la variación de fluorescencia con los cationes metálicos que previamente habían producido *quenching* sobre el **SQA** (Cr³⁺, Fe³⁺ y Hg²⁺). En la **Fig. 3.10**, se observa como los dos nuevos cationes no producen ninguna variación en el espectro de emisión del sensor. Además, también se observa que, en la mezcla etanol-agua, el Cr(III) ya no produce *quenching* sobre el **SQA**, indicando así que, en un medio más próximo al real, el cromo no supondría ninguna interferencia en la detección del Hg(II).

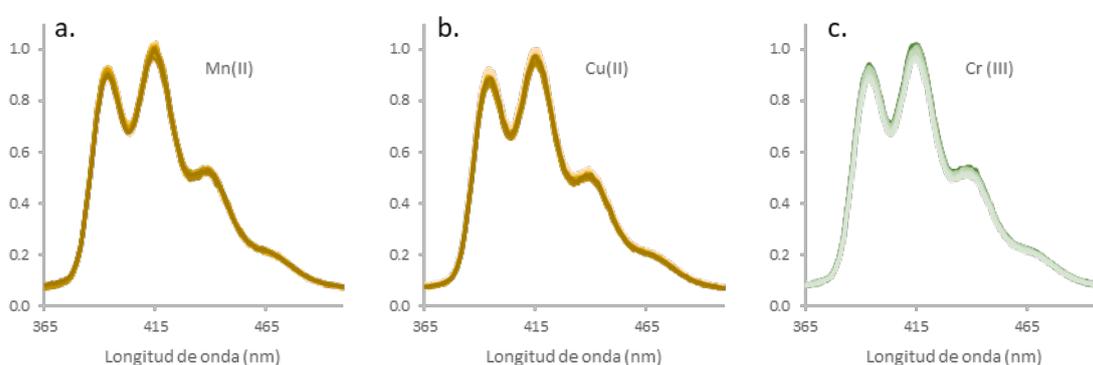


Fig. 3.10. Representación gráfica de la variación de los espectros de fluorescencia en la valoración de SQA con Mn(II) (a), Cu(II) (b) y Cr(III) (c) en etanol-agua. El eje Y representa la intensidad de fluorescencia normalizada.

Por otra parte, los experimentos con Fe(III) y Hg(II) condujeron a resultados muy destacables. En primer lugar, el Fe(III) produjo una disminución en la fluorescencia original de aproximadamente un 80% al añadir 10 equivalentes de Fe(III) a la solución. Al observar estos resultados con el catión Fe³⁺, se estudió el comportamiento de la disolución original de **SQA** frente a una disolución de FeSO₄ en agua-etanol, los resultados obtenidos se muestran en la **Fig. 3.11a**. El catión ferroso también produce una disminución significativa de la fluorescencia del receptor.

De esta manera, la valoración con Hg²⁺ en etanol-agua se efectuó añadiendo 20 equivalentes respecto a la disolución original de **SQA**. Como puede observarse en la **Fig. 3.11c**, el quenching de fluorescencia no es completo, alcanzando aproximadamente un 50% de la intensidad de fluorescencia inicial. Esto hecho puede explicarse debido al equilibrio competitivo entre la formación del complejo Hg(II)-**SQA** y el catión Hg(II) solvatado en la solución de etanol-agua.

3. Diseño y Estudio de un Sensor “Turn-Off” Fluorescente para Hg(II), basado en derivados de Escuaramato

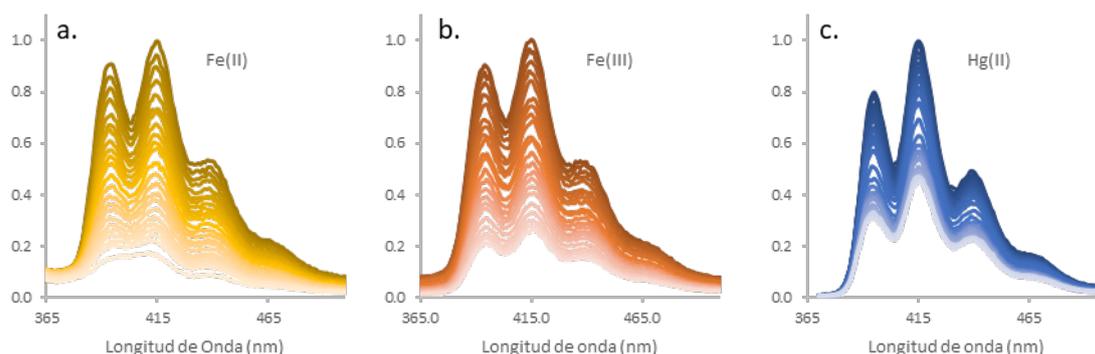


Fig. 3.11. Representación gráfica de la variación de los espectros de fluorescencia en la valoración de SQA con Fe(II) (a), Fe(III) (b) y Hg(II) (c) en etanol-agua. El eje Y representa la intensidad de fluorescencia normalizada.

En todos los experimentos donde cualitativamente se observa un quenching significativo de la fluorescencia se procedió a evaluar el Límite de Detección (LOD), Límite de Cuantificación (LOQ), y la constante de Stern-Volmer (K_D) (Eq. 2.1). Estos datos se recopilan en la Fig. 3.12.

$$\frac{I_0}{I_f} = 1 + K_D \times [Q] \quad \text{Eq. 2.1}$$

El valor de K_D es más alto en etanol que en la solución de etanol y agua, probablemente debido a la baja solubilidad de SQA en agua y al equilibrio altamente competitivo entre la solvatación de Hg(II) y la formación del complejo cuando se usa agua como co-disolvente. Los valores LOD y LOQ se calculan utilizando los puntos de menor concentración en las valoraciones. A altas concentraciones de las sales metálicas aparece una pérdida de linealidad, que probablemente tiene su origen, o bien, en la formación de nuevas estructuras supramoleculares, o bien en la formación de complejos de coordinación de diferente estequiometría.

	Etanol				Etanol - Agua	
	Cr ³⁺	Fe ³⁺	Hg ²⁺	Fe ²⁺	Fe ³⁺	Hg ²⁺
K_D	1.06x10 ⁴	6.42x10 ⁴	3.1x10 ⁴	6.39x10 ⁴	4.37x10 ³	2.68x10 ³
LOD	5.15x10 ⁻⁵	6.10x10 ⁻⁵	1.05x10 ⁻⁵	3.20x10 ⁻⁵	1.06x10 ⁻⁵	5.39x10 ⁻⁶
LOQ	1.56x10 ⁻⁴	1.85x10 ⁻⁴	3.17x10 ⁻⁵	9.69x10 ⁻⁵	3.21x10 ⁻⁵	1.63x10 ⁻⁵

Fig. 3.12. Valores de K_D (M^{-1}), LOD (M) y LOQ (M) obtenidos mediante las valoraciones de los diferentes cationes metálicos con SQA en etanol y etanol-agua.

Como se ha demostrado, **SQA** es un sensor fluorescente que, en presencia de Hg(II), sufre un proceso de “Turn-Off”. Sin embargo, los cationes Fe²⁺ y Fe³⁺, son capaces de provocar el mismo efecto, considerándose así una clara interferencia en el proceso de reconocimiento de mercurio.

3. Diseño y Estudio de un Sensor "Turn-Off" Fluorescente para Hg(II), basado en derivados de Escuaramato

3.3.4 Estudios Computacionales

Los estudios computacionales permiten razonar las diferentes interacciones entre un *Host* y un *Guest* que, en contacto, modifican sus propiedades fisicoquímicas. Mediante el diseño de un modelo computacional capaz de reproducir los resultados experimentales, se pueden determinar que combinaciones *Host-Guest* serán óptimas para el monitoreo de diferentes especies de interés, como los cationes de metales pesados contaminantes. Pudiéndose estudiar pequeñas variaciones estructurales sin necesidad de sintetizar los productos, ahorrando en tiempo y material.

Para optimizar los recursos computacionales, una estrategia lógica es comparar cálculos de poca carga computacional (DFT y TD-DFT) con cálculos más pesados y precisos (ADC2) y, a su vez, compáralo con resultados experimentales.

3.3.4.1 Análisis de los estados excitados de SQA

Con el fin de arrojar algo de luz sobre las propiedades de fluorescencia de **SQA**, así como sobre el mecanismo selectivo de "Turn-Off" de fluorescencia al agregar Hg(II), se realizaron cálculos DFT y TD-DFT para **SQA**, **SQA-Zn**, **SQA-Cd** y **SQA-Hg**. Esos estudios se complementaron con cálculos ADC(2) sobre **SQA**. La **Fig. 3.13** recopila las energías de absorción y emisión verticales junto con sus fuerzas de oscilación para S_1 y S_2 en la fase gaseosa. La fuerza del oscilador (f) es un valor adimensional que expresa la probabilidad de absorción o emisión de radiación electromagnética en las transiciones entre los niveles de energía de un átomo o molécula.

	ADC(2)		CAM-B3LYP		PBE0	
	S_1 (H \rightarrow L)	S_2 (H-2 \rightarrow L)	S_1 (H \rightarrow L)	S_2 (H-2 \rightarrow L)	S_1 (H \rightarrow L)	S_2 (H-1 \rightarrow L)
Abs (eV)	3.57	3.63	3.52	4.00	3.25	3.64
f (abs, au)	0.170	0.002	0.161	0.000	0.127	0.05
Ems (eV)	3.05	3.65	2.95	3.84	2.75	3.51
f (ems, au)	0.167	0.001	0.153	0.002	0.123	0.004

Fig. 3.13. Energías de absorción y emisión calculadas en fase gas junto con sus fuerzas de oscilación calculadas con ADC(2)/def2-TZVP, TD-CAM-B3LYP/6-31+G(d) y TD-PBE0/6-31 +G(d). Las energías se expresan en eV.

Además, para conocer la naturaleza de las transiciones, se han representado los orbitales de frontera involucrados para S_1 y S_2 (**Fig. 3.14**). Los cálculos ab-initio de ADC(2) predicen una longitud de onda de excitación de 347 nm (3.57 eV) para S_1 y TD-CAM-B3LYP y TD-PBE0 predicen un valor de 352 nm (3.52 eV) y 381 nm (3.25 eV), respectivamente. El ADC(2) y el TD-CAM-B3LYP coinciden mejor con el pico máximo de absorción experimental a 350 nm. S_1 corresponde a una transición brillante $\pi\pi^*$ (HOMO \rightarrow LUMO) ubicada en el resto antraceno en todos los niveles de la teoría (p. ej., ver $f=0.170$ para ADC(2)/def2-TZVP en la **Fig. 3.13**). S_2 corresponde a un estado $\pi\pi^*$ oscuro (HOMO-2 \rightarrow LUMO, **Fig. 3.13**). En este caso, solo TD-CAM-B3LYP ubica el mismo estado S_2 que ADC(2). Por el contrario, S_2 corresponde a un estado oscuro diferente en el caso de PBE0 (ver los orbitales involucrados en la **Fig. 3.14**). En conclusión, al coincidir

3. Diseño y Estudio de un Sensor “Turn-Off” Fluorescente para Hg(II), basado en derivados de Escuaramato

con mayor exactitud tanto en los valores de energía, como en la naturaleza de las transiciones electrónicas de los estados excitados estudiados para **SQA**, se decidió que, para los estudios posteriores, se utilizarían los cálculos DFT-CAM-B3LYP y TD-DFT-CAM-B3LYP.

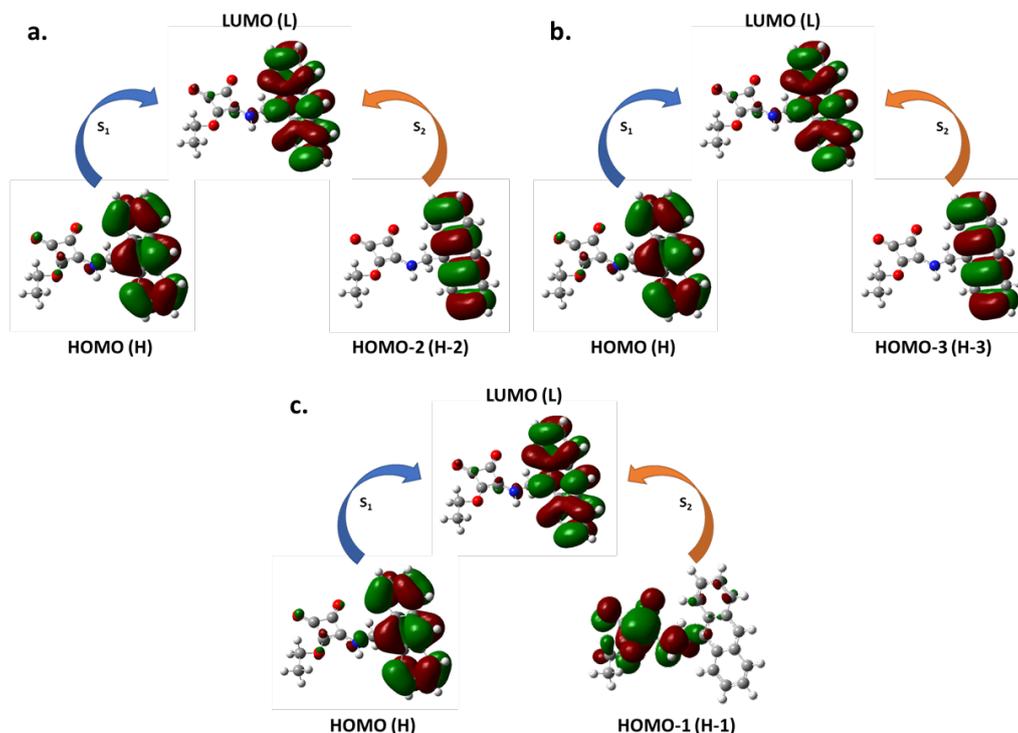


Fig. 3.14. Orbitales frontera de **SQA** y sus transiciones S_1 (azul) y S_2 (naranja) calculados con ADC(2) (a), TD-CAM-B3LYP (b) y PBE0 (c).

3.3.4.2 Estudio computacional de los complejos de coordinación

A continuación, se investigaron las propiedades fotofísicas de los complejos de SQA con Zn(II), Cd(II) y Hg(II) con TD-CAM-B3LYP. El mercurio, al ionizarse a Hg^{2+} , se desprende de los 2 electrones del orbital 6s. Análogamente, el zinc y el cadmio, se desprenden de los 2 electrones del orbital 4s y 5s, respectivamente. Lo que nos lleva a pensar que la coordinación con los carbonilos de la escuaramida se llevará a cabo a través del orbital *ns* vacante. A pesar de que los complejos de coordinación con Zn y Cd no hayan producido un Quenching significativo en el apartado experimental, debido a su similitud con el catión Hg^{2+} , también se han realizado estudios computacionales para estos complejos. Se han realizado optimizaciones geométricas tanto del estado fundamental (S_0) como del estado excitado (S_1 y S_2), de los 3 complejos de coordinación. Todas las geometrías optimizadas muestran mono-coordinación o di-coordinación de los cationes con los oxígenos del resto de escuaramida. En la **Fig. 3.15**, se presentan las optimizaciones en S_0 y sus orbitales frontera.

3. Diseño y Estudio de un Sensor “Turn-Off” Fluorescente para Hg(II), basado en derivados de Escuaramato

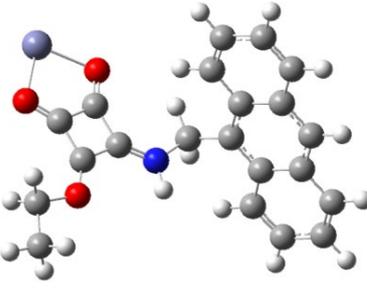
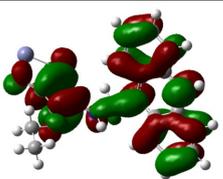
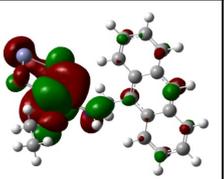
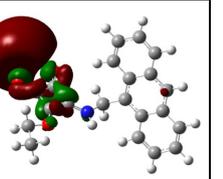
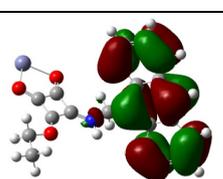
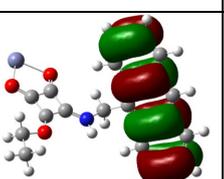
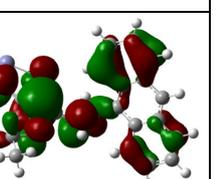
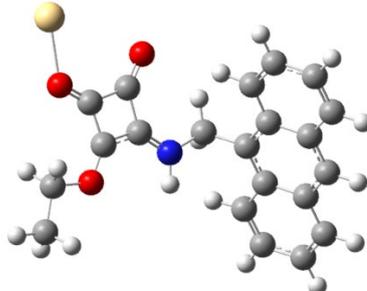
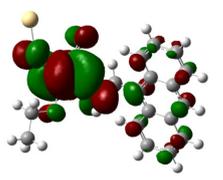
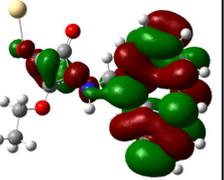
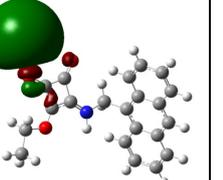
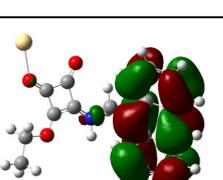
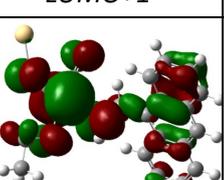
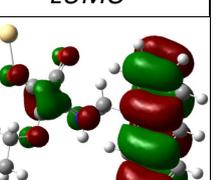
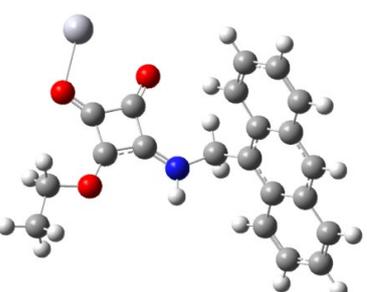
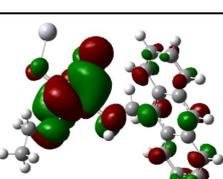
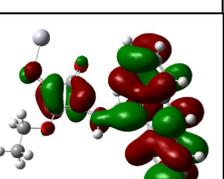
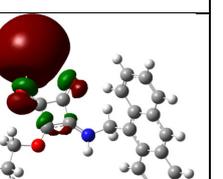
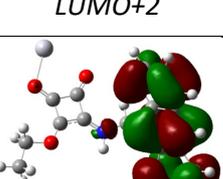
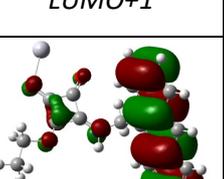
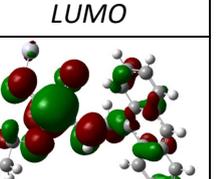
		 <i>LUMO+2</i>	 <i>LUMO+1</i>	 <i>LUMO</i>
		 <i>HOMO</i>	 <i>HOMO-1</i>	 <i>HOMO-2</i>
<i>d1 O...Zn(II)</i>	<i>d2 Zn(II)...O</i>	<i>α1 O...Zn(II)...O</i>	<i>α2 NH-CH₂-ANT</i>	<i>β O...NH-CH₂-ANT</i>
2.055 Å	2.115 Å	87.59°	111.30°	128.33°
		 <i>LUMO+2</i>	 <i>LUMO+1</i>	 <i>LUMO</i>
		 <i>HOMO</i>	 <i>HOMO-1</i>	 <i>HOMO-2</i>
<i>d1 O...Cd(II)</i>	<i>d2 Cd(II)...O</i>	<i>α1 O...Cd(II)...O</i>	<i>α2 NH-CH₂-ANT</i>	<i>β O...NH-CH₂-ANT</i>
2.199 Å	3.664 Å	61.80°	111.53°	126.92°
		 <i>LUMO+2</i>	 <i>LUMO+1</i>	 <i>LUMO</i>
		 <i>HOMO</i>	 <i>HOMO-1</i>	 <i>HOMO-2</i>
<i>d1 O...Hg(II)</i>	<i>d2 Hg(II)...O</i>	<i>α1 O...Hg(II)...O</i>	<i>α2 NH-CH₂-ANT</i>	<i>β O...NH-CH₂-ANT</i>
2.335 Å	2.830 Å	73.07°	111.82°	125.14°

Fig. 3.15. Optimizaciones del S_0 para Zn(II)-SQA, Cd(II)-SQA y Hg(II)-SQA. Calculado en CAM-B3LYP y TD-CAM-B3LYP. Isovalor=0.02 para la representación de orbitales.

3. Diseño y Estudio de un Sensor “Turn-Off” Fluorescente para Hg(II), basado en derivados de Escuaramato

Como se puede observar en la **Fig. 3.15**, los orbitales implicados en la formación de los diferentes complejos son los ns de cada catión. En las optimizaciones de los S_0 , los 3 orbitales s de cada catión participan en la formación del orbital molecular desocupado de menor energía (LUMO). En las **Fig. 3.16**, **Fig. 3.17**, **Fig. 3.18** y **Fig. 3.19**, se presentan los diferentes valores de las energías verticales de absorción para **SQA**, **Zn(II)-SQA**, **Cd(II)-SQA** y **Hg(II)-SQA**, respectivamente.

SQA			
	$E(eV)$	MO (c)	f
$S_0 \rightarrow S_1$	3.49	$H \rightarrow L$ (0.70)	0.203
$S_0 \rightarrow S_2$	4.06	$H-2 \rightarrow L$ (0.50) $H \rightarrow L+3$ (0.47)	0.001
$S_0 \rightarrow S_3$	4.17	$H-3 \rightarrow L+1$ (0.64)	0.000
$S_0 \rightarrow S_4$	4.45	$H-3 \rightarrow L+2$ (0.62)	0.001
$S_0 \rightarrow S_5$	4.71	$H-1 \rightarrow L$ (0.52) $H-1 \rightarrow L+1$ (0.40)	0.273
$S_0 \rightarrow S_6$	4.78	$H-1 \rightarrow L$ (0.39) $H-1 \rightarrow L+1$ (0.46)	0.086

Fig. 3.16. Energías de absorción vertical PCM-TD-CAM-B3LYP para **SQA**. Nota: las contribuciones (c) por debajo de 0.25 no se han incluido.

SQA-Zn(II)			
	$E(eV)$	MO (c)	f
$S_0 \rightarrow S_1$	3.45	$H \rightarrow L+1$ (0.34) $H \rightarrow L+2$ (0.51) $H \rightarrow L+3$ (0.29)	0.2239
$S_0 \rightarrow S_2$	3.88	$H \rightarrow L+1$ (0.58) $H \rightarrow L+2$ (0.25) $H \rightarrow L+3$ (0.28)	0.009
$S_0 \rightarrow S_3$	4.06	$H-1 \rightarrow L+2$ (0.37) $H-1 \rightarrow L+3$ (0.28) $H \rightarrow L+4$ (0.44)	0.005
$S_0 \rightarrow S_4$	4.19	$H \rightarrow L$ (0.60)	0.002
$S_0 \rightarrow S_5$	4.23	$H \rightarrow L$ (0.28) $H \rightarrow L+2$ (0.31) $H \rightarrow L+3$ (0.53)	0.017
$S_0 \rightarrow S_6$	4.63	$H-2 \rightarrow L$ (0.26) $H-2 \rightarrow L+1$ (0.57)	0.335

Fig. 3.17. Energías de absorción vertical PCM-TD-CAM-B3LYP para **Zn(II)-SQA**. Nota: las contribuciones (c) por debajo de 0.25 no se han incluido.

3. Diseño y Estudio de un Sensor “Turn-Off” Fluorescente para Hg(II), basado en derivados de Escuaramato

SQA-Cd(II)			
	E(eV)	MO (c)	f
$S_0 \rightarrow S_1$	3.48	$H \rightarrow L+1$ (0.69)	0.2166
$S_0 \rightarrow S_2$	4.06	$H-2 \rightarrow L+1$ (0.46) $H \rightarrow L+4$ (0.47)	0.0026
$S_0 \rightarrow S_3$	4.15	$H-1 \rightarrow L$ (0.36) $H \rightarrow L$ (0.58)	0.000
$S_0 \rightarrow S_4$	4.38	$H-1 \rightarrow L$ (0.54) $H \rightarrow L$ (0.39)	0.000
$S_0 \rightarrow S_5$	4.47	$H-4 \rightarrow L+2$ (0.31) $H-4 \rightarrow L+3$ (0.53) $H \rightarrow L+2$ (0.28)	0.014
$S_0 \rightarrow S_6$	4.53	$H-4 \rightarrow L+3$ (0.28) $H \rightarrow L+2$ (0.59)	0.088

Fig. 3.18. Energías de absorción vertical PCM-TD-CAM-B3LYP para Cd(II)-SQA. Nota: las contribuciones (c) por debajo de 0.25 no se han incluido.

SQA-Hg(II)			
	E(eV)	MO (c)	f
$S_0 \rightarrow S_1$	3.27	$H-2 \rightarrow L$ (0.34) $H \rightarrow L$ (0.59)	0.013
$S_0 \rightarrow S_2$	3.47	$H \rightarrow L+1$ (0.64)	0.198
$S_0 \rightarrow S_3$	3.53	$H-2 \rightarrow L$ (0.53) $H \rightarrow L$ (0.37)	0.019
$S_0 \rightarrow S_4$	4.06	$H-1 \rightarrow L+1$ (0.47) $H \rightarrow L+4$ (0.47)	0.003
$S_0 \rightarrow S_5$	4.35	$H \rightarrow L+2$ (0.58)	0.123
$S_0 \rightarrow S_6$	4.46	$H-4 \rightarrow L$ (0.61)	0.286
$S_0 \rightarrow S_6$	4.53	$H-4 \rightarrow L+3$ (0.28) $H \rightarrow L+2$ (0.59)	0.088

Fig. 3.19. Energías de absorción vertical PCM-TD-CAM-B3LYP para Hg(II)-SQA. Nota: las contribuciones (c) por debajo de 0.25 no se han incluido.

La **Fig. 3.20** recopila las energías de emisión vertical para S_1 y S_2 en sus respectivas geometrías optimizadas para SQA, Hg(II)-SQA, Cd(II)-SQA y Zn(II)-SQA. En el caso del complejo con Zn(II), las optimizaciones del S_2 condujeron al mismo resultado que para el S_1 , dificultando la optimización de un estado excitado diferente, como en el caso de los otros complejos o del sensor.

3. Diseño y Estudio de un Sensor “Turn-Off” Fluorescente para Hg(II), basado en derivados de Escuaramato

	SQA		Hg(II)-SQA		Cd(II)-SQA		Zn(II)-SQA	
	Energy (eV)	f (au)						
S₁ (ππ*)	2.80	0.275	2.80	0.292	2.80	0.286	2.77	0.302
S₂	3.83	0.006	2.53	0.008	3.80	0.011	-	-
Adiabatic ΔE(S₂-S₁) (eV)	0.85		-0.17		0.85		-	

Fig. 3.20. Energías de emisión de S₁ y S₂ PCM-TD-CAM-B3LYP/6-31+G(d) y fuerza del oscilador para SQA y sus complejos metálicos. Las energías se dan en eV.

En la región de Franck-Condon, el estado ππ* brillante basado en antraceno es el S₁ para todos los complejos (**Fig. 3.21**). Las relajaciones de geometría en S₁ (ππ*) y S₂ conducen a diferentes escenarios en Hg(II)-SQA con respecto a los otros complejos. Para SQA y Cd(II)-SQA, el S₂ se optimizó como un estado excitado no radiativo (*dark state*) localizado en el sistema aromático del antraceno, indicando que, en el caso del complejo con cadmio, no se pudiese optimizar un estado excitado estable dentro del espectro de UV-visible bajo. Sin embargo, en el caso del Hg(II), sí se optimizó un estado S₂ fuera del sistema aromático del antraceno, correspondiente a una transición de tipo no radiativa o *dark state* de tipo π6s.

Los cálculos de la Diferencia de Densidad Electrónica permiten observar los orbitales moleculares implicados en una transición electrónica como un gradiente sobre una única imagen. En la **Fig. 3.21**, se presentan los mapas de densidad electrónica en los estados excitados de los complejos metálicos de SQA. Los S₁ corresponden a la transición HOMO→LUMO del SQA, observándose una variación de la densidad sobre el sistema aromático del antraceno.

3. Diseño y Estudio de un Sensor “Turn-Off” Fluorescente para Hg(II), basado en derivados de Escuaramato

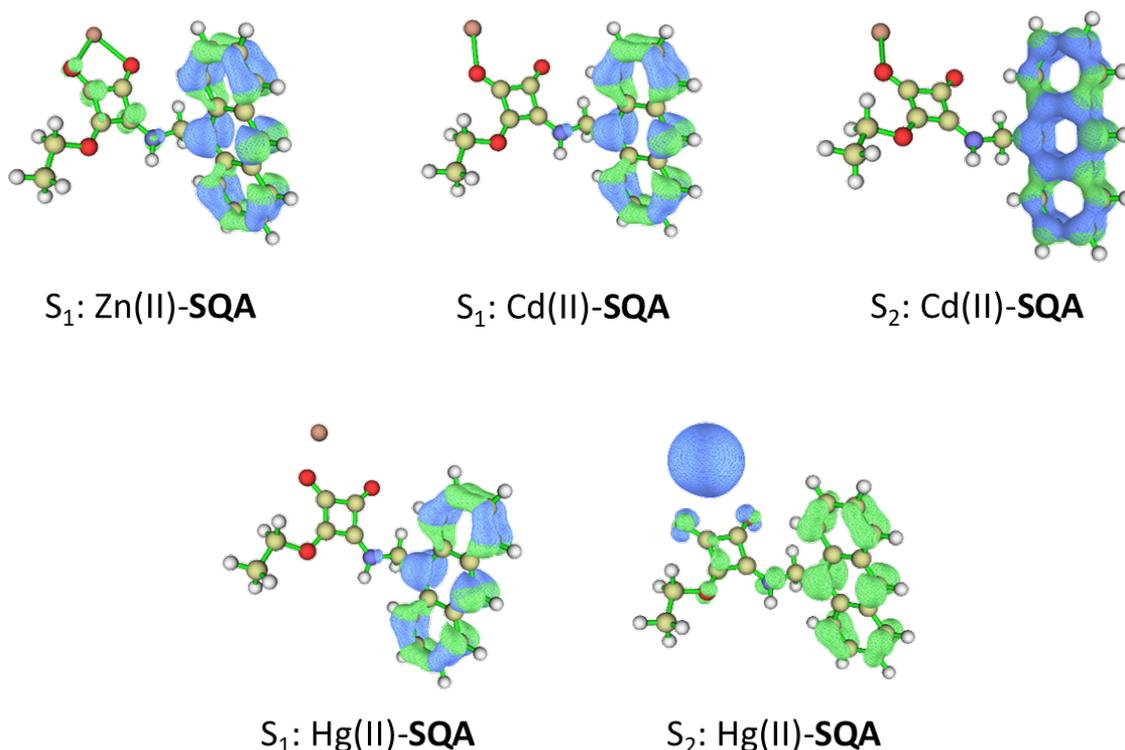


Fig. 3.21. Diferencia de densidad electrónica de los estados excitados de los complejos de SQA. El aumento (azul) y la disminución (verde) de la densidad electrónica se representan con un isovalor de 0,002.

El S_2 del complejo con cadmio, es de tipo $\pi\pi^*$ no radiativo ($f=0.011$, **Fig. 3.20**), similar al del sensor SQA por sí solo. Sin embargo, en el complejo Hg(II)-SQA, el S_2 presenta un gradiente electrónico desde el orbital HOMO, situado en el entorno aromático del antraceno, hacia el orbital LUMO, donde se haya participado el orbital $6s$ del mercurio. En otras palabras, tras la excitación del estado $\pi\pi^*$ brillante en Hg(II)-SQA, se produce un proceso de conversión interna del estado $\pi\pi^*$ brillante al estado excitado oscuro $\pi 6s$ (ya que tiene un valor de energía menor, 0.17eV con respecto al $\pi\pi^*$). Desde el estado $\pi 6s$ (S_2) sólo es posible la desactivación no radiativa, por transferencia de carga, al estado fundamental, S_0 ($f=0.008$, ver **Fig. 3.20**), lo que da como resultado un proceso de *Quenching* de la fluorescencia.

Por el contrario, para Cd(II)-SQA, el estado brillante $\pi\pi^*$ aún permanece adiabáticamente más bajo en energía con respecto a los otros estados oscuros (0.85 eV). Por lo tanto, es muy poco probable que estos estados oscuros se completen en el curso de la desactivación del estado excitado. En consecuencia, se demuestra mediante los cálculos teóricos que no existe un proceso de *quenching* para los complejos Cd(II)-SQA y Zn(II)-SQA. En la **Fig. 3.22**, se esboza esquemáticamente una representación del *quenching* de la fluorescencia para Hg(II)-SQA. Los resultados calculados coinciden completamente con las observaciones experimentales.

3. Diseño y Estudio de un Sensor “Turn-Off” Fluorescente para Hg(II), basado en derivados de Escuaramato

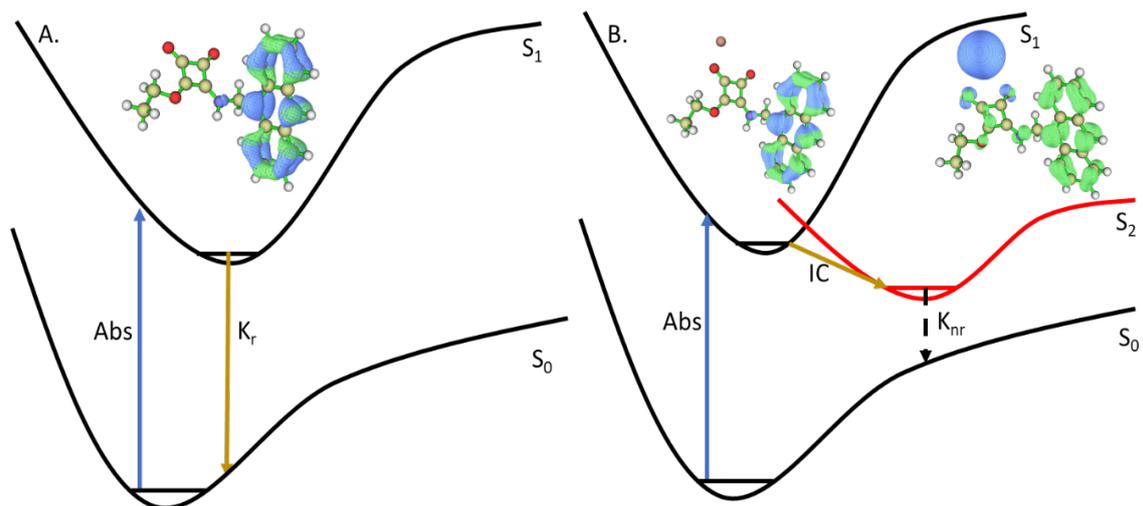


Fig. 3.22. Diagrama de Jablonski para **SQA** (A) y **Hg(II)-SQA** (B) junto con las representaciones graficas de la diferencia de densidad electrónica TD-CAM-B3LYP/6-31+G(d) para S_1 y S_2 . IC significa conversión interna.

3. Diseño y Estudio de un Sensor “Turn-Off” Fluorescente para Hg(II), basado en derivados de Escuaramato

3.4 Conclusions

- A previously described molecule based on anthracene squaramate has been synthesized and characterized in a higher yield.
- Titrations with different metals has been carried out and *Turn-Off* quenching processes for Fe(II), Fe(III) and Hg(II) have been found out.
- Heavy time-consuming computational calculations have been compared with two different DFT functionals and with experimental results to assess DFT-CAM-B3LYP and TD-DFT-CAM-B3LYP is good enough to get reasonable results to describe the photochemical processes that happen in **SQA**-metal complexes.
- A unique dark-state quenching mechanism involving the virtual 6s orbital of Hg(II) has been described for the Hg(II)-SQA complex. Computational investigations have unambiguously identified the mechanisms for the observed “Turn-Off” fluorescence quenching. This study opens the door for the future exploit and investigation of squaramate-based receptors as selective fluorescence probes for Hg(II) but also to put forward the unique dark-state quenching mechanism found for Hg(II).

3.4.1 Future Perspectives.

Computational calculations allow to establish work methods that avoid waste of reagents for the synthesis of various organic products. Through computational chemistry, the effects produced by the structural modifications of the compounds of interest can be studied, without the need to synthesize them in the laboratory. With this, establishing a calculation system, with a low energy cost, that can reproduce the experimental results would be decisive for future research. Nowadays, computational and experimental chemistry must be linked to improve the quality of research.

As has been shown in this chapter, relying on computational calculations gives us the opportunity to learn about the different mechanisms of interaction between two substances, which can be exploited in the future.

3. Diseño y Estudio de un Sensor “Turn-Off” Fluorescente para Hg(II), basado en derivados de Escuaramato

3.5 Experimental Section

3.5.1 Materials and Chemicals

UV-visible and Fluorescence experiments were carried out with High Precision Cell made of Quartz SUPRASIL[®], with a light path of 1 cm x 1 cm. Water was purified using a milli-Q system. Acetonitrile (multisolvant grade), Ethanol (Absolute, Pharmpur grade), Diethyl ether (Extra pure, Pharmpur grade), Methanol (ExpertQ[®] grade) were purchased from Scharlau; Dichloromethane was purchased from Fisher Chemicals, and Dimethyl Sulfoxide was purchased from Acros Organics. All the solvents were used without further purification. Brine solution was prepared using NaCl (99.5%) purchased from Fisher Chemicals and dissolved in water with milli-Q grade. Celite was purchased from Acros Organics, 3,4-Dihydroxycyclobut-3-ene-1,2-dione (squaric acid) were purchased from Carbosynth Limited, Sodium Borohydride and Sodium Sulphate anhydrous were purchased from Scharlau, and 9-Anthracenalehyde, Phosphorus Tribromide, Sodium Azide and Palladium-Carbon (10%) were purchased from Aldrich. Iron(II) sulphate hexahydrate, Zinc(II) nitrate hexahydrate and Mercury(II) perchlorate hydrate were purchased from Sigma Aldrich. Cadmium(II) nitrate tetrahydrate, Cobalt(II) nitrate hexahydrate, Cromium(III) nitrate nonahydrate and Niquel nitrate hexahydrate were purchased from Panreac. Iron(III) nitrate nonahydrate was purchased from Scharlau.

3.5.2 Instrumentation

The UV-visible absorption spectra were recorded with a VARIAN Cary 300 Bio spectrophotometer at room temperature, using quartz cell (1 cm x 1 cm) and using a mixture of ethanol and water as solvents. Fluorescence spectra were recorded with a VARIAN Cary Eclipse fluorescence spectrophotometer, using a quartz cell (1 cm x 1 cm) and using a mixture of ethanol and water (1:1) as solvent. FT-IR spectra were obtained with a Bruker Tensor 27 infrared spectrometer, using KBr pellet method to support the samples. Molecular mass analysis was obtained with a Q Exactive Mass Spectrometer, by Thermo Scientific, using ESI as ionization source and ORBITRAP analyser. ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectra were collected with Bruker Avance 300 NMR system at 300 MHz.

3.5.3 UV-visible and Fluorescence Assays

SQA was dissolved in Absolute Ethanol with an initial concentration of 1.25×10^{-4} M. UV visible spectra were obtained, and the excitation wavelength was set on 350 nm. Co(II), Ni(II), Fe(III), Pb(II), Cr(III), Zn(II), Cd(II) and Hg(II) salts were dissolved in ethanol with an initial concentration of 2.5×10^{-3} M. 1:1 ratio of **SQA** and the different metals were prepared, and the final solution of every complex remained clear without any precipitation. The fluorescence titrations were carried out using a solution of **SQA** in ethanol with a concentration of 6.25×10^{-5} M as blank, and, as analyte, an ethanolic mixture of the different metals with **SQA** with **SQA** (6.25×10^{-5} M) in an approximated ratio of 20:1 (metallic cation-SQA). Fluorescence was measured from 0 eq. of metallic cation to 10.4 eq. This procedure keeps the concentration of the fluorophore stable and permits to increase the concentration of the analyte using small amounts of solution.

3. Diseño y Estudio de un Sensor “Turn-Off” Fluorescente para Hg(II), basado en derivados de Escuaramato

The same experiment with Mn(II), Fe(II), Cr(III) and Hg(II) salts was carried out using solutions with a mixture of ethanol-water (1:1), where the excitation wavelength was the same as in the ethanolic experiments. In this solvent, fluorescence was measured from 0 eq. to 20 eq. To determine the efficiency of quenching, the Stern-Volmer constant (K_D) was calculated using the Stern-Volmer equation (**Eq. 2.1**)

$$\frac{I_0}{I_f} = 1 + K_D \times [Q] \quad \text{Eq. 2.1}$$

where I_0 is the intensity of fluorescence of the fluorophore without quencher, I_f is the intensity of the fluorophore in the presence of quencher with a given [Q] concentration. Representing I_0/I_f versus [Q] (**Fig. 3.23**), gives K_D as the slope of the equation.¹⁷⁵

Limit of detection (LOD) was calculated using **Eq. 2.2**:

$$LOD = 3.3 \times \frac{S_a}{b}$$

Limit of Quantification (LOQ) was calculated using **Eq. 2.3**:

$$LOQ = 10 \times \frac{S_a}{b}$$

In both equations, S_a is equal to the standard deviation of the intersection and b is equal to the slope, in the graphical representation of the Stern-Volmer equation (**Eq. 2.1**)

3. Diseño y Estudio de un Sensor “Turn-Off” Fluorescente para Hg(II), basado en derivados de Escuaramato

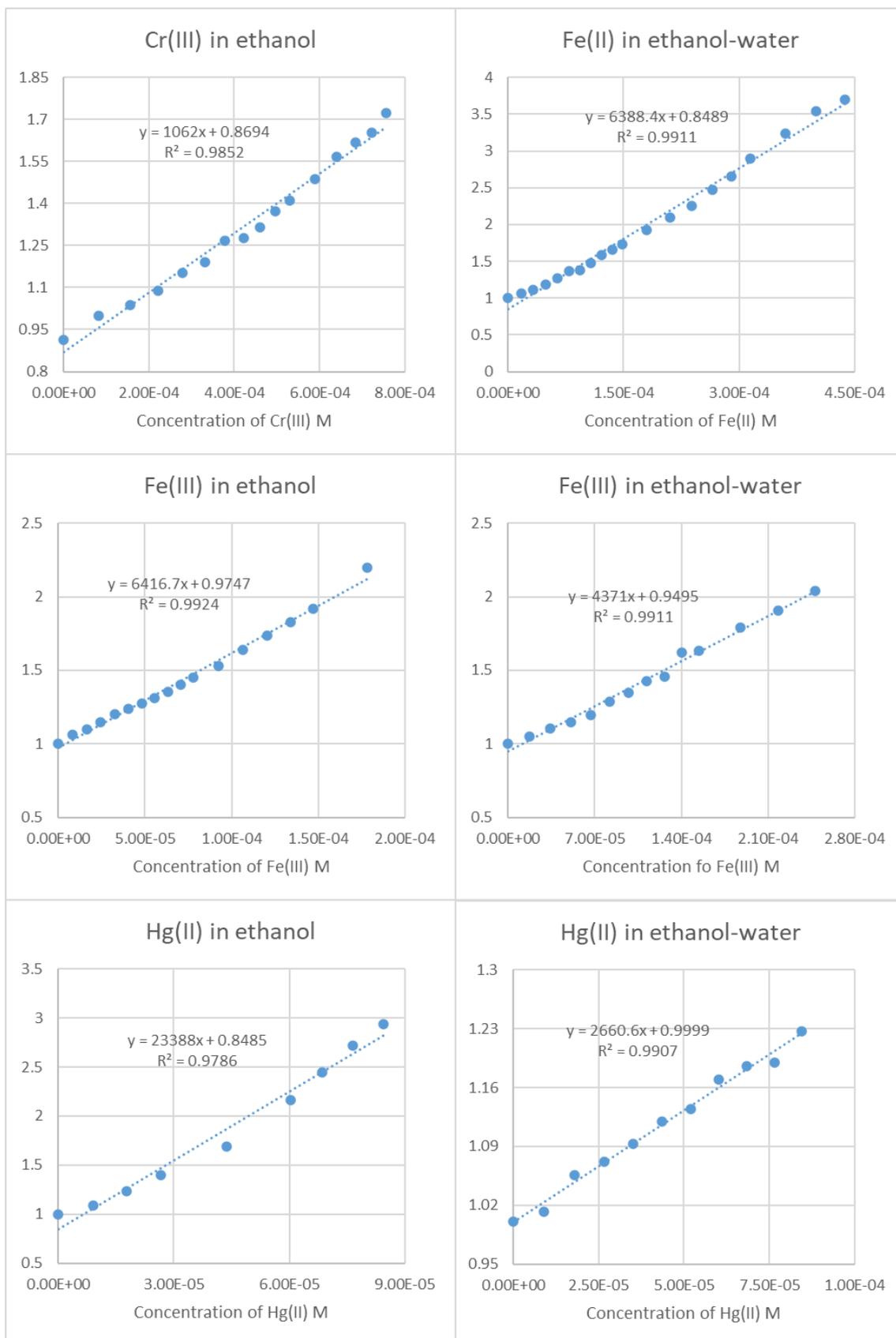


Fig. 3.23. Graphical representation of Stern-Volmer equation. I_0/I_f is represented in the vertical axis and concentration of metal cation in M, is represented in the horizontal axis.

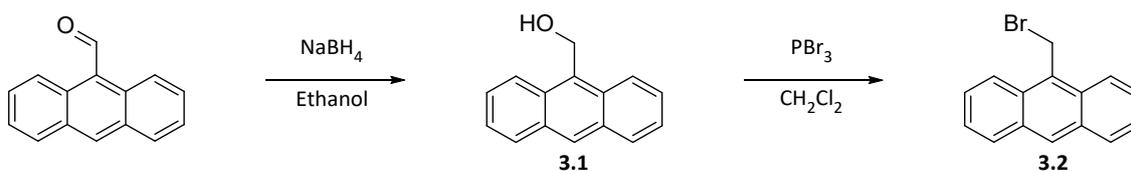
3. Diseño y Estudio de un Sensor “Turn-Off” Fluorescente para Hg(II), basado en derivados de Escuaramato

3.5.4 Computational details

Ground state geometry optimizations were performed with Density Functional Theory (DFT) using the PBE0¹⁷⁶ and CAM-B3LYP¹⁷⁷ functionals in combination with the 6-31+G(d) basis sets for C, H, N, O and Zn; and the pseudopotentials MBW28 and MBW60 for Cd and Hg, respectively. Excited-state geometry optimizations were carried out with time-dependent DFT (TD-DFT) using the same functionals and basis sets as in the ground state optimizations. Solvent effects were considered using the polarizable continuum model (PCM)¹⁷⁸ with water as solvent for both geometry optimizations and single point calculations. The DFT and TD-DFT calculations were performed with Gaussian 16 package¹⁷⁹. To assess the accuracy of the TD-PBE0 and TD-CAM-B3LYP calculations, we also perform single point excited state calculations using the Algebraic Diagrammatic Construction method to second order (ACD(2))¹⁸⁰ for **SQA** (**Fig. 3.4**) using def2-TVZP as basis set. The latter calculations were performed with the Turbomole V7.1¹⁸¹ program package. Multiwfn 3.7¹⁸² was used to calculate and plot the Electron Density Difference (EDD)¹⁸³ for the excited states of SQA, SQA-Zn, SQA-Cd and SQA-Hg.

3.5.6 Synthesis of 3.1 and 3.2

The synthesis of 3.1 and 2.2 was carried out according to reported previously literature.¹⁸⁴



Anthracen-9-ylmethanol

1.5 g of anthracene-9-carbaldehyde was suspended in ethanol (25ml) at 0 °C and 300 mg of NaBH₄ were added in portions, under vigorous stirring. The reaction was stirred for 2 hours and quenched by addition of 15 ml of water. The obtained solution was saturated with Brine solution and extracted with two portions of 30 ml of diethyl ether. The organics were mixed and dried with anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under vacuum. A pale-yellow solid was obtained (1.30 g, 85.8%) which was used without further purification. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8.48 (s, 1H), 8.43 (d, 2H, J=9), 8.04 (d, 2H, J=8.4), 7.54 (m, 4H), 5.69 (d, 1H, J=4.8).

9-(bromomethyl)anthracene

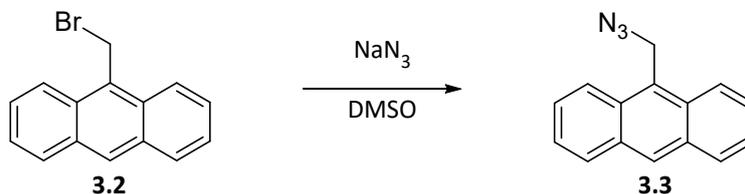
A solution of 420 mg of **3.1** in 25 ml of CH₂Cl₂ was treated, under N₂ atmosphere, with 300 μl of PBr₃ at 0 °C. The reaction was stirred at 0 °C for 1 h, then the reaction was quenched by addition of 25 ml of water and the two phases were separated. The aqueous phase was extracted with two portions of 15 ml of CH₂Cl₂ and the organic phases were collected, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under vacuum. 545 mg (99%) of a green-yellow coloured solid was isolated, pure enough to be

3. Diseño y Estudio de un Sensor "Turn-Off" Fluorescente para Hg(II), basado en derivados de Escuaramato

used in the following steps. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8.506$ (s, 1H), 8.31 (d, 2H, $J=8.7$), 8.05 (d, 2H, $J=8.4$), 7.65 (t, 2H, $J=7.5$), 7.508 (t, 2H, $J=7.5$).

3.5.7 Synthesis of 2.3

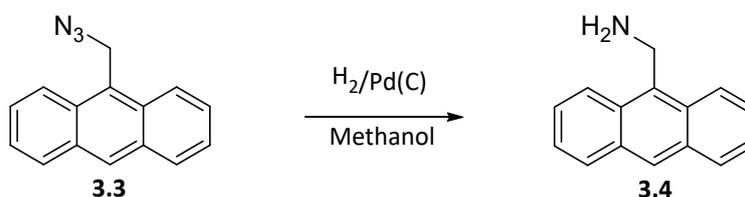
9-(azidomethyl)anthracene



According to a previous work ¹⁸⁵. 545 mg of **2.2** were dissolved in 20 ml of DMSO, then 500 mg of Sodium Azide (NaN_3) were added in portions. The mixture was stirred in Argon atmosphere at 50 °C overnight. The reaction was quenched by addition of 20 ml of water and energetically extracted three times with 15 ml of diethyl ether. The organic phase was cleaned with one portion of 10 ml of HCl (1M), 20 ml of Brine solution and dried with anhydrous Na_2SO_4 . The solvent was removed under vacuum and the yellow product (393.8 mg, 84%) was air dried overnight. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8.40$ (s, 1H), 8.33 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 8.21 (d, 2H, $J=8.7$), 7.51 (m, 4H), 4.82 (s, 2H) ppm.

3.5.8 Synthesis of 2.4

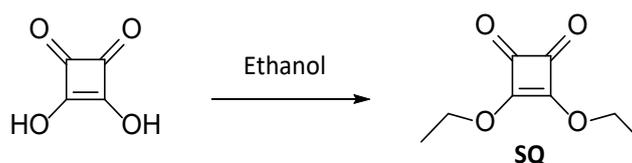
Anthracen-9-ylmethanamine



According to a previous work, ¹⁸⁶ in a 250 ml pressure resistant glass flask, 393 mg of **2.3** were dissolved in 40 ml of Methanol and 15 mg of the catalyst (Pd/C) were added. The suspension was introduced in to an hydrogenator, and the reaction was carried out overnight with a Hydrogen pressure between 40-50 psi. When the reaction finished, the suspension was filtered through a path of Celite to retain de catalyst. The solvent of the filtrates was evaporated under vacuum. An orange solid was obtained (340 mg, 99%). ESI-M[+]: Theoretical [$2\times\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}+\text{H}$]⁺ = 415.2169, found 415.2170.

3.5.9 Synthesis of SQ

3,4-diethoxycyclobut-3-ene-1,2-dione



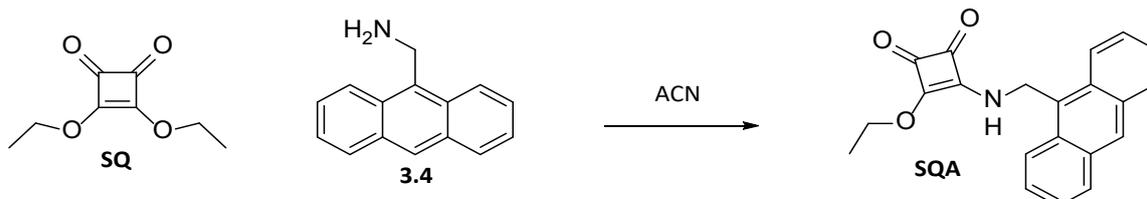
According with the literature ¹⁸⁷ Squaric acid (12 g) were introduced in a 500 ml round bottomed flask, and 250 ml of absolute EtOH were added. The suspension was boiled overnight. The solvent of the solution was eliminated under vacuum. The next

3. Diseño y Estudio de un Sensor “Turn-Off” Fluorescente para Hg(II), basado en derivados de Escuaramato

procedure was carried out five times: first, 250 ml of absolute ethanol were added, and the solution was boiled for 1 hour, then, the solvent was evaporated under vacuum again. After doing this five times, the oily product was dissolved in diethyl ether and the solutions was cleaned with Na₂CO₃ 10%, dried with anhydrous Na₂SO₄, and evaporated under vacuum. An uncoloured oily product was obtained (15.54 g, 86.8%) with enough purity to be used without further purification.

3.5.10 Synthesis of SQA

3-((anthracen-9-ylmethyl)amino)-4-ethoxycyclobut-3-ene-1,2-dione



A variation of the method reported *Orell et al.*¹⁸⁸ 100 mg of **4**, dissolved in 15 ml of ACN, were introduced in a round bottom flask. 90 mg of **SQ** (1.1 eq.), dissolved in 5 ml of ACN, were added to the solution, and the mixture was stirred overnight at room temperature in Argon atmosphere. When the reaction finished, the solvent was evaporated under vacuum, and an orange product was obtained. To remove the excess of SQ, the product was cleaned with cold diethyl ether and let it dry at room temperature. 140 mg (87.5%) of **SQA** were obtained. ¹H NMR (CDCl₃): δ = 9.26 (s, 0.5H, -NH) 9.07 (s, 0.5H, -NH), 8.68 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 8.14 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.59 (m, 4H), 5.79 (s, 1H, -CH₂N-), 5.57 (s, 1H, -CH₂N-), 4.81 (d, 1H, J=6), 4.61 (d, 1H, J=6), 1.47 (s, 1.5H, -CH₃), 1.29 (s, 1.5H, -CH₃) ppm. ESI-M[+]: Theoretical [C₂₁H₁₇O₃N+Na]⁺= 354.1100, found 354.1099.

3. Diseño y Estudio de un Sensor "Turn-Off" Fluorescente para Hg(II), basado en derivados de Escuaramato

4. Nanopartículas Magnéticas
para el reconocimiento de
Cationes Metálicos
Radioactivos.

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

4.1 Introducción

Los avances tecnológicos van acompañados de nuevas fuentes de contaminación. El sector energético es pionero en contaminación y, también, es el foco de atención de los avances tecnológicos. Un avance importante en la historia de la humanidad fue el descubrimiento de la energía nuclear. Esta energía, proporcionó ciertas ventajas frente a la cantidad de CO₂ que se liberaba a la atmósfera.¹⁸⁹ Sin embargo, aparecieron nuevas fuentes de contaminación ambiental: los radioisótopos.

Los radioisótopos se liberan a través de dos fuentes principales de emisión: las bombas nucleares y por las centrales nucleares, así como en los desafortunados accidentes de Chernóbil o Fukushima.¹⁹⁰

Dos de los metales radioactivos liberados en la naturaleza, ya sea por las bombas o por las centrales nucleares, son el estroncio-90 y el uranio-235 (o uranio enriquecido).

4.1.2 Estroncio

El estroncio se presenta de forma natural con sus diferentes isotopos estables (⁸⁴Sr, ⁸⁶Sr, ⁸⁷Sr, ⁸⁸Sr) y de forma no natural se conocen los isotopos ⁸⁵Sr, ⁸⁹Sr, ⁹⁰Sr que son radioactivos. El ⁸⁵Sr se utiliza para estudiar las cinéticas de las rutas biológicas del Ca en los sistemas biológicos. El ⁸⁹Sr es un fármaco usado en el tratamiento del dolor óseo debido a la metástasis de cáncer de próstata.

En los últimos años han aparecido nuevos estudios sobre la actividad biológica del estroncio en el cuerpo humano. Se han llevado a cabo estudios sobre el crecimiento de células óseas en presencia de Sr en diferentes concentraciones, obteniendo como resultado la confirmación de que es un metal traza esencial en el cuerpo humano. La función principal del estroncio es estimular la creación de material óseo y se le ha relacionado directamente con la fuerza de compresión de los huesos. El ranelato de estroncio es un fármaco que actúa inhibiendo la desmineralización de los huesos en pacientes con osteoporosis postmenopáusica. Sin embargo, un exceso de este metal provoca un efecto inhibitorio en la mineralización ósea. Su similitud con el Ca²⁺ provoca que, a altas concentraciones, el estroncio desplace el calcio de los huesos, provocando malformaciones o disfunciones en el esqueleto.^{191,192}

El estroncio comparte propiedades fisicoquímicas con el calcio y el magnesio. El calcio y el magnesio son dos de los elementos más abundantes en la corteza terrestre. La masa de calcio corresponde al 4% de la corteza terrestre, ocupado el 5º lugar como elemento más abundante. Por su parte, el magnesio, ocupa el 7º lugar, y se corresponde con un total del 2% de la corteza terrestre.¹⁹³ La vida en la tierra está directamente relacionada con la presencia de estos dos metales, ya que están presentes en los sistemas vivos, representando diferentes funciones biológicas. El calcio está implicado en numerosos procesos biológicos dentro del cuerpo humano.

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

El 99% del calcio dentro del cuerpo está almacenado en los huesos. Las células, sobre todo las células musculares, también contienen calcio. El magnesio es un cofactor en más de 300 enzimas diferentes que regulan una gran variedad de reacciones bioquímicas como la síntesis de proteínas, función neuronal y muscular, control de la glucosa en sangre y la presión sanguínea. El magnesio es necesario para la producción de energía, la fosforilación oxidativa y la glicolisis.¹⁹⁴ Una deficiencia de estos metales en el cuerpo puede desencadenar muchas enfermedades relacionadas con arritmias cardíacas, hipertensión, descalcificación ósea, diabetes... entre otras.^{195,196}

Se ha determinado que los cálculos renales no son únicamente consecuencia de la absorción de calcio del agua y la comida, advirtiendo que una abstención en el consumo de calcio es contraproducente y perjudicial.^{197,198} Se han llevado a cabo estudios y revisiones bibliográficas con relación a un gran número de enfermedades y la dureza del agua. Estos estudios demuestran que no existe una relación significativa entre estos dos vectores. Únicamente se ha podido asociar una toxicidad por exceso de calcio o magnesio cuando el hígado, órgano encargado de excretar los excesos de estos metales, está afectado por alguna enfermedad previa a la intoxicación por calcio o magnesio (obesidad, diabetes, etc.).¹⁹⁹⁻²⁰²

El problema principal generado por las aguas duras, las que tienen concentraciones elevadas de Ca^{2+} y Mg^{2+} , con valores superiores a 200 ppm de CaCO_3 , medida estandarizada de la dureza del agua, es la precipitación de carbonatos y óxidos de calcio y magnesio en los sistemas de cañerías de industrias y hogares. La OMS recomienda que, si se utilizan sistemas de descalcificación del agua en hogares, sólo se apliquen a las aguas que no se utilizarán para el consumo.

El ^{90}Sr es el isótopo más peligroso de todos debido a dos factores. El primero es su tiempo de vida medio de 28.79 años, lo que provoca una emisión beta prolongada y largos tiempos de exposición. Y el segundo es que su decaimiento genera ^{90}Y , otro isótopo radiactivo que decae, con un tiempo de semivida más corto, en ^{90}Zr , un metal estable, emitiendo una radiación beta mayor que el ^{90}Sr . El estroncio radiactivo se genera por fisión nuclear en la explosión de armas nucleares o en los accidentes de plantas nucleares. El Sr forma partículas con otros componentes que, dependiendo del tamaño, pueden desplazarse a cualquier parte del mundo ($<1\mu\text{m}$). La acumulación de ^{90}Sr en los huesos provoca una exposición directa de las células óseas y musculares a radiación beta. Esta radiación provoca deterioros en el ADN generando células cancerígenas.^{203,204}

La necesidad de generar nuevos materiales, capaces de distinguir entre estroncio, calcio y magnesio se magnifica debido a la gran importancia que presenta la ingesta de los estos minerales con respecto a la salud humana. La mayor dificultad a la hora de retirar estroncio del medio es la capacidad de distinguirlo entre Ca y Mg.

La eliminación de estroncio del medio ambiente ha generado interés debido al auge de la energía nuclear. Los MXenes han supuesto un material capaz de interactuar con varios metales radioactivos,²⁰⁵ también se han reportado estructuras microporosas con

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

capacidad para reconocer Sr^{2+} ,²⁰⁶ zeolitas,²⁰⁷ titanosilicatos como intercambiadores de iones,²⁰⁸ nanomateriales modificados basado en carbono,²⁰⁹ y nanopartículas.^{210,211}

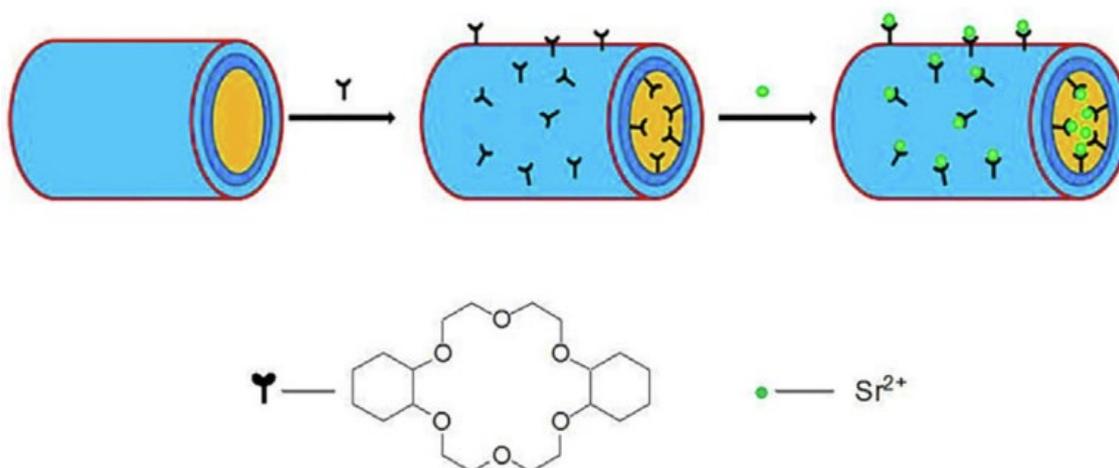


Fig. 4.1. Representación esquemática de nanotubos de titanato recubiertos con éteres corona sintetizados por Ma et al.²¹²

4.1.3 Uranio

Como el elemento radiactivo más utilizado en la industria nuclear, el uranio natural (U) consta de tres isótopos U-234, U-235 y U-238, de los cuales el U-238 representa aproximadamente el 99 % y tiene la radiactividad más baja. El uranio empobrecido es un subproducto del proceso de enriquecimiento de uranio y se compone casi por completo de U-238. El U puede catalizar reacciones no catalizadas por catalizadores de metales de transición convencionales,²¹³ puede usarse como combustible para submarinos nucleares,²¹⁴ y puede usarse para producir uranio enriquecido como combustible para centrales de energía nuclear.²¹⁵ El uranio empobrecido se puede usar como contrapeso en un avión, puede proteger la radiación,²¹⁶ y también se puede usar para fabricar penetradores.²¹⁷ En los últimos años, la concentración de U en el medio ambiente ha ido en aumento debido a la fuga de desechos de la industria nuclear, la liberación de los desechos de la minería en el suelo y las aguas subterráneas, y los continuos conflictos militares regionales.²¹⁸

La exposición al U puede ocurrir a través de la inhalación de partículas en el aire, la ingesta de alimentos, agua y por la absorción por la piel.²¹⁹ Se conoce que la mayor parte de la toxicidad asociada con el U puede deberse a la toxicidad química más que a la radiotoxicidad,^{216,218,220} convirtiendo el uranio en un metal altamente peligroso para la salud.²²¹ La toxicidad química del U se debe principalmente a los iones de uranilo (UO_2^{2+}), que se disuelven principalmente en el suelo o en el sistema de aguas superficiales. La toxicidad del uranio no solo se puede observar en seres humanos, ya que se han reportado estudios donde la toxicidad del uranio afecta a plantas, vertebrados e invertebrados acuáticos y diferentes bacterias y hongos. La toxicidad

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

química del uranio en seres humanos se ha relacionado con afecciones a la cadena respiratoria, daño sobre el ADN y la apoptosis celular.^{220,222}

La búsqueda de materiales absorbentes de uranio ha generado mucho interés en los últimos años, a mayor número de centrales nucleares, mayor es la preocupación por la contaminación de suelos y reservas acuáticas. Se han publicado gran variedad de materiales capaces de reconocer uranio: absorbentes basados en titanato monosódico,²²³ nanomateriales basados en carbono,²²⁴ MOFs (**Fig. 4.2**),²²⁵ bio-recuperación mediada por la actividad de la enzima fitasa de *E. Coli*,²²⁶ MXenes,²⁰⁵ composites de hierro,²²⁷ y nanopartículas magnéticas modificadas, donde las que presentan mejores resultados están funcionalizadas con fosfatos o derivados como el ácido fítico.^{228–230}

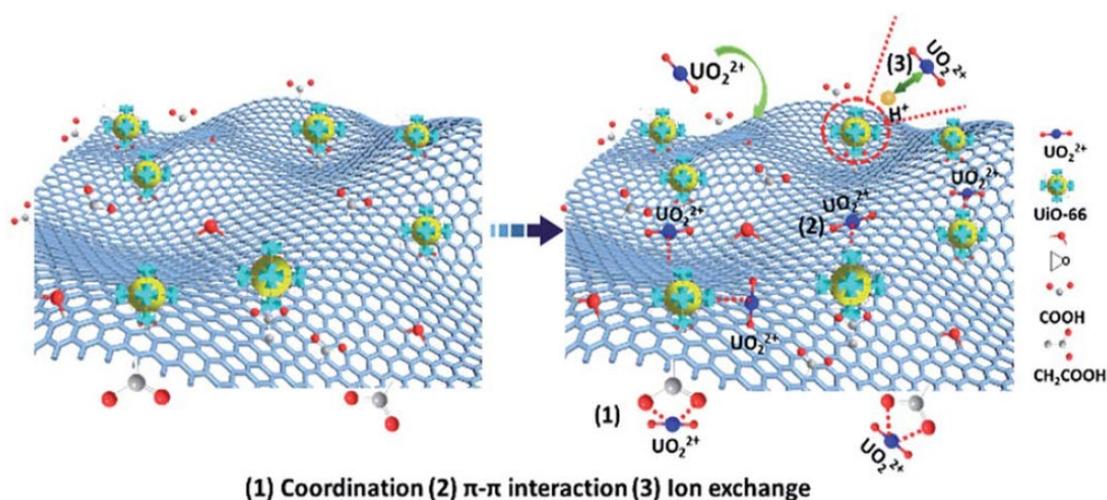


Fig. 4.2. Mecanismo propuesto para la absorción de U(VI) sobre un nanomaterial basado en Oxido de Grafeno, recubierto con el MOF UiO-66 (GO-COOH/UiO-66) reportado por Yang et al.²²⁵

4.1.4 Ácido fítico

El ácido fítico, Hexakis[dihidrogeno(fosfato)] de (1*r*,2*R*,3*S*,4*s*,5*R*,6*S*)-ciclohexano-1,2,3,4,5,6-hexailo, es un producto natural producido por las plantas. Su estructura está basada en un ciclohexano y seis grupos fosfato, uno por átomo de carbono. Este compuesto sirve de reserva de *myo*-inositol y de fosfatos para las plantas. El ácido fítico tiene 12 protones ionizables que generan una estructura única responsable de sus propiedades características, especialmente la capacidad de formar quelatos con iones metálicos, como el hierro, dando como resultado sales insolubles llamadas fitatos (**Fig. 4.3**). Los pK_a del ácido fítico se establecen en 3 franjas: los 6 primeros protones son considerados ácidos fuertes, teniendo un pK_{a1} cercano a 1.5, en una segunda desprotonación en un rango de pK_{a2} entre 5.7- 7.6, se desprenden 3 protones más y, finalmente en un $pK_{a3} > 10.0$, se ionizan los 3 protones restantes.²³¹

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

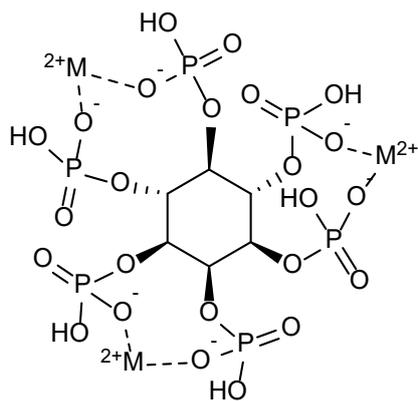


Fig. 4.3. Estructura del ácido fóico formando complejos de coordinación con metales divalentes.

Estas propiedades confieren utilidad al ácido fóico a la hora de recubrir y funcionalizar diferentes materiales, así como en el reconocimiento y captura de una gran variedad de cationes metálicos.^{227,230,232,233}

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

4.2 Objetivos

1. Diseñar y sintetizar nuevos receptores basados en dopamina-escuaramida para la captación de cationes de metales radioactivos.
2. Diseñar una nueva estructura base para la generación de nuevos receptores y sintetizar un nuevo receptor basado en 9,10-Antraceno quinona.
3. Sintetizar y caracterizar nuevos nanomateriales híbridos a partir de los nuevos receptores sintetizados y, también, a partir del ácido fítico, un producto natural.
4. Estudiar la capacidad de captura de los nuevos materiales híbridos de estroncio-90 y compararlo con la captura de calcio y magnesio.
5. Estudiar la capacidad de captura de los nuevos materiales híbridos de los cationes de metales radioactivos Sr, Y, U.

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

4.3 Resultados y Discusión

4.3.1 Síntesis y Caracterización de Nanopartículas Magnéticas

Al igual que en el Capítulo 2 de esta Tesis, las nanopartículas magnéticas fueron sintetizadas mediante el método de coprecipitación. Donde los cloruros férrico y ferroso precipitan conjuntamente en medio básico para obtener las **MNP**.

Este nanomaterial se ha caracterizado en el Capítulo 2, por tanto, a la hora de comparar los nanomateriales híbridos con las **MNP**, se utilizará las mismas técnicas para su caracterización, es decir, FT-IR, SEM, DLS, TGA y Potencial Z.

4.3.2 Síntesis y Caracterización de los receptores

Para este capítulo, se diseñaron receptores derivados de escuaramidas de dopamina y aminas con grupos alcohol en su estructura. Esta modificación se basó en la Ley de Pearson, que indica la relación entre átomos duro/duro o blando/blando. En el caso de los metales pesados o preciosos, que son de carácter blando, del capítulo 2, la estructura de la escuaramida se modificó con átomos de azufre (blando) para mejorar su interacción. El oxígeno se considera de carácter duro al igual que los metales alcalinos y alcalinotérreos, por lo tanto, incluir grupos alcohol o éter, favorecería el reconocimiento de dichos iones metálicos. Los receptores basados en escuaramidas se presentan en la

Fig. 4.4.

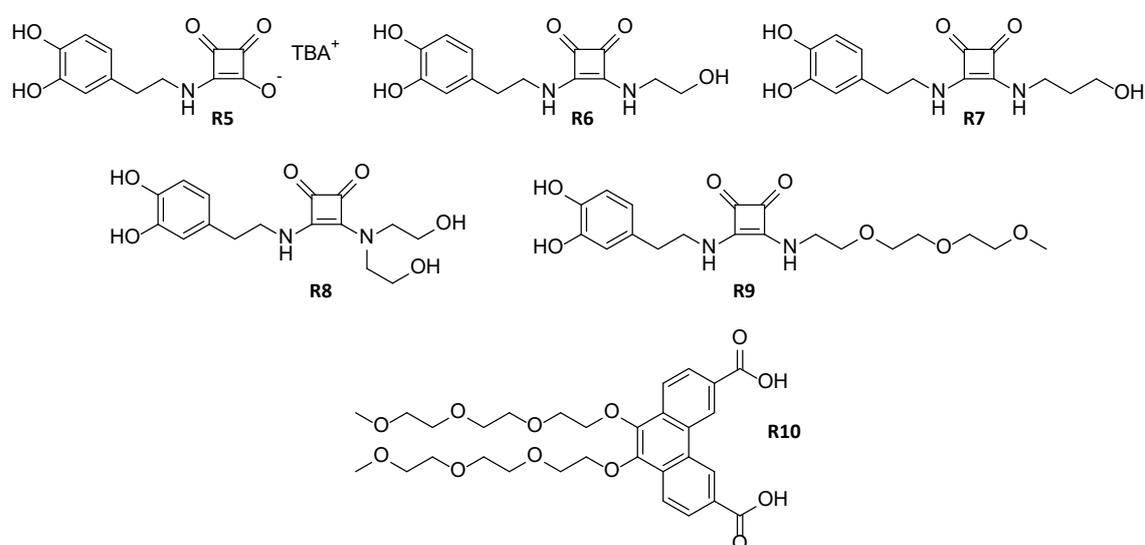


Fig. 4.4. Receptores **R5-10**, diseñados para el reconocimiento de metales alcalinotérreos.

A parte de los receptores presentados en la imagen anterior, se decidió sintetizar un nanomaterial compuesto a partir del ácido fítico. Este ácido es comercial y se usó sin ningún tipo de tratamiento previo. En la **Fig. 4.5** se observa la estructura del ácido fítico. Como se puede observar, el ácido fítico contiene 6 grupos fosfato, lo que, al pH de trabajo (entre 6 y 7) esté fitato, estará cargado negativamente, lo que aumentará su capacidad de reconocimiento de cationes metálicos duros.

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

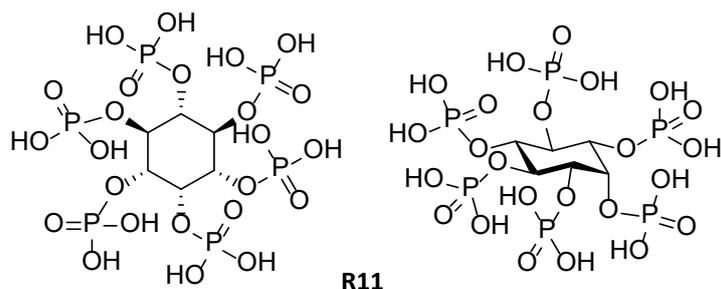


Fig. 4.5. Estructura química del ácido fítico (**R11**). (izquierda) proyección plana y (derecha) proyección en forma de silla.

4.3.2.1 Síntesis del Receptor R5

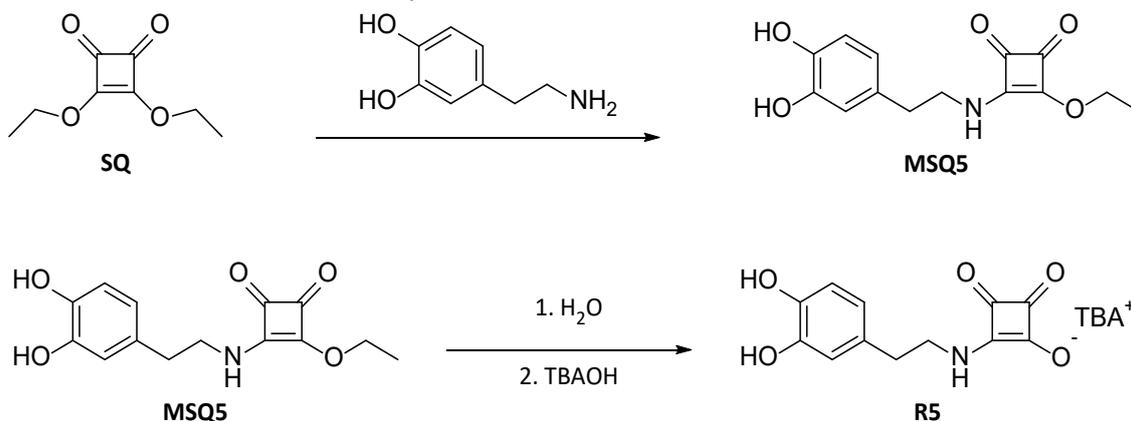


Fig. 4.6. Esquema sintético para el receptor **R5**.

