



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE UN POLÍMERO MULTIFUNCIONAL. INTERACCIÓN
CON NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS Y
DETERMINACIÓN DEL RENDIMIENTO CUÁNTICO**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO

PRESENTA:

ALAN JOSHUA BARCELATA CABALLERO



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.

AÑO 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor: Jose Gustavo Ávila Zárraga**

VOCAL: **Profesor: Martha Menes Arzate**

SECRETARIO: **Profesor: María del Rocío Redón de la Fuente**

1er. SUPLENTE: **Profesor: Martha Verónica Escárcega Bobadilla**

2° SUPLENTE: **Profesor: Sergio Santiago Rozenel Domenella**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

**LABORATORIO DE MATERIALES Y NANOTECNOLOGÍA, INSTITUTO DE CIENCIAS APLICADAS Y
TECNOLOGÍA (ICAT), UNAM**

ASESOR DEL TEMA:

Dra. María del Rocío Redón de la Fuente

SUPERVISOR TÉCNICO:

Nidia Guadalupe García Peña

SUSTENTANTE:

Alan Joshua Barcelata Caballero

Agradecimientos

- A los sinodales, Dra. Martha Verónica Escárcega Bobadilla, Dra. Martha Menez Arzate, Dr. José Gustavo Ávila Zárraga, Dr. Sergio Santiago Rozenel Domenella, por sus valiosos comentarios.
- A mi asesora, Dra. Ma. del Rocío Redón de la Fuente, por su guía, su paciencia, su apoyo y confianza hacia mí, por brindarme los conocimientos que me permitieron terminar este trabajo de investigación.
- A mi asesora técnica, Dra. Nidia Guadalupe García Peña por su apoyo incondicional, por sus sabios consejos, por su amistad, por su paciencia y conocimientos, por su disposición, por su ayuda para llevar a cabo este trabajo de investigación, por las facilidades otorgadas para realizar los análisis de difracción de Rayos X (XRD) de polvos cristalinos, en la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.
- A la Dra. Karla Salas y mis queridos compañeros Enrique López y Erika Rocha, por brindarme su apoyo para realizar los análisis de resonancia magnética nuclear de protón (HRMN).
- A CONACyT, por la beca otorgada para mis estudios de licenciatura (clave de registro 167356; clave del proyecto IN117514).
- A PAPIIT, por el financiamiento para la realización de este proyecto (clave del proyecto IN117514).
- Al ICAT por la beca recibida para realizar/finalizar mi tesis de licenciatura.
- A la revista Journal of Applied Research and Technology (JART) por el apoyo otorgado.
- A Elizabeth Cruz Juárez (alias “zahorí” o “la chaparrita”), ella me apoyó en vida, ella confió en mí y me brindo la oportunidad de terminar con este trabajo, y honrarle me dio mucha fuerza para seguir adelante, “gracias por todo chaparrita”, siempre estarás en mi corazón, a ti también te debo este gran logro.
- A mis amados amigos de la secundaria:, Erick Gonzales Mora , Sergio Gonzales Mora y la familia Gonzales Mora que desde hace muchos años también es mi familia, les doy las gracias por haberme mostrado todo un mundo de posibilidades y siempre ser un ejemplo que me inspira a ser mejor y salir adelante, por brindarme su cariño y su amistad, por ser mis hermanos, muchas gracias por estar siempre a mi lado, en las buenas y en las malas, les debo mi vida y todo lo que soy ahora.

- A mis amigos del “Halo club noobster”, con ustedes tengo los mejores recuerdos de mi adolescencia, gracias por tantas risas. diversión y tantos buenos recuerdos!
- A la familia Casolco Macotela y Macotela Salas, por su gran apoyo, compañía, cariño y amistad, por darme fuerza y alegrías interminables, los quiero, los querré por siempre y mientras la vida me dé oportunidad de seguir, siempre podrán contar conmigo.
- A mis amados amigos del CCH, Jonathan Aguirre (el ratón), Luis Rojas Monsalvo (wichi) Cuauhtémoc Pérez Alemán (cuaunegro), Enrique Isaias Villalobos Parra (la keta), Edgar Arango Chao (chetes, cacheton, cara de cucu), Mariano Bernal (mariprestas), , Jonathan Ugalde (John peruano), Paula G.C. (La flaca), Daniel Romero (el mani), Rafael Pedroza, Rocío Bernal Arellano, Hugo Corona, Alfredo Rayón (EL areck), ustedes fueron y han sido mi familia, personas con las que he crecido; he amado y llorado... a su lado, he bailado y gritado, he soñado y disfrutado de una vida llena de un amor y una amistad inconmensurable, muchas gracias carnales, que este trabajo sea una muestra de todo su apoyo y compañía, lo hice para honrar al lugar que nos unió, nuestra máxima casa de estudios.
- A mi familia quien me ha brindado su cariño y apoyo, y aunque las cosas a veces sean difíciles, aun así, les agradezco por haberme hecho un niño con alegrías y bonitos recuerdos que me ayudan a saber que, en algún lugar de nuestro corazón, aún existe amor y apoyo para los demás, gracias por apoyarme a llegar tan lejos, gracias por las buenas y también por las malas experiencias, gracias por brindarme su amor, esto también se los debo a ustedes y lo hice con mucho amor y orgullo de ser un Barcelata.
- A mi tío Raúl Adán Barcelata Caballero por ser simplemente la persona más maravillosa que he conocido en toda mi vida, a ti te debo todo rulito, gracias por ser mi amigo y confidente, tú has sido y serás siempre mi ejemplo a seguir y uno de los pilares de todos mis logros habidos y por haber, gracias infinitas mi querido tío Raúl (te amo mucho mi chavo).
- A mi madre María de la Luz Barcelata Caballero, mi mami linda, mi “negus”, a quien siempre honraré y recordaré con todo mi amor, por ti y por tu fuerza siempre seguiré luchando, por ti y tu sacrificio seguiré viviendo para ser mi mejor versión, este trabajo es tuyo y dedicado a ti, madre mía, nunca dejaré de amarte y prometo que me guiaré en la vida como tú me enseñaste.
- A mi hermana Leslie Anahí Ortega Barcelata, eres mi sangre, mi familia y por ti también me he esforzado mucho para salir adelante, espero que la vida me dé la oportunidad de apoyarte por mucho tiempo hermanita y que en algún momento podamos ser más unidos, nunca olvides que te amo mucho, te agradezco por siempre ser paciente conmigo y brindarme tu cariño y apoyo.

- A mi carnal José Antonio Martínez Vázquez (alias la gorda), a la familia Martínez Vázquez y Annette Blaine Hooker Lozano por estar conmigo en los momentos más difíciles de mi vida, gracias por ayudarme a superar tantas cosas y por ser unas personas tan reales y bondadosas conmigo, los amo mucho, son mi familia y espero que la vida nos permita seguir creciendo juntos y apoyándonos.
- A mi gran amigo y hermano Alejandro Macotela por ser una persona tan genial y enseñarme tantas cosas que me han ayudado a salir adelante, gracias por tanto carnalito, este trabajo también se logró gracias a ti, gracias por ser una persona tan gentil y amable conmigo.
- A mi amada Daniela Berenice Ponce Pérez, por hacerme sentir tan vivo y amado, por creer en mí, por apoyarme sin pedir ninguna explicación, por tu bondad, por dejarme ser parte de tu vida, gracias por ayudarme a terminar este trabajo amor lindo, sin ti simplemente no lo hubiera logrado , y estoy muy contento de poder dedicarte este logro, pero esto solo es el comienzo ya que a ti te dedicaré grandes victorias, muchas canciones y mucho, mucho amor, gracias por hacerme tan feliz y ayudarme siempre a crecer y salir adelante, eres mi inspiración y mi alegría, y siempre podrás contar conmigo, en las buenas y en las malas, te amo infinitamente.
- Agradezco a la familia Ponce Pérez por darme su confianza y su apoyo incondicional, por ayudarme a salir adelante y alejarme de la soledad, y la desesperanza, gracias infinitas por todo su cariño y amor, con su apoyo pude salir adelante, y les estaré eternamente agradecido por ello, gracias por tantos momentos bonitos en familia.

ÍNDICE

CAPÍTULO 1 RESUMEN	1
1.1.- Síntesis y caracterización de un polímero estrella ‘miktoarm’ PEG ₇₅₀ -PCL-TIF (producto 13).	3
1.2.- Síntesis y caracterización de Nanopartículas magnéticas de ferrita de cobalto tipo espinela inversa (CoFe ₂ O ₄).	3
1.3- Síntesis y caracterización de Nanopartículas magnéticas de Ferrita de bario hexagonal (BaFe ₁₂ O ₁₉).	3
1.4- Reacciones de mecanoquímica entre los productos 11 y 13 con las nanopartículas de BaFe ₁₂ O ₁₉ y CoFe ₂ O ₄ .	3
1.5.- Determinación del rendimiento cuántico de fluorescencia de los productos 12 y 13.	4
CAPÍTULO 2 ANTECEDENTES	5
2.1.-Polímeros.	6
2.2.- Polímeros estrella y la liberación controlada de fármacos.	9
2.3 Síntesis de polímeros estrella.	12
2.3.1.-Síntesis tipo “core first”.	12
2.3.2.-Síntesis tipo “arm first”.	13
2.3.3.-Reacciones tipo “click”.	14
2.3.4.-Descripción del mecanismo de una Reacción tipo “click”.	15
2.3.5.-Reacción de acoplamiento de sonogashira.	15
2.3.6.-Descripción del mecanismo de reacción de sonogashira.	17
2.3.7.-Reducción de ácidos carboxílicos con borano.	17
2.3.8.-Descripción del mecanismo de reacción de reducción de ácidos carboxílicos.	17
2.3.9.-Desprotección de un grupo sililo.	18
2.3.10.-Descripción del mecanismo de desprotección de un grupo sililo.	19
2.3.11.-Síntesis de Polímeros azido terminales.	19
2.3.12.-Descripción del mecanismo de reacción de polímeros azido terminales.	19
2.3.13.Reacción de appel.	21
2.3.14.-Descripción del mecanismo de la reacción de appel.	21
2.3.15.-polimerización por apertura de anillo como método para la preparación de polímeros miktoarm.	21
2.3.16.-Descripción del mecanismo de reacción de polimerización por apertura de anillo.	24
2.3.17.-Reacción de propargilación.	24
2.3.18.-Descripción del mecanismo de una reacción de propargilación.	25

2.4.-Nanopartículas magnéticas.	25
2.4.1.-Aumento en las áreas de superficie.	26
2.4.2.-Propiedades termodinámicas modificadas de las nanopartículas.	27
2.4.3.-Propiedades mecánicas avanzadas de las nanopartículas.	28
2.4.4.-Confinamiento cuántico.	28
2.4.5.-Ferritas.	29
2.4.6.-Espinelas.	30
2.4.7.-Métodos de síntesis para nanopartículas.	31
2.4.8.-Algunas aplicaciones de nanopartículas magnéticas.	31
2.4.9.-Nanopartículas en Biosensores.	32
2.5.- Espectrofluorimetría.	33
2.5.1.-Fluorescencia.	33
2.5.2.-Efecto del pH.	34
2.5.3.-Efecto De La Estructura molecular.	34
2.5.4.-Efecto De La Rigidez molecular.	34
2.5.5.-Efecto de la concentración.	35
2.5.6.-Calculo de la intensidad de emisión de fluorescencia.	35
2.5.7.-Espectro de fluorescencia.	36
2.5.8.-Datos del espectro.	38
2.6.-Rendimiento cuántico.	39
2.6.1.-Métodos para determinar rendimientos cuánticos de fluorescencia.	39
2.6.2.-Determinación del rendimiento cuántico de fluorescencia por el método absoluto.	40
2.6.3.-Determinación del rendimiento cuántico de fluorescencia por el método indirecto.	41
2.6.4.-Desarrollo experimental del método indirecto para la determinación del rendimiento cuántico.	43
2.6.5.-Compuestos fluorescentes de referencia.	45
2.6.6.-Fluoresceína.	45
2.6.7.-Eoscina.	46
2.6.8.-Rodamina B.	46
CAPÍTULO 3 OBJETIVOS	48
3.1.- Objetivo general.	49
3.1.2.- Objetivos Particulares.	49

CAPÍTULO 4 HIPÓTESIS	50
4.1.-Hipótesis.	51
CAPÍTULO 5 DESARROLLO EXPERIMENTAL	52
5.1.-Reactivos.	53
5.2.-Disolventes.	54
5.3.-Instrumentos utilizados.	54
5.4.-Síntesis de un polímero 'Miktoarm' (replicación de la síntesis del polímero Miktoarm realizada previamente).	56
5.4.1.-Síntesis del alcohol 3-bromo-5-yodobencílico (producto 1).	56
5.4.2.-Síntesis del alcohol 3-bromo-5-(triisopropilsililetinil) bencílico (producto 2) por medio de una reacción Sonogashira.	58
5.4.3.-Síntesis del alcohol 3-(triisopropilsililetinil)-5-(trimetilsililetinil) bencílico (producto 3), por medio de una reacción Sonogashira.	59
5.4.4.-Síntesis del alcohol 3-(triisopropilsililetinil)-5-etinilbencílico (producto 4).	62
5.4.5.-Síntesis de poli(etilenglicol)-metil-éter con terminación en azida (PEG ₇₅₀ -N ₃ , producto 5).	63
5.4.6.-Primera reacción tipo click entre PEG ₇₅₀ -N ₃ (producto 5) y el alquino desprotegido del alcohol 3-(triisopropilsililetinil)-5-etinil bencílico(producto 4) , para formar el producto 6.	66
5.4.7.-Eliminación del grupo protector triisopropilsililo (TIPS), (producto 7).	68
5.4.8.-Síntesis 11-bromoundecano-1-azida (BrC ₁₁ H ₂₂ N ₃ , producto 8).	69
5.4.9.-Síntesis del producto 9, segunda reacción tipo 'click' entre el producto 7 y el producto 8.	71
5.4.10.- Síntesis del producto 10.	72
5.4.11.- Síntesis de la molécula PEG ₇₅₀ -PCL-N ₃ , (producto 11).	73
5.4.12 Síntesis de la molécula monopropargilo de tetraiodo fluoresceína (TIF, producto 12).	75
5.4.13 Síntesis de la molécula PEG ₇₅₀ -PCL-triazol-TIF (producto 13).	77
5.5.-Síntesis de nanopartículas de ferrita de cobalto (CoFe ₂ O ₄).	79
5.5.1.-Caracterización de nanopartículas de ferrita de cobalto (CoFe ₂ O ₄).	80
5.5.2.-Síntesis de nanopartículas de ferrita de bario (BaFe ₁₂ O ₁₉).	81
5.5.3.-Caracterización de nanopartículas de ferrita de bario (BaFe ₁₂ O ₁₉).	82
5.6.-Reacciones de mecanoquímica.	82
5.6.1.-Reacción de mecanoquímica de nanopartículas de ferrita de bario (BaFe ₁₂ O ₁₉) con PEG ₇₅₀ -PCL-N ₃ (Producto 11) y PEG ₇₅₀ -PCL-TIF (producto 13).	82
5.6.2.-Reacción de mecanoquímica entre nanopartículas de ferrita de cobalto (CoFe ₂ O ₄) con PEG ₇₅₀ -PCL-N ₃ (producto 11) y PEG ₇₅₀ -PCL-TIF (producto 13).	83

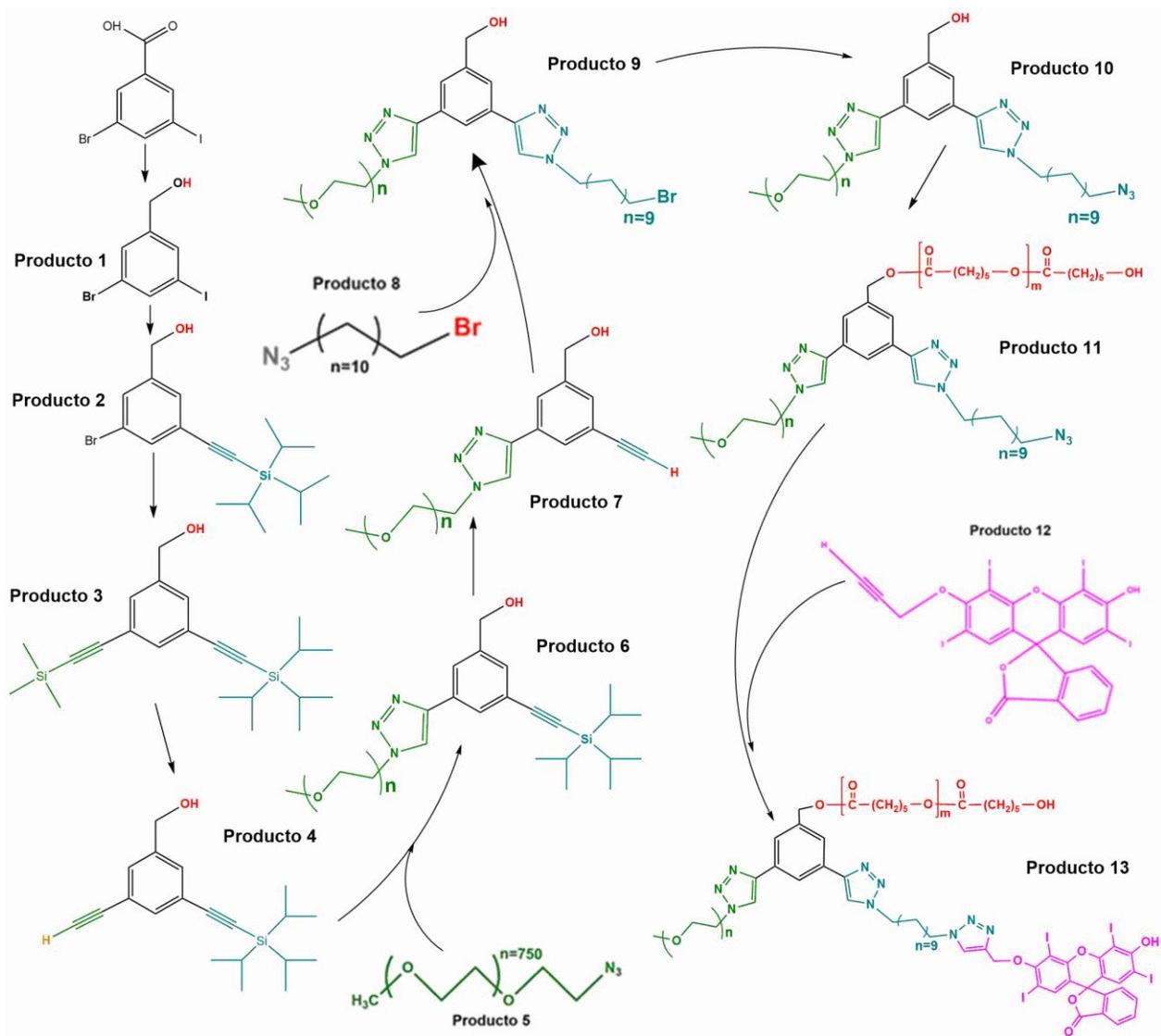
5.7.-Determinación del rendimiento cuántico de la molécula TIF (producto 12) y la molécula ROP-TIF (producto 13).	84
5.7.1.-Reactivos y disoluciones (rendimiento cuántico).	85
5.7.2.-Instrumentación para determinación de rendimiento cuántico.	85
5.7.3.-Procedimiento de determinación del rendimiento cuántico de fluorescencia de la molécula TIF (producto 12) y la molécula ROP-TIF (producto 13).	86
5.7.4.-Medición del patrón de referencia (rodamina B).	86
5.7.5.-Medida de las muestras TIF (producto 12) y de PEG ₇₅₀ -PCL-TIF (producto 13).	87
CAPÍTULO 6 DISCUSIÓN DE RESULTADOS	88
6.1.-Síntesis del alcohol 3-bromo-5-yodobencílico (producto 1).	89
6.1.1.-Síntesis del alcohol 3-bromo-5-(triisopropilsililetinil) bencílico (producto 2) por medio de una reacción Sonogashira.	90
6.1.2.-síntesis del alcohol 3-(triisopropilsililetinil)-5-(trimetilsililetinil) bencílico (producto 3), por medio de una reacción sonogashira.	91
6.1.3.-Síntesis del alcohol 3-(triisopropilsililetinil)-5-etinilbencílico (producto 4).	92
6.1.4.-Síntesis de poli(etilenglicol)-metil-éter con terminación en azida (PEG ₇₅₀ -N ₃ , producto 5).	93
6.1.5.- Primera reacción tipo clic entre PEG ₇₅₀ -N ₃ (producto 5) y el alquino desprotegido del alcohol 3-(triisopropilsililetinil)-5-etinil bencílico (producto 4), para formar el producto 6.	95
6.1.7.-Síntesis 11-bromoundecano-1-azida (BrC ₁₁ H ₂₂ N ₃ , producto 8).	97
6.1.8.-Síntesis del producto 9, segunda reacción tipo 'clic' entre el producto 7 y el producto 8.	98
6.1.9.-Síntesis del producto 10.	99
6.1.10.-Síntesis de la molécula PEG ₇₅₀ -PCL-N ₃ , (producto 11).	99
6.1.11.-Síntesis de la molécula monopropargilo de tetraiodo fluoresceína (TIF, producto 12).	102
6.1.12.- Síntesis de la molécula PEG ₇₅₀ -PCL-triazol-TIF (producto 13).	103
6.2.-Caracterización de las nanopartículas de ferrita de cobalto (CoFe ₂ O ₄).	105
6.3.-Caracterización de nanopartículas de ferrita de bario hexagonal (BaFe ₁₂ O ₁₉).	107
6.4.-Caracterización del producto de reacción de mecanoquímica entre nanopartículas de ferrita de cobalto (CoFe ₂ O ₄) y la molécula PEG ₇₅₀ -PCL-N ₃ (producto 11).	108
6.5.-Caracterización del producto de reacción de mecanoquímica entre nanopartículas de ferrita de bario (BaFe ₁₂ O ₁₉) y la molécula PEG ₇₅₀ -PCL-N ₃ (producto 11).	113
6.6.-Caracterización del producto de reacción de mecanoquímica entre nanopartículas de ferrita de cobalto (CoFe ₂ O ₄) y la molécula PEG ₇₅₀ -PCL-TIF (producto 13).	119
6.7.-Caracterización del producto de reacción de mecanoquímica entre nanopartículas de ferrita de bario (BaFe ₁₂ O ₁₉) y la molécula PEG ₇₅₀ -PCL-TIF (producto 13).	124

6.8 .-Análisis comparativo de todos los patrones de difracción de rayos x de polvos realizados en esta investigación (nanopartículas de ferrita de bario ($BaFe_{12}O_{19}$), nanopartículas de ferrita de cobalto ($CoFe_2O_4$) y los compositos ($CoFe_2O_4$)-(PEG ₇₅₀ -PCL-N ₃ , ($BaFe_{12}O_{19}$)-PEG ₇₅₀ -PCL-N ₃ , ($CoFe_2O_4$)-PEG ₇₅₀ -PCL-TIF y ($BaFe_{12}O_{19}$)-PEG ₇₅₀ -PCL-TIF.	128
6.9.-Determinación de rendimiento cuántico de los productos 12 y 13.	131
6.9.1.-determinación de la relación de la intensidad de fluorescencia frente a la absorción a la λ máxima de la rodamina B.	132
6.9.2.-Rendimiento cuántico de fluorescencia de la rodamina B a la λ máxima de TIF (producto 12) y de PEG ₇₅₀ -PCL-TIF (producto 13).	133
6.9.3.-rodamina B a la λ máxima de excitación de TIF (producto 12) (550nm).	133
6.9.4.-Determinación del rendimiento cuántico de TIF (producto 12) y de PEG ₇₅₀ -PCL-TIF (producto 13).	134
6.9.5.-medición de los espectros de absorción y emisión de TIF (producto 12) y de PEG ₇₅₀ -PCL-TIF (producto 13).	134
CAPÍTULO 7 CONCLUSIONES	138
7.1.-Conclusiones .	139
7.2.-Perspectivas.	140
CAPÍTULO 8 ANEXO	141
8.1.-Numeración de anexos.	142
8.1.1.-Técnicas utilizadas.	143
8.1.1.1.-Atmósfera controlada.	143
8.1.1.2.-Canulaje.	143
8.1.1.3.-Sistema de reflujo con atmósfera controlada.	144
8.1.2.-Propiedades magnéticas de las nanopartículas.	145
8.1.3.-Luminiscencia.	149
8.1.3.1.-Fundamento de la luminiscencia a nivel electrónico: diagrama de Jablonski.	149
8.1.4.-Instrumentación para espectrofluorimetría.	151
8.1.4.1.-Espectrofluorímetros.	153
8.1.5.-Tarjetas de referencia para los planos cristalográficos de las nanopartículas de $CoFe_2O_4$ Y $BaFe_{12}O_{19}$.	155
7.1.5.1.-Tarjeta # 00-022-1086. Ferrita de cobalto tipo espinela inversa $CoFe_2O_4$	155
8.1.5.2.-Tarjeta # 00-027-1029. Ferrita de bario hexagonal $BaFe_{12}O_{19}$	156
8.1.8.-Espectros UV de algunos productos de reacción de este trabajo de investigación.	184

8.1.9.-Espectros de emisión de fluorescencia de algunos productos de reacción de este trabajo de investigación.	185
CAPITULO 9 REFERENCIAS.	189

CAPÍTULO 1 RESUMEN

DIAGRAMA GENERAL DE REACCIONES



1.1.- SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE UN POLÍMERO ESTRELLA 'MIKTOARM' PEG₇₅₀-PCL-TIF (PRODUCTO 13)

Se realizó la síntesis de la molécula alcohol 3-bromo-5-yodo-etinil-bencílico (**producto 1**). Una vez conseguido el 3-bromo-5-yodo-etinil-bencílico, se usó para sintetizar el alcohol 3-bromo-5-(triisopropilsililetinil) bencílico (2). Posteriormente se utilizó el producto 2 para sintetizar el alcohol 3-(triisopropilsililetinil)-5-(trimetilsililetinil) bencílico (3). A partir del producto 3 se obtuvo el alcohol 3-(triisopropilsililetinil)-5-etinil bencílico (4). Se llevó a cabo la síntesis de poli(etilenglicol)metil éter con terminación en azida (PEG₇₅₀-N₃, 5). Utilizando los productos 4 y 5, se realizó la primera reacción tipo 'click' (6). Posteriormente se realizó una reacción de desprotección al producto 6 para generar el (producto 7). Se llevó a cabo la síntesis de la molécula 11-bromoundecano-1-azida (8). Utilizando el producto 7 y el producto 8 se realizó la segunda reacción tipo 'click' (9). Posteriormente se hizo la reacción de sustitución del bromo del producto 9 por un grupo azida para obtener el (10). Se llevó a cabo una reacción de polimerización por apertura de anillo al producto 10 para obtener la molécula PEG₇₅₀-PCL-N₃ (11). Se realizó la síntesis de la molécula monopropargilo de tetra iodo fluoresceína (TIF, 12). Utilizando el producto 11 y el producto 12 se llevó a cabo la tercera reacción tipo 'click' (PEG₇₅₀-PCL-TIF, 13). Todos los productos e intermediarios de reacción fueron caracterizados.

1.2.- SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS DE FERRITA DE COBALTO TIPO ESPINELA INVERSA (CoFe₂O₄)

La síntesis de nanopartículas magnéticas de ferrita de cobalto tipo espinela inversa (CoFe₂O₄), se llevó a cabo por el método de precipitación de hidróxidos, para ello partimos de los precursores CoCl₂.6H₂O y FeCl₃.6H₂O. Las nanopartículas fueron caracterizadas por espectroscopía de desplazamiento RAMAN, difracción de rayos X de polvos cristalinos (XRD) y espectroscopía vibracional en la región del infrarrojo cercano.

1.3.- SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS DE FERRITA DE BARIO HEXAGONAL (BaFe₁₂O₁₉)

La síntesis de nanopartículas magnéticas de ferrita de bario hexagonal (BaFe₁₂O₁₉) se llevó a cabo por el método de precipitación de hidróxidos, utilizando Ba (NO₃)₂, Fe (NO₃)₃.9H₂O y ácido cítrico. Las nanopartículas fueron caracterizadas con espectroscopía de desplazamiento Raman, difracción de rayos X de polvos cristalinos (XRD) y espectroscopía vibracional en la región del infrarrojo cercano.

1.4.- REACCIONES DE MECANOQUÍMICA ENTRE LOS PRODUCTOS 11 Y 13 CON LAS NANOPARTÍCULAS DE BaFe₁₂O₁₉ Y CoFe₂O₄

Todas las reacciones de mecanoquímica se realizaron calculando una proporción de 30% m/m de nanopartículas y 70% m/m de polímero. Se realizaron las caracterizaciones del producto por medio de espectroscopía de desplazamiento

Raman, difracción de rayos X de polvos cristalinos (XRD) y espectroscopia vibracional en la región del IR cercano. Las reacciones realizadas fueron las siguientes:

- Ferrita de cobalto (CoFe_2O_4) 30% m/m con PEG₇₅₀-PCL-N₃ 70% m/m
- Ferrita de cobalto (CoFe_2O_4) 30% m/m con PEG₇₅₀-PCL-TIF 70% m/m
- Ferrita de bario ($\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$) 30% m/m con PEG₇₅₀-PCL-N₃ 70% m/m
- Ferrita de bario ($\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$) 30% m/m con PEG₇₅₀-PCL-TIF 70% m/m

1.5.- DETERMINACIÓN DEL RENDIMIENTO CUÁNTICO DE FLUORESCENCIA DE LOS PRODUCTOS 12 Y 13

Por medio del método indirecto y utilizando rodamina B como estándar de referencia se llevó a cabo el cálculo de rendimiento cuántico de fluorescencia (ϕ) de las moléculas mono propargilo de tetra iodo fluoresceína (TIF, 12) y PEG₇₅₀-PCL-TIF (13).

CAPÍTULO 2 ANTECEDENTES

2.1.-Polímeros

Los polímeros son moléculas muy grandes (macromoléculas) que se construyen a partir de unidades repetitivas pequeñas llamadas monómeros. Los varios tipos de cadenas en que pueden ser sintetizados y las formas en que estas cadenas pueden doblarse sobre si mismas dan como resultado una clase de materiales con propiedades características [1].

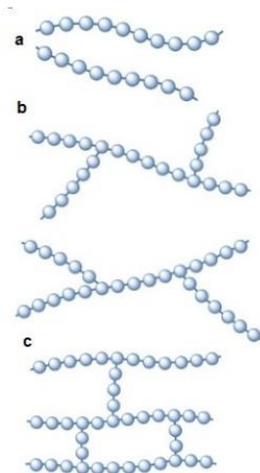


FIGURA 1. TIPOS DE POLÍMEROS; A) POLÍMERO LINEAL, B) POLÍMERO RAMIFICADO, C) POLÍMERO RETICULADO. Fuente: (Científicos, 2013)

El tamaño y la forma de los polímeros están relacionados íntimamente con sus propiedades. La forma del polímero esta también relacionada con la forma y el tamaño de las subunidades que lo componen y varias fuerzas de enlace primarias y secundarias que están presentes dentro de la cadena. Los polímeros se pueden clasificar como lineales, ramificados y reticulados (**figura 1**). Un polímero lineal no tiene ramificaciones, solamente los grupos pendientes asociados al monómero. Las redes(polímeros reticulados) son polímeros en los que las cadenas principales están unidas por cadenas poliméricas o mezclas entrecruzantes [1].

Un polímero preparado con un solo monómero es llamado homopolímero, si se emplean dos monómeros distintos dentro de la misma cadena polimérica, el polímero es llamado *copolímero*. A los copolímeros cuyas unidades monoméricas están distribuidas aleatoriamente, se le llama copolímeros al azar, en orden alternado se llaman copolímeros alternados y ordenados en bloques, se les llama copolímeros en bloque. Un copolímero de injerto consiste en una cadena principal de un copolímero ramificado con otro[2]. Los copolímeros de injerto son polímeros ramificados (**figura 1**), sin embargo, los polímeros ramificados no son necesariamente copolímeros de injerto.

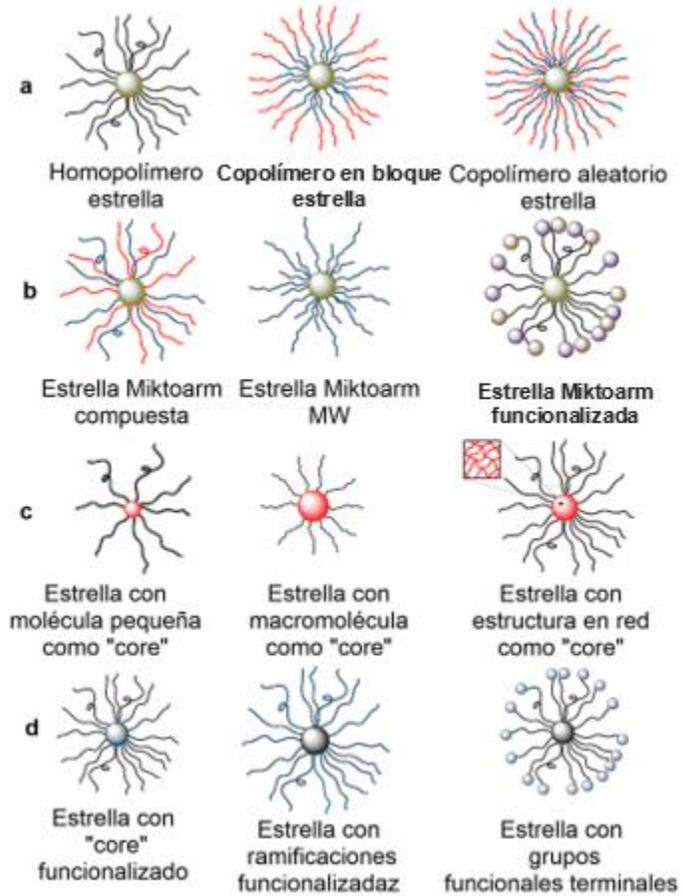


Figura 2. Clasificación de polímeros estrella. a) Distribución y composición de los brazos. b) Brazos diferentes. c) Estructura del centro. d) Tipo de funcionalización.
fuente : (Ren, 2016)

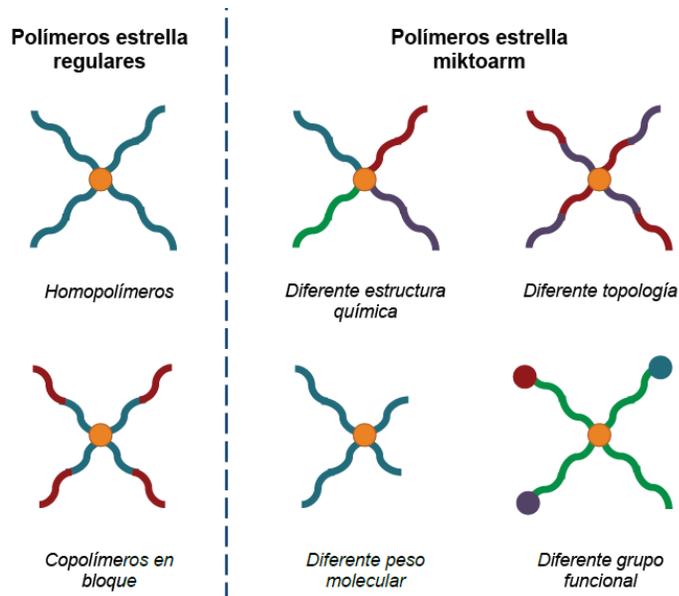


Figura 3. Tipos de polímeros estrella normales y polímeros estrella "miktoarm". (Mendoza Pérez, 2018)

En la última década, una nueva clase de polímeros con estructuras ramificadas que pueden llegar a ser macromoléculas, tales como los dendrímeros y polímeros hiper-ramificados han llamado mucho la atención debido a que sus estructuras únicas les confieren propiedades inusuales como: un bajo índice de polidispersidad, masa y tamaño molecular controlables durante la síntesis, menor viscosidad en disolución a diferencia de los polímeros lineales, por mencionar algunas. Estas y más propiedades han conducido a nuevas aplicaciones tales como la liberación controlada de fármacos, sensores moleculares y mímica de enzimas [3].

Otro tipo de macromoléculas que han generado gran interés son las llamadas polímeros estrella **“miktoarm”**, la inherente arquitectura de estos polímeros y su auto ensamblaje único los ha hecho muy atractivos para aplicaciones en una gran variedad de áreas. Dos de las más estudiadas son la micelización y la liberación de fármacos. Los polímeros estrella tienen grandes brazos de polímeros lineales, lo cual reduce la densidad de toda la molécula y afecta sus propiedades físico químicas, tal es el caso de su flexibilidad y su viscosidad [4].

Los brazos de estos polímeros estrella pueden variar tanto en su identidad química como en su peso molecular (**Figura 2**). Para la obtención de estos polímeros **“miktoarm”**, las técnicas de acoplamiento han ganado mucho impulso por dos factores muy importantes: primero, la oportunidad de asegurar la integridad de cada brazo del polímero antes de unirlo al **“core”** (núcleo del polímero), y, segundo, por el control bien definido que se logra a través del número total de brazos y su identidad química. La introducción controlada de diversos brazos poliméricos en un solo centro necesita una combinación de metodologías sintéticas para asegurar la integridad de la estructura final, por lo tanto es esencial sintetizar una molécula central que tenga grupos funcionalizados, los cuales permitirán unir a los “brazos” a diferentes coyunturas de la molécula central [4].

Hay dos tipos de polímeros de estrella (**figura 3**), los llamados polímeros de estrella regulares y los polímeros estrella **“miktoarm”** (esto se refiere a que son multifuncionales). Los polímeros estrella que se conocen como normales tienen cadenas iguales enlazadas al núcleo de la estrella, estas cadenas de polímeros pueden ser polímeros de bloque o simplemente homopolímeros. Los polímeros estrella *miktoarm* son más variados y se pueden clasificar de acuerdo a las diferencias que se presenten en los brazos que están ligados al centro de la estrella, estas diferencias pueden ser los grupos funcionales, el peso molecular de cada brazo, diferencias topológicas y de estructura química [6].

2.2.- POLÍMEROS ESTRELLA Y LA LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS

El área conocida como nanomedicina, emplea ensambles o materiales nanométricos para el transporte y liberación controlada de fármacos en el tratamiento de diversas enfermedades. Es un campo multidisciplinario donde convergen áreas como la ingeniería, la química, la biología, la medicina y la ciencia de materiales. Esta disciplina ha presentado un gran desarrollo durante las últimas décadas donde se encuentra que el número de reportes científicos, patentes y recursos económicos relacionados con ella han experimentado un crecimiento exponencial [7].

La necesidad del desarrollo de la nanomedicina como una alternativa para el tratamiento de enfermedades radica en el hecho de que la medicina tradicional, basada en la dosificación directa del fármaco, falla a la hora de tratar enfermedades como el cáncer e incluso carece de opciones cuando se requiere tratar enfermedades cerebrales. Las principales fallas consisten en una incorrecta biodistribución del fármaco (baja especificidad) y una baja estabilidad o solubilidad de este, lo cual conlleva a altas toxicidades de los tratamientos, ya que se deben usar mayores dosificaciones del fármaco, para lograr el efecto deseado. Los nano transportadores no solo subsanan estas deficiencias, sino que ofrecen mayores ventajas como la posibilidad de hacer un control y diagnóstico externo del tratamiento; y además abren la posibilidad de tratamientos múltiples empleando diversos fármacos simultáneamente, así como las dosificaciones controladas del medicamento permitiendo tratamientos a corto, mediano y largo plazo [8].

Los polímeros han probado ser de los materiales más promisorios para la fabricación de los nano transportadores, en parte gracias a la gran variedad y versatilidad que presentan estas macromoléculas [9]. Centenares de estructuras químicas, modulación de sus propiedades fisicoquímicas desde su síntesis, propiedades como biodegradabilidad y biocompatibilidad, los hacen grandes candidatos como materia prima en la producción de nano transportadores [10].

Los polímeros obtenidos de fuentes naturales (plantas, hongos animales y/o bacterias) son una gran opción debido a su alta biocompatibilidad y biodegradabilidad. Sin embargo, el uso de este tipo de polímeros en nanomedicina puede ser difícil debido a variaciones en sus propiedades que se presentan de lote a lote [10]. Por otra parte, la producción de polímeros sintéticos puede estandarizarse con mayor facilidad, y con un escalamiento más sencillo. Estos presentan desventajas en el momento de evaluar sus propiedades biológicas, ya que muchos de ellos son altamente inmunogénicos y no biocompatibles y/o biodegradables. Aun así, dada la gran variedad de estructuras poliméricas conocidas hoy en día, se presentan varias opciones dentro de las cuales destacan el poliácido láctico (PLA), y sus derivados, el poli(etilenglicol) (PEG), las

policaprolactonas (PCL) entre otras. Debe tenerse en cuenta a la hora de escoger el polímero que se va a emplear, no solo su estructura química y sus propiedades fisicoquímicas y biológicas, sino también la metodología de polimerización a ser empleada, esta debe permitir obtener el polímero sin impurezas que afecten su desempeño biológico [10].

Para el tratamiento de muchas enfermedades, es necesario que el fármaco viaje a través del torrente sanguíneo, hasta llegar a su sitio de acción. Primero debe de evitarse la adhesión de los nano transportadores a las paredes de los vasos, o su agregación debido a una baja estabilidad coloidal, situaciones que desembocan en la formación de trombos o embolias [7]. Además de esto deben considerarse dos efectos que afectan de sobremanera la biodistribución de los nano transportadores y posteriormente del fármaco liberado. Estos efectos son el efecto de retención y permeabilidad mejorada (EPR por sus siglas en inglés) y la captura de los nano transportadores por parte del sistema retículo endotelial (SRE) [11].

El tamaño de los sistemas de liberación controlada de droga es de extrema importancia, ya que este es uno de los factores que determinan, el tiempo de circulación del nano transportador y el destino donde estos se acumulan y liberan el medicamento, mediante la utilización del efecto EPR. En el caso ideal los nano transportadores se mantienen en el torrente sanguíneo el tiempo suficiente para llegar al sitio de acción. Esto se logra con un tamaño lo suficientemente grande (>5nm) para impedir la permeabilidad de los nano ensambles por los intersticios endoteliales. Partículas con este tamaño presentan efecto de retención mejorada comparada con el fármaco libre. El tamaño máximo de los transportadores se determina por dos factores: Primero estos deben ser lo suficientemente pequeños (< 200nm) para que los macrófagos del cuerpo no los detecten; segundo (este aspecto es de suma importancia en el tratamiento de enfermedades cancerígenas), luego de evadir los macrófagos el transportador tiene más posibilidades de llegar al tejido enfermo, en el cual los intersticios endoteliales son más grandes (200-600nm dependiendo del tipos de tumor) debido a la creación acelerada y descontrolada de nuevos vasos causada por el cáncer [12].

Los nano transportadores podrán entonces atravesar dichos intersticios y ser retenidos preferencialmente en los tejidos afectados por el tumor [13]. Las funcionalizaciones de los nano transportadores (Incluida la funcionalización con PEG ya mencionada) se clasifican principalmente en dos tipos según la función a cumplir. El primer tipo de funcionalización tiene como objetivo que el nano transportador llegue y se acumule en el sitio deseado, ya sea un tumor, un órgano o un tejido mediante fenómenos como el efecto EPR o mediante interacciones con receptores o dianas terapéuticas que poseen las células de este sitio. Este primer tipo de funcionalizaciones se conocen con el nombre vectorización, la cual puede

ser pasiva o activa. El segundo tipo de funcionalizaciones se llevan a cabo para controlar el transporte, diagnóstico y seguimiento de la biodistribución del nano transportador mediante estímulos externos [14].

Los polímeros estrella han sido explorados como acarreadores de fármacos, ya que estos podrían ser eficientes en la liberación de fármacos, por ejemplo Boyer y Davis [15] lograron el encapsulamiento de doxorubicina (fármaco anticancerígeno) en un polímero estrella con una molécula entrecruzante y VBA (vinilaldehído bencílico) utilizando la metodología “*arm first*”. La doxorubicina fue conjugada con los grupos aldehído en el centro de la estrella por medio de enlaces de imina, permitiendo así que la doxorubicina puede liberarse de manera controlada a pH bajos. Algunas tintas, moléculas pequeñas y fármacos modelo como la progesterona, furosemida, hidroclorotiazida, etopósido, paclitaxel, y 5-fluorouracilo han sido encapsulados en polímeros estrella para investigar sus perfiles de liberación, dichos estudios han demostrado que el encapsulamiento con polímeros estrella presenta menos defectos de explosión comparados con sistemas micelares [16].

La liberación controlada de fármacos aplicada de manera transdérmica utilizando polímeros estrella ha sido estudiada por Grayson [17]. En dicha investigación los copolímeros estrella de bloque consistieron de 6 y 12 brazos, estos fueron sintetizados vía ATRP (*‘atom transfer radical polymerization’*). La adición secuencial de OEGMA (oligo(etilenglicol)metiléter metacrilato) y LMA (laurilmetacrilato) en presencia de un macro-iniciador dendrítico bromado produjo la formación de un copolímero estrella de bloque anfifílico. Este polímero estrella pudo encapsular albumina de suero bovino marcada con tintas polares como la rodamina B y la fluoresceína de isotiocianato en un medio no polar.

Por medio de estudios de difusión en piel porcina se pudo comprobar la habilidad de los polímeros estrella para liberar la albumina marcada por medio de aplicación transdérmica (**figura 4**).



FIGURA 4. COPOLÍMEROS DE BLOQUE EN ESTRELLA ENCAPSULADOS CON COLORANTES PARA EL TRANSPORTE TRANSDÉRMICO A TRAVÉS DE LA PIEL PORCINA. LA FLUORESCENCIA VERDE INDICA EL POLÍMERO ESTRELLA CON COLORANTE ENCAPSULADO (PROFLAVINA). LA FLUORESCENCIA AZUL INDICA LOS NÚCLEOS CELULARES DE LA DERMIS Y LA EPIDERMIS VIABLE, TEÑIDOS CON 6-DIAMIDINO-2-FENILINDOL (DAPI). Fuente: (Poree, 2011)

2.3 SÍNTESIS DE POLÍMEROS ESTRELLA

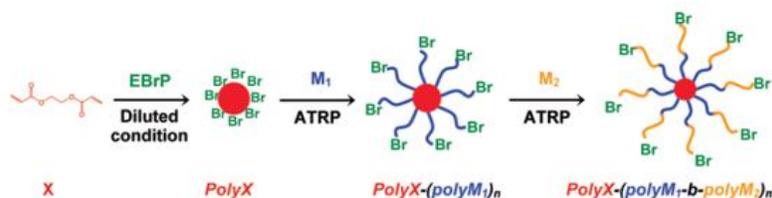
Los retos de preparar los polímeros “*miktoarm*” han llevado al desarrollo de algunas metodologías sintéticas muy específicas y a pesar de requerir la síntesis de una molécula única y pequeña que funcione como el centro del polímero. Los métodos de acoplamiento han ganado mucha relevancia en el campo de la síntesis de los polímeros “*miktoarm*” debido a dos importantes factores: La oportunidad de asegurar la integridad de cada brazo del polímero antes de su fijación al creciente polímero “*miktoarm*”; por otro lado, tenemos el control o estabilidad bien definida que es alcanzada al llegar al número de brazos en la estructura final, así como su identidad química. La introducción controlada de diferentes tipos de brazos poliméricos en un solo centro, necesita una combinación de metodologías sintéticas. Para asegurar la integridad de la estructura final, por lo tanto, es esencial diseñar una estructura central que contenga grupos funcionales ortogonales, que permitan la construcción de diferentes polímeros en diferentes coyunturas a lo largo de la síntesis. La elaboración sintética de estas macromoléculas multi-componentes ha llevado a los científicos a evaluar su auto-ensamblaje en disolución. Hadjichristidis y otros investigadores [18], han informado numerosos estudios en los cuales se muestra que las morfologías de las estructuras auto-ensambladas de los polímeros “*miktoarm*” pueden transformarse de lamelares hasta formar estructuras cilíndricas. En adición, han sido reportadas micelas esféricas que responden al pH, utilizando polímeros “*miktoarm*” tipo-A₂B [19]. El grupo de Lodge [20] ha demostrado que los polímeros “*miktoarm*” de tipo-ABC que contienen poli(etil-etileno), poli(óxido de etileno) y poli(óxido de terfluoro-propileno) forman micelas multi-compartimento en disoluciones acuosas.

Se encontró que el auto-ensamblaje de estos polímeros ABC depende de las longitudes de las cadenas y ha sido publicado que esto está relacionado con la inherente incompatibilidad de los brazos poliméricos. Los polímeros “*miktoarm*” que no contienen particiones distintas en sus brazos muestran que su comportamiento de autoensamblaje es mucho mejor. Los retos que se enfrentaron para desarrollar este tipo de macromoléculas han dejado una gran gama de nuevas metodologías de síntesis, tales como; “*arm-first*”, “*core-first*”, “*in-out*”, y “*coupling*”, cada una con sus propios méritos.

2.3.1.-SÍNTESIS TIPO “CORE FIRST”

La síntesis de un iniciador núcleo multifuncional es necesaria para llevar a cabo esta metodología. Dicho núcleo multifuncional debe tener sitios ortogonales en los cuales sea posible aplicar diferentes técnicas de polimerización, por ejemplo: La polimerización por apertura de anillo (ROP), polimerización radicalaria por transferencia de átomos (ATRP) [21], y la polimerización RAFT (fragmentación o transferencia de cadena) [22], por mencionar algunas. La idea principal de este proceso es poder enlazar una gran variedad de monómeros diferentes en los sitios

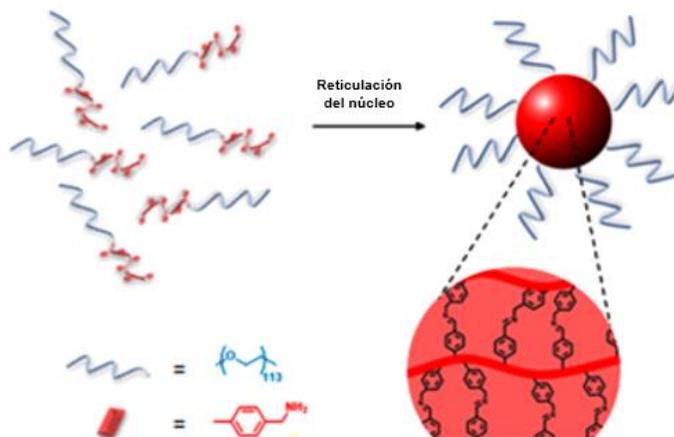
ortogonales del núcleo. Sin embargo, es importante seleccionar un núcleo adecuado, ya que se quiere que la molécula mantenga su estabilidad y no haya cambios en los brazos poliméricos al hacer otra reacción de polimerización en otro sitio ortogonal. Para que los polímeros estrella estén bien definidos, cada sitio ortogonal de inicio para polimerización debe de tener reactividad equivalente y un inicio de reacción al 100% (núcleo multifuncional) de eficiencia (**esquema 1**). Esto facilita el crecimiento controlado y divergente de los brazos (polímeros lineales).



ESQUEMA 1. SÍNTESIS DE POLÍMEROS ESTRELLA Y COPOLÍMEROS DE BLOQUE TIPO ESTRELLA A PARTIR DE UN NÚCLEO MULTIFUNCIONAL. Fuente: (Matyjaszewski, 2008)

2.3.2.-SÍNTESIS TIPO “ARM FIRST”

Los primeros en utilizar esta técnica para crear polímeros estrella fueron Gao y Matyjaszewski en el año 2007 [23]. Esta metodología de síntesis consiste en que los brazos que son macro iniciadores poliméricos, se unan o se entrecrucen por medio de un compuesto, dicho compuesto se llama “**cross linker**”, este ayuda a que varias cadenas o brazos poliméricos se fusionen y formen el centro de una estrella ‘**miktoarm**’ (como se puede ver en el **esquema 2**). Cabe destacar que una vez iniciada la estrella ‘**miktoarm**’ (si los brazos o polímeros son adecuados) se pueden hacer reacciones posteriores para formar copolímeros de bloque (**esquema 1**).

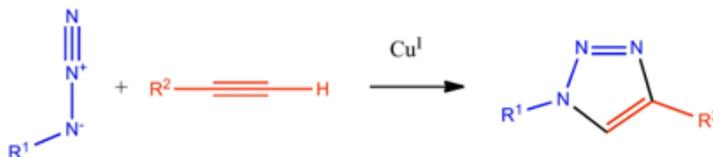


ESQUEMA 2. FORMACIÓN DE UN POLÍMERO ESTRELLA “MIKTOARM” A PARTIR DE BRAZOS MACROINICIADORES UNIDOS POR UNA MOLÉCULA ENTRECruzANTE. Fuente: (Um, 2017)

2.3.3.-REACCIONES TIPO “CLICK”

Los métodos de acoplamiento para la formación de polímeros de estrella “*miktoarm*” son de gran importancia, sobre todo en cuanto a la estabilidad de cada brazo y la integridad de la estructura general. Esta metodología implica que una vez que se tenga un núcleo y diferentes brazos de polímero “*miktoarm*”, se realicen síntesis altamente eficientes, específicamente dirigidas a los diferentes brazos ortogonales presentes en un “*miktoarm*”. Los brazos logran anclarse al núcleo multifuncional u a otros brazos poliméricos del polímero “*miktoarm*” por medio de diferentes técnicas de anclaje y polimerización, por ejemplo, la polimerización de rango controlado (CPR), la polimerización por apertura de anillo (ROP), la polimerización aniónica viviente, o también por reacciones de acoplamiento denominadas reacciones tipo “*click*”. La adición reciente de la química “*click*” a la síntesis de macromoléculas ha proveído de una herramienta altamente útil para diversificar las estrategias sintéticas de polímeros “*miktoarm*”. Se entiende una reacción tipo “*click*” como la ciclo-adición catalizada por cobre de un azida a un alquino, que puede ser llevada a cabo con mucha facilidad en una gran variedad de condiciones experimentales sin afectar a muchas de las funcionalidades que pudieran estarse presentando en la estructura total [24].

“*Click chemistry*”, es un término que fue introducido por K.B. Sharpless en el año 2001 [25], para describir reacciones que dan rendimientos muy altos. Son reacciones con gran alcance y que generan subproductos que se pueden eliminar sin tener que usar cromatografía; son estereoespecíficas, fáciles de desarrollar y se pueden llevar a cabo en disolventes no dañinos y fácilmente removibles. Este concepto se desarrolló de manera paralela al interés de la industria farmacéutica de materiales para generar muchos compuestos que son de interés en el campo de la investigación. Uno de los ejemplos más importantes de la química “*click*” es la ciclo adición azida-alquino catalizada por Cu(I), la cual produce 1,2,3- triazoles (esquema 3). Se ha demostrado que dicha reacción es una herramienta única, útil y muy versátil en varios campos de la química, ciencia de materiales, ingeniería y biología. Una reacción “*click*” tal como lo es la ciclo-adición de un azida a un alquino catalizada por Cu (I) puede ser llevada a cabo con gran facilidad en una gran variedad de condiciones sin interferir con una gran variedad de grupos funcionales que pueden estar presentes en la estructura general. Esta síntesis ha sido ampliamente utilizada en la síntesis de estructuras macromoleculares ramificadas incluyendo a los dendrímeros y polímeros estrella [24, 26,27,28].

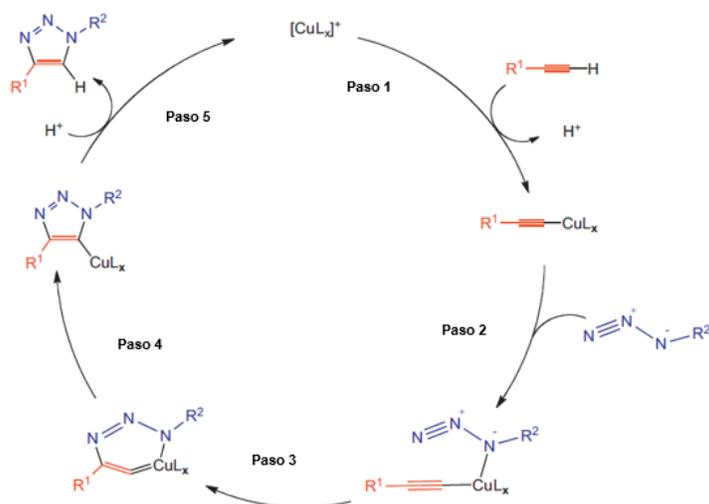


ESQUEMA 3. EJEMPLO DE UNA REACCIÓN TIPO “CLICK”.
FUENTE: (Liang, 2011)

2.3.4.-DESCRIPCIÓN DEL MECANISMO DE UNA REACCIÓN TIPO “CLICK”

El mecanismo para esta transformación se muestra en el **esquema 4**: una especie de Cu(I) reacciona con una molécula de alquino para formar un acetiluro de cobre; el cual después coordina una especie azido, a partir de la proximidad de los reactivos. Ocurre una ciclo-adición [3+2] para generar a las especies Cu(I)-triazol; la protonación del enlace C-Cu, genera al triazol y completa el ciclo catalítico [29].

Los polímeros que tienen funcionalidades azida, son muy utilizados en las reacciones tipo “**click**”, por ejemplo, el poli(etilenglicol) mono metil azida (PEG-N₃), que se sintetiza por un procedimiento general de producción de polímeros azido terminales. En dicho proceso, el alcohol terminal del mono metil éter polietilenglicol se convierte cuantitativamente en un grupo mesilo, que es un excelente grupo saliente y puede ser sustituido fácilmente con el ataque nucleofílico de una azida. La azida poliestireno (PS-N₃) se sintetiza de manera similar a partir de su forma mono oxidada. Para la síntesis de esta última, se utiliza el proceso de polimerización aniónica [30,31].

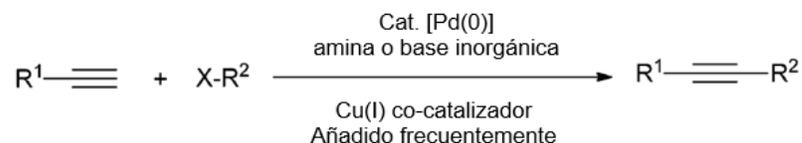


ESQUEMA 4. CICLO CATALÍTICO DE UNA REACCIÓN TIPO ‘CLICK’.
FUENTE: (Liang, 2011)

2.3.5.-REACCIÓN DE ACOPLAMIENTO DE SONOGASHIRA

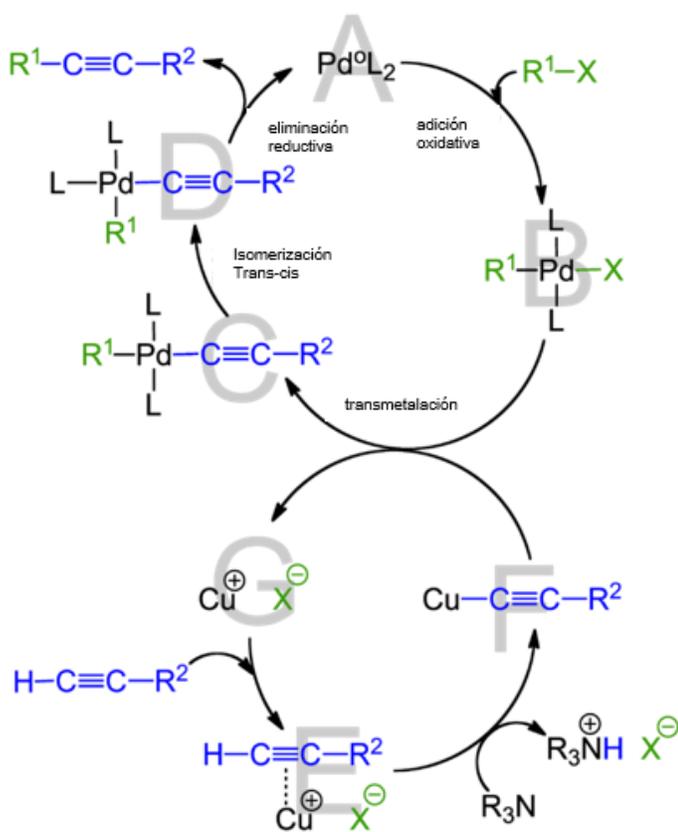
El proceso conocido como acoplamiento de Sonogashira consiste en la formación de enlaces C-C catalizados por paladio, el cual es capaz de acoplar carbonos con hibridación terminal *sp* a partir de un carbono de alquino con hibridación *sp*², proveniente de un arilo o halogenuro de vinilo. El nombre de la reacción viene de su descubrimiento en 1975 por Sonogashira, Tohda y Hagihara, quienes descubrieron que este proceso podía llevarse a cabo a temperatura ambiente utilizando una fuente de paladio como PdCl₂(PPh₃)₂ como catalizador, combinado con una cantidad co-catalítica de CuI utilizando como disolvente una amina (**esquema 5**) [40].

Este descubrimiento se dio muchos meses después de que Cassar, Dieck y Heck, revelaran que es posible hacer este acoplamiento únicamente con paladio, pero trabajando a altas temperaturas. La visión de Sonogashira fue utilizar la transmetalación de alquinos mediada por cobre combinada con metales más versátiles y poderosos como el paladio, haciendo una aportación al trabajo de Cassar y Heck, lo cual resultó en un proceso de formación de enlaces C-C más sólido [31].



R¹=arilo, hetero arilo, alquilo, SiR₃
R²= arilo, hetero arilo, vinilo
X= I, Br, Cl, OTf

ESQUEMA 5. REACCIÓN SONOGASHIRA.
Fuente: (Najera, 2011)



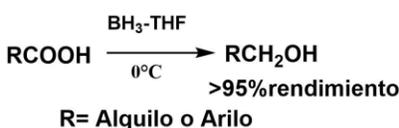
ESQUEMA 6. MECANISMO DE ACOPLAMIENTO DE SONOGASHIRA.
Fuente: (Najera, 2011)

2.3.6.-DESCRIPCIÓN DEL MECANISMO DE REACCIÓN DE SONOGASHIRA

El mecanismo de acoplamiento de Sonogashira (**esquema 6**) comienza con una adición oxidativa del alcohol R^1-X al Pd^0L_2 , esto provoca que el enlace entre el halógeno y el carbono de la posición meta de R^1 se rompa, lo cual genera nuevos enlaces entre dicho carbono y halógeno con el paladio (molécula **B**). Simultáneamente, se genera un enlace entre el Cu^+ presente en la disolución y un alquino (molécula **E**), esta reacción implica la oxidación del carbono y la liberación de un átomo de hidrógeno estabilizado por la formación de la sal R_2NH^+X , es por esto que la dietilamina es parte del ciclo catalítico. Posteriormente, se lleva a cabo una transmetalación entre el cobre y el paladio (molécula **C**), lo cual propicia que el alquino anteriormente unido al cobre se una al paladio y, X anteriormente enlazado al paladio se libere, y forme parte de la sal de amina presente en el sistema. Por medio de una isomerización *trans-cis*, R^1 que estaba unido al paladio en posición *trans* al alquino, cambia a una posición *cis* con respecto a éste (molécula **D**). Por último, por medio de una eliminación reductiva, el alquino queda unido covalentemente R^1 en posición *meta*, dando así la molécula final [32].

2.3.7.-REDUCCIÓN DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS CON BORANO

La reducción de ácidos carboxílicos es útil al momento de desarrollar un “**core**” para la posterior síntesis de algunos polímeros estrella [5]. Se ha observado que los ácidos carboxílicos, por ejemplo, el ácido hexanóico y el ácido benzoico, son reducidos rápida y cuantitativamente a sus correspondientes alcoholes (**esquema 7**), utilizando borano bajo condiciones de reacción leves. La reducción de dichos ácidos utilizando borano, es selectiva y da lugar a un alcohol primario [33].

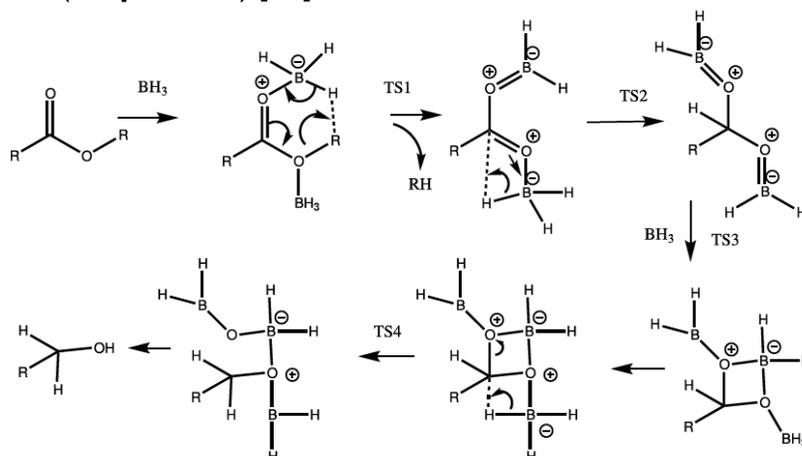


ESQUEMA 7. REACCIÓN DE REDUCCIÓN DE ÁCIDO CARBOXÍLICO UTILIZANDO $BH_3\text{-THF}$

2.3.8.-DESCRIPCIÓN DEL MECANISMO DE REACCIÓN DE REDUCCIÓN DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS

El mecanismo de reducción de ácido carboxílico comienza cuando se agrega el diborano a la disolución. Este se enlaza a los dos átomos de oxígeno presentes en el ácido y propicia la fácil liberación del átomo de hidrógeno que forma el alcohol, al brindar otro átomo de hidrógeno para formar, hidrógeno molecular y el primer estado de transición. El primer estado de transición (TS_1) se caracteriza por que propicia que se genere un doble enlace entre el átomo de oxígeno, que antes formaba un carbonilo, y el átomo de boro. Esto provoca que dicho carbono forme un nuevo enlace con un átomo de hidrógeno de la molécula de diborano y se forme otro doble enlace entre el átomo de oxígeno y el átomo de boro, dando lugar al segundo estado

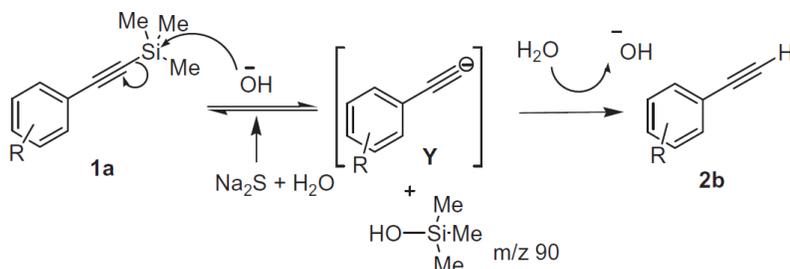
de transición (TS₂). Una tercera molécula de diborano forma un enlace con un átomo de oxígeno de la molécula en TS₂, esto genera que los dobles enlaces entre los átomos de oxígeno y los átomos de boro de TS₂, se rompan y se forme un nuevo enlace doble entre el átomo de oxígeno y el átomo de boro de la molécula de diborano, dando lugar a un tercer estado de transición TS₃. Posteriormente el enlace entre el átomo de carbono ácido y un átomo de oxígeno se rompe y propicia que dicho átomo de carbono forme un nuevo enlace con un átomo de hidrógeno de la molécula de diborano, dando lugar al cuarto estado de transición, TS₄. Por último, los enlaces entre el átomo de oxígeno y los átomos de boro se rompen y dicho átomo de oxígeno forma un nuevo enlace con un átomo de hidrógeno para generar el producto final (**Esquema 8**) [34].



ESQUEMA 8. MECANISMO DE REACCIÓN DE LA REDUCCIÓN DE ÁCIDO CARBOXÍLICO

2.3.9.-DESPROTECCIÓN DE UN GRUPO SILILO

Existe una gran cantidad de reactivos que son utilizados para la desprotección de varios grupos sililo, en su mayoría compuestos fluorados (TBAF, KF/18-C-6, KF/Al₂O₃, KF/tetra etilen glicol), algunos ácidos (HF y ácido canforsulfónico) y bases fuertes (NaOH /nBuNH₄SO₄), K₂CO₃/etanol, K₂CO₃/kryptofix/CH₃CN). La desprotección de grupos sililo (**esquema 9**), generalmente es realizada para generar un grupo etinil, dicho grupo es comúnmente utilizado como precursor para llevar a cabo reacciones tipo click debido a su alta reactividad [35].



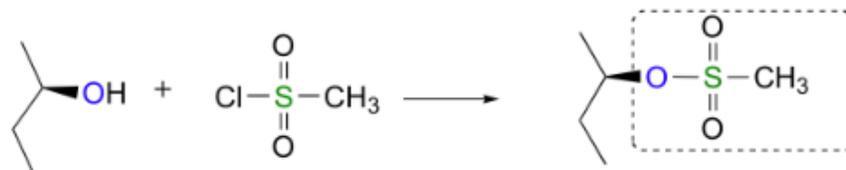
ESQUEMA 9. POSIBLE MECANISMO DE REACCIÓN PARA LA DESPROTECCIÓN DE UN GRUPO SILILO Fuente: (Hatjal, 2015)

2.3.10.-DESCRIPCIÓN DEL MECANISMO DE DESPROTECCIÓN DE UN GRUPO SILILO

El mecanismo de reacción de la eliminación de un grupo sililo comienza cuando la un hidróxido actúa como un nucleófilo que reacciona con el átomo de silicio del sililo (1a), esto propicia la formación de una molécula de la forma R-SiOH y un carbanión (Y), que inmediatamente reacciona con un átomo de hidrógeno, formándose así el producto final de la reacción (2b) (**esquema 9**) [35].

2.3.11.-SÍNTESIS DE POLÍMEROS AZIDO TERMINALES

La reacción del cloruro de metansulfonilo con un alcohol en presencia de una amina, es el método usual para la preparación de metano sulfonatos de alquilo (**esquema 10**) [36]. La presencia del grupo mesilato unido a un polímero, ha sido importante ya que este es un buen grupo saliente [37], si se desea realizar una sustitución nucleofílica. Con la finalidad de realizar reacciones de tipo 'click' para la formación de polímeros de estrella 'miktoarm', se ha utilizado la sustitución nucleofílica (S_N2) del grupo mesilato unido a un polímero (PEG por ejemplo), por un nucleófilo (por ejemplo una azida terminal **esquema 11**), ya que la azida terminal puede utilizarse para formar grupos triazol unido al polímero [30].



