

UNIVERSIDAD DE CHILE

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS

**OBTENCIÓN DE NANOPARTÍCULAS Y NANO-
ORDENAMIENTOS METÁLICOS EMPLEANDO
LA QUÍMICA DE LOS COMPUESTOS DE
INCLUSIÓN**

TESIS PRESENTADA A LA UNIVERSIDAD DE CHILE PARA
OPTAR POR EL GRADO DE DOCTOR EN QUÍMICA

Por

SADDYS MARÍA RODRÍGUEZ LLAMAZARES

Director: Dr. Nicolás I. A. Yutronic Saez

Codirector: Dr. Paul S. Jara Vergara

Dr. Victor Manríquez (presidente)

Dr. Galo Cárdenas

Dr. Guillermo Díaz

Dr. Octavio Vázquez

Santiago, Chile, Agosto 2007

A la memoria de José María Rodríguez Hernández (Pipo)

Llevo tu corazón conmigo

(lo llevo en mi corazón)

nunca estoy sin él...

E.E.Cumming

Apoyo Financiero

Se agradece:

Al DAAD (Deutscher Akademischer Austausch Dienst) por la beca doctoral.

A los proyectos FONDECYT 1050287 y 1040581 y al proyecto DID N72-2004 por el apoyo financiero a la investigación realizada en esta Memoria.

Agradecimientos

La gratitud es la memoria del corazón.

L. Albert

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a la Universidad de Chile, en particular a la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas y a la Facultad de Ciencias, por el enorme esfuerzo e interés que han dedicado al proyecto de Doctorado en Química, del cual somos los doctorandos los principales beneficiarios.

El trabajo que se presenta en esta Memoria no hubiera sido posible sin la colaboración y la ayuda de mucha gente, algunas de las cuales apenas conozco. Llegue a todos mi infinita gratitud, y especialmente a las siguientes personas:

Al Dr. Nicolás Ignacio Antonio Yutronic Sáez, director de tesis y guía de nuestro pequeño grupo, por su entrega y ayuda imprescindible aún antes de conocerme, por sus valiosos consejos en todos los ámbitos y porque para mí, Chile no sería el mismo sin la presencia de mi Profe.

Al Dr. Paul Sebastián Jara Vergara, co-director de tesis, a quien con los años he aprendido a querer, por su ayuda e ideas justo cuando más las he necesitado.

Al Dr. Marcelo Kogan, por su valioso aporte en la estabilización de nanopartículas de níquel con moléculas que han abierto una nueva puerta al desarrollo aplicado y farmacéutico de nuestra investigación y por su contagiosa capacidad de trabajo.

A los miembros de la comisión de evaluación los Dres. Víctor Manríquez, Galo Cárdenas, Guillermo Díaz y Octavio Vázquez por sus valiosos consejos en la realización de este trabajo. En especial a su Presidente por su simpatía y ayuda ante mis dudas y quejas, y por la comunicación sincera que hemos mantenido durante todo este tiempo.

Al Dr. Ulrich Simon de la Universidad Tecnológica de Aachen, por aceptarme en mi estadía de investigación en Alemania como una doctorando más en su grupo de investigación, por mostrarse siempre dispuesto a ayudarme en la consecución de los objetivos de este trabajo, y por aportar su experiencia en la realización de los artículos derivados de esta Memoria.

A los integrantes del laboratorio de Química Inorgánica y Electroquímica por los momentos compartidos dentro y fuera de la facultad durante estos cuatro años de estadía en Chile. En especial a Erika, Lorena y al Dr. Juanito.

A la Sra. Miriam y a la Sra. Gladys, secretarias de postgrado de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, de quienes he recibido siempre el apoyo necesario para llevar a buen término los rigores de todo tipo de “papeleo”.

Al Dr. Patricio Augusto Rivera, por su bondad inmensa.

A los Dres. María Teresa Garland y Ricardo Baggio por transmitirme nuevos conocimientos en el campo de la cristalografía, del cual no tenía experiencia de trabajo.

Al Dr. Ulli Englert por su colaboración en la determinación de las estructuras cristalinas.

A todos mis amigos, quienes desde los afectos y las distancias más diversas, me han dado fuerza con el tesoro inapreciable de su amistad. Y especialmente:

A Jesús, Alejandra, Asela, María Antonia, Cusy, Natalia y Harold por brindarme su ayuda y sus consejos en diferentes etapas de mi vida.

A Odalys, por ser una amiga imprescindible; a Maigret, Yanelys y René que me quieren y esperan lo mejor de mí; a Yady, Alba, Lorena y Maite, porque lo bueno nunca pasa, se queda siempre; a William, que me convirtió en su amiga, y yo encantada; a Svetlana, tan especial ella, y tan especiales nosotros.

A Osva, por ser el amigo que me enorgullezco de tener, por el placer de su compañía y por sus consejos a prueba de brujos.

A todos mis vecinos, que han apoyado de muchas formas a mi familia en Cuba mientras yo he estado lejos, y en especial a la Dr. Ana María, la vieja del quinto piso para Arturo.

A mi familia toda, y muy especialmente a mis padres, que sin saber a ciencia cierta de qué va esto, me han apoyado incondicionalmente siempre, y con absoluta confianza en el éxito.

A Arturo, por su sonrisa y porque cogidos de la mano la tristeza cambia de color y la soledad desaparece.

Publicaciones

S. Rodríguez-Llamazares, N. Yutronic, P. Jara, U. Englert, M. Noyong, U. Simon. “The Structure of the First Supramolecular α -Cyclodextrin Complex with an Aliphatic Monofunctional Carboxylic Acid”. [European Journal of Organic Chemistry](#). DOI: 10.1002/ejoc.200700454. 2007

S. Rodríguez-Llamazares, P. Jara, N. Yutronic, M. Noyong, J. Bretschneider and U. Simon. “Face Preferred Deposition of Gold Nanoparticles on α -Cyclodextrin /Octanethiol Inclusion Compound”. *Journal of Colloid and Interface Science*. DOI: 10.1016/j.jcis.2007.07.066, 2007.

S. Rodríguez-Llamazares, J. Merchán, I. Olmedo, H. P. Marambio, J. P. Muñoz, P. Jara, J. C. Sturm, B. Chornik, O. Peña, N. Yutronic and M. J. Kogan. “Ni/Ni Oxides Nanoparticles with Potential Biomedical Applications Obtained by Displacement of a Nickel-Organometallic Complex”. *Sometido a Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 2007.

S. Rodríguez-Llamazares, N. Yutronic, P. Jara, M. Noyong, U. Simon y U. Englert. “Structural and Thermal Features of the α -Cyclodextrin-Alkylamines and -Carboxylic Acids Complexes”. *En preparación para Supramolecular Chemistry*, 2007

Participación en Congresos

XXV Jornadas Chilenas de Química, Antofagasta, Chile, 2004.

Compuestos de Inclusión de Urea y Tiourea con Hidrocarburos Cíclicos Insaturados

S. Rodríguez-Llamazares, J. Merchán, C. Figueroa, P. Jara, N. Yutronic y M. T. Garland. Libro de resúmenes QM 24, 119.

Frontiers in Material Research CIAM-CIMAT-CONICYT, Workshop, Viña del Mar, Chile, 2004.

A New Method to Obtain Nickel Nanoparticles

S. Rodríguez-Llamazares, P. Jara, N. Yutronic, J. Merchán. Libro de resúmenes pág 108.

XXVI Congreso Latinoamericano de Química, 27^a Reunión Anual de la Sociedad Brasileña de Química, Salvador de Bahía, Brasil, 2004.

Clatratos de Tiourea con Alquenos Cíclicos

S. Rodríguez-Llamazares, J. Merchán, C. Figueroa, P. Jara, N. Yutronic y M. T. Garland. Libro de resúmenes QM 131.

Internacional Conference on Supramolecular Science and Technology (ICSS&T).
Supramolecules: Desing and Funcionality on Nanomolecular Scale, Praga, República Checa, 2004.

Simultaneous Formation of Inclusion Compound and Nickel Nanoparticles

P. Jara, S. Rodríguez-Llamazares, V. Lavayen, J. Merchán and N. Yutronic. Libro resúmenes s110

X Encuentro de Química Inorgánica, Santiago, Chile, Enero-2005.

Compuestos de Inclusión de α -Ciclodextrina con Decanotiol y su Interacción con Nanopartículas de Oro

Paul J., Yutronic N., Yañez G., Barrientos L., Rodríguez-Llamazares S., Libro de resúmenes Res093.

XXX International Symposium on Macrocyclic Chemistry, Dresden, Germany, Julio-2005.

Inclusion compounds of α -cyclodextrins with alkythiols and its interaction with gold nanoparticles

Paul J., Yutronic N., Yañez G., Barrientos L., Rodríguez-Llamazares S. y Merchán J., Libro resúmenes A99, pag 179.

1st International Workshop on Electrical Functionality in Nanoarchitectures, 24th – 25th November 2005, Rolduc Abbey, Kerkrade, The Netherlands.

XXVI Jornada Chilena de Química, Concepción, Chile, 2006.

Obtención y Estabilización Simultánea de Nanopartículas de Niquel

S. Rodríguez-Llamazares, G. Medina, M. Kogan, J. Merchán, P. Jara y N. Yutronic.
Libro de resúmenes QM18.

Compuestos de Inclusión: Auto-ensambles de Alquiltioles Encapsulados en
Ciclodextrinas

G. Yáñez, L. Barrientos, P. Jara, J. Merchan, E. Lang, S. Rodríguez-Llamazares y N.
Yutronic. Libro de resúmenes QM23.

Química de los Materiales, Universidad Católica del Norte, San Pedro de Atacama,
Chile, 2006.

Nanoarchitecture and Molecular Recognition

L. Barrientos, S. Rodríguez-Llamazares, G. Yáñez, E. Lang, P. Jara, N. Yutronic, J.
Merchán y M. Kogan. Libro de resúmenes pág 23

Frontiers in Material Research CIAM-CIMAT-CONICYT, Workshop, Viña del Mar,
Chile, 2006.

Arrangement of Silver nanoparticles on octanoic acid/ α -cyclodextrin inclusion compounds

S. Rodríguez-Llamazares, P. Jara, N. Yutronic, J. Merchán y U. Simon. Libro de
resúmenes pág. 102.

XI Encuentro de Química Inorgánica, Valparaíso, Chile, 2007.

Supra- Nanoquímica: Nano-ordenamientos metálicos soportados en compuestos de
inclusión

L. Barrientos, S. Rodríguez-Llamazares, C. Pérez, B. Herrera, G. Yáñez, E. Lang, N.
Yutronic, J. Merchán y P. Jara. Libro de resúmenes P69, pág. 117.

2nd International Symposium on Advanced Materials and Nanostructures, Sao Carlos, Brasil, 2007.

Gold Nanoparticles on α -Cyclodextrin/Octanethiol and /Dodecanethiol Inclusion Compounds

N. Yutronic, S. Rodríguez-Llamazares, L. Barrientos, P. Jara, M. Noyong, J. Bretschneider, U. Simon, M. Gutiérrez and F. del Monte. Libro de resúmenes 137, pág. 105.

Lista de abreviaturas

CD Cyclodextina

d_{\min} Diámetro mínimo en el interior de la CD

IR Espectroscopía infrarroja

SERS Espectroscopía Raman amplificada por superficie

Dbp Dibencilidenacetona

COD 1.5 ciclooctadieno

COT 1.3.5 ciclooctatrieno

THF Tetrahidrofurano

CLAMS Autoensambles mediados por una red cristalina

NPs Nanopartículas

Cys-PEP Péptido anfipático $\text{H}_2\text{N-Cys-Leu-Pro-Phe-Phe-Asp-NH}_2$

Ni-Cys-PEP Nanopartículas de níquel estabilizadas con Cys-PEP

RMN- ^1H Resonancia magnética nuclear de protones

TG Análisis termogravimétrico

DSC Calorimetría diferencial de barrido

TEM Microscopía electrónica de transmisión

SEM Microscopía electrónica de barrido

AFM Microscopía fuerza atómica

XPS Espectroscopía fotoelectrónica de rayos X

SQUID Magnetometría por *Superconducting Quantum Interference Device*

AAS Espectrometría de absorción atómica

EDX Energía dispersiva de rayos X

α -CD/C₇H₁₅COOH Complejo de α -CD con ácido octanoico

α -CD/C₉H₁₉COOH Complejo de α -CD con ácido decanoico

α -CD/C₁₁H₂₅COOH Complejo de α -CD con ácido laúrico

α -CD/C₁₃H₂₇COOH Complejo de α -CD con ácido myrístico

α -CD/C₁₅H₃₁COOH Complejo de α -CD con ácido palmítico

α -CD/C₁₇H₃₅COOH Complejo de α -CD con ácido esteárico

α -CD/C₈H₁₇NH₂ Complejo de α -CD con 1-octilamina

α -CD/C₁₀H₂₁NH₂ Complejo de α -CD con 1-decilamina

α -CD/C₁₂H₂₅NH₂ Complejo de α -CD con 1-dodecilamina

α -CD/C₁₆H₃₃NH₂ Complejo de α -CD con 1-hexadecilamina

α -CD/C₁₈H₃₇NH₂ Complejo de α -CD con 1-octadecilamina

α -CD/C₈H₁₇SH Complejo de α -CD con 1-octanotiol

α -CD/C₁₀H₂₁SH Complejo de α -CD con 1-decanotiol

α -CD/C₁₂H₂₅SH Complejo de α -CD con 1-dodecanotiol

α -CD/C₁₆H₃₃SH Complejo de α -CD con 1-hexadeciltiol

BRP Banda del plamón de resonancia

Resumen

La química supramolecular, enfocada a los fenómenos de reconocimiento molecular que ocurren en los compuestos de inclusión monomoleculares como es el caso de α -ciclodextrina y polimoleculares como en la tiourea, se ha empleado en esta tesis como herramienta para obtener nanopartículas metálicas estables y nanoestructuras químicas cristalinas, donde están presentes las nanopartículas metálicas y los compuestos de inclusión.

Se han sintetizado nanopartículas metálicas de níquel /óxidos de níquel a través del desplazamiento de ligantes de un complejo organometálico cerovalente de níquel, bis(1,5-ciclooctadieno)-Ni(0). El desplazamiento se produce por la afinidad y capacidad del ligante saliente de formar compuestos de inclusión con las matrices de tiourea presentes en la solución. Las nanopartículas así obtenidas se han estabilizado con un péptido anfipático funcionalizado con una cisteína, H₂N-Cys-Leu-Pro-Phe-Phe-Asp-NH₂. Este péptido es capaz de controlar la forma y el tamaño de las nanopartículas de níquel. Estas nanopartículas poseen propiedades magnéticas, son estables en medio acuoso y tienen bajo grado de toxicidad comparado con el de otras nanopartículas de níquel reportadas. La preparación de nanopartículas paramagnéticas de níquel/óxido de níquel estables abren las puertas al estudio de nanomateriales con aplicaciones biomédicas, por ejemplo, la liberación de drogas y en la terapia hipotérmica para tratar la enfermedad del Alzheimer.

Con esta investigación se ha podido conjugar, las potencialidades de este péptido en el tratamiento de la enfermedad del Alzheimer y las propiedades magnéticas de las nanopartículas de níquel.

Además, se han obtenido nanoestructuras químicas cristalinas de nanopartículas de oro y plata sobre caras preferenciales de compuestos de inclusión de α -ciclodextrina con huéspedes surfactantes. Las nanoestructuras soportes se construyeron con la matriz y los huéspedes que se incluyen periódicamente en la estructura cristalina. Estos huéspedes, además de ser un pilar imprescindible en la obtención de la

estructura supramolecular, tienen la función de estabilizar y acomodar ordenadamente las nanopartículas metálicas.

Se sintetizaron y caracterizaron los siguientes compuestos de inclusión: α -CD/1-octanotiol (3:2), α -CD/1-decanotiol (2:1), α -CD/1-dodecanotiol (2:1), α -CD/1-hexadecanotiol (2:1), α -CD/ácido octanoico (3:2), α -CD/ácido decanoico (2:1), α -CD/ácido laúrico (2:1), α -CD/ácido myrístico (2:1), α -CD/ácido palmítico (2.3:1), α -CD/ácido esteárico (3:1), α -CD/1-octilamina (3:2), α -CD/1-decilamina (2:1), α -CD/1-dodecilamina (2:1), α -CD/1-hexadecilamina (2.3:2) y α -CD/1-octadecilamina (3:1). Los compuestos sintetizados se caracterizaron por presentar estructuras tipo canal, apilándose las moléculas de α -CD unas con otras formando canales infinitos dentro de los cuales se albergan los huéspedes. La estabilidad térmica de estos compuestos es función del grupo funcional y del número de grupos $-\text{CH}_2-$ del huésped. Los compuestos de inclusión α -CD/ácido octanoico, α -CD/ácido decanoico y α -CD/1-octilamina se pudieron caracterizar además, por difracción de rayos X de monocristal. El complejo α -CD/ácido decanoico presentó una estructura triclinica con grupo espacial P1, encontrándose el huésped totalmente encapsulado en el dímero de la α -ciclodextrina. Los complejos de α -CD/ácido octanoico y α -CD/1-octilamina presentaron estructura hexagonal con grupo espacial R32. El complejo α -CD/ácido octanoico presenta dos tipos de dímeros de α -CD, en uno de ellos el ácido octanoico se encuentra completamente dentro del dímero y en el otro, el ácido octanoico se acomoda en una sola molécula de α -CD, quedando el grupo carboxílico completamente fuera de la cavidad de la α -CD.

Se obtuvieron ordenamientos de las nanopartículas de oro y plata sobre las caras preferenciales $\{00l\}$ de los cristales de α -CD/1-octanotiol y α -CD/ácido octanoico, respectivamente. La inmovilización de las nanopartículas se produce por el desplazamiento parcial de la capa estabilizadora que originalmente les acompaña por grupos $-\text{SH}$, para el caso de las nanopartículas de oro, y grupos $-\text{COO}^-$, para las nanopartículas de plata. Estos grupos funcionales de los huéspedes se localizan a la entrada de la cavidad de los complejos de α -CD, esto acontece solamente cuando la cadena alquílica del huésped presenta 7 grupos $-\text{CH}_2-$.

Esta investigación constituye una contribución al ámbito de la química supramolecular y nanoquímica, las cuales son fundamentales para el desarrollo de aplicaciones biológicas electrónicas u otras.

Summary

In this thesis, two actually very interesting chemistry areas converge, the molecular recognition phenomenon applied to the α -cyclodextrin and thiourea inclusion compounds and metal colloidal development with the propose to prepare stable metal nanoparticles and to obtain assembly of metal nanoparticles onto microcrystal faces of α -cyclodextrin inclusion compounds.

It has been used a new strategy for the preparation of nickel/nickel oxides nanoparticles, based on the ligand displacement of the organometallic precursor bis(1,5-cyclooctadiene)nickel(0), in the presence of thiourea as the host, by the formation of an inclusion compound with 1,5-cyclooctadiene as the guest. To control the size and shape of the obtained nanoparticles, a surfactant like amphipathic peptide with biological application, was used. The peptide functionalized with cysteina, $\text{H}_2\text{N-Cys-Leu-Pro-Phe-Phe-Asp-NH}_2$, capping of the nanoparticles provides stability in an aqueous environment with a lower degree of toxicity compared to other reported nickel nanoparticles. The preparation of stable magnetic nickel/nickel oxides nanoparticles opens a door to the study of this nanomaterial for biomedical applications, for example the delivery of drugs and hyperthermal therapy for the diagnostic and the therapeutic treatment of the Alzheimer's disease.

Furthermore, it was prepared nano-structures of gold and silver nanoparticles onto microcrystal faces of α -cyclodextrin inclusion compounds. The hosts control the formation of the nano-structure, forming supramolecular systems where the metallic nanoparticles will be stabilized by the guest located in the host arrangement.

It was synthetized and characterized the following inclusion complexes: α -CD/1-octanethiol (3:2), α -CD/1-decanethiol (2:1), α -CD/dodecanethiol (2:1), α -CD/1-hexadecanethiol (2:1), α -CD/1-octylamine (3:2), α -CD/1-decylamine (2:1), α -CD/1-dodecylamine(2:1), α -CD/1-hexadecylamine (2.3:2), α -CD/1-octadecylamine (3:1), α -CD/octanoic acid (3:2), α -CD/decanoic acid (2:1), α -CD/lauric acid (2:1), α -CD/myristic acid (2:1), α -CD/plamitic acid (2.3:1) and α -CD/stearic acid (3:1). All

complexes crystallize in channel packing structure oriented to the c-axis direction, which is characteristic for α -CD inclusion compounds with long hydrocarbon chain guests. The thermal behaviours depend of kind of the functional groups and methylen group number present in the guest. The α -CD/octanoic acid, α -CD/decanoic acid and α -CD/1-octylamine complexes were also analysed by single crystal X ray diffraction. The α -CD/decanoic acid complex crystallizes in the triclinic system, space group P1. The decanoic acid molecules thread through two α -CD molecules arranged in a head-to-head fashion, and the guests molecules are fully enclosed in the α -CD dimer. The α -CD/octanoic acid and α -CD/1-octylamine complexes crystallize in the hexagonal system, space group R32. In the α -CD/octanoic acid there are two kind of α -CD dimer, in one of them the octanoic acid molecules are fully enclosed and in the other one the two octanoic acid molecules thread through two α -CD and the carboxylic groups are protruding from the secondary sides of the two α -CD molecules.

It was prepared an assembly of gold and silver nanoparticles onto microcrystal faces of α -CD/1-octanethiol and α -CD/octanoic acid inclusion compounds, respectively. The immobilization of nanoparticles is caused by the spatial replacing of the stabilized shell of the nanoparticles by the free dangling -SH and -COO⁻ groups of the guests molecules, located at the entrance of cavity of the CD ($\{001\}$ crystal plane). This leads to the stabilization of the particles onto the surface, that is valid only for guests with chains of 7 methylen groups. Therefore the crystal provides a convenient way of storing the nanoparticles in the solid state without aggregation.

Capítulo I. Introducción

En esta Tesis convergen dos áreas de la química, la química supramolecular y la química coloidal. La primera enfocada a los fenómenos de reconocimiento molecular aplicados a los compuestos de inclusión de tiourea y α -ciclodextrina, y la segunda a la obtención y orden de las nanopartículas metálicas.

La química supramolecular se ocupa del diseño, síntesis y estudio de estructuras moleculares unidas por interacciones no covalentes, fundamentalmente: fuerzas electrostáticas débiles, enlaces por enlaces de hidrógeno tipo puente y fuerzas de Van der Waals. Un caso muy especial ocurre cuando por medio de interacciones intermoleculares de enlaces de hidrógeno tipo puente pueden generarse estructuras supramoleculares. Las matrices polimoleculares como tiourea y monomoleculares como ciclodextrinas poseen cavidades energética y estereo químicamente apropiadas para albergar en forma selectiva ciertas especies huéspedes a través de esas interacciones débiles descritas, y producir así un fenómeno de reconocimiento molecular entre la matriz y el huésped.

Con la investigación propuesta en esta Tesis se intenta hacer confluir esas dos áreas temáticas señaladas al comienzo. Para esto se propone desarrollar estudios que permitan contestar varias interrogantes, por ejemplo, cómo la formación de compuestos de inclusión estables inducirían la liberación de ligantes cerivalentes unidos de manera lábil y poco estable hacia átomos metálicos y así pudiesen generar nanopartículas metálicas. Cómo estabilizar al mismo tiempo esas nanopartículas formadas, buscar surfactantes que pudiesen poseer alguna propiedad interesante y aprovechar las propiedades especiales electrónicas o magnéticas que les puede conferir así el metal a estos sistemas. Esta investigación se proyectó considerando como metal al níquel, como ligante unido a él al 1,5 ciclooctadieno y como matriz la tiourea.

Otro aspecto a responder se refiere a si es posible obtener nanoestructuras químicas cristalinas, donde estén presentes: nanopartículas metálicas de oro y plata, matrices de α -ciclodextrina y huéspedes surfactantes. De manera tal, que la matriz arme la

nanoestructura en la que se van a incluir periódicamente las alquil-aminas, -tioles y ácidos carboxílicos. Estos huéspedes, además de ser un pilar imprescindible en la obtención de la estructura supramolecular (matriz), debieran satisfacer la función de estabilizar y acomodar ordenadamente la nanopartículas metálicas, obtenidas por métodos de reducción ya establecidos.

Esta última parte del trabajo de investigación constituye un pequeño aporte a lo que mundialmente se conoce como “assembly” de arquitecturas de nanopartículas ordenadas, reto que enfrenta hoy la nanotecnología, al elaborar dispositivos con dimensiones nanométricas, los cuales tienen prometedoras aplicaciones en campos tales como la electrónica y la catálisis.

2.1. Compuestos de inclusión

En el año 1886, Mylius fue el primero en reportar estructuras supramoleculares entre la hidroquinona y numerosas especies volátiles, pero fue Schlenk, en 1949, el primero en usar el término “compuesto de inclusión” para describir estos sistemas.¹

Los compuestos de inclusión se pueden subdividir en dos tipos.² El primer tipo es un complejo molecular huésped-matriz, en el cual la matriz es una molécula que posee un sitio apropiado de enlace o cavidad para la inclusión del huésped; este último puede ser: ión, molécula o átomo. Estos complejos huésped-matriz pueden existir como entidades asociadas en fase sólida y en fase dispersa. El segundo tipo de compuestos de inclusión se conoce como: compuestos de inclusión en fase sólida, y se caracterizan por tener la molécula huésped dentro de la arquitectura de la matriz en estado sólido. En general, cuando el compuesto de inclusión sólido se disuelve se produce la ruptura de la estructura y la dispersión (disociación) de ambas especies: matriz y huésped. Los “espacios de inclusión” de la matriz pueden tener una variedad de formas topológicas tales como: túneles o canales lineales, cavidades aisladas, cavidades y túneles intersticiales conectados, y regiones bidimensionales dentro de las capas de la matriz. Forman este tipo de compuesto de inclusión los aluminosilicatos, compuestos orgánicos cristalinos tales como: ciclodextrina, tiourea y urea.^{2,3}

¹ Takemoto, K. and Sonoda, N. Inclusion compounds. J.L. Atwood, J.E.D. Davies, D.D. McNicols, Eds.; Academic Press, New York; Vol. 2, 1984.

² HARRIS, Kenneth D. M. Towards a fundamental understanding of urea and thiourea inclusion compounds. *Journal of Chinese Chemical Society*, 46: 5-22, 1999.

³ SZEJTLI, József. Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry. *Chem. Rev.*, 98:1743-1753, 1998; D'Souza, T. V. and Lipkowitz, K. B. (Guest Eds). Cyclodextrins. *Chem. Rev.*, 8(5):1741-2076, 1998; Szejtli, J. and Osa, T. In comprehensive supramolecular chemistry. Atwood, J. L., Davies, J. E. D., MacNicol, D.D., Vogtle, F. Eds Elsevier: Oxford, UK, Vol. 3, 1996.

2.1.1. Compuestos de inclusión de tiourea

Desde 1947 se conoce que la tiourea forma compuestos de inclusión con una variedad de moléculas orgánicas.¹ Estos compuestos forman canales más grandes que los de la urea lo que permite que en su interior puedan hospedarse otros tipos de compuestos como hidrocarburos altamente ramificados. En cambio, los hidrocarburos lineales no forman compuestos de inclusión debido a que quedan libres a lo largo del canal de la tiourea.²

Los compuestos cíclicos saturados forman compuestos de inclusión más fácilmente que los compuestos insaturados y aromáticos. La mayoría de los compuestos de benceno y sus derivados no forman compuestos de inclusión, aunque se ha reportado que el benceno puede ser incluido en la tiourea en presencia de ácido acético entre 0 y 20 °C, y en relación molar benceno: tiourea de 1: 2.4.¹ También se ha informado la formación de compuestos de inclusión cuando el anillo bencénico está sustituido por grupos alquilo ramificados.⁴

La tiourea forma compuestos de inclusión con estructura de canales, cristalizando en sistemas romboédrico o monoclinico. Su grupo espacial en el caso romboédrico corresponde a los tipos $R-32/c$, $R3c$, $R-3$ y en el monoclinico al tipo $P2_1/c$.^{2,4,5}

Los compuestos de inclusión de tiourea se obtienen de forma simple, por ejemplo, mezclando una solución en metanol de tiourea con algún hidrocarburo saturado como: ciclohexano o cicloocteno, observándose inmediatamente la formación de cristales hexagonales.¹

⁴ Qi, L. and Mak, T.C.W. Inclusion compounds of thiourea and paralkylated amonium salts. Part VII. Hydrogen-bonded host lattice constructed from thiourea and anionic species derived from benzoic acid. Journal of Inclusion Phenomena and Macro cyclic Chemistry, 35:621-636, 1999.

⁵ Maris, T., Henson, M. J., Heyes, S. J. and Prout, K. Investigations of the phases transitions in thiourea inclusions compounds with cycloheptane, cyclooctane and cyclooctanone. Chem. Mater. 13:2483-2492, 2001.

Para huéspedes con conformación libre (ciclohexano, clorociclohexano), la matriz a temperatura ambiente presenta una estructura romboédrica y las moléculas huéspedes están desordenadas. En muchos casos, esta estructura romboédrica se transforma a bajas temperaturas a monoclinica. En cambio, para huéspedes con forma plana, tal como el dietilnaftaleno, tiende a formar estructuras monoclinicas a temperatura ambiente contrayéndose para adoptar un orden determinado. La disminución de la simetría de romboédrica a monoclinica esta asociada con la deformación de los canales por el orden orientacional de la molécula huésped. El desorden orientacional del huésped, a temperatura ambiente, dentro de la cavidad complica la resolución de su estructura, por lo que para obtener mejores resultados los análisis cristalográficos se realizan a bajas temperatura, no olvidándose del posible cambio de fase.^{2,4,5}

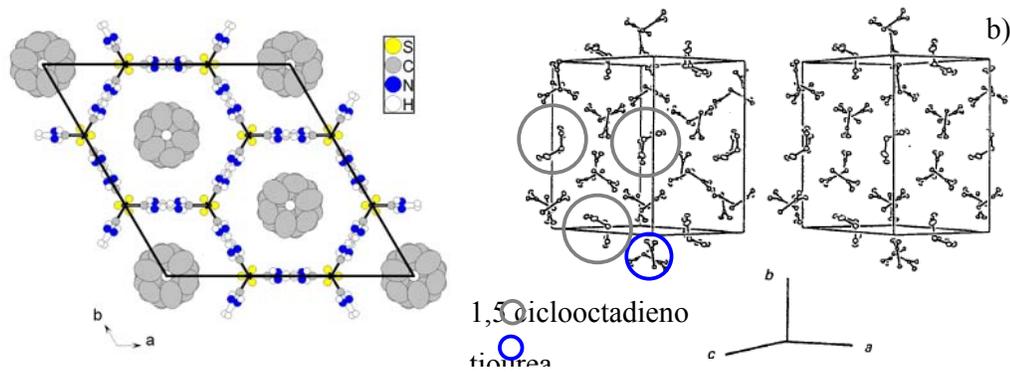
Mientras que los canales en los compuestos de inclusión de la urea son bastantes cilíndricos, los canales de la tiourea poseen zonas prominentes (diámetros 7.1Å) y angostas (diámetros 5.8Å) en diferentes posiciones a lo largo del mismo. Así, las moléculas huéspedes en los compuestos de inclusión ocupan lugares específicos a lo largo del canal, y es precisamente donde existe un mayor diámetro. La relación estequiométrica molar de huésped/tiourea es de 1/3.^{2,4,5}

La tiourea puede formar compuestos de inclusión con hidrocarburos cíclicos saturados e insaturados de hasta 8 miembros en su estructura.⁵ Estos huéspedes presentan un considerable desorden dentro de los canales de la tiourea a temperatura ambiente, por lo que las medidas de difracción deben realizarse a bajas temperaturas, como es el caso del compuesto de inclusión de tiourea con 1,5-ciclooctadieno, donde se pudo determinar con exactitud las posiciones del huésped dentro del canal.⁶ A temperatura ambiente este compuesto de inclusión presenta estructura romboédrica ($R\bar{3}c$) con valores de constante de red $a = 10.1516(7)\text{Å}$ y $\alpha = 104.4260(10)^\circ$. Mientras que las medidas de difracción a 173 K muestra una estructura monoclinica $P2_1/c$ con dimensiones de la celda unitaria de $a = 12.241(5)\text{Å}$, $b = 16.05(5)\text{Å}$ y

⁶ Garneau, I., Raymond, S. and Brisse, F. A thiourea-1,5-cyclooctadiene clathrate at 173 K. Acta Cryst., C51:538-541, 1995.

$c = 9.630(4)\text{\AA}$. En la Figura 2.1 se muestra una proyección de la estructura cristalina del complejo 1,5-ciclooctadieno/tiourea a lo largo del canal a temperatura ambiente (a) y a 173 K (b).

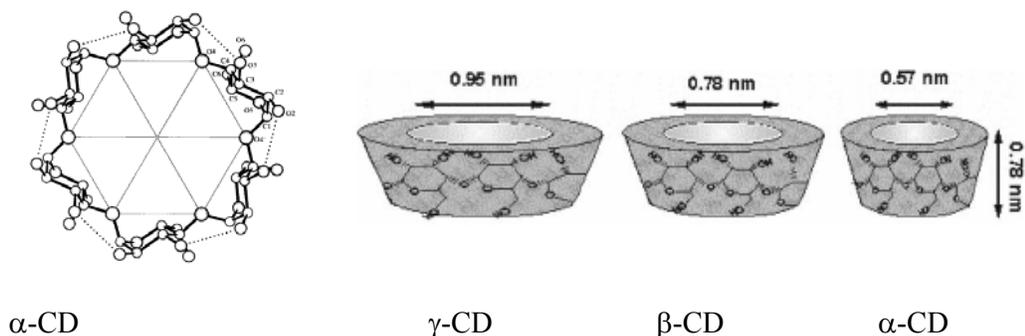
Figura 2.1. Proyección espacial a lo largo de los canales del complejo 1,5-ciclooctadieno/tiourea a temperatura ambiente (a) y a 173k (b).



2.1.2. Compuestos de inclusión de ciclodextrina

Cuando el almidón es degradado, en ausencia de agua, por la acción de la enzima glucosil transferasa se produce una reacción intramolecular, donde las unidades de glucosa se enlazan mediante uniones α -1,4 formando productos cíclicos, que se conocen con el nombre de ciclodextrina (CD). La CD se aisló por primera vez en 1891, por Villier. Las más conocidas son α -CD, β -CD y γ -CD, las cuales están formadas por 6, 7, 8 unidades de D-(+) glucosa, respectivamente. La estructura espacial de las CDs es un cono truncado o balde (Figura 2), y su diámetro interno dependerá del número de unidades de glucosa en la molécula.³

Figura 2.2. Estructura espacial de las CDs.³



Como consecuencia de la conformación α -1,4 de las unidades de glucosa, los grupos hidroxílicos secundarios de los átomos de carbono C2- y C3- se ubican en el borde más amplio y el grupo hidroxílico primario del carbono C6- lo hace en el borde de diámetro menor.

La cavidad interior se encuentra revestida por muchos átomos de hidrógeno (grupos CH de los carbonos 3 y 5 y el grupo $-\text{CH}_2$ del carbono 6) y los puentes de oxígeno glucosídico. Los pares de electrones no enlazantes de estos puentes se encuentran orientados hacia el interior de la cavidad, generando una alta densidad electrónica. Esta cavidad tiene por consiguiente, carácter hidrofóbico y un marcado momento dipolar. No todas las CDs presentan igual hidrofobicidad, por ejemplo, la β -CD es más hidrófoba que la α - y γ -. En la β -CD las interacciones intramoleculares de enlaces de hidrógeno tipo puente forman un cinturón secundario completo, que provoca que esta estructura sea más rígida y por lo tanto más hidrófoba.³

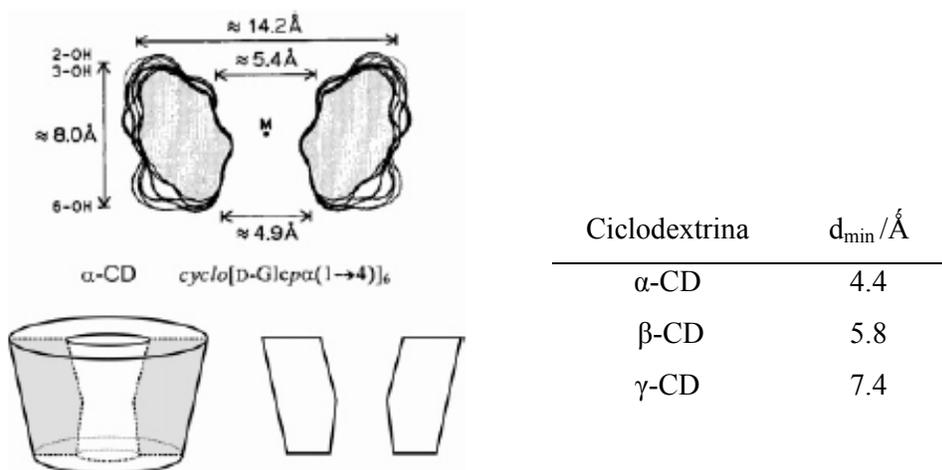
Es la cavidad de la CD, con sus dimensiones y su hidrofobicidad, la que permite la formación de los cientos de compuestos de inclusión reportados en la literatura.¹ Se ha demostrado por estudios de modulación molecular, que esta cavidad presenta un cuello de botella (Figura 2.3) a nivel del H-5.⁷ El diámetro de la parte hidrofóbica del huésped tiene que ser menor que el diámetro mínimo en el interior de la CD (d_{min}), para que se pueda formar el compuesto de inclusión. Huéspedes cuyo ancho sea

⁷ Wenz, G., Han, B. H. and Müller, A. Cyclodextrin rotaxanes and polyrotaxanes. *Chem. Rev.* 106:782-817, 2006.

mayor que el d_{min} no penetran completamente dentro de la cavidad, sino que forman complejos tipo sandwich con 2 CDs, como es el caso de los ferrocenos y sus derivados.⁸

⁸ A. Harada, Y. Hu, S. Yamamoto and S. Takahashi. Preparation and properties of inclusion compounds of ferrocene and its derivatives with cyclodextrine. J. Chem. Soc. Dalton Trans., 729-732, 1998.

Figura 2.3. Representación esquemática de la forma interior del cono de la CD y valores de d_{min} obtenidos por modulación molecular.⁷

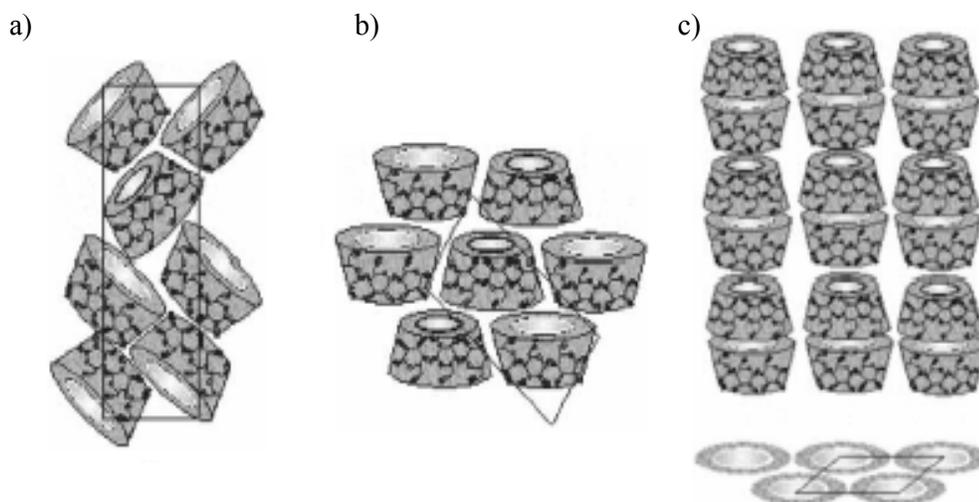


La CD forma compuestos de inclusión en fase sólida y en solución. Las estructuras de los compuestos de inclusión de CD en solución y cristalinos difieren significativamente entre si. En solución, la molécula huésped ocupa la cavidad de la CD (matriz) y el complejo es rodeado y solvatado completamente por moléculas de agua. En el cristal, sin embargo, el huésped puede ser ocluido en un espacio generado por una o más moléculas de CD, llegando a formar en ocasiones compuestos de inclusión no estequiométricos.³

Se han caracterizado tres tipos de estructuras en los compuestos de inclusión de α -CDs: “tipo caja”, “tipo capa” y “tipo canal”.⁹ Cuando el huésped es lo suficientemente pequeño para incluirse completamente en la cavidad, las moléculas de α -CD cristalizan semejante a un hueso de las articulaciones, donde los dos extremos de la cavidad de α -CD son bloqueadas por moléculas adyacentes (Figura 2.4), debido a que la molécula huésped queda aislada en la cavidad, este tipo de empaquetamiento se conoce como “tipo caja”.

⁹ HARATA, Kazuaki. Structural aspects of stereodifferentiation in the solid state. *Chem. Rev.*, 98:1803-1827, 1998.

Figura 2.4. Tipos de estructuras cristalinas para los compuestos de inclusión de la α -CD. Tipo caja (a), tipo capa (b) y tipo canal (c).⁹



En la estructura “tipo capa”, como se muestra en la Figura 2.4, las capas adyacentes están corridas la mitad de una molécula. Como resultado de ello, ambos extremos de la cavidad están abiertas a espacios intramoleculares de las capas adyacentes. La molécula huésped es lo suficientemente larga para caber completamente dentro de una cavidad, por lo que se expande en el espacio disponible.¹⁰

Cuando las moléculas de las α -CDs se apilan unas con otras para formar infinitas columnas donde el huésped se ordena linealmente (Figura 2.4), nos encontramos frente a la estructura “tipo canal”. Esta estructura de columna se clasifica en dos tipos llamados: “cabeza-cola” y “cabeza-cabeza”. En la estructura “cabeza-cola” la unidad de repetición es una sola α -CD y esta se une por enlaces de hidrógeno tipo puente entre los hidróxilos primarios de una molécula y los secundarios de la molécula

adyacente. En la estructura “cabeza-cabeza”, los hidroxilos secundarios de ambas moléculas de α -CDs se unen por varios enlaces de hidrógeno tipo puente.¹⁰

La estructura tipo canal “cabeza-cabeza” es característica de los complejos de α -CD que tengan anillos bencénicos en su estructura o lineales con más de 5 miembros en la cadena tales como: hidrocarburos saturados,¹¹ dialquilaminas,¹² polímeros,¹³ entre otros. Este tipo de estructura es fácilmente distinguible por difracción de rayos X de polvo de la α -CD pura, que cristaliza en una estructura tipo caja (Figura 2.5), por presentar la reflexión más intensa a 2θ alrededor de los 20° .

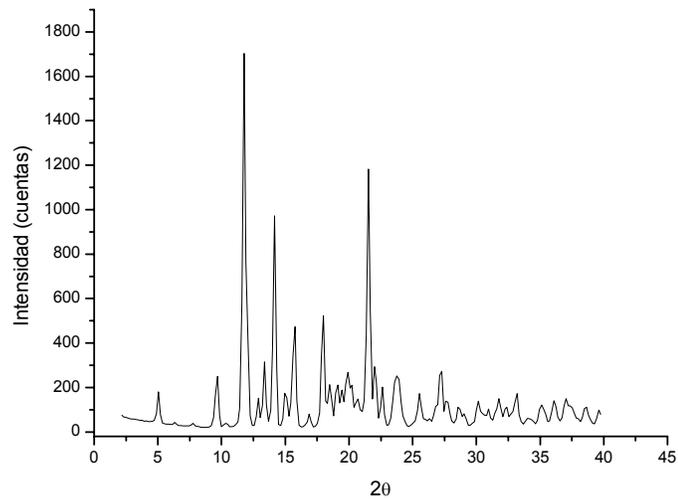
Figura 2.5. Patrón de difracción de rayos X de la α -CD pura.

¹⁰ D'Souza, T. V. and Lipkowitz, K. B. (Guest Eds). Cyclodextrins. Chem. Rev., 8(5):1741-2076, 1998.

¹¹ Takeo, K. and Kuge, T. Complexes of starchy materials with organic compounds. Part V. X-ray diffraction of α -cyclodextrin complexes. Agr. Biol. Chem., 34(12):1787-1794, 1970; McMullan, R. K., Saenger, W., Fayos, J. and Mootz, D. Topography of cyclodextrin inclusion complexes. Part I classification of crystallographic data of α -ciclodextrin inclusion complexes. Carbohydrate Research, 31:37-46, 1973.

¹² Jara, P., Montserrat, J. and Yutronic, N. Syntheses and structural aspects of cyclodextrin/dialkylamine inclusion compounds. Journal of Inclusion Phenomena and Molecular Recognition in Chemistry, 32:1-8, 1998.

¹³ Harada, A., Li, J. and Kamachi, M. Preparation and properties of inclusion complexes of poly(ethylene glycol) with α -cyclodextrin. Macromolecules, 26:5698-5703, 1993; Huang, L., Allen, E. and Tonelli, A. E. Study of the inclusion compounds formed between α -cyclodextrin and high molecular weight poly(ethylene oxide) and poly(ϵ -caprolactone). Polymer, 39(20):4857-4865, 1998.