El pK_a de los escuaramatos ácidos está comprendido entre 0.9 – 2, lo que nos indica que a pH 5 – 7, el anillo escuárico tendrá una carga permanente.^{234,235} Esta carga permanente puede interactuar fuertemente con los cationes metálicos de interés y, por tanto, se ha diseñado un receptor basado en sales de escuaramato de dopamina (**R5**). El receptor **R5** se sintetizó mediante un proceso sintético de dos etapas. El primer paso fue la condensación entre el escuarato de dietilo (**SQ**), en exceso, y el clorhidrato de la dopamina. Esta síntesis se lleva a cabo en acetonitrilo, disolvente que promueve la mono-sustitución sobre el escuarato, y con trietilamina como base para promover la desprotonación de la amina primaria de la dopamina. El disolvente se retira mediante vacío y el producto se precipita en medio ácido, añadiendo una disolución de HCl (1M), obteniéndose el escuaramato mixto (**MSQ5**).

En un segundo paso, se hidroliza el escuaramato mixto en un reactor de microondas. Para ello se suspende el **MSQ5** en agua y se introduce en el reactor dentro de un vial sellado a presión. La reacción se lleva a cabo a 140 °C, alcanzándose una presión de 3 bares. Al finalizar la reacción, se precipita el receptor **R5** añadiendo hidróxido de tetrabutylamonio concentrado (TBAOH). El producto filtrado no necesita ser purificado.

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

4.3.2.2 Síntesis del Receptor R6

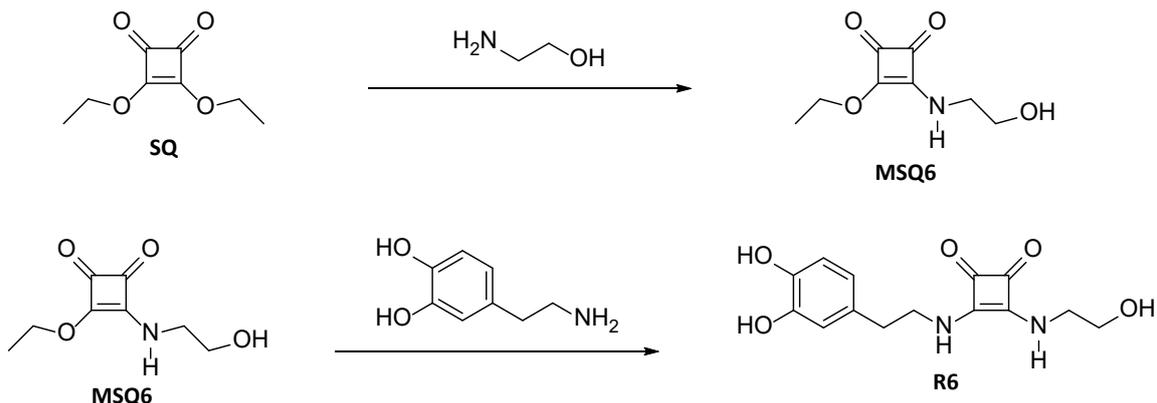


Fig. 4.7. Esquema sintético para el receptor R6.

El receptor **R6** se sintetizó siguiendo el esquema sintético del **Fig. 4.7**. Para ello, en un primer paso, se sintetiza el escuarato mixto **MSQ6**, mediante una reacción de monocondensación del **SQ**, usando acetonitrilo como disolvente, con una relación estequiométrica 1:1, entre el escuarato de dietilo y la amina primaria. **MSQ6** precipita en el medio de reacción y se aísla por filtración. El receptor **R6** se sintetizó mediante la condensación entre **MSQ6** y el clorhidrato de la dopamina, utilizando metanol y trietilamina como base para desprotonar la amina primaria. El receptor se obtiene por precipitación y filtración del medio de reacción.

4.3.2.3 Síntesis del Receptor R7

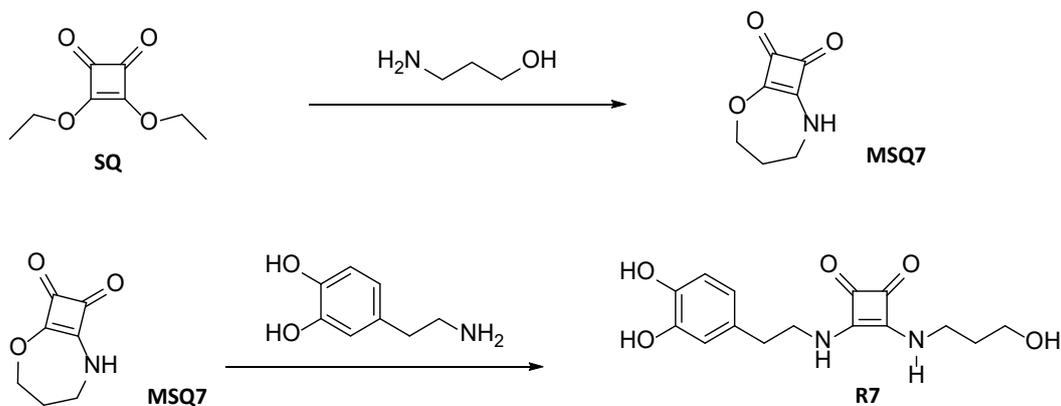


Fig. 4.8. Esquema sintético para el receptor R7.

El receptor **R7** se sintetizó siguiendo el esquema sintético de la **Fig. 4.8**. Los pasos sintéticos son similares a los receptores derivados de escuaramidas asimétricas. Un primer paso es la síntesis del escuaramato mixto **MSQ7**. La reacción fue llevada a cabo en una mezcla de disolventes (metanol y éter dietílico, 1:2). Durante la caracterización de este producto mediante resonancia magnética nuclear (¹H y ¹³C), nos dimos cuenta de que las señales no coincidían con un escuaramato mixto acíclico, como es el caso de **MSQ6** ver **Fig. 4.7**, si no que se correspondían con un escuaramato cíclico, similar a las escuaramidas descritas por *Ximenis et al.*²³⁶ La estructura final fue confirmada mediante

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

el análisis de la masa exacta. Para finalizar la síntesis de **R7**, se condensa **MSQ7** con el clorhidrato de dopamina, en metanol y trietilamina como base.

4.3.2.4 Síntesis del Receptor R8

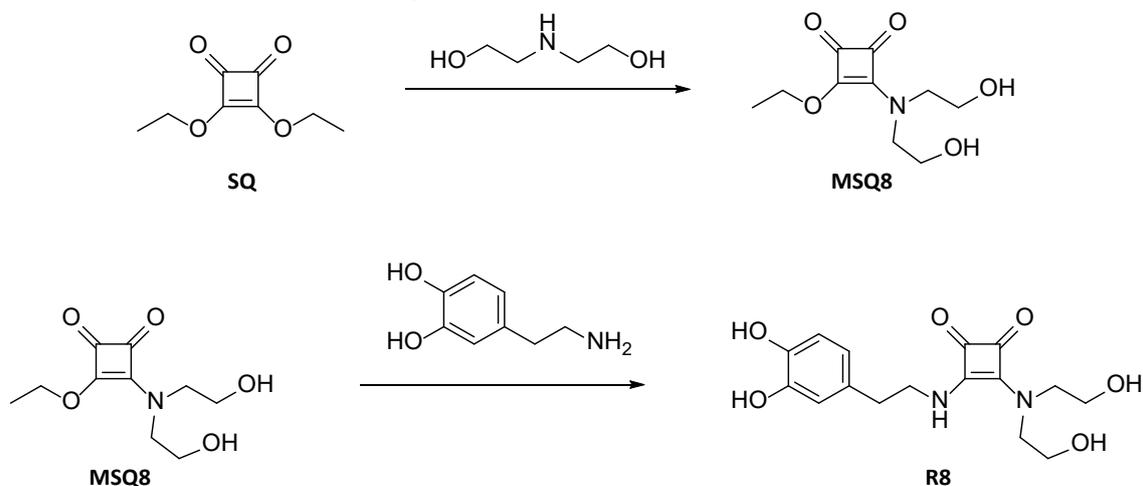


Fig. 4.9. Esquema sintético para el receptor **R8**.

Las aminas secundarias son menos reactivas a la hora de condensar con el escuarato de dietilo, por ello, son necesarias ciertas modificaciones como el disolvente, la temperatura o el uso de un catalizador. En el caso del receptor **R8**, el primer paso es la condensación de una amina secundaria con el escuarato de dietilo. Para ello, se disuelven ambos en etanol, un disolvente más polar que el acetonitrilo. Si la amina fuera primaria, el uso de etanol podría promover la síntesis de una escuaramida y no de un escuaramato mixto. Usando una relación equimolar, se sintetiza exclusivamente el **MSQ8**, un producto aceitoso que se aísla al vacío.

En un segundo paso, al igual que con los receptores **R6** y **R7**, el clorhidrato de dopamina se condensa con **MSQ8**, usando metanol como disolvente y trietilamina como base, obteniéndose un precipitado (**R8**) que se aísla por filtración.

4.3.2.5 Síntesis del receptor R9

El receptor **R9** está basado en la capacidad que muestran los éteres corona para interactuar con cationes alcalinos y alcalinotérreos. La idea principal de usar derivados de trietilenglicolmonometiléter (**TEGMME**), es funcionalizar las nanopartículas a fin de obtener un entorno tridimensional de etilenglicoles capaces de interactuar con estos cationes de interés, asemejándose a lo que ocurre con un éter corona.

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

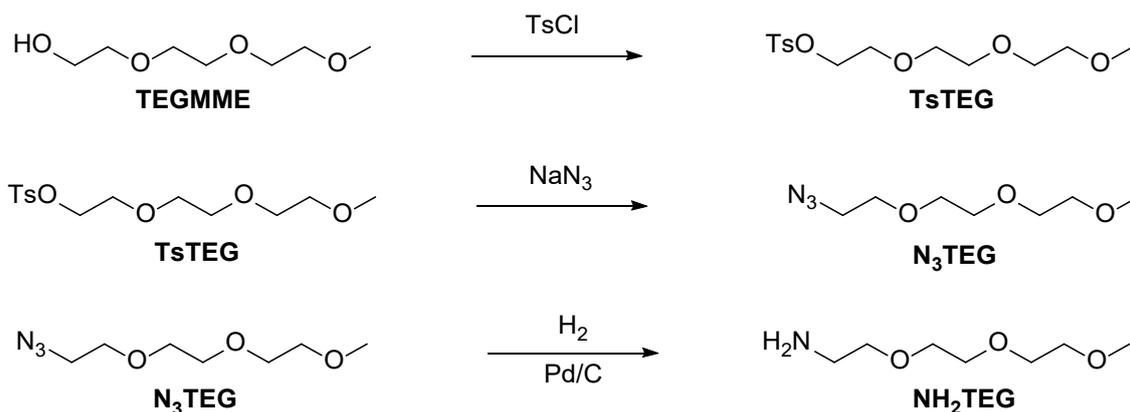


Fig. 4.10. Esquema sintético para la amina NH_2TEG .

La amina NH_2TEG (Fig. 4.10) no es accesible comercialmente y, por tanto, es necesario sintetizarla. El producto comercial de partida es el trietilenglicolmonometiléter. En un primer paso, se prepara el tosilato, mediante una condensación con cloruro de tosilato (TsCl) en tetrahidrofurano, a temperatura ambiente y usando NaOH como base. Finalmente, el producto tosilado (TsTEG) se aísla por cromatografía.

El siguiente paso sintético es la sustitución del tosilato con azida sódica, en DMF, para obtener N_3TEG .

La amina NH_2TEG se obtiene mediante la reducción, en etanol, del N_3TEG , usando hidrógeno gas a presión y, como catalizador, paladio soportado sobre carbón activo. La amina final resultante es un aceite amarillo que se obtiene filtrando la suspensión del catalizador y retirando el disolvente al vacío.

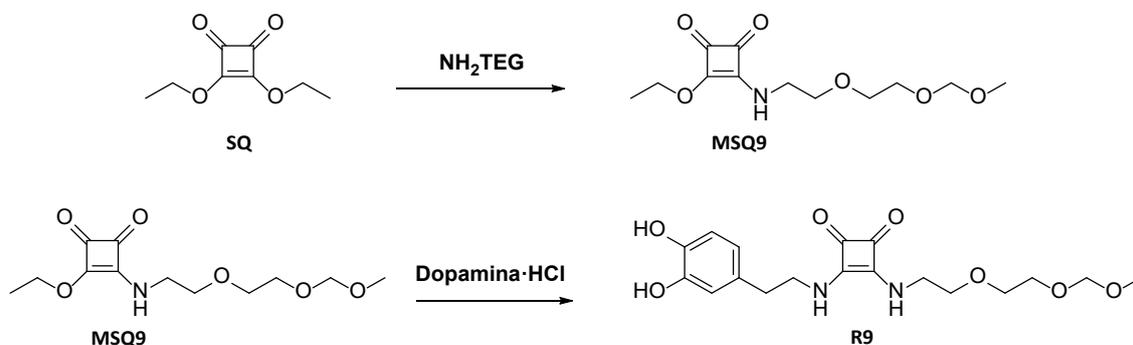


Fig. 4.11. Esquema sintético del receptor **R9**.

Con la amina NH_2TEG recién sintetizada, se lleva a cabo la primera condensación sobre el **SQ**, usando acetonitrilo como disolvente, en una relación equimolar. El producto aceitoso se obtiene evaporando el disolvente al vacío. En un segundo paso, una condensación con el clorhidrato de dopamina, en metanol, usando trietilamina como base, produce un sólido blanco que se corresponde con el receptor **R9**.

4.3.2.6 Síntesis del receptor **R10**

El receptor **R10**, derivado del fenantreno, se diseñó con la intención de estudiar la diferencia entre las escuaramidas unidas por dopamina, como *linker*, sobre la

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

nanopartícula. En este caso, los grupos ácidos carboxílicos presentes en el fenantreno serán los encargados de unir la molécula con la superficie de la nanopartícula. (**Fig. 4.12**).

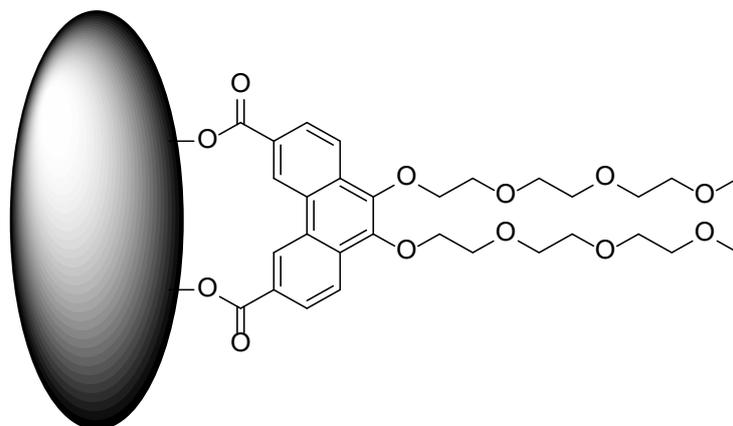


Fig. 4.12. Representación esquemática de la unión entre **R10** y la superficie de la nanopartícula.

La síntesis de este receptor (**Fig. 4.13**) parte del producto comercial, 9,10-fenantrenodiona, que en una única etapa es reducida, y los grupos hidroxilo obtenidos se sustituyen por grupos polietilenglicol. Para ello, el producto comercial, se hace reaccionar con **TsTEG**, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (como reductor de los grupos carbonilos), NaOH como base para general los alcóxidos y bromuro de tetrabutilamonio (como transferidor de fase), en una mezcla THF- H_2O (50/50). Obteniendo así el precursor **P1**.

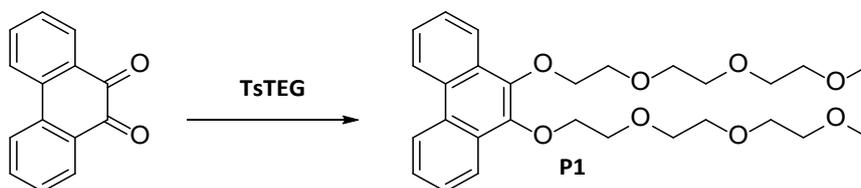


Fig. 4.13. Esquema sintético del precursor **P1**.

En un segundo paso (**Fig. 4.14**), mediante una acilación de Friedel-Crafts, el producto **P1**, disuelto en diclorometano anhidro, reacciona con cloruro de acetilo, usando tricloruro de aluminio como catalizador. Esta síntesis se lleva a cabo en atmosfera inerte y en un baño de agua-hielo.

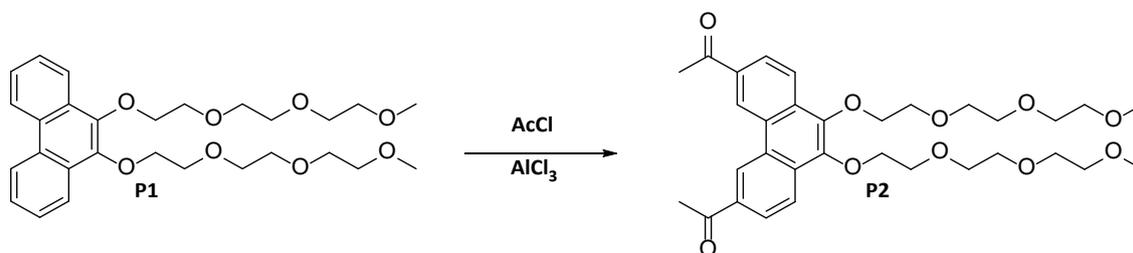


Fig. 4.14. Esquema sintético del precursor **P2**.

El último paso (**Fig. 4.15**) es la oxidación de los grupos metil-cetona a ácidos carboxílicos, mediante la Reacción del Haloformo. Para ello, se disolvió el compuesto **P2** en 1,4-dioxano y se hizo reaccionar con una disolución acuosa de hidróxido e hipoclorito sódico,

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

a reflujo. El receptor **R10**, precipita al acidificar el medio de reacción, hasta pH = 1 y se obtiene **R10** por filtración.

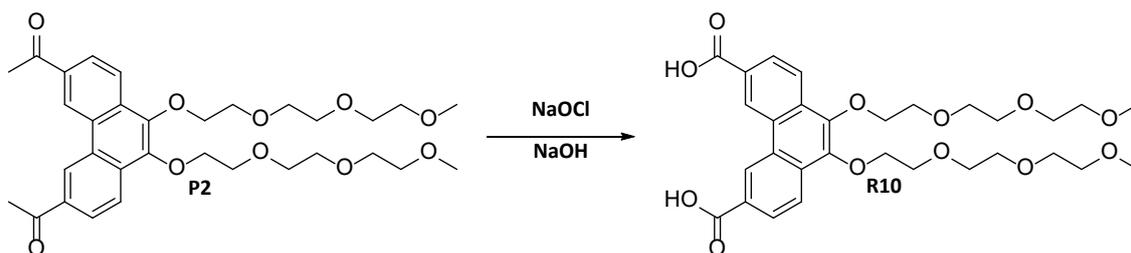


Fig. 4.15. Esquema sintético del receptor **R10**.

4.3.3 Caracterización de los receptores

Para llevar a cabo la caracterización de los receptores y sus precursores. Se realizaron los espectros de FT-IR, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN y ESI-Masas. Para la comparación entre las nanopartículas y los receptores, nos centraremos en el espectro de IR. A continuación, se presentan los IR de los receptores **R5-11**, para su posterior comparación con los espectros de las nanopartículas funcionalizadas. De estos espectros se determinarán las bandas principales de los receptores para determinar si la funcionalización de las nanopartículas se ha realizado correctamente.

En la **Fig. 4.16**. podemos observar el espectro de infrarrojo del receptor **R5**. Las bandas características de los grupos carbonilo del anillo de escuaramato se sitúan a 1781 y 1548 cm^{-1} . El contraíón que acompaña al escuaramato básico es el tetrabutilamonio, sus bandas aparecen sobre 2957 cm^{-1} y las bandas entre 1414 y 1297 cm^{-1} . Las bandas correspondientes a los grupos hidroxilo del anillo de catecol, se observan sobre los 3269 cm^{-1} .

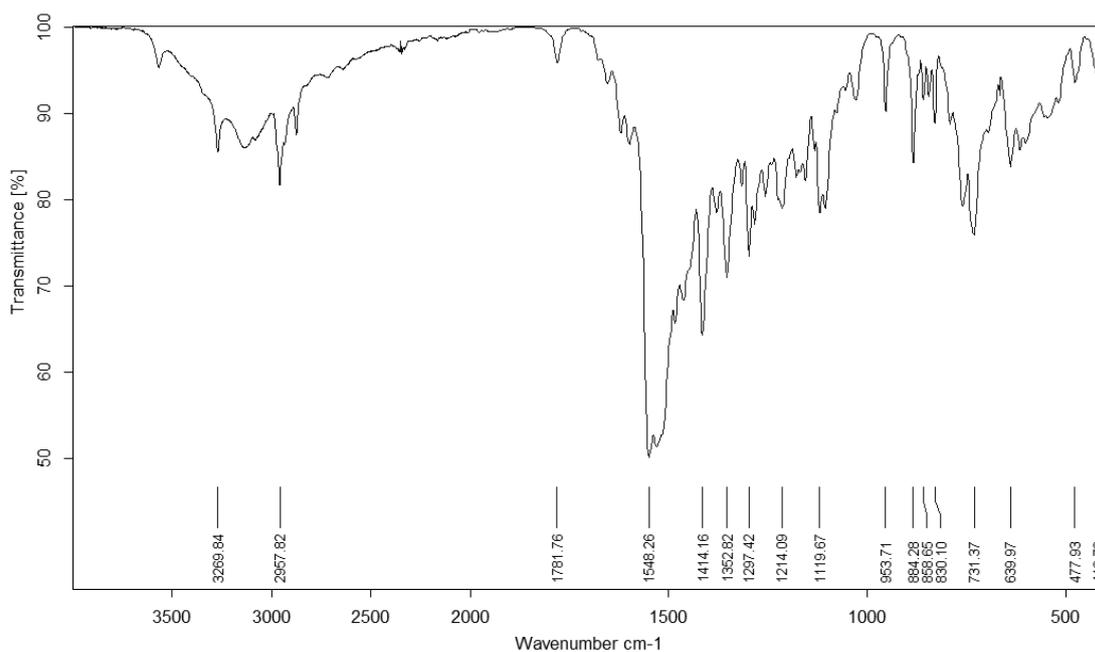


Fig. 4.16. Espectro de FT-IR del receptor **R5**.

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

En el espectro de infrarrojo del receptor **R6** (**Fig. 4.17**), se observan las bandas de tensión de los grupos carbonilos del anillo de escuaramida sobre 1804, 1625 y 1571 cm^{-1} , las energías de tensión y flexión de los CH_2 de las cadenas alifáticas se observan a 2958 cm^{-1} y entre los valores de 1427 y 1225 cm^{-1} . Los grupos hidroxilos de la estructura se observan sobre los 3151 cm^{-1} .

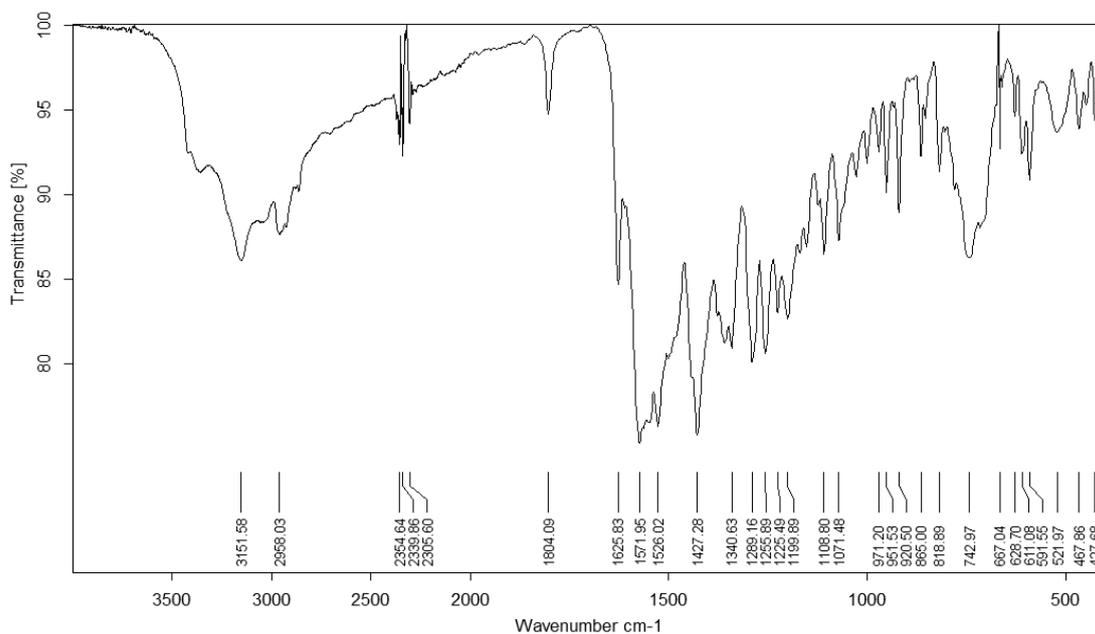


Fig. 4.17. Espectro de FT-IR del receptor **R6**.

En el espectro de infrarrojo del receptor **R7** (**Fig. 4.18**), a 1803, 1625 y 1573 cm^{-1} , se observan las bandas características de los grupos carbonilo del anillo de escuaramida, las bandas de tensión asimétrica de los CH_2 de las cadenas alifáticas se observan a 2957 cm^{-1} y, entre los valores de 1427 y 1225 cm^{-1} , las bandas de flexión de los CH_2 . Las vibraciones de los grupos hidroxilos se observan sobre los 3151 cm^{-1} .

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

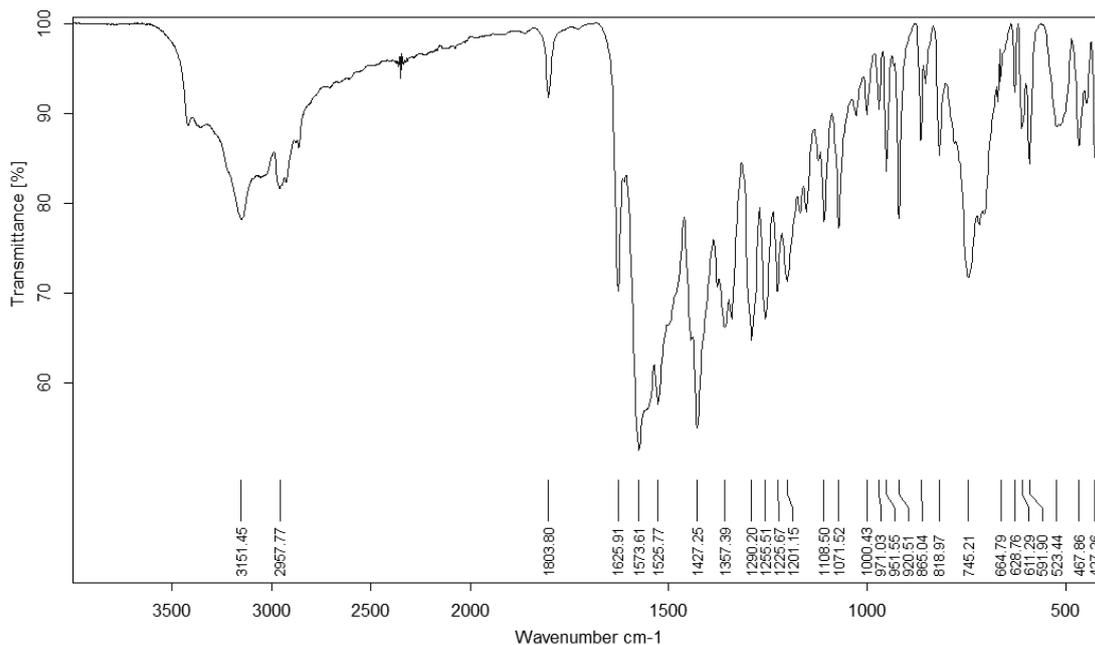


Fig. 4.18. Espectro de FT-IR del receptor R7.

En el espectro de infrarrojo del receptor R8 (Fig. 4.19), se pueden determinar las bandas de tensión de los grupos carbonilo del anillo de escuaramida sobre 1793, 1656 y 1561 cm^{-1} , las energías de tensión de los CH_2 de las cadenas alifáticas se observan a 2958 y 2881 cm^{-1} y, las bandas de flexión, entre los valores de 1475 y 1249 cm^{-1} . Las bandas de tensión de los grupos hidroxilos se observan sobre los 3364 y 3261 cm^{-1} .

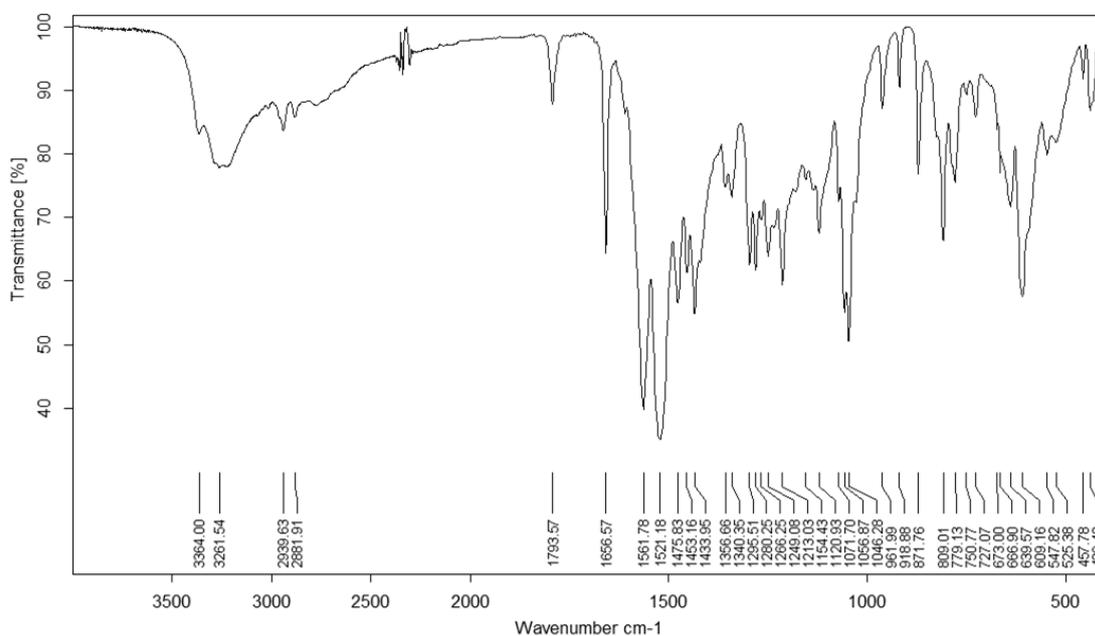


Fig. 4.19. Espectro de FT-IR del receptor R8.

La caracterización del receptor R9 mediante espectroscopia de infrarrojo (Fig. 4.20), presenta sobre 1598 y 1544 cm^{-1} , las tensiones de los grupos carbonilo del anillo de escuaramida. Las cadenas alifáticas se caracterizan mediante las energías de tensión

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

observadas a 2958 cm^{-1} y las energías de flexión sobre los 1471 y 1260 cm^{-1} . Las bandas que se observan sobre los 3347 y 3240 cm^{-1} , corresponden a las energías de tensión de los grupos hidroxilo.

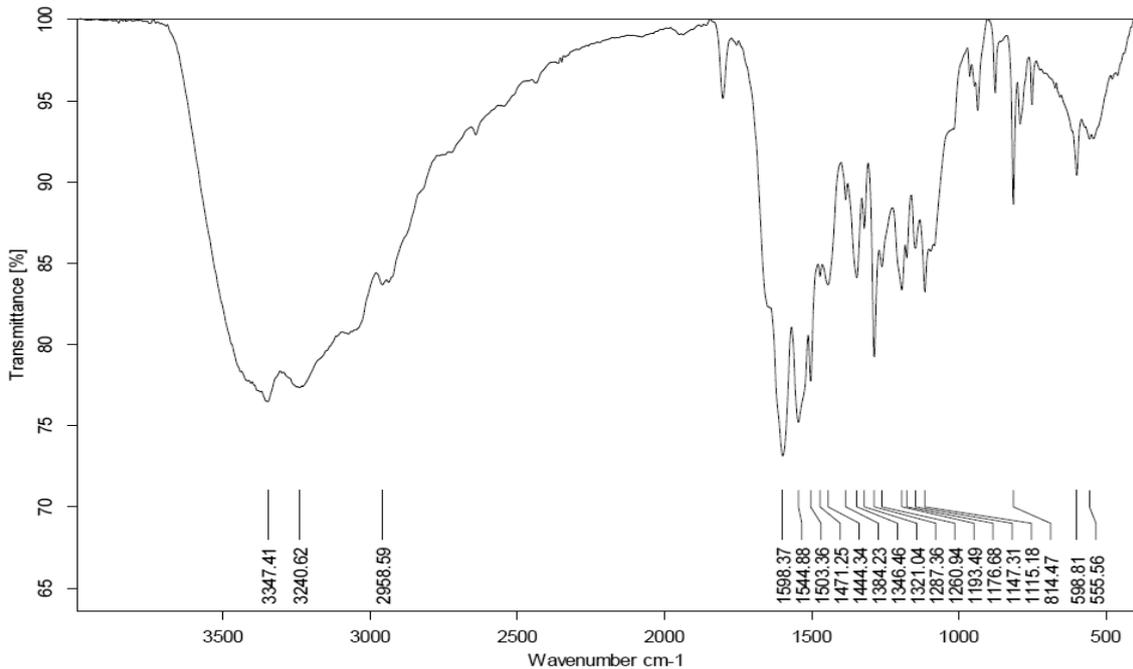


Fig. 4.20. Espectro de FT-IR del receptor R9.

El receptor **R10** presenta, mediante espectroscopía de infrarrojo (**Fig. 4.21**), la banda característica de tensión del grupo carbonilo del éster sobre los 1685 cm^{-1} , las tensiones de los CH_2 de las cadenas alifáticas aparecen a 2883 cm^{-1} y entre los valores de 1471 y 1260 cm^{-1} , se observan las flexiones de los CH_2 . Las energías de tensión de los enlaces C-O de los etilenglicoles de la estructura, presentan una banda intensa en 1234 cm^{-1} .

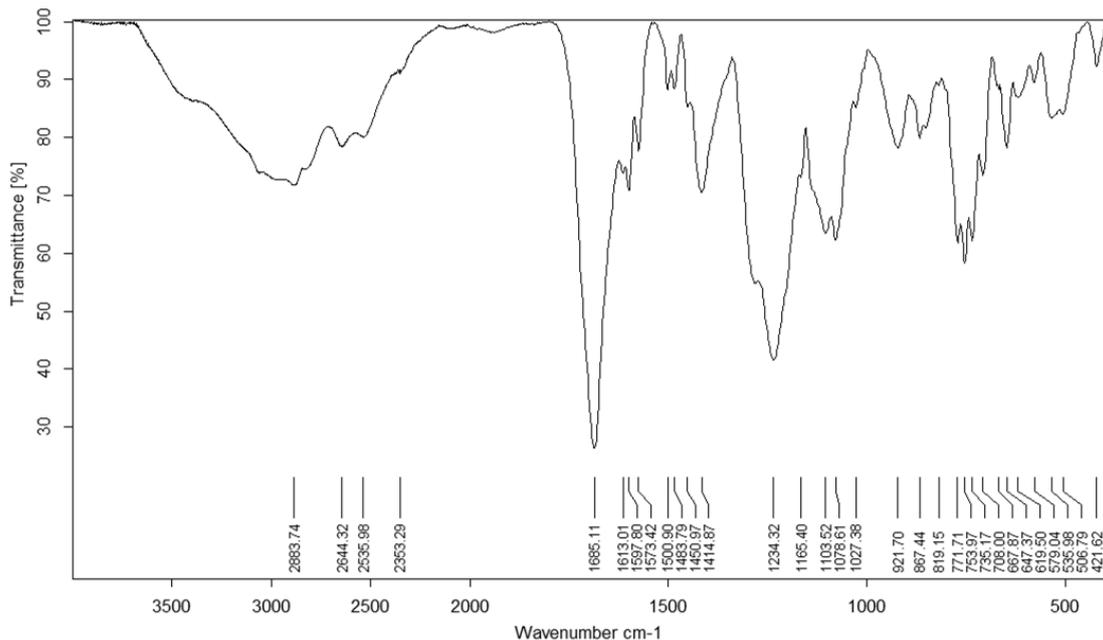


Fig. 4.21. Espectro de FT-IR del receptor R10.

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

En el espectro de infrarrojo del receptor **R11** (**Fig. 4.22**), se observan las bandas de tensión del enlace P=O de los grupos fosfato, sobre los 1647 cm^{-1} , las bandas de flexión de los enlaces C-P-O se observan a 1180 cm^{-1} y las tensiones de los enlaces P-O sobre 896 cm^{-1} .

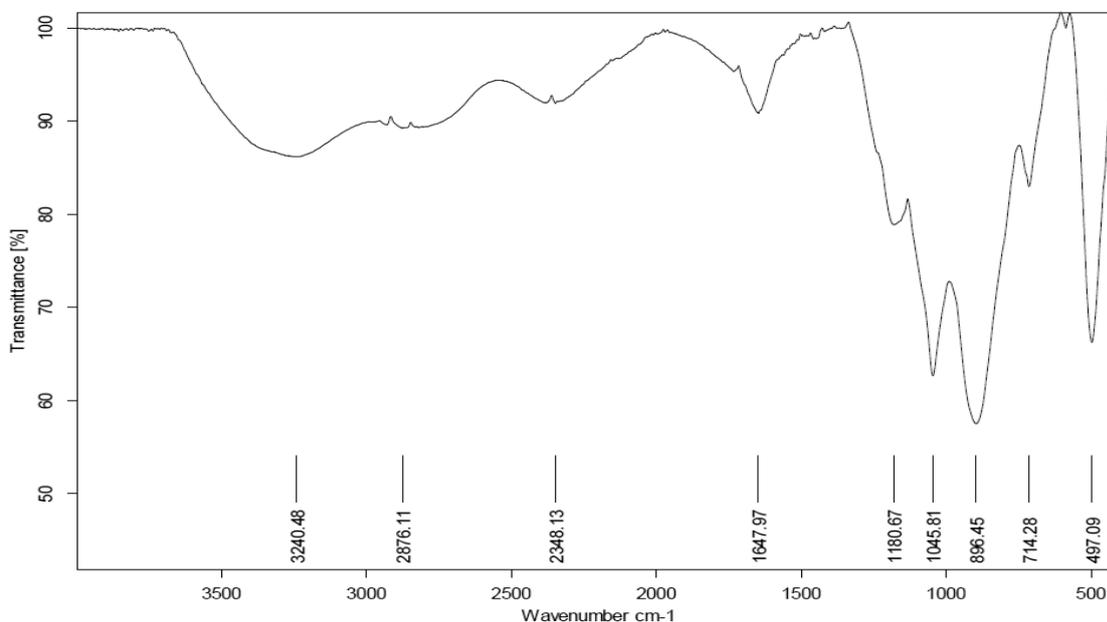


Fig. 4.22. Espectro de FT-IR del receptor **R11**.

Para el receptor **R11**, formado por 6 grupos fosfato, también se analizó la pérdida de masa orgánica mediante el análisis por termogravimetría. De esta forma, se puede conocer por proporcionalidad, la cantidad de fitato que recubre la nanopartícula de Fe_3O_4 . En la **Fig. 4.23**, se observa la pérdida de masa orgánica de una muestra de ácido fítico comercial. La pérdida del 29.5% es el porcentaje correspondiente a la pérdida de masa del anillo de *myo*-inositol que forma el núcleo de la estructura del ácido fítico. El resto, corresponde a los fosfatos, que no se destruyen durante el proceso.

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

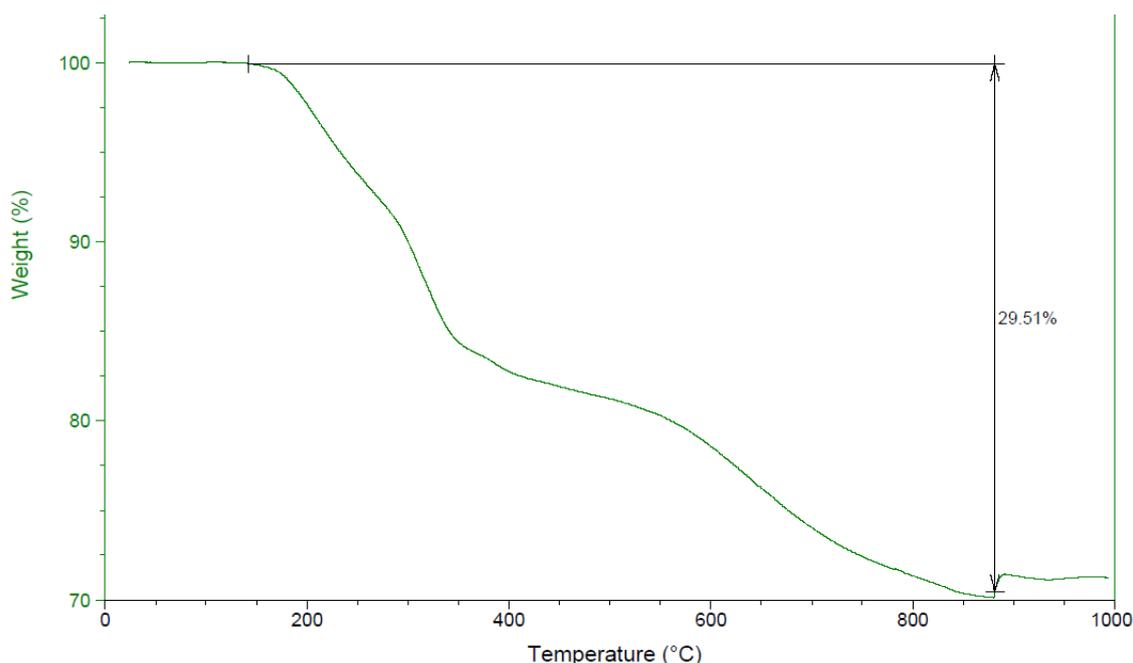


Fig. 4.23. Análisis termogravimétrico del receptor R11.

4.3.4 Síntesis de nanomateriales híbridos

4.3.4.1 Síntesis de nanomateriales con receptores derivados de dopamina

Teniendo en cuenta la capacidad que tienen las nanopartículas de intercambiar los hidroxilos de la superficie por otros ligandos de interés, se ha llevado a cabo la funcionalización de las nanopartículas de magnetita con los receptores descritos en el apartado anterior. Para los receptores derivados de dopamina, el procedimiento sintético es el mismo al del Capítulo 2 de esta tesis:

En general, unos 100 mmol del receptor se disuelven en 1 ml de DMSO dentro de un vial de 2-5 ml apto para microondas. Seguido de la adición de 1 ml de una suspensión, en metanol, de nanopartículas de concentración (mg/ml) conocida. A continuación, se añaden 3 ml de metanol, para conseguir un volumen total de 5 ml de reacción, y se sella herméticamente el vial. Las nanopartículas tienen tendencia a formar agregados de mayor tamaño, estos agregados reducen la superficie del material. Por ello, se introduce la suspensión en un baño de ultrasonidos con el fin de disgregar los agregados y aumentar la superficie funcionalizable de la nanopartícula. La reacción se lleva a cabo a 120 °C durante 20 minutos, alcanzándose una presión interna final de 3 bares. Concluido el tiempo de reacción y con la ayuda de un imán externo, se limpian las nanopartículas funcionalizadas con metanol (5 ml), tres veces; con agua (5 ml), tres veces, y finalmente se suspenden en 10 ml de agua en un vial falcon.

4.3.4.2 Síntesis de nanomateriales híbridos con R10

Para la síntesis de este nanomaterial basado en el fenantreno di-ácido (**Fig. 4.24**), se procedió a la disolución de este receptor en una mezcla de acetona y agua (5 ml, 1:1). A esta disolución, se aumentó el pH hasta 10, usando una solución de hidróxido de sodio

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

1M. A continuación, se le añadió 1 ml de la suspensión de nanopartículas en agua y se dejó en agitación durante 2 horas. Las nanopartículas se decantaron con la ayuda de un imán y se limpiaron con acetona (3 x 5 ml). El análisis del espectro de infrarrojos de estas nanopartículas no presentó las bandas correspondientes al receptor **R10**.

Se ensayaron diversas modificaciones sintéticas dirigidas a lograr el recubrimiento de las nanopartículas de magnetita con este receptor **R10**. Así se utilizó un reactor microondas, y se cambió el disolvente por metanol. En todas las variaciones sintéticas se obtuvieron los mismos resultados: no se logró funcionalizar la superficie de las nanopartículas de hierro utilizando el receptor **R10**.

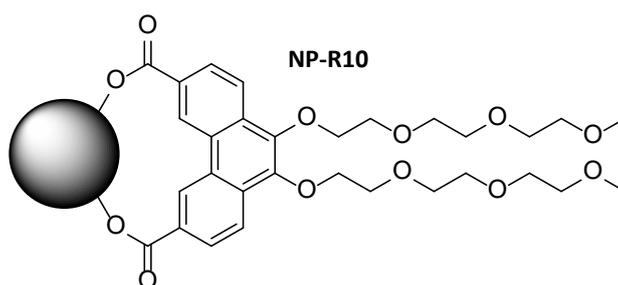


Fig. 4.24. Representación esquemática de la composición del nanomaterial híbrido **NP-R10**.

4.3.4.3 Síntesis de nanomateriales híbridos con ácido fítico

Para la síntesis de nanomateriales híbridos de magnetita y ácido fítico, se propusieron dos estrategias diferentes.

4.3.4.3.1 Síntesis en dos pasos

Al igual que para los receptores **R5-R10**, en la síntesis en dos pasos, primero se sintetizaron las nanopartículas de magnetita por el método de coprecipitación. Para este método se decidió sintetizar dos versiones de las nanopartículas: las nanopartículas sintetizadas con cloruros de hierro (**NP-R11**) y las sintetizadas con sulfatos de hierro (**NP-R11b**).¹³⁶

En un segundo paso, la suspensión de nanopartículas, en medio básico, se pone en contacto, agitación, con una disolución de ácido fítico comercial. Estas reacciones no se llevan a cabo en un reactor de microondas.

4.3.4.3.2 Síntesis en un paso

Para este tipo de nanopartículas, se propuso llevar a cabo la formación de las nanopartículas, por el método de coprecipitación de cloruros de hierro, *in situ*, dentro de una disolución de ácido fítico. Para ello, se ensayó la formación de las nanopartículas funcionalizadas en presencia de dos cantidades diferentes de ácido fítico: 120 mg (**NP-R11c**) y 400 mg (**NP-R11d**).

El procedimiento sintético consiste en disolver los cloruros de hierro y el ácido fítico en agua. Al mezclar estos compuestos, se forma una suspensión coloidal de color blanco,

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

debida a la precipitación de los correspondientes fitatos férrico/ferroso. Agitando la suspensión, se lleva a cabo la precipitación del nanomaterial añadiendo una disolución de NaOH (1M), alcanzándose un pH = 14. Esta reacción finaliza pasados 3 minutos, donde el nanomaterial magnético formado se decanta con ayuda de un imán, dejando una disolución clara e incolora. El nanomaterial se limpia tres veces con agua (10 ml) con la ayuda de un imán. El material híbrido **NP-R11**, se obtuvo por decantación magnética y se secó bajo una lámpara infrarroja, obteniéndose un material rojizo que se conservó en seco y no en suspensión.

Al igual que en el Capítulo 2, para conocer la concentración final de la suspensión, se dispersan homogéneamente las nanopartículas en un vial mediante agitación y con la ayuda de un baño de ultrasonidos si fuera necesario. Se pipetea un volumen conocido de la dispersión (0.5 ml aproximadamente) y se introducen en un vial de cristal pesado previamente. La suspensión de nanopartículas se seca bajo una lámpara de infrarrojos. La concentración de nanopartículas final se calcula a partir del peso del residuo seco del vial y el volumen de la suspensión original, normalmente 10 ml.

4.3.5 Caracterización de los nanomateriales híbridos

La caracterización de las nanopartículas se realiza tanto en suspensión: DLS y Potencial Z, como en seco: SEM, TGA y FT-IR. A continuación, se describe la caracterización de cada material preparado durante la realización de esta memoria.

4.3.5.1 Caracterización del NP-R5

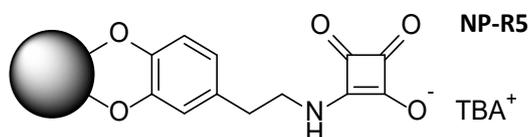


Fig. 4.25. Representación esquemática de la composición del nanomaterial híbrido **NP-R5**.

En la **Fig. 4.25**, se representa esquemáticamente la estructura del nanomaterial híbrido **NP-R5**, sintetizado a partir de las nanopartículas de magnetita y la escuaramida **R5**. En la **Fig. 4.26**, podemos observar el espectro de FT-IR del nanomaterial. En este espectro se aprecia la banda sobre 583 cm^{-1} , característica del enlace Fe-O de las **MNP**. Además, se observan las bandas entre 1796 y 1536 cm^{-1} , propias de las vibraciones de tensión de los C=O del escuaramato, así como las bandas situadas sobre 2925 cm^{-1} , características de los CH₂ y CH₃ de las cadenas alifáticas de la estructura. Teniendo en cuenta la intensidad de las bandas correspondiente a la parte inorgánica y a la parte orgánica del receptor, se puede concluir que se ha funcionalizado correctamente el nanomaterial.

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

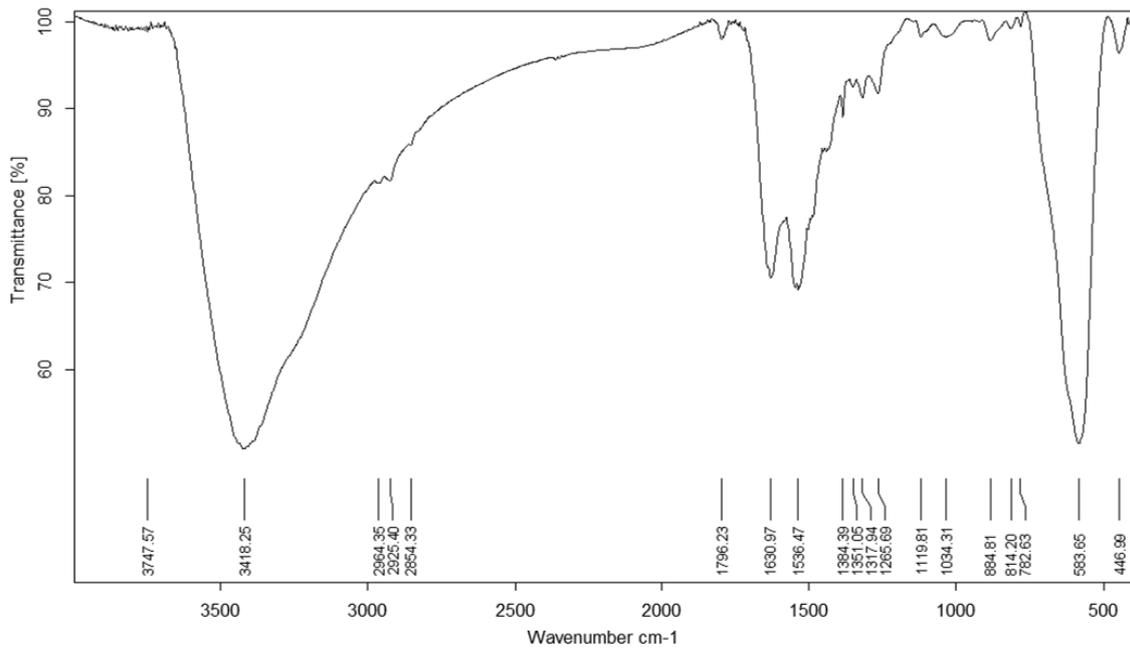


Fig. 4.26. Espectro de IR del nanomaterial híbrido NP-R5.

Las micrografías tomadas con microscopio electrónico de transmisión (TEM) en la **Fig. 4.27**, muestran unas nanopartículas esféricas con un tamaño promedio de 20.37 nm aproximadamente.

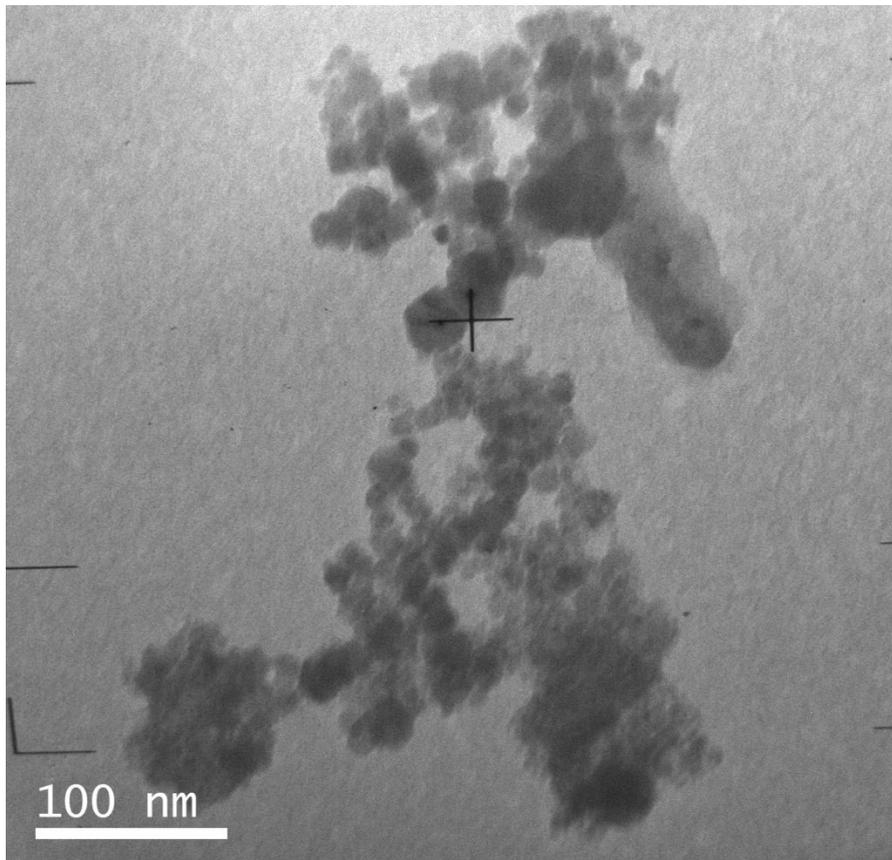


Fig. 4.27. Micrografía TEM del nanomaterial híbrido NP-R5.

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

En la **Fig. 4.28** se observa el porcentaje de pérdida de materia orgánica calculado a partir del termograma. Para **NP-R5**, la composición orgánica corresponde al 17.89% de peso perdido dentro del rango de temperatura de 100-900 °C.

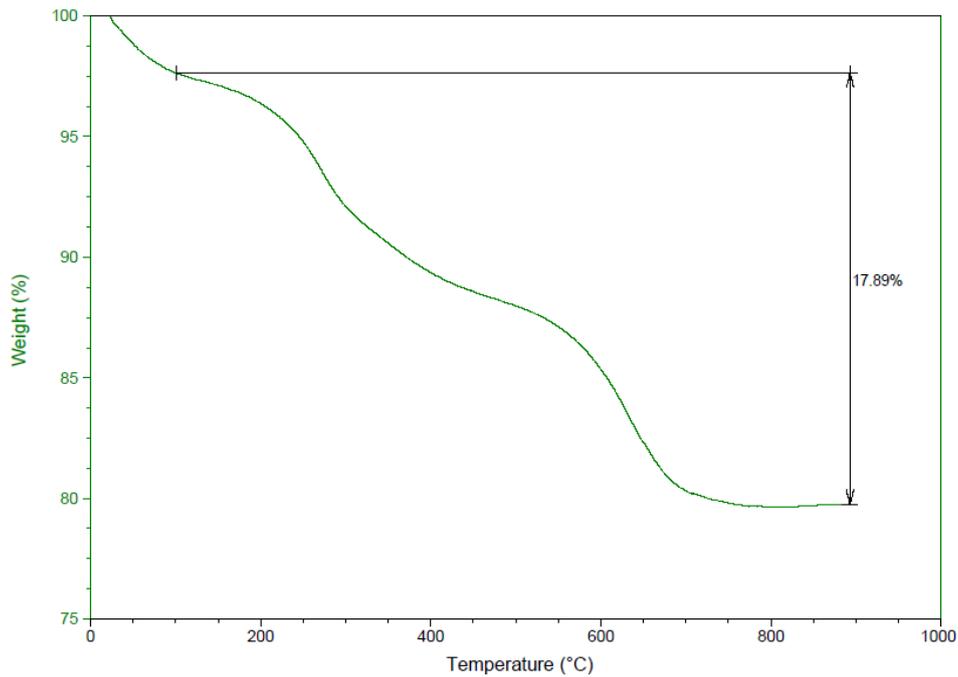


Fig. 4.28. Análisis termogravimétrico del nanomaterial híbrido **NP-R5**.

En la **Fig. 4.29** y la **Fig. 4.30**, se observa el análisis de potencial Z y el tamaño hidrodinámico de las nanopartículas, respectivamente. Para **NP-R5**, el valor del potencial Z es igual a -24.4 mV y presentan un valor de radio hidrodinámico de 280.6 nm, con un índice de polidispersidad igual a 0.127.

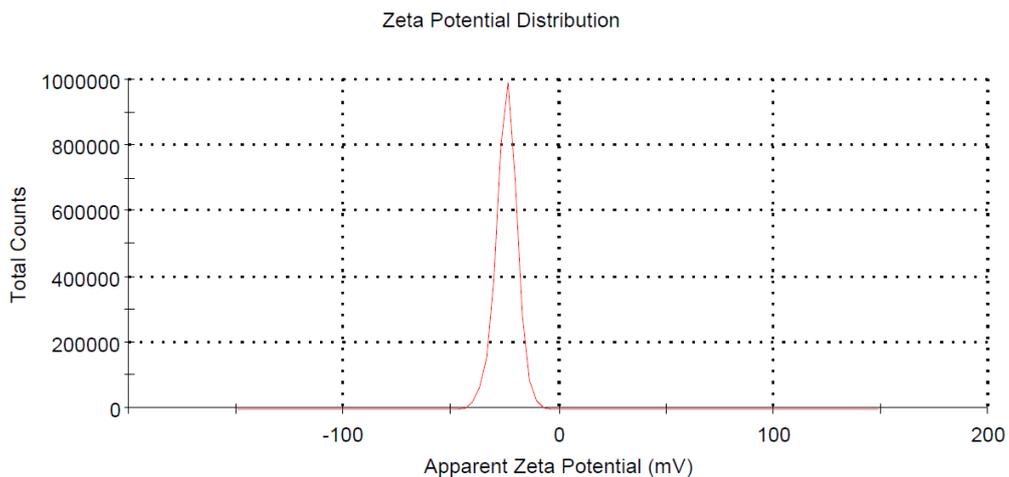


Fig. 4.29. Análisis del Potencial Z del nanomaterial híbrido **NP-R5**.

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

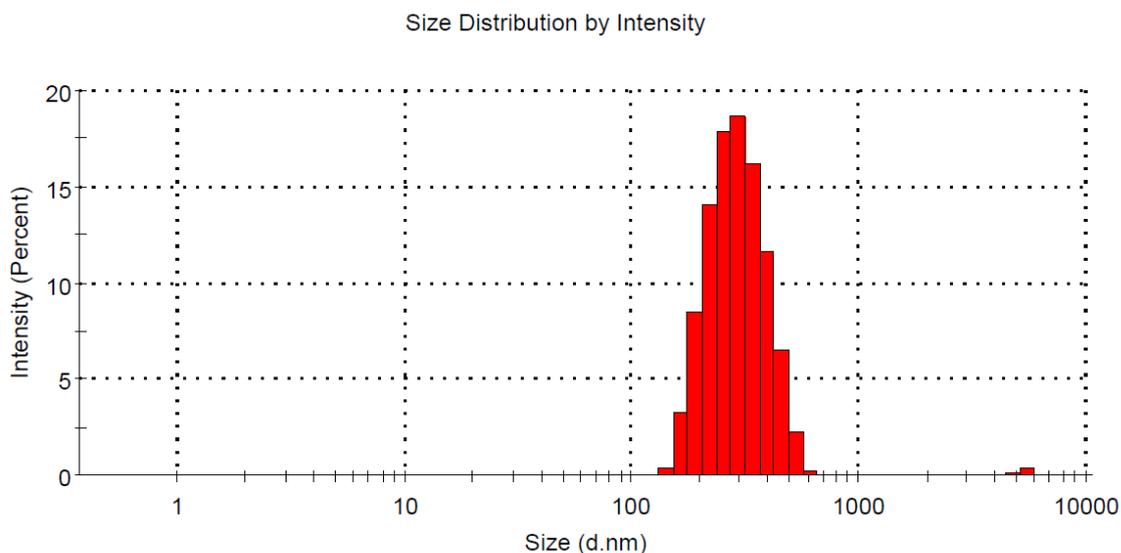


Fig. 4.30. Análisis del radio hidrodinámico por DLS del nanomaterial híbrido **NP-R5**.

4.3.5.2 Caracterización del NP-R6

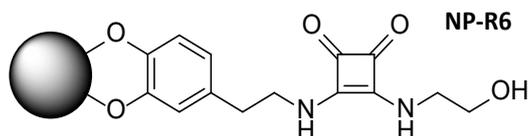


Fig. 4.31. Representación esquemática de la composición del nanomaterial híbrido **NP-R6**.

En la **Fig. 4.32**, podemos observar el espectro de FT-IR del nanomaterial **NP-R6**. En este espectro se aprecia la banda sobre 589 cm^{-1} , característica de las vibraciones de tensión del enlace Fe-O de la estructura de las **MNP**. Además, se observan las bandas entre 1796 y 1536 cm^{-1} , propias de las vibraciones de los C=O de las escuaramidas. Las energías de vibración del grupo alcohol no se puede determinar porque se ven enmascaradas por la presencia de moléculas de agua, en una banda ancha sobre los 3440 cm^{-1} . Se puede observar que la funcionalización es buena.

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

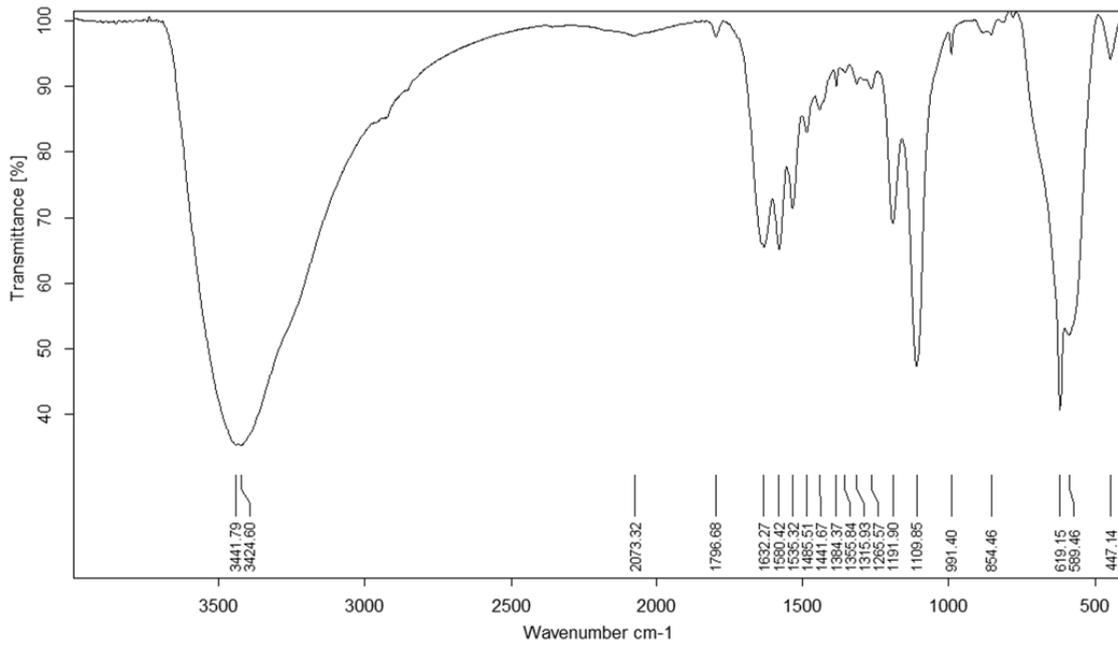


Fig. 4.32. Espectro de IR del nanomaterial híbrido NP-R6.

En la **Fig. 4.33**, se muestran las micrografías de TEM del material híbrido NP-R6. Este material presenta una morfología por lo general esférica, presentando la formación de algunos agregados. El tamaño promedio de estas nanopartículas es de uno 19.80 nm.

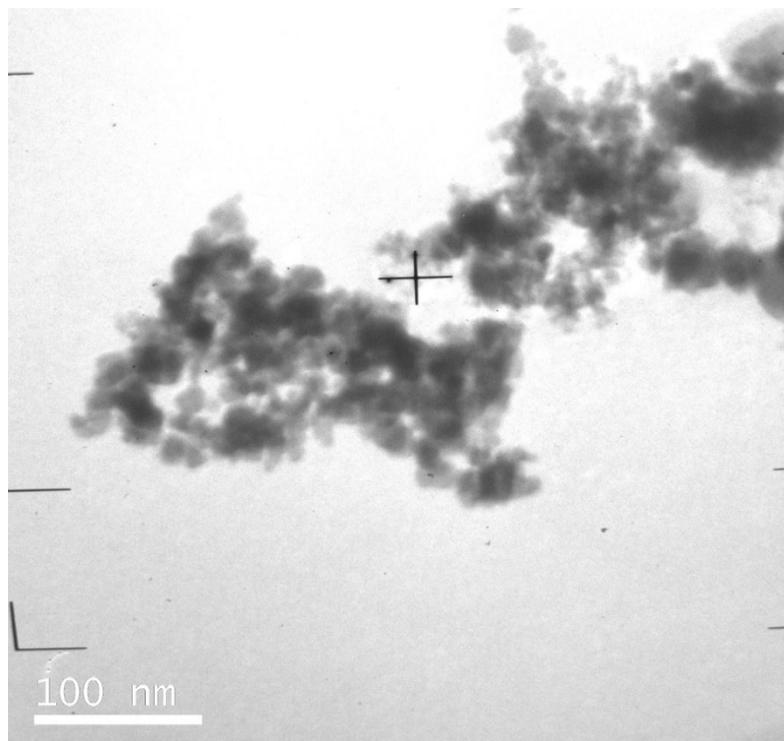


Fig. 4.33. Micrografía TEM del nanomaterial híbrido NP-R6.

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

Según el análisis termogravimétrico, **Fig. 4.34**, el material **NP-R6** está formado por un 19.86% de materia orgánica, lo que nos indica que las nanopartículas se han funcionalizado adecuadamente.

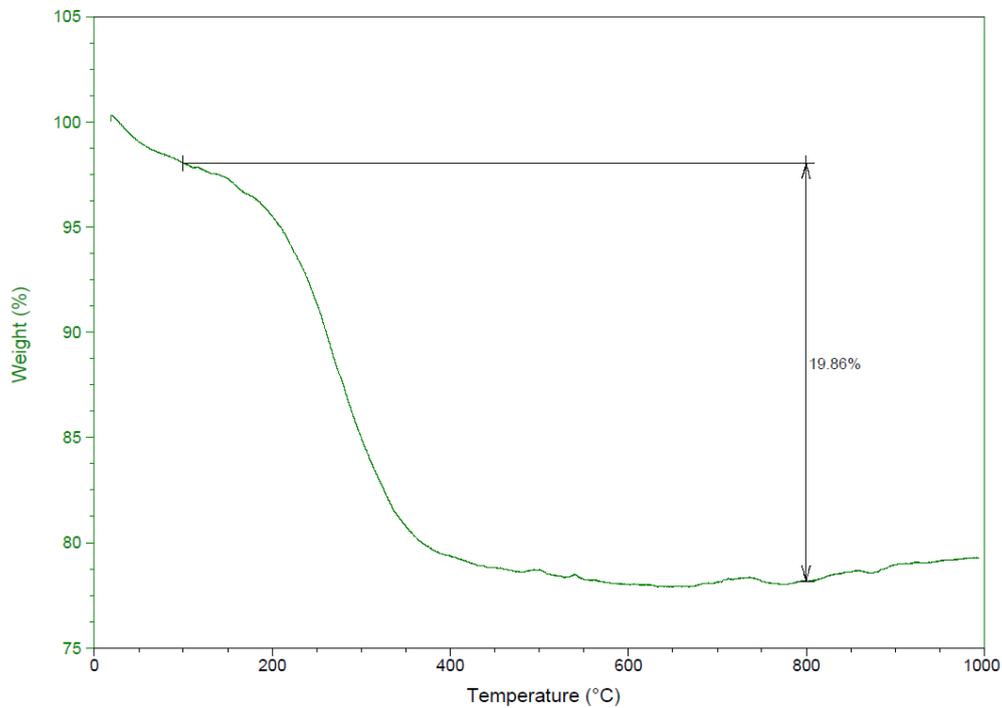


Fig. 4.34. Análisis termogravimétrico del nanomaterial híbrido **NP-R6**.

El potencial Z del nanomaterial **NP-R6** tiene un valor de -18.6 mV, este valor indica que la estabilidad de la suspensión no es elevada, provocando que las partículas se decanten fácilmente, incluso sin la ayuda de un campo magnético externo. Este hecho es observable experimentalmente con el paso de unos pocos minutos.

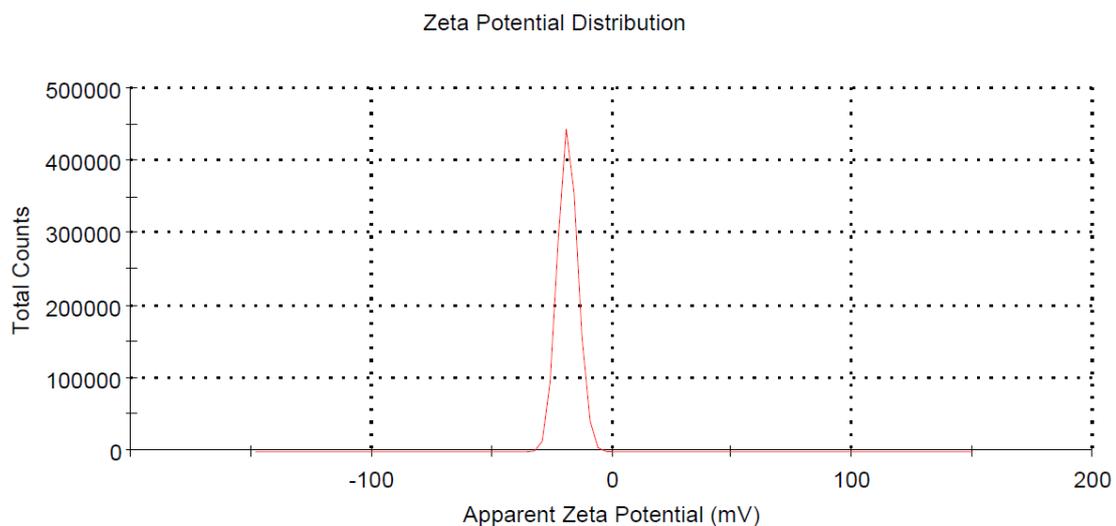


Fig. 4.35. Análisis del Potencial Z del nanomaterial híbrido **NP-R6**.

La distribución de tamaño obtenida mediante DLS, **Fig. 4.36**, indica que las nanopartículas tienen un diámetro hidrodinámico promedio de 298.2 nm. Esta

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

suspensión, poco estable, no presenta la formación de agregados macrométricos durante el análisis por DLS.

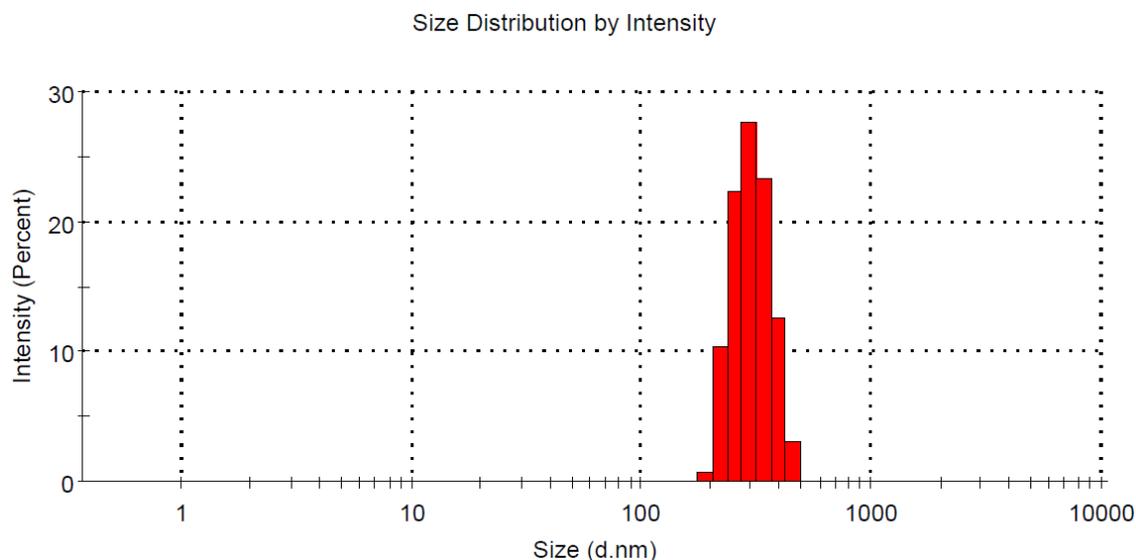


Fig. 4.36. Análisis del radio hidrodinámico por DLS del nanomaterial híbrido **NP-R6**.

4.3.5.3 Caracterización del NP-R7

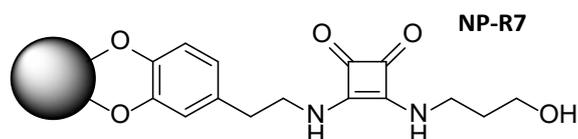


Fig. 4.37. Representación esquemática de la composición del nanomaterial híbrido **NP-R7**.

En la **Fig. 4.38**, podemos observar el espectro de FT-IR del nanomaterial **NP-R7**. Se puede observar en el espectro la banda sobre 585 cm^{-1} , propias de la tensión del enlace Fe-O de la estructura de las **MNP**. También, se observan las bandas entre 1801 y 1592 cm^{-1} , propias de las vibraciones de tensión de los C=O de las escuaramidas. Las tensiones de los grupos hidroxilo no se pueden determinar en este nanomaterial puesto que se ven enmascaradas por la presencia de moléculas de agua, en una banda ancha sobre los 3440 cm^{-1} . La relación de intensidad entre las bandas del compuesto orgánico comparadas con el nanomaterial de partida, indica una buena funcionalización.

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

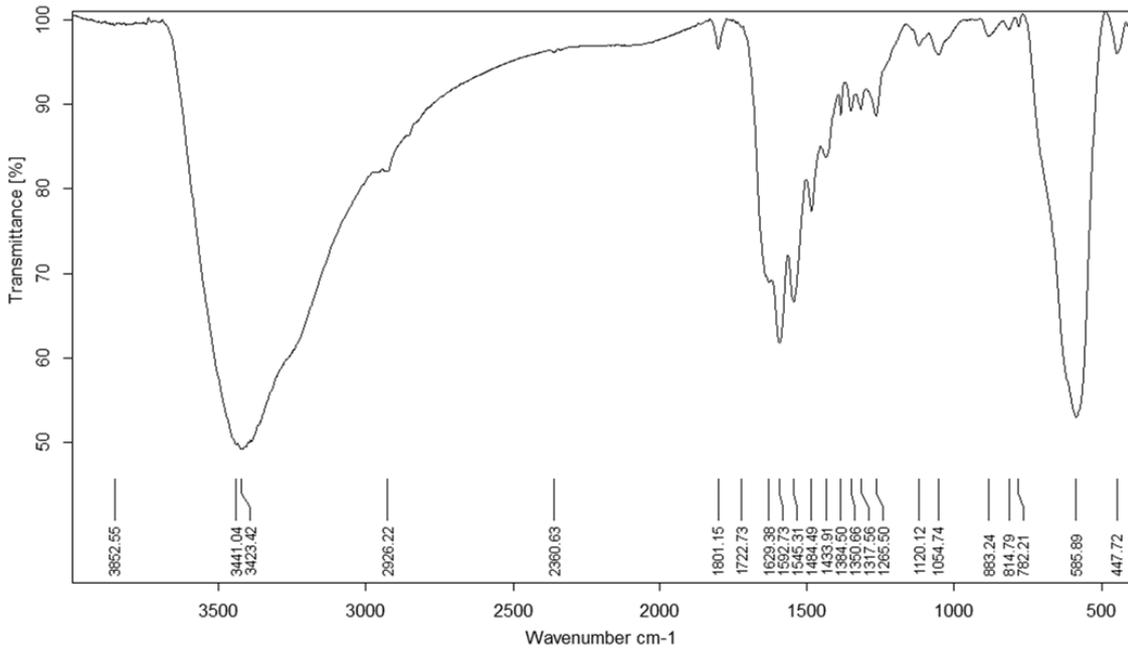


Fig. 4.38. Espectro de IR del nanomaterial híbrido **NP-R7**.