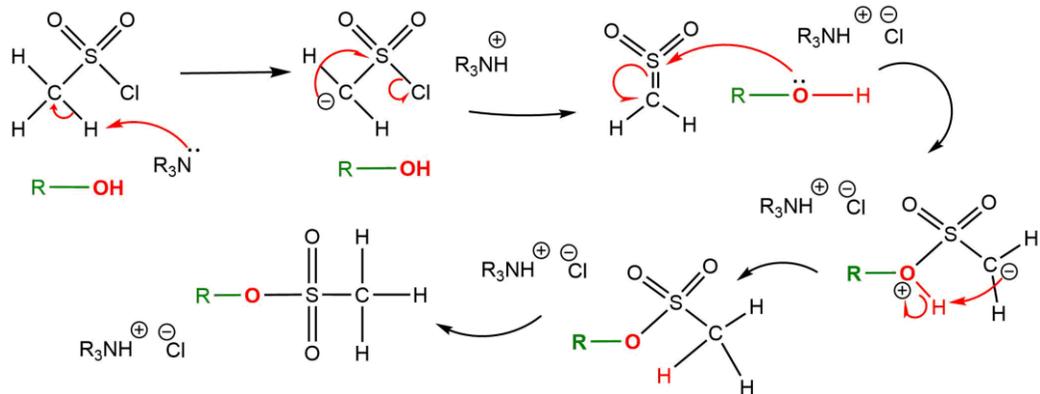
ESQUEMA 10. REACCIÓN DE UN ALCOHOL CON CLORURO DE METANSULFONILO
Fuente: (Chemistry libretext, 2019)



ESQUEMA 11. MECANISMO DE SUSTITUCIÓN DE UN GRUPO MESILATO.
Fuente: (Chemistry libretext, 2019)

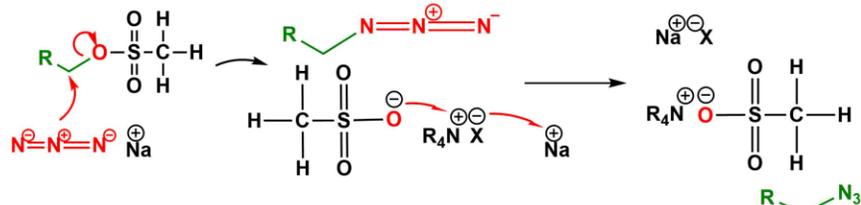
2.3.12.-DESCRIPCIÓN DEL MECANISMO DE REACCIÓN DE POLÍMEROS AZIDO TERMINALES

La reacción comienza cuando se agrega una amina (R_3NH^+), esta actúa como nucleófilo sobre un átomo de hidrógeno del cloruro de mesilo, provocando que se forme un doble enlace entre el carbono y el azufre, el átomo de cloro sale de la molécula en su forma iónica y se estabiliza como una sal. La reacción procede cuando el oxígeno terminal del R-OH y el átomo de azufre se enlazan, el doble enlace entre el carbono y el azufre se rompe y se forma un carbonilo, así mismo se genera una carga positiva en el último átomo de oxígeno de R-OH. El carbonilo se enlaza al hidrógeno terminal de R-OH de manera nucleofílica, esto estabiliza las cargas y se obtiene la molécula R-OSO₂CH₃ (**esquema 12**) [38].



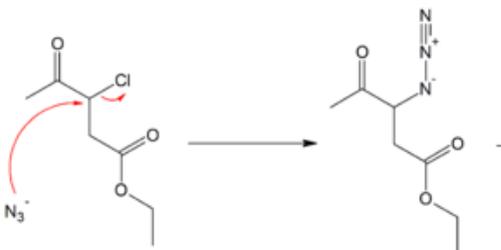
ESQUEMA 12. MECANISMO DE REACCIÓN DE LA REACCIÓN ENTRE CLORURO DE METANSULFONILO Y UN ALCOHOL.

Para la síntesis de una molécula R-N₃ el mecanismo de la reacción (**esquema 13**), procede cuando la azida (por ejemplo azida de sodio) reacciona directamente con el átomo de carbono terminal de la molécula R-CH₃-OSO₂CH₃ para formar R-CH₃-N₃. Esto genera la ruptura del enlace entre el carbono terminal y el átomo de oxígeno, formándose el anión (-OSO₂CH₃), el cual se estabiliza con R₄N⁺ formando una sal; el sodio se estabiliza con el halógeno X presente en disolución [39].



ESQUEMA 13. MECANISMO DE REACCIÓN PARA LA SÍNTESIS DE UNA AZIDA TERMINAL.

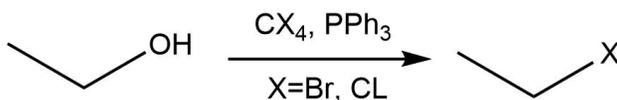
Existen otro tipo de reacciones de sustitución nucleofílica (S_N2) en las cuales el nucleófilo (por ejemplo, una amina o una azida, **esquema 14**) ataca directamente a un carbono polarizado de manera positiva debido a que esta enlazado a un halógeno, esto facilita el nuevo enlace entre el nucleófilo entrante y el carbono positivo, así como la ruptura del enlace entre dicho carbono y el halógeno [40].



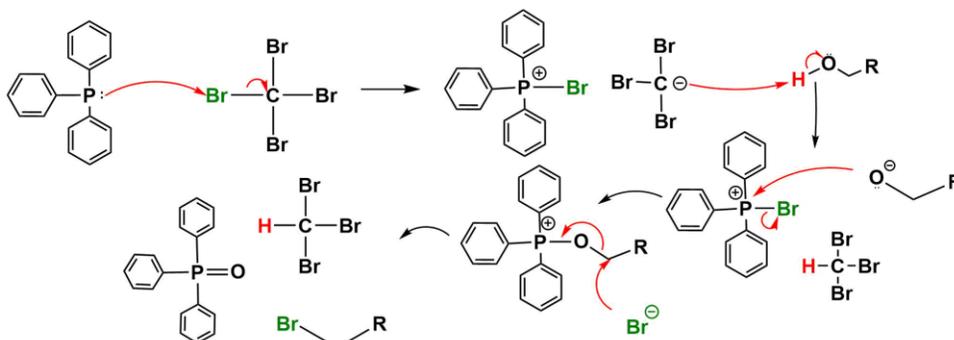
ESQUEMA 14. SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA (S_N2) DE UN ÁTOMO DE CLORO POR UNA AZIDA

2.3.13.-REACCIÓN DE APPEL

La reacción de Appel es un método de halogenación en condiciones de reacción suaves, que puede llevarse a cabo con alcoholes primarios, secundarios y terciarios, generalmente se procede utilizando trifenil fosfina y tetra halogenuros de alquilo (CCL_4 , CBr_4). Esta reacción es utilizada para convertir un alcohol (R-OH) a su correspondiente halogenuro de alquilo (R-X)(**esquema 15**), los rendimientos de reacción son generalmente altos [41].



ESQUEMA 15. REACCIÓN DE APPEL



Esquema 16. MECANISMO DE LA REACCIÓN DE APPEL.

2.3.14.-DESCRIPCIÓN DEL MECANISMO DE LA REACCIÓN DE APPEL

La reacción de appel comienza cuando se agrega una fosfina (por ejemplo, trifenilfosfina) a la reacción; el átomo de fósforo de la trifenilfosfina se enlaza a un átomo halógeno (por ejemplo, un bromo del CBr_4), el enlace entre el átomo de bromo y el átomo de carbono se rompe y se forma un carbanión. Este forma un enlace con el átomo de hidrógeno de un alcohol (R-OH) para formar CH-Br_3 . El oxígeno queda con una carga negativa y se une nucleofílicamente al átomo de fósforo facilitando así la ruptura de enlace entre el fósforo y el bromo. El bromo en su forma aniónica ataca nucleofílicamente al carbono unido al oxígeno y esto favorece que se rompa el enlace entre el carbono y el oxígeno. El átomo de oxígeno forma un doble enlace con el fósforo y de esta manera concluye la reacción (**esquema 16**) [43,42].

2.3.15.-POLIMERIZACIÓN POR APERTURA DE ANILLO COMO MÉTODO PARA LA PREPARACIÓN DE POLÍMEROS MIKTOARM

En las últimas décadas la polimerización por apertura de anillo (ROP) de esteres cíclicos (carbonato y fosfato), ha recibido una atención significativa en cuanto al desarrollo de materiales matrices para la liberación de fármacos y aplicaciones en ingeniería de tejidos, todo esto gracias a que los productos de ROP no son tóxicos,

son biocompatibles y tienen alta biodegradabilidad [43]. Otro de sus usos más potenciales es su gran fuerza mecánica y su bajo punto de fusión, es por eso que los polímeros ROP (poliésteres en particular) son compuestos ideales para la elaboración de materiales con memoria de forma [44].

En adición a las propiedades de los materiales ROP, su hidrofobicidad y cristalinidad le da a estos materiales la habilidad de auto organizarse en disolución y en estado sólido, creando así ensamblajes macromoleculares de mayor orden [45]. Por lo tanto, ROP puede ser considerado como un proceso "verde" capaz de convertir materia prima renovable en materiales útiles degradables (por ejemplo, bioplásticos), que pueden reemplazar a los polímeros derivados de fuentes de combustible fósiles en el futuro, reduciendo así los materiales de producción relacionada a huella de carbono e impactos ambientales.

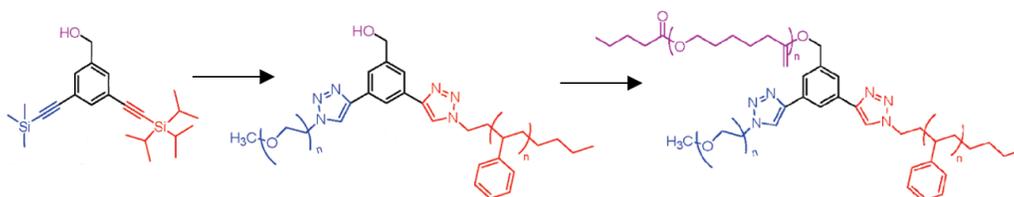
Debido al excelente control, robustez, versatilidad relativa y la simplicidad en la configuración de reacción ROP, esta se ha convertido en uno de los métodos sintéticos más ampliamente utilizados para poliésteres funcionales con excelente arquitectura [46]. A base de algunos poliésteres como el ácido poliláctico, la poli ϵ -caprolactona o el ácido poliglicólico, entre otros [47], se han preparado polímeros estrella (copolímeros de bloque y homopolímeros) a través del proceso ROP, utilizando "**arm first**" y "**core first**" mientras que las estrellas "**miktoarm**" han sido ampliamente sintetizadas utilizando ROP y química "**click**" [46].

Otra metodología sintética empleada en la formación de estas macromoléculas es la polimerización de apertura de anillo de lactonas, que es una síntesis que generalmente se lleva a cabo en fase sólida, aunque también se puede en disolución utilizando THF, dioxano, tolueno, etcétera. La temperatura de polimerización de la mezcla de reacción generalmente está en el intervalo de 100-150°C, mientras que en disolución se usan temperaturas menores para minimizar reacciones alternas. Los poliésteres de importancia biomédica son derivados del glicólido, lactólido, β -butirolactona, ϵ -caprolactona y copoliésteres al azar como el ácido poly(lacti-glicólico) [48].

La poli(caprolactona) (PCL) es un poliéster alifático con características adecuadas para la creación de una función celular óptima, es utilizado en la ingeniería de tejidos debido a la buena calidad que ofrece en cuanto a biocompatibilidad y procesabilidad para crear plantillas o andamios 3D, apoyar la unión celular y la posterior formación de tejidos, tanto in vitro como in vivo. El uso de un material degradable a largo plazo, como PCL, puede promover la estimulación gradual de los mecanismos de curación, es decir, la remodelación en el caso del hueso, minimizando así la atrofia de protección contra el estrés. Paralelamente, los polímeros biodegradables como la policaprolactona, actualmente son utilizados para diseñar sistemas de administración de medicamentos. Se pueden adaptar para controlar la tasa de liberación del fármaco, disminuir la frecuencia de administración y se dosifican adecuadamente los principios activos en el sitio de interés, mejorando

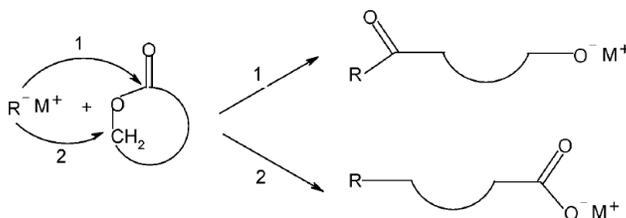
la eficacia terapéutica y minimizando cualquier efecto secundario durante los tratamientos farmacológicos.

En el **esquema 17** se muestra un ejemplo de la implementación de ROP en la síntesis de los polímeros ABC- '*miktoarm*'. Se parte de un '*core*' o centro multifuncional, el cual contiene un alcohol bencílico que puede ser utilizado para llevar a cabo la ROP de una ϵ -caprolactona. El centro también contiene dos grupos alquino protegidos. En condiciones básicas el trimetilsililo puede desprotegerse para formar un acetileno, asegurando así que los dos acetilenos sean ortogonales el uno al otro. Por lo tanto, la estructura central se sintetiza y queda como un compuesto trinacional que puede ser utilizado para llevar a cabo dos reacciones '*click*' consecutivas, seguidas de una ROP para construir el polímero '*Miktoarm*' [49].

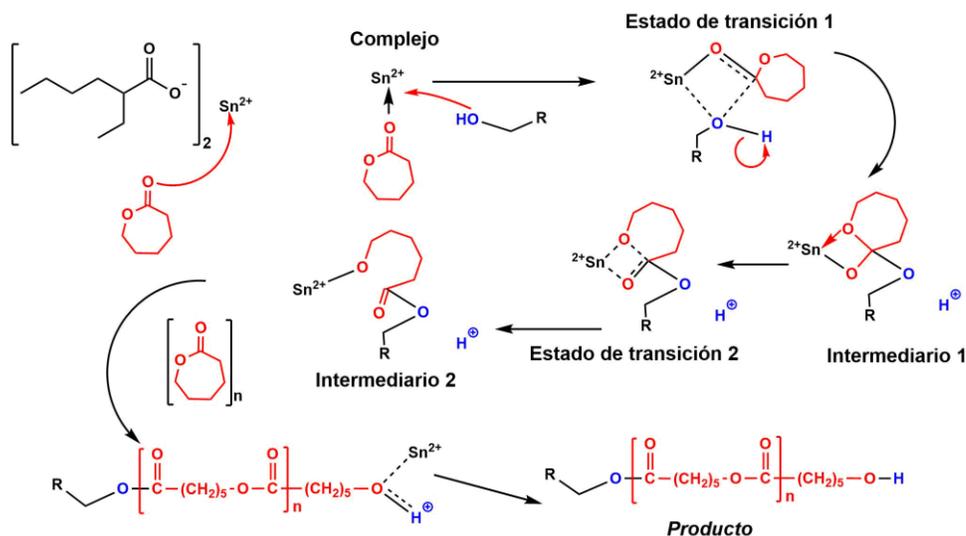


ESQUEMA 17. SÍNTESIS DE UN POLÍMERO '*MIKTOARM*' UTILIZANDO MÉTODOS COMO ROP Y REACCIONES '*CLICK*'. Fuente: (Khanna, 2010)

Los metales alcalinos, los óxidos de metales alcalinos y los ésteres corona, entre otros, son iniciadores muy efectivos para una polimerización aniónica, depende de las condiciones de reacción, el tipo de iniciadores y de los monómeros. La polimerización puede proceder por mecanismos "vivos" o no "vivos". La reacción es iniciada por un ataque nucleofílico de un iniciador con carga negativa hacia el carbón del grupo carbonilo o hacia el alquil-oxígeno, resultando en la formación de un poliéster lineal. La polimerización de las β -lactonas procede a través del alquil -oxígeno y grupos con finalización en alcóxido como se muestra en el **esquema 18**. La polimerización de las β -lactonas inicia con escisión del oxígeno de alquilo a partir de bases débiles, las especies propagadoras son carboxilatos débiles [43]. En lactonas largas como la ϵ -caprolactona la reacción procede únicamente por la escisión del acil-oxígeno dando lugar a la formación de un ion alcóxido como especie propagadora [50].



ESQUEMA 18. INICIACIÓN DE LA POLIMERIZACIÓN POR APERTURA DE ANILLO DE LACTONAS CON INICIADORES ANIÓNICOS. Fuente: (K. Varma, 2003)



ESQUEMA 19. MECANISMO DE REACCIÓN DE UNA POLIMERIZACIÓN POR APERTURA DE ANILLO DE LA MOLÉCULA DE ϵ -CAPROLACTONA

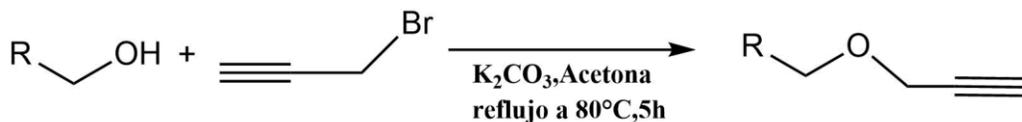
2.3.16.-DESCRIPCIÓN DEL MECANISMO DE REACCIÓN DE POLIMERIZACIÓN POR APERTURA DE ANILLO

La reacción comienza cuando el oxígeno de carbonilo de la ϵ -caprolactona forma un complejo débil con el catión estaño (II) por medio de una interacción de coordinación. A continuación, se forma el primer estado de transición debido a un ataque nucleofílico por el grupo carbonilo de la ϵ -caprolactona al átomo de Sn. Aunado a esto, el oxígeno de alcohol ($R-CH_3-OH$) también se enlaza al estaño y al carbono del carbonilo de la ϵ -caprolactona para formar un anillo de transición de cuatro miembros; esto genera que el hidrógeno del alcohol se desenlace al oxígeno. El paso siguiente es la formación del primer intermediario estable, a continuación, se forma el segundo estado de transición, el cual se logra formando un doble enlace entre el átomo de oxígeno adyacente al grupo carbonilo y el átomo de Sn esto genera que la alta restricción del anillo de cuatro miembros se libere para la formación del producto. La formación del producto es consecuencia de la apertura de anillo correspondiente al estado de transición 2. El segundo monómero de caprolactona puede ser adherido al producto y la propagación de apertura de anillo continua sucesivamente. Por último, el oxígeno terminal reacciona con el hidrógeno de alcohol liberado durante la formación del primer estado de transición, este paso concluye la reacción (**esquema 19**) [51].

2.3.17.-REACCIÓN DE PROPARGILACIÓN

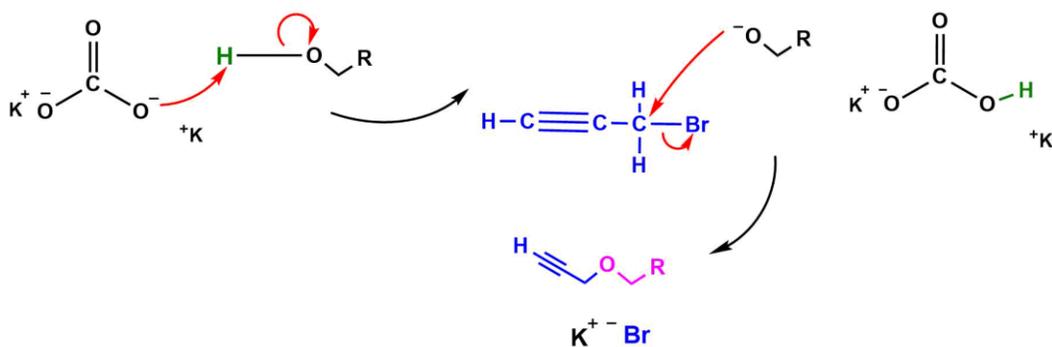
El bromuro de propargilo es un compuesto que ha mostrado excelentes resultados al momento de usarse para preparar alquinos terminales [52]. Algunos alquinos terminales son sintetizados utilizando bromuro de propargilo y alcoholes primarios, en presencia de K_2CO_3 y acetona como disolvente (ya que la acetona es un

disolvente polar aprótico que aporta una buena solvatación y favorece las reacciones S_N2), (**esquema 20**) [53].



ESQUEMA 20. REACCIÓN DE PROPARGILACIÓN

Los métodos sintéticos de la química orgánica han revelado que los grupos alquino son altamente reactivos, esto ha elevado la importancia de este tipo de compuestos [53]. Los alquinos han despertado el interés de la comunidad científica debido a sus altos rendimientos y bajos costos, cuando son utilizados como precursores para sintetizar otros compuestos poliméricos y tienen una gran importancia en las reacciones “*click*”. Los alquinos terminales facilitan la síntesis de polímeros lineales y de injerto, debido a que dichas reacciones pueden llevarse a cabo en condiciones de reacción leves (por ejemplo, temperaturas bajas)[54].



ESQUEMA 21. MECANISMO DE LA REACCIÓN DE PROPARGILACIÓN

2.3.18.-DESCRIPCIÓN DEL MECANISMO DE UNA REACCIÓN DE PROPARGILACIÓN

La reacción comienza cuando un oxígeno del anión carbonato (nucleófilo) enlaza un protón de alcohol de (RCH_3OH). Esto provoca que se genere un alcóxido, el cual se enlaza al carbono alfa del bromuro de propargilo, ya que el bromuro es un buen átomo saliente (debido a su tamaño). De esta manera concluye la reacción al formarse el monoalquino ($\text{RCH}_3\text{OCH}_2\text{CCH}$) de la sal KBr (**esquema 21**) [52].

2.4.-NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS

En nanotecnología una nanopartícula es una partícula con medidas en tres dimensiones menores a 100 nm, la cual debe, además, exhibir propiedades distintas a su análogo macro relacionadas al tamaño. Debido a las propiedades y dimensiones que presentan están en una frontera muy cercana a las propiedades de los átomos y moléculas. Así las nanopartículas tienen propiedades particulares que las separan de las categorías mencionadas anteriormente, por ejemplo, el

confinamiento cuántico, propiedades mecánicas avanzadas, mayor área superficial relativa y el cambio en las propiedades termodinámicas [55].

2.4.1.-AUMENTO EN LAS ÁREAS DE SUPERFICIE

Las nanopartículas tienen una relación de área superficie/volumen (masa) muy elevada. La relación área superficial/volumen de una esfera de diámetro d , es $6/d$; a medida que disminuye su diámetro, aumentará su área superficial relativa; en las nano partículas con un diámetro $d < 100\text{nm}$ su área superficial relativa será muy elevada, pudiendo llegar a superar el valor de $400\text{ m}^2/\text{g}$ (figura 5).

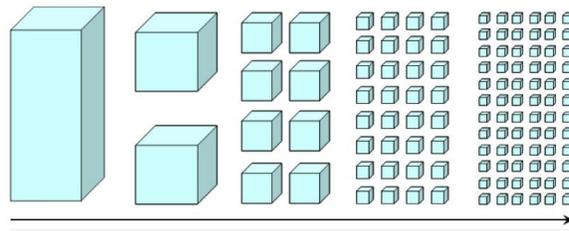


FIGURA 5. INCREMENTO DE SUPERFICIE RELATIVA.
Fuente (cornejo, 2015)

Cuando hablamos de un material sólido, es necesario recordar que dicho material está compuesto de átomos, así que debemos imaginar que algunos átomos están “atrapados” dentro de toda la estructura del material, mientras que otros átomos están relativamente libres, ya que se encuentran en la superficie del material (figura 6). En los materiales macrocristalinos, los átomos no se comportan de manera muy diferente a los átomos que están en el interior, debido a que representan una baja proporción del total de átomos presentes. Sin embargo, cuando el tamaño del material va disminuyendo los átomos superficiales aumentan en relación con los átomos contenidos en el interior del material; y cuando la cantidad de átomos en la superficie es más y más grande un comportamiento de partícula comienza a tener mayor fuerza en el material, este tipo de comportamiento favorece sus propiedades como catalizador [56].

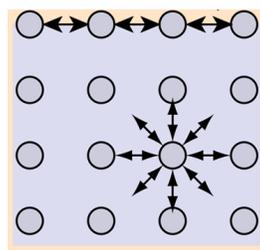


FIGURA 6. DIFERENCIA ENTRE ÁTOMOS SUPERFICIALES Y ÁTOMOS EN EL INTERIOR DEL SISTEMA.
Fuente: (Olmo, 2015)

Los átomos que se encuentran en “la esquina” de un cubo o superficie son los átomos menos saturados, son los átomos más libres para poder reaccionar con otros átomos, por lo tanto, las nanopartículas con más esquinas, serán más reactivas. Si el tamaño de la partícula aumenta, la cantidad de átomos en la masa es mayor, y la cantidad de átomos en la superficie disminuye (**gráfico 1**).

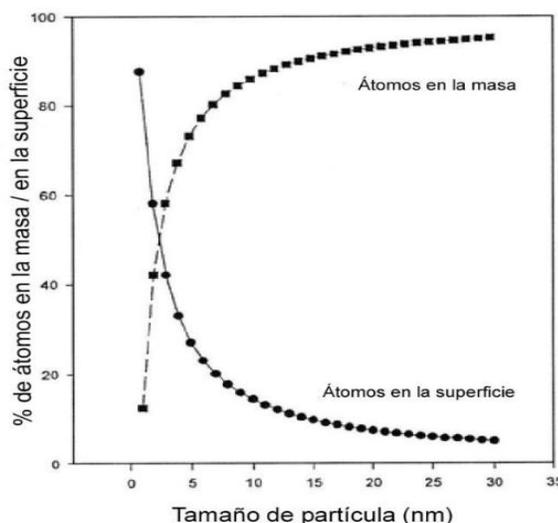


GRÁFICO 1. VARIACIÓN DEL % DE ÁTOMOS INTERIORES/ÁTOMOS EN SUPERFICIE CON EL TAMAÑO DE LA NANO PARTÍCULA Fuente: (cornejo, 2015)

No obstante, la gran reactividad de las nanopartículas tiene la peculiar desventaja de que los átomos busquen rápidamente estabilizarse. Es decir, comenzarán a reaccionar con los átomos de las otras nanopartículas o con los átomos del medio en el que se encuentren y esto provocará la aglomeración de las nanopartículas, lo cual reduce la reactividad y también el área de superficie. Por esto, se han buscado múltiples métodos de estabilización (**figura 7**), los cuales han logrado evitar aglomeración de nanopartículas para optimizar su reactividad [57].

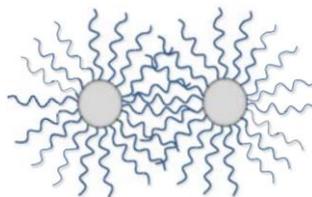


FIGURA 7. ESTABILIZACIÓN ESTÉRICA ENTRE NANOPARTÍCULAS METÁLICAS UTILIZANDO COLOIDES. Fuente: (Villaraga, 2013)

2.4.2.-PROPIEDADES TERMODINÁMICAS MODIFICADAS DE LAS NANOPARTÍCULAS

La cantidad de átomos contenidos en las nanopartículas es mucho menor que la cantidad de átomos en materiales macrocristalinos, es por eso que los cambios o transiciones de fase en las nanopartículas son menos definidos. La regla de fases de Gibbs no tiene mucho sentido cuando hablamos de nanopartículas ya que a

cierta temperatura algunas nanopartículas del mismo material y en el mismo sistema pueden ser sólidos y otros fluidos, esto implica que las propiedades termodinámicas entre cada una de las nanopartículas y los materiales macrocristalinos de un mismo material van a tener variaciones significativas, por ejemplo, la disminución en su temperatura de fusión. Esto debido a que los átomos superficiales están más expuestos y al tratarse de nanopartículas donde hay muchos más átomos superficiales, estos átomos están más expuestos y por ende sufren cambios con mayor facilidad. Y, por lo tanto, al disminuir el tamaño de las nanopartículas, aumenta el área de superficie y se reduce la cantidad de energía necesaria para fundir dicho material [56].

2.4.3.-PROPIEDADES MECÁNICAS AVANZADAS DE LAS NANOPARTÍCULAS

Los materiales tienen diferentes propiedades mecánicas como la elasticidad, plasticidad, maleabilidad, ductilidad, dureza, tenacidad y la fragilidad, estas propiedades están relacionadas con las fuerzas exteriores que se ejercen sobre ellos y se sabe que dependen de la estructura de la red cristalina, de la relación entre su volumen y su superficie, el tamaño de grano, etc. Los materiales que tienen granos más pequeños, tienden a tener más fronteras de grano (**figura 8**), mientras más fronteras de grano tenga un material nanoestructurado será más difícil que todo el material se fracture, ya que dichas fronteras le otorgan cierta capacidad para sufrir deformaciones de tensión reversibles [58].

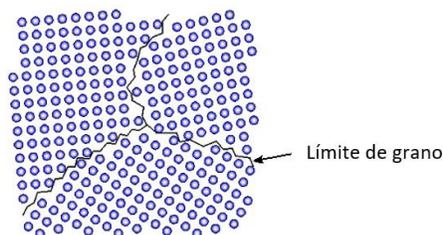


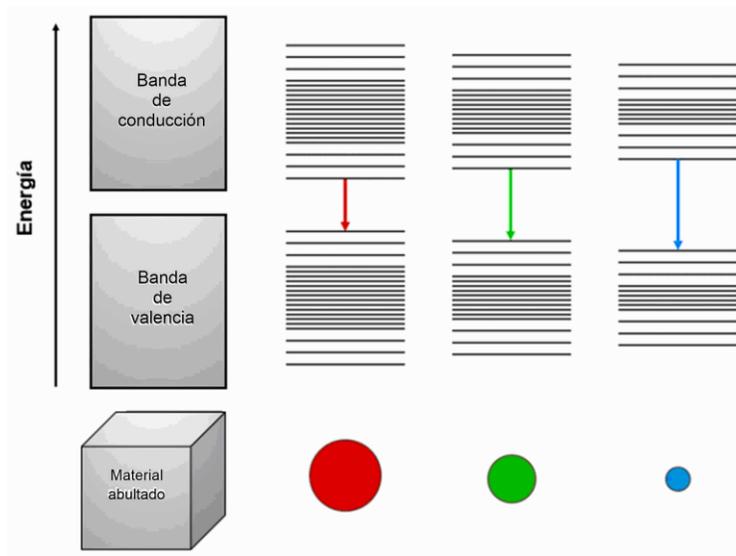
FIGURA 8. REPRESENTACIÓN DE LA FRONTERA DE GRANO.

Fuente: (Gendler, 2017)

2.4.4.-CONFINAMIENTO CUÁNTICO

Los diferentes niveles de energía de un átomo están bien definidos, estos son relacionados con las capas energéticas a las cuales puede acceder un electrón de determinado átomo. Cuando el tamaño de un material va disminuyendo a una escala nanométrica, sus electrones dejan de comportarse de acuerdo a los niveles energéticos que tienen permitidos en el material macrocristalino y a la longitud de onda normal de un electrón (longitud de De Broglie) [56]. Los electrones contenidos en una nanopartícula se encuentran a longitudes de onda mucho más pequeñas y por ende a una energía mucho más alta de acuerdo a su energía normal dentro de un material macrocristalino, esto se debe a que los electrones deben moverse en un espacio mucho más pequeño, de ahí el nombre confinamiento cuántico. Así,

estos empiezan a estar confinados por niveles de energía que no pueden ocupar conocidos como brechas prohibidas. El efecto del tamaño del material y su relación con la actividad de sus electrones, se ve marcado principalmente en las bandas de valencia y de conducción. Cabe mencionar que cuanto más pequeña es la nanopartícula, el comportamiento de los electrones será más cercano al nivel energético atómico [59].



ESQUEMA 22. LA INFLUENCIA DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA EN EL INTERVALO DE BANDA Y LA LONGITUD DE ONDA DE EMISIÓN DE FOTOLUMINISCENCIA DE LOS PUNTOS CUÁNTICOS DEBIDO AL CONFINAMIENTO CUÁNTICO. Fuente: (Instruments, 2020)

Al existir cambios en la distancia entre las bandas de conducción y las bandas de valencia, las nanopartículas pueden experimentar modificaciones con respecto a su conductividad. Estas pueden convertirse en materiales conductores, no conductores e inclusive semiconductores. Los metales macrocristalinos son materiales conductores porque sus bandas de conducción y de valencia están traslapadas, esto permite que los electrones “fluyan” con mayor facilidad a lo largo del material (**esquema 22**). Sin embargo, al disminuir el tamaño del material a escalas nanométricas, la distancia entre las bandas de valencia y conducción aumenta y esto produce que los materiales puedan inclusive perder su conductividad, aun tratándose de nanopartículas de oro y otros materiales [60].

2.4.5.-FERRITAS

Las ferritas son los materiales ferrimagnéticos por excelencia, están compuestas por óxidos de hierro y son compuestos iónicos. Se clasifican en granates, ferritas hexagonales y espinelas. Los granates presentan sitios tetraédricos, octaédricos y dodecahédricos y son magnéticamente duros ya que tienen alta anisotropía magnetocristalina. Se comportan como imanes permanentes y necesitan campos

elevados para alcanzar la saturación. Las Ferritas hexagonales son óxidos de hierro con una fórmula general de $MFe_{12}O_{19}$ ($M=Ba, Co$) y suelen ser utilizadas como imanes permanentes ya que tienen una anisotropía uniaxial cristalina muy fuerte, es decir, la energía necesaria para magnetizar estas ferritas va a variar con respecto a las diferencias estructurales de la red cristalina con respecto a el eje principal (**figura 9**) [61].

2.4.6.-ESPINELAS

Estos materiales se conocen como ferritas blandas porque se pueden magnetizar y desmagnetizar fácilmente. La mayoría de estas ferritas tienen una dirección de fácil magnetización en el plano cristalino $\{1\ 1\ 1\}$ y presentan baja anisotropía magnetocristalina.

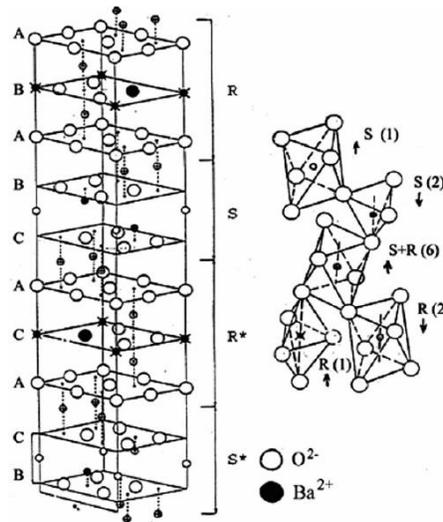


FIGURA 9. FERRITA HEXAGONAL DE BARIO ($BaFe_{12}O_{19}$).
Fuente: (Kruželák, 2015)

Tienen una estructura cristalina cúbica donde el ion oxígeno forma una red centrada en caras y los cationes se encuentran en una posición intersticial. Los sitios intersticiales de las espinelas son el tetraédrico (A), el cual tiene 4 iones oxígenos a su alrededor, por otro lado, se encuentra el sitio octaédrico (B), que tiene 6 iones oxígeno a su alrededor (**figura 10**). Las espinelas normales de forma $(A^{2+})[B_2^{3+}]O_4$ se caracterizan por que los cationes A se encuentran en el sitio tetraédrico y los cationes B se localizan en los sitios octaédricos. Un ejemplo de este tipo de moléculas es $ZnFe_2O_4$. Las espinelas inversas de la forma $(B^{3+})[A^{2+}B^{3+}]O_4$, tienen a los cationes A ubicados en el sitio tetraédrico y los cationes B están divididos entre el sitio octaédrico y tetraédrico, por ejemplo, la fracción Fe_3O_4 [61].

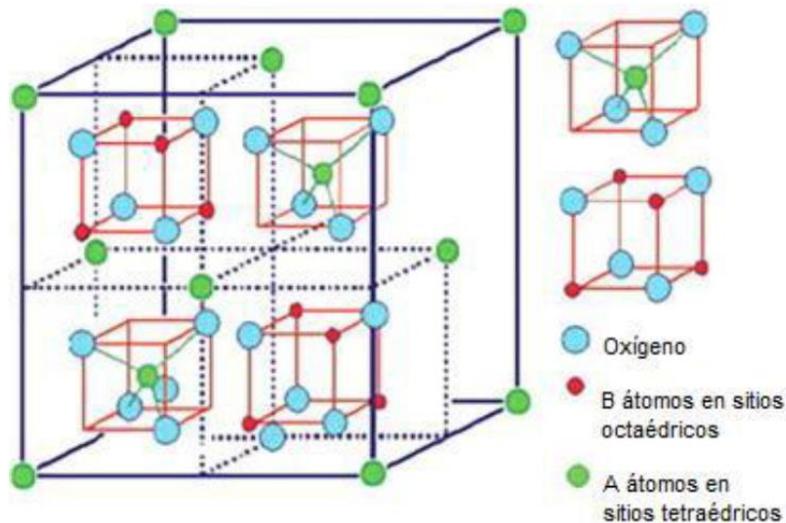


FIGURA 10. ESTRUCTURA DE UNA ESPINELA CON SUS RESPECTIVOS CATIONES TETRAÉDRICOS Y OCTAÉDRICOS. Fuente: (Avila, 2020)

2.4.7.-MÉTODOS DE SÍNTESIS PARA NANOPARTÍCULAS.

Nos enfocaremos en describir solo los métodos de síntesis **`bottom-up`** y **`top down`**.

-Síntesis `Bottom-up`. Este método de síntesis química inicia con bloques de construcción que pueden ser átomos, iones y moléculas, los cuales se ensamblan para ir formando aglomerados nanométricos. Esta metodología produce aglomerados con menos defectos, tamaños más homogéneos y mayor cristalinidad. Como ejemplos de esta metodología de síntesis química se conocen las reacciones de desplazamiento, oxidación y reducción de sales precursoras, métodos sol-gel, depósitos químicos de vapores (CVD), síntesis de estado sólido, pirólisis de precursores organometálicos, depósitos electroquímicos, etc [55].

-Síntesis `top-down`. Estos métodos físicos comienzan desde materiales microcristalinos, los cuales se van reduciendo de tamaño hasta llegar a una estructura nanométrica, esto se logra con técnicas como la molienda de óxidos metálicos, aleaciones y otros cerámicos. Esta técnica presenta muchas desventajas, como la imperfección de las superficies de las nanopartículas, impurezas, defectos estructurales, polidispersidad y tamaños grandes de partícula además de un alto costo de operación.

2.4.8.-ALGUNAS APLICACIONES DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS

La industria de la nanotecnología está creciendo rápidamente y aporta día con día cambios sustanciales que tendrán impactos económicos y científicos aplicables a un gran intervalo de áreas del conocimiento, tal como la ingeniería aeroespacial, nano electrónica, remediación ambiental y cuidados médicos.

Algunos nano materiales como las nanopartículas de ferrita de cobalto o la ferrita de bario han sido estudiados ampliamente debido a los beneficios de sus propiedades químicas, físicas y magnéticas. El uso de nanopartículas magnéticas para aplicaciones biológicas y médicas es sin lugar a dudas una de las áreas de investigación más retadoras en el campo del nano magnetismo. La ferrita de cobalto (CoFe_2O_4) ha mostrado tener aplicaciones biomédicas, tales como hipertermia magnética, liberación de fármacos, imagenología por resonancia magnética, y biosensores [62].

La focalización de drogas ha emergido como una de las tecnologías más modernas para la liberación de fármacos. Las posibilidades para la aplicación de nanopartículas magnéticas en la focalización de drogas han incrementado drásticamente en los años recientes. Las nanopartículas magnéticas en combinación con campos magnéticos externos e implantes magnetizables han permitido la liberación de partículas en el área del objetivo deseado, dichas partículas son fijadas y el medicamento actúa localmente al ser liberado. El transporte de fármacos a un sitio específico puede eliminar los efectos secundarios, así como reducir la dosis requerida. Las superficies de las nanopartículas son generalmente modificadas por polímeros orgánicos, metales inorgánicos, esto para que sean biocompatibles y adecuadas para futuras funcionalizaciones, por ejemplo, añadirles moléculas bioactivas [63].

2.4.9.-NANOPARTÍCULAS EN BIOSENSORES

Los materiales nano-magnéticos son una fuente importante de etiquetas para la bio-detección debido a que los sistemas biológicos no presentan dichas propiedades magnéticas tan fuertes. La modulación de la composición química, el tamaño y propiedades magnéticas de estos materiales ha permitido su uso en una gran variedad de instrumentos y formatos para la fabricación de biosensores. Junto con los diferentes tipos de materiales magnéticos. La ferrita de cobalto es un buen candidato en esta área. Existen diferentes tipos de biosensores etiquetados con nanopartículas magnéticas, con diferentes principios de sensibilidad e instrumentación: Interruptores de relajación magnética, sensores magnetorresistivos, sensores de relajación de partículas magnética. Un ejemplo, el esquema de detección de biosensores magneto-resistivos que se muestra en la **figura 11**, para realizar cribado genético. Las nanopartículas magnéticas se funcionalizan con estreptavidina, para que puedan unirse con objetivos que contienen grupos biotínico [62].

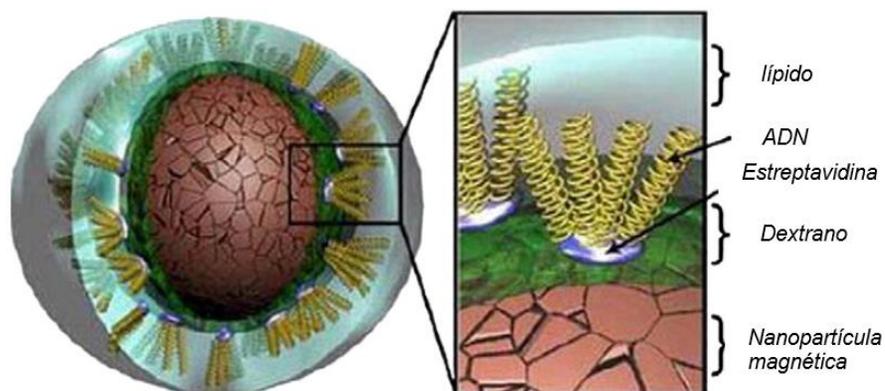


FIGURA 11. ANATOMÍA EN CAPAS DE UNA NANOPARTÍCULA CON RECUBRIMIENTO LIPÍDICO Y ADN ANCLADO. Fuente: (Varadan, 2008)

2.5.- ESPECTROFLUORIMETRÍA

La espectroscopia de fluorescencia o espectrofluorimetría es el método espectroscópico óptico más extensivamente usado en mediciones analíticas y en investigación científica. El gran número de aplicaciones va desde la determinación analítica de trazas de metales en el ambiente a mediciones de pH en células completas bajo condiciones fisiológicas. En la investigación en laboratorio, la espectrofluorimetría se aplica para estudiar procesos físicos fundamentales de moléculas; relaciones estructura-función e interacciones de biomoléculas como proteínas y ácidos nucleicos; secuenciación de ADN y caracterización genómica. En aplicaciones analíticas, el uso de la fluorescencia es dominante en laboratorios clínicos donde inmunoensayos de fluorescencia han reemplazado ampliamente a los radioinmunoensayos. Hay dos razones principales para el extensivo uso de la espectrofluorimetría. La primera, es el alto nivel de sensibilidad y el amplio rango dinámico que pueden realizarse. Un gran número de laboratorios han reportado detección de una sola molécula. En segundo lugar, la instrumentación requerida es conveniente y para la mayoría de propósitos puede adquirirse por un costo no muy elevado [64].

2.5.1.-FLUORESCENCIA

Hay una serie de factores que pueden influir, de manera muy notable, en la intensidad de fluorescencia de los compuestos, como es el caso de la estructura molecular, el entorno químico, el disolvente, el pH de la disolución o la temperatura, entre otros [65]. A continuación, se discuten cada uno de ellos. La fluorescencia disminuye, en la mayoría de las moléculas, al aumentar la temperatura ya que así aumenta la frecuencia de las colisiones y, con ello, la probabilidad de desactivación por fenómenos no radiantes [65]. De la misma manera, la fluorescencia de una molécula se reduce en presencia de disolventes que contienen átomos pesados o de solutos con dichos átomos en su estructura. Así mismo, un factor importante del

disolvente es su viscosidad. Ésta juega un papel similar al de la temperatura. Cuanto menos viscoso sea el disolvente, mayor es la probabilidad de que haya colisiones entre las moléculas del soluto y, de este modo, se favorecen las desactivaciones no radiantes por conversión externa [66].

2.5.2.-EFECTO DEL PH

La fluorescencia de un compuesto con grupos ácidos o básicos depende, normalmente, del pH. Tanto la λ como la intensidad de emisión son, por lo general, diferentes para la forma ionizada y no-ionizada del compuesto. Cuanto mayor es el número de formas resonantes mayor es la estabilidad del primer estado excitado y, como consecuencia, más probable será observar fluorescencia. Los procedimientos analíticos basados en la medida de fluorescencia requieren habitualmente un control minucioso del pH, pudiendo llegar a utilizarse las moléculas fluorescentes como indicadores del punto final en valoraciones ácido-base [67].

También pueden ocurrir cambios en el pka en el estado excitado de fluoróforos bioquímicos. Por ejemplo, el fenol y la tirosina, cada uno de ellos muestran dos emisiones, la emisión de longitud de onda larga siendo favorecida por una alta concentración de aceptores de protones [68].

Otros procesos del estado excitado pueden cambiar el espectro de emisión y pueden o no, cambiar el perfil de espectral. La acridina despliega dos espectros de emisión que dependen del pH. El pka de disociación del protón es 5.45 en estado basal. Sin embargo, la emisión del grupo acridina se puede observar a valores de pH mayores. Esto, porque el pka del estado excitado es 10.7, y por tanto la acridina puede unir un protón del solvente durante su tiempo de vida excitado [64].

2.5.3.-EFECTO DE LA ESTRUCTURA MOLECULAR

La primera condición para que una molécula pueda presentar fluorescencia es que absorba radiación en las regiones del ultravioleta cercano o del visible. En general, cuanto más radiación absorba más intensa será su luminiscencia. Esta condición hace que los compuestos orgánicos cíclicos saturados y los alifáticos no sean luminiscentes (ya que estos absorben radiación en el ultravioleta medio). Por otra parte, las moléculas con dobles enlaces conjugados, especialmente las que tienen gran energía de resonancia, sí suelen ser fluorescentes [69].

2.5.4.-EFECTO DE LA RIGIDEZ MOLECULAR

La rigidez molecular es un factor clave de la fluorescencia. Se ha encontrado que la fluorescencia se ve particularmente favorecida en las moléculas que poseen estructuras rígidas. La importancia de la rigidez radica en que así se evitan otro tipo de mecanismos desactivantes. La falta de rigidez de una molécula provoca un aumento de la velocidad de conversión interna y el correspondiente aumento en la probabilidad de desactivación no radiante. En caso de que una molécula tenga una

parte rígida y otra flexible, la parte de la molécula no rígida puede sufrir vibraciones de baja frecuencia respecto a sus otras partes y tales movimientos permiten explicar las pérdidas de energía que provocan una disminución (o pérdida total) de la emisión de fluorescencia. La luminiscencia de las moléculas también está muy influenciada por los sustituyentes, especialmente, por los heteroátomos. Los átomos pesados tienden a favorecer el cruce intersistemas, potenciando la fosforescencia en detrimento de la fluorescencia [70].

2.5.5.-EFECTO DE LA CONCENTRACIÓN

Otros factores responsables de las desviaciones de la linealidad a elevadas concentraciones (**figura 12**) son la auto amortiguación y la auto absorción. El primero es el resultado de colisiones entre las moléculas excitadas siendo dichas colisiones no radiantes (se cree que su mecanismo puede ser similar a la conversión externa). Por su parte, la auto absorción tiene lugar cuando la λ de emisión se solapa con el pico de absorción. Esto implica una disminución de la fluorescencia porque la radiación emitida por unas moléculas es reabsorbida por otras moléculas que también son fluorescentes [71].



FIGURA 12. EJEMPLO DE MAYOR FLUORESCENCIA A MAYOR CONCENTRACIÓN. Fuente: (Sergey, 2005-2020)

2.5.6.-CÁLCULO DE LA INTENSIDAD DE EMISIÓN DE FLUORESCENCIA

La intensidad de emisión de fluorescencia (I_F) es proporcional a la intensidad de la radiación del haz absorbido por el sistema:

Ecuación 1.

$$I_F = k'(I_0 - I)$$

Siendo I_0 la intensidad de radiación del haz que incide sobre la disolución, I la intensidad después de atravesar una longitud b del medio, I_F la intensidad de

fluorescencia y K' una constante que depende de la eficiencia cuántica del proceso de fluorescencia.

Con el objeto de relacionar I_F con la concentración c de la especie fluorescente se considera la ley de Beer como:

Ecuación 2.

$$\frac{I}{I_0} = 10^{-\varepsilon \cdot b \cdot c}$$

Donde ε es la absorptividad molar de las moléculas fluorescentes y sustituyendo la ecuación 2 en la ecuación 1 se obtiene:

Ecuación 3

$$I_F = k' \cdot I_0 \cdot (1 - 10^{-\varepsilon \cdot b \cdot c})$$

El término exponencial puede desarrollarse como una serie de McLaurin de tal forma que para absorbancias suficientemente bajas la ecuación 3 se puede escribir como:

Ecuación 4.

$$I_F = 2.3 \cdot K' \cdot \varepsilon \cdot b \cdot c \cdot I_0$$

Considerando que I_0 es constante, la expresión anterior puede simplificarse a:

Ecuación 5.

$$I_F = K \cdot c$$

2.5.7.-ESPECTRO DE FLUORESCENCIA

La luz emitida por una molécula a partir de su estado excitado singulete en su nivel electrónico más bajo, $S_1(0)$, corresponde a la diferencia de energía de éste con un nivel electrónico de S_0 . Como resultado de la absorción y emisión de energía (fotones), los electrones presentes en las moléculas de la muestra se excitan y regresan a su estado natural. Este fenómeno puede medirse con un espectrofluorímetro, el cual puede brindar un espectro de emisión de fluorescencia (**gráfico 2**), que es un gráfico de las intensidades de fluorescencia versus longitudes de onda (nanómetros) o número de onda (cm^{-1}).

La longitud de onda (**'wavelength'**), corresponde a la transición radiativa de $S_1(0)$ a $S_0(0)$, esta es la transición de energía más grande y es la diferencia de energía entre estos dos estados, Los espectros de emisión varían ampliamente y son dependientes de la estructura química del fluoróforo y del solvente en cual está disuelto. Los espectros de algunos compuestos, como el perileno, muestran una estructura significativa debida a los niveles de energía vibracional individuales de los estados basal y excitado. Otros compuestos, como la quinina, muestran espectros que carecen de la estructura vibracional (**gráfico 3**) [64].

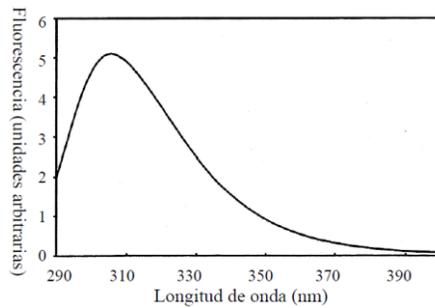


GRÁFICO 2. ESPECTRO DE FLUORESCENCIA TÍPICO QUE REPRESENTA LA DISTRIBUCIÓN DE ENERGÍA DE LOS FOTONES DE $S_1(0)$ A DIFERENTES NIVELES VIBRACIONALES DEL ESTADO BASAL, S_0 .
Fuente: (ESTRADA, 2006)

Una propiedad de la fluorescencia es que el mismo espectro de emisión se observa generalmente independientemente de la longitud de onda de excitación. Esto es conocido como la regla Kasha, aunque Vavilov reportó en 1926 que la eficiencia cuántica (*'quantum yield'*) era generalmente independiente de la longitud de onda de excitación. Esto es debido a la rápida relajación del exceso de energía de un fluoróforo (10^{-12} s), los espectros de emisión son usualmente independientes de la longitud de onda de excitación. Hay excepciones, como los fluoróforos que existen en dos estados de ionización, cada uno de los cuales muestran distintos espectros de emisión y absorción. También, se sabe que algunas moléculas emiten a partir del nivel S_2 , pero tales emisiones son raras y generalmente no se observan en moléculas biológicas. Es interesante observar que el perileno sigue la regla de la Imagen de Espejo, pero la emisión de la quinina exhibe un pico en lugar de los dos picos vistos en su espectro de excitación a 310 y 335 nm. En el caso de la quinina, el pico de absorción de longitud de onda más corta se debe a la excitación al segundo estado excitado (S_2) [72].

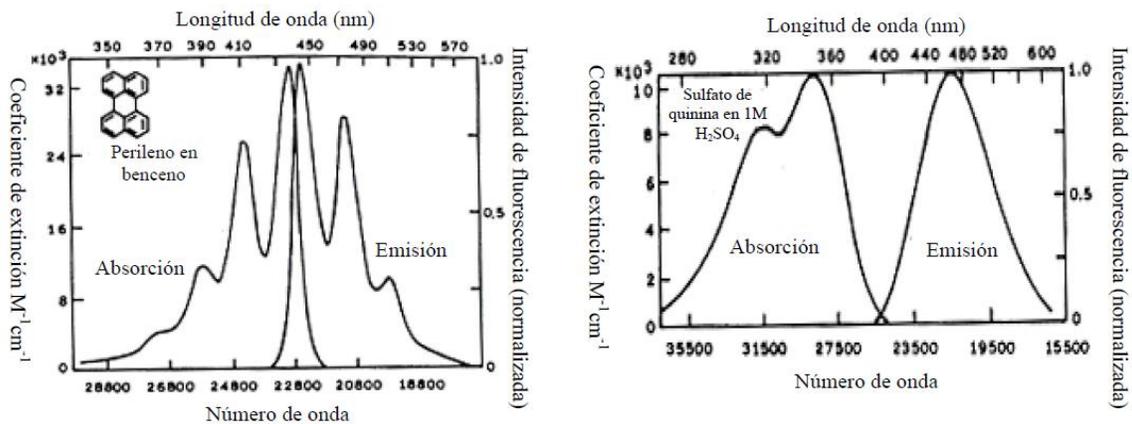


GRÁFICO 3. ESPECTROS DE ABSORCIÓN Y EMISIÓN DE PERILENO Y QUININA. EL ESPECTRO DE EMISIÓN NO SE PUEDE PRESENTAR CORRECTAMENTE EN LONGITUD Y NÚMERO DE ONDA A LA VEZ.
Fuente: (ESTRADA, 2006)

El espectro de emisión de la quinina es la imagen especular de la absorción $S_0 - S_1$, y no de su espectro de absorción total, esto es cierto para la mayoría de los fluoróforos. La naturaleza generalmente simétrica del espectro es el resultado de la misma transición, involucrada tanto en la absorción como en la emisión y las similitudes de los niveles de energía vibracional de S_0 y S_1 .

En muchas moléculas estos niveles de energía no están significativamente alterados por las diferentes distribuciones de S_0 y S_1 . De acuerdo al principio Franck Condon, todas las transiciones electrónicas son verticales, esto es, ocurren sin cambio en la posición del núcleo. Como resultado, si la particular probabilidad de transición (factor Franck-Condon) entre los niveles vibracionales cero y dos es la más grande en la absorción, la transición recíproca es también más probable en la emisión (**gráfico 4**) [64].

Aunque frecuentemente se sigue la regla de la imagen de espejo, ocurren muchas excepciones a esta regla, como cuando el espectro de emisión muestra estructuras vibracionales. Algunos fluoróforos también pueden formar complejos con ellos mismos. El caso mejor conocido es el pireno. A bajas concentraciones, éste muestra una emisión altamente estructurada. A altas concentraciones la emisión UV previamente invisible se vuelve visible a 470 nm. Esta emisión a una longitud de onda más alta se debe a la formación de un exímero, un dímero de estado excitado (**'excited-state dimer'**) [64].



GRÁFICO 4. REGLA DE IMAGEN DE ESPEJO Y FACTORES FRANK-CONDON.
Fuente: (ESTRADA, 2006)

2.5.8.-DATOS DEL ESPECTRO

Los métodos más comunes para representar los espectros de emisión y excitación han sido graficar la salida del fotomultiplicador contra la longitud de onda. Con este sistema es imposible comparar los datos obtenidos en diferentes instrumentos. Incluso con instrumentos producidos por el mismo proveedor, los factores de corrección o las curvas de calibración, son muy diferentes. Por lo tanto, se propone que sólo el espectro corregido sea presentado. Ya que existen muchos compuestos sensibles a diferentes longitudes de onda, los espectros corregidos (en algunas ocasiones denominados "espectros verdaderos") son los únicos válidos para comparar. Específicamente ha sido propuesto que los espectros sean graficados colocando en el eje vertical los cuantos relativos (**'relative quanta'**) por intervalo de frecuencia y en el eje horizontal el número de onda (en μ^{-1} o cm^{-1}). Esto se debe a

que, si se grafica en la escala de longitud de onda, las bandas tienden a ser agrupadas en las regiones del espectro donde las longitudes de onda son pequeñas. Por otra parte, si se grafica con el patrón recomendado de escala en número de onda, será más sencillo comparar con los espectros de absorción. Se recomienda usar cuantos relativos por unidad de frecuencia en el eje vertical ya que el área integrada bajo la curva será proporcional a la eficiencia cuántica [73].

2.6.-RENDIMIENTO CUÁNTICO

Actualmente la fluorescencia es una técnica ampliamente utilizada como herramienta en investigación, análisis, control y diagnóstico en muchos campos de la física, química o medicina. Y el rendimiento cuántico de fluorescencia (ϕ), es el parámetro que permite evaluar y comparar cuantitativamente la fluorescencia de los diferentes compuestos, de ahí la importancia de su determinación [74].

El rendimiento cuántico de fluorescencia es la relación entre el número de moléculas que emiten fluorescencia respecto del número total de moléculas excitadas; dicho de otra forma, es la relación entre los fotones emitidos como fluorescencia respecto de los fotones absorbidos:

Ecuación 6.

$$\phi = \frac{\text{Fotones emitidos}}{\text{Fotones absorbidos}}$$

Para moléculas altamente fluorescentes la eficiencia cuántica se aproxima a la unidad, mientras que las especies que no presentan fluorescencia apreciable tienen una eficacia próxima a cero. Para un compuesto dado, ϕ también se puede calcular a partir de las constantes de velocidad relativas de los procesos por los que el estado singlete excitado se desactiva:

Ecuación 7.

$$\phi = \frac{k_f}{k_f + k_{ci} + k_{ce} + k_{cis}}$$

Donde k_f es la constante de fluorescencia, k_{ci} la constante de la conversión interna, k_{ce} la constante de la conversión externa y k_{cis} la constante del cruce intersistemas. Por tanto, el rendimiento cuántico de fluorescencia es una estimación de la probabilidad de emisión de fluorescencia de una molécula respecto de otros mecanismos no radiativos [71].

2.6.1.-MÉTODOS PARA DETERMINAR RENDIMIENTOS CUÁNTICOS DE FLUORESCENCIA

Existen dos metodologías para la determinación del rendimiento cuántico de fluorescencia: el método absoluto y el método relativo o indirecto, el primero de ellos permite determinar el rendimiento cuántico de fluorescencia para especies en disolución y compuestos en fase sólida, el segundo método solo es aplicable para

especies en disolución. El método absoluto carece de popularidad, esto debido, principalmente al uso de metodologías e instrumentos con requerimientos tecnológicos altos, lo que implica una gran inversión para la adquisición de los equipos necesarios [74]. Por su parte, los métodos relativos son más accesibles, ya que requieren inversiones instrumentales bajas y se basan en el empleo de sustancias patrón con rendimientos cuánticos ampliamente estudiados y conocidos.

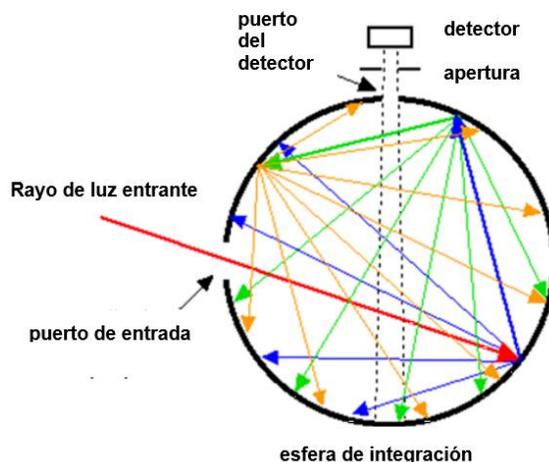


FIGURA 13. ESFERA INTEGRADORA
Fuente: (Newport, 2016)

2.6.2.-DETERMINACIÓN DEL RENDIMIENTO CUÁNTICO DE FLUORESCENCIA POR EL MÉTODO ABSOLUTO

La determinación del rendimiento cuántico de fluorescencia por el método absoluto tiene como objetivo determinar los valores del numerador y denominador de la ecuación 6 (anteriormente mencionada). La emisión de fluorescencia por parte de una especie no es un proceso polarizado, es decir, no se produce en un único sentido, sino que la radiación se emite en todas direcciones. Por ello, medir la totalidad de fotones emitidos en fluorescencia implica la utilización de una esfera de integración (**figura 13**) que es un dispositivo diseñado para recoger la emisión de luz de la muestra desde todos los ángulos [75].

Las esferas integradoras generalmente están formadas por un material fluoro polimérico, que se caracteriza por tener una alta reflectancia (~ 95%). Esta propiedad hace que toda la luz que entra en la esfera tenga solo dos posibles caminos: la absorción por parte de la muestra o la recolección óptica por el detector del espectrofluorímetro. El número de fotones absorbidos por la muestra (por unidad de tiempo) se determina como la diferencia entre el número de fotones que emite la fuente de iluminación (lámpara) y el número de fotones que llega al detector (ya que los que no llegan al detector, han sido absorbidos por la muestra). Por su parte, los fotones emitidos son recolectados por la esfera integradora que los focaliza todos

en una zona cercana al detector para su cuantificación [76]. Generalmente la esfera integradora es un dispositivo que se coloca en el espectrofluorímetro de manera intercambiable con otros contenedores de muestra, un ejemplo de este tipo de dispositivo se muestra en la **figura 14**.

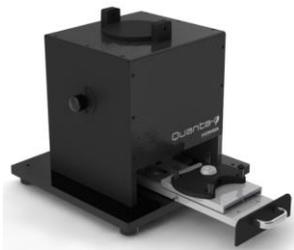


FIGURA 14. ESFERA INTEGRADORA QUANTA PHI DE LA MARCA HORIBA. Fuente: (Horiba, 2020)

2.6.3.-DETERMINACIÓN DEL RENDIMIENTO CUÁNTICO DE FLUORESCENCIA POR EL MÉTODO INDIRECTO

La determinación del rendimiento cuántico de fluorescencia por el método indirecto se basa en hacer una comparación de la emisión de fluorescencia de la muestra con materiales patrón cuyo rendimiento cuántico de fluorescencia es perfectamente conocido. Es la metodología más empleada en la actualidad por su sencillez y escasos requisitos tecnológicos. El fundamento del método indirecto para determinar el rendimiento cuántico de fluorescencia se basa en comparar la intensidad de luz emitida, medida como la integral del espectro de emisión, respecto a la absorbancia en el máximo de excitación para la muestra desconocida y para el patrón [77, 79]

Dicha relación es proporcional a la relación de los rendimientos cuánticos de ambos compuestos. Dado que el rendimiento cuántico del patrón es un parámetro conocido, a partir de él resulta sencillo conocer el rendimiento cuántico de la muestra analizada. En el caso de un espectrofluorímetro sin esfera integradora, tan sólo una pequeña fracción de la luz emitida por la muestra alcanza el detector. Sin embargo, la luz que llega es proporcional a la luz emitida y, dado que el método utiliza la relación de intensidades entre el patrón y la muestra, suponiendo la constante de proporcionalidad similar en ambos casos, puede emplearse el espectro de emisión como estimación de la emisión de fluorescencia. Por su parte, la fracción de luz de excitación que absorbe la muestra se determina fácilmente a partir de la medida de la absorción a la λ de excitación con un espectrofotómetro [77].

Tal como se comentó, el método indirecto para la determinación del rendimiento cuántico de fluorescencia se basa en que la fracción de luz emitida por la muestra y el patrón debe ser, cuantitativamente, la misma cuando ambos se han medido en las mismas condiciones de $\lambda_{\text{excitación}}$ y de apertura de las rendijas de los

monocromadores de excitación y de emisión. Así, la ecuación 6 puede reescribirse como la [75]:

Ecuación 8.

$$\varphi = \frac{[\alpha \cdot \text{número de fotones detectados}]}{[\beta \cdot \text{fracción de luz absorbida}]}$$

En la ecuación 8, α y β son constantes relacionadas con la fracción de luz emitida y la intensidad de la fuente de excitación a la $\lambda_{\text{excitación}}$ respectivamente. En la ecuación 8, el número de fotones detectados es el área integrada bajo el espectro de emisión de fluorescencia y la fracción de luz absorbida se obtiene a partir de la medida de la absorbancia a la λ de excitación. Por lo tanto, para una muestra (x) se puede reescribir ésta como:

Ecuación 9.

$$\varphi_x = \frac{[\alpha \cdot I_{FX}]}{[\beta \cdot A_x]}$$

Siendo I_{FX} el área integrada bajo la curva del espectro de emisión de fluorescencia y A_x la fracción de luz absorbida por la muestra.

Para el caso de los patrones de referencia (s), aunque el rendimiento cuántico de fluorescencia sea conocido, se puede escribir una expresión similar:

Ecuación 10.

$$\varphi_s = \frac{[\alpha \cdot I_{FS}]}{[\beta \cdot A_s]}$$

La comparación de las medidas de la muestra y del patrón se puede utilizar para estimar el rendimiento cuántico de fluorescencia dividiendo la ecuación 9 entre ecuación 10 para obtenerse:

Ecuación 11

$$\frac{\varphi_x}{\varphi_s} = \frac{[I_{FX}/A_x]}{[I_{FS}/A_s]}$$

Así, las constantes α y β desaparecen. Por tanto, el rendimiento cuántico de fluorescencia para la muestra se calcula como:

Ecuación 12.

$$\varphi_x = \varphi_s \cdot \left[\frac{I_{FX}}{I_{FS}} \right] \cdot \left[\frac{A_s}{A_x} \right]$$

Siendo todos los términos de esa ecuación conocidos (o determinables) a excepción de φ_x .

En la ecuación 12 se asume que las medidas de las disoluciones “X” (muestra) y “S” (estándar) se realizan en idénticas condiciones de $\lambda_{\text{excitación}}$ y de apertura de las rendijas. Si para realizar dichas medidas se utilizan distintos disolventes, entonces, es necesario introducir en la ecuación 12 un factor de

corrección para indicar el efecto del índice de refracción en la cantidad de fluorescencia recogida por el detector del espectrofluorímetro.

Por tanto, la ecuación general para la estimación de los rendimientos cuánticos de fluorescencia por el método indirecto es:

Ecuación 13.

$$\varphi_X = \varphi_S \cdot \left[\frac{I_{FX}}{I_{FS}} \right] \cdot \left[\frac{A_S}{A_X} \right] \cdot \left[\frac{n_x}{n_s} \right]^2$$

Siendo n_x el índice de refracción de la disolución problema y n_s el del patrón. La corrección para las diferencias de índice de refracción de la muestra y del patrón puede llegar a ser bastante significativa en algunos casos. Tal como se observa en la ecuación 13, el rendimiento cuántico de fluorescencia de una especie no depende de la concentración en que ésta se encuentre, pero sí es función (indirectamente) de la λ de excitación con la que se registre el espectro de emisión de fluorescencia, por lo tanto, el rendimiento cuántico máximo de una especie es aquel que se determina a la λ máxima de excitación del compuesto en cuestión [75].

2.6.4.-DESARROLLO EXPERIMENTAL DEL MÉTODO INDIRECTO PARA LA DETERMINACIÓN DEL RENDIMIENTO CUÁNTICO

Para llevar a cabo la determinación del rendimiento cuántico de fluorescencia de una especie por el método indirecto es necesario conocer los términos de la ecuación 13. El rendimiento cuántico del patrón y los índices de refracción de los disolventes son valores ya tabulados, por lo que solo hay que averiguar las absorbancias y las intensidades de emisión de fluorescencia del patrón y de la muestra. El requisito es que dichas medidas se realicen en las mismas condiciones de λ de excitación y de apertura de las rendijas de excitación y de emisión [75].

El procedimiento experimental que debe seguirse se resume a continuación:

- Preparar una serie de disoluciones del patrón y de la muestra en un rango de concentraciones que no sature el detector del fluorímetro pero que tenga una absorbancia lo más cercana posible al intervalo de mínimo error.
- Registrar el espectro de absorción de las disoluciones del patrón (si bien, de todo el espectro solamente interesa la absorción del patrón a su λ de excitación máxima y a λ máxima de excitación de la muestra). Registrar el espectro de emisión de fluorescencia de las disoluciones del patrón excitando a λ máxima del propio patrón y a λ máxima de la muestra. Realizar las correspondientes integraciones del área bajo la curva del espectro de emisión de fluorescencia en cada caso. Registrar el espectro de absorción de las disoluciones de la muestra (si bien, de todo el espectro solamente interesa la absorción de la muestra a su λ máxima de excitación). Registrar el espectro de emisión de fluorescencia de las disoluciones de la muestra excitando a la λ máxima de la muestra. Realizar las

correspondientes integraciones del área bajo la curva del espectro de emisión de fluorescencia en cada caso.

Es importante señalar que, a pesar de que el rendimiento cuántico de fluorescencia es independiente de la concentración de la especie, este factor es clave en el procedimiento experimental. Para determinar el rendimiento cuántico de fluorescencia es necesario hacer medidas de absorción y de intensidad de fluorescencia.

El problema que surge es que las medidas de fluorescencia son mucho más sensibles que las medidas de absorción. Esto se traduce en que, mientras que para realizar medidas adecuadas de absorción es necesario un determinado rango de concentración, la medida de esas mismas disoluciones en el espectrofluorímetro puede no ser correcta ya que las disoluciones pueden estar muy concentradas y provocar efectos de auto amortiguación o auto absorción [71].

Una vez obtenido los datos de absorbancia y de área bajo la curva del espectro de emisión de fluorescencia del patrón y de la muestra, la representación gráfica del área frente a la absorbancia debe dar como resultados sendas rectas cuya relación de pendientes se utiliza en el cálculo del rendimiento cuántico del analito(**gráfico 5**) [75]. El cálculo del rendimiento cuántico a partir de las pendientes del calibrado del patrón y de la muestra hace que la ecuación 13 se convierta en:

Ecuación 14.

$$\varphi_X = \varphi_S \cdot \left[\frac{m_X}{m_S} \right] \cdot \left[\frac{n_X}{n_S} \right]^2$$

Donde m_x y m_s son las pendientes de la representación del área de la emisión de fluorescencia frente a la absorbancia para la muestra y el patrón respectivamente [77].