2.2. Nanopartículas metálicas

Los coloides metálicos, tan en boga en la actualidad bajo el nombre de nanopartículas metálicas, han sido utilizados desde la antigüedad para la fabricación de múltiples objetos. Por ejemplo, se han empleado durante siglos para dar color al vidrio y a la cerámica. A mediados del siglo XVII Andreus Cassius descubre el llamado “Purple of Cassius” un coloide de oro que se utiliza como pigmento del esmalte de vidrio y de la cerámica china.¹⁴

Sin embargo, el término “coloide” lo introdujo por primera vez Thomas Graham, en 1861, para describir a ciertas soluciones que presentaban velocidades de difusión muy lenta y/o incapacidad para atravesar una membrana semipermeable. Se definen como aquellos sistemas en los que un componente se encuentra disperso en otro, siendo las partículas dispersas mucho mayores que las moléculas del disolvente. El

¹⁴ LIZ-MARZÁN, Luis. M. Nanometals: formation and color. *Materials Today*, 26-31, Feb. 2004.

tamaño de estas partículas dispersas se encuentran entre 1nm (10^{-9} m) y $1\mu\text{m}$ (10^{-6} m).¹⁵

Actualmente, los coloides o nanopartículas metálicas siguen despertando un gran interés en el mundo científico, debido a las propiedades electrónicas, catalíticas, magnéticas y ópticas que presentan estos sistemas, las cuales no son equivalentes al material de origen, ni al del átomo por separado.¹⁴

En particular los coloides metálicos, dentro de un margen de tamaño de 1 a 50 nm presentan una gran aplicabilidad debido a sus propiedades electrónicas. Estos pequeños agregados metálicos no pueden ser tratados como elementos diminutos de un bloque de metal, ya que la banda de conducción presente en un metal voluminoso está ausente en este tipo de sistemas, y en su lugar se darán estados discretos en la banda. Los electrones sufren una reclusión o un confinamiento cuántico en pequeñas partículas de metal, mostrando así las propiedades de los "puntos cuánticos". Se utiliza la palabra cuántico para enfatizar que las nanopartículas metálicas muestran una serie de propiedades ópticas y electrónicas inesperadas, resultado del confinamiento de los electrones a un número finito de estados energéticos cuánticos disponibles. El término punto se refiere a que el confinamiento se da en las tres dimensiones. De esta manera, estos sistemas se pueden utilizar como sensores químicos, dispositivos electrónicos, diodos, litografía industrial, aplicaciones fotoquímicas, monitores, etc.^{15,16}

En los coloides metálicos no se presenta un enlace metal-metal bien definido con una determinada nuclearidad, sino que son aglomerados de átomos rodeados de una corteza protectora o estabilizadora que evita la aglomeración. Además, poseen un gran área superficial, que conlleva a que un elevado número de átomos metálicos estén dispuestos en la superficie.^{15,1,6}

¹⁵ Roucoux, A., Schulz, J. and Patin, H. Reduced transition metal colloids: a novel family of reusable catalysts?. *Chem.Rev.*, 102:3757-3778, 2002.

¹⁶ SCHMID Günter (Ed.) Nanoparticles. From theory to application, Wiley-VCH, 2004.

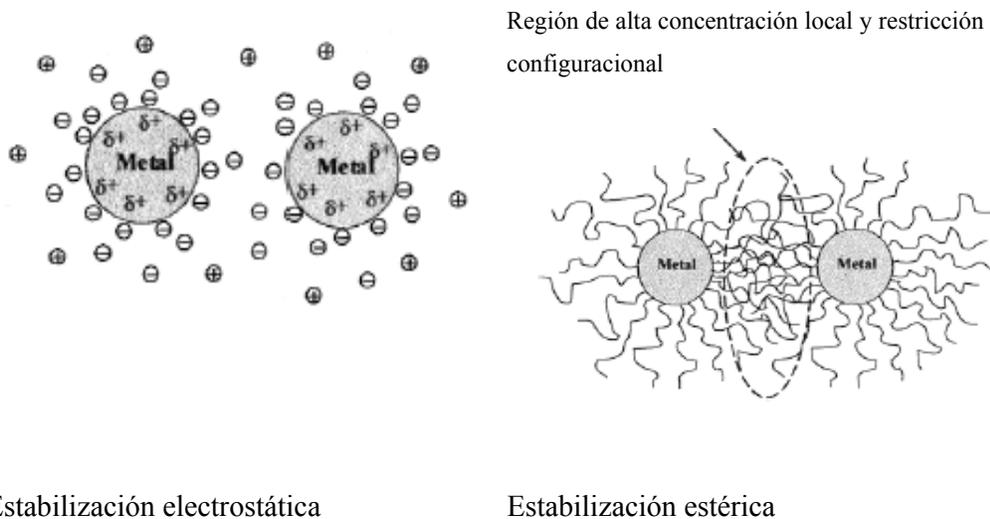
Las soluciones coloidales se clasifican de acuerdo con las características de la fase dispersa o discontinua y de la fase dispersante o continua. Una solución coloidal en que la fase dispersa es un sólido se llama suspensoide o gel y si la fase dispersa es un líquido se llama emulsoide o sol. Además, se pueden clasificar de acuerdo al ambiente que rodea a la partícula coloidal en: coloide liófilo o de afinidad con el solvente, y liofóbico sin afinidad por el solvente. Si el solvente es agua, los términos que se utilizan son hidrófilo e hidrófobo, respectivamente. Los coloides liofílicos tienen características comunes con el solvente, tal como grupos hidroxilos capaces de formar enlaces de hidrógeno tipo puente. Una característica fundamental de los coloides liófobos es que no son termodinámicamente estables, aunque poseen una estabilidad de tipo cinético que les permite mantenerse en estado disperso durante largos periodos de tiempo.^{15,16}

Un aspecto crucial en la química coloidal es el hecho de la estabilización de las partículas metálicas en el medio de dispersión. Dos partículas separadas a una distancia pequeña pueden ser atraídas entre sí por fuerzas de Van der Waals. En ausencia de fuerzas repulsivas que contrarresten a las anteriores, las partículas coagulan y la dispersión es inestable. Así, las principales fuerzas que actúan en los sistemas coloidales son: las fuerzas atractivas de Van der Waals, y las fuerzas de repulsión electrostáticas y estéricas.^{15,16}

Las fuerzas de Van der Waals que actúan entre partículas coloidales son del mismo tipo que las que actúan entre átomos, moléculas o iones. Pero debido a la gran cantidad de moléculas que contiene cada partícula, son de mayor magnitud y suelen actuar a distancias más largas. Engloban tres componentes: interacción dipolo-dipolo o de Keesom, interacción dipolo-dipolo inducido o de Debye, e interacciones debidas a fluctuaciones en la distribución de densidad electrónica o de London. La energía de Van der Waals entre un par de átomos o moléculas depende de la distancia que los separa y de su naturaleza, a través de la llamada constante de London. En el caso de partículas compuestas por muchos átomos o moléculas, se puede suponer en principio que las energías son aditivas, siendo las interacciones atractivas mucho mayores.

La fuerza electrostática se basa en la repulsión coulombica (Figura 2.6). Cuando dos partículas coloidales con carga superficial neta se aproximan entre sí, provocan una superposición de las partes difusas de sus correspondientes dobles capas eléctricas y dan lugar a fuerzas electrostáticas repulsivas. Dichas fuerzas fueron estudiadas independientemente por los soviéticos Derjaguin y Landau y por los holandeses Verwey y Overbeek, por lo que la teoría resultante se conoce como teoría DLVO, la cual se resume a continuación.^{15,16}

Figura 2.6. Tipos de estabilización de los coloides metálicos.



Las partículas dispersas en medios polares generalmente presentan carga. Dado que la dispersión como un todo debe de permanecer neutra, pequeños iones con carga opuesta se acumulan alrededor de las partículas formando una doble capa más o menos difusa. Así, la doble capa provoca una repulsión cuando se aproxima una segunda partícula (con su correspondiente doble capa eléctrica), actuando de este modo como un escudo que evita la coagulación.

La estabilidad de las suspensiones coloidales se correlaciona en forma directa con la magnitud del potencial Zeta (diferencia de potencial en la capa difusa formada alrededor de la partícula coloidal por iones de carga opuesta), el cual es una medida para determinar la carga del coloide. A medida que disminuye el potencial zeta, las

partículas pueden aproximarse cada vez más aumentando la posibilidad de una colisión, y la subsiguiente aglomeración.^{15,16,17}

El potencial de interacción total para coloides cargados vendrá dado por una combinación de las fuerzas atractivas de Van der Waals y las repulsiones electrostáticas. Estas últimas son más efectivas en disolventes con una elevada constante dieléctrica como el agua.

La repulsión estérica se produce cuando se aproximan partículas que poseen una barrera física a su alrededor, esta barrera está constituida por una capa de macromoléculas adsorbidas en la superficie, generalmente (aunque no necesariamente) no iónicas. Cuanto mayor sea el espesor de esta capa y la distancia entre las partículas, mayor será la estabilidad de la dispersión. A esta clase de proceso de estabilización se le denomina estabilización estérica y es la que suele existir en medios no polares, donde la estabilización electrostática es muy difícil de alcanzar (Figura 2.6).

Se pueden distinguir dos tipos de moléculas estabilizantes. En el primer tipo se incluyen polímeros de alto peso molecular, con una energía de adsorción por monómero pequeña pero finita. La adsorción tiene lugar en este caso mediante una configuración basada en ramificaciones orientadas hacia la disolución y colas en los extremos de la molécula que se pueden unir bastante lejos de la superficie. El segundo tipo lo constituyen macromoléculas de peso molecular relativamente bajo con un grupo de anclaje que se adsorbe con facilidad y una cola compatible con el disolvente (surfactantes).

La acción protectora del surfactante presenta dos elementos diferenciados. Cuando las colas de moléculas unidas a dos superficies se acercan entre sí, el aumento local de concentración da lugar a un aumento de energía libre y como consecuencia de ello a una repulsión (efecto osmótico). Al mismo tiempo, algunas de las colas pueden no

¹⁷ G. Cardenas and E. Acuna. Synthesis and characterization of manganese colloids and active solids prepared with organics solvents. *Bol. Soc. Chil. Quím.*, 45(3):499-507, 2000.

cabere en el espacio que queda entre las partículas, reduciéndose el número de posibilidades conformacionales, con lo que se produce una pérdida de entropía (efecto de restricción de volumen), lo que constituye una nueva contribución a la repulsión.

Existen numerosos ejemplos de síntesis de nanopartículas solubles en agua y/o en disolventes polares con diferentes estabilizadores: trifenilfosfina, polivinilpirrol, alcanotioles, ácidos grasos y otros. Un caso particular, es cuando se utilizan tensoactivos o cationes de tetraalquilamonio de cadena larga donde se combinan los dos tipos de estabilización. Además, han aparecido en la literatura ejemplos de nanocluster estabilizados por moléculas del disolvente (tetrahidrofurano y dimetil sulfoxido).^{15,16}

Se conocen varios métodos para la síntesis de nanopartículas metálicas, entre los cuales se encuentran:^{15,16,18}

- Síntesis electroquímica.
- Descomposición térmica, fotoquímica o sonoquímica.
- Deposición del metal en fase vapor.
- Reducción química de una sal metálica.
- Reducción del ligante y desplazamiento de compuestos organometálicos.

Síntesis electroquímica

La preparación de coloides mono- y bimetalicos de metales de transición mediante la síntesis electroquímica fue desarrollada por Reetz y colaboradores en 1994. El proceso puede ser dividido en seis pasos elementales:

¹⁸ Reetz, M. T. and Helbig, W. Size-selective synthesis of nanostructured transition metal clusters. *J. Am. Chem. Soc.*, 116:7401-7402, 1994.

- Disolución oxidativa del metal del ánodo.
- Migración de iones M^{n+} hacia el cátodo.
- Reducción y formación de átomos de metal cerovalentes en el cátodo.
- Formación de partículas metálicas por nucleación y crecimiento.
- Proceso de crecimiento y estabilización de las partículas.
- Precipitación de coloides metálicos.

Las ventajas de esta técnica con respecto a la reducción química es que en este caso no existe la contaminación por productos secundarios resultantes de la reducción. Además, esta técnica permite un elevado control sobre el tamaño de la partícula que se quiere obtener ajustando una serie de parámetros como la densidad de corriente, la distancia entre los electrodos, el tiempo y la temperatura de reacción y la polaridad del disolvente.

Descomposición térmica, sonoquímica y método fotoquímico

Los complejos organometálicos de estado de oxidación cero se descomponen bajo la acción de la luz, el calor o la radiación ultrasónica para dar lugar a partículas metálicas cerovalentes en solución, las cuales son estabilizadas por un agente protector.

Así se encuentra descrita en la literatura la obtención de nanopartículas metálicas de metales de transición mediante termólisis o descomposición térmica de un complejo. La preparación de coloides metálicos también se puede llevar a cabo a partir de un complejo cerovalente como, por ejemplo, la termólisis de carbonilos metálicos como $Co_2(CO)_8$.

La descomposición sonoquímica ofrece un atractivo método para la síntesis de nanopartículas metálicas y presenta algunas ventajas como la rápida velocidad de reacción y la capacidad para formar nanopartículas de tamaño pequeño. Sin embargo,

las nanopartículas obtenidas por este método presentan una amplia distribución de tamaño.

Deposición de metales en fase vapor

Conceptualmente, el método más simple para la preparación de los metales coloidales es la condensación del vapor de un átomo metálico en un determinado medio.

La deposición del metal en fase vapor ha provisto a los químicos de varias rutas para la preparación de un amplio rango de coloides metálicos a escala preparativa. Esta técnica tiene el inconveniente de que no se obtienen distribuciones de partículas monodispersas, además de algunas dificultades técnicas.

Reducción química de una sal metálica

El método más común para la preparación de nanopartículas metálicas es la reducción química de sales de metales en presencia de agentes estabilizadores. Este método de reducción química fue publicado por primera vez por Faraday en 1857 y actualmente se ha convertido en el método más efectivo en este campo. La principal ventaja de este método es su reproducibilidad y la posibilidad de obtener coloides monodispersos con una distribución estrecha de tamaños.^{15,16}

El mecanismo de formación de las nanopartículas se basa en primer lugar en la reducción de la sal metálica al correspondiente átomo metálico cerovalente. A continuación estos átomos actúan como centros de nucleación dando lugar a racimos atómicos o cluster cuyo crecimiento continúa a medida que se mantenga el suministro de átomos, formándose así la partícula. Sin embargo, son sólo estables cinéticamente, por esta razón es necesario estabilizar las partículas. Inmediatamente la partícula se envuelve de moléculas estabilizadoras que se absorben en la superficie de la partícula y de esta manera previenen la aglomeración.

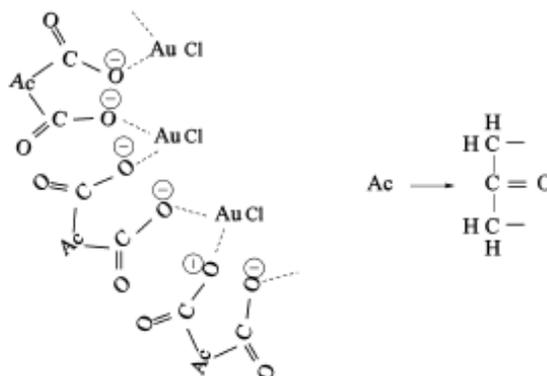
Las nanopartículas de oro son las más extensamente estudiadas, fundamentalmente por ser las nanopartículas metálicas más estables. El protocolo para la preparación de coloides de oro fue desarrollado por Turkevich, en 1951, para la síntesis de partículas de oro de 20nm a partir de la reducción de $[\text{AuCl}_4]^-$ con citrato sódico. En 1973, Frenz obtuvo por este método, pero regulando la relación entre el agente reductor/estabilizante (trisodio citrato), tamaños preeligiados de las nanopartículas de oro, entre 17 y 147nm.^{15,16,19}

Sin embargo, recientemente se ha propuesto un modelo para explicar el tamaño de las partículas de oro.²⁰ La formación de las partículas ocurre mediante la reducción del Au^{3+} a Au^{1+} por la oxidación del citrato de trisodio a dicarboxi acetona, esta última se descompone con la temperatura a que se lleva a cabo la reacción. Los átomos de Au^0 se forman por la disminución desproporcional de Au^{1+} , lo que conlleva a una reacción de oxidación-reducción del Au^{1+} . La nucleación requiere la formación de un complejo multimolecular entre la dicarboxi acetona y el AuCl (Figura 2.7), y en consecuencia, la velocidad de nucleación se ve afectada por la degradación que sufre la dicarboxi acetona por la temperatura. Este modelo cinético demuestra que el factor que determina el tamaño de las partículas no es el balance entre la velocidad de nucleación y crecimiento, sino es el balance entre la velocidad de nucleación y la degradación de la dicarboxi acetona.

Figura 2.7. Ilustración del complejo entre la dicarboxi acetona y AuCl .

¹⁹ Daniel, M. C. and Astruc. D. Gold nanoparticles: assembly, supramolecular chemistry, quantum-size-related properties, and applications toward biology, catalysis, and nanotechnology. *Chem. Rev.*, 104:293-346, 2004.

²⁰ Kumar, S., Gandhi K. S. and Kumar R. Modeling of formation of gold nanoparticles by citrate method. *Ind. Eng. Chem. Res.*, ASAP, 2006.



Hasta entonces, los coloides de oro eran sólo estabilizados por los iones citrato. No fue hasta el 1994 que Brust y colaboradores reportaron la novedosa síntesis de coloides de oro estabilizados con alcanotioles, estas nanopartículas permanecieron estables indefinidamente en solventes no polares, además de la capacidad de poder redisolverse después de haber sido aisladas como polvo seco.²¹ Este método también se conoce como método de Brust-Schiffrin, y se obtienen coloides de oro de 1-5nm por reducción con diborano y la estabilización se produce con el dodecanotiol. Por otra parte, se demostró por XPS y IR que el polvo, aún después de lavado contenía al Au⁰ y los grupos tioles, lo que sugiere que los tioles se enlazan como R-SH y no como R-S.^{2a} Además, la proporción AuCl₄⁻:alquiltiol usada en la síntesis podía controlar el tamaño de las nanopartículas obtenidas.

Los resultados obtenidos por Brust y colaboradores incentivaron las investigaciones en el campo de las partículas coloidales estabilizadas con tioles y como resultados de las mismas numerosos estabilizadores han sido identificados tales como: diferentes ligantes funcionalizados con tioles, aminas, silanos, disulfuros y fosfinas. Esta última, fue empleada por Schmid y colaboradores para obtener el cluster monodisperso de Au₅₅[(P(C₆H₅)₃)₁₂Cl₆] por reducción de una sal de oro con diborano,

²¹ (a) Brust, M., Walker, M., Bethell, D., Schiffrin, D. J. and Whyman, R. J. Synthesis of thiol-derivatized gold nanoparticles in a two phase liquid-liquid system. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 801-802, 1994; (b) Brust, M., Fink, J., Bethella, D., Schiffrina, D. J. and Kielyb, C. Synthesis and reactions of functionalised gold nanoparticles. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1655-1656, 1995.

lo cual constituyó una revolución en el campo de los nanomateriales de puntos cuánticos.²²

También se ha trabajado con diferentes tipos de reductores, además del citrato y borohidruro antes mencionados, entre los que se pueden citar los alcoholes, el gas hidrógeno, la hidroxilamina y la hidracina.^{16,19}

En comparación con las nanopartículas de oro, la síntesis de otros metales nobles ha sido menos desarrollada. Las nanopartículas de plata también se han estudiado, puesto que juegan un rol importante en las diferentes ramas de la ciencias, tales como: catálisis química²³ y espectroscopía Raman amplificada por superficie (SERS)²⁴. La mayoría de estas aplicaciones requieren nanopartículas con una estrecha distribución de tamaño, por lo que deben ser recubiertas con surfactantes hidrofílicos e hidrofóbicos. Los primeros intentos que se realizaron en la síntesis de nanopartículas de plata fueron el método del citrato introducido por Faraday y el método de dos fases descrito por Brust y colaboradores.¹⁹ En el método de Faraday se producen nanopartículas de plata monodispersas en un rango de 2 a 100 nm, pero con baja concentración de partículas en la solución coloidal.^{19,25}

Como estabilizantes aparecen reportados los ácidos grasos,²⁶ aminas alifáticas,²⁷ polímeros,²⁸ los cuales se absorben en la superficie (pasivación) de la partícula recién

²² SCHMID, Günter. Hexachlorododecakis(triphenylphosphine)pentapentacontagold, Au₅₅[P(C₆H₅)₃]₁₂Cl₆. *Inorg. Synth.*, 7:214-217, 1990.

²³ Sun, T. and Seff, K. Silver clusters and chemistry in zeolites. *Chem. Rev.*, 94(4):857-870, 1994.

²⁴ Lee, P. C. and Meise, D. Adsorption and surface-enhanced raman of dyes on silver and gold sols. *J. Phys. Chem.*, 86:3391-3395, 1982.

²⁵ Z. Chen, L. A facile and novel way for synthesis of nearly monodisperse silver nanoparticles. *Materials Research Bulletin* xxx xxx-xxx in pres, 2006.

²⁶ Rao, Ch. R.K. and Trivedi, D.C. Biphasic synthesis of fatty acids stabilized silver nanoparticles: Role of experimental conditions on particle size. *Materials Chemistry and Physics*, 99(2-3):354-360, 2006; Mandal, S. Sainkar, S. R. and Sastry, M.. Patterned silver nanoparticles films by an ion complexation process in thermally evaporated fatty acid films. *Materials Research Bulletin*, 37:1613-1621, 2002.

²⁷ Kumar, A., Joshi, H., Pasricha, R., Mandale, A. B. and Sastry, M. Phase transfer of silver nanoparticles from aqueous to organic solutions using fatty amine molecules. *Journal of Colloid and Interface Science*, 264:396-401, 2003.

formada y previenen la agregación. Estas nanopartículas son estables en estas condiciones. Por otra parte, varios agentes reductores aparecen citados en la literatura tales como: H_2 , N_2H_4 , $NaBH_4$, NH_2OH , $(CH_3)_2NH \cdot BH_3$, etilenglicol, reactivo de Tollen, ácido ascórbico, H_2O_2 , entre otros.²⁹

Generalmente cuando se emplea el método de reducción para obtener las nanopartículas de plata, se sigue confrontando el problema de la amplia distribución de tamaño. Y. Tan y colaboradores han desarrollado la síntesis de estas nanopartículas en una sola fase empleando borohidruro de sodio como reductor y ácido tiosalisílico como agente estabilizador.³⁰ Esta síntesis tiene como estrategia fundamental incrementar el poder reductor del borohidruro, y con ella alta velocidad de nucleación, lográndose la formación de gran cantidad de pequeñas partículas.

Reducción del ligante y su desplazamiento del complejo organometálico

Este método consiste en que los ligantes de un complejo cerovalente pueden ser separados o eliminados a través de la reducción, generando partículas metálicas a bajas temperaturas.

Usando este procedimiento, Chaudret y colaboradores generaron nanopartículas de Pt y Pd estabilizadas con octanotiol, polímeros o ligante que contenían fosfina o grupos

²⁸ Pastoriza-Santos, I. and Liz-Marzán, L. M. Synthesis of silver nanoprisms in DMF. Nano letters, 2(8):903-905, 2002; Shiraishi, Y. and Toshima, N. Colloidal silver catalysts for oxidation of ethylene. Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, 141:187-192, 1999.

²⁹ Cushing, B. L., Kolesnichenko, V. L. and O'Connor, C. J. Recent advances in the liquid-phase syntheses of inorganic nanoparticles. Chem. Rev., 104:3893-3946, 2004. Li, Y., Cheng, J. and Coons, L. B. A silver solution for surface-enhanced Raman scattering. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 55(6): 1197-1207, 1999.

³⁰ Tan, Y., Wang, Y., Jiang, L. and Zhu, D. Thiosalicylic acid-functionalized silver nanoparticles synthesized in one-phase system. Journal of Colloid and Interface Science, 249:336-345, 2002.

carboxílicos.^{31,32,33} Para ello, lograron descomponer el Pt(dba)₂ y Pd(dba)₂ (dba = dibencilidenacetona) en atmósfera de CO y H₂ a presión elevada.

También, está reportada la reducción de ligantes olefinicos de complejos organometálicos cerivalentes para preparar suspensiones coloidales. Así, la obtención de nanopartículas metálicas de Ru a partir del Ru(COD)(COT) (COD = 1.5 ciclooctadieno y COT 1.3.5 ciclooctatrieno) en THF, utilizando H₂ como reductor y en presencia de un polímero que actúa como estabilizador.³⁴ De forma similar y con pílvinilpirrolidona como agente estabilizante, se han generado nanopartículas de Co y Ni a partir de Co(C₈H₁₃)(COD) y Ni(COD)₂, respectivamente.^{35,36,37}

El tamaño de las nanopartículas resultantes en todos los métodos de obtención citados, es un reflejo de la complejidad de su cinética de formación y depende de factores como la temperatura de reacción, las relaciones de concentraciones del precursor metálico (complejo o sal), agente reductor y/o estabilizador. Consecuentemente, el tamaño también viene determinado por la proporción relativa entre la velocidad de la nucleación y la velocidad de crecimiento de la partícula.

³¹ Bradley, J. S., Hill, E. W., Behal, S., Klein, C., Chaudret, B. and Duteil, A. Preparation and characterization of organosols of in the binding geometry of adsorbed carbon monoxide monodispersed nanoscale palladium. Particle size effects. Chem. Mater., 4:1234-1239, 1992.

³² Dassenoy, F., Philippot, K., Ould Ely, T., Amiens, C., Lecante, P., Snoeck, E., Mosset, A., Casanove, M. J. and Chaudret, B.. Platinum nanoparticles stabilized by CO and octanethiol ligands or polymers: FT-IR, NMR, HREM and WAXS studies. New J. Chem., 22:703-712, 1998.

³³ Amiens, C., de Caro, D. and Chaudret, B. Selective synthesis, characterization, and spectroscopic studies on a novel class of reduced platinum and palladium particles stabilized by carbonyl and phosphine ligands. J. Am. Chem. Soc., 115(24):11638- 11639, 1993.

³⁴ Duteil, A., Queau, R., Chaudret, B., Mazel, R., Roucau, C. and Bradley, J. S. Preparation of organic solutions or solid films of small particles of ruthenium, palladium, and platinum from organometallic precursors in the presence of cellulose derivatives. Chem. Mater., 5(3):341-347, 1993.

³⁵ J. Osuna, D. de Caro, C. Amiens, B. Chaudret, E. Snoeck, M. Respaud, J. M. Broto and A. Fert. Síntesis, Characterization, and magnetic properties of cobalt nanoparticles from an organometallic precursor. J. Phys. Chem., 100(35):14571-14574, 1996.

³⁶ de Caro, D. and Bradley, J. S. Surface spectroscopic study of carbon monoxide adsorption on nanoscale nickel colloids prepared from a zerovalent organometallic precursor. Langmuir, 13(12):3067-3069, 1997.

³⁷ Ould Ely, T., Amiens, C. and Chaudret, B. Synthesis of nickel nanoparticles. Influence of aggregation induced by modification of poly(vinylpyrrolidone) chain length on their magnetic properties. Chem. Mater (Communication), 11(3): 526-529, 1999.

2.2.1. Nanopartículas metálicas y ciclodextrina

La capacidad de la CD para formar compuestos de inclusión se ha explotado en el área de la química coloidal. Como ejemplo se puede citar, la solubilización en medio acuoso de nanopartículas de Ag y Fe₂O₃ estabilizadas con ácido oleico, en este caso ocurre la formación de un compuesto de inclusión α -CD/ácido oleico.³⁸ También, aparecen citadas nanopartículas de Au estabilizadas con compuestos de inclusión α -CD/alcanotioles y α -CD/alcanotioles con ferroceno.³⁹ En ambos casos, la función de la CD es posibilitar el transporte de las nanopartículas del medio orgánico al medio acuoso y cuando el alcanotiol tiene un grupo terminal voluminoso como el ferroceno, se producen rotaxanos de CDs, que protegen a las nanoesferas de oro .

Las CDs modificadas con grupos tioles han sido empleadas para la estabilización de nanopartículas de Au, Pt, y Pd, en medio acuoso, con el objetivo de obtener un sistema “nanocomposite” (centro metálico recubierto por una monocapa orgánica), donde confluyan las mejores propiedades de sus componentes: propiedades electrónicas, catalíticas y/o magnéticas del centro metálico con la capacidad de reconocimiento molecular de la monocapa orgánica protectora de CD modificada.⁴⁰

³⁸ Wang, Y., Wong, J. F., Teng, X., Zhang Lin X. and Yang, H. “Pulling” Nanoparticles into water: Phase Transfer of oleic acid stabilized monodisperse nanoparticles into aqueous solutions of α -cyclodextrin. Nano Lett., 3(11):1555-1559, 2003.

³⁹ Liu, J., Xu, R. and Kaifer, A. E. In situ modification of the surface of gold colloidal particles. Preparation of cyclodextrin-based rotaxanes supported on gold nanospheres. Langmuir, 14:7337-7339, 1998.

⁴⁰ (a) Liu, J., Mendoza, S., Román, E., Lynn, M. J., Xu R. and Kaifer A. E. Cyclodextrin-modified gold nanospheres. host-guest interactions at work to control colloidal properties. J. Am. Chem. Soc. 121:4304-4305, 1999; (b) Liu, J., Alvarez, J., Ong, W., Román, E. and Kaifer, A. E. Phase transfer of hydrophilic, cyclodextrin-modified gold nanoparticles to chloroform solutions. J. Am. Chem. Soc., 123(45):11148-11154, 2001; (c) Liu, J., Alvarez, J., Ong, W., Román, E. and Kaifer, A. E. Tuning the catalytic activity of cyclodextrin-modified palladium nanoparticles through host-guest binding interactions. Langmuir, 17(22):6762-6764, 2001; (d) Liu, J., Ong, W., Román, E., Lynn, M. J. and Kaifer, A. E. Cyclodextrin-modified gold nanospheres. Langmuir, 16(7): 3000-3002, 2000; (e) Strimbu, L., Liu, J. and Kaifer, A. E. Cyclodextrin-capped palladium nanoparticles as catalysts for the suzuki reaction. Langmuir, 19(2):483-485, 2003; (f) Crespo-Biel, O., Dordi, B., Reinhoudt, D. N. and Huskens, J.

Aparecen en la literatura consultada ejemplos de nanopáticas de Au obtenidas por el método de reducción ⁴¹ y por separación láser ⁴², en los cuales la β -CD presente en el medio de reacción es capaz de evitar por sí sola la coalescencia de las nanopáticas. Esto se atribuye a interacciones hidrofóbicas-hidrofóbicas CD-nanopática Au sin que se llegara a formar compuesto de inclusión. El tamaño de partícula obtenido fue de 4-6 nm en ambos casos.

Recientemente ha sido reportada la síntesis rápida y fácil de nanopáticas de platino en medio acuoso, haciendo incidir luz visible en el compuesto de inclusión de β -CD con el complejo acetilacetato de platino [Pt(acac)₂], como único reactivo.⁴³ Estos autores aprovechan la capacidad de la β -CD de solubilizar las nanopáticas metálicas en agua y la bien conocida fotoreactividad de los complejos de β -diketonas con metales, la cual conduce a la formación de soluciones coloidales en etanol o diclorometano.

Supramolecular layer-by-layer assembly: Alternating adsorptions of guest- and host-functionalized molecules and particles using multivalent supramolecular interactions. J. Am. Chem. Soc., 127(20):7594-7600, 2005.

⁴¹ Liu, Y., Male, K. B., Bouvrette P. and Luong, J. H. T. Control of the size and distribution of gold nanoparticles by unmodified cyclodextrins. Chem. Mater., 15(22):4172-4180, 2003.

⁴² Silvestre, J. P., Kabashin, A. V., Sacher, E., Meunier, M. and Luong, J. H. T. Stabilization and size control of gold nanoparticles during laser ablation in aqueous cyclodextrins. J. Am. Chem. Soc., 126(23):7176-7177, 2004.

⁴³ Giuffrida, S., Ventimiglia, G., Petralia, S., Conoci S. and Sortino, S. Facile light-triggered one-step synthesis of small and stable platinum nanoparticles in an aqueous medium from a β -cyclodextrin host-guest inclusion complex. Inorg. Chem., 45:508-510, 2006.

2.2.2. Nanopartículas metálicas ordenadas en superficies cristalinas

La mayoría de las aplicaciones de las nanopartículas metálicas, en nanotecnología y biotecnología requieren de un orden estructurado de las mismas. En este sentido también, a las nanopartículas de oro le corresponde el mayor cúmulo de investigaciones. Estas nanopartículas cuando son estabilizadas estéricamente pueden formar capas finas autoordenadas en una, dos o tres dimensiones. Generalmente, las nanopartículas metálicas son depositadas en diferentes tipos de superficies, tales como: sustratos inorgánicos, monocapas atómicas o polímeros, como ejemplos.¹⁶

Recientemente se han reportado ordenamientos de nanopartículas de oro en superficies cristalinas, las cuales se les ha denominado como “autoensambles mediados por una red cristalina” con las siglas en inglés de CLAMS (Crystal Lattice Mediated Self-assembly).⁴⁴ El procedimiento consiste en la coprecipitación de dos componentes, uno de los cuales forma el cristal, sales de sulfato de potasio o sulfato de rubidio, y el otro una capa superficial que recubre completamente al cristal, las nanopartículas obtenidas por reducción y estabilizadas con ligandos funcionalizados con tiol. Experimentalmente, se hace gotear una mezcla acuosa de los dos componente con una fuerte agitación, en un solvente miscible con el agua pero inmisible para los dos componentes.

Por otra parte, Fujiki y colaboradores reportaron la decoración anisotrópica con nanopartículas de oro, de un monocristal orgánico, L-cisteína.⁴⁵ La deposición ocurre en las caras selectivas del cristal, correspondientes a los planos $\{00l\}$. Para ello el monocristal orgánico se sumergió durante dos horas en una solución de

⁴⁴ (a) Murugesan, M., Cunningham, D., Martinez-Albertos, J. L., Vrcelj, R. M. and Moore, B. D. Nanoparticle-coated microcrystals. *Chem. Commun.*, 2677–2679, 2005; (b) Nikolic, K., Murugesan, M., Forshaw, Cunningham, M.D., Martinez-Albertos J.-L. and Moore, B.D. Self-assembly of nanoparticles on the surface of ionic crystals: Structural properties. *Surface Science* xxx (2007) xxx–xxx in press

⁴⁵ Y. Fujiki, N. Takunaga, S. Shinkai and K. Sada. Anisotropic decoration of gold nanoparticles onto specific crystal faces of organic single crystals. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45(29):4764-4767, 2006.

nanopartículas de oro, obtenidas por el método de reducción. La coloración del cristal cambió y se mantuvo aún después, de lavarlo repetidamente. Estos autores explican que la decoración selectiva en las caras hexagonales esta gobernada por la presencia de grupos tioles en las caras $\{001\}$ o $\{00\bar{1}\}$ del monocristal, justo donde se depositan las nanopartículas.

Tanto la deposición anisotrópica de nanopartículas metálicas como los CLAMS proveen una forma novedosa de inmovilizar estas nanopartículas ordenadas sobre una extensa área superficial. De forma tal que las nanopartículas metálicas puedan ser conservadas convenientemente sin agregación, además podrían ser sometidas a varios procesos por pasos tales como la sinterización, modificación química y la inclusión de las mismas en polímeros.

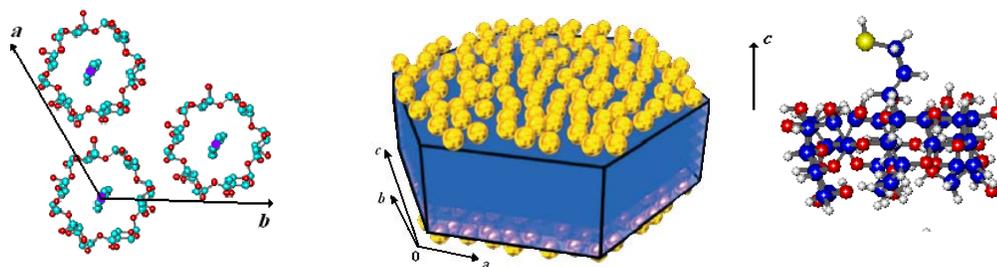
2.3. Hipótesis y objetivos

Hipótesis

La obtención de nanoestructuras cristalinas, donde estén presentes: nanopartículas metálicas, matrices polimoleculares de α -CD y huéspedes surfactantes responde a las siguientes hipótesis:

- i) En los compuestos de inclusión de α -CDs con huéspedes alquilaminas, alquiltioles y ácidos grasos, los grupos funcionales $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{COOH}$ respectivos, se encuentran fuera de la matriz y actúan como surfactantes de las nanopartículas metálicas presentes en el medio.
- ii) Las nanoestructuras cristalinas están ordenadas según la estructura de la matriz.

Figura 2.8. Representación esquemática de los composites de nanopartículas y monocristales de compuestos de inclusión.



La síntesis de nanopartículas metálicas mediante el desplazamiento de ligantes de un compuesto organometálico cerovalente responde a las siguientes hipótesis:

- i) La presencia de tiourea en soluciones de complejos de metales transición (0) con ligantes olefínicos provocan el desplazamiento del ligante del complejo a la matriz.

ii) El ligante desplazado del complejo organometálico actúa como huésped de la tiourea y estabiliza las nanopartículas.

Objetivos

Objetivos generales

1. Sintetizar y caracterizar compuestos de inclusión de α -CD/alquiltiol, /alquilamina y /ácidos carboxílicos.
2. Obtener nano-estructuras químicas cristalinas, donde estén presentes: nanopartículas metálicas, matrices de α -CD y huéspedes surfactantes. De manera tal, que la matriz conforme la nano-estructura, en la que se van a incluir periódicamente los surfactantes. Estos surfactantes, además de ser un pilar imprescindible en la obtención de las estructuras supramoleculares (matrices), tienen la función de estabilizar y acomodar ordenadamente las nanopartículas metálicas.
3. Sintetizar nanopartículas de metales de transición a través del desplazamiento de ligantes de un complejo organometálico cerovalente e inclusión del ligante como huésped en la matriz de tiourea.
4. Estudiar y caracterizar las nanopartículas metálicas formadas, así como de las nanoestructuras químicas cristalinas donde están presentes los coloides metálicos.

Objetivos específicos

1. Obtener monocristales de compuestos de inclusión con matrices de α -CDs y huéspedes alquilaminas, alquiltioles y ácidos grasos con diferente largo de cadena alquílica ($n > 8$). Con el fin de que los grupos $-NH_2$, $-SH$ y $-COOH$ de las aminas, tioles y ácidos grasos respectivamente, quedarán fuera de la matriz en planos preferenciales $\{00l\}$ y se anclarán en la superficie de las nanopartículas de oro, evitando la coalescencia con las restantes nanopartículas.
2. Sintetizar nanopartículas de oro, plata y Cluster Au_{55} por el método de reducción de sales metálicas.

3. Obtener los nano-ordamientos al mezclar a diferentes tiempos los compuestos de inclusión de α -CDs y los coloides metálicos obtenidos.
4. Sintetizar nanopartículas metálicas de níquel, por desplazamiento de ligantes. Como precursor se usará el $\text{Ni}(\text{COD})_2$, el cual posee ligantes neutros que pueden ser desplazados de la esfera de coordinación del metal y simultáneamente ingresan al interior de la matriz polimolecular de tiourea, como moléculas huéspedes.
5. Funcionalizar las nanopartículas de níquel con un péptido anfipático modificado con una cisteína.

3.1. Materiales

Los reactivos y solventes usados en el trabajo experimental son disponibles comercialmente. Para la síntesis de los compuestos de inclusión se utilizaron los siguientes reactivos: α -CD (Aldrich p.a.), 1-octanotiol (Aldrich), 1-decanotiol (Aldrich), 1-dodecanotiol (Aldrich), 1-hexadecanotiol (Aldrich), ácido octanoico (Aldrich), ácido decanoico (Aldrich), ácido myrístico (Aldrich), ácido láurico (Aldrich), ácido palmítico (Aldrich), ácido esteárico (Aldrich), 1-octilamina (Aldrich), 1-decilamina (Aldrich), 1-dodecilamina (Merck), 1-hexadecilamina (Aldrich) y 1-octadecilamina (Aldrich). Se emplearon además metanol (Aldrich) y acetona (Aldrich), como solventes.

En la obtención de las nanopartículas de oro por el método de reducción con citrato de sodio se usó: hidruro de tetracloroaurato (III) hidratado (Strem Chemicals) y citrato de sodio dihidratado (Fluka).

Para la obtención de las nanopartículas de plata se utilizó: nitrato de plata (Aldrich), borohidruro de sodio (Aldrich), ácido tiosalisílico (Merck) y etanol absoluto 99.9% (Merck).

Las nanopartículas de níquel fueron obtenidas por el método de desplazamiento de ligantes diseñado por nuestro laboratorio. Se empleó: complejo bis(1,5-ciclooctadieno) de níquel (0), Ni(COD)₂, (Aldrich), tiourea (Merck p.a.), tetrahidrofurano (Merck p.a.) y metanol (Merck p.a.) y el péptido H₂N-Cys-Leu-Pro-Phe-Phe-Asp-NH₂ (PEP-cys). Este péptido fue facilitado por el Dr. Marcelo Kogan, del Departamento de Farmacología y Toxicología, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile. THF y metanol se secaron por destilación en corriente de nitrógeno, reflujiéndolos sobre sodio.

En la obtención del cluster Au₅₅ se empleó: hidruro de sodio (Aldrich), trifloruro de boro dietil eterato (Sigma-Aldrich), trifenilfosfinato y cloruro de oro (I) (Merck). Los solventes utilizados en la síntesis se secaron previamente por destilación, reflujo sobre potasio (benceno) o sobre hidruro de litio y aluminio (diclorometano, 1,2-dimetoxietano y pentano) en corriente de nitrógeno. Los solventes fueron proveídos por Merck.

3.2. Compuestos de inclusión de α -ciclodextrina

3.2.1. Síntesis de los compuestos de inclusión de α -ciclodextrina

Los compuestos de inclusión de α -CD se sintetizaron mezclando proporciones iguales (1:1) de una solución acuosa saturada de α -CD y los distintos alquiltioles, alquilaminas y ácidos carboxílicos. Los ácidos carboxílicos y las alquilaminas sólidos a temperatura ambiente se disolvieron en acetona y metanol, respectivamente, antes de ser mezclados con la α -CD.

En todos los casos, excepto para el ácido octanoico, el compuesto de inclusión se formó inmediatamente. El polvo cristalino formado fue lavado con acetona caliente.

Las aguas del filtrado se conservaron a temperatura ambiente y se dejaron evaporar lentamente, para obtener monocristales de los compuestos de inclusión.

3.2.2. Caracterización de los compuestos de inclusión de α -ciclodextrina

3.2.2.1. Resonancia magnética nuclear en solución (¹H-RMN)

Los espectros de ^1H -RMN se midieron en un espectrómetro Bruker AMX-300 de alta resolución, utilizando como solvente dimetilsulfóxido- d_6 (Aldrich).

3.2.2.2. Análisis térmico (termogravimetría y calorimetría diferencial de barrido)

Las propiedades térmicas de los compuestos de inclusión de α -CD se determinaron por Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) y Termogravimetría (TG). Las mediciones de DSC se llevaron a cabo usando los instrumentos Netzsch DSC 204 y Netzsch STA 409, en atmósfera de aire. Los experimentos se realizaron a una velocidad de calentamiento de $10^\circ\text{C}/\text{min}$ en un rango de 20 a 300°C . La cantidad de muestra transferida a la cápsula de aluminio abierta, fue de 10 a 15mg. Al utilizar este tipo de portamuestra, el agua y los componentes volátiles pueden escapar durante el calentamiento.

El análisis TG fue realizado en los instrumentos TG/DTA 320 Thermogravimetric Analyzer y Netzsch STA 409. Las mediciones fueron realizadas a la misma velocidad de $10^\circ\text{C}/\text{min}$ en un rango de temperatura de 30 a 500°C , bajo atmósfera de aire.

3.2.2.3. Difracción de rayos X de polvo

Las muestras fueron finamente trituradas para evitar la orientación preferencial de los cristales. Los difractogramas se tomaron en dos difractómetros:

Difractómetro Siemens D-5000 con radiación Cu-K_α (40 KV y 30 mA), provisto de un monocromador de grafito ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) a temperatura ambiente.

Difractómetro STOE STADIP usando una radiación Cu-K α_1 (40 KV, 30 mA) con un monocromador de germanio ($\lambda = 1.540598 \text{ \AA}$) a temperatura ambiente.

El rango de medida fue $2^\circ \geq \theta \geq 50^\circ$, para los compuestos de inclusión y se amplió hasta 80° en las muestras que contenían nanopartículas de níquel.

3.2.2.4. Difracción de rayos X de monocristal

Los monocristales de los complejos α -CD/ácido decanoico, /ácido octanoico y /1-octilamina, que experimentan una deshidratación instantánea, fueron recubiertos con una fina capa de lubricante de vacío, rápidamente se montaron en un “cryo loop” y se sometieron inmediatamente a una corriente de nitrógeno líquido. Los datos de intensidad fueron tomados a 120 K con monocromador de grafito de radiación MoK α ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) en un equipo Bruker AXS con goniómetro D8 y un detector SMART APEX CCD.