El nanomaterial **NP-R7**, esta formado por nanopartículas de forma esférica, como se observa en la **Fig. 4.39**. Estas nanopartículas tiene un tamaño observable por TEM de 19.15 nm de media.

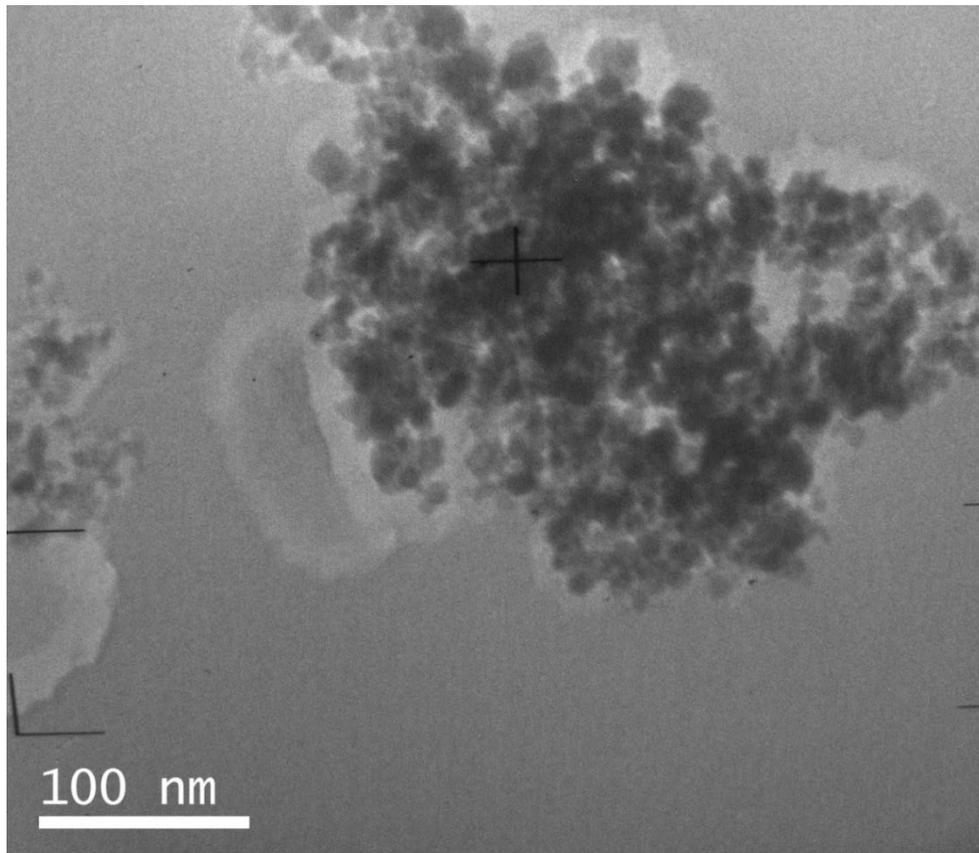


Fig. 4.39. Micrografía TEM del nanomaterial híbrido **NP-R7**.

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

Según el análisis termogravimétrico, **Fig. 4.40**, el material **NP-R7** está formado por un 15.91% de materia orgánica, que no es un valor elevado de funcionalización.

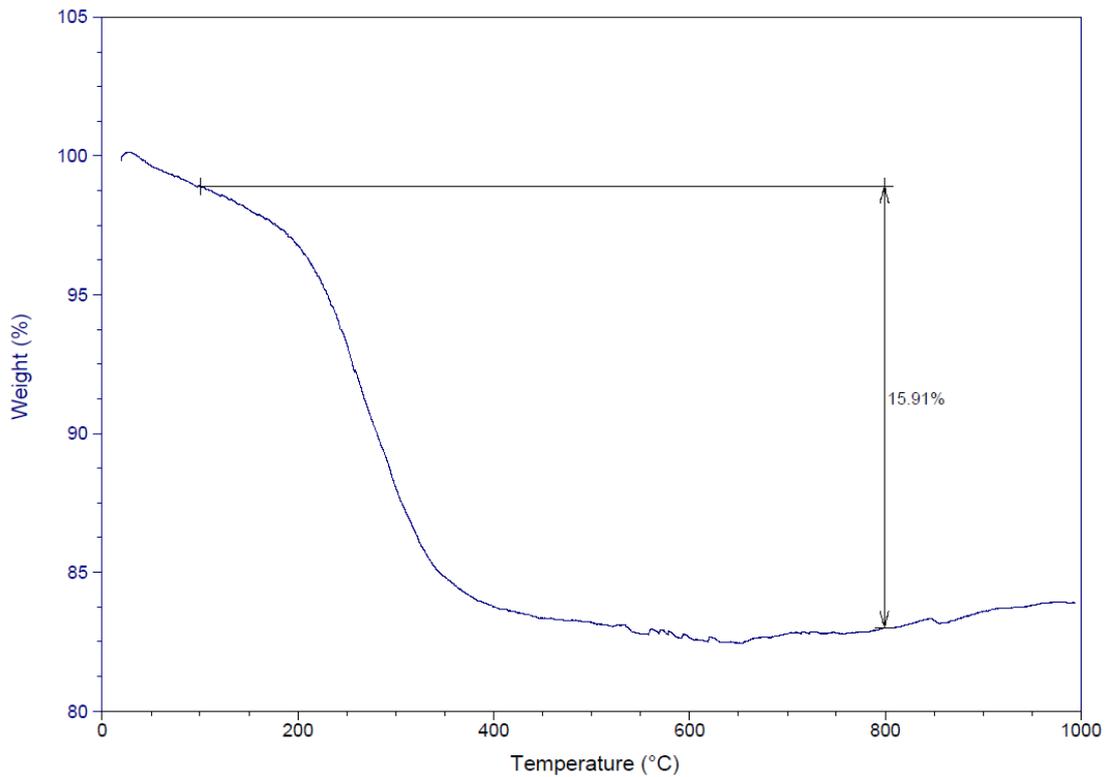


Fig. 4.40. Análisis termogravimétrico del nanomaterial híbrido **NP-R7**.

La estabilidad de la suspensión del material **NP-R7** no es elevada. Presenta un valor de potencial Z de -17.6 mV (**Fig. 4.41**).

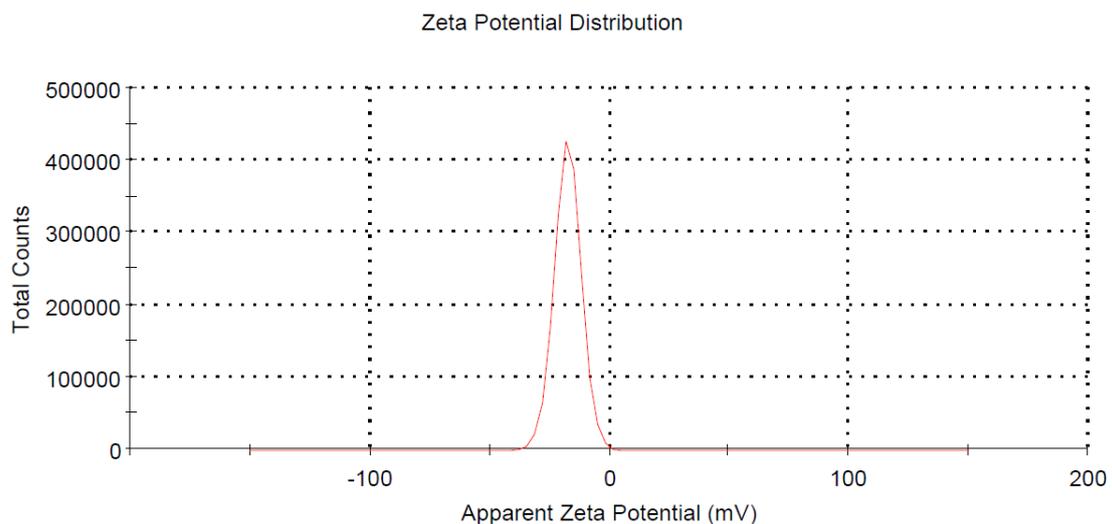


Fig. 4.41. Análisis del Potencial Z del nanomaterial híbrido **NP-R7**.

El diámetro hidrodinámico de promedio obtenido mediante DLS, **Fig. 4.41**, del nanomaterial híbrido **NP-R7**, tiene un valor promedio de 266 nm, con un índice de

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

polidispersidad igual a 0.085. No se observan agregados macromoleculares durante el análisis por DLS.

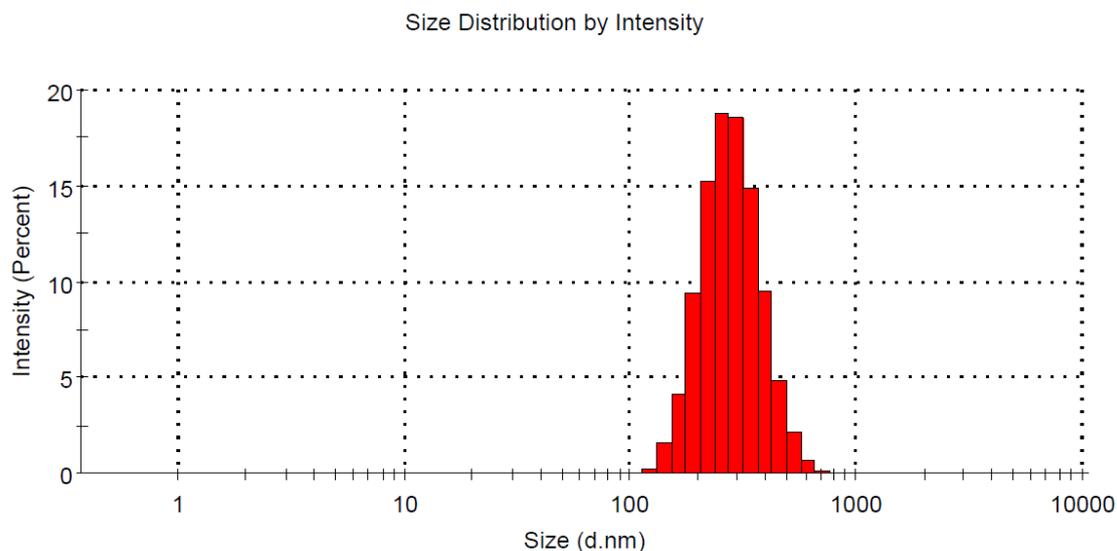


Fig. 4.42. Análisis del radio hidrodinámico por DLS del nanomaterial híbrido **NP-R7**.

4.3.5.4 Caracterización del NP-R8

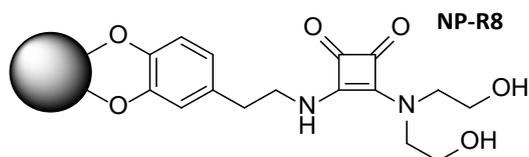


Fig. 4.43. Representación esquemática de la composición del nanomaterial híbrido **NP-R8**.

En la **Fig. 4.44**, podemos observar el espectro de FT-IR del nanomaterial **NP-R8**. En este espectro se observa la banda de tensión del enlace Fe-O sobre 583 cm^{-1} , característica de las vibraciones de las **MNP**. Además, se observan las bandas entre 1800 y 1545 cm^{-1} , propias de las vibraciones de los C=O de las escuaramidas. Las energías de vibración del grupo alcohol no son determinables ya que se ven enmascaradas por la presencia de moléculas de agua, en una banda ancha sobre los 3423 cm^{-1} . Se puede observar que la funcionalización es buena.

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

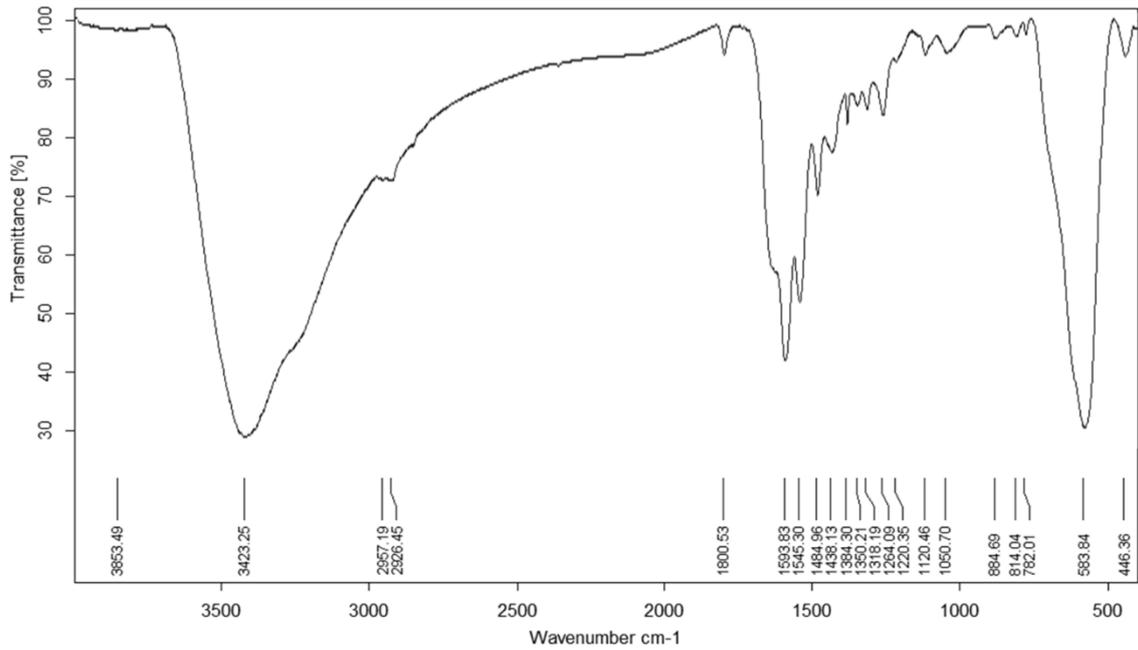


Fig. 4.44. Espectro de IR del nanomaterial híbrido **NP-R8**.

Las micrografías de material **NP-R8** tomadas por TEM, presentan un tamaño promedio de 22.67 nm. Como se puede observar en la **Fig. 4.45**, la morfología de las nanopartículas es esférica.

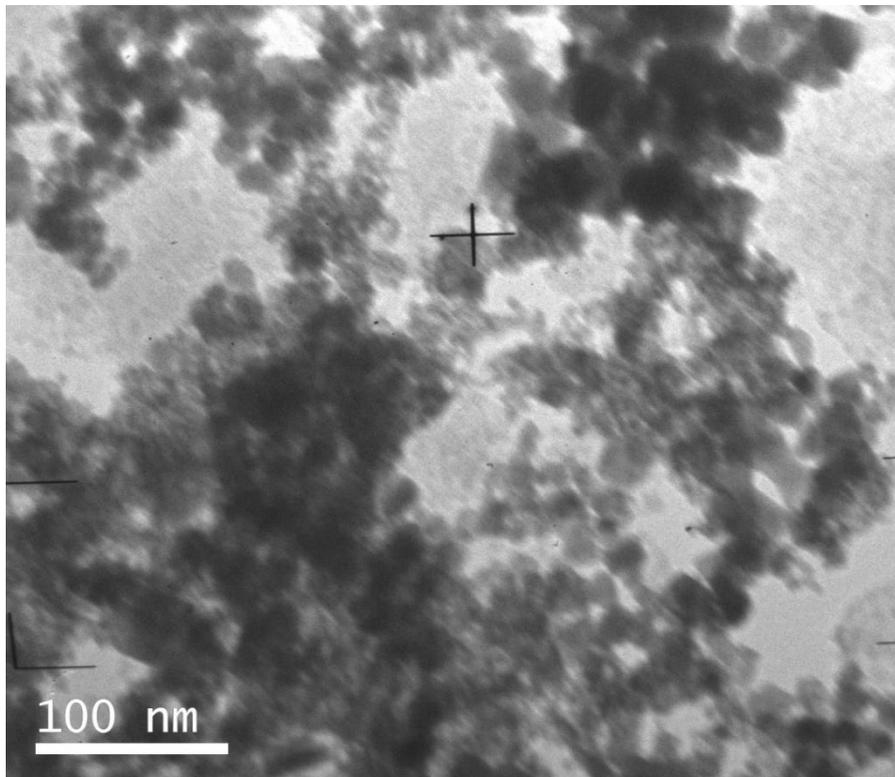


Fig. 4.45. Micrografía TEM del nanomaterial híbrido **NP-R8**.

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

Según el análisis termogravimétrico, **Fig. 4.46**, el material **NP-R6** está formado por un 14%, aproximadamente, de materia orgánica, un valor un poco bajo, considerando la funcionalización de las otras nanopartículas.

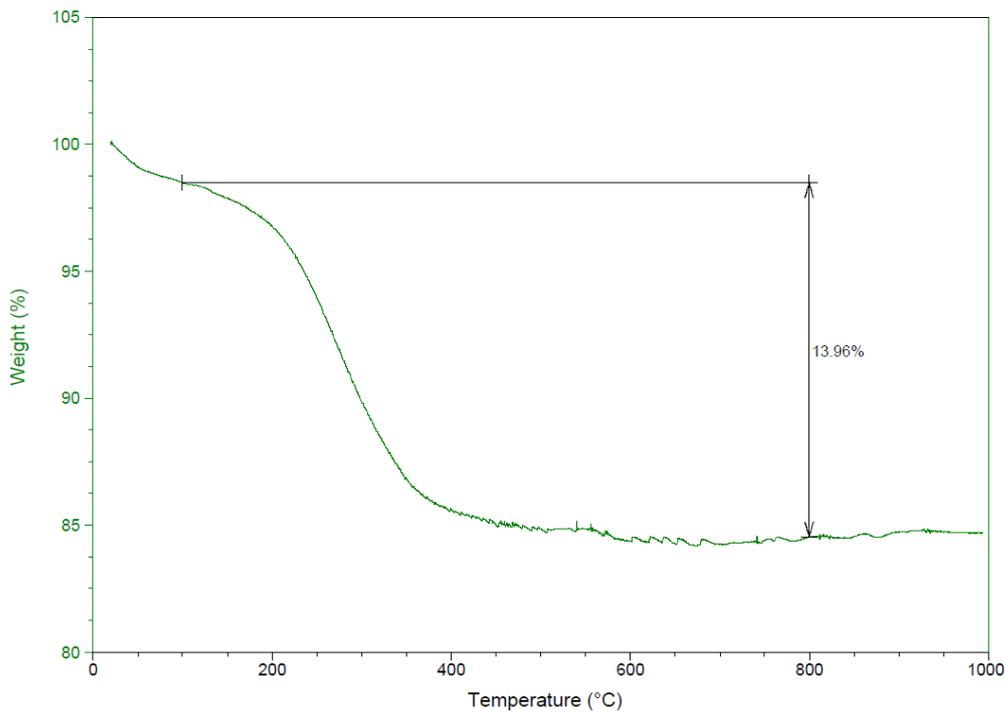


Fig. 4.46. Análisis termogravimétrico del nanomaterial híbrido **NP-R8**.

Para el material **NP-R8**, formado por la escuaramida con dos hidroxilos terminales, el valor de la carga de superficie de las nanopartículas es de -23.5 mV. Este valor indica que la presencia de mayor número de hidroxilos, átomos electronegativos, como el oxígeno, en la capa externa del material, favorece la estabilidad de la suspensión. En la **Fig. 4.48**, se observa que el diámetro promedio medio medido por DLS para **NP-R8**, es de 350 nm, y un Pdl igual a 0.036.

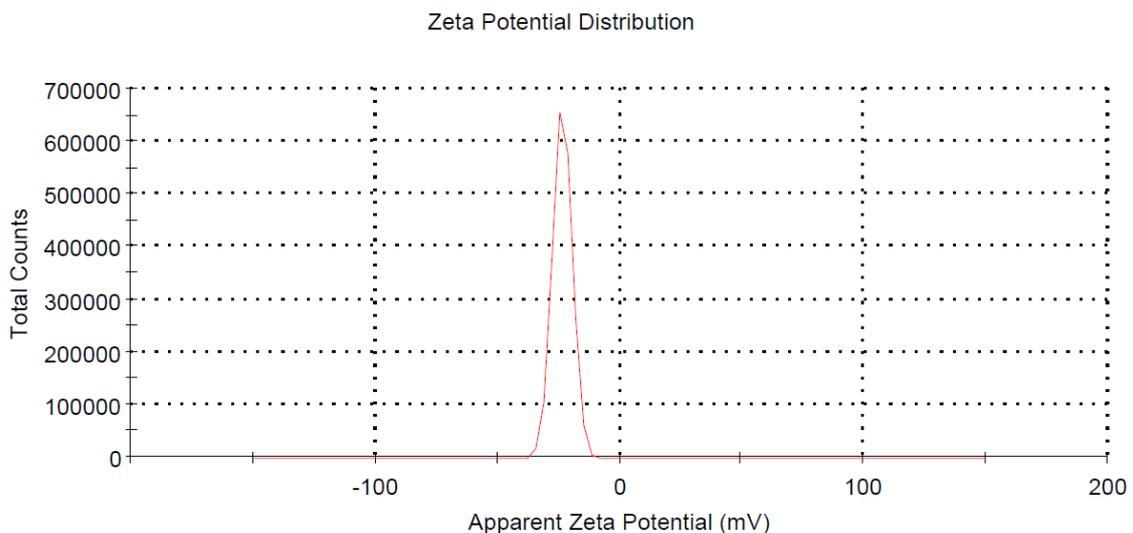


Fig. 4.47. Análisis del Potencial Z del nanomaterial híbrido **NP-R8**.

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

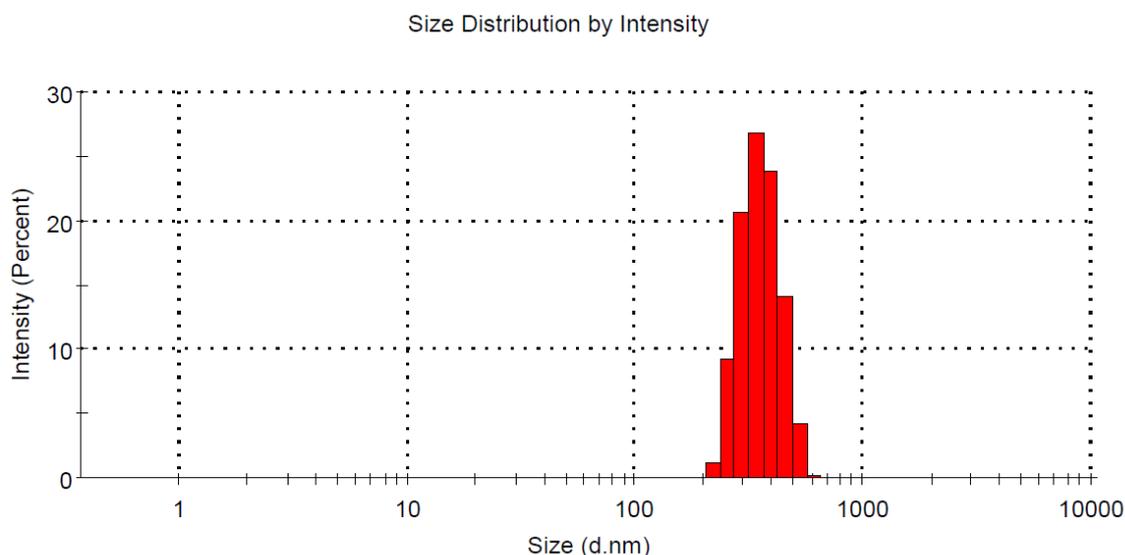


Fig. 4.48. Análisis del radio hidrodinámico por DLS del nanomaterial híbrido **NP-R8**.

4.3.5.5 Caracterización del NP-R9

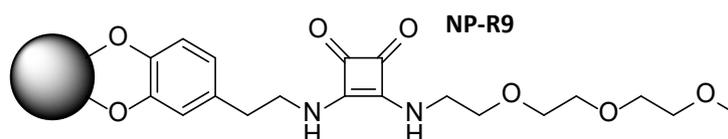


Fig. 4.49. Representación esquemática de la composición del nanomaterial híbrido **NP-R9**.

En la **Fig. 4.50**, podemos observar el espectro de FT-IR del nanomaterial **NP-R9**. En este espectro se aprecia la banda sobre 588 cm^{-1} , de las vibraciones de tensión del enlace Fe-O de la estructura de las **MNP**. Además, se observan las bandas entre 1796 y 1544 cm^{-1} , propias de las vibraciones de los C=O de las escuaramidas. Sobre los 1120 cm^{-1} se aprecia una banda de éter propia de los grupos etilenglicol. Las vibraciones del enlace O-Me, en el extremo de la molécula, se puede observar con una banda a 1222 cm^{-1} . Las energías de vibración de los $-\text{CH}_2-$ de la estructura, se observan sobre los 2924 cm^{-1} .

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

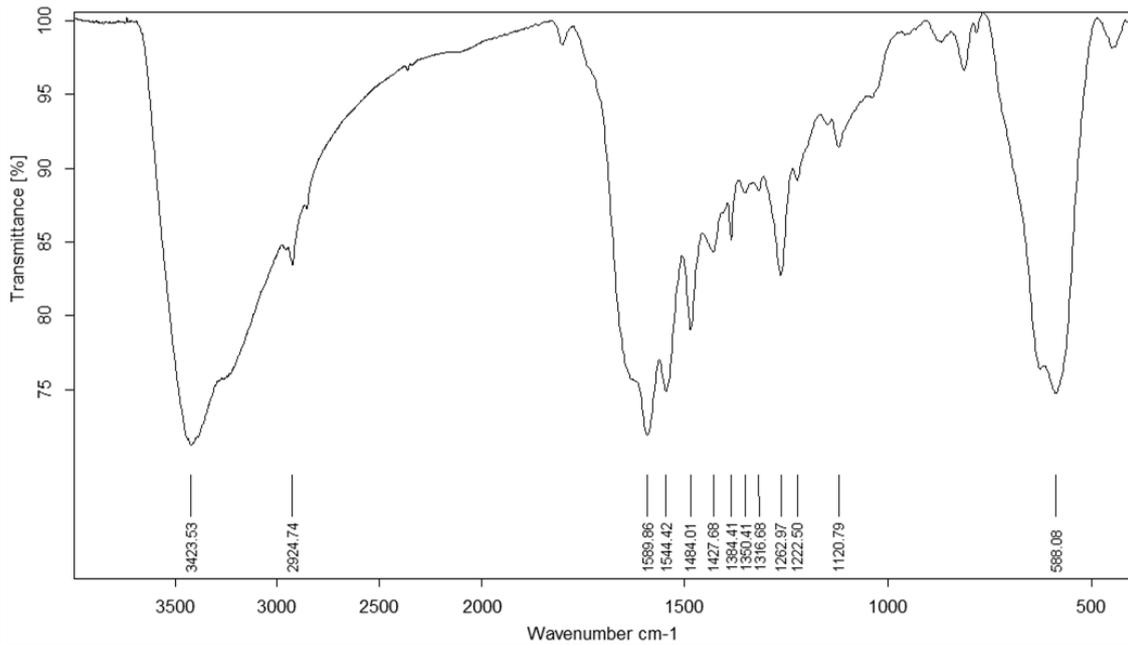


Fig. 4.50. Espectro de IR del nanomaterial híbrido NP-R9.

La morfología esférica del material **NP-R9** es observable a través de las micrografías tomadas por TEM (**Fig. 4.51**). Además, el tamaño medido a través de estas micrografías indica que las nanopartículas miden unos 19.93 nm.

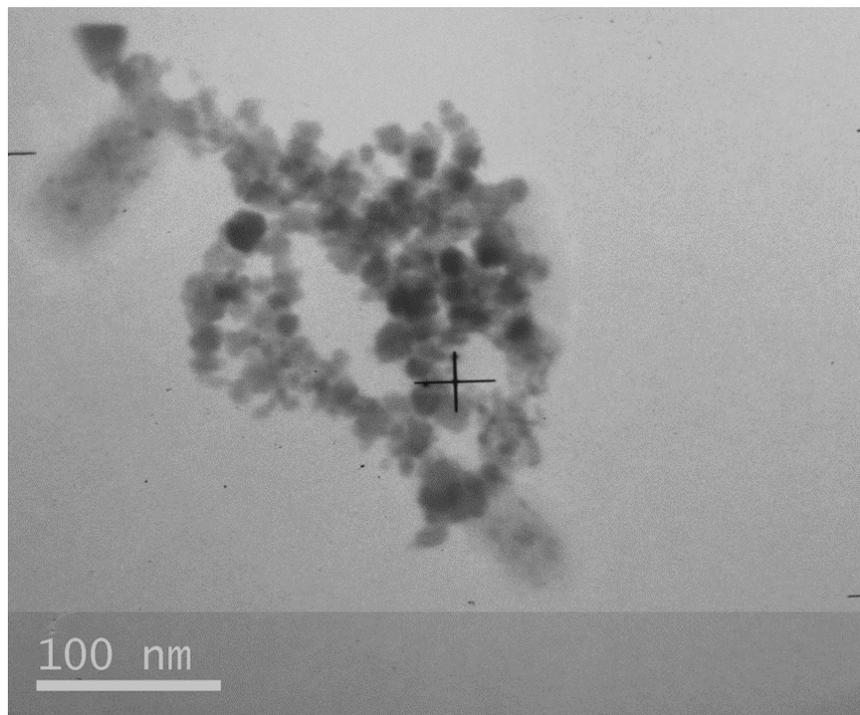


Fig. 4.51. Micrografía SEM del nanomaterial híbrido NP-R9.

La composición orgánica de **NP-R9** es equivalente al 32.04% del peso total del nanomaterial híbrido. Este valor, indica un buen grado de funcionalización.

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

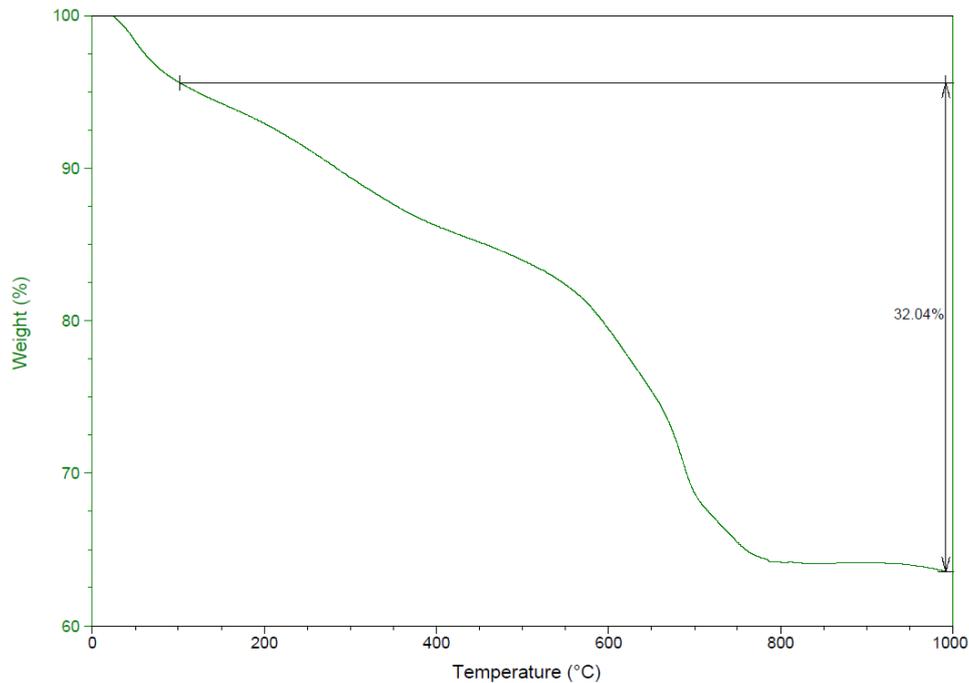


Fig. 4.52. Análisis termogravimétrico del nanomaterial híbrido **NP-R9**.

Este nanomaterial está recubierto por una escuaramida que tiene un grupo funcional derivado del etilenglicol. Este grupo trietilenglicol está situado al lado contrario de la nanopartícula, quedando expuesto al medio. La superficie generada por la disposición de los éteres en la superficie de la nanopartícula aumenta el valor negativo del potencial Z de ésta, con un valor de -41.9 mV (**Fig. 4.53**), lo que le permite generar una suspensión muy estable.

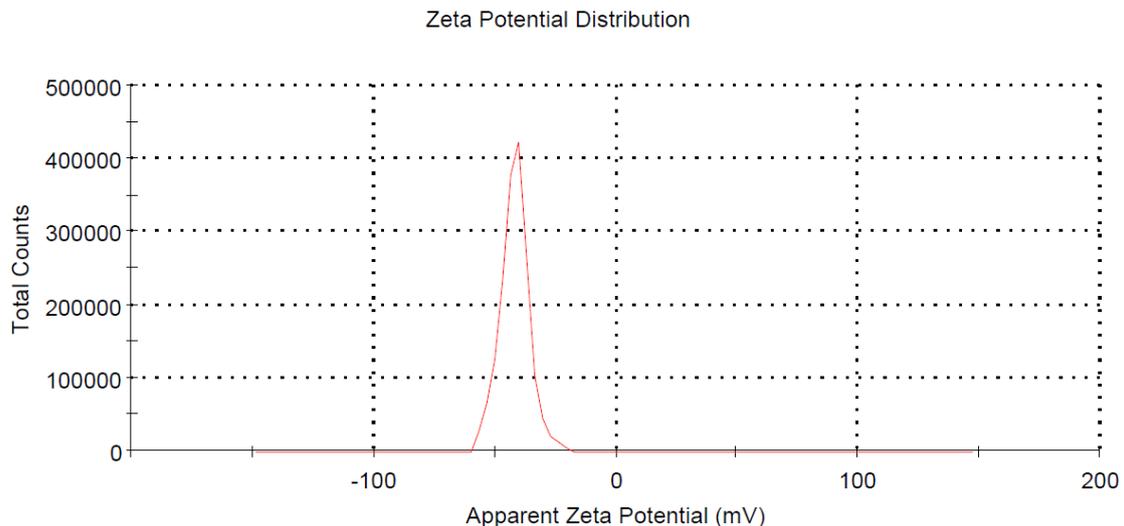


Fig. 4.53. Análisis del Potencial Z del nanomaterial híbrido **NP-R9**.

Los valores para el diámetro hidrodinámico tienen un valor promedio de 394 nm. Este valor es mucho mayor que para las nanopartículas anteriores. Este valor se puede deber a la longitud del receptor dispuesto en la superficie. Además, el radio hidrodinámico incluye las capas de solvatación sobre el material que, en el caso de este receptor

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

formado por trietilenglicol, pueden ser mayores debido a la interacción mediante puentes de hidrógeno entre el agua y el receptor.

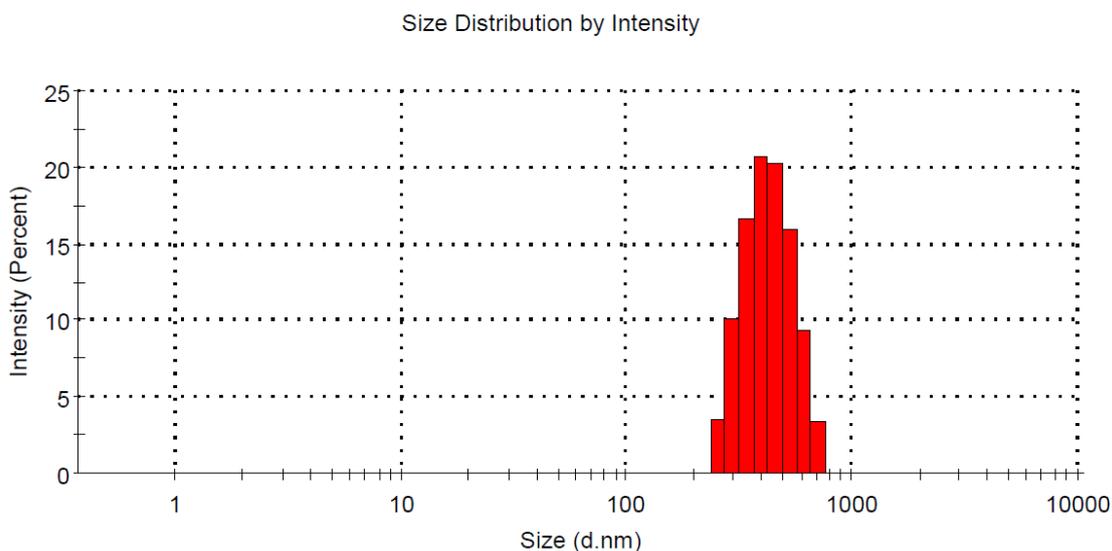


Fig. 4.54. Análisis del radio hidrodinámico por DLS del nanomaterial híbrido **NP-R9**.

4.3.5.6 Caracterización del NP-R11

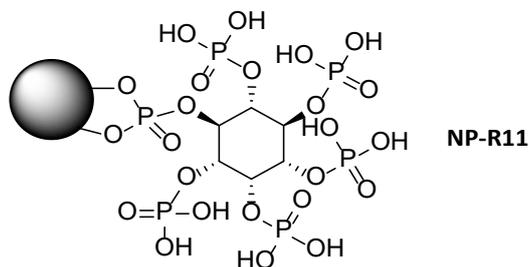


Fig. 4.55. Representación esquemática de la composición del nanomaterial híbrido **NP-R11**.

En la **Fig. 4.56**, podemos observar el espectro de FT-IR del nanomaterial **NP-R11**. En este espectro se define la banda sobre 578 cm^{-1} , de las vibraciones de tensión de los enlaces Fe-O de la estructura de las **MNP**. Además, se observan las bandas a 1649 cm^{-1} , propias de las vibraciones tensión de los P=O de la estructura del ácido fítico. Las energías de vibración del enlace C-O-P se observan sobre los 1360 cm^{-1} . Se puede observar que la funcionalización es buena.

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

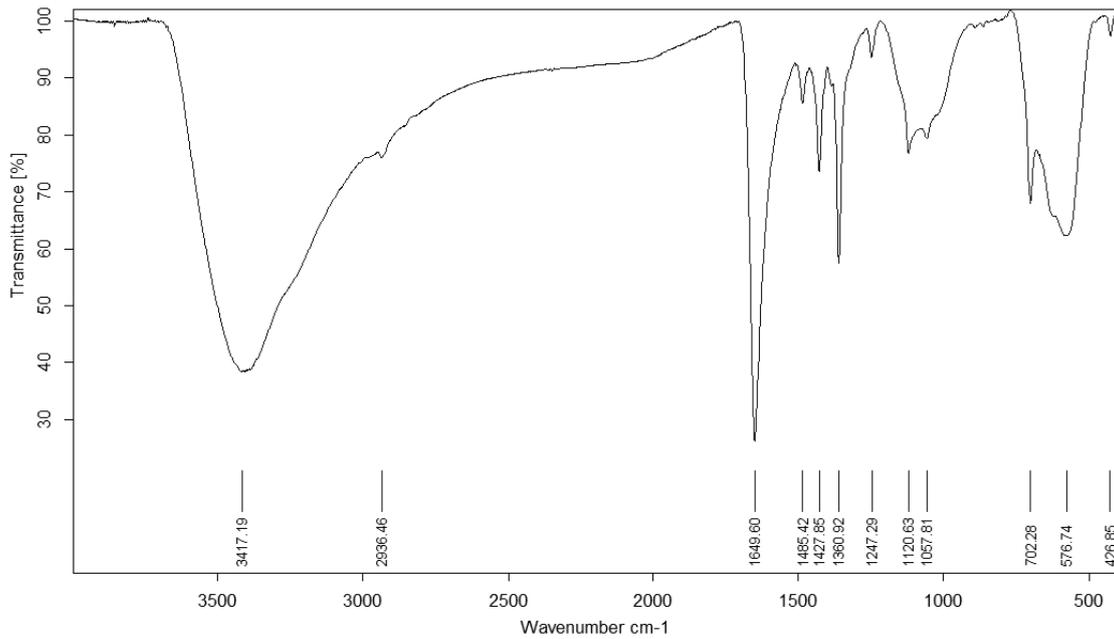


Fig. 4.56. Espectro de IR del nanomaterial híbrido **NP-R11**.

Las micrografías de TEM del material **NP-R11**, **Fig. 4.57**, determinan una morfología esférica de las nanopartículas, y se puede medir un tamaño promedio de 20.26 nm. Se observa que el tamaño no es homogéneo, variando entre los 4 hasta los 30 nm.

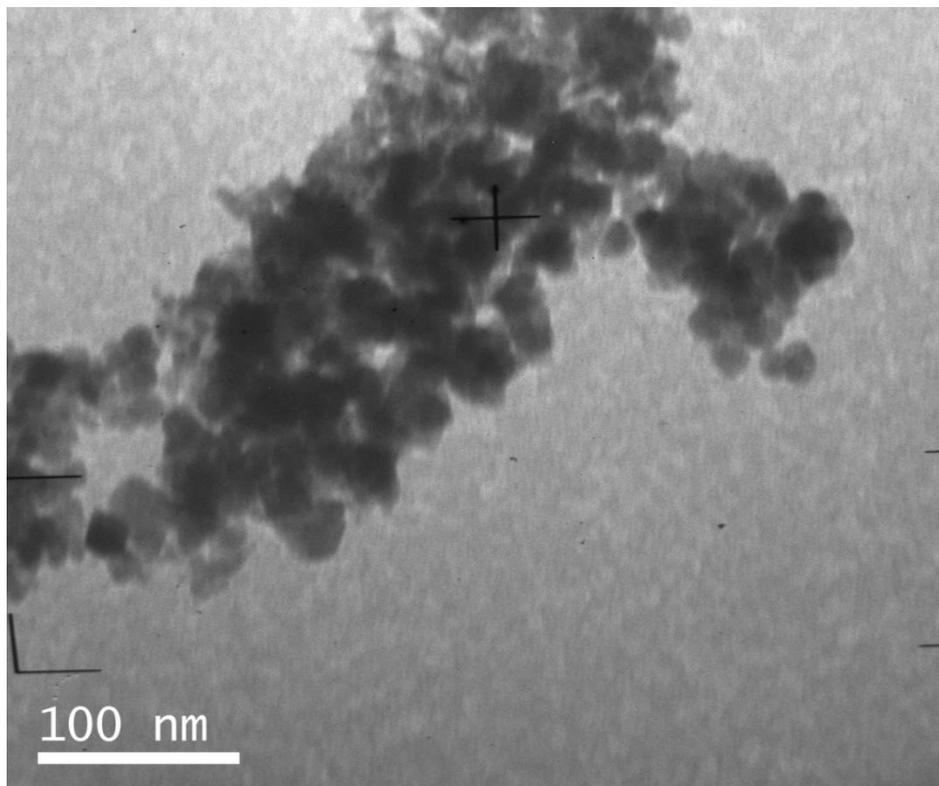


Fig. 4.57. Micrografía TEM del nanomaterial híbrido **NP-R11**.

La composición orgánica de las nanopartículas de ácido fítico representa un 7% del total del peso del nanomaterial. Sabiendo que, sólo el 30% aproximadamente del ácido fítico

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

se destruyen mediante análisis termogravimétricos. Podemos calcular que el total de peso del receptor corresponde al 26% del total.

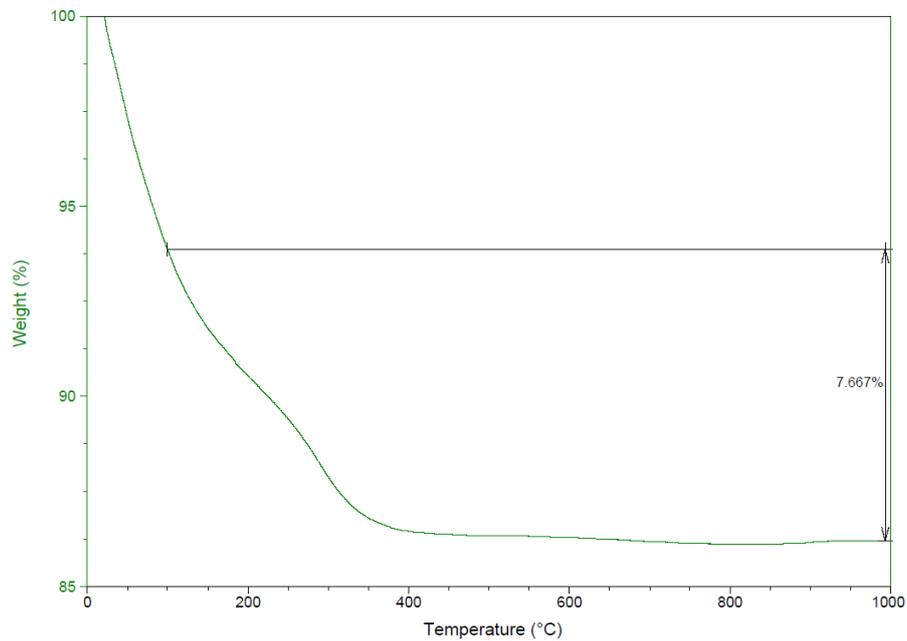


Fig. 4.58. Análisis termogravimétrico del nanomaterial híbrido NP-R11.

Siendo el ácido fítico una molécula con 3 pK_a diferentes, para 12 protones ácidos presentes. Se estudió mediante Potencial Z el valor de carga en la superficie de las nanopartículas. A $pH=6.09$ (Fig. 4.59), similar al pH para las otras nanopartículas estudiadas, el valor del potencial Z es de -30.5 mV, presentando una gran estabilidad de la suspensión. Además, se hizo una valoración para determinar el valor del potencial Z a diferentes pH (Fig. 4.60), donde se observa que el punto isoeléctrico de la nanopartícula se sitúa alrededor de $pH = 2.7$ y que a partir de $pH = 4$, el valor del potencial Z es igual o inferior a -30 mV, obteniéndose medidas cercanas a -40 mV, cuando el pH está por encima de 12.

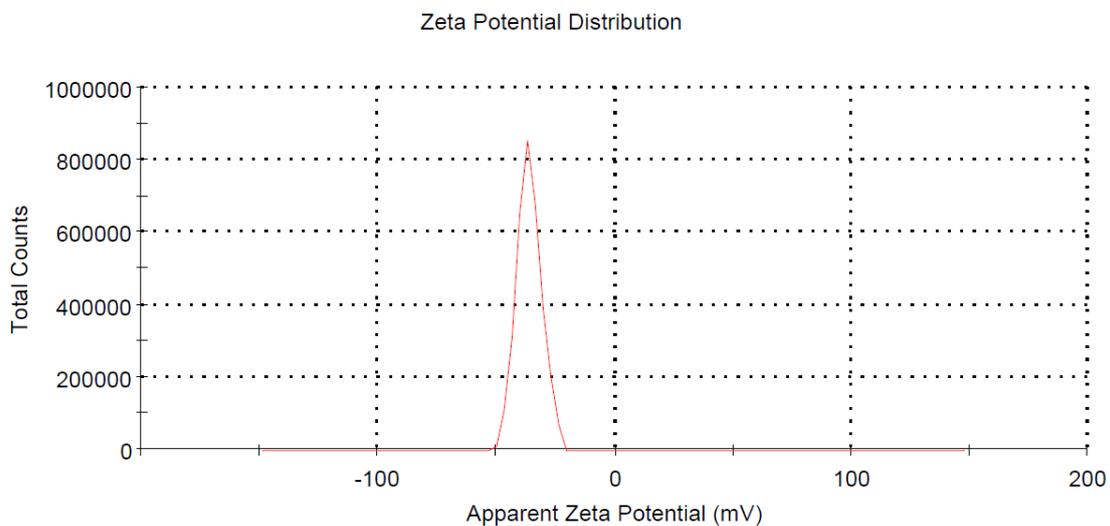


Fig. 4.59. Análisis del Potencial Z del nanomaterial híbrido NP-R11.

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

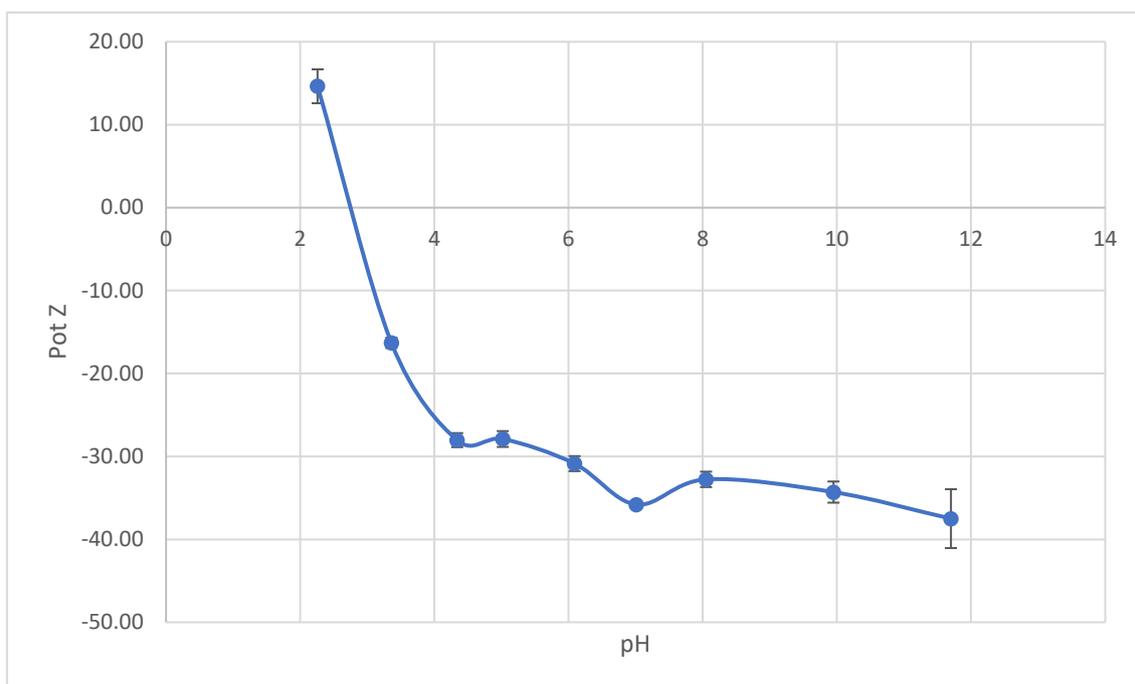


Fig. 4.60. Valoración del Potencial Z vs el pH, de las nanopartículas **NP-R11**.

El análisis de diámetro hidrodinámico por DLS, sólo se determinó a pH = 6.09, puesto que sería el pH aproximado de las muestras de cationes en los experimentos de captura. El diámetro promedio de las nanopartículas es de 127 nm.

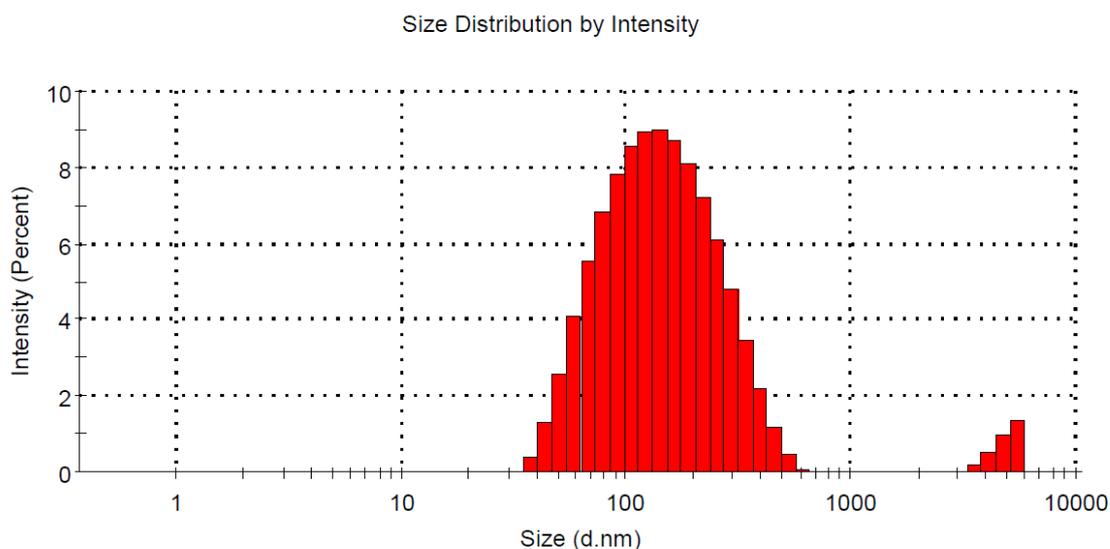


Fig. 4.61. Análisis del radio hidrodinámico por DLS del nanomaterial híbrido **NP-R11**.

4.3.5.7 Cálculo de número de receptores por superficie de nanopartícula

Para poder estimar la cantidad de moléculas en la superficie de la nanopartícula, o funcionalización, se utilizan los valores obtenidos en los análisis termogravimétricos, pues de ellos se extrae información de la relación porcentual de materia orgánica e inorgánica de la que se componen los nanomateriales híbridos sintetizados, y los valores medios de los tamaños de nanopartícula, obtenidos en las micrografías SEM. El

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

coeficiente de inserción (ξ) se define como la densidad de moléculas por cada nm^2 de nanopartícula, en promedio.

	Moles de Receptor	Moléculas de Receptor	Moles de MNP	Área NP (nm^2)	ξ
NP-R5	4.81×10^{-7}	2.9×10^{17}	4.66×10^{-3}	1303	4.7
NP-R6	5.64×10^{-7}	3.4×10^{17}	2.86×10^{-3}	1231	8.8
NP-R7	5.09×10^{-7}	3.1×10^{17}	3.54×10^{-3}	1152	6.2
NP-R8	4.05×10^{-7}	2.4×10^{17}	3.61×10^{-3}	1614	5.7
NP-R9	6.41×10^{-6}	3.9×10^{18}	2.30×10^{-2}	1247	12.4
NP-R11	4.88×10^{-6}	2.9×10^{18}	3.94×10^{-2}	1290	5.6

Fig. 4.62. Cálculo de ξ para cada nanomaterial híbrido de este capítulo.

En la **Fig. 4.63** se recogen en una tabla los valores más significativos para la caracterización de los nanomateriales sintetizados en este capítulo.

	Materia Org.	Potencial Z (mV)	DLS (nm)	TEM (nm)	ξ
NP-R5	17.89%	-24.4	280.6	20.37	4.7
NP-R6	19.86%	-18.6	298.2	19.80	8.8
NP-R7	15.91%	-17.6	266	19.15	6.2
NP-R8	14%	-23.5	350	22.67	5.7
NP-R9	32.04	-41.9	394	19.93	12.4
NP-R11	7% (30%) ^e	-30.5	127	20.26	5.6

Fig. 4.63. Caracterización de los nanomateriales híbridos sintetizados en este capítulo.

4.3.6 Estudio de captura de Cationes Metálicos en agua

Para los estudios de reconocimiento y captura de metales alcalinos, se determinó la cantidad de catión metálico sin retener, analizando por Plasma de Acoplamiento-Inductivo con un detector óptico (ICP-OES). Para ello, se pusieron en contacto las diferentes nanopartículas con disoluciones de 1000 ppb de cada catión metálico, en un rango de pH entre 6.5 y 7. Se mantuvo la suspensión en agitación durante 2 horas y se decantaron magnéticamente las nanopartículas. Para determinar la constante de distribución entre la nanopartícula y la disolución se utilizó la ecuación 3.

$$K_d = \frac{C_0 - C_f}{C_f} \times \frac{V}{M} \quad (\text{Eq. 3})$$

El valor de K_d representa el coeficiente de reparto ponderado del analito entre la fase líquida (sobrenadante) y la sólida (adsorbente), donde C_0 es la concentración inicial del analito, C_f es la concentración del analito que permanece en solución después de la extracción con **NP-RX** o **MNP**, V es el volumen de solución utilizado para el experimento de extracción, en ml, y M es la masa de nanopartículas utilizadas en los experimentos, en gramos.

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

4.3.6.1 Captura de Ca^{2+} y Mg^{2+}

Reducir los niveles de Ca^{2+} y Mg^{2+} , reduciría los valores de la dureza del agua. Diseñar un sistema capaz de retirar eficazmente estos cationes metálicos, sin generar contaminación adicional, es uno de los objetivos principales de este capítulo.

Los valores de retención de Ca^{2+} y Mg^{2+} , en estudios por separado, de las nanopartículas diseñadas para este propósito se presentan a continuación en la **Fig. 4.64**.

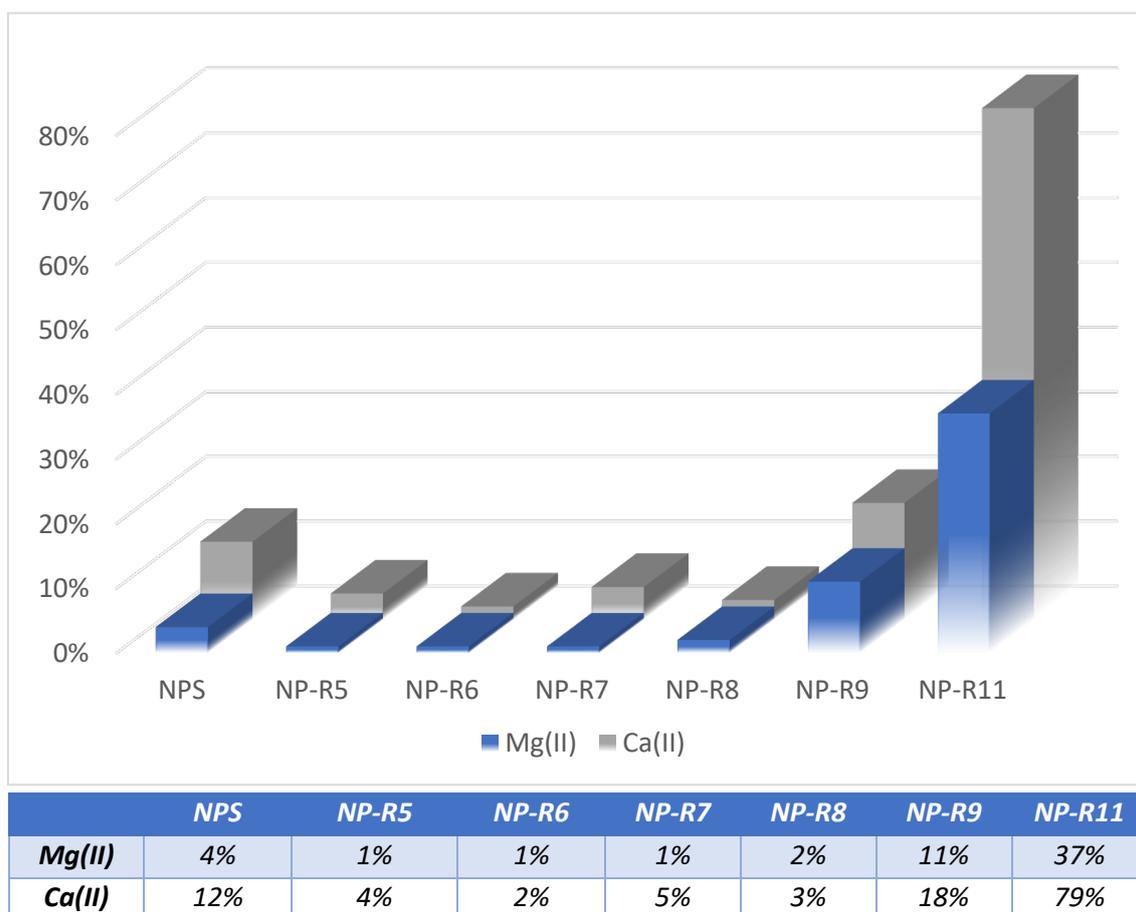


Fig. 4.64. Porcentajes de Captura de Ca^{2+} y Mg^{2+} , de las nanopartículas magnéticas funcionalizadas en este capítulo.

Para la reducción de la dureza del agua, las **NP-R9**, derivadas de escuaramida con trietilenglicol, y las **NP-R11a**, derivadas del ácido fítico, presentaron los mejores porcentajes de retención. Sin embargo, las nanopartículas funcionalizadas con derivado de escuaramida, tanto la sal de tetrabutilamonio (**R5**) como las escuaramidas con grupos alcoholes terminales, no produjeron ningún tipo de disminución significativa.

4.3.6.2 Captura de Sr^{2+} e Y^{3+}

El estroncio es un metal alcalinotérreo que comparte similitudes químico-físicas con el calcio. Tanto, que uno de los problemas más importantes a la hora de reconocer alguno, es la dificultad de discernir o distinguir el uno del otro. En los desastres medioambientales donde el Sr-90 es liberado al medio, éste se descompone

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

rápidamente en Y-90, otro átomo radiactivo. Por ello, se propuso estudiar la capacidad retentiva de estos receptores para el catión Sr(II) y el catión Y(III). Para ello, se llevaron a cabo estudios por separado de ambos cationes. En general, y en una disolución de 10 ppm del catión, a un pH alrededor de 7, se introducen una cantidad de nanopartículas en suspensión de concentración conocida, normalmente 0.5 mg/ml. La suspensión se agita por un periodo de 2 horas y se decanta con un imán. En la **Fig. 4.65** se observa que para las nanopartículas **NP-R11** hay dos valores diferentes (**NP-R11***), esto es debido a que las nanopartículas de ácido fítico no decantan en presencia de un imán. Para favorecer la decantación se tuvo que aumentar la fuerza iónica del medio, agregando 50 µl de salmuera o disolución Brine. Los valores de captura en un medio acuoso más iónico mejoran considerablemente para las nanopartículas de fitato, pasando de un 41% (**Fig. 4.65: NP-R11***) a un 75% (**Fig. 4.65: NP-R11**). Los valores de retención de Sr²⁺ e Y³⁺ para todas las nanopartículas se presentan en la **Fig. 4.65**.

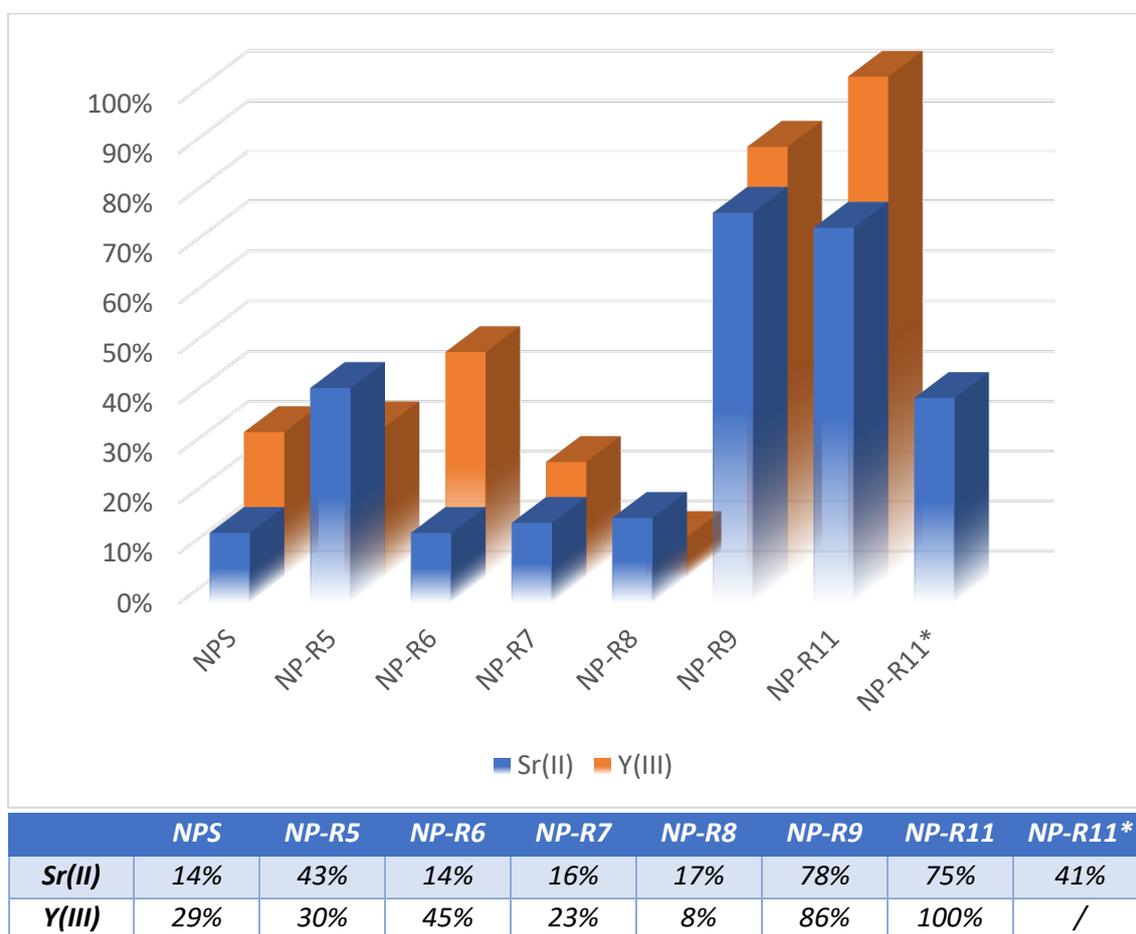


Fig. 4.65. Porcentajes de Captura de Sr²⁺ e Y³⁺, de las nanopartículas magnéticas funcionalizadas en este capítulo.

En este estudio, las únicas nanopartículas funcionalizadas con derivados de escuaramidas que presentaron valores de captura significativos, cercanos al 45% para el estroncio, son las **NP-R5**. Sin embargo, los nanomateriales **NP-R9** y **NP-R11a**, tienen valores del 78% y 75% de captura para el estroncio, respectivamente, siendo las que

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

presentan mayor afinidad por el estroncio. Estos valores, representan una gran ventaja con respecto a las otras nanopartículas híbridas. En la **Fig. 4.66**, se pueden observar las constantes de distribución K_d para las nanopartículas en contacto con una disolución de Sr^{2+} .

En el caso del Y^{3+} , las nanopartículas **NP-R5 – NP-R8**, no presentan grandes ventajas frente a las nanopartículas sin funcionalizar, incluso, se observan porcentajes de captura inferiores a éstas. Sin embargo, de nuevo, los nanomateriales híbridos **NP-R9 y NP-R11**, sí presentan unos valores significativos de captura del 86% y el 100%, respectivamente. En el caso de **NP-R11**, no se determinó la cantidad de Y^{3+} retenido sin el uso de solución Brine para decantar las nanopartículas. En la **Fig. 4.66**, se pueden observar las constantes de distribución K_d para las nanopartículas en contacto con una disolución de Y^{3+} .

K_d	NP-R5	NP-R6	NP-R7	NP-R8	NP-R9	NP-R11	NP-R11*
Sr^{2+}	2.62×10^3	4.32×10^2	1.78×10^2	1.32×10^2	1.35×10^4	1.43×10^3	6.33×10^3
Y^{3+}	1.53×10^3	1.10×10^4	1×10^3	1.45×10^2	2.40×10^4	1.17×10^6	/

Fig. 4.66. K_d para las nanopartículas y los cationes metálicos Sr^{2+} e Y^{3+}

Comparando directamente **NP-R9** contra **NP-R11**, el nanomaterial derivado del ácido fítico presenta ventajas sintéticas muy importantes frente al proceso necesario para sintetizar y funcionalizar **NP-R9**. Además, **NP-R11** se puede considerar una síntesis verde, pues tanto los metales de partida, como el receptor y el medio de reacción son respetuosos con el medio ambiente.

4.3.6.3 Estudio competitivo en Sr, Ca y Mg

NP-R11 presenta grandes ventajas sobre los demás nanomateriales. Por ello, se quiso estudiar qué ocurriría en un medio competitivo entre el estroncio y los otros dos cationes de metales alcalinotérreos, calcio y magnesio. Para este ensayo se introdujo una cantidad de nanopartículas de **NP-R11** dentro de una disolución que contenía los tres metales en la misma concentración (10 ppm), seguidamente, se agitó la suspensión durante 2 horas y se decantaron las nanopartículas con ayuda de un imán. En la **Fig. 4.67**, se puede observar la variación entre los porcentajes de captura de estas nanopartículas frente a los diferentes metales, tanto de forma no competitiva como competitiva.

Observando los porcentajes de captura de magnesio, se aprecia una clara disminución hasta un valor del 3%. Para el caso del calcio, la retención desciende hasta el 38%. Y, en el caso del estroncio, el porcentaje de captura desciende hasta el 47%.

En este estudio se observa que la presencia de varios cationes no modifica el valor de las constantes de distribución. El magnesio, al tener por separado una constante más baja con las nanopartículas que el calcio o el estroncio, no puede competir con los otros dos cationes y queda desplazado, reflejándose en un 3% de retención.

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

Para el caso del calcio y el estroncio, sus constantes de distribución (K_d) tienen valores similares, y, por tanto, durante el experimento competitivo, presentan una ocupación similar, observándose una disminución de retención por parte de ambos cationes, pero no hay ninguno que destaque notablemente por encima del otro.

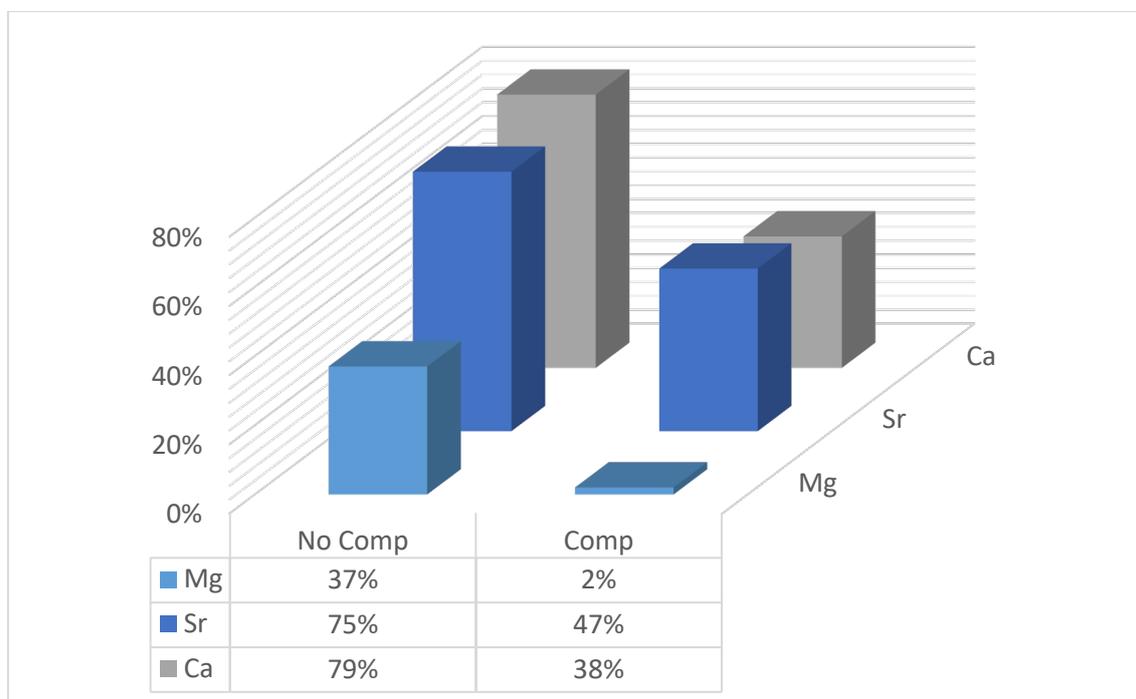


Fig. 4.67. Comparación entre los porcentajes de captura de Sr^{2+} , Ca^{2+} y Mg^{2+} en estudios no competitivos y competitivos utilizando el receptor **NP-R11**.

4.3.6.4 Optimización captura Sr(II)

Siendo **NP-R11** el nanomaterial más efectivo para la captura de estroncio, se propuso optimizar las condiciones de captura de este metal variando la concentración del metal en el medio de captura y la cantidad de nanopartículas. En la **Fig. 4.68**, podemos observar que, manteniendo constante la cantidad de nanopartículas (2.5 mg) y variando la concentración de Sr^{2+} en el medio, no se obtienen valores significativamente distintos. La variación observable prueba que se ha llegado al punto de equilibrio marcado por la constante.

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

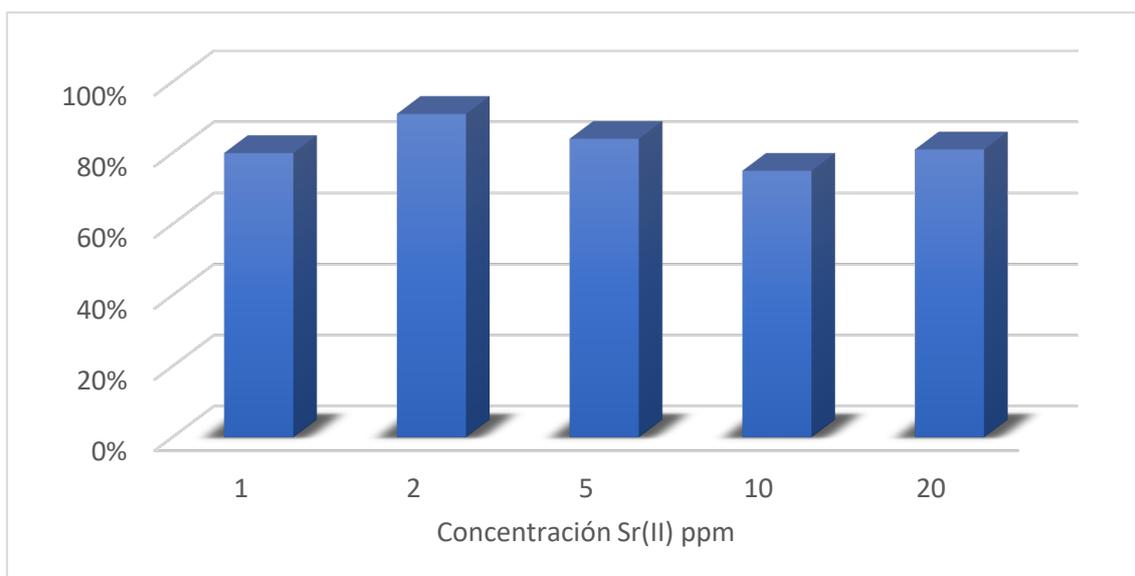


Fig. 4.68. Estudio comparativo del porcentaje de retención de Sr^{2+} , variando la concentración de estroncio en el medio, utilizando el receptor **NP-R11**.

Para el estudio en la variación de la cantidad de nanopartículas puestas en contacto con la misma concentración de Sr^{2+} (**Fig. 4.69**) se puede observar que, para una concentración de 10 ppm de Sr^{2+} , existe una correlación entre la cantidad de nanopartículas y el porcentaje de retención.