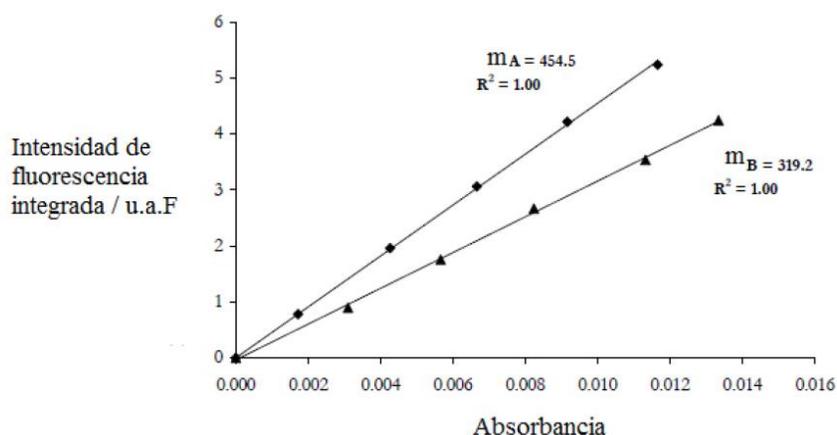


GRÁFICO 5. REPRESENTACIÓN GRÁFICA HIPOTÉTICA DE LA INTENSIDAD DE FLUORESCENCIA INTEGRADA FRENTE A LA ABSORBANCIA. SE OBSERVAN SENDAS RECTAS PARA EL PATRÓN (A) Y PARA LA MUESTRA (B).

Fuente: (C.Evans, 2014)

Una vez obtenidas las pendientes de la muestra y el patrón estas se pueden utilizar para calcular el rendimiento cuántico de la muestra utilizando **la ecuación 14**

2.6.5.-COMPUESTOS FLUORESCENTES DE REFERENCIA

Los requerimientos para considerar a un compuesto como buena referencia son muy estrictos: Debe de tener un amplio espectro de fluorescencia; debe ser un sólido fácilmente purificable; debe ser soluble en agua, en algunos solventes orgánicos; debe ser estable al aire y la luz; debe absorber en la misma región del componente que está siendo estudiado; y, de manera análoga, debe de fluorescer como el compuesto estudiado [64]. Algunos de los patrones de rendimiento cuántico más utilizados son la quinina, la fluoresceína, la eosina, la rodamina B y la rodamina 6-G por mencionar algunos (**figura 15**). La quinina es un alcaloide natural con importantes propiedades analgésicas, antipiréticas y antipalúdicas; se utilizó como fármaco contra la malaria. La quinina es el principal componente de una conocida bebida (agua tónica), y es la responsable de su sabor amargo.

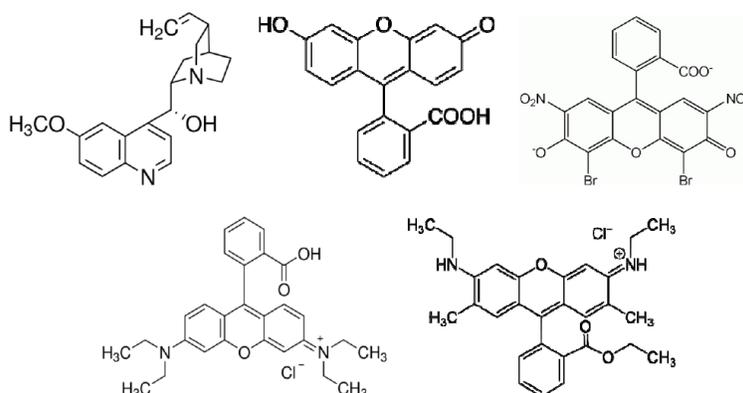


Figura 15. ESTÁNDARES COMUNES PARA LA DETERMINACIÓN DE RENDIMIENTO CUÁNTICO. [FILA SUPERIOR]: QUININA (IZQUIERDA), FLUORESCÉINA (CENTRO), EOSINA (DERECHA). [FILA INFERIOR]: RODAMINA B (IZQUIERDA) Y RODAMINA 6-G (DERECHA). FUENTE: (SUÁREZ, 2015)

2.6.6.-FLUORESCÉINA

La fluoresceína es un colorante orgánico especialmente usado para detectar la presencia de cuerpos extraños en los ojos. Esta especie fue sintetizada por primera vez por Adolf von Baye en 1905 [78], y actualmente existen en la industria muchas variables de esta molécula tales como la eritrosina B y la tetra iodo fluoresceína. Existen muchas aplicaciones con respecto a la tinción con fluoresceína por ejemplo la tinción ocular (**figura 16**), o tinción en la sangre, la médula ósea, placa bacteriana, células cancerígenas, placas dentales, albumina humana (HSA), neuronas y ácidos nucleicos. La gran versatilidad y estudios sobre esta molécula han ayudado a que tenga muchísimas aplicaciones biológicas como la detección de expresiones genéticas, fabricación de fosfoproteínas, biomarcadores de estrés, estudios en degeneración muscular, cáncer, enfermedades metabólicas de los huesos, diabetes, virus de inmunodeficiencia humana, obesidad y enfermedades virales.

Sus aplicaciones industriales van desde la fabricación de celdas solares, como dispositivos fotoeléctricos, diodos de emisión de luz, filtros de color, monitores de cristal líquido, tatuajes, placas litográficas, materiales de grabación, termoplásticos, entre otros [79].

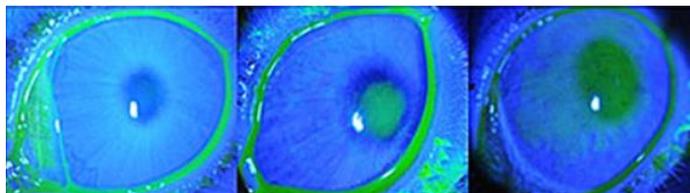


FIGURA 16. IMÁGENES DE LA TINCIÓN CORNEAL CON FLUORESCÉINA. Fuente: (Deng, 2013)

2.6.7.-EOSINA

La eosina es un colorante ácido. Esta característica la hace especialmente útil como tinte celular (puesto que las células están cargadas negativamente); concretamente, tiñe los citoplasmas de color rojo-anaranjado y los eritrocitos con color como tinte de la gasolina [71].

2.6.8.-RODAMINA B

La rodamina B (también conocida como rodamina 610 clorada (RB^{+})), es una tinta orgánica con una amplia variedad de aplicaciones técnicas, las cuales han sido frecuentemente utilizadas en estudios fotoquímicos y fotofísicos; por ejemplo, en fotosensibilizadores y patrones de referencia cuántica por mencionar algunos [80].

La rodamina B presenta una gran tendencia a formar agregados moleculares en disoluciones acuosas. La dimerización de la rodamina B a concentraciones mayores a 10^{-5} M, en agua ha sido estudiada utilizando espectroscopía de absorción, y actualmente han sido determinados ciertos parámetros relacionados a esta molécula. Por ejemplo, la constante de equilibrio de agregación, el espectro de absorción del dímero del zwitter-ion (RB^{+}), la forma catiónica (RBH^{+}) y sus estructuras moleculares. Un cambio en el espectro de absorción de la rodamina B ha sido reportado en disoluciones de concentración moderada (10^{-6} a 10^{-3} M), esto ha sido atribuido al desplazamiento del equilibrio molecular de la tinta hacia su forma catiónica y no a su forma de agregado molecular [81].

La dimerización de RBH^{+} , se ha reportado en disoluciones etanólicas concentradas (mayores a 5×10^{-3} M). Los rendimientos cuánticos de fluorescencia han sido evaluados utilizando la forma molecular zwitter-ion de la rodamina B en etanol (10^{-6} M. aproximadamente) y han sido utilizados como referencia, el valor de rendimiento cuántico calculado es de $\phi = 0.70$ a $20^{\circ}C$ [82]. Cabe aclarar que el rendimiento cuántico reportado para rodamina B en etanol básico es de 0.65 [81].

Emisión ^a	excitación ^b	Solvente/medio	λ_{exc} ^c	Valor	Ref.	Año	comentario
Rodamina B							
560–590 (570)	500–540 (545)	MeOH	348	0.70 ± 0.02	[13]	2004	Medición comparativa de estándares de referencia 936
		EtOH	450–565	0.5	[29]	1980	Rendimiento cuántico a temperatura ambiente

TABLA 1. RENDIMIENTO CUÁNTICO DE FLUORESCENCIA (ϕ°) DE LA RODAMINA EN ETANOL Y METANOL

Fuente: (Brouwer, 2011)

CAPÍTULO

3

OBJETIVOS

3.1.- OBJETIVO GENERAL

- Sintetizar un polímero tipo estrella “miktoarm” multifuncional a partir del ácido 3-bromo-5-yodo-benzoico, enlazarle un fluoróforo de tetraiodofluoresceína y hacerle interaccionar con nanopartículas magnéticas de Ferrita de bario y ferrita cobalto, con la finalidad de monitorear los cambios físicos y químicos que pueda presentar dicho polímero.

3.1.2.- OBJETIVOS PARTICULARES

- Optimizar la síntesis del polímero “miktoarm” propuesto.
- Caracterizar cada uno de los intermediarios de la reacción.
- Determinar el rendimiento cuántico del polímero final obtenido.
- Evaluar si existe alguna interacción y/o modificación del polímero multifuncional con la interacción de nanopartículas magnéticas de ferrita de cobalto y ferrita de bario.

CAPÍTULO 4 HIPÓTESIS

4.1.-Hipótesis

Se sabe que los polímeros estrella 'miktoarm' asimétricos se pueden obtener mediante reacciones sucesivas de sustitución, reacciones tipo click, reacciones Sonogashira entre otras, dichos polímeros han sido utilizados como moléculas acarreadoras en la liberación controlada de fármacos, y en la imagenología médica. Por otro lado, en farmacología se ha implementado el uso de moléculas magnéticas, las cuales se pueden direccionar a través del torrente sanguíneo hacia una zona en específico, con la finalidad de liberar un fármaco de manera eficiente. Bajo este contexto, en este trabajo se propone que es posible sintetizar un polímero estrella 'miktoarm' asimétrico y multifuncional, a partir del ácido 3-bromo-5-iodobenzóico. Al polímero 'miktoarm' se le podrá enlazar el fluoróforo mono propargilo de tetraiodo fluoresceína, y finalmente se podrá unir el producto con nanopartículas magnéticas de ferrita de cobalto o ferrita de bario, por medio de una reacción de mecanoquímica, manteniendo la funcionalidad del polímero intacta. Este polímero miktoarm funcionalizado con un fluoróforo y nanopartículas magnéticas podrá ser utilizado para estudios posteriores de farmacología, ya que se espera que el polímero tenga un rendimiento cuántico medible y una interacción magnética estable.

CAPÍTULO 5 DESARROLLO EXPERIMENTAL

5.1.-REACTIVOS

Los reactivos enlistados a continuación fueron utilizados como se recibieron del proveedor, sin ninguna purificación o modificación.

- Ácido 3-bromo-5-iodobenzoico, $\text{BrC}_6\text{H}_3(\text{I})\text{CO}_2\text{H}$, (97%, Sigma-Aldrich)
- Disolución compleja de borano, $\text{BH}_3\text{OC}_4\text{H}_8$, (1M en THF, Sigma-Aldrich)
- Carbonato de potasio, K_2CO_3 , (98-100%, RIEDEL DE HAËN)
- Sulfato de sodio, Na_2SO_4 , (99%, Sigma-Aldrich)
- Yoduro de cobre(I), CuI , (99.5%, Sigma-Aldrich)
- Trimetilsililacetileno (etiniltrimetilsilano), $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{Si}$, (98%, Sigma-Aldrich)
- Cloruro de metansulfonilo, (cloruro de mesilo), $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, (99.7%, Sigma-Aldrich)
- Poli (etilenglicol) metil éter, $\text{CH}_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$, (Mn=750, Sigma-Aldrich)
- Yoduro de tetrabutil amonio, $n\text{Bu}_4\text{N}(\text{I})$, (98%, Sigma-Aldrich)
- Azida de potasio, KN_3 , (99.9%, Sigma-Aldrich)
- Sílica gel, SiO_2 , (Alto grado de pureza, tamaño de poro 60 Å, malla de partícula 230-400, tamaño de partícula 40-63 µm, SUPELCO)
- Sulfato de cobre (II) pentahidratado, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, (98%, Sigma-Aldrich)
- Ascorbato de sodio, ((+)-sodium L-ascorbate), $\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_6\text{Na}$, (98%, Sigma-Aldrich)
- Hidróxido de sodio, NaOH , (98%, lentejas, Sigma-Aldrich)
- Cloruro de sodio, NaCl , (99%, Vetec)
- Ácido clorhídrico, HCl , (37%, Reactivo ACS, Sigma-Aldrich)
- Fluoruro de tetrabutilamonio, $n(\text{Bu}_4\text{NF})$, (1M in THF, Sigma-Aldrich)
- 11-Bromo-1-undecanol, $\text{Br}(\text{CH}_2)_{11}\text{OH}$, (98%, Sigma-Aldrich)
- Trifenilfosfina, $(\text{Ph})_3\text{P}$ (99%, Sigma-Aldrich)
- Tetrabromuro de carbono, CBr_4 (99%, Sigma-Aldrich)
- Triisopropilsilil acetileno $[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_3\text{SiC}\equiv\text{CH}$, (97%, Sigma-Aldrich)
- Trietilamina, $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}$, (99.5%, Sigma-Aldrich)
- Dietilamina, $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$, (99.5%, Sigma-Aldrich)
- ε-Caprolactona, $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2$, (97%, Sigma-Aldrich)
- Sn (II)-2-etilhexanoato, $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CO}_2]_2\text{Sn}$ (92.5-100%, Sigma-Aldrich)
- Hidruro de calcio, H_2Ca , (99.9%, Sigma-Aldrich)
- Benzofenona, $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CO}$, (99%, Sigma-Aldrich)
- Sodio metálico, Na , (99% bultos en queroseno, Sigma-Aldrich)
- Tetraiodo fluoresceína, (eritrosina B), $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{I}_4\text{O}_5$, (95%, Sigma-Aldrich)
- Rodamina B (Cloruro de rodamina 610) $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (95 % Exciton)
- Éter corona, (18-Crown-6), $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_6$, (99%, Sigma-Aldrich)
- Bromuro de propargilo, $\text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{Br}$, (80% en tolueno, Sigma-Aldrich)
- Cloruro de hierro (III) hexahidratado, $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, (97%, Sigma-Aldrich)
- Cloruro de cobalto (II) hexahidratado, $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, (98%, Sigma-Aldrich)

- Agua oxigenada, H₂O₂, (30% m/m, Sigma-Aldrich)
- Nitrato de bario, Ba (NO₃)₂, (99% Sigma-Aldrich)
- Nitrato de hierro (III) nonahidratado, Fe (NO₃)₃·9H₂O, (98%, Sigma-Aldrich)
- Ácido cítrico, HOC(COOH)(CH₂COOH)₂, (99.95%, Sigma-Aldrich)
- Dicloruro de paladio (II) bis (trifenilfosfina), [(C₆H₅)₃P]₂PdCl₂, (98%, Sigma-Aldrich)

5.2.-DISOLVENTES

Los disolventes utilizados se purificaron de acuerdo con los métodos habituales de secado previo a su empleo [83].

- Tetrahidrofurano, C₄H₈O, (99.9%, Sigma-Aldrich)
- Acetona, CH₃COCH₃, (99-100%, MEYER)
- N, N-dimetilformamida, HCON(CH₃)₂, (99.8%, Sigma-Aldrich)
- Éter etílico anhidro, C₄H₁₀O, (99%, MEYER)
- Hexanos, C₆H₁₄, (≥98%, MEYER)
- Acetato de etilo, C₄H₈O₂, (99.5%, Reproquifin)
- Benceno, C₆H₆, (99%, Sigma-Aldrich)
- Diclorometano, CH₂Cl₂, (99.9%, MEYER)
- Agua tridestilada, H₂O
- Etanol, CH₃CH₂OH, (99.9%, Meyer)
- Tolueno, C₆H₅CH₃, (Anhidro-99.8%, Sigma-Aldrich)

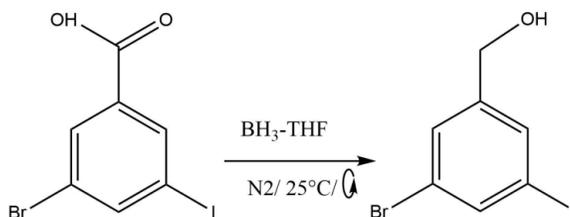
5.3.-INSTRUMENTOS UTILIZADOS

- Rotavapor marca Heidolph, modelo laborota 4000-efficient
- Balanza marca sartorius.
- Parrilla con temperatura programable IKA modelo CERAMAG Midi
- Estufa marca Binder, serie ED23, *Interface RS422, input AC/DC 110 V AC*
- Cámara de análisis de fluorescencia marca Spectroline modelo CM-10
- Espectrómetro Infrarrojo, Thermo Nicolet NEXUS 670 FTIR
- Microscopio confocal Raman acoplado a microscopio de fuerza atómica alpha 300AR- WITec
- Espectrofotómetro Cary 5000 UV-VIS-NIR de alto desempeño con un alto rendimiento fotométrico en el rango de 175 a 3300 nm, que utiliza un detector PbSmart® para ampliar su alcance en el cercano infrarrojo hasta los 3300 nm
- Espectrofotómetro FluoroLog FL3-22, Horiba. Equipo modular que consta de una lámpara de 450 W de potencia, doble monocromador de entrada (excitación) y doble de salida (emisión), compartimiento para muestras líquidas y sólidas. Como fuente de detección usa un tubo fotomultiplicador en el intervalo de 180-850 nm de Hamamatsu
- RMN, equipo de LURMN: Bruker 500 Ascend con automuestreador

- Centrífuga Hettich, modelo EBA 20
- Recirculador para condensación marca Polyscience
- Pistola de calor marca Makita, modelo *HG6020*
- Equipo de rayos X Bruker D2-Phaser con una fuente de Cu k(alfa) a 10mA, 30 kV, con longitud de onda de 1.5418 Angstroms, velocidad de escaneo de 0.5 segundos/step y tamaño de step de 0.012 (2theta)
- Bomba de vacío marca EMERSON, modelo S55NXMPF-6788 CAT
- Compresora portátil JUN-AIR, modelo OF301-4B

5.4.-SÍNTESIS DE UN POLÍMERO 'MIKTOARM' (REPLICACIÓN DE LA SÍNTESIS DEL POLÍMERO MIKTOARM REALIZADA PREVIAMENTE)

5.4.1.-SÍNTESIS DEL ALCOHOL 3-BROMO-5-YODOBENCÍLICO (PRODUCTO 1)



ESQUEMA 23. SÍNTESIS DEL ALCOHOL 3-BROMO-5-YODO-ETINIL-BENCÍLICO (PRODUCTO 1).

En un matraz Schlenk bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionan 50 mL de THF previamente secado, este se burbujea con nitrógeno durante diez minutos antes de utilizarlo como disolvente. Se conecta un matraz bola de dos bocas a la línea doble de vacío/nitrógeno, al mismo matraz se le coloca un embudo de adición de 100 mL y se hacen purgas de nitrógeno/vacío a todo el sistema 3 veces. Se agregan 10 g de ácido 3-bromo-5-yodo-benzoico al matraz, una vez añadido todo el ácido en el matraz, se agregan 50 mL de THF con mucho cuidado y procurando limpiar las paredes del matraz para no perder producto; recordar que el sistema debe estar con agitación magnética, una vez terminada la adición, se deja el sistema en atmósfera inerte en baño de hielo con agua hasta alcanzar una temperatura entre 0-5°C. A continuación, mediante un septum en la boca superior del embudo de adición se transfieren por medio de canulaje, 80 mL de una disolución de diborano en THF, (BH₃-THF, (80 mmol) al embudo de adición. El sistema utilizado se muestra en la **figura 17** [86].

Para añadir el BH₃-THF, la adición debe ser gota a gota y de manera controlada, ya que, la reacción es muy exotérmica. Al terminar la adición, todo el sistema se sella, y se deja en agitación con atmósfera de nitrógeno toda la noche. Posteriormente se preparan 150 mL de una mezcla 1:1 de THF: H₂O y, se transfiere el contenido del matraz bola de reacción a otro matraz más grande (250 mL) y poco a poco, ya que, la reacción es un poco exotérmica, se añade la mezcla THF/H₂O. Una vez terminada la adición, se agrega K₂CO₃ (aproximadamente 20 g) hasta alcanzar un pH aproximado de 9. Terminada la alcalinización, se evapora el THF hasta obtener un sólido blanco amarillento. A este sólido se le agregan 20 mL de agua destilada y 25 mL de diclorometano, para llevar a cabo la extracción es necesario agregar agua y DCM al matraz del crudo de reacción hasta lograr disolver todo el sólido del fondo, Así mismo, es importante vaciar las fases al embudo de extracción cuidando siempre no utilizar demasiada agua ni DCM.

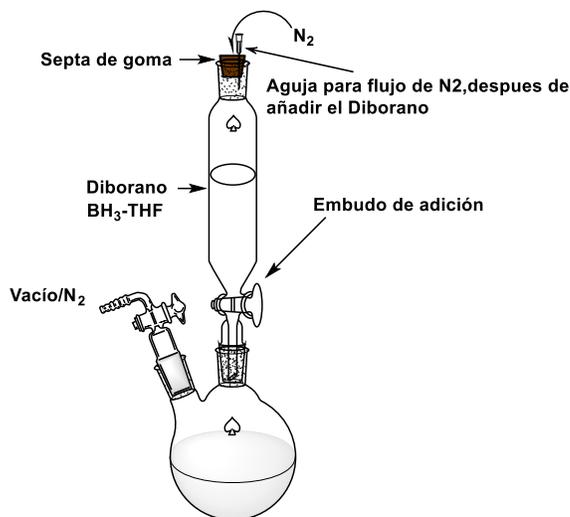


FIGURA 17. SISTEMA DE ADICIÓN DE BH_3 -THF CON ATMÓSFERA DE N_2 .

El producto de reacción (3-bromo-5-yodo-etinil-bencílico) se queda atrapado por las placas sólidas de K_2CO_3 que se forman al evaporar el THF, esto dificulta la extracción y si no se toman las medidas necesarias se puede perder mucho producto al desechar la fase acuosa. Una vez disuelto todo el sólido se realizan las extracciones (DCM 6x25 mL). Se colectan todas las fases orgánicas en un matraz Erlenmeyer y con Na_2SO_4 para secar el producto. Finalmente, se evapora el disolvente en rotavapor para obtener un sólido blanco y cristalino (8.483 g, rendimiento: 85%). $M=312.9936$ g/mol [5]

El alcohol 3-bromo-5-yodo-etinil-bencílico (**producto1**) fue caracterizado por espectroscopia de RMN de 1H , las señales localizadas y asignadas son:

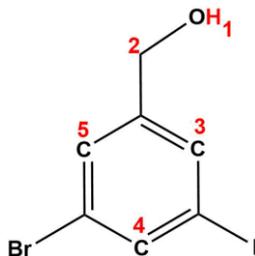
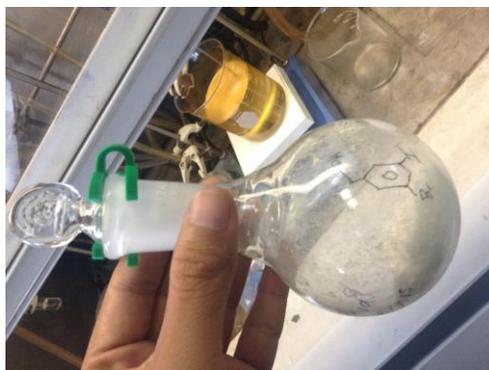


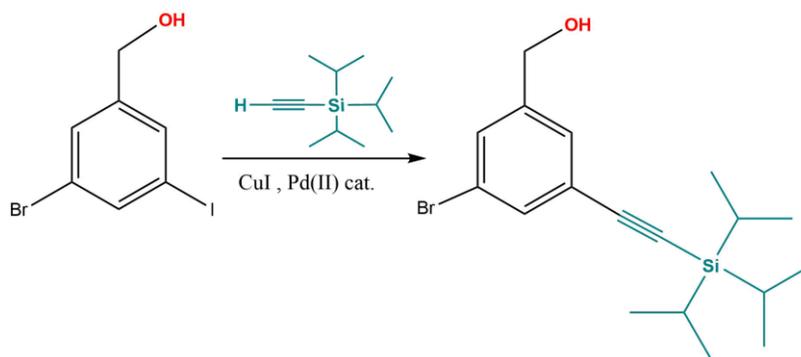
FIGURA 18. ALCOHOL 3-BROMO-5-YODO-ETINIL-BENCÍLICO

1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz.), δ (ppm): 1.88 (s, $-O^1H$), 4.63 (s, $-C^2H_2OH$), 7.47 (s, 1H, ArH^3), 7.64 (s, 1H, ArH^5), 7.77 (s, 1H, ArH^4).



FOTOGRAFÍA 1. MATRAZ BOLA CON ALCOHOL 3-BROMO-5-YODO-ETINIL-BENCÍLICO PURO (**PRODUCTO 1**)

5.4.2.-SÍNTESIS DEL ALCOHOL 3-BROMO-5-(TRISOPROPILSILILETINIL) BENCÍLICO (PRODUCTO 2**) POR MEDIO DE UNA REACCIÓN SONOGASHIRA**



ESQUEMA 24. SÍNTESIS DE 3-BROMO-5-(TRISOPROPILSILILETINIL) BENCÍLICO (**PRODUCTO 2**).

En un matraz Schlenk con atmósfera de N₂, se agregan 233 mL de dietilamina, los cuales son burbujeados con N₂ durante media hora. Paralelamente, se pesan 891.2 mg (1.269 mmol) de [PdCl₂(PPh₃)₂], 241.8 mg (1.269 mmol) de CuI y 7.79 g (24.89 mmol) de alcohol 3-bromo-5-iodo-etinil-bencílico (**producto 1**) y se agregan a la dietilamina, previamente colocada en atmósfera inerte. El sistema se purga nuevamente y una vez en atmósfera de N₂, se agregan 7.5 mL (33.43 mmol) de triisopropilsilil acetileno (TIPS) con ayuda de una aguja de acero inoxidable incorporada a una jeringa de 12mL. Al agregar el TIPS, la mezcla de reacción se torna color verde y poco a poco se aclara a un color amarillo miel. El sistema se deja bajo agitación magnética en atmósfera de N₂ durante 48h. Para purificar el compuesto se extrajo con éter etílico y se lava con agua destilada, las fases orgánicas se colectan y secan utilizando Na₂SO₄. Después de filtrar el producto, el disolvente se evapora con ayuda de un rotavapor. Para terminar de purificar el producto, se utiliza cromatografía en columna húmeda, utilizando como eluyentes una mezcla de hexano: acetato de etilo con una relación 20:1. Después de secar

las alícuotas con Na_2SO_4 y evaporar el disolvente, se obtiene un aceite amarillento y viscoso (**Fotografía 2**). El producto purificado se almacena sellado en atmósfera de N_2 y en el congelador, ya que, es inestable en presencia de oxígeno (7.206 g, rendimiento: 79%). $M=366.10$ g/mol [84].

El alcohol 3-bromo-5-(triisopropilsililetinil) bencílico (**producto 2**) fue caracterizado por espectroscopia de RMN de ^1H , las señales localizadas y asignadas son:

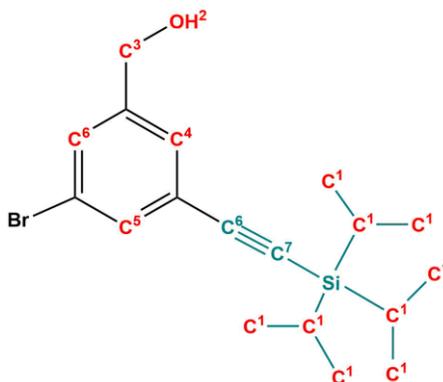


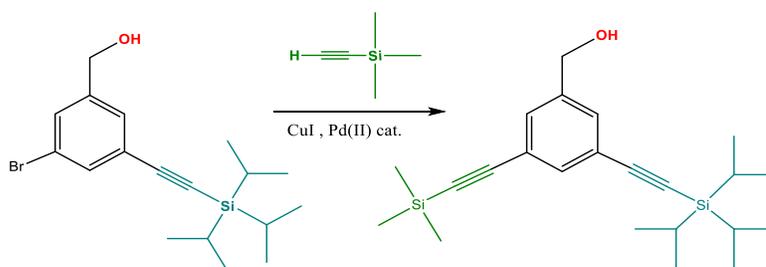
FIGURA 19. ALCOHOL 3-BROMO-5-(TRISOPROPILSILETINIL) BENCÍLICO.

^1H RMN: (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 1.12 (s, 21H, $-\text{Si}(\text{C}_3^1\text{H}_7)_3$), 4.61 (d, 2H, $-\text{ArC}^3\text{H}_2\text{OH}$), 7.36 (d, 1H, ArH^A), 7.43 (s, 1H, ArH^B), 7.51 (s, 1H, ArH^C).



FOTOGRAFÍA 2. MATRAZ BOLA CON ALCOHOL 3-BROMO-5-(TRISOPROPILSILETINIL) BENCÍLICO PURO (**PRODUCTO 2**).

5.4.3.-SÍNTESIS DEL ALCOHOL 3-(TRISOPROPILSILETINIL)-5-(TRIMETILSILETINIL) BENCÍLICO (**PRODUCTO 3**), POR MEDIO DE UNA REACCIÓN SONOGASHIRA



ESQUEMA 25. SÍNTESIS DEL ALCOHOL 3-(TRISOPROPILSILETINIL)-5-(TRIMETILSILETINIL) BENCÍLICO (**PRODUCTO 3**).

Para llevar a cabo esta reacción se utiliza un condensador y se ajusta la temperatura a 80 °C. El alcohol 3-bromo-5-(triiisopropilsililetinil) bencílico (**producto 2**), sintetizado previamente, es sacado del congelador para poder pesarlo, no sin antes permitir que su temperatura alcance la temperatura ambiente. Se usan 4 g (10.92 mmol) de alcohol 3-bromo-5-(triiisopropilsililetinil) bencílico (**producto 2**), pesados directamente en un matraz tipo Schlenk de dos bocas con ayuda de una pipeta Pasteur (ya que el reactivo es un líquido viscoso difícil de manipular). Una vez pesado el alcohol, se agrega una barra de agitación magnética y se purga todo el sistema. De manera paralela, se prepara una mezcla de 180 mL de trietilamina/benceno al 65%/35%. Una vez preparada la disolución, se burbujea con N₂ durante 5 minutos. A continuación, se transfiere la mezcla al matraz de reacción con cánula. El sistema se purga nuevamente y se mantiene en agitación magnética mientras se pesan 381.6 mg (0.543 mmol) de [PdCl₂(PPh₃)₂] y 100 mg (0.543 mmol) de CuI.

El sistema de reacción se abre con flujo de N₂. Se agregan inicialmente el [PdCl₂(PPh₃)₂], se cierra el sistema en agitación hasta que se disuelve el compuesto de paladio, y posteriormente se agrega CuI. El sistema se cierra y se purga tres veces. A continuación, se agregan 4.612 mL (41.51 mmol) de trimetilsililacetileno (TMS), utilizando una aguja de acero inoxidable conectada a una jeringa en atmósfera inerte. Al agregar el TMS, la disolución cambia de color amarillo a negro rápidamente.

Una vez finalizada la adición de reactivos y asegurando la total disolución de éstos, se vuelve a purgar (x3) el sistema. A continuación, bajo un flujo de N₂, se ensambla el condensador y el sistema es puesto en un baño de aceite. Una vez iniciado el reflujo, se sella el sistema con una trampa de aceite. La reacción se deja en reflujo, con agitación magnética y flujo de N₂ durante toda la noche. Al día siguiente, se evapora el disolvente con ayuda del baño de aceite, bajo vacío y empleando una trampa de N₂ líquido para disolventes, como se muestra en la **Figura 20**. Una vez evaporado el disolvente, se agregan 30 mL de éter dietílico y se agita hasta lograr la mayor disolución de su contenido. Después, se vacía el contenido sobre un embudo para realizar una filtración al vacío. Es importante hacer varios lavados al matraz utilizando éter para conservar la mayor cantidad de producto. Así mismo, la filtración al vacío se realiza con un baño de hielo para evitar que el éter dañe la bomba, como se muestra en la **Figura 21**. Una vez realizado el filtrado, se transfiere la disolución color negro (aproximadamente 40 mL) a un embudo de extracción.

Para realizar los lavados de la fase orgánica (éter) con el embudo de extracción se utiliza agua destilada (5x30 mL), también se hacen dos lavados con salmuera (2x50mL). Una vez finalizados los lavados, la disolución se torna color amarillo-marrón. Para finalizar, se seca la fase orgánica con Na₂SO₄. Posteriormente, se filtra el contenido y se evapora el disolvente. Para finalizar el

proceso de purificación, se emplea cromatografía en columna húmeda utilizando como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo con proporción 20:1, al finalizar se juntan todas las alícuotas que contienen el compuesto deseado y se evapora el disolvente para obtener un líquido viscoso de color miel (3.5691 g, rendimiento: 85%). $M=385.23\text{g/mol}$ [84].

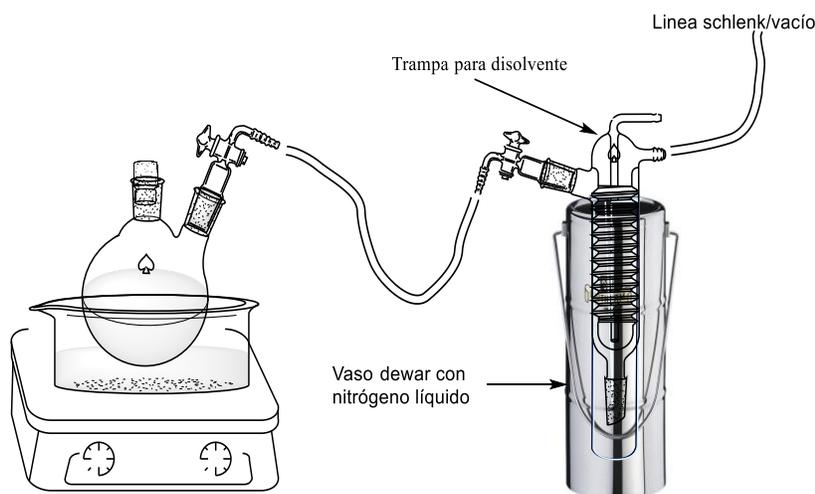


FIGURA 20. SISTEMA DE EVAPORACIÓN AL VACÍO.

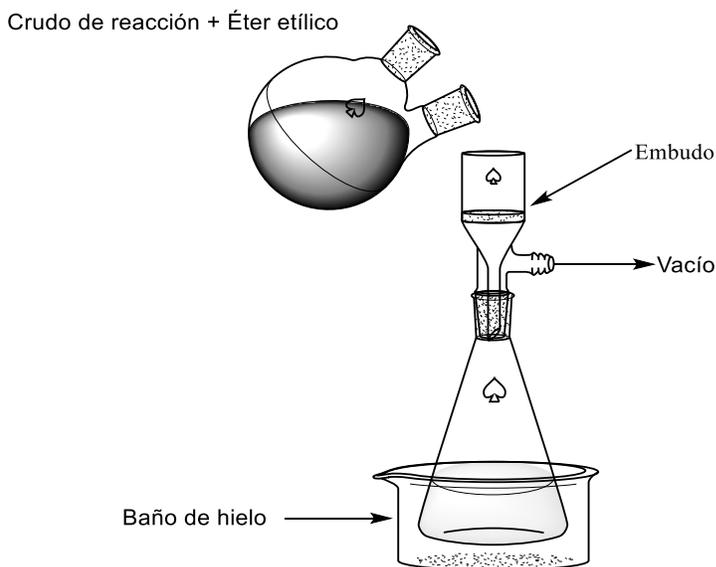


FIGURA 21. SISTEMA DE FILTRACIÓN AL VACÍO.

El alcohol 3-(trisisopropilsililetinil)-5-(trimetilsililetinil) bencílico (**producto 3**) fue caracterizado por espectroscopia de RMN de ^1H , las señales localizadas y asignadas son:

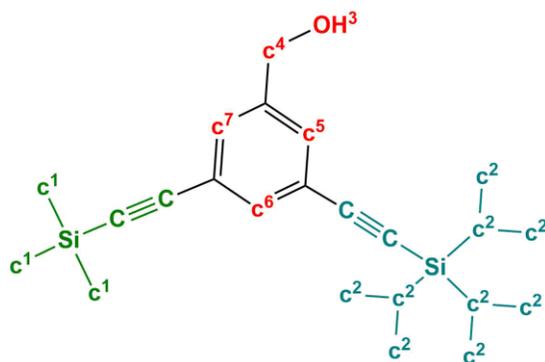
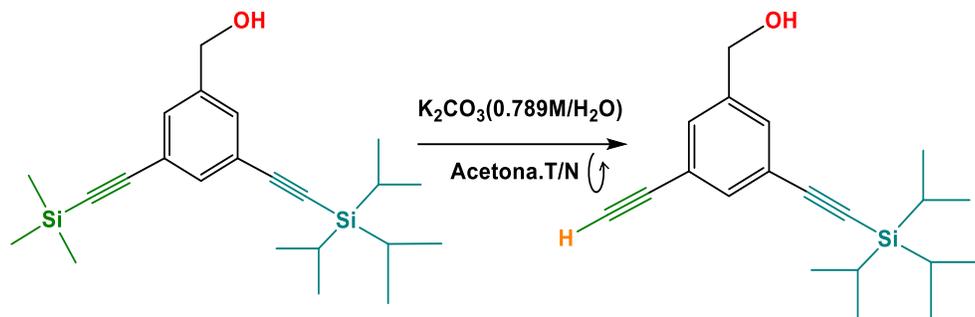


FIGURA 22. ALCOHOL 3-(TRISOPROPILSILILETINIL)-5-(TRIMETILSILILETINIL) BENCÍLICO

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm): 0.25 (s, 9H, $\text{Si}(\text{C}^1\text{H}_3)_3$), 1.13 (s, 21H, $\text{Si}(\text{C}_3^2\text{H}_7)_3$), 4.65 (d, 2H, $-\text{ArC}^4\text{H}_2\text{OH}$), 7.41 (s, 1H, ArH^7), 7.42 (s, 1H, ArH^5), 7.51 (s, 1H, ArH^6).

5.4.4.-SÍNTESIS DEL ALCOHOL 3-(TRISOPROPILSILILETINIL)-5-ETINILBENCÍLICO (PRODUCTO 4)



ESQUEMA 26. SÍNTESIS DEL ALCOHOL 3-(TRISOPROPILSILILETINIL)-5-ETINILBENCÍLICO (PRODUCTO 4).

Se le llama desprotección a la sustitución del trimetilsilil por un átomo de hidrógeno, el cual es muy reactivo y muy útil para llevar a cabo una reacción tipo **‘click’**. La reacción de desprotección del trimetilsilil acetileno es sencilla y no se requiere atmósfera controlada. Para la síntesis de la molécula desprotegida, se pesan 3.5 g (9.085 mmol) de alcohol 3-(triisopropilsililetinil)-5-(trimetilsililetinil) bencílico (**producto 3**) en un matraz bola de 150 mL, utilizando una pipeta Pasteur para adicionar el reactivo al matraz, ya que es muy denso y difícil de manejar.

Una vez pesado el reactivo, este se disuelve en 44 mL de acetona, manteniendo la agitación magnética durante 15 minutos antes de agregar una disolución 1.18M de K_2CO_3 (3.7756g/ 23 mL H_2O), al terminar la adición, se cierra todo el sistema y la reacción se lleva a cabo durante toda la noche con agitación magnética. Esta adición provoca que la mezcla se torne opaca. Al día siguiente, se evapora la acetona en rotavapor, posteriormente se agregan 20 mL de agua

destilada y se transfiere el contenido a un embudo de extracción. Se realizan tres enjuagues al matraz utilizando diclorometano como disolvente, con la finalidad de no perder producto. La mezcla cruda se extrae bifásicamente con más diclorometano (3x35 mL). Posteriormente, la fase orgánica se seca con Na₂SO₄ y el DCM es evaporado. Para purificar el producto crudo, se realiza cromatografía en columna húmeda utilizando como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo 4: 1. Al final, se obtiene un líquido viscoso de color amarillo, que se almacena bajo atmósfera de nitrógeno en el congelador (2.5094g, rendimiento: 88.23%). *M*= 313.048g/mol, [5].

El alcohol 3-(triisopropilsililetinil)-5-etinil bencílico (**producto 4**) fue caracterizado por espectroscopia de RMN de ¹H, las señales localizadas y asignadas son:

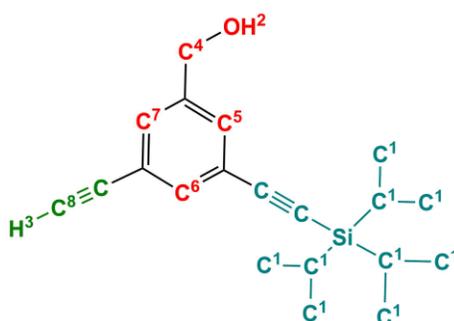
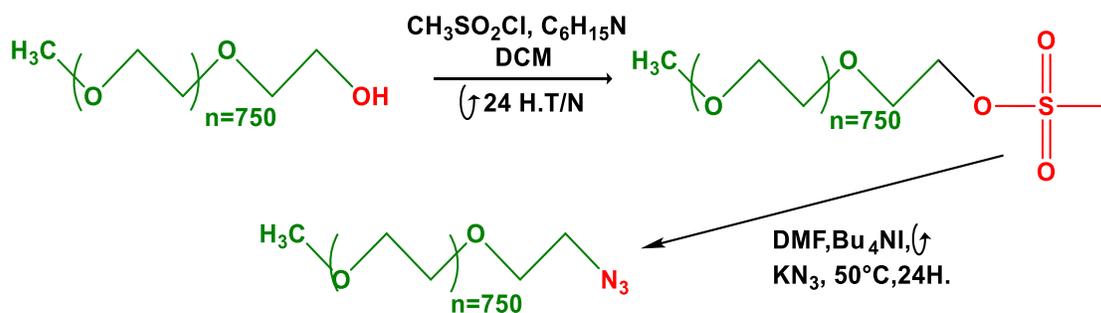


FIGURA 23. ALCOHOL 3-(TRIISOPROPILSILETINIL)-5-ETINIL BENCÍLICO.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm): 1.12 (s, 21H, -Si(C₃¹H₇)₃), 1.78 (s, 1H, -CH₂OH²), 3.08 (s, 1H, -ArCC⁸H), 4.66 (d, 2H, C⁴H₂OH), 7.42 (s, 1H, ArH⁷), 7.45 (s, 1H, ArH⁵), 7.52 (s, 1H, ArH⁶).

5.4.5.-SÍNTESIS DE POLI(ETILENGLICOL)-METIL-ÉTER CON TERMINACIÓN EN AZIDA (PEG₇₅₀-N₃, **PRODUCTO 5**)



ESQUEMA 27. SÍNTESIS POLI(ETILENGLICOL)-METIL-ÉTER CON TERMINACIÓN EN AZIDA (PEG-N₃, **PRODUCTO 5**).

La síntesis de PEG-N₃ se realiza en dos pasos: La síntesis del precursor poli(etilenglicol)-metiléter con terminación sulfonato (PEG-OS(O)₂CH₃); y, finalmente, la síntesis del poli(etilenglicol)-metiléter con terminación azida (PEG-N₃). Para la síntesis del poli(etilenglicol)-metiléter con terminación sulfonato (PEG-OS(O)₂CH₃), se utiliza DCM previamente secado sobre Na₂SO₄ durante la noche anterior a la síntesis. Inicialmente, se pesan 13.7 g (18.26 mmol) del precursor poli(etilenglicol)-metil-éter con terminación hidroxilo (PEG-OH, Mn=750g/mol) y se añaden 100 mL del DCM seco. Una vez disuelto el PEG-OH, se coloca el matraz en un baño de hielo en agua con agitación magnética hasta alcanzar 0°C. Con una jeringa, se agregan 5mL de trietilamina (35.87 mmol) y 2.80 mL de cloruro de mesilo (CH₃SO₂Cl, 33.17 mmol). A continuación, se retira el matraz del baño de hielo y se deja proceder la reacción durante 24 h con agitación magnética. Durante este periodo, la disolución se torna amarillenta y precipita un sólido blanco. Para proceder con el tratamiento de la reacción se requieren preparar 300 mL de una disolución de HCl 1M (9.12 mL de HCl al 37% en 300mL de H₂O); otra de 300 mL 1M de NaOH (12g NaOH en 300mL de H₂O) y una más de 300 mL 1M de NaCl (17.5g NaCl en 300mL de H₂O).

Se filtra al vacío el contenido del matraz para remover el sólido formado. El filtrado se transfiere a un embudo de extracción y se realizan lavados con las disoluciones 1 M preparadas anteriormente, para eliminar el exceso de HCl y de la sal C₆H₁₅NHCl. Una vez terminados los lavados del producto, se seca con Na₂SO₄ y el DCM se evapora para obtener el compuesto, PEG-OSO₂CH₃, que es un líquido viscoso y un poco amarillento (12.96 g, rendimiento: 87%). Mn=828.11g/mol, [80,81].

El producto (PEG-OSO₂CH₃) fue caracterizado por espectroscopia de RMN de ¹H, las señales localizadas y asignadas son:

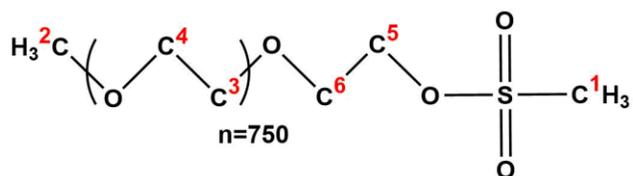


FIGURA 24. PRECURSOR POLI(ETILENGLICOL)-METILÉTER CON TERMINACIÓN SULFONATO PEG-OSO₂CH₃.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm): 3.01 (s, 3H, -OSO₂C¹H₃), 3.30 (s, 3H, -OC²H₃), 3.51-3.62 (m, OC⁴H₂C³H₂OCH₃) y (C⁶H₂CH₂OSO₂), 4.30 (t, 2H, C⁵H₂OSO₂CH₃)

Para la síntesis del poli(etilenglicol)-metiléter con terminación azida (PEG-N₃, **producto 5**), se pesan 12 g de PEG-OSO₂CH₃ (14.49 mmol) en un matraz bola de 150 mL al cual se agregan 57 mL de DMF, en agitación. Con el reactivo completamente disuelto, se agregan 2.35 g de azida de potasio (KN₃, 28.96 mmol)

y 0.217 g yoduro de tetrabutil amonio (Bu_4NI , 0.587mmol). Una vez adicionados todos los reactivos, el sistema se cierra y se coloca en un baño de aceite programado a 50°C durante 24 h, con agitación magnética. Al terminar la reacción, se evapora la DMF, utilizando un sistema 'dean stark', como se muestra en la **figura 26**.

Este sistema se utiliza ya que la DMF tiene un punto de ebullición muy alto y por ende es necesario evaporarla utilizando atmósfera reducida para no aumentar demasiado la temperatura. Una vez evaporada la DMF, se agregan 40 mL de DCM y se transfiere el contenido a un embudo de extracción para hacer lavados con agua destilada (8x50 mL H_2O), para eliminar la DMF en la mayor cantidad posible. La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 durante toda la noche con agitación magnética. Posteriormente, se evapora el DCM para obtener un líquido transparente y amarillento (10.05 g, rendimiento: 87%). $M_n=775.014$ g/mol.

El producto (PEG- N_3 , **producto 5**) fue caracterizado por espectroscopia de RMN de ^1H , las señales localizadas y asignadas son:

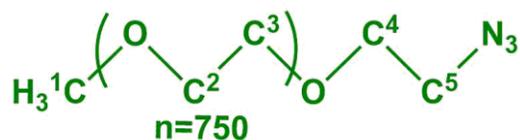


FIGURA 25. PEG- N_3 (PRODUCTO 5).

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm): 3.33 (s, 3H, $\text{C}^1\text{H}_3\text{O}$ -), 3.50 (t, 2H, $\text{C}^5\text{H}_2\text{N}_3$) 3.64-3.68 (m, ($\text{O}-\text{C}^2\text{H}_2\text{C}^3\text{H}_2$)O- en mPEG.).

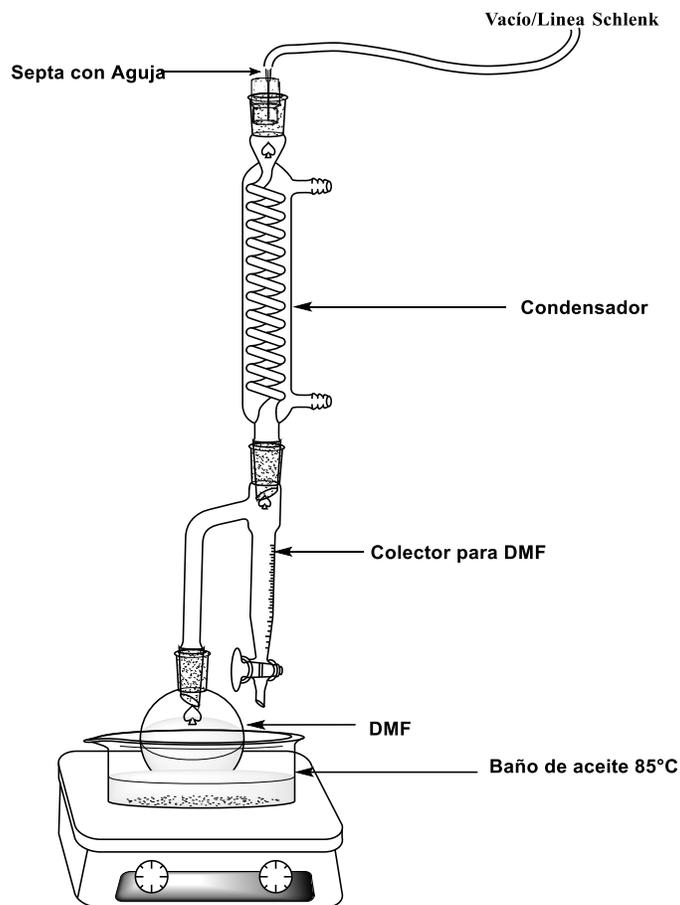
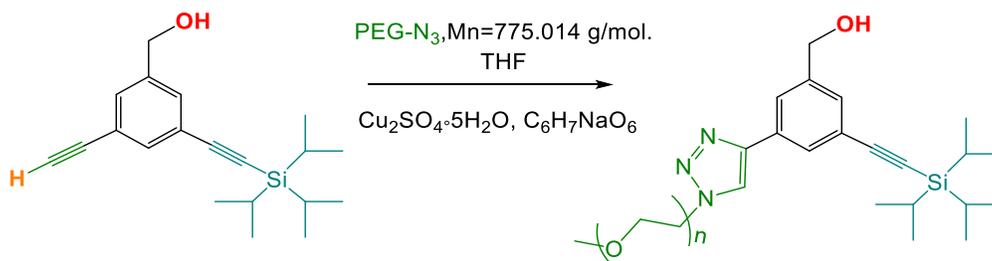


FIGURA 26. SISTEMA DE EVAPORACIÓN DE DMF.

5.4.6.-PRIMERA REACCIÓN TIPO CLIK ENTRE PEG₇₅₀-N₃ (PRODUCTO 5) Y EL ALQUINO DESPROTEGIDO DEL ALCOHOL 3-(TRISOPROPILSILILETINIL)-5-ETINIL BENCÍLICO (PRODUCTO 4), PARA FORMAR EL PRODUCTO 6



ESQUEMA 28. PRIMERA REACCIÓN TIPO 'CLICK' PARA FORMAR EL PRODUCTO 6.

Para llevar a cabo esta síntesis tipo *'click'*, se pesan 2 g de alcohol 3-(triisopropilsililetinil)-5-etinil bencílico (**producto 4**, 6.38 mmol) y se añaden 5.611 g (7.23 mmol) de PEG-N₃(**producto 5**). A continuación, se adicionan 4 mL de THF y se agita el sistema hasta lograr la homogeneidad. Posteriormente, se añaden 0.1434 g de ascorbato de sodio (C₆H₇NaO₆, 0.72 mmol) y, 4 mL de una disolución 0.090 M de sulfato de cobre pentahidratado (0.0903g de CuSO₄·5H₂O en 4 mL de H₂O) ambos al 10% en mol con respecto al alcohol 3-(triisopropilsililetinil)-5-etinil bencílico (**producto 4**). Esta adición permite la evolución de una emulsión color café en la disolución amarilla. Al final, la mezcla de reacción se torna color naranja intenso, como se muestra en la **Fotografía 3**. La mezcla de reacción se sella y se deja evolucionar durante toda la noche a temperatura ambiente. Terminada la reacción, el color de la disolución se torna verde-amarillo con emulsiones de color azul claro. La mezcla de reacción presenta dos fases; sin embargo, esto cambia cuando se evapora el THF. A la mezcla de reacción se le realizan extracciones con DCM (3x100 mL.), seguidas de lavados de la fase orgánica con salmuera (3x50 mL). La purificación se lleva a cabo por medio de cromatografía en columna húmeda utilizando como eluyente una mezcla de DCM/ metanol (9.5: 0.5). El producto final es un líquido muy denso de color amarillo-naranja (6.7017g, rendimiento: 96.41%). *M*= 1088.062 g/mol, [86].

El **producto 6** (primera reacción tipo *'click'*) fue caracterizado por espectroscopia de RMN de ¹H, las señales localizadas y asignadas son:

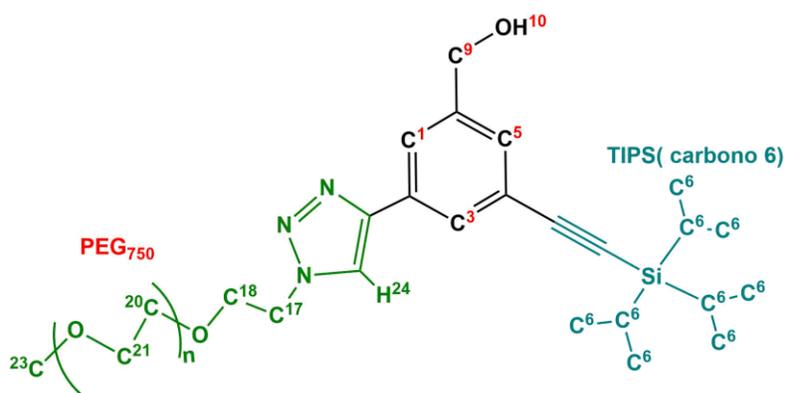


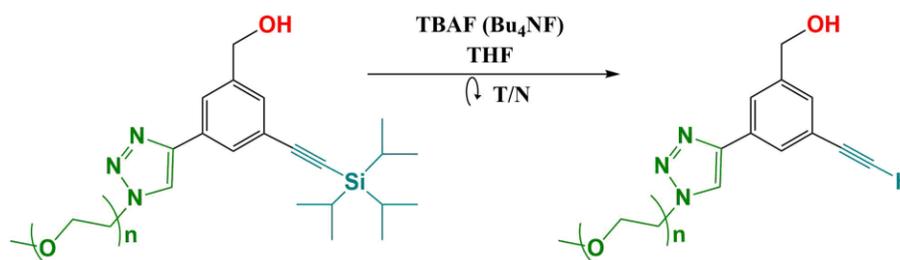
FIGURA 27. PRODUCTO 6.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm): 1.13 (s, 21H, -Si(C⁶H₇)₃), 2.46 (s, 1H, -CH₂OH¹⁰), 3.37 (s, 3H, C²³H₃O-), 3.54–3.70 (m, (-OC²⁰H₂C²¹H₂-)_n), 3.92 (t, 2H, -OC¹⁸H₂CH₂triazol), 4.59 (t, 2H, -OCH₂C¹⁷H₂triazol), 4.69 (d, 2H, C⁹H₂OH), 7.42 (s, 1H, ArH⁵), 7.80 (s, 1H, ArH³), 7.91 (s, 1H, ArH¹), 8.12 (s, 1H, triazolH²⁴).



FOTOGRAFÍA 3. FOTOGRAFÍA 3. REACCIÓN TIPO `CLICK´ EN PROCESO.

5.4.7.-ELIMINACIÓN DEL GRUPO PROTECTOR TRIISOPROPILSILILO (TIPS), (PRODUCTO 7)
[83,3].



ESQUEMA 29. SÍNTESIS DEL PRODUCTO 7

En un matraz bola, se agregan 6 g (5.514 mmol) del **producto 6** (reacción 4.4.6), $M=1088.062$ g/mol), los cuales son diluidos con 18 mL de THF seco. El matraz es sellado con un septum y se transfiere a un baño de hielo seco/acetona hasta que la temperatura de la disolución llega a aproximadamente a -78°C . Una vez alcanzado el intervalo de temperatura, se adicionan, gota a gota, 10.8 mL de una disolución 1 M de TBAF (2.82 g, (10.78 mmol) de TBAF en 10.8 mL de THF) a través del septum. Posteriormente, el matraz se retira del baño frío permitiendo que la temperatura se estabilice a temperatura ambiente durante toda la noche.

Una vez finalizada la reacción, el THF se evapora y los sólidos resultantes son disueltos en 30 mL de DCM. A la mezcla de reacción se le realizan extracciones con H_2O (5x50 mL, esta cantidad de lavados es necesaria para eliminar el TBAF de la mezcla de reacción, ya que, éste es muy difícil de eliminar por medio de cromatografía en columna). Finalmente, la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora el DCM. El producto crudo se lava con 300 mL de hexanos. El producto purificado se obtiene por cromatografía en columna húmeda utilizando como eluyente una mezcla de metanol y DCM con una relación 7:93. El producto final es un líquido viscoso de color amarillo-marrón (4.6231 g, rendimiento: 90%). $M=931.718$ g/mol.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm): 2.55 (s, 1H, $-\text{CH}_2\text{OH}^{\text{B}}$), 3.09 (s, 1H, Acet H^{11}), 3.35 (s, 3H, $\text{C}^{23}\text{H}_3\text{O}-$), 3.54–3.65 (m, $(-\text{OC}^{21}\text{H}_2\text{C}^{20}\text{H}_2-)_n$), 3.88 (t, 2H, $-\text{OC}^{18}\text{H}_2\text{CH}_2\text{triazol}$), 4.57 (t, 2H, $-\text{OCH}_2\text{C}^{17}\text{H}_2\text{triazol}$), 4.69 (d, 2H, $\text{C}^7\text{H}_2\text{OH}$), 7.41 (s, 1H, Ar H^{5}), 7.85 (s, 1H, Ar H^{3}), 7.88 (s, 1H, Ar H^{1}), 8.11 (s, 1H, triazol H^{24})

El **producto 7** fue caracterizado por espectroscopia de RMN de ^1H , las señales localizadas y asignadas son

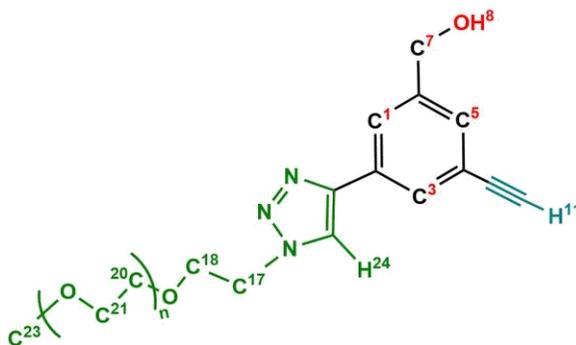
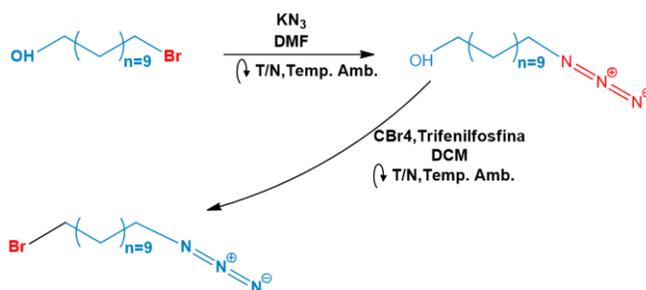


FIGURA 28. PRODUCTO 7.

5.4.8.-SÍNTESIS 11-BROMOUNDECANO-1-AZIDA ($\text{Br C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_3$, PRODUCTO 8)



ESQUEMA 30. SÍNTESIS COMPLETA DE AZIDA DE BROMO ($\text{Br}(\text{CH}_2)_{11}\text{N}_3$, PRODUCTO 8)

La síntesis se lleva a cabo en dos pasos: primero se realiza la síntesis de la azida con terminación $-\text{OH}$ (11-azidoundecan-1-ol) y después, la síntesis de la 11-bromoundecano-1-azida.

Para la síntesis de la azida con terminación $-\text{OH}$, se pesan 2.819 g del precursor 11-bromo-1-undecanol (11.22 mmol, $\text{Br}(\text{CH}_2)_{11}\text{OH}$) y se le agregan 7 mL de DMF. Una vez disuelto el reactivo, se añaden 4.552 g (56.11 mmol) de KN_3 . A continuación, se sella el matraz con un septum y se deja que la reacción se lleve a cabo a temperatura ambiente con agitación magnética durante toda la noche. Una vez finalizada la reacción, la mezcla se filtra al vacío (el matraz de reacción se enjuaga con hexanos para no perder producto) con la finalidad de remover el KBr formado durante la reacción. Después, la mezcla en DMF se extrae con hexanos (4x20 mL). Se recupera la fase con hexanos y se lava con H_2O (4x50 mL). Finalmente, la fase orgánica se seca con Na_2SO_4 y se evapora el disolvente, para

obtener un líquido incoloro (11-azidoundecan-1-ol) como producto (2.35 g, rendimiento: 98%). $M=213.325$ g/mol.

El precursor 11-azidoundecan-1-ol fue caracterizado por espectroscopia de RMN de ^1H , las señales localizadas y asignadas son:

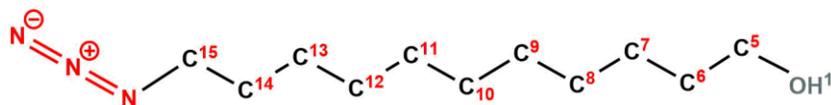


FIGURA 29. PRECURSOR 11-AZIDOUNDECAN-1-OL

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.26 (m, 14H, $\text{CH}_2(\text{C}^{7-13}\text{H}_2)_7\text{CH}_2$), 1.73 (s, 1H, $-\text{OH}^1$), 1.55 (m, 4H, $\text{C}^{14}\text{H}_2-(\text{CH}_2)_7-\text{C}^6\text{H}_2$), 3.23 (t, 2H, $\text{N}_3\text{C}^{15}\text{H}_2-$), 3.60 (t, 2H, $\text{C}^5\text{H}_2\text{OH}$).

Para la síntesis de la 11-bromoundecano-1-azida (**producto 8**), se usan 1.97 g (9.23 mmol) del precursor 11-azidoundecan-1-ol, al cual se le agregan 4.011 g de tetrabromuro de carbono (CBr_4 , 12.09 mmol) y, una vez que la mezcla se homogeneiza, se agregan 3.147 g (11.99 mmol) de trifenilfosfina. Esto último se hace de manera gradual, ya que la reacción es muy exotérmica. Una vez añadidos todos los reactivos, la disolución se torna de color café oscuro, después color ámbar y por último se torna color crema. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente y durante toda la noche. Al día siguiente la mezcla de reacción se observa muy densa y de color blanco-amarillento. A esta mezcla se le agregan 30 mL de DCM. La fase homogénea se extrae con salmuera (4x50 mL) para eliminar el exceso de sal formada ($\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{OH}$), así como el remanente de CBr_4 . La purificación del producto se realiza por medio de cromatografía en columna 'flash' y húmeda, utilizando como eluyente hexanos (es importante tener mucha precaución, ya que, el producto puro se obtiene de la primera fracción de la columna). Al evaporar el disolvente se obtiene un líquido incoloro poco viscoso, 11-bromoundecano-1-azida (**producto 8**), (2.5 g, 98%). $M=276.22$ g/mol, [84,85,86,87].

El 11-bromoundecano-1-azida (**producto 8**) fue caracterizado por espectroscopia de RMN de ^1H , las señales localizadas y asignadas son:

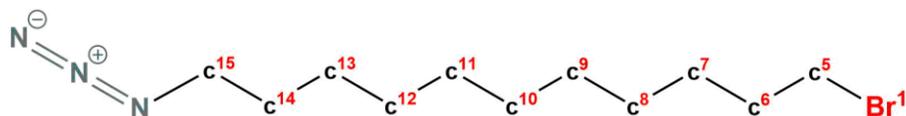
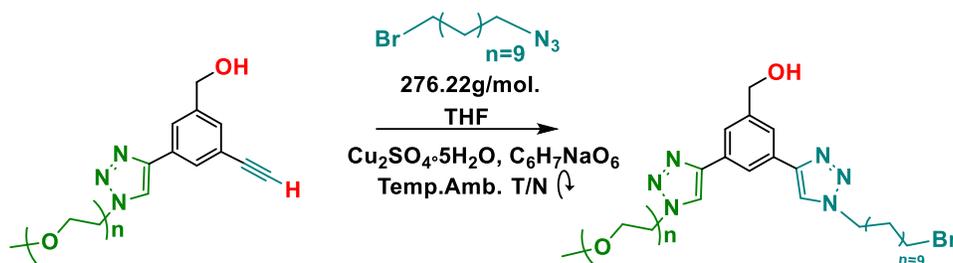


FIGURA 30. 11-BROMOUNDECANO-1-AZIDA (PRODUCTO 8).

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{), } \delta \text{ (ppm): 1.22 (m, 14H, CH}_2\text{(C}^{7-13}\text{H}_2\text{)}_7\text{CH}_2\text{)}, 1.52 (m, 2H, N}_3\text{CH}_2\text{C}^{14}\text{H}_2\text{)}, 1.78(m, -\text{C}^6\text{H}_2\text{CH}_2\text{Br}), 3.18 (t, 2H, N}_3\text{C}^{15}\text{H}_2\text{-)}, 3.33 (t, 2H, C^5\text{H}_2\text{Br}).$

5.4.9.-SÍNTESIS DEL PRODUCTO 9, SEGUNDA REACCIÓN TIPO 'CLICK' ENTRE EL PRODUCTO 7 Y EL PRODUCTO 8



ESQUEMA 31. SÍNTESIS DEL PRODUCTO 9, SEGUNDA REACCIÓN TIPO CLICK.

En un matraz bola de 100 mL, se pesan 2.585 g (2.774 mmol) del **producto 7** (reacción 4.4.7, $M = 931.718 \text{ g/mol}$). A continuación, se agregan 15 mL de THF. Una vez que el sustrato se disuelve, se adicionan 0.9195g (3.32 mmol) de 11-bromoundecano-1-azida ($\text{Br (CH}_2\text{)}_{11}\text{N}_3$, **producto 8**). Posteriormente, se agregan 0.0549 g (0.277 mmol) de ascorbato de sodio (10% en mol, con respecto al sustrato) y 14 mL de una disolución $1.97 \times 10^{-2} \text{ M}$ de sulfato de cobre pentahidratado ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$), gota a gota.

El sistema se sella con un septum y la reacción se deja llevar a cabo a temperatura ambiente, con agitación magnética y durante toda la noche. Una vez concluida la reacción, el THF se evapora y el producto se extrae con DCM (3x20 mL). Después, se realizan múltiples lavados a la fase orgánica utilizando salmuera (6x10 mL), con la finalidad de remover todo el cobre presente en la mezcla. La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 y el disolvente se evapora en rotavapor. La purificación del producto se realiza por medio de cromatografía en columna húmeda, utilizando como eluyente una mezcla de metanol-DCM con una relación 1:20. El producto puro es un líquido muy denso de color amarillo-naranja. (2.392 g, 71.38%). $M = 1207.938 \text{ g/mol}$, [82,84,85].

El **producto 9** fue caracterizado por espectroscopia de RMN de ^1H , las señales localizadas y asignadas se muestran a continuación.

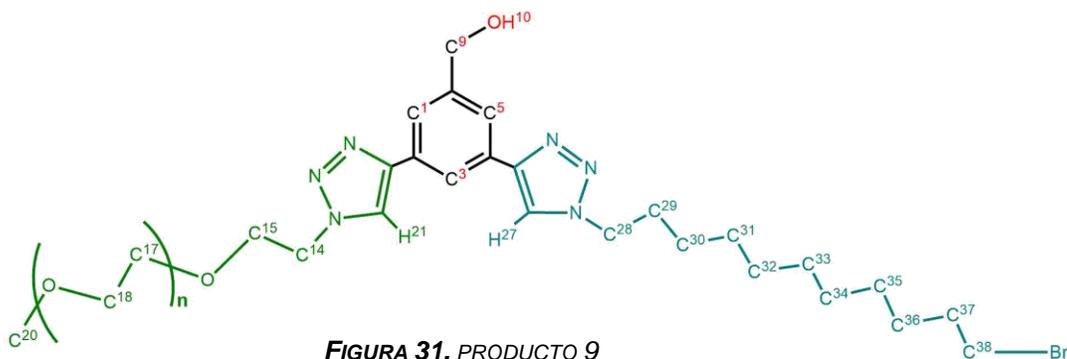
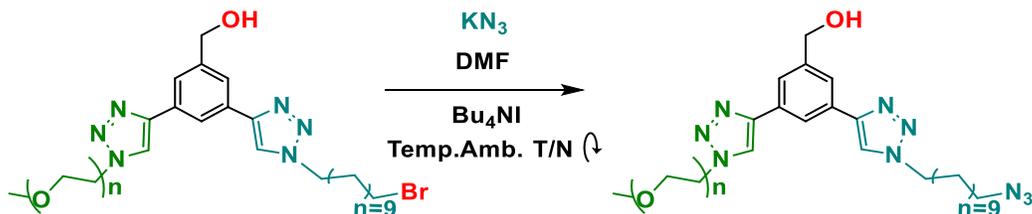


FIGURA 31. PRODUCTO 9

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.21-1.45 (m, 14H, $-\text{CH}_2^{31,32,33,34,35,36,37}-\text{CH}_2\text{Br}$), 1.77-1.96 (m, 4H, $\text{triazolCH}_2\text{C}^{29}\text{H}_2\text{C}^{30}\text{H}_2$) $_8-\text{CH}_2\text{Br}$), 3.38 (s, 3H, $-\text{OC}^{20}\text{H}_3$), 3.42 (t, 2H, $-\text{C}^{38}\text{H}_2\text{Br}$), 3.48-3.69 (m, $(-\text{OC}^{17}\text{H}_2\text{C}^{18}\text{H}_2-)_n$), 3.91 (t, 2H, $-\text{C}^{18}\text{H}_2\text{OCH}_3$), 4.20 (t, 2H, $\text{triazolC}^{28}\text{H}_2$), 4.39 (t, 2H, $-\text{OC}^{15}\text{H}_2\text{CH}_2\text{triazol}$), 4.60 (t, 2H, $-\text{OCH}_2\text{C}^{14}\text{H}_2\text{triazol}$), 4.77 (br s, 2H, $-\text{C}^9\text{H}_2\text{OH}$), 7.81 (s, 1H, ArH^5), 7.86 (s, 1H, ArH^1), 7.89 (s, 1H, ArH^3), 8.15 (s, 1H, $\text{Br}(\text{CH}_2)_{11}\text{triazolH}^{27}$), and 8.22 (s, 1H, $\text{mPEG-triazolH}^{21}$).