La estructura del complejo α -CD/ácido decanoico fue resuelta por el método de espacio dual implementado por SHELXD.⁴⁶ La mejor resolución fue asociada con coeficiente de correlación de 79.85 y permitió localizar la mayoría de los átomos de las 8 CDs simétricamente independientes. La estructura fue completada por síntesis de diferencia de Fourier y refinada en F2 con el SHELXL.⁴⁷ No se realizó ninguna tentativa para refinar la estructura teniendo en cuenta los parámetros de desplazamiento anisotrópico y se le asignó al agua presente posiciones fijas. Además, no se asignaron a las moléculas de agua los hidrógenos correspondientes y los átomos de hidrógenos remanentes fueron incluidos como galopantes.

⁴⁶ Sheldrick, G. M. In direct methods for solving macromolecular structures. Fortier, S., Ed. Kluwer Academic Publishers, Netherlands: 131-141, 1998.

⁴⁷ Sheldrick, G. M. SHELXL97. Program for crystal structure refinement. University of Göttingen, 1997.

La estructura de los complejos de α -CD/ácido octanoico y α -CD/octilamina fue resuelta por el método directo y el refinamiento se efectuó por el método de mínimos cuadrados utilizando parámetros térmicos isotrópicos para todos los átomos de la α -CD, exceptuando los hidrógenos correspondientes y todos los átomos de la molécula huésped. Todos los átomos de hidrógeno fueron localizados en posiciones geométricamente calculadas y refinados anisotrópicamente. Todos los cálculos fueron realizados usando el programa SHELXL-97.⁴⁸ A las moléculas de agua se le asignaron posiciones fijas, sin los hidrógenos correspondientes.

⁴⁸ SHELXTL V 5.1 Brüker AXS, Madison, WI, 1998.

3.3. Nanopartículas metálicas

3.3.1. Síntesis de nanopartículas de oro por reducción con citrato de sodio¹⁶

El coloide de oro fue preparado por el método de reducción con citrato de sodio. Este consistió en añadir 1mL de una solución 24.3mM de HAuCl_4 a 106mL de una solución de citrato de sodio 2.2mM que ha estado ebulviendo por 10min. La mezcla se agitó a ebullición entre 5 y 10 min después de alcanzar la coloración rojo vivo.

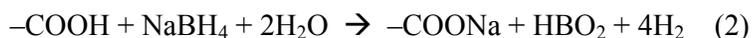
3.3.2. Síntesis de las nanopartículas de plata por reducción con borohidruro de sodio³⁰

En la síntesis de las nanopartículas de plata, se mezclaron 35mL de una solución etanol:agua (1:1, v:v) de AgNO_3 de concentración $1.143 \times 10^{-3}\text{M}$ con 6.0mL de una solución metanólica de ácido tiosalicílico de concentración $3.333 \times 10^{-3}\text{M}$. A medida que se adicionaba la solución de ácido tiosalicílico la mezcla se enturbiaba debido a la formación de sedimentos de sales de plata. Posiblemente, todos los sulfuros y casi todos los carboxilatos se combinaron con los iones Ag^+ formando productos insolubles. El producto de solubilidad del sulfuro de plata es menor que el del carboxilato de plata. Seguidamente, se adicionan, bajo agitación vigorosa y gota a gota, 6.0mL de una solución acuosa preparada recientemente de NaBH_4 de concentración $1.333 \times 10^{-2}\text{M}$. Finalmente, se obtiene una solución de color café correspondiente al coloide de plata.

La solución de borohidruro de sodio se utilizó recién preparada, debido a que el borohidruro en agua se oxida a una especie borato no reductora (1):



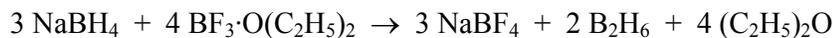
Además, la presencia de H^+ provoca que la oxidación del borohidruro sea más cuantitativa. En la síntesis del coloide de plata se produce la siguiente reacción (2):



Al ser la velocidad de oxidación del borohidruro mayor que la reducción del iones Ag^+ , las velocidades de nucleación son relativamente altas comparadas con las velocidades de crecimiento y como resultado se producen gran cantidad de partículas pequeñas.

3.3.3. Síntesis de del cluster Au_{55} por reducción con diborano

El cluster de Au_{55} se obtuvo por reducción con diborano, de acuerdo a lo reportado por Smith y colaboradores.²² Para ello, primero se generó el diborano gaseoso a través de la síntesis:



La Figura 3.1 muestra un esquema del andamiaje utilizado en la síntesis del cluster $\text{Au}_{55}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_{12}\text{Cl}_6$. Antes de comenzar la síntesis el sistema debió ser evacuado y llenado con corriente de nitrógeno. En el embudo (D) se introducen 100mL de $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, que se gotean sobre la mezcla agitada de 20g de NaBH_4 y 100mL de

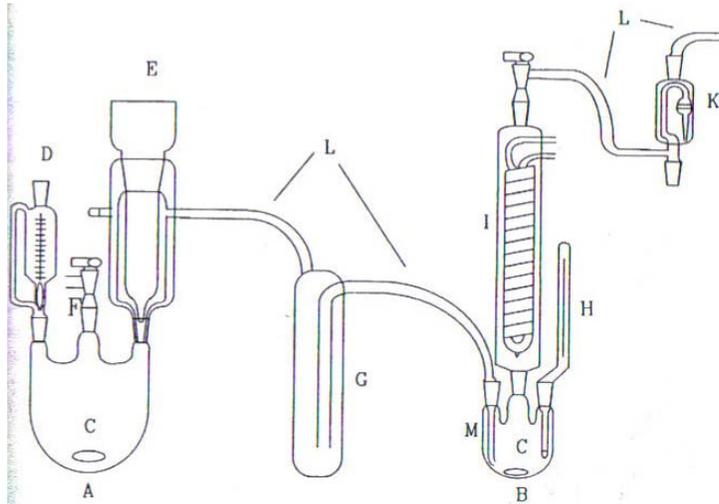
1,2-metoxietano, que se encuentra en el balón A. El reflujo de E se llena con metanol e hielo seco. Se espera 40 min para obtener 100mL en volumen del B₂H₆ gaseoso.

El balón B se cargó con 3.94g de AuCl[P(C₆H₅)₃] y 150mL de benceno y sobre esta mezcla orgánica se hizo pasar una corriente de B₂H₆ gaseoso, además se incrementa la temperatura de la solución reaccionante hasta 50°C. Durante la reacción la solución cambia de incolora a color café oscura. Después de 20min se corta el flujo de B₂H₆ gaseoso y se deja enfriar la solución a temperatura ambiente, obteniéndose un precipitado café oscuro bajo una solución incolora. Este precipitado se filtró y se lavó con diclorometano. La solución roja oscura se filtró a través de una frita de tamaño de poro de 0.02nm para separar cualquier materia insoluble, la solución resultante se volvió a filtrar en una columna de 5cm de Celite para remover trazas de oro coloidal. Además del cluster, se ha identificado como producto de la reacción el (C₆H₅)₃P-BF₃.

El Au₅₅[P(C₆H₅)₃]₁₂Cl₆ se obtuvo por precipitación, al tratar el filtrado con 250mL de pentano. El pentano se adiciona bajo agitación y lentamente, esto último garantiza que la precipitación del cluster sea lenta y con una cantidad apropiada de ligantes de P(C₆H₅)₃. El precipitado café oscuro obtenido se separa y se seca al vacío.

El cluster Au₅₅[P(C₆H₅)₃]₁₂Cl₆ obtenido es estable al aire, pero se descompone por calentamiento en el estado sólido a AuCl[P(C₆H₅)₃] y oro metálico.

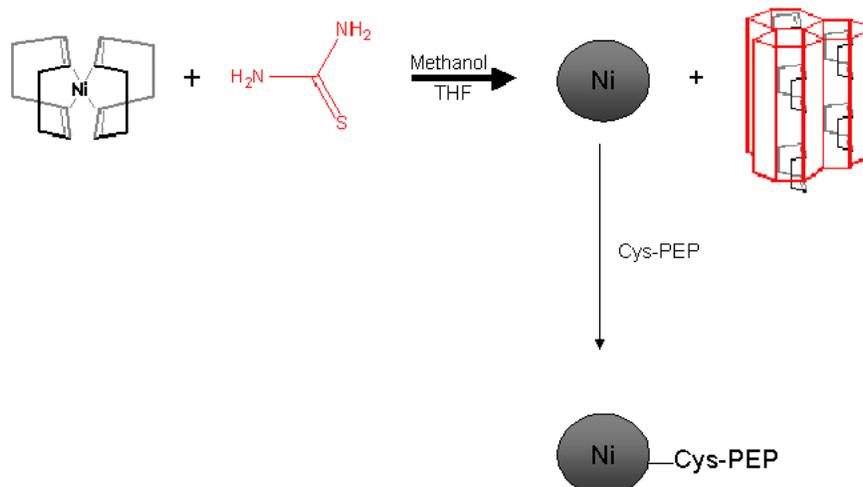
Figura 3.1. Andamiaje utilizado en la preparación $\text{Au}_{55}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_{12}\text{Cl}_6$.



3.3.4. Síntesis de las nanopartículas de níquel por desplazamiento de ligante

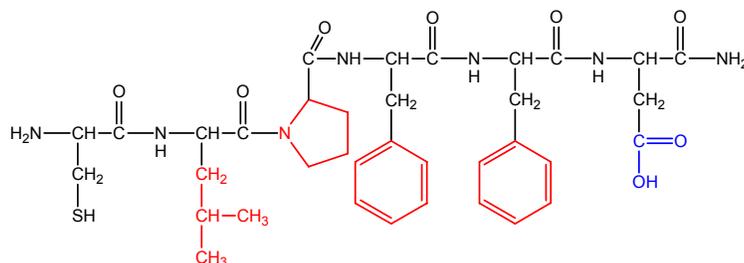
Se preparó una solución de concentración aproximada de 10^{-4}M de complejo $\text{Ni}(\text{COD})_2$ en THF seco, la cual se mezcla con una solución de tiourea en metanol seco, en relación estequiométrica 1:6 (complejo:tiourea). La mezcla se realizó bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente. Al unir las dos soluciones se observó un cambio de coloración de amarillo a una tonalidad café. Se separaron 2 alícuotas de la solución coloidal de níquel, y a una de ellas se le adicionó 2mg del péptido Cys-PEP disuelto en 1mL de metanol. En la Figura 3.2 se representa un esquema del proceso

Figura 3.2. Esquema de síntesis de las nanopartículas de níquel.



El Cys-PEP es un péptido anfipático diseñado por Soto C. y colaboradores, al cual se añadió una cisteína.⁴⁹ La cisteína contiene un grupo -SH que facilita la unión del péptido al metal. La secuencia de aminoácidos se representa en la Figura 3.3 las zonas señaladas en rojo corresponden a la parte hidrofóbica de la estructura y la azul a la parte hidrofílica. De la Figura 3.3 se desprende la existencia de una cabeza hidrofílica y una cola hidrofóbica, de ahí que se le designe como un péptido anfipático.

Figura 3.3. Secuencia de aminoácidos del péptido Cys-PEP.



⁴⁹ Soto, C., Sigurdsson, E. M., Morelli, L., Kumar, R. A., Castaño, E. M. and Frangione, B. Beta-sheet breaker peptides inhibit fibrillogenesis in a rat brain model of amyloidosis: Implications for Alzheimer's therapy. *Nature Medicine*, 4 (7): 822-826, 1998.

3.3.5. Caracterización de las nanopartículas metálicas

3.3.5.1. Espectroscopía UV-visible

La espectroscopía de UV-visible se realizó empleando dos espectrofotómetros: J&M CCD-Detector, controlado por el programa espectral 1.8 acoplado a un microscopio Zeiss Axioplan 2.0 y Shimadzu UV-2450 unido a una esfera integrada ISR-2200 y controlado por el programa UV Prove versión 1.10 software.

En la espectroscopía UV-visible de transmisión se usaron como referencias solventes en el rango de medición de 200 a 700nm.

3.3.5.2. Microscopía electrónica de transmisión (TEM)

Las micrografías se obtienen de diferentes equipos de TEM. Las muestras fueron preparadas por triplicado, depositando una gota de la suspensión coloidal en una rejilla de carbón o cobre.

Para las nanopartículas de níquel se usó un equipo modelo a JEOL JEM 1010 MT (Tokyo, Japan) que opera a 80 kV y las imágenes se tomaron usando una cámara CCD (ISIS, Münster, Germany) en Megaview III.

La micrografías del cluster de oro Au₅₅ y las nanopartículas de plata fueron tomadas en equipo TEM modelo Philips EM 420 T que opera 120 kV.

3.3.5.3. Microscopía electrónica de barrido (SEM)

Las imágenes de SEM fueron realizadas en un SEM LEO Supra 35VP de campo emisor con un detector Inlens a diferentes voltajes de aceleración.

3.3.5.4. Difracción de rayos X de bajo ángulo

El espectro de difracción para el cluster Au₅₅ se tomó en el difractómetro Siemens D-5000 con radiación Cu-K_α (40KV y 30mA), provisto de un monocromador de grafito ($\lambda = 1.5418\text{\AA}$) a temperatura ambiente. El rango de medición fue de $1.7^\circ \leq \theta \leq 80^\circ$.

3.3.5.5. Microscopía de fuerza atómica (AFM)

Las muestras fueron preparadas depositando una gota de la solución Nanopartículas de níquel con o sin péptido en una superficie de mica muscovite funcionalizada con APTES, seguidamente la superficie fue lavada con THF y secada en corriente de nitrógeno.

Las imágenes de AFM se realizaron en un microscopio comercial Nanoscope III A (Santa Bárbara, CA) Digital Instruments, operando en el modo de contacto intermitente (1-Hz scan frequency), a baja amplitud de contacto y baja fuerza puntual para mejorar la resolución y minimizar el daño a la muestra. Se empleó una punta del tipo N₄Si₃.

La amplitud de las mediciones fue realizada en regiones seleccionadas aleatoriamente de cada imagen, y las imágenes fueron tomadas en regiones también aleatorias de la parte exterior de la gota seca de muestra depositada. Varias muestras (10) fueron preparadas siguiendo el mismo procedimiento, y los resultados fueron reproducibles.

3.3.5.6. Magnetometría por SQUID (Superconducting quantum interference device)

Antes de realizar las mediciones magnéticas, las muestras en polvo de las Nanopartículas de Ni fueron peletizadas para evitar cualquier movimiento de las partículas libres, y después se encapsularon en cápsulas de gelatina calibrada.

Los datos de magnetización y susceptibilidad magnética para las nanopartículas de níquel, fueron obtenidos en un magnetómetro SQUID (MPMS-XL5 y MPMS-XL7), usando el modo de enfriamiento a campo zero/enfriamiento del campo (zero-field-cooled/field-cooled ZFC/FC) para determinar como se comporta la susceptibilidad a campo constante de 500 Oe, y el lazo de magnetización ($0 \leq H \leq 50$ kOe) a la temperatura constante de 2 K.

3.3.5.7. Microscopía fotoelectrónica de rayos X (XPS)

Los espectros de las nanopartículas de Ni-Cys-PEP se obtuvieron utilizando un espectrómetro de electrones Perkin Elmer Modelo 1257, en ultra alto vacío. El espectrómetro se compone de una analizador de energía hemisférico, una fuente de rayos X, que provee una radiación $AlK\alpha$ ($h\nu = 1486.6\text{eV}$) no filtrada y un bombardeador de iones argón de 4keV. El espectro XPS fue calibrado con la energía de enlace de 284.8eV del C 1s. Para evitar la exposición al aire, las muestras fueron transferidas de la síntesis al analizador con un pequeño embudo lleno de nitrógeno puro.

3.4. Nano-ordenamientos metálicos en caras preferenciales de los compuestos de inclusión de α -ciclodextrina

3.4.1. Preparación de los nano-ordenamientos metálicos

1mL de las nanopartículas de oro (2.33×10^{-10} mol), plata (4.8×10^{-11} mol) o el cluster Au_{55} ($> 10^{-4}$ mol), disueltas en los solvente en que fueron sintetizadas, se mezclaron con 0.2g de cada uno de los compuestos de inclusión de α -CD, previamente lavados y secos. La mezcla se deja en ausencia de luz y agitando a diferentes tiempos, por 5min unas y otras por 48 horas. Después de transcurrido estos tiempos, la mezcla se centrifugó a 2000rev/min, y se lavó 3 veces con el solvente en que estaban disueltas las nanopartículas. El precipitado obtenido se filtra y se seca al vacío. En la Figura 3.4 se muestra un esquema para la preparación de los nano-ordenamientos y en la Figura 3.5 se presenta un diagrama con el tipo de nanopartículas metálicas para cada compuesto de inclusión y el tiempo de reacción.

Figura 3.4. Esquema de la síntesis de los nano-ordenamientos.

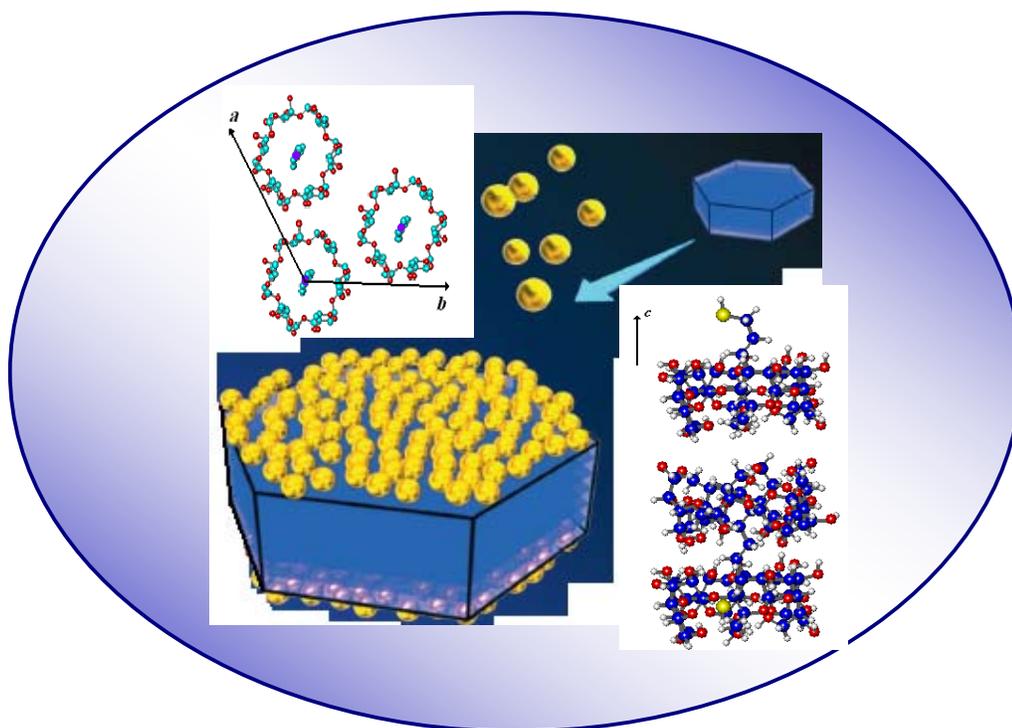
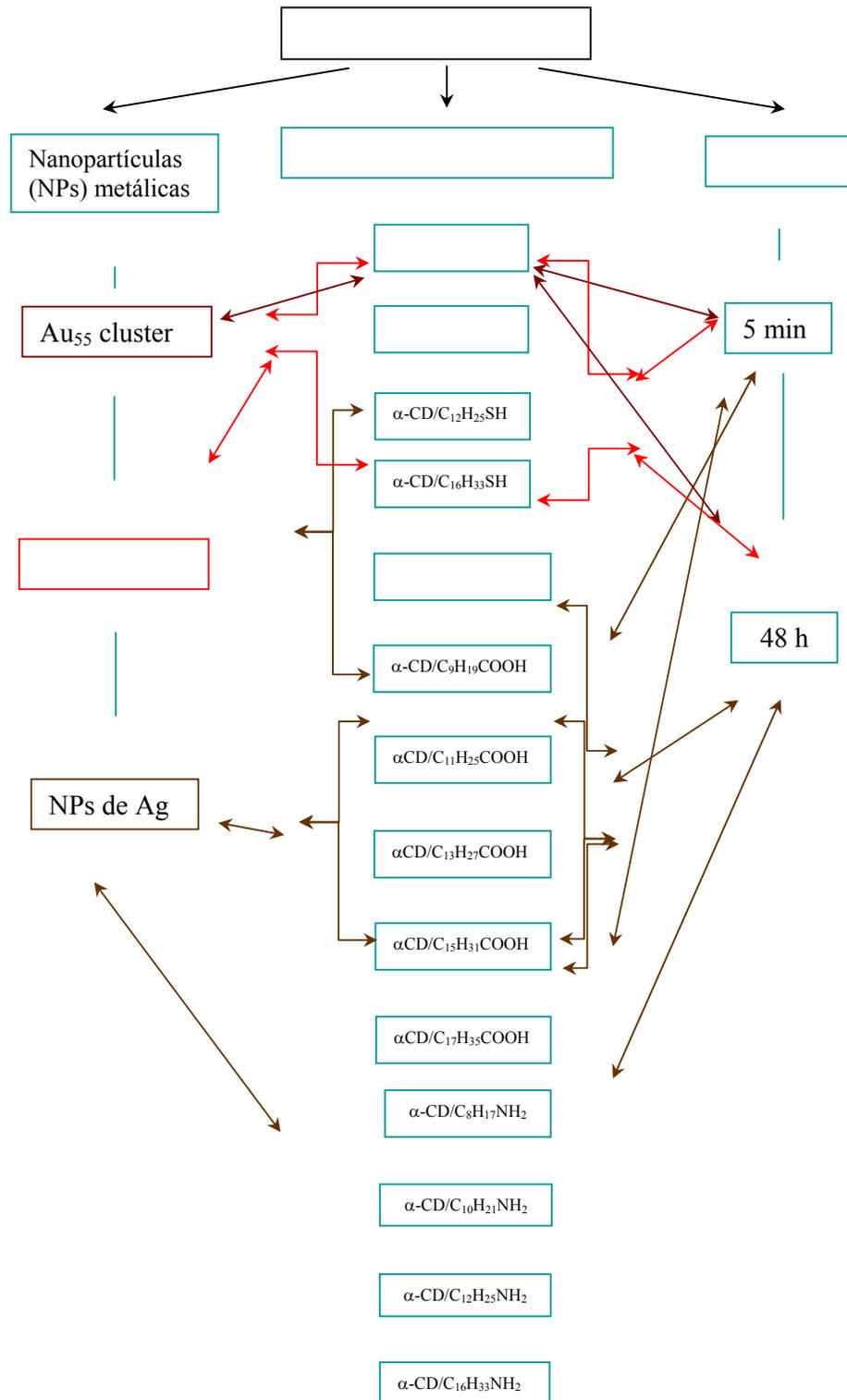


Figura 3.5. Diagrama de síntesis de los nano-ordenamientos.



3.4.2. Caracterización de los nano-ordenamientos metálicos

Para la caracterización de los nano-ordenamientos metálicos se analizó por separado, la solución resultante del primer centrifugado y el precipitado previamente lavado y secado. La solución se estudio por espectroscopía UV-visible y por espectrometría de absorción atómica. El precipitado del compuestos de inclusión con las nanopartículas metálicas se caracterizó mediante espectroscopía de reflectancia difusa, microscopía electrónica de transmisión y espectroscopía electrónica de barrido acoplada con energía dispersiva de rayos X.

3.4.2.1. Espectroscopía UV-visible

Las mediciones UV-visible en modo de transmisión y reflexión se realizó en los dos espectrofotómetros mencionados en la sección 3.3.2.1. En el caso de la espectroscopía de reflectancia difusa se utilizó sulfato de bario como estandar.

3.4.2.2. Espectrometría de absorción atómica (AAS)

Las mediciones para determinar la presencia de oro o plata en la solución resultante del primer centrifugado se realizaron en un espectrómetro Shimadzu, modelo AA-6200, con llama de acetileno y un limite de detección de 10^{-4} mg/mL. Para ello 400 μ L de las muestras se disolvieron en 2 mL of HNO₃ 6M.

3.4.2.3. Microscopía de electrónica de transmisión (TEM)

Las micrografías para el nano-ordenamiento del cluster Au₅₅ y las nanopartículas de oro se tomaron en un microscopio electrónico Philips EM 420 T, que opera con un voltaje de aceleración de 120 kV. Se preparó una suspensión acuosa del compuesto de inclusión con el cluster Au₅₅ y una gota de la misma se depositó en una grilla de cobre.

3.4.2.4. Microscopía electrónica de barrido (SEM) y energía dispersiva de rayos X (EDX)

Las imágenes de SEM fueron realizadas en SEM LEO Supra 35V de campo emisor con un detector Inlens combinado con un EDX de Oxford Instruments EDX INCA Energy 200 (133eV, SiLi-Detektor).

4.1. Compuestos de inclusión de α -ciclodextrina con alquil-aminas, -tioles, y -ácidos carboxílicos

Al adicionar a la solución acuosa de α -CD, los alquiltioles, o los ácidos grasos disueltos en acetona (excepto el ácido octanoico) o las alquilaminas en metanol (excepto la 1-octilamina y la 1-decilamina), se observa que la solución gradualmente adquiere turbidez, lo cual constituye la primera evidencia empírica de la formación de los compuestos de inclusión de α -CD.

En la Tabla 4.1 se muestran los diferentes complejos de α -CD que se obtuvieron y los huéspedes correspondientes a cada uno de ellos.

Tabla 4.1. Complejos de inclusión entre la α -CD y los diferentes huéspedes estudiados.

Huésped	Complejo de α -CD/huésped
ácido octanoico	α -CD/C ₇ H ₁₅ COOH
ácido decanoico	α -CD/C ₉ H ₁₉ COOH
ácido laúrico	α -CD/C ₁₁ H ₂₅ COOH
ácido myrístico	α -CD/C ₁₃ H ₂₇ COOH
ácido palmítico	α -CD/C ₁₅ H ₃₁ COOH
ácido esteárico	α -CD/C ₁₇ H ₃₅ COOH
1-octilamina	α -CD/C ₈ H ₁₇ NH ₂
1-decilamina	α -CD/C ₁₀ H ₂₁ NH ₂
1-dodecilamina	α -CD/C ₁₂ H ₂₅ NH ₂
1-hexadecilamina	α -CD/C ₁₆ H ₃₃ NH ₂
1-octadecilamina	α -CD/C ₁₈ H ₃₇ NH ₂
1-octanotiol	α -CD/C ₈ H ₁₇ SH
1-decanotiol	α -CD/C ₁₀ H ₂₁ SH
1-dodecanotiol	α -CD/C ₁₂ H ₂₅ SH
1-hexadeciltiol	α -CD/C ₁₆ H ₃₃ SH

4.1.1. Propiedades estructurales (^1H -RMN, análisis elemental, difracción de rayos X de polvo y monocristal,)

La relación estequiométrica huésped/matriz se determinó mediante ^1H -RMN. Los resultados se pueden apreciar en la Tabla 4.2.

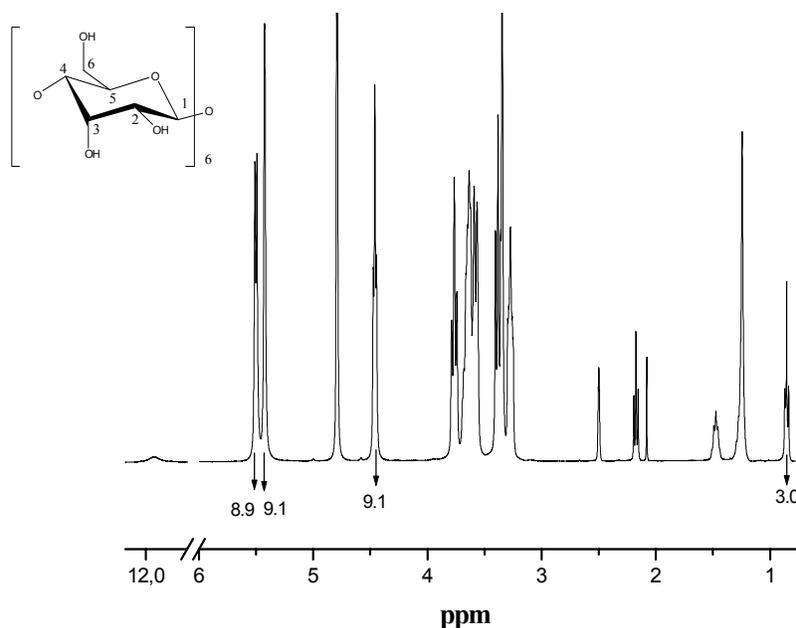
Tabla 4.2. Relación estequiométrica determinada por ^1H -RMN para los compuestos de inclusión de α -CD.

Complejo	α -CD:huésped
α -CD/ $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{COOH}$	3 : 2
α -CD/ $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{COOH}$	2 : 1
α -CD/ $\text{C}_{11}\text{H}_{25}\text{COOH}$	2 : 1
α -CD/ $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{COOH}$	2 : 1
α -CD/ $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COOH}$	2.3 : 1
α -CD/ $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{COOH}$	3 : 1
α -CD/ $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NH}_2$	3 : 2
α -CD/ $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NH}_2$	2 : 1
α -CD/ $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NH}_2$	2 : 1
α -CD/ $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{NH}_2$	2.3 : 1
α -CD/ $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{NH}_2$	3 : 1
α -CD/ $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{SH}$	3 : 2
α -CD/ $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{SH}$	2 : 1
α -CD/ $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{SH}$	2 : 1
α -CD/ $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{SH}$	2 : 1

En la Figura 4.1 se muestra el espectro ^1H -RMN del compuesto de inclusión α -CD/ $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{COOH}$ en dimetil sulfóxido, en el mismo aparecen asignados los protones de α -CD y ácido octanoico. Las señales de ácido octanoico presentan un corrimiento de 0.02 ppm hacia campo más bajo con respecto al compuesto puro. El cálculo de la relación estequiométrica se realizó en todos los casos tomando como referencia la integral de la señal de los protones del CH_3 del ácido huésped y para la α -CD la integral de los grupos hidróxilos secundarios (OH-2 y OH-3). Los restantes espectros ^1H -RMN de los compuestos de inclusión aparecen en el anexo.

A medida que aumenta el largo de la cadena alifática, la cantidad de matriz por huésped aumenta, en forma proporcional a la cantidad de grupos $-CH_2-$ presentes. Cuando la cadena alifática posee dieciseis o más grupos $-CH_2-$ la relación estequiométrica, obtenida por 1H -RMN, muestra en algunos casos valores menores a lo esperado, lo cual está relacionado con imposibilidad de eliminar el exceso de huésped sin que se corra el riesgo de perder el compuesto de inclusión al lavarlo.

Figura 4.1. Espectro 1H -RMN del complejo α -CD/ $C_7H_{15}COOH$ en $DMSO-d_6$.



Ácido octanoico (ppm)	CH ₃ -	-CH ₂ -(CH ₂) ₄ -			-CH ₂ -	-CH ₂ -	-OH	
	0.857	1.244			1.474	2.174	11.910	
α -CD (ppm)	H-1	H-2	H-3	OH-2	OH-3	H-4	H-5	OH-6
	4.787	3.373	3.763	5.493	5.413	3.557	3.584	4.445

El análisis elemental también se utilizó para determinar la relación estequiométrica en los complejos α -CD/alquiltioles y α -CD/alquilaminas. Los resultados se muestran en la tabla 4.3. La relación estequiométrica α -CD/alquilaminas, con más de 12 átomos de carbono, α -obtenida por análisis elemental, fue mayor que la reportada,³ lo

que puede deberse a que el lavado de la muestra con acetona no es suficiente para eliminar el huésped en exceso.⁵⁰

La relación matriz:huésped en los complejos α -CD/alquiltioles fue 2:1, excepto para complejo α -CD/C₈H₁₇SH, que fue de 3:2. Este complejo presentó la mayor dispersión en los resultado obtenidos por análisis de ¹H-RMN. Esto podría deberse a que el largo de la cadena alifática que constituye la parte hidrofóbica, no es suficientemente para llenar los dos baldes del dímero de α -CD. Además, los átomos de azufre de los grupos -SH, al ser menos electronegativos que el oxígeno y el nitrógeno, del grupo funcionales -COOH y -NH₂, respectivamente, presentan interacciones por enlaces de hidrógeno tipo puente más débiles ya sea con moléculas de agua, con los -OH primarios o secundarios de la α -CD o entre dos grupos tioles vecinos.

Tabla 4.3. Relación estequiométrica determinada por análisis elemental para los complejos α -CD/alquiltioles y α -CD/alquilaminas.

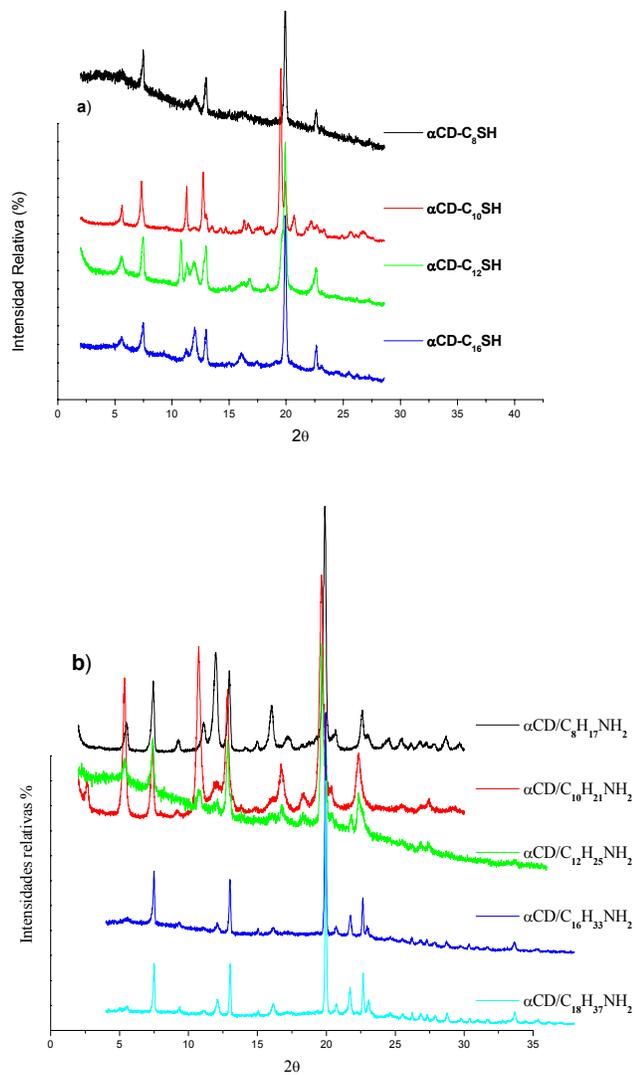
	Análisis Elemental									
	Calculado			Experimental			Número de átomos			α -CD: huésped
	%C	%H	%S	%C	%H	%S	nC	nH	nS	
α -CD/C ₈ H ₁₇ SH	46.38	6.73	2.00	43.16	6.505	0.053	67	121	1	3:2
α -CD/C ₁₀ H ₂₁ SH	46.46	6.70	1.51	43.99	6.780	0.045	81	149	1	2:1
α -CD/C ₁₂ H ₂₅ SH	46.97	6.80	1.49	43.98	6.695	0.045	82	148	1	2:1
α -CD/C ₁₆ H ₃₃ SH	46.88	6.74	1.01	44.49	8.04	3.73	32	69	1	1:1
	%C	%H	%N	%C	%H	%N	nC	nH	nN	
α -CD/C ₈ H ₁₇ NH ₂	46.88	6.87	0.882	40.44	8.354	0.81	58	144	1	3:2
α -CD/C ₁₀ H ₂₁ NH ₂	46.83	6.81	0.660	41.59	8.304	0.80	61	145	1	3:2
α -CD/C ₁₂ H ₂₅ NH ₂	47.35	6.90	0.657	45.35	6.69	0.84	63	111	1	3:2
α -CD/C ₁₆ H ₃₃ NH ₂	47.13	6.81	0.443	48.23	7.92	0.96	59	103	1	1:1
α -CD/C ₁₈ H ₃₇ NH ₂	47.47	6.87	0.439	50.15	8.07	1.05	56	108	1	1:1

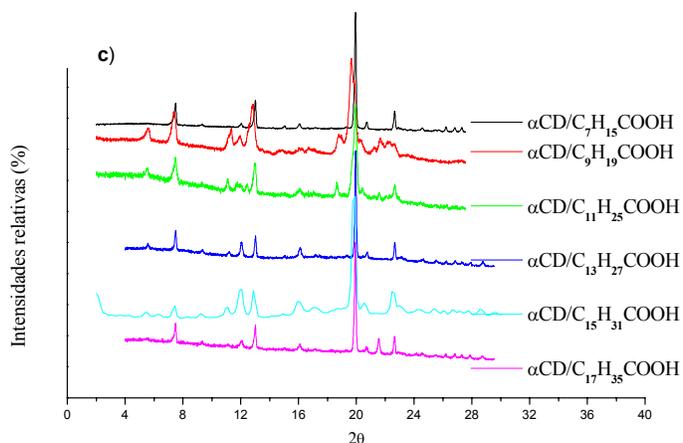
La estructura tipo canal es característica de los complejos de α -CD con huéspedes de cadena alifáticas de más de 5 miembros, tal como en nuestro estudio. Este tipo de

⁵⁰ Schlenk, H. and Donald, M. S. The association of α - and β -cyclodextrins with organic acids. *J. Am. Chem. Soc.*, 83:2312- 2319, 1961.

estructura es fácilmente distinguible por difracción de rayos X de polvo de la α -CD pura, que cristaliza en una estructura tipo caja (Figura 2.5), por presentar la reflexión más intensa a 2θ alrededor de los 20° . Todos los complejos de α -CD estudiados presentaron esta reflexión característica (Figura 4.2). Al comparar los patrones de difracción de los complejos de α -CD entre si, se observó que no todos los complejos tenían igual grado de cristalinidad, además de ligeros corrimientos en la posición de las reflexiones hacia valores de 2θ más pequeños. Esto último se evidencia en los complejos de α -CD con huéspedes que poseen 10 átomos de carbono en su estructura, lo cual es un claro indicio de que sus parámetros de red tienen dimensiones mayores, por lo que el número de grupos $-\text{CH}_2-$ presentes en el huésped puede provocar distorsiones en los canales como se ha podido observar en la estructura de monocristal del complejo α -CD/ $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{COOH}$.

Figura 4.2. Espectro de difracción de rayos X de los complejos de α -CD con alquiltioles (a), alquilaminas (b) y ácidos carboxílicos (c).



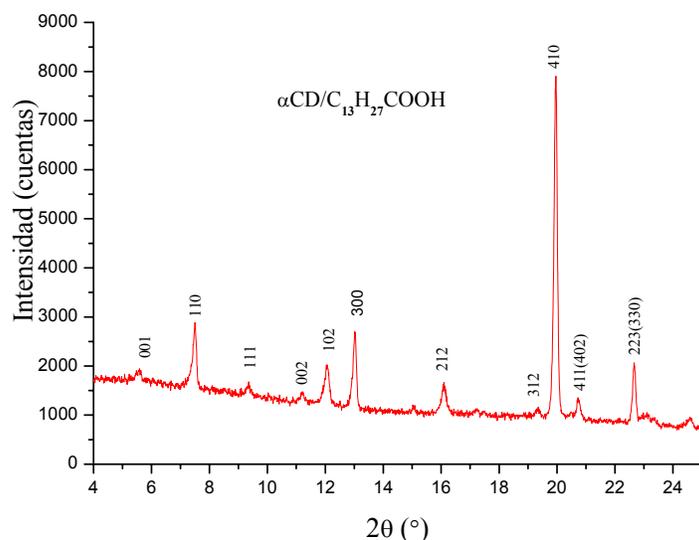


Las constantes de red de los complejos de α -CD obtenidas por difracción de rayos X de polvo se muestran en la Tabla 4.4. Todas las reflexiones en los difractogramas, independiente del huésped incluido, se indexaron tomando como base el sistema cristalino hexagonal, y usando el programa STOE Win XPOW, versión 1.06. En la Figura 4.3 se presenta el difractograma indexado del complejo α -CD/ $C_{13}H_{27}COOH$.

Tabla 4.4. Parámetros de red de los complejos de α -CD, considerando el sistema cristalino hexagonal.

Compuestos inclusión	de	$a = b$ (Å)	c (Å)	2θ
α -CD/ $C_8H_{17}SH$		23,60(3)	15,77(2)	0,05
α -CD/ $C_{10}H_{21}SH$		24,03(2)	15,88(2)	0,1
α -CD/ $C_{12}H_{25}SH$		23,68(5)	15,88(6)	0,1
α -CD/ $C_{16}H_{33}SH$		23,60(1)	15,68(5)	0,1
α -CD/ $C_7H_{15}COOH$		23,54(1)	15,77(1)	0,05
α -CD/ $C_{11}H_{23}COOH$		23,68(9)	15,79(8)	0,2
α -CD/ $C_{13}H_{26}COOH$		23,55(1)	15,75(1)	0,05
α -CD/ $C_{15}H_{31}COOH$		23,54(1)	15,74(2)	0,05
α -CD/ $C_{17}H_{35}COOH$		23,86(9)	16,27(7)	0,05
α -CD/ $C_8H_{17}NH_2$		23,51(1)	15,69(1)	0,1
α -CD/ $C_{10}H_{21}NH_2$		24,08(9)	16,01(1)	0,2
α -CD/ $C_{12}H_{25}NH_2$		23,57(2)	15,64(3)	0,05
α -CD/ $C_{16}H_{33}NH_2$		23,53(2)	15,78(7)	0,05
α -CD/ $C_{18}H_{37}NH_2$		23,53(2)	15,78(7)	0,05

Figura 4.3. Difractograma de rayos X de polvo del complejo α -CD/C₁₃H₂₇COOH.



Los valores a y b de la celda unitaria obtenidos para los complejos α -CD estudiados, utilizando la difracción de rayos-X de polvo como técnica de caracterización, no coinciden con los reportados para huéspedes similares, como las dialquilaminas.^{11,12,51} Sin embargo, las dimensiones de los ejes a y b obtenidas por nosotros fueron similares a las reportadas en el complejo α -CD/ciclopentanona, cuya estructura fue elucidada por difracción de neutrones,⁵² los parámetros de la celda unitaria hexagonal (P6) son $a = b = 23.725 \text{ \AA}$. Las dimensiones en el eje c (7,935 \AA) coinciden con la longitud de un cono de α -CD, pues en esta estructura la matriz no forma dímeros. Los valores a y b también coinciden con los valores de obtenidos en la estructura de monocristal de los complejos α -CD/C₇H₁₅COOH y α -CD/C₇H₁₇NH₂.

Los valores del eje c coinciden con las dimensiones de un dímero de α -CD para todos los complejos, independientemente de su relación estequiométrica, por lo que

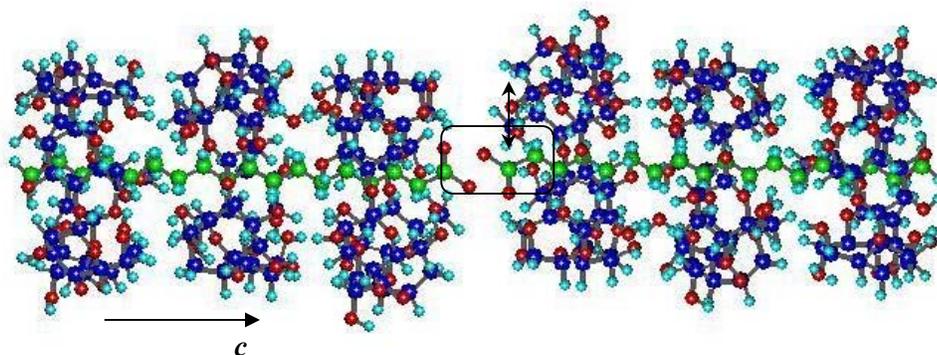
⁵¹ Takeo, K. and Kuge, T. On the inclusion compounds of cyclodextrins with diethylether. *Agr. Biol. Chem.*, 36(13): 2615-2620, 1972.

⁵² Le Bas, G. and Mason, S. A. Neutron diffraction structure of α -cyclodextrin cyclopentanone hydrate at 20 K: host-guest interactive disorder. *Acta Cryst.*, B50:717-724, 1994.

la estructura cristalina del complejo está definida por la matriz. Además, se compararon los diagramas de polvos obtenidos experimentalmente con los diagramas de polvos obtenidos a través de las estructuras cristalinas, sin el agua ocluida que forma parte del complejo de inclusión. Los valores del eje c obtenidos fueron semejantes en ambos casos.

Basados en el reporte de monocristal del complejo α -CD/ciclopentanona y en nuestros resultados; en la Figura 4.4 se sugiere la posible estructura de los complejos de α -CD/ $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{n=14}\text{X}$. Una estructura hexagonal con 3 moléculas de α -CD en el plano ab de la celda unidad, una de ellas en un eje 6 cristalográficamente independiente, y las otras dos relacionadas por un eje 3. Las α -CDs se apilan unas con otras para formar columnas infinitas, en las cuales la molécula huésped se ordena linealmente en la estructura cristalina.

Figura 4.4. Representación esquemática de la celda unitaria del complejo α -CD con huéspedes de cadena lineal de 18 átomos de carbonos.