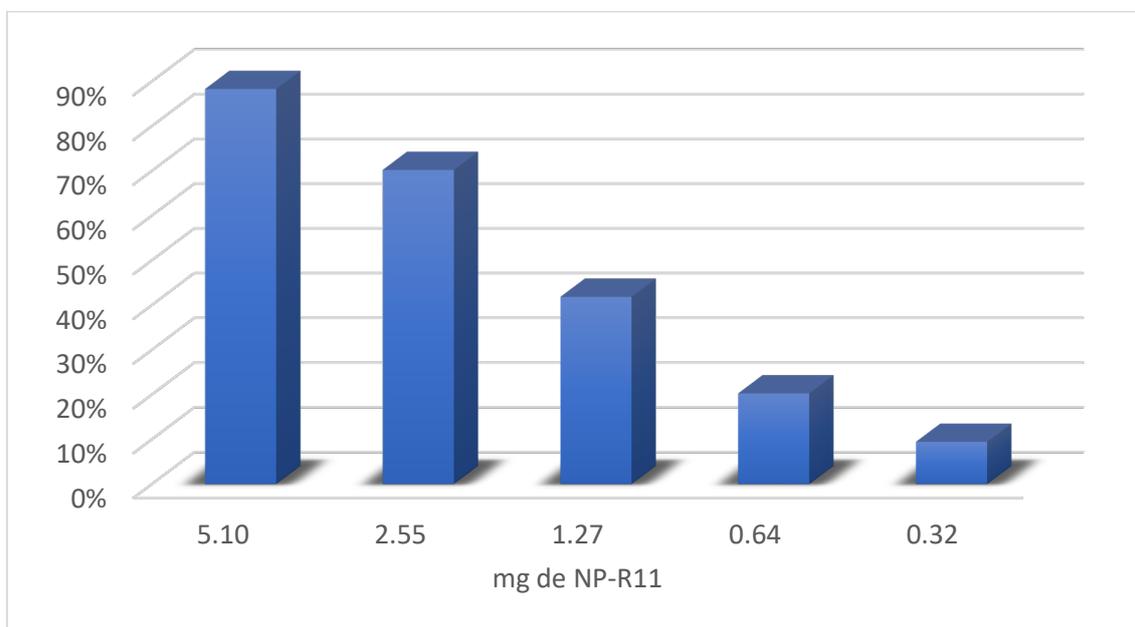


Fig. 4.69. Estudio comparativo del porcentaje de retención de Sr^{2+} , variando la concentración de nanopartículas en el medio, utilizando el receptor **NP-R11**.

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

En el trabajo presentado por *Yazdani et al.*, dependiendo del contraión presente en el medio a la hora de precipitar las nanopartículas, éstas varían sus propiedades.¹³⁶ Por ello, se sintetizaron unas nanopartículas de hierro a partir de los sulfatos de hierro (II, III). Estas nanopartículas derivadas de los sulfatos de hierro, se funcionalizaron con ácido fítico y se obtuvo el nanomaterial **NP-R11b**.

A parte, se sintetizaron dos nanomateriales con diferentes cantidades de ácido fítico, en una síntesis de un solo paso, donde la reacción de coprecipitación se lleva a cabo en una disolución de los cloruros de hierro y ácido fítico. Esta síntesis en un solo paso se llevó a cabo utilizando una disolución de hidróxido de sodio (1M) y por un tiempo de 3 minutos, presentando una gran ventaja sintética frente a la síntesis en dos pasos. El nanomaterial **NP-R11c**, se sintetizó a partir de 120 mg de ácido fítico y el nanomaterial **NP-R11d**, se sintetizó a partir de 400 mg de ácido fítico. Ambos nanomateriales parten de la misma proporción y peso de las sales de hierro.

Las diferentes nanopartículas de **NP-R11**, sintetizadas por varios métodos, se pusieron en contacto con una disolución de estroncio, para determinar y comparar la capacidad retentiva de estos materiales. Este ensayo se llevó a cabo con una concentración de Sr^{2+} de 10 ppm frente a 2.5 mg de cada nanomaterial. Como podemos observar en la **Fig. 4.70**, las nanopartículas sintetizadas a partir de los sulfatos de hierro presentan una peor retención de Sr^{2+} . Sin embargo, las nanopartículas sintetizadas con cloruros de hierro tienen valores similares, 75% para **NP-R11** y **NP-R11d** y del 73% para **MP-R11c**.

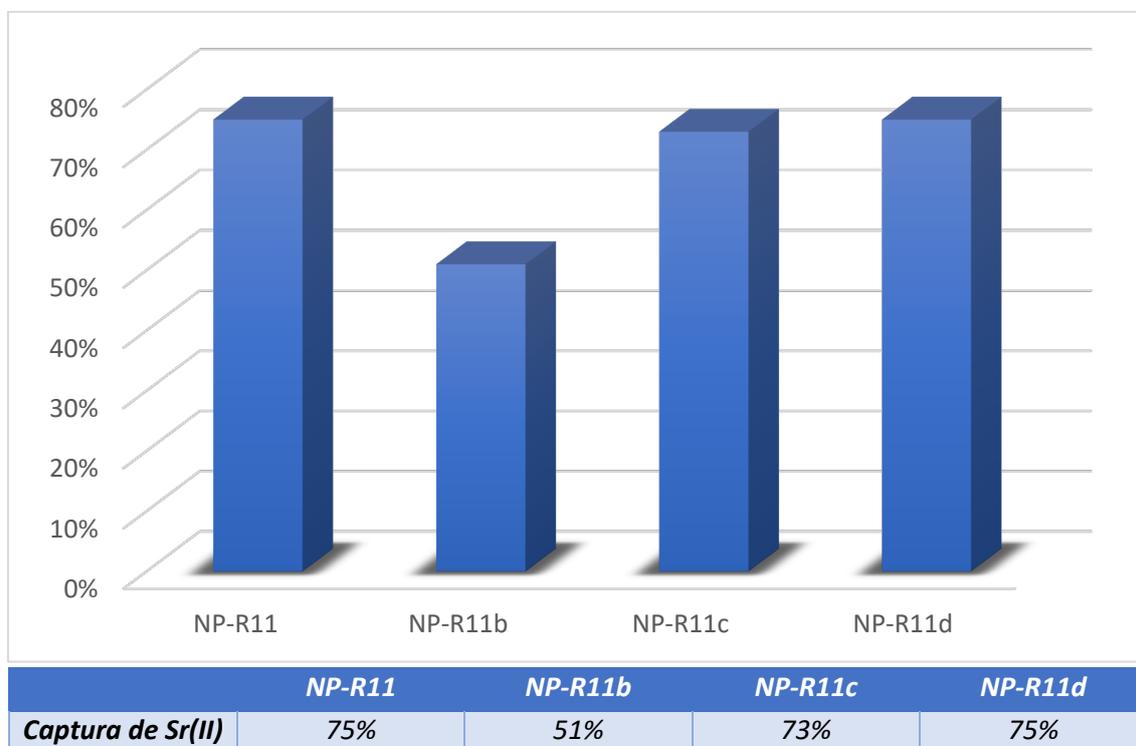


Fig. 4.70. Porcentajes de captura de Sr^{2+} con los diferentes materiales **NP-R11** variando la metodología sintética.

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

Observando estos valores, las nanopartículas sintetizadas en un solo paso, presentan una gran utilidad, ya que su síntesis es muy rápida y su retención de Sr^{2+} es elevada.

4.3.6.5 Captura de Sr-90/Y-90

Para las nanopartículas **NP-R11**, se analizó la capacidad retentiva con una muestra de estroncio radioactivo. La disolución de estroncio radiactivo es una disolución de ^{90}Sr y ^{90}Y en equilibrio secular. Ya que las nanopartículas de ácido fítico han demostrado capacidad de reconocer por separado ambos cationes metálicos, se propuso determinar la captura de estos cationes radioactivos, aplicando la misma metodología que para los cationes de isotopos no radioactivos.

La disolución de trabajo presenta una radioactividad de 29.7 Bq. Para este ensayo, se introdujo una cantidad de nanopartículas (2.5 mg) y se agito por 2 horas. El análisis de la radioactividad se llevó a cabo de dos formas:

- Mediante la actividad remanente en la disolución
- Mediante la actividad presentada por las nanopartículas filtradas.

Para llevar a cabo ambos análisis, después de mantener en contacto las nanopartículas con la disolución, se decantaron las nanopartículas con la ayuda de un imán. Del sobrenadante se pipetearon 3 ml y se introdujeron en una plancha de aluminio, que se llevó a la estufa para evaporar el disolvente. De la suspensión restante, se filtraron las nanopartículas en un filtro de PVDF de 0.20 micras. Este filtro se puso encima de otra plancha de aluminio y se introdujo en la estufa para secarlo. En la **Fig. 4.71**. se observan los valores de actividad del residuo seco obtenido del sobrenadante y del filtro que contiene las nanopartículas secas.

	<i>Disolución Inicial</i>	<i>Residuo Seco</i>	<i>Filtro</i>
Actividad (Bq)	29.7	21.7	9.2
%	100%	73%	31%

Fig. 4.71. Valores de actividad radioactiva y porcentaje de las muestras analizadas.

4.3.6.6 Captura de Uranio

Ya se ha estudiado la capacidad de cierto materiales sintetizados con ácido fítico para reconocer y capturar U(VI) .^{226,227,232} En este capítulo, se han estudiado la capacidad retentiva de las diferentes nanopartículas recubiertas con el receptor **R11**. En la **Fig. 4.72**, podemos observar que todas las nanopartículas derivadas de magnetita reconocen y capturar el 100% del uranio que hay en disolución.

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

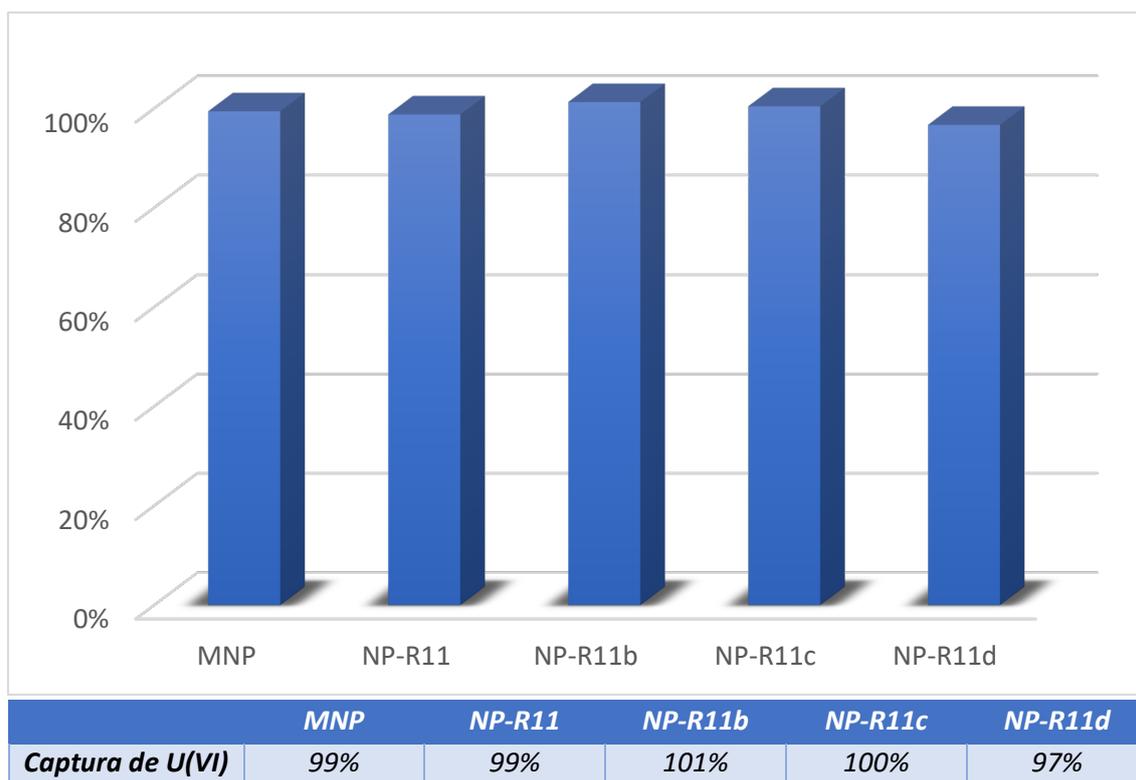


Fig. 4.72. Porcentajes de captura de Uranio de los diferentes nanomateriales híbridos de ácido fítico.

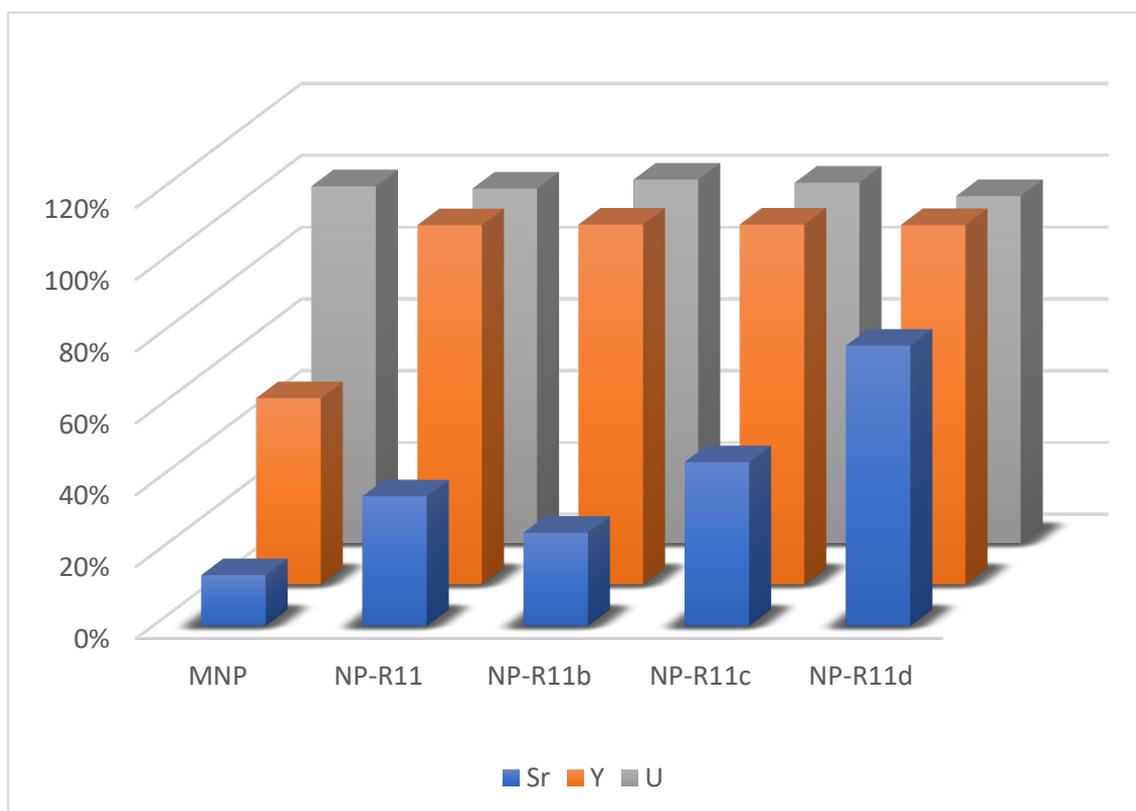
4.3.6.7 Captura de U/Sr/Y

Teniendo en cuenta los valores observados en la captura de estroncio, itrio y uranio en ensayos no competitivos, se propuso el estudio de la capacidad retentiva en un medio competitivo. En la **Fig. 4.73**, se puede observar la variación que hay entre los porcentajes de los diferentes cationes metálicos frente a las diferentes nanopartículas. Para las nanopartículas sin funcionalizar, se observó que no había una variación importante en la captura de los diferentes metales en comparación a los métodos no competitivos.

En el caso del itrio y el uranio, todas las nanopartículas derivadas de magnetita y ácido fítico presentan una retención próxima al 100%, esto significa que el proceso de reconocimiento de ambos cationes metálicos se puede conseguir simultáneamente.

Donde más diferencias se pueden observar, es en el reconocimiento de Sr^{2+} en presencia de los otros dos metales. Se puede observar un patrón similar observado en la **Fig. 4.70**, donde la captura de estroncio mediante **NP-R11b** es menor en comparación con las demás nanopartículas. Lo más destacable es que las nanopartículas obtenidas en la síntesis rápida en un solo paso, utilizando 400 mg de ácido fítico, **NP-R11d**, tienen un valor de captura equivalente en un medio competitivo al de un medio no competitivo. La cantidad de ácido fítico presente en la síntesis de nanopartículas está de acuerdo con la cantidad retentiva de estroncio en medio competitivo, así pues, el material **NP-R11c**, sintetizado con 120 mg de ácido fítico, captura en medio competitivo un 46%, en comparación al 75% del medio no competitivo.

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos



	MNP	NP-R11	NP-R11b	NP-R11c	NP-R11d
Captura de Sr(II)	14%	36%	26%	46%	78%
Captura de Y(III)	52%	100%	100%	100%	100%
Captura de U(VI)	99%	99%	101%	100%	97%

Fig. 4.73. Porcentajes de captura de Sr²⁺, Y³⁺ y U⁶⁺, para los diferentes nanomateriales NP-R11.

4.3.6.8 Saturación de la captura de U

Según lo observado en los estudios anteriores **NP-R11d** presentan una gran capacidad para reconocer y capturar cationes de metales radioactivos. Por ello, se llevó a cabo una determinación de la cantidad máxima de uranio que es capaz de reconocer este material.

Para ello, se fue incrementando la relación entre el uranio en disolución y la concentración de nanopartículas. En un primer experimento (**Fig. 4.74**) se pusieron en contacto una disolución de 20 ppm de uranio con 6 concentraciones diferentes de nanopartículas. No se determinó saturación de uranio en ninguna de las muestras analizadas. Los porcentajes de captura varían en torno al 100%.

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

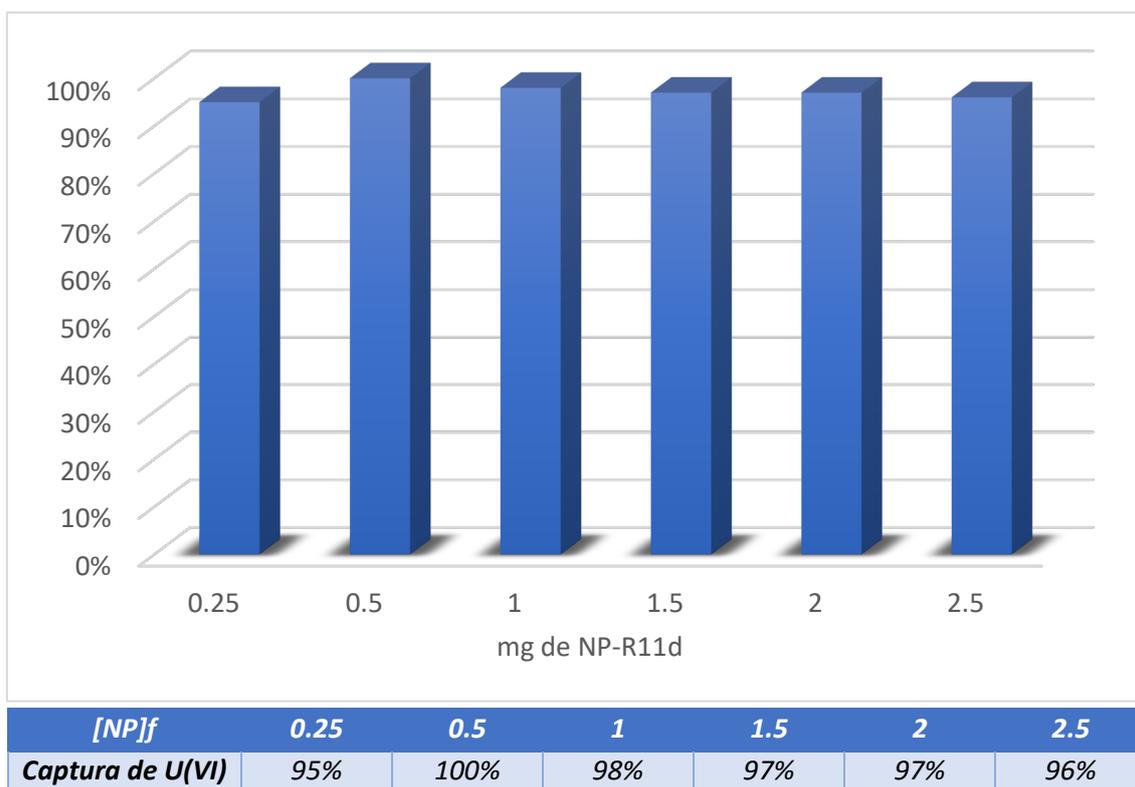


Fig. 4.74. Porcentajes de captura de uranio frente a diferentes cantidades de **NP-R11d**.

En un segundo experimento se pusieron en contacto 0.1 mg de nanopartículas **NP-R11d** frente a una disolución de 100 ppm de uranio. El resultado obtenido fue una retención promedio del 20%, lo que indica que las muestras se saturaron de uranio, consiguiéndose una relación en masa de 948 ± 38 miligramos de uranio por miligramo de nanopartícula.

4.4 Conclusions

- Five new receptors based on derivatives of dopamine and squaric acid (R5-R9) have been synthesized and characterized. All of them have been used to coat and functionalize magnetic nanoparticles.
- A new receptor derived from 9,10-anthraquinone has been synthesized and characterized. This receptor has not presented sufficient capacity to cover the nanoparticles, so it has not been possible to synthesize a new nanomaterial with the magnetic nanoparticles.
- The great versatility of phytic acid in synthesizing several different nanomaterials with magnetic nanoparticles has been demonstrated. These new materials have been characterized and the synthesis has been optimized to obtain the desired nanomaterial instantly.
- All these new materials have been used to capture various metals of interest. Showing that receptors with a more negative z potential value tend to interact and better recognize alkaline earth cations.
- **NP-R11** has proven to be a very versatile nanomaterial when it comes to recognizing different metal cations. The **NP-R11d** nanomaterial, synthesized in 3 minutes, has a great capacity to capture strontium, yttrium and uranium simultaneously. Furthermore, in saturation studies, it has been determined that NP-R11d can recover approximately one gram of uranium per gram of nanomaterial.

4.4.1 Future Perspectives.

The synthesis of hybrid magnetic nanomaterials using substances of natural origin, such as phytic acid, has proven to be a fast, effective and environmentally friendly option, which opens new possibilities for future research in the field of water decontamination. Considering the retention values obtained with phytate nanoparticles, it would not be unreasonable to investigate the application of these materials on areas contaminated by nuclear spills.

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

4.5 Experimental

4.5.1 Materials and instruments

Reactions were carried out in oven-dried glassware under an atmosphere of argon, unless otherwise indicated. All commercially available reagents: dopamine hydrochloride, 2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethan-1-ol, tosylchloride, sodium azide, tetrabutylammonium hydroxide, triethylamine, anhydrous sodium sulphate, anhydrous magnesium sulphate, DMAP (*N,N*-dimethylpyridin-4-amine), Palladium/Carbon catalyst, tetrabutylammonium iodide, hydrochloride acid, acetyl chloride, phytic acid, 2-aminoethane-1-ol, 3-aminopropane-1-ol and 2,2'-azanediylbis(ethan-1-ol) were supplied by Sigma Aldrich. All the solvents were purchased from Scharlau and Fisher Chemicals. Acros Organics supplied FeCl₂·4H₂O and FeCl₃ anhydride. All the sodium salts carbonate and dithionite were purchased from Panreac. High purity water was generated by Milli-Q apparatus (Millipore).

¹H and ¹³C NMR spectra were recorded on a Bruker Avance Spectrometer at 300 MHz at 23 °C. Chemical shifts are reported as parts per million (δ, ppm) referenced to the residual protium signal of deuterated solvents. Spectral features are tabulated in the following order: chemical shift (δ, ppm); multiplicity (s-singlet, d-doublet, t-triplet, ds-double singlet, m-multiplet and br-broad); number of protons. Electrospray mass spectra (HRMS-ESI) were recorded with a Micromass, Autospec3000 spectrometer provided with an electrospray module. Infrared (IR) were obtained on a Bruker Tensor 27 instrument in the solid state, using a pellet of KBr as sample holder. Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry (ICP-OES) assays were performed in a Perkin Elmer Optima 5300 DV instrument. Radioactivity was measured using an alpha-beta counter of four plates, Canberra LB 4200.

4.5.2 Quantification of residual metal concentration using ICP-OES

The quantification of the retention capacity for every nanomaterial was studied separately, one by one. An aqueous solution, at pH = 6-7, was used for every metal in a concentration of 1000 ppb. ICP-OES is calibrated just before every measurement, between concentrations from 0 to 1000 ppb. **MNP** and **FMNP** were sonicated for 10-20 minutes to afford a good dispersion.

General Procedure:

In a 5 ml glass tube, 5 ml of a metal solution (1000 ppb) were introduced followed by 0.5 mL of a suspension, in milli-Q water, of functionalized magnetic nanoparticles. The quantity of functionalized **MNP** depends on the concentration of the suspension, which was previously calculated (normally 5 mg/ml). This mixture was stirred for 2 hours. After this time, the suspension was magnetically decanted, and the supernatant was diluted 1 to 10 using HNO₃ (2%), to prevent precipitations in the instrument.

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

Using NP-R11:

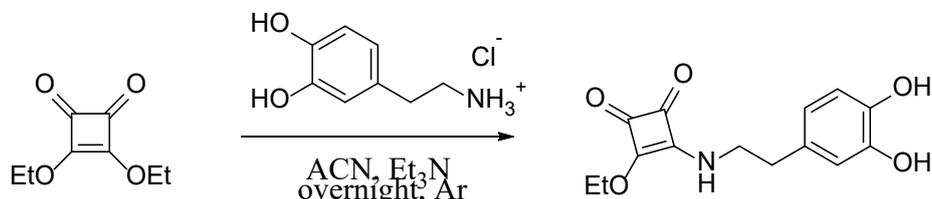
In the case of **NP-R11**, the followed procedure was practically the same. The difference is the use of 50 μl of Brine solution during the extraction process. The added volume was considered in the dilution factor. After the extraction time, the suspension was magnetically decanted and diluted 1 to 10 using HNO_3 (2%), to avoid precipitations in the instrument.

4.5.3 Quantification of residual $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ activity

The solution of $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ in secular equilibrium, with an initial standard activity of 99.49 ± 0.2 Bq/g on the initial date of 15/10/1998, was used on 10/05/2021 with an activity of 57.88 Bq/g. A prepared solution of 4.84 g of the standard in 20 ml of deionized water, with pH value of 6.5 and a total activity of 280.14 Bq, was used in samples of 5 ml in 5 ml glass tubes. 2.5 mg of **NP-R11d**, in suspension, was added to every sample with 50 μl of Brine solution. These 4 portions were stirred for 2 hours and decanted using external magnet. After decantation, a 3 ml portion of the supernatant was poured onto an Aluminium plate and dried in an oven at 120 $^\circ\text{C}$. Then, the 2 ml nanoparticles suspension was filtered using a 0.2-micron PVDF filter. The filter was dried in an oven at 120 $^\circ\text{C}$. The counts of radioactivity of the dried residue and of the filter was measured and compared to assess the capacity of retention of the nanomaterial.

4.5.4 Synthesis of MSQ5

3-((3,4-dimethoxyphenethyl)amino)-4-ethoxycyclobut-3-ene-1,2-dione



A variation of a previous published procedure was followed in this synthesis.²³⁷ To a solution of dopamine hydrochloride (1 g, 5.3 mmol) in acetonitrile (20 ml) was added triethylamine (1 ml, 1.6 eq.) and two drops of a solution of concentrate sodium dithionite. This solution was stirred for 30 min and a solution of diethyl squarate (1.1 g) in acetonitrile (5 ml) was added. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature in an atmosphere of argon and protected from light. After this period, a white precipitate appears. The solvent was decanted, and the white product was cleaned with acetonitrile (3x10 ml) and finally dried under vacuum to obtain de desired product. (1.163 mg, 80%).

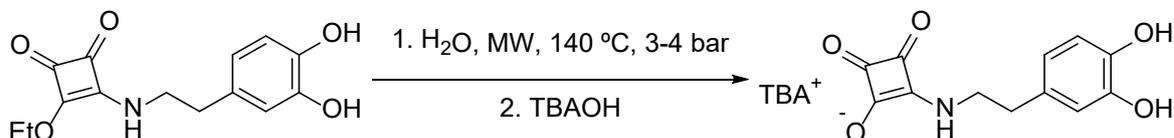
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 8.81 (s, OH); 8.64 (s, OH); 6.62 (d, 1H); 6.55 (s, 1H); 6.40 (d, 1H); 4.69 (q, 2H); 3.59 (ds, H); 3.39 (ds, H); 1.34 (t, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) 189.8; 182.5; 177.3; 172.9; 145.6; 144.3; 129.5; 120.0; 117.5; 116.8; 116.1; 69.3; 46.2; 45.74; 36.71; 36.31; 16.92; 16.32; 16.06; 15.46 ppm. **FT-IR(ATR)**: 3486; 3214; 3058; 1813; 1687; 1591; 1536; 1517; 1477; 1462; 1447; 1419; 1380; 1330; 1280; 1255; 1234; 1170; 1109; 1077;

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

1027; 959; 928; 866; 834; 814; 789; 752; 729; 671; 620; 600; 537; 457; 421 cm^{-1} . **MS:** (HRMS-ESI(+)) m/z calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 300.0842; found: 300.0845.

4.5.6 Synthesis of R5

Tetrabutylammonium 2-((3,4-dihydroxyphenethyl)amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-olate

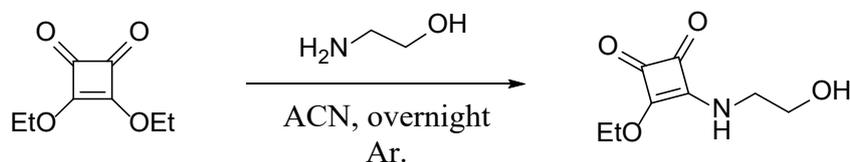


MSQ5 (0.51 g) was introduced in a microwave tube and suspended in 4 ml of milli-Q water. The tube was hermetically closed, and the reaction was carried out in a microwave reactor, at 140 °C for 25min, reaching a pressure of 3-4 bar. After this reaction, the tube was opened, and the solution was neutralized using a concentrate commercial solution of tetrabutylammonium hydroxide. Over $\text{pH} = 7$, a white precipitate appeared. The product was separated by centrifugation and dried at air. (0.63 g, 70%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) 6.75 (t, 1H, NH); 6.61 (d, 1H); 6.59 (s, 1H); 6.43 (d, 2H); 3.48 (d, 2H); 3.16 (t, 8H); 2.60 (t, 2H); 1.54 (t, 8H); 1.30 (m, 8H); 0.96 (t, 12H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) 199.31; 188.59; 181.78; 145.03; 143.49; 130.05; 119.22; 116.17; 115.52; 44.68; 37.04 ppm. **FT-IR(ATR):** 3269; 1957; 1781; 1548; 1414; 1352; 1297; 1119; 953; 884; 858; 830; 731; 639; 477; 418 cm^{-1} . **MS:** (HRMS-ESI(-)) m/z calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_5$ [$\text{M}-\text{H}^+$]: 248.0564; found: 248.05645 .

4.5.7 Synthesis of MSQ6

3-ethoxy-4-((2-hydroxyethyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione



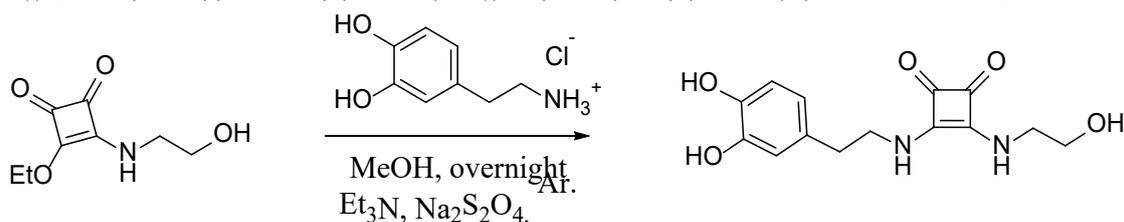
A variation of a previously described procedure was followed to synthesize **MSQ6**.²³⁸ A solution of 2-aminoethan-1-ol (0.35 mg, 5.8 mmol) in acetonitrile (20 ml) was added dropwise to a stirred solution of **SQ** (1 g, 5.8 mmol) in acetonitrile (10 ml). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature in an atmosphere of argon. The solvent was evaporated, and the white product was cleaned with diethyl ether (3 x 20 ml) and finally dried under vacuum to obtain the desired product. (818 mg, 82%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) 8.74 (s, 0.5H, NH); 8.57 (s, 0.5H, NH); 7.57 (s, 1H, OH); 4.64 (q, 2H); 3.51 (t, 7H); 3.32 (d, 1H); 1.36 (t, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) 190.80; 189.36; 184.53; 182.57; 174.21; 168.00; 68.76; 60.91; 60.59; 46.24; 45.85; 15.72 ppm. **FT-IR(ATR):** 3453; 31991; 2982; 1812; 1686; 1561; 1530; 1455; 1375; 1329; 1234; 1091; 1048; 996; 901; 587; 821; 754; 634; 607; 594; 563; 494; 428 cm^{-1} . **MS:** (HRMS-ESI(+)) m/z calculated for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_4$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 208.0580; found: 208.0579.

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

4.5.8 Synthesis of R6

3-((3,4-dihydroxyphenethyl)amino)-4-((2-hydroxyethyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione

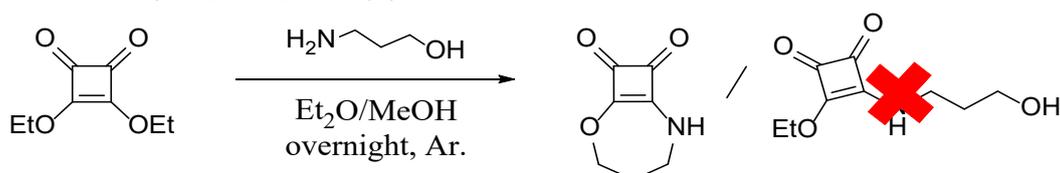


A solution of **MSQ6** (300 mg, 1.63 mmol) in methanol (15 ml) was added dropwise to a stirred solution of dopamine hydrochloride (70 mg, 0.37 mmol), Et₃N (0.25 ml) and Na₂S₂O₄ (15 mg) in methanol (15 ml). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature in an atmosphere of argon and light protected with Al foil. After this period, a white precipitate appears, the solution was filtered to remove the salts. The solvent was removed under vacuum and a yellowish oil was obtained. The product was cleaned with diethyl ether (3 x 5 ml) finally dried under vacuum to obtain de desired product. (402.5 mg, 85%).

¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.54 (s, 1H); 7.43 (s, 1H); 6.65 (d, 1H); 6.61 (s, 1H); 6.47 (d, 1H); 3.66 (d, 2H); 3.51 (m, 4H); 2.65 (t, 2H) ppm. **¹³C-NMR** (DMSO-d₆) 183.05; 168.31; 145.71; 144.29; 129.79; 119.74; 116.70; 116.15; 61.40; 46.36; 45.45; 37.02 ppm. **FT-IR(ATR)**: 3151; 2958; 1804; 1625; 1571; 1526; 1427; 1340; 1289; 1255; 1225; 1199; 1108; 1071; 971; 951; 920; 865; 818; 742 cm⁻¹. **MS**: (HRMS-ESI(-)) m/z calculated for C₁₄H₁₆N₂O₅ [M-H⁺]: 291.0986; found: 291.09878.

4.5.9 Synthesis of MSQ7

2-oxa-6-azabicyclo[5.2.0]non-1(7)-ene-8,9-dione



A variation of a previously described procedure was followed to synthesize **MSQ7**.²³⁷ A solution of 3-aminopropan-1-ol (433 mg, 5.7 mmol) in methanol (10 ml) was added dropwise to a stirred solution of **SQ** (1 g, 5.8 mmol) in diethyl ether (20 ml). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature in an atmosphere of argon. After this period, the solvent was evaporated in vacuum, and the solid residue was digested in diethyl ether and left to cool overnight in the fridge. The cyclic product was obtained as a yellowish solid (1.077 g, 95%).

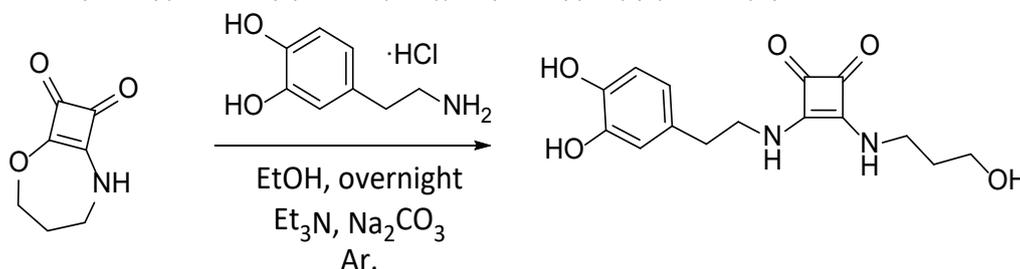
¹H-NMR (DMSO-d₆) 9.03 (s, 1H, NH); 4.45 (ds, 2H); 3.43 (s, 2H); 2.12 (s, 2H) ppm. **¹³C-NMR** (DMSO-d₆) 188.57; 180.97; 177.40; 173.40; 75.07; 46.38; 30.32 ppm **FT-IR(ATR)**: 3164; 3043; 2950; 1894; 1801; 1699; 1592; 1541; 1479; 1465; 1433; 1417; 1374; 1365; 1319; 1288; 1272; 1208; 1112; 1091; 1060; 988; 957; 903; 826; 783; 750; 684; 608; 590;

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

446 cm^{-1} . **MS**: (HRMS-ESI(+)) m/z calculated for $\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_3$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 176.03181; found: 176.03197.

4.5.10 Synthesis of R7

3-((3,4-dihydroxyphenethyl)amino)-4-((3-hydroxypropyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione

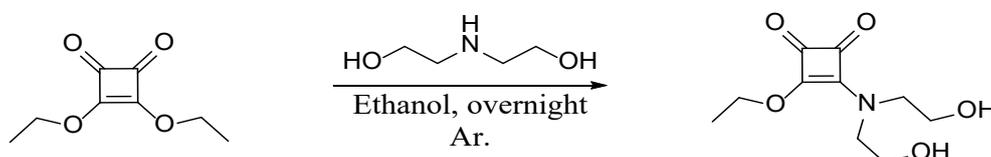


A solution of **MSQ7** (300 mg, 1.5 mmol) in methanol (20 ml) was added dropwise to a stirred solution of dopamine hydrochloride (285.3 mg, 1.5 mmol), Et_3N (0.5 ml) and $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (60 mg) in methanol (20 ml). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature in an atmosphere of argon and light protected with Al foil. After this period, the solvent was removed under vacuum and the white precipitate was cleaned with diethyl ether (3 x 5 ml) finally dried under vacuum to obtain the desired product. (369 mg, 80%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) 8.77 (s, OH); 8.68 (s, OH); 7.35 (br, NH); 6.64 (d, 1H); 6.60 (s, 1H); 6.46 (d, 1H); 3.64 (ds, 2H); 3.45 (ds, 2H); 2.64 (t, 2H); 2.04 (s, 3H); 1.65 (t, 2H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (DMSO-d_6) 182.88; 168.31; 145.69; 144.27; 129.79; 119.97; 116.71; 116.12; 58.35; 45.50; 37.04; 34.39 ppm. **FT-IR(ATR)**: 3151;1957; 1803; 1625; 1573; 1525; 1427; 1357; 1290; 1255; 1225; 1201; 1108; 1071; 1000; 971; 951; 920; 865; 818; 745; 664; 628;611; 591; 523; 467; 427 cm^{-1} . **MS**: (HRMS-ESI(-)) m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$ [$\text{M}-\text{H}^+$]: 305.11429; found: 305.11366.

4.5.11 Synthesis of MSQ8

3-(bis(2-hydroxyethyl)amino)-4-ethoxycyclobut-3-ene-1,2-dione



A solution of 2,2'-azanediylbis(ethan-1-ol) (0.7 g, 6.6 mmol) in 15 ml of ethanol was added to a solution of **SQ** (1.1 g, 6.5 mmol) in 10 ml of ethanol. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature in an atmosphere of argon. The solvent was removed in vacuum and the residue was dissolved in dichloromethane. The solution was cleaned with HCl (1M, 2 x 5 ml) and dried with anhydrous Na_2SO_4 . The organic solvent was removed under vacuum and the product was obtained as a yellowish oil. (1.45 g, 98%).

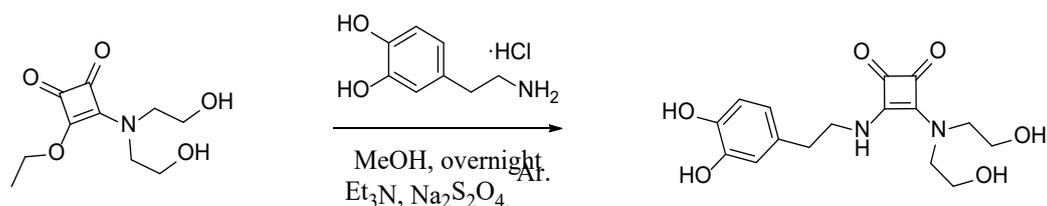
4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) 4.65 (q, 2H); 3.70 (t, 2H); 3.57 (m, 4H); 3.49 (d, 2H); 1.36 (t, 3H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃) 189.01; 182.78; 176.89; 173.23; 70.07; 60.95; 60.85; 58.42; 53.58; 53.17; 18.41; 15.91 ppm. **FT-IT:** 3221; 1957; 1801; 1691; 1655; 1585; 1543; 1497; 1438; 1383; 1347; 1320; 1285; 1259; 1193; 1175; 1149; 1113; 1073; 948; 935; 875; 865; 814; 791; 751; 703; 667; 598; 540; 475 cm⁻¹. **MS:** (HRMS-ESI(+)) *m/z* (%) calculated for C₁₀H₁₅NO₅ [M+Na⁺]: 252.08424; found: 252.08306.

4.5.12 Synthesis of R8

3-(bis(2-hydroxyethyl)amino)-4-((3,4-dihydroxyphenethyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione.

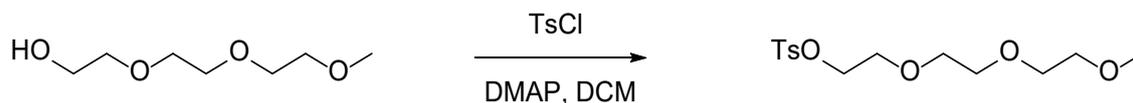


A solution of **MSQ8** (300 mg, 1.31 mmol) in methanol (10 ml) was added dropwise to a stirred solution of dopamine hydrochloride (250 mg, 1.31 mmol), Et₃N (250 μl) and Na₂S₂O₄ (50 mg) in methanol (15 ml). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature in an atmosphere of argon and light protected with Al foil. After this period, a white precipitate was filtered from the solution and cleaned with diethyl ether. **R8** was obtained as a white solid. (402 mg, 91%).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) 8.65 (s, 2H, PhC-OH); 7.49 (s, 1H, NH); 6.64 (d, 1H); 6.61 (s, 1H); 6.45 (d, 1H) 4.89 (s, 2H, -OH); 3.65 (t, 2H); 3.54 (m, 8H); 2.65 (t, 2H) ppm. **¹³C-NMR** (DMSO-*d*₆) 182.47; 182.07; 168.32; 167.03; 148.61; 147.33; 131.14; 120.70; 112.58; 111.90; 59.53; 55.52; 55.35; 51.82; 45.01; 36.92 ppm. **FT-IR(ATR):** 3364; 3261; 2939; 2881; 1793; 1656; 1561; 1521; 1475; 1453; 1433; 1356; 1340; 1295; 1280; 1266; 1249; 1213; 1154; 1120; 1071; 1056; 1046; 961; 918; 871; 809; 779; 750; 727; 673; 666; 639; 609; 547; 525; 457; 439 cm⁻¹. **MS:** (HRMS-ESI(+)) *m/z* (%) calculated for C₁₆H₂₀N₂O₆ [M+Na⁺]: 359.12136; found: 359.12141.

4.5.13 Synthesis of TsTEG

2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethyl 4-methylbenzenesulfonate



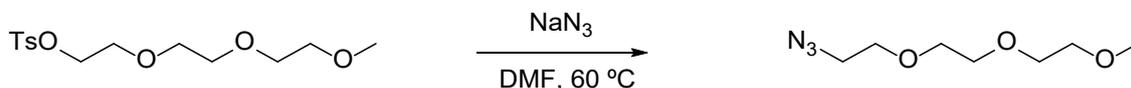
This synthetic methodology was previously described.²³⁹ To a solution of 2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethan-1-ol (2 g, 12.2 mmol) in THF (5 ml) was added NaOH (1.7 g, 42.5 mmol) dissolved in the minimum amount of water. After this, a few milligrams of tetrabutylammonium bromide in solid state was added. This mixture was cooled in an ice-bath and, a solution of tosyl chloride (3 g, 15.7 mmol) was added. The mixture was left to react for 24 hours. After, 10 ml of water were added, and the solution was

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

extracted with tetrahydrofuran (3 x 10 ml). The organics were dried with anhydrous sodium sulphate and the evaporated in vacuum. The product was obtained as colourless oil, as described in bibliography. (3.3 g, 86%).

4.5.14 Synthesis of N₃TEG

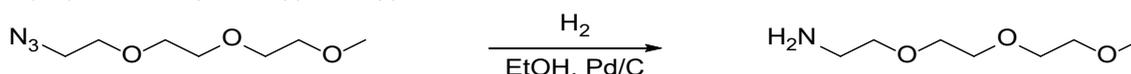
1-azido-2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethane



This synthetic methodology was previously described.²³⁹ **TsTEG** (3.7 g, 11.6 mmol) was dissolved in DMF (15 ml), NaN₃ (1.5g, 23 mmol) was added under argon atmosphere and the solution was stirred at 60 °C overnight. Then, the solvent was removed under reduced pressure. The crude mixture was dissolved in H₂O (20 ml) and extracted with DCM (3 x 25 ml). The combined organics were dried with MgSO₄ and filtrated. The product was obtained as a pale-yellow oil. (1.92 g, 87%).

4.5.15 Synthesis of NH₂TEG

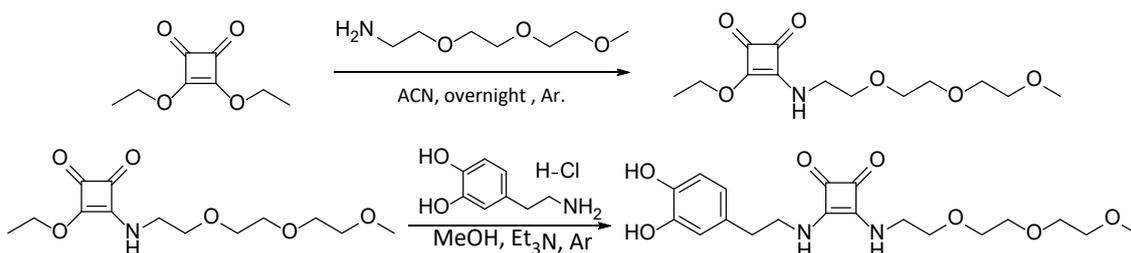
2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethan-1-amine



A previously described methodology was followed to synthesize **NH₂TEG**.²⁴⁰ **N₃TEG** (1.92 g, 10 mmol) was dissolved in 35 ml of ethanol in a reaction bottle. 190 mg of catalyst, Pd/C, was added slowly to the ethanol solution. The reaction bottle was connected to a shaker hydrogenator apparatus under the pressure of 40 psi, overnight. Then, the shaker was stopped, and the suspension was filtered through celite, and the solvent was evaporated under vacuum to get the desired product as a yellow oil. (1.42 g, 85%).

4.5.16 Synthesis of R9

3-((3,4-dihydroxyphenethyl)amino)-4-((2-(2-methoxymethoxy)ethoxy)ethyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione



In a first step, **MSQ9** was synthesized by a condensation between **SQ** and **NH₂TEG**. A solution of **NH₂TEG** (500 mg, three mmol) in 10 ml of acetonitrile, was added to a solution of **SQ** (520 mg, 3 mmol) and stirred overnight in argon atmosphere. After this time, the solution was coloured to yellow. The solvent was evaporated under reduced pressure. Without further purification, the obtained crude of **MSQ9**, was dissolved in methanol (15 ml) and mixed with a solution of dopamine hydrochloride (0.6 g, 3.1 mmol) and sodium dithionite (180 mg, 1 mmol) in 15 ml of methanol. Before adding

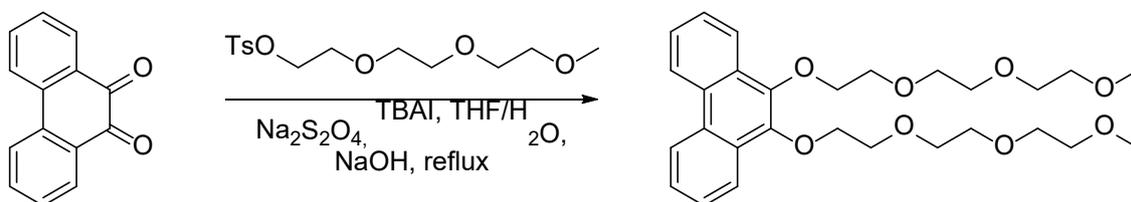
4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

triethylamine, as base, the mixture was protected from light with Al foil. Then, Et₃N (1 ml, 2.2 eq.) was added, and the mixture was stirred at room temperature in argon atmosphere, overnight. After this period, the salts were filtered, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The product was obtained after precipitating it using HCl (1M) and filtering it. **R9** was collected as a white solid. (1 g, 83%).

¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.87 (br, 2H); 8.11 (s, 2H); 6.68 (d, 1H); 6.62 (s, 1H); 6.46 (d, 1H); 3.61 (s, 2H); 3.51 (s, 4H); 3.40 (s, 2H); 3.22 (s, 3H); 1.89 (t, 2H); 2.68 (m, 2H) ppm. **¹³C-NMR** (DMSO-d₆) 145.31; 144.06; 128.00; 119.19; 116.06; 115.83; 71.26; 70.13; 69.69; 58.06; 32.35 ppm. **FT-IR(KBr)**: 3347; 3240; 1985; 1598; 1544; 1503; 1471; 1444; 1384; 1346; 1321; 1287; 1260; 1193; 1176; 1174; 1115; 814; 598; 555 cm⁻¹. **MS**: (HRMS-ESI(+)) m/z (%) calculated for C₁₉H₂₆N₂O₇ [M+Na⁺]: 417.16322; found: 417.16305.

4.5.17 Synthesis of 4.1

9,10-bis(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethoxy)phenanthrene



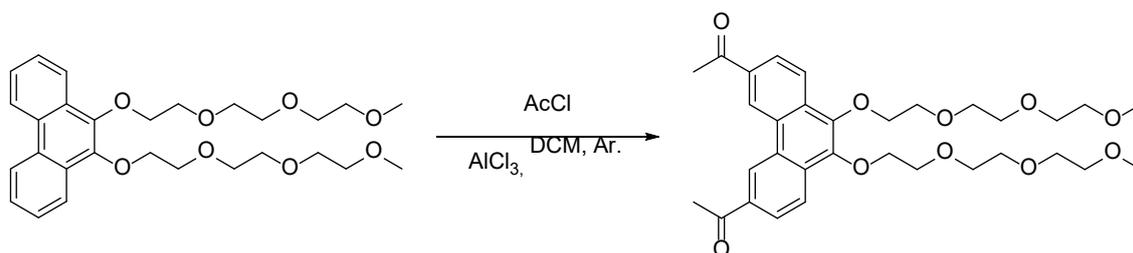
A solution of **TsTEG** (100 mg, 1 mmol) in THF (10 ml) was mixed with a solution of 9,10-phenanthrenequinone (100 mg, 0.48 mmol), sodium dithionite (600 mg, 1.6 mmol) and tetrabutylammonium iodide (200 mg, 0.62 mmol) in THF (5 ml) and H₂O (15 ml). This mixture was stirred for 5 minutes, then, a solution of NaOH (2g, 50 mmol) in water (2 ml), was added. This reaction was stirred for 24 hours in reflux. After this period, the reaction was cooled to room temperature, 15 ml of ethyl acetate were added and the crude was extracted with water (3 x 15 ml), NaOH (1M, 3 x 15 ml), water (5 x 10 ml) and dried with anhydrous Mg₂SO₄. The product was obtained as a yellow oil. (203 mg, 84%).

¹H-NMR (CDCl₃) 8.62 (d, 2H); 8.34 (d, 2H); 7.62 (m, 4H); 4.24 (t, 4H); 3.88 (t, 4H); 3.72-3.55 (m, 16H); 3.38 (s, 6H) ppm. **¹³C-NMR** (CDCl₃) 143.05; 126.88; 125.97; 122.75; 122.57; 72.5; 72.10; 70.76; 59.17 ppm. **FT-IR(ATR)**: 3153; 2939; 1802; 1585; 1501; 1471; 1445; 1344; 1322; 1285; 1258; 1192; 1176; 1146; 1112; 948; 935; 921; 875; 814; 791; 751; 730; 597; 532; 470; 428 cm⁻¹. **MS**: (HRMS-ESI(+)) m/z calculated for C₂₈H₃₈O₈ [M+Na⁺]: 525.2459; found: 525.2462.

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

4.5.18 Synthesis of 4.2

1,1'-(9,10-bis(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)phenanthrene-3,6-diyl)bis(ethan-1-one)

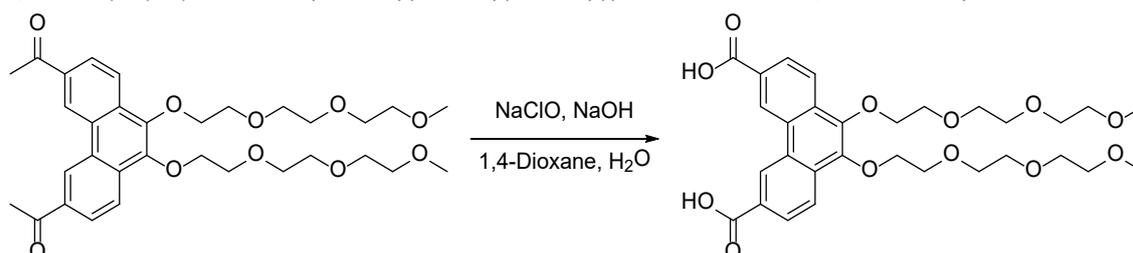


A solution of **P1** (150 mg, 0.3 mmol) and acetyl chloride (1 ml) in anhydrous dichloromethane (5 ml) was added dropwise to a suspension of aluminium trichloride in anhydrous dichloromethane (15 ml) cooled in an ice bath, the addition funnel was purged with argon. The mixture was left to react for 2 hours at room temperature. Then, the mixture was poured on ice. The mixture was extracted with water (2 x 15 ml), Na₂CO₃ (concentrate, 1 x 15 ml) and water again (2 x 15 ml). The organic phase was dried with anhydrous Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The product was obtained as a yellow-brown oil (100 mg, 57%).

¹H-NMR (CDCl₃) 9.32 (s, 2H); 8.47 (d, 2H); 8.20 (d, 2H); 4.46 (t, 4H), 3.88 (s, 4H); 3.88-3.65 (m, 14H); 3.56 (s, 4H); 3.38 (s, 6H); 2.83 (s, 6H) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃) 197.57; 171.04; 166.39; 144.73; 134.75; 132.95; 128.57; 126.26; 123.46; 72.64; 71.99; 70.75; 70.69; 70.65; 70.60; 70.46; 59.04; 27.01 ppm. FT-IR(ATR): 2975; 1736; 1678; 1605; 102; 1450; 1461; 1356; 1318; 1283; 1234; 1198; 1103; 1058; 961; 935; 876; 838; 814; 790; 768; 750; 599; 539 cm⁻¹ MS: (HRMS-ESI(+)) m/z (%) calculated for C₃₂H₄₂O₁₀ [M+Na⁺]: 609.26702; found: 609.26712.

4.5.19 Synthesis of R10

9,10-bis(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethoxy)phenanthrene-3,6-dicarboxylic acid



A solution of NaOH (0.1g, 2.5 mmol) in NaClO (40 g/L, 12 ml) was added to a solution of **P2** (80 mg, 0.13 mmol) in 1,4-dioxane (10 ml). The mixture was heated to 65 °C for 3 hours and then refluxed for 15 min. The solution was cooled to room temperature. The crude was extracted with diethyl ether (20 ml), the product remains in the aqueous phase as a sodium salt. The excess of NaClO was eliminated with sodium sulphite and the product was precipitated using commercial HCl (37% v/v). the product was obtained, after filtration, as yellowish solid (54 mg, 67%)

4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

¹H-NMR (CDCl₃) 9.29 (s, 2H); 8.43 (d, 2H); 8.20 (d, 2H); 4.48 (s, 4H); 3.92-3.16 (m, 20 H); 3.44 (s, 6H) ppm. **¹³C-NMR** (CDCl₃) 172.63; 144.49; 132.49; 127.68; 126.75; 125.85; 122.86; 72.14; 70.81; 59.19 ppm. **FT-IR**: 2883; 2644; 2535; 2353; 1685; 1613; 1597; 1573; 1500; 1483; 1540; 1414; 1234; 1165; 1103; 1078; 1027; 921; 867; 819; 771; 753; 735; 708; 667; 647; 619; 579; 535; 506; 421 cm⁻¹. **MS**: (HRMS-ESI(+)) m/z (%) calculated for C₃₀H₃₈O₁₂ [M+Na⁺]:613.22555; found: 613.22572.

4.5.20 Synthesis of Magnetic Nanoparticles by Co-precipitation Method

A solution of NaOH 1M (7 ml) was added slowly to a stirred solution of FeCl₃ (160 mg) and FeCl₂·4H₂O (100 mg) in water (5 ml). The addition was carried out in atmosphere of argon for 15-20 minutes. When the addition has finished, the mixture was left to keep stirring for 20 minutes. When the time has finished, the black precipitate was decanted by magnetic attraction and washed with water until a neutral pH. Finally, nanoparticles were cleaned with methanol to remove water and suspended in 10 ml of methanol.

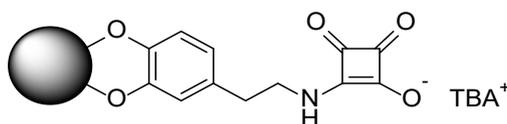
For the reaction with iron sulphates, FeSO₄·7H₂O (200 mg) and Fe₂(SO₄)₃ (287.7 mg) were dissolved in water (50 ml) and NH₃ 25% (20 ml) was added dropwise while the iron solution is stirred vigorously. The black suspension was decanted using an external magnet and cleaned with water (3 x 25ml) and finally suspended in 10ml of methanol.

FT-IR(KBr): 3418; 1626; 1457; 1343; 1115; 1071; 934; 854; 808; 616; 453 cm⁻¹.

4.5.21 Functionalization of Magnetic Nanoparticles

Inside a 2-5 ml microwave tube were added 3·10⁻² mmol of the desired dopamine derivatized receptor. The squaramate was dissolved in DMSO (1 ml). Following a homogeneous suspension of Magnetic Nanoparticles (10 mg/ml) in methanol was added (1 ml), the mixture was diluted to 5 ml with methanol. The tube of reaction was hermetically closed and inserted in the microwave. The reaction was carried out for 20 minutes, at 120 °C with a pressure obtained about 3 bar. After reaction, functionalized magnetic nanoparticles were cleaned with water (3x10 ml) and suspended in 10 ml of water.

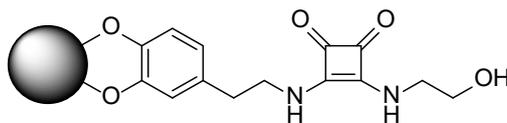
MNP with Tetrabutylammonium 2-((3,4-dihydroxyphenethyl)amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-olate.



FT-IR(KBr): 3747; 3418; 2964; 2925; 2854; 1796; 1630; 1536; 1384; 1351; 1317; 1265; 1119; 1034; 884; 814; 782; 583; 446 cm⁻¹.

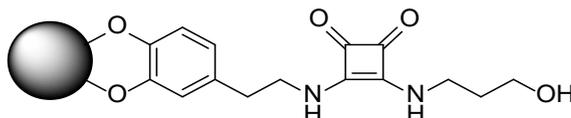
4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

MNP with 3-((3,4-dihydroxyphenethyl)amino)-4-((2-hydroxyethyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione.



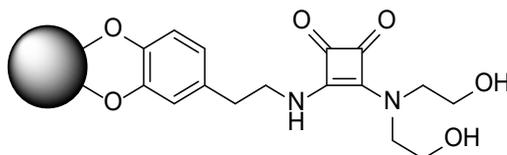
FT-IR(KBr): 3852; 3441; 3423; 2926; 2360; 1801; 1722; 1629; 1592; 1545; 1484; 1433; 1384; 1350; 1317; 1265; 1120; 1054; 883; 814; 782; 585; 447 cm^{-1} .

MNP with 3-((3,4-dihydroxyphenethyl)amino)-4-((3-hydroxypropyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione



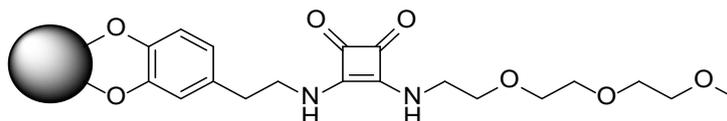
FT-IR(KBr): 1853; 3423; 2957; 2926; 1800; 1593; 1545; 1484; 1438; 1384; 1350; 1318; 1264; 1220; 1050; 884; 814; 782; 583; 446 cm^{-1} .

MNP with 3-(bis(2-hydroxyethyl)amino)-4-((3,4-dihydroxyphenethyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione



FT-IR(KBr): 3441; 3424; 2073; 1796; 1632; 1580; 1535; 1485; 1441; 1384; 1355; 1315; 1265; 1191; 1109; 991; 854; 619; 589; 447 cm^{-1} .

MNP with 3-((3,4-dihydroxyphenethyl)amino)-4-((2-(2-(methoxymethoxy)ethoxy)ethyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione



FT-IR(KBr): 3423; 2924; 1589; 1544; 1484; 1427; 1384; 1350; 1316; 1262; 1222; 1120; 588 cm^{-1} .

4.5.22 Synthesis of MNP Functionalized with Phytic Acid

4.5.22.1 Synthesis in 2 steps

A two steps synthesis for MNP functionalized with phytic acid means that in the first step, the MNP were prepared by the coprecipitation method. In this first step, two different reactants have been used: iron sulphates and iron chlorides. In the second step, for both syntheses, phytic acid (500 mg) was dissolved in water (10 ml) and mixed with a suspension of MNP (500 mg) in water (15 ml). The mixture was basified using NaOH (1M, 5ml) and was stirred overnight at room temperature. **NP-R11a**: two steps synthesis using iron chlorides. **NP-R11b**: two steps synthesis using iron sulphates.

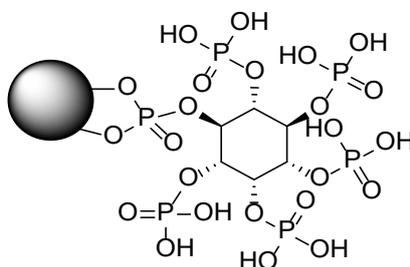
4. Nanopartículas Magnéticas para el reconocimiento de Cationes Metálicos Radioactivos

4.5.22.2 One-step Synthesis

In a one-step synthesis, iron salts and phytic acid were dissolved in water at the same time and then precipitated with basic solution. In this type of synthesis, two different proportions of phytic acid were used: 120 mg and 400 mg.

$\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0.2 g), FeCl_3 (0.32 g) and phytic acid (120 mg or 400 mg) were dissolved in water (30 ml). A white precipitate is formed, corresponding to the iron phytate salts. NaOH (1M, 20 ml) was added to the suspension and the reaction was carried out for 3 minutes. The supernatant of the reaction was clear, and the black power was decanted using an external magnet. The product was cleaned with water (3 x 15 ml) and dried under an IR light. **NP-R11c**: one step synthesis using 120 mg of phytic acid. **NP-R11d**: one step synthesis using 400 mg of phytic acid.

MNP with phytic acid (NP-R11a, NP-R11b, NP-R11c, NP-R11d)



NP-R11 FT-IR(KBr): 3417; 2936; 1649; 1485; 1427; 1360; 1247; 1120; 1057; 702; 576; 426 cm^{-1} .

NP-R11b FT-IR(KBr): 3417; 2923; 2359; 1631; 1385; 1322; 1099; 986; 574 cm^{-1} .

NP-R11c FT-IR(KBr): 3416; 2359; 1631; 1544; 1379; 1344; 1088; 978; 615; 451 cm^{-1} .

NP-R11d FT-IR(KBr): 3423; 2926; 2359; 1631; 1381; 1348; 1096; 976; 614; 452 cm^{-1} .

5. General Conclusions.

5. General Conclusions

Summarized below, the general conclusions of the work developed during the preparation of this Doctoral Thesis are presented:

1. New receptors based on asymmetric squaramides have been designed, synthesized and characterized, using dopamine as a linker between the receptor and the nanoparticle. In addition, a basic dopamine squaramate derivative has been synthesized as a receptor and an anthracene derivative as a possible candidate for the functionalization of nanoparticles.
2. New hybrid nanomaterials based on iron oxide nanoparticles and different synthetic and naturally extracted organic receptors such as phytic acid have been synthesized and characterized. Obtaining high performance of functionalization in most of the nanoparticles, observing variations in the different characterization methods.
3. The sensor capacity of anthracene ethyl squaramate against mercuric cation and iron cations has been determined. In addition, computational studies have been carried out that help understand the "Turn-Off" mechanism by observing fluorescence between the receptor and mercury during experiments.
4. Capture studies of different metals of interest have been carried out. On the one hand, the ability to retain heavy metal cations such as mercury and lead, and metal cations of economic interest such as gold and silver has been demonstrated.
5. Finally, the retention capacity of alkaline earth metal cations such as calcium and magnesium, as well as radioactive metal cations such as strontium, yttrium, and uranium, has been determined by applying hybrid magnetic nanoparticles, coated with phytic acid, synthesized in three minutes.

6. Bibliografía.

6. Bibliográfia

- 1 T. Page, R. Feynman and A. P. Society, There's Plenty of Room at the Bottom, 2003, **1**, 1–11.
- 2 NNI, What Is Nanotechnology? National Nanotechnology Initiative, <https://www.nano.gov/nanotech-101/what/definition>, (accessed 17 February 2022).
- 3 A. Gnach, T. Lipinski, A. Bednarkiewicz, J. Rybka and J. A. Capobianco, Upconverting nanoparticles: Assessing the toxicity, *Chem. Soc. Rev.*, 2015, **44**, 1561–1584.
- 4 S. Bayda, M. Adeel, T. Tuccinardi, M. Cordani and F. Rizzolio, The history of nanoscience and nanotechnology: From chemical-physical applications to nanomedicine, *Molecules*, 2020, **25**, 1–15.
- 5 F. Allhoff, On the autonomy and justification of nanoethics, *Nanoethics*, 2007, **1**, 185–210.
- 6 About Nanotechnology | National Nanotechnology Initiative, <https://www.nano.gov/about-nanotechnology>, (accessed 24 February 2022).
- 7 S. Mobasser and A. Firoozi, Review of Nanotechnology Applications in Science and Engineering, *J. Civ. Eng. Urban.*, 2016, **6**, 84–93.
- 8 Nanomaterials definition matters, *Nat. Nanotechnol.*, 2019, **14**, 193.
- 9 N. D. Kandpal, N. Sah, R. Loshali, R. Joshi and J. Prasad, Co-precipitation method of synthesis and characterization of iron oxide nanoparticles, *J. Sci. Ind. Res. (India)*, 2014, **73**, 87–90.
- 10 W. M. Rangel, R. A. A. Boca Santa and H. G. Riella, A facile method for synthesis of nanostructured copper (II) oxide by coprecipitation, *J. Mater. Res. Technol.*, 2020, **9**, 994–1004.
- 11 Y. Il Kim, D. Kim and C. S. Lee, Synthesis and characterization of CoFe₂O₄ magnetic nanoparticles prepared by temperature-controlled coprecipitation method, *Phys. B Condens. Matter*, 2003, **337**, 42–51.
- 12 N. Kumar and S. Kumbhat, Carbon-Based Nanomaterials, *Essentials Nanosci. Nanotechnol.*, 2016, 189–236.
- 13 J. R. Siqueira and O. N. Oliveira, in *Nanostructures*, Elsevier Inc., 2017, pp. 233–249.
- 14 S. Polarz and B. Smarsly, Nanoporous Materials, *J. Nanosci. Nanotechnol.*, 2002, **2**, 581–612.
- 15 C. R. Martin, Nanomaterials : A Membrane-Based Synthetic Approach, *Science (80-.)*, 1994, **266**, 1961–1966.
- 16 C. Tan, X. Cao, X. J. Wu, Q. He, J. Yang, X. Zhang, J. Chen, W. Zhao, S. Han, G. H. Nam, M. Sindoro and H. Zhang, Recent Advances in Ultrathin Two-Dimensional Nanomaterials, *Chem. Rev.*, 2017, **117**, 6225–6331.
- 17 K. S. Novoselov, A. K. Geim, S. V. Morozov, D. Jiang, Y. Zhang, S. V. Dubonos, I. V.