5.4.10.- SÍNTESIS DEL PRODUCTO 10



ESQUEMA 32. SÍNTESIS DEL PRODUCTO 10.

En un matraz bola de 50 mL, se colocan 0.907g (0.750 mmol) del **producto 9** (producto de reacción 4.4.9, $M=1207.938$ g/mol) y se diluyen en 5 mL de DMF. A continuación, se añaden 0.3155 g (3.88 mmol) de KN_3 y 0.0164 g (0.0443 mmol) de Bu_4NI . La mezcla se mantiene a temperatura ambiente con agitación magnética durante toda la noche. Al otro día, una vez terminada la reacción, se añaden 20 mL de H_2O y se hacen extracciones con DCM (4x40 mL). Se recupera la fase orgánica y se realizan lavados con salmuera (3x20mL). A continuación, se seca con Na_2SO_4 y se lleva a sequedad para obtener el producto impuro. Por último, se realizan múltiples lavados (13x6 mL de mezcla) del producto con una mezcla de éter dietílico /hexanos (50:50), para eliminar el exceso de DMF aún presente en la mezcla. Después de realizar la purificación por cromatografía en columna húmeda, se obtiene un producto amarillento muy denso (0.731 g, rendimiento: 79%), $M=1170.0491$ g/mol, [88].

^1H NMR (400MHz, - CDCl_3): δ (ppm): 1.27 (m, 14H, $-\text{CH}_2^{31,32,33,34,35,36,37}$, CH_2N_3), 1.53 (t, 2H, $\text{triazolCH}_2\text{CH}_2\text{C}^{30}\text{H}_2$), 1.89 (t, 2H, $\text{triazolCH}_2\text{C}^{29}\text{H}_2$), 3.19 (t, 2H, $-\text{C}^{38}\text{H}_2\text{N}_3$), 3.32 (s, 3H, $-\text{OC}^{20}\text{H}_3$), 3.43–3.67 (m, $(-\text{OC}^{17}\text{H}_2\text{C}^{18}\text{H}_2)_n$), 3.86 (t, 2H, $-\text{C}^{18}\text{H}_2\text{OCH}_3$), 4.16 (t, 2H, $\text{triazolC}^{28}\text{H}_2$), 4.34 (t, 2H, $-\text{OC}^{15}\text{H}_2\text{CH}_2\text{triazol}$), 4.54 (t, 2H, $-\text{OCH}_2\text{C}^{14}\text{H}_2\text{triazol}$), 4.72 (br s, 2H, $-\text{C}^9\text{H}_2\text{OH}$), 7.76 (s, 1H, ArH^5), 7.80 (s, 1H, ArH^1), 7.85 (s, 1H, ArH^3), 8.09 (s, 1H, $\text{Br}(\text{CH}_2)_{11}\text{triazolH}^{27}$), and 8.16 (s, 1H, $\text{mPEG-triazolH}^{21}$).

El **producto 10** fue caracterizada por espectroscopia de RMN de ^1H , las señales localizadas y asignadas son:

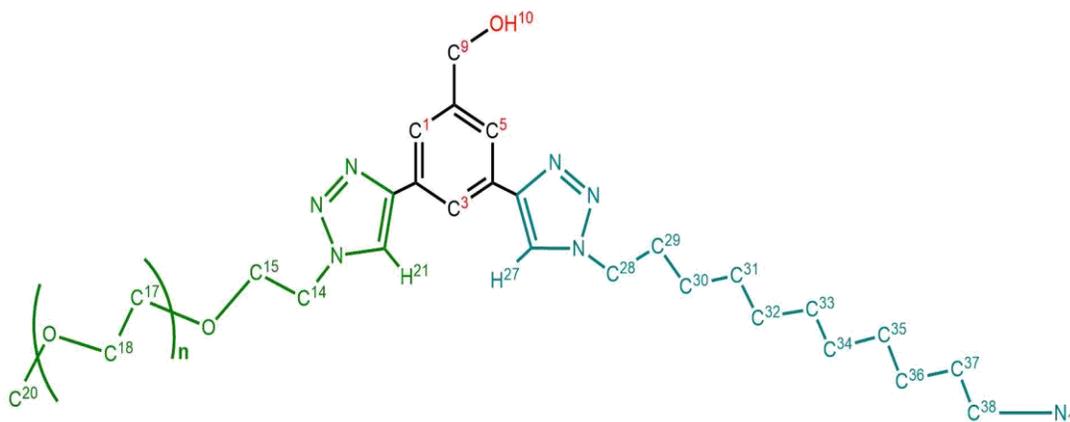
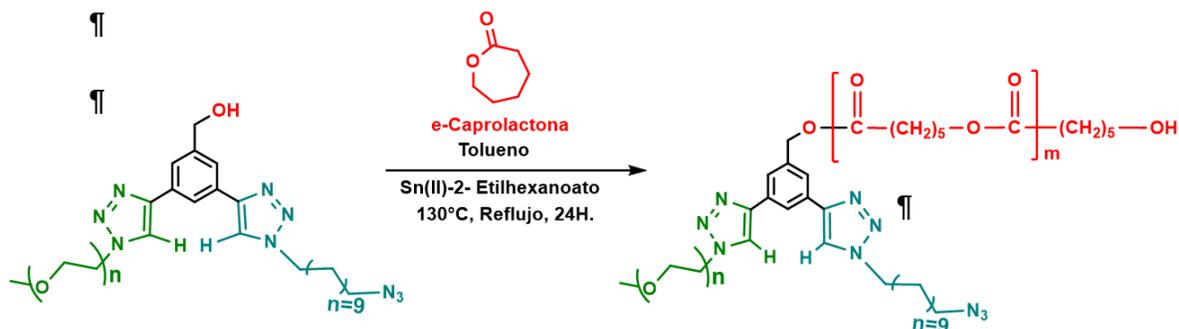


FIGURA 32. PRODUCTO 10.

5.4.11.- SÍNTESIS DE LA MOLÉCULA $\text{PEG}_{750}\text{-PCL-N}_3$, (PRODUCTO 11)



ESQUEMA 33. SÍNTESIS DEL PRODUCTO 11

En un matraz bola de dos bocas con volumen de 50 mL, previamente secado en la estufa, se pesan 0.504 g (0.4307 mmol) del **producto 10** (producto de la reacción 4.4.10., $M=1170.0491$ g/mol); posteriormente, se conecta una llave esmerilada al matraz para después sellarlo con un septum de goma. Una vez sellado, se realizan 3 purgas de vacío/ N_2 antes de transferir por canulaje 10.2 mL de tolueno, el cual es previamente secado con benzofenona y sodio metálico. Una vez adicionado el tolueno, se realizan 3 purgas al matraz de reacción, posteriormente se agregan

1.432 mL de ϵ -caprolactona con una jeringa purgada con N_2 , a través del septum de goma y utilizando una aguja metálica de acero inoxidable. La ϵ -caprolactona se destila previamente a la reacción como se muestra en la **figura 34**. Una vez añadida la ϵ -caprolactona se realizan 3 purgas y se añade una disolución de 0.00815 mL de 2-etilhexanoato de estaño (II) en 5 mL de tolueno ($5.03 \times 10^{-3} M$), previamente burbujeada con N_2 . Después de agregar todos los reactivos, se realiza una última purga al sistema. El sistema se abre con flujo de N_2 para conectar un condensador al matraz. Después de conectar el condensador, todo el sistema es sellado y nuevamente se realizan 3 purgas, vacío/ N_2 .

El sistema se abre una última vez con flujo de N_2 para conectar una trampa de aceite. Se programa la temperatura de la parrilla a $130^\circ C$ y cuando comienza el reflujo, la reacción se deja proceder durante 24 horas. Una vez transcurridas las 24 h, el tolueno se evapora utilizando una trampa de nitrógeno para no dañar la bomba durante la evaporación al vacío. Después de evaporar el disolvente, se agrega un poco de diclorometano tibio hasta disolver el sólido formado (es importante agregar la menor cantidad posible de DCM); a la disolución se le agrega metanol a $-3^\circ C$ para condensar el producto. La mezcla se agita en un baño de hielo durante unos minutos y posteriormente se filtra al vacío como se muestra en la **Figura 20** (página 61). El proceso realizado después de evaporar el tolueno puede repetirse dos veces más para mejorar el rendimiento de la reacción y por último coleccionar todo el sólido obtenido. Dicho sólido debe dejarse secar durante toda la noche. El producto final es un sólido blanco en forma de hojuelas (2.24 g, rendimiento: 76%), $PM=6850$ g/mol, [88].

El **producto 11** fue caracterizado por espectroscopia de RMN de 1H , las señales localizadas y asignadas son:

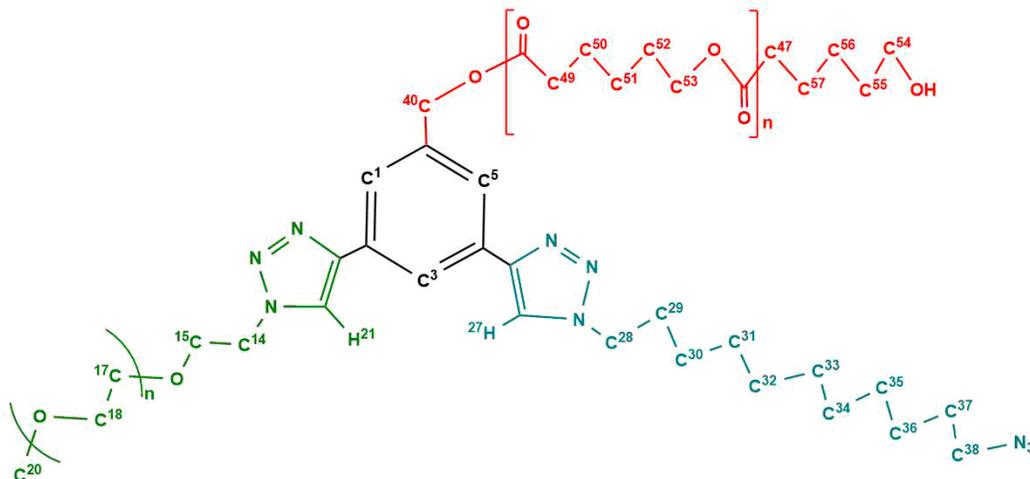


FIGURA 33. PRODUCTO 11.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm), 1.21-1.42 (m, $-(C^{52}H_2)_n$ PCL) 1.49-1.73 (m, 24H, $-(C^{28-38}H_2)_n$) y (m, $-(C^{51}H_2)_n$ PCL), 2.23-2.34 (m, $-(C^{50}H_2)_n$ PCL), 3.22 (m

, 2H,—C³⁸H₂ N₃), 3.37 (s, 3H, OC²⁰H₃), 3.56–3.72 (m, (—OC¹⁷H₂C¹⁸H₂)_n), 3.8 (t, 2H, C¹⁸H₂OCH₃), 3.9–4.05 (m, —(C^{49–53}H₂)_nPCL), 4.28 (t, 2H, C²⁸H₂-triazolH), 4.41 (t, 2H, OC¹⁵H₂CH₂triazol), 4.61 (t, 2H, —OCH₂C¹⁴H₂triazol), 5.18 (s, 2H, —C⁴⁰H₂ PCL), 7.82 (s, 1H, ArH¹), 7.84 (s, 1H, ArH³), 7.89 (s, 1H, ArH⁵), 8.10 (s, 1H, triazolH²⁷), and 8.22 (s, 1H, mPEG-triazolH²¹).

IR (ATR) cm⁻¹: 3432.186 (O-H), 2942.35 (H-Csp²), 2897.03, 2863.29, 1397.17 y 1469.49 (H-Csp³), 1365 (N₃-Csp³), 2160.36 (-N≡Nsp), 1719.71 (O=Csp²PCL), 1175.401 (Csp²-OCH₃mPEG), 1106.94 (O-Csp³mPEG), 1044.74 (O-CH₃).

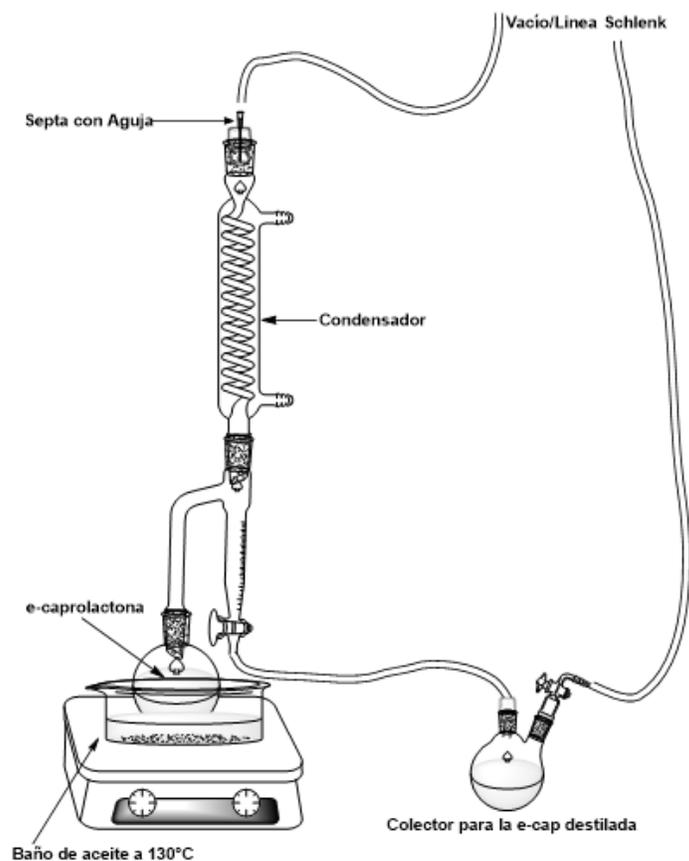
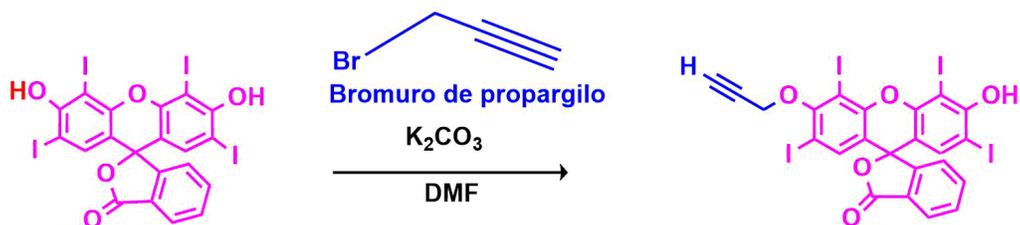


FIGURA 34. SISTEMA PARA DESTILACIÓN DE ε-CAPROLACTONA.

5.4.12 SÍNTESIS DE LA MOLÉCULA MONOPROPARGILO DE TETRAIODO FLUORESCINA (TIF, PRODUCTO 12)



ESQUEMA 34. SÍNTESIS DE MONOPROPARGILO DE TETRAIODO FLUORESCINA (PRODUCTO 12)

En un matraz bola de 10 mL se disuelven 500 mg (0.598 mmol) de tetraiodofluoresceína, en 2 mL de DMF, secada previamente con Na₂SO₄ durante toda la noche anterior al experimento. El matraz es sellado y se realizan 3 purgas; posteriormente, se abre el matraz con flujo de N₂ y se agregan 450 mg de K₂CO₃ (3.25 mmol), después de adicionar los reactivos se realizan 3 purgas, para adicionar 0.2 mL (2.11 mmol) de bromuro de propargilo al 80% en tolueno, dicho reactivo se burbujea con N₂ durante unos minutos; posteriormente, se vacía el reactivo al matraz de reacción a través de un septum de goma utilizando una aguja de acero inoxidable y una jeringa de 1 mL (previamente purgada con N₂) y se realizan 3 purgas al sistema. La reacción procede durante toda la noche bajo atmósfera de nitrógeno y agitación constante. Al día siguiente se evapora la DMF utilizando un sistema como el que se describe en la **figura 26 (página 66)**. Una vez evaporada la DMF, se hicieron lavados con éter dietílico a la mezcla de reacción para extraer los remanentes de DMF, el residuo fue precipitado utilizando hielo y agua fría, y posteriormente fue filtrado. El producto final es un sólido cristalino color rojizo. (0.42g, rendimiento: 80%) M=873.948 g/mol, [88,89,90].

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ (ppm): 2.61 (t, 1H, mono acetileno-**H³³**), 4.60 (d, 2H, -OC³⁰H₂), 7.42 (s, 2H, Ar**H²⁰⁻²¹**), 7.46 (dd, 1H, Ar**H²²**), 7.80-7.86 (m, 2H, Ar**H¹⁰⁻²³**), 8.27 (dd, 1H, Ar**H³**).

IR (ATR) cm⁻¹: 3589.35(**O-H**), 3296.71(**H-Csp**), 2938.01 (**H-Csp²**), 2115.046(**C≡C**), 1721.15(**C=O**), 1611.23 y 1539.88(**C=C_{aromático}**), 1430.92 y 1344.62(**H-Csp³**), 1325.821(**O-Csp²**), 1131.04 y 1163.83 (**O-Csp³**), 1070.29(**Csp³-Csp³**), 566 (**I-Csp²**).

La molécula **TIF** (monopropargilo de tetra iodo fluoresceína, **producto 12**) fue caracterizada por espectroscopia de RMN de ¹H, las señales localizadas y asignadas son:

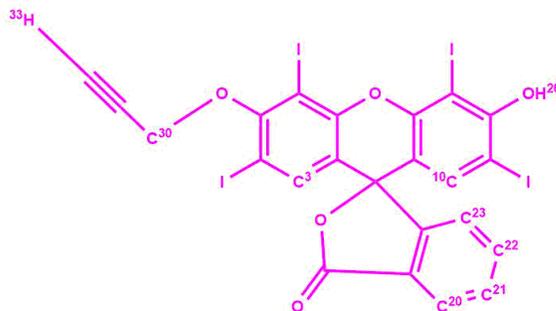
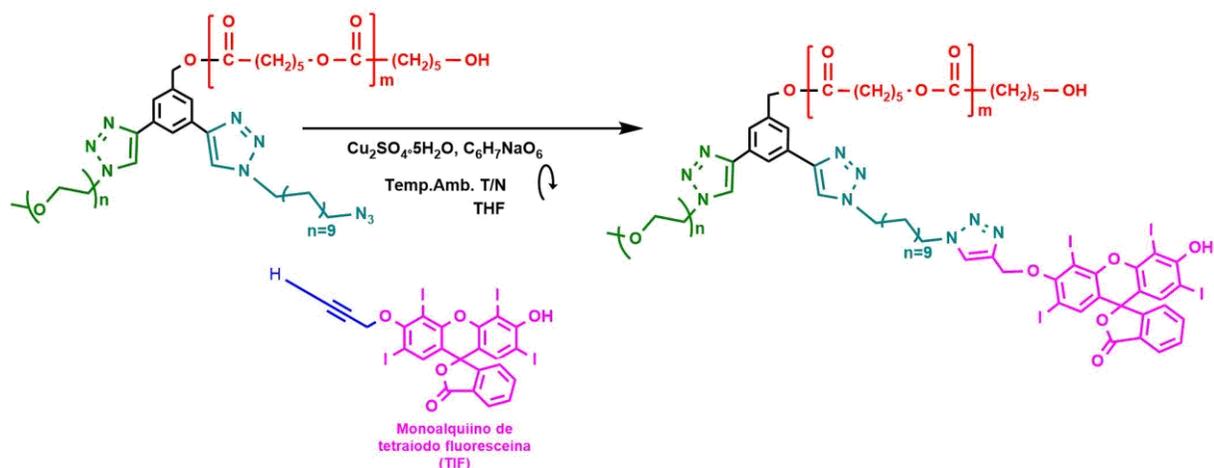


FIGURA 35. TIF (MONOPROPARGILO DE TETRA IODO FLUORESCEINA, PRODUCTO 12)

5.4.13 SÍNTESIS DE LA MOLÉCULA PEG₇₅₀-PCL-TRIAZOL-TIF (PRODUCTO 13)



ESQUEMA 35. SÍNTESIS DEL PRODUCTO 13

En un matraz bola de 50 mL se pesan 0.2225 g (0.032mmol), de PEG₇₅₀-PCL-N₃ (**producto 11**), los cuales son disueltos en 5 mL de DMF, posteriormente se agregan 0.0135g (0.0154 mmol) de monoacetileno de tetraiodo fluoresceína (**TIF**, **producto 12**). El sistema se deja en agitación magnética hasta que la disolución se vuelve homogénea. Esta disolución adquiere un color rosa mexicano (**fotografía 4**). Una vez disueltos los reactivos, se agregan 0.47 mg de ascorbato de sodio (10% en mol con respecto a los reactivos) y gota a gota se adiciona una disolución de 0.5 mg (10% en mol con respecto a los reactivos) de CuSO₄·5H₂O en 5 mL de H₂O. Una vez que se agrega la disolución de cobre, la mezcla de reacción adquiere un color púrpura oscuro.



FOTOGRAFÍA 4. SISTEMA DE REACCIÓN PARA FORMAR LA MOLÉCULA, PEG₇₅₀-PCL-TRIAZOL-TIF (**PRODUCTO 13**)

Después de añadir todos los reactivos, se deja proceder la reacción a temperatura ambiente y en agitación constante durante 24h. Cabe mencionar que no es necesario trabajar bajo atmósfera de nitrógeno durante esta fase de la síntesis. Al día siguiente, el matraz se retira de la agitación y se le agregan 30 mL de H₂O. Se vacía el contenido por partes iguales en 4 tubos de ensayo de 50 mL, los tubos se sumergen en nitrógeno líquido durante 30 segundos, esto provoca

el descenso de temperatura del agua, lo que permite decantar el producto fácilmente por medio de centrifugado. Los periodos de centrifugado son de 5 minutos a 50 revoluciones por minuto. Una vez que concluyen los periodos de centrifugado se repite todo el proceso de decantación para concentrar por medio de esta técnica la mayor parte del producto de reacción.

Para no perder el sólido decantado en los tubos de ensaye, el agua con DMF se desecha de manera muy lenta y controlada. Posteriormente, se realizan múltiples lavados con éter dietílico para eliminar del producto los remanentes de DMF. Los lavados se realizan utilizando centrifugado para que el sólido que se agita al agregar el éter vuelva a decantarse en el fondo de los tubos. El producto obtenido es un polvo de color púrpura (**Fotografía 5**) con un rendimiento: del 55% (0.1376 g), PM=7723.948 g/mol, [88,91].

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 1.38 (m, 20H, $-\text{C}^{28-38}\text{H}_2-$) y (m—(C^{52}H_2) $_n$ de PCL), 1.62 (m—(C^{51}H_2) $_n$ de PCL), 2.30 (t, $-\text{C}^{50}\text{H}_2$) $_n$ de PCL), 3.30 (s, 3H, $-\text{OC}^{20}\text{H}_3$), 3.48–3.69 (m, ($-\text{OC}^{18}\text{H}_2\text{C}^{17}\text{H}_2-$) $_n$), 3.81 (t, 2H, $-\text{C}^{88}\text{H}_2\text{O-TIF}$), 4.06 (m, $-\text{C}^{49,53}\text{H}_2$) $_n$ de PCL), 4.30 (t, 2H, C^{28}H_2 -triazolH), 4.41 (t, 2H, $-\text{OC}^{15}\text{H}_2\text{CH}_2$ triazol), 4.62 (t, 2H, $-\text{OCH}_2\text{C}^{14}\text{H}_2$ triazol), 5.19 (s, 2H, $-\text{C}^{40}\text{H}_2$ PCL), 7.75-7.96 (m, 9H, $\text{ArH}^{1,3,5,61,68,78,79,80,81}$), 7.89 (s, 1H, ArH), 8.19 (s, 1H, triazol H^{93}), 8.19 (s, 1H, triazol H^{27}), and 8.24 (s, 1H, triazol H^{21})

IR (ATR) cm^{-1} : 3420.13 (**O-H**), 2946.21 (**H-Csp²** aromáticos), 2890.77, 2864.25, 1397.17 y 1417.90 (**H-Csp³**), 1719.71 (**O=Csp²** PCL-TIF), 1367.76 (**Csp³-N**), 1240.86 (**O-Csp²** aromático), 1180.22 ($\text{CH}_2\text{O-Csp}^2$ PCL y TIF), 1042.818 (**O-CH₃**), 1106.94 (**O-Csp³** mPEG, PCL y TIF) 1175.401 (**Csp²-OCH₃**mPEG), 1106.94 (**O-Csp³**mPEG), 1067.88 (**Csp³-Csp³**), y 566 (**I-Csp²**).

La molécula PEG₇₅₀-PCL-TIF (**producto 13**) fue caracterizada por espectroscopia de RMN de ^1H , las señales localizadas y asignadas son:

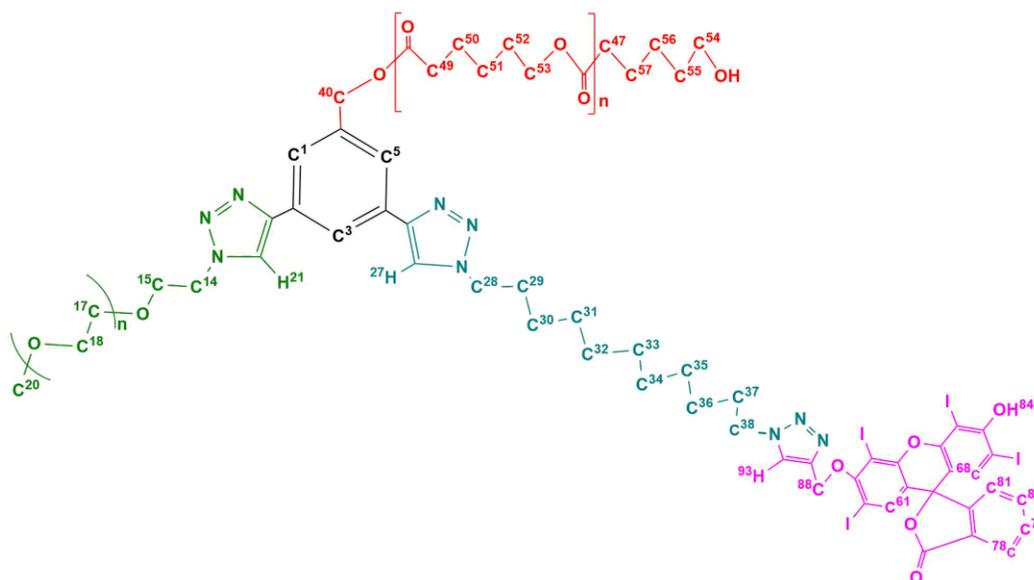


FIGURA 36. PEG₇₅₀-PCL-TIF (PRODUCTO 13)



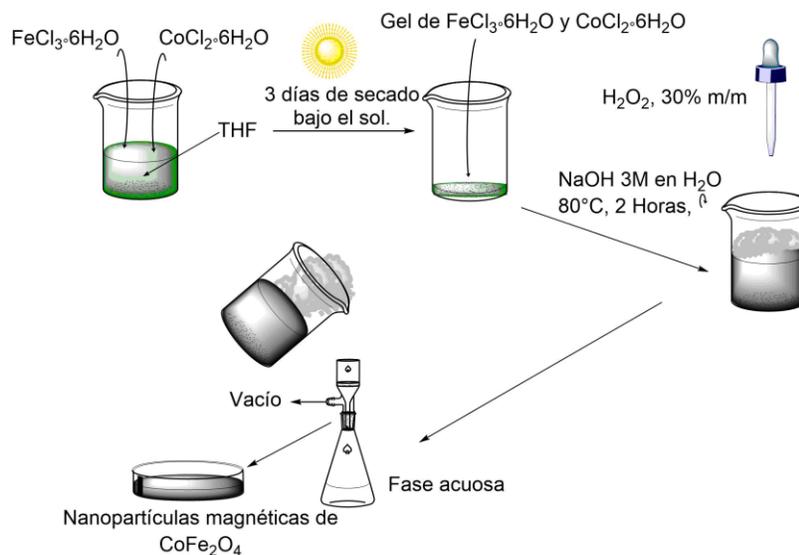
FOTOGRAFÍA 5. PRODUCTO FINAL, PEG₇₅₀-PCL-TRIAZOL-TIF (PRODUCTO 13)

5.5.-SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS DE FERRITA DE COBALTO (CoFe₂O₄)

Los presentes compuestos se sintetizaron con ayuda de la IQ Miriam Daniela

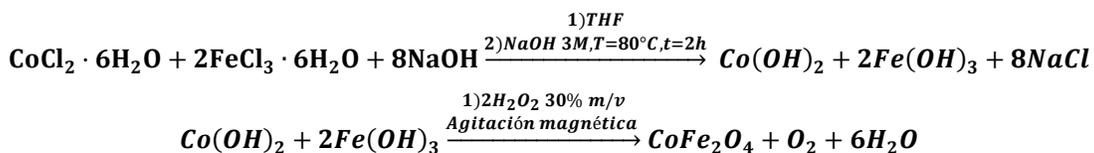
Avilés Ávila [90]

La síntesis de nanopartículas magnéticas de CoFe₂O₄ se lleva a cabo mediante la precipitación de hidróxidos. En un vaso de precipitados de 250 mL en el cual se agregan 0.2056g (0.8640 mmol) de CoCl₂·6H₂O disueltos en 20 mL de THF. Una vez que se logra la disolución de la sal de cobalto, se agregan 0.4784 g (1.7698 mmol) de la sal FeCl₃·6H₂O. El sistema se agita vigorosamente hasta lograr la disolución de todos los componentes, este se cubre con una capa de aluminio agujerada y se deja así durante tres días. Al evaporarse todo el THF, se obtiene un gel de color naranja poco denso. A dicho gel se le agregan 70 mL de una disolución 3 M de NaOH (210 mmol) y la disolución se agita magnéticamente a 80°C durante 2 horas para formar los hidróxidos metálicos Co(OH)₂ y Fe(OH)₃. Una vez pasadas las dos horas se deja enfriar el sistema. Cuando se estabiliza la temperatura del sistema, se agrega gota a gota una disolución 30% m/m de agua oxigenada (H₂O₂).



ESQUEMA 36. SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS DE FERRITA DE COBALTO (CoFe_2O_4) A PARTIR DE LOS PRECURSORES $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ Y $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

La reacción es sumamente exotérmica y agresiva, por ende, es necesario tener el sistema bajo una agitación magnética abundante e igualmente agitar con un agitador de vidrio para evitar erupciones de material caliente. Cuando el sistema deja de producir burbujas, es indicativo de que la reacción ha finalizado, por lo que se procede a realizar la filtración por medio de ciclos de centrifugado (en ciclos de 5 minutos a 3500 rpm) y lavados con metanol y agua. Las nanopartículas magnéticas de espinela inversa de CoFe_2O_4 , se obtienen y presentan un color negro con brillo cristalino. (0,1815 g, rendimiento: 90%) y $\text{PM}=234.62\text{g/mol}$.

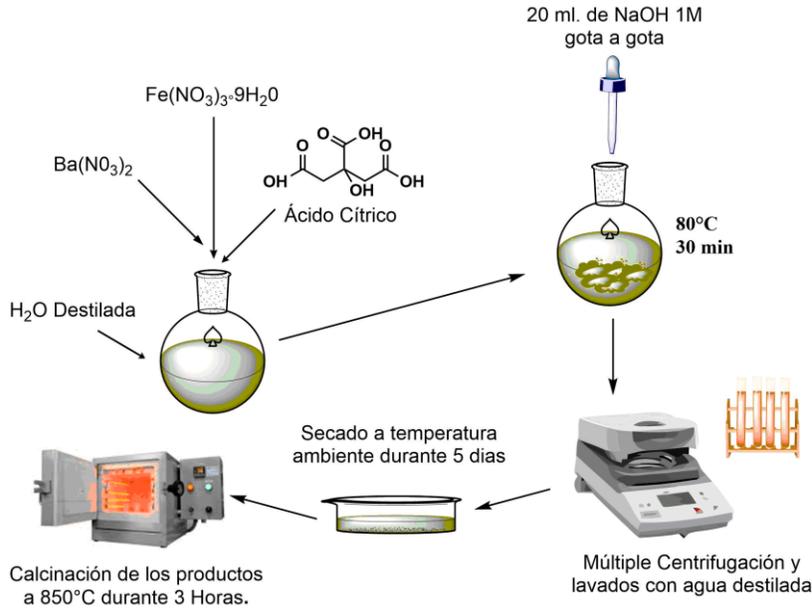


ESQUEMA 37. REACCIONES PARA FORMAR FERRITA DE COBALTO TIPO ESPINELA INVERSA A PARTIR DE $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ Y $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

5.5.1.-CARACTERIZACIÓN DE NANOPARTÍCULAS DE FERRITA DE COBALTO (CoFe_2O_4)

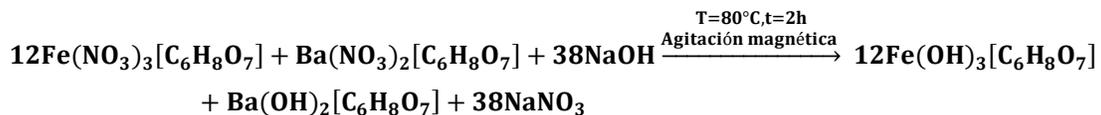
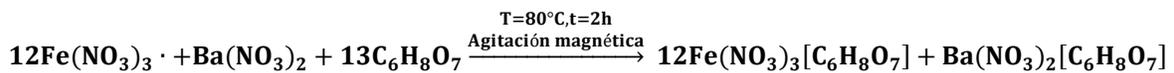
Las nanopartículas de ferrita de cobalto (CoFe_2O_4) fueron caracterizadas por espectroscopia de desplazamiento Raman y difracción de rayos X de polvos cristalinos, los resultados se muestran en el capítulo 5 y en el anexo de esta tesis.

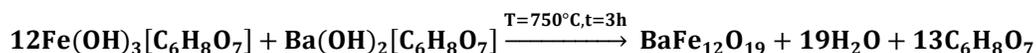
5.5.2.-SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS DE FERRITA DE BARIO ($BaFe_{12}O_{19}$)



ESQUEMA 38. SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS DE FERRITA DE BARIO A PARTIR DE LOS PRECURSORES $Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$ Y $Ba(NO_3)_2$

Para llevar a cabo la síntesis de nanopartículas magnéticas de ferrita de bario ($BaFe_{12}O_{19}$), se disuelven 0.2613 g (0.2350 mmol) de $Ba(NO_3)_2$ en 100 mL de H_2O destilada. Una vez disuelta la sal de bario, se agregan 4.848g (12 mmol) de $Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$ y, por último, se adiciona 1g (5.2050 mmol) de ácido cítrico para obtener los complejos $Fe(NO_3)_3[C_6H_8O_7]$ y $Ba(NO_3)_2[C_6H_8O_7]$. Cuando todos los reactivos se solubilizan, el sistema es sumergido en un baño de aceite a $80^\circ C$ durante 30 minutos. Durante este periodo de tiempo, se agregan gota a gota 20 mL de una disolución 1 M de $NaOH$ (20 mmol). Al formarse un precipitado color marrón ($Fe(OH)_3[C_6H_8O_7]$, $Ba(OH)_2[C_6H_8O_7]$ y $NaNO_3$), se vacía el contenido del matraz a varios tubos de ensayo para llevar a cabo múltiples ciclos de centrifugado y enjuagues con H_2O destilada. Al finalizar este proceso, el sólido formado se deja secar durante 5 días y posteriormente se muele (suavemente) en un mortero de ágata, para calcinarlo a $750^\circ C$ durante 3 horas, de esta manera se concluye la síntesis de ferrita de bario hexagonal ($BaFe_{12}O_{19}$), la cual es un sólido cristalino color rojizo (1.1g, rendimiento: 95%) y $PM=1111.448$ g/mol, [61].





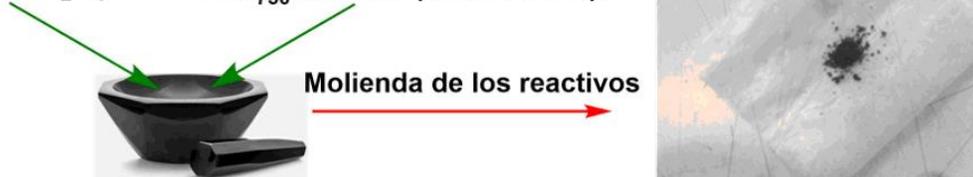
ESQUEMA 39. REACCIONES PARA FORMAR FERRITA DE BARIO HEXAGONAL A PARTIR DE $\text{Ba}(\text{NO}_3)_2$ $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$

5.5.3.-CARACTERIZACIÓN DE NANOPARTÍCULAS DE FERRITA DE BARIO ($\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$)

Las nanopartículas de ferrita de bario ($\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$) fueron caracterizadas con análisis de desplazamiento Raman y difracción de rayos X de polvos, los resultados se muestran en el capítulo 5 y en el anexo de esta tesis.

5.6.-REACCIONES DE MECANOQUÍMICA

Nanopartículas de $\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$ o de CoFe_2O_4 Polímero $\text{PEG}_{750}\text{-PCL-N}_3$ (Producto 11).
o
 $\text{PEG}_{750}\text{-PCL-TIF}$ (Producto 13).



ESQUEMA 40. VISIÓN GENERAL DE REACCIÓN MECANOQUÍMICA DE LOS POLÍMEROS $\text{PEG}_{750}\text{-PCL-N}_3$ (PRODUCTO 11) Y $\text{PEG}_{750}\text{-PCL-TIF}$ (PRODUCTO 13) CON LAS NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS ($\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$) Y (CoFe_2O_4)

5.6.1.-REACCIÓN DE MECANOQUÍMICA DE NANOPARTÍCULAS DE FERRITA DE BARIO ($\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$) CON $\text{PEG}_{750}\text{-PCL-N}_3$ (PRODUCTO 11) Y $\text{PEG}_{750}\text{-PCL-TIF}$ (PRODUCTO 13)

Para llevar a cabo esta reacción se utiliza un mortero de ágata, en el cual se agregan 40 mg (0.0058 mmol) de la molécula $\text{PEG}_{750}\text{-PCL-N}_3$ (Producto 11) y 19.58 mg (0.01761 mmol) de nanopartículas magnéticas de ferrita de bario ($\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$). Con ayuda del pestillo, se muelen los reactivos hasta que el producto presenta un aspecto homogéneo (hojuelas de color oscuro). Una vez terminada la molienda, se colecta el producto (59.58 mg) y se almacena para hacer los respectivos análisis. El procedimiento descrito se repite utilizando una cantidad de 10 mg (0.0089 mmol) de $\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$ y 20.3 mg (0.0026 mmol) de $\text{PEG}_{750}\text{-PCL-TIF}$ (Producto 13). El producto es un sólido con forma de hojuelas de color rojo oscuro (30.3 mg) el cual se almacena en un vial para su posterior análisis, [91].

TABLA 2. PORCENTAJE M/M Y MASA DE LAS NANOPARTÍCULAS DE $BaFe_{12}O_{19}$ Y LOS POLÍMEROS PEG_{750} -PCL- N_3 (PRODUCTO 11) Y PEG_{750} -PCL-TIF(PRODUCTO 13) EN LAS CORRESPONDIENTES REACCIONES DE MECANOQUÍMICA

Reacción mecanoquímica	% m/m de NPs	masa de NPs(g)	masa de polímero (g)
$BaFe_{12}O_{19}$ con producto 11	33%	0.01958	0.05936
$BaFe_{12}O_{19}$ con producto 13	33%	0.01	0.0203

IR (ATR, cm^{-1}), ($BaFe_{12}O_{19}$)- PEG_{750} -PCL- N_3 (producto 11): 3742.19 (**O-H** NPs-Polímero), 3448.58 (**O-H** PCL), 2938.01 (**H-Csp²**), 2889.32, 2862.80, 1417.42 y 1398.62 (**H-Csp³**), 2162.77 (**-N≡Nsp**), 1720.67(**O=Csp²**_{PCL}), 1367.28 (**N-Csp³**), 1175.401 (**CH₂O-Csp²** PCL), 1105.49 (**O-Csp³**_{mPEG}), 1044.26 (**O-CH₃**), 536.59 y 579.02 cm^{-1} (**Fe-O, O-Fe-O**), 400-500 (**Ba-O**).

IR (ATR) cm^{-1} : ($BaFe_{12}O_{19}$)- PEG_{750} -PCL-TIF (producto 13): 3721.94 (**O-H** NPs-Polímero), 3432.67 (**O-H**), 2937.05 (**H-Csp²**_{aromáticos}), 2888.84, 2864.55, 1393.79 y 1412.60 (**H-Csp³**), 1721.63 (**O=Csp²**_{PCL-TIF}), 1545.66(**C=C** aromático), 1364.39 (**Csp³-N**), 1293.51 (**O-Csp²**_{aromático}), 1190.34 (**CH₂O-Csp²**_{PCL y TIF}), 1165.75 (**O-Csp³**_{mPEG, PCL y TIF}), 1083.79 (**Csp³-Csp³**), 1042.818 (**O-CH₃**), 546.23 y 575.16 (**Fe-O**), 490.79. (**I-Csp²**), 400-500 (**Ba-O** NPs).

5.6.2.-REACCIÓN DE MECANOQUÍMICA ENTRE NANOPARTÍCULAS DE FERRITA DE COBALTO ($CoFe_2O_4$) CON PEG_{750} -PCL- N_3 (producto 11) y PEG_{750} -PCL-TIF (producto 13).

Para llevar a cabo esta reacción se utiliza un mortero de ágata, en el cual se agregan 9.21 mg (0.0013 mmol) de la molécula PEG_{750} -PCL- N_3 (producto 11) y 4.54 mg (0.0193 mmol) de nanopartículas magnéticas de ferrita de cobalto ($CoFe_2O_4$). Con el pistilo, se muelen los reactivos hasta que el producto presenta un aspecto homogéneo (hojuelas de color oscuro). Una vez terminada la molienda, se colecta el producto (13.75 mg) y se almacena para hacer los respectivos análisis. El procedimiento descrito se repite utilizando 3.5 mg (0.0149 mmol) de $CoFe_2O_4$ y 7.1 mg (0.00091 mmol) de PEG_{750} -PCL-TIF (producto 13). El producto obtenido es un sólido con forma de hojuelas de color rojo oscuro 10.6 mg. el cual se almacena en un vial para su posterior análisis [92].

TABLA 3. PORCENTAJE M/M Y MASA DE LAS NANOPARTÍCULAS DE CoFe_2O_4 Y LOS POLÍMEROS PEG_{750} - PCL-N_3 (PRODUCTO 11) Y PEG_{750} - PCL-TIF (PRODUCTO 13) EN LAS CORRESPONDIENTES REACCIONES DE MECANOQUÍMICA

Reacción mecanoquímica	%m/m de NPs	masa de NPs(g)	masa de polímero (g)
CoFe_2O_4 con (producto 11)	33%	0.00454	0.00921
CoFe_2O_4 con (producto 13)	33%	0.0035	0.0071

IR (ATR) cm^{-1} (CoFe_2O_4)- PEG_{750} - PCL-N_3 (producto 11): 3730.61 (**O-H** NPs-Polímero), 3432.186 (**O-H** PCL), 2939.46 (**H-Csp²**), 2905.23, 2863.77, 1419.83 y 1395.24 (**H-Csp³**), 2159.40(**-N≡Nsp**), 1720.19(**O=Csp²PCL**), 1364.39(**N-Csp³**), 1175.401(**CH₃O-Csp²_{mPEG}**), 1106.45 (**O-Csp³_{mPEG}**), 1044.23 (**O-CH₃**), 570.82 (**Fe-O**).

IR (ATR) cm^{-1} : (CoFe_2O_4)- PEG_{750} - PCL-TIF (producto 13): 3723.86(**O-H** NPs-Polímero), 3432.67 (**O-H**), 2937.53 (**H-Csp²aromáticos**), 2889.80, 2863.21, 1399.58 y 1417.90 (**H-Csp³**), 1721.63 (**O=Csp²PCL-TIF**), 1546.63(**C=C aromático**), 1364.39 (**Csp³-M**), 1292.55 (**O-Csp²aromático**), 1190.34 (**CH₂O-Csp²PCL y TIF**), 1095.32 (**O-Csp³_{mPEG, PCL y TIF}**), 1068.85 (**Csp³-Csp³**), 1042.818 (**O-CH₃**), 569.86 (**I-Csp²**), 570.82 (**Fe-O**).

5.7.-DETERMINACIÓN DEL RENDIMIENTO CUÁNTICO DE LA MOLÉCULA TIF (PRODUCTO 12) Y LA MOLÉCULA ROP-TIF (PRODUCTO 13)

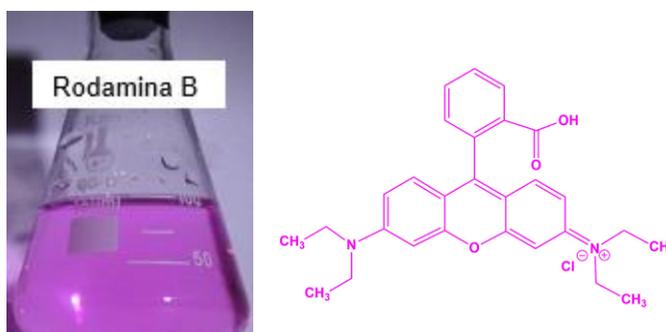


FIGURA 37. DISOLUCIÓN E IMAGEN DE LA MOLÉCULA ESTÁNDAR RODAMINA B.
Referencia: (dhaffnersr, 2016)

Dado que la determinación del rendimiento cuántico de fluorescencia por el método absoluto implica la medida de todos los fotones emitidos y absorbidos por la muestra y para ello es necesario que el espectrofluorímetro disponga de esfera integradora de radiación, la opción elegida para la realización de este trabajo es la determinación del rendimiento cuántico de fluorescencia por métodos indirectos puesto que el equipo con que se realizan las medidas de fluorescencia carece de esfera integradora, lo que hace inviable poder desarrollar el experimento con el método absoluto [71].

5.7.1.-REACTIVOS Y DISOLUCIONES (RENDIMIENTO CUÁNTICO)

El patrón de rendimiento cuántico conocido que se usó es la rodamina B ($C_{28}H_{31}ClN_2O_3$). Se utilizó etanol puro como disolvente y todas las disoluciones se prepararon a partir de una disolución $9.92 \times 10^{-6} M$. Las disoluciones de rodamina deben de ser preparadas el mismo día que se utilicen [93]:

Las moléculas cuyo rendimiento cuántico (ϕ) se pretende determinar son el monopropargilo de tetra iodo fluoresceína (**TIF**, **producto 12**), y la molécula PEG₇₅₀-PCL-**TIF** (**producto 13**). Todas las muestras de **TIF** se preparan a partir de una disolución stock de concentración $9.56 \times 10^{-6} M$. Las muestras del **producto 13** se preparan a partir de una disolución stock de concentración $9.98 \times 10^{-6} M$ y se utiliza acetona como disolvente de ambas disoluciones stock.

5.7.2.-INSTRUMENTACIÓN PARA DETERMINACIÓN DE RENDIMIENTO CUÁNTICO

Todas las mediciones de fluorescencia que se realizan durante el desarrollo de este estudio se llevan a cabo con el espectrofotómetro FluoroLog FL3-22, marca Horiba. Equipo modular que consta de una lámpara de 450 W de potencia, doble monocromador de entrada (excitación) y doble de salida (emisión); así como compartimiento para muestras líquidas y sólidas. Como fuente de detección, usa un tubo fotomultiplicador en el intervalo de 180-850 nm de Hamamatsu. El espectrofotómetro está instalado en el Instituto de Ciencias Aplicadas y Tecnología (ICAT) de la UNAM-CU.

Todas las mediciones de absorbancia que se realizan en este experimento se llevan a cabo en el espectrofotómetro Cary 5000 UV-VIS-NIR de alto desempeño con un alto rendimiento fotométrico en el rango de 175 a 3300 nm, que utiliza un detector PbSmart® para ampliar su alcance en el cercano infrarrojo hasta los 3300 nm instalado en el Instituto de Ciencias Aplicadas y Tecnología (ICAT) de la UNAM-CU.

5.7.3.-PROCEDIMIENTO DE DETERMINACIÓN DEL RENDIMIENTO CUÁNTICO DE FLUORESCENCIA DE LA MOLÉCULA TIF (PRODUCTO 12) Y LA MOLÉCULA ROP-TIF (PRODUCTO 13)

Aplicando el método indirecto se determina el rendimiento cuántico de fluorescencia de dos moléculas **TIF (producto 12)** y **PEG₇₅₀-PCL-TIF (producto 13)**, utilizando a la rodamina B como patrón de rendimiento cuántico conocido. Para ello se deben registrar los espectros de absorción de la rodamina B, de **TIF (producto 12)** y de **PEG₇₅₀-PCL-TIF (producto 13)**. Posteriormente se registran los espectros de emisión de fluorescencia de todas las disoluciones estándar de rodamina B que se preparen, a la λ máxima de excitación de rodamina B (545nm) y a la λ máxima de excitación de las moléculas **TIF (producto 12)** (550nm) y de **PEG₇₅₀-PCL-TIF (producto 13)** (550nm). También es necesario registrar los espectros de emisión de fluorescencia de todas las disoluciones de **TIF (producto 12)** y de **PEG₇₅₀-PCL-TIF (producto 13)** a sus respectivas λ máximas de excitación.

5.7.4.-MEDICIÓN DEL PATRÓN DE REFERENCIA (RODAMINA B)

Se hace un calibrado del patrón de referencia con disoluciones de rodamina B con concentraciones: 4.96×10^{-7} M, 9.92×10^{-7} M, 1.49×10^{-6} M, 1.98×10^{-6} M, 2.48×10^{-6} M, 2.98×10^{-6} M, 3.47×10^{-6} M, 3.97×10^{-6} M, 4.46×10^{-6} M y 4.96×10^{-6} M, tomando alícuotas del stock 9.92×10^{-6} M. De cada una de las disoluciones, se registran los espectros de absorción de la rodamina B y también los espectros de emisión de fluorescencia a su λ máxima de excitación (545 nm) y a la λ máxima de excitación **TIF (producto 12)** (550nm) y de **PEG₇₅₀-PCL-TIF (producto 13)** (550nm).

TABLA 4. SE INDICAN LAS λ DE EXCITACIÓN Y LOS INTERVALOS EN LOS QUE SE REGISTRAN LOS ESPECTROS DE EMISIÓN DE FLUORESCENCIA DE LAS DISOLUCIONES DE CALIBRADO DE LA RODAMINA B.

Compuesto	λ excitación (nm)	Espectro de emisión de Rodamina B (nm)
Rodamina B (λ máxima de rodamina B)	545	502-720
Rodamina B (λ máxima del producto 12)	550	520-719
Rodamina B (λ máxima del (producto 13)	550	520-719

5.7.5.-MEDIDA DE LAS MUESTRAS TIF (producto 12) Y DE PEG₇₅₀-PCL-TIF (producto 13).

Se realiza un calibrado de las muestras de **TIF (producto 12)** y de **PEG₇₅₀-PCL-TIF (producto 13)**, las cuales son preparadas utilizando acetona como disolvente y con las siguientes concentraciones: **TIF (producto 12):** 9×10^{-6} M, 8×10^{-6} M, 7×10^{-6} M, 6×10^{-6} M, 5×10^{-6} M, 4×10^{-6} M, 3×10^{-6} M, 2×10^{-6} M, 1×10^{-6} M y 5×10^{-7} M, a partir de una disolución stock 9.56×10^{-6} M TIF. las disoluciones de **PEG₇₅₀-PCL-TIF (producto 13)** fueron más concentradas debido al gran peso molecular del polímero, aunado a esto solo se prepararon 5 disoluciones con las siguientes molaridades: 9.32×10^{-5} M, 7.25×10^{-5} M, 5.56×10^{-5} M, 3.75×10^{-5} M y 1.94×10^{-5} M. Debido a que se utiliza un disolvente diferente, se debe hacer una corrección en el cálculo del rendimiento cuántico más adelante.

A partir de las disoluciones del calibrado, de cada una de las disoluciones, se registran los espectros de absorción y también se registran los respectivos espectros de emisión de fluorescencia, excitando a la λ máxima de cada molécula (550 nm). El intervalo en el que se registra cada espectro de emisión es el que se muestra en la siguiente tabla:

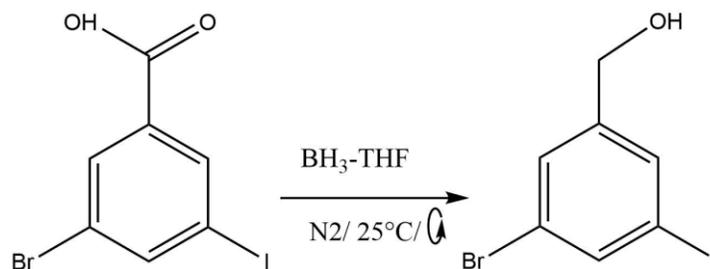
TABLA 5. SE INDICAN LAS λ MÁXIMAS DE EXCITACIÓN Y LOS INTERVALOS EN LOS QUE SE REGISTRAN LOS ESPECTROS DE EMISIÓN DE FLUORESCENCIA DE LAS DISOLUCIONES DE CALIBRADO DE TIF (PRODUCTO 12) Y DE PEG₇₅₀-PCL-TIF (PRODUCTO 13).

Compuesto	λ máxima de excitación (nm)	Espectro de emisión (nm)
TIF(producto 12)	550	500-700
(producto 13)	550	500-700

Una vez obtenidos todos los datos de absorbancia y emisión de fluorescencia de cada molécula como se ha indicado en esta sección, se procede a determinar el área bajo la curva de cada espectro de fluorescencia corregido, así como los espectros las λ máximas de absorción de cada estándar. Con estos datos se presentan los gráficos de área bajo la curva versus máximos de absorción de cada molécula analizada para así poder determinar el rendimiento cuántico del estándar de referencia (rodamina B) a las λ máximas de absorción de cada molécula (**TIF (producto 12)** y de **PEG₇₅₀-PCL-TIF (producto 13)**). Se realiza esto para poder utilizar dicho rendimiento cuántico como referencia y así poder calcular el rendimiento cuántico de las moléculas **TIF (producto 12)** y de **PEG₇₅₀-PCL-TIF (producto 13)** por medio de la **ecuación 14 (página 44)** utilizando la pendiente de los espectros obtenidos.

CAPÍTULO 6 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

6.1.-SÍNTESIS DEL ALCOHOL 3-BROMO-5-YODOBENCÍLICO (PRODUCTO 1)



ESQUEMA 23. SÍNTESIS DEL ALCOHOL 3-BROMO-5-YODO-ETINIL-BENCÍLICO (PRODUCTO 1).

El alcohol 3-bromo-5-yodo-etinil-bencílico (**producto 1**), se obtuvo a partir del ácido 3-bromo-5-iodo-benzóico y diborano (BH₃-THF) por medio de una reacción de hidrobioración de un ácido carboxílico, el producto es un sólido blanco con un rendimiento del 85%. *M*=312.9936 g/mol.

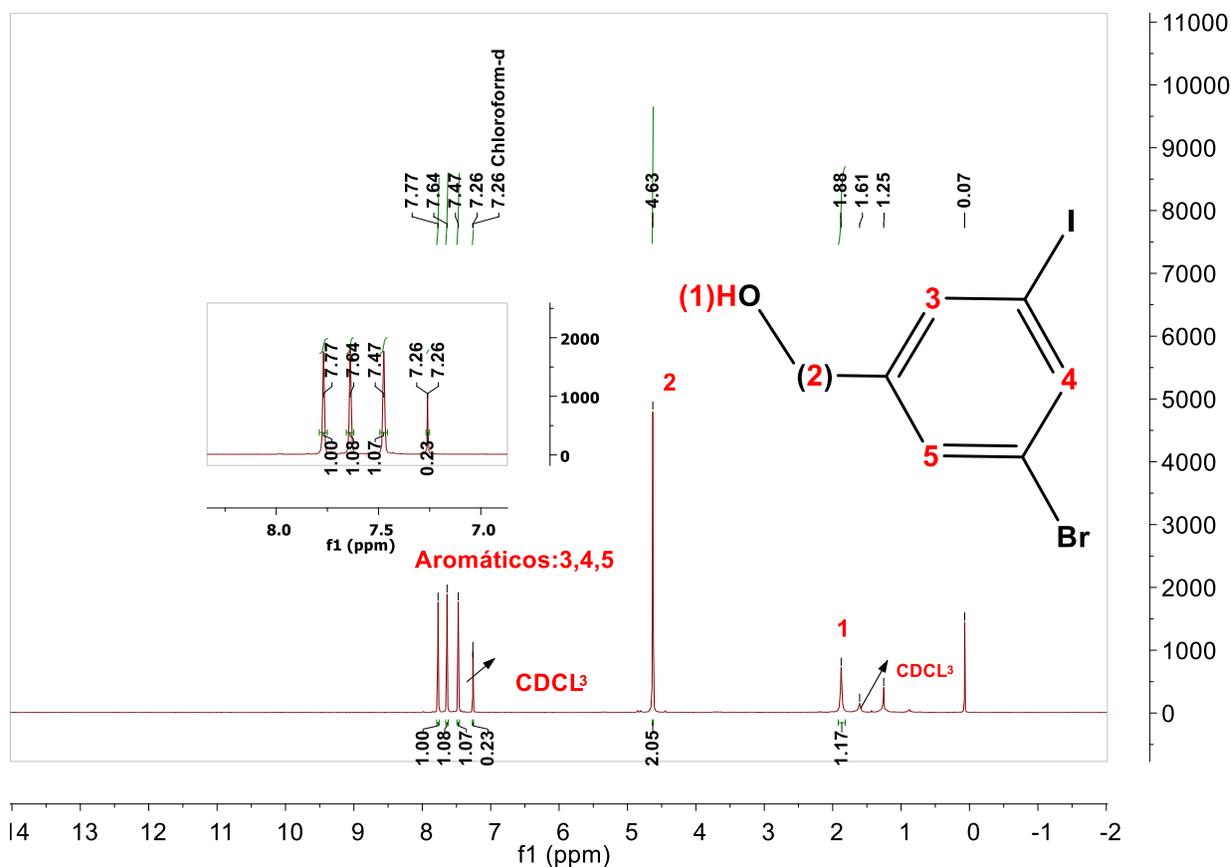
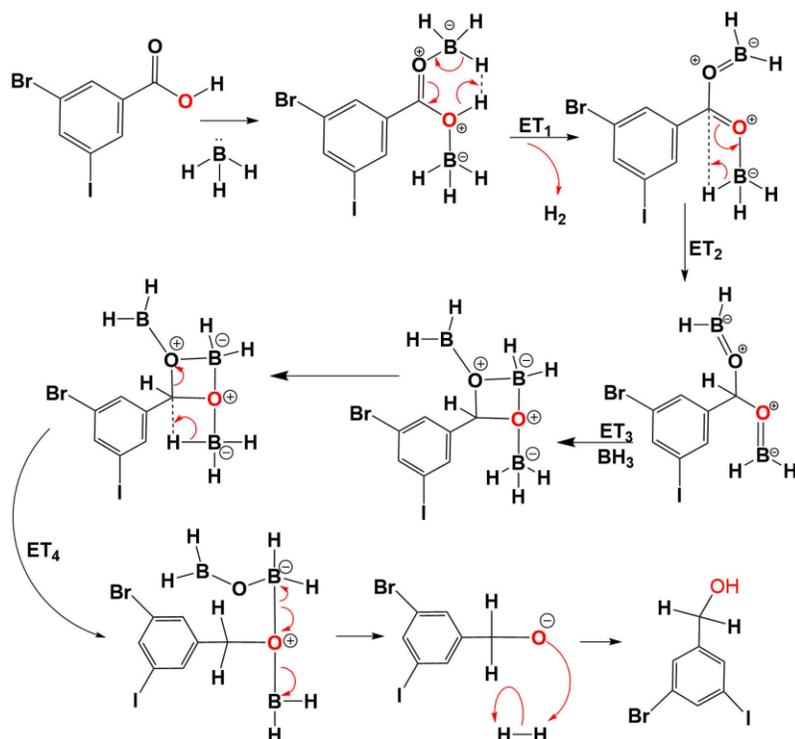
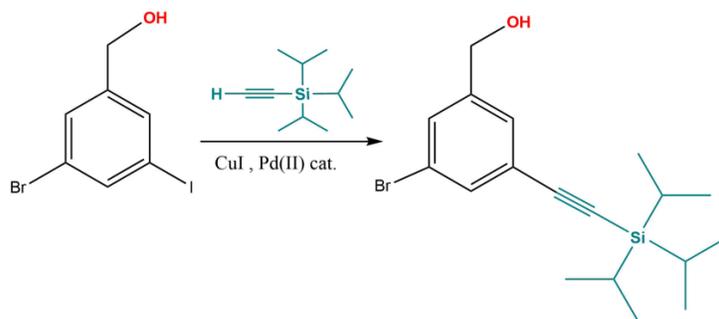


Gráfico 6. ESPECTRO DE RMN DE ¹H DEL ALCOHOL 3-BROMO-5-YODO BENCÍLICO (PRODUCTO 1) EN CDCl₃ A TEMPERATURA AMBIENTE.



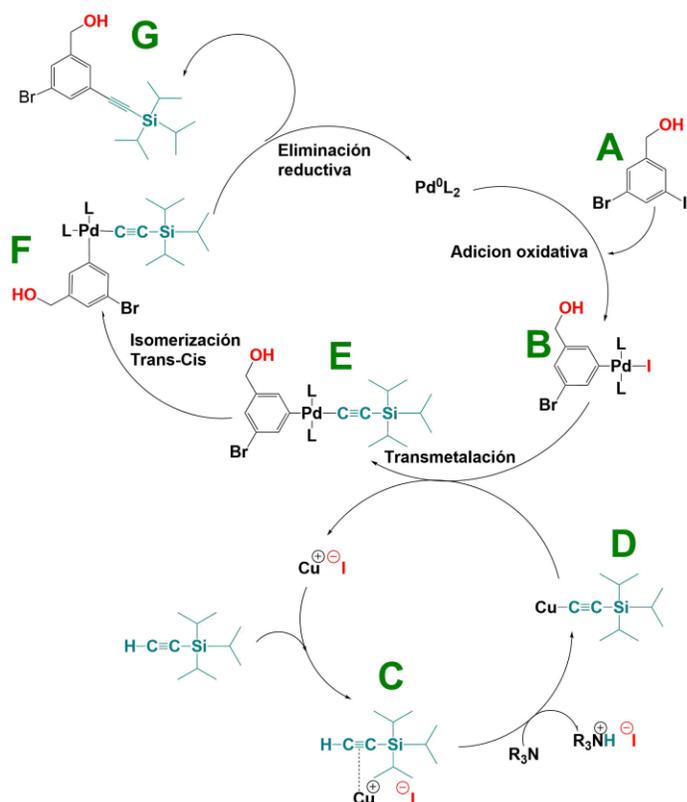
ESQUEMA 41. MECANISMO DE REACCIÓN DE LA REDUCCIÓN DE ÁCIDO BENZOICO

6.1.1.-SÍNTESIS DEL ALCOHOL 3-BROMO-5-(TRISOPROPILSILILETINIL) BENCÍLICO (PRODUCTO 2) POR MEDIO DE UNA REACCIÓN SONOGASHIRA.



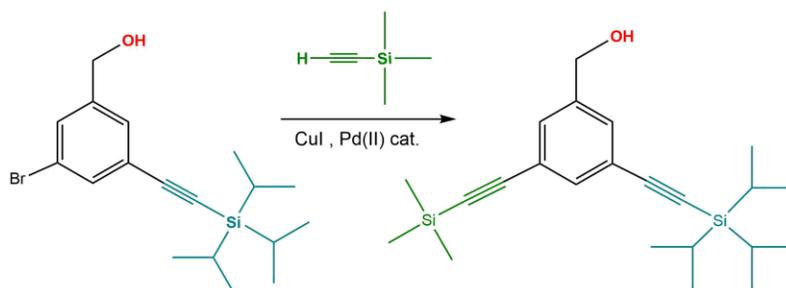
ESQUEMA 24. SÍNTESIS DE ALCOHOL 3-BROMO-5-(TRISOPROPILSILILETINIL) BENCÍLICO (**PRODUCTO 2**).

El alcohol 3-bromo-5-(triisopropilsililetinil) bencílico (**producto 2**) fue sintetizado exitosamente a partir de los precursores: alcohol 3-bromo-5-yodo-etinilbencílico (**producto 1**), triisopropilsilil acetileno, utilizando dietilamina como disolvente y cantidades catalíticas (5% en mol) de $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ y CuI . La sustitución del yodo por el triisopropilsilil acetileno se llevó a cabo por medio de un mecanismo de acoplamiento de Sonogashira. El resultado de la reacción fue un aceite viscoso de color miel el cual fue obtenido con un rendimiento del 79%. $M=366.10$ g/mol.



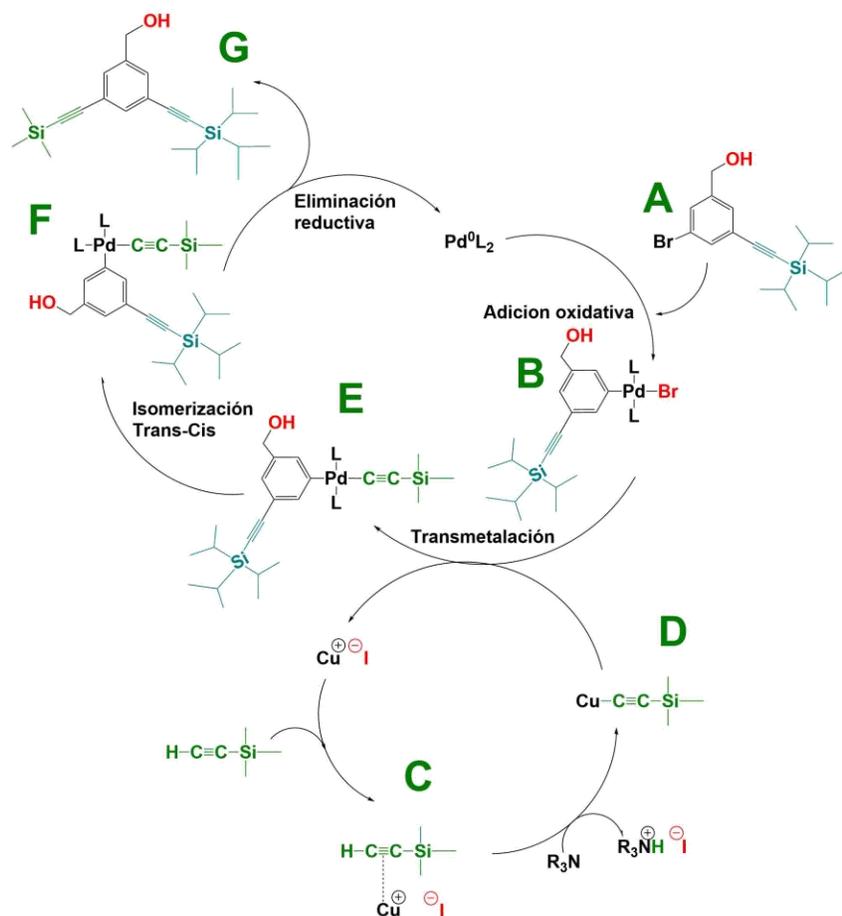
ESQUEMA 42. MECANISMO DE REACCIÓN DEL ACOPLAMIENTO DE SONOGASHIRA EN LA SÍNTESIS DEL ALCOHOL 3-BROMO-5-(TRIIISOPROPILSILETINIL) BENCÍLICO (**PRODUCTO 2**).

6.1.2.-SÍNTESIS DEL ALCOHOL 3-(TRIIISOPROPILSILETINIL)-5-(TRIMETILSILETINIL) BENCÍLICO (**PRODUCTO 3**), POR MEDIO DE UNA REACCIÓN SONOGASHIRA



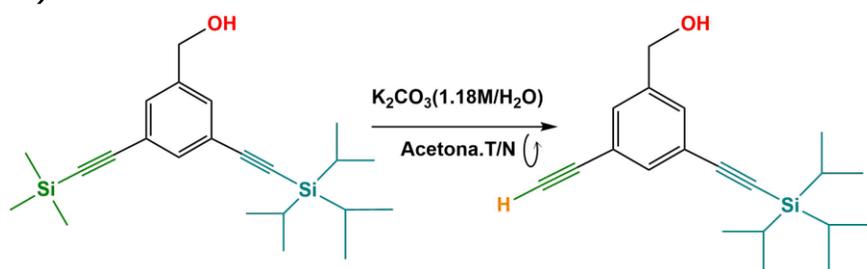
ESQUEMA 25. SÍNTESIS DE ALCOHOL 3-(TRIIISOPROPILSILETINIL)-5-(TRIMETILSILETINIL) BENCÍLICO (**PRODUCTO 3**)

El alcohol 3-(triisopropilsilil)acetileno-5-(trimetilsilil)acetileno (**producto 3**) fue sintetizado exitosamente a partir de los precursores: alcohol 3-bromo-5-(triisopropilsilil)acetileno (**producto 2**), trimetilsilil acetileno, trietilamina:benceno (1:1) y cantidades catalíticas de $[PdCl_2(PPh_3)_2]$ y CuI . El resultado de la reacción fue un aceite viscoso color miel, obtenido con un rendimiento del 85%; $M=385.23g/mol$.