De los compuestos de inclusión estudiados se pudo obtener monocristales de los siguientes complejos: α -CD/ $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{COOH}$, α -CD/ $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{COOH}$, α -CD/ $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NH}_2$ y α -CD/ $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NH}_2$.

Fue posible determinar la estructura cristalina de los monocristales de los complejos α -CD/ $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{COOH}$, α -CD/ $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{COOH}$ y α -CD/ $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NH}_2$. En todos los casos se encuentra un alto contenido de agua en la estructura, lo cual es el reflejo de la ultra sensibilidad del cristal con respecto a la posibilidad de desolvatación. En el complejo

α -CD/C₈H₁₇NH₂ no se logró modelar la estructura del huésped, debido al desorden adicional que presentó su estructura. Sin embargo, está debe ser similar a la del complejo α -CD/C₇H₁₅COOH, pues ambos complejos cristalizan en el mismo sistema cristalino con mismo grupo espacial y valores de constante de red parecidos.

Los datos cristalográficos de los complejosn α -CD/C₇H₁₅COOH, α -CD/C₉H₁₉COOH y α -CD/C₈H₁₇NH₂ se compilan en la Tabla 4.5. Debido a la complejidad de las estructuras éstas no pueden ser consideradas como las de un compuesto de moléculas pequeñas convencionales,⁵³ por lo que la resolución de los datos de difracción y la exactitud de los parámetros geométricos fueron limitados y no se pudo asignar los hidrógenos correspondientes a las moléculas del agua. Sin embargo, la orientación cabeza-cabeza fue inequívocamente determinada para todos los huéspedes.

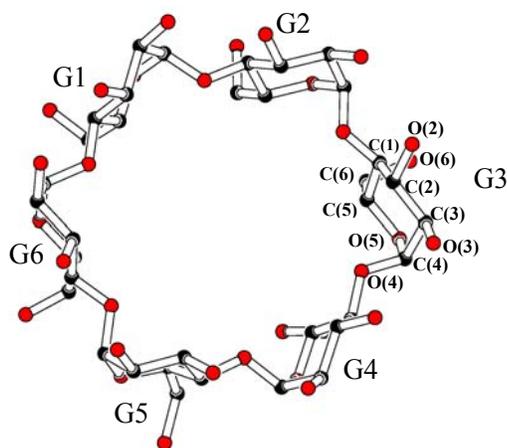
⁵³ Benner, K., Klufers, P. and Schuhmacher, J. A molecular composite constructed in aqueous alkaline solution from a double six-ring silicate and α -cyclodextrin. Angew.Chem. Int. Ed., 36:743-745, 1997.

Tabla 4.5. Los datos del cristalográficos de los complejos α -CD/C₇H₁₅COOH **1**, α -CD/C₉H₁₉COOH **2** y α -CD/C₁₀H₂₁NH₂ **3**.

	1	2	3
Fórmula empírica	1(C ₃₆ H ₆₀ O ₃₀) 0.055(C ₄₄ H ₉₀ O ₁₂) 0.11(C ₂₄ H ₄₅ O ₆)... 7 H ₂ O	2(C ₃₆ H ₆₀ O ₃₀) 1(C ₁₀ H ₂₀ O ₂) 25 H ₂ O	
Peso molecular	1180.31	2568.34	-
Temperatura	120(2)	120(2)	130(2)
λ (Å)	0.71073	0.71073	0.71073
Sistema cristalino	Hexagonal	Triclínico	Hexagonal
Grupo espacial	R32 (n _o . 155)	P1 (n _o . 1)	R32 (n _o . 155)
Cristal: color, forma y tamaño (mm)	Incoloro, hexagonal, 0.32 0.32 0.03	Incoloro, lámina, 0.40 0.15 0.03	Incoloro, hexagonal 0.40 0.40 0.10
a (Å)	23.6423(14)	19.7161(11)	23.6861(19)
b (Å)	23.6423(14)	19.7424(12)	23.6861(19)
c (Å)	54.550(7)	31.8334(19)	54.220(9)
α (°)	90	82.839(2)	90
β (°)	90	80.158(2)	90
γ (°)	120	86.721(3)	120
V (Å ³)	26406(4)	12105.2(12)	26392(5)
Z	18	4	-
D (g.cm ⁻³)	1.336	1.409	-
μ (Mo K α) (mm ⁻¹)	0.120	0.129	0.101
F (000)	11244	5512	9666
Range θ para la colección de datos (°)	1.8 a 20.9	1.8 a 22.5	1.1 a 24.8
Rango hkl	-23 < h < 23 -23 < k < 23 -54 < l < 54	-21 < h < 21 -21 < k < 21 -34 < l < 34	-27 < h < 20 -27 < k < 27 -63 < l < 63
Reflexiones (collectadas, R _{int})	6203, R _{int} = 0.112	31550, R _{int} = 0.127	20069, R _{int} = 0.213
Datos/parámetros/restricciones	6203/361/74	31550/2708/4574	20069/581/1
R final, índices [$F^2 > 2\sigma(F^2)$]	R ₁ = 0.2089, wR ₁ = 0.4365	R ₁ = 0.1566, wR ₁ = 0.3305	R ₁ = 0.1906, wR ₁ = 0.4419
R índices (todos los datos)	R ₂ = 0.2481, wR ₂ = 0.4608	R ₂ = 0.1993, wR ₂ = 0.3546	R ₂ = 0.2289, wR ₂ = 0.4741
Goodness-of-fit on F ²	0.611	1.108	1.587
Diferencia de picos y huecos / e. Å ⁻³	1.70 y -0.88	1.23 y -0.75	2.082 y -0.887

En la Figura 4.5 se muestra un esquema de la matriz con las correspondientes asignaciones para cada átomo. Considerando que Cmn (A o B) y Omn (A o B) corresponden a los m átomos de carbono y oxígeno, respectivamente, dentro de los n residuos glucosídicos de las moléculas de α -CD (A o B), las cuales son cristalográficamente independientes. La molécula A de la α -CD es la que encápsula al grupo funcional del huésped. Para los complejos α -CD/ $C_7H_{15}COOH$ y α -CD/ $C_8H_{17}NH_2$, existen dos tipos molécula A de α -CD la que encápsula completamente al huésped (A^2) y otra donde el huésped ocupa los 2 baldes de α -CD (A^1).

Figura 4.5. Representación de la matriz con sus átomos asignados.



Los complejos α -CD/ $C_9H_{19}COOH$, **2**, y α -CD/ $C_7H_{15}COOH$, **1**, cristalizan como un hidrato con una composición aproximada de 2α -CD: $1C_9H_{19}COOH \times 25H_2O$ y de α -CD: $C_5H_{10}O_{1,3} \times 7H_2O$, respectivamente. En el complejo **2** la unidad es relativamente grande debido a la presencia de 4 dímeros independientes de CD, cada uno asociado con una molécula de ácido decanoico. Para el complejo **1** la unidad asimétrica está compuesta por tres fragmentos α -CD independientes, dos de ellos con dos moléculas de ácido octanoico de distinta conformación.

Entre los oxígenos glucosídicos O4n de la molécula de α -CD se forman ángulos cercanos a los 120°, al igual que en un hexágono regular, por lo que la molécula de α -CD posee un eje de simetría 6. Los oxígenos glucosídicos O4n de las moléculas de α -CD en el complejo **1** forman ángulos de 120 (1)°, menos distorsionado que el del complejo **2** que son de 120 (4)°.

El plano formado por los O4n es casi planar, las desviaciones de cada átomo con respecto al plano promedio aparecen en la Tabla 4.6. El plano promedio para las moléculas de α -CD A y B del complejo **2** es de 0.0203Å y 0.0149Å, respectivamente, y para las moléculas A¹, A² y B del complejo **1** es de 0.0219Å, 0.0277Å y 0.0242Å, respectivamente.

Tabla 4.6. Características de la macromolécula de la α -CD en los complejos α -CD/C₉H₁₉COOH y α -CD/C₇H₁₅COOH.

Complejo α -CD/C ₉ H ₁₉ COOH					
Residuo	D ¹	φ ²	d ³	α ⁴ (°)	DH ⁵
Molécula A					
G1	4.171	116.3	0.0360	89.1	2.775
G2	4.302	122.7	-0.0423	97.0	2.860
G3	4.091	121.4	0.0250	98.8	2.874
G4	4.173	116.2	-0.0017	91.5	2.765
G5	4.328	122.9	-0.0046	87.3	2.694
G6	4.144	120.4	-0.0124	82.9	2.807
Molécula B					
G1	4.126	118.0	-0.0275	81.6	2.905
G2	4.252	117.9	0.0206	82.6	2.951
G3	4.228	124.3	-0.0081	82.3	2.741
G4	4.124	117.5	0.021	96.2	2.737
G5	4.224	118.8	-0.0092	92.9	2.800
G6	4.259	123.5	0.0221	96.4	2.765
Complejo α -CD/C ₇ H ₁₅ COOH					
Molécula A ¹					
G1, G3, G5	4.215	120.0	-0.0219	98.7	2.878
G2, G4, G6	4.230	119.9	0.0218	96.2	2.821
Molécula A ²					
G1, G3, G5	4.262	118.9	0.276	81.5	2.815
G2, G4, G6	4.197	121.1	-0.276	93.5	2.827
Molécula B					
G1, G3, G5	4.216	120.2	-0.0242	97.8	2.856
G2, G4, G6	4.220	119.7	0.0242	88.0	2.732

¹ Distancias entre los átomos O4n...O4(n+1).

² Ángulos entre los átomos O4(n-1)...O4n...O4(n+1).

³ Desviación (Å) del plano óptimo ajustado por mínimos cuadrados de los 6 átomos O4n.

⁴ Ángulo dihedro entre el plano O4n plane y plano óptimo a través de C2n, C3n, C5n y O5n.

⁵ Distancia de los enlaces de hidrógeno tipo puente intramolecular entre los átomos O3n...O2(n+1).

La conformación del monómero de α -CD se estabiliza por enlaces de hidrógeno tipo puente intramoleculares entre los grupos hidroxilos secundarios O3n con los grupos hidroxilos secundarios de los vecinos O2(n+1). Para el complejo **2** la distancia promedio es de 2.80(6)Å (rango 2.69-2.95Å) y el valor de los ángulos promedio para C3n-O3n...O2(n+1) es de 117.2(5)° (rango 110.9-121.6°) y para C2(n+1)-O2(n+1)...O3n es de 115.9(5)° (rango 113.5-120.7°). Para el complejo **1** la distancia promedio es de 2.82(6)Å (rango 2.73-2.88Å) y el valor promedio de los ángulos C3n-O3n...O2(n+1) fue de 117.6(1.0)° (rango 114.6-120.3°) y para C2(n+1)-O2(n+1)...O3n fue de 115.2(1.0)° (rango 110.2-118.1°). Los valores de distancia y ángulos se encuentran entre los valores normales para los enlaces de hidrógeno tipo puente y cercanos a la distancia de 2.78(2)Å (rango 2.74-2.82Å) correspondiente al dímero de los complejos de α -CD con 1,12-dodecanoico,⁵⁴ indicando igual estabilización para ambos complejos.

La α -CD en los complejos **1** y **2** forma dímeros cabeza-cabeza. Los dímeros se alinean a lo largo del eje cristalográfico *c*, formando canales. Las Figuras 4.6 y 4.7 representan el empaquetamiento de los complejos **1** y **2** en el plano, respectivamente.

⁵⁴ Makedonopoulou, S. and Mavridis, I. M. Structure of the inclusion complex of α -cyclodextrin with 1,12-dodecanodioic acid using synchrotron radiation data. A detailed dimeric α -cyclodextrin structure. *Acta Cryst.*, B56:322–331, 2000.

Figura 4.6. Empaquetamiento del complejo de α -CD/ $C_9H_{19}COOH$ (dímero) en el plano $[-1 -1 0]$. Para mayor claridad, las moléculas de agua fueron omitidas.

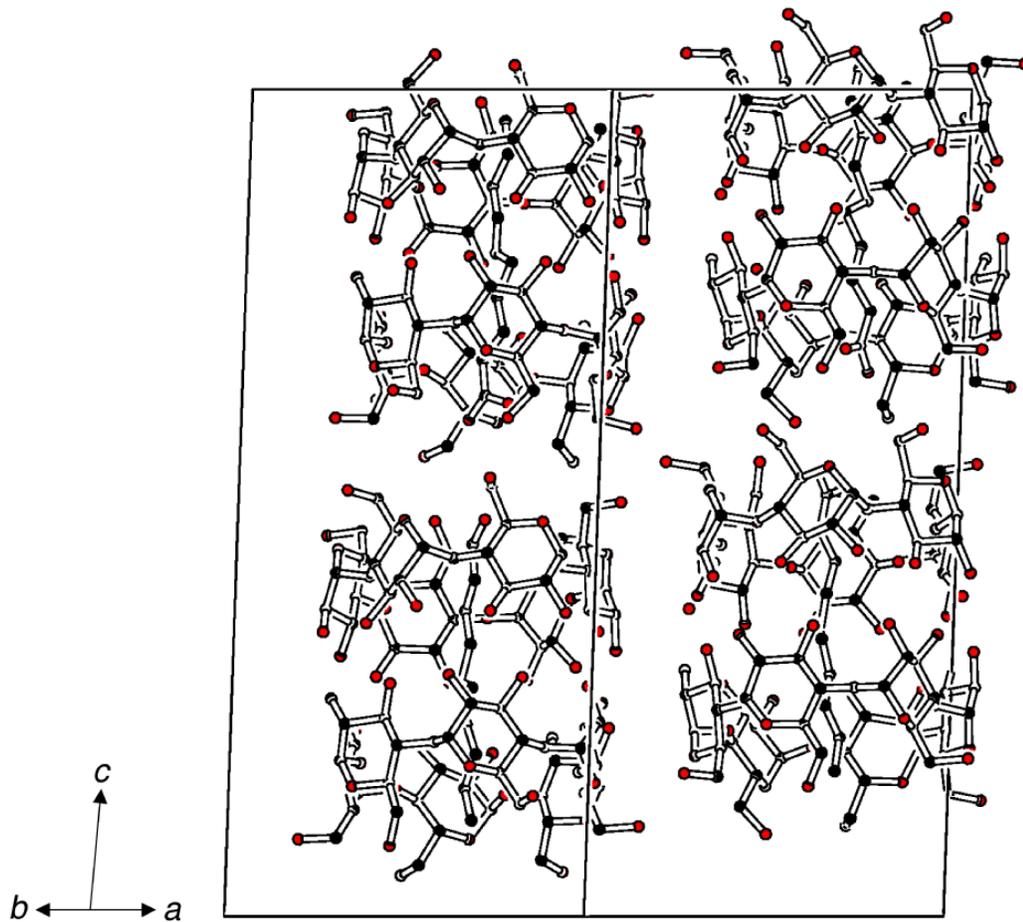
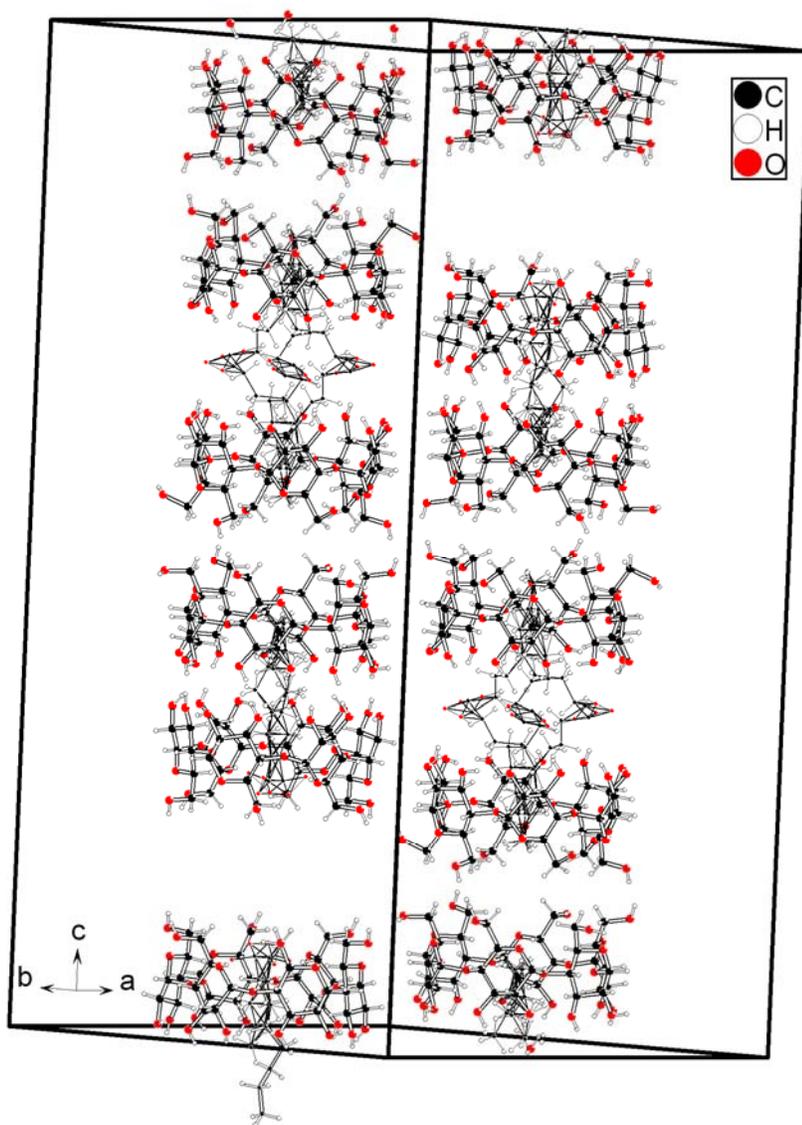


Figura 4.7. Empaquetamiento del complejo de α -CD/ $C_7H_{15}COOH$ (dímeros) en el plano $[-3 -3 1]$. Para mayor claridad, las moléculas de agua y una de las tres columnas de dímeros a lo largo del eje c fueron omitidas.



En el complejo **2** la α -CD forma dímeros cabeza-cabeza a través de 6 enlaces por enlaces de hidrógeno tipo puente entre los grupos hidróxilos $O3n$ de los dos monómeros (A y B) con una distancia intermolecular promedio de $2.83(3)\text{\AA}$ (rango

2.77-2.89Å). Los ángulos C3nA_O3nA...O3(6-n)B y O3nA...O3(6-n)B_C3(6-n)B tienen valores medios de 117.1° (rango 118.7-112.4°) y de 116.1° (rango 112.6-117.4°), respectivamente. En la Tabla 4.7 se muestran los valores de distancia por enlaces de hidrógeno tipo puente entre los dímeros del complejo **2**. Los corrimientos laterales de los centros de los monómeros en el dímero es muy pequeño de sólo 0,57±0,14Å (ángulo máximo de desviación fue de 1,4° con respecto al eje c). En cambio, los centros de los dímeros de las capas consecutivas están corridas lateralmente 1,92±0,48Å, formando un ángulo de 3.0° con respecto al eje c, por lo que se forman seudocanales (Figura 4.6). El corrimiento lateral de los centros de los monómeros de las α -CD se calculó generando un átomo ficticio (dummy) en el medio de cada anillo, teniendo en cuenta los 6 oxígenos O4n, en coordenadas ortogonales. Para evaluar la inclinación relativa de dos capas de α -CD consecutivas, se definió el ángulo de desviación como el ángulo entre el mejor plano de mínimos cuadrados obtenido a través de los 6 oxígenos O4n de cada molécula de α -CD.

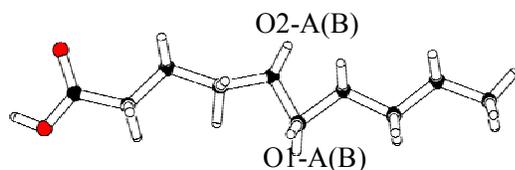
Tabla 4.7. Enlaces de hidrógeno tipo puente del dímero del complejo α -CD/C₉H₁₉COOH.

<i>Omn...Om'n'</i>		<i>Omn...Omn'</i>	<i>Cmn—Omn...Omn'</i>	<i>Omn...Omn'—Cmn'</i>	
		Distancia (Å)	Ángulo (°)	Ángulo (°)	
(a) Enlaces de hidrógeno tipo puente entre los dímeros					
OA ...OB		2.889	114.9	117.0	
OA ...OB		2.802	118.7	112.6	
OA ...OB		2.884	117.7	116.2	
OA ...OB		2.801	117.8	117.4	
OA ...OB		2.768	120.8	116.2	
OA ...OB		2.868	122.4	117.2	
MoléculaA	Distancia(Å)	Ángulo(°)	Molécula B	Distancia(Å)	Ángulo(°)
(b) Enlaces de hidrógeno tipo puente entre el grupo carboxílico del huésped y las moléculas de agua					
O1-A...OW1	2.470	133.5	O1-B OW2	2.706	126.7
O2-A OW2	2.628	135.6	O2-B OW1	2.517	138.5

El ácido decanoico en el complejo **2** se acomoda y encapsula a lo largo del dímero de la α -CD, el grupo carboxílico se localiza en uno de los extremos correspondientes a los hidroxilos primarios. La cadena alifática presenta una conformación de zig-zag

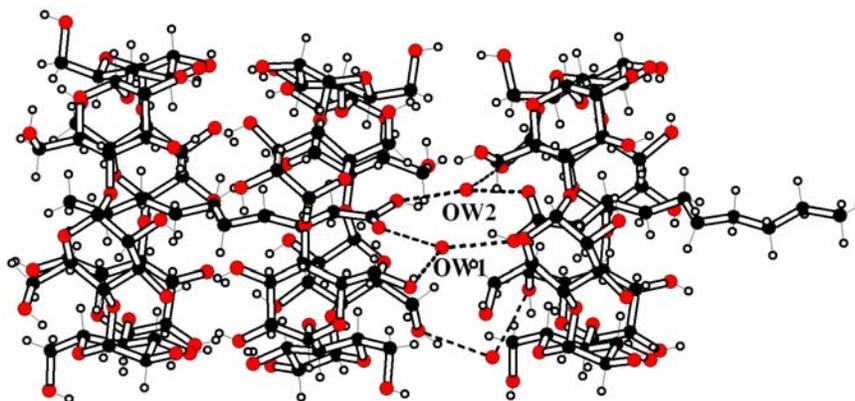
con un doblez en el medio de la misma (Figura 4.8). El ancho de la α -CD en la parte de los hidroxilos secundarios, permite este doblez. Este mismo doblez del huésped en el medio del dímero se reportó en la estructura cristalina del complejo α -CD/1,14-ácido tetradecanoico.⁵⁵ No existen interacciones entre las moléculas huéspedes de dos dímeros vecinos. No se aprecian interacciones directa por enlaces de hidrógeno tipo puente, aunque la orientación del huésped es cabeza-cabeza. En esta zona están ubicadas tres moléculas de agua, dos de ellas se conectan por los grupos funcionales de dos huéspedes vecinos, a través de dos enlaces de hidrógeno tipo puente (O1A...OW1... O2B and O2A...OW2... O1B), a lo largo del eje c, como aparece representado en la Figura 4.9. La tercera molécula de agua (OW3) también interactúa pero lo hace sólo con un hidroxilo primario de cada α -CD. En la Tabla 4.7 se muestran algunas de las distancias y ángulos de enlace de los enlaces de hidrógenos tipo puente antes descritos.

Figura 4.8. Representación del ácido decanoico aislado.



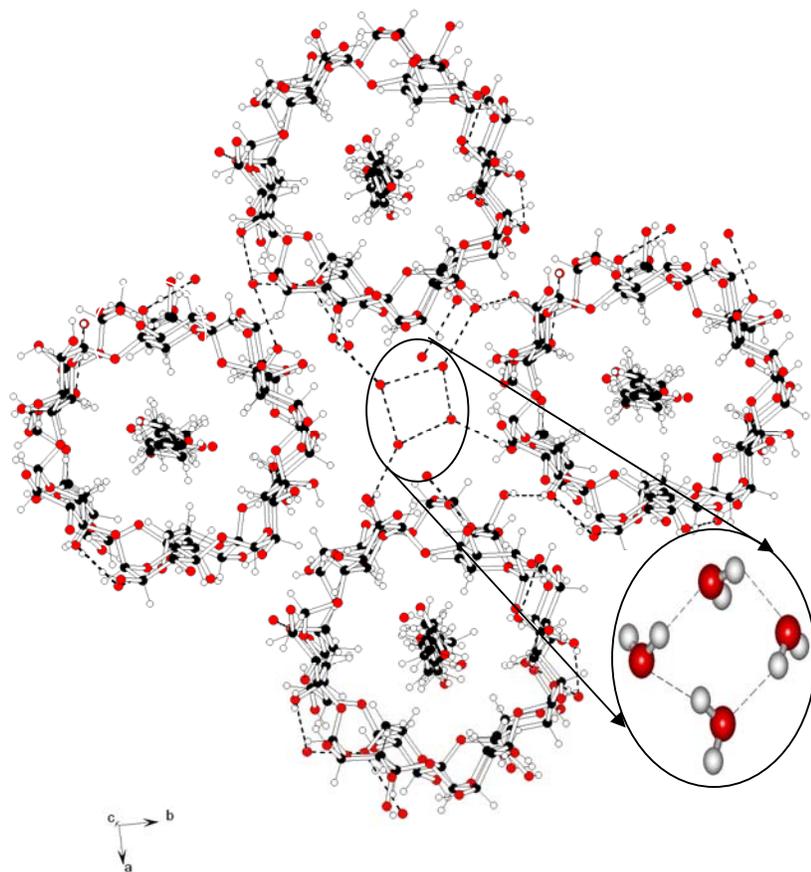
⁵⁵ Makedonopoulouand, S. and Mavridis, I. M. The dimeric complex of cyclomaltoheptaose with 1,14-tetradecanedioic acid. Comparison with related complexes. *Carbohydrate Research*, 335:213–220, 2001.

Figure 4.9. Enlaces de hidrógeno tipo puente entre dos huépedes vecinos a través de molécula de agua (OW1, OW2 y OW3 son los átomos de oxígeno del agua).



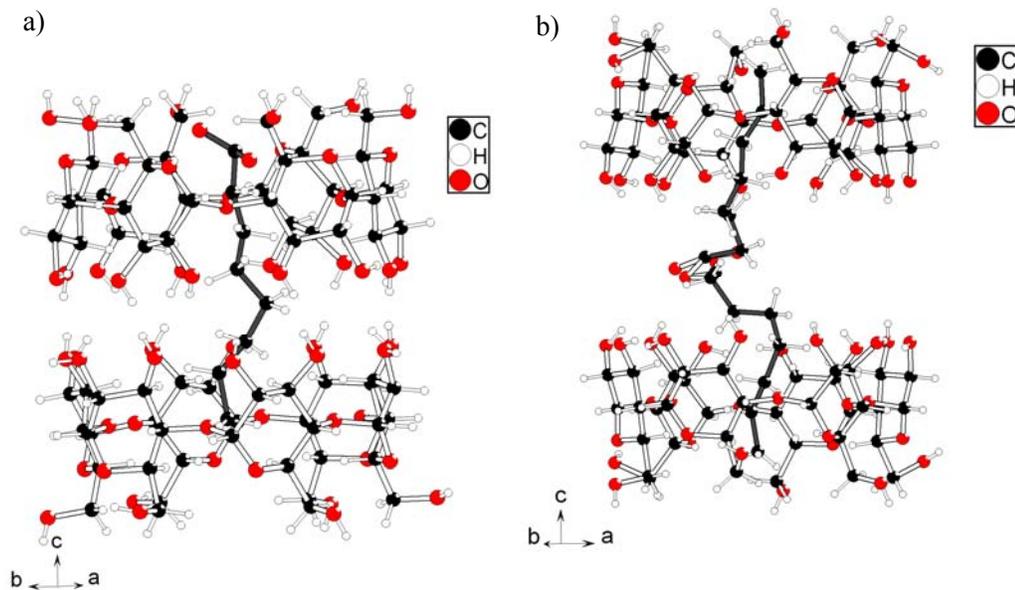
Además, entre las columnas de dímeros de α -CD hay cuatro moléculas de agua interconectadas, que se encuentran en la zona de los hidroxilos primarios y que actúan agrupando las columnas (Figura 4.10). Los ángulos y las distancias de enlace se encontraron en los siguientes rangos: 116.5 - 128.8° y 2.69 - 2.84\AA , respectivamente. El ángulo de enlace presentó valores relativamente grandes, lo cual se justifica debido al desorden de las moléculas de agua en la estructura cristalina y la imposibilidad de localizar los átomos de hidrógeno en el mapa de Fourier.

Figura 4.10. Empaquetamiento de las moléculas de agua situadas entre los canales del complejo α -CD/ $C_9H_{19}COOH$.



El monocristal del complejo de α -CD/ $C_7H_{15}COOH$, **1**, presenta en su unidad asimétrica tres fragmentos α -CD independientes. Uno de los fragmentos se encuentran sobre un eje 6 y los otros dos sobre un eje 3. Las moléculas que están sobre un eje 3, se relacionan por ejes 2_3 a lo largo del eje c . El eje 2_3 se encuentran en las posiciones $(0, \frac{1}{3}, \frac{1}{6})$ y $(\frac{1}{3}, 0, \frac{1}{6})$. La celda unidad presenta 9 dímeros independientes de α -CD. Hay dos tipos de dímeros, en uno, las dos α -CD están asociadas con una molécula de ácido octanoico, A^1 y B (Figura 4.11a) y en el otro, el huésped ocupa una sola molécula de α -CD, A^2 (Figura 4.11b).

Figura 4.11. Representación de los dímeros en el complejo α -CD/ $C_7H_{15}COOH$ en el plano $[0 \ -12 \ 1]$. Para ganar en claridad sólo se ha representado una de las tres posiciones que puede ocupar el huésped dentro del dímero.

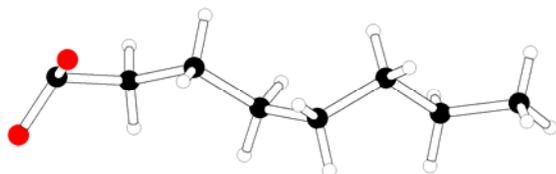


Cuando el ácido octanoico se acomoda y encapsula entre dos baldes de α -CD, el dímero se estabiliza a través de 3 enlaces por enlaces de hidrógeno tipo puente entre los grupos hidroxilos $O3n$ de los dos monómeros (A^1 y B) con una distancia intermolecular de 2.759\AA . Los ángulos $C3nA^1-O3nA^1\dots O3(6-n)B$ y $O3nA^1\dots O3(6-n)B-C3(6-n)B$ tienen valores de 117.5° y de 117.2° (rango $112.6-117.4^\circ$), respectivamente. No existen corrimientos laterales entre los centros de los monómeros A^1 y B.

Al tener el interior de las dos α -CD mayor volumen que el ácido octanoico, este último no ocupa posiciones fijas dentro del dímero, es decir, se encuentra desordenado configuracionalmente. El ácido octanoico se encuentra sobre un eje 3, por lo que todos sus átomos presentan un factor de ocupación de 0.333. Este huésped desordenado fue modelado, encontrándose tres posibles posiciones dentro del dímero. El grupo carboxílico se localiza en uno de los extremos correspondientes a los hidroxilos primarios (molécula A^1). No se observan interacciones entre este

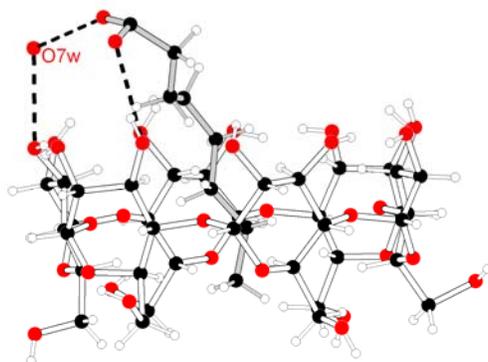
huésped con hidroxilos primarios de la α -CD, moléculas de agua y/o huéspedes vecinos. La cadena alifática presenta una conformación de zig-zag alargada como se muestra en la Figura 4.12.

Figura 4.12. Representación del ácido octanoico del dímero formado por las moléculas A¹ y B.



Cuando el ácido octanoico se acomoda en una sola molécula de α -CD (A²), la estabilización del dímero ocurre de manera diferente. En este caso, los enlaces de hidrógeno tipo puente se forman entre los grupos carboxílicos de dos ácidos octanoicos vecinos, los cuales se orientan cabeza-cabeza a lo largo del eje cristalográfico *c*. El grupo carboxílico se encuentra completamente fuera de la cavidad de la α -CD, en el extremo correspondiente al hidroxilo secundario. Además, se observa una interacción débil entre un -OH secundario y el grupo carboxílico, cuya distancia es de 2.974Å y el ángulo C3nA²_O3nA²...O(COOH) es de 113.3°. La cadena alifática del huésped presenta una conformación de zig-zag con todos sus ángulos C-C-C alrededor de 120° (rango 118.6-125.6°), por lo que muestra un encorvamiento dirigido hacia un -OH secundario con el cual interactúa (Figura 4.13). Al igual que en el dímero formado por las moléculas A¹ y B, el ácido octanoico puede ocupar tres posiciones diferentes fuera de la cavidad, pero en este caso los grupos carboxílicos vecinos interactúan. Sin embargo, no se pudo definir las distancias por enlaces de hidrógeno tipo puente entre los grupos funcionales, debido al desorden adicional que presentan los mismos.

Figura 4.13. Representación del ácido octanoico que se acomoda en una sola molécula de α -CD.



En el complejo **1** hay en total 7 moléculas de agua. Una de ellas (O7w) interacciona a su vez, a través de enlaces de hidrógeno tipo puente, con un hidroxilo secundario (O3n) de la molécula A² y con un oxígeno del grupo carboxílico (Figura 4.13). Las moléculas de agua O6w y O3w no presentan interacción por enlaces de hidrógeno tipo puente. La O6w está entre dos moléculas A¹, pero a distancia superiores a los 3Å de los hidroxilos primarios de las dos α -CD A¹, y la O3w y O4w están entre columnas, cercana a los hidroxilos secundarios de las α -CD A² y B. Tanto la molécula de agua O6w, como O3w y O4w contribuyen a la rápida deshidratación del cristal. Las restantes 3 moléculas de agua se encuentran distribuidas entre las columnas, interaccionando a su vez entre ellas y con los hidroxilos primarios o secundarios.

En la Figura 4.14 se muestran las moléculas de agua O1w y O2w interaccionando con los hidroxilos primarios de la α -CD A² y A¹, respectivamente. La O5w se encuentra a una distancia cercana al O1w, no se pueden definir los ángulo entre ellos por la imposibilidad de fijar los hidrógenos en la molécula de agua. En la Tabla 4.8 se muestran las distancias y ángulos de enlace de los enlaces de hidrógeno tipo puente antes descritos.

Figura 4.14. Esquema de las moléculas de agua que se encuentran entre los canales del complejo α -CD/ $C_7H_{15}COOH$.

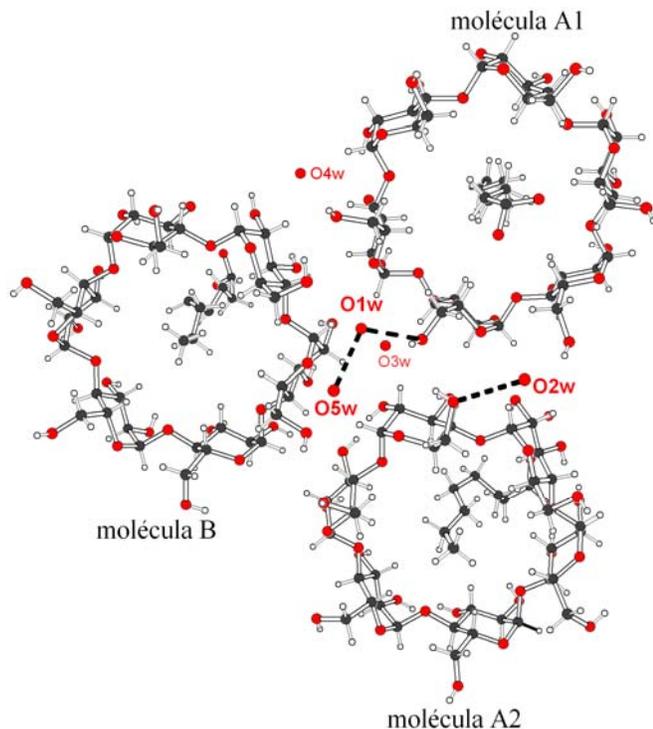


Tabla 4.8. Distancias y ángulos de enlace de los enlaces de hidrógeno tipo puente en que intervienen las moléculas de agua del complejo α -CD/ $C_7H_{15}COOH$.

	Distancia (Å)	Ángulo (°)
(a) Distancias entre las moléculas de agua		
O1w...O5w	2.631	
(b) Enlaces de hidrógeno tipo puente de los grupos carboxílicos (Og)		
OgA ² ...O7w	2.763	
OgA ² ...O3n	2.974	C3n_O3n...OgA ² = 123.3
(c) Enlaces de hidrógeno tipo puente de las moléculas de agua		
O3nA ² ...O7w	2.775	C3n_O3n...O7w = 127.0
O6nA ² ...O1w	2.866	C6n_O6n...O1w = 118.9
O6nA ¹ ...O2w	2.879	C6n_O6n...O1w = 123.7

La influencia del huésped en la estructura de la matriz ha sido reportada en el complejo α -CD/metil orange con simetría ortorrómbica. La α -CD se apila para formar canales cabeza-cola y el huésped puede ocupar 4 posiciones diferentes a lo largo del canal, lo que se refleja en manchas difusas en el patrón de difracción a lo largo del eje c.⁵⁶ En cambio, en el complejo de α -CD/1,12 diaminododecano con simetría monoclinica, los grupos aminos sobresalen del dímero de α -CD por el lado de los hidroxilos primarios, formando enlaces de hidrógeno tipo puente con los hidroxilos primarios de los dímeros adyacentes, evitándose con ello la formación de los canales de α -CD.⁵⁴

Las interacciones por enlaces de hidrógeno tipo puente no sólo determinan la estructura cristalina de los compuestos inclusión de α -CD, sino además juegan un rol fundamental en la estabilización de la estructura. Esto acontece en el caso de los complejos α -CD/m-nitroanilina², donde el nitrofenol se encuentra completamente dentro de la cavidad de la α -CD y el grupo amino sobresale por la parte de los hidroxilos secundarios y forma enlaces hidrógeno tipo puente con los hidroxilos primarios de molécula α -CD. Otros ejemplos lo constituyen los complejos de α -CD/bencenosulfonato y /1-propano sulfonato, los grupos fenil y propil se insertan dentro de la cavidad de α -CD y el sulfonato, en ambos casos, forma enlaces hidrógeno tipo puente con los hidroxilos primarios de la siguiente molécula de α -CD. En estos últimos casos se forman estructuras hexagonales tipo canal.³

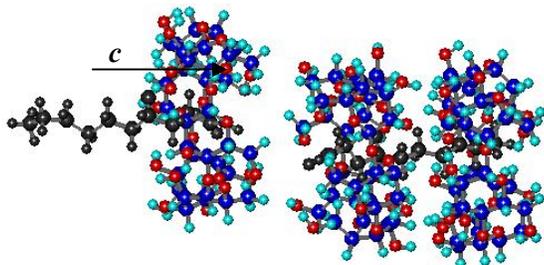
Los ejemplos anteriores sugieren que la menor cristalinidad de los complejos α -CD/alquiltioles podría deberse a las débiles interacciones por enlaces de hidrógeno tipo puente entre el grupo funcional -SH y los hidroxilos primarios y/o las moléculas de agua presentes en la estructura. Lo anterior sí se compara con los grupos funcionales amina y ácido carboxílico, donde el nitrógeno y oxígeno, respectivamente, son más electronegativos que el azufre.

⁵⁶ HARATA, Kazuaki. The structure of the cyclodextrin complex II. The crystal structure of α -cyclodextrin-methyl orange (2:1) complex. Bulletin of the Society of Japan, 149(6):1493–1501, 1976.

Los corrimientos de los patrones de difracción hacia valores de 2θ más pequeños en los complejos α -CD con 8 grupos $-\text{CH}_2$ en la cadena e independiente del grupo funcional, pueden deberse a la distorsión que sufre la estructura cristalina hexagonal por la presencia del agua intersticial. Estas moléculas de agua surgen como resultado de:³ que en una cavidad de la α -CD pueden incluirse como máximo 6 $-\text{CH}_2-$ y que las cadenas alquílicas con más de 8 átomos de carbono forman complejos estables con 2 moléculas de α -CD. En resumen, estos huéspedes al tener dimensiones menores que un dímero de α -CD necesitan de las moléculas de agua para conformar su estructura cristalina tipo canal, como sucede en el complejo de α -CD/ácido decanoico, donde los dímeros presentan ligeros corrimientos laterales formando canales no alineados.

La distorsión en los canales de simetría hexagonal de los complejos de α -CD/alquilaminas, /alquiltioles y /ácidos carboxílicos con 8 grupos $-\text{CH}_2$ en su cadena no es el misma que la se observa en otros complejos α -CD, como por ejemplo con huéspedes alquildiamina⁵⁷ o con ácido dicarboxílico⁵⁸, donde el huésped se encuentra aislado y los dímeros no se apilan unos a otros. En la Figura 4.15 se muestra un modelo de la posible estructura de los compuestos de inclusión monofuncionales de α -CD con 8 CH_2 en la cadena independiente del grupo funcional.

Figura 4.15. Representación esquemática de los complejos α -CD/ C_{10} .



⁵⁷ Rontoyianni, A. and Mavridis I.M. Dimeric complex of alpha cyclodextrin with 1,12-diaminododecane. comparison with other alpha cyclodextrin dimeric complexes. *Supramolecular Chemistry*, 10:213-218, 1999.

⁵⁸ Makedonopoulou, S., Tulinsky, A. and Mavridis, I.M. The Dimeric complex of β -cyclodextrin with 1,13-tridecanedioic acid. *Supramolecular Chemistry*, 11:73-81, 1999.

4.1.2. Propiedades térmicas (TG, DSC)

Los análisis térmicos son una herramienta útil para la caracterización de los complejos de inclusión. Los más conocidos son el análisis termogravimétrico (TG) y la calorimetría diferencial de barrido (DSC). Estos análisis brindan información complementaria, el TG ha sido empleado para determinar la relación estequiométrica exacta matrix:huésped, lo cual es de gran importancia, puesto que los compuestos de inclusión son generalmente no estequiométricos. Además, los resultados de TG han servido para asignar átomos del huésped, cuyo factor de ocupación es bajo, durante la resolución de una estructura cristalina.⁵⁹ En cambio, el DSC nos brinda información acerca de la temperatura a la cual se producen los eventos térmicos, tales como: abandono del huésped, transiciones de fase, puntos de fusión, así como nos proporciona cualitativamente la magnitud de los cambios de entalpía asociados a esos procesos.

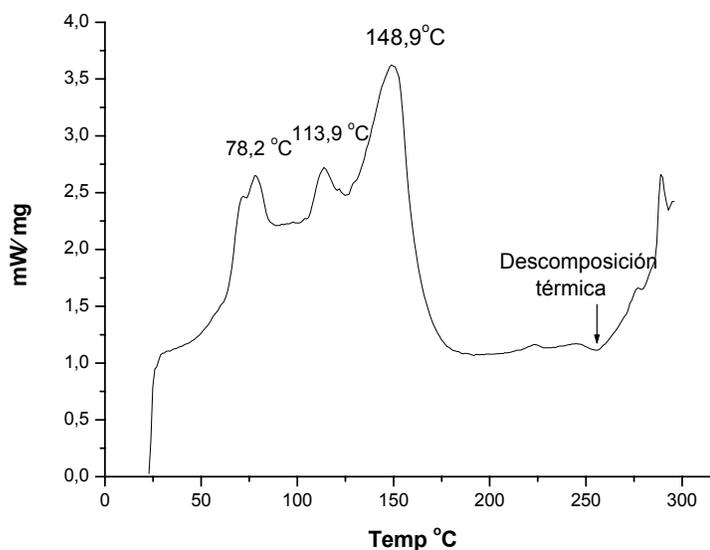
Los procesos de deshidratación de la α -CD pura han sido extensamente estudiados por análisis termogravimétrico. El TG de la α -CD presenta 4 escalones, todos asociados a la pérdida de agua. El primer proceso ha sido atribuido al agua superficial, el segundo y el tercero corresponden a agua en los intersticios y el último al agua que se encuentra dentro de la cavidad de la α -CD.³

El DSC de la α -CD pura se muestra en la Figura 4.16. La α -CD no presenta punto de fusión definido, empieza a descomponerse a partir de los 250°C, acompañada de su oxidación al aire. Además, se observaron tres picos endotérmicos a: 78.2; 113.9 y 148.9°C, los cuales corresponden presumiblemente a agua adsorbida (intersticial) o incluida en la estructura de la α -CD. De este resultado, el cual fue semejante al descrito en la literatura, se concluye que el estudio termogravimétrico de los

⁵⁹ NASSIMBENI, Luigi R.. Physicochemical aspect of host-guest compounds. *Acc. Chem. Res.*, 36:631-637, 2003.

compuestos de inclusión debe realizarse por debajo de la temperatura de descomposición de la α -CD pura.⁶⁰

Figura 4.16. DSC de la α -CD pura.



Los termogramas (TG y DSC) de los compuestos de inclusión de α -CD fueron diferentes a los de la α -CD pura, no mostrando los tres picos endotérmicos definidos, correspondientes a los procesos de deshidratación de la α -CD pura. En los complejos de α -CD, la pérdida de agua ocurre en un intervalo amplio de temperatura (DSC), y en uno o dos pasos en dependencia del complejo (TG). La temperatura de descomposición del complejo varió en función del huésped incluido en la α -CD.