6. Bibliográfia

- Grigorieva and A. A. Firsov, Electric field in atomically thin carbon films, *Science (80-.)*, 2004, **306**, 666–669.
- 18 Y. Wang, Y. Chang, J. Zhang, G. Lu and Z. Wei, Semitransparent Flexible Organic Solar Cells, *Chem. Res. Chinese Univ.*, 2020, **36**, 343–350.
- 19 V. Galstyan, M. P. Bhandari, V. Sberveglieri, G. Sberveglieri and E. Comini, Metal oxide nanostructures in food applications: Quality control and packaging, *Chemosensors*, 2018, **6**, 1–21.
- 20 M. F. Baran, H. Acay and C. Keskin, Determination of Antimicrobial and Toxic Metal Removal Activities of Plant-Based Synthesized (*Capsicum annuum* L. Leaves), Ecofriendly, Gold Nanomaterials, *Glob. Challenges*, 2020, **4**, 1900104.
- 21 G. Maduraiveeran, M. Sasidharan and W. Jin, Earth-abundant transition metal and metal oxide nanomaterials: Synthesis and electrochemical applications, *Prog. Mater. Sci.*, 2019, **106**, 100574.
- 22 C. Wang, C. Li, J. Liu and C. Guo, Engineering transition metal-based nanomaterials for high-performance electrocatalysis, *Mater. Reports Energy*, 2021, **1**, 100006.
- 23 J. Mao, J. Li, J. Pei, Y. Liu, D. Wang and Y. Li, Structure regulation of noble-metal-based nanomaterials at an atomic level, *Nano Today*, 2019, **26**, 164–175.
- 24 Z. Xia and S. Guo, Strain engineering of metal-based nanomaterials for energy electrocatalysis, *Chem. Soc. Rev.*, 2019, **48**, 3265–3278.
- 25 P. Makvandi, C. Yu Wang, E. N. Zare, A. Borzacchiello, L. Na Niu and F. R. Tay, Metal-Based Nanomaterials in Biomedical Applications: Antimicrobial Activity and Cytotoxicity Aspects, *Adv. Funct. Mater.*, 2020, **30**, 1910021.
- 26 R. Ghosh Chaudhuri and S. Paria, Core/shell nanoparticles: Classes, properties, synthesis mechanisms, characterization, and applications, *Chem. Rev.*, 2012, **112**, 2373–2433.
- 27 E. Roduner, Size matters: Why nanomaterials are different, *Chem. Soc. Rev.*, 2006, **35**, 583–592.
- 28 S. Thomas, N. Kalarikkal, J. Wu, E. H. M. Sakho and S. O. Oluwafemi, *Nanomaterials for solar cell applications*, Elsevier, 2019.
- 29 R. Tomar, A. A. Abdala, R. G. Chaudhary and N. B. Singh, Photocatalytic degradation of dyes by nanomaterials, *Mater. Today Proc.*, 2020, **29**, 967–973.
- 30 S. Sun and H. Zeng, Size-controlled synthesis of magnetite nanoparticles, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 8204–8205.
- 31 C. Rügenapp, B. Gleich and A. Haase, Magnetic nanoparticles in magnetic resonance imaging and diagnostics, *Pharm. Res.*, 2012, **29**, 1165–1179.
- 32 V. Mody, R. Siwale, A. Singh and H. Mody, Introduction to metallic nanoparticles, *J. Pharm. Bioallied Sci.*, 2010, **2**, 282–296.
- 33 E. Priyadarshini and N. Pradhan, Gold nanoparticles as efficient sensors in colorimetric detection of toxic metal ions: A review, *Sensors Actuators, B Chem.*,

6. Bibliográfia

- 2017, **238**, 888–902.
- 34 V. V. Mody, R. Siwale, A. Singh and H. R. Mody, Introduction to metallic nanoparticles., *J. Pharm. bioallied Sci.*, 2010, **2**, 282–289.
- 35 S. K. Krishnan, E. Singh, P. Singh, M. Meyyappan and H. S. Nalwa, A review on graphene-based nanocomposites for electrochemical and fluorescent biosensors, *RSC Adv.*, 2019, **9**, 8778–8781.
- 36 B. Thiesen and A. Jordan, Clinical applications of magnetic nanoparticles for hyperthermia, *Int. J. Hyperth.*, 2008, **24**, 467–474.
- 37 Q. Wu, W. S. Miao, Y. Du Zhang, H. J. Gao and D. Hui, Mechanical properties of nanomaterials: A review, *Nanotechnol. Rev.*, 2020, **9**, 259–273.
- 38 F. Pilaquinga, J. Morey, M. Torres, R. Seqqat and M. N. Piña, Silver nanoparticles as a potential treatment against SARS-CoV-2: A review, *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomedicine Nanobiotechnology*, 2021, **13**, 1–19.
- 39 E. Castro, A. H. Garcia, G. Zavala and L. Echegoyen, Fullerenes in biology and medicine, *J. Mater. Chem. B*, 2017, **5**, 6523–6535.
- 40 H. Ahirwar, Y. Zhou, C. Mahapatra, S. Ramakrishna, P. Kumar and H. S. Nanda, Materials for orthopedic bioimplants: Modulating degradation and surface modification using integrated nanomaterials, *Coatings*, 2020, **10**, 264.
- 41 A. K. Gupta and A. Curtis, Surface modification of superparamagnetic iron oxide nanoparticles and their intracellular uptake, *Eur. Cells Mater.*, 2002, **4**, 101–102.
- 42 M. Mikhaylova, D. K. Kim, N. P. Bobrysheva, M. Osmolowsky, V. Semenov, T. Tsakalakos and M. Muhammed, Superparamagnetism of Magnetite Nanoparticles: Dependence on Surface Modification, *Langmuir*, 2004, **20**, 2472–2477.
- 43 W. Zhu, Y. Guo, B. Ma, X. Yang, Y. Li, P. Li, Y. Zhou and M. Shuai, Fabrication of highly dispersed Pd nanoparticles supported on reduced graphene oxide for solid phase catalytic hydrogenation of 1,4-bis(phenylethynyl) benzene, *Int. J. Hydrogen Energy*, 2020, **45**, 8385–8395.
- 44 X. Liu, M. Xu, L. Wan, H. Zhu, K. Yao, R. Linguerri, G. Chambaud, Y. Han and C. Meng, Superior Catalytic Performance of Atomically Dispersed Palladium on Graphene in CO Oxidation, *ACS Catal.*, 2020, **10**, 3084–3093.
- 45 K. Balasubramanian and M. Burghard, Chemically functionalized carbon nanotubes, *Small*, 2005, **1**, 180–192.
- 46 H. Buijs, Infrared Spectroscopy, *Springer Handbooks*, 2006, **71**, 607–613.
- 47 T. Mudalige, H. Qu, D. Van Haute, S. M. Ansar, A. Paredes and T. Ingle, *Characterization of Nanomaterials: Tools and Challenges*, Elsevier Inc., 2018.
- 48 C. N. R. Rao and K. Biswas, Characterization of nanomaterials by physical methods, *Annu. Rev. Anal. Chem.*, 2009, **2**, 435–462.
- 49 C. Valdés, L. M. Toledo, U. Spitz and J. Rebek, Structure and selectivity of a small

6. Bibliográfia

- dimeric encapsulating assembly, *Chem. - A Eur. J.*, 1996, **2**, 989–991.
- 50 H. D. Burrows and R. M. Hartshorn, *Pure Appl. Chem.*, 2016, **88**, 917–918.
- 51 F. Huang and E. V. Anslyn, Introduction: Supramolecular Chemistry, *Chem. Rev.*, 2015, **115**, 6999–7000.
- 52 C. J. Pedersen, Cyclic Polyethers and Their Complexes with Metal Salts, *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, **89**, 2495–2496.
- 53 T. L. Mako, J. M. Racicot and M. Levine, Supramolecular luminescent sensors, *Chem. Rev.*, 2019, **119**, 322–477.
- 54 I. V. Kolesnichenko and E. V. Anslyn, Practical applications of supramolecular chemistry, *Chem. Soc. Rev.*, 2017, **46**, 2385–2390.
- 55 D. W. Gohara and E. Di Cera, Molecular mechanisms of enzyme activation by monovalent cations, *J. Biol. Chem.*, 2016, **291**, 20840–20848.
- 56 P. San-Cristobal, H. Dimke, J. G. J. Hoenderop and R. J. M. Bindels, Novel molecular pathways in renal Mg²⁺ transport: A guided tour along the nephron, *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2010, **19**, 456–462.
- 57 S. Fang, S. Zhuang, D. Goto, X. Hu, L. Sheng and S. Huang, Coupled modeling of in- and below-cloud wet deposition for atmospheric ¹³⁷Cs transport following the Fukushima Daiichi accident using WRF-Chem: A self-consistent evaluation of 25 scheme combinations, *Environ. Int.*, 2022, **158**, 106882.
- 58 I. Vural Gürsel, T. Noël, Q. Wang and V. Hessel, Separation/recycling methods for homogeneous transition metal catalysts in continuous flow, *Green Chem.*, 2015, **17**, 2012–2026.
- 59 Z. Li, Y. Wang, Y. Ni and S. Kokot, A rapid and label-free dual detection of Hg (II) and cysteine with the use of fluorescence switching of graphene quantum dots, *Sensors Actuators, B Chem.*, 2015, **207**, 490–497.
- 60 A. D. Pauric, S. Jin, T. J. Fuller, M. P. Balogh, I. C. Halalay and G. R. Goward, NMR Determination of the Relative Binding Affinity of Crown Ethers for Manganese Cations in Aprotic Nonaqueous Lithium Electrolyte Solutions, *J. Phys. Chem. C*, 2016, **120**, 3677–3683.
- 61 S. Ermert, A. Marx and S. M. Hacker, Phosphate-Modified Nucleotides for Monitoring Enzyme Activity, *Top. Curr. Chem.*, 2017, **375**, 1–25.
- 62 F. Cubadda, B. P. Jackson, K. L. Cottingham, Y. O. Van Horne and M. Kurzius-Spencer, Human exposure to dietary inorganic arsenic and other arsenic species: State of knowledge, gaps and uncertainties, *Sci. Total Environ.*, 2017, **579**, 1228–1239.
- 63 G. Fisicaro, L. Genovese, O. Andreussi, S. Mandal, N. N. Nair, N. Marzari and S. Goedecker, Soft-Sphere Continuum Solvation in Electronic-Structure Calculations, *J. Chem. Theory Comput.*, 2017, **13**, 3829–3845.
- 64 T. H. Kim, I. Kim, M. Yoo and T. M. Swager, Development of highly selective

6. Bibliográfia

- fluorescent chemosensors for fluoride ion, *J. Korean Chem. Soc.*, 2007, **51**, 258–264.
- 65 N. Jayakody, E. C. Harris and D. Coggon, Phenoxy Herbicides, Soft Tissue Sarcoma and Non-Hodgkin Lymphoma: A Systematic review of Evidence from Cohort and Case-Control Studies, *Br Med Bull*, 2015, **114**, 75–94.
- 66 J. E. Casida, Radioligand Recognition of Insecticide Targets, *J. Agric. Food Chem.*, 2018, **66**, 3277–3290.
- 67 T. S. Thind and D. W. Hollomon, Thiocarbamate fungicides: reliable tools in resistance management and future outlook, *Pest Manag. Sci.*, 2018, **74**, 1547–1551.
- 68 V. Turusov, V. Rakitsky, L. Tomatis and D. D. D. T. Ubiquity, Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT): Ubiquity, Persistence, and Risks, 2002, **110**, 125–128.
- 69 C. L. Davie-Martin, K. G. Stratton, J. G. Teeguarden, K. M. Waters and S. L. M. Simonich, Implications of Bioremediation of Polycyclic Aromatic Hydrocarbon-Contaminated Soils for Human Health and Cancer Risk, *Environ. Sci. Technol.*, 2017, **51**, 9458–9468.
- 70 S. J. Varjani, E. Gnansounou and A. Pandey, Comprehensive review on toxicity of persistent organic pollutants from petroleum refinery waste and their degradation by microorganisms, *Chemosphere*, 2017, **188**, 280–291.
- 71 N. K. Cheruyiot, W. J. Lee, J. K. Mwangi, L. C. Wang, N. H. Lin, Y. C. Lin, J. Cao, R. Zhang and G. P. Chang-Chien, An overview: Polycyclic aromatic hydrocarbon emissions from the stationary and mobile sources and in the ambient air, *Aerosol Air Qual. Res.*, 2015, **15**, 2730–2762.
- 72 M. Evans, J. Liu, H. Bacosa, B. E. Rosenheim and Z. Liu, Petroleum hydrocarbon persistence following the Deepwater Horizon oil spill as a function of shoreline energy, *Mar. Pollut. Bull.*, 2017, **115**, 47–56.
- 73 M. A. Harwell and J. H. Gentile, Assessing Risks to Sea Otters and the Exxon Valdez Oil Spill: New Scenarios, Attributable Risk, and Recovery, *Hum. Ecol. Risk Assess.*, 2014, **20**, 889–916.
- 74 J. Webb, O. T. Coomes, D. Mergler and N. A. Ross, Levels of 1-hydroxypyrene in urine of people living in an oil producing region of the Andean Amazon (Ecuador and Peru), *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 2018, **91**, 105–115.
- 75 V. T. Mogos, C. I. Dondo and D. E. Bajko, Carcinogenic Substances Naturally Occurring in the Human Diet, *Rom. J. Diabetes Nutr. Metab. Dis.*, 2018, **25**, 105–108.
- 76 S. Son, K. S. Nam, H. Kim, M. C. Gye and I. Shin, Cytotoxicity measurement of Bisphenol A (BPA) and its substitutes using human keratinocytes, *Environ. Res.*, 2018, **164**, 655–659.
- 77 Y. Y. Zhou, J. Yang, M. Liu, S. F. Wang and Q. Lu, A novel fluorometric

6. Bibliográfia

- determination of melamine using cucurbit[7]uril, *J. Lumin.*, 2010, **130**, 817–820.
- 78 A. Filazi, U. T. Sireli, H. Ekici, H. Y. Can and A. Karagoz, Determination of melamine in milk and dairy products by high performance liquid chromatography, *J. Dairy Sci.*, 2012, **95**, 602–608.
- 79 B. Wahlang, J. T. Perkins, M. C. Petriello, J. B. Hoffman, A. J. Stromberg and B. Hennig, A compromised liver alters polychlorinated biphenyl-mediated toxicity, *Toxicology*, 2017, **380**, 11–22.
- 80 S. Shanmugaraju and P. S. Mukherjee, π -Electron rich small molecule sensors for the recognition of nitroaromatics, *Chem. Commun.*, 2015, **51**, 16014–16032.
- 81 U. Willer and W. Schade, Photonic sensor devices for explosive detection, *Anal. Bioanal. Chem.*, 2009, **395**, 275–282.
- 82 T. L. Andrew and T. M. Swager, A fluorescence turn-on mechanism to detect high explosives RDX and PETN, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 7254–7255.
- 83 P. Marks, B. Radaram, M. Levine and I. A. Levitsky, Highly efficient detection of hydrogen peroxide in solution and in the vapor phase via fluorescence quenching, *Chem. Commun.*, 2015, **51**, 7061–7064.
- 84 C. De Perre, A. Prado and B. R. McCord, Rapid and specific detection of urea nitrate and ammonium nitrate by electrospray ionization time-of-flight mass spectrometry using infusion with crown ethers, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 2012, **26**, 154–162.
- 85 R. Sun, X. Huo, H. Lu, S. Feng, D. Wang and H. Liu, Recyclable fluorescent paper sensor for visual detection of nitroaromatic explosives, *Sensors Actuators, B Chem.*, 2018, **265**, 476–487.
- 86 D. Jiang, L. Peng, M. Wen, Q. Zhou, C. Chen, X. Wang, W. Chen and H. Li, Dopant-Assisted Positive Photoionization Ion Mobility Spectrometry Coupled with Time-Resolved Thermal Desorption for On-Site Detection of Triacetone Triperoxide and Hexamethylene Trioxide Diamine in Complex Matrices, *Anal. Chem.*, 2016, **88**, 4391–4399.
- 87 X. Li, D. Shorter and T. R. Kosten, Buprenorphine in the treatment of opioid addiction: Opportunities, challenges and strategies, *Expert Opin. Pharmacother.*, 2014, **15**, 2263–2275.
- 88 S. S. Priya and K. V. Radha, A Review on the Adsorption Studies of Tetracycline onto Various Types of Adsorbents, *Chem. Eng. Commun.*, 2017, **204**, 821–839.
- 89 B. Huang, C. Lei, C. Wei and G. Zeng, Chlorinated volatile organic compounds (Cl-VOCs) in environment - sources, potential human health impacts, and current remediation technologies, *Environ. Int.*, 2014, **71**, 118–138.
- 90 K. Balwant, S. Umesh Kumar and N. Sukanta, A review of some Specific Air Pollutants and its exposure related to Human Health, *Int. Res. J. Environ. Sci.*, 2015, **4**, 2319–2314.
- 91 Z. Singh and P. Chadha, Textile industry and occupational cancer, *J. Occup. Med.*

6. Bibliográfia

- Toxicol.*, 2016, **11**, 1–6.
- 92 P. Mochalski, J. King, M. Haas, K. Unterkofler, A. Amann and G. Mayer, Blood and breath profiles of volatile organic compounds in patients with end-stage renal disease, *BMC Nephrol.*, 2014, **15**, 1–14.
- 93 A. Smolinska, D. I. Tedjo, L. Blanchet, A. Bodelier, M. J. Pierik, A. A. M. Masclee, J. Dallinga, P. H. M. Savelkoul, D. M. A. E. Jonkers, J. Penders and F. J. van Schooten, Volatile metabolites in breath strongly correlate with gut microbiome in CD patients, *Anal. Chim. Acta*, 2018, **1025**, 1–11.
- 94 S. Kischkel, W. Miekisch, A. Sawacki, E. M. Straker, P. Trefz, A. Amann and J. K. Schubert, Breath biomarkers for lung cancer detection and assessment of smoking related effects - confounding variables, influence of normalization and statistical algorithms, *Clin. Chim. Acta*, 2010, **411**, 1637–1644.
- 95 J. W. Yoon and J. H. Lee, Toward breath analysis on a chip for disease diagnosis using semiconductor-based chemiresistors: Recent progress and future perspectives, *Lab Chip*, 2017, **17**, 3537–3557.
- 96 D. Carling, C. Thornton, A. Woods and M. J. Sanders, AMP-activated protein kinase: New regulation, new roles?, *Biochem. J.*, 2012, **445**, 11–27.
- 97 C. J. Yu, S. M. Wu and W. L. Tseng, Magnetite nanoparticle-induced fluorescence quenching of adenosine triphosphate - BODIPY conjugates: Application to adenosine triphosphate and pyrophosphate sensing, *Anal. Chem.*, 2013, **85**, 8559–8565.
- 98 Q. Zhao, Z. Zhang and Y. Tang, A new conjugated polymer-based combination probe for ATP detection using a multisite-binding and FRET strategy, *Chem. Commun.*, 2017, **53**, 9414–9417.
- 99 L. Wang, J. Zhang, B. Kim, J. Peng, S. N. Berry, Y. Ni, D. Su, J. Lee, L. Yuan and Y. T. Chang, Boronic Acid: A Bio-Inspired Strategy to Increase the Sensitivity and Selectivity of Fluorescent NADH Probe, *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, **138**, 10394–10397.
- 100 M. B. Colovic, V. M. Vasic, D. M. Djuric and D. Z. Krstic, Sulphur-containing Amino Acids: Protective Role Against Free Radicals and Heavy Metals, *Curr. Med. Chem.*, 2018, **25**, 324–335.
- 101 H. T. H. Nguyen, C. J. Shaffer, R. Pepin and F. Tureček, UV Action Spectroscopy of Gas-Phase Peptide Radicals, *J. Phys. Chem. Lett.*, 2015, **6**, 4722–4727.
- 102 N. D. Danielson, F. R. Mansour, L. Zhou, C. V. Connell, E. M. Dotlich, J. N. Gibler, B. E. Norman, S. Grossman, W. Wei and Y. Zhang, Liquid chromatography with alkylammonium formate ionic liquid mobile phases and fluorescence detection, *J. Chromatogr. A*, 2018, **1559**, 128–135.
- 103 C. Guo, X. Yang, X. Yang, W. Zhu, M. Pei and G. Zhang, Fluorescent probes for Cu²⁺, Hg²⁺ and amino acids in aqueous solutions based on two mechanisms, *Sensors Actuators, B Chem.*, 2014, **205**, 345–351.

6. Bibliografía

- 104 H. Sui, L. Chen, X. X. Han, X. Zhang, X. Wang and B. Zhao, Quantitative determination of total amino acids based on surface-enhanced raman scattering and ninhydrin derivatization, *Anal. Sci.*, 2017, **33**, 53–57.
- 105 S. Eissa and M. Zourob, Aptamer- Based Label-Free Electrochemical Biosensor Array for the Detection of Total and Glycated Hemoglobin in Human Whole Blood, *Sci. Rep.*, 2017, **7**, 1–8.
- 106 S. Cohen and S. G. Cohen, Preparation and Reactions of Derivatives of Squaric Acid. Alkoxy-, Hydroxy-, and Aminocyclobutenediones1, *J. Am. Chem. Soc.*, 1966, **88**, 1533–1536.
- 107 M. Ito and R. West, New Aromatic Anions. IV. Vibrational Spectra and Force Constants for C4O4–2 and C5O5–2, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, **85**, 2580–2584.
- 108 D. Quiñonero, A. Frontera, P. Ballester and P. M. Deyà, A theoretical study of aromaticity in squaramide and oxocarbons, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 2001–2005.
- 109 R. I. Storer, C. Aciro and L. H. Jones, Squaramides: Physical properties, synthesis and applications, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**, 2330–2346.
- 110 D. Quiñonero, A. Frontera, G. A. Suñer, J. Morey, A. Costa, P. Ballester and P. M. Deyà, Squaramide as a binding unit in molecular recognition, *Chem. Phys. Lett.*, 2000, **326**, 247–254.
- 111 N. C. Lim, S. V. Pavlova and C. Brückner, Squaramide hydroxamate-based chemidosimeter responding to iron(III) with a fluorescence intensity increase, *Inorg. Chem.*, 2009, **48**, 1173–1182.
- 112 M. Zaleskaya, Ł. Dobrzycki and J. Romański, Highly efficient, tripodal ion-pair receptors for switching selectivity between acetates and sulfates using solid–liquid and liquid–liquid extractions, *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, **21**, 1–19.
- 113 R. Prohens, S. Tomàs, J. Morey, P. M. Deyà, P. Ballester and A. Costa, Squaramido-based receptors: Molecular recognition of carboxylate anions in highly competitive media, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 1063–1066.
- 114 R. Prohens, G. Martorell, P. Ballester and A. Costa, A squaramide fluorescent ensemble for monitoring sulfate in water, *Chem. Commun.*, 2001, **1**, 1456–1457.
- 115 G. Picci, M. Kubicki, A. Garau, V. Lippolis, R. Mocci, A. Porcheddu, R. Quesada, P. C. Ricci, M. A. Scorciapino and C. Caltagirone, Simple squaramide receptors for highly efficient anion binding in aqueous media and transmembrane transport, *Chem. Commun.*, 2020, **56**, 11066–11069.
- 116 D. Jaglenieć, S. Siennicka, Ł. Dobrzycki, M. Karbarz and J. Romański, Recognition and Extraction of Sodium Chloride by a Squaramide-Based Ion Pair Receptor, *Inorg. Chem.*, 2018, **57**, 12941–12952.
- 117 K. A. López, M. N. Piña and J. Morey, Squaramide-coated Fe₃O₄ nanoparticles and their selective complexation with carboxylate anions in water, *Sensors Actuators, B Chem.*, 2013, **181**, 267–273.

6. Bibliografía

- 118 K. A. López, M. N. Piña, D. Quiñonero, P. Ballester and J. Morey, Highly efficient coordination of Hg²⁺ and Pb²⁺ metals in water with squaramide-coated Fe₃O₄ nanoparticles, *J. Mater. Chem. A*, 2014, **2**, 8796–8803.
- 119 M. S. Gutiérrez, P. Duel, F. Hierro, J. Morey and M. N. Piña, A Very Highly Efficient Magnetic Nanomaterial for the Removal of PAHs from Aqueous Media, *Small*, 2018, **14**, 1–6.
- 120 M. de las N. Piña, M. S. Gutiérrez, M. Panagos, P. Duel, A. León, J. Morey, D. Quiñonero and A. Frontera, Influence of the aromatic surface on the capacity of adsorption of VOCs by magnetite supported organic–inorganic hybrids, *RSC Adv.*, 2019, **9**, 24184–24191.
- 121 EK, *First Circular Economy Action Plan*, 2020.
- 122 Historical Water Quality Criteria Documents | US EPA, <https://www.epa.gov/wqc/historical-water-quality-criteria-documents>, (accessed 3 February 2022).
- 123 E. Gail, S. Gos, R. Kulzer, J. Lorösch, A. Rubo, M. Sauer, R. Kellens, J. Reddy, N. Steier and W. Hasenpusch, in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 2011, pp. 673–710.
- 124 T. S. Nguyen, Y. Hong, N. A. Dogan and C. T. Yavuz, Gold Recovery from E-Waste by Porous Porphyrin-Phenazine Network Polymers, *Chem. Mater.*, 2020, **32**, 5343–5349.
- 125 Z. Liu, A. Samanta, J. Lei, J. Sun, Y. Wang and J. F. Stoddart, Cation-Dependent Gold Recovery with α -Cyclodextrin Facilitated by Second-Sphere Coordination, *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, **138**, 11643–11653.
- 126 Z. Liu, M. Frasconi, J. Lei, Z. J. Brown, Z. Zhu, D. Cao, J. Iehl, G. Liu, A. C. Fahrenbach, Y. Y. Botros, O. K. Farha, J. T. Hupp, C. A. Mirkin and J. F. Stoddart, Selective isolation of gold facilitated by second-sphere coordination with α -cyclodextrin, *Nat. Commun.*, 2013, **4**, 1855–1864.
- 127 M. Mon, J. Ferrando-Soria, T. Grancha, F. R. Fortea-Pérez, J. Gascon, A. Leyva-Pérez, D. Armentano and E. Pardo, Selective Gold Recovery and Catalysis in a Highly Flexible Methionine-Decorated Metal-Organic Framework, *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, **138**, 7864–7867.
- 128 J. R. Lloyd, C. I. Pearce, V. S. Coker, R. A. D. Patrick, G. Van Der Laan, R. Cutting, D. J. Vaughan, M. Paterson-Beedle, I. P. Mikheenko, P. Yong and L. E. Macaskie, Biomineralization: Linking the fossil record to the production of high value functional materials, *Geobiology*, 2008, **6**, 285–297.
- 129 R. J. Harrison, R. E. Dunin-Borkowski and A. Putnis, Direct imaging of nanoscale magnetic interactions in minerals, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2002, **99**, 16556–16561.
- 130 R. De Palma, S. Peeters, M. J. Van Bael, H. Van Den Rul, K. Bonroy, W. Laureyn, J. Mullens, G. Borghs and G. Maes, Silane ligand exchange to make hydrophobic superparamagnetic nanoparticles water-dispersible, *Chem. Mater.*, 2007, **19**,

6. Bibliográfia

- 1821–1831.
- 131 A. M. Demin, V. P. Krasnov and V. N. Charushin, Covalent surface modification of Fe₃O₄ magnetic nanoparticles with alkoxy silanes and amino acids, *Mendeleev Commun.*, 2013, **23**, 14–16.
- 132 D. Ling, W. Park, Y. Il Park, N. Lee, F. Li, C. Song, S. G. Yang, S. H. Choi, K. Na and T. Hyeon, Multiple-interaction ligands inspired by mussel adhesive protein: Synthesis of highly stable and biocompatible nanoparticles, *Angew. Chemie Int. Ed.*, 2011, **50**, 11360–11365.
- 133 A. K. L. Yuen, G. A. Hutton, A. F. Masters and T. Maschmeyer, The interplay of catechol ligands with nanoparticulate iron oxides, *Dalt. Trans.*, 2012, **41**, 2545–2559.
- 134 W. Yantasee, C. L. Warner, T. Sangvanich, R. S. Addleman, T. G. Carter, R. J. Wiacek, G. E. Fryxell, C. Timchalk and M. G. Warner, Removal of heavy metals from aqueous systems with thiol functionalized superparamagnetic nanoparticles, *Environ. Sci. Technol.*, 2007, **41**, 5114–5119.
- 135 C. L. Warner, R. S. Addleman, A. D. Cinson, T. C. Droubay, M. H. Engelhard, M. A. Nash, W. Yantasee and M. G. Warner, High-performance, superparamagnetic, nanoparticle-based heavy metal sorbents for removal of contaminants from natural waters, *ChemSusChem*, 2010, **3**, 749–757.
- 136 F. Yazdani and M. Seddigh, Magnetite nanoparticles synthesized by co-precipitation method: The effects of various iron anions on specifications, *Mater. Chem. Phys.*, 2016, **184**, 318–323.
- 137 H. Häkkinen, The gold-sulfur interface at the nanoscale, *Nat. Chem.*, 2012, **4**, 443–455.
- 138 Y. Xue, X. Li, H. Li and W. Zhang, Quantifying thiol-gold interactions towards the efficient strength control, *Nat. Commun.*, 2014, **5**, 4348.
- 139 J. You, L. Wang, Y. Zhao and W. Bao, A review of amino-functionalized magnetic nanoparticles for water treatment: Features and prospects, *J. Clean. Prod.*, 2021, **281**, 124668.
- 140 R. K. Sharma, S. Dutta, S. Sharma, R. Zboril, R. S. Varma and M. B. Gawande, Fe₃O₄ (iron oxide)-supported nanocatalysts: Synthesis, characterization and applications in coupling reactions, *Green Chem.*, 2016, **18**, 3184–3209.
- 141 J. Sherwood, Y. Xu, K. Lovas, Y. Qin and Y. Bao, Surface functionalization of dopamine coated iron oxide nanoparticles for various surface functionalities, *J. Magn. Magn. Mater.*, 2017, **427**, 220–224.
- 142 D. Quiñonero, K. A. López, P. M. Deyà, M. N. Piña and J. Morey, Synthetic tripodal squaramido-based receptors for the complexation of antineoplastic folates in water, *European J. Org. Chem.*, 2011, 6187–6194.
- 143 K. A. López, M. N. Piña and J. Morey, Synthesis of unsymmetrical mono- and bisquaramides with (3-aminopropyl)triethoxysilane (APTES) or dopamine

6. Bibliografía

- moieties, *Synlett*, 2012, **23**, 2830–2834.
- 144 F. Benyettou, E. Guenin, Y. Lalatonne and L. Motte, Microwave assisted nanoparticle surface functionalization, *Nanotechnology*, 2011, **22**, 055102.
- 145 M. S. Gutiérrez, M. N. Piña and J. Morey, Fast microwave-assisted conjugation of magnetic nanoparticles with carboxylates of biological interest, *RSC Adv.*, 2017, **7**, 19385–19390.
- 146 O. Pascu, E. Carenza, M. Gich, S. Estradé, F. Peiró, G. Herranz and A. Roig, Surface reactivity of iron oxide nanoparticles by microwave-assisted synthesis; Comparison with the thermal decomposition route, *J. Phys. Chem. C*, 2012, **116**, 15108–15116.
- 147 L. Martínez, G. Martorell, Á. Sampedro, P. Ballester, A. Costa and C. Rotger, Hydrogen Bonded Squaramide-Based Foldable Module Induces Both β - And α -Turns in Hairpin Structures of α -Peptides in Water, *Org. Lett.*, 2015, **17**, 2980–2983.
- 148 P. Miao, Y. Tang and L. Wang, DNA modified Fe₃O₄@Au magnetic nanoparticles as selective probes for Simultaneous detection of heavy metal ions, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2017, **9**, 3940–3947.
- 149 G. E. Fryxell, Y. Lin, S. Fiskum, J. C. Birnbaum, H. Wu, K. Kemner and S. Kelly, Actinide sequestration using self-assembled monolayers on mesoporous supports, *Environ. Sci. Technol.*, 2005, **39**, 1324–1331.
- 150 J. Briffa, E. Sinagra and R. Blundell, Heavy metal pollution in the environment and their toxicological effects on humans, *Heliyon*, 2020, **6**, e04691.
- 151 K. M. Rice, E. M. Walker, M. Wu, C. Gillette and E. R. Blough, Environmental mercury and its toxic effects, *J. Prev. Med. Public Heal.*, 2014, **47**, 74–83.
- 152 Y. S. Hong, Y. M. Kim and K. E. Lee, Methylmercury exposure and health effects, *J. Prev. Med. Public Heal.*, 2012, **45**, 353–363.
- 153 G. Chen, Z. Guo, G. Zeng and L. Tang, Fluorescent and colorimetric sensors for environmental mercury detection, *Analyst*, 2015, **140**, 5400–5443.
- 154 H. Na Kim, W. Xiu Ren, J. Seung Kim and J. Yoon, Fluorescent and colorimetric sensors for detection of lead, cadmium, and mercury ions, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 3210–3244.
- 155 L. N. Neupane, J. Park, P. K. Mehta, E. T. Oh, H. J. Park and K. H. Lee, Fast and sensitive fluorescent detection of inorganic mercury species and methylmercury using a fluorescent probe based on the displacement reaction of arylboronic acid with the mercury species, *Chem. Commun.*, 2020, **56**, 2941–2944.
- 156 H. Lee, H. S. Lee, J. H. Reibenspies and R. D. Hancock, Mechanism of ‘turn-on’ fluorescent sensors for mercury(II) in solution and its implications for ligand design, *Inorg. Chem.*, 2012, **51**, 10904–10915.
- 157 N. Fu, Y. Chen, J. Fan, G. Wang and S. Lin, A bifunctional ‘turn On’ fluorescent probe for trace level Hg²⁺ and EDTA in aqueous solution via chelator promoted

6. Bibliográfia

- cation induced deaggregation signalling, *Sensors Actuators, B Chem.*, 2014, **203**, 435–443.
- 158 J. Ding, H. Li, C. Wang, J. Yang, Y. Xie, Q. Peng, Q. Li and Z. Li, 'Turn-On' fluorescent probe for mercury(II): High selectivity and sensitivity and new design approach by the adjustment of the π -bridge, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2015, **7**, 11369–11376.
- 159 C. Huang and H. Chang, Selective Gold-Nanoparticle-Based 'Turn-On' Fluorescent Sensor for Detection of Mercury(II) in Aqueous Solution, *Anal. Chem.*, 2006, **78**, 8332–8338.
- 160 Y. Guo, Z. Wang, H. Shao and X. Jiang, Hydrothermal synthesis of highly fluorescent carbon nanoparticles from sodium citrate and their use for the detection of mercury ions, *Carbon N. Y.*, 2013, **52**, 583–589.
- 161 S. Oh, J. Jeon, J. Jeong, J. Park, E. T. Oh, H. J. Park and K. H. Lee, Fluorescent Detection of Methyl Mercury in Aqueous Solution and Live Cells Using Fluorescent Probe and Micelle Systems, *Anal. Chem.*, 2020, **92**, 4917–4925.
- 162 K. Kanagaraj, K. Bavanidevi, T. J. Chow and K. Pitchumani, Selective 'turn-off' fluorescent sensing of mercury ions using aminocyclodextrin:3-hydroxy-N-phenyl-2-naphthamide complex in aqueous solution, *RSC Adv.*, 2014, **4**, 11714–11722.
- 163 J. Hu, J. Li, J. Qi and J. Chen, Highly selective and effective mercury(ii) fluorescent sensors, *New J. Chem.*, 2015, **39**, 843–848.
- 164 P. Zarabadi-poor and J. Barroso-Flores, Theoretical Assessment of the Selective Fluorescence Quenching of 1-Amino-8-naphthol-3,6-disulfonic Acid (H-Acid) Complexes with Zn²⁺, Cd²⁺, and Hg²⁺: A DFT and TD-DFT Study Pezhman, *J. Phys. Chem. A*, 2014, **118**, 12178–12183.
- 165 L. A. Marchetti, L. K. Kumawat, N. Mao, J. C. Stephens and R. B. P. Elmes, The Versatility of Squaramides: From Supramolecular Chemistry to Chemical Biology, *Chem*, 2019, **5**, 1398–1485.
- 166 T. Kowalczyk, Z. Lin and T. Van Voorhis, Fluorescence quenching by photoinduced electron transfer in the Zn²⁺ sensor Zinpyr-1: A computational investigation, *J. Phys. Chem. A*, 2010, **114**, 10427–10434.
- 167 H. J. Kim, S. Y. Park, S. Yoon and J. S. Kim, FRET-derived ratiometric fluorescence sensor for Cu²⁺, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 1294–1300.
- 168 J. Yoon, J. J. Ferrie and E. J. Petersson, Improved Modeling of Thioamide FRET Quenching by including Conformational Restriction and Coulomb Coupling, *J. Phys. Chem. B*, 2020, **124**, 10653–10662.
- 169 D. Escudero, Revising Intramolecular Photoinduced Electron Transfer (PET) from First-Principles, *Acc. Chem. Res.*, 2016, **49**, 1816–1824.
- 170 Z. R. Grabowski, K. Rotkiewicz and W. Rettig, Structural Changes Accompanying Intramolecular Electron Transfer: Focus on Twisted Intramolecular Charge-

6. Bibliográfia

- Transfer States and Structures, *Chem. Rev.*, 2003, **103**, 3899–4031.
- 171 M. Asscher and Y. Haas, The quenching mechanism of electronically excited Rydberg states of nitric oxide, *J. Chem. Phys.*, 1982, **76**, 2115–2126.
- 172 M. J. Bertocchi, A. Bajpai, J. N. Moorthy and R. G. Weiss, New insights into an old problem. fluorescence quenching of sterically-graded pyrenes by tertiary aliphatic amines, *J. Phys. Chem. A*, 2017, **121**, 458–470.
- 173 L. Liu, B. Sun, Y. Mao and R. Ding, Electron transfer and intersystem crossing triggered fluorescence quenching detection of mercury ions, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2019, **21**, 16676–16685.
- 174 B. C. De Simone, G. Mazzone, N. Russo, E. Sicilia and M. Toscano, Metal atom effect on the photophysical properties of Mg(II), Zn(II), Cd(II), and Pd(II) tetraphenylporphyrin complexes proposed as possible drugs in photodynamic therapy, *Molecules*, 2017, **22**, 1–9.
- 175 J. R. Lakowicz, Principles of fluorescence spectroscopy, *Princ. Fluoresc. Spectrosc.*, 2006, 1–954.
- 176 M. Ernzerhof and G. E. Scuseria, Assessment of the Perdew-Burke-Ernzerhof exchange-correlation functional, *J. Chem. Phys.*, 1999, **110**, 5029–5036.
- 177 T. Yanai, D. P. Tew and N. C. Handy, A new hybrid exchange-correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP), *Chem. Phys. Lett.*, 2004, **393**, 51–57.
- 178 S. Miertuš, E. Scrocco and J. Tomasi, Electrostatic interaction of a solute with a continuum. A direct utilization of AB initio molecular potentials for the prevision of solvent effects, *Chem. Phys.*, 1981, **55**, 117–129.
- 179 M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian and D. J. Fox, 2016.
- 180 J. Schirmer, Beyond the random-phase approximation: A new approximation scheme for the polarization propagator, *Phys. Rev. A*, 1982, **26**, 2395–2416.
- 181 C. Hättig, Structure Optimizations for Excited States with Correlated Second-Order Methods: CC2 and ADC(2), *Adv. Quantum Chem.*, 2005, **50**, 37–60.
- 182 T. Lu and F. Chen, Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer, *J. Comput. Chem.*, 2012, **33**, 580–592.
- 183 Z. Liu, T. Lu and Q. Chen, An sp-hybridized all-carboatomic ring, cyclo[18]carbon: Electronic structure, electronic spectrum, and optical nonlinearity, *Carbon N. Y.*, 2020, **165**, 461–467.
- 184 R. Bondi, L. Dalla Via, M. Hyeraci, G. Pagot, L. Labella, F. Marchetti and S. Samaritani, Cytotoxicity and DNA interaction in a series of aryl terminated iminopyridine Pt(II) complexes, *J. Inorg. Biochem.*, 2021, **216**, 111335.

6. Bibliográfia

- 185 X. Yang, S. Wang, Y. Yan, Y. Wu, K. Zhang and Y. Chen, Well-defined dibenzocyclooctyne end functionalized polymers from atom transfer radical polymerization, *Polymer (Guildf)*, 2014, **55**, 1128–1135.
- 186 P. Mahato, S. Saha, P. Das, H. Agarwalla and A. Das, An overview of the recent developments on Hg²⁺ recognition, *RSC Adv.*, 2014, **4**, 36140–36174.
- 187 C. Moreau, T. Kirchberger, J. M. Swarbrick, S. J. Bartlett, R. Fliegert, T. Yorgan, A. Bauche, A. Harneit, A. H. Guse and B. V. L. Potter, Structure-activity relationship of adenosine 5'-diphosphoribose at the transient receptor potential melastatin 2 (TRPM2) channel: Rational design of antagonists, *J. Med. Chem.*, 2013, **56**, 10079–10102.
- 188 A. Frontera, M. Orell, C. Garau, D. Quiñonero, E. Molins, I. Mata and J. Morey, Preparation, solid-state characterization, and computational study of a crown ether attached to a squaramide, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 1437–1440.
- 189 WNA, *World Nucl. Assoc.*, 2020.
- 190 R. O. Pohl, Radioactive Pollution., *ASHRAE J.*, 1976, **18**, 47–51.
- 191 S. Tournis, Improvement in bone strength parameters. The role of strontium ranelate, *J. Musculoskelet. Neuronal Interact.*, 2007, **7**, 266–267.
- 192 S. Pors Nielsen, The biological role of strontium, *Bone*, 2004, **35**, 583–588.
- 193 B. Sawe, The Most Abundant Elements In The Earth's Crust - WorldAtlas, <https://www.worldatlas.com/articles/the-most-abundant-elements-in-the-earth-s-crust.html>, (accessed 27 March 2022).
- 194 Elin RJ, Assessment of Magnesium Status, *Clin. Chem.*, 1987, **33**, 1965–70.
- 195 M. L. Power, R. P. Heaney, H. J. Kalkwarf, R. M. Pitkin, J. T. Repke, R. C. Tsang and J. Schulkin, The role of calcium in health and disease, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1999, **181**, 1560–1569.
- 196 World Health Organization (WHO), *World Heal. Organ.*, 2009, 1–10.
- 197 R. Siener, Nutrition and kidney stone disease, *Nutrients*, 2021, **13**, 1–17.
- 198 M. D. Sorensen, Calcium intake and urinary stone disease, *Transl. Androl. Urol.*, 2014, **3**, 235–240.
- 199 Z. K. Jabbar-Lopez, C. Y. Ung, H. Alexander, N. Gurung, J. Chalmers, S. Danby, M. J. Cork, J. L. Peacock and C. Flohr, The effect of water hardness on atopic eczema, skin barrier function: A systematic review, meta-analysis, *Clin. Exp. Allergy*, 2021, **51**, 430–451.
- 200 P. Sengupta, Potential health impacts of hard water, *Int. J. Prev. Med.*, 2013, **4**, 866–875.
- 201 C. Rolence, Water Hardness Removal by Coconut Shell Activated Carbon, *Int. J. Sci. Technol. Soc.*, 2014, **2**, 97–102.
- 202 L. A. Catling, I. Abubakar, I. R. Lake, L. Swift and P. R. Hunter, A systematic review

6. Bibliográfia

- of analytical observational studies investigating the association between cardiovascular disease and drinking water hardness, *J. Water Health*, 2008, **6**, 433–442.
- 203 A. Burger and I. Lichtscheidl, Strontium in the environment: Review about reactions of plants towards stable and radioactive strontium isotopes, *Sci. Total Environ.*, 2019, **653**, 1458–1512.
- 204 S. C. Gad, Strontium, *Encycl. Toxicol. Third Ed.*, 2014, **4**, 405–406.
- 205 S. Yu, H. Tang, D. Zhang, S. Wang, M. Qiu, G. Song, D. Fu, B. Hu and X. Wang, MXenes as emerging nanomaterials in water purification and environmental remediation, *Sci. Total Environ.*, 2022, **811**, 152280.
- 206 Y. J. Gao, M. L. Feng, B. Zhang, Z. F. Wu, Y. Song and X. Y. Huang, An easily synthesized microporous framework material for the selective capture of radioactive Cs⁺ and Sr²⁺ ions, *J. Mater. Chem. A*, 2018, **6**, 3967–3976.
- 207 S. Kwon, Y. Choi, B. K. Singh and K. Na, Selective and rapid capture of Sr²⁺ with LTA zeolites: Effect of crystal sizes and mesoporosity, *Appl. Surf. Sci.*, 2020, **506**, 145029.
- 208 J. G. Decaillon, Y. Andrès, B. M. Mokili, J. C. Abbé, M. Tournoux and J. Patarin, Study of the ion exchange selectivity of layered titanosilicate Na₃(Na, H)Ti₂O₂[Si₂O₆]₂ · 2H₂O, AM-4, FOR STRONTIUM, *Solvent Extr. Ion Exch.*, 2002, **20**, 273–291.
- 209 T. Wen, X. Wu, M. Liu, Z. Xing, X. Wang and A. W. Xu, Efficient capture of strontium from aqueous solutions using graphene oxide-hydroxyapatite nanocomposites, *Dalt. Trans.*, 2014, **43**, 7464–7472.
- 210 Y. Song, Y. Du, D. Lv, G. Ye and J. Wang, Macrocyclic receptors immobilized to monodisperse porous polymer particles by chemical grafting and physical impregnation for strontium capture: A comparative study, *J. Hazard. Mater.*, 2014, **274**, 221–228.
- 211 E. PC Lai, Y. Shaikh, B. Sadi and C. Li, Magnetic Nanoparticles Impregnated with 18-Crown-6 Ether: Hybrid Material Synthesis for Binding and Detection of Radioactive Strontium, *Nanosci. Technol. Open Access*, 2015, **2**, 1–5.
- 212 J. Ma, Y. Zhang, J. Ouyang, X. Wu, J. Luo, S. Liu and X. Gong, A facile preparation of dicyclohexano-18-crown-6 ether impregnated titanate nanotubes for strontium removal from acidic solution, *Solid State Sci.*, 2019, **90**, 49–55.
- 213 A. R. Fox, S. C. Bart, K. Meyer and C. C. Cummins, Towards uranium catalysts, *Nature*, 2008, **455**, 341–349.
- 214 D. A. Lopes, A. J. O. Zimmermann, S. L. Silva and J. R. C. Piqueira, Thermal cycling effect in U-10Mo/Zry-4 monolithic nuclear fuel, *J. Nucl. Mater.*, 2016, **473**, 136–142.
- 215 P. C. Burns, R. C. Ewing and A. Navrotsky, Nuclear fuel in a reactor accident, *Science (80-.)*, 2012, **335**, 1184–1188.

6. Bibliográfia

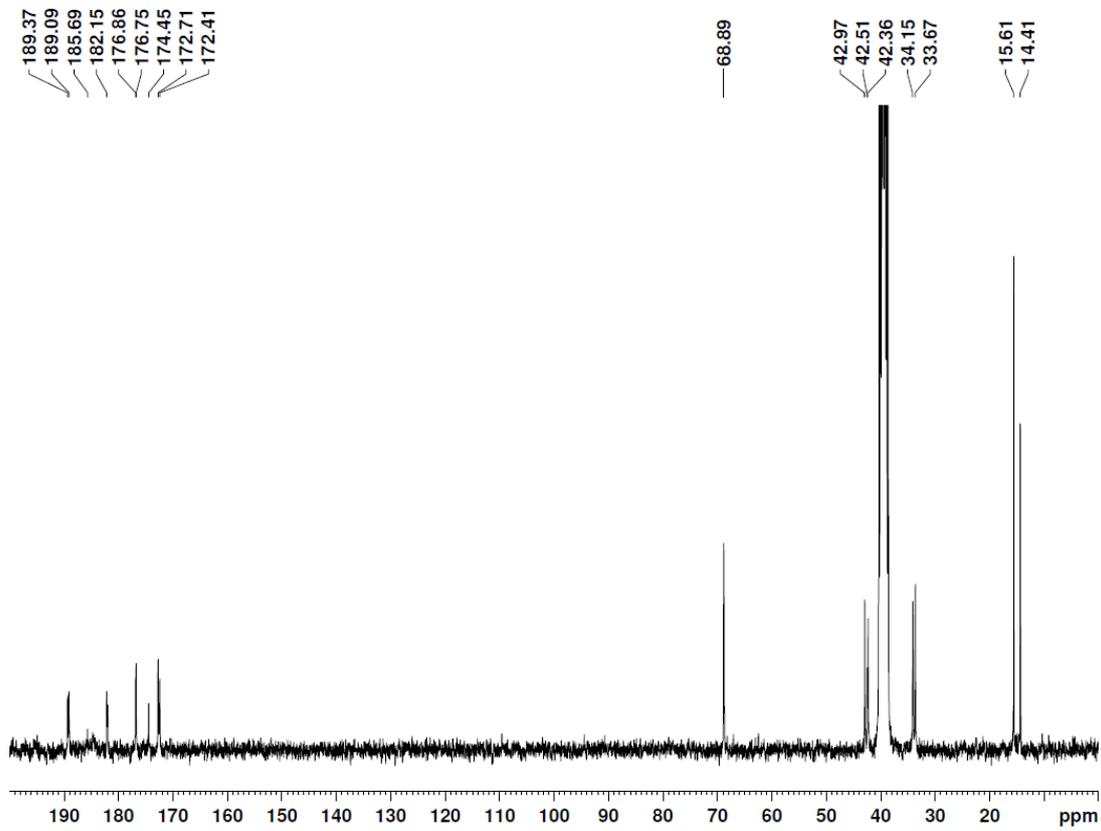
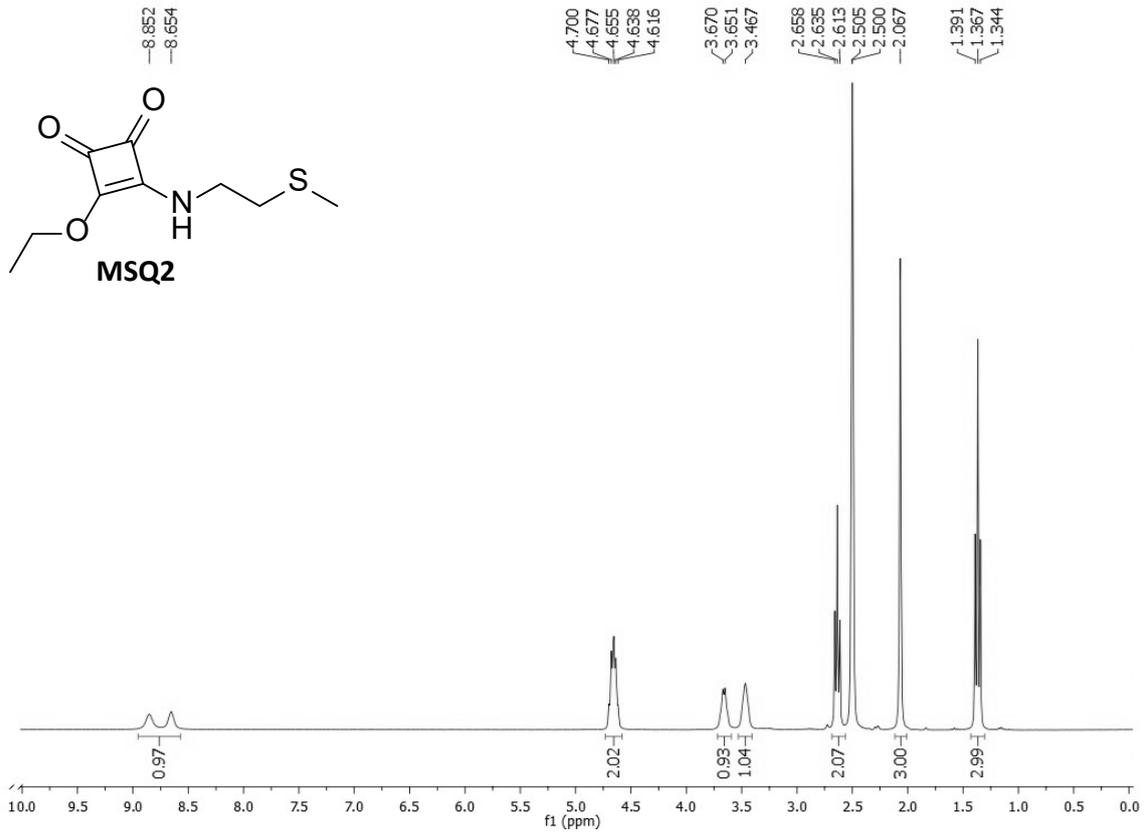
- 216 E. S. Craft, A. W. Abu-Qare, M. M. Flaherty, M. C. Garofolo, H. L. Rincavage and M. B. Abou-Donia, Depleted and natural uranium: Chemistry and toxicological effects, *J. Toxicol. Environ. Heal. - Part B Crit. Rev.*, 2004, **7**, 297–317.
- 217 M. K. Jacobsen and N. Velisavljevic, High pressure elasticity and thermal properties of depleted uranium, *J. Appl. Phys.*, 2016, **119**, 165904–1.
- 218 Y. C. Yue, M. H. Li, H. B. Wang, B. Le Zhang and W. He, The toxicological mechanisms and detoxification of depleted uranium exposure, *Environ. Health Prev. Med.*, 2018, **23**, 1–9.
- 219 X. Arzuaga, S. H. Rieth, A. Bathija and G. S. Cooper, Renal effects of exposure to natural and depleted uranium: A review of the epidemiologic and experimental data, *J. Toxicol. Environ. Heal. - Part B Crit. Rev.*, 2010, **13**, 527–545.
- 220 F. Liu, K. J. Du, Z. Fang, Y. You, G. B. Wen and Y. W. Lin, Chemical and biological insights into uranium-induced apoptosis of rat hepatic cell line, *Radiat. Environ. Biophys.*, 2015, **54**, 207–216.
- 221 W. Briner, The toxicity of depleted uranium, *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2010, **7**, 303–313.
- 222 N. Gao, Z. Huang, H. Liu, J. Hou and X. Liu, Advances on the toxicity of uranium to different organisms, *Chemosphere*, 2019, **237**, 124548.
- 223 M. C. Duff, D. B. Hunter, D. T. Hobbs, S. D. Fink, Z. Dai and J. P. Bradley, Mechanisms of strontium and uranium removal from high-level radioactive waste simulant solution by the sorbent monosodium titanate, *Environ. Sci. Technol.*, 2004, **38**, 5201–5207.
- 224 X. Zhang and Y. Liu, Nanomaterials for radioactive wastewater decontamination, *Environ. Sci. Nano*, 2020, **7**, 1008–1040.
- 225 P. Yang, Q. Liu, J. Liu, H. Zhang, Z. Li, R. Li, L. Liu and J. Wang, Interfacial growth of a metal-organic framework (UiO-66) on functionalized graphene oxide (GO) as a suitable seawater adsorbent for extraction of uranium(VI), *J. Mater. Chem. A*, 2017, **5**, 17933–17942.
- 226 M. Paterson-Beedle, J. E. Readman, J. A. Hriljac and L. E. MacAskie, Biorecovery of uranium from aqueous solutions at the expense of phytic acid, *Hydrometallurgy*, 2010, **104**, 524–528.
- 227 X. Wei, Q. Liu, H. Zhang, J. Liu, R. Chen, R. Li, Z. Li, P. Liu and J. Wang, Rapid and efficient uranium(VI) capture by phytic acid/polyaniline/FeOOH composites, *J. Colloid Interface Sci.*, 2018, **511**, 1–11.
- 228 D. Das, M. K. Sureshkumar, S. Koley, N. Mithal and C. G. S. Pillai, Sorption of uranium on magnetite nanoparticles, *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, 2010, **285**, 447–454.
- 229 E. Calì, J. Qi, O. Preedy, S. Chen, D. Boldrin, W. R. Branford, L. Vandeperre and M. P. Ryan, Functionalised magnetic nanoparticles for uranium adsorption with ultra-high capacity and selectivity, *J. Mater. Chem. A*, 2018, **6**, 3063–3073.

6. Bibliografía

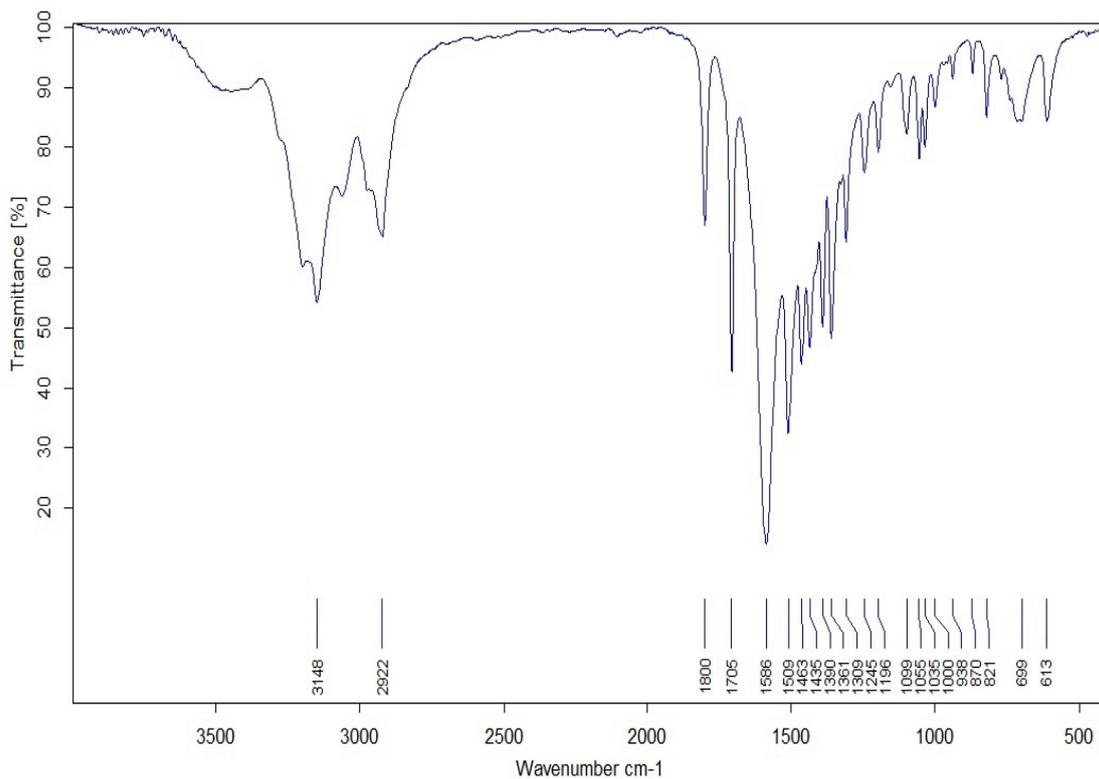
- 230 F. Yuan, C. Wu, Y. Cai, L. Zhang, J. Wang, L. Chen, X. Wang, S. Yang and S. Wang, Synthesis of phytic acid-decorated titanate nanotubes for high efficient and high selective removal of U(VI), *Chem. Eng. J.*, 2017, **322**, 353–365.
- 231 A. J. R. Costello, T. Glonek and T. C. Myers, ³¹P Nuclear magnetic resonance pH titrations of myo-inositol hexaphosphate, *Carbohydr. Res.*, 1976, **46**, 159–171.
- 232 S. Liu, J. Ma, W. Zhang, F. Luo, M. Luo, F. Li and L. Wu, Three-dimensional graphene oxide/phytic acid composite for uranium(VI) sorption, *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, 2015, **306**, 507–514.
- 233 A. P. M. Bloot, D. L. Kalschne, J. A. S. Amaral, I. J. Baraldi and C. Canan, A Review of Phytic Acid Sources, Obtention, and Applications, *Food Rev. Int.*, 2021, **37**, 1–20.
- 234 C. López, M. Vega, E. Sanna, C. Rotger and A. Costa, Efficient microwave-assisted preparation of squaric acid monoamides in water, *RSC Adv.*, 2013, **3**, 7249–7253.
- 235 C. López, M. Ximenis, F. Orvay, C. Rotger and A. Costa, Supramolecular Hydrogels Based on Minimalist Amphiphilic Squaramide–Squaramates for Controlled Release of Zwitterionic Biomolecules, *Chem. - A Eur. J.*, 2017, **23**, 7590–7594.
- 236 M. Ximenis, J. Pitarch-Jarque, S. Blasco, C. Rotger, E. García-España and A. Costa, Water-Soluble Squaramide Dihydrates: N-Methylation Modulates the Occurrence of One- and Two-Dimensional Water Clusters through Hydrogen Bonding and Dipolar Interactions, *Cryst. Growth Des.*, 2018, **18**, 4420–4427.
- 237 L. F. Tietze, M. Arlt, M. Beller, K. -H Gl üsenkamp, E. Jähde and M. F. Rajewsky, Anticancer Agents, 15. Squaric Acid Diethyl Ester: A New Coupling Reagent for the Formation of Drug Biopolymer Conjugates. Synthesis of Squaric Acid Ester Amides and Diamides, *Chem. Ber.*, 1991, **124**, 1215–1221.
- 238 Z. Zhang, N. Vanparijs, S. Vandewalle, F. E. Du Prez, L. Nuhn and B. G. De Geest, Squaric ester amides as hydrolysis-resistant functional groups for protein-conjugation of RAFT-derived polymers, *Polym. Chem.*, 2016, **7**, 7242–7248.
- 239 S. Engel, D. Spitzer, L. L. Rodrigues, E. C. Fritz, D. Straßburger, M. Schönhoff, B. J. Ravoo and P. Besenius, Kinetic control in the temperature-dependent sequential growth of surface-confined supramolecular copolymers, *Faraday Discuss.*, 2017, **204**, 53–67.
- 240 M. R. Molla, P. Prasad and S. Thayumanavan, Protein-Induced Supramolecular Disassembly of Amphiphilic Polypeptide Nanoassemblies, *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, **137**, 7286–7289.

7. Colección de Espectros.

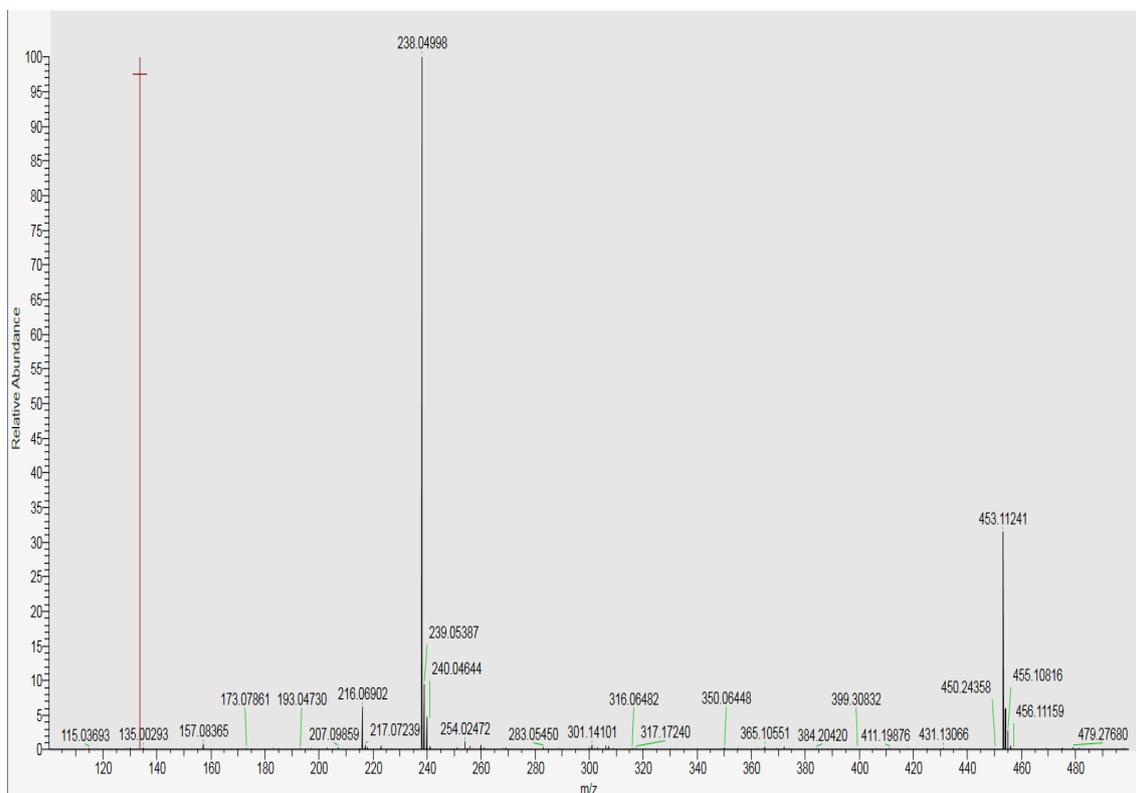
7. Colección de Espectros.



7. Colección de Espectros.

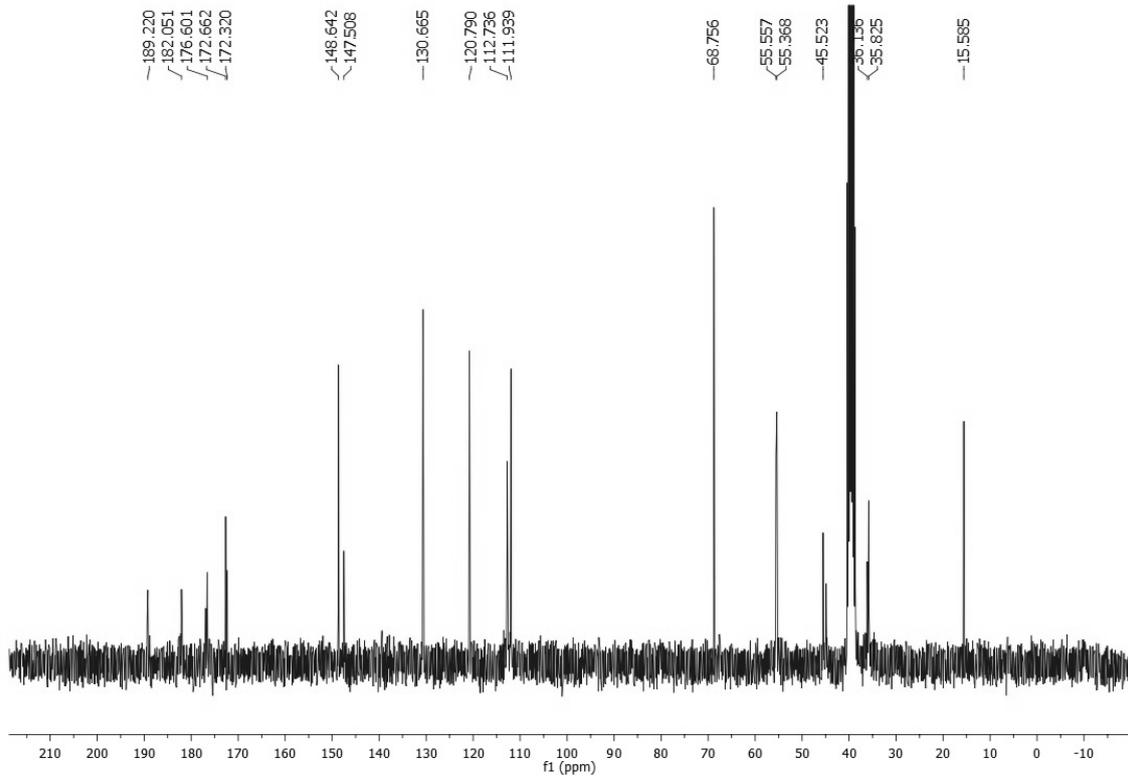
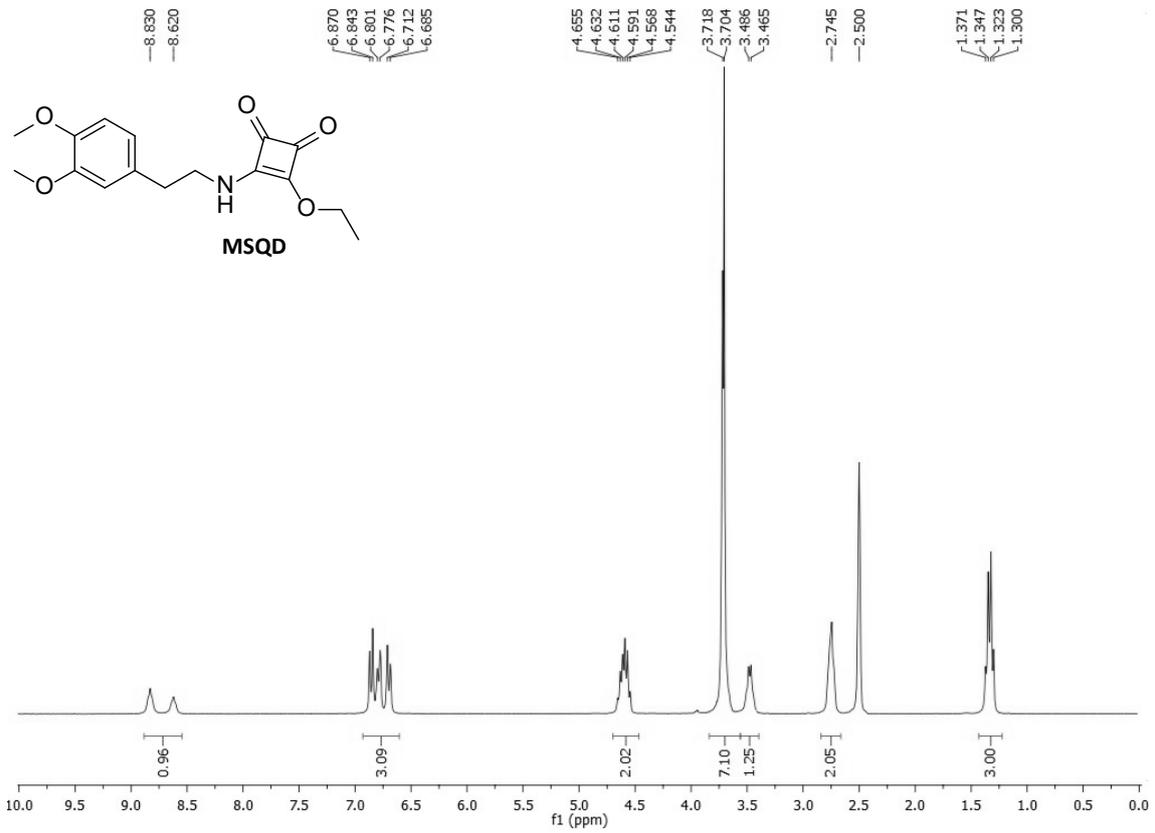


FT-IR (KBr) spectrum of MSQ2

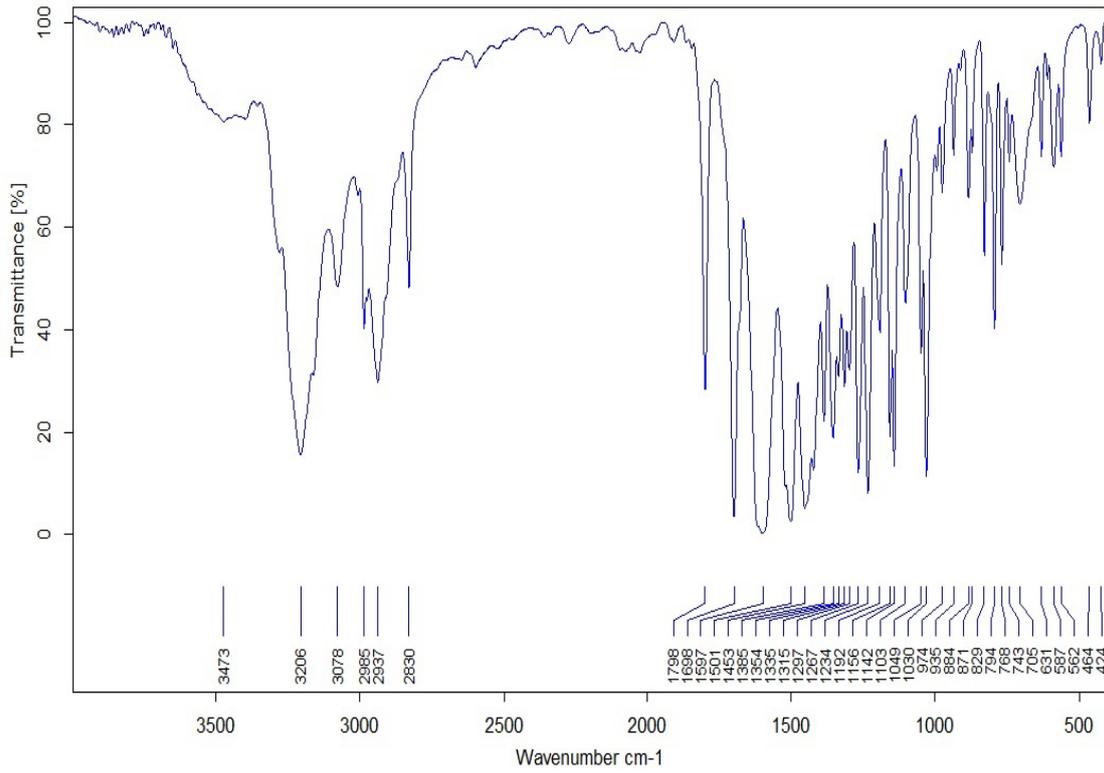


HRMS-ESI(+) spectrum of MSQ2

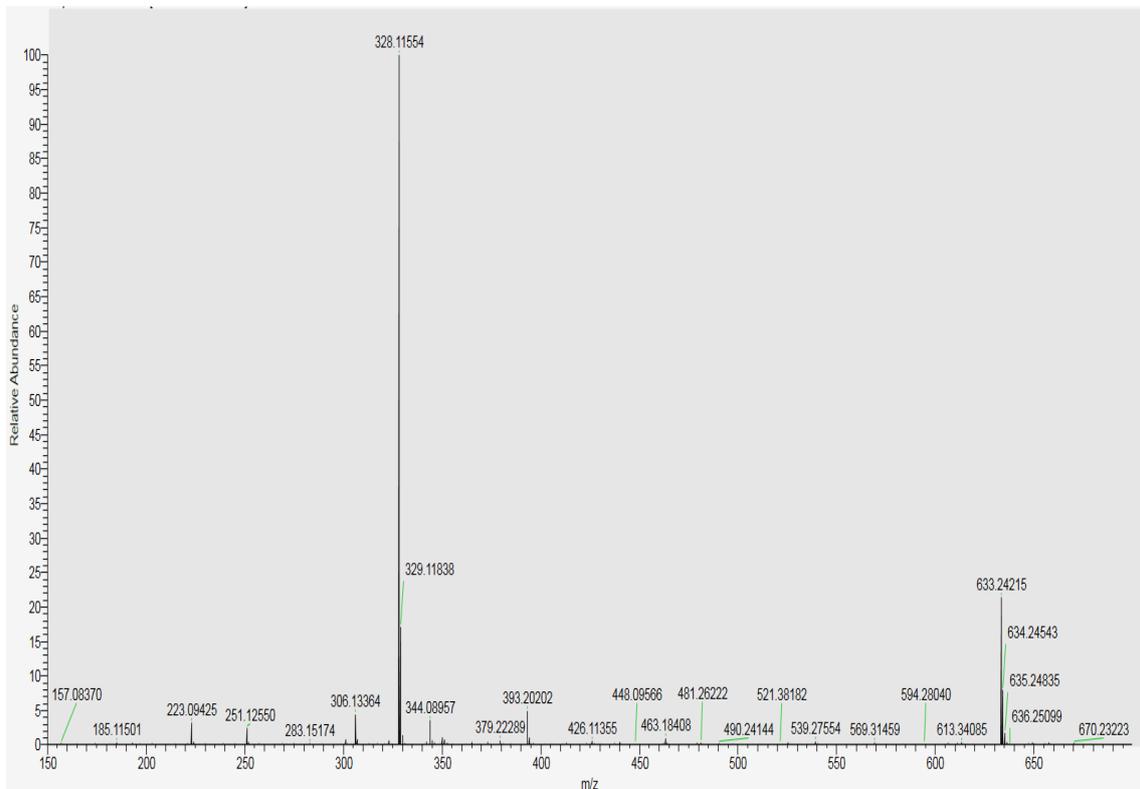
7. Colección de Espectros.