ESQUEMA 43. MECANISMO DE REACCIÓN DEL ACOPLAMIENTO DE SONOGASHIRA DE LA SÍNTESIS DEL ALCOHOL 3-(TRISOPROPILSILETINIL)-5-(TRIMETILSILETINIL) BENCÍLICO (PRODUCTO 3).

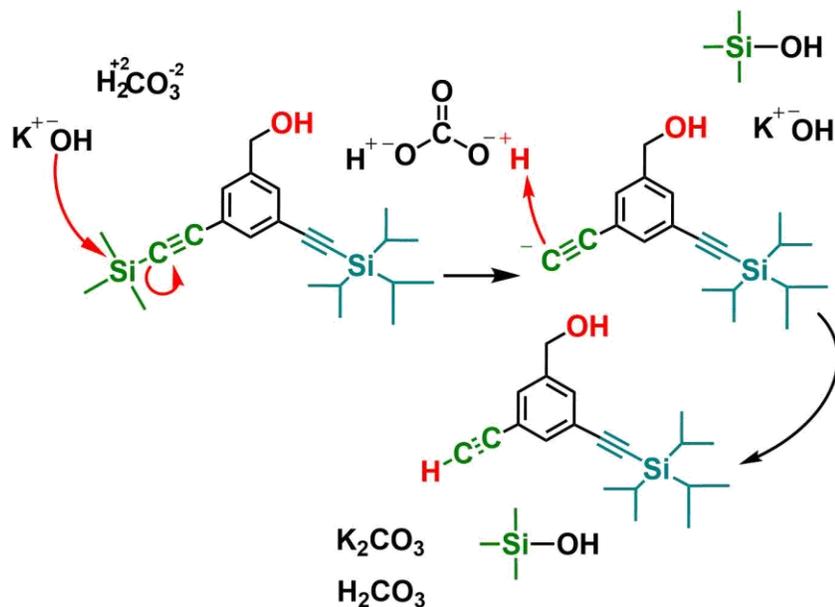
6.1.3.-SÍNTESIS DEL ALCOHOL 3-(TRISOPROPILSILETINIL)-5-ETINILBENCÍLICO (PRODUCTO 4)



ESQUEMA 26. SÍNTESIS DEL ALCOHOL 3-(TRISOPROPILSILETINIL)-5-ETINIL BENCÍLICO (PRODUCTO 4)

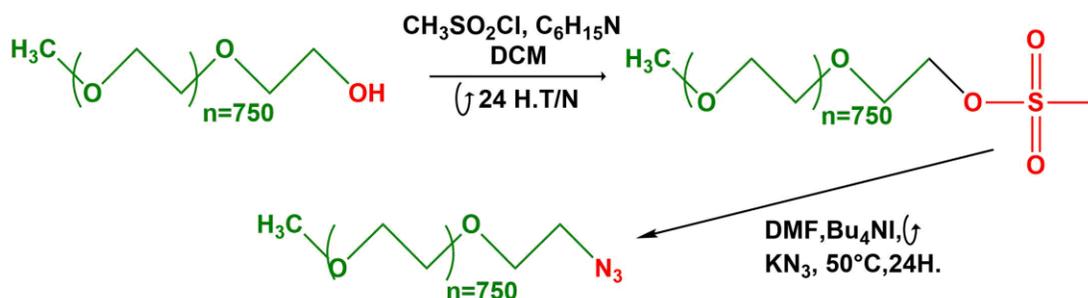
El alcohol 3-(triisopropilsilietinil)-5-etinil bencílico (**producto 4**) fue sintetizado exitosamente a partir de los precursores: alcohol 3-(triisopropilsilietinil)-5-(trimetilsilietinil) bencílico (**producto 3**), acetona y una disolución de K_2CO_3 en H_2O , la sustitución del trimetilsililo por un átomo de hidrógeno se llevó a cabo para poder

realizar posteriormente una reacción tipo *click*. El resultado de la reacción fue un aceite viscoso color miel con un rendimiento del 88.23%, $M = 313.048 \text{ g/mol}$.



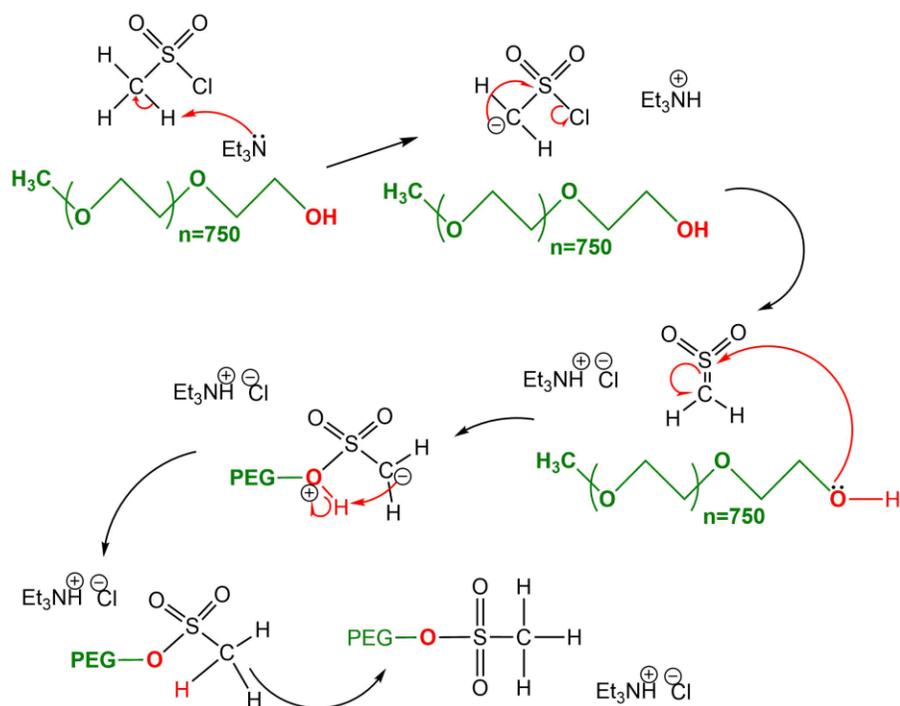
ESQUEMA 44. MECANISMO DE REACCIÓN DE LA PRIMERA REACCIÓN DE DESPROTECCIÓN (PRODUCTO 4)

6.1.4.-SÍNTESIS DE POLI(ETILENGLICOL)-METIL-ÉTER CON TERMINACIÓN EN AZIDA (PEG₇₅₀-N₃, PRODUCTO 5)



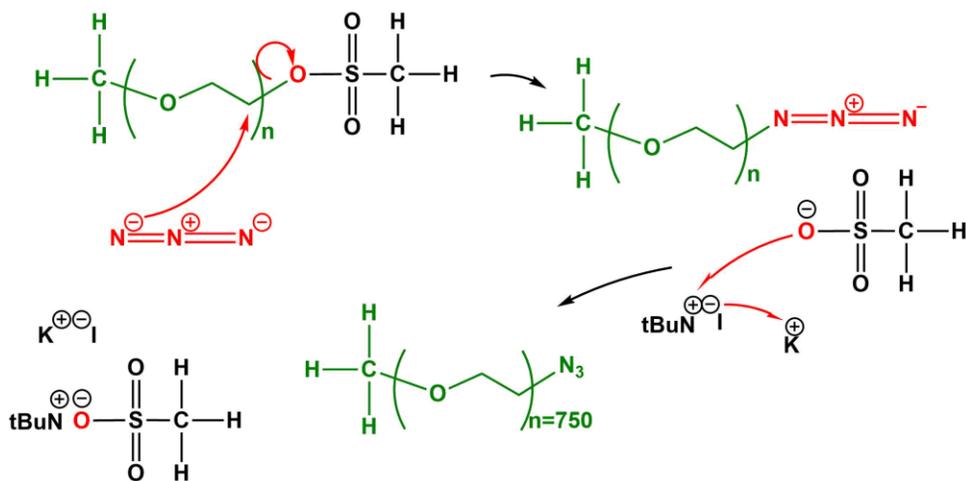
ESQUEMA 27. SÍNTESIS POLI(ETILENGLICOL)-METIL-ÉTER CON TERMINACIÓN EN AZIDA (PEG-N₃, PRODUCTO 5).

El poli(etilenglicol)metil éter con terminación en azida (PEG-N₃, **producto 5**) fue sintetizado exitosamente a partir del precursor PEG-OSO₂CH₃; el cual a su vez se sintetizó a partir de poli(etilenglicol)metil éter con terminación en hidroxilo (PEG-OH), diclorometano seco como disolvente, cloruro de mesilo (CH₃SO₂Cl) y trietilamina. El producto (PEG-OSO₂CH₃) fue obtenido en un 87%, $M_n = 828.11 \text{ g/mol}$.



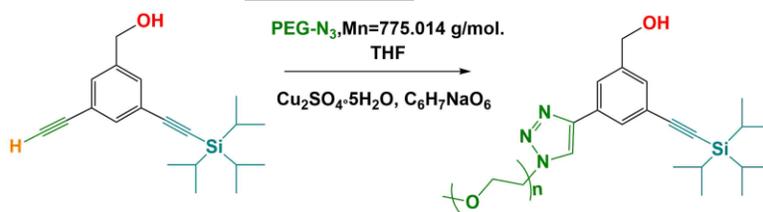
ESQUEMA 45. MECANISMO DE REACCIÓN PARA LA SÍNTESIS DEL PRECURSOR PEG-OSO₂CH₃

La molécula PEG-N₃ (**producto 5**) fue sintetizada exitosamente utilizando PEG-OSO₂CH₃, en DMF como disolvente, KN₃ y yoduro de tetrabutil amonio (Bu₄NI). Gracias a que el grupo (OSO₂CH₃) es un excelente grupo saliente, éste fue fácilmente sustituido por N₃. El producto final es un líquido viscoso, transparente y ligeramente amarillento con un rendimiento de 87% y un peso molecular de $M_n=775.014$ g/mol.



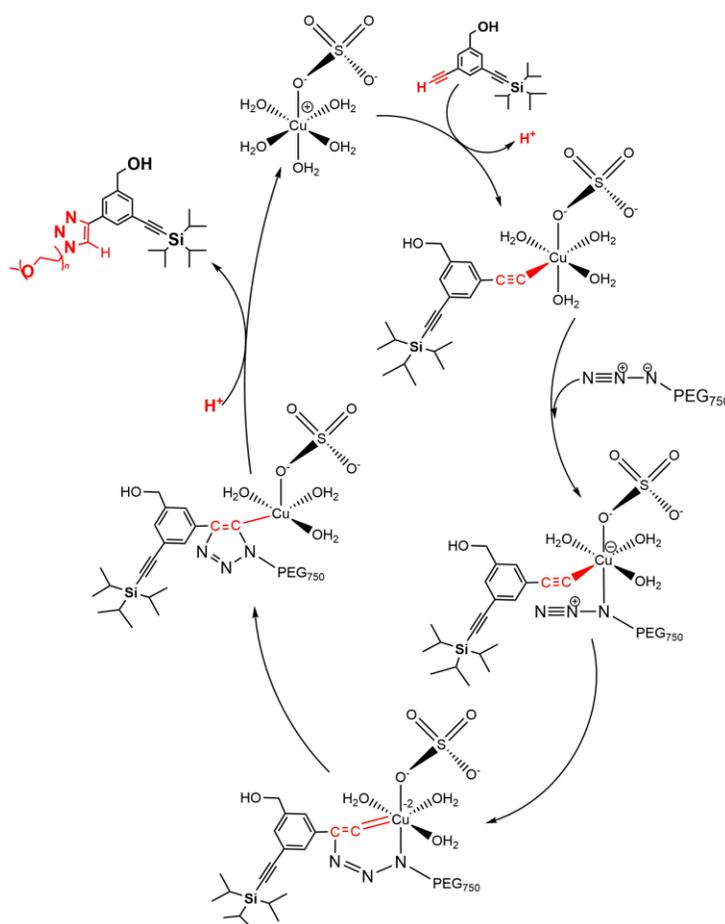
ESQUEMA 46. MECANISMO DE REACCIÓN PARA LA SÍNTESIS DE LA MOLÉCULA PEG-N₃ (**PRODUCTO 5**)

6.1.5.- PRIMERA REACCIÓN TIPO CLIK ENTRE PEG₇₅₀-N₃ (PRODUCTO 5) Y EL ALQUINO DESPROTEGIDO DEL ALCOHOL 3-(TRISOPROPILSILETINIL)-5-ETINIL BENCÍLICO (PRODUCTO 4), PARA FORMAR EL PRODUCTO 6



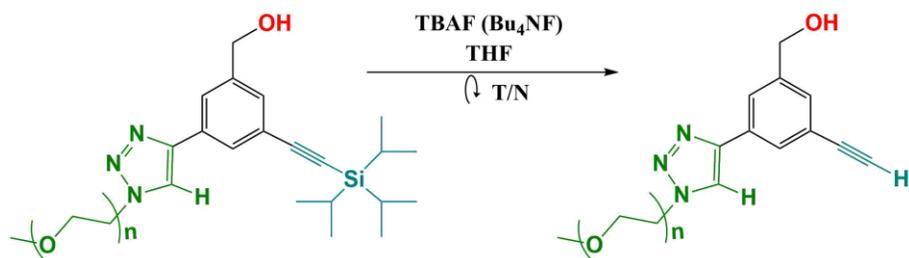
ESQUEMA 28. PRIMERA REACCIÓN TIPO CLIK PARA FORMAR EL (PRODUCTO 6).

La reacción tipo 'click' fue llevada a cabo exitosamente a partir de los precursores: PEG-N₃ (producto 5), alcohol 3-(trisiopropilsiletinil)-5-etinilbencílico (producto 4), THF, ascorbato de sodio (C₆H₇NaO₆) y CuSO₄·5H₂O en disolución acuosa. La formación de un triazol en posición *meta* del benceno a partir de la azida, dio lugar a la adición del polímero de poli-etilenglicol a la molécula principal. Esto representa la formación del primer brazo polimérico de la molécula, el cual es hidrofílico. El resultado de la reacción fue un líquido denso de color ámbar, obtenido con un rendimiento 96.41%, 6.7017g y un peso molecular de $M = 1088.062$ g/mol.



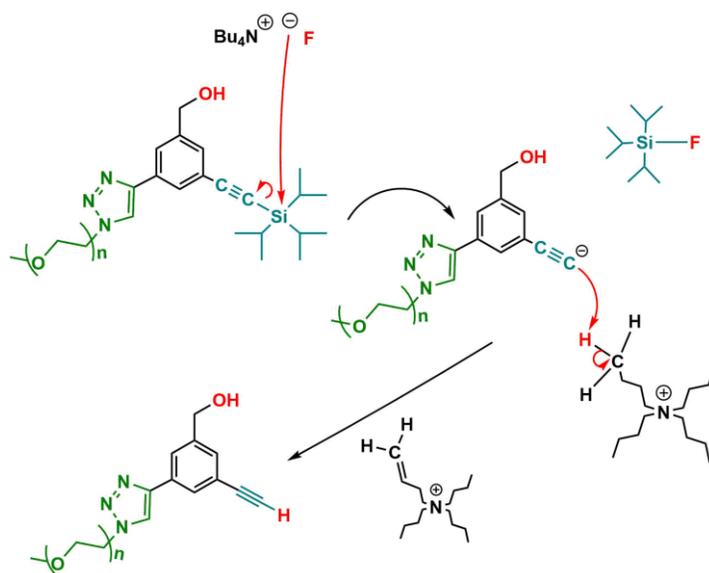
ESQUEMA 47. MECANISMO DE REACCIÓN DE LA REACCIÓN TIPO 'CLIK' PARA FORMAR EL (PRODUCTO 6)

6.1.6 ELIMINACIÓN DEL GRUPO PROTECTOR TRIISOPROPILSILO (TIPS), (PRODUCTO 7)



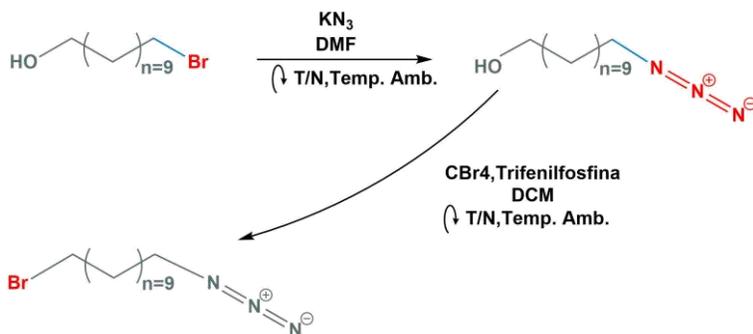
ESQUEMA 29. SÍNTESIS DEL PRODUCTO 7

La segunda reacción de desprotección se llevó a cabo exitosamente al remover el grupo triisopropilo y sustituirlo por un átomo de hidrógeno, lo cual propició la formación de un acetiluro en posición *alfa*, este acetiluro es de utilidad para llevar a cabo la segunda reacción tipo *click*, posteriormente. La desprotección se desarrolló a partir de los precursores: alcohol 5-PEGN₃-3-(triisopropilsililetinil) bencílico (**producto 6**) THF y Bu₄NF (fluoruro de tetrabutilamonio). El producto final fue un líquido denso de color ámbar (4.6231 g, rendimiento: 90%), *M*= 931.718 g/mol.



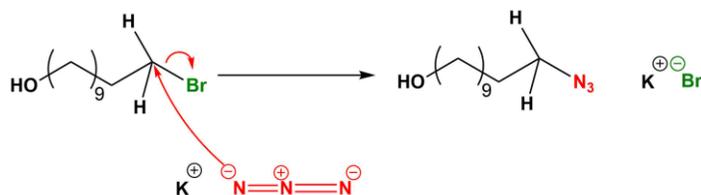
ESQUEMA 48. MECANISMO DE LA SEGUNDA REACCIÓN DE DESPROTECCIÓN (PRODUCTO 7).

6.1.7.-SÍNTESIS 11-BROMOUNDECANO-1-AZIDA ($\text{BrC}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_3$, **PRODUCTO 8**)

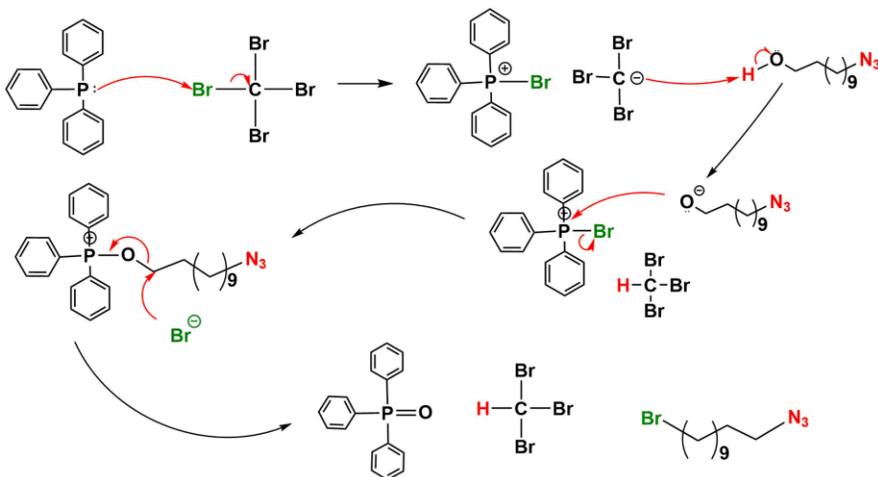


ESQUEMA 30. SÍNTESIS COMPLETA DE AZIDA DE BROMO ($\text{Br}(\text{CH}_2)_{11}\text{N}_3$, **PRODUCTO 8)**

La síntesis de 11-bromoundecano-1-azida se llevó a cabo exitosamente a partir del precursor 11-bromo-1-undecanol (11.22 mmol, $\text{Br}(\text{CH}_2)_{11}\text{OH}$), el cual fue diluido en DMF. Una vez disuelto el reactivo se adicionó KN_3 al matraz. El producto obtenido es un líquido incoloro, (2.35 g, 98%, $M=213.325$ g/mol.). Una vez obtenido el 11-azidoundecan-1-ol, este se mezcla con tetrabromuro de carbono y se añade DCM, una vez que la mezcla se homogeneiza se agrega trifenilfosfina. El producto final, es un líquido incoloro no muy viscoso correspondiente a 11-bromoundecano-1-azida, se obtuvieron 2.5 g, con un rendimiento de 98%. $M=276.22$ g/mol.

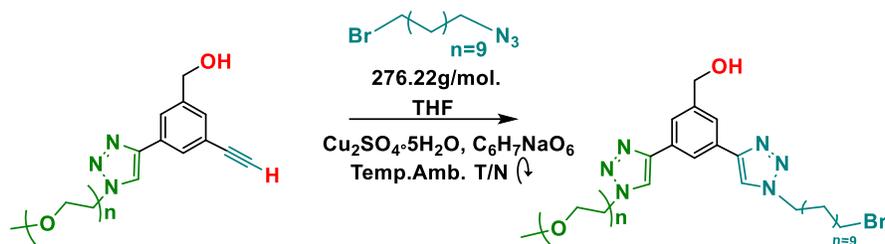


ESQUEMA 49. MECANISMO DE AZIDACIÓN DEL 11-BROMO-1-UNDECANOL.



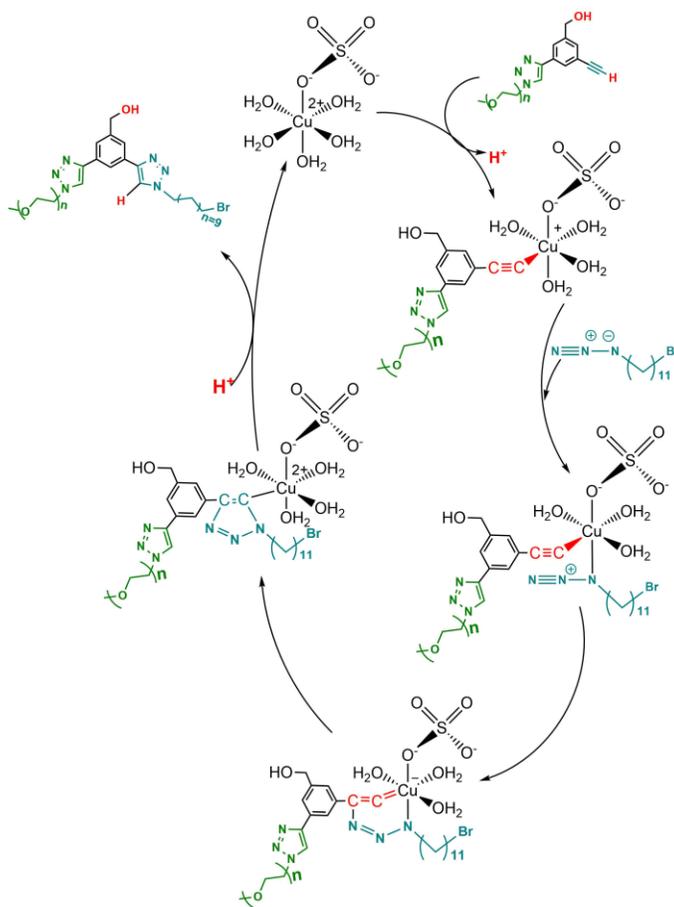
ESQUEMA 50. MECANISMO DE REACCIÓN PARA LA FORMACIÓN DE 11-BROMOUNDECANO-1-AZIDA ($\text{BrC}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_3$, **PRODUCTO 8)**

6.1.8.-SÍNTESIS DEL PRODUCTO 9, SEGUNDA REACCIÓN TIPO 'CLICK' ENTRE EL PRODUCTO 7 Y EL PRODUCTO 8



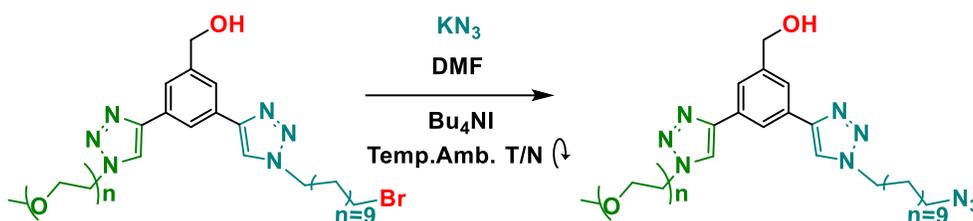
ESQUEMA 31. SÍNTESIS DEL PRODUCTO 9, SEGUNDA REACCIÓN TIPO 'CLICK'.

La segunda reacción tipo 'click' se llevó a cabo exitosamente al utilizar alcohol 3-(PEGN₃CCH)-5-etinil bencílico (**producto 7**), que fue disuelto en THF y se hizo reaccionar con 11-bromoundecano-1-azida (Br(CH₂)₁₁N₃, **producto 8**). Dicha reacción fue catalizada con ascorbato de sodio y una disolución de sulfato de cobre pentahidratado (CuSO₄·5H₂O). El producto obtenido es un líquido muy denso de color amarillo-naranja (2.392 g, rendimiento: 71.38%); con un peso molecular, $M=1207.938$ g/mol.



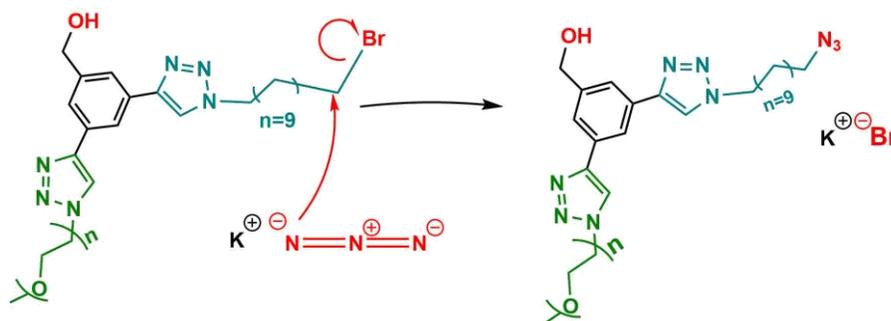
ESQUEMA 51. MECANISMO DE LA REACCIÓN TIPO 'CLICK' DE 11-BROMOUNDECANO-1-AZIDA (PRODUCTO 8) CON EL ALQUINO DESPROTEGIDO DEL ALCOHOL 3-(PEGN₃CCH)-5-ETINIL BENCÍLICO (PRODUCTO 7)

6.1.9.-SÍNTESIS DEL PRODUCTO 10

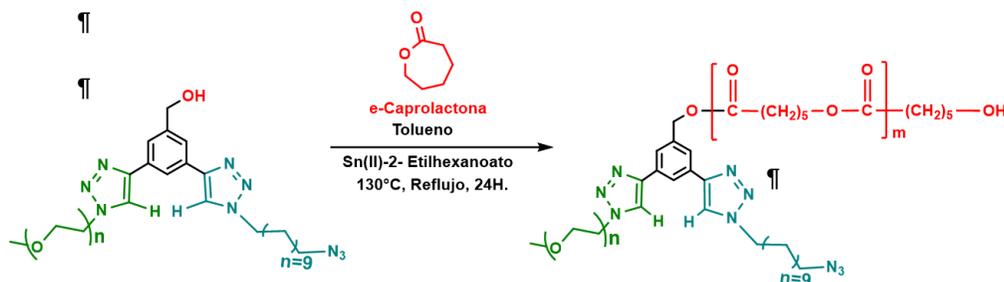


ESQUEMA 32. SÍNTESIS DEL PRODUCTO 10.

El **producto 10** fue sintetizado exitosamente al sustituir el átomo de bromo terminal por el grupo N_3 , esto se logró a partir del **producto 9**, KN_3 , Bu_4NI y DMF como disolvente. El producto de reacción es amarillento y muy denso, se obtuvo con un 79% de rendimiento y su peso molecular es de $M=1170.0491$ g/mol. La reacción se lleva a cabo con respecto al mecanismo de reacción de una reacción de sustitución nucleofílica (S_N2).



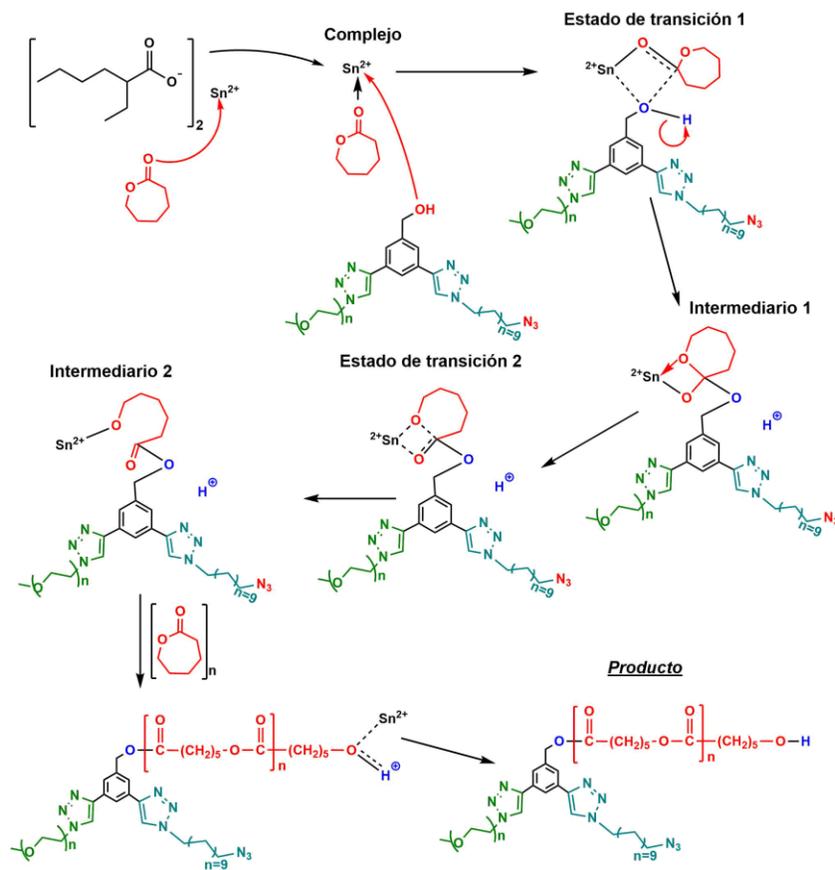
ESQUEMA 52. SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA (S_N2) DEL BROMO POR AZIDA (PRODUCTO 10)



ESQUEMA 33. SÍNTESIS DEL PRODUCTO 11

6.1.10.-SÍNTESIS DE LA MOLÉCULA PEG₇₅₀-PCL-N₃, (PRODUCTO 11)

El producto PEG₇₅₀-PCL-N₃ (**producto 11**) fue sintetizado exitosamente utilizando tolueno seco como disolvente utilizado, el producto 10 como precursor y los reactivos ϵ -caprolactona y 2-etilhexanoato de estaño (II). El producto final es un sólido blanco en forma de hojuelas con un rendimiento del 76% (2.24 g) y un peso molecular de 6850 g/mol.



ESQUEMA 53. MECANISMO DE REACCIÓN DE UNA POLIMERIZACIÓN POR APERTURA DE ANILLO DE LA MOLÉCULA DE ϵ -CAPROLACTONA PARA FORMAR EL (PRODUCTO 11)

El espectro IR (**anexo 8.1.7**, pag. 173) para la molécula PEG₇₅₀-PCL-N₃ (producto 11), muestra una señal en 3430.26 cm⁻¹ la cual es correspondiente a la vibración del enlace (O-H), en 2942.35 cm⁻¹ se muestra una banda que corresponde a la vibración de tensión de los enlaces H-Csp², que es característica de los protones de anillos aromáticos, dicha señal se encuentra regularmente en la zona de 3000 a 3100 cm⁻¹, pero ha sido desplazada a un menor número de onda ya que existe una mayor cantidad de átomos conjugados, si tomamos en cuenta a los enlaces C-H de los dos triazoles presentes en la molécula. En 2897.03, 2863.29, 1397.17 y 1420.79 cm⁻¹ se observan las señales generadas por las vibraciones de tensión asimétrica y simétrica características de los enlaces H-Csp³, de los grupos metilo (CH₃) y metileno (CH₂). Las señales de 2000 a 1800 cm⁻¹, correspondientes a los armónicos de un anillo aromático, son muy débiles y esto puede deberse a que el anillo está trisustituido. En 1719.71 cm⁻¹ se encuentra la señal característica correspondiente a la vibración de tensión del grupo carbonilo (O=Csp²) de la policaprolactona. Probablemente las señales del enlace (N=Csp²) del grupo triazol estén siendo traslapadas por esta señal (1719.71 cm⁻¹), ya que normalmente se espera una señal en un intervalo de 1650 a 1750 cm⁻¹ para dicho enlace. En

1365 cm^{-1} se observa la señal que corresponde a la vibración de tensión del enlace (N-Csp³), en 2160.36 se alcanza a distinguir una pequeña señal que podría asignarse al enlace triple en el grupo (N≡N). En 1044.74 cm^{-1} se presenta una señal que corresponde a la vibración de tensión del enlace O-CH₃, así mismo en 1106.94 cm^{-1} se observa la señal que corresponde a la vibración de tensión de los enlaces O-Csp³, ambas señales correspondientes al polietilenglicol. En 1175.401 cm^{-1} se presenta la señal correspondiente al enlace Csp²-OCH₃ de la policaprolactona.

En el **gráfico 7** correspondiente al análisis de espectroscopía de desplazamiento Raman del **producto 11** muestra las señales características informadas en la literatura para este compuesto, [98, 99, 100], las cuales se describen a continuación: En 917.74 cm^{-1} ,1006.45 cm^{-1} ,estiramiento de C-C y balanceo de CH₂ (extremo CH₃) y anillo aromático (A_{1g}), en 1069.65 cm^{-1} tenemos las señales de estiramiento de C-O y C-C (CH₃ terminal), en 1113.35 cm^{-1} estiramiento y balanceo de los enlaces C-O y CH₂, 1243.12 cm^{-1} se observan las señales de movimiento de CH₂ y (OH terminal), estiramiento y flexión fuera del plano de NH, 1309.94 cm^{-1} señales de movimiento de CH₂ (cerca del CH₃ terminal), en 1423.66 cm^{-1} y 1444.65 cm^{-1} están las señales de movimiento CH₂+ estiramiento C-C, en 1476.03 cm^{-1} movimiento de tijera (scissoring) del enlace CH₂ (mitad de cadena), 1561.74 cm^{-1} y 1618.4 cm^{-1} , se presentan las señales Eg⁺ correspondientes al benceno , 1728.02 cm^{-1} que pertenece a la vibración (C = O) de la policaprolactona, en 2750-3100 cm^{-1} se muestran las señales correspondientes a la región de tensión CH de la molécula PEG.

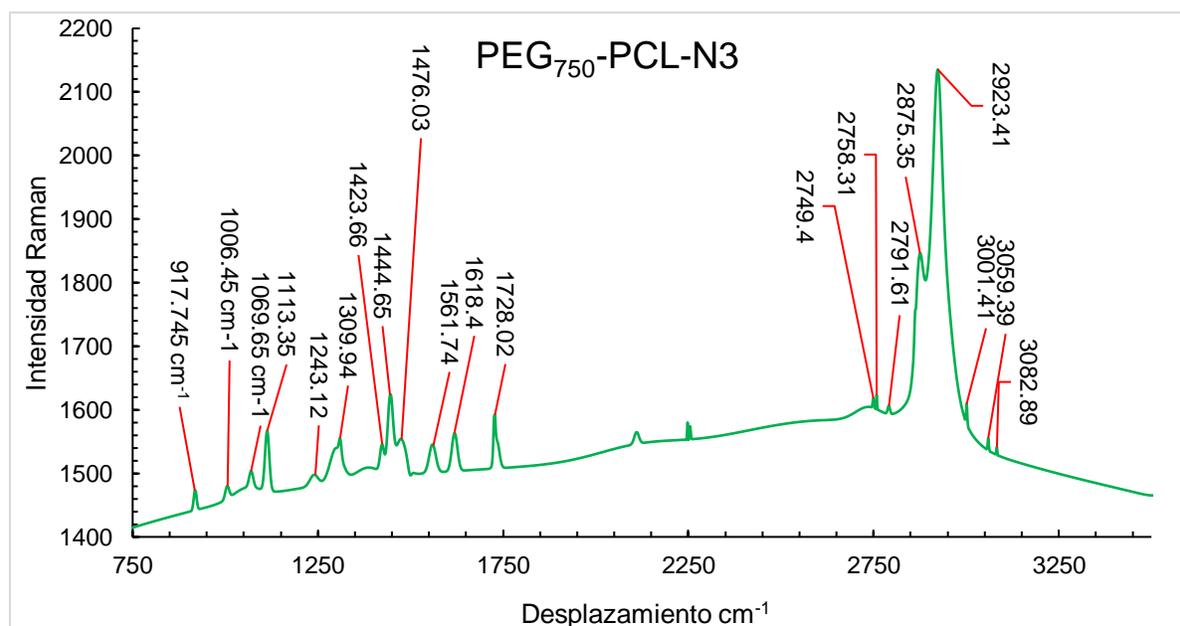
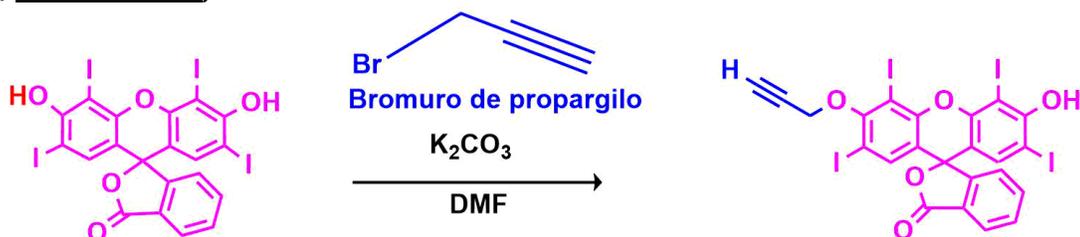


GRÁFICO 7. ESPECTROSCOPÍA DE DESPLAZAMIENTO RAMAN DE PEG₇₅₀-PCL-N₃ (PRODUCTO 11)

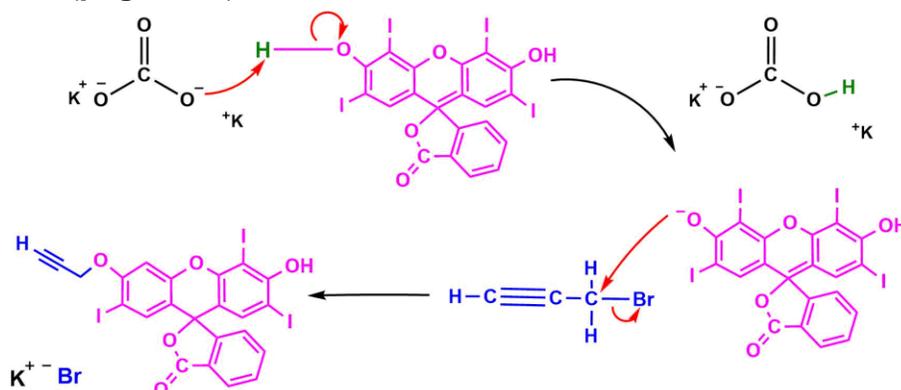
6.1.11.-SÍNTESIS DE LA MOLÉCULA MONOPROPARGILO DE TETRAIODO FLUORESCEÍNA (TIF, PRODUCTO 12)



ESQUEMA 34. SÍNTESIS DE MONOPROPARGILO DE TETRAIODO FLUORESCEINA (PRODUCTO 12)

La molécula **TIF** (monopropargilo de tetra iodo fluoresceína, **producto 12**) fue sintetizada exitosamente a partir del precursor tetraiodofluoresceína, con DMF como disolvente, K_2CO_3 y bromuro de propargilo al 80% en tolueno. El producto final obtenido es un sólido cristalino color rojizo con un rendimiento de 80% y un peso molecular de $M=872.67$ g/mol.

El progreso del mecanismo de reacción se explica en la sección de antecedentes (**página 25**).

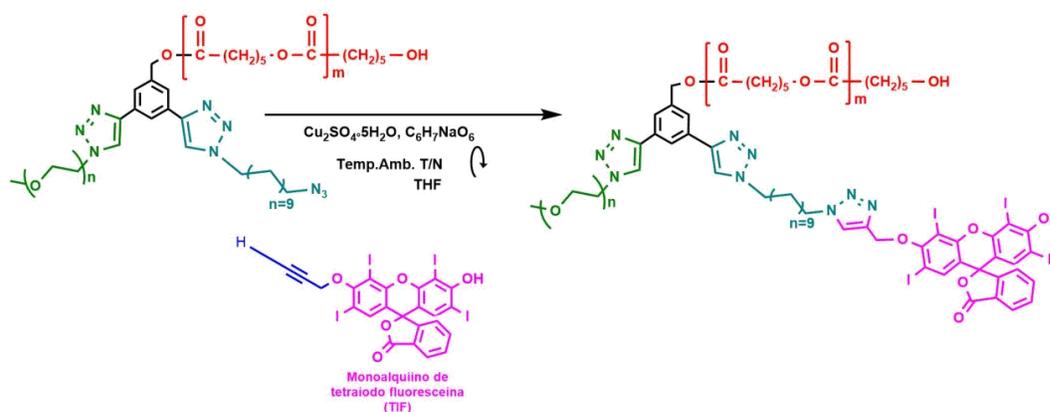


ESQUEMA 54. MECANISMO DE REACCIÓN CORRESPONDIENTE A LA PROPARGILACIÓN DE LA TETRAIODO FLUORESCEINA

El espectro IR (**anexo 8.1.7, pag. 174**) para la molécula **TIF** (monopropargilo de tetra iodo fluoresceína), muestra una señal a 3589.35 cm^{-1} la cual es correspondiente a la vibración del enlace (O-H), en 3296.71 cm^{-1} se encuentra la señal correspondiente a la vibración del enlace (H-Csp), en 2938.01 cm^{-1} está la señal correspondiente a la vibración de tensión de los enlaces (H-Csp² aromático), dicha señal se encuentra regularmente en la zona de 3000 a 3100 cm^{-1} , pero ha sido desplazada a un menor número de onda ya que existe una mayor cantidad de átomos conjugados, debido a la presencia de tres anillos aromáticos en la molécula **TIF**. En 2115.046 cm^{-1} se encuentra la señal correspondiente a el enlace (C≡C), en 1721.15 cm^{-1} tenemos la señal correspondiente a la vibración del enlace (C=O), en

1611.23 y 1539.88 cm^{-1} se presentan las señales correspondientes a la vibración del enlace ($\text{C}=\text{C}$ aromático). En 1430.92 y 1344.62 cm^{-1} se observan las señales correspondientes a las vibraciones de tensión asimétrica y simétrica características de los enlaces ($\text{H}-\text{Csp}^3$), de los grupos metilo (CH_3) y metileno (CH_2). En 1325.821 cm^{-1} se observa la señal que corresponde a la vibración de los enlaces ($\text{O}-\text{Csp}^2$), en 1131.04 y 1163.83 cm^{-1} se observan dos señales correspondientes a la vibración de los enlaces ($\text{O}-\text{Csp}^3$), en 1070.29 se observa la señal correspondiente a la vibración del enlace ($\text{Csp}^3-\text{Csp}^3$) y en 566 encontramos la señal correspondiente a la vibración del enlace ($\text{I}-\text{Csp}^2$).

6.1.12.- SÍNTESIS DE LA MOLÉCULA PEG₇₅₀-PCL-TRIAZOL-TIF (PRODUCTO 13)

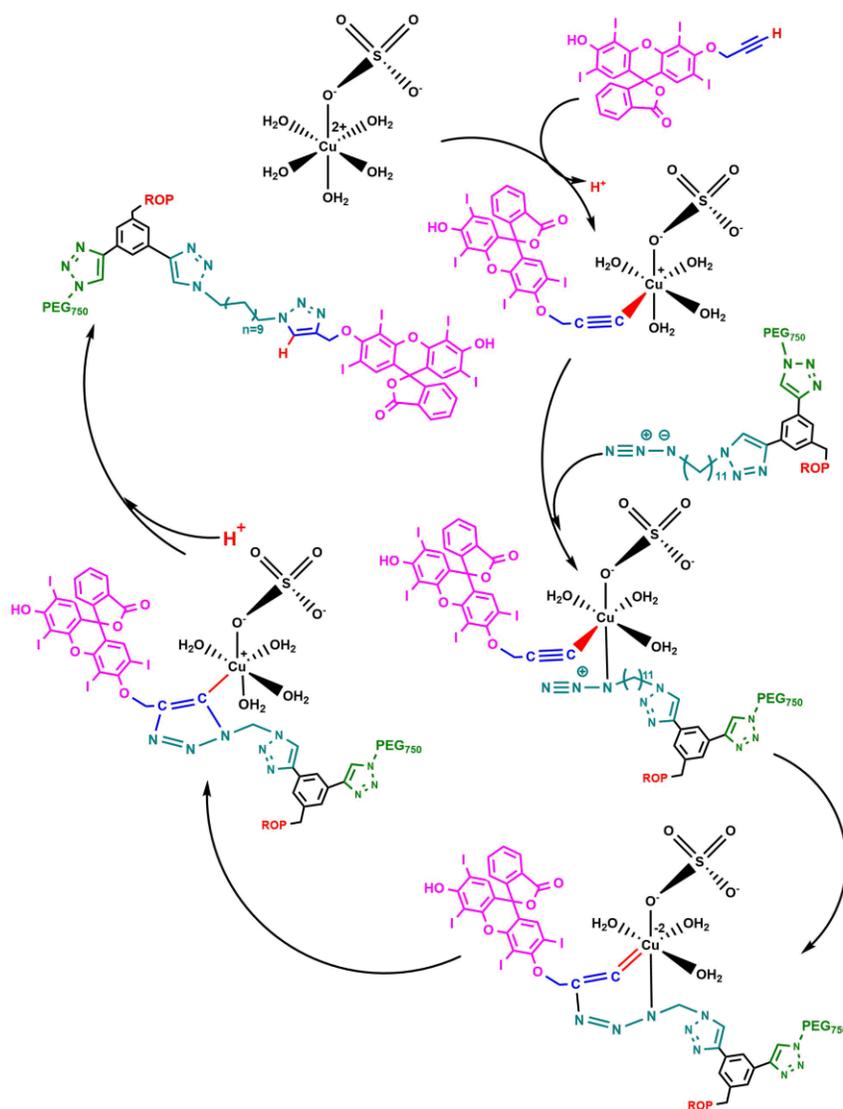


ESQUEMA 35. SÍNTESIS DEL PRODUCTO 13

La molécula PEG₇₅₀-PCL-TIF (**producto 13**) fue sintetizada exitosamente utilizando como precursor la molécula PEG₇₅₀-PCL-N₃ (**producto 11**), utilizando DMF como disolvente, monopropargilo de tetraiodo fluoresceína (**TIF, producto 12**), ascorbato de sodio y $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ como catalizadores previamente disueltos en 5 mL de H_2O . El producto obtenido es un sólido no cristalino de color púrpura con un rendimiento de 60% y un peso molecular de $\text{PM}=7723.94\text{g/mol}$. La tercera reacción tipo click se lleva a cabo con respecto al mecanismo de reacción explicado en la (página 15), en la sección de antecedentes de este documento

El espectro IR para la molécula PEG₇₅₀-PCL-TIF **producto 13** (**anexo 8.1.7, pag. 175**), se observa una señal a 3420.13 cm^{-1} la cual es correspondiente a la vibración del enlace ($\text{O}-\text{H}$), en 2946.21 cm^{-1} se muestra una banda que corresponde a la vibración de tensión de los enlaces ($\text{H}-\text{Csp}^2$), que es característica de los protones de anillos aromáticos, dicha señal se encuentra regularmente en la zona de 3000 a 3100 cm^{-1} , pero ha sido desplazada a un menor número de onda ya que existe una mayor cantidad de átomos conjugados, si tomamos en cuenta a los enlaces ($\text{H}-\text{Csp}^2$) de los 3 triazoles y los tres anillos aromáticos de la parte TIF de la molécula. En 2890.77, 2864.25, 1397.17 y 1417.90 cm^{-1} se observan las señales

generadas por las vibraciones de tensión asimétrica y simétrica características de los enlaces (H-Csp³), de los grupos metilo (CH₃) y metileno (CH₂). En 1719.71 cm⁻¹ se encuentra la señal característica correspondiente a la vibración de tensión del grupo carbonilo (O=Csp²) de la parte de policaprolactona y la parte tetra iodo fluoresceína. Probablemente las señales del enlace (N=Csp²) del grupo triazol estén siendo traslapadas por esta señal(1719.71cm⁻¹), ya que normalmente se espera una señal en un intervalo de 1650 a 1750 cm⁻¹ para dicho enlace. En 1367.76cm⁻¹ se observa la señal que corresponde a la vibración de tensión del enlace (N₃-Csp³), En 1240.86cm⁻¹ se observa la señal que corresponde a la vibración de los enlaces (O-Csp²_{aromático}),



ESQUEMA 55. MECANISMO DE UNA REACCIÓN TIPO CLIK DEL MONOALQUINO DE TETRAIODOFLUORESCINA A LA MOLÉCULA PEG₇₅₀-PCL-N₃ PARA FORMAR EL (PRODUCTO 13)

El patrón difracción de rayos X de polvos muestra las señales correspondientes a los siguientes planos cristalográficos hkl: (1 1 1), (2 2 0), (3 1 1), (4 0 0), (5 1 1) y (4 4 0), los cuales han sido informados para ferrita de cobalto (CoFe_2O_4) tipo espinela inversa en la tarjeta # 022-1086; red cristalina de tipo cúbica (Fd-3m, 227) como se muestra en el Gráfico 10, volumen de 590.99 \AA^3 y borde de celda $a=8.39 \text{ \AA}$ [96]. El tamaño de las nanopartículas es de un diámetro promedio de 10.36 nm ; este fue calculado con la ecuación de Scherrer [61] y ha sido informado en un trabajo previo en nuestro laboratorio.

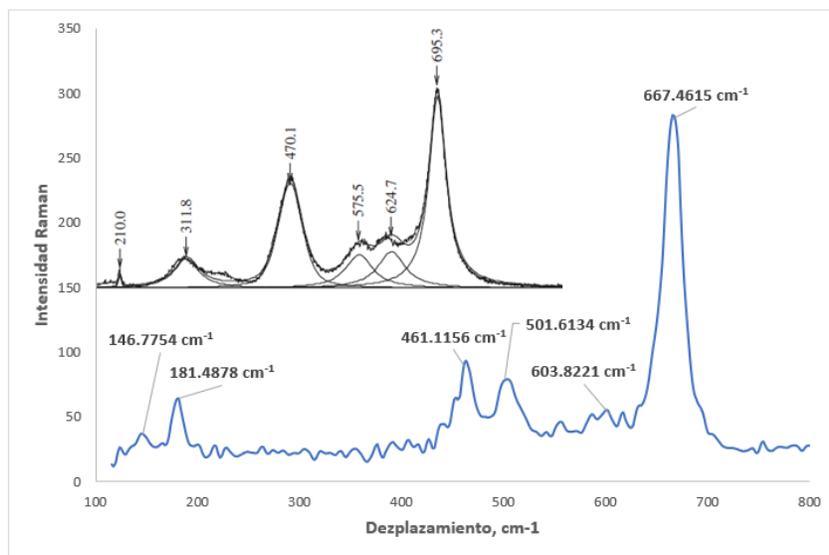


GRÁFICO 9. ESPECTROSCOPÍA DE DESPLAZAMIENTO RAMAN DE FERRITA DE COBALTO TIPO ESPINELA INVERSA (CoFe_2O_4), ARRIBA A LAS IZQUIERDA SE MUESTRA EL ESPECTRO DE FERRITA DE COBALTO INFORMADO EN LA LITERATURA [98].

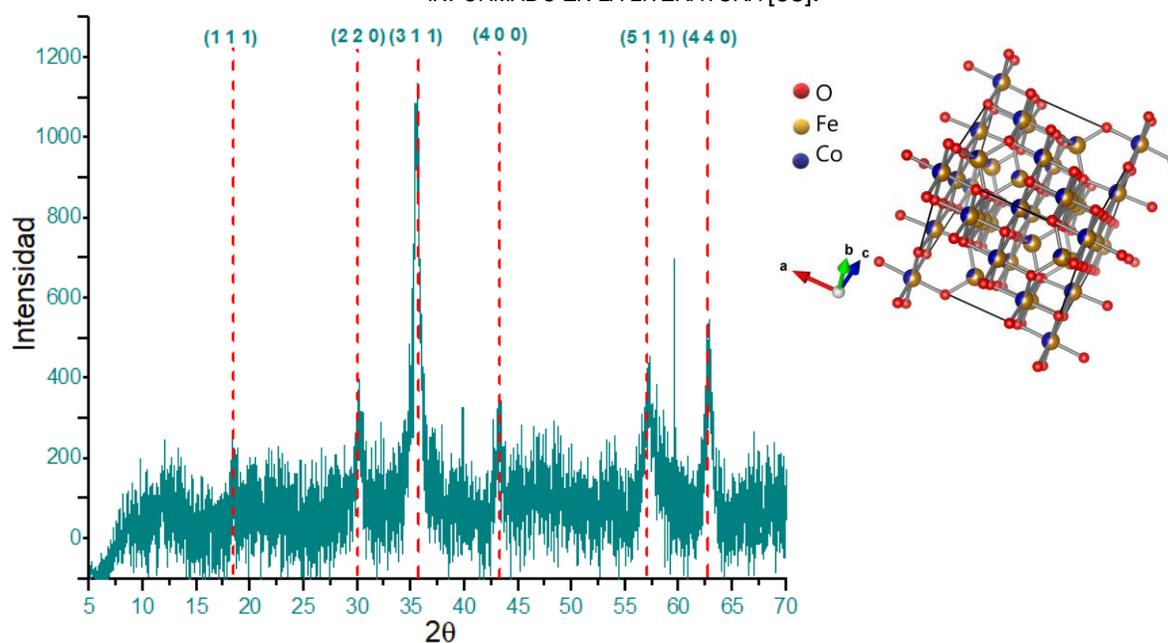


GRÁFICO 10. PATRÓN DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE POLVOS OBTENIDO PARA FERRITA DE COBALTO TIPO ESPINELA INVERSA (CoFe_2O_4), CELDA CÚBICA.

6.3.-CARACTERIZACIÓN DE NANOPARTÍCULAS DE FERRITA DE BARIO HEXAGONAL ($BaFe_{12}O_{19}$)

La ferrita de bario hexagonal se caracterizó mediante espectroscopía de desplazamiento Raman y difracción de rayos X de polvos. Las señales que se observan (**grafico 11**) en 685 cm^{-1} , 614 cm^{-1} , 465 cm^{-1} , 411 cm^{-1} , y 317 cm^{-1} se asignan a vibraciones A_{1g} de los enlaces Fe-O en el 2b bipiramidal, $4f_2$ octaédrico, $2a+12k$, $12k$ dominado y sitios 2a respectivamente[97]. Las señales en 529 cm^{-1} , 292 cm^{-1} y 211 cm^{-1} se deben a las vibraciones E_{1g} , mientras que las señales en 336 cm^{-1} , se deben a los modos vibracionales E_{2g} . Las señales a 183 cm^{-1} y 173 cm^{-1} se originan a partir de las vibraciones E_{1g} del bloque espinela completo [103, 104].

El difractograma de rayos X de polvos cristalinos (gráfico 12) muestra las señales correspondientes a los siguientes planos cristalográficos hkl : (1 0 1), (1 0 2), (0 0 6), (1 1 0), (1 0 7), (1 1 4), (2 0 0), (2 0 3), (2 0 5), (2 0 6), (2 0 9), (2 1 7), (2 0 1 1), (2 2 0) y (2 0 1 4), los cuales han sido informados para ferrita de bario hexagonal ($BaFe_{12}O_{19}$) en la tarjeta #00-027-1029. Este compuesto cristaliza en un sistema hexagonal como se muestra en el Gráfico 12 ($P6_3/mmc$, 194), con un volumen de celda 697.44 \AA^3 bordes de celda $a=5.89\text{ \AA}$ y $c=23.20\text{ \AA}$ [98]. El tamaño de las nanopartículas es de un diámetro promedio de 49.06 nm ; el cual fue calculado con la ecuación de Scherrer y ha sido informado en un trabajo previo en nuestro laboratorio [61].

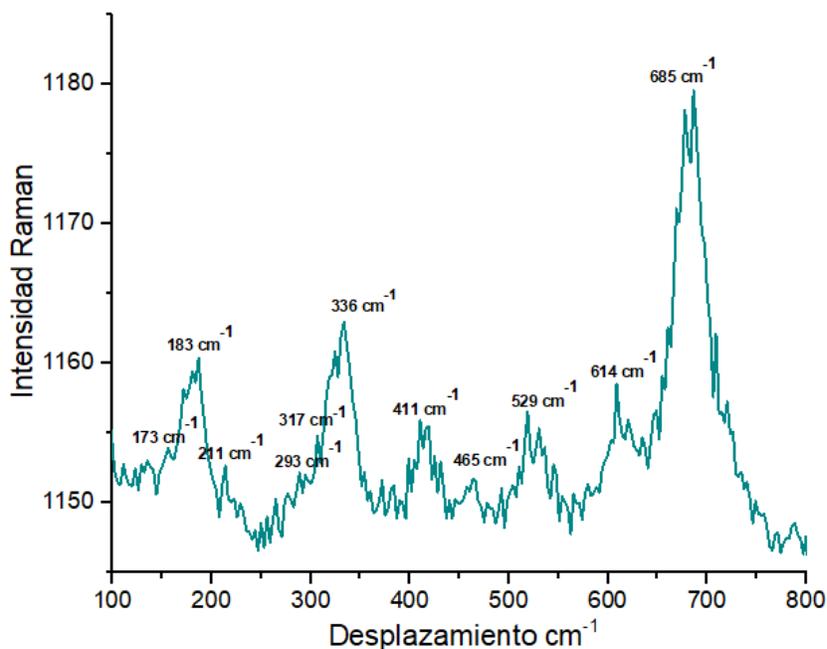


GRÁFICO 11. ESPECTROSCOPIA DE DESPLAZAMIENTO RAMAN DE FERRITA DE BARIO HEXAGONAL ($BaFe_{12}O_{19}$) Y TABLA DE ASIGNACIÓN DE SEÑALES INFORMADAS EN LITERATURA [100].

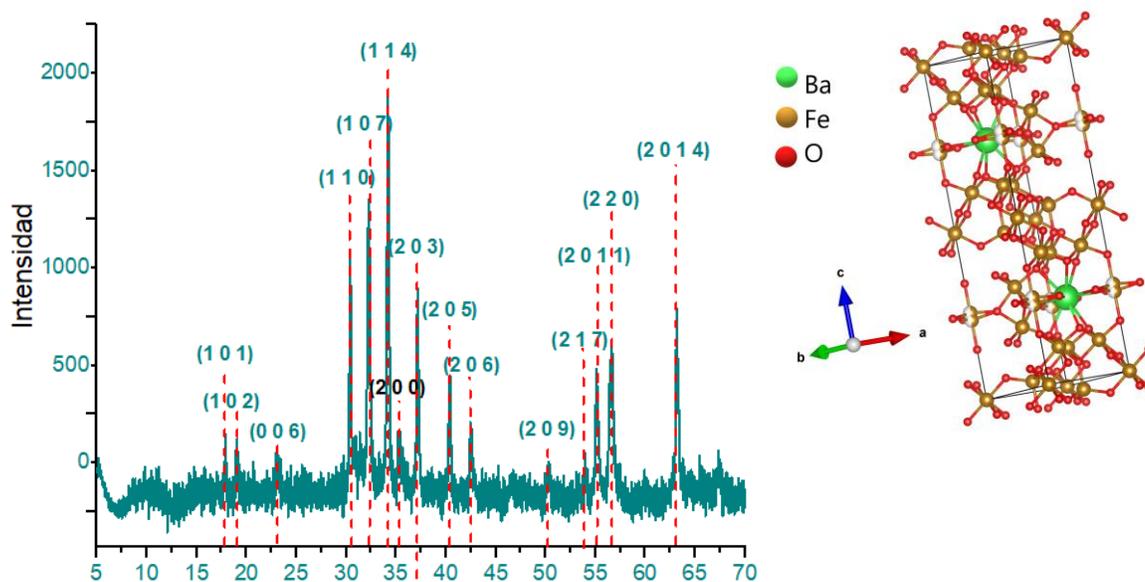


GRÁFICO 12. PATRÓN DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE POLVOS OBTENIDO PARA FERRITA DE BARIO HEXAGONAL ($BAFe_{12}O_{19}$), CELDA HEXAGONAL.

6.4.-CARACTERIZACIÓN DEL PRODUCTO DE REACCIÓN DE MECANOQUÍMICA ENTRE NANOPARTÍCULAS DE FERRITA DE COBALTO ($CoFe_2O_4$) Y LA MOLÉCULA $PEG_{750}-PCL-N_3$ (producto 11)

La caracterización del producto ($CoFe_2O_4-(PEG_{750}-PCL-N_3)$) se llevó a cabo por medio de un análisis de espectroscopia de desplazamiento Raman. El **gráfico 13** muestra los espectros Raman correspondientes a: Ferrita de cobalto ($CoFe_2O_4$, color azul claro), ($PEG_{750}-PCL-N_3$, producto 11, color verde) y producto de reacción de mecanoquímica ($CoFe_2O_4-PEG_{750}-PCL-N_3$), color morado). En el espectro correspondiente a ($CoFe_2O_4-(PEG_{750}-PCL-N_3)$, morado), no se presenta ninguna señal característica de las nanopartículas o de la molécula ($PEG_{750}-PCL-N_3$, producto 11, verde), a pesar de que se hicieron múltiples intentos para obtener un buen espectro Raman, modificando los parámetros del equipo (tiempos de integración y número de acumulaciones), haciendo lecturas con un láser de diferente intensidad (luz roja 785 nm), o utilizar un equipo que permite realizar análisis más veloces antes de que una molécula se degrade al ser irradiada¹, no se pudo obtener un espectro que mostrara algún tipo de interacción entre las nanopartículas y el polímero, esto puede deberse a la transferencia de carga de los metales al polímero o viceversa, lo cual se refleja en un efecto de fluorescencia.

¹ Microscopio Confocal Raman 300, Líneas de excitación: Láser Nd:YVO₄: 532 nm; potencia máxima 75 μW; láser Ar 785 nm, potencia máxima 400 mW, rejilla 672 líneas/mm (4 cm⁻¹), rejilla 1800 líneas/mm (1 cm⁻¹), rejilla 300 y 1800 líneas/mm (500nm), velocidad de adquisición de espectros puntuales: ≤10 μs.

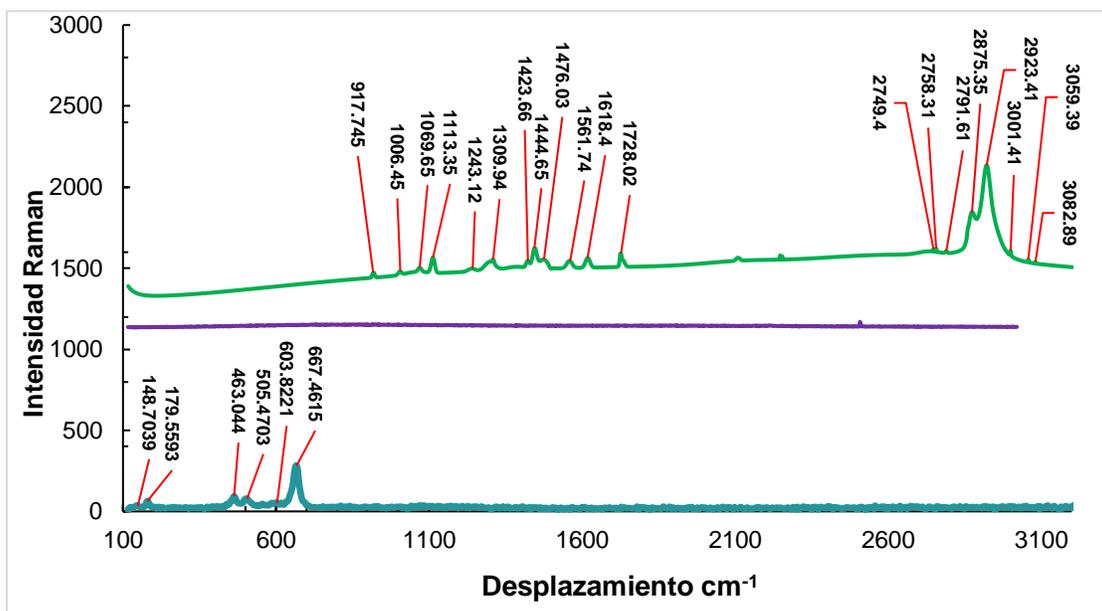


GRÁFICO 13. COMPARACIÓN DE LOS ESPECTROS DE DESPLAZAMIENTO RAMAN DE LA FERRITA DE COBALTO (CoFe_2O_4 , AZUL CLARO), DE LA MOLÉCULA $\text{PEG}_{750}\text{-PCL-N}_3$ (VERDE) Y EL PRODUCTO DE REACCIÓN DE MECANOQUÍMICA (CoFe_2O_4)- $\text{PEG}_{750}\text{-PCL-N}_3$ (MORADO) Y LA TABLA DE ASIGNACIÓN DE SEÑALES INFORMADAS EN LA LITERATURA.

El **gráfico 14** es una comparación entre los difractogramas de polvos de ferrita de cobalto (CoFe_2O_4 , color azul) tipo espinela inversa y el producto de reacción de mecanoquímica (CoFe_2O_4)- $\text{PEG}_{750}\text{-PCL-N}_3$ (color verde). Se puede observar que el difractograma correspondiente al sistema (CoFe_2O_4)- $\text{PEG}_{750}\text{-PCL-N}_3$ (color verde) sigue presentando los planos cristalográficos de la ferrita de cobalto: (1 1 1), (2 2 0), (3 1 1), (4 0 0), (5 1 1) y (4 4 0). Adicional a estos, se presentan dos señales desconocidas en $2\theta = 19.98^\circ$ y 22.77° . Estas dos señales podrían estar relacionadas con las señales representativas de la poli(ϵ -caprolactona) [99] y el polietilenglicol [100] informadas en la literatura.

A partir del difractograma del sistema (CoFe_2O_4)- $\text{PEG}_{750}\text{-PCL-N}_3$ (color verde) no es posible determinar si hay o no hay una interacción entre el polímero y las nanopartículas, ya en él se observan las mismas señales que se presentan en el difractograma de las nanopartículas (CoFe_2O_4 , color azul). Y, a pesar de que existen dos señales extras, no se puede asegurar si las otras señales corresponden al polímero o a una interacción entre el polímero y las nanopartículas, ya que debido a la contingencia ambiental por COVID-19 no se tuvo la oportunidad de obtener un difractograma del polímero $\text{PEG}_{750}\text{-PCL-N}_3$ puro.

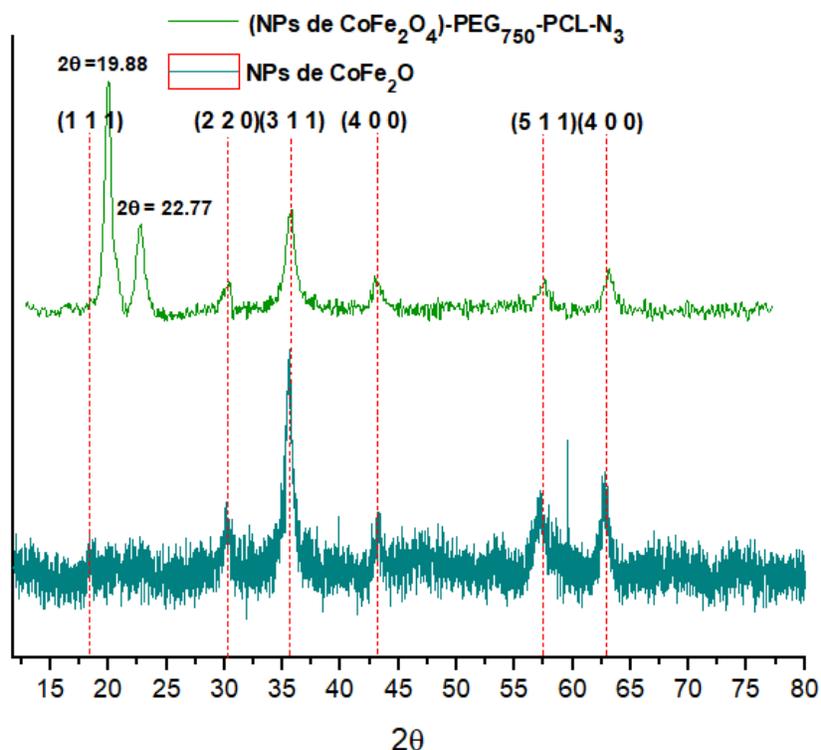


GRÁFICO 14. COMPARACIÓN ENTRE LOS PATRONES DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE POLVOS DE FERRITA DE COBALTO TIPO ESPINELA INVERSA (CoFe_2O_4) Y EL PRODUCTO DE REACCIÓN MECANOQUÍMICA (CoFe_2O_4)- PEG_{750} - PCL-N_3

El espectro IR para la molécula (CoFe_2O_4 - PEG_{750} - PCL-N_3) (**gráfico 15**), muestra una señal en 3730.61 cm^{-1} que confirma el estiramiento y deformación del enlace (O-H) con la estructura de espinela de CoFe_2O_4 y el polímero. En 3432.186 cm^{-1} se muestra la señal correspondiente a la vibración del enlace (O-H). En 2939.46 cm^{-1} se muestra una banda que corresponde a la vibración de tensión de los enlaces (H-C sp^2), que es característica de los protones de anillos aromáticos. Dicha señal se encuentra regularmente en la zona de 3000 a 3100 cm^{-1} , pero ha sido desplazada a un menor número de onda ya que existe una mayor cantidad de átomos conjugados, si tomamos en cuenta a los enlaces C-H de los dos triazoles presentes en la molécula. En 2905.23 , 2863.77 , 1419.83 y 1395.24 cm^{-1} se observan las señales generadas por las vibraciones de tensión asimétrica y simétrica características de los enlaces H-C sp^3 , de los grupos metilo (CH_3) y metileno (CH_2). Las señales de 2000 a 1800 cm^{-1} , correspondientes a los armónicos de un anillo aromático, son muy débiles y esto puede deberse a que el anillo está trisustituido. En 1720.19 cm^{-1} se encuentra la señal característica correspondiente a la vibración de tensión del grupo carbonilo (O=Csp^2) de la policaprolactona. Probablemente las señales del enlace (N=Csp^2) del grupo triazol estén siendo traslapadas por esta señal (1720.19 cm^{-1}), ya que normalmente se espera una señal en un intervalo de 1650 a 1750 cm^{-1} para dicho enlace.