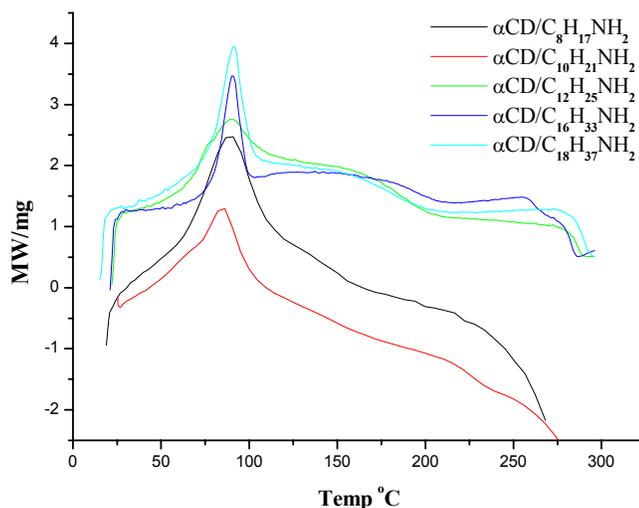
Las temperaturas de descomposición de los complejos de α -CD con ácidos carboxílicos y alquilaminas fueron superiores a las de α -CD pura, por lo que los huéspedes incluidos confieren estabilidad térmica extra a la α -CD. Este fenómeno también ha sido observado en los complejos de α -CD con polímeros lineales.¹³

⁶⁰ Berbenni, V., Marini, A. and Bruni, G. Thermogravimetric study of the dehydration process of α -cyclodextrin: comparison between conventional and high-resolution TGA. *Thermochimica Acta*, 322:137-151, 1998.

El DSC de los complejos α -CD/alquilamina (Figura 4.17a) muestra un pico endotérmico alrededor 90°C, su posición es independiente del tipo de amina incluida en la cavidad. Este pico probablemente esté relacionado con un reordenamiento interno de la matriz; que propicia la salida del huésped o del agua, que se encuentra dentro de la cavidad o formando parte de la estructura cristalina matriz-huésped, a una temperatura fija; la cual es independiente de la temperatura de ebullición (175°C, octilamina y 216°C, decilamina) o de fusión (28°C, dodecilamina; 48°C, hexadecilamina y 53°C, octadecilamina) de las alquilaminas. Además, se observa otro proceso endotérmico, en el rango de temperatura desde 120 a 250°C, para los complejos de α -CD/C₁₂H₂₅NH₂, α -CD/C₁₆H₃₃NH₂ y α -CD/C₁₈H₃₇NH₂.

Es importante señalar, que los cálculos para determinar la pérdida de masa se realizaron tomando en cuenta la relación estequiométrica matriz:huésped, obtenida por ¹H-RMN y por difracción de rayos X de monocristales, para los complejos en que se obtuvo monocristales y se pudo dilucidar su estructura. Pero ni aún, en estos últimos se tomó en cuenta la cantidad de moléculas de agua presentes el cristal completamente hidratado, pues estos complejos son muy frágiles y se deshidratan parcialmente a temperatura ambiente.

Figura 4.17a. DSC de los complejos de α -CD/alquilamina.

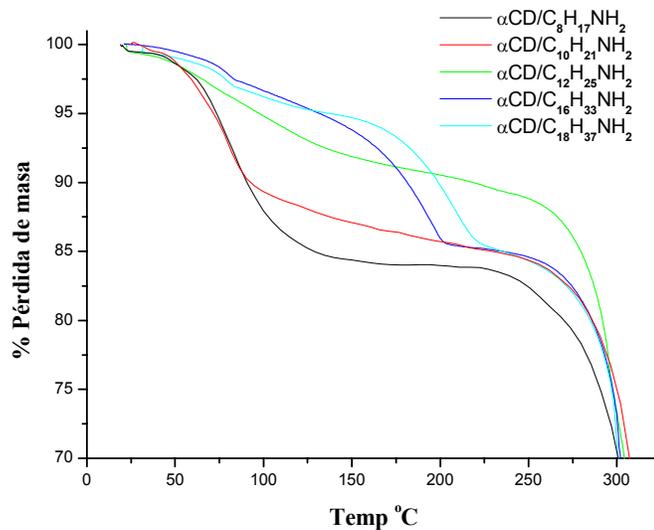


Los procesos endotérmicos alrededor de los 90°C están acompañados de pérdida de masa en los siguientes complejos α -CD/C₈H₁₇NH₂, α -CD/C₁₀H₂₂NH₂ y α -CD/C₁₂H₂₅NH₂. En la Figura 4.17b se muestra las termogravimetrías de los complejos α -CD/alquilaminas. La cantidad de masa perdida y el rango de temperatura donde ocurre, depende del tipo de huésped.

Para el complejo de α -CD/C₈H₁₇NH₂ la pérdida de masa fue de 15,2% en el rango de temperatura de 25 a 150°C y se atribuye a la salida de la octilamina y las moléculas de agua, correspondiendo los cálculos realizados a 2 moléculas de agua. En el complejo α -CD/C₁₀H₂₂NH₂ se perdió el 10,7% entre 25 y 100°C, lo que se atribuye a la salida del huésped y de 4 moléculas de agua. En cambio, para el complejo de α -CD/C₁₂H₂₅NH₂ la pérdida de masa ocurrió entre los 25 y 175°C y fue del 7.5% y se atribuye a la pérdida de 8 moléculas de agua. Al parecer la dodecilamina se descompone junto con la α -CD, lo que podría ser debido a interacciones más fuertes entre la matriz y el huésped.

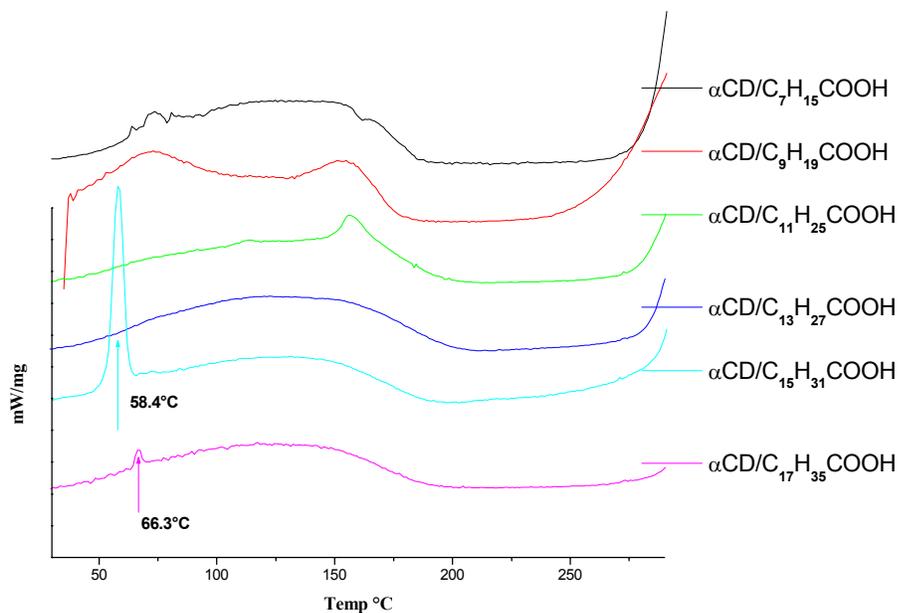
La termogravimetría de los compuestos de inclusión de α -CD/C₁₆H₃₃NH₂ y α -CD/C₁₈H₃₇NH₂ muestra una pérdida de masa en dos etapas (Figura 4.17b). La primera etapa fue de 2.6% en el rango de 25 a 87°C, y corresponde a la salida de moléculas de agua. Estas moléculas deben ser las aguas que se encuentran entre las columnas. En la segunda etapa el porcentaje de masa perdida fue de del 11,7% para los dos complejos, pero en un rango de temperatura mayor para el complejo α -CD/C₁₈H₃₇NH₂ (87-226°C), que para el α -CD/C₁₆H₃₃NH₂ (87-203°C). En esta etapa la masa que se pierde corresponde a la del huésped incluido y a la de varias moléculas de agua. El rango de temperatura mayor para el complejo α -CD/C₁₈H₃₇NH₂, puede explicarse por la mayor masa molar del huésped y por la relación estequiométrica matriz: huésped de 3:1.

Figura 4.17b. TG de los complejos de α -CD/alquilamina.



El comportamiento de los complejos α -CD/ácidos carboxílicos con el incremento de la temperatura difiere del de los complejos de α -CD/alquilaminas, aún cuando la cadena alquílica tenga la misma cantidad de grupos $-\text{CH}_2-$, por lo que se puede concluir que el comportamiento térmico de los complejos α -CD/alquil- estudiados depende del grupo funcional presente en el huésped. El DSC de los complejos α -CD/ácidos carboxílicos (Figura 4.18a) muestra una banda ancha endotérmica entre 30 y 200°C, la que es acompañada con una pérdida de masa (Figura 4.18b), que en todos los casos se puede atribuir a la salida de moléculas de agua.

Figura 4.18a. DSC de los complejos α -CD/ácidos carboxílicos.



Los complejos α -CD/ácido palmítico y α -CD/ácido esteárico, muestran un pico a 58.4 y 66.3°C respectivamente. Estos picos endotérmicos corresponden al huésped libre que queda en exceso en el compuesto de inclusión. Estos ácidos carboxílicos en exceso se trataron de eliminar con varios lavados con acetona, pero estaba en riesgo de perder completamente el compuesto de inclusión formado por solubilización del compuesto de inclusión o por la inclusión del solvente.⁵⁰

El complejo α -CD/ $C_9H_{19}COOH$ presenta dos picos endotérmicos centrados en 73 y 151.4°C y el complejo α -CD/ $C_{11}H_{23}COOH$, también muestra un pico endotérmico centrado alrededor de los 155°C (Figura 4.18a), estos picos pueden atribuirse a la pérdida de moléculas de agua que se encuentran en diferentes sitios de la estructura cristalina del complejo de inclusión.

La cantidad de masa de agua perdida se determinó por análisis de TG. Los resultados obtenidos para complejos α -CD/ácidos carboxílicos se muestran en la Tabla 4.9. Además, se reporta el rango de temperatura donde se producen las salidas de las moléculas de agua. Para los complejos de α -CD/ $C_7H_{15}COOH$ y α -CD/ $C_9H_{19}COOH$

la salida de agua ocurre en dos etapas. Por otra parte, los complejos α -CD/ $C_{15}H_{31}COOH$ y α -CD/ $C_{17}H_{35}COOH$ muestran una pérdida de masa adicional, a partir de 150 y 175°C, respectivamente, la cual puede estar relacionada con el huésped en exceso (no estequiométrico) no incluido en la cavidad de la α -CD.

Figura 4.18b. TG de los complejos α -CD/ácidos carboxílicos.

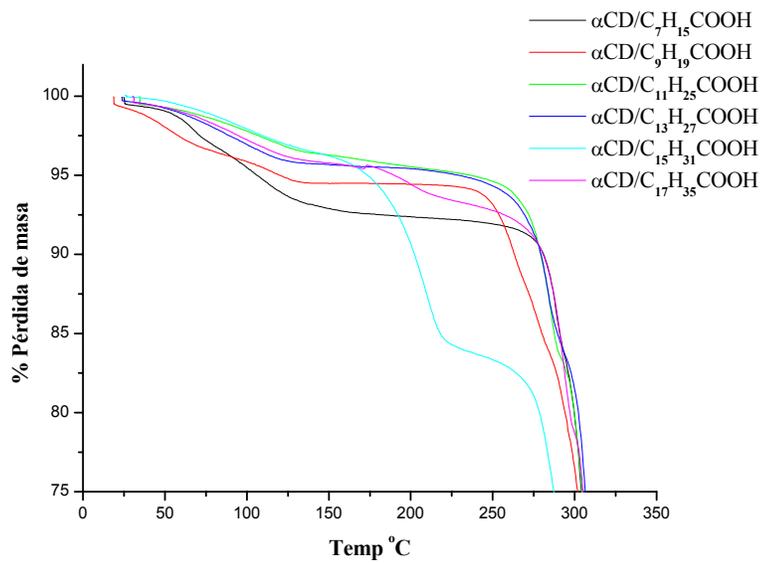
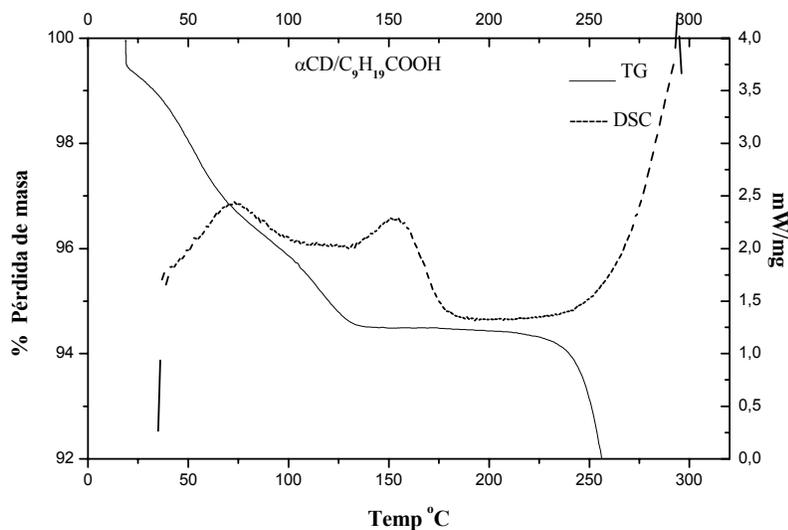


Tabla 4.9. Rango de temperatura y número de moléculas de H₂O perdidas determinadas por TG en los complejos α -CD/ácidos carboxílicos.

	α -CD:xCOOH	Temp °C	TG (# H ₂ O)	Temp °C	TG (# H ₂ O)
α -CD/C ₇ H ₁₅ COOH	3:2	25-78	2	78-163	3
α -CD/C ₉ H ₁₉ COOH	2:1	25-70	3	70-140	4
α -CD/C ₁₁ H ₂₃ COOH	2:1	25-135	4	-	-
α -CD/C ₁₃ H ₂₇ COOH	2:1	25-135	5	-	-
α -CD/C ₁₅ H ₃₁ COOH	2.3: 1	25-140	6	140-239	C ₁₅ H ₃₁ COOH exceso
α -CD/C ₁₇ H ₃₅ COOH	3:1	25-145	7	175-240	C ₁₇ H ₃₅ COOH exceso

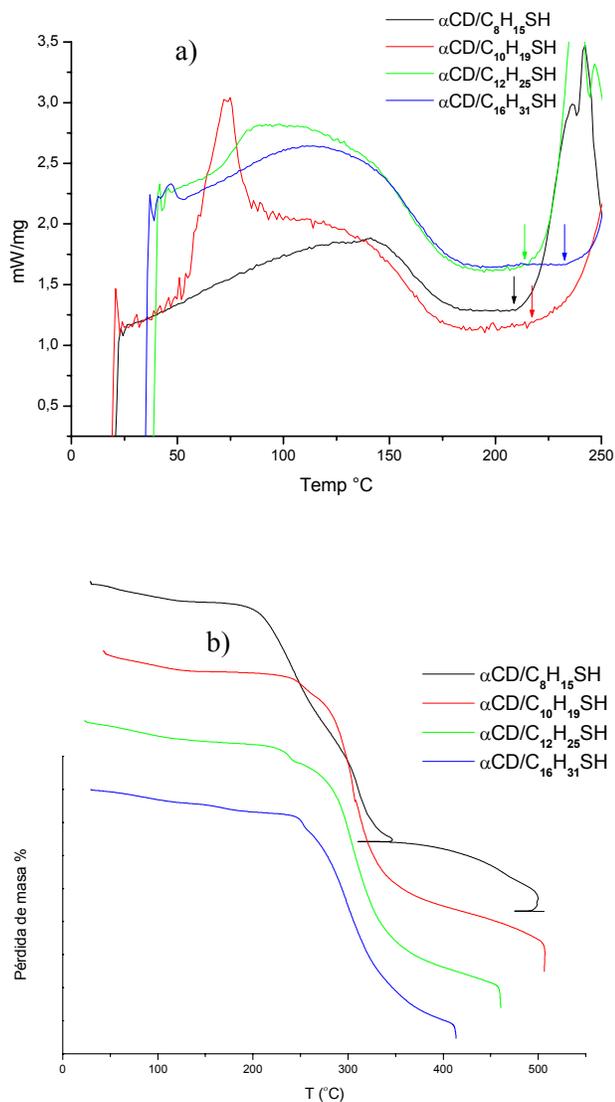
El análisis de TG para el complejo α -CD/ácido decanoico se utilizó para asignar el número de moléculas de agua presentes en la estructura cristalina, complementando los resultados obtenidos por difracción de rayos X de monocristal. En el Figura 4.19 se muestra el DSC y TG del complejo α -CD/ácido decanoico. La pérdida de agua ocurre en dos etapas, lo que demuestra que todas las moléculas de agua no tienen posiciones equivalentes dentro de la estructura cristalina. Las moléculas de agua intersticiales se liberan a menor temperatura y las que se encuentran entre los dímeros interaccionando con los grupos carboxílicos o con los hidroxilos primarios, o sea formando parte de los canales del complejo de inclusión, se liberan a mayor temperatura.

Figura 4.19. DSC y TG del complejo α -CD/ácido decanoico.



La Figura 4.20 muestra el DSC y el TG de los complejos de α -CD/alquiltioles, los cuales presentan temperaturas de descomposición inferiores a la de α -CD pura, excepto para el 1-hexadecanotiol. Las menores temperaturas de descomposición de estos complejos deben estar relacionadas con las interacciones entre la matrix y el grupo funcional del huésped, que para este tipo de complejos deben ser menos fuerte debido a la baja electronegatividad del azufre comparada con el oxígeno (-COOH) y el nitrógeno (-NH₂). El complejo α -CD/ $C_{16}H_{33}SH$ al poseer un número mayor de grupos -CH₂-, favorece la apilación de las α -CDs y las interacciones hidrofóbicas con la parte interna de la matrix, conformándose así una estructura más estable térmicamente.

Figura 4.20. DSC (a) y TG (b) de los complejos α -CD/alquiltioles.



Además, del pico endotérmico correspondiente a la pérdida de agua, que se observa en el DSC de los complejos α -CD/alquiltioles, el compuesto de inclusión con decanotiol presenta un pico alrededor de los 70° C asociado a la pérdida de agua de la estructura cristalina, semejante a lo que ocurre en el complejo α -CD/ácido decanoico.

Por TG se calculó el número de moléculas de agua presentes tomando en consideración la relación estequiométrica esperada de acuerdo con el largo de la cadena (Tabla 4.10). El intervalo de temperatura en que se produce la deshidratación de los complejos se incrementa con el aumento de los grupos -CH₂- en el huésped. Sólo para el complejo α -CD/C₁₆H₃₃SH la pérdida de masa ocurrió en dos etapas. La segunda etapa puede estar relacionada con la pérdida de moléculas de H₂O y con una cantidad no estequiométrica del huésped en exceso.

Tabla 4.10. Rango de temperatura y número de moléculas de H₂O perdidas determinadas por TG en los complejos α -CD /alquiltioles.

	α -CD:xSH	Temp °C	TG (# H ₂ O)	Temp °C	TG (# H ₂ O)
α -CD/C ₈ H ₁₇ SH	3:2	25-140	5	-	-
α -CD/C ₁₀ H ₂₁ SH	2:1	25-150	8	-	-
α -CD/C ₁₂ H ₂₅ SH	2:1	25-165	8	-	-
α -CD/C ₁₆ H ₃₃ SH	2:1	25-110	7	110-205	C ₁₆ H ₃₃ SH exceso

El complejo α -CD/C₈H₁₇SH mostró la menor estabilidad térmica en comparación con todos los compuesto de inclusión estudiado, e incluyendo la α -CD pura. Lo que está relacionado con la menor cristalinidad del complejo, debido a las débiles interacciones hidrofóbicas que presenta una cadena de 8 grupos -CH₂- comparada con las que presentan mayor cantidad y si ha esto se le suma la baja electronegatividad del azufre (grupo -SH), lo que propicia que el huésped pueda escapar más fácilmente de la estructura cristalina, haciéndola más inestable térmicamente.

4.2. Caracterización de las nanopartículas metálicas

4.2.1. Nanopartículas de oro obtenidas por reducción con citrato de sodio

El espectro UV visible de transmisión del coloide oro presentó la banda característica del plasmón de resonancia con máximo a 520.75nm (Figura 4.21).¹⁶ Las imágenes de SEM mostraron que las nanopartículas de oro obtenidas fueron esféricas y monodispersas, con un tamaño promedio de 13 ± 2 nm. La Figura 4.22 muestra la imagen de SEM con el histograma correspondiente.

Figura 4.21. Espectro UV-visible del coloide de Au obtenido por reducción con citrato de sodio.

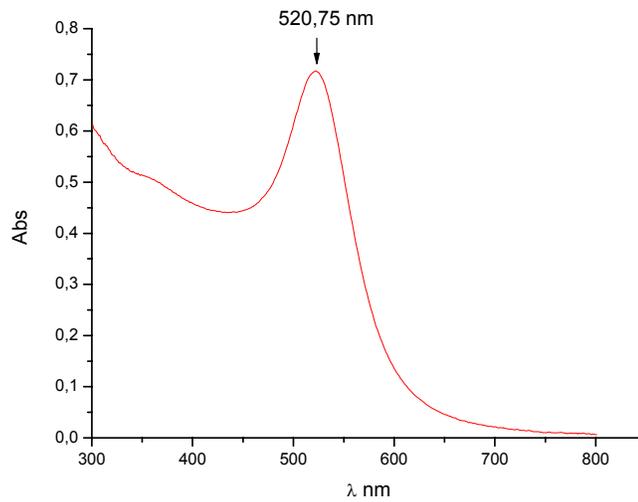
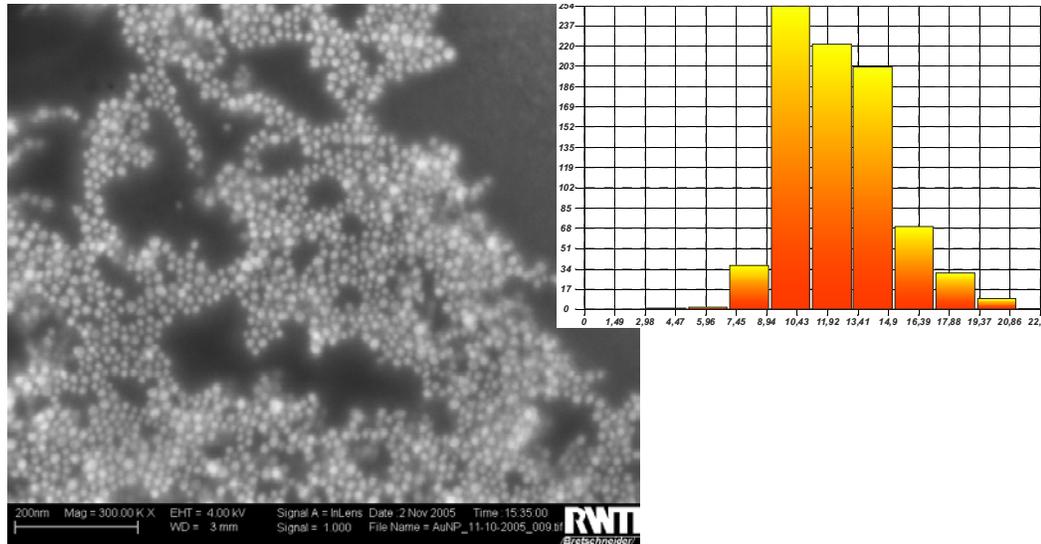


Figura 4.22. Imagen de SEM con el correspondiente histograma del coloide de oro obtenido reducción con citrato de sodio.



4.2.2. Nanopartículas de plata obtenidas por reducción con borohidruro de sodio

La Figura 4.23 muestra el espectro de absorción de las nanopartículas de plata con la banda del plasmón de resonancia en 451nm, este valor no coincide exactamente con el valor de 454.5nm reportado para este tipo de coloide en las mismas condiciones de síntesis.³⁰ El corrimiento en el valor del máximo de la banda de absorción puede deberse a un aumento en tamaño de las nanopartículas de plata.

Las micrografías de TEM realizadas de las nanopartículas de plata mostraron que estas partículas son esféricas y que si bien sus dimensiones son pequeñas (3.9 ± 1.2 nm), presentan una distribución de tamaño amplia. La Figura 4.24 muestra una micrografía de TEM de las nanopartículas de plata obtenidas por reducción con borohidruro con el correspondiente histograma.

Figura 4.23. Espectro UV de las nanopartículas de plata obtenidas por reducción con borohidruro de sodio.

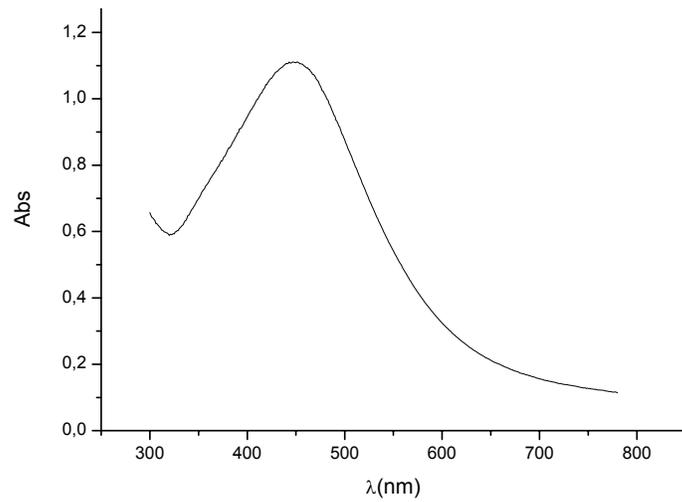
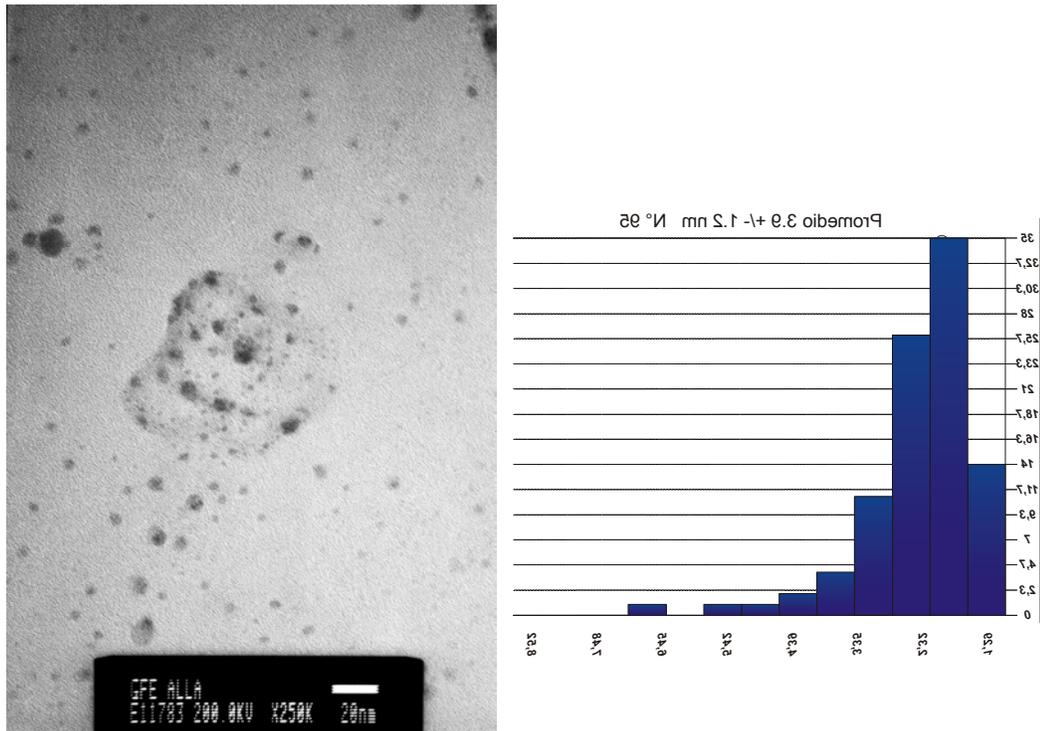


Figura 4.24. Imagen de TEM de las nanopartículas de plata obtenidas por reducción con borohidruro de sodio con su correspondiente histograma.



4.2.3. Cluster Au₅₅ obtenido por reducción con diborano

El espectro UV visible de la solución de cluster Au en diclorometano se muestra en la Figura 4.25. El espectro de transmisión no mostró el máximo de absorción correspondiente al plamón de resonancia del oro, sin embargo, presentó una ligera curva entre 500 y 550nm, lo cual es indicio de la agregación del cluster Au₅₅. Esto se corroboró en las imágenes de TEM (Figura 4.26), en las que se pueden apreciar la presencia de partículas esféricas, monodispersas y de dimensiones muy pequeñas, $1.6 \pm 0.63\text{nm}$ como promedio. Además, se observaron algunos agregados de partículas de oro.

Figura 4.25. Espectro UV visible del cluster Au₅₅.

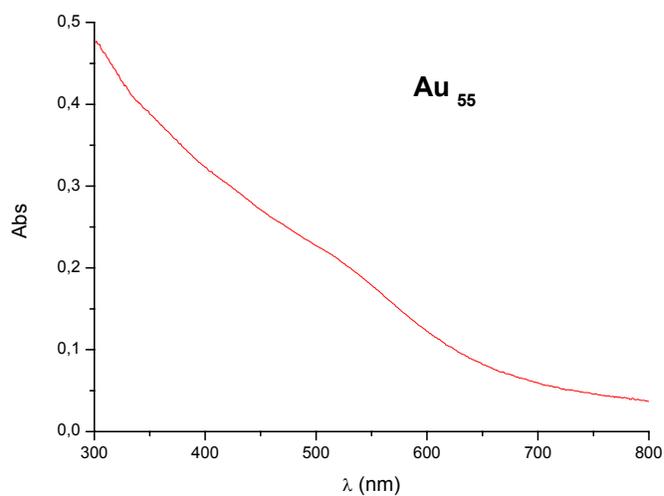
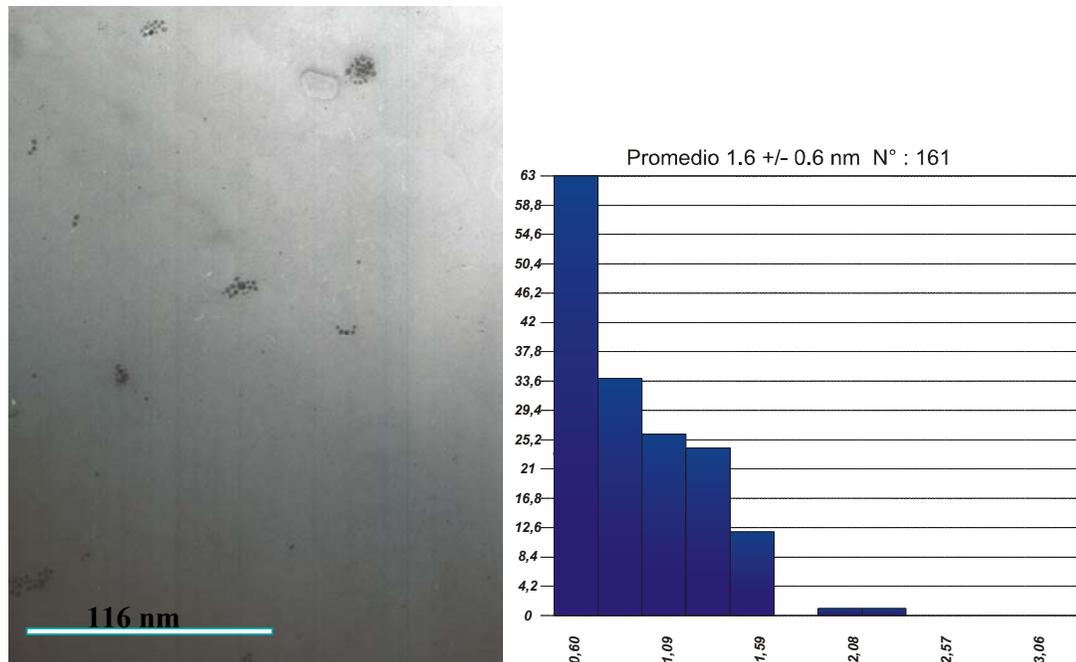


Figura 4.26. Imagen de TEM del cluster Au₅₅ con su correspondiente histograma.



El espectro de difracción de rayos X del cluster Au₅₅ muestra una reflexión intensa en $2\theta = 4.336^\circ$ (2.03nm). La distancia interplanar obtenida en esta reflexión es típica del empaquetamiento hexagonal en la dirección del plano [111] de las Nanopartículas de oro agrupadas con estas dimensiones.⁶¹ Además, se observa un pico centrado en $2\theta = 40^\circ$, el cual corresponde al plano [111] del oro metálico.⁶² La Figura 4.27 muestra en el difractograma de rayos X del cluster Au₅₅.

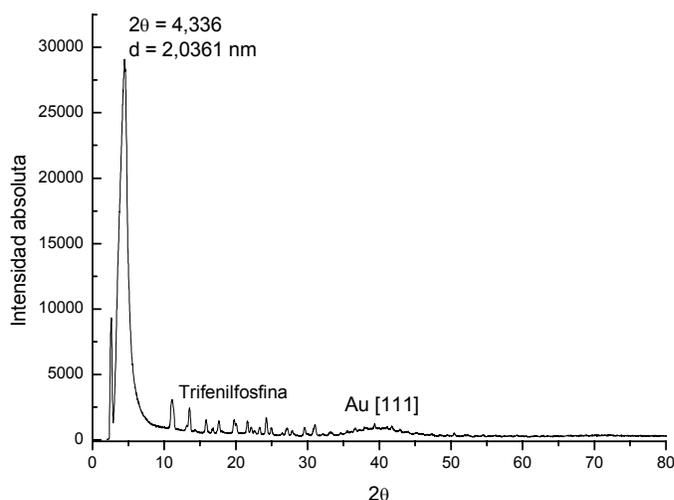
Las reflexiones de poca intensidad, entre 10 y 30°, posiblemente representan la presencia de trifenilfosfina libre, que no estabiliza al cluster de Au₅₅, estos picos no

⁶¹ Schmid, G., Pugin, R., Sawitowski, T., Simon, U. and Marler, B. Transmission electron microscopic and small angle X-ray diffraction investigations of Au₅₅(PPh₃)₁₂C₁₆ microcrystals. *Chem. Commun.*, 1303-1304, 1999.

⁶² Chen, S. and Kimura, K. Synthesis and characterization of carboxylate-modified gold nanoparticle powders Dispersible in Water. *Langmuir*, 15:1075-1082, 1999.

corresponden exactamente al patrón de la trifenilfosfina pura libre, y pueden atribuirse a la trifenilfosfina oxidada. El análisis elemental del cluster de oro seco mostró un exceso de ligando, de casi un 6% (C 24,95% y H 2,92%) comparado con el teórico para $\text{Au}_{55}[(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_{12}\text{Cl}_6]$.

Figura 4.27. Difractograma de rayos X de bajo ángulo del cluster de Au_{55} .



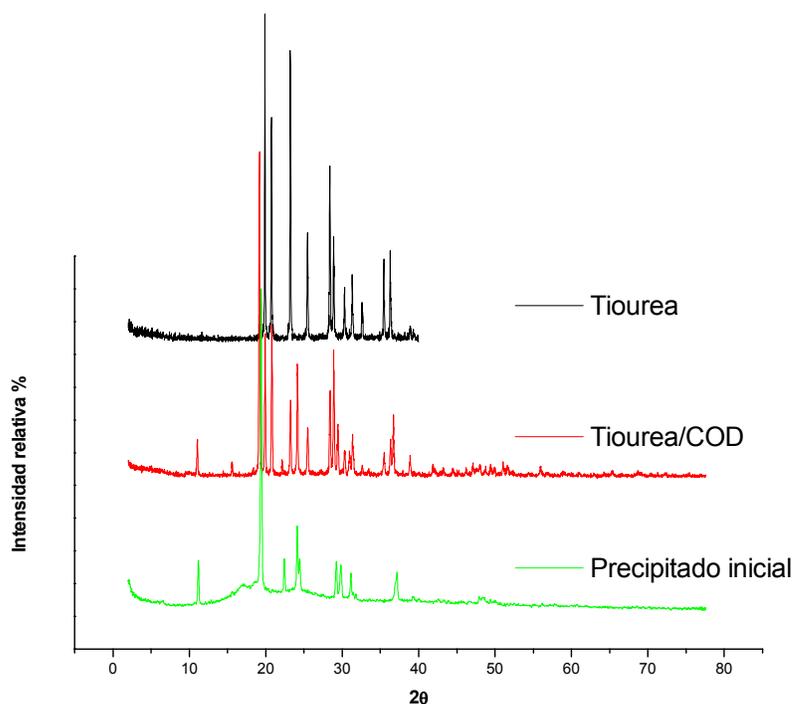
4.2.4. Nanopartículas de níquel obtenidas por desplazamiento de ligante

En la reacción de obtención de las nanopartículas de Ni se forman un precipitado y una solución coloidal de color café oscuro. El precipitado fue separado por filtración de la solución coloidal, se secó y se caracterizó por difracción de rayos X de polvo. La Figura 4.28 se muestra el patrón de difracción de rayos X del precipitado formado en la reacción, del compuestos de inclusión tiourea/1,5-ciclooctadieno y de la tiourea pura. El patrón de difracción del precipitado formado durante la reacción muestra picos característicos de los compuestos de inclusión con tiourea con cicloalquenos y

no se observan rastros de tiourea impurificando al precipitado. Este resultado evidencia la formación del compuesto de inclusión durante la reacción.

El complejo $\text{Ni}(\text{COD})_2$ fue estudiado por Macchi P. et al.⁶³ conjugando datos de difracción de rayos X de monocristal con cálculos teóricos, utilizando la teoría cuántica de Bader's de átomos en moléculas, determinaron que el níquel no sólo es capaz de aceptar electrones de los ligandos (donación σ). La retrodonación π , que involucra fundamentalmente a los orbitales $d(xz)$ y $d(yz)$, se entorpece por la disposición pseudo tetraédrica de los ligandos. Esto último explica la labilidad del complejo en contraposición con la estabilidad del compuesto de inclusión tiourea-COD, por lo que éste se formará preferentemente.

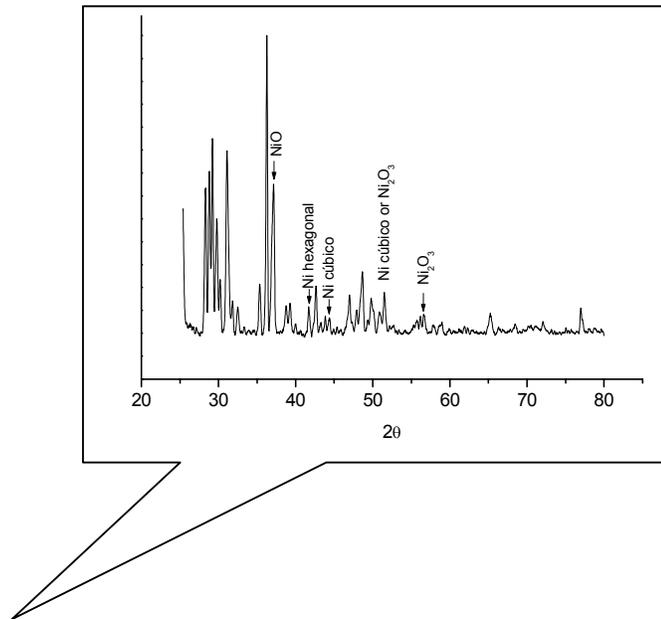
Figura 4.28. Difractogramas de rayos X de polvo de la tiourea pura, compuesto de inclusión tiourea/COD y el precipitado formado durante la reacción.



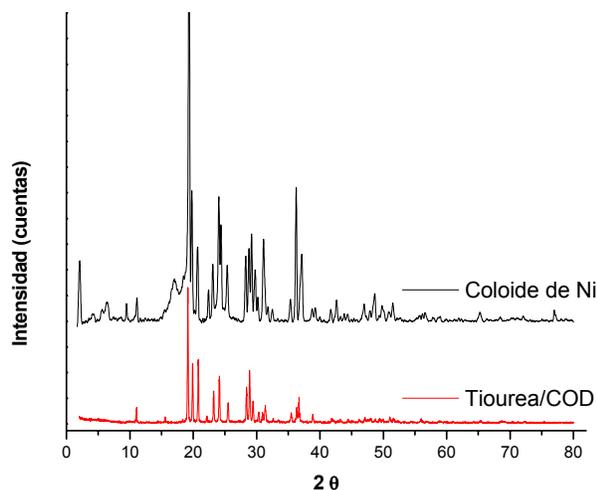
⁶³ Macchi P., Proserpio D. M. and Sironi A. Experimental electron density studies for investigating the metal π -ligand bond: the case of bis(1,5-ciclooctadiene)nickel. *J. Am. Chem. Soc.*, 120:1447-1455, 1998.

Por otra parte, la solución coloidal de color café obtenida en la reacción se evaporó hasta sequedad. El sólido obtenido se caracterizó también por difracción de rayos X de polvo (Figura 4.29). El patrón de difracción resultante presentó además de las reflexiones correspondientes a los compuestos de inclusión, otras reflexiones características de Ni y Ni₂O₃. Para el Ni los picos característicos fueron a $2\theta = 44.366^\circ$, 51.508° y 77.029° , y sus correspondientes índices de Miller (111), (200) y (222), mientras que para el Ni₂O₃ los valores de $2\theta = 31.113$, 44.366 , 51.611 y 56.736° con los índices de Miller (002), (100), (112) y (202). Además, el pico a $2\theta = 44.366^\circ$ puede ser atribuido indistintamente al Ni o al Ni₂O₃, pero con diferentes planos de reflexión.⁶⁴

Figura 4.29. Difractogramas del sólido resultante del coloide de níquel y del compuesto de inclusión tiourea/COD.



⁶⁴ Chen D. and Wu S. Synthesis of Ni nanoparticles in water-in-oil microemulsions. *Chem. Mater.*, 12:1354-1360, 2000.



La solución coloidal de níquel fue caracterizada por espectroscopía UV-Visible. El espectro de absorción (Figura 4.30) presentó una banda ancha centrada a los 370nm. En la literatura consultada aparecen divergencia en cuanto al máximo de absorción correspondiente a los coloides de níquel. Cárdenas y col., plantean que las nanopartículas de Ni estabilizadas con 2 metoxietanol exhiben una banda de absorción a 209nm similar a la que presentan los coloides de níquel en solución acuosa (210nm).⁶⁵ Esta última banda, a la que alude la publicación se refiere al espectro UV calculado para un coloide de níquel con tamaño de partículas de 10nm, en medio acuoso ($\epsilon = 1.78$) y en el vacío. Además, de esta banda bien definida aparece un hombro entre 300 y 400nm.⁶⁶ Y se menciona que se debe esperar un espectro similar para otros medios cuyos índices de refracción sean semejantes al del agua.

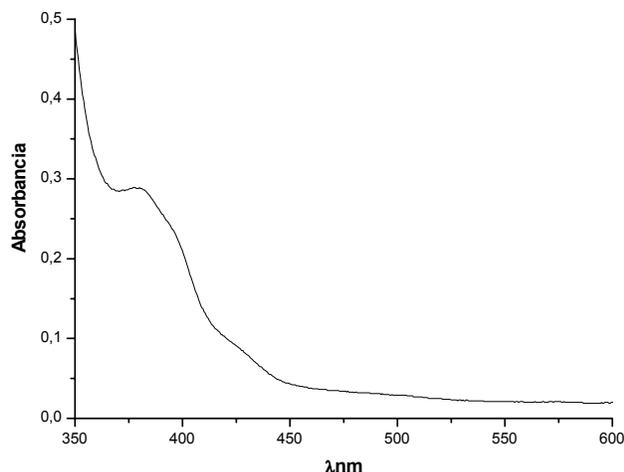
⁶⁵ Cardenas, G. and Oliva, R. Synthesis and chacterization of bimetallic Ni-Cu colloids, Materials Research Bolletin, 33(11):1599-1608, 1998.

⁶⁶ Creighton, J. A. and Eadon, D. G. Ultraviolet-Visible Absorption Spectra of the Colloidal Metallic Elements, J. Chem. Soc. Faraday Trans., 87(24):3881-3891, 1991.

En nuestro caso, no hemos obtenido en los espectros UV del coloide de Ni la banda en 209nm. Aún trabajando a concentraciones del orden aproximado a $10^{-5}M$, esto puede deberse a la presencia de la tiourea y otros compuestos orgánicos presentes en la síntesis. La banda que siempre aparece en forma de hombro es la que se encuentra entre 300-400nm.