7. Colección de Espectros.

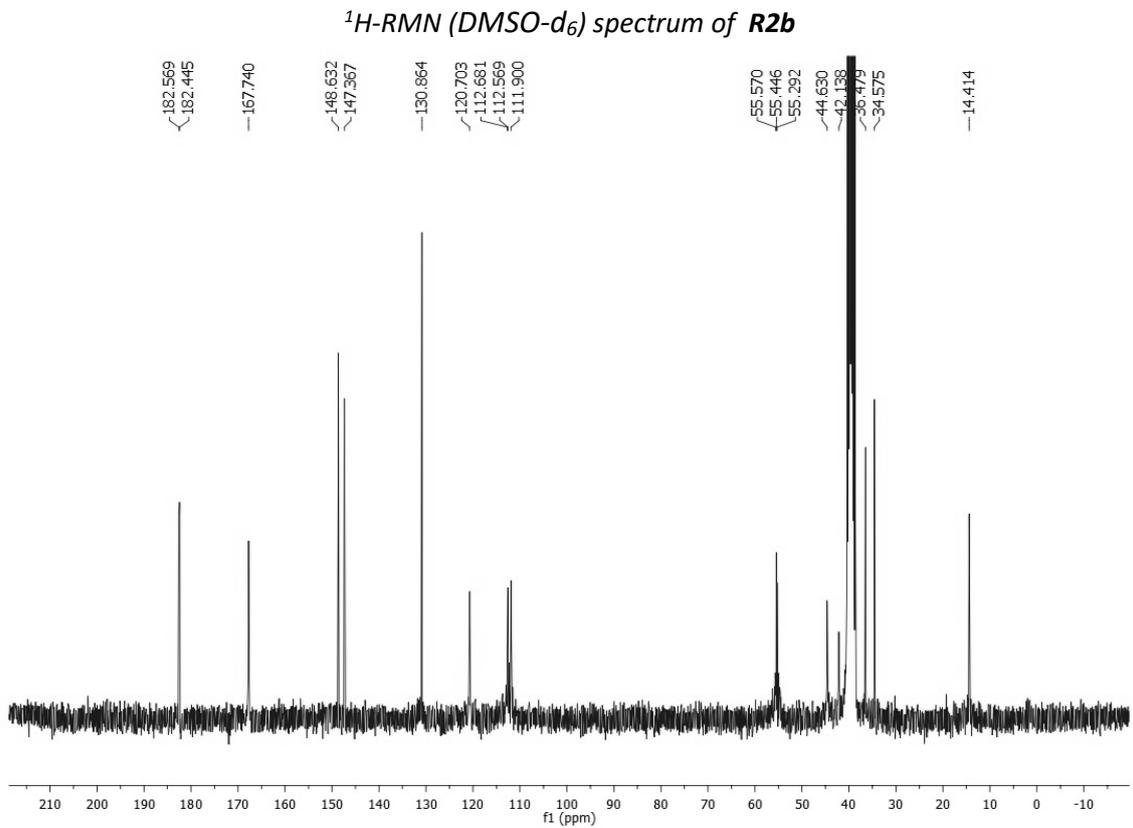
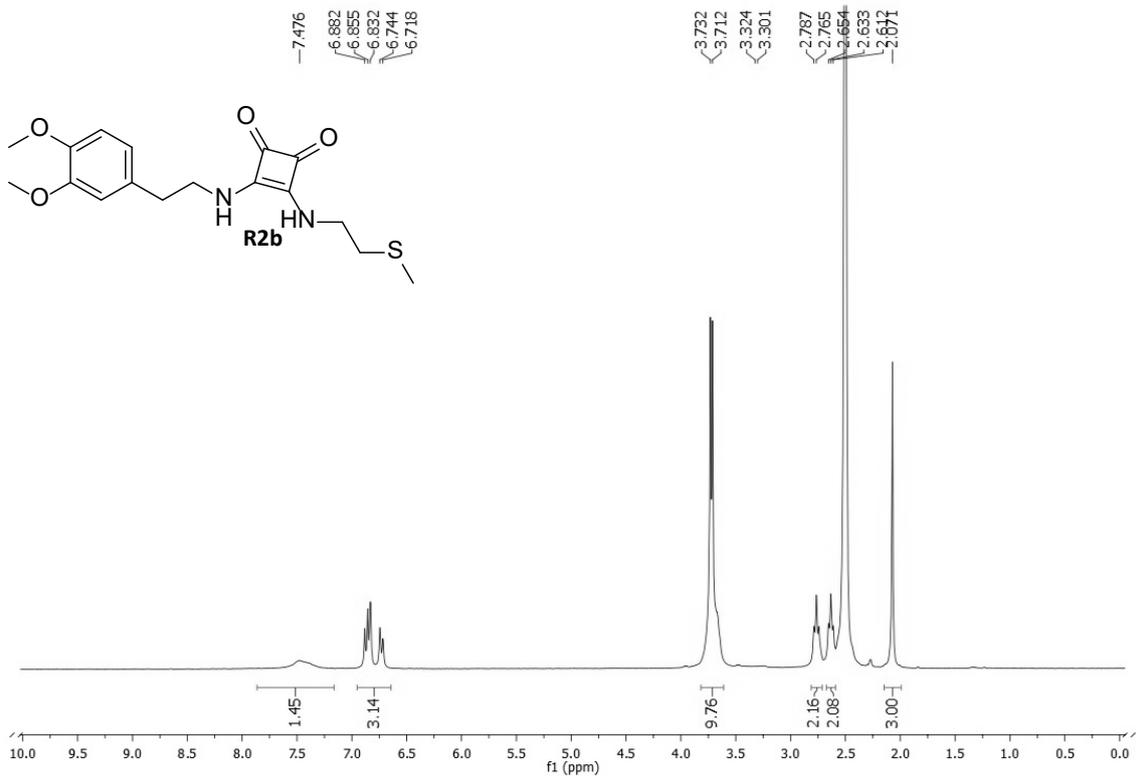


FT-IR (KBr) spectrum of MSQD



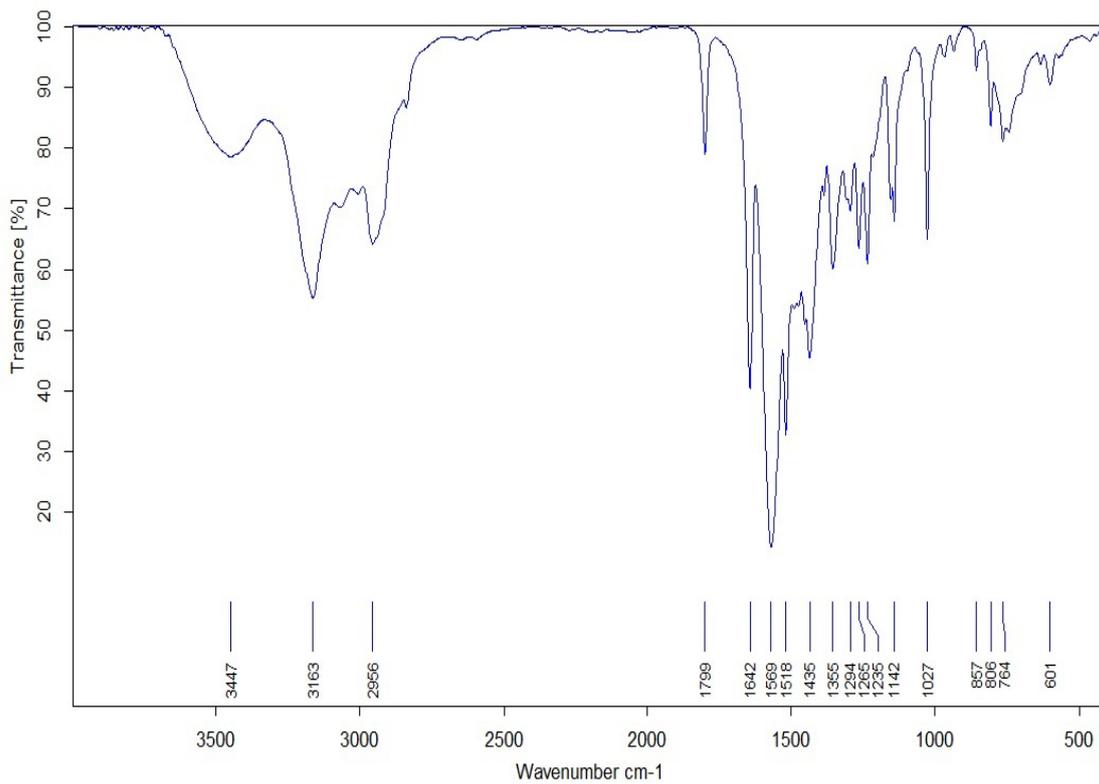
HRMS-ESI(+) spectrum of MSQD

7. Colección de Espectros.

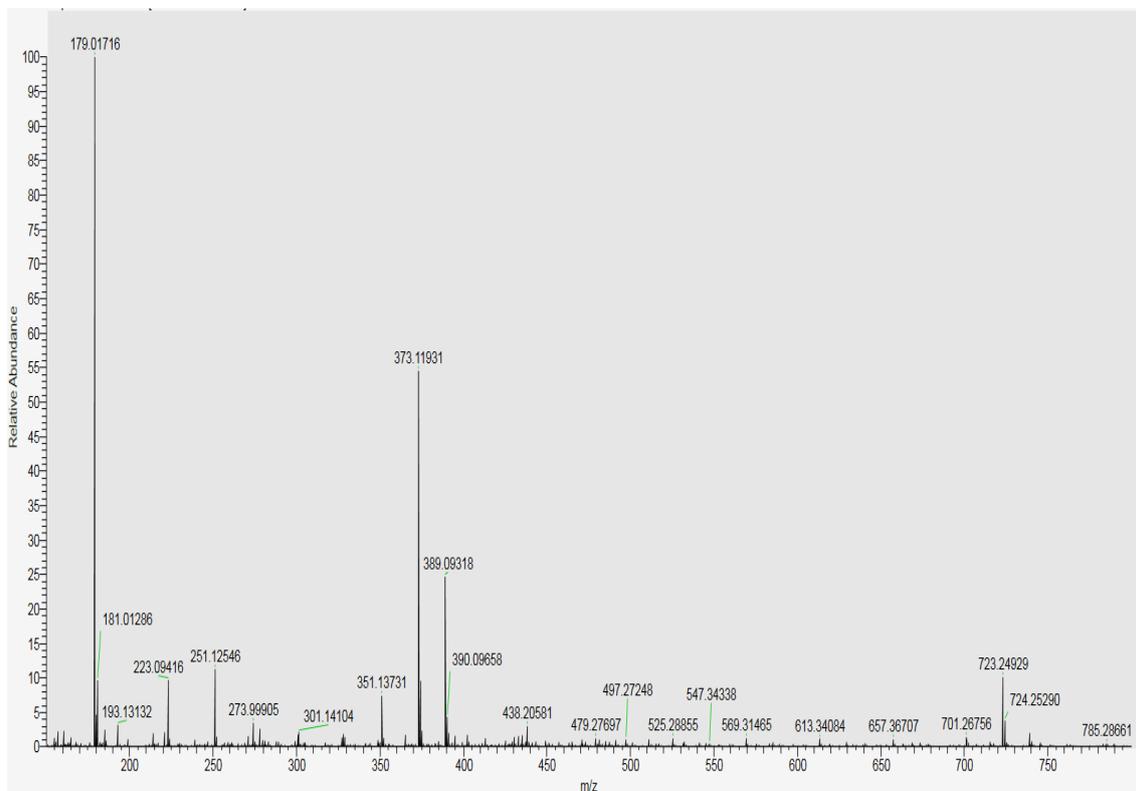


¹³C-RMN (DMSO-d₆) spectrum of R2b

7. Colección de Espectros.

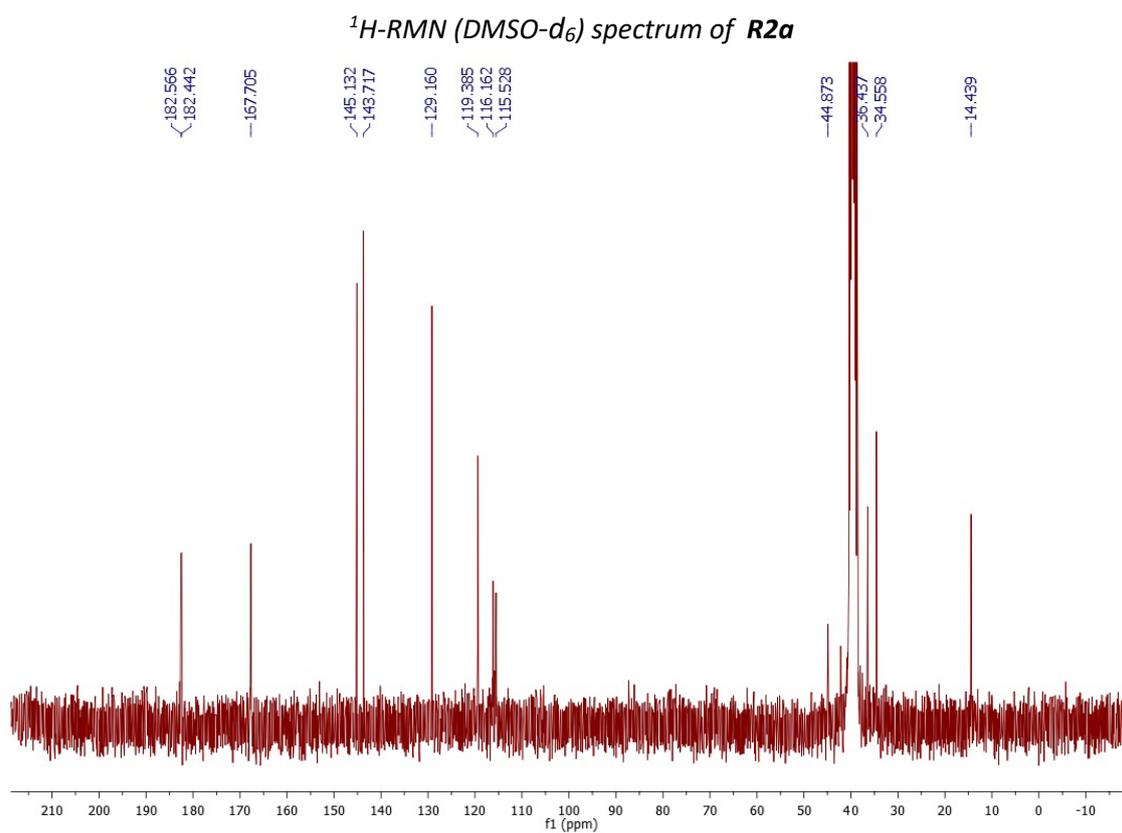
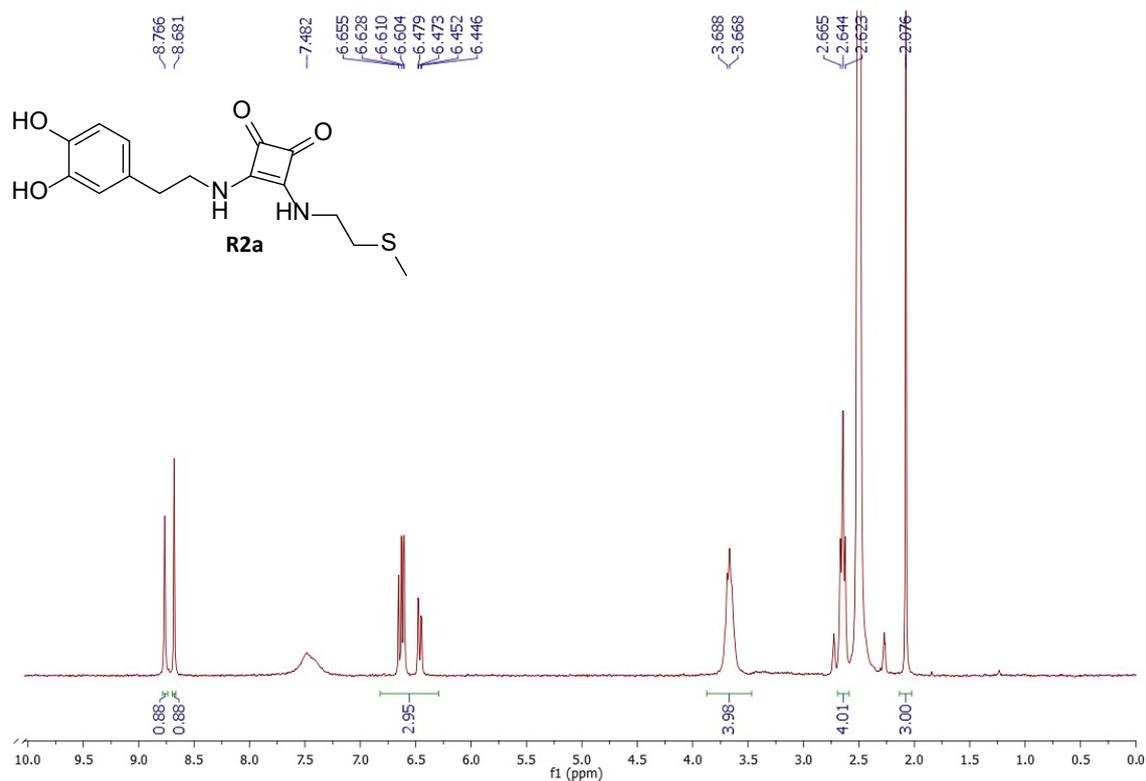


FT-IR (KBr) spectrum of R2b



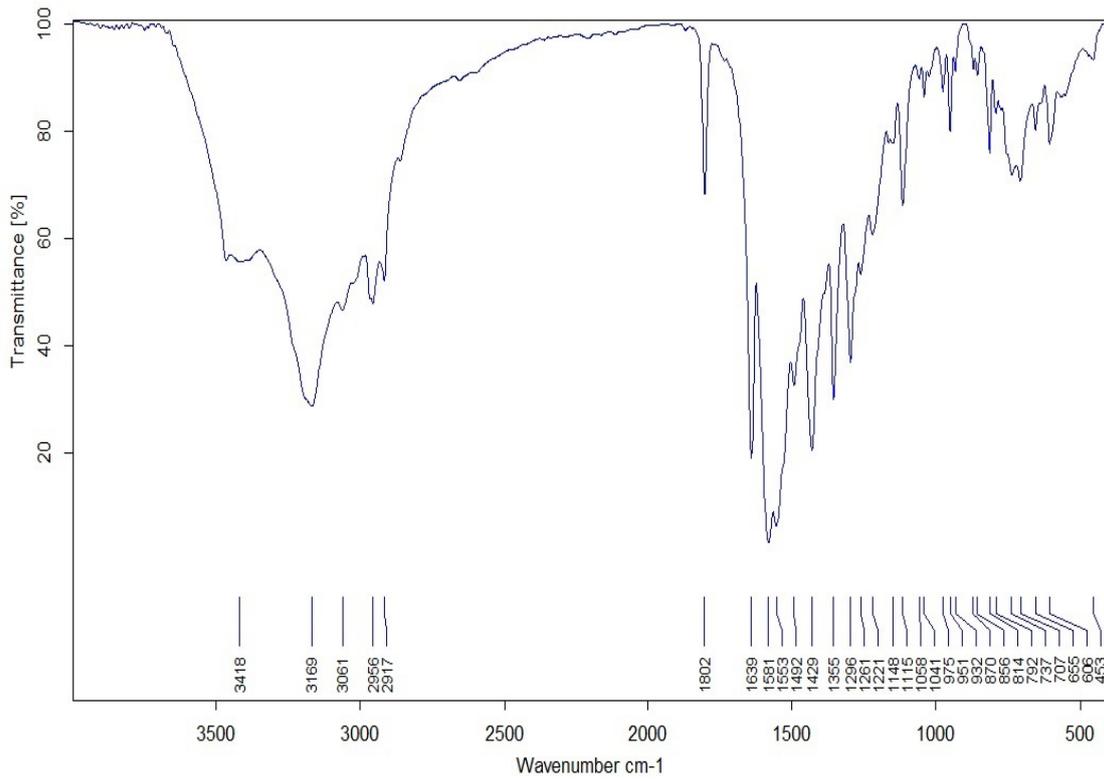
HRMS-ESI(+) spectrum of R2b

7. Colección de Espectros.

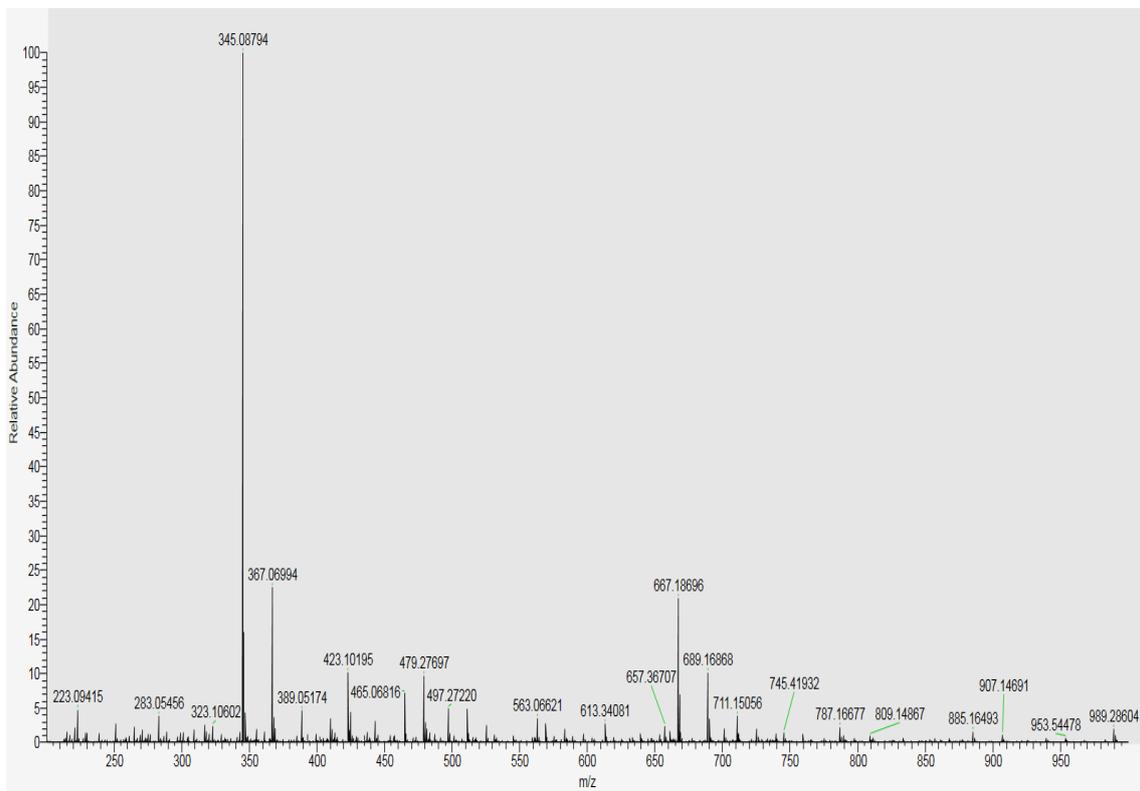


¹³C-RMN (DMSO-d₆) spectrum of R2a

7. Colección de Espectros.

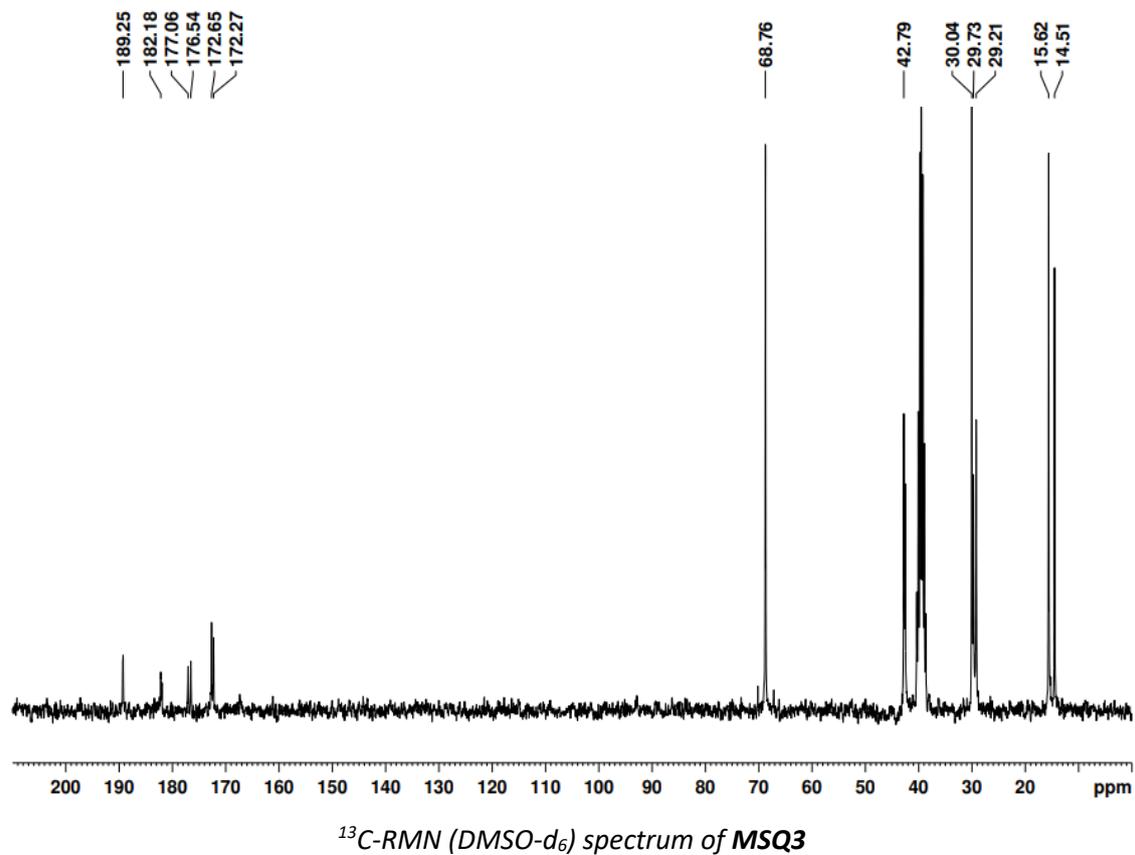
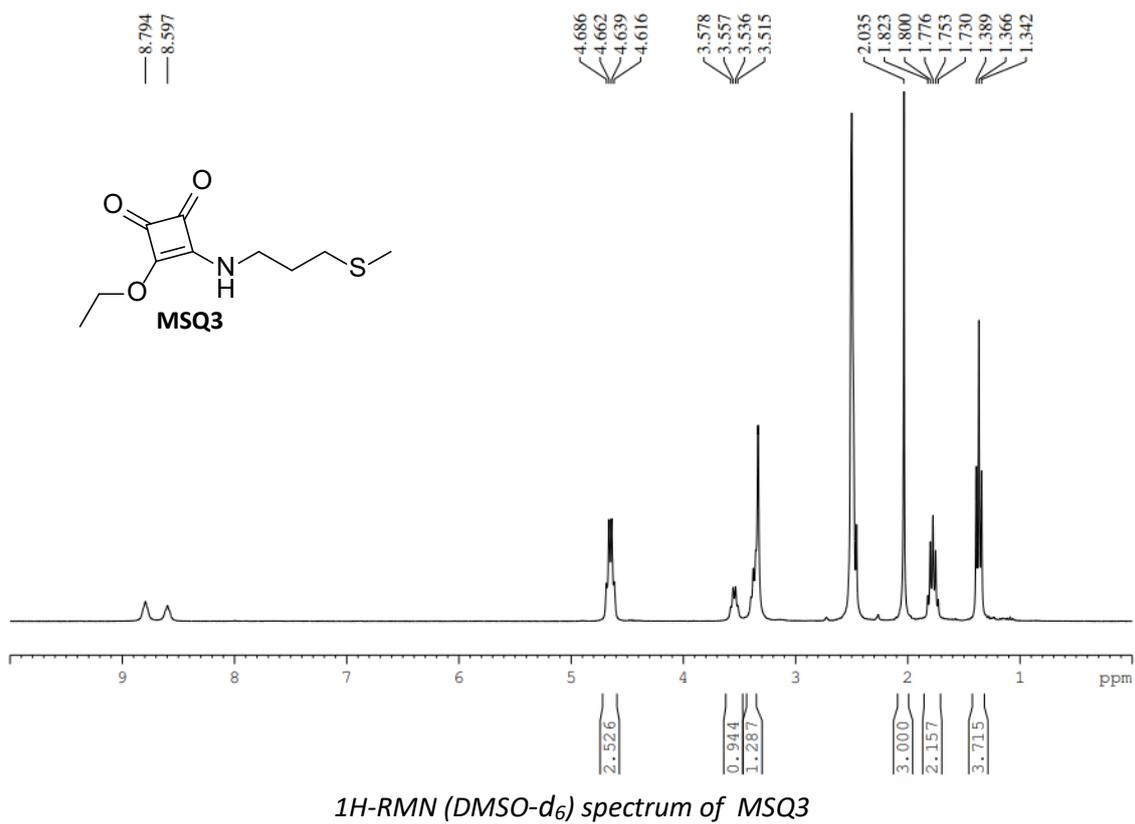


FT-IR (KBr) spectrum of R2a

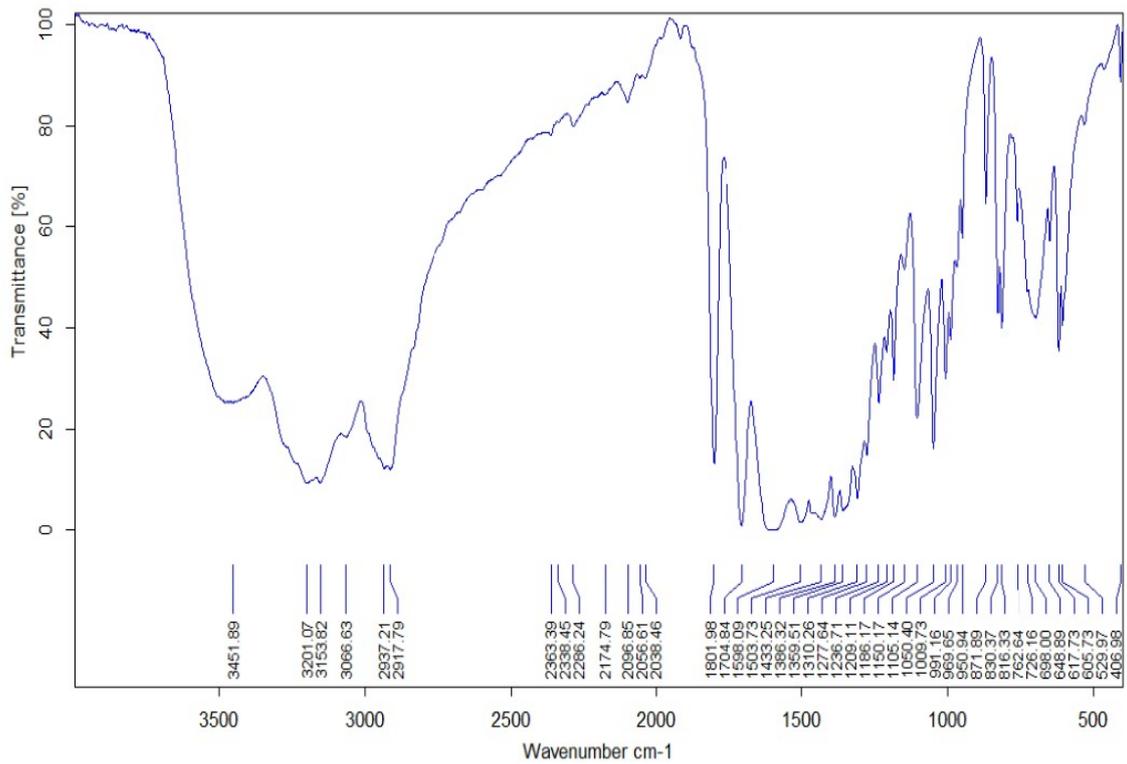


HRMS-ESI(+) spectrum of R2a

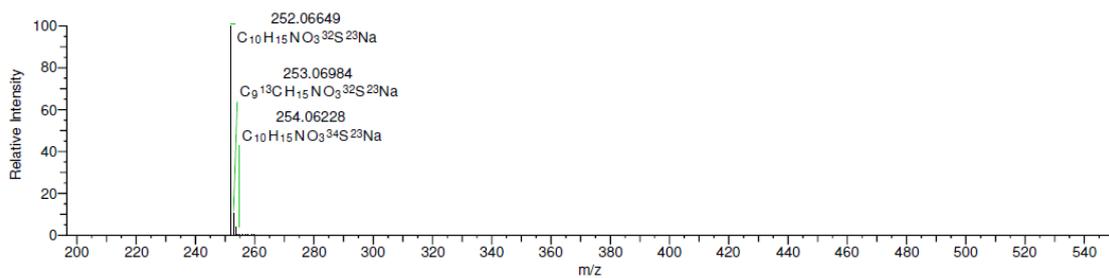
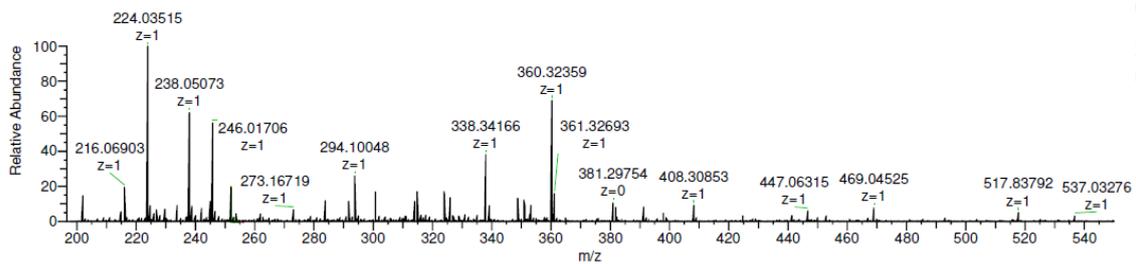
7. Colección de Espectros.



7. Colección de Espectros.

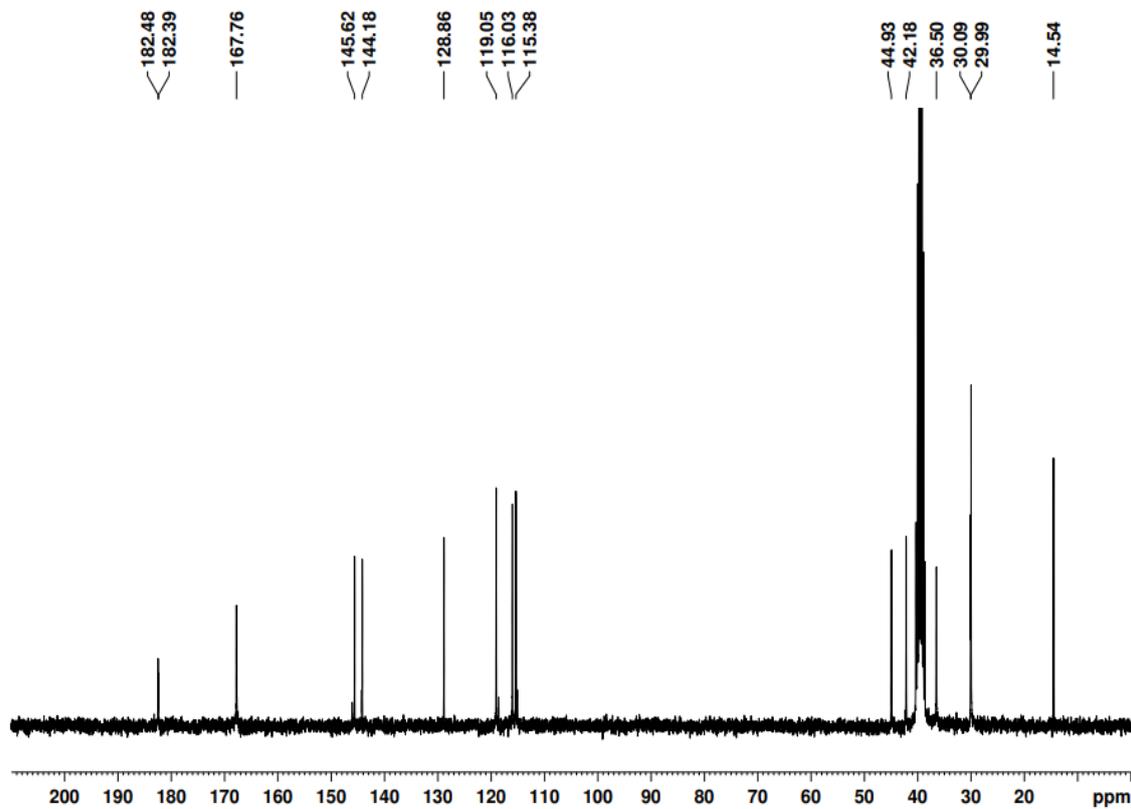
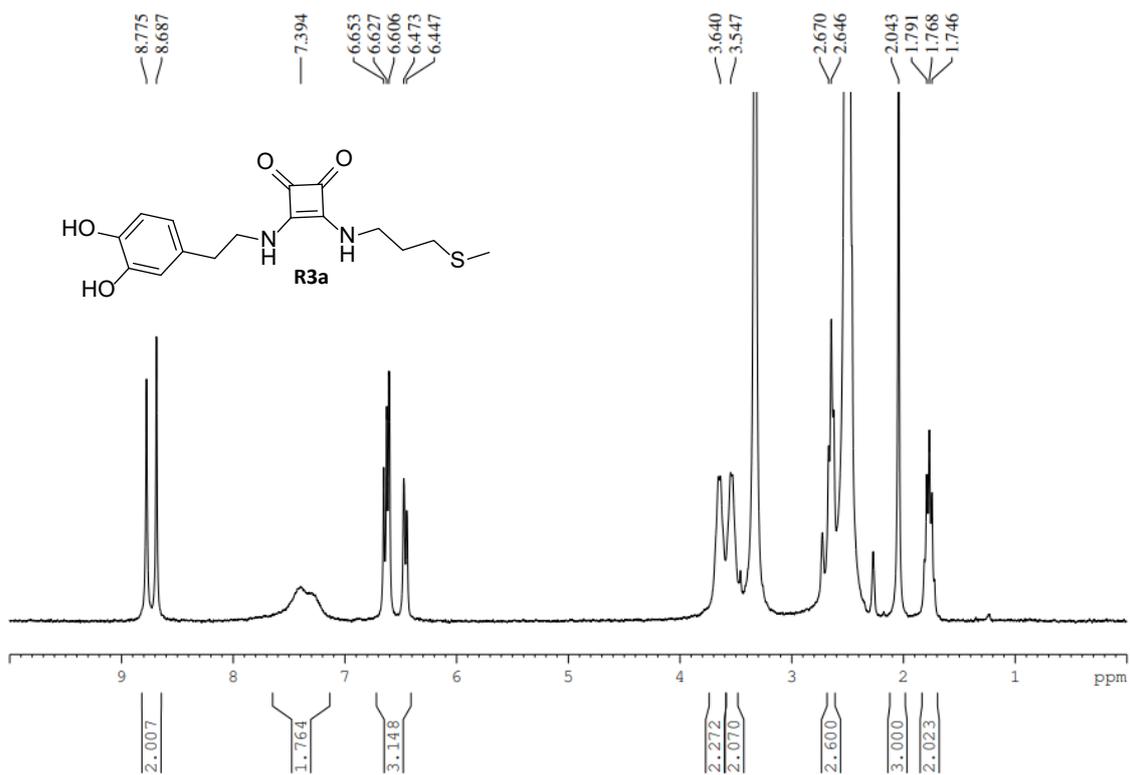


FT-IR (KBr) spectrum of MSQ3

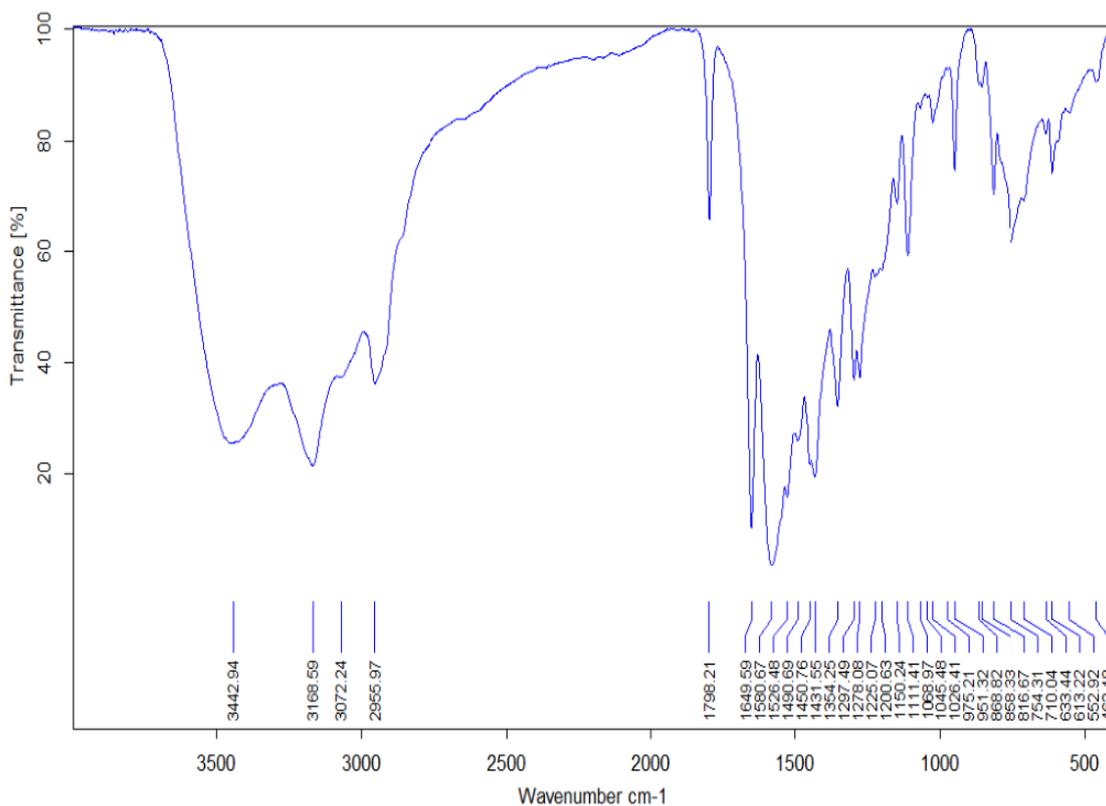


HRMS-ESI(+) spectrum of MSQ3

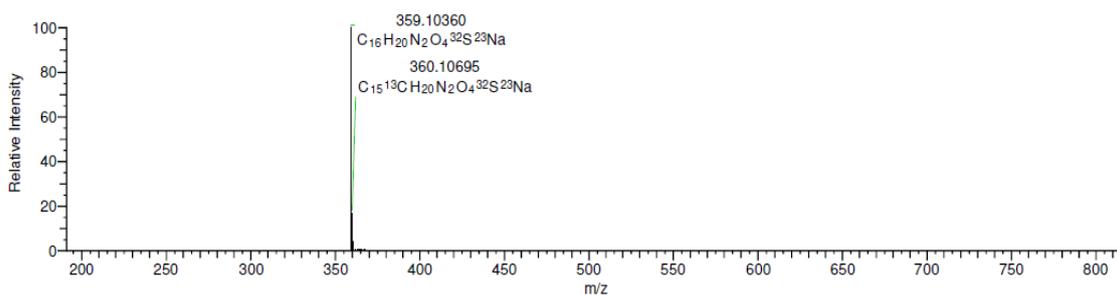
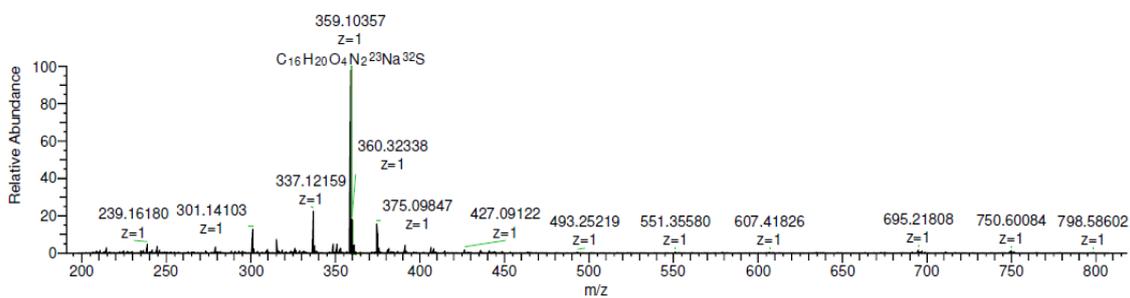
7. Colección de Espectros.



7. Colección de Espectros.

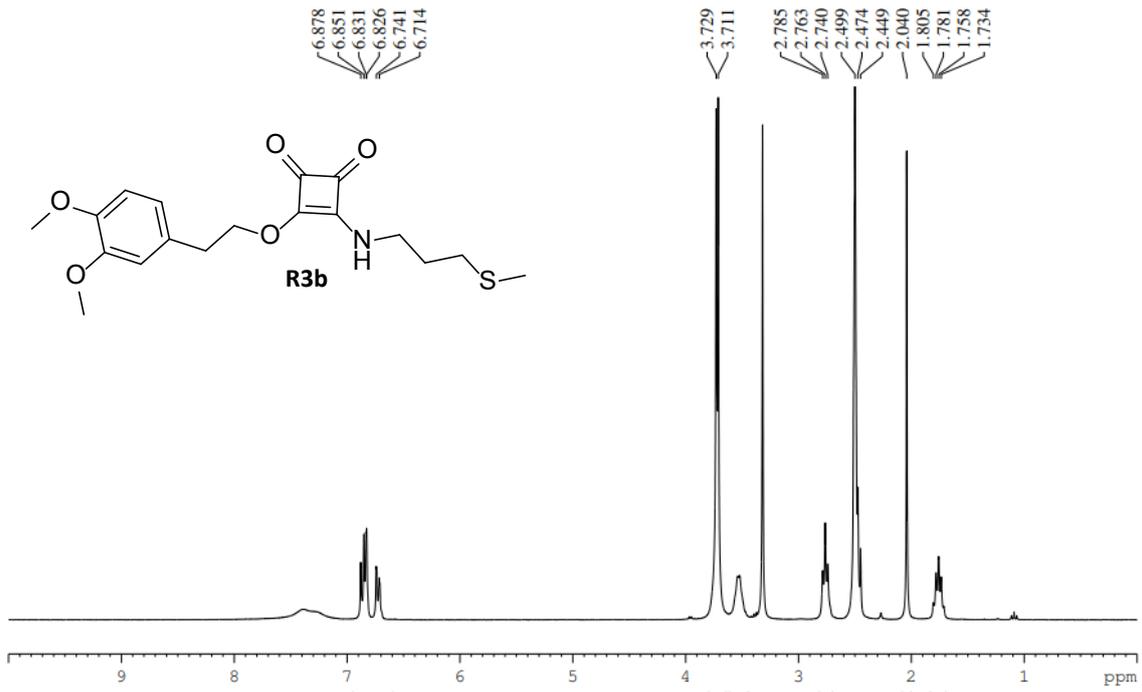


FT-IR (KBr) spectrum of R3a

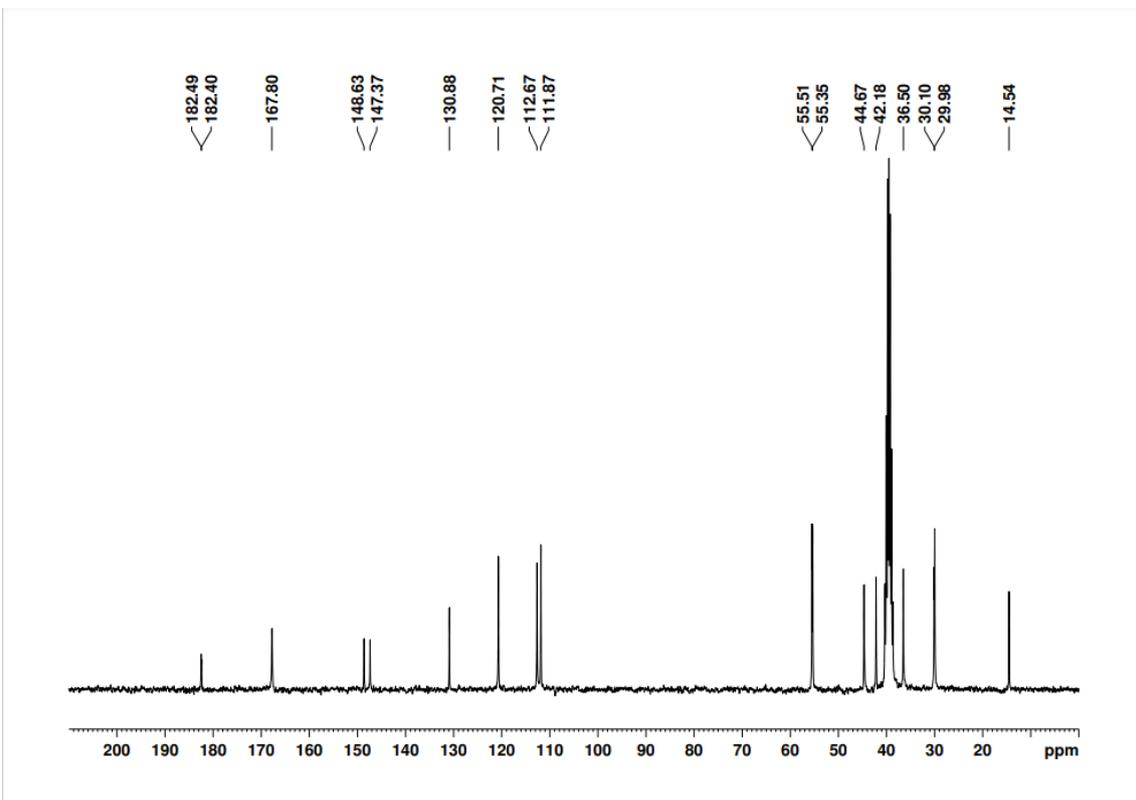


HRMS-ESI(+) spectrum of R3a

7. Colección de Espectros.

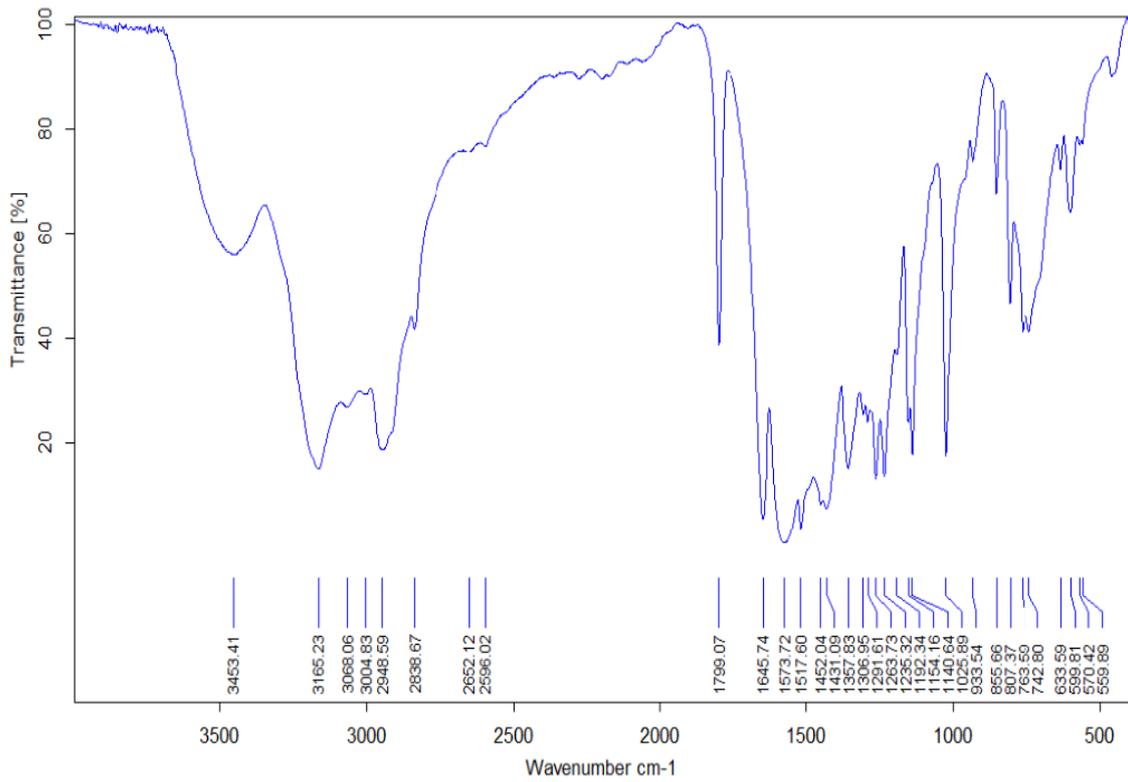


¹H-RMN (DMSO-d₆) spectrum of **R3b**

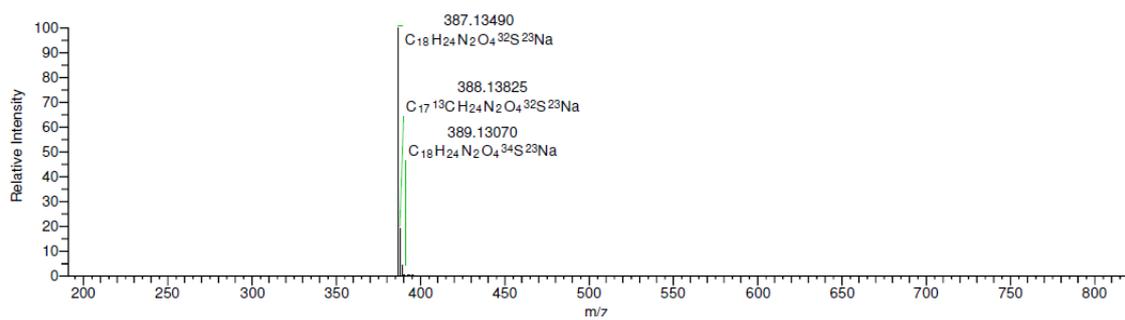
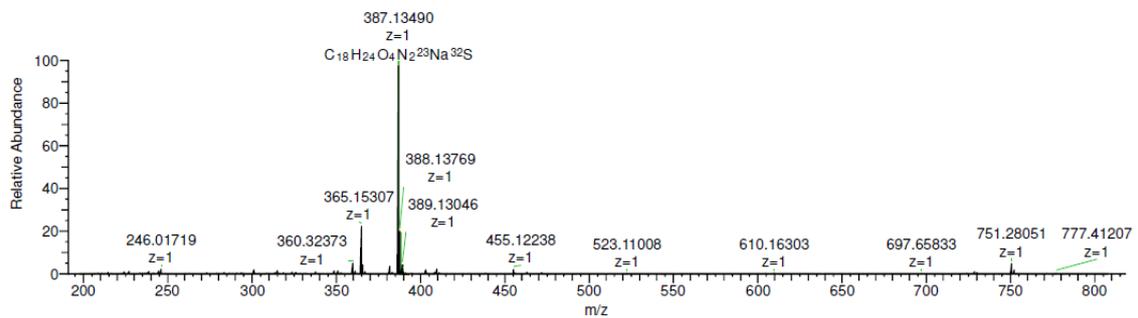


¹³C-RMN (DMSO-d₆) spectrum of **R3b**

7. Colección de Espectros.

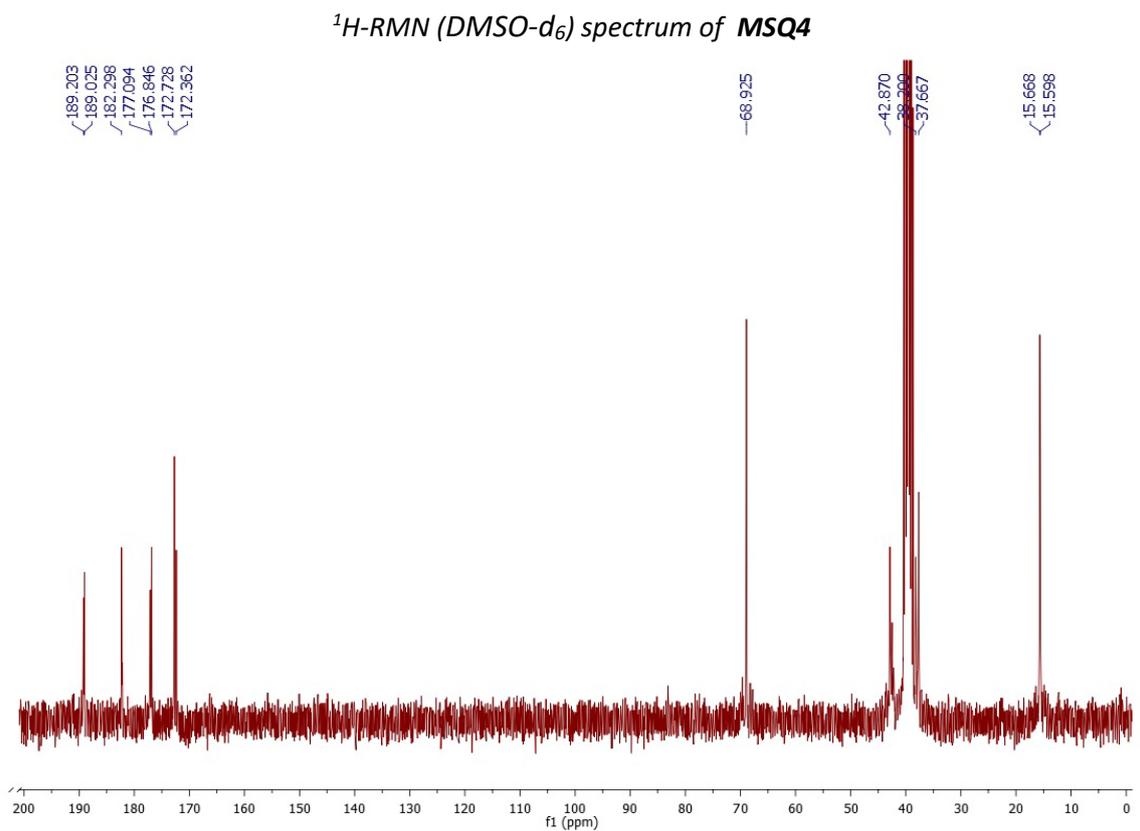
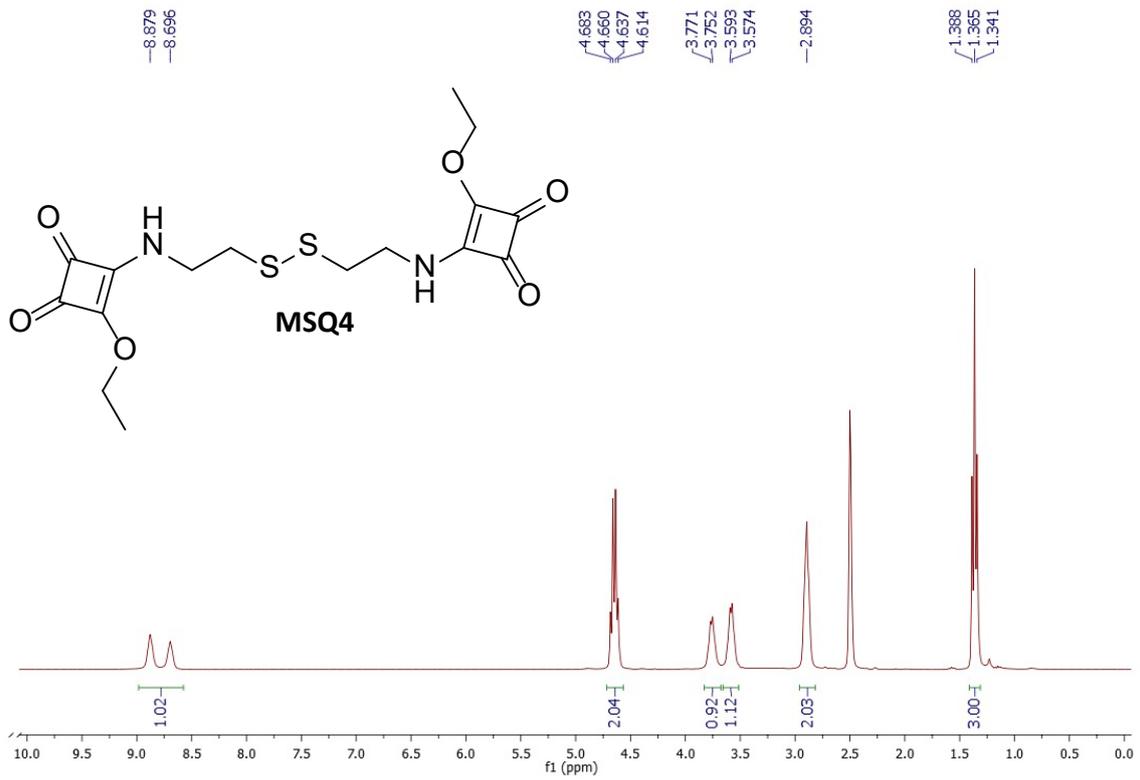


FT-IR (KBr) spectrum of **R3b**

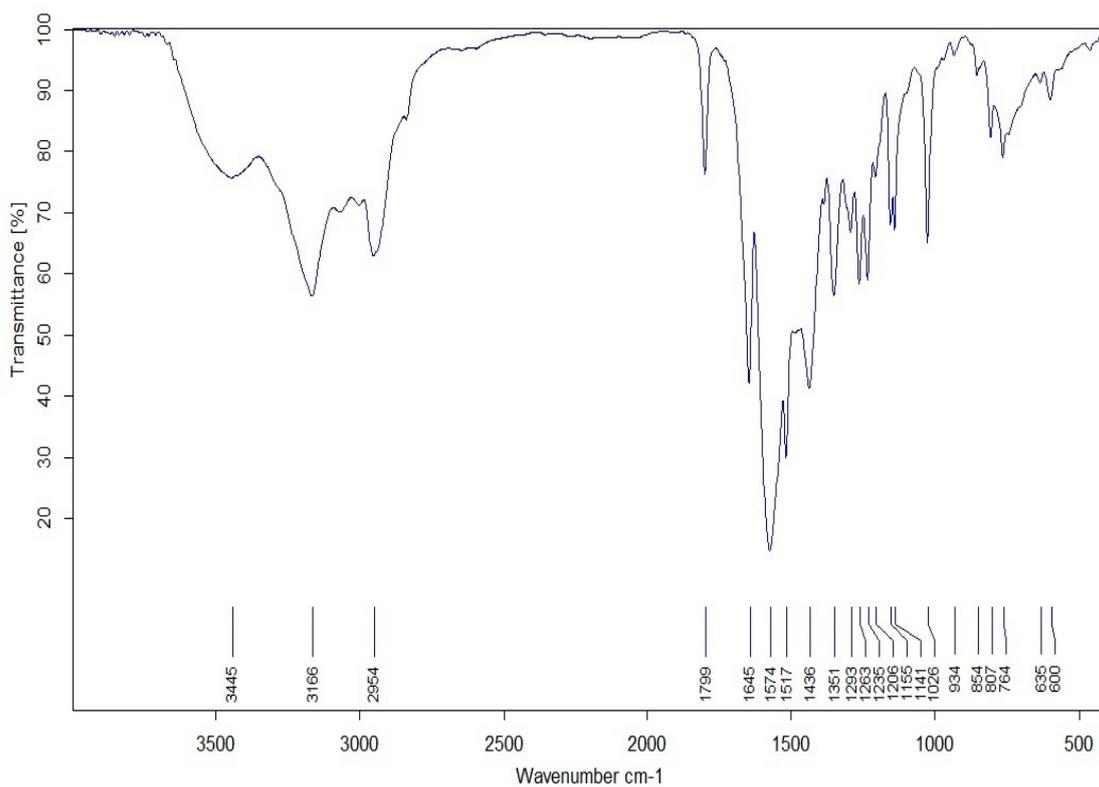


HRMS-ESI(+) spectrum of **R3b**

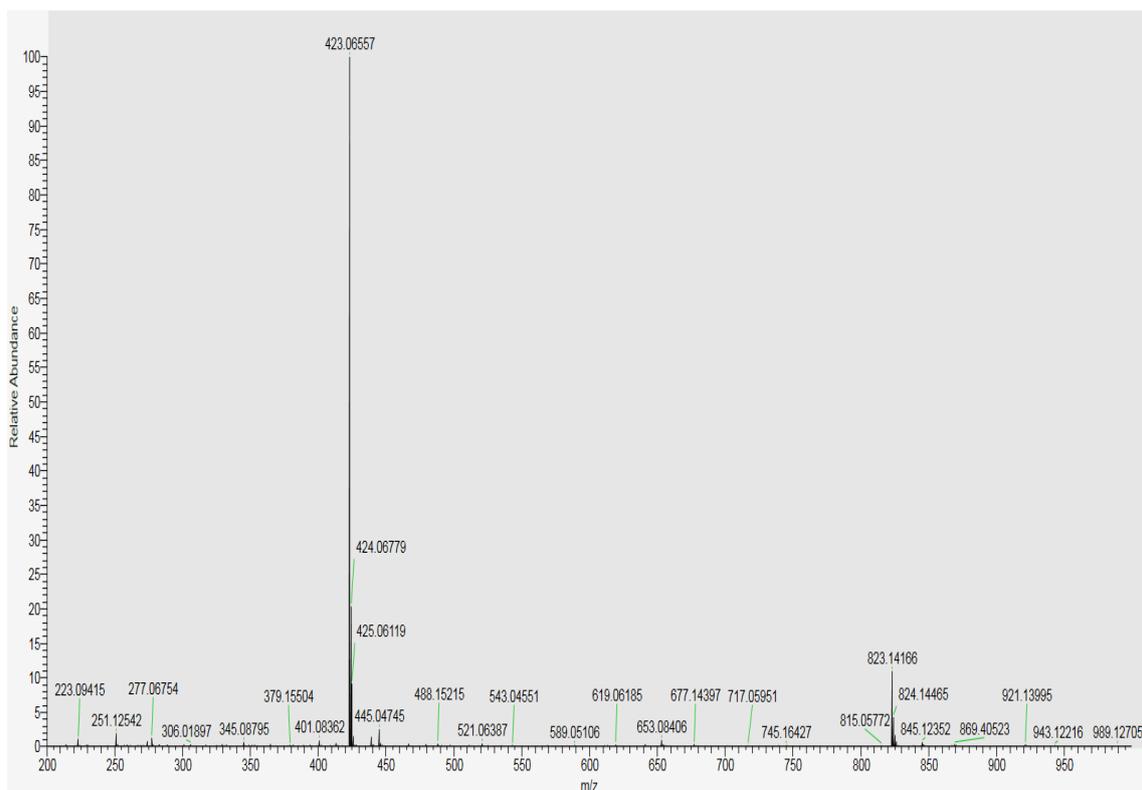
7. Colección de Espectros.



7. Colección de Espectros.

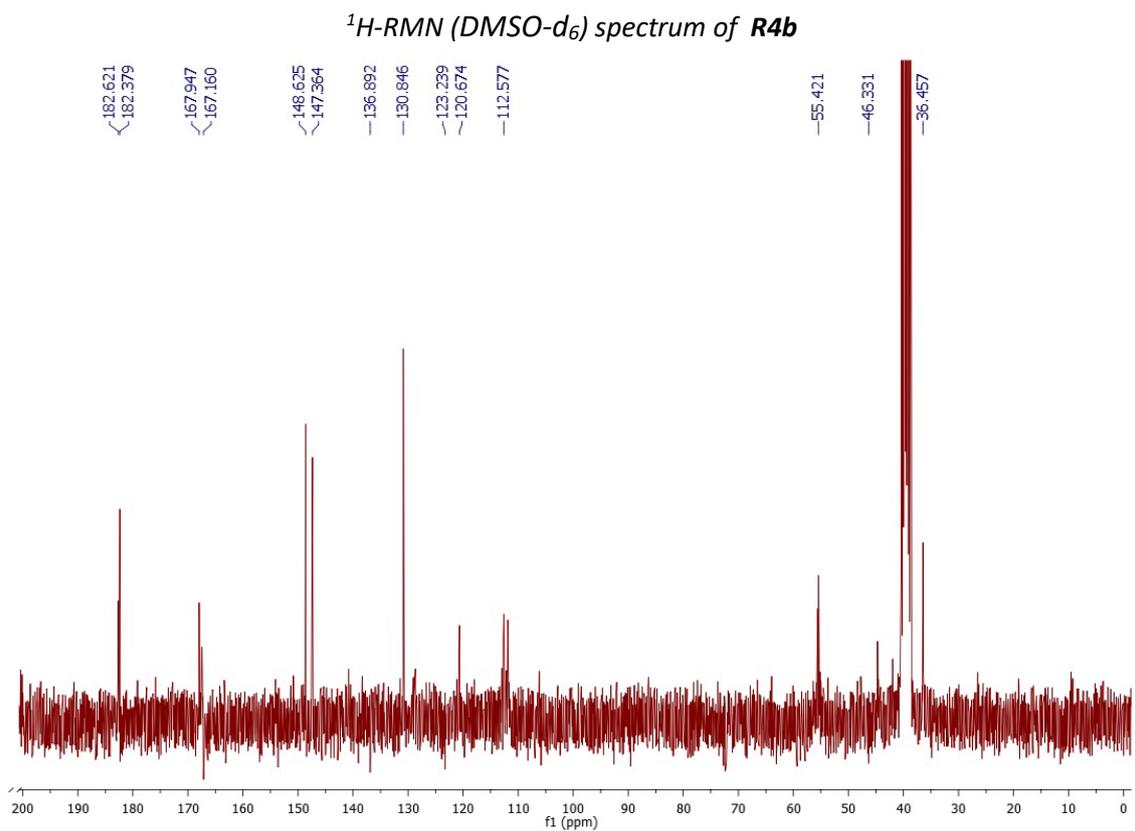
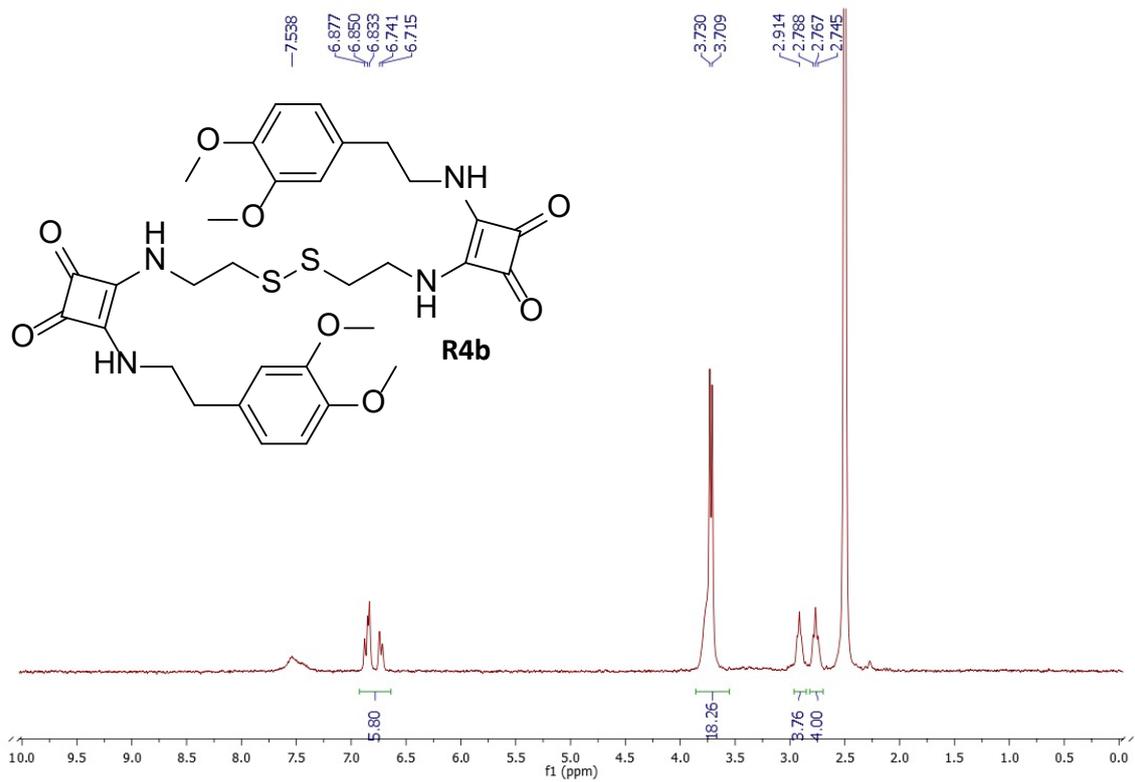


FT-IR (KBr) spectrum of MSQ4

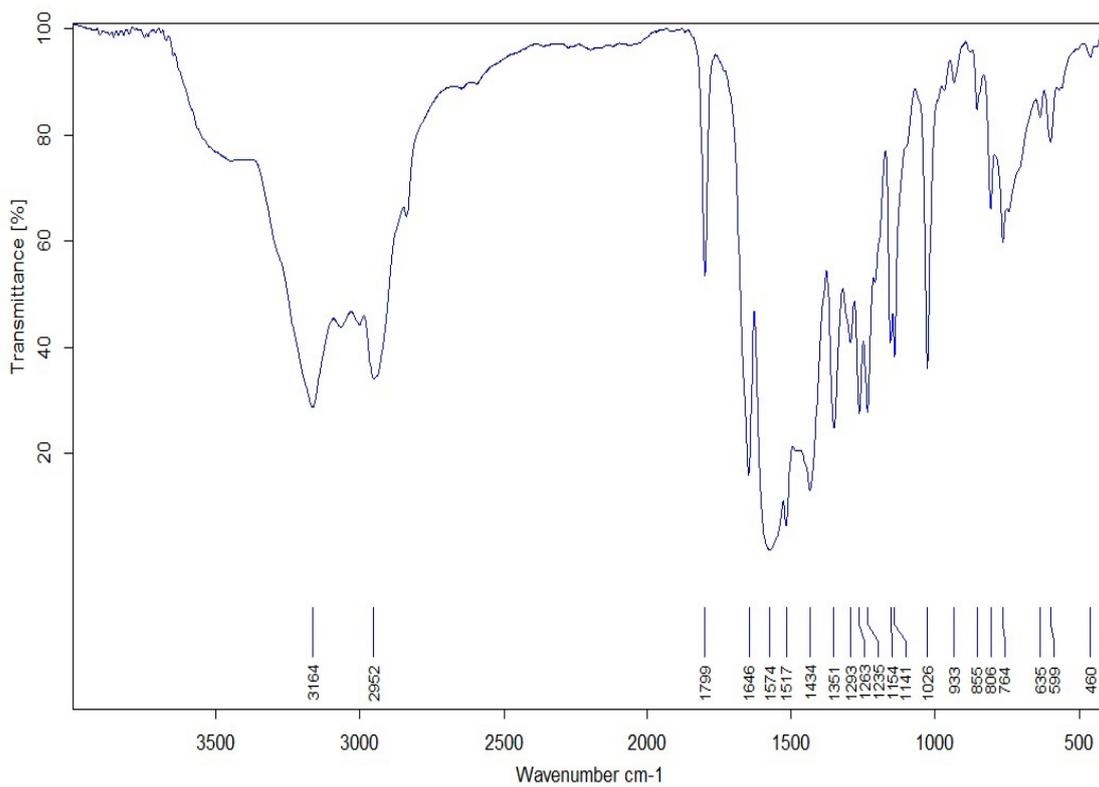


HRMS-ESI(+) spectrum of MSQ4

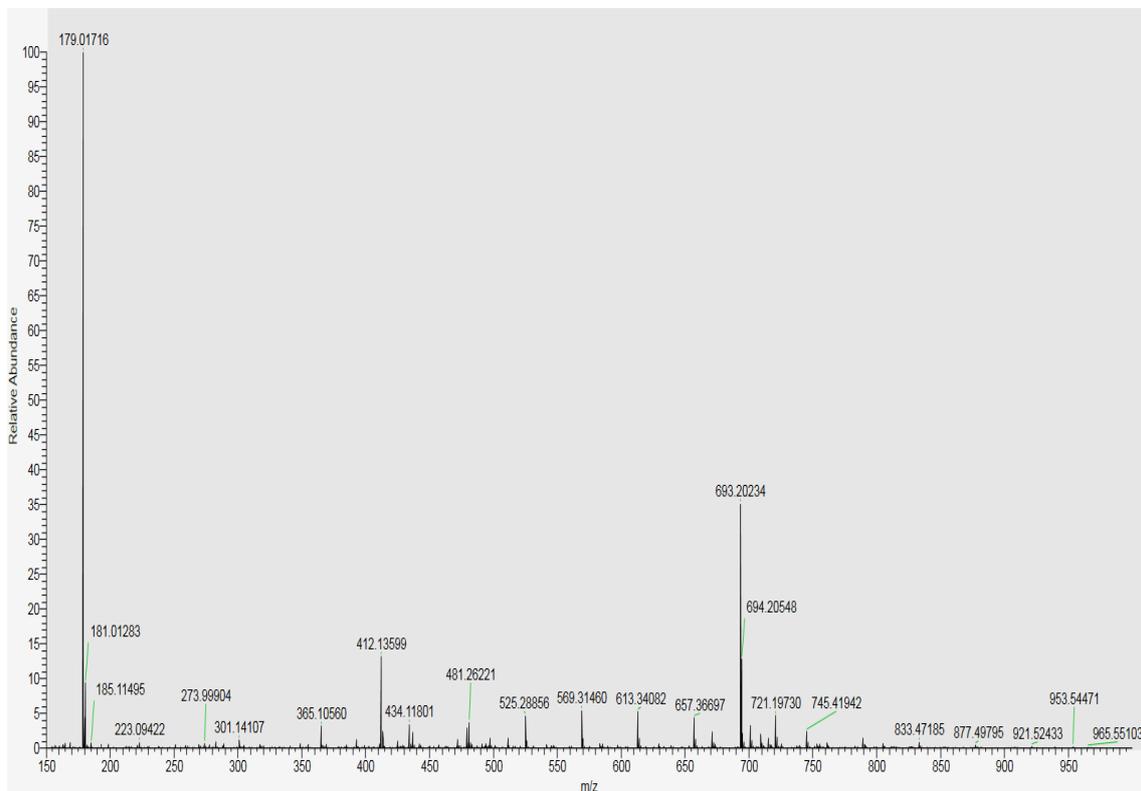
7. Colección de Espectros.