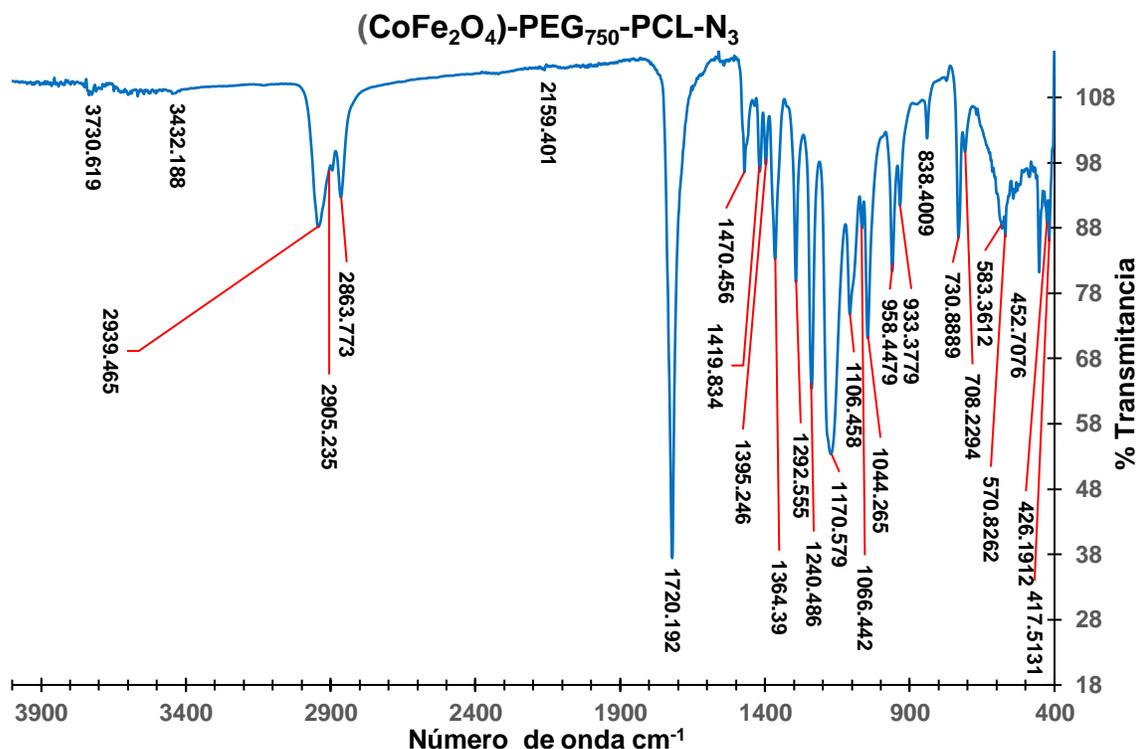


GRÁFICO 15. IR (ATR) PARA EL PRODUCTO DE REACCIÓN DE MECANOQUÍMICA $(\text{CoFe}_2\text{O}_4)\text{-PEG}_{750}\text{-PCL-N}_3$.

En 1364.39 cm^{-1} se observa la señal que corresponde a la vibración de tensión del enlace ($\text{N}_3\text{-Csp}^3$), en 2159.40 cm^{-1} se observa una pequeña señal que puede asignarse al enlace triple en ($\text{N}\equiv\text{N}$). En 1044.26 cm^{-1} se presenta una señal que corresponde a la vibración de tensión del enlace (O-CH_3); así mismo, en 1106.45 cm^{-1} se observa la señal que corresponde a la vibración de tensión de los enlaces (O-Csp^3), ambas señales correspondientes al polietilenglicol. En 1175.401 cm^{-1} se presenta la señal correspondiente al enlace ($\text{CH}_2\text{O-Csp}^2$) de la policaprolactona. En 570.82 cm^{-1} se presentan las señales representativas del enlace (Fe-O), enlaces oxo-metálicos pertenecientes a la estructura de espinela inversa de las nanopartículas de CoFe_2O_4 . Las señales correspondientes al enlace (Co-O) no se pueden apreciar ya que esas señales se presentan por debajo de los 400 cm^{-1} (355 cm^{-1}), [101],109].

En el **gráfico 16** se presentan los espectros IR de los productos: Nanopartículas de CoFe_2O_4 (color naranja), $\text{PEG}_{750}\text{-PCL-N}_3$ (producto 11, color azul) y el producto de reacción mecanoquímica $(\text{CoFe}_2\text{O}_4)\text{-PEG}_{750}\text{-PCL-N}_3$ (color negro). La superposición de estos espectros IR se realiza para identificar si hay algún tipo de desplazamiento o cambio de alguna señal representativa de los reactivos.

El espectro naranja correspondiente a las nanopartículas de CoFe_2O_4 , muestra una señal importante (alrededor de los $580\text{-}600\text{ cm}^{-1}$) informada en la literatura, [102] correspondiente a la vibración del enlace Fe-O. Otra señal representativa de estas nanopartículas se encuentra en 355 cm^{-1} , y se puede asignar al enlace Co-O; no obstante, en nuestro espectro no es apreciable porque solo pudimos tomar un espectro a partir de 400 cm^{-1} .

Es importante mencionar que el espectro de las nanopartículas se realizó con una pastilla de KBr la cual, al ser una sustancia higroscópica, presenta dos señales correspondientes a agua que contamina la muestra. Estas señales se ubican en 1402.018 cm^{-1} y 3139.595 cm^{-1} . Por otro lado, podemos observar que los espectros de $\text{PEG}_{750}\text{-PCL-N}_3$ (producto 11, color azul) y el producto de reacción mecanoquímica $(\text{CoFe}_2\text{O}_4)\text{-PEG}_{750}\text{-PCL-N}_3$ (color negro) son muy similares, pero se nota una disminución en la transmitancia por parte del producto $(\text{CoFe}_2\text{O}_4)\text{-PEG}_{750}\text{-PCL-N}_3$, justo en la zona de los $400\text{-}600\text{ cm}^{-1}$. Aunque no hay un desplazamiento aparente de señales, sí hay un cambio apreciable en la transmitancia del producto. No obstante, esta información no es suficiente para determinar si hay una interacción entre las nanopartículas y el polímero.

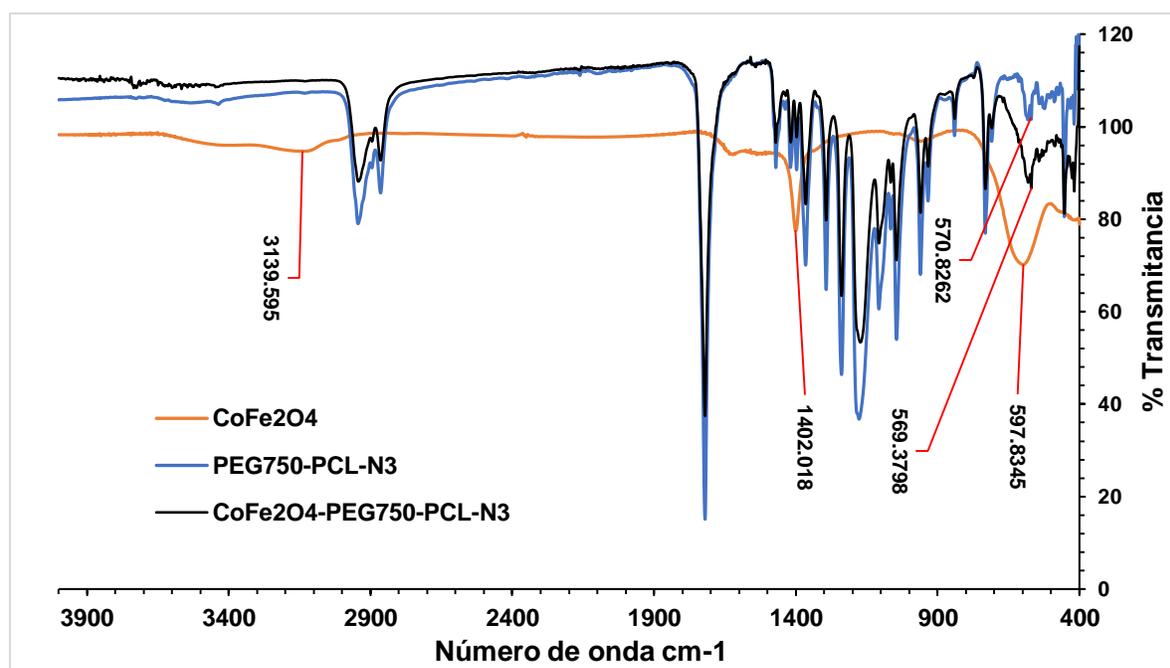


GRÁFICO 16. COMPARACIÓN DE LOS ESPECTROS IR (ATR) DE LOS PRODUCTOS CoFe_2O_4 , $\text{PEG}_{750}\text{-PCL-N}_3$ Y $(\text{CoFe}_2\text{O}_4)\text{-PEG}_{750}\text{-PCL-N}_3$.

6.5.-CARACTERIZACIÓN DEL PRODUCTO DE REACCIÓN DE MECANOQUÍMICA ENTRE NANOPARTÍCULAS DE FERRITA DE BARIO ($BaFe_{12}O_{19}$) Y LA MOLÉCULA $PEG_{750}-PCL-N_3$ (producto 11)

La caracterización del producto ($BaFe_{12}O_{19}$) -($PEG_{750}-PCL-N_3$) se llevó a cabo por medio de un análisis de espectroscopia de desplazamiento Raman. La **gráfica 17** muestra los espectros Raman correspondientes a: Ferrita de bario hexagonal (azul claro), ($PEG_{750}-PCL-N_3$, producto 11, morado) y el producto de reacción de mecanoquímica ($BaFe_{12}O_{19}-PEG_{750}-PCL-N_3$, producto 11 rojo). Se hicieron múltiples intentos para obtener un buen espectro Raman, por ejemplo, modificar los parámetros del equipo (tiempos de integración y número de acumulaciones), hacer lecturas con un láser de diferente intensidad (luz roja 785 nm), o utilizar un equipo que permite realizar análisis más veloces antes de que una molécula se degrade al ser irradiada ², que permita obtener un buen espectro. Las proporciones de las intensidades Raman complican la comparación directa de las señales características de cada compuesto y por este motivo presentamos acercamientos más específicos en las áreas de interés para buscar algún tipo de interacción entre las nanopartículas y el polímero.

En el espectro **número 18** se muestra un acercamiento de la región de 100 a 800 cm^{-1} del espectro número 17 el cual corresponde a la comparación de los espectros de desplazamiento Raman de la ferrita de bario ($BaFe_{12}O_{19}$, azul claro), de la molécula $PEG_{750}-PCL-N_3$ (morado) y el producto de reacción de mecanoquímica $BaFe_{12}O_{19}-PEG_{750}-PCL-N_3$ (rojo). Como se puede observar en el espectro 18 hay algunas coincidencias en las señales del producto $BaFe_{12}O_{19}-PEG_{750}-PCL-N_3$ (rojo) con el producto ($BaFe_{12}O_{19}$, azul claro). Específicamente en las siguientes regiones: 321.58, 416.34, 460.42, 626.03 y 689.14 cm^{-1} . En 240.86 cm^{-1} , se presenta una señal que aparenta haberse desplazado de un valor inicial de 213.80 a un valor de 240.86 cm^{-1} , lo cual podría estar indicando una interacción entre las nanopartículas y el polímero con respecto a la formación de nuevos enlaces. Lamentablemente la intensidad Raman del espectro correspondiente a $BaFe_{12}O_{19}-PEG_{750}-PCL-N_3$ (rojo), es muy baja y las coincidencias entre ambos espectros podrían ser el producto de ruido al momento de tomarse el espectro (rojo) ya que la intensidad de las señales es muy baja, por el mismo motivo es difícil decir de una interacción entre ambos compuestos.

² Microscopio Confocal Raman 300, Líneas de excitación: Láser Nd: YVO4: 532 nm. Potencia máxima 75 μW , Láser Ar 785 nm, Potencia máxima 400 mW, Rejilla 672 líneas/mm (4 cm^{-1}), Rejilla 1800 líneas/mm (1 cm^{-1}), Rejilla 300 y 1800 líneas/mm (500nm), Velocidad de adquisición de espectros puntuales: $\leq 10\mu s$

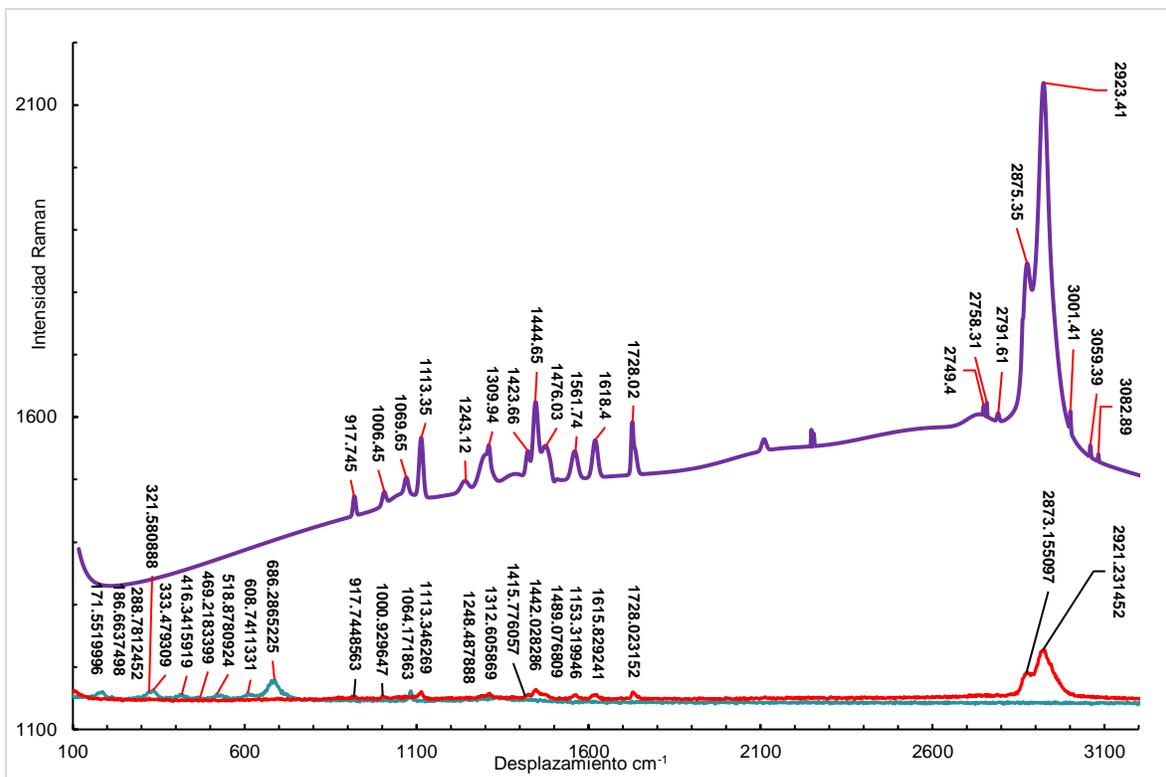


GRÁFICO 17. COMPARACIÓN DE LOS ESPECTROS DE DESPLAZAMIENTO RAMAN DE LA FERRITA DE BARIO ($\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$, AZUL CLARO), DE LA MOLÉCULA $\text{PEG}_{750}\text{-PCL-N}_3$ (MORADO) Y EL PRODUCTO DE REACCIÓN DE MECANOQUÍMICA $\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}\text{-PEG}_{750}\text{-PCL-N}_3$ (ROJO)

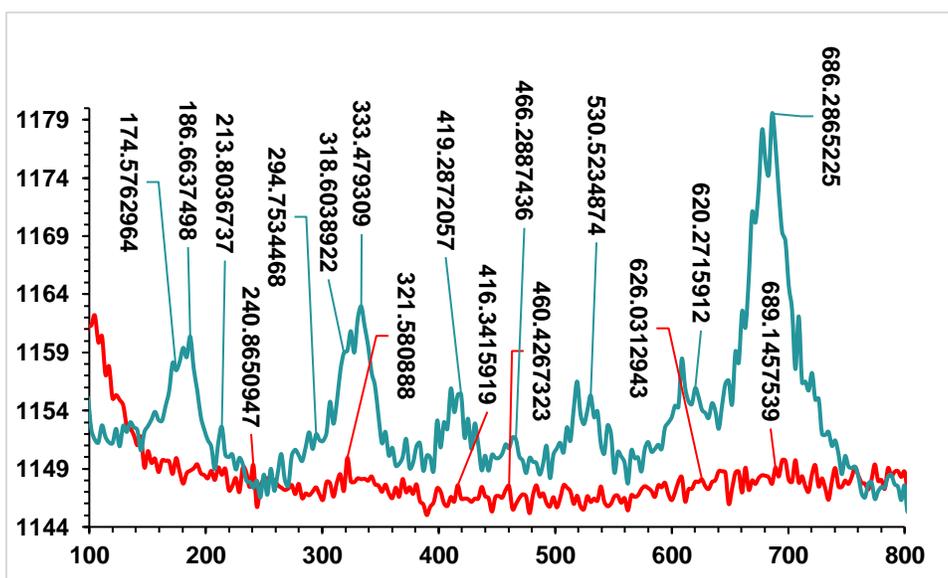


GRÁFICO 18. COMPARACIÓN DE LOS ESPECTROS DE DESPLAZAMIENTO RAMAN DE LA FERRITA DE BARIO ($\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$, AZUL CLARO), Y EL PRODUCTO DE REACCIÓN DE MECANOQUÍMICA $\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}\text{-PEG}_{750}\text{-PCL-N}_3$ (ROJO)

En el **espectro número 19** se muestra un acercamiento de la región de 750 a 3200 cm^{-1} del espectro número 17 el cual corresponde a la comparación de los espectros de desplazamiento Raman de la ferrita de bario ($\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$, azul claro), de la molécula $\text{PEG}_{750}\text{-PCL-N}_3$ (morado) y el producto de reacción de mecanoquímica $\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}\text{-PEG}_{750}\text{-PCL-N}_3$ (rojo). Como se puede observar en el espectro 19 las señales del producto $\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}\text{-PEG}_{750}\text{-PCL-N}_3$ (rojo) y el producto $\text{PEG}_{750}\text{-PCL-N}_3$ (morado), presentan una similitud casi exacta, no hay un desplazamiento evidente de señales lo cual corrobora los datos del espectro anterior, en el cual mencionamos que no hay evidencia de una interacción entre el polímero y las nanopartículas. Una vez más, la intensidad Raman del espectro correspondiente a $\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}\text{-PEG}_{750}\text{-PCL-N}_3$ (rojo), es muy baja y las coincidencias de algunas señales entre ambos espectros podrían ser el producto de ruido al momento hacerse la medición, complicando así la determinación de una interacción entre ambos compuestos.

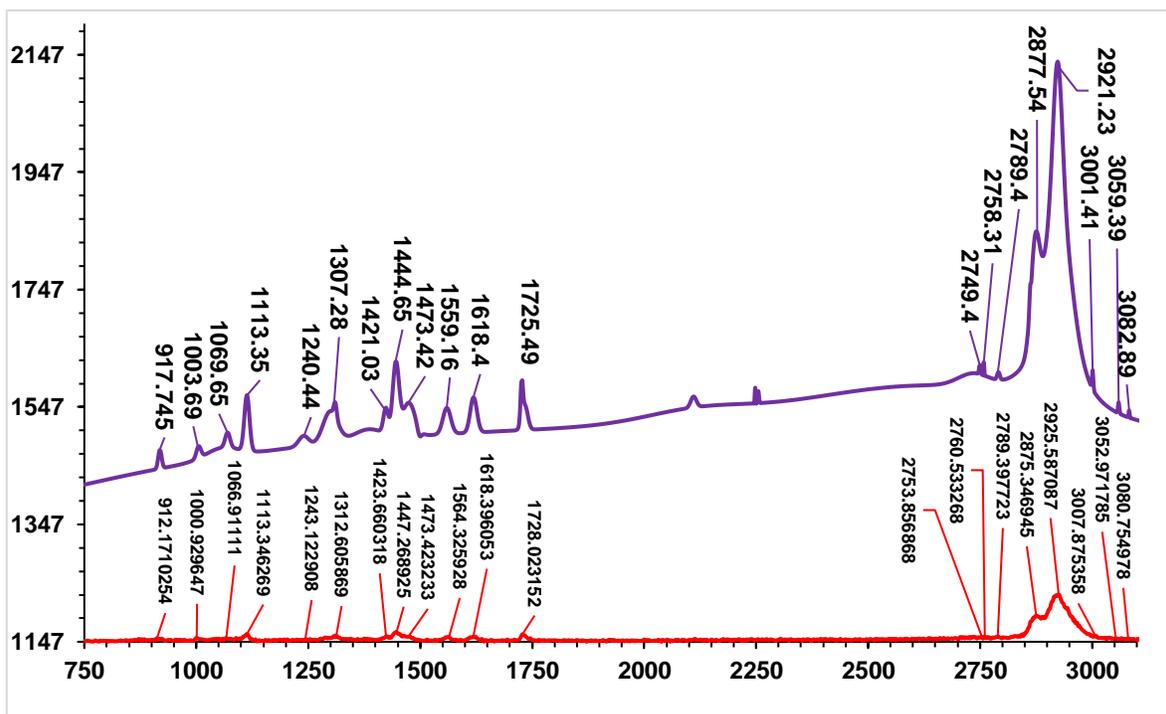


GRÁFICO 19. COMPARACIÓN DE LOS ESPECTROS DE DESPLAZAMIENTO RAMAN DE LA MOLÉCULA $\text{PEG}_{750}\text{-PCL-N}_3$ (MORADO) Y EL PRODUCTO DE REACCIÓN DE MECANOQUÍMICA $\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}\text{-PEG}_{750}\text{-PCL-N}_3$ (ROJO)

El **gráfico 20** es una comparación entre los difractogramas de ferrita de bario hexagonal ($\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$, azul) y el producto de reacción de mecanoquímica ($\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}\text{-PEG}_{750}\text{-PCL-N}_3$, producto 11, color verde). Se puede observar que el patrón a ($\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}\text{-PEG}_{750}\text{-PCL-N}_3$, producto 11 color verde) sigue presentando los planos cristalográficos de la ferrita de Bario: (1 0 1), (1 0 2), (0 0 6), (1 1 0), (1 0 7), (1 1 4), (2 0 0), (2 0 3), (2 0 5), (2 0 6), (2 0 9), (2 1 7), (2 0 1 1), (2 2 0) y (2 0 14).

Aunado a estos, se presentan dos señales desconocidas, $2\theta = 21.32^\circ$ y 23.67° , estas dos señales podrían estar relacionadas con las señales, representativas de la poli (epsilon-caprolactona) [99] y el polietilenglicol [100], informadas en la literatura. El difractograma del compuesto $(\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19})\text{-PEG}_{750}\text{-PCL-N}_3$, producto 11, color verde, no indica si hay o no hay una interacción entre el polímero y las nanopartículas, en él se observan las mismas señales que se presentan en el difractograma de las nanopartículas de ferrita de bario hexagonal $(\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19})$, azul), pero se puede asegurar si las otras señales corresponden al polímero o a una interacción entre el polímero y las nanopartículas, ya que debido a la contingencia ambiental por COVID-19 no se tuvo la oportunidad de obtener un difractograma del polímero puro.

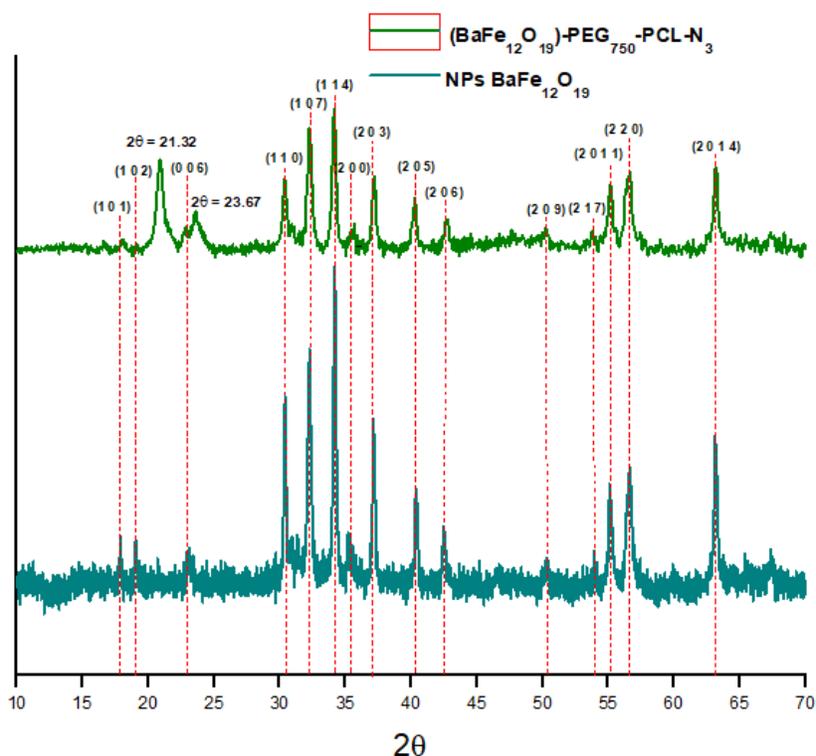
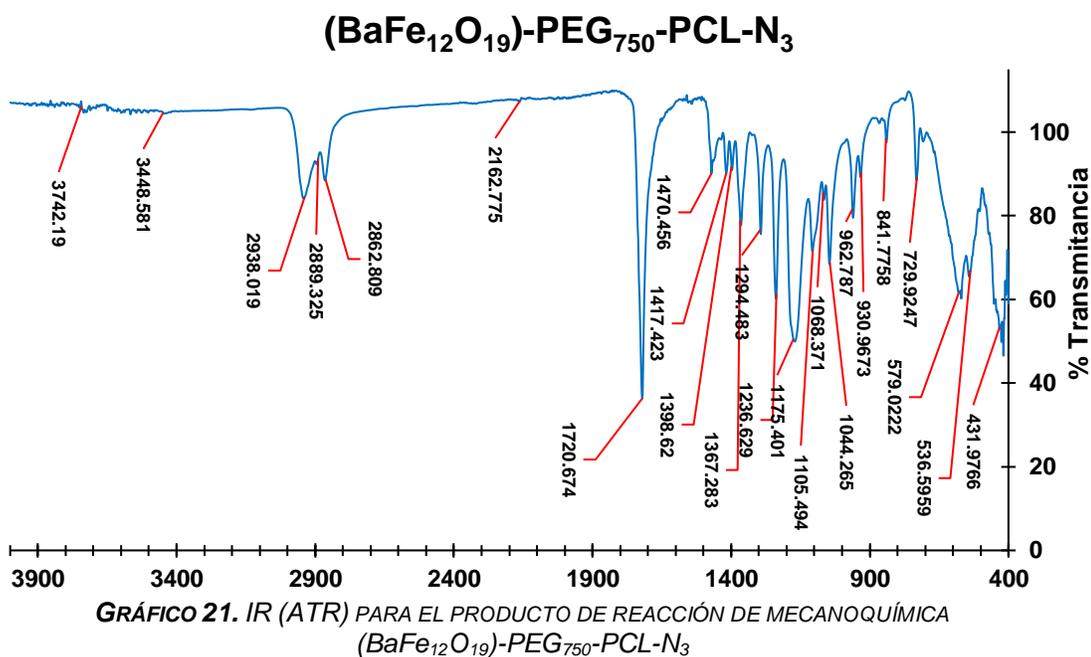


GRÁFICO 20. COMPARACIÓN ENTRE LOS DIFRACTOGRAMAS DE FERRITA DE BARIO ($\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$) Y LA MOLÉCULA $(\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19})\text{-PEG}_{750}\text{-PCL-N}_3$

El espectro IR para la molécula $(\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19})\text{-PEG}_{750}\text{-PCL-N}_3$, producto 11 (**gráfico 21**), muestra una señal en 3742.19 cm^{-1} que confirma el estiramiento y deformación del enlace (O-H) con la estructura de $\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$ hexagonal y el polímero. En 3448.58 cm^{-1} se muestra la señal correspondiente a la vibración del enlace (O-H). En 2938.01 cm^{-1} se muestra una banda que corresponde a la vibración de tensión de los enlaces (H-C sp^2), que es característica de los protones de anillos aromáticos. Dicha señal se encuentra regularmente en la zona de 3000 a 3100 cm^{-1} , pero ha sido desplazada a un menor número de onda ya que existe una mayor cantidad de átomos conjugados, si tomamos en cuenta a los enlaces C-H de los dos triazoles

presentes en la molécula. En 2889.32, 2862.80, 1417.42 y 1398.62 cm^{-1} se observan las señales generadas por las vibraciones de tensión asimétrica y simétrica características de los enlaces (H-C sp^3), de los grupos metilo (CH_3) y metileno (CH_2). Las señales de 2000 a 1800 cm^{-1} , correspondientes a los armónicos de un anillo aromático, son muy débiles y esto puede deberse a que el anillo está trisustituido.



En 1720.67 cm^{-1} se encuentra la señal característica que corresponde a la vibración de tensión del grupo carbonilo (O=C sp^2) de la policaprolactona. Probablemente las señales del enlace (N=C sp^2) del grupo triazol estén siendo traslapadas por esta señal (1720.67 cm^{-1}), ya que normalmente se espera una señal en un intervalo de 1650 a 1750 cm^{-1} para dicho enlace. En 2162.77 cm^{-1} se alcanza a distinguir una pequeña señal que podría asignarse al enlace triple en ($\text{N}\equiv\text{N}$), 1367.28 cm^{-1} se observa la señal que corresponde a la vibración de tensión del enlace ($\text{N}_3\text{-Csp}^3$).

En 1175.401 cm^{-1} se presenta la señal correspondiente al enlace ($\text{CH}_2\text{-O-C sp}^2$) de la policaprolactona. En 1105.49 cm^{-1} se observa la señal que corresponde a la vibración de tensión de los enlaces (O-Csp^3). Así mismo, en 1044.26 cm^{-1} se presenta una señal que corresponde a la vibración de tensión del enlace (O-CH_3), ambas señales correspondientes al polietilenglicol. Se muestran dos señales importantes (536.59 y 579.02 cm^{-1}) informadas en la literatura [103], dichas señales corresponden a la vibración del enlace Fe-O y O-Fe-O respectivamente. Otra señal representativa de estas nanopartículas se encuentra en el intervalo de 400-500 cm^{-1} , la cual es representativa de la deformación de los enlaces Fe-O en los puentes

de Fe-O-Fe y señales correspondientes al enlace (Ba-O), enlace oxo-metálicos pertenecientes a la estructura hexagonal de las nanopartículas de BaFe₁₂O₁₉ [104].

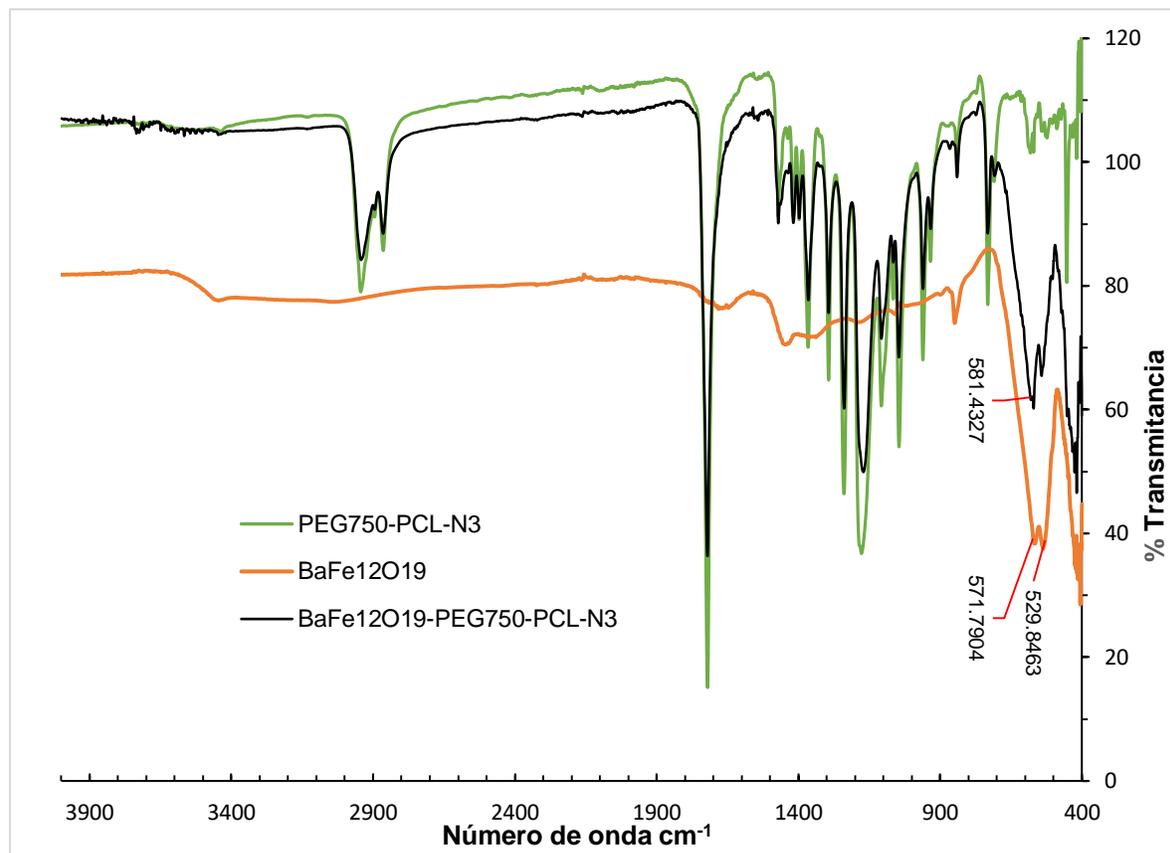


GRÁFICO 22. COMPARACIÓN DE LOS ESPECTROS IR (ATR) DE LOS PRODUCTOS BaFe₁₂O₁₉, PEG₇₅₀-PCL-N₃ Y (BaFe₁₂O₁₉)-PEG₇₅₀-PCL-N₃.

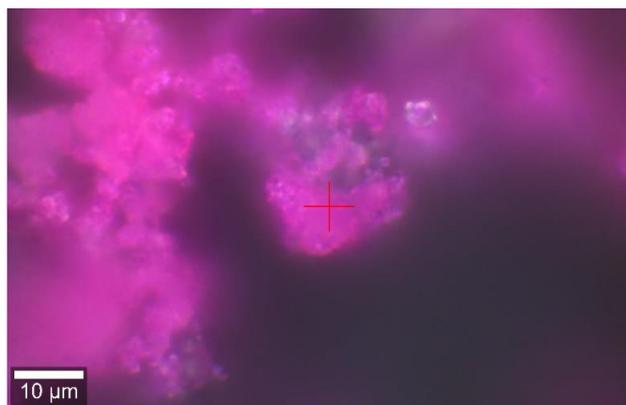
En el **gráfico 22** se presentan los espectros IR de los productos: Nanopartículas de BaFe₁₂O₁₉(color naranja), PEG₇₅₀-PCL-N₃ (producto 11, color verde) y el producto de reacción mecanoquímica (BaFe₁₂O₁₉)-PEG₇₅₀-PCL-N₃ (color negro). La superposición de estos espectros IR se realiza para identificar si hay algún tipo de desplazamiento o cambio de alguna señal representativa de los reactivos antes de la reacción de mecanoquímica.

El espectro naranja correspondiente a las nanopartículas de BaFe₁₂O₁₉, muestra dos señales importantes (529.84 y 571.79 cm⁻¹) informadas en la literatura, [103], dichas señales corresponden a la vibración del enlace Fe-O y O-Fe-O respectivamente. Otra señal representativa de estas nanopartículas se encuentra en el intervalo de 400-500 cm⁻¹, la cual es representativa de la deformación de los enlaces Fe-O en los puentes de Fe-O-Fe y señales correspondientes al enlace (Ba-O), enlace oxo-metálicos pertenecientes a la estructura hexagonal de las nanopartículas de BaFe₁₂O₁₉ [104]. Por otro lado, se observa que los espectros de

PEG₇₅₀-PCL-N₃ (producto 11, color verde) y el producto de reacción mecanoquímica (BaFe₁₂O₁₉)-PEG₇₅₀-PCL-N₃ (color negro) son muy similares, pero se nota una disminución en la transmitancia por parte del producto (BaFe₁₂O₁₉)-PEG₇₅₀-PCL-N₃. Esto es más evidente en la zona de los 400-600cm⁻¹. Aunque no hay un desplazamiento aparente de señales, sí hay un cambio apreciable en la transmitancia del producto. Esta información no es suficiente para determinar si hay una interacción entre las nanopartículas y el polímero.

6.6.-CARACTERIZACIÓN DEL PRODUCTO DE REACCIÓN DE MECANOQUÍMICA ENTRE NANOPARTÍCULAS DE FERRITA DE COBALTO (CoFe₂O₄) Y LA MOLÉCULA PEG₇₅₀-PCL-TIF (producto 13)

Debido a la naturaleza fluorescente de esta molécula (fotografía 6), los espectros de desplazamiento Raman no son adecuados para llevar a cabo un análisis apropiado; a pesar de que se hicieron múltiples intentos para obtener un buen espectro Raman, por ejemplo, modificar los parámetros del equipo (tiempos de integración y número de acumulaciones), hacer lecturas con un láser de diferente intensidad (luz roja 785 nm), o utilizar un equipo que permite realizar análisis más veloces antes de que una molécula se degrade al ser irradiada³ no se pudo obtener un espectro adecuado ya que, si existen o no las señales características de la ferrita de cobalto, estas están solapadas totalmente por la fluorescencia que se presenta en el espectro de desplazamiento Raman (**Gráfico 23**).



FOTOGRAFÍA 6. MOLÉCULA PEG₇₅₀-PCL-TIF, FOTO TOMADA AL MOMENTO DE REALIZAR LA ESPECTROSCOPIA RAMAN EN UN EQUIPO RAMAN WITEC

³ Microscopio Confocal Raman 300, Líneas de excitación: Láser Nd: YVO4: 532 nm. Potencia máxima 75 μW, Láser Ar 785 nm, Potencia máxima 400 mW, Rejilla 672 líneas/mm (4 cm⁻¹), Rejilla 1800 líneas/mm (1 cm⁻¹), Rejilla 300 y 1800 líneas/mm (500nm), Velocidad de adquisición de espectros puntuales: ≤ 10μs.

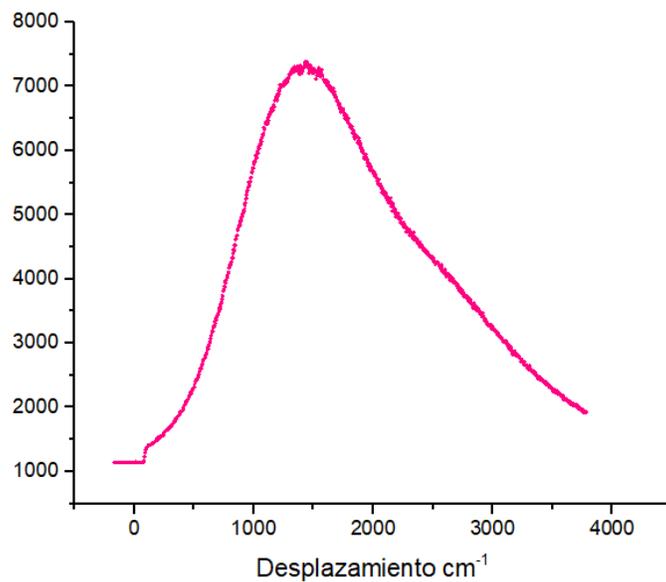


GRÁFICO 23. ESPECTROSCOPIA DE DESPLAZAMIENTO RAMAN DE LA MOLÉCULA $(\text{CoFe}_2\text{O}_4)$ -PEG₇₅₀-PCL-TIF

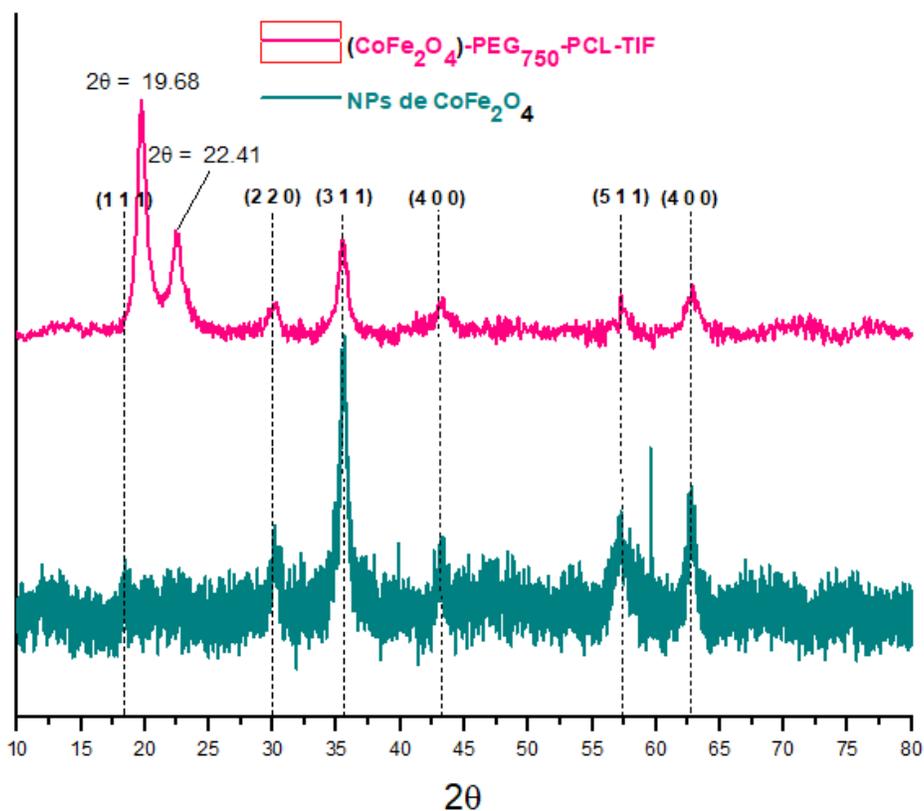


GRÁFICO 24. COMPARACIÓN ENTRE LOS ESPECTROS DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE POLVOS DE FERRITA DE COBALTO TIPO ESPINELA INVERSA $(\text{CoFe}_2\text{O}_4)$ Y LA MOLÉCULA $(\text{CoFe}_2\text{O}_4)$ -PEG₇₅₀-PCL-TIF

El **gráfico 24** es una comparación entre patrones de difracción de rayos X de polvos de ferrita de cobalto (CoFe_2O_4 , azul) tipo espinela inversa y el producto de reacción de mecanoquímica (CoFe_2O_4 -PEG₇₅₀-PCL-TIF, producto 13, línea rosa). Se puede observar que el difractograma correspondiente a (CoFe_2O_4 -PEG₇₅₀-PCL-TIF, producto 13), sigue presentando los planos cristalográficos de la ferrita de cobalto: (2 2 0), (3 1 1), (4 0 0), (5 1 1) y (4 4 0); con excepción del plano cristalográfico (111), ya que la señal correspondiente a este plano se ve solapada por otra señal que se presenta en $2\theta = 19.68^\circ$ siendo esta una de las dos señales desconocidas ($2\theta = 19.68$ y 22.41); señales que podrían estar relacionadas con las señales, representativas de la poli (epsilon-caprolactona) [99] y el polietilenglicol [100]. El difractograma del compuesto (CoFe_2O_4 -PEG₇₅₀-PCL-TIF, producto 13, en rosa), no indica si hay o no hay una interacción entre el polímero y las nanopartículas. En él se observan las mismas señales que se presentan en el difractograma de las nanopartículas de (CoFe_2O_4 , azul), pero no se puede asegurar si las otras señales corresponden al polímero o a una interacción entre el polímero y las nanopartículas, ya que debido a la contingencia ambiental por COVID-19 no se tuvo la oportunidad de obtener un difractograma del polímero puro.

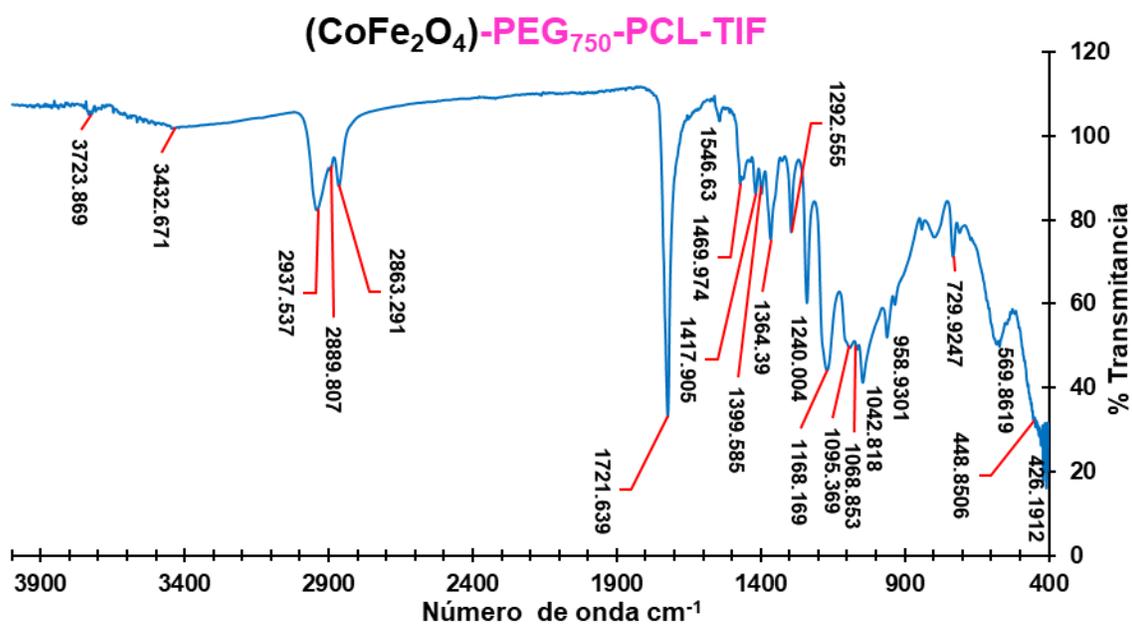


GRÁFICO 25. IR (ATR) PARA EL PRODUCTO DE REACCIÓN DE MECANOQUÍMICA (CoFe_2O_4)-PEG₇₅₀-PCL-TIF.

El espectro IR (**gráfico 25**) para la molécula ((CoFe₂O₄-PEG₇₅₀-PCL-TIF, producto 13), muestra una señal en 3723.86 cm⁻¹ que confirma el estiramiento y deformación del enlace (O-H) entre la estructura de espinela de CoFe₂O₄ y el polímero. También, se observa una señal a 3432.67 cm⁻¹, la cual es correspondiente a la vibración del enlace (O-H_{PCL y TIF}). En 2937.53 cm⁻¹ se muestra una banda que corresponde a la vibración de tensión de los enlaces (H-Csp²), que es característica de los protones de anillos aromáticos. Dicha señal se encuentra regularmente en la zona de 3000 a 3100 cm⁻¹, pero ha sido desplazada a un menor número de onda ya que existe una mayor cantidad de átomos conjugados, si tomamos en cuenta a los enlaces (H-Csp²) de los 3 triazoles y los tres anillos aromáticos de la parte TIF de la molécula.

En 2889.80, 2863.21, 1399.58 y 1417.90 cm⁻¹ se observan las señales generadas por las vibraciones de tensión asimétrica y simétrica características de los enlaces (H-C sp³), de los grupos metilo (CH₃) y metileno (CH₂). En 1721.63 cm⁻¹ se encuentra la señal característica correspondiente a la vibración de tensión del grupo carbonilo (O=C sp²) de la parte de policaprolactona y la parte de tetra iodo fluoresceína. Probablemente las señales del enlace (N=C sp²) del grupo triazol estén siendo traslapadas por esta señal (1721.63 cm⁻¹), ya que normalmente se espera una señal en un intervalo de 1650 a 1750 cm⁻¹ para dicho enlace. En 1546.63 cm⁻¹ se presenta la señal correspondiente a la vibración del enlace (C=C aromático), en 1364.39 cm⁻¹ se observa la señal que corresponde a la vibración de tensión del enlace (N-C sp³). En 1292.55 cm⁻¹ se observa la señal que corresponde a la vibración de los enlaces (O-C sp²_{aromático}). En 1240 cm⁻¹ se presenta la señal correspondiente al enlace (CH₂O-C sp²) de la PCL y TIF. En 1095.32 cm⁻¹ se observa la señal que corresponde a la vibración de tensión de los enlaces (O-Csp³) de mPEG, PCL y TIF. En 1068.85 cm⁻¹ se observa la señal correspondiente a la vibración del enlace (C sp³-C sp³). Así mismo, en 1042.818 cm⁻¹ se presenta una señal que corresponde a la vibración de tensión del enlace (O-CH₃). En 569.86 cm⁻¹ encontramos la señal correspondiente a la vibración del enlace (I-C sp²). Esta señal se traslapa con aquella que se encuentra en 570.82 cm⁻¹ y corresponden a las señales representativas del enlace (Fe-O), enlaces oxo-metálicos pertenecientes a la estructura de espinela inversa de las nanopartículas de CoFe₂O₄. Las señales correspondientes al enlace (Co-O) no se pueden apreciar ya que esas señales se presentan por debajo de los 400 cm⁻¹ (355 cm⁻¹) [108,109].

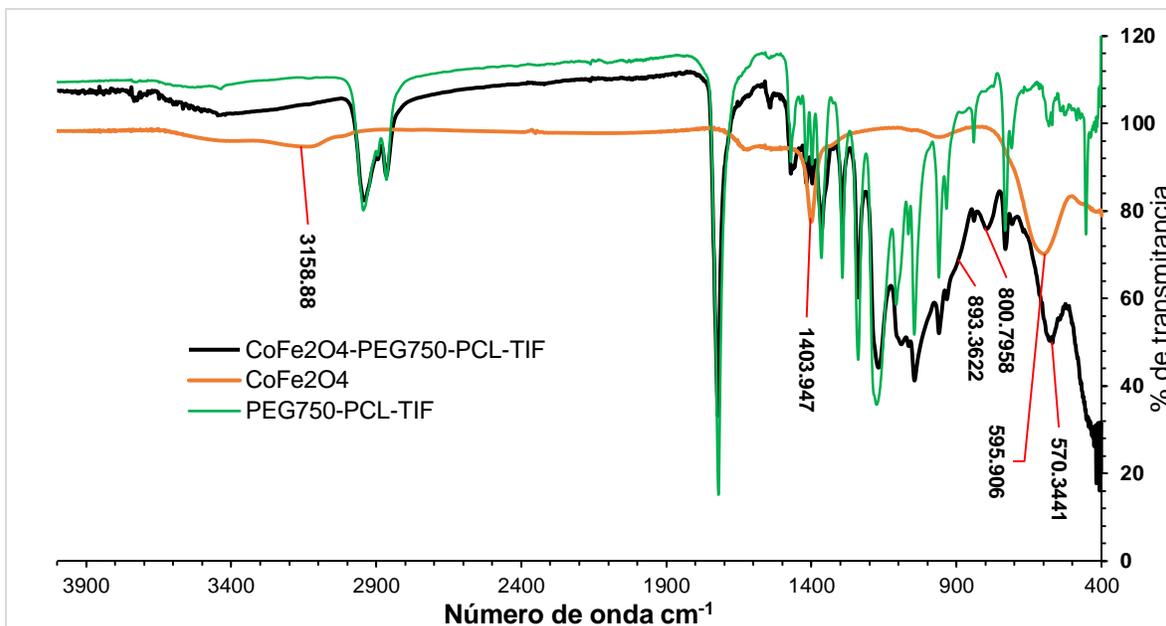


GRÁFICO 26. COMPARACIÓN DE LOS ESPECTROS IR (ATR) DE LOS PRODUCTOS CoFe_2O_4 , $\text{PEG}_{750}\text{-PCL-TIF}$ Y $(\text{CoFe}_2\text{O}_4)\text{-PEG}_{750}\text{-PCL-TIF}$

En el **gráfico 26** se presentan los espectros IR de los productos: Nanopartículas de CoFe_2O_4 (color naranja), $\text{PEG}_{750}\text{-PCL-TIF}$ (producto 13, color verde) y el producto de reacción mecanoquímica $(\text{CoFe}_2\text{O}_4)\text{-PEG}_{750}\text{-PCL-TIF}$ (color negro). La superposición de estos espectros IR se realiza para identificar si hay algún tipo de desplazamiento o cambio de alguna señal representativa de los reactivos después de ser sometidos a una reacción de mecanoquímica.

El espectro naranja correspondiente a las nanopartículas de CoFe_2O_4 , muestra una señal importante (alrededor de los 595.906 cm^{-1}) informada en la literatura [102], dicha señal corresponde a la vibración del enlace Fe-O. Otra señal representativa de estas nanopartículas se encuentra en 355 cm^{-1} , correspondiente al enlace Co-O. En nuestro espectro no la podemos apreciar porque sólo pudimos tomar un espectro a partir de 400 cm^{-1} . Es importante mencionar que el espectro de las nanopartículas se realizó con una pastilla de KBr que, al ser una sustancia higroscópica, presentan dos señales correspondientes al agua que contamina la muestra. Estas señales se ubican a 1403.09 y 3158.88 cm^{-1} . Por otro lado, podemos observar que los espectros de $\text{PEG}_{750}\text{-PCL-TIF}$ (producto 13, color verde) y el producto de reacción mecanoquímica $(\text{CoFe}_2\text{O}_4)\text{-PEG}_{750}\text{-PCL-TIF}$ (color negro) son muy similares pero se nota un aumento de absorbancia por parte del producto $(\text{CoFe}_2\text{O}_4)\text{-PEG}_{750}\text{-PCL-TIF}$. Cabe mencionar que se observa una nueva señal en 800.79 cm^{-1} , un ensanchamiento de señal en el intervalo de 800 a 900 cm^{-1} y también el desplazamiento de la señal ubicada en 595.91 cm^{-1} correspondiente al enlace Fe-O de las nanopartículas de CoFe_2O_4 , la cual se desplazó a un valor de

570.34 cm^{-1} . Los cambios registrados en el espectro del producto de reacción mecanoquímica $(\text{CoFe}_2\text{O}_4)\text{-PEG}_{750}\text{-PCL-TIF}$ (color negro) podrían sugerir la formación de nuevos enlaces y una interacción entre las nanopartículas de CoFe_2O_4 y el polímero $\text{PEG}_{750}\text{-PCL-TIF}$.

6.7.-CARACTERIZACIÓN DEL PRODUCTO DE REACCIÓN DE MECANOQUÍMICA ENTRE NANOPARTÍCULAS DE FERRITA DE BARIO ($\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$) Y LA MOLÉCULA $\text{PEG}_{750}\text{-PCL-TIF}$ (producto 13)

Debido a la naturaleza fluorescente de esta molécula, los espectros de desplazamiento RAMAN no son adecuados para llevar a cabo un análisis adecuado, por este motivo el técnico que nos proporcionó la capacitación para tomar espectros RAMAN omitió el uso del equipo para obtener el espectro de desplazamiento RAMAN correspondiente a la molécula $(\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}\text{-PEG}_{750}\text{-PCL-TIF}$, producto 13).

El **gráfico 27** es una comparación entre los patrones de difracción de rayos X de polvos de ferrita de bario hexagonal ($\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$, azul) y el producto de reacción de mecanoquímica ($(\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}\text{-PEG}_{750}\text{-PCL-TIF}$, producto 13), rosa). Se puede observar que el difractograma correspondiente a $(\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}\text{-PEG}_{750}\text{-PCL-TIF}$, producto 13), rosa), sigue presentando los planos cristalográficos de la ferrita de bario: (1 1 0), (1 0 7), (1 1 4), (2 0 0), (2 0 3), (2 0 5), (2 0 6), (2 0 9), (2 1 7), (2 0 1 1), (2 2 0) y (2 0 1 4), con excepción de los planos cristalográficos (1 0 1), (1 0 2) y (0 0 6); ya que en su lugar se presentan señales desconocidas en $2\theta= 21.25^\circ$ y $2\theta= 23.93^\circ$ Otras señales débiles en $2\theta=17.05^\circ$ y $2\theta= 18.45^\circ$ que podrían ser correspondientes a los planos: (1 0 1) y (1 0 2), los cuales parecen haber sido desplazados. Aunado a estos, se presentan dos señales desconocidas, $2\theta= 21.32^\circ$ y 23.67° , estas dos señales podrían estar relacionadas con las señales, representativas de la poli (epsilon-caprolactona) [99] y el polietilenglicol [100] informadas en la literatura.

El difractograma del compuesto $(\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19})\text{-PEG}_{750}\text{-PCL-TIF}$, producto 13, color rosa no indica si hay o no hay una interacción entre el polímero y las nanopartículas. En él se observan las mismas señales que se presentan en el difractograma de las nanopartículas de ferrita de bario hexagonal ($\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$, azul), pero no se puede asegurar si las otras señales corresponden al polímero o a una interacción entre el polímero y las nanopartículas, ya que debido a la contingencia ambiental por COVID-19 no se tuvo la oportunidad de obtener un difractograma del polímero puro.

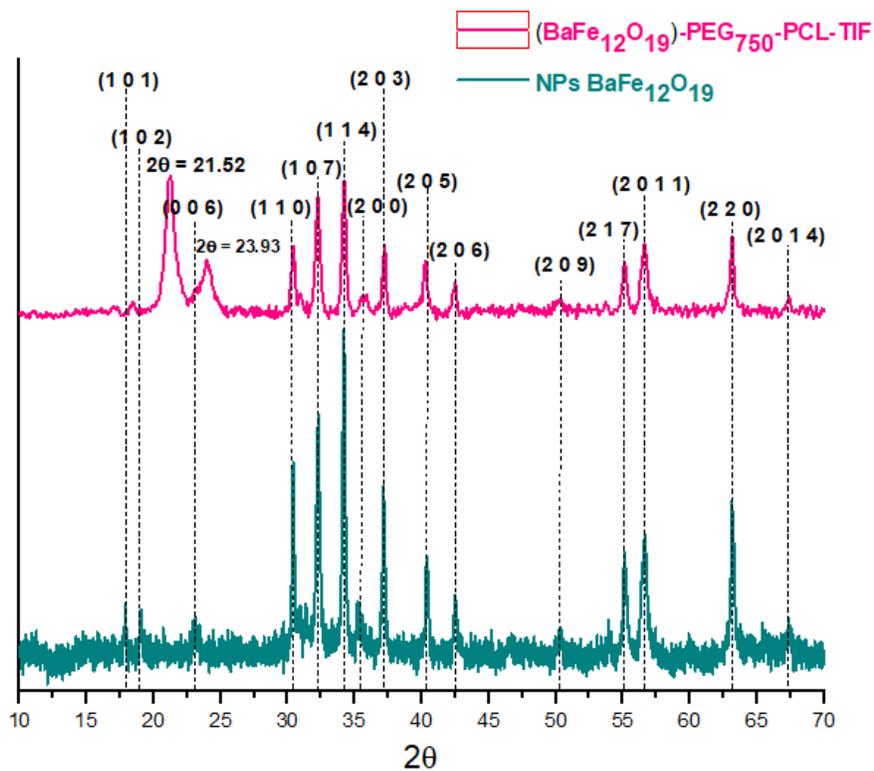


GRÁFICO 27. COMPARACIÓN ENTRE LOS PATRONES DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE POLVOS DE FERRITA DE BARIO HEXAGONAL ($BaFe_{12}O_{19}$) Y LA MOLÉCULA $(BaFe_{12}O_{19})-PEG_{750}-PCL-TIF$.

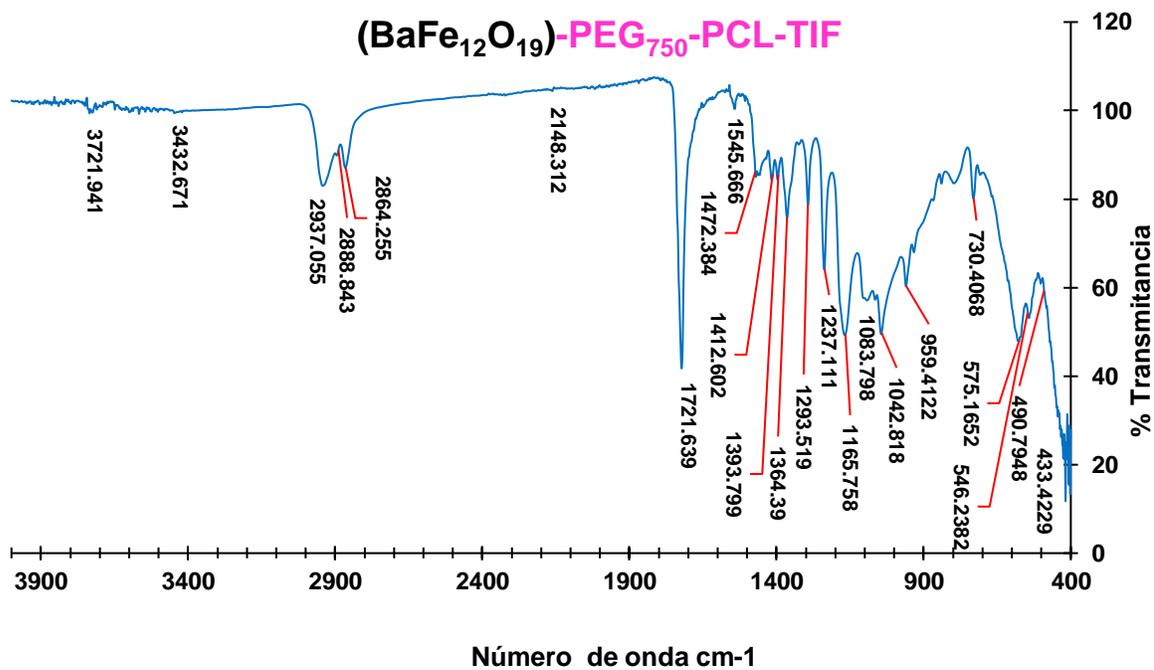


GRÁFICO 28. IR (ATR) PARA EL PRODUCTO DE REACCIÓN DE MECANOQUÍMICA $(BaFe_{12}O_{19})-PEG_{750}-PCL-TIF$.

El espectro IR (**gráfico 28** pag.125 y anexo **pag.179**) para la molécula (BaFe₁₂O₁₉)-PEG₇₅₀-PCL-TIF, producto 13) muestra una señal en 3721.94 cm⁻¹ que confirma el estiramiento y deformación del enlace (O-H) entre la estructura hexagonal de BaFe₁₂O₁₉ y el polímero. También se observa una señal en 3432.67 cm⁻¹ la cual es correspondiente a la vibración del enlace (O-H_{PCL y TIF}). En 2937.05 cm⁻¹ se muestra una banda que corresponde a la vibración de tensión de los enlaces (H-C sp²), que es característica de los protones de anillos aromáticos, dicha señal se encuentra regularmente en la zona de 3000 a 3100 cm⁻¹, pero ha sido desplazada a un menor número de onda ya que existe una mayor cantidad de átomos conjugados, si tomamos en cuenta a los enlaces (H-C sp²) de los 3 triazoles y los tres anillos aromáticos de la parte TIF de la molécula.

En 2888.84, 2864.55, 1393.79 y 1412.60 cm⁻¹ se observan las señales generadas por las vibraciones de tensión asimétrica y simétrica características de los enlaces (H-C sp³), de los grupos metilo (CH₃) y metileno (CH₂). En 1721.63 cm⁻¹ se encuentra la señal característica correspondiente a la vibración de tensión del grupo carbonilo (O=C sp²) de la parte de policaprolactona y la parte de tetra iodo fluoresceína. Probablemente las señales del enlace (N=C sp²) del grupo triazol estén siendo traslapadas por esta señal (1721.63 cm⁻¹), ya que normalmente se espera una señal en un intervalo de 1650 a 1750 cm⁻¹ para dicho enlace. En 1545.66 cm⁻¹ se presenta la señal correspondiente a la vibración del enlace (C=C_{aromático}).

En 1364.39 cm⁻¹ se observa la señal que corresponde a la vibración de tensión del enlace (N-C sp³), En 1293.51 cm⁻¹ se observa la señal que corresponde a la vibración de los enlaces (O-C sp²_{aromático}). En 1190.34 cm⁻¹ se presenta la señal correspondiente al enlace (CH₂-O-C sp²) de la PCL y TIF. En 1165.75 cm⁻¹ se observa la señal que corresponde a la vibración de tensión de los enlaces (O-C sp³) de mPEG, PCL y TIF. En 1083.79 cm⁻¹ se observa la señal correspondiente a la vibración del enlace (C-C sp³). Así mismo, en 1042.818 cm⁻¹ se presenta una señal que corresponde a la vibración de tensión del enlace (O-CH₃). Se muestran dos señales importantes (546.23 y 575.16cm⁻¹) informadas en la literatura [103], dichas señales corresponden a la vibración del enlace Fe-O y O-Fe-O respectivamente. Otra señal representativa de estas nanopartículas se encuentra en el intervalo de 400-500 cm⁻¹, la cual es representativa de la deformación de los enlaces Fe-O en los puentes de Fe-O-Fe y señales correspondientes al enlace (Ba-O), enlace oxometálicos pertenecientes a la estructura hexagonal de las nanopartículas de BaFe₁₂O₁₉ que a su vez se traslapan con una señal en 490.79 cm⁻¹ correspondiente a la vibración del enlace (I-C sp²) [104].

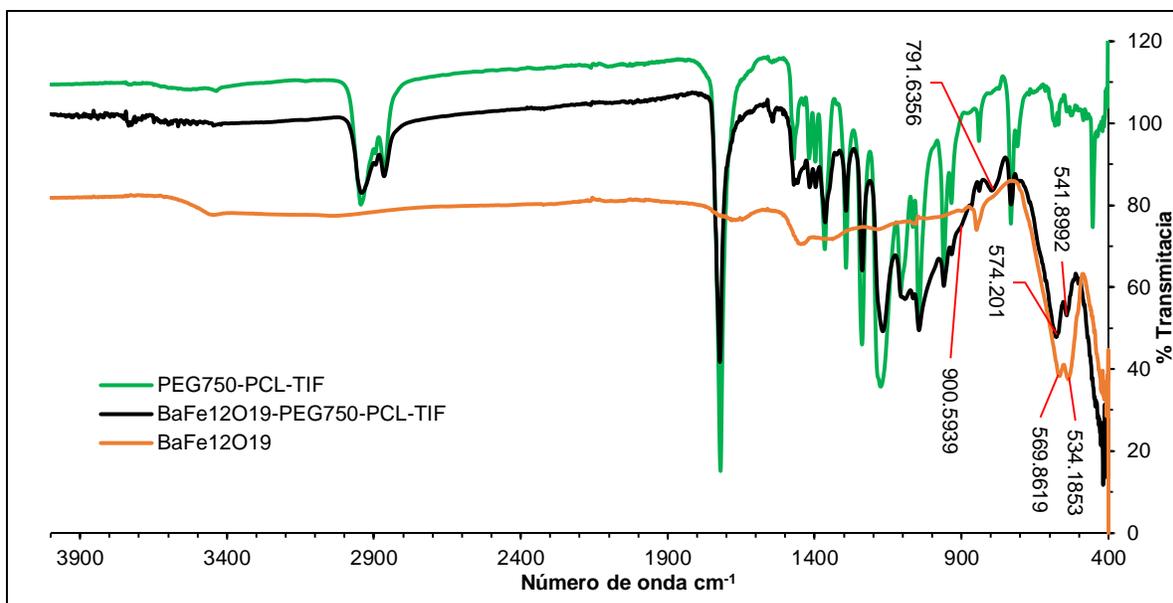


GRÁFICO 29. COMPARACIÓN DE LOS ESPECTROS IR (ATR) DE LOS PRODUCTOS $BaFe_{12}O_{19}$, PEG_{750} -PCL-TIF Y $(BaFe_{12}O_{19})$ - PEG_{750} -PCL-TIF

En el **gráfico 29** se presentan los espectros IR de los productos: Nanopartículas de $BaFe_{12}O_{19}$ (color naranja), PEG_{750} -PCL-TIF (producto 13, color verde) y el producto de reacción mecanoquímica $(BaFe_{12}O_{19})$ - PEG_{750} -PCL-TIF (color negro). La superposición de estos espectros IR se realiza para identificar si hay algún tipo de desplazamiento o cambio de alguna señal representativa de los reactivos: Nanopartículas de $BaFe_{12}O_{19}$ (color naranja) y PEG_{750} -PCL-TIF (producto 13, color verde) después de ser sometidos a una reacción de mecanoquímica.

El espectro naranja, correspondiente a las nanopartículas de $BaFe_{12}O_{19}$, muestra dos señales importantes (534.18 y 569.86 cm^{-1}) informadas en la literatura, [103] y que corresponden a la vibración del enlace Fe-O y O-Fe-O respectivamente. Otra señal característica de estas nanopartículas se encuentra en el intervalo de 400 - 500 cm^{-1} , la cual es representativa de la deformación de los enlaces Fe-O en los puentes de Fe-O-Fe y señales correspondientes al enlace (Ba-O), enlaces oxometálicos pertenecientes a la estructura hexagonal de las nanopartículas de $BaFe_{12}O_{19}$ [104]. Por otro lado, se puede observar que los espectros de PEG_{750} -PCL-TIF (producto 13, color verde) y el producto de reacción mecanoquímica $(BaFe_{12}O_{19})$ - PEG_{750} -PCL-TIF (color negro) son muy similares, pero se nota una disminución en la transmitancia por parte del producto $(BaFe_{12}O_{19})$ - PEG_{750} -PCL-TIF. Cabe mencionar que se observa una nueva señal en 791.63 cm^{-1} y también el desplazamiento de las señales ubicadas en 569.86 y 534.18 cm^{-1} correspondientes a la vibración del enlace Fe-O y O-Fe-O de las nanopartículas de $BaFe_{12}O_{19}$, las cuales se desplazaron a un valor de 574.20 y 541.89 cm^{-1} respectivamente.

Los cambios registrados en el espectro del producto de reacción mecanoquímica (BaFe₁₂O₁₉)-PEG₇₅₀-PCL-TIF (color negro) podrían sugerir la formación de nuevos enlaces y una interacción entre las nanopartículas de BaFe₁₂O₁₉ y el polímero PEG₇₅₀-PCL-TIF.