Por otra parte, Moskovits y Hulse realizaron un estudio de los espectros UV de cluster de níquel diatómico, triatómico y con un número superior de átomos, atrapados en matrices de argón.⁶⁷ Para el níquel diatómico observaron tres bandas, dos de ellas estrechas y situadas a 377 y 529nm y una banda continua centrada en 410nm. Al níquel triatómico le asignaron una banda estrecha en 480nm y otra más ancha en 420nm. Se menciona que la característica del espectro UV para los coloides de níquel es la presencia de una banda ancha que se encuentra en el rango de los 300-400nm, la cual coincide con la calculada por la teoría de Maxwell-Garnett y se debe a la oscilación colectiva de los electrones de conducción. Este puede ser el origen de la banda, centrada en 370nm, obtenida en el espectro UV-visible del coloide de níquel.

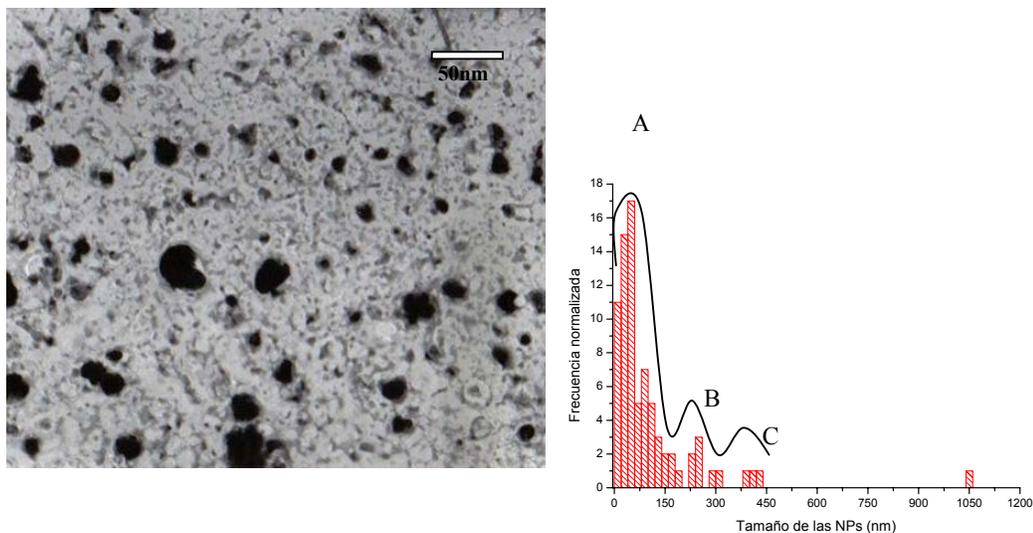
Figura 4.30. Espectro de absorción UV-visible del coloide de níquel.



⁶⁷ Moskovits, M. and Hulse, J. E. The ultraviolet-visible spectra of diatomic, triatomic, and higher nickel clusters. *Journal of the Chemical Physics*, 66(9):3988-3994, 1977.

En la Figura 4.31 se muestra la imagen de TEM con su correspondiente histograma de la solución coloidal, la misma muestra partículas con una amplia distribución de tamaño en el rango de 30 a 500nm de diámetro. Sólo algunas partículas del coloide poseen un tamaño de 50 ± 20 nm. Además, no todas las partículas presentaron forma esférica, hay una considerable parte de ellas cuya forma es irregular.

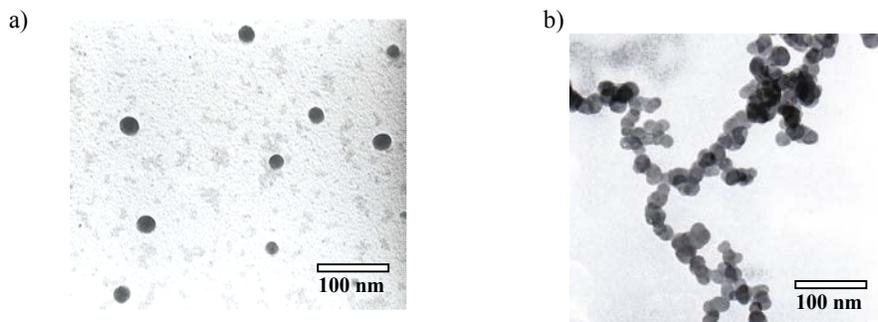
Figura 4.31. Imagen de TEM con su correspondiente histograma del coloide de níquel. Tres distribuciones de tamaño A, B y C.



El coloide de níquel obtenido por este método no es estable. Después de 10h, la solución cambió de color y se formó un precipitado negro. Para aumentar la estabilidad del coloide formado así como para aprovechar las propiedades magnéticas del níquel con fines biológicos se utilizó el péptido anfipático Cys-PEP como surfactante. Este péptido fue añadido al coloide inmediatamente después de la síntesis. El principio de este diseño es crear un ligante que fuera capaz de formar una capa protectora en la superficie de la partícula de níquel, además, que este ligante tuviese una cola hidrofílica para que pudiera ser soluble en medio acuoso.

Las nanopartículas de níquel estabilizadas con péptido fueron analizadas por TEM y se encontraron partículas de forma esférica, aisladas o formando cadenas y con tamaños inferiores a los 20nm (Figura 4.32). La aglomeración se puede explicar teniendo en cuenta que las interacciones hidrofílicas entre las colas terminales del péptido (ácido aspártico) que van a predominar en un medio no polar como lo es el THF.

Figura 4.32. Imágenes de TEM de coloide Ni estabilizado con Cys-PEP. Aisladas (a) y formando cadenas(b).



Las nanopartículas de Ni-Cys-PEP fueron estudiadas además, mediante AFM. La imagen topográfica mostró alturas de 23 ± 10 nm (Figura 4.33a), en concordancia con los resultados obtenidos por TEM. En la imagen de contraste de fase se observan diferencias en la zona de las nanopartículas de Ni (Figura 4.33b), posiblemente debidas a la presencia de dos materiales de diversa naturaleza (el péptido blando en la periferia y el níquel duro en el centro).

Figura 4.33a. Imagen topográfica de AFM para las nanopartículas de Ni-Cys-PEP.

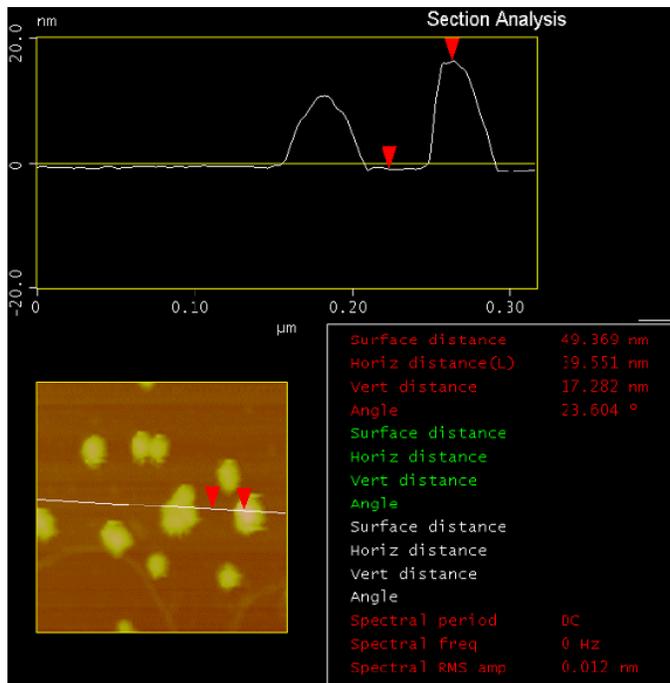
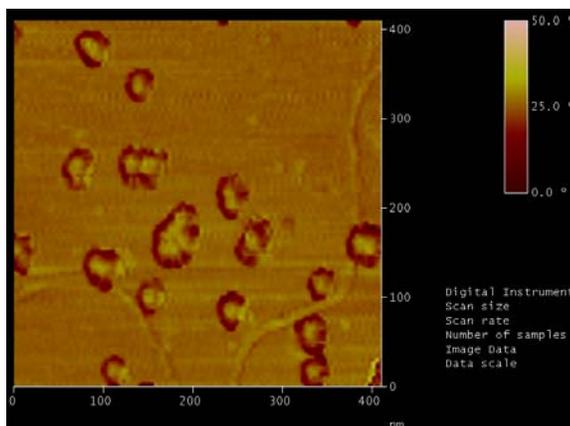


Figura 4.33b. Imagen de AFM con contraste de fase de las nanopartículas de Ni-Cys-PEP.



El espectro UV de la solución de nanopartículas de Ni-Cys-PEP muestra, además de la banda alrededor de los 380nm, un hombro por encima de 400nm. Este hombro

puede estar relacionado con los acoplamientos dipolares entre las nanopartículas Ni-Cys-PEP que se encuentran formando parte de las cadenas no lineales, y que producen corrimientos batocrómicos en el espectro de absorción.⁶⁸ Estas interacciones dipolares son más probables en nanopartículas magnéticas, las cuales tienen un momento dipolar intrínseco. Además, el corrimiento hacia el rojo en el espectro de absorción de las nanopartículas de Ni-Cys-PEP con respecto al coloide de níquel puede deberse al aumento del índice de refracción del medio que recubre a las nanopartículas de Ni-Cys-PEP (Figura 4.34).⁶⁹

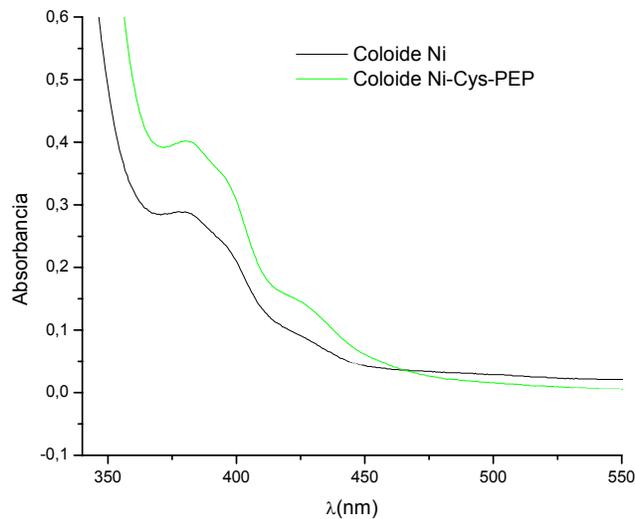
Con relación a la dependencia de la banda de absorción con el medio donde se encuentra el coloide metálico o el sustrato que está recubriendo al mismo, se hace referencia en la literatura a las nanopartículas de plata con forma de tetraedro truncado y obtenidas por una técnica de litografía y se les mide la longitud de onda del plasmón de resonancia en diferentes solventes. Los resultados obtenidos por el método teórico (modelo de Drude) y el experimental, demuestran una dependencia lineal del plasmón de resonancia con el índice de refracción⁷⁰. Así, al aumentar el índice de refracción del medio, aumenta la longitud de onda del plasmón de resonancia. Aunque se debe señalar, que la dependencia lineal obtenida para estas dos magnitudes, en el método teórico y experimental, no presentaron igual crecimiento (pendiente), lo que se atribuyó a la posible presencia de una capa de óxido sobre la superficie de las partículas de plata.

⁶⁸ LIZ-MARZAN Luis M. Tailoring surface plasmons through the morphology and assembly of metal nanoparticle. *Langmuir*, 22: 32-41, 2006.

⁶⁹ Lance Kelly, K., Coronado, E., Zhao L. L. and Schatz, G.C. The optical properties of metal nanoparticles: The influence of size shape and dielectric environment. *J. Phys. Chem. B*, 107:668-677, 2003.

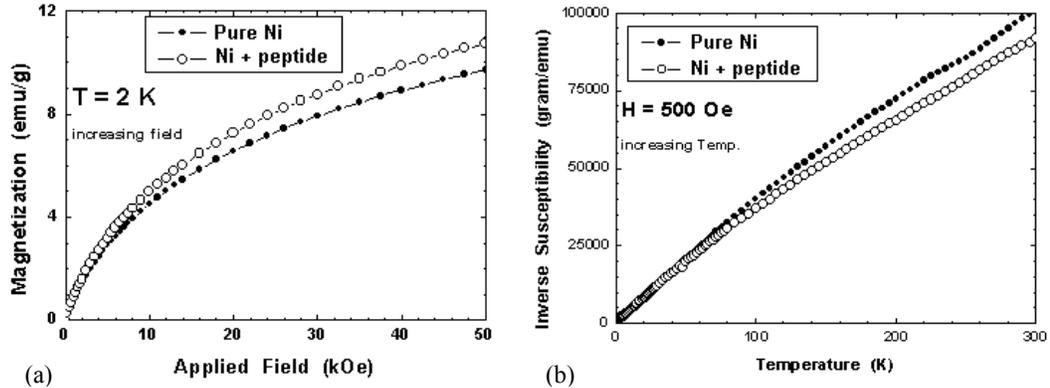
⁷⁰ Mock, J. J., Smith, D. R. and Schultz, S. Local refractive index dependence of plasmon resonance spectra from individual nanoparticles. *Nano Letters*, 3(4); 485-491, 2003.

Figura 4.34. Espectro UV del coloide de Ni y del coloide Ni-Cys-PEP.



Las propiedades magnéticas de las nanopartículas de níquel con y sin Cys-PEP fueron estudiadas por SQUID. La magnetización versus campo aplicado y las mediciones de susceptibilidad magnética muestran un comportamiento paramagnético clásico. Se encontró que las nanopartículas de Ni-Cys-PEP poseen una mayor magnetización a 2K bajo un campo magnético de 5 Tesla (Figura 4.35a), comparada con las nanopartículas de Ni (alrededor de un 11% más). Además, la susceptibilidad a diferentes temperaturas es mayor para las nanopartículas de Ni-Cys-PEP que para las nanopartículas de Ni (Figura 4.35b). Las mayores propiedades magnéticas encontradas para las nanopartículas de Ni-Cys-PEP con respecto a las nanopartículas de Ni sin estabilizante pueden ser atribuidas a la mayor relación Ni^0/Ni_2O_3 de las primeras con respecto a las últimas, pero por esta técnica no es posible determinar el contenido real de cada especie, pues la misma no da información cuantitativa.

Figura 4.35. a) Magnetización vs. campo aplicado a $T = 2\text{K}$. b) inverso de la susceptibilidad vs temperatura.



El XPS se usó para identificar la presencia del enlace Ni-S en las nanopartículas de Ni-Cys-PEP. En la Figura 4.36 muestra el espectro XPS de alta resolución de las líneas espectrales $2p_{3/2}$ del níquel y $2p$ del azufre. Los resultados de las curvas calculadas por métodos gaussianos se superponen, siendo la suma de todas ellas la curva obtenida con los datos experimentales. Los picos a 852.6eV (a1), 854.2eV (a2) y 855.8eV (a3) pueden ser atribuidos a Ni^0 , Ni^{2+} y Ni^{3+} , respectivamente, los que corresponden a Ni metálico, NiO and Ni_2O_3 , en concordancia con la data tabulada por del Instituto Nacional de Estandares y Tecnología [National Institute of Standards and Technology (NIST)].⁷¹ No se puede descartar que el pico a2 puede contribuir a la interacción Ni-S ente al enlace Ni-S. El pico a 857.6eV (a4) es probablemente un pico satélite. La señal a 857.6eV probablemente sea satélite. Similar interpretación realizaron X. Xiang y colaboradores al analizar un espectro XPS de las nanopartículas de Ni.⁷²

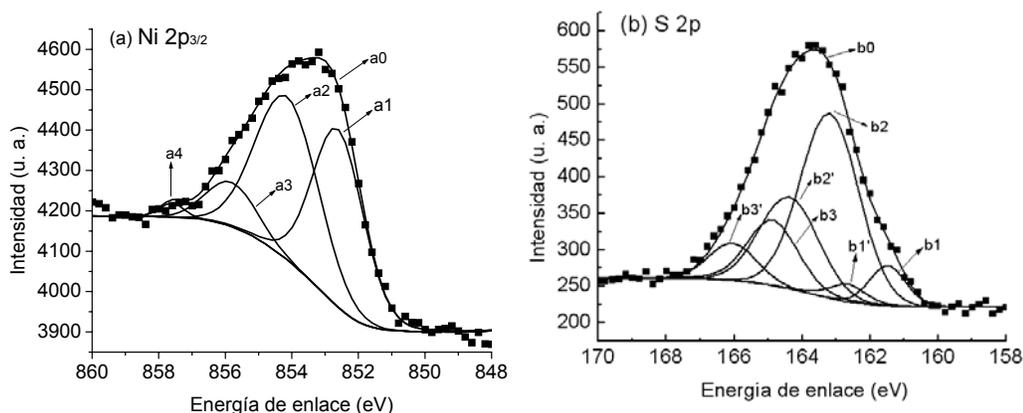
La línea $2p$ del azufre es más difícil de ajustar debido a que es un doblete con una separación de 1.18eV entre las líneas $2p_{3/2}$ y $2p_{1/2}$, por lo que puede existir un

⁷¹ XPS data bank at http://srdata.nist.gov/xps/main_search_menu.htm

⁷² Xiang, X., Zu, X.T., Zhu, S. L. and Wang, M. Optical and magnetic properties of Ni/NiO nanoparticles in YSZ by metal ion implantation and post-implantation annealing. *Physica B*, 368:88-93, 2005.

solapamiento de un componente que provenga de diferente especies químicas. Después de ajustar las curvas, se obtuvieron 3 picos en la línea $2p_{3/2}$, localizados 161.5eV (b1), 163.2eV (b2) y 164.9eV (b3). Dichos picos podrían asignarse al enlace Ni-S,^{73,74} y los otros tres picos (b1', b2' and b3') pertenecen al nivel $2p_{1/2}$.

Figure 4.36. Espectro XPS de alta resolución para la línea espectral $2p_{3/2}$ del Ni (a) y la línea $2p$ del S (b). Los puntos representan los datos experimentales y las líneas son las curvas de ajustes calculadas. Las correspondientes energías de enlace son: 852.6eV (a1), 854.2eV (a2), 855.8eV (a3), 857.6eV (a4), 161.5eV (b1), 163.2eV (b2) y 164.9eV (b3).



En contraste con las nanopartículas de níquel sin péptido, las nanopartículas de Ni-Cys-PEP fueron estables a 4°C, al menos por 1 mes, el espectro UV y las imágenes de TEM no cambiaron durante este período de tiempo. Para ser extensiva su aplicación en la biomedicina, en particular en el tratamiento y detección de la enfermedad del Alzheimer, se determinó la estabilidad en medio acuoso de las nanopartículas de níquel estabilizadas con Cys-PEP y se realizaron ensayos de

⁷³ Grim, S.O., Matienzo, L.J. and Swartz, W.E. Electron spectroscopy for chemical analysis of nickel compounds. *J. Am. Chem. Soc.*, 94:5116-5117, 1972.

⁷⁴ Lalitha, S. and Manoharan, P.T. X-ray photoelectron spectroscopic studies on some dithiolate complexes. *J. Electron Spectrosc.: Relat. Phenom.*, 49(1):61-75, 1989.

toxicidad in vitro con la *Artemia Salina* e in vivo con células neuronales del hipocampo de ratones de 18 días de gestación. (ver resultados complementarios en Anexo I).

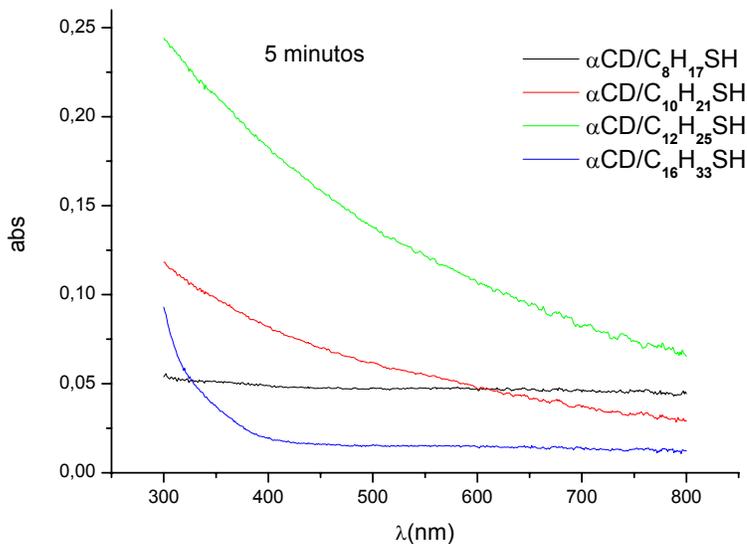
4.3. Descripción de los nano-ordenamientos metálicos sobre caras preferenciales de los compuestos de inclusión de α -ciclodextrina

4.3.1. Nano-ordenamiento de nanopartículas de oro

Como se describió en la sección experimental, en la preparación de los nano-ordenamientos metálicos se analizó por separado, la solución resultante del primer centrifugado y el precipitado.

En las soluciones analizadas no se encontró por espectroscopía de absorción atómica presencia de oro, ni se observó el plasmón de resonancia de las nanopartículas de Au por espectroscopía de absorción atómica (Figura 4.37), aún a tiempos de mezclas menores. Estos resultados fueron independientes del complejo α -CD/alquiltiol empleado. El hecho de que no se haya encontrado oro en las soluciones constituye un indicio de que la deposición de las nanopartículas de Au, obtenida por reducción con citrato, sobre las caras preferenciales de los microcristales de los compuestos inclusión ocurre de forma inmediata.

Figura 4.37. Espectro UV visible de las soluciones resultantes a los 5 minutos luego de realizar la mezcla.



El precipitado lavado y seco cambió su color de blanco a rosado o morado según el complejo alquiltiol empleado. El espectro UV-visible de reflectancia difusa para el precipitado mostró que a medida que aumentaba el tiempo de reacción la banda del plasmón de resonancia (BRP) se corrió a mayores valores de λ , excepto para el complejo de α -CD/C₈H₁₇SH, para el cual se mantiene prácticamente constante. Es preciso señalar, que al mezclar la solución de nanopartículas de oro con los complejos α -CD/C₁₀H₂₅SH, α -CD/C₁₂H₂₉SH y α -CD/C₁₆H₃₅SH (Figura 4.38), inmediatamente la solución cambió de rosada a morada, evidencia del aglutinamiento de las nanopartículas de oro. La Figura 4.39 muestra la dependencia del PRB con el tiempo de contacto entre las nanopartículas de Au y los compuestos de inclusión.

Figura 4.38. Imagen de las suspensiones de nanopartículas de Au y de los compuestos de inclusión de α -CD con alquiltioles a los 5 minutos luego de mezclarse.

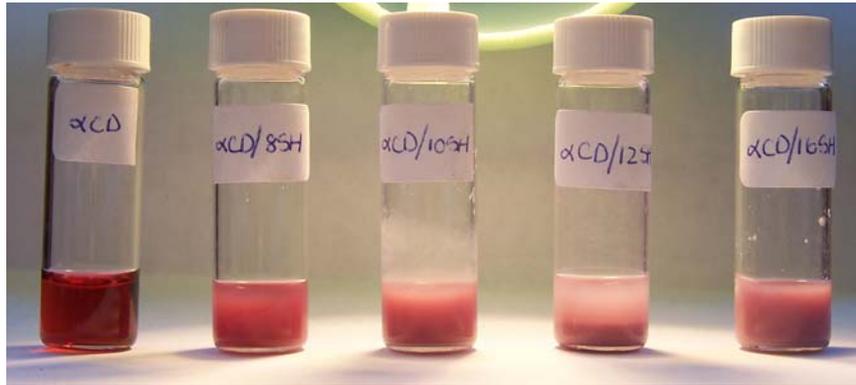
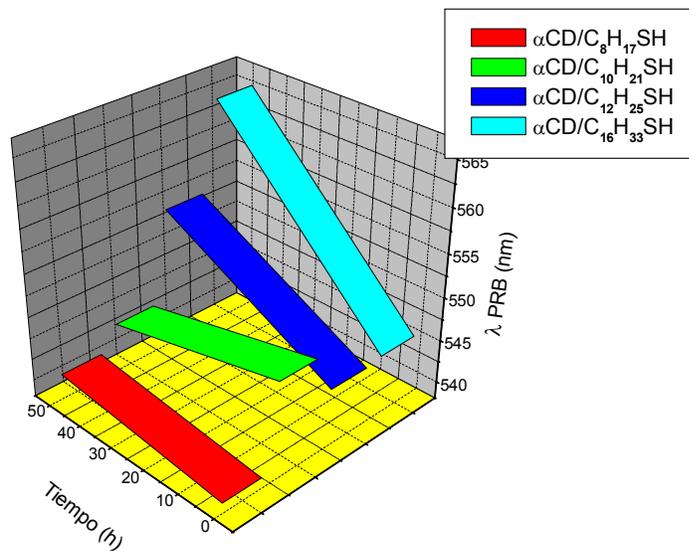


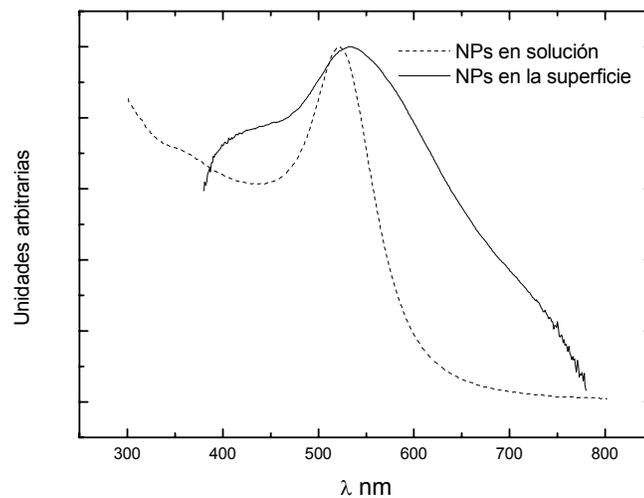
Figura 4.39. Gráfica del PRB vs tiempo de mezcla del precipitado de los diferentes complejos de α -CD/alquiltioles con las nanopartículas de oro.



Al comparar el espectro UV visible de las nanopartículas de Au (modo transmisión) con el de reflectancia difusa del precipitado de α -CD/ $C_8H_{21}SH$ con las nanopartículas de oro se observó (Figura 4.40), que la PRB de este último se corrió a valores de λ mayores, 530nm. Además, la banda es más ancha y presenta un hombro

entre 600-700nm. El corrimiento al rojo del PRB puede ser atribuido al acomplamiento dipolar entre las partículas y a cambios en la constante dieléctrica del medio que rodea a la nanopartículas de oro.¹⁶ Por otra parte, asumimos que algunas nanopartículas de oro quedan agregadas o formando ordenamientos lineales en la superficie del microcristal, produciendo un aumento de la absorción por debajo de la energía del plasmón de resonancia en el rango 600-700nm, lo cual se puede apreciar en las imágenes de SEM y TEM que se muestran a continuación.

Figura 4.40. Espectro UV-visible de las nanopartículas de oro en solución (transmisión) y sobre la superficie del microcristal del complejo α -CD/octanotiol (reflectancia difusa).



Las imágenes de SEM del sólido α -CD/C₈H₁₇SH con las nanopartículas de oro mostraron que las nanopartículas se depositaron en las caras preferenciales de los microcristales de α -CD/C₈H₁₇SH. Las nanopartículas depositadas tuvieron dimensiones similares a las nanopartículas de oro de la solución de trabajo (Figura 4.41). Las dimensiones de las nanopartículas además, fueron determinadas por TEM, la Figura 4.42 muestra nanopartículas de 12 ± 3 nm ordenadas hexagonalmente.

Figura 4.41. Imagen de SEM de las nanopartículas de Au sobre la superficie del complejo α -CD/C₈H₁₇SH y representación esquemática de un ordenamiento hexagonal.

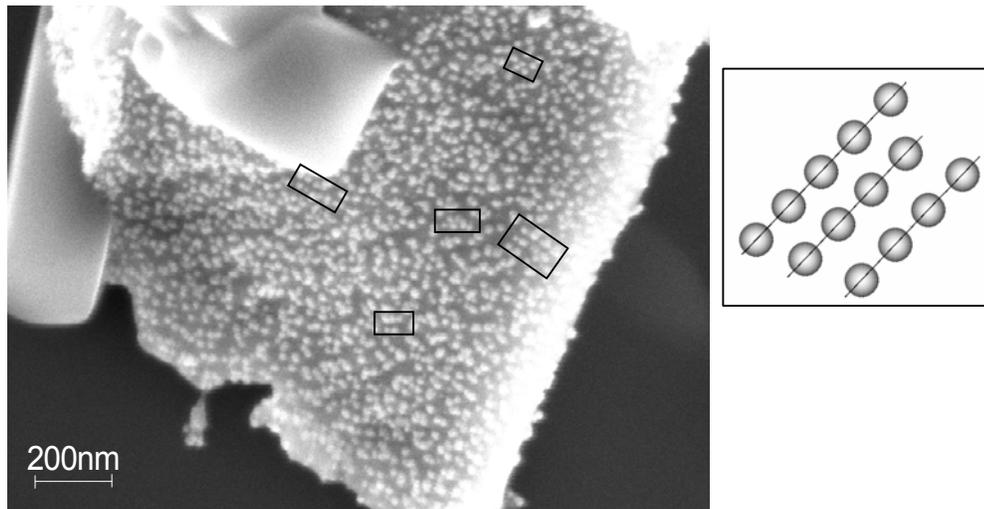
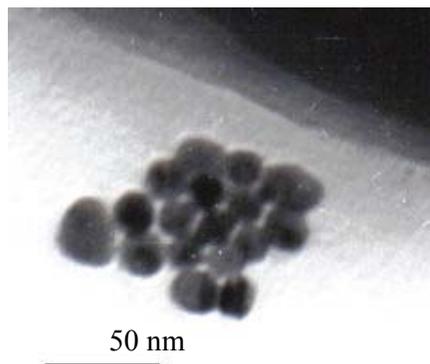


Figura 4.42. Imagen de TEM de nanopartículas de Au ordenadas de forma hexagonal.

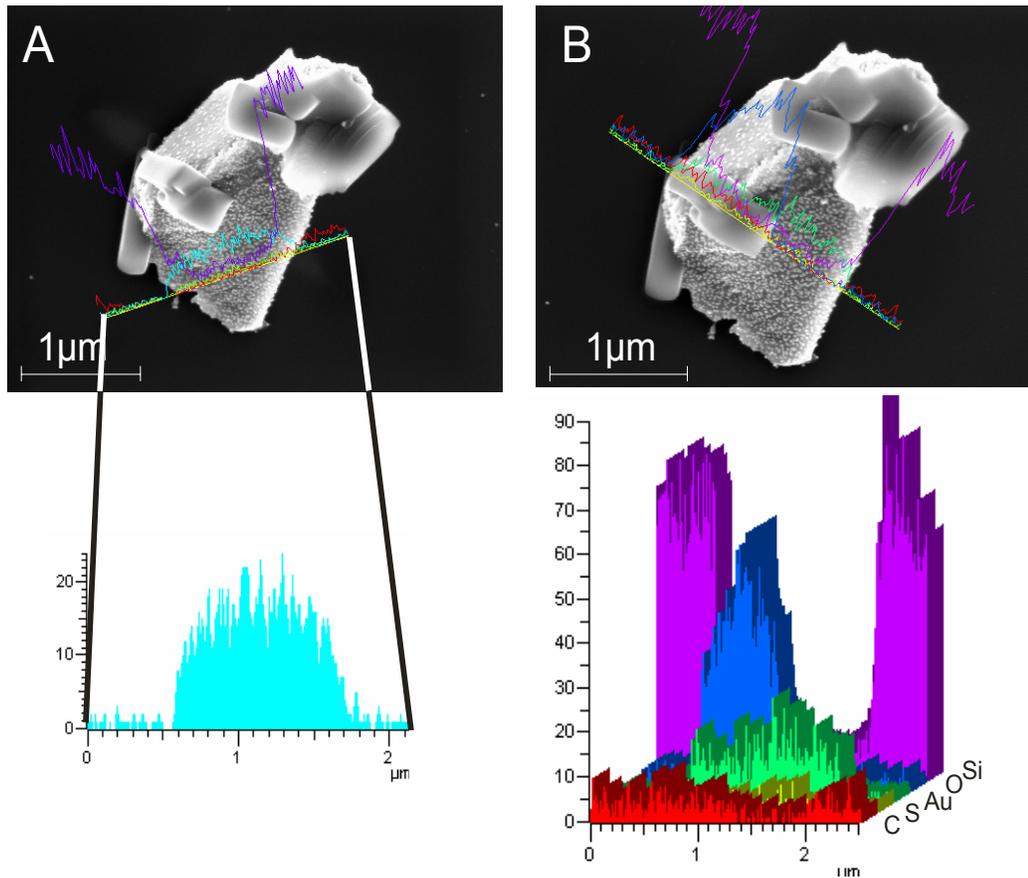


En la Figura 4.41 se muestra una imagen representativa de SEM de las nanopartículas de Au sobre la superficie del microcristal. La ausencia de nanopartículas de oro de dimensiones mayores indica que las nanopartículas presentes en la muestra pudieran estar unidas a la superficie del microcristal. Además, pueden observarse disposiciones lineales de las nanopartículas sobre la

superficie del compuestos de inclusión α -CD/C₈H₁₇SH, que conducen en algunos casos a ordenamientos parcialmente hexagonales (marcados en la Figura 4.41). Teniendo en cuenta, que el complejo α -CD/C₈H₂₁SH presenta una estructura hexagonal y que el 1-octanotiol (huésped) se encuentra ordenado a lo largo del eje c, se puede asumir el plano $\{00l\}$ como preferencial para el depósito de las nanopartículas de oro.

La inmovilización de las nanopartículas de oro se produce por el desplazamiento parcial de la capa de citrato que originalmente acompaña a las nanopartículas, por los grupos -SH libres y pendientes del huésped, los que se localizan en la entrada de la cavidad del complejo de α -CD (plano cristalino $\{00l\}$), esto conduce a la estabilización de las nanopartículas de oro sobre la superficie. El cristal α -CD/C₈H₁₇SH provee una forma conveniente de almacenar a las nanopartículas en estado sólido sin que éstas se agreguen. El análisis de EDX confirma el depósito preferencial del oro (Figura 4.43) en ciertas caras del cristal. El espectro lineal muestra tanto al oro como a los demás elementos químicos presentes en el compuesto de inclusión: carbón, oxígeno y azufre. El silicio proviene del sustrato donde se deposita la muestra.

Figura 4.43. Imágenes de SEM y EDX de las nanopartículas de Au/ α -CD/octanotiol. El espectro lineal muestra la distribución del oro y otros elementos químicos presentes.



Al mezclar una solución del cluster Au_{55} en diclorometano con los complejos α -CD/alquiltioles sólidos, la solución mantiene su coloración café y los espectros UV-visible no presentaron la banda del plasmón de resonancia correspondiente a nanopartículas de oro de mayor tamaño. Además, por SEM tampoco se encontraron nanopartículas de oro mayores a 10nm, valor que corresponde a la resolución máxima del equipo de SEM empleado. Estos resultados fueron independientes del tiempo de mezcla.

Teniendo en cuenta que con el complejo α -CD/octanotiol se obtuvo nanoordenamientos de las nanopartículas de Au, se analizaron por TEM las muestras del

precipitado resultante 5min y 48 horas luego de realizar la mezcla. En las imágenes obtenidas no se encontraron evidencias de ordenamientos lineales, ni hexagonales. Esto se puede explicar en base a la no existencia de interacciones del cluster Au₅₅ con los grupos -SH del huésped. Ligandos como la trifenilfosfina son más difíciles de reemplazar por los grupos -SH, ya que su interacción con el oro es más efectiva. Esta interacción es favorecida por el efecto inductivo de los grupos fenilos unidos al átomo de fósforo, además, por no existir fuerzas de repulsión entre los pares de electrones no enlazantes como en el caso del grupo tiol.

4.3.2. Nano-ordenamiento de nanopartículas de plata

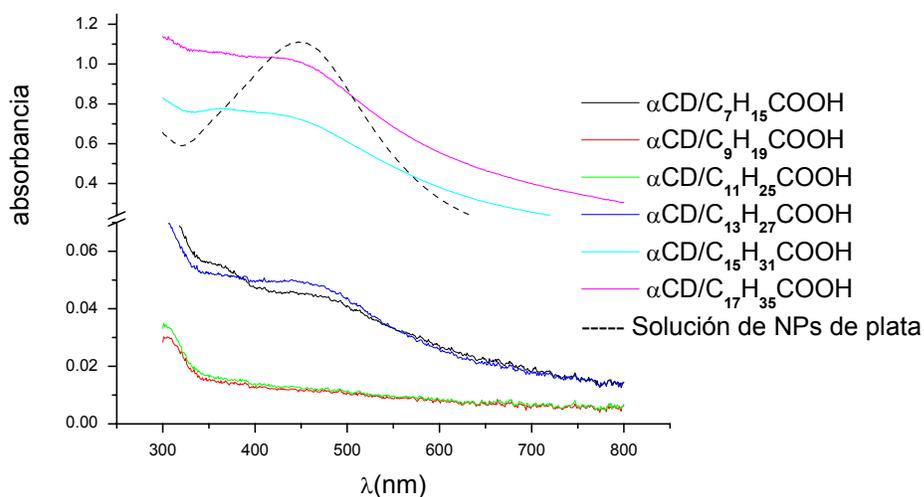
Los nano-ordenamientos de las nanopartículas de plata se ensayaron sobre los complejos de α -CD/ácidos carboxílicos. Los precipitados y las soluciones resultantes del primer centrifugado, a los 5 minutos de mezclados, fueron analizados ambos por espectroscopía de UV-visible. La solución además, se analizó por espectroscopía de absorción atómica. Los resultados mostraron que las nanopartículas de plata permanecían en su totalidad en la solución. Por otra parte, el precipitado no cambió su color, corroborándose con el espectro de reflectancia difusa que no mostró el máximo de absorción correspondiente.

Las nanopartículas de plata no interactúan inmediatamente con el complejo de inclusión como ocurre con las nanopartículas de Au, esto es debido a que éstas últimas están estabilizadas electrostáticamente por una capa de citrato. En cambio, las nanopartículas de plata se estabilizan según Tan et al.,³⁰ a través del ácido tiosalicílico, preferentemente a través del grupo COO⁻ que compite con el grupo -SH para ensamblarse a la superficie de las nanopartículas de plata. Esto está avalado por análisis IR y XPS. Además, ocurre que las nanopartículas de plata se oxidan exteriormente produciendo en los conglomerados, núcleos de Ag⁰ y Ag⁺¹ en su superficie. La estabilización de las nanopartículas de plata por el huésped, ácido octanoico incluido en α -CD, se ve favorecida en el medio de reducción empleado,

pues la reacción del tetrahidrobورانato de sodio conduce a la formación de ácido metabórico dejando el medio con un pH básico, lo cual produce la deprotonación del grupo carboxílico del ácido octanoico y seguidamente la estabilización electrostática con las capa superficial de las nanopartículas de plata.

A las 48 horas de haber mezclado la solución coloidal con los compuestos de inclusión de α -CD/ácido carboxílicos, se analizó la solución resultante por UV-visible, mostrando los espectros una banda ancha con un máximo de absorción centrado aproximadamente a 470nm, excepto para α -CD/ácido decanoico y α -CD/ácido dodecanoico, en los cuales este máximo no se observa (Figura 4.44), esto debido probablemente a que la totalidad de las nanopartículas se encuentran en el precipitado.

Figura 4.44. Espectro UV-visible de las soluciones a las 48 horas de mezcla, excepto para el complejo α -CD/ácido decanoico que fue a las 24 horas.

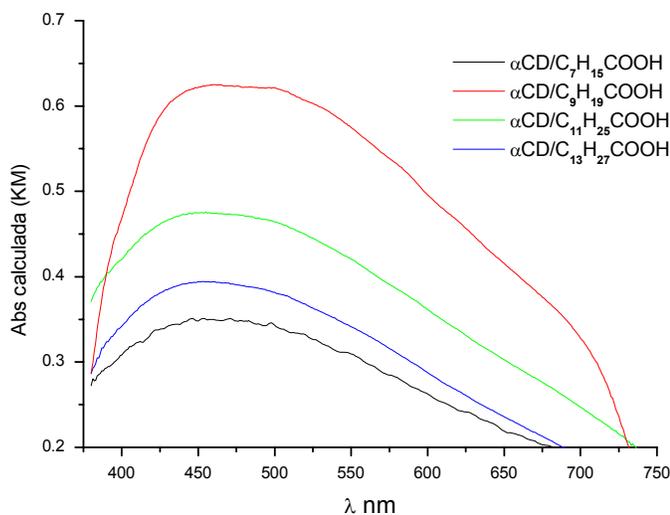


En la Figura 4.45 se muestran los espectros de reflectancia difusa de los precipitados obtenidos al mezclar por 48 horas, las nanopartículas de plata con los diferentes complejos α -CD/ácido carboxílicos, excepto para el complejo α -CD/ácido decanoico, cuyo espectro fue medido a las 24 horas de mezclado, luego de este tiempo el complejo se disolvió completamente en la solución de las nanopartículas

de plata. En todos los casos se observa una banda ancha alrededor de los 460nm. Además, en el caso del complejo α -CD/ácido decanoico aparece un hombro a longitud de onda mayores (510nm). El ensachamiento de la banda de absorción puede atribuirse a un aumento en la distribución de tamaño de las nanopartículas y el corrimiento hacia el rojo del máximo está en relación con aumento del tamaño promedio de las nanopartículas.

La coloración de los microcristales de los complejos α -CD/ácido palmítico y α -CD/ácido esteárico no cambió, independientemente del tiempo de reacción, evidenciando la no formación de los posibles nano-ordenamientos de las nanopartículas de plata, esta observación fue corroborada por SEM.

Figura 4.45. Espectros de reflectancia difusa de las nanopartículas de plata sobre la superficie de los complejos α -CD/ácidos carboxílicos a las 48 horas de mezclados, excepto para el complejo α -CD/ácido decanoico que fue a las 24 horas.



Los precipitados fueron analizados por SEM y se encontró que sólo habían nanopartículas de plata sobre la superficie de los complejos α -CD/ácido octanoico y α -CD/ácido decanoico. Estas nanopartículas, entre si, presentaron diferencias en tamaño y en ordenamiento. En la Figura 4.46 se muestran las imágenes SEM y EDX

de las nanopartículas de plata depositadas sobre cristales de α -CD/ácido decanoico. En este caso, las nanopartículas de plata no se depositaron en caras preferenciales del cristal, sino que lo cubrieron completamente, formando grumos. Este resultado concuerda con lo esperado, pues el ácido decanoico se encuentra completamente dentro del dímero de α -CD (Figura 4.47), como ya ha sido discutido en la sección 4.1.

Figura 4.46. Imágenes de SEM y EDX de las nanopartículas de plata en la superficie del complejo α -CD/ácido decanoico.

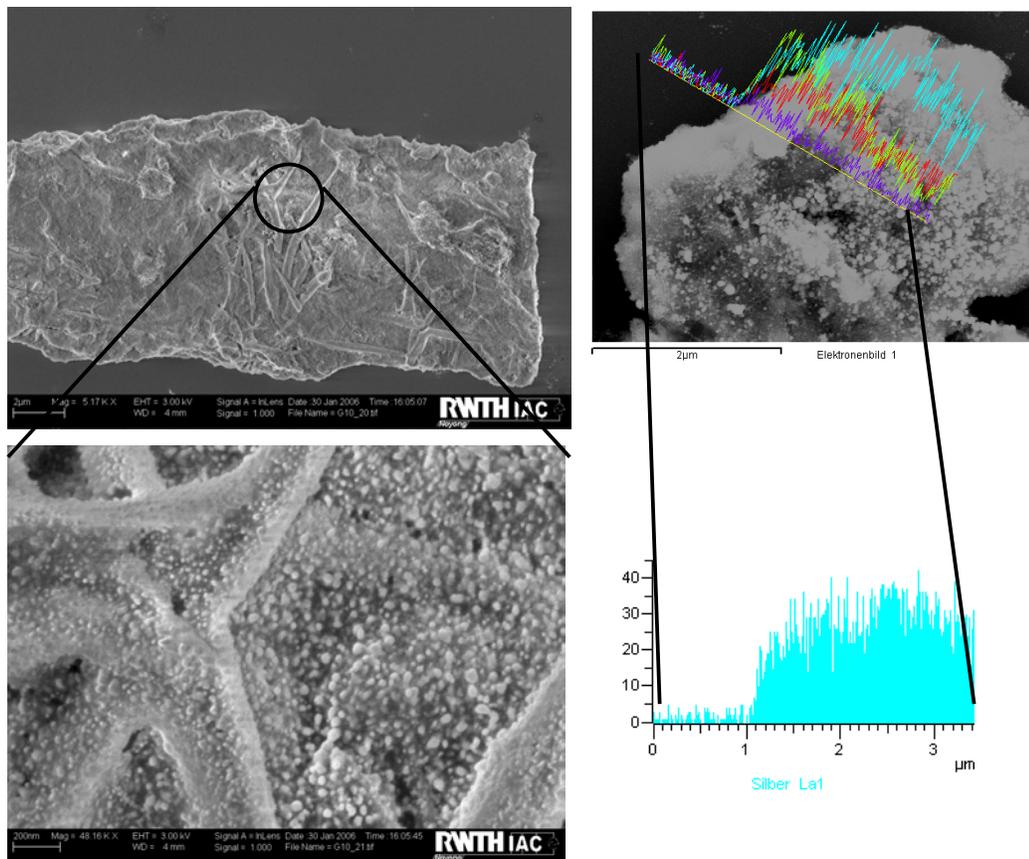
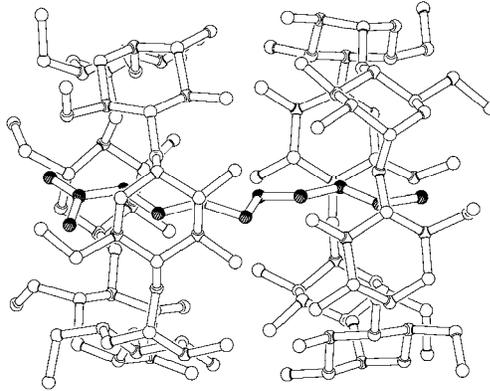


Figura 4.47. Dímero de α -CD y ácido decanoico como huésped.