7. Colección de Espectros.

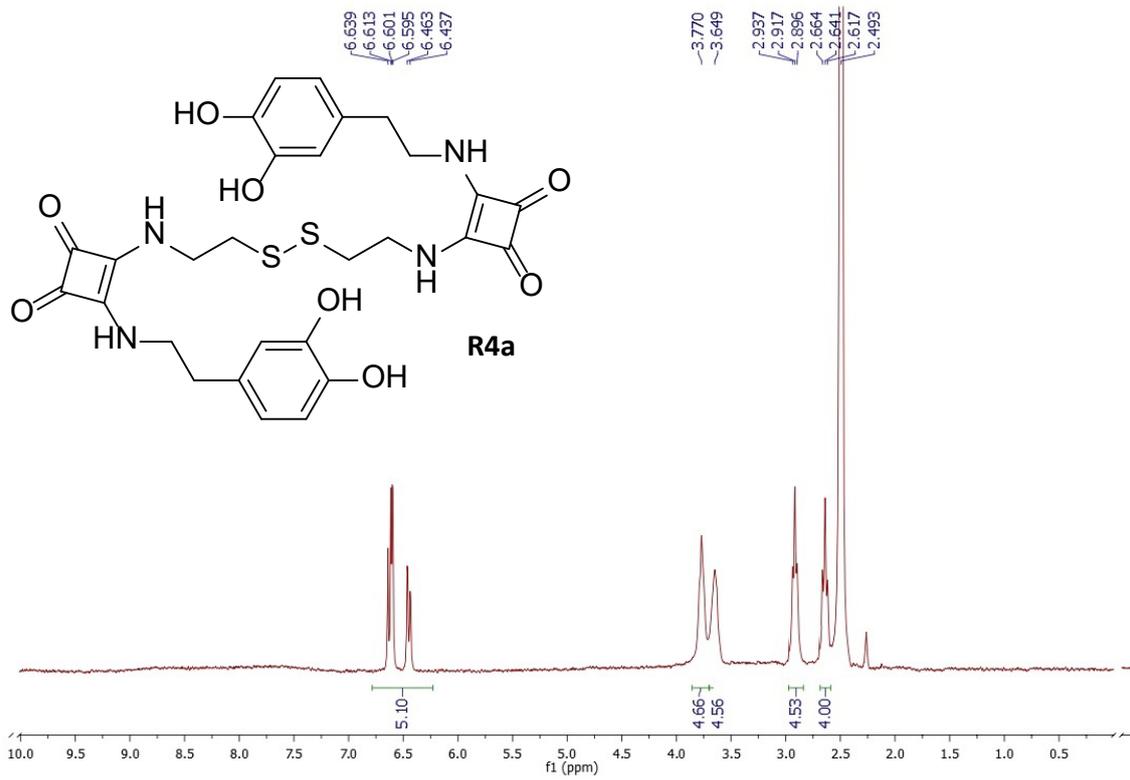


FT-IR (KBr) spectrum of R4b

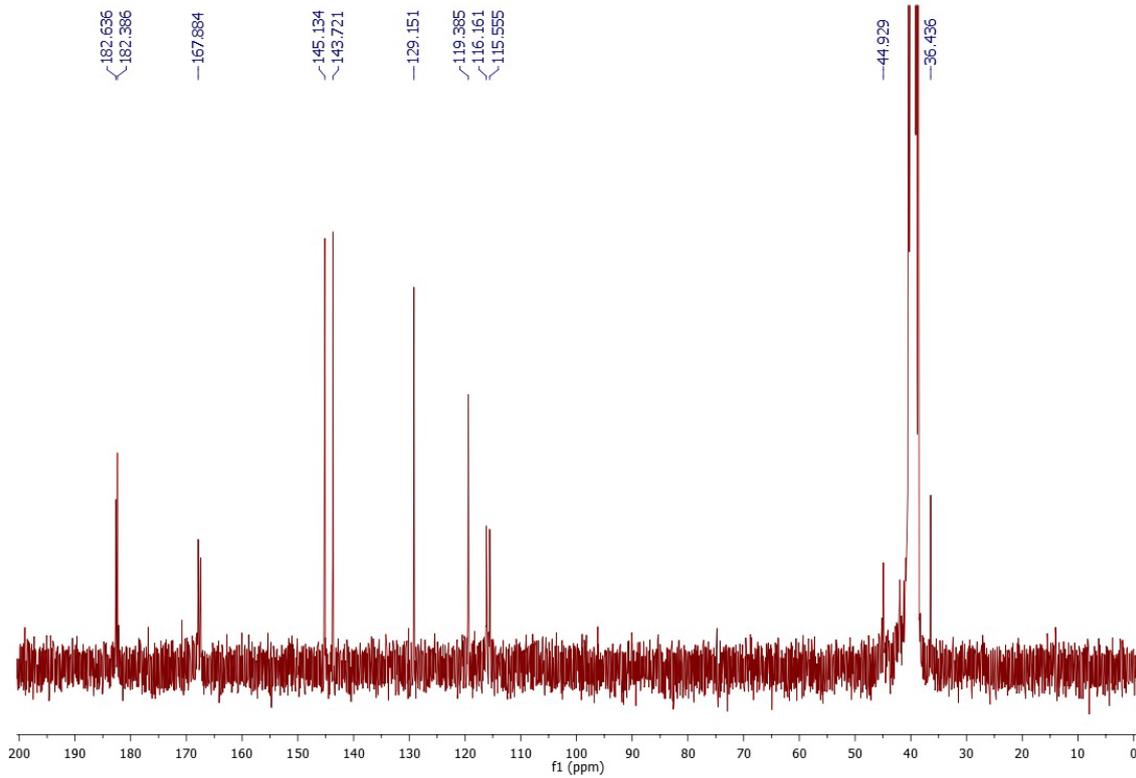


HRMS-ESI(+) spectrum of R4b

7. Colección de Espectros.

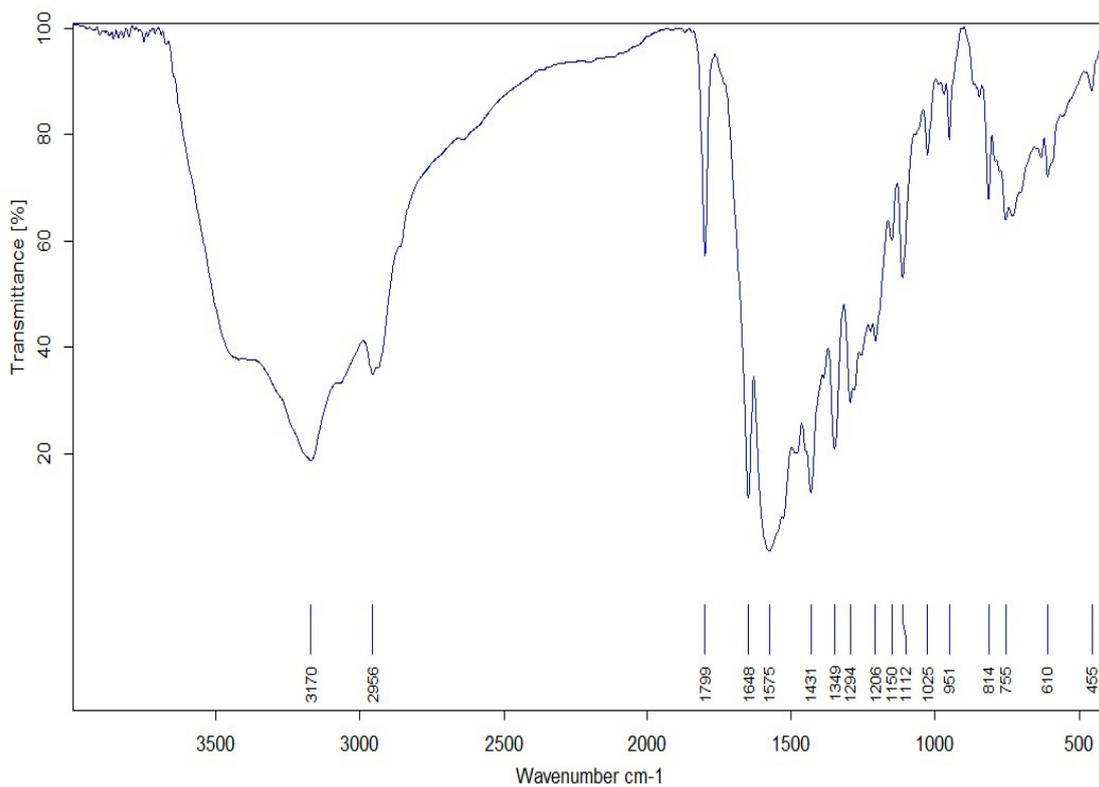


¹H-RMN (DMSO-d₆) spectrum of **R4a**

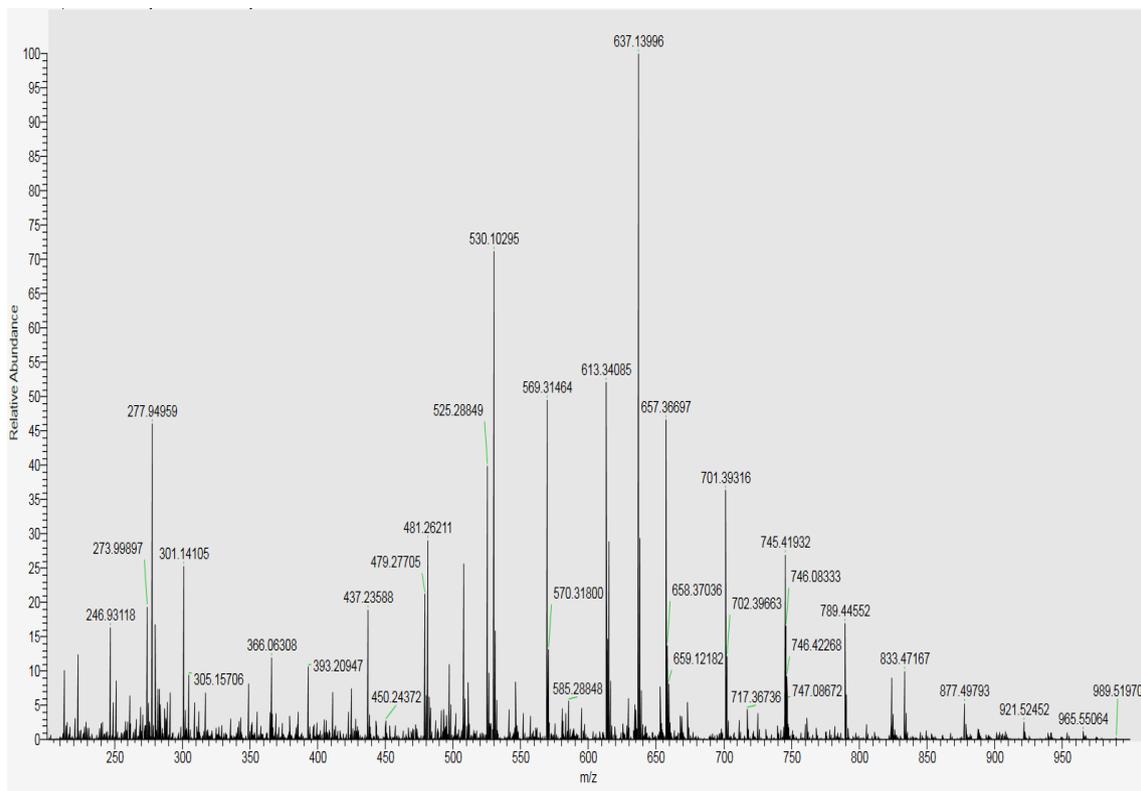


¹³C-RMN (DMSO-d₆) spectrum of **R4a**

7. Colección de Espectros.

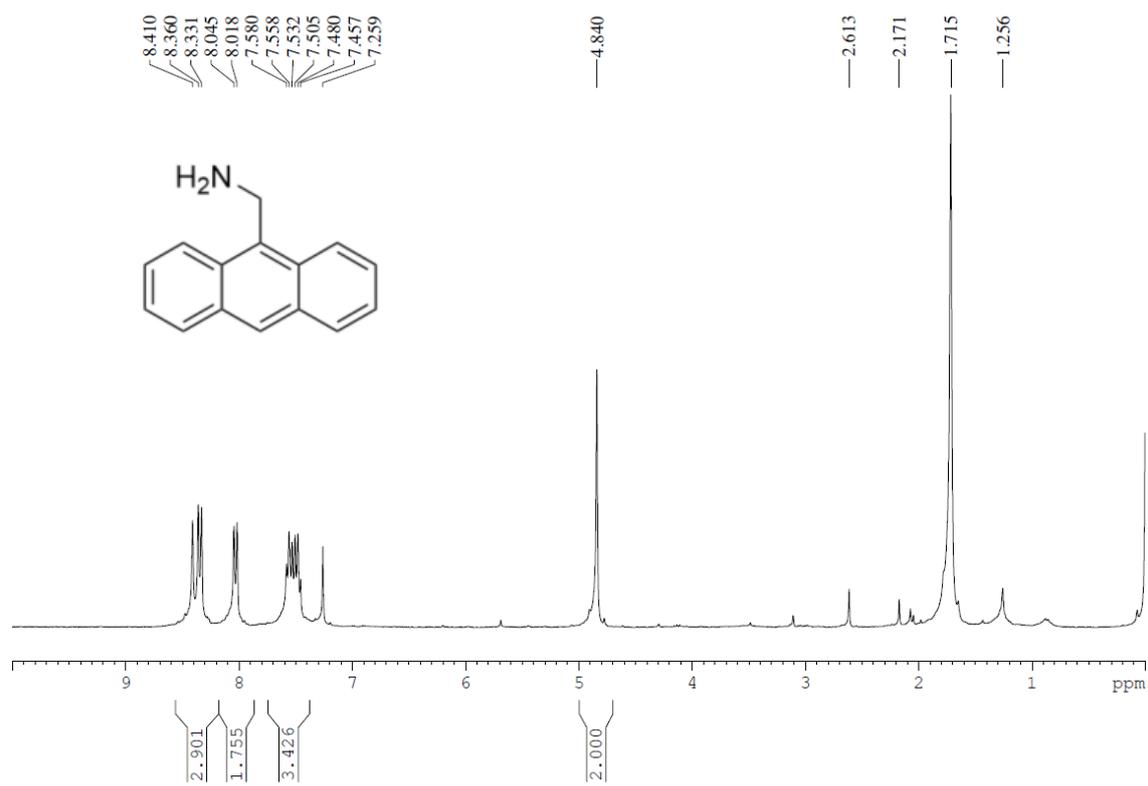


FT-IR (KBr) spectrum of R4a

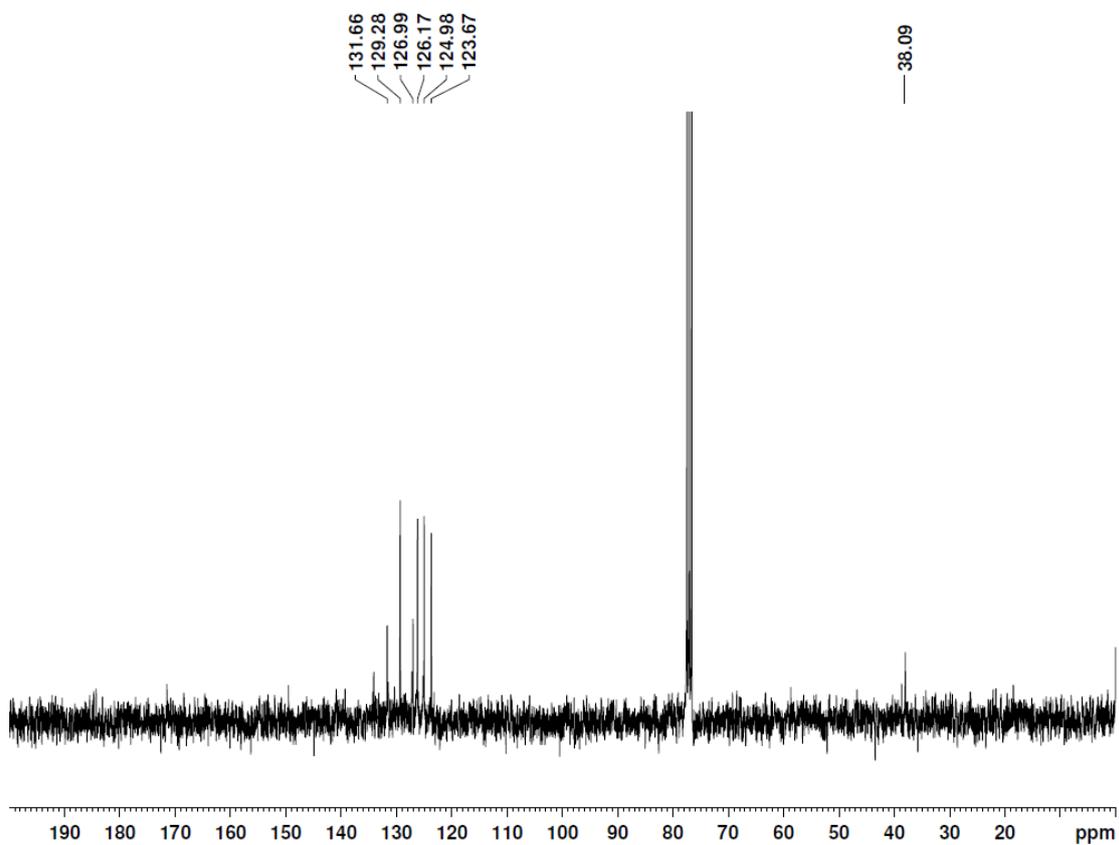


HRMS-ESI(+) spectrum of R4a

7. Colección de Espectros.

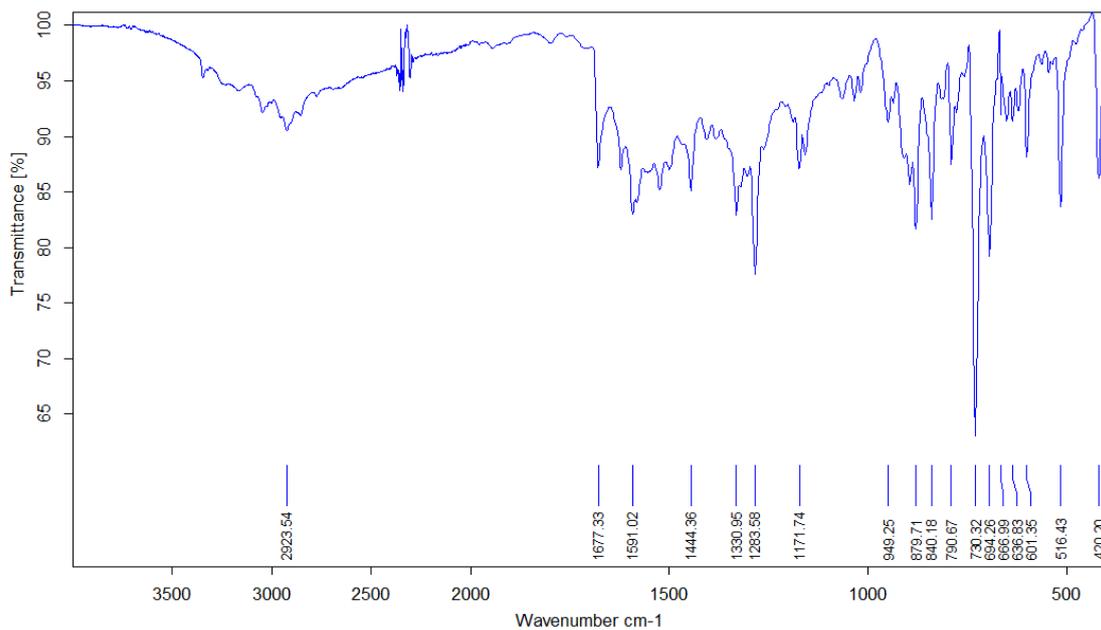


^1H -RMN (CDCl_3) spectrum of **2.4**

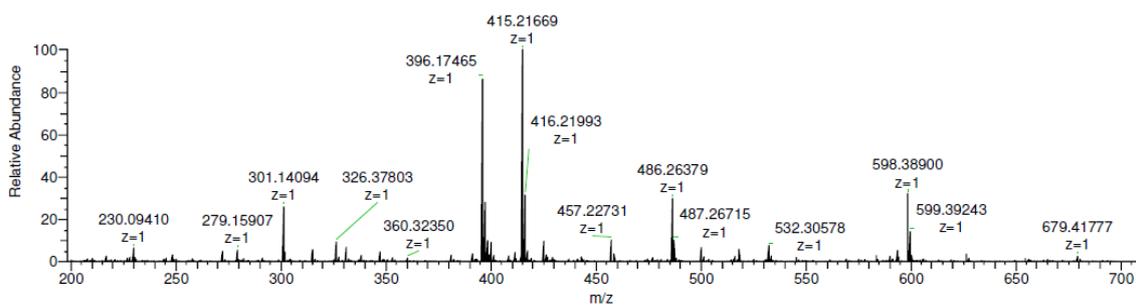


^{13}C -RMN (DMSO-d_6) spectrum of **2.4**

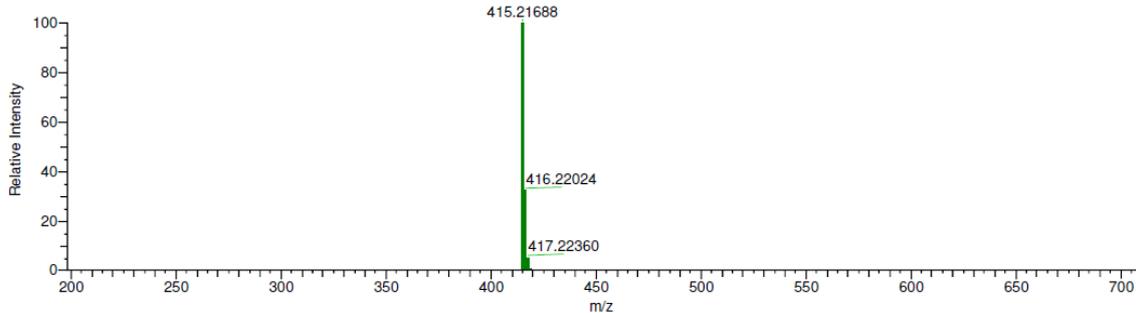
7. Colección de Espectros.



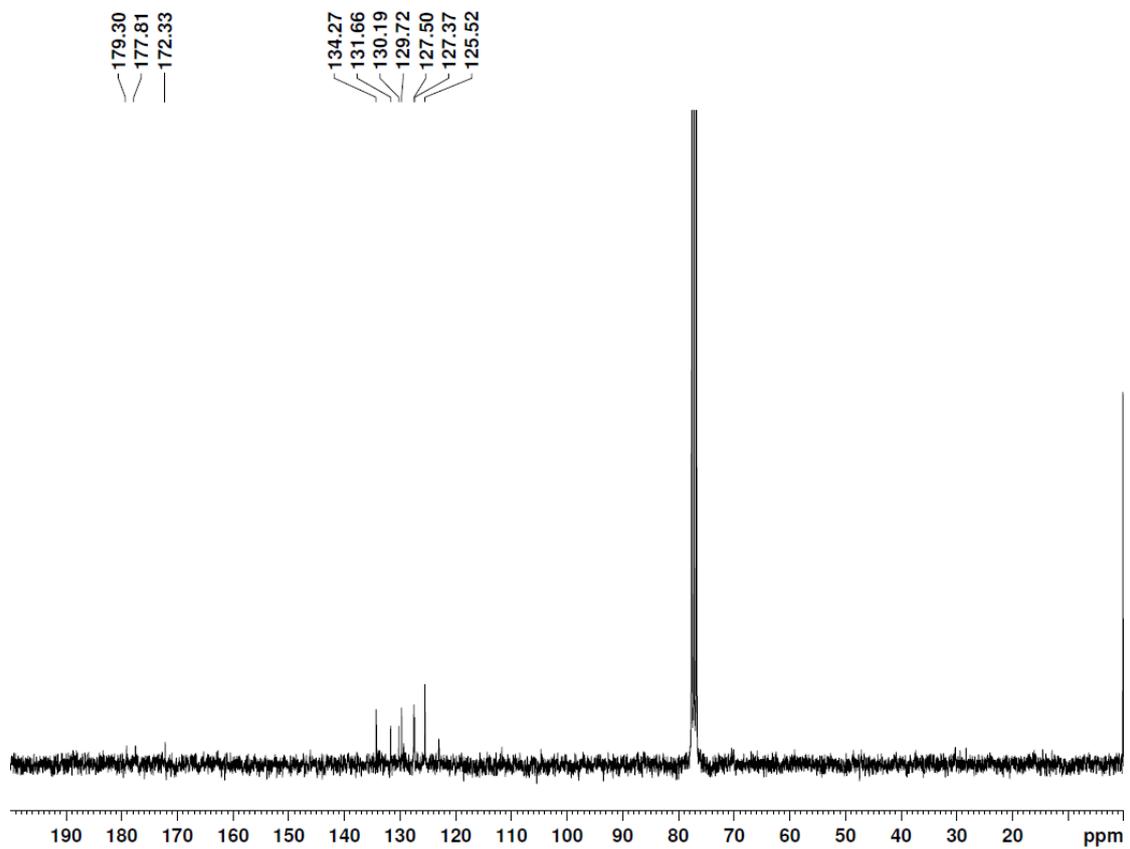
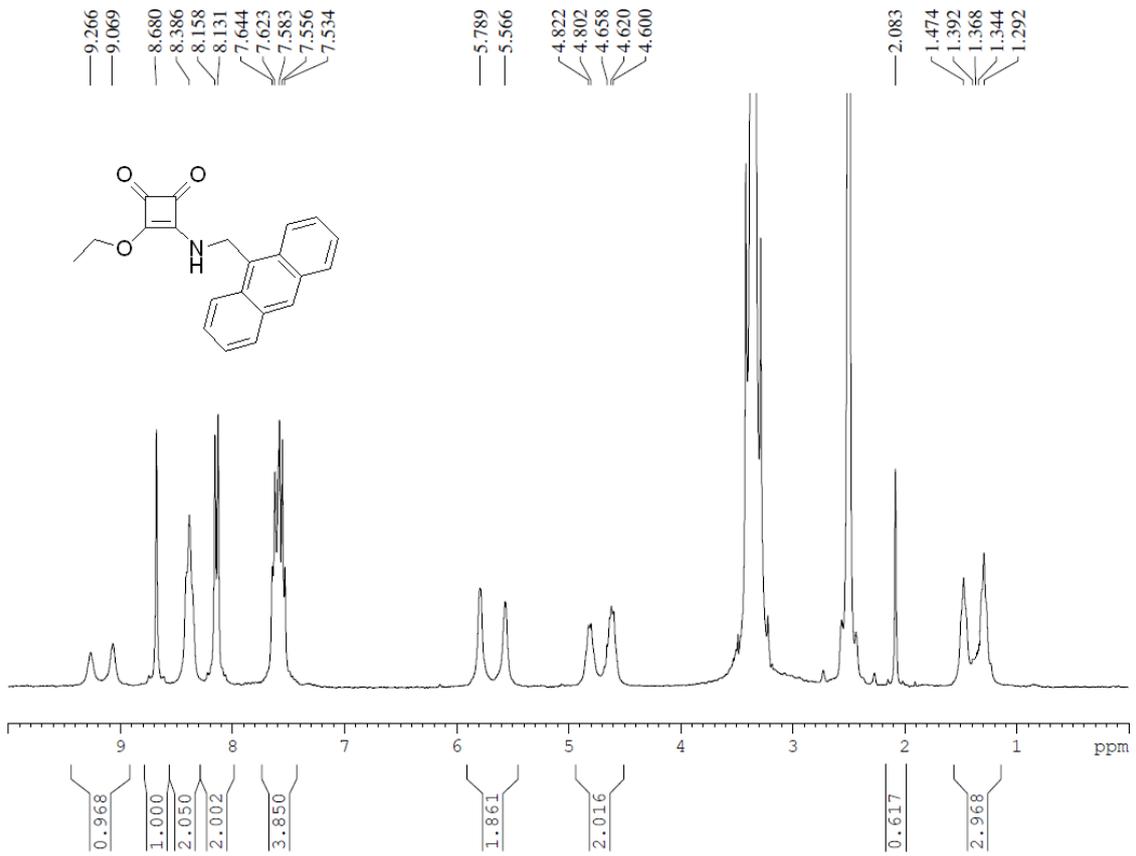
FT-IR (ATR) spectrum of 2.4



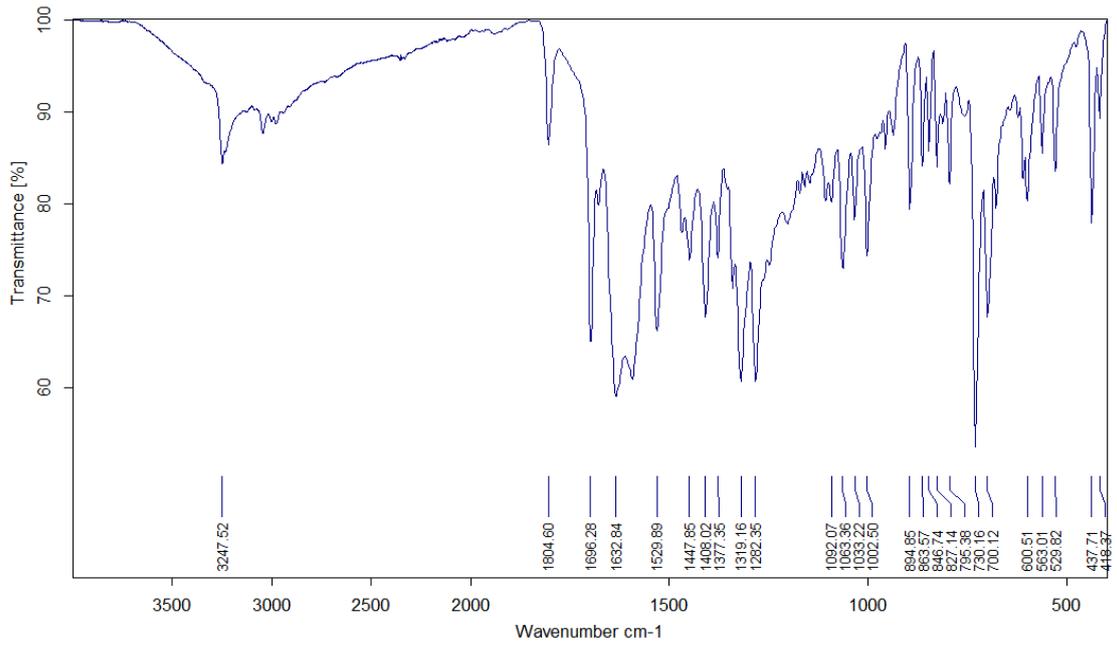
HRMS-ESI(+) spectrum of 2.4



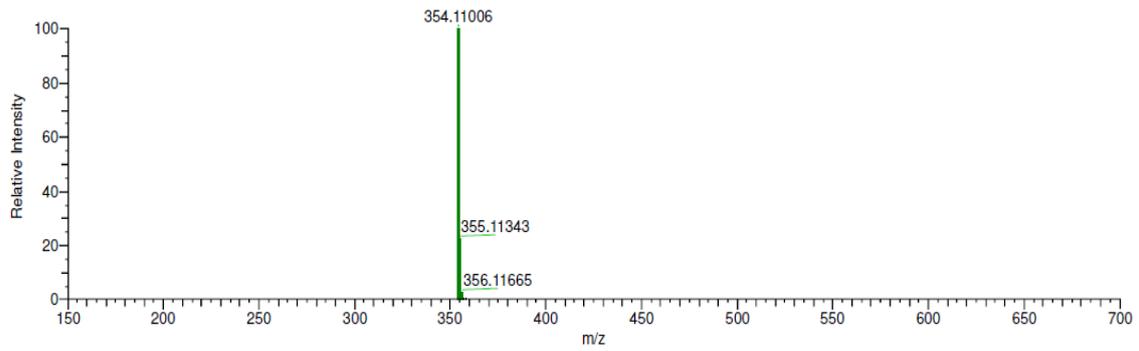
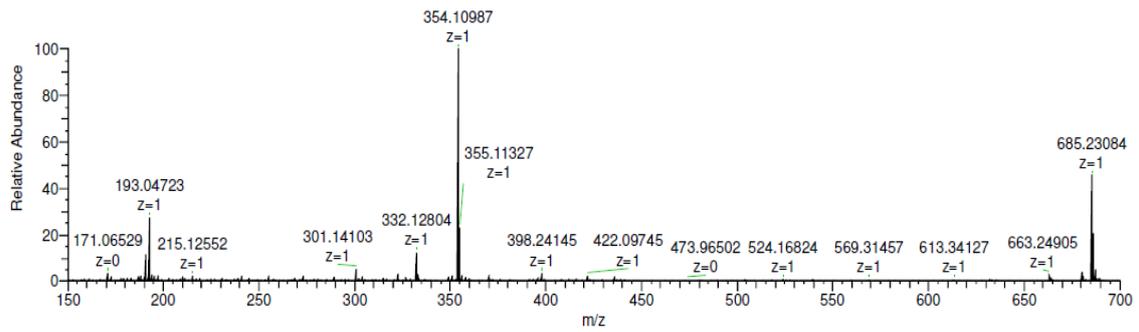
7. Colección de Espectros.



7. Colección de Espectros.

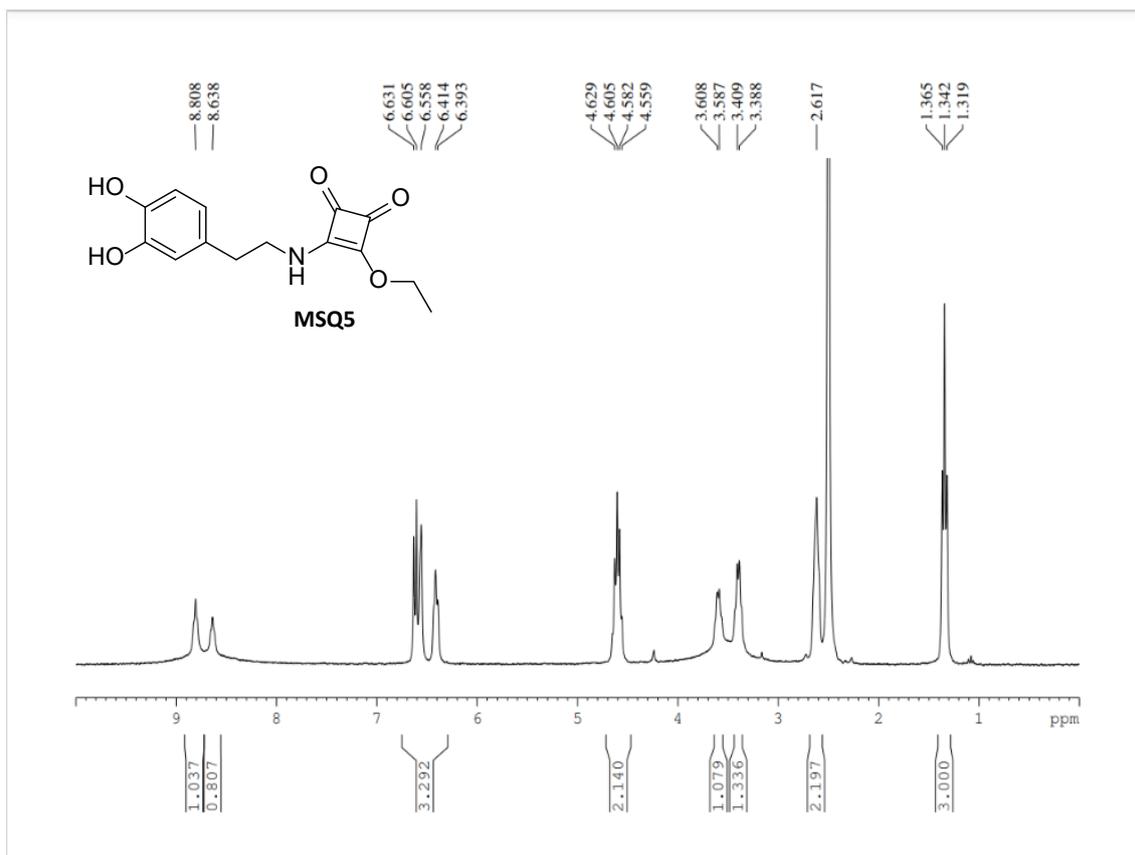


FT-IR (ATR) spectrum of SQA

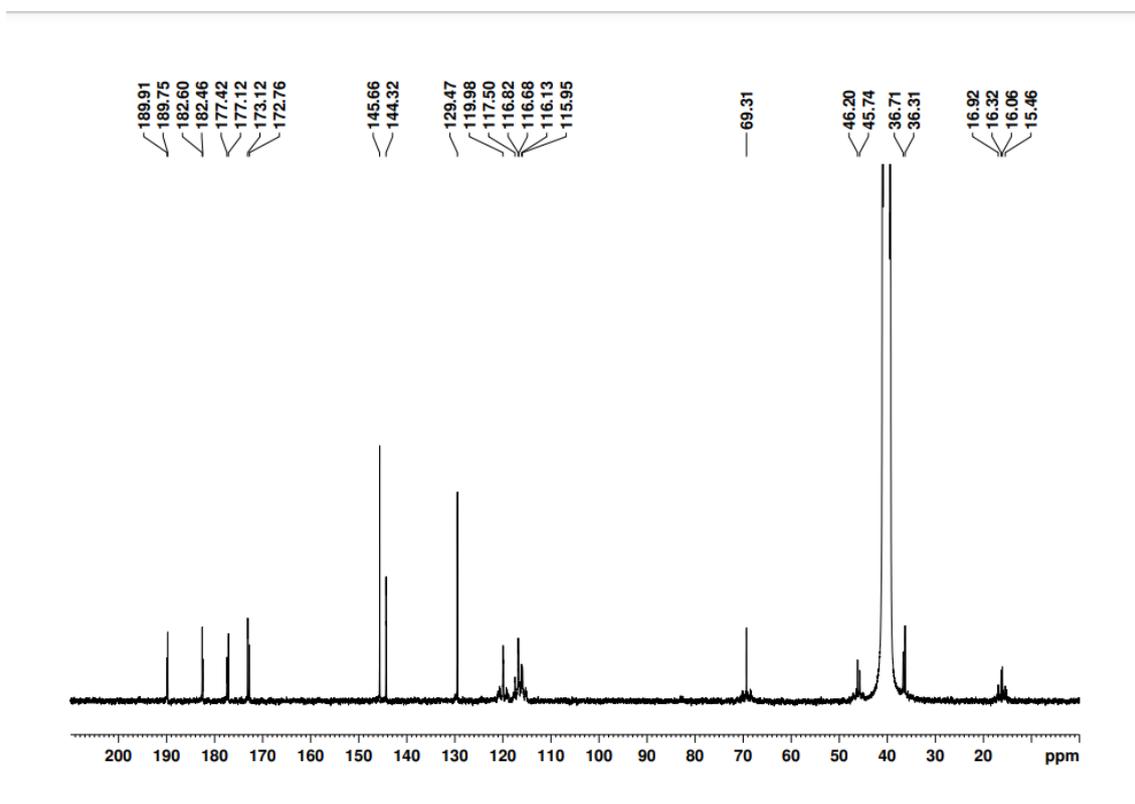


HRMS-ESI(+) spectrum of SQA

7. Colección de Espectros.

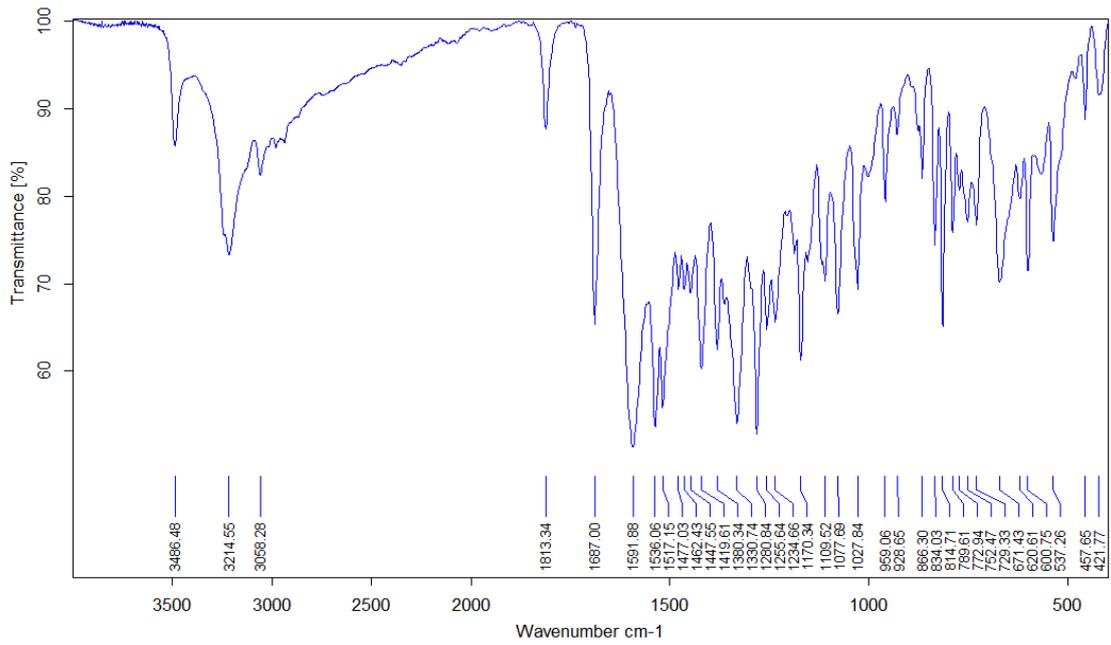


$^1\text{H-RMN (DMSO-d}_6\text{) spectrum of MSQ5}$

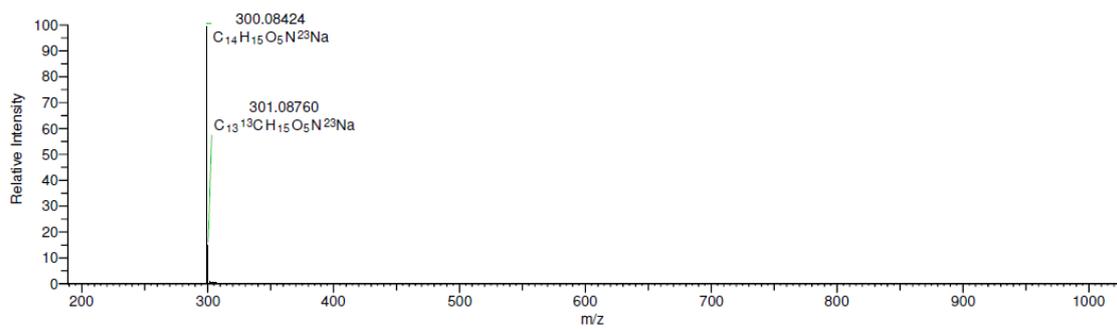
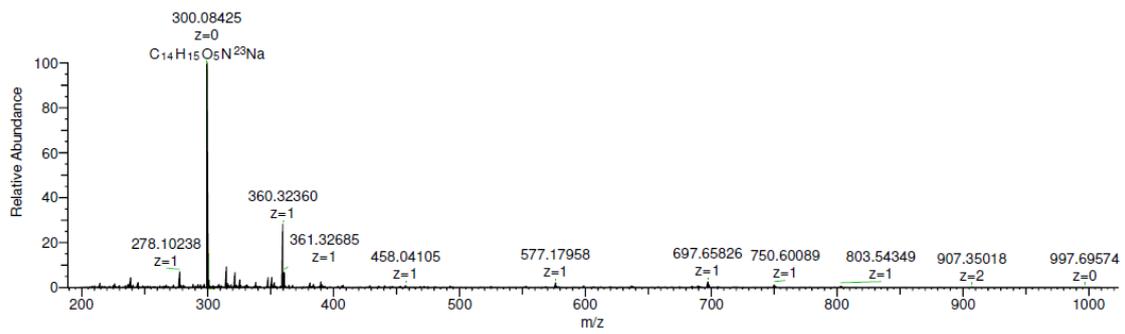


$^{13}\text{C-RMN (DMSO-d}_6\text{) spectrum of MSQ5}$

7. Colección de Espectros.

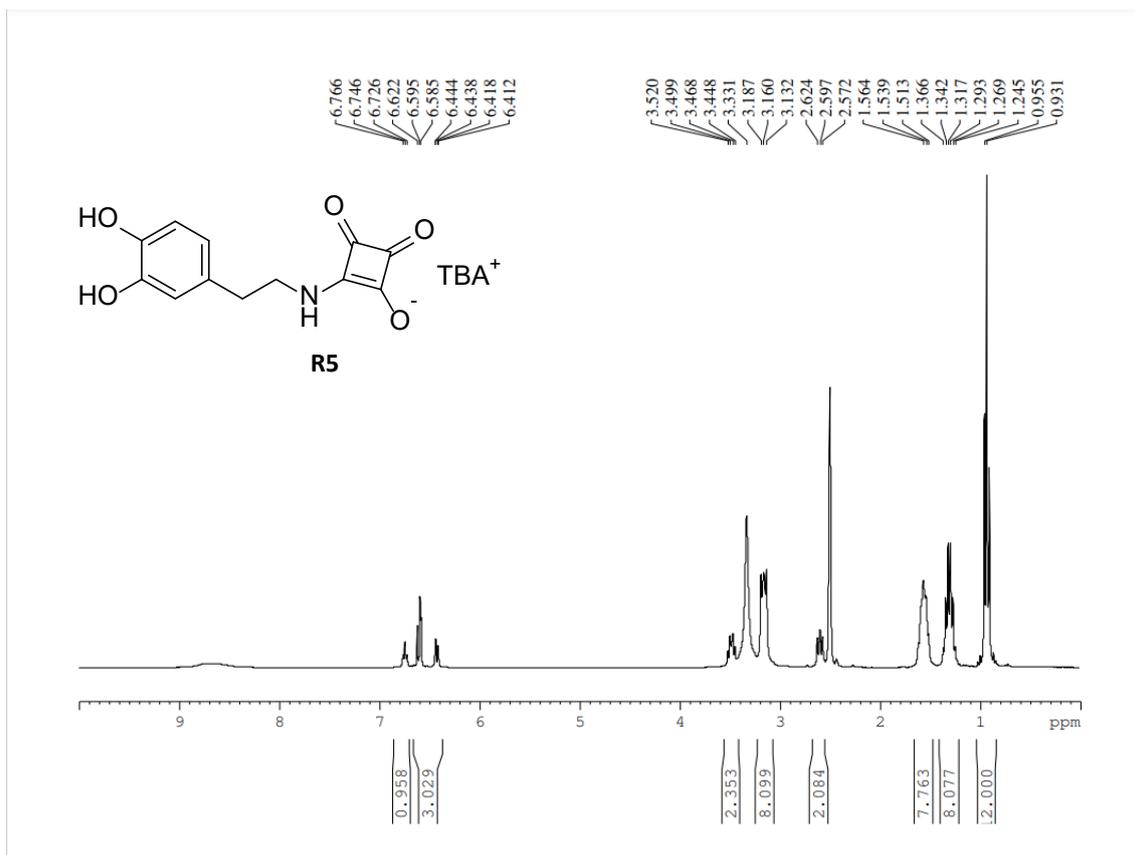


FT-IR (ATR) spectrum of MSQ5

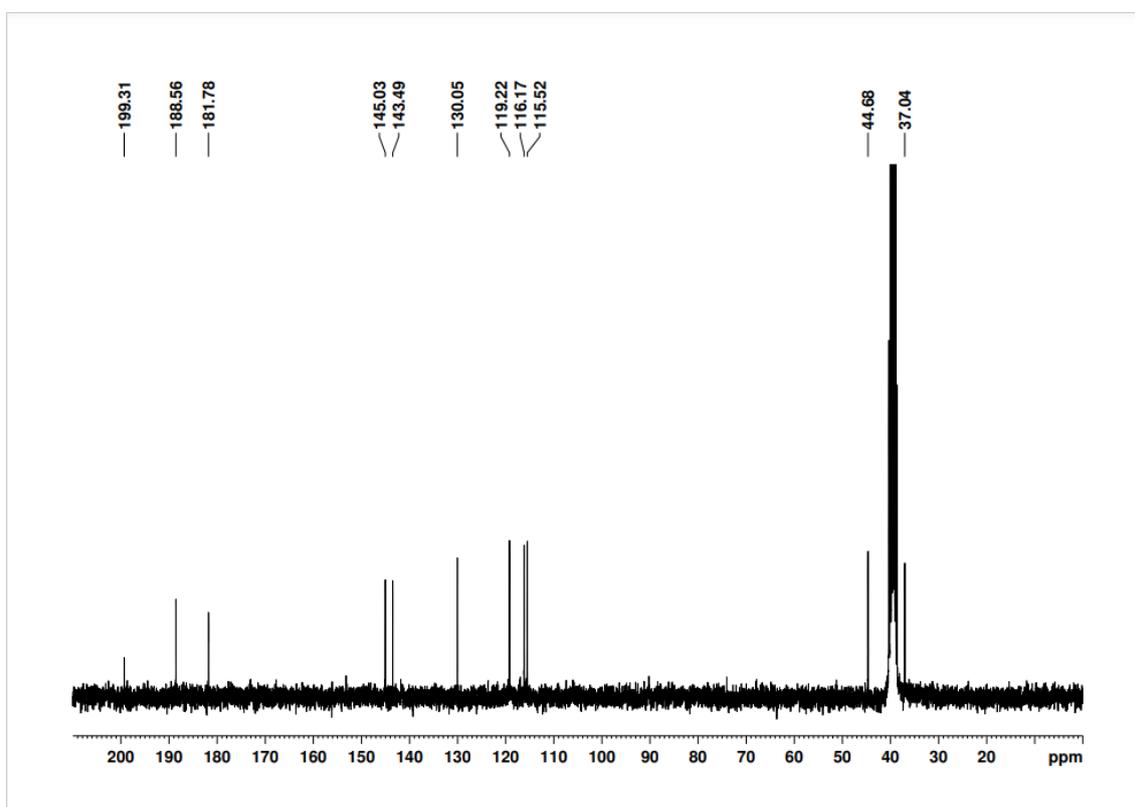


HRMS-ESI(+) spectrum of MSQ5

7. Colección de Espectros.

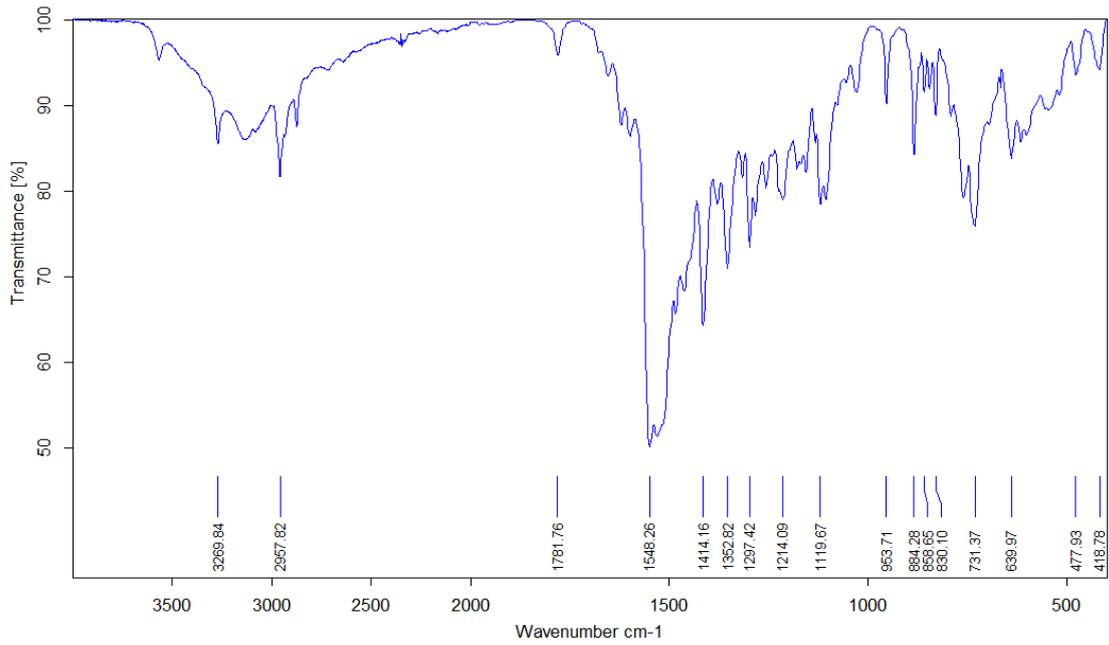


¹H-RMN (DMSO-d₆) spectrum of **R5**

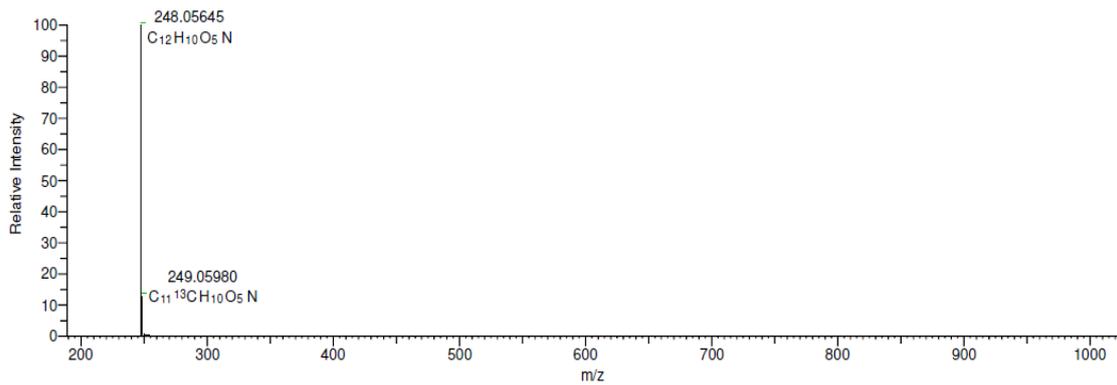
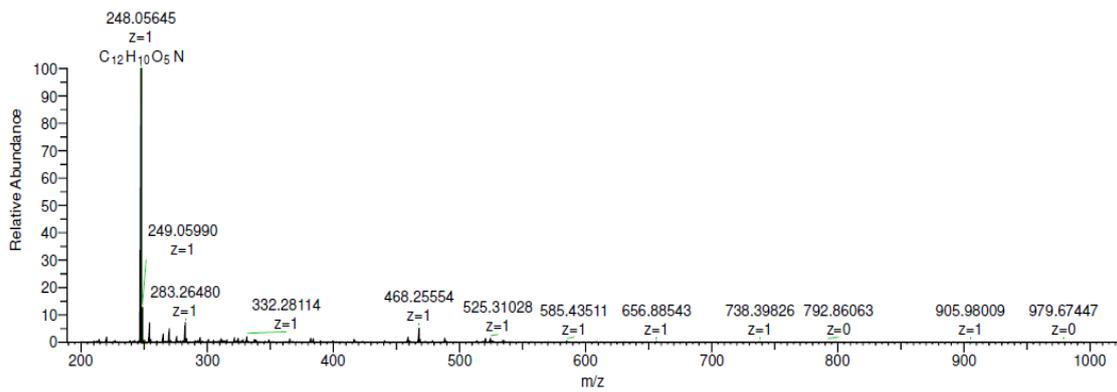


¹³C-RMN (DMSO-d₆) spectrum of **R5**

7. Colección de Espectros.

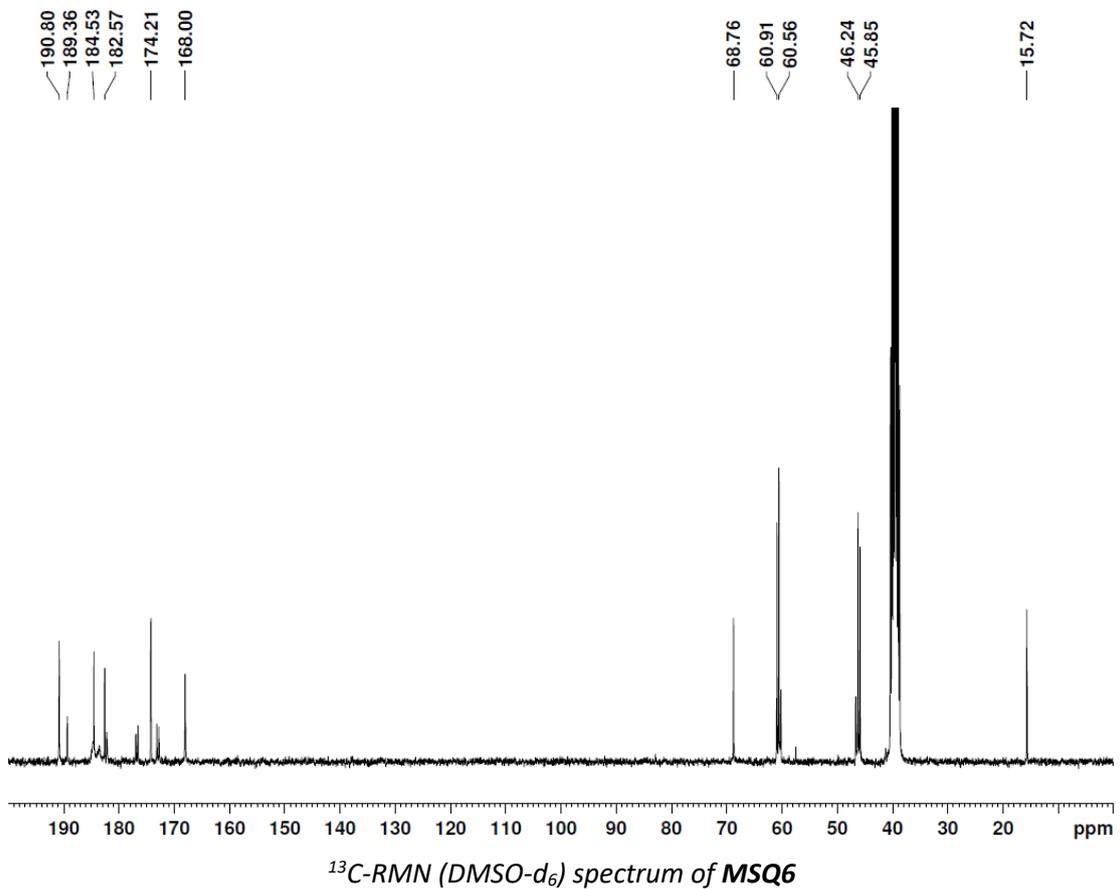
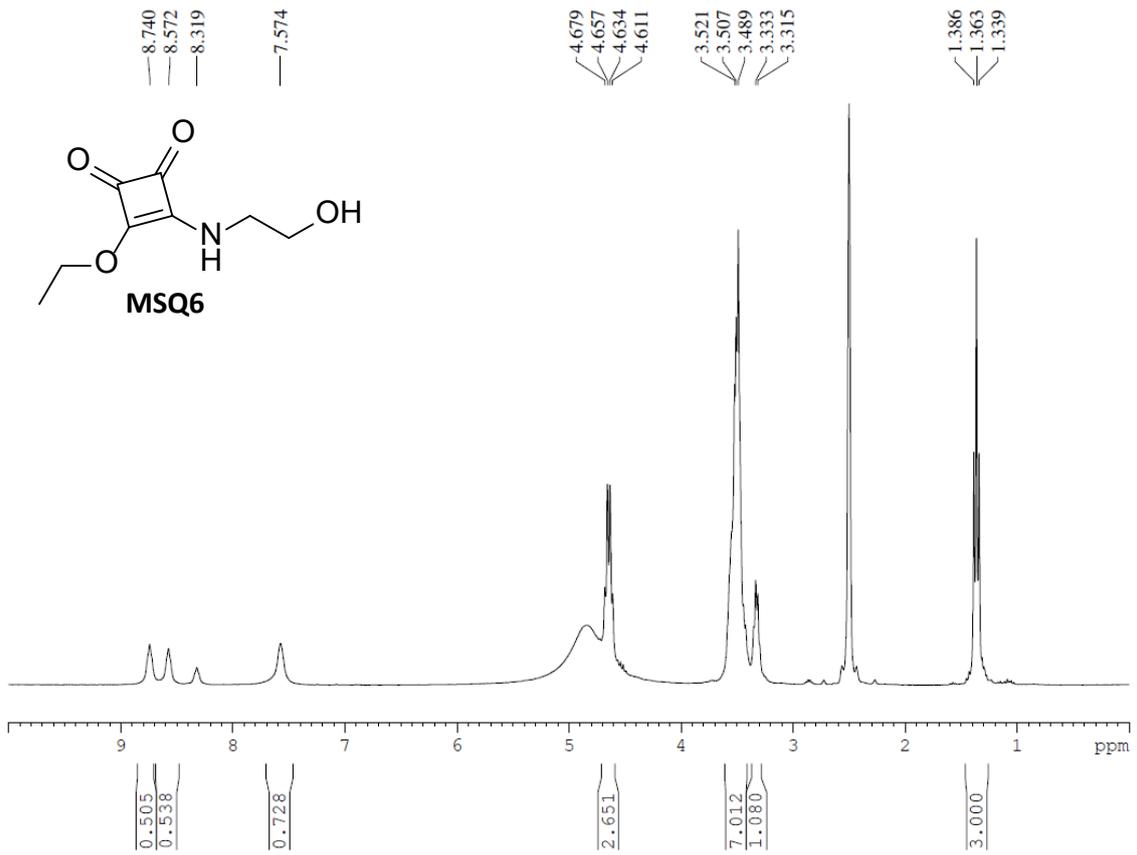


FT-IR (ATR) spectrum of R5

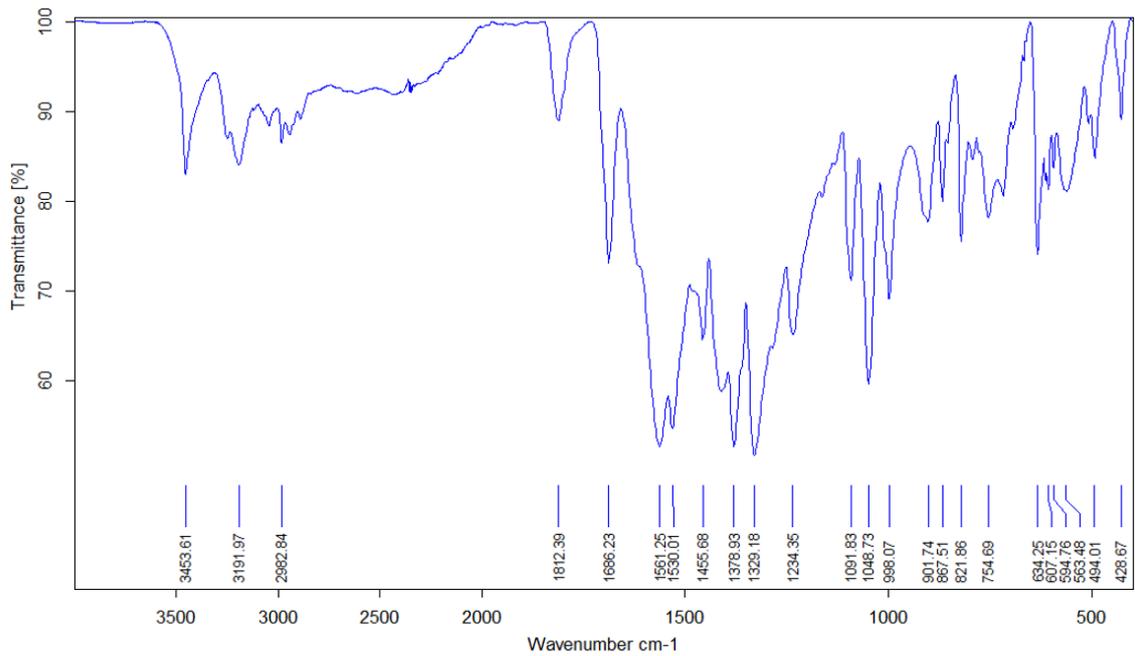


HRMS-ESI(-) spectrum of R5

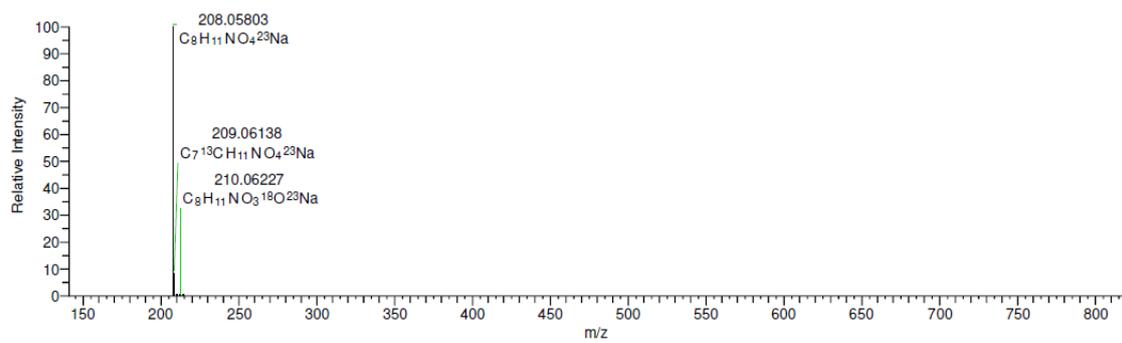
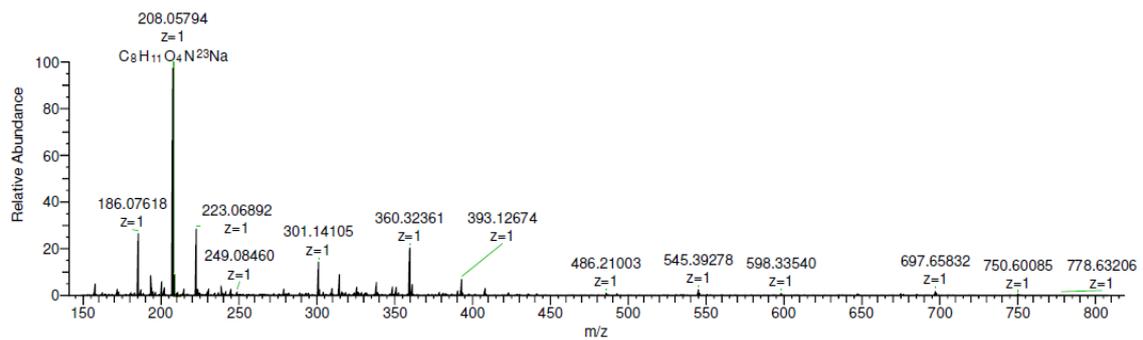
7. Colección de Espectros.



7. Colección de Espectros.

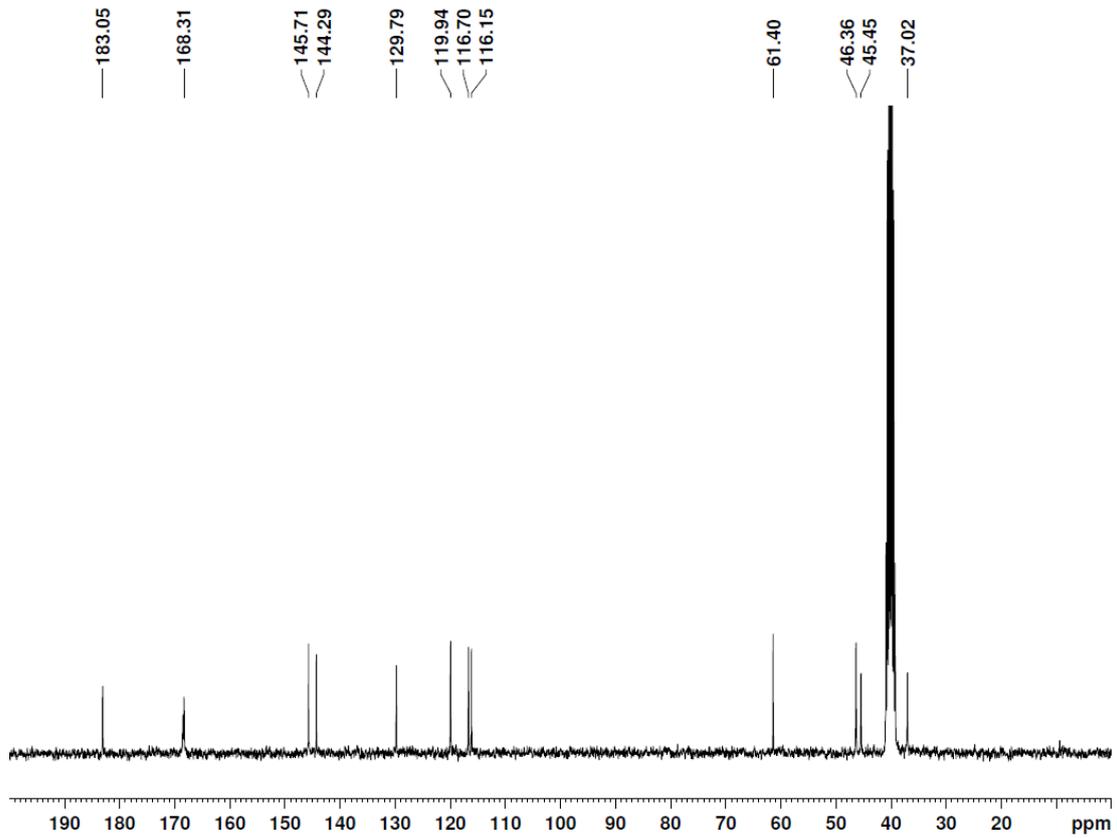
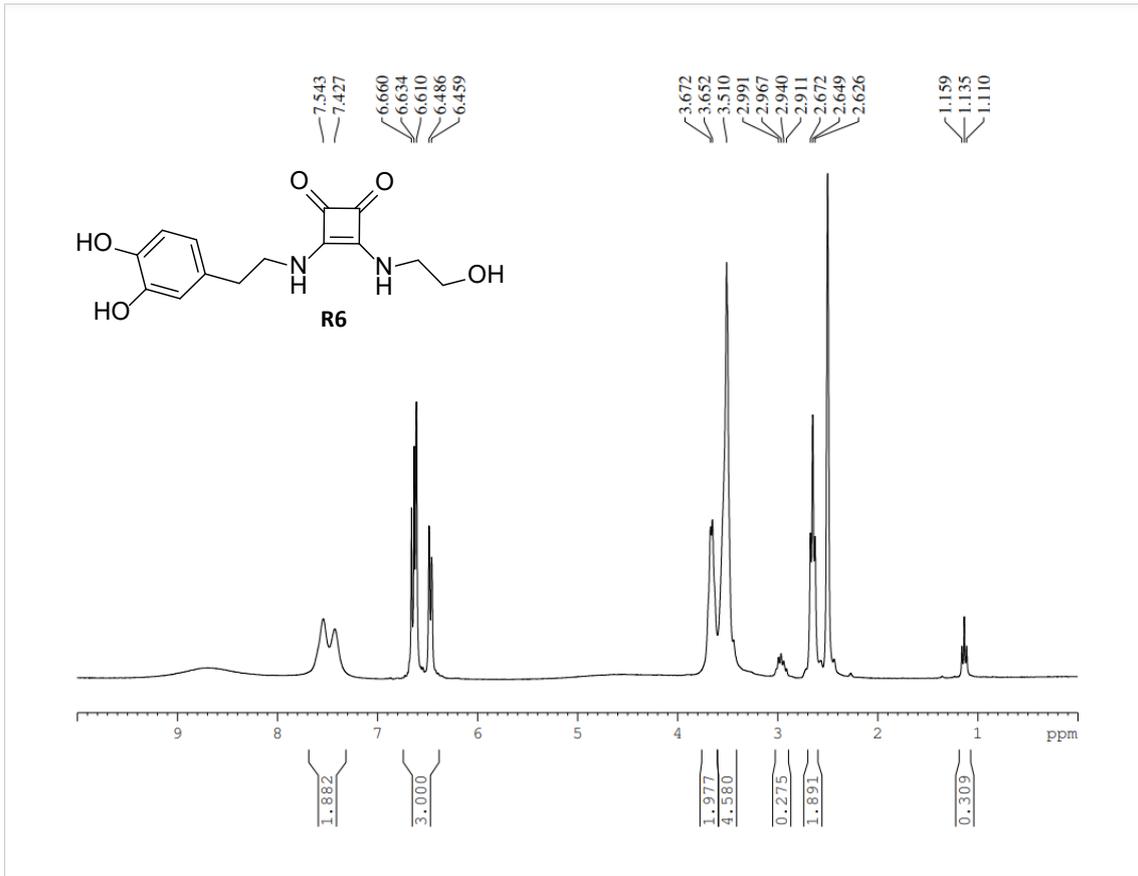


FT-IR (KBr) spectrum of MSQ6

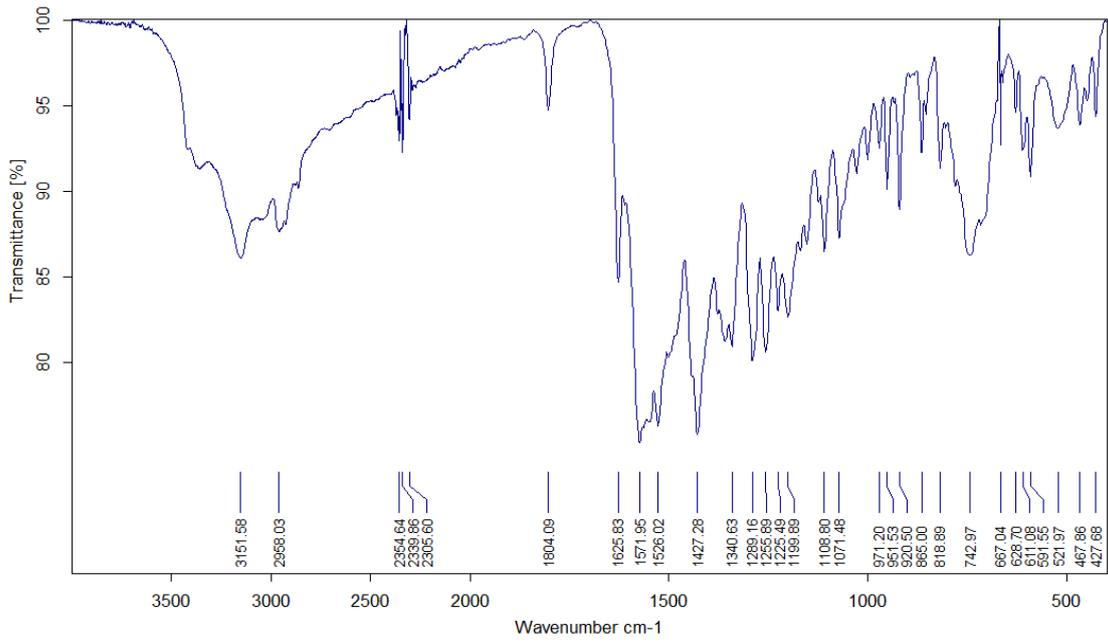


HRMS-ESI(+) spectrum of MSQ6

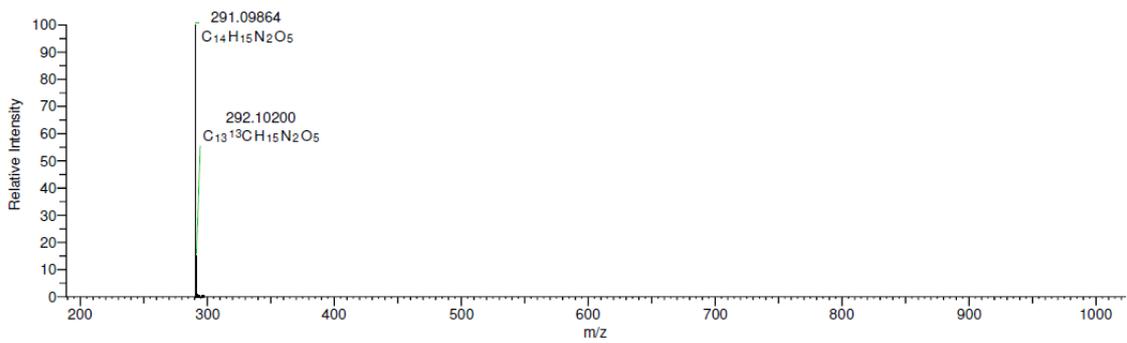
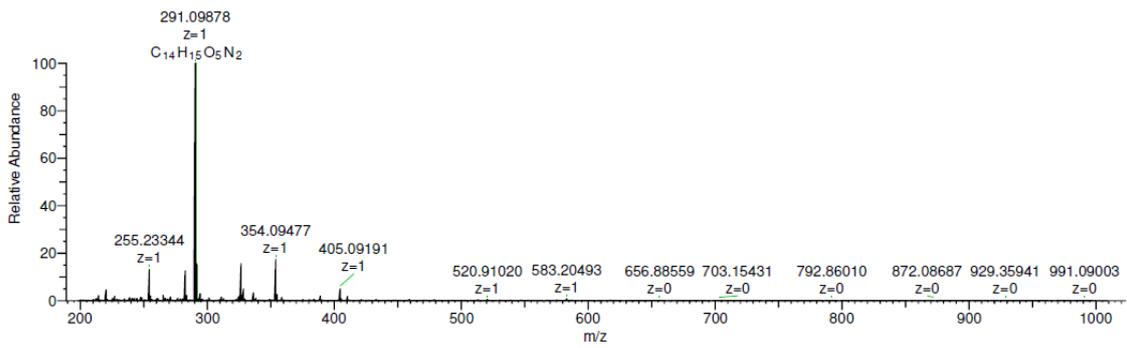
7. Colección de Espectros.