6.8 ANÁLISIS COMPARATIVO DE TODOS LOS PATRONES DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE POLVOS REALIZADOS EN ESTA INVESTIGACIÓN (NANOPARTÍCULAS DE FERRITA DE BARIO (BaFe₁₂O₁₉), NANOPARTÍCULAS DE FERRITA DE COBALTO (CoFe₂O₄) Y LOS COMPOSITOS (CoFe₂O₄)-(PEG₇₅₀-PCL-N₃, (BaFe₁₂O₁₉)-PEG₇₅₀-PCL-N₃, (CoFe₂O₄)-PEG₇₅₀-PCL-TIF Y (BaFe₁₂O₁₉)-PEG₇₅₀-PCL-TIF

En la siguiente sección se presenta una comparación más detallada con respecto a los resultados de los patrones de difracción de rayos x presentados anteriormente en esta tesis.

En primer lugar, se compara el patrón de difracción de rayos X de polvos de las nanopartículas de ferrita de cobalto CoFe₂O₄ (azul) y los productos de reacción de mecanoquímica (CoFe₂O₄)-PEG₇₅₀-PCL-N₃ (verde) y (CoFe₂O₄)-PEG₇₅₀-PCL-TIF (rosa).

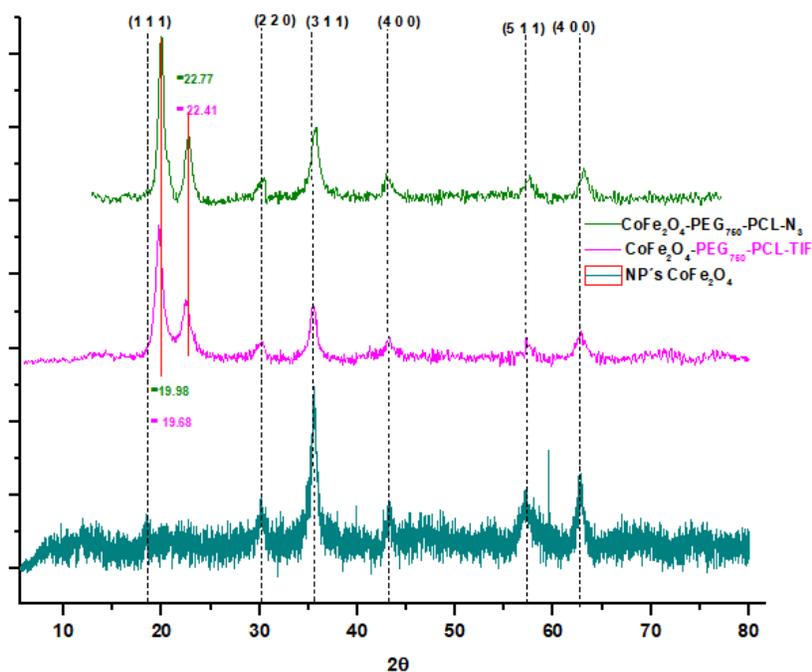


GRÁFICO 30. COMPARACIÓN ENTRE LOS ESPECTROS DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE POLVOS DE FERRITA DE COBALTO TIPO ESPINELA INVERSA (CoFe₂O₄) Y LAS MOLÉCULAS (CoFe₂O₄)-PEG₇₅₀-PCL-N₃ Y (CoFe₂O₄)-PEG₇₅₀-PCL-TIF

Como se puede observar en el **gráfico 30**, los planos cristalográficos de la ferrita de cobalto siguen estando presentes en los dos difractogramas correspondientes a los compositos de las nanopartículas con los polímeros

((CoFe₂O₄)-PEG₇₅₀-PCL-N₃ y (CoFe₂O₄)-PEG₇₅₀-PCL-TIF). Cabe destacar que no hay un desplazamiento de señales evidente en ninguno de los casos, inclusive para las señales que podrían estar relacionadas con las representativas de la poli (epsilon-caprolactona) [99] y el polietilenglicol [100], reportadas con anterioridad en este documento (**páginas 109 y 121**). Se puede observar que independientemente del polímero que se use para la mecanoquímica con nanopartículas de ferrita de cobalto, el resultado sigue siendo muy similar.

A continuación, se compara el patrón de difracción de rayos X de polvos de las nanopartículas de ferrita de bario hexagonal (BaFe₁₂O₁₉) y los productos de reacción de mecanoquímica (BaFe₁₂O₁₉)-PEG₇₅₀-PCL-N₃ y (BaFe₁₂O₁₉)-PEG₇₅₀-PCL-TIF.

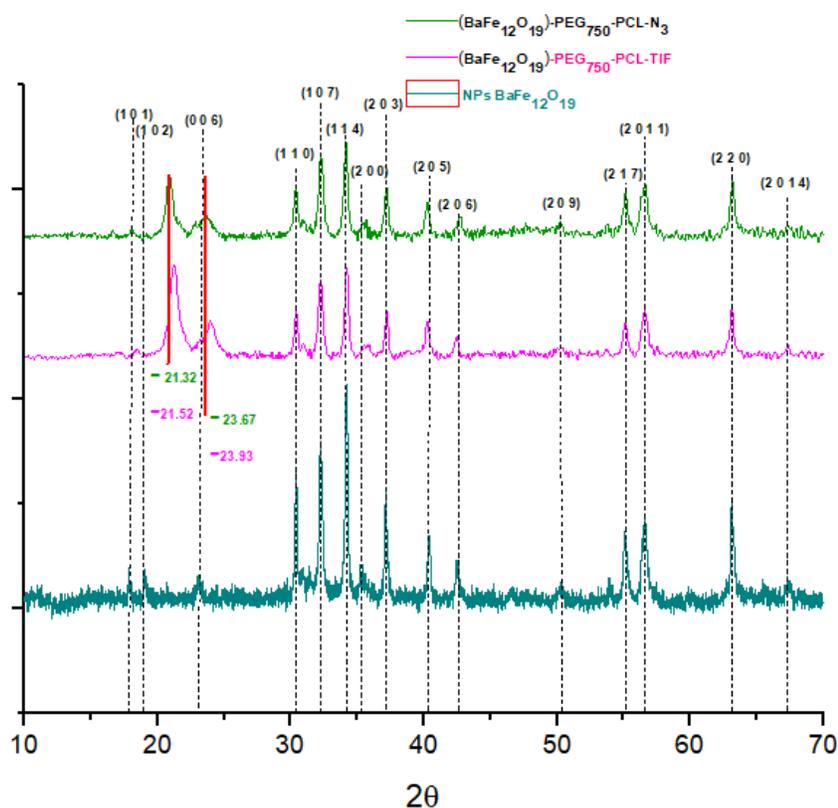


GRÁFICO 31. COMPARACIÓN ENTRE LOS ESPECTROS DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE POLVOS DE FERRITA DE BARIO HEXAGONAL (BaFe₁₂O₁₉) Y LAS MOLÉCULAS (BaFe₁₂O₁₉)-PEG₇₅₀-PCL-N₃ Y (BaFe₁₂O₁₉)-PEG₇₅₀-PCL-TIF

Como se puede observar en el **gráfico 31** los planos cristalográficos de ferrita de bario hexagonal (BaFe₁₂O₁₉) siguen estando presentes en los dos difractogramas correspondientes a los composites de las nanopartículas con los polímeros (BaFe₁₂O₁₉)-PEG₇₅₀-PCL-N₃ y (BaFe₁₂O₁₉)-PEG₇₅₀-PCL-TIF. Cabe destacar que no hay un desplazamiento de señales evidente en ninguno de los casos, aunque para las señales que podrían estar relacionadas con las

representativas de la poli (epsilon-caprolactona) [99] y el polietilenglicol [100] , reportadas con anterioridad en este documento (**páginas 116 y 124**) sí se presenta un leve desplazamiento de 21.32° a 21.52° y 23.67° a 23.93° . Aun así, las señales de las nanopartículas no presentan desplazamientos lo cual indica que no hay una interacción con el polímero, posiblemente el desplazamiento puede corresponder a los portamuestras utilizados.

En el espectro 32 se comparan los patrones de difracción de rayos X de polvos de los productos de reacción de mecanoquímica $(\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19})\text{-PEG}_{750}\text{-PCL-N}_3$ y $(\text{CoFe}_2\text{O}_4)\text{-PEG}_{750}\text{-PCL-N}_3$.

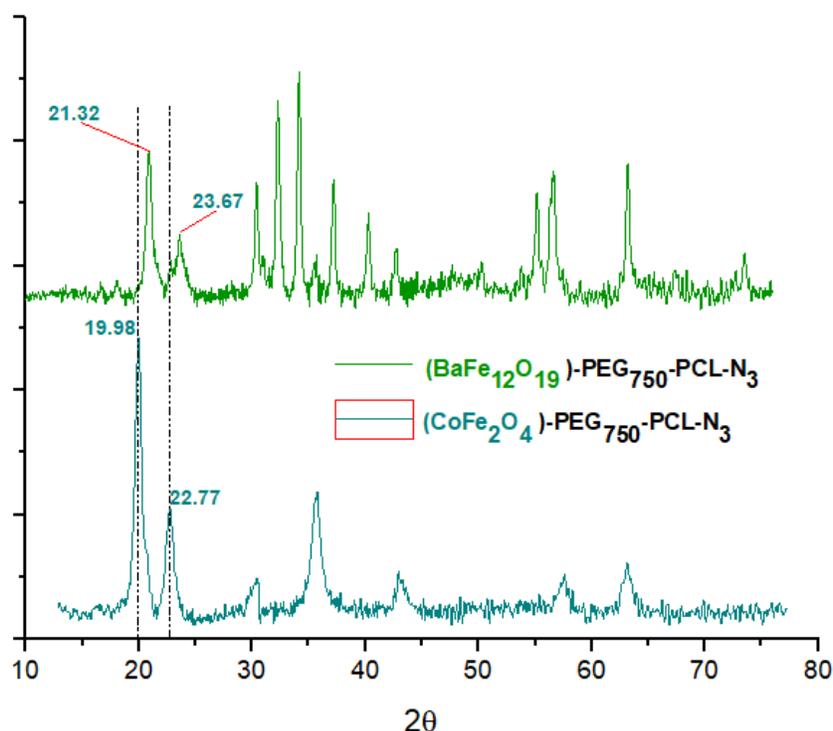


Gráfico 32. COMPARACIÓN ENTRE LOS ESPECTROS DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE POLVOS DE LOS PRODUCTOS DE REACCIÓN DE MECANOQUÍMICA $(\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19})\text{-PEG}_{750}\text{-PCL-N}_3$ Y $(\text{CoFe}_2\text{O}_4)\text{-PEG}_{750}\text{-PCL-N}_3$

En el **gráfico 32** se muestra como las señales que podrían estar relacionadas con las representativas de la poli (epsilon-caprolactona) [99] y el polietilenglicol [100], reportadas con anterioridad en este documento (**página 109 y 121**) presentan ciertas diferencias. Se observa que las señales que podrían corresponder a la molécula $\text{PEG}_{750}\text{-PCL-N}_3$ son diferentes dependiendo el tipo de nanopartícula que se use (CoFe_2O_4 o $\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$) para elaborar los composites, $(\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19})\text{-PEG}_{750}\text{-PCL-N}_3$ y $(\text{CoFe}_2\text{O}_4)\text{-PEG}_{750}\text{-PCL-N}_3$.

En el **gráfico 33** se comparan los patrones de difracción de rayos X de polvos de los productos de reacción de mecanoquímica $(\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19})\text{-PEG}_{750}\text{-PCL-TIF}$ y $(\text{CoFe}_2\text{O}_4)\text{-PEG}_{750}\text{-PCL-TIF}$

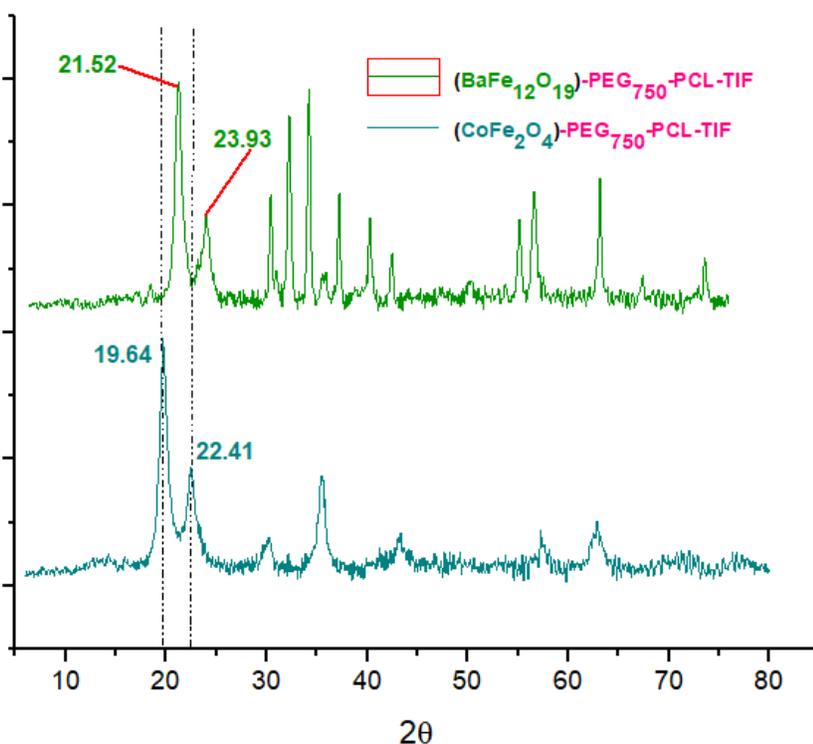


GRÁFICO 33. COMPARACIÓN ENTRE LOS ESPECTROS DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE POLVOS DE LOS PRODUCTOS DE REACCIÓN DE MECANOQUÍMICA $(\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19})\text{-PEG}_{750}\text{-PCL-TIF}$ Y $(\text{CoFe}_2\text{O}_4)\text{-PEG}_{750}\text{-PCL-TIF}$

En el **gráfico 33** se muestra como las señales que podrían estar relacionadas con las representativas de la poli (ϵ -caprolactona) [99] y el polietilenglicol [100], reportadas con anterioridad en este documento (páginas 116 y 124) presentan ciertas diferencias. Se observa que las señales que podrían corresponder a la molécula $\text{PEG}_{750}\text{-PCL-TIF}$ son diferentes dependiendo el tipo de nanopartícula que se use (CoFe_2O_4 o $\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$) para elaborar los composites, $(\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19})\text{-PEG}_{750}\text{-PCL-TIF}$ y $(\text{CoFe}_2\text{O}_4)\text{-PEG}_{750}\text{-PCL-TIF}$.

6.9.-DETERMINACIÓN DE RENDIMIENTO CUÁNTICO DE LOS PRODUCTOS 12 Y 13

Una vez seleccionada rodamina B como patrón, el cálculo del rendimiento cuántico consta de dos etapas: En la primera de ellas se determina por el mismo método indirecto el rendimiento cuántico de fluorescencia de rodamina B a la λ máxima de cada molécula (**TIF (producto 12)** y de $\text{PEG}_{750}\text{-PCL-TIF}$ (**producto 13**)). Conocido este último valor, se realiza una nueva comparación entre el rendimiento cuántico de fluorescencia del patrón y de las muestras, los cuales han sido medidos en las mismas condiciones de λ y de apertura de rendijas de excitación y de emisión.

6.9.1.-DETERMINACIÓN DE LA RELACIÓN DE LA INTENSIDAD DE FLUORESCENCIA FRENTE A LA ABSORCIÓN A LA λ MÁXIMA DE LA RODAMINA B

A continuación, se presentan los datos correspondientes a los valores de fluorescencia (concretamente del área bajo la curva del espectro de emisión la cual se obtiene por el método del trapecio) y de absorbancia de las disoluciones de rodamina B en etanol, medidas a 545 nm (λ máxima de excitación de este compuesto), el rendimiento cuántico (ϕ) de este fluoróforo es de 0.5 a $\lambda=545\text{nm}$.

TABLA 6. CONCENTRACIÓN DE LOS ESTÁNDARES DE RODAMINA B, ABSORCIÓN MÁXIMA Y ÁREA BAJO LA CURVA DE LA INTENSIDAD DE FLUORESCENCIA EXCITANDO A 545 nm.

Concentración (M)	Absorbancia ($\lambda=545\text{nm}$) / u.a.A	I_f ($\lambda_{\text{excitation}}=545\text{nm}$) / u.a.F
4.96X10⁻⁷	0.129422188	3.84415X10¹⁷
9.92X10 ⁻⁷	0.174022138	5.55432X10 ¹⁷
1.49X10 ⁻⁶	0.225831762	6.19963X10 ¹⁷
1.98X10⁻⁶	0.291775763	6.08643X10¹⁷
2.48X10 ⁻⁶	0.385490418	5.0962X10 ¹⁷
2.98X10 ⁻⁶	0.429269999	5.4826X10 ¹⁷
3.47X10 ⁻⁶	0.494602114	4.66032X10 ¹⁷
3.97 X10 ⁻⁶	0.555529296	3.60548X10 ¹⁷
4.46X10 ⁻⁶	0.564431071	4.50144X10 ¹⁷
4.96X10 ⁻⁶	0.593215525	3.91085X10 ¹⁷

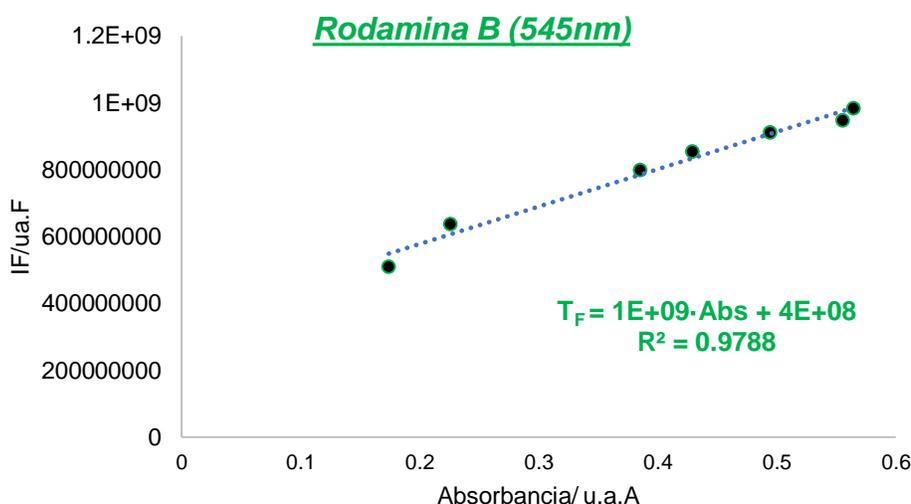


GRÁFICO 34. ÁREA BAJO LA CURVA DE LA INTENSIDAD DE FLUORESCENCIA FRENTE A LA ABSORCIÓN DE LA RODAMINA B, DILUIDA EN ETANOL, EXCITANDO A 545nm.

La gráfica muestra el área bajo la curva de la intensidad de fluorescencia frente a la absorbancia de la rodamina B, diluida en etanol, excitando a 545nm, la cual es la λ máxima de excitación de la Rodamina B. Esto se realiza para obtener una ecuación de la recta del estándar de referencia y con los datos de dicha ecuación calcular posteriormente el rendimiento cuántico del estándar a las λ máximas de excitación de los analitos **TIF (PRODUCTO 12, 550 nm)**. y de **PEG₇₅₀-PCL-TIF (PRODUCTO 13, 550 nm)**.

La ecuación de la recta obtenida de la **gráfica 34** es:

Ecuación 15.

$$I_F = 1 \times 10^9 \cdot Abs + 4 \times 10^8$$

6.9.2.-RENDIMIENTO CUÁNTICO DE FLUORESCENCIA DE LA RODAMINA B A LA λ MÁXIMA DE TIF (PRODUCTO 12) Y DE PEG₇₅₀-PCL-TIF (PRODUCTO 13)

Conocido el rendimiento cuántico de fluorescencia de la rodamina B en su máximo de excitación $\phi_{545}=0.5$, se procede a calcular el rendimiento cuántico de fluorescencia de la rodamina B a las λ máximas de excitación de los analitos **TIF (PRODUCTO 12, 550 nm)** y de **PEG₇₅₀-PCL-TIF (PRODUCTO 13, 550 nm)**. Esto se realiza debido a que es necesario conocer el rendimiento cuántico del estándar Rodamina B a las λ máximas de excitación de los analitos (en el presente caso la λ máxima de excitación del producto 12 y producto 13 es de 550 nm por lo tanto solo debemos obtener el valor de rendimiento cuántico de Rodamina B a este valor de λ máxima de excitación), así como obtener las diferentes ecuaciones de recta de cada medición del estándar a diferentes λ máximas de excitación, para así poder utilizar las respectivas ecuaciones de recta de cada analito y del estándar en condiciones idénticas de excitación para que sea válido aplicar la **ecuación 14 (pag.44)** descrita en los antecedentes de esta tesis

6.9.3.-RODAMINA B A LA λ MÁXIMA DE EXCITACIÓN DE TIF (PRODUCTO 12) (550nm)

TABLA 7. CONCENTRACIÓN DE LOS ESTÁNDARES DE RODAMINA B, ABSORCIÓN MÁXIMA Y ÁREA BAJO LA CURVA DE LA INTENSIDAD DE FLUORESCENCIA EXCITANDO A 550 nm.

Concentración (M)	Abs($\lambda=550$ nm) (u.a.A)	IF/ ($\lambda=550$ nm) (u.a.F)
4.96×10^{-7}	0.128307313	345248668.7
9.92×10^{-7}	0.175376803	462547960.6
1.49×10^{-6}	0.223839134	565458723.4
1.98×10^{-6}	0.289624989	678544338.7
2.48×10^{-6}	0.389838398	760211659.1
2.98×10^{-6}	0.435914636	828034978.6
3.47×10^{-6}	0.501974881	879405854.7
3.97×10^{-6}	0.564144492	914720556.8
4.46×10^{-6}	0.567531645	929661138.7
4.96×10^{-6}	0.596827388	883405784

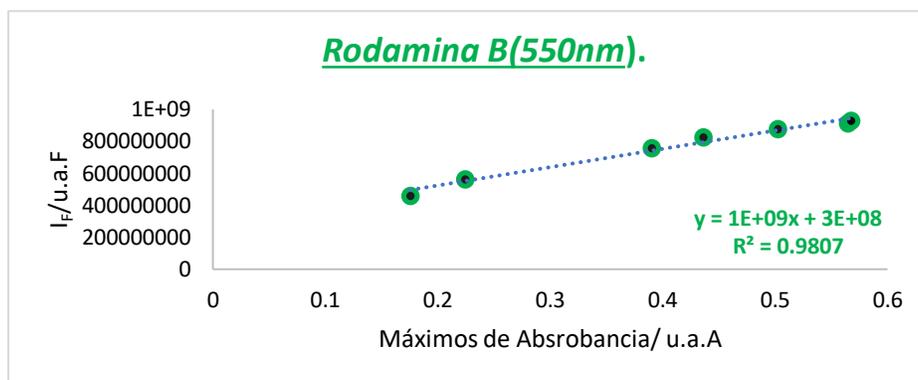


Gráfico 35. ÁREA BAJO LA CURVA DE LA INTENSIDAD DE FLUORESCENCIA FRENTE A LA ABSORBANCIA DE LA RODAMINA B, DILUIDA EN ETANOL, EXCITANDO A 550nm

La ecuación de la recta obtenida de la **gráfica 35** es:

Ecuación 16.

$$I_F = 1 \times 10^9 \cdot Abs + 3 \times 10^8$$

Sabiendo que el rendimiento cuántico de fluorescencia de la rodamina B en su máximo de excitación (545 nm) es de 0.5, con las pendientes de las rectas de la **Ecuación 15** y **Ecuación 16**, y aplicando la **Ecuación 14 (pag.44)**, se obtiene que el rendimiento cuántico de fluorescencia de la rodamina B a 550 nm es:

$$\varphi_{\text{rodamina B } 550 \text{ nm}} = \varphi_{\text{rodamina B } 545 \text{ nm}} \left(\frac{m_{\text{rodamina B } 550 \text{ nm}}}{m_{\text{rodamina B } 545 \text{ nm}}} \right) \left(\frac{n_{\text{Etanol}}}{n_{\text{Etanol}}} \right)^2$$

$$\varphi_{\text{rodamina B } 550 \text{ nm}} = 0.5 \left(\frac{1000000000}{1000000000} \right) \left(\frac{1.36}{1.36} \right)^2 = 0.5$$

6.9.4.-DETERMINACIÓN DEL RENDIMIENTO CUÁNTICO DE TIF (PRODUCTO 12) Y DE PEG₇₅₀-PCL-TIF (PRODUCTO 13)

Mediante la aplicación del método indirecto, se llevó a cabo la determinación del rendimiento cuántico de fluorescencia de dos moléculas diferentes: **TIF** (producto 12) y PEG₇₅₀-PCL-**TIF** (producto 13). Para llevar a cabo dicha determinación, se utiliza el estándar de referencia rodamina B el cual, tiene un rendimiento cuántico y una λ máxima de excitación muy cercana a la de **TIF (producto 12)** y de PEG₇₅₀-PCL-**TIF** (producto 13). Este criterio es importante para seleccionarlo como estándar de referencia, de esta manera se minimiza el error cometido en la medida del patrón a la λ máxima de excitación de la muestra.

6.9.5.-MEDICIÓN DE LOS ESPECTROS DE ABSORCIÓN Y EMISIÓN DE TIF (PRODUCTO 12) Y DE PEG₇₅₀-PCL-TIF (PRODUCTO 13)

Se registran los espectros UV para determinar la λ máxima de excitación de cada una de las moléculas (**ejemplo, gráfico 36**), posteriormente deben ser registrados los espectros de emisión de **TIF** (producto 12) y PEG₇₅₀-PCL-**TIF** (producto 13) a

sus respectivas λ máximas de excitación (550 nm). A continuación, se presentan los datos correspondientes a las medidas de Intensidad de fluorescencia y de absorbancia de las disoluciones de TIF (Nota: el área bajo la curva del espectro de emisión, es calculada por el método del trapecio[105]).

TABLA 8 CONCENTRACIÓN DE LAS DISOLUCIONES DE TIF, ABSORCIÓN MÁXIMA Y ÁREA BAJO LA CURVA DE LA INTENSIDAD DE FLUORESCENCIA EXCITANDO A 550 nm.

Concentración (M)	Abs ($\lambda=550\text{nm}$) (u.a.A)	$I_f(\lambda_{\text{excitación}}=550\text{nm})$ (u.a.F)
5×10^{-7}	0.122581169	1084752700
1×10^{-6}	0.209327027	1642497643
2×10^{-6}	0.366769582	1813041963
3×10^{-6}	0.530001938	1853727889
4×10^{-6}	0.659009099	1881461735
5×10^{-6}	0.84455359	1831437180
6×10^{-6}	0.984796405	1932560150
7×10^{-6}	1.173219204	2058767731
8×10^{-6}	1.297503591	1730891905
9×10^{-6}	1.458934069	2041325513

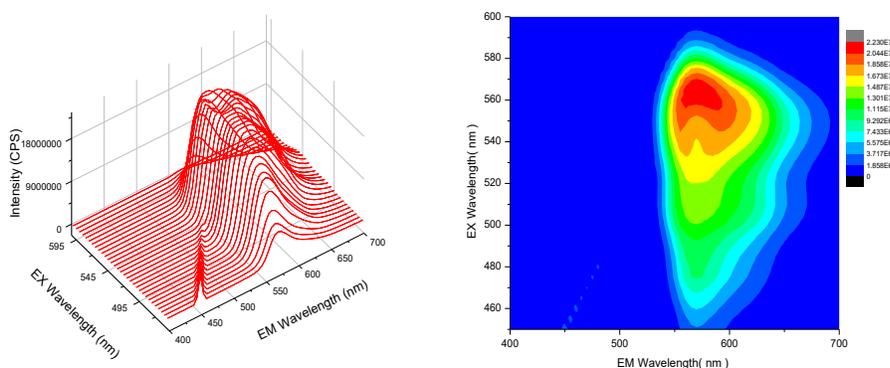


GRÁFICO 36. MÁXIMOS DE EMISIÓN DE LA MOLÉCULA (TIF) EXCITANDO A 550 NM.

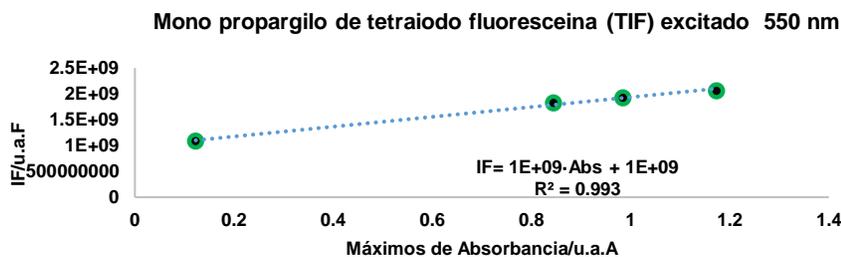


GRÁFICO 37. ÁREA BAJO LA CURVA DE LA INTENSIDAD DE FLUORESCENCIA FRENTE A LA ABSORBIENCIA DE LA MOLÉCULA MONO PROPARGILO DE TETRA IODO FLUORESCINA (TIF), DILUIDA EN ACETONA, EXCITANDO A 550nm

La ecuación de la recta obtenida de la **gráfica 37** es:

Ecuación 17.

$$I_F = 1X10^9 \cdot Abs + 3X10^9$$

Se calcula el rendimiento cuántico de fluorescencia de la rodamina B a la λ máxima de excitación de 550 nm; dicho valor es de $\phi=0.5$. Con las pendientes de las rectas de la **Ecuación 16** y **Ecuación 17**, aunado a la aplicación de la **Ecuación 14 (pag.44)**, se obtiene que el rendimiento cuántico de fluorescencia de la molécula TIF (mono propargilo de tetra iodo fluoresceína) es:

$$\phi_{550\text{ nm}}^{TIF} = \phi_{550\text{ nm}}^{rodamina\ B} \left(\frac{m_{550\text{ nm}}^{TIF}}{m_{550\text{ nm}}^{rodamina\ B}} \right) \left(\frac{n_{Acetona}}{n_{Etanol}} \right)^2$$

$$\phi_{550\text{ nm}}^{TIF} = 0.5 \left(\frac{1000000000}{1000000000} \right) \left(\frac{1.36}{1.36} \right)^2 = 0.5$$

A continuación, se presentan los datos correspondientes a las medidas de Intensidad de fluorescencia y de absorbancia de las disoluciones de PEG₇₅₀-PCL-TIF, diluidas con diclorometano, los espectros de emisión se tomaron a una λ máxima de excitación de 550 nm.

TABLA 9. CONCENTRACIÓN DE LAS DISOLUCIONES DE DE PEG₇₅₀-PCL-TIF, ABSORCIÓN MÁXIMA Y ÁREA BAJO LA CURVA DE LA INTENSIDAD DE FLUORESCENCIA EXCITANDO A 550 nm.

Concentración (M)	Abs ($\lambda=550\text{nm}$) (u.a.A)	I _f ($\lambda_{\text{excitation}}=550\text{nm}$) (u.a.F)
9.32X10 ⁻⁵	0.391792446	1460642638
7.25 X10 ⁻⁵	0.878077567	1562681849
5.56 X10 ⁻⁵	1.012217164	1581925122
3.75 X10 ⁻⁵	1.305536985	1671483186
1.94 X10 ⁻⁵	1.666352391	1533870056

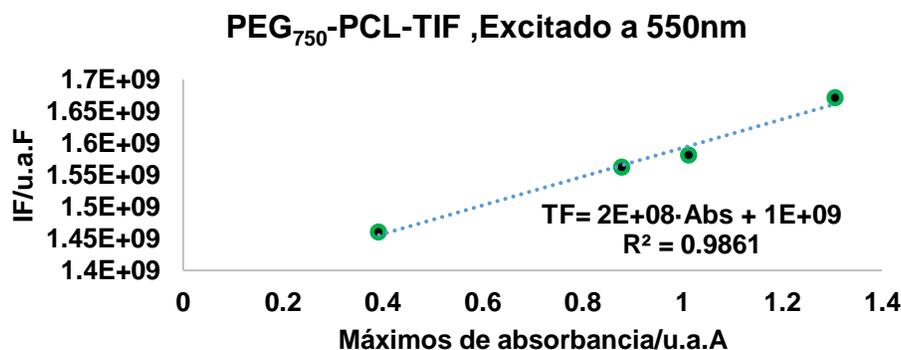


GRÁFICO 38. ÁREA BAJO LA CURVA DE LA INTENSIDAD DE FLUORESCENCIA FRENTE A LA ABSORBANCIA DE LA MOLÉCULA PEG₇₅₀-PCL-TIF, DILUIDA EN DICLOROMETANO, EXCITANDO A 550nm

La ecuación de la recta obtenida de la **gráfica 38** es:
Ecuación 18.

$$I_F = 2X10^8 \cdot Abs + 1X10^9$$

Se calculó el rendimiento cuántico de fluorescencia de la rodamina B a la λ máxima de excitación de 550 nm, dicho valor es de $\varphi=0.5$. Con las pendientes de las rectas de la **Ecuación 16** y **Ecuación 18**, aunado a la aplicación de la **Ecuación 14 (pag.44)**, se obtiene que el rendimiento cuántico de fluorescencia de la molécula de PEG₇₅₀-PCL-TIF es :

$$\varphi_{\text{PEG}_{750} - \text{PCL} - \text{TIF}}^{550 \text{ nm}} = \varphi_{\text{rodamina B}}^{550 \text{ nm}} \left(\frac{m_{\text{PEG}_{750} - \text{PCL} - \text{TIF}}^{550 \text{ nm}}}{m_{\text{rodamina B}}^{550 \text{ nm}}} \right) \left(\frac{n_{\text{Diclorometano}}}{n_{\text{Etanol}}} \right)^2$$

$$\varphi_{\text{TIF}}^{550 \text{ nm}} = 0.5 \left(\frac{200000000}{1000000000} \right) \left(\frac{1.42}{1.36} \right)^2 = 0.10$$

En el caso de la molécula PEG₇₅₀-PCL-TIF el valor de rendimiento cuántico de fluorescencia obtenido fue de $\varphi=0.1$, este valor es mucho más pequeño que el de TIF $\varphi=0.5$, esto podría deberse a que la parte fluorescente del polímero solo representa una séptima parte del peso molecular total aproximadamente, es decir es de esperarse que necesitemos concentraciones más altas del polímero para obtener mejores resultados, o modificar la cantidad de fluoróforo TIF unidos mediante reacciones **'click'** al centro multifuncional del polímero para obtener una mejor respuesta con respecto al rendimiento cuántico.

Aumentar la cantidad de fluoróforo unido al polímero o utilizar fluoróforos más potentes para mantener baja la concentración de fluoróforos podría significar una mejora muy considerable para futuros experimentos.

CAPÍTULO 7 CONCLUSIONES

7.1.-CONCLUSIONES

A continuación, se enumeran las principales conclusiones extraídas del trabajo realizado:

- la síntesis del polímero estrella miktoarm multifuncional PEG₇₅₀-PCL-N₃, se llevó a cabo de manera exitosa, con un rendimiento de reacción del 76% (2.24 g) todos los intermediarios fueron caracterizados.
- Se sintetizó el polímero estrella miktoarm multifuncional PEG₇₅₀-PCL-TIF, el producto obtenido es un sólido micro cristalino de color púrpura con un rendimiento de reacción del 60%. El fluoróforo llamado monoalquino de tetraiodo fluoresceína fue enlazado exitosamente al polímero **PEG₇₅₀-PCL-N₃** por medio de una reacción tipo '**click**'.
- Se obtuvieron nanopartículas de Ferrita de cobalto tipo espinela inversa (CoFe₂O₄) y ferrita de bario hexagonal (BaFe₁₂O₁₉), las cuales fueron caracterizadas por difracción de rayos x de polvos, espectroscopía RAMAN y espectroscopía infrarroja
- Se obtuvieron los compositos **(CoFe₂O₄) -(PEG₇₅₀-PCL-N₃, (BaFe₁₂O₁₉)-PEG₇₅₀-PCL-N₃, (CoFe₂O₄)-PEG₇₅₀-PCL-TIF y (BaFe₁₂O₁₉)-PEG₇₅₀-PCL-TIF** mediante reacciones de mecanoquímica.
- Los resultados obtenidos con base en los análisis de espectroscopía de desplazamiento Raman no indican una interacción entre las nanopartículas y los polímeros en los compositos.
- Los resultados obtenidos con base en los análisis de difracción de rayos X de polvos cristalinos de: las nanopartículas, los polímeros y los compositos, no son concluyentes con respecto a la interacción de los polímeros con las nanopartículas en los compositos, sin embargo, de manera indirecta se observa que existe una interacción entre los polímeros y las nanopartículas.
- **Los resultados obtenidos con base en los análisis de espectroscopía infrarroja muestran nuevas señales para los compositos (CoFe₂O₄)-PEG₇₅₀-PCL-TIF y (BaFe₁₂O₁₉)-PEG₇₅₀-PCL-TIF, esto podría sugerir una interacción entre las nanopartículas y los polímeros de dichos compositos, probablemente a través de la parte de la molécula correspondiente al fluoróforo.**
- Mediante la determinación del rendimiento cuántico de fluorescencia de las moléculas TIF y PEG₇₅₀-PCL-TIF, se observa que el método indirecto es adecuado para obtenerlo.
- Nuestros resultados demuestran que es necesario trabajar con un fluoróforo más potente ya que debido a la relación del fluoróforo con respecto al polímero, la cuál solo representa una séptima parte del peso molecular total, la intensidad de fluorescencia es muy baja, por lo tanto, es más difícil obtener un rendimiento cuántico alto.
-

7.2.-PERSPECTIVAS

Es importante continuar con una caracterización más completa de los polímeros PEG₇₅₀.-PCL-**N₃** y PEG₇₅₀.-PCL-**TIF**, así como de los productos de reacción de mecanoquímica entre dichos polímeros y las nanopartículas de ferrita de bario y ferrita de cobalto. Una vez que sean caracterizados de una manera más extensa por todas las técnicas útiles como microscopía electrónica, dispersión dinámica de luz (DLS), microscopio de fuerza atómica, análisis termogravimétrico, por mencionar algunas. Se podrían llevar a cabo estudios de formación de micelas y de encapsulamiento de algún fármaco de interés para investigar si dichas moléculas pueden ser empleadas como sistemas nano acarreadores para la liberación controlada de fármacos y si estos nano acarreadores pueden controlarse magnéticamente y analizarse por medio de imagenología médica.

Con respecto al rendimiento cuántico sería útil emplear otro tipo de fluoróforos, para comparar si alguno de ellos presenta un mejor rendimiento. También se debe experimentar con otro tipo de distribución de los fluoróforos en cuanto a la totalidad del polímero '**miktoarm**', y otros métodos de obtención de datos por ejemplo utilizando un equipo con esfera de integración para que los resultados sean más fáciles de obtener.

CAPÍTULO

8

ANEXOS

8.1.-NUMERACIÓN DE ANEXOS

8.1.1.-TÉCNICAS UTILIZADAS.

8.1.2.-PROPIEDADES MAGNÉTICAS DE LAS NANOPARTÍCULAS.

8.1.3.-LUMINISCENCIA.

8.1.4.-INSTRUMENTACIÓN PARA ESPECTROFLUORIMETRÍA.

8.1.5.-TARJETAS DE REFERENCIA PARA LOS PLANOS CRISTALOGRAFICOS DE LAS NANOPARTÍCULAS DE CoFe_2O_4 Y $\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$.

8.1.6.-ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR ^1H RMN DE ALGUNOS PRODUCTOS DE REACCIÓN DE ESTE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

8.1.7.-ESPECTROS DE IR DE ALGUNOS PRODUCTOS DE REACCIÓN DE ESTE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

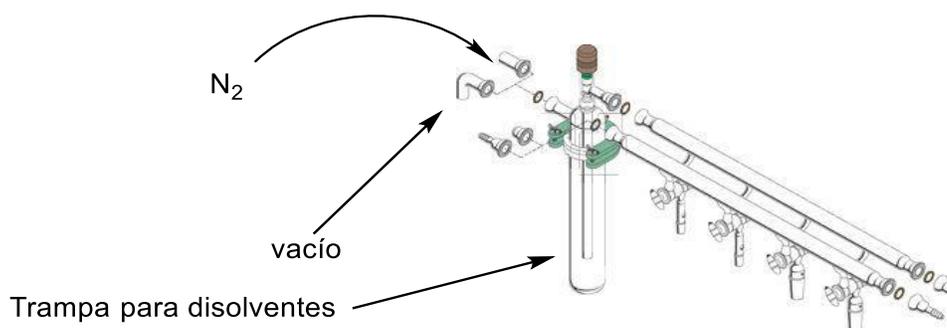
8.1.8.-ESPECTROS UV DE ALGUNOS PRODUCTOS DE REACCIÓN DE ESTE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

8.1.9.-ESPECTROS DE EMISIÓN DE FLUORESCENCIA DE ALGUNOS PRODUCTOS DE REACCIÓN DE ESTE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN.

8.1.1.-TÉCNICAS UTILIZADAS

8.1.1.1.-ATMÓSFERA CONTROLADA

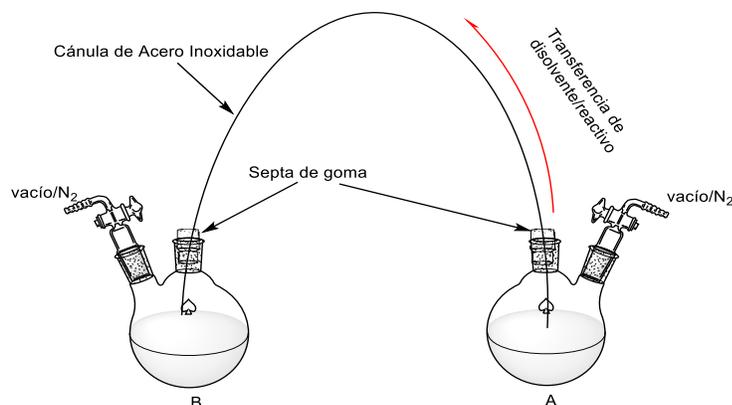
La síntesis de polímeros Miktoarm requiere generalmente del empleo de muchos reactivos que son sensibles al oxígeno y a la humedad presentes en la atmósfera, es por eso que para llevar a cabo una síntesis exitosa de los mismos debe trabajarse con técnicas que permitan manipular dichos sustratos bajo una atmósfera controlada de nitrógeno o argón. En el caso particular de este proyecto se ha trabajado con una atmósfera de N_2 , mediante el empleo de una línea doble de vacío/nitrógeno (línea Schlenk, **esquema 56**). En este sistema, cada llave de paso en la línea permite conectar un sistema de reacción, el cual puede ser puesto bajo atmósfera controlada (matraz Schlenk) mediante previas purgas (vacío/ N_2) antes de comenzar a trabajar. La línea de vacío se encuentra conectada a una trampa para disolventes, la cual está a su vez conectada a una bomba de vacío.



ESQUEMA 56. ESQUEMA DE UNA DOBLE LÍNEA DE VACÍO/NITRÓGENO (LÍNEA SCHLENK).
(asynt.com, 2005-2020)

8.1.1.2.-CANULAJE

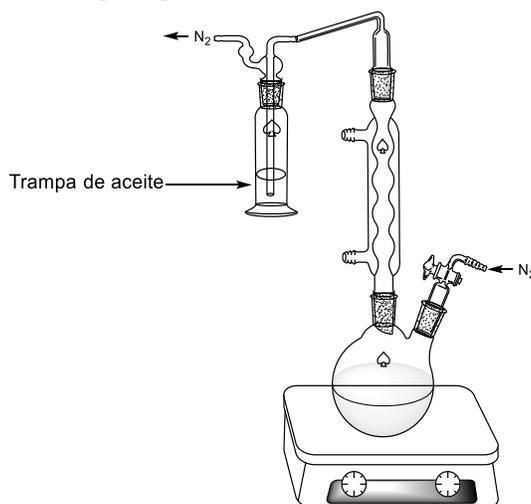
Este procedimiento consiste en transferir un disolvente o reactivo de un sistema a otro y se utiliza cuando no se desea que el material que se transfiere tenga contacto con los componentes de la atmósfera, tales como los gases del aire que respiramos o la humedad del medio ambiente en el que nos encontremos, es por eso que el sistema de canulaje debe de estar totalmente aislado, esto se logra utilizando matraces tipo Schlenk. Mediante cambios de presión con N_2 /vacío en ambos sistemas cerrados es posible transferir de un sistema a otro el reactivo deseado. En **esquema 57** se muestra cómo el uso controlado del vacío en el matraz **B** y el aumento de presión ejercida por el N_2 en el matraz **A**, facilita el intercambio del disolvente o reactivo por medio de una cánula de acero inoxidable, esto permite que el material transferido llegue a un sistema con atmósfera controlada y libre de humedad. Una vez terminada la transferencia los sistemas se cierran, la cánula es retirada y se realizan varias purgas al nuevo contenedor de interés [106].



ESQUEMA 57. TUBOS TIPO SCHLENK PARA ATMÓSFERA CONTROLADA Y CANULAJE.

8.1.1.3.-SISTEMA DE REFLUJO CON ATMÓSFERA CONTROLADA

Los sistemas de reflujo (**esquema 58**) son de suma importancia para llevar a cabo reacciones que requieren de mayor energía térmica, para generar el aumento de colisiones entre las moléculas presentes en el sistema y, por lo tanto, promover un mayor rendimiento de reacción. Para trabajar con un sistema de reflujo con atmósfera controlada, se necesita otro tipo de materiales de laboratorio adicionales a los ya requeridos para un reflujo normal, en concreto se necesitan matraces tipo Schlenk, trampas de aceite y líneas dobles de vacío/N₂. Es importante realizar las purgas del matraz tipo Schlenk antes de terminar de montar todo el sistema de reflujo, una vez que se coloca la trampa de aceite, no se debe aplicar vacío al sistema porque de lo contrario, el aceite será succionado hacia el sistema de reacción arruinando todo el experimento. Al momento de conectar el condensador, es necesario que el sistema se encuentre con flujo constante de nitrógeno para que éste expulse todo el contenido gaseoso del condensador, lo mismo es requerido al conectar la trampa de aceite [106].

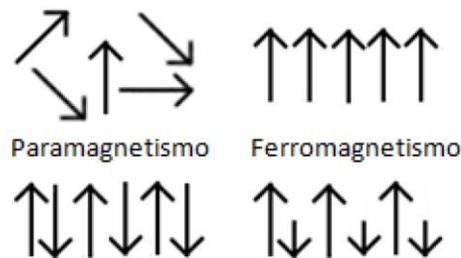


ESQUEMA 58. SISTEMA DE REFLUJO CON ATMÓSFERA CONTROLADA.

8.1.2.-PROPIEDADES MAGNÉTICAS DE LAS NANOPARTÍCULAS

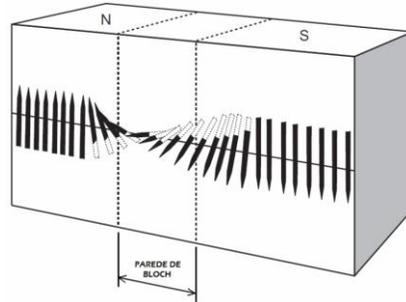
Desde tiempos muy remotos hasta la actualidad los materiales con propiedades magnéticas han tenido diversas aplicaciones tecnológicas. Uno de los usos más comunes de las nanopartículas magnéticas es su empleo como imanes, tanto permanentes como temporales. Los imanes permanentes se utilizan para el almacenamiento de datos que requieren un mayor cuidado, siendo más difícil decodificar la información, presentando una gran resistencia tanto a magnetizarse como a desmagnetizarse. Es el caso de las tarjetas de memoria de ordenadores y discos duros, por ejemplo. También pueden actuar como imanes temporales cuando la información que se almacena debe decodificarse de una manera más sencilla, siendo más fácil magnetizar las partículas o desmagnetizarlas, como por ejemplo en el caso de las tarjetas de crédito o discos duros de ordenador [107].

En un sólido, los átomos o moléculas que lo componen tienen una localización determinada, cuya proximidad permite la interacción de éstos de forma cooperativa, produciendo propiedades que no se presentan en los fluidos. Uno de estos efectos es el magnetismo cooperativo, propio de los materiales que presentan átomos o moléculas con electrones desapareados, es decir, que presentan un momento magnético y cuyos momentos magnéticos están alineados. Dependiendo del comportamiento que presenten estos materiales, se pueden clasificar en ferromagnéticos, antiferromagnéticos y ferrimagnéticos (**esquema 59**), diamagnéticos y paramagnéticos.



ESQUEMA 59. REPRESENTACIÓN DE LA ALINEACIÓN DE LOS MOMENTOS MAGNÉTICOS EN MATERIALES MAGNÉTICOS QUE PRESENTAN FENÓMENOS COOPERATIVOS Y PARAMAGNETISMO. Fuente: (Colombia, 2013)

Los materiales ferromagnéticos son los que presentan una mayor magnetización cuando se les aplica un campo magnético externo, al alinear los momentos magnéticos que componen su estructura en la misma dirección y sentido. Los materiales antiferromagnéticos alinean sus momentos magnéticos en la misma dirección, pero en sentidos opuestos, por lo que el momento resultante es nulo. Por último, en los ferrimagnéticos, se produce un acoplamiento cooperativo de los momentos magnéticos de forma antiparalela, pero, debido a la distinta magnitud de éstos, la cancelación es parcial, presentando un momento magnético neto inferior al manifestado por los ferromagnéticos.



ESQUEMA 60. REPRESENTACIÓN DEL MOVIMIENTO DE LA PARED DE DOMINIO BAJO LA APLICACIÓN DE UN CAMPO MAGNÉTICO EXTERNO (H).

fuelle: (Zucolotto, 2012)

Por encima de una determinada temperatura (*temperatura de Curie*, T_C , en los materiales ferromagnéticos y ferrimagnéticos, *temperatura de Néel*, T_N , en los antiferromagnéticos), se vencen las fuerzas de acoplamiento de los momentos magnéticos y, tanto los materiales ferromagnéticos, los ferrimagnéticos y los antiferromagnéticos, se comportan como materiales paramagnéticos, con los momentos magnéticos desalineados. Estos materiales están divididos en *dominios magnéticos*, regiones que engloban momentos magnéticos con una misma orientación y que están separadas unas de otras por *paredes de dominio*. En ausencia de campo magnético, los diferentes dominios están alineados entre sí de manera aleatoria, esto provoca la anulación de la magnetización entre unos y otros, pero al aplicar un campo magnético, los momentos magnéticos rotan gradualmente, haciendo que las paredes de dominio se muevan y se produzca un crecimiento de unos dominios a expensas de sus vecinos (**esquema 60**) [107].

La capacidad de un material para magnetizarse o desmagnetizarse está relacionada con la movilidad de las paredes de dominio, y con el tamaño de partícula (**grafico 39**).

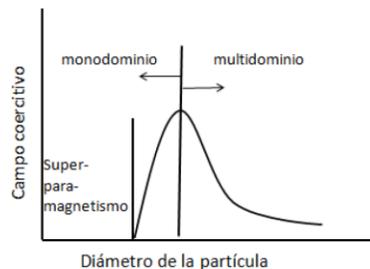
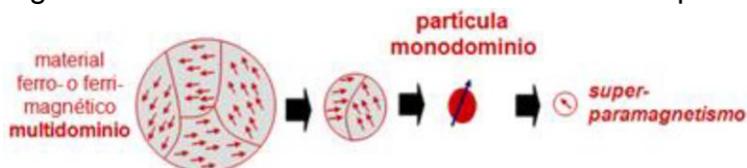


GRÁFICO 39. DIAGRAMA DEL CAMPO MAGNÉTICO NECESARIO PARA DESMAGNETIZAR PARTÍCULAS FERROMAGNÉTICAS (CAMPO COERCITIVO) EN FUNCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA

Fuelle: (Lesley E. Smart, 2006)

A mayor tamaño (**grafico 39**), se presentan mayor cantidad de paredes de dominio, aunque las interacciones entre ellas son pequeñas debido a la separación que existe entre éstas, presentando una reacción rápida frente al campo magnético. Al disminuir la dimensión de las partículas, las paredes de dominio van acercándose, incrementando las interacciones entre ellas y, por tanto, mostrando mayor

resistencia a la movilidad de las paredes de dominio, es decir, a magnetizarse, necesitando un mayor campo magnético para orientar todos los momentos magnéticos y alcanzar la magnetización máxima (o *magnetización de saturación*) [107]. Su comportamiento cambia a partir de cierto tamaño de partícula (**esquema 61**), al presentar un único dominio magnético (*monodominio*), en esta situación existe un menor impedimento para alinear en una misma dirección los momentos magnéticos que lo componen, y se va incrementando la respuesta magnética frente a un campo magnético externo al reducir las dimensiones de partícula. [108]



ESQUEMA 61. EVOLUCIÓN DE LA CONVERSIÓN DE ESTRUCTURA MULTIDOMINIO DE UN MATERIAL FERROMAGNÉTICO A UN MATERIAL SUPER PARAMAGNÉTICO. FUENTE: (Paradela, 2013)

El comportamiento de una partícula monodominio se puede describir como si todos los momentos atómicos estuvieran rígidamente alineados como un espín único gigante. El tamaño de monodominio varía según el tipo de material (**tabla 10**), pero es del orden de nanómetros [109].

Tamaños de monodominios	
Fe	14 nm
Co	70 nm
Ni	55 nm
Fe ₃ O ₄	128 nm
γ-Fe ₂ O ₃	166 nm

TABLA 10. TAMAÑO DE MONODOMINIO PARA ALGUNOS COMPUESTOS FERROMAGNÉTICOS Y FERRIMAGNÉTICOS TÍPICOS Fuente: (Paradela, 2013)

Además del tamaño, la temperatura es otro factor que regula el comportamiento magnético de las partículas (**esquema 62**). A una temperatura dada y en ausencia de campo magnético externo, los materiales mantienen sus momentos magnéticos orientados según su anisotropía cristalina, en estado de equilibrio, al aumentar la temperatura, el equilibrio se altera modificando la orientación de los momentos magnéticos. Los materiales monodominio alcanzan la magnetización de saturación a la temperatura de bloqueo, que es la temperatura de transición entre el comportamiento ferromagnético o ferrimagnético y el super paramagnético. A esta temperatura, la energía térmica supera a la energía necesaria para orientar los espines, es decir, vence la barrera energética impuesta por la anisotropía cristalina de las partículas [110].



ESQUEMA 62. VARIACIÓN DEL COMPORTAMIENTO MAGNÉTICO EN PARTÍCULAS MONODOMINIO SEGÚN EL INCREMENTO DE TEMPERATURA. (T_B =TEMPERATURA DE BLOQUEO –TEMPERATURA DE TRANSICIÓN ENTRE COMPORTAMIENTO FERRIMAGNÉTICO O FERROMAGNÉTICO Y SUPERPARAMAGNÉTICO-, T_C =TEMPERATURA DE CURIE – TEMPERATURA DE TRANSICIÓN AL COMPORTAMIENTO PARAMAGNÉTICO).

FUENTE: (Paradela, 2013)

El comportamiento magnético de las diferentes sustancias ferromagnéticas y ferrimagnéticas se caracteriza con sus curvas de histéresis, estas son gráficas en las que se representa la variación de la densidad de flujo magnético, B , (o de la magnetización, M), en función del campo magnético aplicado, H , a una temperatura dada. Las curvas de histéresis describen un ciclo de magnetización:

A un material sin magnetizar se le aplica un campo magnético H , registrando la variación del magnetismo con éste, hasta alcanzar la *magnetización de saturación* (M_s), que se produce debido a la alineación máxima de los momentos magnéticos con el campo. Al disminuir el campo aplicado, la magnetización disminuye hasta el valor de *magnetización remanente* (M_r), magnetización que presenta un material a campo nulo tras haber estado expuesto a un campo magnético [110].

Al variar la orientación del campo aplicado se elimina la magnetización del material. El campo necesario para retirar la magnetización que un material manifiesta después de haber estado sometido a un campo magnético se conoce como *campo coercitivo* (H_c) y, si se continúa aumentando el campo que se aplica, el material presentará nuevamente una magnetización de saturación de valor contrario al indicado para el campo de sentido opuesto. Si se vuelve a disminuir y modificar el campo magnético, se alcanza el valor de magnetización remanente, de valor inverso al anterior, cerrando así el ciclo de histéresis. Las curvas de histéresis se producen en materiales que presentan ferromagnetismo o ferrimagnetismo, cuando la temperatura es inferior a la temperatura de bloqueo en materiales monodominio, o en materiales multidominio [107].

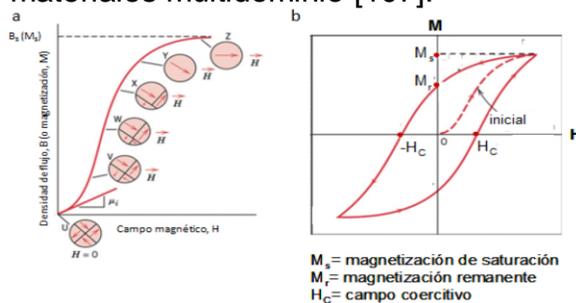


GRÁFICO 40. A) REPRESENTACIÓN DE LA ROTACIÓN DE LOS MOMENTOS MAGNÉTICOS Y VARIACIÓN DE LAS PAREDES DE DOMINIO AL MODIFICAR EL CAMPO MAGNÉTICO O APLICADO. B) DESCRIPCIÓN DE UN CICLO DE HISTÉRESIS, REPRESENTANDO LA MAGNETIZACIÓN M FRENTE A UN CAMPO MAGNÉTICO H . Fuente: (Callister, 1995)

Cuanta mayor resistencia a la movilidad de las paredes de dominio opone los materiales multidominio, más anchas serán las curvas del diagrama de histéresis, esta propiedad es la que manifiestan los imanes permanentes, con una elevada magnetización de saturación, grandes valores de magnetización remanente y campo coercitivo. Si la movilidad de las paredes se produce de manera sencilla, las curvas de histéresis serán más estrechas. Los imanes temporales presentan este tipo de curvas, con valores bajos de magnetización remanente y campo coercitivo, perdiendo fácilmente la magnetización [110].

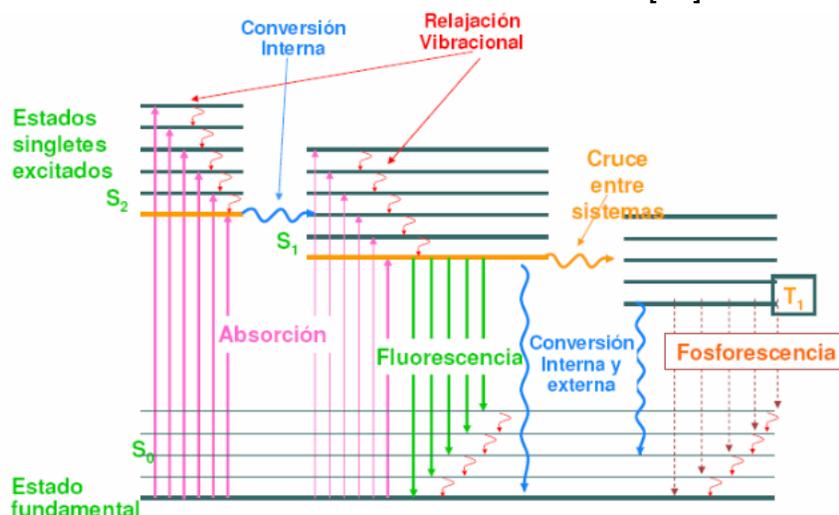
8.1.3.-LUMINISCENCIA

Cuando una sustancia absorbe radiación VIS-UV suele perder ese exceso de energía adquirido en forma de calor, mediante colisiones con otros átomos o moléculas; si bien, hay una serie de compuestos en los que la pérdida de energía no solo tiene lugar en forma de calor sino también emitiendo radiación de λ más larga. Este fenómeno se conoce como fotoluminiscencia. Según como sea la emisión de radiación, se distinguen distintos procesos luminiscentes: fluorescencia o fosforescencia. Aunque la diferencia entre ellos se da con relación en la multiplicidad de los orbitales, en la práctica se distinguen, en la mayoría de los casos, por el tiempo que transcurre entre la absorción y la emisión. Los distintos procesos luminiscentes antes citados dan lugar a las correspondientes técnicas analíticas. En éstas se suele registrar el espectro de emisión que se genera cuando las moléculas de analito excitadas vuelven a su estado fundamental emitiendo radiación. A partir de dicho espectro se puede obtener valiosa información para realizar análisis cualitativos o cuantitativos. A pesar de que existen relativamente pocas sustancias luminiscentes, este fenómeno es frecuente en especies de gran importancia biológica y farmacéutica o de interés orgánico y en los casos en los que son aplicables las técnicas luminiscentes, presentan muchas ventajas analíticas únicas en lo que se refiere a sensibilidad (a niveles de trazas) y selectividad [111].

8.1.3.1.-FUNDAMENTO DE LA LUMINISCENCIA A NIVEL ELECTRÓNICO: DIAGRAMA DE JABLONSKI

Para explicar los fenómenos luminiscentes (especialmente la fluorescencia y fosforescencia) a nivel atómico-molecular se hace uso del diagrama de Jablonski (**esquema 63**). Para que pueda ocurrir cualquier fenómeno luminiscente es necesario que la especie en cuestión absorba, previamente, radiación de λ adecuada. Así, algunos electrones pasan de estados vibracionales y electrónicos fundamentales (S_0) a los correspondientes estados excitados (S_1 , S_2 ... según la cantidad de energía absorbida). El tiempo de absorción es del orden de 10^{-15} segundos y es el tiempo necesario para que una molécula pase de un estado electrónico a otro. Es importante señalar que en la transición del estado fundamental al estado excitado el spin del electrón no cambia de manera que sigue "apareado"

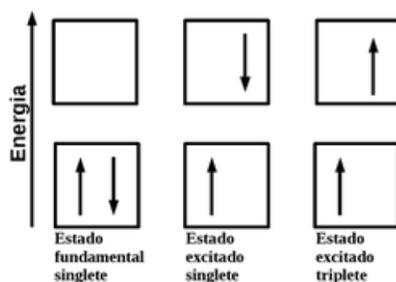
con el electrón no excitado. Esto se conoce como transición singulete-singulete . El tiempo de vida del electrón en el estado excitado es de 10^{-7} a 10^{-8} segundos y, posteriormente, la molécula pierde el exceso de energía que la hizo pasar del estado fundamental al estado excitado emitiendo o no radiación [71].



ESQUEMA 63. DIAGRAMA DE JABLONSKI
Fuente: (anónimo, 2018)

En los procesos en los que la desactivación ocurre sin emisión de radiación (procesos no radiantes) la pérdida de energía electrónica tiene lugar mediante choques o interacciones en los que la energía se pierde en forma de calor. Puede ocurrir una desactivación por conversión interna en la que la molécula pasa de un estado excitado a otro estado excitado siendo este último de menor energía; o una desactivación por conversión externa en la que la molécula cede su energía al disolvente o a otros solutos, aunque estos procesos no están bien documentados, si bien, se sabe que ocurren y que suele ser muy eficaces ya que son relativamente pocos los compuestos que presentan algún tipo de luminiscencia. También puede ocurrir un solapamiento entre dos niveles de energía relativamente próximos.

Esto es lo que se conoce como cruce-intersistemas y tampoco hay emisión de radiación. Este proceso implica, además, un cambio en el spin electrónico y, por tanto, en la multiplicidad de la molécula, es decir, ocurre una transición singlete-triplete (**esquema 64**) [73].



ESQUEMA 64. DIAGRAMA DE ESTADO SINGLETE FUNDAMENTAL, SINGLETE EXCITADO Y TRIPLETE Fuente: (SUÁREZ, 2015)

En los procesos luminiscentes, la pérdida del exceso de energía emitiendo un fotón puede ocurrir desde el nivel electrónico excitado más bajo del estado singlete excitado hacia cualquiera de los niveles vibracionales del estado fundamental dando lugar a la fluorescencia, o puede ocurrir desde el nivel electrónico más bajo del estado triplete hasta cualquiera de los niveles vibracionales del estado fundamental, originando la fosforescencia. La diferencia entre ambos fenómenos luminiscentes radica en el tiempo de emisión de radiación: mientras que la emisión de fluorescencia es un proceso muy rápido que tiene lugar de 10^{-11} a 10^{-9} segundos, la emisión en fosforescencia es notablemente más lenta (generalmente superior a los milisegundos). El camino más propicio hacia el estado fundamental es aquel que minimiza el tiempo de vida del estado excitado. Por ello, si la desactivación por fluorescencia es más rápida que los procesos no radiativos, se observa tal emisión. Por otro lado, si la desactivación no radiante tiene una constante de velocidad más favorable, la fluorescencia desaparece o es menos intensa. Por ello, los tres procesos de desactivación electrónica se han descrito en orden de probabilidad decreciente, es decir: hay muchas moléculas que no son luminiscentes, las que sí lo son suelen presentar fluorescencia y son muy pocas las moléculas fosforescentes [73].

Para la mayoría de los compuestos fluorescentes, la radiación se produce por una transición $n \rightarrow \pi^*$ o $\pi \rightarrow \pi^*$, dependiendo cuál de ellas sea la menos energética. Empíricamente, se observa que la fluorescencia se encuentra con más frecuencia en los compuestos en los que la transición de más baja energía es del tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ que en aquellos compuestos en los que la transición de menor energía es del tipo $n \rightarrow \pi^*$; es decir, la emisión de fluorescencia es mayor para las transiciones $\pi^* \rightarrow \pi$.

En 1565 el botánico Nicolás Monarde observó los primeros fenómenos fluorescentes en algunas plantas [112]. A comienzo del s. XVIII, Clarke describió la fluorescencia en las fluoritas y, años más tarde, Brewster y Herschel hicieron lo mismo con la clorofila y quinina respectivamente. Pero no fue hasta 1852 cuando Stokes, en sus estudios de óptica, enunció los principios de la fluorescencia en el artículo '*On the Change of Refrangibility of Lights*'. Por tanto, el descubrimiento de la fluorescencia se le atribuye a Stokes, que también enunció que la λ de la luz emitida por fluorescencia era mayor que la λ de la radiación incidente, lo que se conoce como ley de Stokes [113].

8.1.4.-INSTRUMENTACIÓN PARA ESPECTROFLUORIMETRÍA

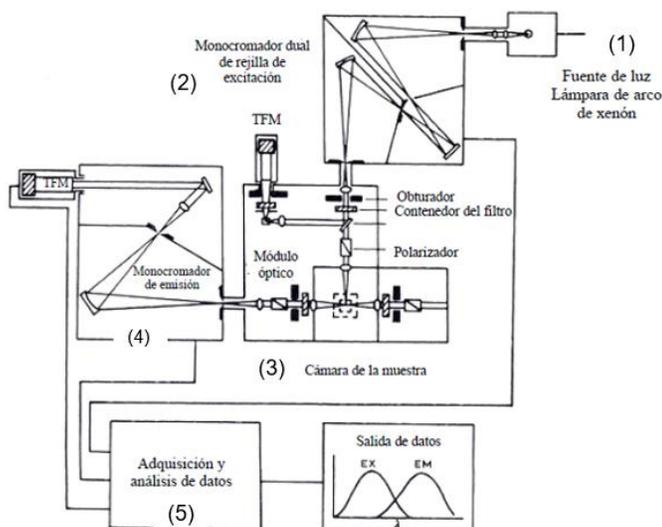
Los instrumentos con los que se realizan las medidas, llamados espectrofluorímetros (**esquema 65, figura 39**), constan de las siguientes partes:

- **(1)** La fuente de luz los fotones correspondientes a la fluorescencia que pasan a través del monocromador de emisión son sólo una pequeña fracción del total de la intensidad, por lo tanto, es necesario el uso de una fuente que tenga una salida relativamente alta. La mayoría de los espectrofluorímetros tienen una lámpara de

arco de xenón (**figura 39**) de alta presión como fuente de excitación ya que produce un espectro continuo de alta intensidad que va de 200-1000 nm. Estas lámparas emiten luz como resultado de la recombinación de electrones con átomos ionizados de xenón. Estos iones son generados por la colisión de los átomos de xenón con los electrones que fluyen a través del arco.

La salida de la longitud de onda de las lámparas de xenón, es la razón para la distorsión del espectro de excitación de los componentes los cuales absorben en el ultravioleta; por lo que siempre, al manejar este tipo de lámparas, se deben de usarse lentes de seguridad. La envoltura de cuarzo no debe de ser tocada, si lo es, debe de limpiarse con algún solvente como etanol ya que los residuos de las huellas digitales se quemarán, quedando una mancha en la cobertura de cuarzo provocando un posible fallo de la lámpara. Por supuesto la lámpara nunca debe de ser observada directamente cuando está encendida, ya que puede dañar la retina o la córnea. Las lámparas de xenón tienen una vida útil aproximada de 2000 hrs [114].

- **(2)** Monocromador de excitación: Dado que la fuente suele proporcionar un espectro de emisión continua, el monocromador permite seleccionar la λ de excitación.
- **(3)** Compartimento de muestra: donde se deposita la cubeta que contiene la muestra. Puede ser isotérmica o no, según las medidas que se quieran realizar. El compartimento de muestra es diferente según el estado de la muestra (sólida o líquida) que se mida.
- **(4)** Monocromador de emisión: Que en este caso sirve para determinar a qué longitud de onda se desea determinar la fluorescencia emitida.
- **(5)** Detector: Encargado de "contar" el flujo de fotones emitido por la muestra a la λ seleccionada.



ESQUEMA 65. DIAGRAMA ESQUEMÁTICO DE UN ESPECTROFLUORÍMETRO. TFM, TUBO FOTOMULTIPLICADOR Fuente: (Jakowicz)



FIGURA 38. ESPECTROFOTÓMETRO FLUOROLOG FL3-22, HORIBA
Fuente: (Horiba, 2020)

8.1.4.1.-ESPECTROFLUORÍMETROS.

Un espectrofluorímetro ideal (En el **esquema 65** se muestra un esquema general de un espectrofluorímetro) debería de cumplir con las siguientes características [114]:

- La fuente de la luz debe de producir una salida de fotones constantes a todas las longitudes de onda.
- El monocromador debe de pasar fotones de todas las longitudes de onda con la misma eficiencia.
- La eficiencia del monocromador debe de ser independiente de la polarización.
- El detector (tubo fotomultiplicador) debe de detectar los fotones de todas las longitudes de onda con la misma eficiencia.