Sin embargo, las imágenes de SEM del complejo α -CD/ácido octanoico con nanopartículas de plata, que se muestran en la Figura 4.48, dan cuenta que los cristales se “surcan” producto de la disolución de algunas de sus partes, debido probablemente al pH básico del medio. Además, en la figura puede observarse que las nanopartículas de plata sobre la superficie de los cristales no se encuentran aglutinadas. Si bien las dimensiones de las nanopartículas no son uniformes sobre la superficie del cristal, si se observan ordenamientos lineales, que conducen en la mayoría de los casos a evidenciar una distribución hexagonal en el plano $\{00l\}$ del cristal. Además, el espectro lineal de EDX muestra la presencia de plata y demás elementos químicos del compuesto de inclusión (Figura 4.49)

Figura 4.48. Imágenes de SEM de las nanopartículas de plata en el complejo α -CD/ácido octanoico.

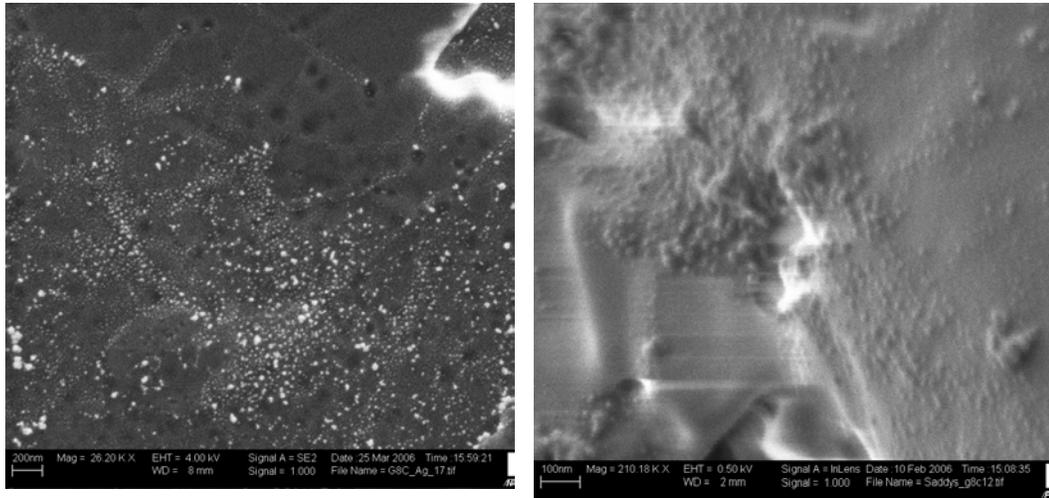
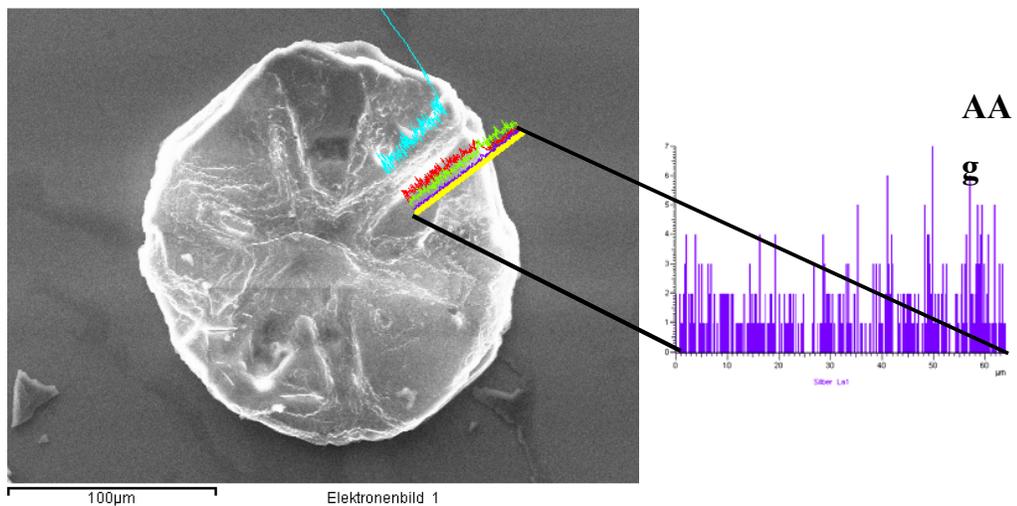


Figura 4.49. Espectro lineal de EDX de las nanopartículas de plata en α -CD/ácido octanoico.



En los experimentos en que se mezclan los complejos de α -CD/alquilaminas con las nanopartículas de plata, obtenidas por reducción con borohiduro de sodio y estabilizadas con ácido tiosalicílico, no fue posible encontrar nanopartículas de plata

sobre la superficie de los complejos, ni aún en el complejo de α -CD/octilamina, en el cual muy probablemente el grupo $-\text{NH}_2$ se encuentra hacia el exterior del cono de la α -CD. Este resultado fue independiente del tiempo de mezcla de los componentes. Las causas pueden deberse a varios factores, entre ellos, la tendencia a apilarse de los dímeros de α -CD, a lo largo del eje c , en los complejos con huéspedes de más de 8 grupos $-\text{CH}_2-$ en la cadena alquílica, lo cual favorece su estabilidad térmica, como se demostró en la sección 4.1.2. El comportamiento térmico del complejo α -CD/octilamina no difirió de los restantes complejos α -CD/alquilaminas, lo cual implicaría que en la formación de la estructura cristalina el grupo funcional amino no estaría libre para interactuar con las nanopartículas de plata, estabilizadas de forma electrostática con el ácido tiosalicílico.

Otro factor a considerar es el pH básico de la solución coloidal que contribuye a la deprotonación del grupo $-\text{COOH}$ del complejo α -CD/ácido octanoico, facilitando la interacción del carboxilato con las nanopartículas de plata, en cambio, esto no es posible para el grupo amino del complejo α -CD/octilamina.^{75,76}

⁷⁵ Sastry M., Mayya K. S. and Bandyopadhyay K. pH Dependent changes in the optical properties of carboxylic acid derivatized silver colloidal particles. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 127: 221-228, 1997.

⁷⁶ Sastry M., Rao M. and Ganesh K. N. Electrostatic assembly of nanoparticles and biomacromolecules. Acc. Chem. Res., 35:847-855, 2002

4.4. Discusión general

Síntesis de nanopartículas de níquel/óxido de níquel

En consideración a estudios teóricos y experimentales que explican la labilidad del complejo $\text{Ni}(\text{COD})_2$ en contraposición con la estabilidad del compuesto de inclusión de tiourea con el ligante 1,5-ciclooctadieno, previamente estudiado por nosotros, hemos propuesto y diseñado un nuevo método de síntesis de nanopartículas de níquel/óxido de níquel por el desplazamiento del ligante del complejo $\text{Ni}(\text{COD})_2$, debido a la formación simultánea de un compuesto de inclusión polimolecular con la tiourea presente en el medio de reacción. La reducción de ligantes olefinicos de complejos organometálico cerovalente ya se ha empleado en la obtención de coloides metálicos, a través de la hidrogenación en condiciones drásticas con altas presiones y siempre en presencia de un agente estabilizador determinado. Nuestro método emplea condiciones “suaves” de síntesis y las nanopartículas obtenidas por esta vía pueden ser funcionalizadas con diferentes estabilizantes según la dirección en que se pretendan emplear, por ejemplo en acercamientos a temáticas del área biológica.

Las nanopartículas de níquel/óxido de níquel obtenidas fueron caracterizadas por TEM, encontrándose que las mismas no presentaron tamaños y formas uniformes. Además, no pudieron ser estabilizadas con el compuesto de inclusión de tiourea formado durante la síntesis de acuerdo a como su postuló en la hipótesis. Sin embargo, el compuesto de inclusión fue fácilmente separable por filtración de las nanopartículas obtenidas y estas pudieron ser estabilizadas sin dificultad con otro medio surfactante.

Para estabilizar las nanopartículas de níquel/óxido de níquel se empleó un péptido anfipático modificado con una cisteína. Mediante XPS se determinó que la estabilización se producía por el anclaje del grupo tiol de la cisteína a la superficie de las nanopartículas. Al estabilizar las nanopartículas se controló su forma y su tamaño, obteniéndose nanopartículas de forma esférica aisladas o formando cadenas no lineales, resultados que fueron observados mediante TEM y AFM. Además, se compararon las propiedades magnéticas de las nanopartículas de níquel sin estabilizar y estabilizadas, y ambas presentaron un comportamiento paramagnético

clásico. Sin embargo, las nanopartículas estabilizadas con el péptido anfipático poseen mayor magnetización, debido probablemente a una menor proporción de óxido en ellas.

Las nanopartículas magnéticas de níquel/óxido de níquel estabilizadas con Cys-PEP fueron estables en medio acuoso y presentaron bajo grado de toxicidad, con una concentración crítica de IC₅₀ de 90 μM de níquel. Los ensayos de toxicidad *in vivo* se realizaron empleando el crustáceo *Artemia Salina* e *in vitro* con cultivos de neuronas hipocámpales de embriones de ratas de 18 días de gestación. Por tanto, estas nanopartículas magnéticas de níquel/óxidos de níquel abren las puertas al estudio de nanomateriales con aplicaciones biomédicas, por ejemplo, la liberación de drogas y en la terapia por hipertermia para tratar la enfermedad del Alzheimer.

Caracterización de los compuestos de inclusión de α-CD

Para la obtención nano-ordenamientos metálicos sobre caras preferenciales de los compuestos de inclusión de α-CD con alquilaminas, alquiltioles y ácidos carboxílicos. Los compuestos de inclusión y las nanopartículas metálicas fueron previamente caracterizadas.

Se determinó la relación estequiométrica matriz : huésped de los compuestos de inclusión de α-CD, por ¹H-RMN y análisis elemental, comprobándose que a medida que aumenta el largo de la cadena alifática, la relación estequiométrica matriz : huésped aumenta, en forma proporcional a la cantidad de grupos -CH₂- presentes de α-CD por huésped, siendo 3:2 para huéspedes con 7 grupos metílenos y 3:1 para huéspedes con 17. Todos los complejos de α-CD estudiados presentaron en el diagrama de difracción de rayos X, la reflexión más intensa a 2θ alrededor de los 20°, la cual es característica de complejos de α-CD con estructura tipo canal.

Se indexaron los difractogramas de rayos X de los compuestos de inclusión de α-CD y se determinaron los valores de los parámetros de red para cada uno de ellos. Los valores *a* y *b* de la celda unitaria obtenidos para los complejos α-CD estudiados,

utilizando la difracción de rayos-X de polvo como técnica de caracterización, no coincidieron con los reportados para huéspedes similares. Sin embargo, las dimensiones de los ejes a y b obtenidas en esta memoria fueron similares a las reportadas por difracción de rayos X de monocristal para complejos de α -CD con simetría hexagonal.

Los complejos de α -CD con huéspedes que poseen 10 átomos de carbono en su estructura, independientemente de su grupo funcional, mostraron un ligero corrimiento en sus patrones de difracción, hacia valores de 2θ más pequeños. Este corrimiento está asociado a un aumento en los valores de los parámetros de red. En la estructura de monocristal del complejo α -CD/ácido decanoico se observan desplazamientos a lo largo del eje c de un dímero con respecto a otro, formándose pseudocanales. La distorsión en los canales conlleva a una pérdida de simetría y con ello a un aumento en los valores a , b y c para un mismo volumen de celda considerado.

Se obtuvo monocristales de los compuestos: α -CD/ácido octanoico, α -CD/ácido decanoico y α -CD/1-octilamina. El complejo α -CD/ácido decanoico presentó una estructura triclinica con grupo espacial P1 encontrándose el huésped encapsulado totalmente en el dímero de la α -ciclodextrina. En cambio, los complejos de α -CD/ácido octanoico y α -CD/octilamina presentaron estructura hexagonal con grupo espacial R32, en el primero de ellos hay dos tipos de dímeros α -CD, en uno el ácido octanoico se encuentra completamente dentro del dímero y en el otro el ácido octanoico se acomoda en una sola unidad de α -CD, permaneciendo el grupo carboxílico fuera de la cavidad de la α -CD.

De las estructuras del complejo α -CD/ácido octanoico, α -CD/ácido decanoico se definió que en los complejos monofuncionales de α -CD la orientación huésped dentro del canal es cabeza - cabeza, al igual que sucede con los dímeros de α -CD.

Las propiedades térmicas de los complejos de α -CD con alquiltioles dependieron del largo de la cadena alifática. La temperatura de descomposición aumentó en función

del número de grupos $-CH_2-$ del huésped, permitiendo la apilación de las “baldes” α -CDs. Además, al aumentar los grupos $-CH_2-$ se favorecen las interacciones hidrofóbicas entre estos grupos y el interior de la cavidad de la matriz, conformándose así una estructura térmicamente más estable .

El complejo α -CD/octanotiol presentó la menor temperatura de descomposición y la menor cristalinidad. Esto podría deberse a que en los complejos con 8 átomos de carbono se forman dos tipos de dímeros y uno de ellos se estabiliza por interacciones por enlaces de hidrógeno tipo puente entre los grupos funcionales del huésped. Los átomos de azufre de los grupos $-SH$, al ser menos electronegativos que el oxígeno y el nitrógeno, correspondientes a los grupos funcionales $-COOH$ y $-NH_2$, respectivamente, presentan enlaces de hidrógeno tipo puente más débiles ya sea con las moléculas de agua, con los $-OH$ secundarios de la α -CD o entre dos grupos tioles vecinos.

En los complejos α -CD/ácidos carboxílicos y α -CD/alquilaminas la temperatura de descomposición no es función del largo de la cadena y es siempre mayor que la de la α -CD pura. Sin embargo, los complejos α -CD/alquilaminas muestran un DSC característico, con un pico endotérmico alrededor de los $90^\circ C$. Este pico probablemente esté relacionado con un reordenamiento interno de la matriz; que propicia la salida del huésped o del agua, que se encuentra dentro de la cavidad o formando parte de la estructura cristalina matriz-huésped, a una temperatura fija; la cual es independiente de la temperatura de ebullición o de fusión de las alquilaminas.

Obtención de los nano-ordenamientos

Las nanopartículas metálicas de oro y plata y el cluster Au_{55} obtenidos por el método de reducción de sales metálicas fueron caracterizadas por TEM, SEM y espectroscopía UV-Visible. Y el cluster Au_{55} fue caracterizado además, por difracción de rayos X de bajo ángulo. En todas los casos se obtuvieron los resultados esperados según la literatura consultada.^{16,22,30,61}

Se obtuvieron ordenamientos de las nanopartículas de oro y plata sobre las caras preferenciales $\{00l\}$ de los cristales de α -CD/1-octanotiol y α -CD/ácido octanoico, respectivamente. La inmovilización se produce por el desplazamiento parcial de la capa estabilizadora que originalmente acompaña a las nanopartículas, por los grupos -SH en el caso de las nanopartículas de oro, y $-\text{COO}^-$ para las nanopartículas de plata. Para que ocurra el desplazamiento parcial de la capa estabilizadora, es necesario que los grupos funcionales de los huéspedes se localicen fuera de la cavidad del complejo de α -CD, lo que acontece solamente cuando la cadena alquílica del huésped presenta 8 átomos de carbono. Además, debe cumplirse que el medio coloidal en que se encuentran las nanopartículas favorezca el rompimiento de los enlaces de hidrógeno tipo puente entre los huéspedes vecinos. Como por ejemplo, la deprotonación que experimenta el grupo -COOH del complejo α -CD/ácido octanoico, debido al pH básico de la solución coloidal de plata, y que facilita la interacción del carboxilato con las nanopartículas de plata.

Otro factor a considerar en la obtención de los nano-ordenamientos, es el tipo de estabilizante que acompaña originalmente a las nanopartículas, dificultándose los desplazamientos parciales en aquellos estabilizantes donde la interacción nanopartícula-estabilizador está más favorecida que la interacción parcial nanopartícula-huésped del complejo de α -CD, como ocurre, por ejemplo, con el cluster Au_{55} estabilizado con trifenilfosfina.

En los complejos de α -CD/alquiltioles y /ácido carboxílicos, cuyas cadenas alifáticas tienen más de 10 átomos de carbono, no se encontraron nano-ordenamientos metálicos en sus superficies cristalinas, debido probablemente a que los dímeros de α -CD se apilan a lo largo de los canales de forma tal que crean un ambiente hidrofóbico para los grupos metilos terminales de los huéspedes, aislándolos del medio acuoso que se encuentra alrededor del dímero de α -CD. Tal y como está

reportado en las estructuras de monocristal de los complejos β -CD/ácido tridecanoico y /ácido tetradecanoico.⁷⁷

⁷⁷ Makedonopoulou S., Papaioannou J., Argyroglou I. and Mavridis I.M. Crystal Structures of the Inclusion Complexes of β -Cyclodextrin with Aliphatic Monoacids Tridecanoic Acid and (Z)-Tetradec-7-enoic Acid. Formation of [3]Pseudorotaxanes. Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry 36:191–215, 2000.

1. Se han sintetizado y caracterizado los siguientes compuestos de inclusión: α -CD/1-octanotiol (3:2), α -CD/1-decanotiol (2:1), α -CD/1-dodecanotiol (2:1), α -CD/1-hexadecanotiol (2:1), α -CD/ácido octanoico (3:2), α -CD/ácido decanoico (2:1), α -CD/ácido mirístico (2:1), α -CD/ácido láurico (2:1), α -CD/ácido palmítico (2.3:1), α -CD/ácido esteárico (3:1), α -CD/1-octilamina (3:2), α -CD/1-decilamina (2:1), α -CD/1-dodecilamina (2:1), α -CD/1-hexadecilamina (2.3:1) y α -CD/1-octadecilamina (3:1). Las estequiometrías se determinaron mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protones y análisis elemental. Se determinó mediante difracción de rayos X de muestras policristalinas que todos los compuestos inclusión presentaron estructura tipo canal. Las moléculas de α -CD se apilan unas con otras para formar canales infinitos, ordenándose los huéspedes a lo largo del canal.
2. La estabilidad térmica de los compuestos de inclusión obtenidos es función del grupo funcional y del número de grupos $-\text{CH}_2-$ presentes en los huéspedes, siendo los complejos de α -ciclodextrina con ácidos carboxílicos y alquilaminas los más estables, independientemente del largo de la cadena. En los complejos de α -ciclodextrina con alquiltioles la estabilidad térmica es función del largo de la cadena aumentando con ésta. En todos los casos se encuentra un alto contenido de agua en la estructura, lo cual es el reflejo de la alta sensibilidad del cristal con respecto a la desolvatación.
3. Por primera vez se obtuvieron y refinaron monocristales de los complejos α -CD/ácido octanoico y α -CD/ácido decanoico. El complejo α -CD/ácido decanoico presentó una estructura triclinica con grupo espacial P1 encontrándose el huésped encapsulado totalmente en el dímero de la α -ciclodextrina. En cambio, los complejos de α -CD/ácido octanoico y α -CD/octilamina presentaron estructura hexagonal con grupo espacial R32. En el complejo α -CD/ácido octanoico hay dos tipos de dímeros α -CD, en uno el ácido octanoico se encuentra completamente dentro del dímero y en el otro el ácido octanoico se acomoda en una sola unidad de α -CD, permaneciendo el grupo carboxílico completamente fuera de la cavidad de la α -CD.
4. Se obtuvo ordenamientos de las nanopartículas de oro y plata sobre las caras preferenciales $\{00l\}$ de los cristales de α -CD/1-octanotiol y α -CD/ácido octanoico, respectivamente. La inmovilización se produce por el desplazamiento parcial de la capa estabilizadora que originalmente acompaña a las nanopartículas, por los grupos $-\text{SH}$ en el caso de las nanopartículas de oro, y $-\text{COO}$ para las nanopartículas de plata.
5. La obtención de los ordenamientos de las nanopartículas metálicas sobre la superficie de los compuestos de inclusión de α -CD depende fundamentalmente de la localización del grupo funcional en el dímero de α -CD, del pH del medio en que se encuentran las nanopartículas y del tipo de

estabilizador que las acompaña. Los huéspedes que presentan 8 átomos de carbono en la cadena alquílica, los grupos funcionales se localizan fuera y a la entrada de la cavidad del complejo de α -CD, favoreciéndose la obtención de los nano-ordenamientos. Además, el pH del medio en que se encuentran las nanopartículas metálicas debe propiciar la ruptura de enlaces de hidrógeno tipo puente entre los grupos funcionales de los huéspedes de la α -CD. Así, en los compuestos de inclusión de α -CD con octilamina se favorece el desplazamiento parcial de la capa que acompaña a las nanopartículas cuando el medio es ácido y para los compuestos de inclusión de α -CD con ácidos carboxílicos cuando el medio es básico. Por último, cuando la interacción nanopartícula-estabilizador está más favorecida que la interacción parcial nanopartícula-huésped del complejo de α -CD, no se producen los nano-ordenamientos, como ocurre, por ejemplo, con el cluster Au_{55} estabilizado con trifenilfosfina.

6. Se diseñó un nuevo método de síntesis de nanopartículas de níquel/óxidos de níquel, que resultó exitoso. Esto se realizó a través del desplazamiento de ligante del complejo bis(1,5-ciclooctadieno)-Ni, debido a la afinidad del ligante para actuar como huésped y formar un compuesto de inclusión estable con la tiourea presente en el medio. Además, el compuesto de inclusión formado no estabilizó las nanopartículas formadas.
7. Las nanopartículas de níquel/óxidos de níquel han podido ser estabilizadas con el péptido anfipático $H_2N-Cys-Leu-Pro-Phe-Phe-Asp-NH_2$, el cual controla la forma y el tamaño de las nanopartículas obtenidas, proveyendo nanopartículas de níquel/óxido de níquel con propiedades magnéticas.
8. Estudios complementarios permitieron establecer que las nanopartículas de níquel/óxidos de níquel estabilizadas con el péptido anfipático fueron estables en medio acuoso y presentaron bajo grado de toxicidad. Esto último, de acuerdo a ensayos realizados con el crustáceo *Artemia Salina* y en vitro con neuronas del hipocampo de ratas embrionarias. Así, estas nanopartículas paramagnéticas de níquel/óxidos de níquel abren las puertas al estudio de nanomateriales con aplicaciones biomédicas, por ejemplo, la liberación de drogas y en la terapia hipotérmica para tratar la enfermedad del Alzheimer.

Anexo I. Resultados complementarios

Estabilidad en medio acuoso de las nanopartículas de níquel estabilizadas con Cys-PEP (Ni-Cys-PEP) y ensayos de toxicidad

Parte experimental

Varias fracciones de la solución de Ni-Cys-PEP en THF (0.35mL) se diluyeron en agua (10mL) y se dializaron para eliminar el THF y excesos de reactivos de la síntesis (tiourea, metanol, COD). Las soluciones se dializaron en agua durante 14 días, usando como membrana el Spectra/Por Membrane MWCO 6-8000. Las soluciones resultantes se analizaron por ^1H NMR para comprobar la ausencia de los reactivos antes mencionados y por espectrometría de absorción atómica (AAS), para determinar la cantidad final de níquel presente.

Las medidas de AAS se efectuaron en un horno de grafito HGA, en un equipo Perkin Elmer modelo M1100 con inyección automática (20 μL), la longitud de onda seleccionada fue 232nm con un ancho de rendija de 0.2nm. La curva de calibración fue: $\text{Área} = 0.038 + 0.0042 \times C_c$ ($\mu\text{g/L}$)

El análisis de aminoácidos se realizó para establecer la composición y cantidad de aminoácidos del péptido unido a las nanopartículas de níquel. Para ello, 500 μL de la solución Ni-Cys-PEP se hidrolizaron con 500 μL de HCl (11 N) por tres días a 110 $^\circ\text{C}$, rompiéndose así los enlaces de la estructura primaria del péptido, luego se derivatizó los aminoácidos obtenidos empleando el reactivo 6-aminoquinolil-N-hidroxisuccinimidil carbamato. Finalmente, se cuantifican los aminoácidos por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

La solución acuosa de Ni-Cys-PEP, se le realizó ensayos de toxicidad in vivo y in vitro, empleando un crustáceo (*Artemia Salina*) y cultivos de neuronas hipocampales de 18 días de gestación.

Artemia salina es un crustáceo perteneciente a la subclase Branchiopoda. Uno de los rasgos más notables de *Artemia* es su capacidad para habitar aguas de salinidades extremas, tanto aguas dulces como salinas saturadas (desde 10-20 g/l a más de 300 g/l), lo cual implica peculiaridades fisiológicas interesantes en lo que respecta al control de la concentración osmótica.⁷⁸

Los ensayos de toxicidad in vivo fueron realizados de acuerdo al ensayo de letalidad utilizado por González y Aportela (57).⁷⁹ En el ensayo se empleó agua de mar artificial preparada según la fórmula de Dietrich & Kalle: para 1 L de agua Milli Q, 23 g de NaCl, 11g de MgCl₂ × 6H₂O, 4g de Na₂SO₄, 1,3g de CaCl₂ × 2H₂O y 0,7 de KCl; se ajustó el pH de la solución a 9,0 con una solución de NaOH 0,1 M. Las artemias fueron colocadas en placas plásticas de petri pequeñas, a razón de 30 artemias por placa, añadiendo a cada placa 1 mL de agua de mar, 1 mL de agua Milli Q y 2 mL de la solución coloidal de Ni-Cys-PEP, obteniéndose un volumen total por placa de 4 mL. Las placas controles sólo contenían 2 mL de agua de mar y 2 mL de agua Milli Q. Se observó la movilidad de las artemias cada 1 ó 2 horas (se estandarizó el tiempo) para determinar el efecto de las Ni-Cys-PEP sobre la movilidad en el tiempo de este crustáceo, que fue el criterio utilizado para determinar la viabilidad de las artemias. Las mediciones se hicieron por triplicado cada vez, repitiéndose cada ensayo 4 veces.

El protocolo utilizado para obtener los cultivos celulares de neuronas de hipocampo y el ensayo de reducción del colorante bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium (MTT), se basó en lo descrito por Puttfarcken y Lorenzo.^{80,81} Las neuronas de hipocampo provenientes de embriones de 18 días de gestación,

⁷⁸ Dhont, J. and Van Stappen G. Biology, tank production and nutritional value of *Artemia*. En: Stottrup, J., McEvoy, L. Live feeds in marine aquaculture. Oxford, Editorial Blackwell Science, pp, 65-111, 2003.

⁷⁹ González, Y. y Aportela, P. Determinación de la toxicidad aguda del dicromato de potasio en larvas de *Artemia salina*. Anuario de toxicología, 1(1):104-108, 2001.

⁸⁰ A. Lorenzo and B. Yankner. β -Amyloid neurotoxicity requires fibril formation and is inhibited by Congo red. PNAS, 91:12243-12247, 1994.

⁸¹ Puttfarcken P., Manelli A. M., Neilly J. and Frail D. E. Inhibition of age-induced β -amyloid neurotoxicity in rat hippocampal cells. Experimental Neurology, 138 (1): 73-81, 1996.

fueron extraídas por el Dr. Juan Pablo Muñoz del laboratorio de Transducción de Señales Moleculares, de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile.

Las células neuronales del hipocampo se sembraron en 96 placas estériles, tratadas el día anterior con L-polilisina 1X, filtrada en un filtro estéril de 0,2 μm , y lavada 3 veces con Buffer fosfato salino (PBS) 1X. Después de 1 hora se reemplazó el medio de cada placa por 100 μL de neurobasal estéril, suplementado con B-27, previamente calentado a 37 °C en un baño termorregulado. El medio neurobasal B-27 se preparó de la siguiente manera: a 100 mL de neurobasal estéril se añadieron 11 mg de piruvato de sodio, 1 μL de una solución de L-glutamina 2 μM , 1 mL de B-27(Invitrogene) y finalmente 50U/mL de penicilina y 50 $\mu\text{g/mL}$ de estreptomicina. La solución resultante fue homogenizada por agitación, filtrada utilizando filtros estériles de 0,2 μm y almacenada a 4 °C. El cultivo celular fue incubado por 4 días a 37°C en una estufa, antes de realizar el ensayo.

Las 96 placas con 70000 neuronas en B-27/MEM sin fenol rojo se trataron con diferentes concentraciones de Ni-Cys-PEP. Después de incubarlas por 24 horas se midió la viabilidad celular por reducción del MTT.

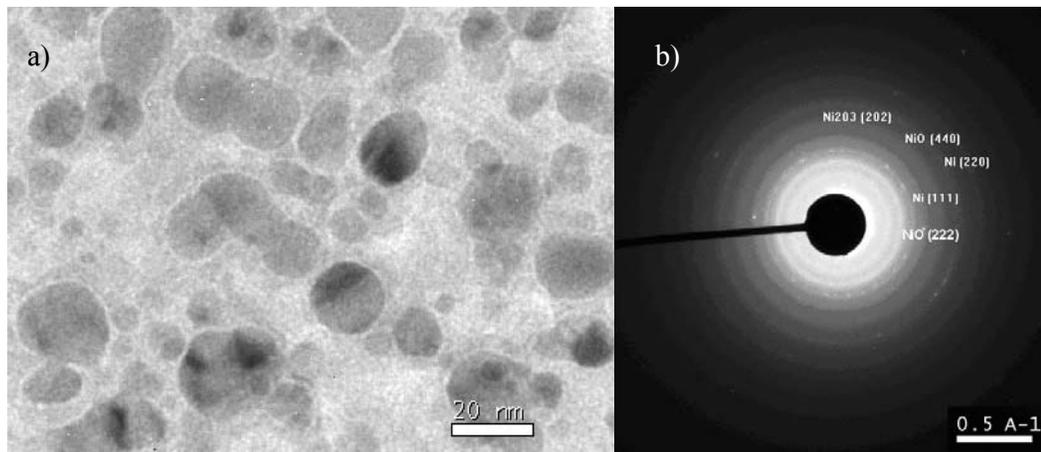
Resultados

Después de la síntesis de las nanopartículas de Ni-Cys-PEP, como se describió en la parte experimental del anexo, las nanopartículas de Ni-Cys-PEP se dializaron. La solución final se analizó por $^1\text{H-NMR}$ y no se encontraron residuos de los reactivos usados en la síntesis o del péptido. La cantidad final de níquel, determinada por AAS, fue 50 ppm. La relación Ni/Cys-PEP fue de 100/1.

Se realizaron medidas de TEM junto con el patrón de difracción de electrones para determinar si las nanopartículas permanecieron estables en medio acuoso. La Figura AI.1a muestra la presencia de nanopartículas esféricas con un tamaño de $20\pm 10\text{nm}$.

El patrón de difracción de electrones muestra líneas características del Ni, NiO y Ni₂O₃ (3.1; 2.9; 2.5; 2.4; 2.1; 1.5 y 1.4Å, Figura AI.1b).⁸² Los resultados demuestran que las nanopartículas de Ni-Cys-PEP son estables en medio acuoso.

Figura AI.1. Imagen de TEM (a) y patrón de difracción de electrones (b) de las nanopartículas de Ni-Cys-PEP en medio acuoso.



Los resultados de los ensayos de toxicidad in vivo, empleando el crustáceo *Artemia salina*, se presentan en la Tabla AI.1. En esta tabla se observa que los efectos de las nanopartículas de Ni-Cys-PEP sobre la viabilidad de *Artemia salina* a las diferentes tiempos son equivalentes entre sí y respecto al control, por lo que aparentemente las soluciones de nanopartículas de Ni-Cys-PEP no son tóxicas, no obstante se necesita realizar ulteriores estudios para poder determinar su total inocuidad sobre la población de este crustáceo. Además se observó, tras 24 horas de exposición, una coloración peculiar en el tubo digestivo de artemias tratadas con las soluciones de Ni-Cys-PEP, como lo muestra la Figura AI.2, que comenzaba a visualizarse a las 3 horas de exposición. Esta coloración muy intensa sugiere la posibilidad de que las artemias ingieran a estas sustancias, las digieran y las excreten por las heces.

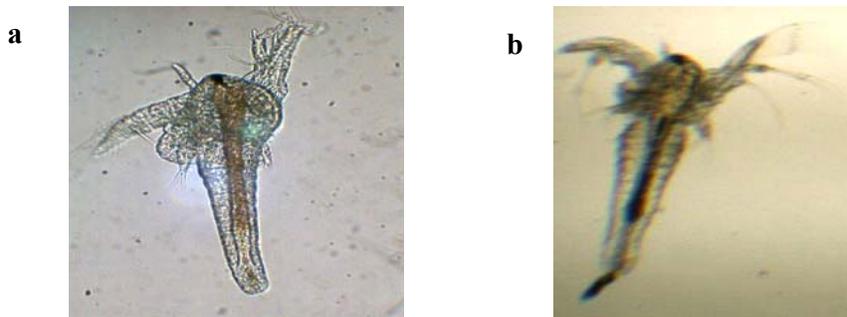
⁸² Park, J., Kang, E., Son, S.U., Park, H.M., Lee, M.K., Kim, J., Kim, K.W., Noh, H.J., Park, J.H., Bae, C.J., Park J.G. and Hyeon, T. Monodisperse nanoparticles of Ni and NiO: synthesis, characterization, self-assembled superlattices, and catalytic applications in the Suzuki coupling reaction. *Advanced Materials*, 17(4):429-434, 2005.

Tabla AI.1. Viabilidad de individuos de *Artemia salina* en presencia de las soluciones acuosas de nanopartículas de Ni-Cys-PEP a una concentración de 25 ppm y a diferentes tiempos de incubación.

Control		Ni-Cys-PEP	
Tiempo (h)	% Viabilidad	Tiempo (h)	% Viabilidad
0	100	0	100
1	100	1	100
2	100	2	100
3,5	100	3,5	100
5,5	100	5,5	100
17,5	100	17,5	100
19,5	100	19,5	100
20,5	100	20,5	100
21,5	100	21,5	100
22,5	100	22,5	100
24	100	24	100

El control de la Tabla representa a las *Artemias* cuyas placas contienen sólo 2mL de agua de mar diluida con 2 mL de agua Milli Q.

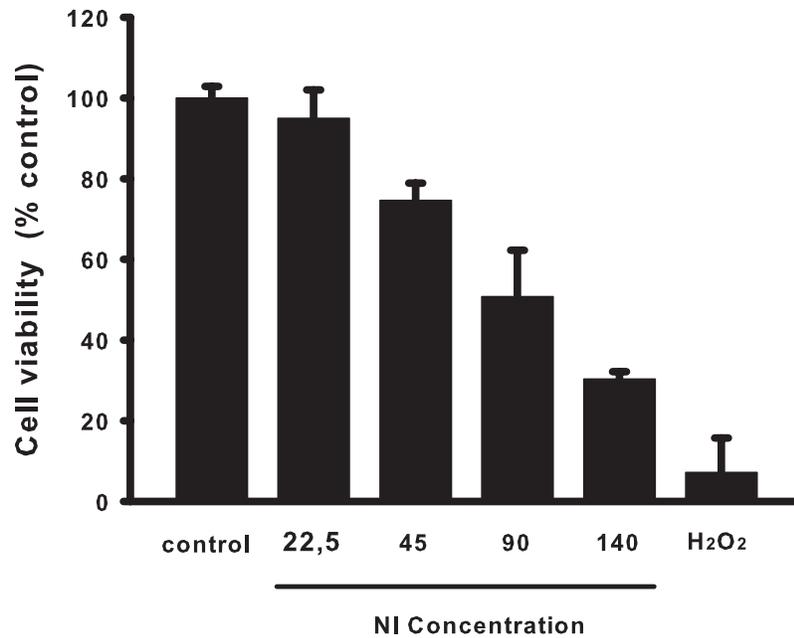
Figura. AI.2. a) Individuo de *Artemia salina* (36 horas después de la eclosión) b) Individuo de *Artemia salina* expuesto a las nanopartículas de Ni-Cys-PEP durante 24 horas.



Los ensayos de toxicidad in vitro de las nanopartículas de Ni-Cys-PEP se realizaron con neuronas hipocámpales de ratas embrionarias, teniendo en cuenta el uso potencial de las nanopartículas de Ni-Cys-PEP en la terapia y diagnóstico del Alzheimer, para lo cual tendrían que ser liberadas en el cerebro. En la Figura AI.3 se muestra la curva dosis-respuesta y se observa una disminución gradual de MTT

reducido en las neuronas hipocampales tratadas con concentraciones μM de nanopartículas de Ni-Cys-PEP, observándose una $\text{IC}_{50} = 90 \mu\text{M}$.

Figura AI.3. Ensayo de viabilidad con neuronas hipocampales de ratas embrionarias después de 48 horas de incubación.



Anexo II. Espectros de ^1H -RMN

Figura AII.1. Espectro ^1H -RMN del complejo $\alpha\text{CD}/\text{C}_8\text{H}_{17}\text{SH}$ en DMSO-d_6 .

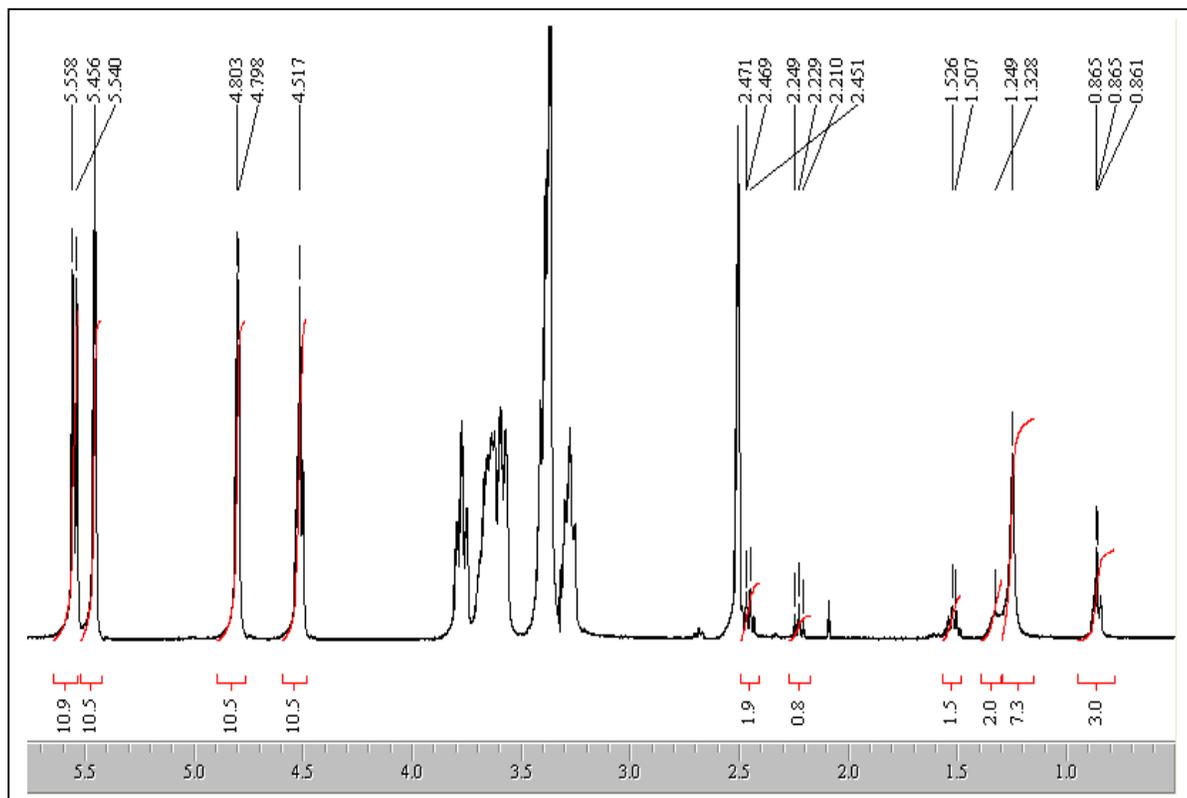


Figura AII.2. Espectro ^1H -RMN del complejo $\alpha\text{CD}/\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{SH}$ en DMSO-d_6 .

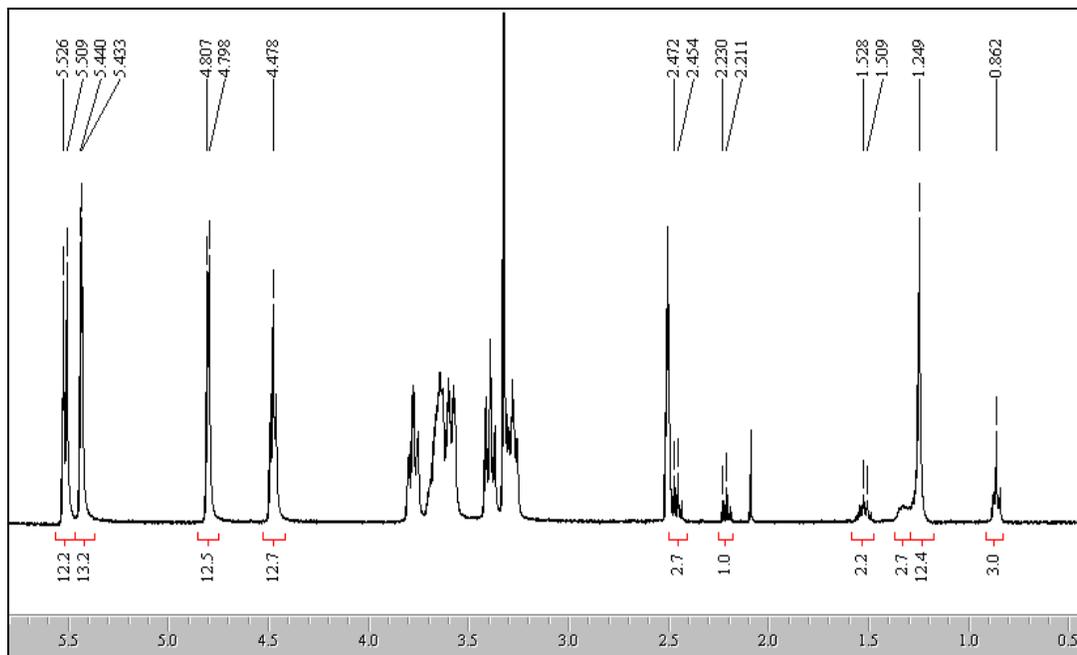


Figura AII.3. Espectro ^1H -RMN del complejo $\alpha\text{CD}/\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{SH}$ en DMSO-d_6 .

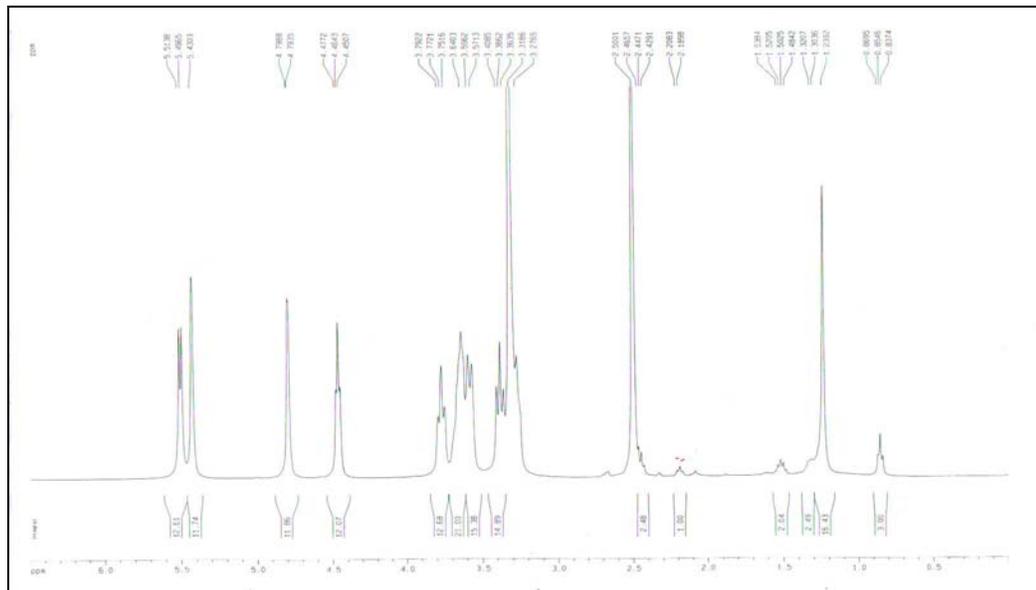


Figura AII.4. Espectro ^1H -RMN del complejo $\alpha\text{CD}/\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{SH}$ en DMSO-d_6 .