7. Colección de Espectros.

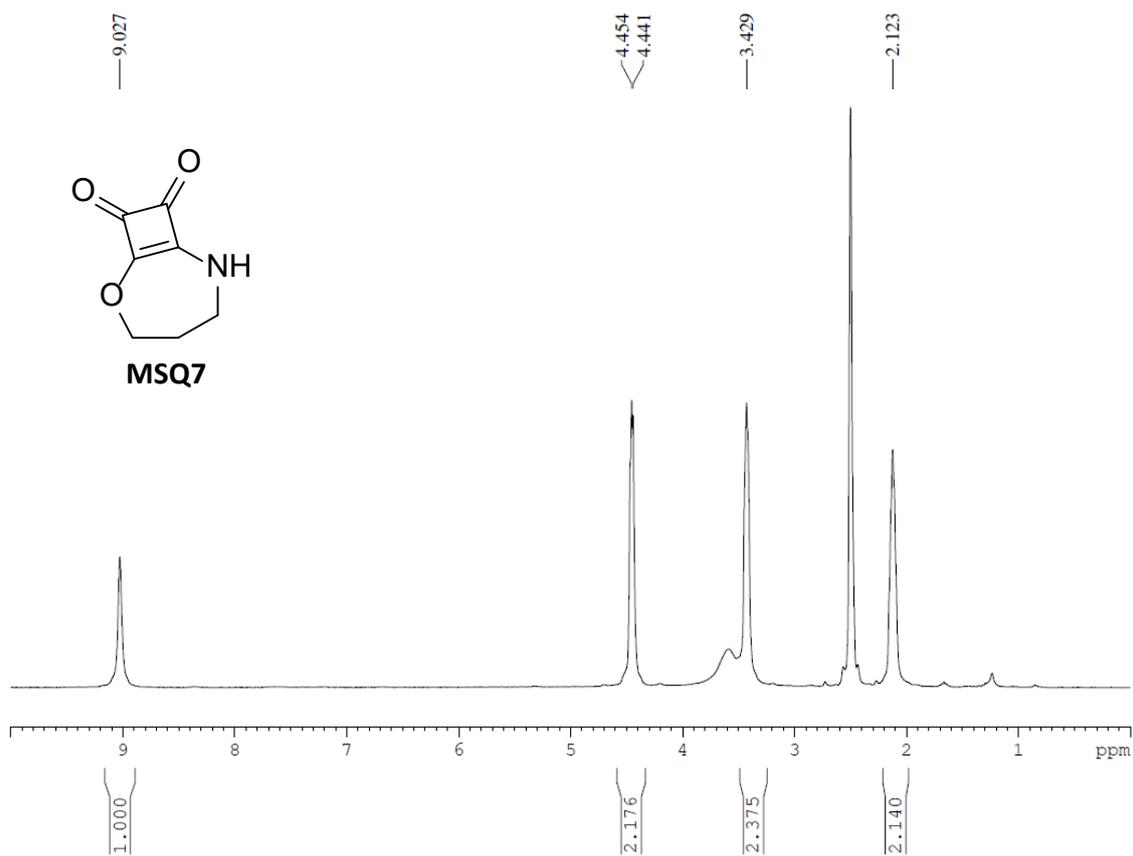


FT-IR (ATR) spectrum of R6

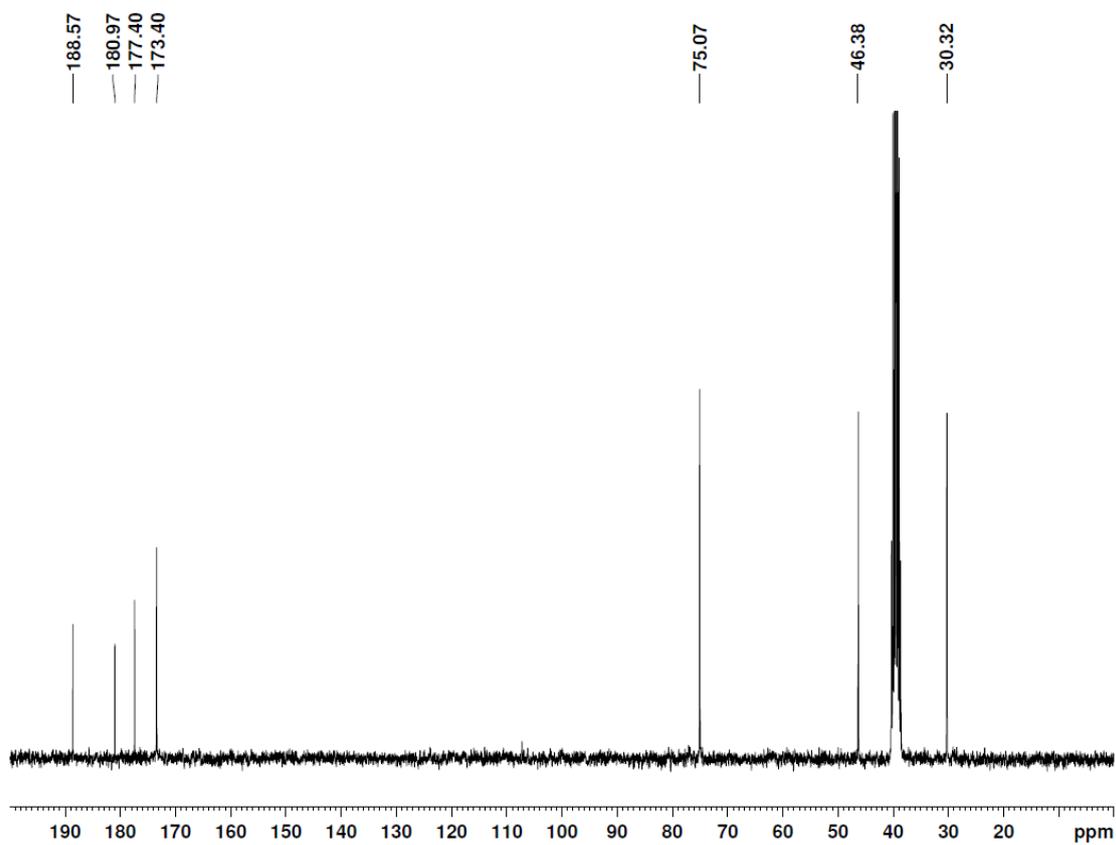


HRMS-ESI(-) spectrum of R6

7. Colección de Espectros.

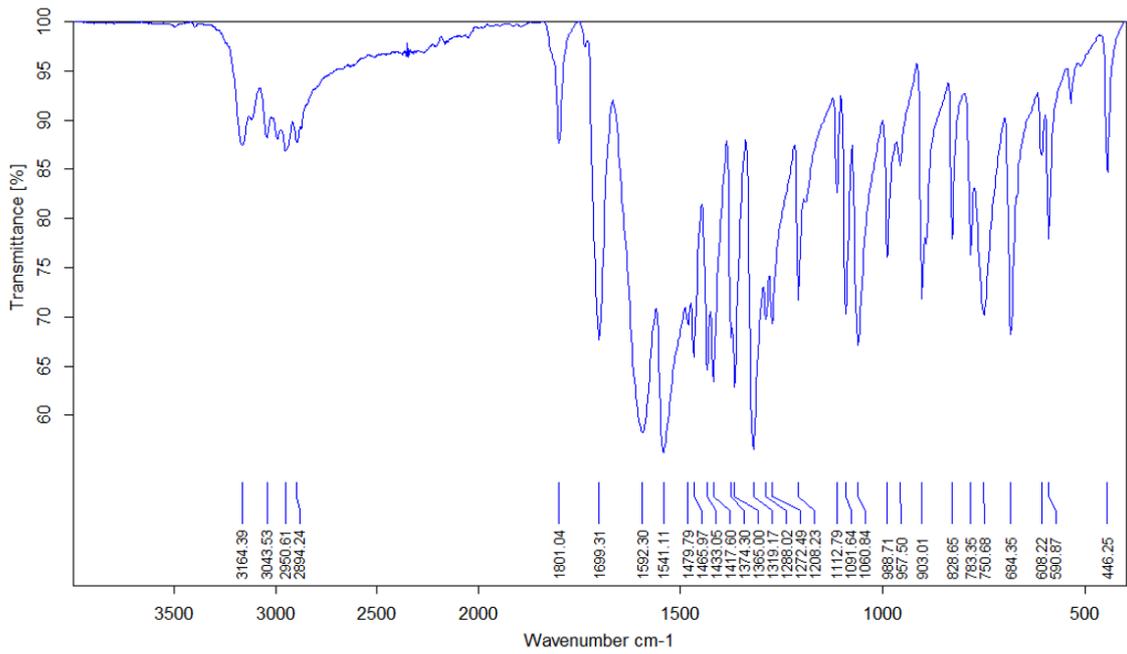


¹H-RMN (DMSO-d₆) spectrum of **MSQ7**

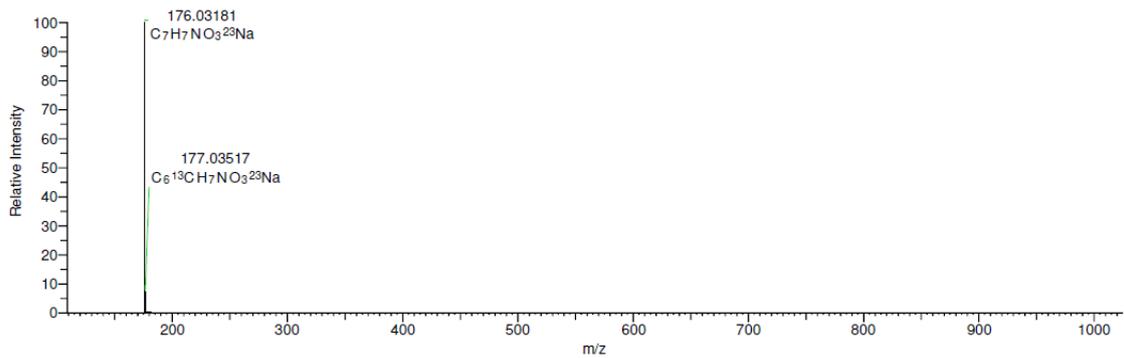
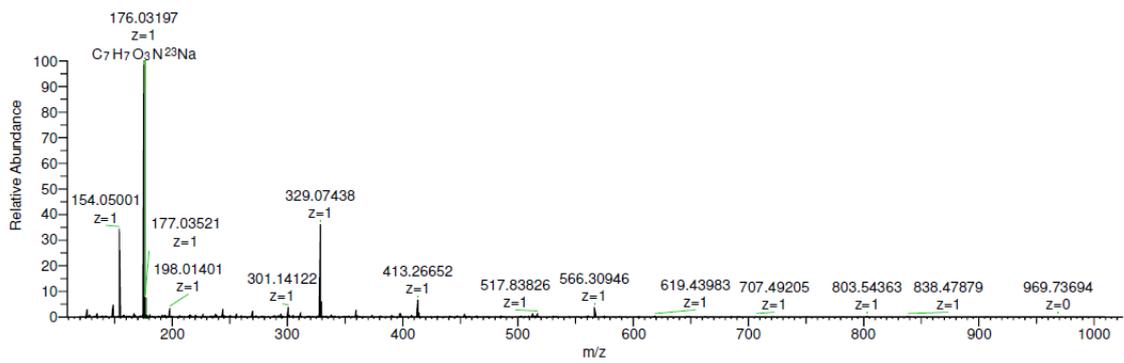


¹³C-RMN (DMSO-d₆) spectrum of **MSQ7**

7. Colección de Espectros.

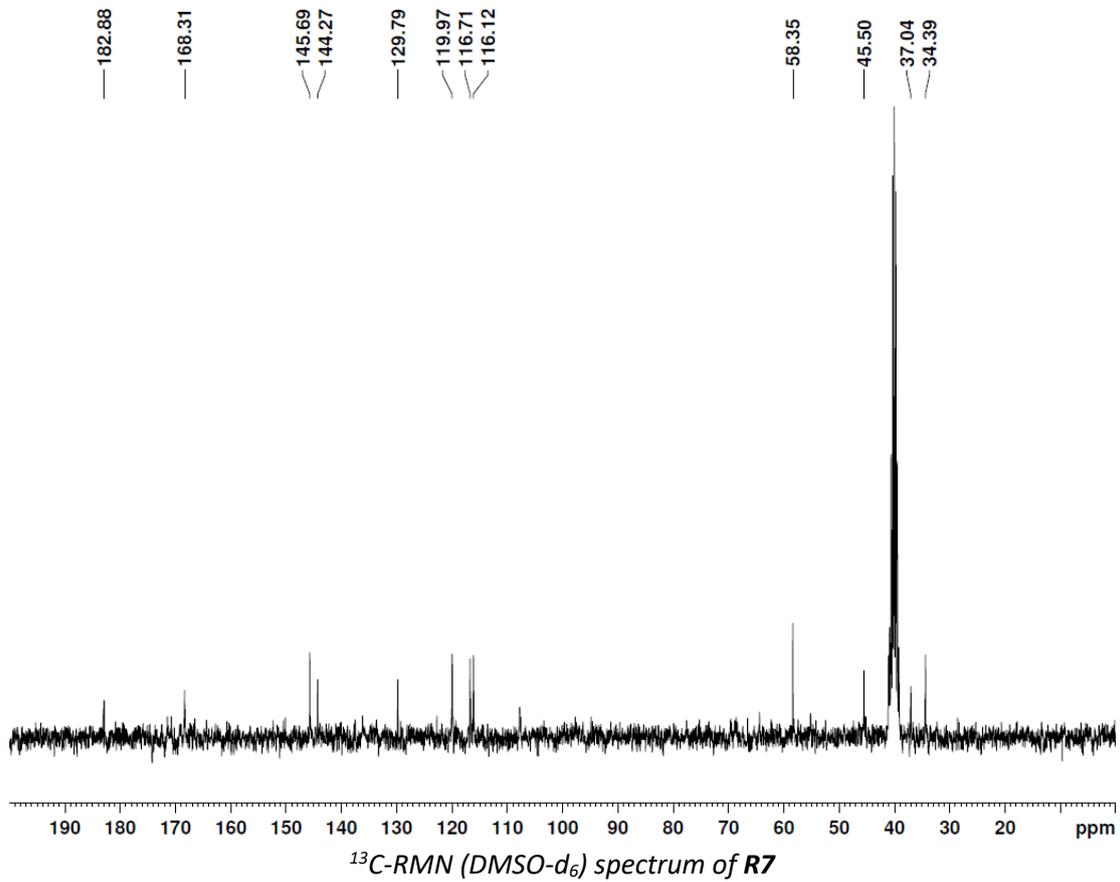
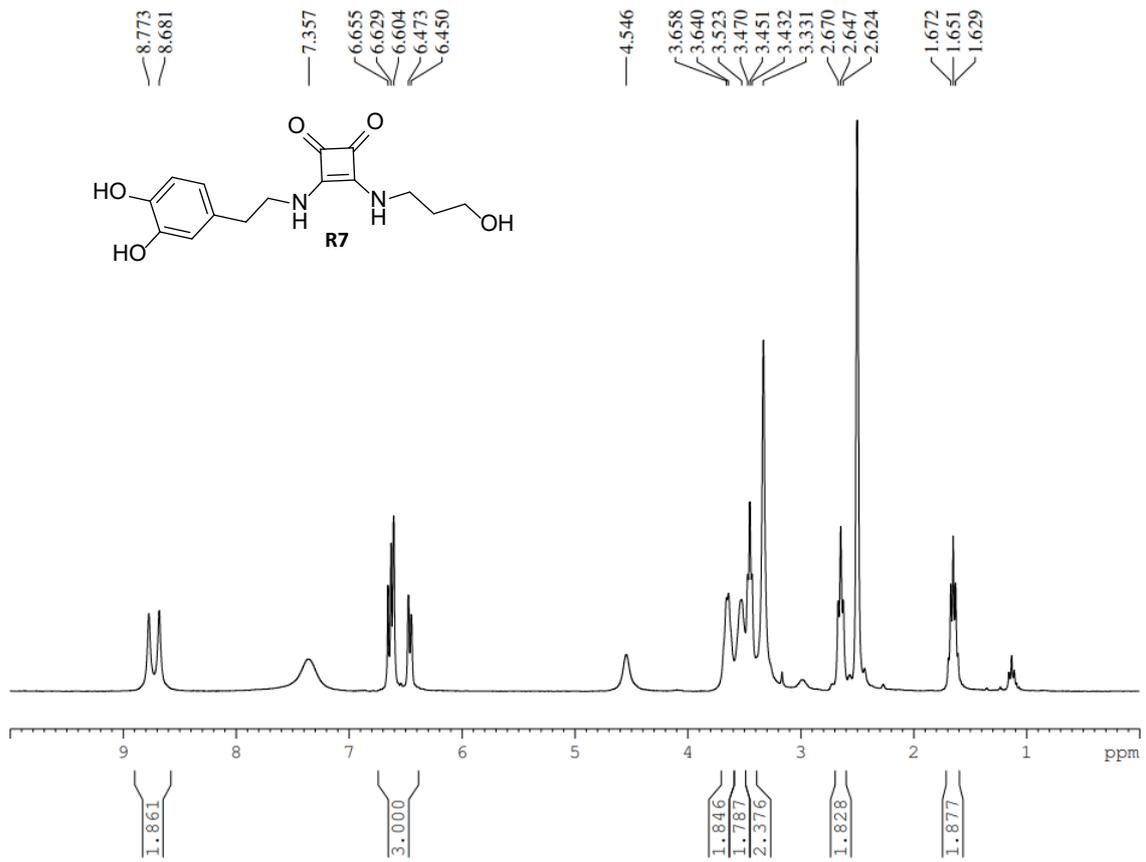


FT-IR (KBr) spectrum of MSQ7

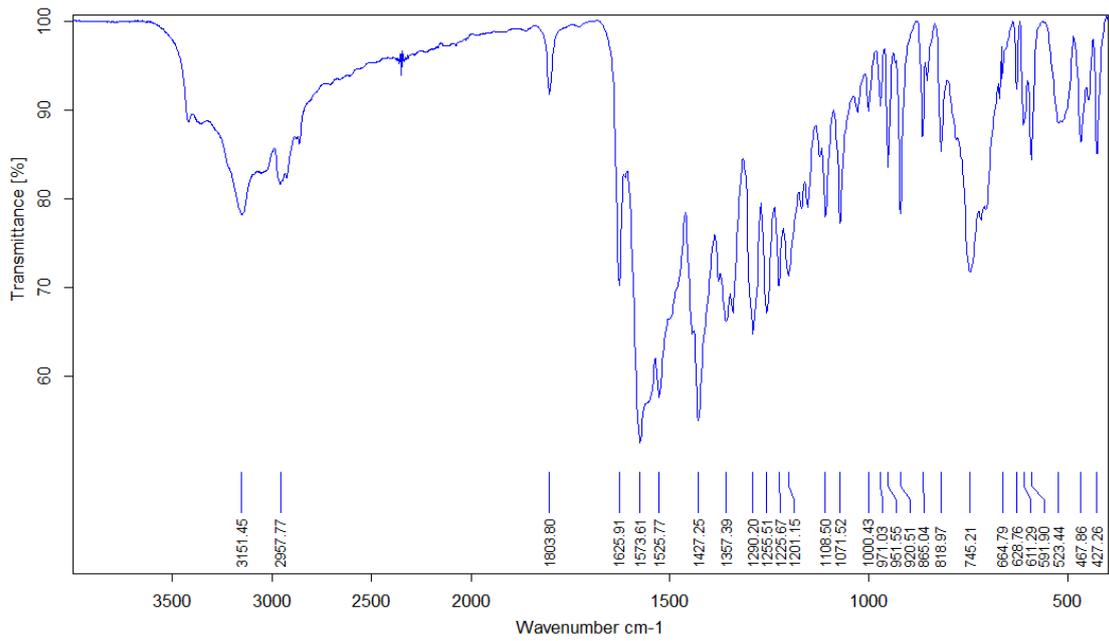


HRMS-ESI(+) spectrum of MSQ7

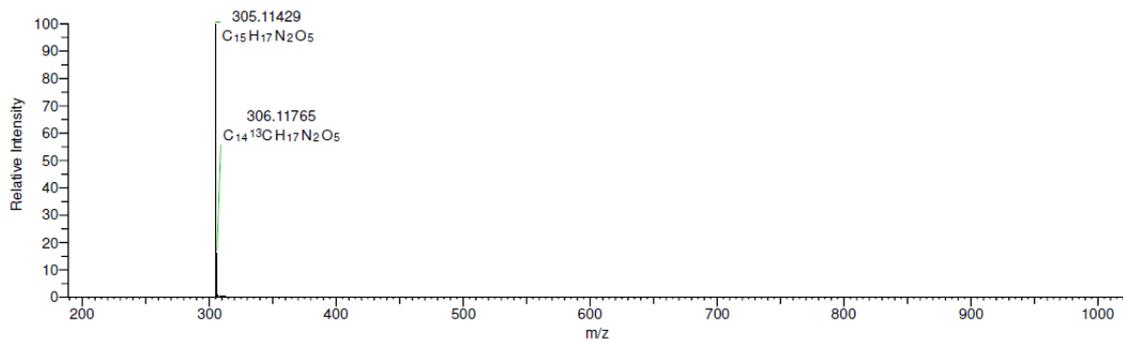
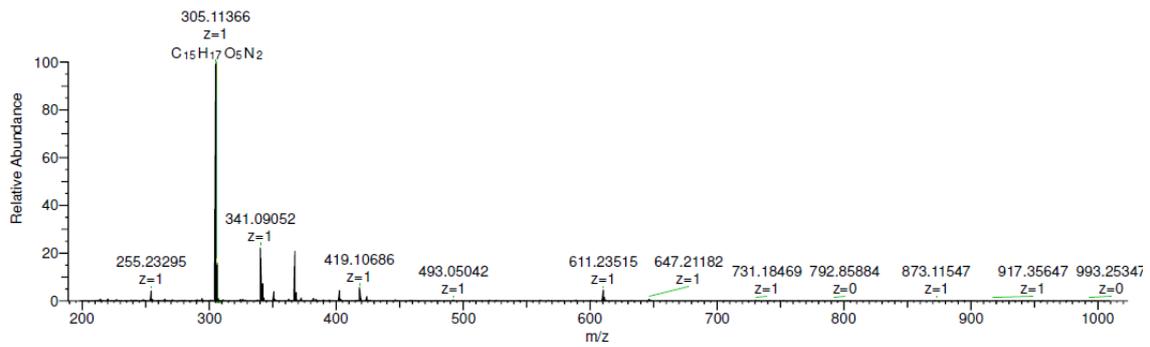
7. Colección de Espectros.



7. Colección de Espectros.

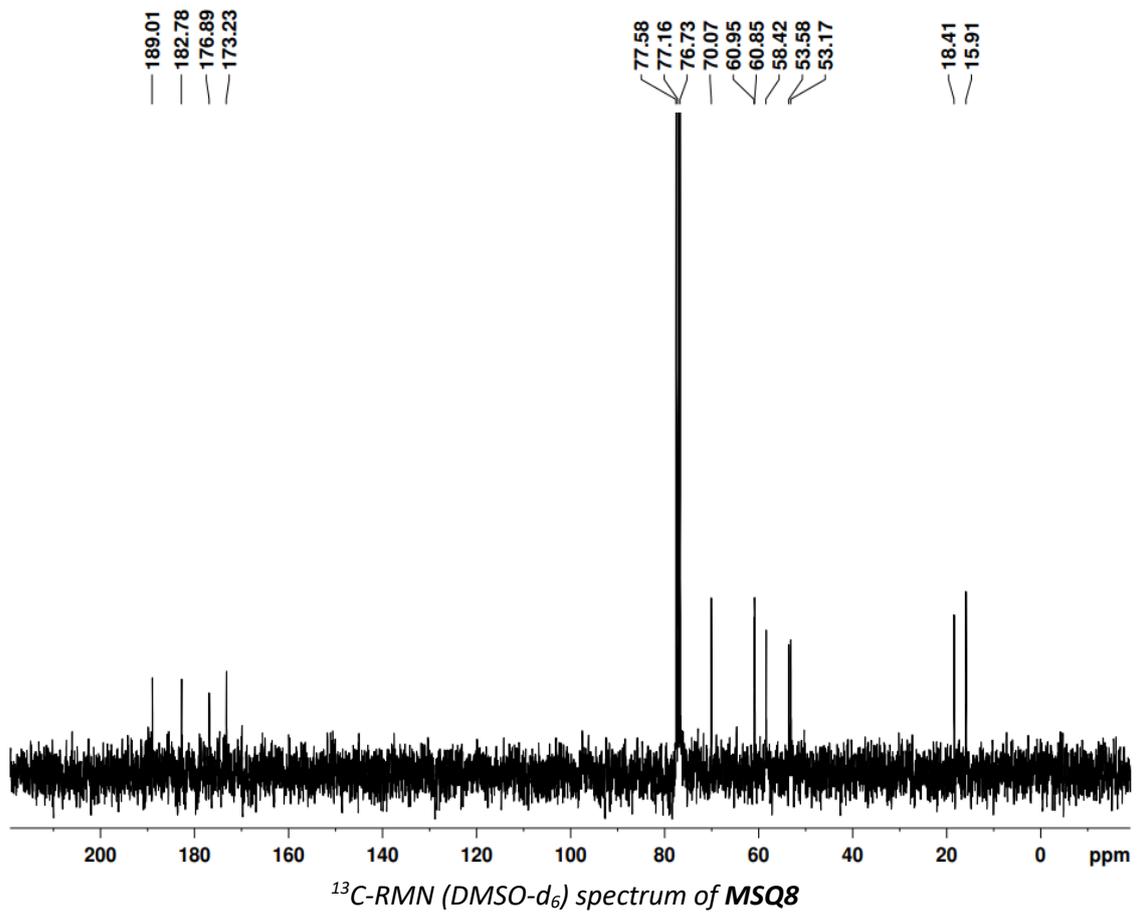
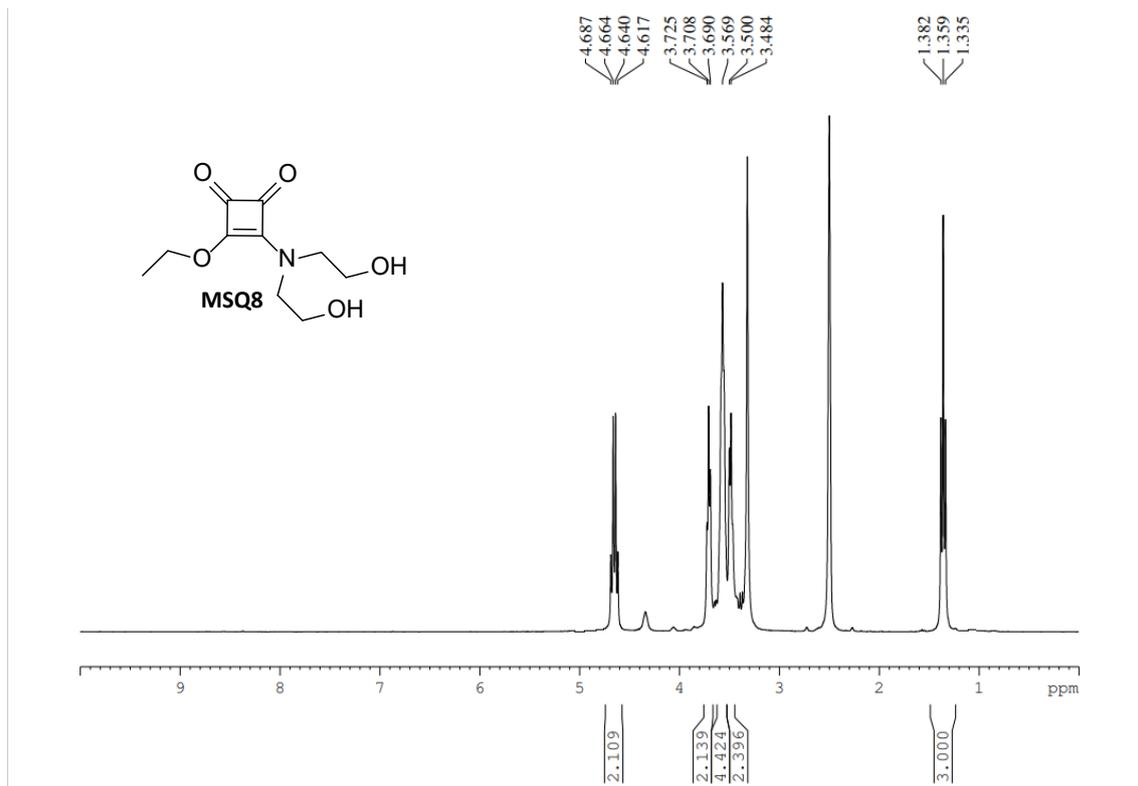


FT-IR (ATR) spectrum of R7

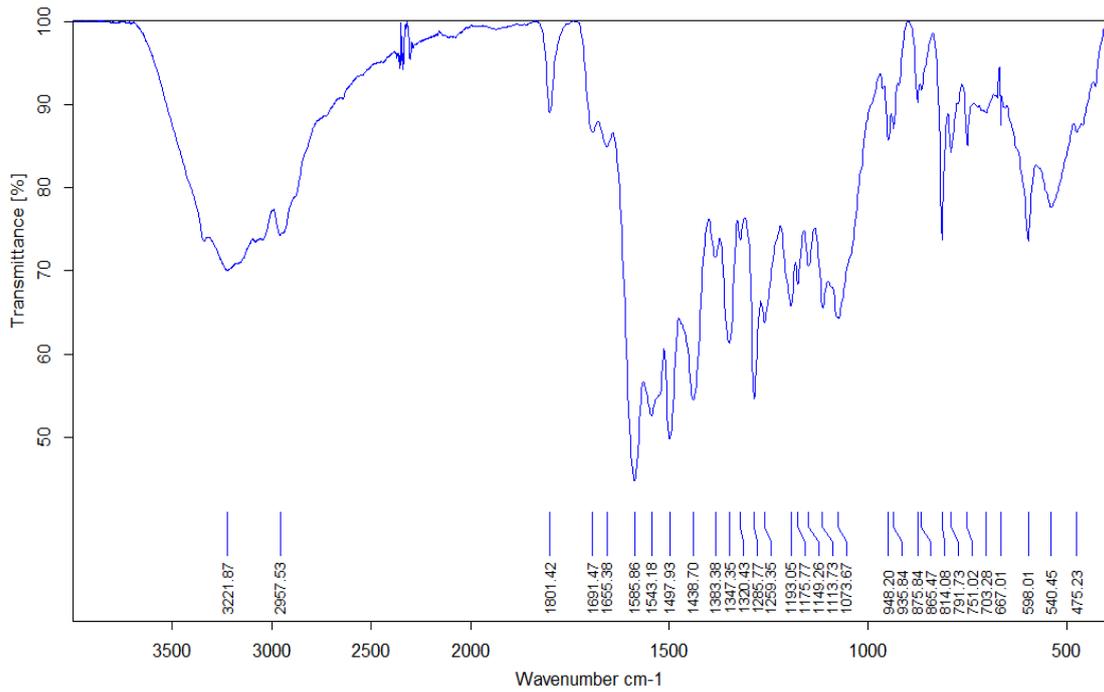


HRMS-ESI(-) spectrum of R7

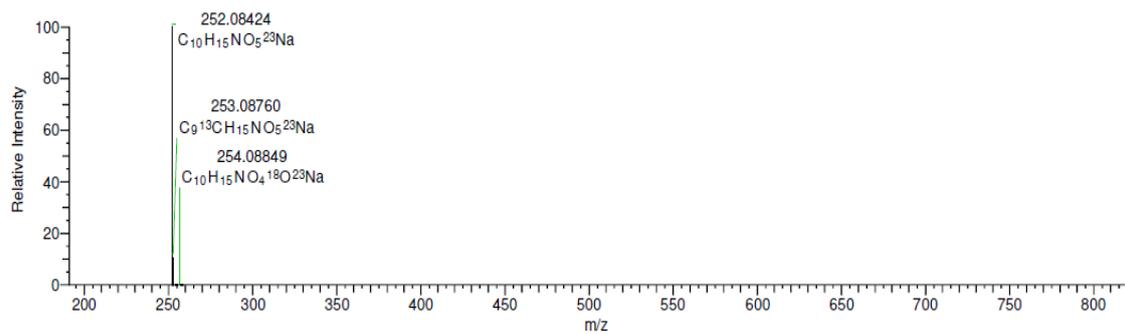
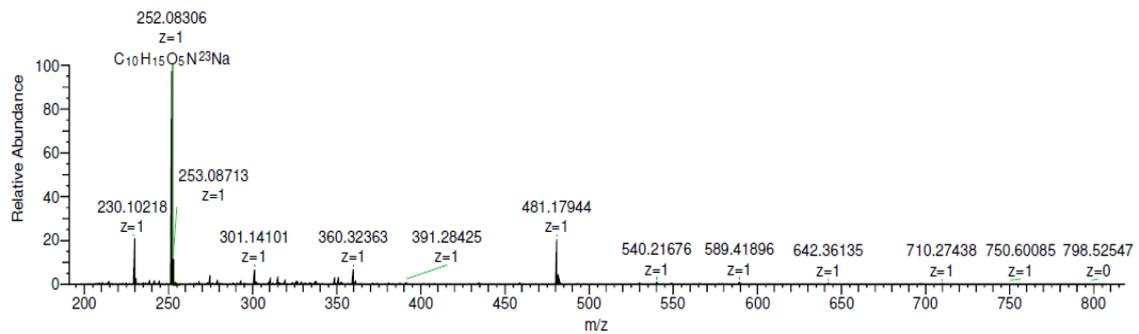
7. Colección de Espectros.



7. Colección de Espectros.

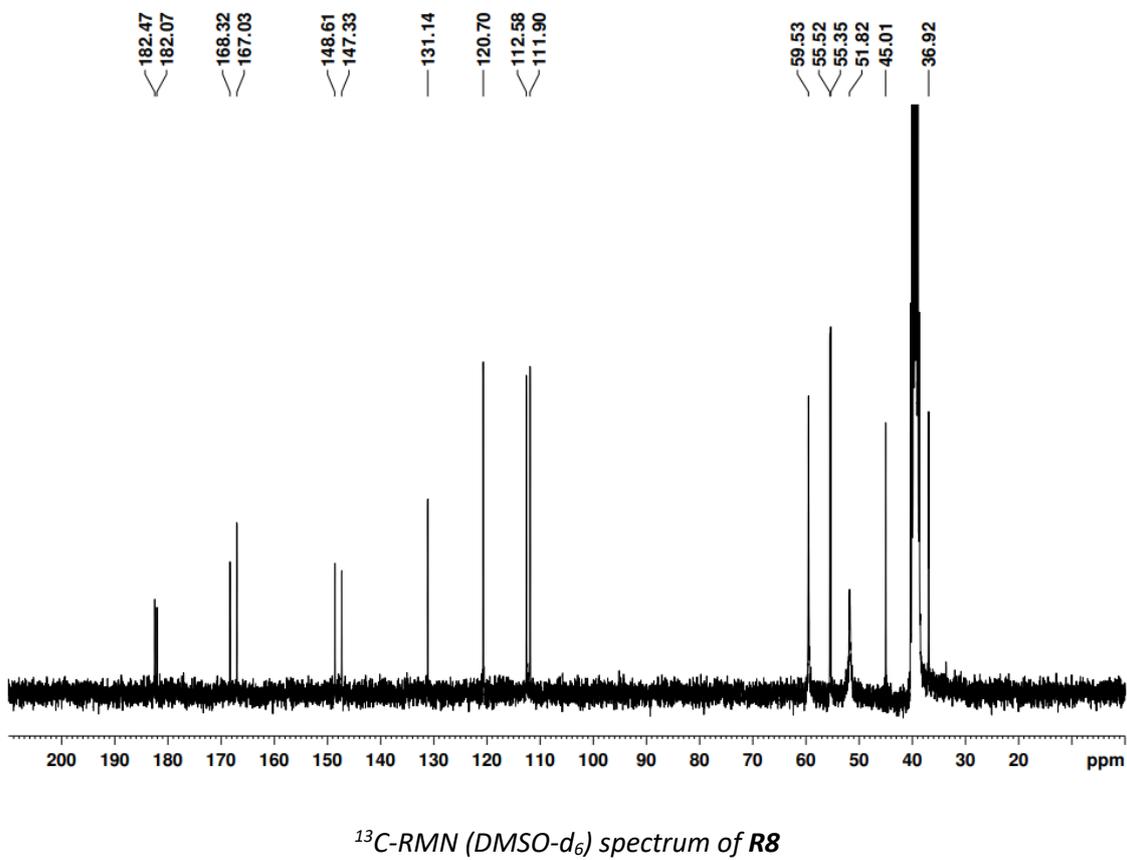
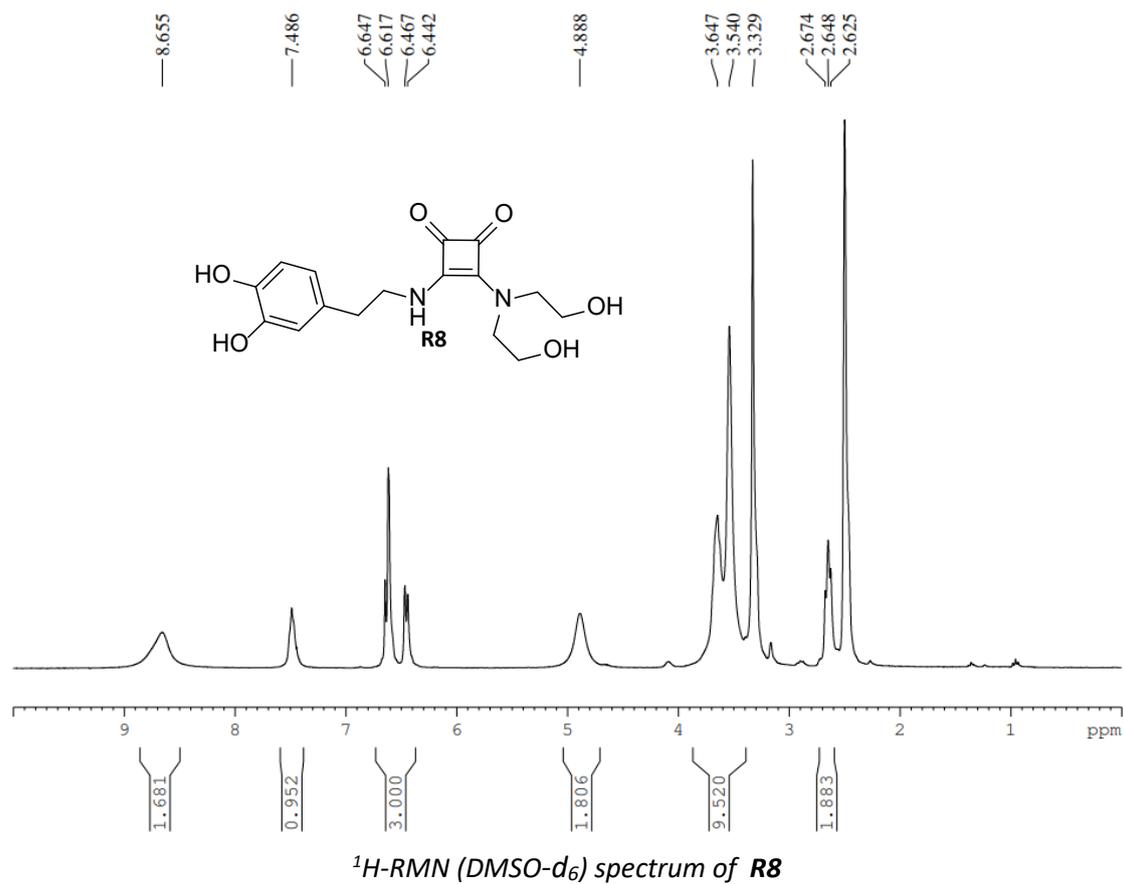


FT-IR (ATR) spectrum of MSQ8

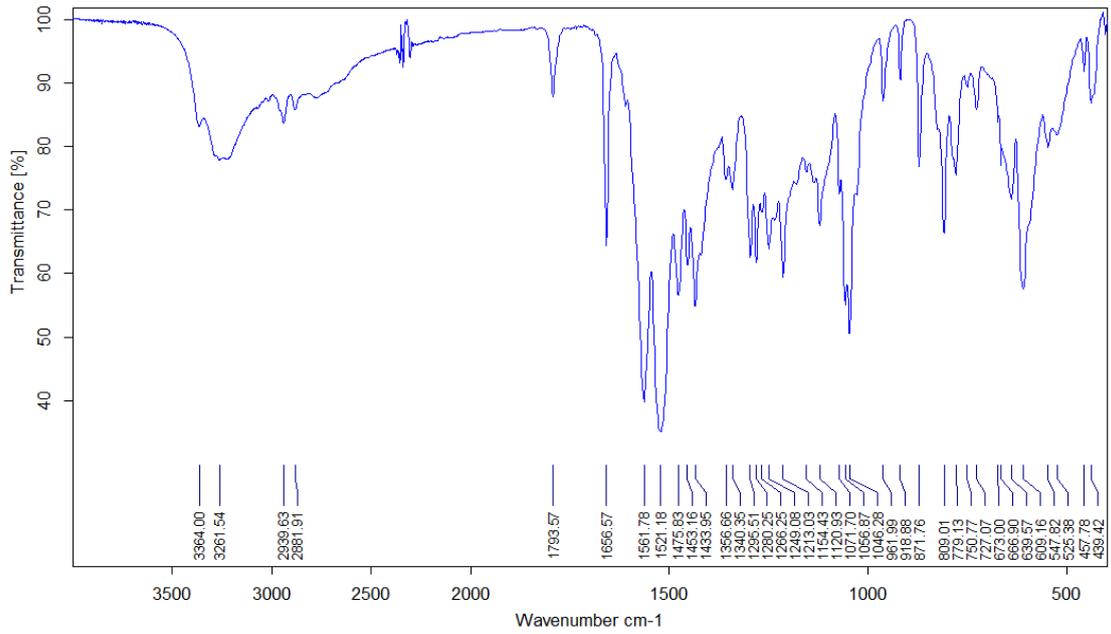


HRMS-ESI(+) spectrum of MSQ8

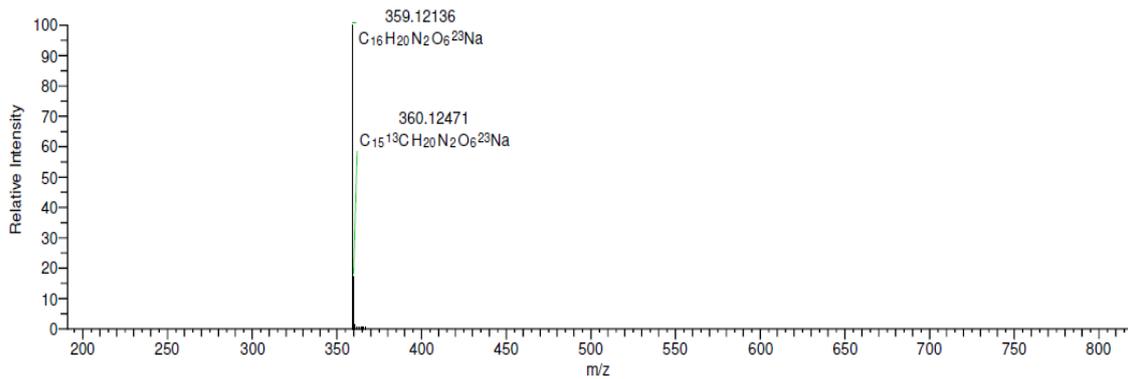
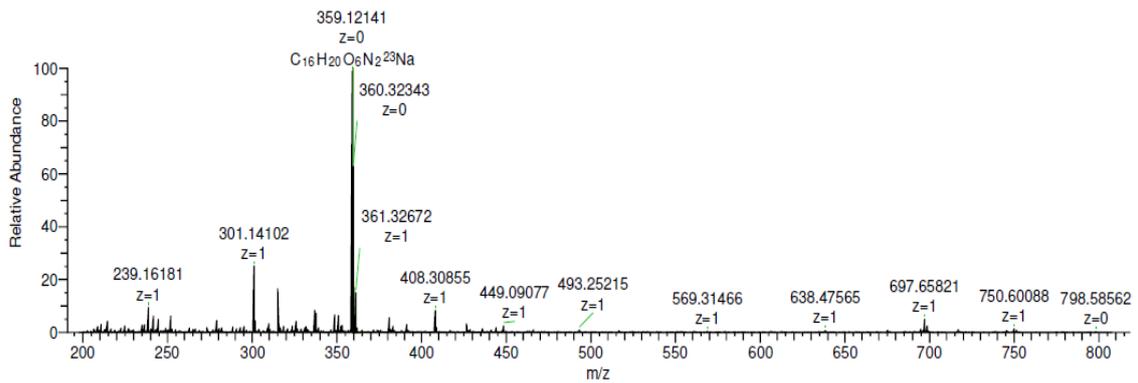
7. Colección de Espectros.



7. Colección de Espectros.

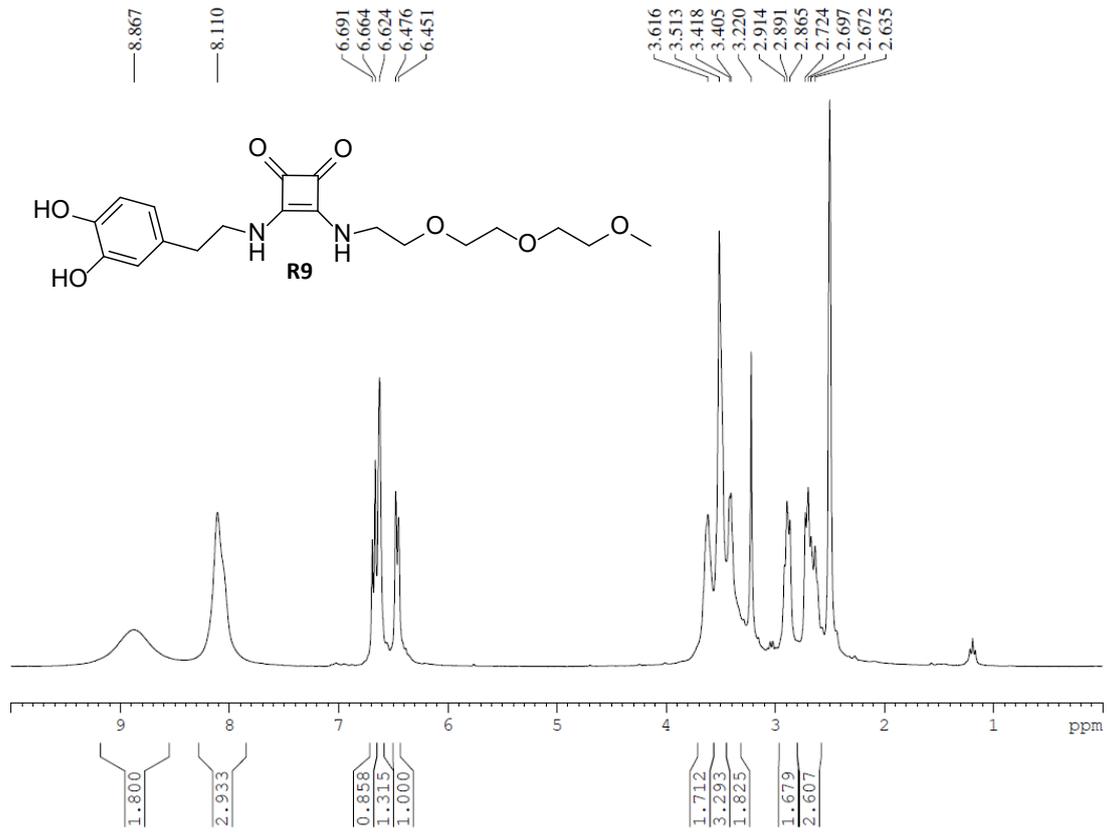


FT-IR (ATR) spectrum of **R8**

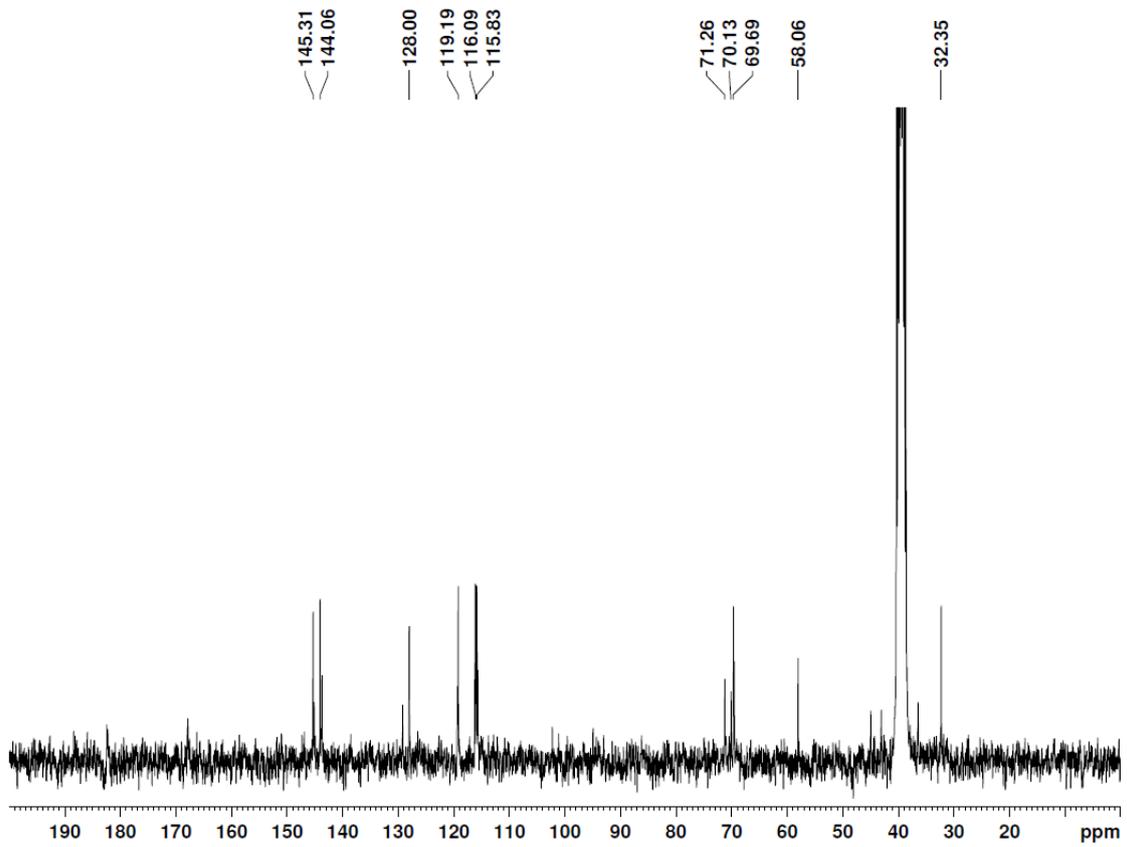


HRMS-ESI(+) spectrum of **R8**

7. Colección de Espectros.

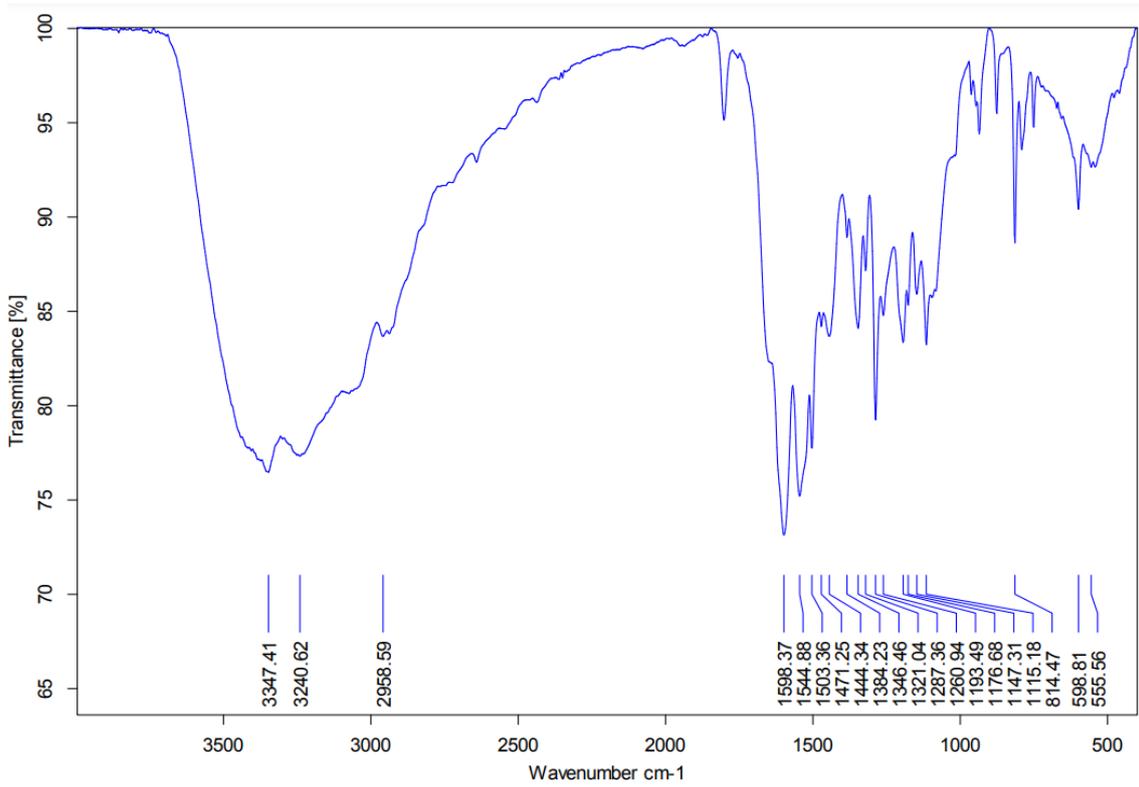


$^1\text{H-RMN (DMSO-d}_6\text{) spectrum of R9}$

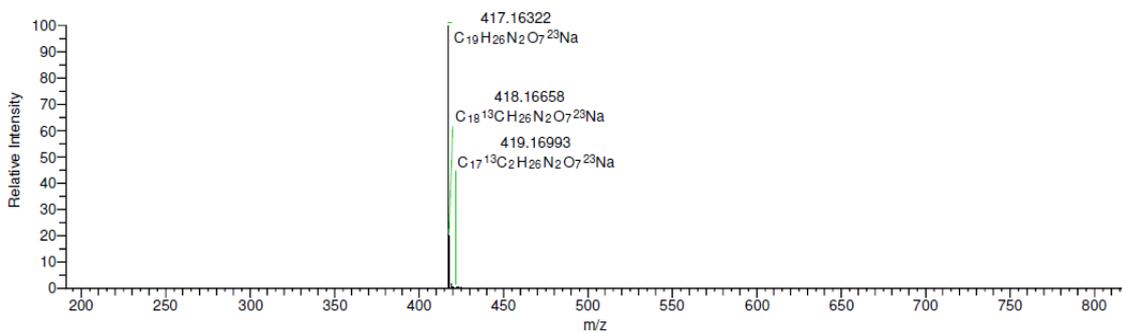
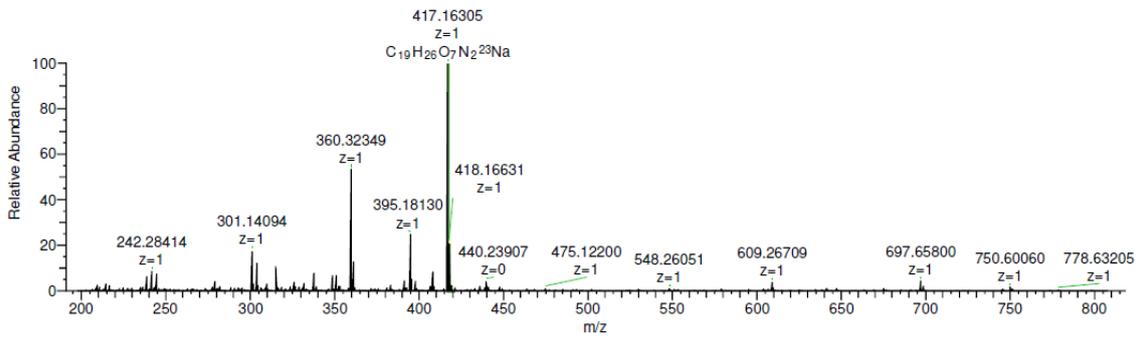


$^{13}\text{C-RMN (DMSO-d}_6\text{) spectrum of R9}$

7. Colección de Espectros.

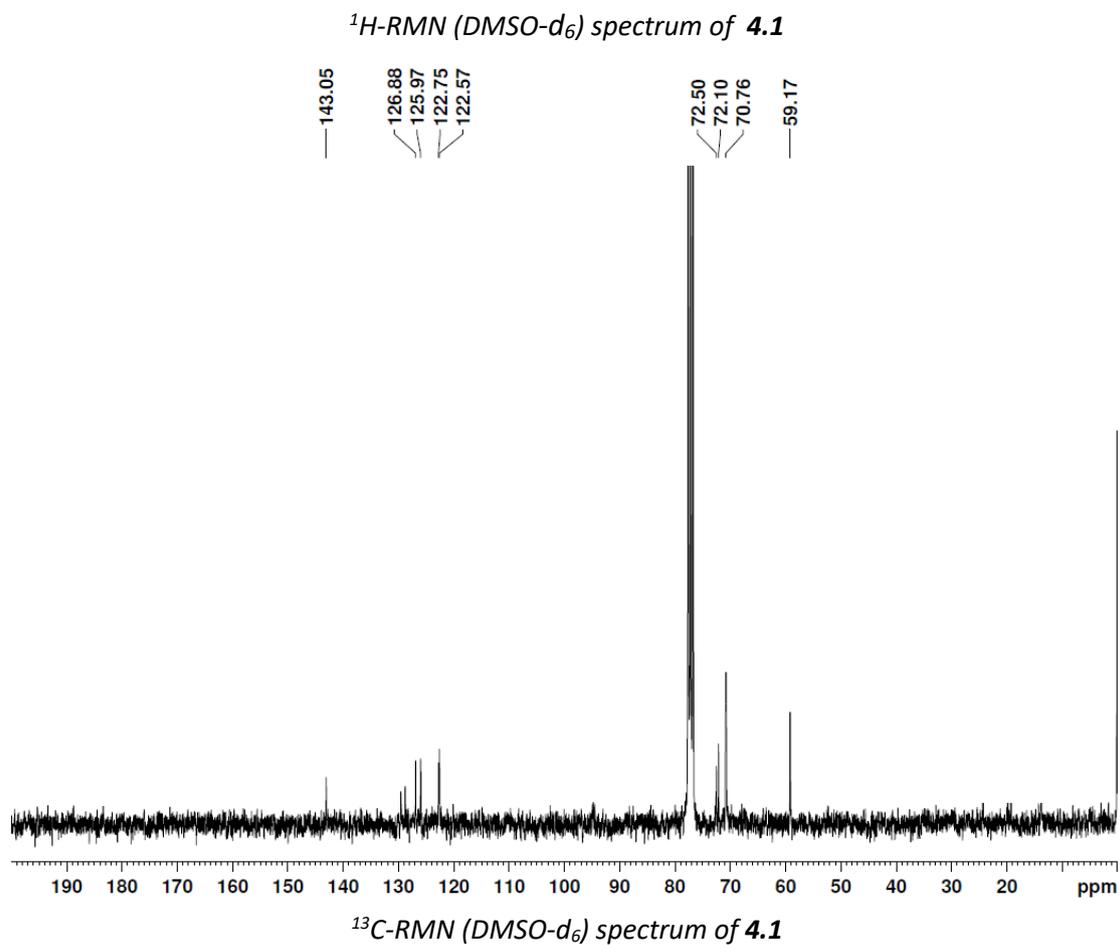
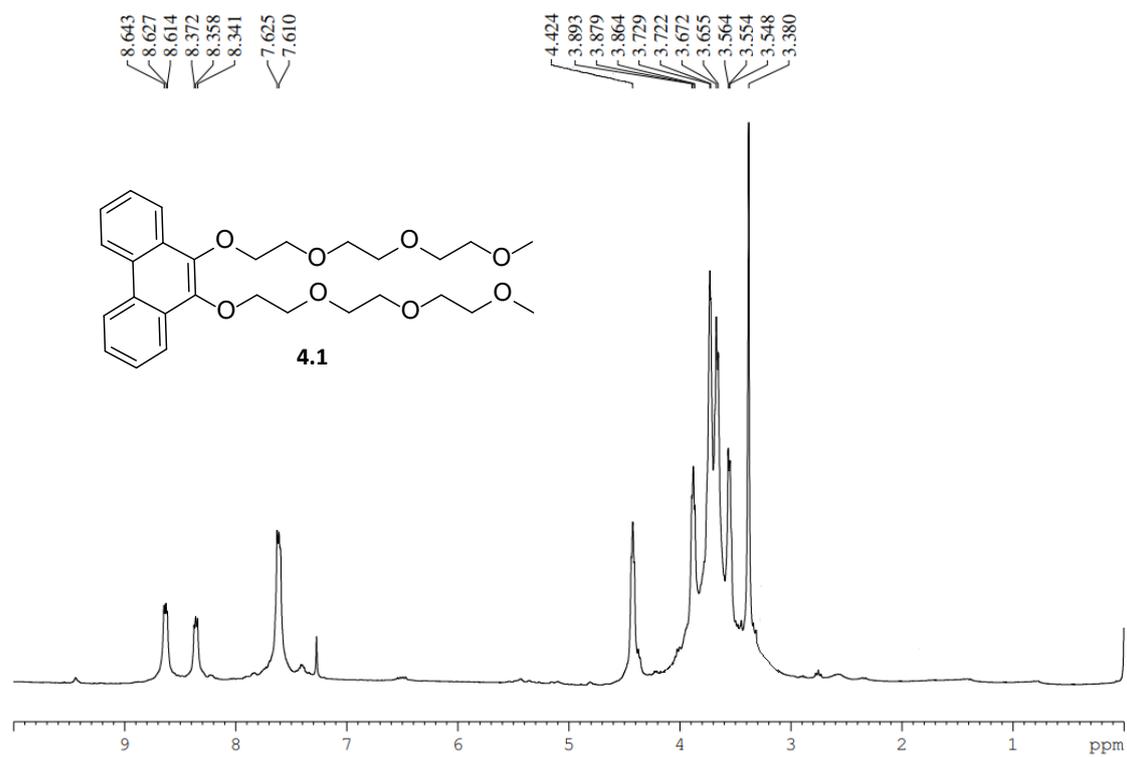


FT-IR (ATR) spectrum of **R9**

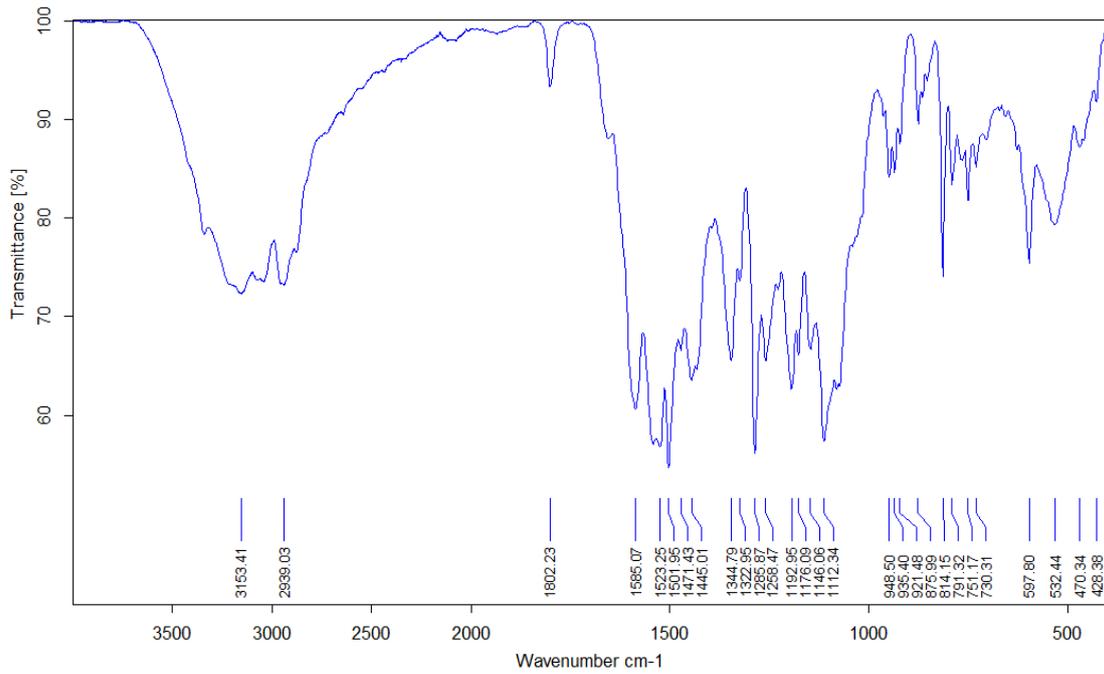


HRMS-ESI(+) spectrum of **R9**

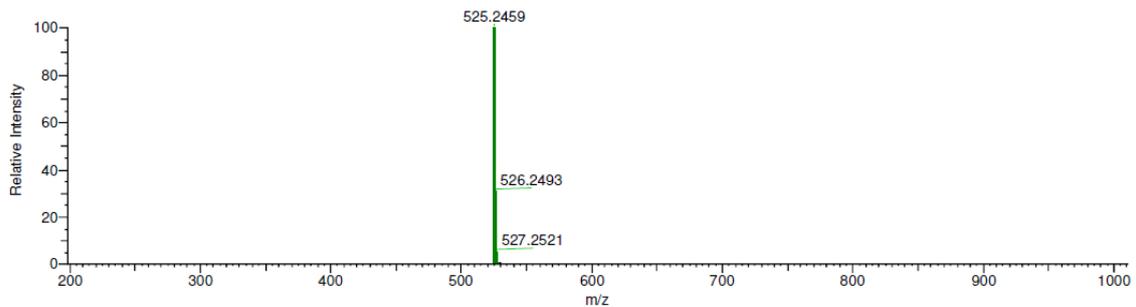
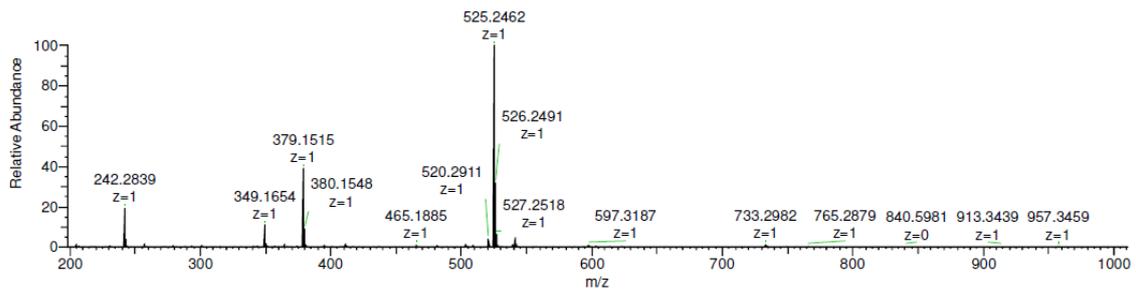
7. Colección de Espectros.



7. Colección de Espectros.

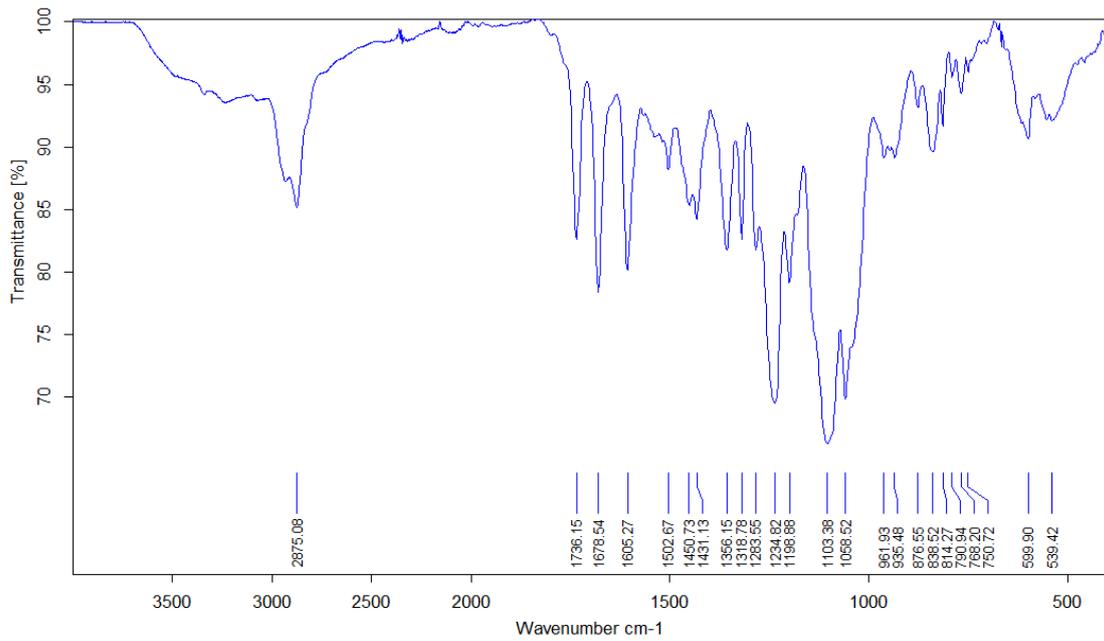


FT-IR (ATR) spectrum of 4.1

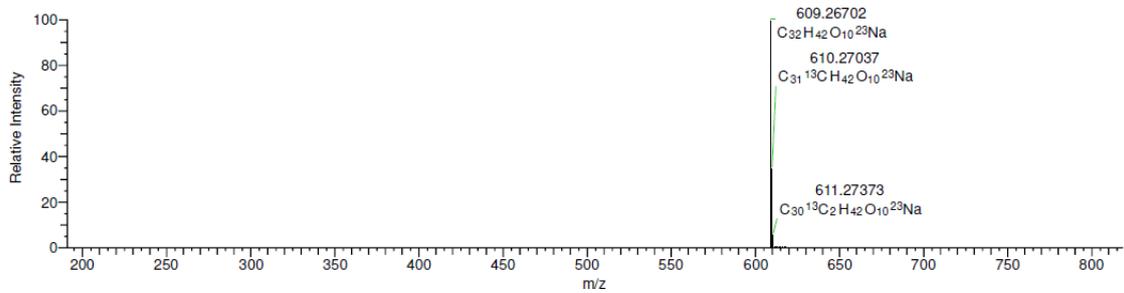
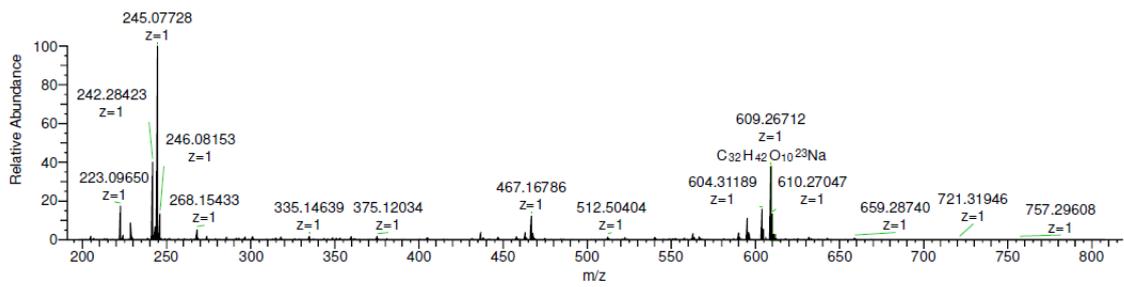


HRMS-ESI(+) spectrum of 4.1

7. Colección de Espectros.

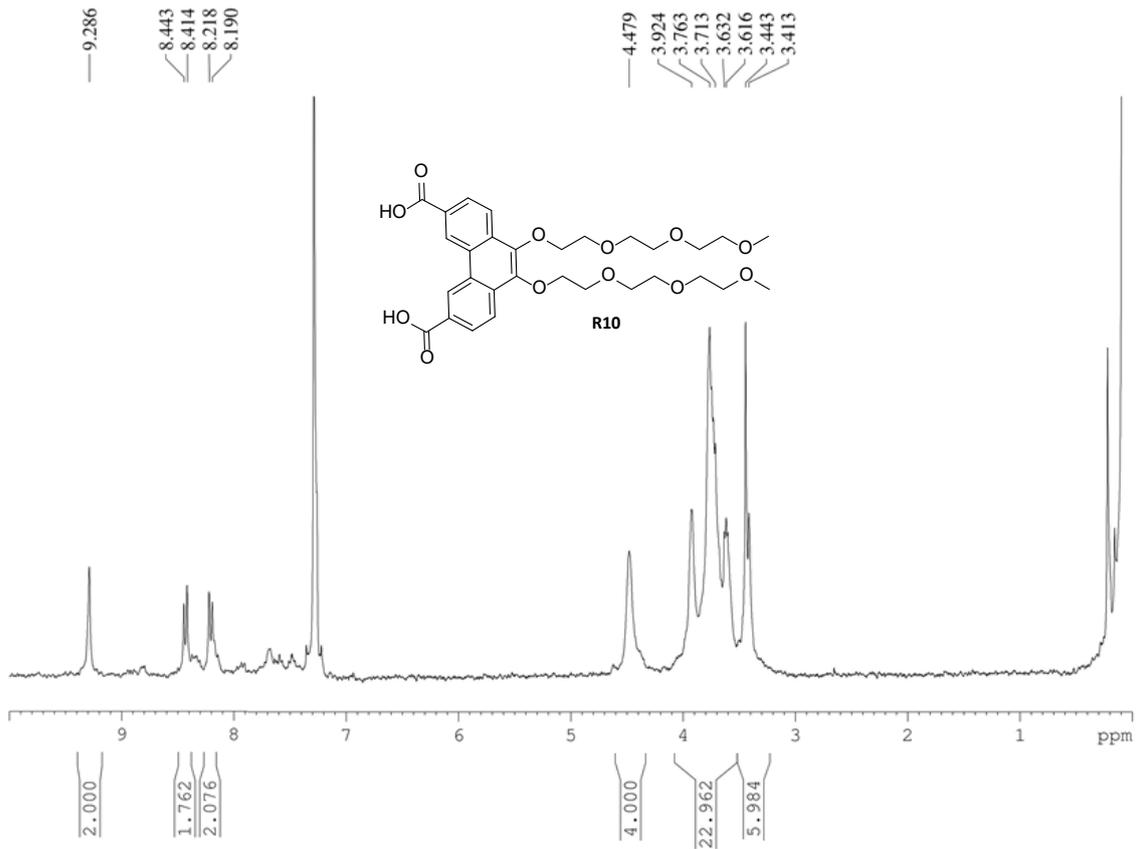


FT-IR (ATR) spectrum of 4.2

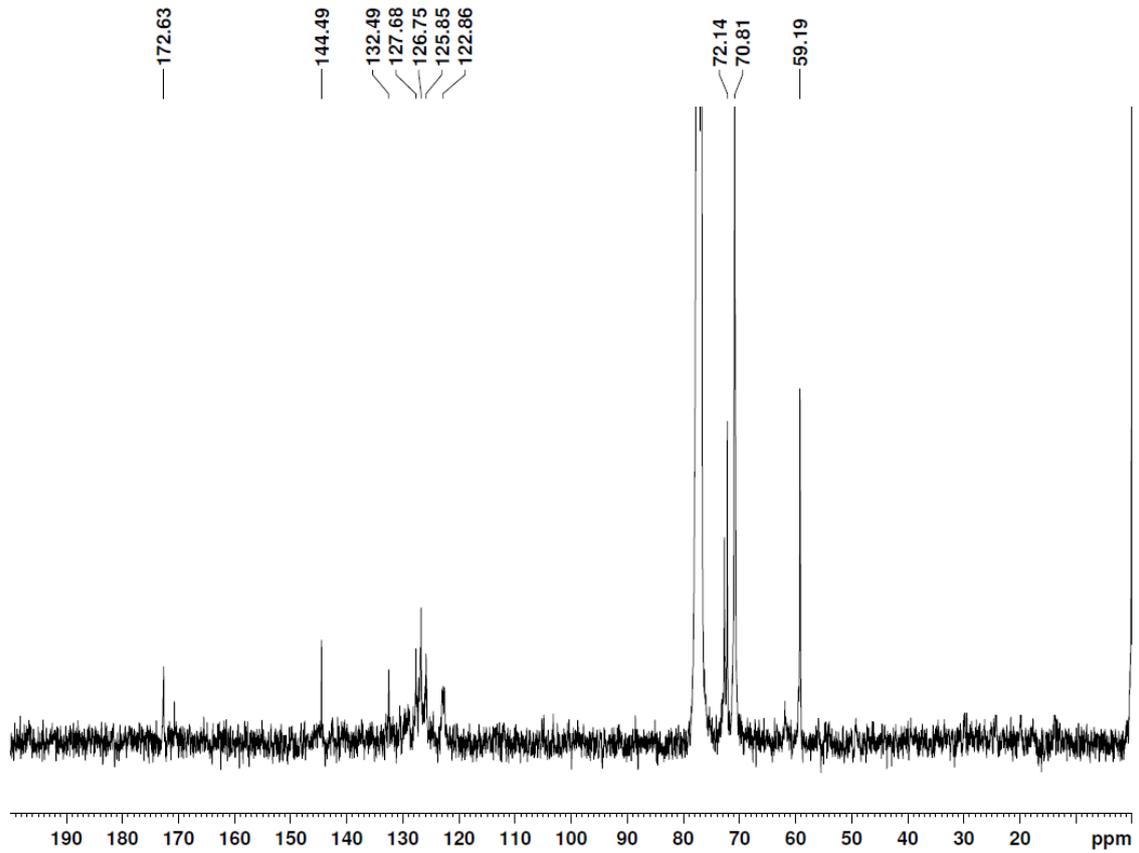


HRMS-ESI(+) spectrum of 4.2

7. Colección de Espectros.

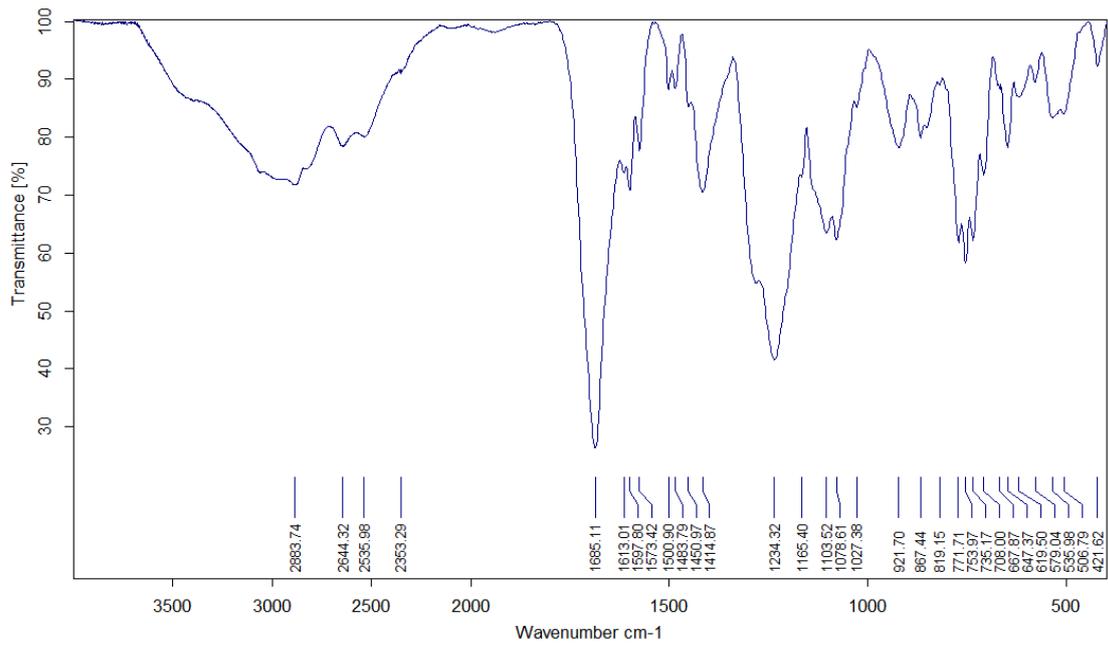


¹H-RMN (DMSO-d₆) spectrum of **R10**

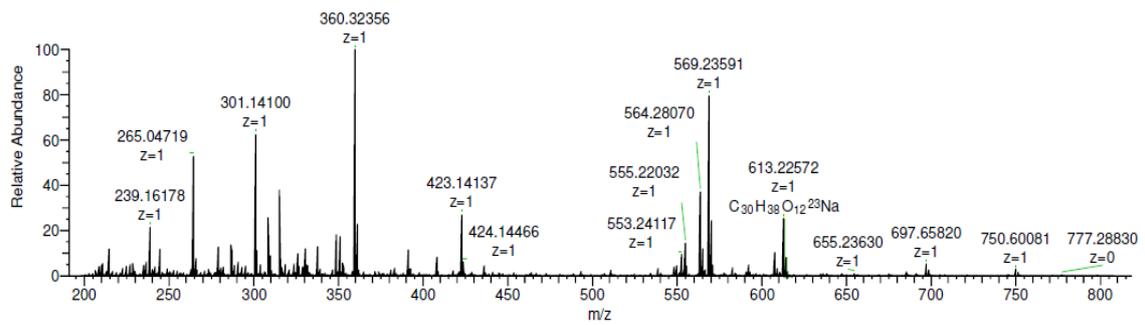


¹³C-RMN (DMSO-d₆) spectrum of **R10**

7. Colección de Espectros.



FT-IR (ATR) spectrum of R10



HRMS-ESI(+) spectrum of R10