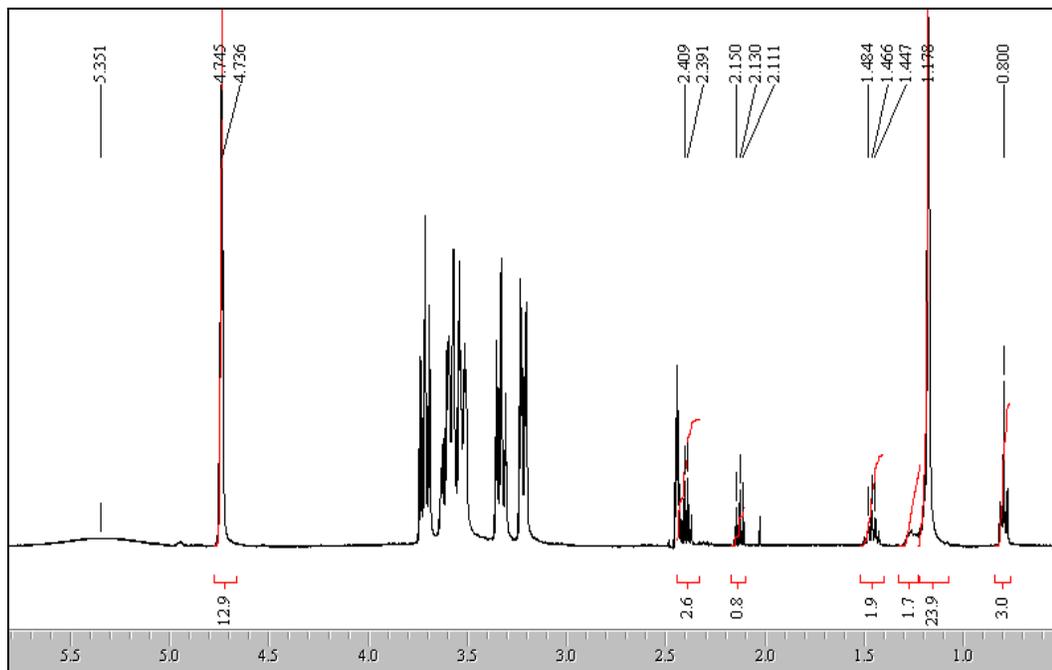


Figura AII.5. Espectro ^1H -RMN del complejo $\alpha\text{CD}/\text{C}_9\text{H}_{19}\text{COOH}$ en DMSO-d_6

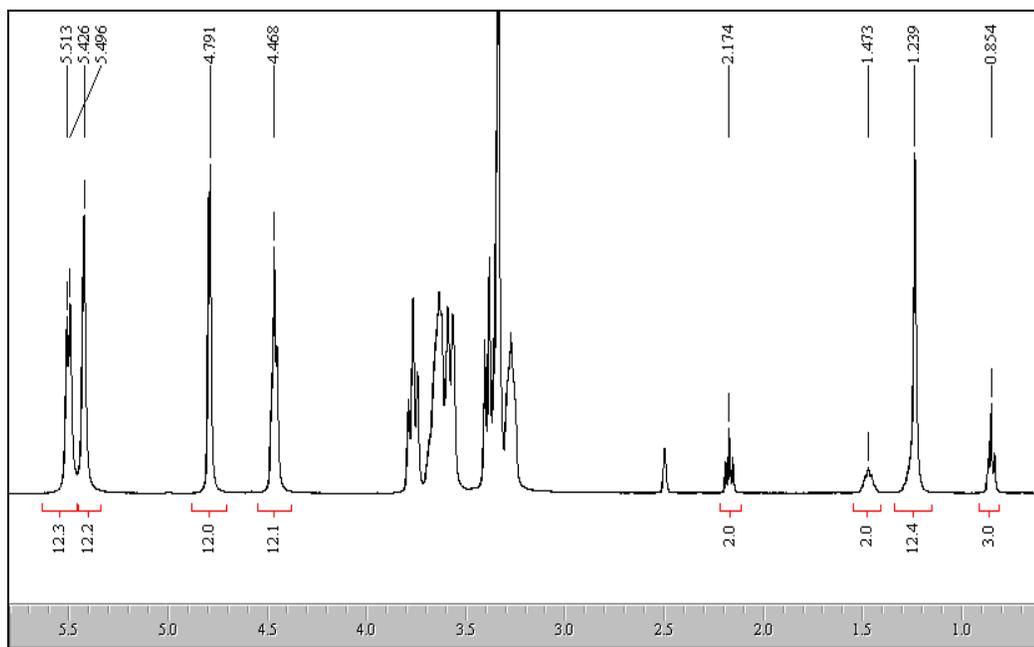


Figura AII.6. Espectro ^1H -RMN del complejo $\alpha\text{CD}/\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{COOH}$ en DMSO-d_6 .

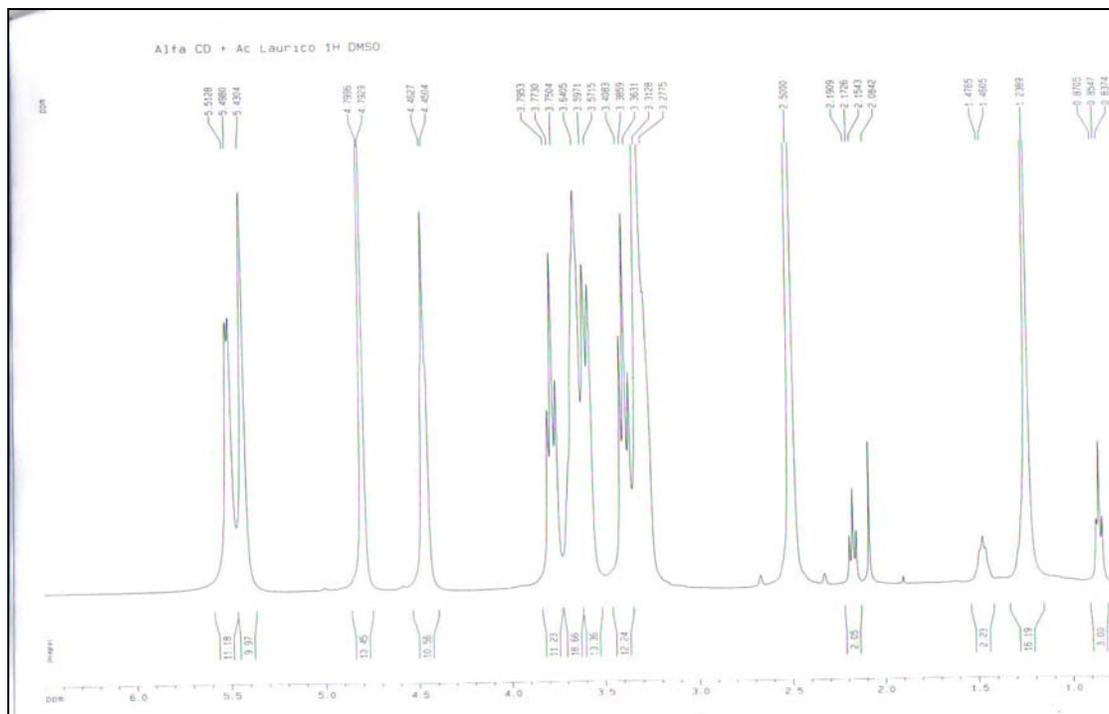


Figura AII.7. Espectro ^1H -RMN del complejo $\alpha\text{CD}/\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{COOH}$ en DMSO-d_6 .

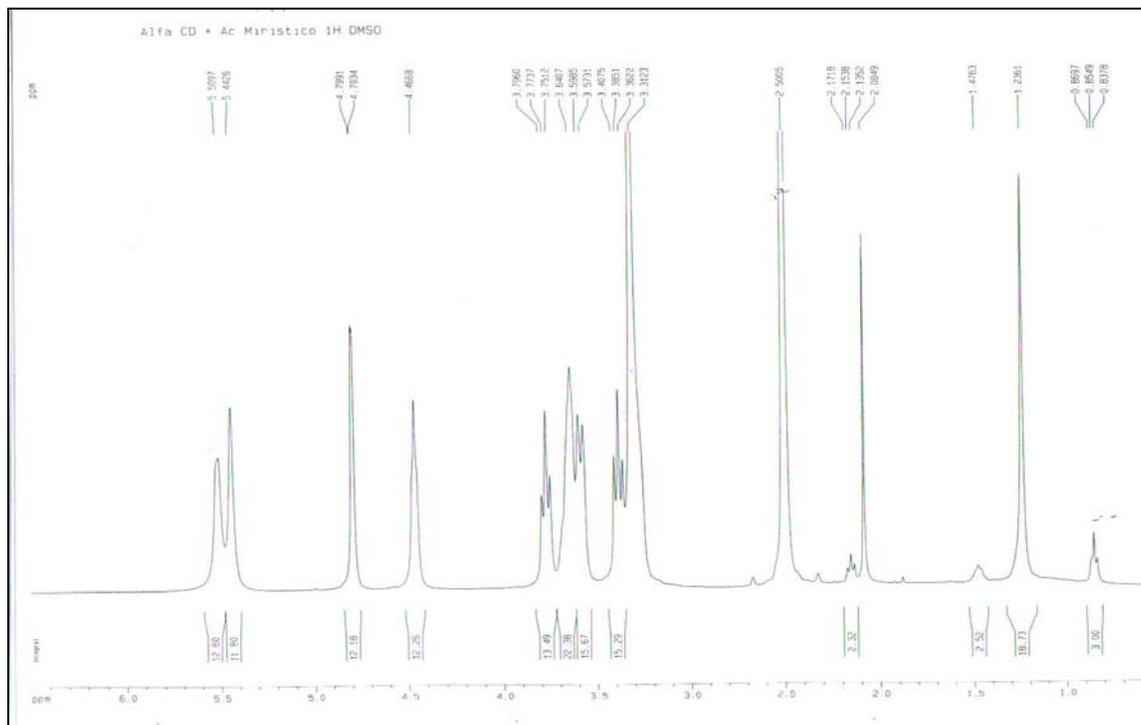


Figura AII.8. Espectro ^1H -RMN del complejo $\alpha\text{CD}/\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COOH}$ en DMSO-d_6

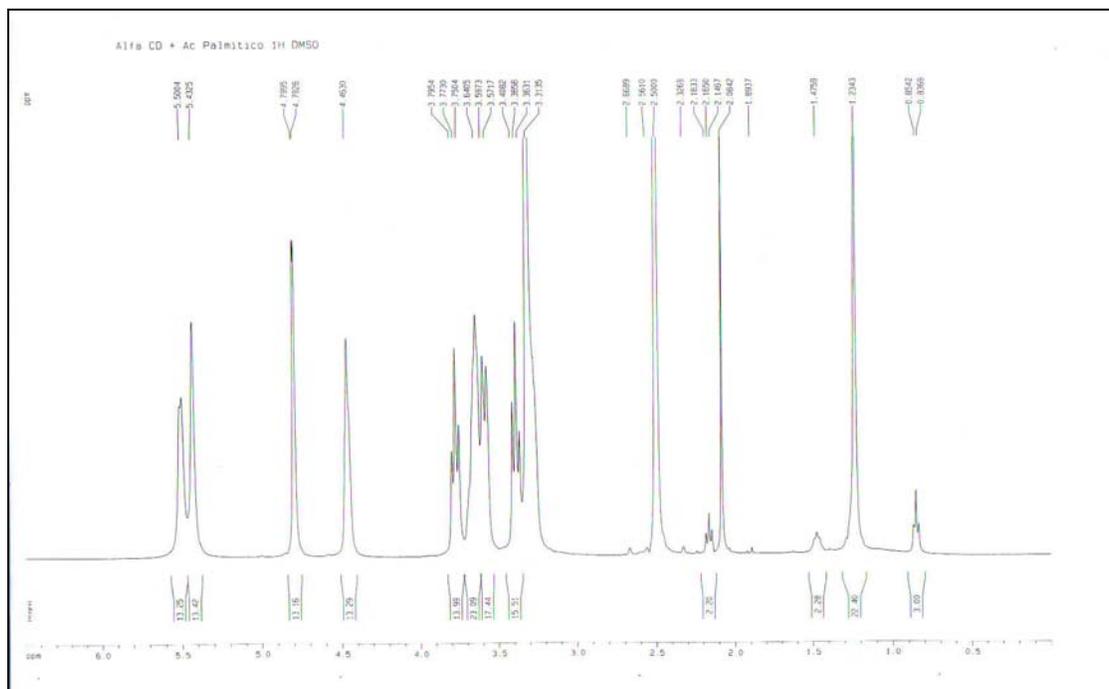


Figura AII.9. Espectro ^1H -RMN del complejo $\alpha\text{CD}/\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{COOH}$ en DMSO-d_6 .

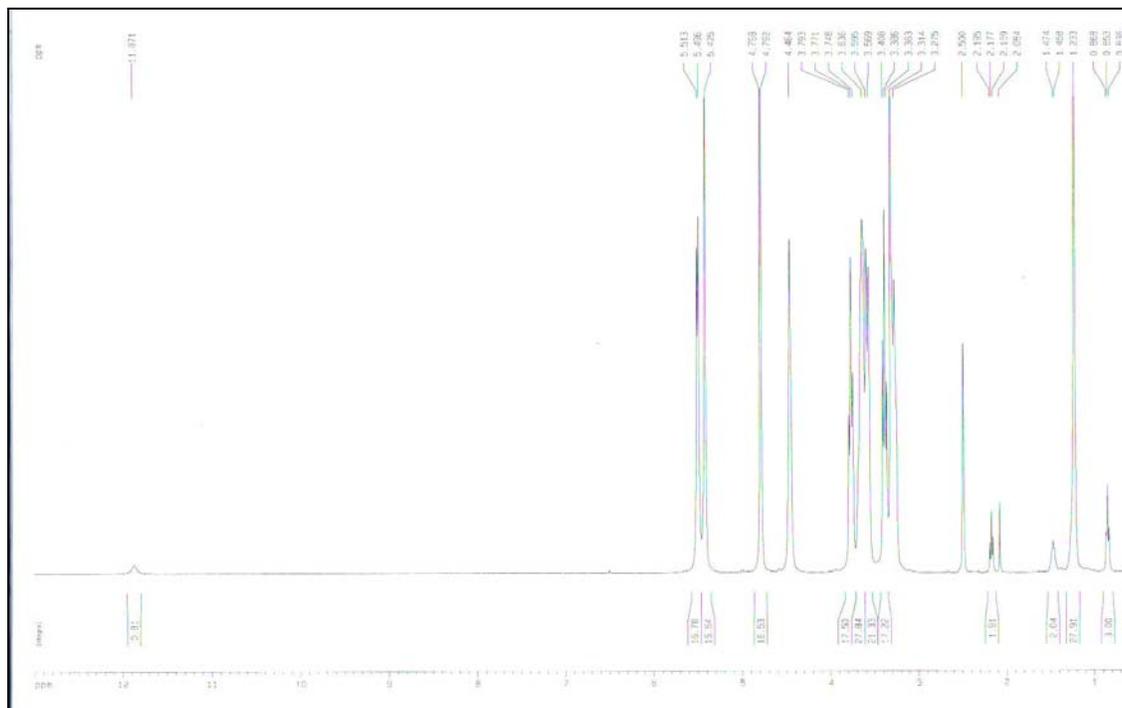


Figura AII.10. Espectro ^1H -RMN del complejo $\alpha\text{CD}/\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NH}_2$ en DMSO-d_6 .

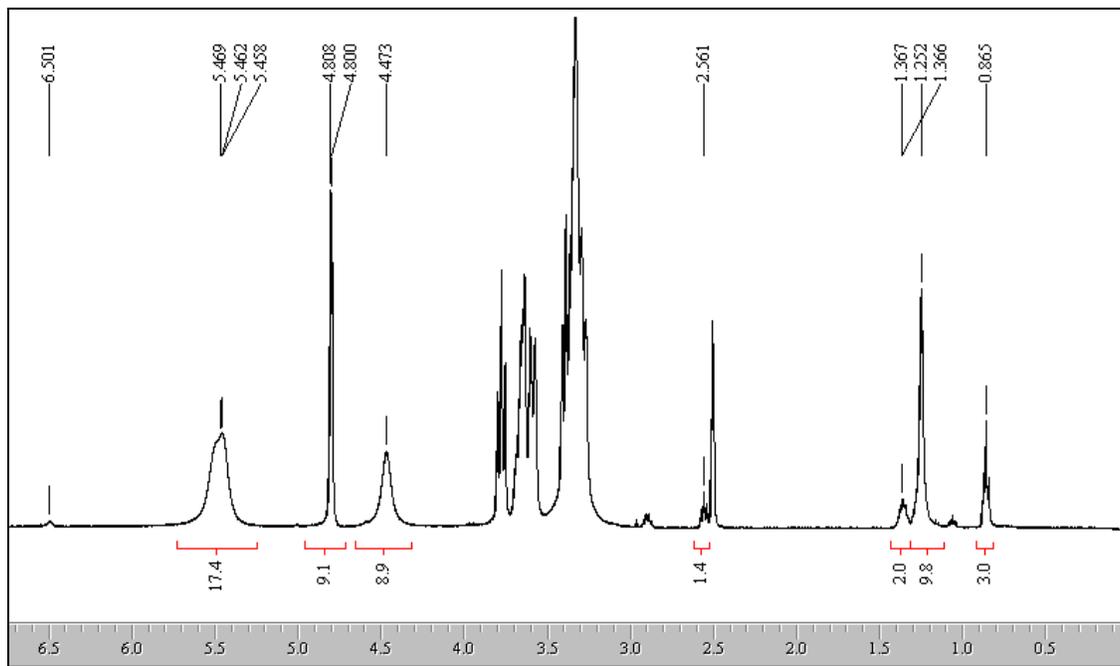


Figura AII.11. Espectro ^1H -RMN del complejo $\alpha\text{CD}/\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NH}_2$ en DMSO-d_6 .

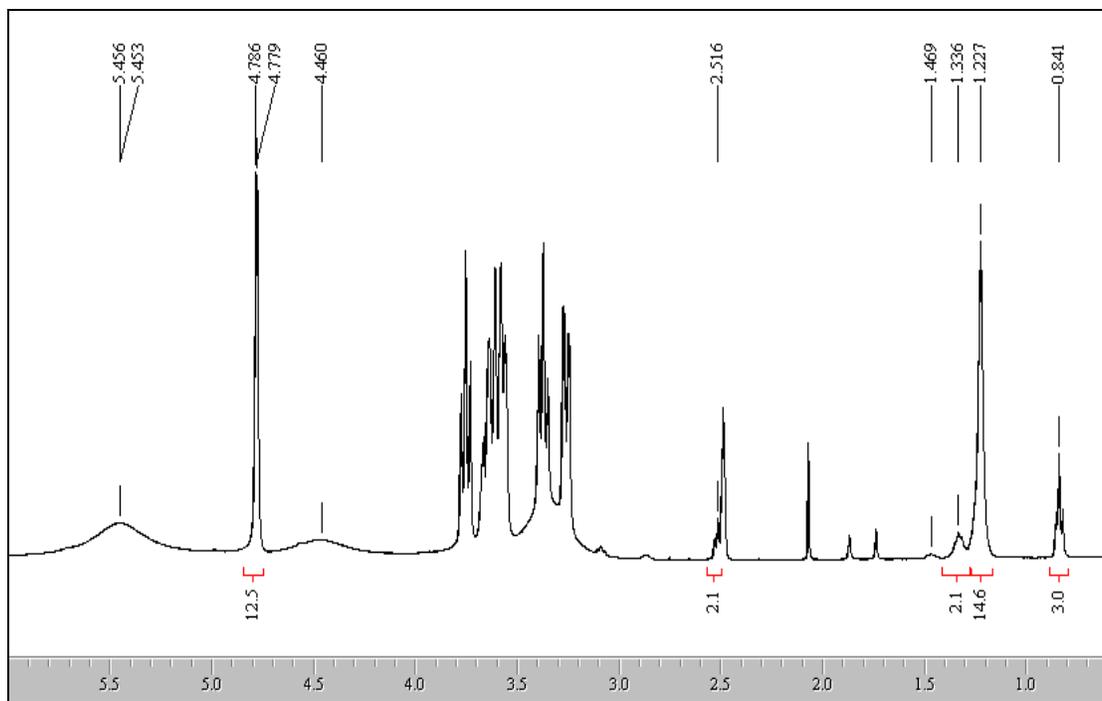


Figura AII.12. Espectro ^1H -RMN del complejo $\alpha\text{CD}/\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NH}_2$ en DMSO-d_6 .

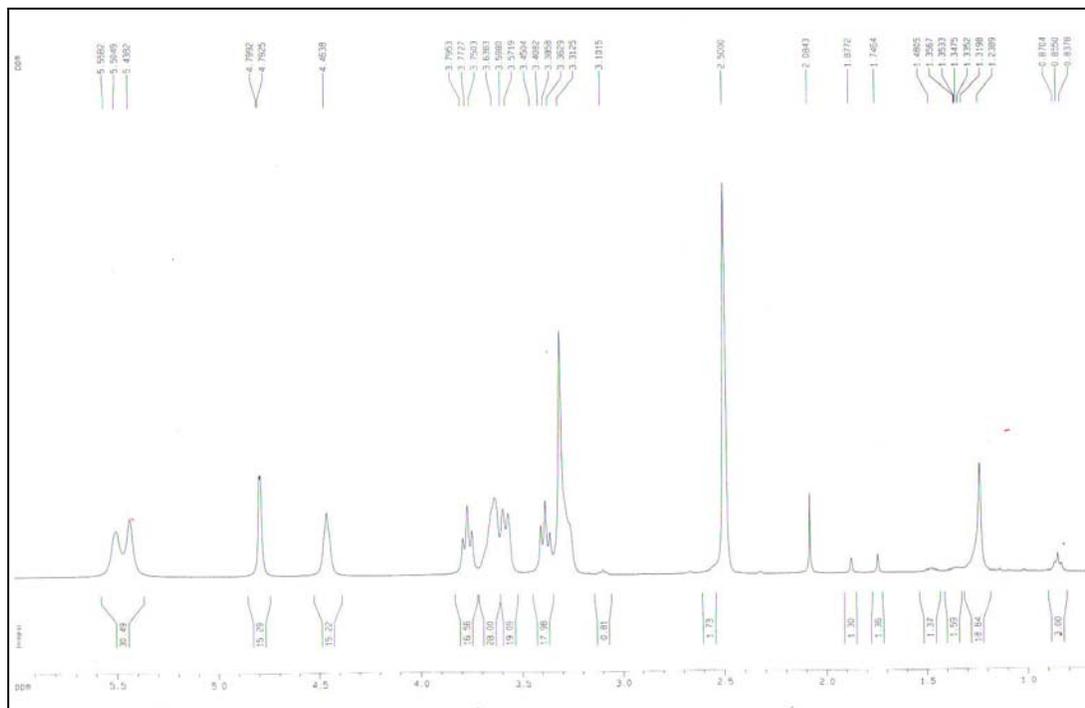
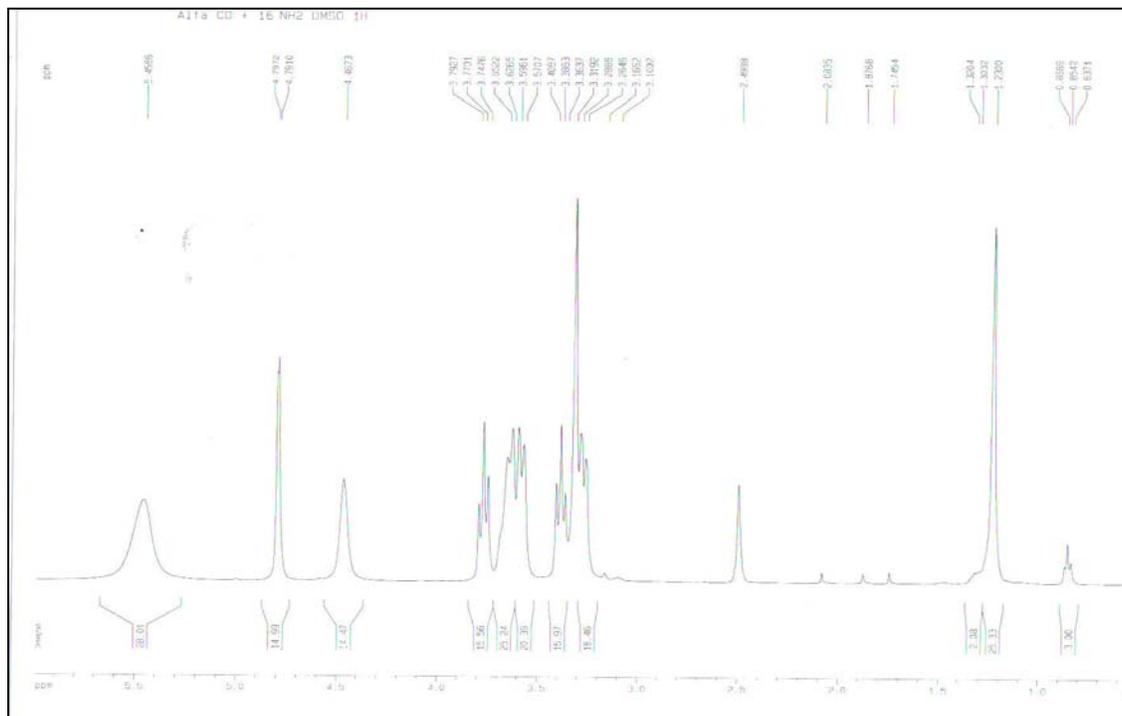


Figura AII.13. Espectro ^1H -RMN del complejo $\alpha\text{CD}/\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{NH}_2$ en DMSO-d_6 .



- ⁵ Maris, T., Henson, M. J., Heyes, S. J. and Prout, K. Investigations of the phases transitions in thiourea inclusion compounds with cycloheptane, cyclooctane and cyclooctanone. Chem. Mater., 13:2483-2492, 2001.
- ⁶ Garneau, I., Raymond, S. and Brisse, F. A thiourea-1,5-cyclooctadiene clathrate at 173 K. Acta Cryst., C51:538-541, 1995.
- ⁷ Wenz, G., Han, B. H. and Müller, A. Cyclodextrin rotaxanes and polyrotaxanes. Chem. Rev., 106:782-817, 2006.
- ⁸ A. Harada, Y. Hu, S. Yamamoto and S. Takahashi. Preparation and properties of inclusion compounds of ferrocene and its derivatives with cyclodextrine. J. Chem. Soc. Dalton Trans., 729-732, 1998.
- ⁹ HARATA, Kazuaki. Structural aspects of stereodifferentiation in the solid state. Chem. Rev., 98:1803-1827, 1998.
- ¹⁰ D'Souza, T. V. and Lipkowitz, K. B. (Guest Eds). Cyclodextrins. Chem. Rev., 8(5):1741-2076, 1998.
- ¹¹ Takeo, K. and Kuge, T. Complexes of starchy materials with organic compounds. Part V. X-ray diffraction of α -cyclodextrin complexes. Agr. Biol. Chem., 34(12):1787-1794, 1970; McMullan, R. K., Saenger, W., Fayos, J. and Mootz, D. Topography of cyclodextrin inclusion complexes. Part I classification of crystallographic data of α -cyclodextrin inclusion complexes. Carbohydrate Research, 31:37-46, 1973.
- ¹² Jara, P., Montserrat, J. and Yutronic, N. Syntheses and structural aspects of cyclodextrin/dialkylamine inclusion compounds. Journal of Inclusion Phenomena and Molecular Recognition in Chemistry, 32:1-8, 1998.
- ¹³ Harada, A., Li, J. and Kamachi, M. Preparation and properties of inclusion complexes of poly(ethylene glycol) with α -cyclodextrin. Macromolecules, 26:5698-5703, 1993; Huang, L., Allen, E. and Tonelli, A. E. Study of the inclusion compounds formed between α -cyclodextrin and high molecular weight poly(ethylene oxide) and poly(ϵ -caprolactone). Polymer, 39(20):4857-4865, 1998.
- ¹⁴ LIZ-MARZÁN, Luis. M. Nanometals: formation and color. Materials Today, 26-31, Feb. 2004.
- ¹⁵ Roucoux, A., Schulz, J. and Patin, H. Reduced transition metal colloids: a novel family of reusable catalysts?. Chem.Rev., 102:3757-3778, 2002.

- ¹⁶ SCHMID Günter (Ed.) Nanoparticles. From theory to application, Wiley-VCH, 2004.
- ¹⁷ G. Cardenas and E. Acuna. Synthesis and characterization of manganese colloids and active solids prepared with organics solvents. Bol. Soc. Chil. Quím., 45(3):499-507, 2000.
- ¹⁸ Reetz, M. T. and Helbig, W. Size-selective synthesis of nanostructured transition metal clusters. J. Am. Chem. Soc., 116:7401-7402, 1994.
- ¹⁹ Daniel, M. C. and Astruc. D. Gold nanoparticles: assembly, supramolecular chemistry, quantum-size-related properties, and applications toward biology, catalysis, and nanotechnology. Chem. Rev., 104:293-346, 2004.
- ²⁰ Kumar, S., Gandhi, K. S. and Kumar, R. Modeling of formation of gold nanoparticles by citrate method. Ind. Eng. Chem. Res., ASAP, 2006.
- ²¹ (a) Brust, M., Walker, M., Bethell, D., Schiffrin, D. J. and Whyman, R. J. Synthesis of thiol-derivatized gold nanoparticles in a two phase liquid-liquid system. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 801-802, 1994; (b) Brust, M., Fink, J., Bethella, D., Schiffrina, D. J. and Kielyb, C. Synthesis and reactions of functionalised gold nanoparticles. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1655-1656, 1995.
- ²² SCHMID, Günter. Hexachlorododecakis(triphenylphosphine)pentapentacontagold, Au₅₅[P(C₆H₅)₃]₁₂Cl₆. Inorg. Synth., 7:214-217, 1990.
- ²³ Sun, T. and Seff, K. Silver clusters and chemistry in zeolites. Chem. Rev., 94(4):857-870, 1994.
- ²⁴ Lee, P. C. and Meise, D. Adsorption and surface-enhanced raman of dyes on silver and gold sols. J. Phys. Chem., 86:3391-3395, 1982.
- ²⁵ Z. Chen, L. A facile and novel way for synthesis of nearly monodisperse silver nanoparticles. Materials Research Bulletin xxx xxx–xxx in pres, 2006.
- ²⁶ Rao, Ch. R.K. and Trivedi, D.C. Biphasic synthesis of fatty acids stabilized silver nanoparticles: Role of experimental conditions on particle size. Materials Chemistry and Physics, 99(2-3):354-360, 2006; Mandal, S. Sainkar, S. R. and Sastry, M. Patterned silver nanoparticles films by an ion complexation process in thermally evaporated fatty acid films. Materials Research Bulletin, 37:1613-1621, 2002.

- ²⁷ Kumar, A., Joshi, H., Pasricha, R., Mandale, A. B. and Sastry, M. Phase transfer of silver nanoparticles from aqueous to organic solutions using fatty amine molecules. Journal of Colloid and Interface Science, 264:396–401, 2003.
- ²⁸ Pastoriza-Santos, I. and Liz-Marzán, L. M. Synthesis of silver nanoprisms in DMF. Nano letters, 2(8):903-905, 2002; Shiraishi, Y. and Toshima, N. Colloidal silver catalysts for oxidation of ethylene. Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, 141:187–192, 1999.
- ²⁹ Cushing, B. L., Kolesnichenko, V. L. and O'Connor, C. J. Recent advances in the liquid-phase syntheses of inorganic nanoparticles. Chem. Rev., 104:3893-3946, 2004. Li, Y., Cheng, J. and Coons, L. B. A silver solution for surface-enhanced Raman scattering. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 55(6): 1197-1207, 1999.
- ³⁰ Tan, Y., Wang, Y., Jiang, L. and Zhu, D. Thiosalicylic acid-functionalized silver nanoparticles synthesized in one-phase system. Journal of Colloid and Interface Science, 249:336–345, 2002.
- ³¹ Bradley, J. S., Hill, E. W., Behal, S., Klein, C., Chaudret, B. and Duteil, A. Preparation and characterization of organosols of in the binding geometry of adsorbed carbon monoxide monodispersed nanoscale palladium. Particle size effects. Chem. Mater., 4:1234-1239, 1992.
- ³² Dassenoy, F., Philippot, K., Ould Ely, T., Amiens, C., Lecante, P., Snoeck, E., Mosset, A., Casanove, M. J. and Chaudret, B.. Platinum nanoparticles stabilized by CO and octanethiol ligands or polymers: FT-IR, NMR, HREM and WAXS studies. New J. Chem., 22:703–712, 1998.
- ³³ Amiens, C., de Caro, D. and Chaudret, B. Selective synthesis, characterization, and spectroscopic studies on a novel class of reduced platinum and palladium particles stabilized by carbonyl and phosphine ligands. J. Am. Chem. Soc., 115(24):11638- 11639, 1993.
- ³⁴ Duteil, A., Queau, R., Chaudret, B., Mazel, R., Roucau, C. and Bradley, J. S. Preparation of organic solutions or solid films of small particles of ruthenium, palladium, and platinum from organometallic precursors in the presence of cellulose derivatives. Chem. Mater., 5(3):341-347, 1993.

³⁵ J. Osuna, D. de Caro, C. Amiens, B. Chaudret, E. Snoeck, M. Respaud, J. M. Broto and A. Fert. Síntesis, Characterization, and magnetic properties of cobalt nanoparticles from an organometallic precursor. J. Phys. Chem., 100(35):14571-14574, 1996.

³⁶ de Caro, D. and Bradley, J. S. Surface spectroscopic study of carbon monoxide adsorption on nanoscale nickel colloids prepared from a zerovalent organometallic precursor. Langmuir, 13(12):3067-3069, 1997.

³⁷ Ould Ely, T., Amiens, C. and Chaudret, B. Synthesis of nickel nanoparticles. Influence of aggregation induced by modification of poly(vinylpyrrolidone) chain length on their magnetic properties. Chem. Mater (Communication), 11(3): 526-529, 1999.

³⁸ Wang, Y., Wong, J. F., Teng, X., Zhang Lin X. and Yang, H. "Pulling" Nanoparticles into water: Phase Transfer of oleic acid stabilized monodisperse nanoparticles into aqueous solutions of α -cyclodextrin. Nano Lett., 3(11):1555-1559, 2003.

³⁹ Liu, J., Xu, R. and Kaifer, A. E. In situ modification of the surface of gold colloidal particles. Preparation of cyclodextrin-based rotaxanes supported on gold nanospheres. Langmuir, 14:7337-7339, 1998.

⁴⁰ (a) Liu, J., Mendoza, S., Román, E., Lynn, M. J., Xu, R. and Kaifer, A. E.. Cyclodextrin-modified gold nanospheres. host-guest interactions at work to control colloidal properties. J. Am. Chem. Soc. 121:4304-4305, 1999; (b) Liu,

J., Alvarez, J., Ong, W., Román, E. and Kaifer, A. E. Phase transfer of hydrophilic, cyclodextrin-modified gold nanoparticles to chloroform solutions. J. Am. Chem. Soc., 123(45):11148-11154, 2001; (c) Liu, J., Alvarez, J., Ong, W., Román, E. and

Kaifer, A. E. Tuning the catalytic activity of cyclodextrin-modified palladium nanoparticles through host-guest binding interactions. Langmuir, 17(22):6762-6764, 2001; (d) Liu, J., Ong, W., Román, E., Lynn, M. J. and Kaifer, A. E.

Cyclodextrin-modified gold nanospheres. Langmuir, 16(7); 3000-3002, 2000; (e) Strimbu, L., Liu, J. and Kaifer, A. E. Cyclodextrin-capped palladium nanoparticles as

catalysts for the suzuki reaction. Langmuir, 19(2):483-485, 2003; (f) Crespo-Biel, O., Dordi, B., Reinhoudt, D. N. and Huskens, J. Supramolecular layer-by-layer

assembly: Alternating adsorptions of guest- and host-functionalized molecules and particles using multivalent supramolecular interactions. J. Am. Chem. Soc., 127(20):7594-7600, 2005.

- ⁴¹ Liu, Y., Male, K. B., Bouvrette P. and Luong, J. H. T. Control of the size and distribution of gold nanoparticles by unmodified cyclodextrins. Chem. Mater., 15(22):4172-4180, 2003.
- ⁴² Silvestre, J. P., Kabashin, A. V., Sacher, E., Meunier, M. and Luong, J. H. T. Stabilization and size control of gold nanoparticles during laser ablation in aqueous cyclodextrins. J. Am. Chem. Soc., 126(23):7176-7177, 2004.
- ⁴³ Giuffrida, S., Ventimiglia, G., Petralia, S., Conoci S. and Sortino, S. Facile light-triggered one-step synthesis of small and stable platinum nanoparticles in an aqueous medium from a β -cyclodextrin host-guest inclusion complex. Inorg. Chem., 45:508-510, 2006.
- ⁴⁴ (a) Murugesan, M., Cunningham, D., Martinez-Albertos, J. L., Vrcelj, R. M. and Moore, B. D. Nanoparticle-coated microcrystals. Chem. Commun., 2677–2679, 2005; (b) Nikolic, K., Murugesan, M., Forshaw, Cunningham, M.D., Martinez-Albertos J.-L. and Moore, B.D. Self-assembly of nanoparticles on the surface of ionic crystals: Structural properties. Surface Science xxx (2007) xxx–xxx in press
- ⁴⁵ Y. Fujiki, N. Takunaga, S. Shinkai and K. Sada. Anisotropic decoration of gold nanoparticles onto specific crystal faces of organic single crystals. Angew. Chem. Int. Ed., 45(29):4764-4767, 2006.
- ⁴⁶ Sheldrick, G. M. In direct methods for solving macromolecular structures. Fortier, S., Ed. Kluwer Academic Publishers, Netherlands: 131-141, 1998.
- ⁴⁷ Sheldrick, G. M. SHELXL97. Program for crystal structure refinement. University of Göttingen, 1997.
- ⁴⁸ SHELXTL V 5.1 Brüker AXS, Madison, WI, 1998.
- ⁴⁹ Soto, C., Sigurdsson, E. M., Morelli, L., Kumar, R. A., Castaño, E. M. and Frangione, B. Beta-sheet breaker peptides inhibit fibrillogenesis in a rat brain model of amyloidosis: Implications for Alzheimer's therapy. Nature Medicine, 4 (7): 822-826, 1998.
- ⁵⁰ Schlenk, H. and Donald, M. S. The association of α - and β -cyclodextrins with organic acids. J. Am. Chem. Soc., 83:2312-2319, 1961.
- ⁵¹ Takeo, K. and Kuge, T. On the inclusion compounds of cyclodextrins with diethylether. Agr. Biol. Chem., 36(13): 2615-2620, 1972.
- ⁵² Le Bas, G. and Mason, S. A. Neutron diffraction structure of α -cyclodextrin cyclopentanone hydrate at 20 K: host-guest interactive disorder. Acta Cryst., B50:717-724, 1994.

- ⁵³ Benner, K., Klufers, P. and Schuhmacher, J. A molecular composite constructed in aqueous alkaline solution from a double six-ring silicate and α -cyclodextrin. Angew.Chem. Int. Ed., 36:743-745, 1997.
- ⁵⁴ Makedonopoulou, S. and Mavridis, I. M. Structure of the inclusion complex of α -cyclodextrin with 1,12-dodecanedioic acid using synchrotron radiation data. A detailed dimeric α -cyclodextrin structure. Acta Cryst., B56:322–331, 2000.
- ⁵⁵ Makedonopoulouand, S. and Mavridis, I. M. The dimeric complex of cyclomaltoheptaose with 1,14-tetradecanedioic acid. Comparison with related complexes. Carbohydrate Research, 335:213–220, 2001.
- ⁵⁶ HARATA, Kazuaki. The structure of the cyclodextrin complex II. The crystal structure of α -cyclodextrin-methyl orange (2:1) complex. Bulletin of the Society of Japan, 149(6):1493–1501, 1976.
- ⁵⁷ Rontoyianni, A. and Mavridis I.M. Dimeric complex of alpha cyclodextrin with 1,12-diaminododecane. comparison with other alpha cyclodextrin dimeric complexes. Supramolecular Chemistry, 10:213-218, 1999.
- ⁵⁸ Makedonopoulou, S., Tulinsky, A. and Mavridis, I.M. The Dimeric complex of β -cyclodextrin with 1,13-tridecanedioic acid. Supramolecular Chemistry, 11:73-81, 1999.
- ⁵⁹ NASSIMBENI, Luigi R.. Physicochemical aspect of host-guest compounds. Acc. Chem. Res., 36:631-637, 2003.
- ⁶⁰ Berbenni, V., Marini, A. and Bruni, G. Thermogravimetric study of the dehydration process of α -cyclodextrin: comparison between conventional and high-resolution TGA. Thermochimica Acta, 322:137-151, 1998.
- ⁶¹ Schmid, G., Pugin, R., Sawitowski, T., Simon, U. and Marler, B. Transmission electron microscopic and small angle X-ray diffraction investigations of $\text{Au}_{55}(\text{PPh}_3)_{12}\text{C}_{16}$ microcrystals. Chem. Commun., 1303-1304, 1999.
- ⁶² Chen, S. and Kimura, K. Synthesis and characterization of carboxylate-modified gold nanoparticle powders Dispersible in Water. Langmuir, 15:1075-1082, 1999.
- ⁶³ Macchi P., Proserpio D. M. and Sironi A. Experimental electron density studies for investigating the metal π -ligand bond: the case of bis(1,5-ciclooctadiene)nickel. J. Am. Chem. Soc., 120:1447-1455, 1998.
- ⁶⁴ Chen D. and Wu S. Sinthesis of Ni nanoparticles in water-in-oil microemulsions. Chem. Mater., 12:1354-1360, 2000.
- ⁶⁵ Cardenas, G. and Oliva, R. Synthesis and chacterization of bimetallic Ni-Cu colloids, Materials Research Bolletin, 33(11):1599-1608, 1998.
- ⁶⁶ Creighton, J. A. and Eadon, D. G. Ultraviolet-Visible Absorption Spectra of the Colloidal Metallic Elements, J. Chem. Soc. Faraday Trans., 87(24):3881-3891, 1991.
- ⁶⁷ Moskovits, M. and Hulse, J. E. The ultraviolet-visible spectra of diatomic, triatomic, and higher nickel clusters. Journal of the Chemical Physics, 66(9):3988-3994, 1977.
- ⁶⁸ LIZ-MARZAN Luis M. Tailoring surface plasmons through the morphology and assembly of metal nanoparticle. Langmuir, 22: 32-41, 2006.
- ⁶⁹ Lance Kelly, K., Coronado, E., Zhao L. L. and Schatz, G.C. The optical propierties of metal nanoparticles: The influence of size shape and dielectric environment. J. Phys. Chem. B, 107:668-677, 2003.

- ⁷⁰ Mock, J. J., Smith, D. R. and Schultz, S. Local refractive index dependence of plasmon resonance spectra from individual nanoparticles. Nano Letters, 3(4); 485-491, 2003.
- ⁷¹ XPS data bank at http://srdata.nist.gov/xps/main_search_menu.htm
- ⁷² Xiang, X., Zu, X.T., Zhu, S. L. and Wang, M. Optical and magnetic properties of Ni/NiO nanoparticles in YSZ by metal ion implantation and post-implantation annealing. Physica B, 368:88-93, 2005.
- ⁷³ Grim, S.O., Matienzo, L.J. and Swartz, W.E. Electron spectroscopy for chemical analysis of nickel compounds. J. Am. Chem. Soc., 94:5116-5117, 1972.
- ⁷⁴ Lalitha, S. and Manoharan, P.T. X-ray photoelectron spectroscopic studies on some dithiolate complexes. J. Electron Spectrosc.: Relat. Phenom., 49(1):61-75, 1989.
- ⁷⁵ Sastry M., Mayya K. S. and Bandyopadhyay K. pH Dependent changes in the optical properties of carboxylic acid derivatized silver colloidal particles. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 127: 221-228, 1997.
- ⁷⁶ Sastry M., Rao M. and Ganesh K. N. Electrostatic assembly of nanoparticles and biomacromolecules. Acc. Chem. Res., 35:847-855, 2002
- ⁷⁷ Makedonopoulou S., Papaioannou J., Argyroglou I. and Mavridis I.M. Crystal Structures of the Inclusion Complexes of β -Cyclodextrin with Aliphatic Monoacids Tridecanoic Acid and (Z)-Tetradec-7-enoic Acid. Formation of [3]Pseudorotaxanes. Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry 36:191–215, 2000.
- ⁷⁸ Dhont, J. and Van Stappen G. Biology, tank production and nutritional value of *Artemia*. En: Stottrup, J., McEvoy, L. Live feeds in marine aquaculture. Oxford, Editorial Blackwell Science, pp, 65-111, 2003.
- ⁷⁹ González, Y. y Aportela, P. Determinación de la toxicidad aguda del dicromato de potasio en larvas de *Artemia salina*. Anuario de toxicología, 1(1):104-108, 2001.
- ⁸⁰ A. Lorenzo and B. Yankner. β -Amyloid neurotoxicity requires fibril formation and is inhibited by Congo red. PNAS, 91:12243-12247, 1994.
- ⁸¹ Puttfarcken P., Manelli A. M., Neilly J. and Frail D. E. Inhibition of age-induced β -amyloid neurotoxicity in rat hippocampal cells. Experimental Neurology, 138 (1): 73–81, 1996.
- ⁸² Park, J., Kang, E., Son, S.U., Park, H.M., Lee, M.K., Kim, J., Kim, K.W., Noh, H.J., Park, J.H., Bae, C.J., Park J.G. and Hyeon, T. Monodisperse nanoparticles of Ni and NiO: synthesis, characterization, self-assembled superlattices, and catalytic applications in the suzuki coupling reaction. Advanced Materials, 17(4):429-434, 2005.