Desafortunadamente estos elementos ideales no existen, por lo cual se debe de realizar una selección adecuada y hacer las correcciones pertinentes de la respuesta no ideal.

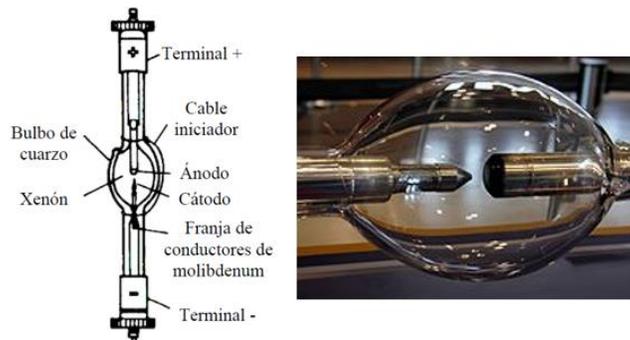


FIGURA 39. LÁMPARAS DE ARCO DE XENÓN
Fuente: (ESTRADA, 2006)

Otras lámparas que también se pueden utilizar son las de mercurio de alta presión, de arco de xenón-mercurio, de mercurio de baja presión y otra fuente de luz como el láser. Las lámparas de mercurio de alta presión tienen intensidades mayores que las de xenón, pero la intensidad está concentrada en líneas. Estas lámparas son útiles si las líneas de mercurio son aptas para las longitudes de onda de excitación

del fluoróforo. Las lámparas de arco de xenón-mercurio tienen mayores intensidades que las de xenón en el ultravioleta y la presencia de xenón ayuda a ensanchar el espectro de salida. Las lámparas de mercurio de baja presión producen una línea de mercurio muy afilada la cual es útil para calibrar. Las fuentes de luz antes mencionadas se usan para estados estables o iluminación continua, lo cual implica que no pueden ser usadas en pulsos o amplitud modulada para mediciones resueltas en tiempo. Las lámparas de arco usadas para mediciones de tiempos de vida de fase modulada usan moduladores de luz externos [73]. Finalmente, los láseres (del acrónimo LASER, '**Ligh Amplification by Stimulated Emission of Radiation**') se utilizan desde los años 70 como fuentes de excitación para medidas de fotoluminiscencia. Los láseres sintonizables de colorante, tienen un interés particular, ya que utilizan como sistema de bombeo, un láser de nitrógeno pulsante o un láser de Nd: YAG ('**yttrium aluminum garnet**'=granate de itrio y aluminio). La mayoría de los espectrofluorímetros comerciales utilizan lámparas (ya descritas) como fuentes, por ser menos caras y menos complicadas en su uso. Sin embargo, las fuentes de láser ofrecen importantes ventajas en determinados casos, por ejemplo, cuando las muestras son muy pequeñas como en cromatografía con microcolumnas y en electroforesis capilar donde la cantidad de muestra es de uno o menor; en los sensores de control remoto, como en la detección fluorimétrica de radicales hidroxilo en la atmósfera o de clorofila en seres vivos acuáticos, donde la naturaleza colimada de los láseres es vital; o cuando se requiere una radiación de excitación altamente monocromática para minimizar los efectos de las interferencias fluorescentes [64].

8.1.5.-TARJETAS DE REFERENCIA PARA LOS PLANOS CRISTALOGRAFICOS DE LAS NANOPARTICULAS DE CoFe_2O_4 Y $\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$.

8.1.5.1.-TARJETA # 00-022-1086. FERRITA DE COBALTO TIPO ESPINELA INVERSA CoFe_2O_4 .

Entry # 00-022-1086

Phase classification:

Name:	Cobalt Iron Oxide
Formula:	CoFe_2O_4
Pearson symbol:	cF56
I/ICor:	2.700000
Quality:	* (Excellent)

Publication Reference: , Natl. Bur. Stand. (U.S.) Monogr. 25 9, 22 (1971)

Published crystallographic data:

Space group:	Fd3m (227)
Crystal system:	cubic
Cell parameters:	a=8.391900 Å
Cell volume:	590.989990 Å ³
Z:	8

Published diffraction lines:

d [Å]	2theta	Int.	hkl
4.847000	18.30	10	1 1 1
2.968000	30.11	30	2 2 0
2.531000	35.47	100	3 1 1
2.424000	37.09	8	2 2 2
2.099000	43.10	20	4 0 0
1.926000	47.19	1	3 3 1
1.713000	53.49	10	4 2 2
1.615000	57.03	30	5 1 1
1.483000	62.64	40	4 4 0
1.419000	65.82	3	5 3 1
1.327300	71.02	4	6 2 0
1.279800	74.08	9	5 3 3
1.265200	75.08	4	6 2 2
1.211400	79.05	2	4 4 4
1.174900	82.02	2	5 5 1
1.121400	86.86	4	6 4 2
1.092500	89.77	2	7 3 1
1.049000	94.60	5	8 0 0
0.989100	102.42	2	6 6 0
0.969000	105.43	8	7 5 1
0.962700	106.41	4	6 6 2
0.938200	110.51	4	8 4 0
0.921300	113.61	1	9 1 1
0.894600	119.03	2	6 6 4
0.879700	122.41	6	9 3 1
0.856400	128.37	14	8 4 4
0.843400	132.15	1	9 3 3
0.822900	139.06	3	10 2 0
0.811200	143.74	8	9 5 1
0.807500	145.39	2	10 2 2

8.1.5.2.-TARJETA # 00-027-1029. FERRITA DE BARIO HEXAGONAL $BaFe_{12}O_{19}$

Entry # 00-027-1029

Phase classification:

Name: Barium Iron Oxide
 Formula: $BaFe_{12}O_{19}$
 Pearson symbol: hP64
 Quality: C (calculated)

Publication Reference: Rutil, R., Barham., Can. J. Chem. 52, 3235 (1974)

Crystal structure:

Space group: P63/mmc (194)
 Crystal system: hexagonal
 Cell parameters: $a=5.892000 \text{ \AA}$ $c=23.198000 \text{ \AA}$
 Cell volume: 697.440002 \AA^3
 Z: 2

Published crystallographic data:

d [Å]	2theta	Int.	hkl	Remark
4.980000	17.81	12	1 0 1	hkl generated by input software.
4.670000	19.00	21	1 0 2	hkl generated by input software.
3.870000	22.98	11	0 0 6	hkl generated by input software.
3.830000	23.22	5	1 0 4	hkl generated by input software.
3.080000	28.99	9	1 0 6	hkl generated by input software.
2.950000	30.30	56	1 1 0	hkl generated by input software.
2.900000	30.83	17	0 0 8	hkl generated by input software.
2.855000	31.33	11	1 1 2	hkl generated by input software.
2.780000	32.20	100	1 0 7	hkl generated by input software.
2.630000	34.09	88	1 1 4	hkl generated by input software.
2.550000	35.20	10	2 0 0	hkl generated by input software.
2.536000	35.40	7	2 0 1	hkl generated by input software.
2.520000	35.63	7	1 0 8	hkl generated by input software.
2.420000	37.15	45	2 0 3	hkl generated by input software.
2.343000	38.42	5	1 1 6	hkl generated by input software.
2.236000	40.34	31	2 0 5	hkl generated by input software.
2.130000	42.44	25	2 0 6	hkl generated by input software.
1.949000	46.60	7	1 0 11	hkl generated by input software.
1.823000	50.04	4	1 1 10	hkl generated by input software.
1.813000	50.33	9	2 0 9	hkl generated by input software.
1.716000	53.39	4	2 0 10	hkl generated by input software.
1.701000	53.90	8	3 0 0	hkl generated by input software.
1.667000	55.09	43	2 1 7	hkl generated by input software.
1.657000	55.45	7	0 0 14	hkl generated by input software.
1.632000	56.38	25	3 0 4	hkl generated by input software.
1.625000	56.64	46	2 0 11	hkl generated by input software.
1.616000	56.99	6	1 1 12	hkl generated by input software.
1.606000	57.38	8	2 1 8	hkl generated by input software.
1.541000	60.04	5	2 0 12	hkl generated by input software.
1.473000	63.12	37	2 2 0	hkl generated by input software.
1.423000	65.61	6	2 1 11	hkl generated by input software.
1.390000	67.37	14	2 0 14	hkl generated by input software.
1.318000	71.60	1	1 0 17	hkl generated by input software.
1.313000	71.91	11	2 2 8	hkl generated by input software.
1.302000	72.61	22	3 1 7	hkl generated by input software.
1.301000	72.68	5	1 1 16	hkl generated by input software.

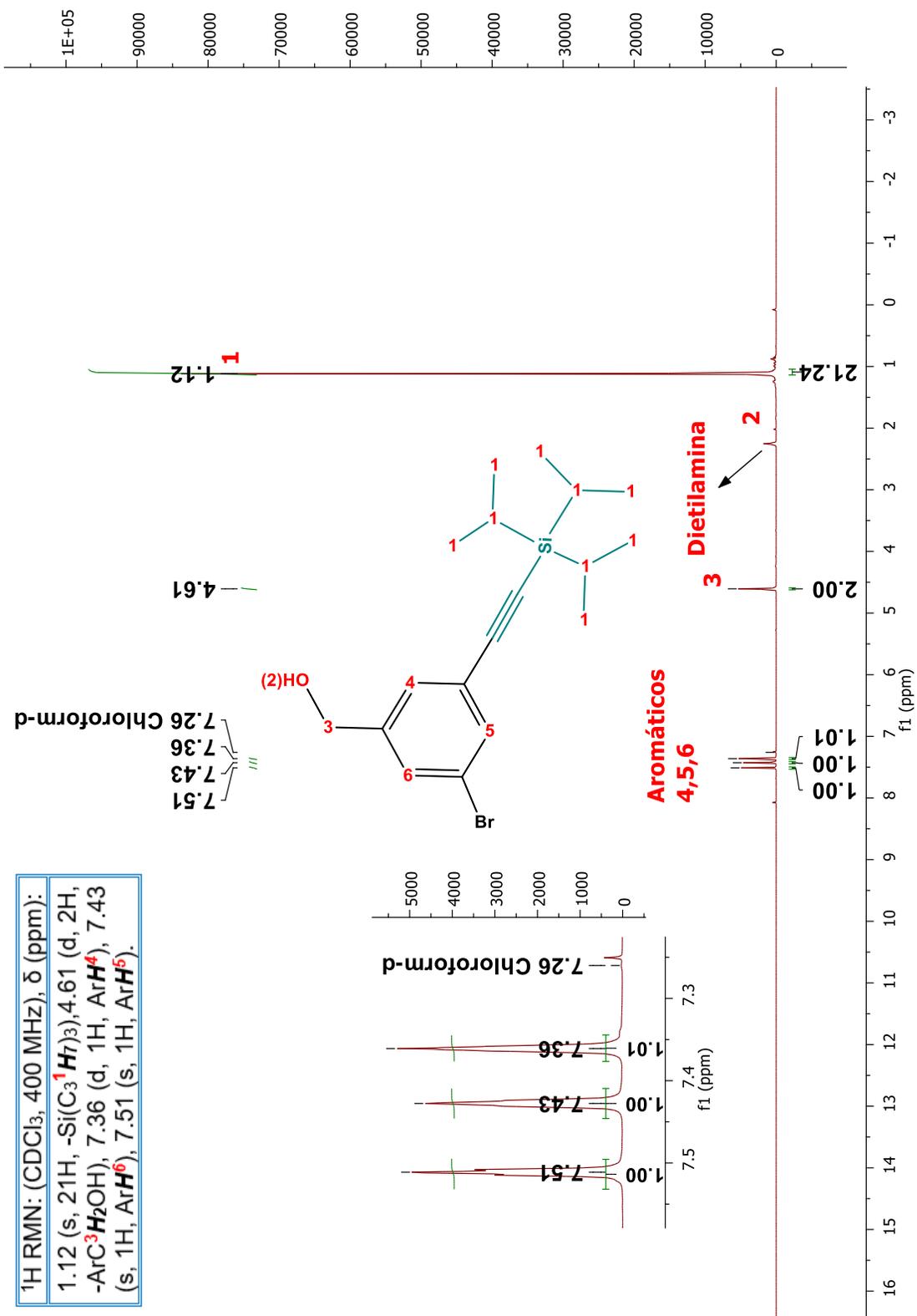


GRÁFICO 42. ESPECTRO DE RMN DE ¹H DEL ALCOHOL 3-BROMO-5-(TRIIISOPROPILSILETINIL) BENCÍLICO (PRODUCTO 2) EN CDCl₃ A TEMPERATURA AMBIENTE.

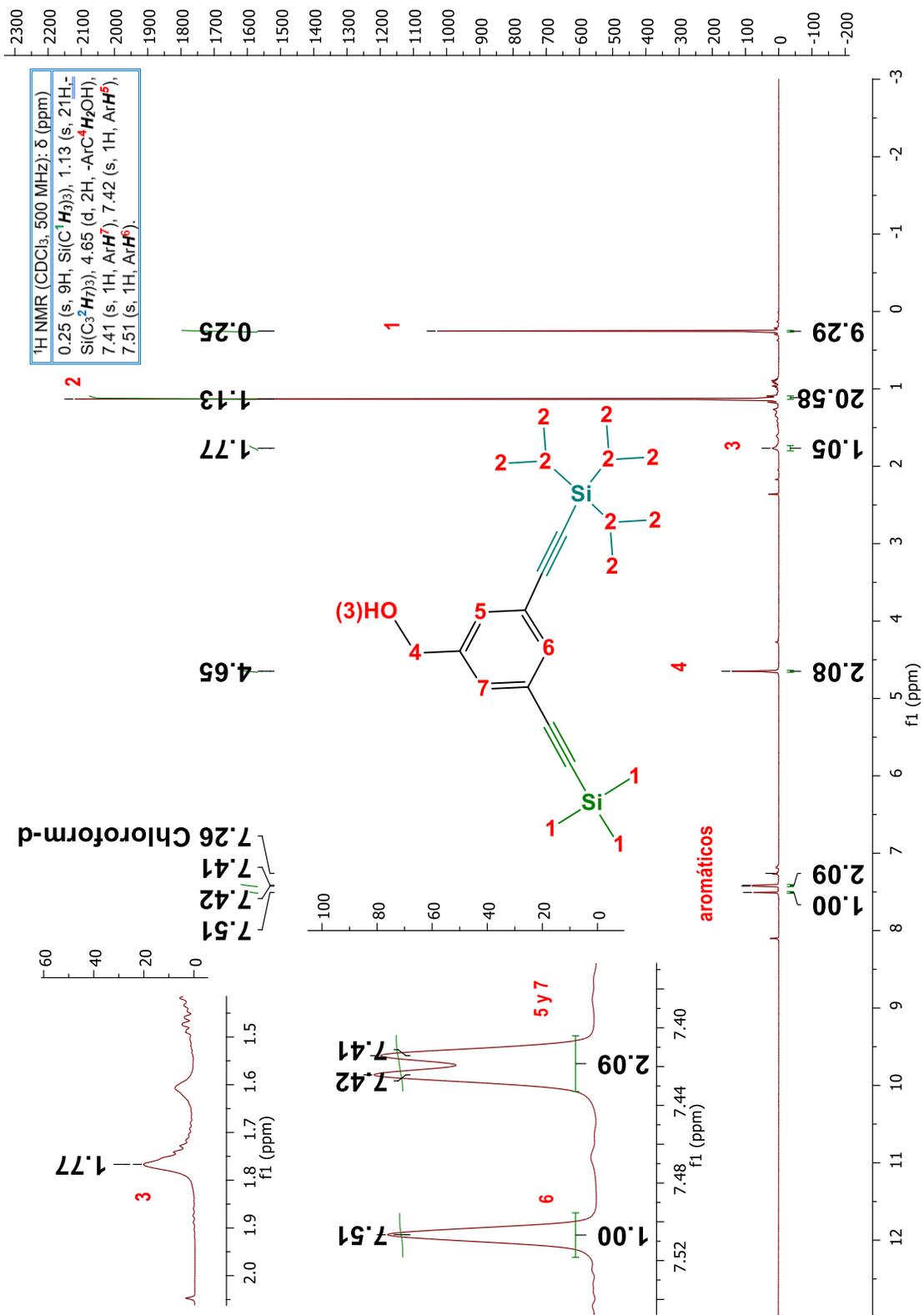


Gráfico 43. ESPECTRO DE RMN DE ¹H DEL ALCOHOL 3-(TRIIISOPILSILETINIL)-5-(TRIMETILSILETINIL) BENCÍLICO (PRODUCTO 3) EN CDCl₃ A TEMPERATURA AMBIENTE.

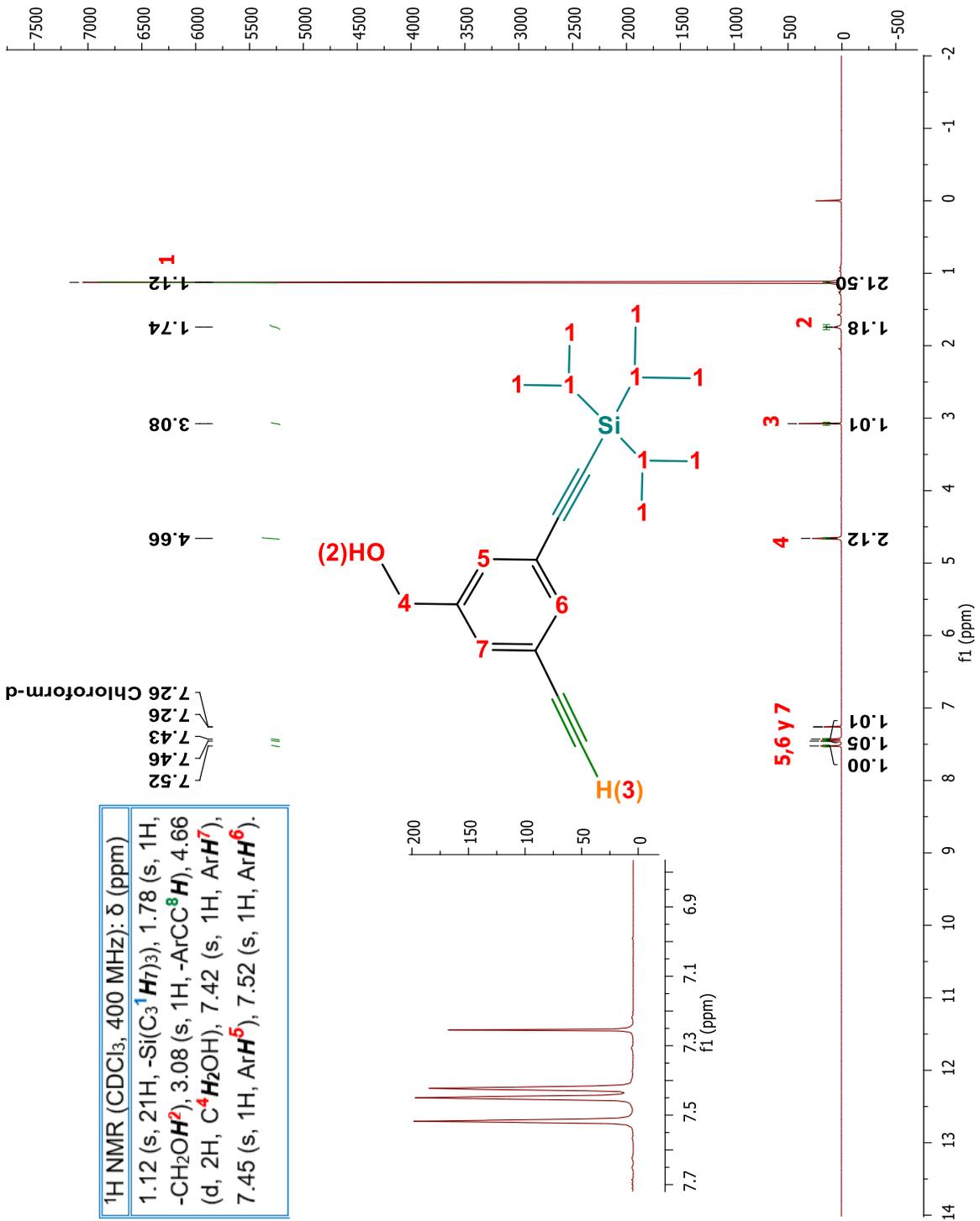


Gráfico 44. ESPECTRO DE RMN DE ¹H DE ALCOHOL 3-(TRIISOPROPILSILETINIL)-5-(TRIMETILSILILETINIL), (PRODUCTO 4) EN CDCl₃ A TEMPERATURA AMBIENTE.

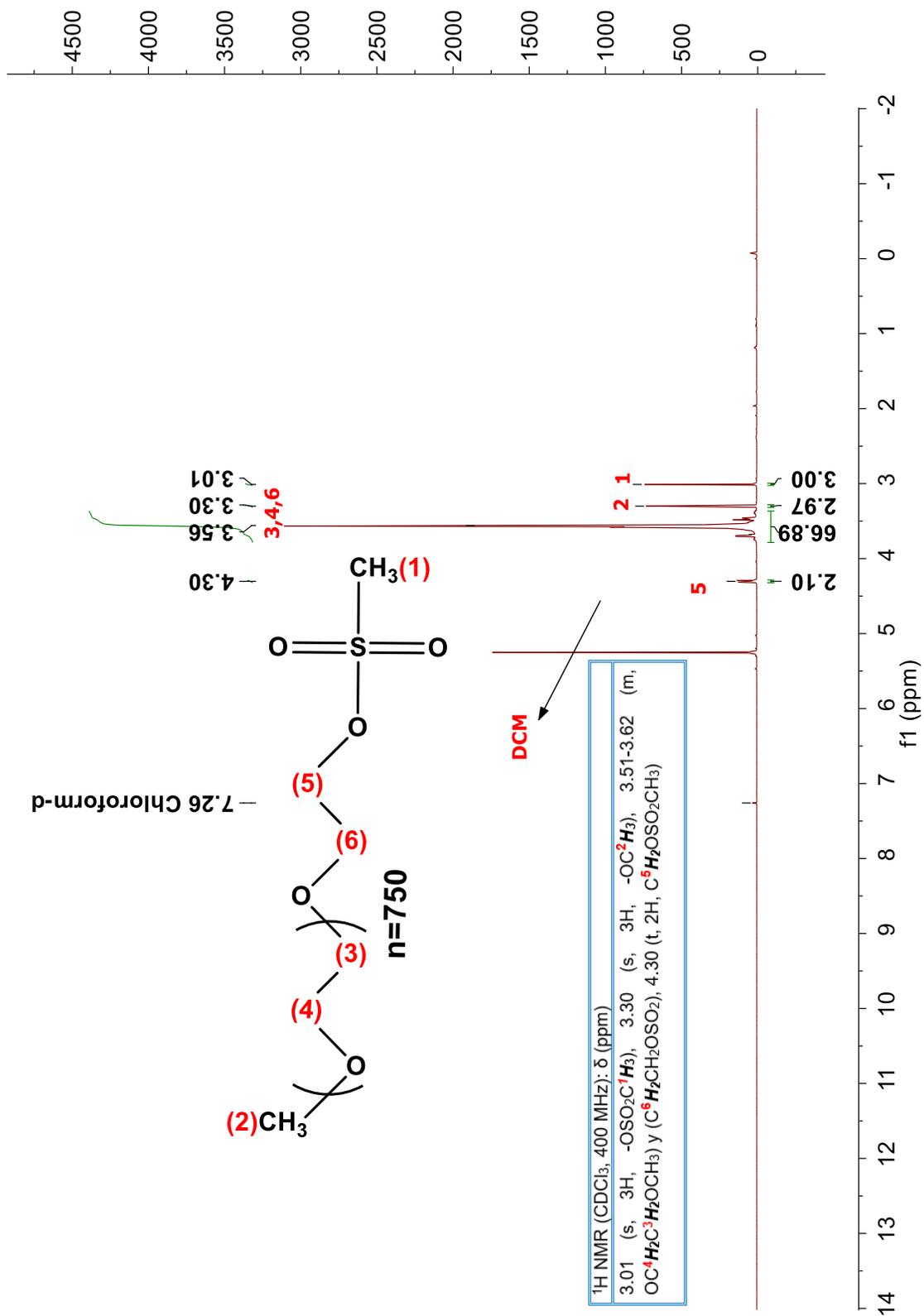


Gráfico 45. ESPECTRO DE RMN DE ¹H DE PEG-OSO₂CH₃ EN CDCl₃ A TEMPERATURA AMBIENTE.

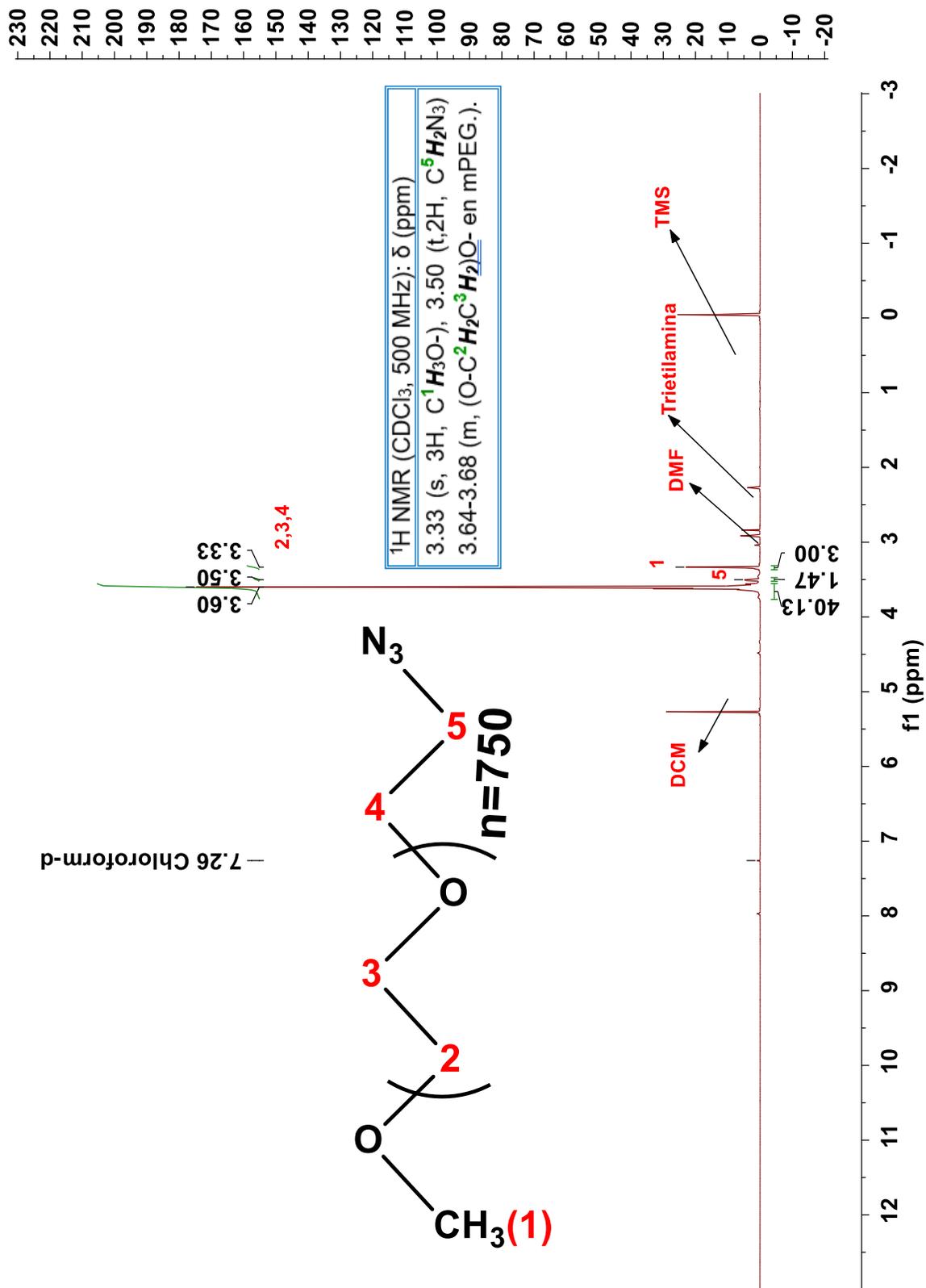


Gráfico 46. ESPECTRO DE RMN DE ¹H DE PEG-N₃ (PRODUCTO 5)

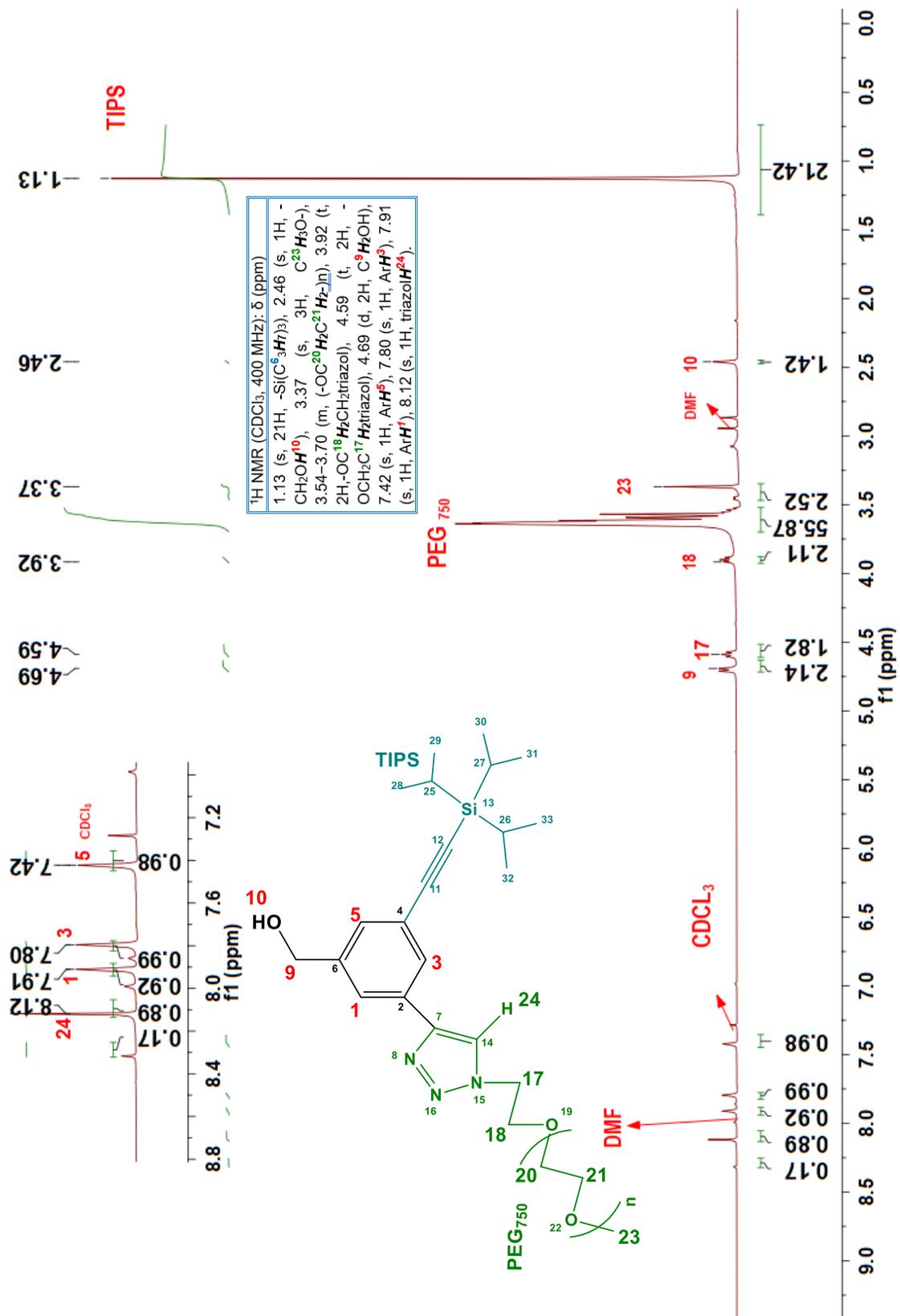


Gráfico 47. ESPECTRO DE RMN DE ¹H DEL PRODUCTO 6 EN CDCl₃

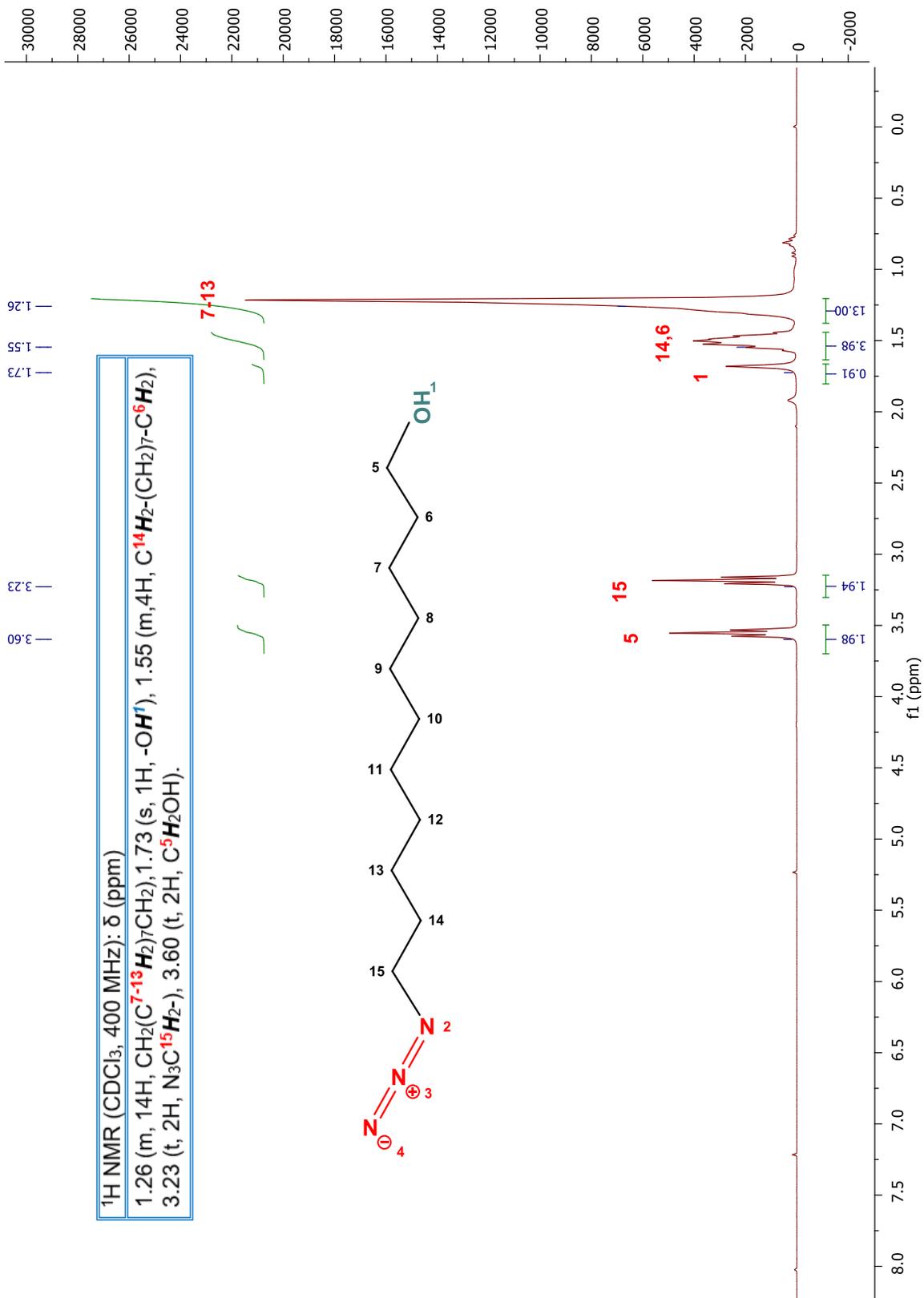


Gráfico 49. ESPECTRO DE RMN DE ¹H DE LA MOLÉCULA 11-AZIDOUNDECAN-1-OL , EN CDCl₃ Y TOMADO A TEMPERATURA AMBIENTE.

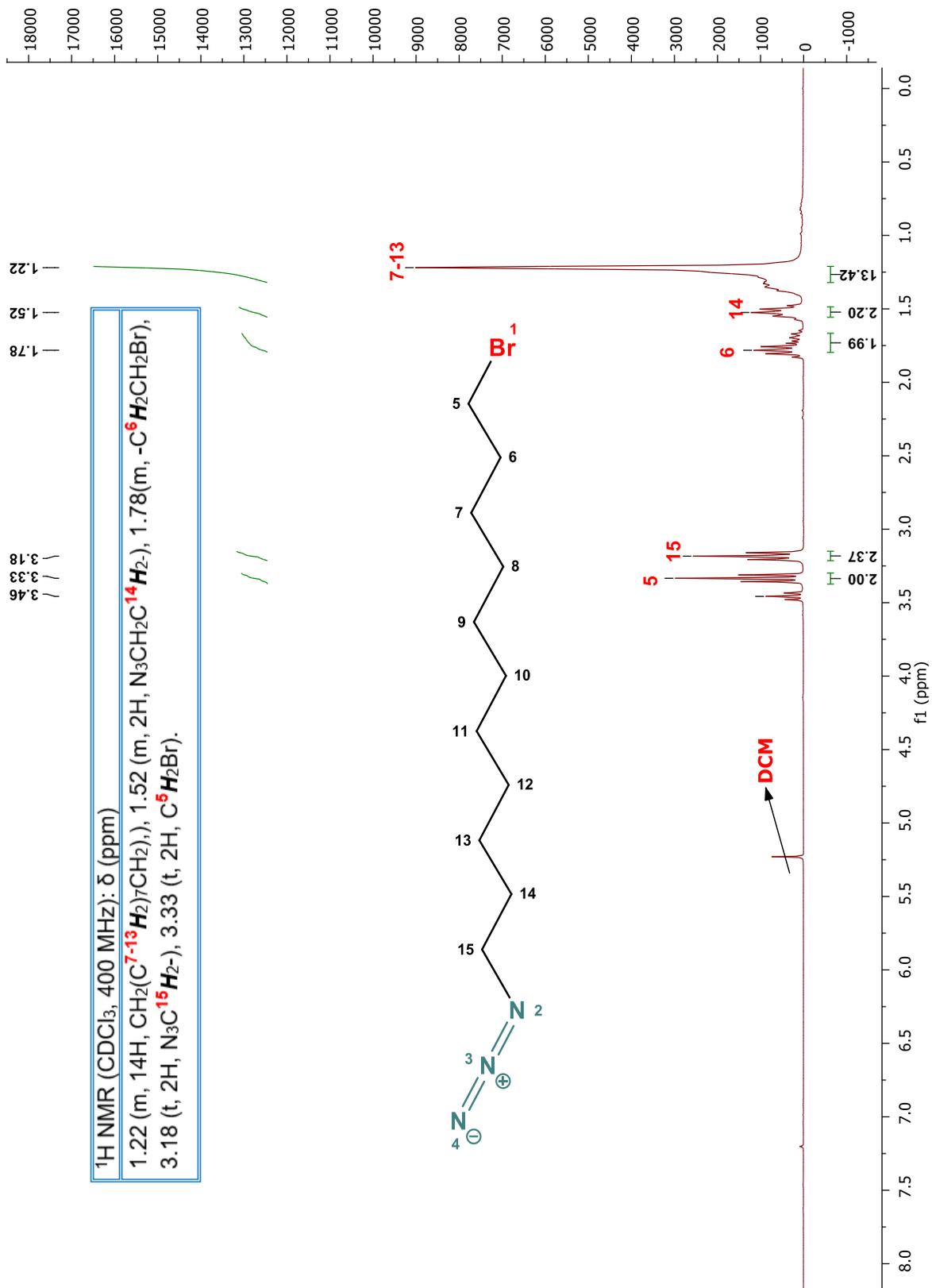


Gráfico 50. ESPECTRO DE RMN DE ^1H DE LA MOLÉCULA 11-BROMOUNDECANO-1-AZIDA (PRODUCTO 8), EN CDCl₃ Y TOMADO A TEMPERATURA AMBIENTE.

Tabla RMN de ^1H del producto 11

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm)	
1.21-1.42 (m, $-(\text{C}^{52}\text{H}_2)_n$ PCL)	1.49-1.73 (m, 24H, $-\text{C}^{28-38}\text{H}_2-$) y (m, $-(\text{C}^{51}\text{H}_2)_n$ PCL), 2.23-2.34 (m, $-(\text{C}^{50}\text{H}_2)_n$ PCL), 3.22 (m, 2H, $-\text{C}^{38}\text{H}_2\text{N}_3$), 3.37 (s, 3H, OC^{20}H_3), 3.56-3.72 (m, $(-\text{OC}^{17}\text{H}_2\text{C}^{18}\text{H}_2)_n$), 3.8 (t, 2H, $\text{C}^{18}\text{H}_2\text{OCH}_3$), 3.9-4.05 (m, $-(\text{C}^{49-53}\text{H}_2)_n$ PCL), 4.28 (t, 2H, C^{28}H_2 -triazolH), 4.41 (t, 2H, $\text{OC}^{15}\text{H}_2\text{CH}_2$ triazol), 4.61 (t, 2H, $-\text{OCH}_2\text{C}^{14}\text{H}_2$ triazol), 5.18 (s, 2H, $-\text{C}^{40}\text{H}_2$ PCL), 7.82 (s, 1H, ArH^1), 7.84 (s, 1H, ArH^3), 7.89 (s, 1H, ArH^5), 8.10 (s, 1H, triazol H^{27}), and 8.22 (s, 1H, mPEG-triazol H^{21}).

Tabla RMN de ^1H del producto 13

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm)	
1.38 (m, 20H, $-\text{C}^{28-38}\text{H}_2-$) y (m, $-(\text{C}^{52}\text{H}_2)_n$ de PCL), 1.62 (m, $-(\text{C}^{51}\text{H}_2)_n$ de PCL), 2.30 (t, $-(\text{C}^{50}\text{H}_2)_n$ de PCL), 3.30 (s, 3H, $-\text{OC}^{20}\text{H}_3$), 3.48-3.69 (m, $(-\text{OC}^{18}\text{H}_2\text{C}^{17}\text{H}_2)_n$), 3.81 (t, 2H, $-\text{C}^{88}\text{H}_2\text{O-TIF}$), 4.06 (m, $-(\text{C}^{49,53}\text{H}_2)_n$ de PCL), 4.30 (t, 2H, C^{28}H_2 -triazolH), 4.41 (t, 2H, $-\text{OC}^{15}\text{H}_2\text{CH}_2$ triazol), 4.62 (t, 2H, $-\text{OCH}_2\text{C}^{14}\text{H}_2$ triazol), 5.19 (s, 2H, $-\text{C}^{40}\text{H}_2$ PCL), 7.75-7.96 (m, 9H, $\text{ArH}^{1,3,5,61,68,78,79,80,81}$), 7.89 (s, 1H, ArH), 8.19 (s, 1H, triazol H^{93}), 8.19 (s, 1H, triazol H^{27}), and 8.24 (s, 1H, triazol H^{21}).	

8.1.7.-ESPECTROS DE IR DE ALGUNOS PRODUCTOS DE REACCIÓN DE ESTE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

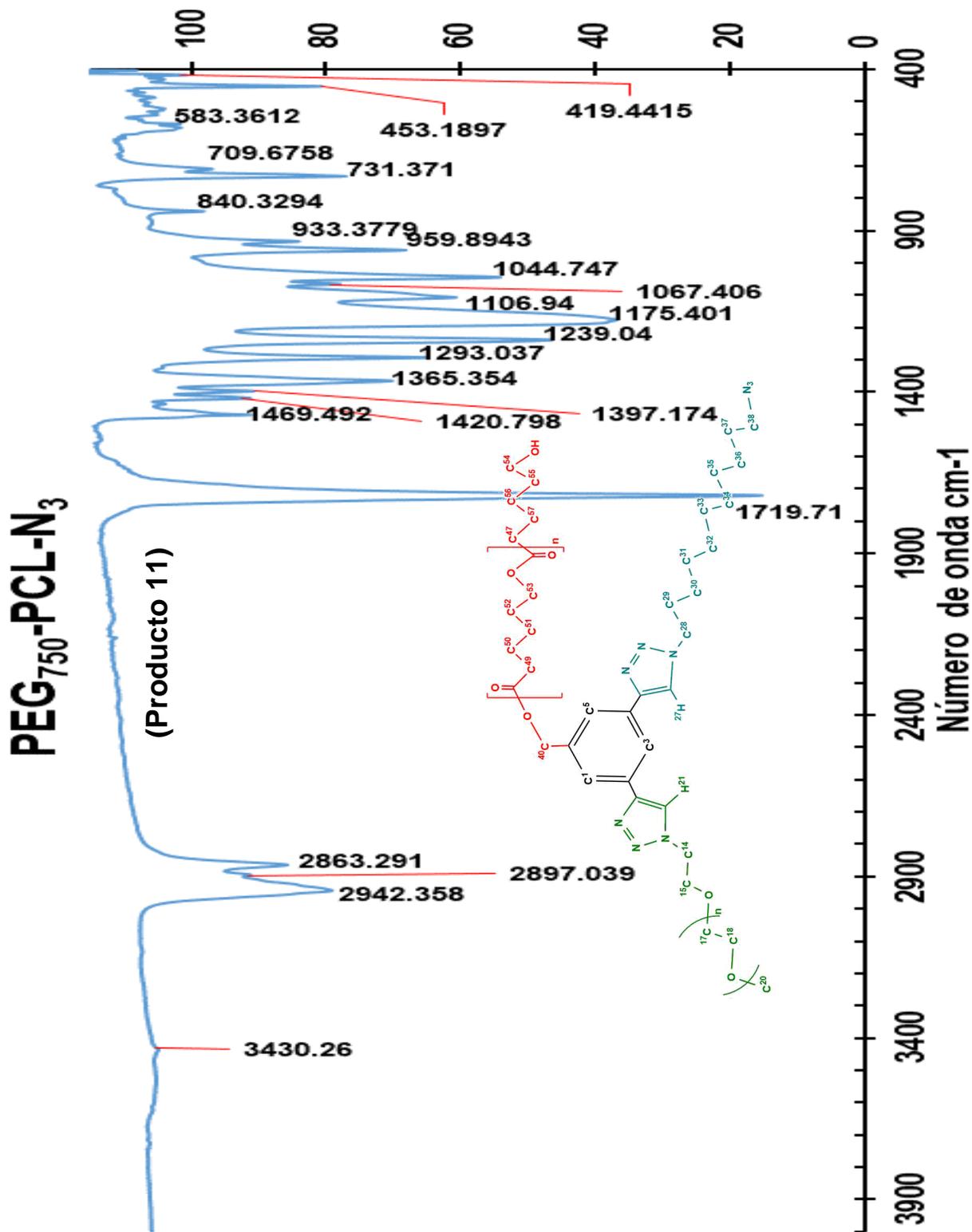


GRÁFICO 56. IR(ATR) PARA EL COMPUESTO PEG₇₅₀-PCL-N₃

Mono propargilo de tetraiodo fluoresceína

(Producto 12)

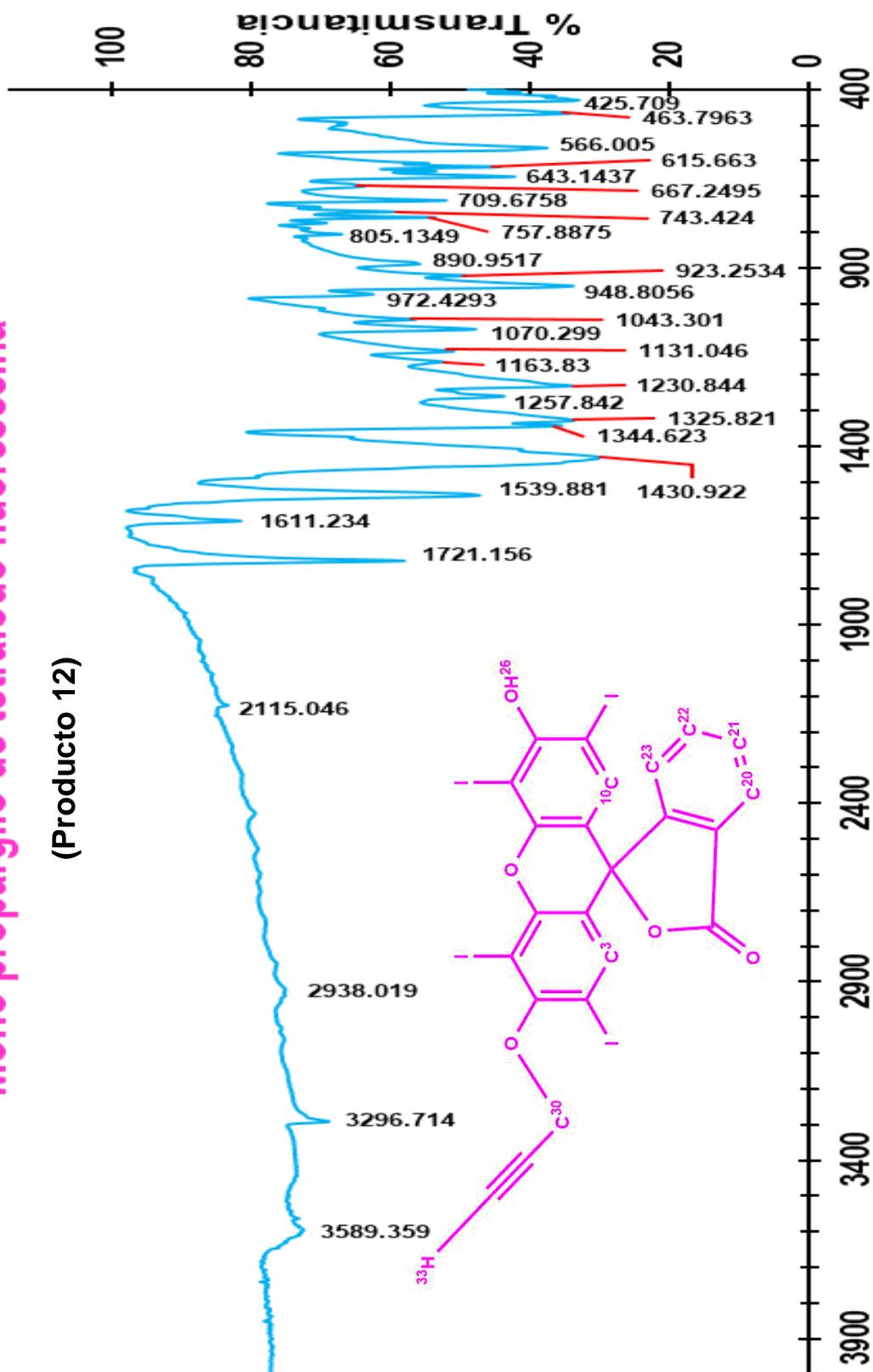


GRÁFICO 57. IR (ATR) PARA EL COMPUESTO TIF (MONOPROPARGILO DE TETRA IODO FLUORESCEINA)

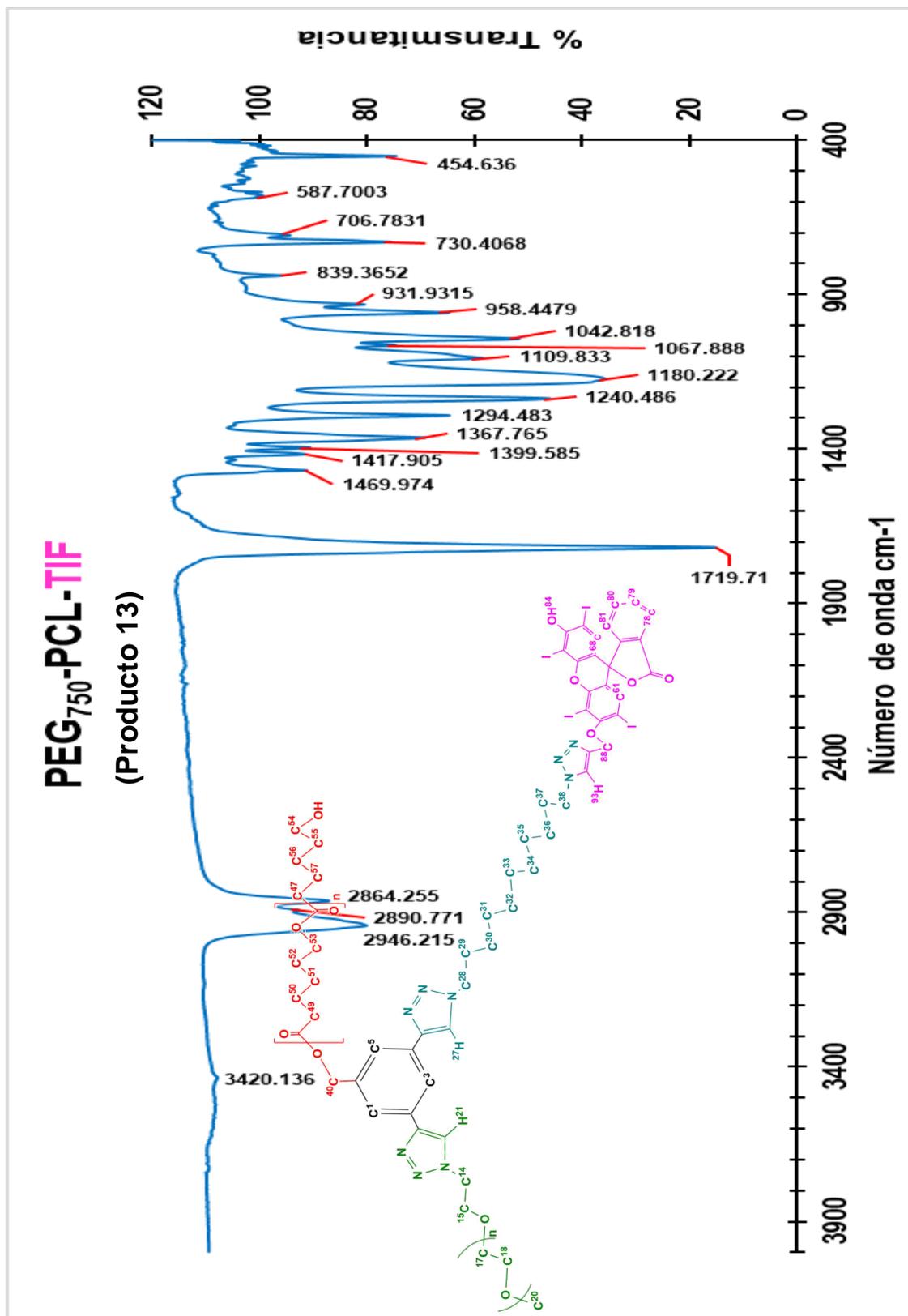


GRÁFICO 58. IR (ATR) PARA LA MOLÉCULA PEG₇₅₀-PCL-TIF.

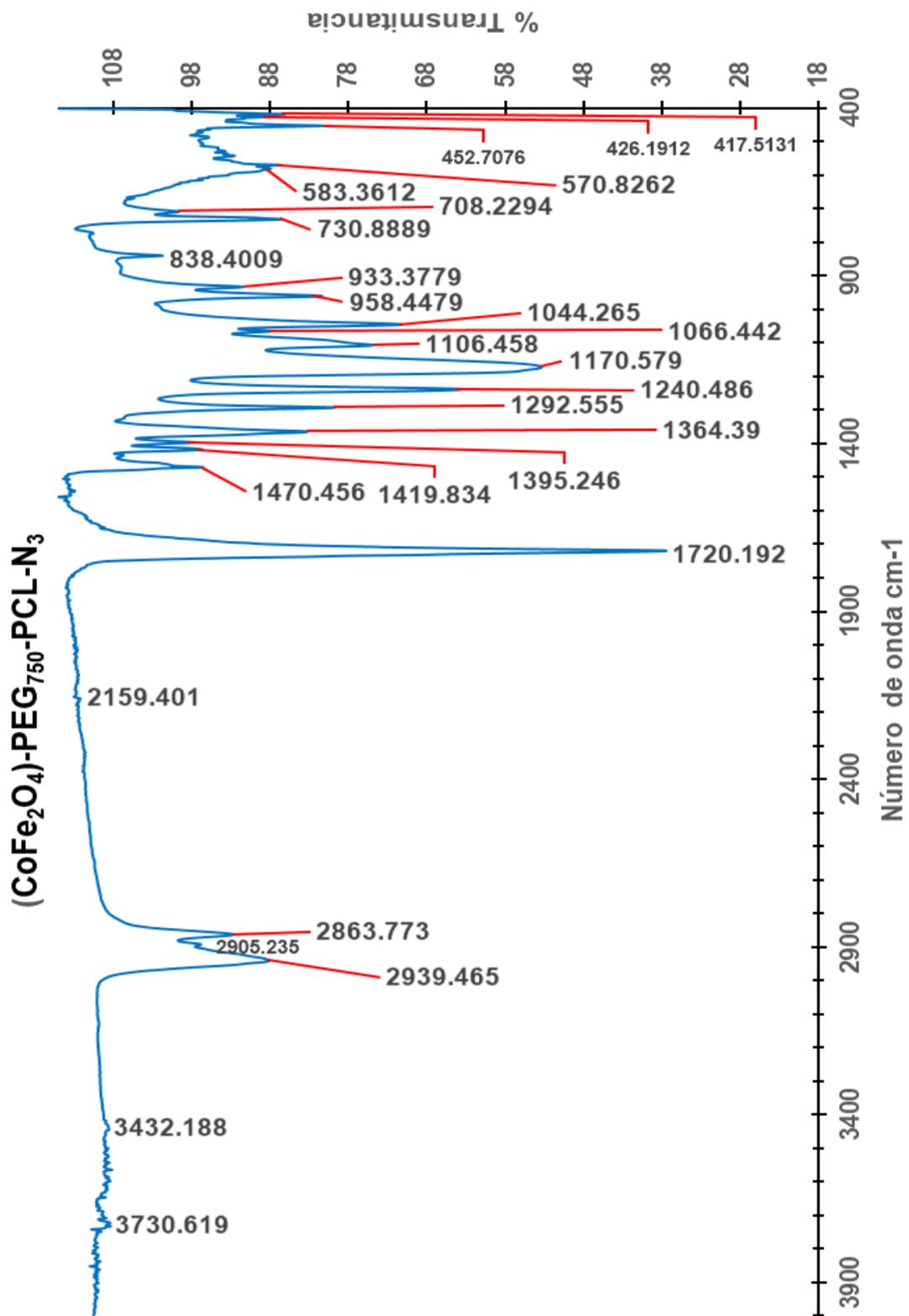


GRÁFICO 59. IR (ATR) PARA EL PRODUCTO DE REACCIÓN DE MECANOQUÍMICA (CoFe₂O₄)-PEG₇₅₀-PCL-N₃

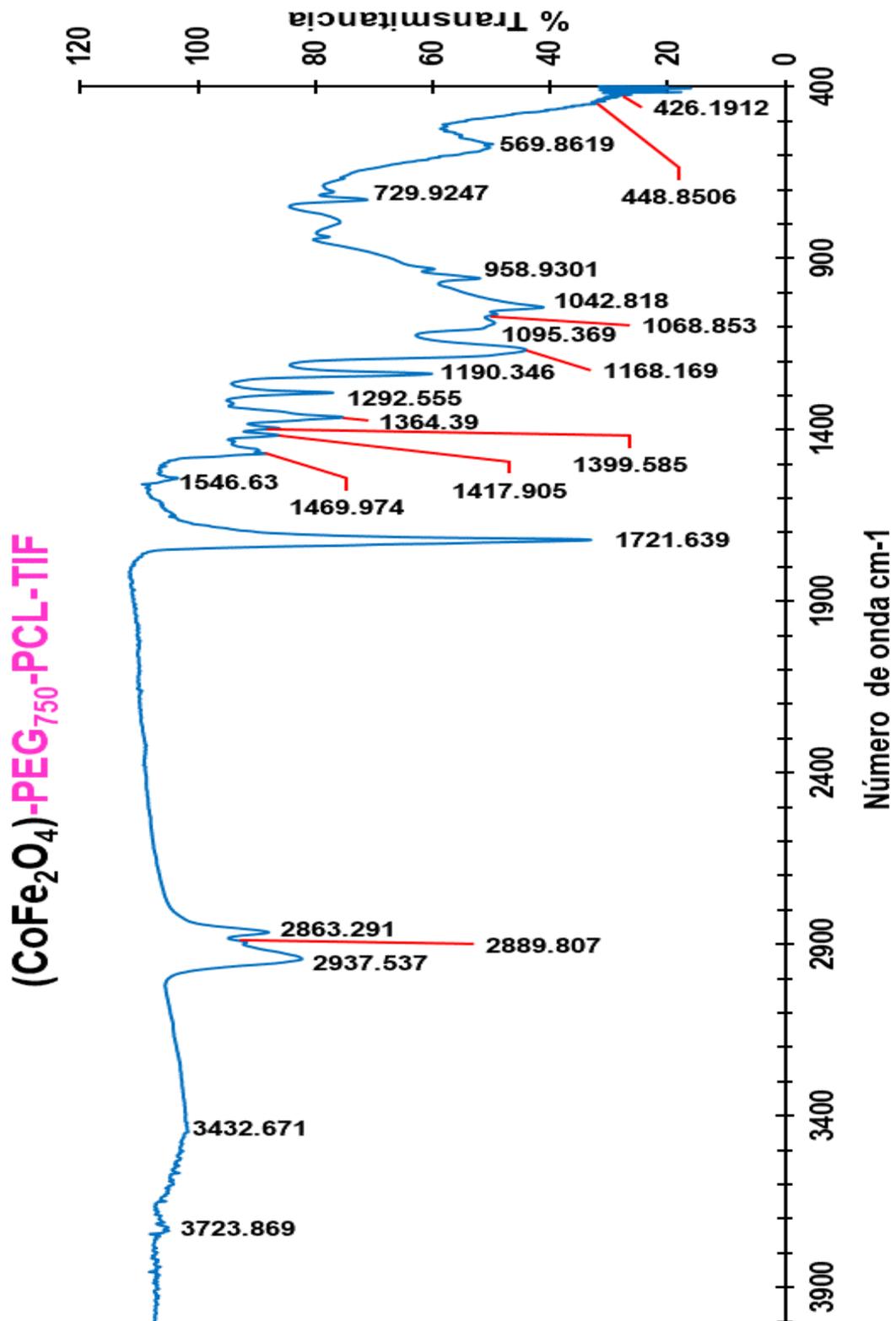


GRÁFICO 60. IR (ATR) PARA EL PRODUCTO DE REACCIÓN DE MECANOQUÍMICA (CoFe₂O₄)-PEG₇₅₀-PCL-TIF.

(BaFe₁₂O₁₉)-PEG₇₅₀-PCL-N₃

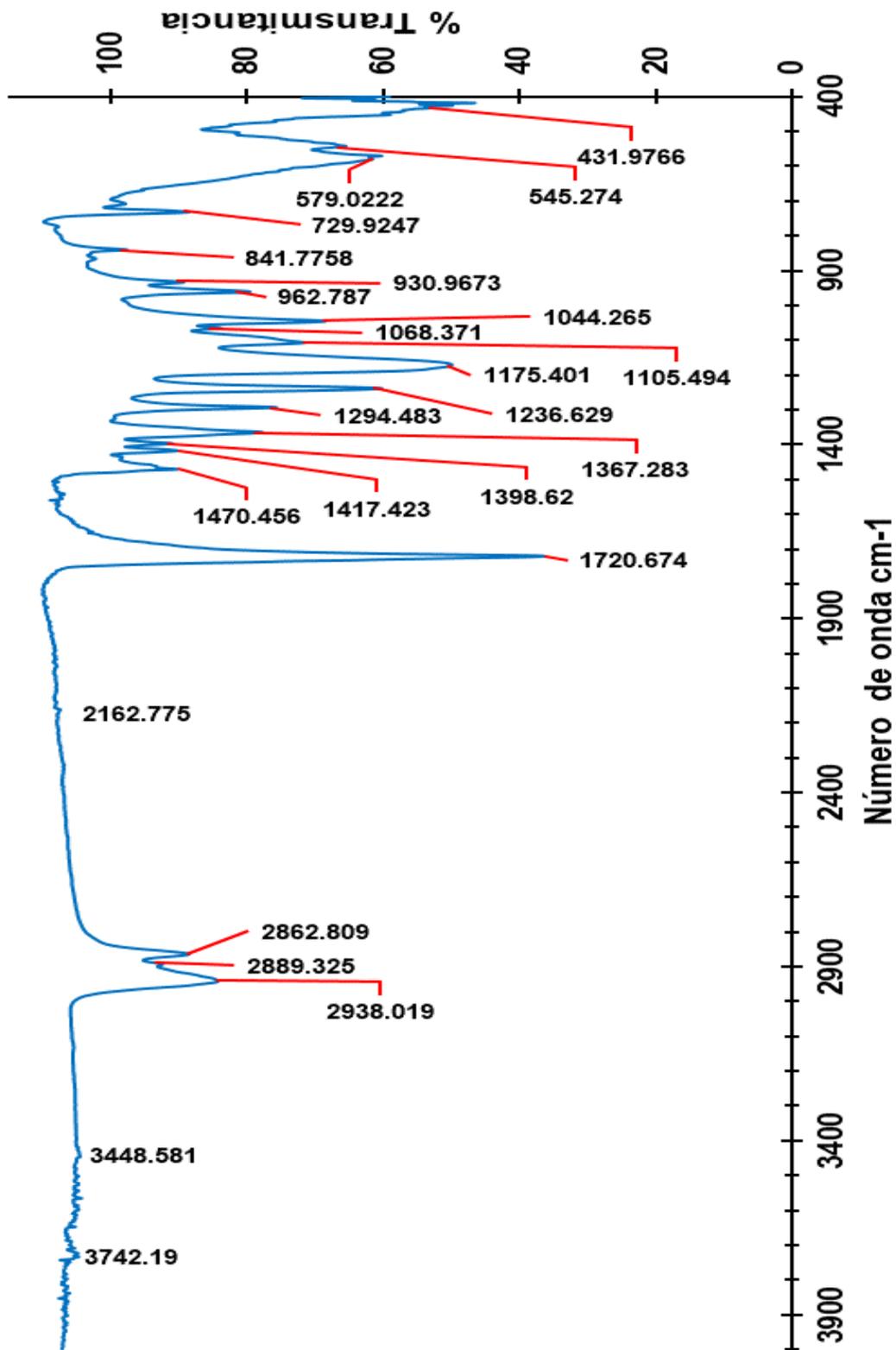


GRÁFICO 61. IR (ATR) PARA EL PRODUCTO DE REACCIÓN DE MECANOQUÍMICA (BaFe₁₂O₁₉)-PEG₇₅₀-PCL-N₃

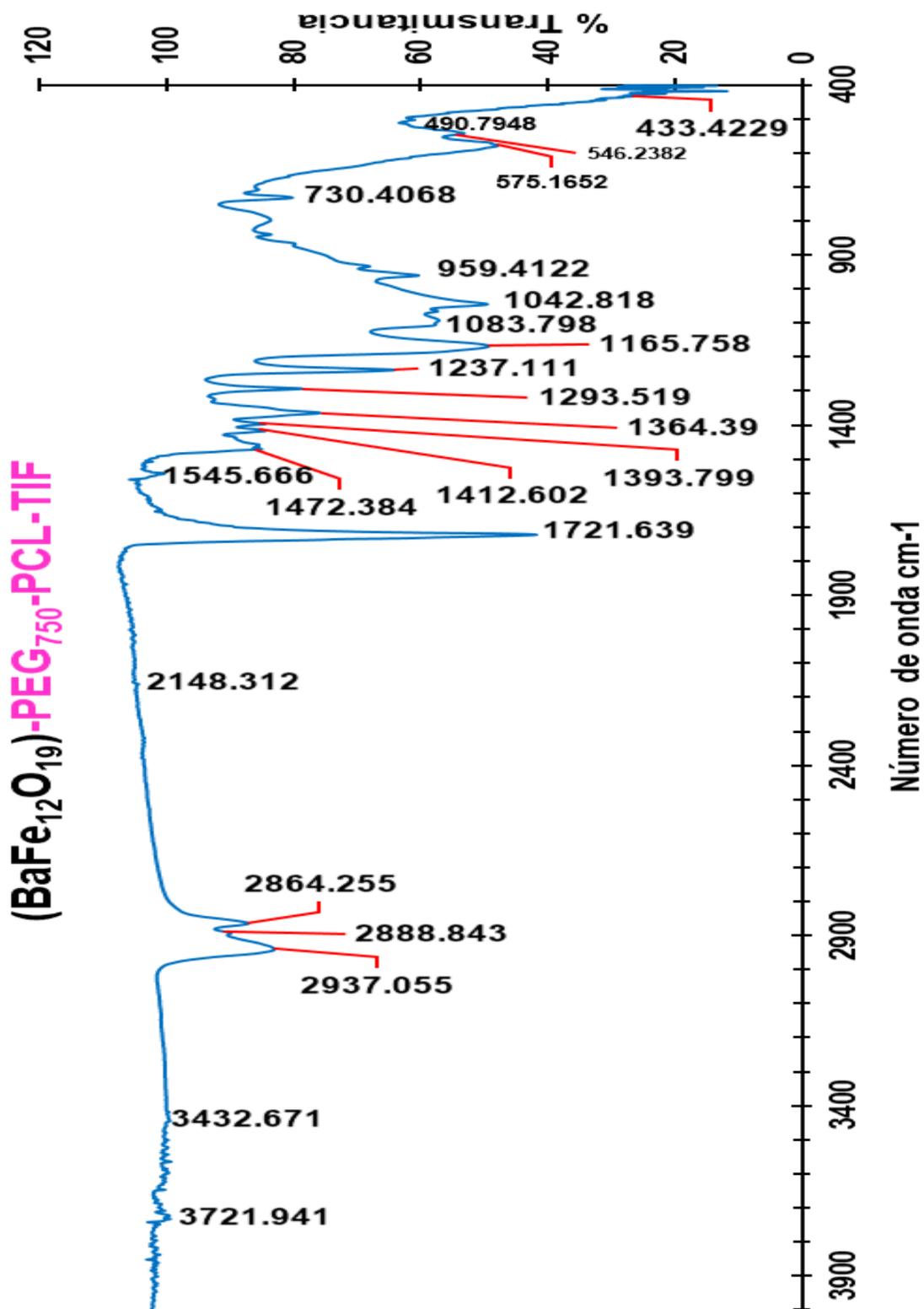


GRÁFICO 62. IR (ATR) PARA EL PRODUCTO DE REACCIÓN DE MECANOQUÍMICA (BaFe₁₂O₁₉)-PEG₇₅₀-PCL-TIF.

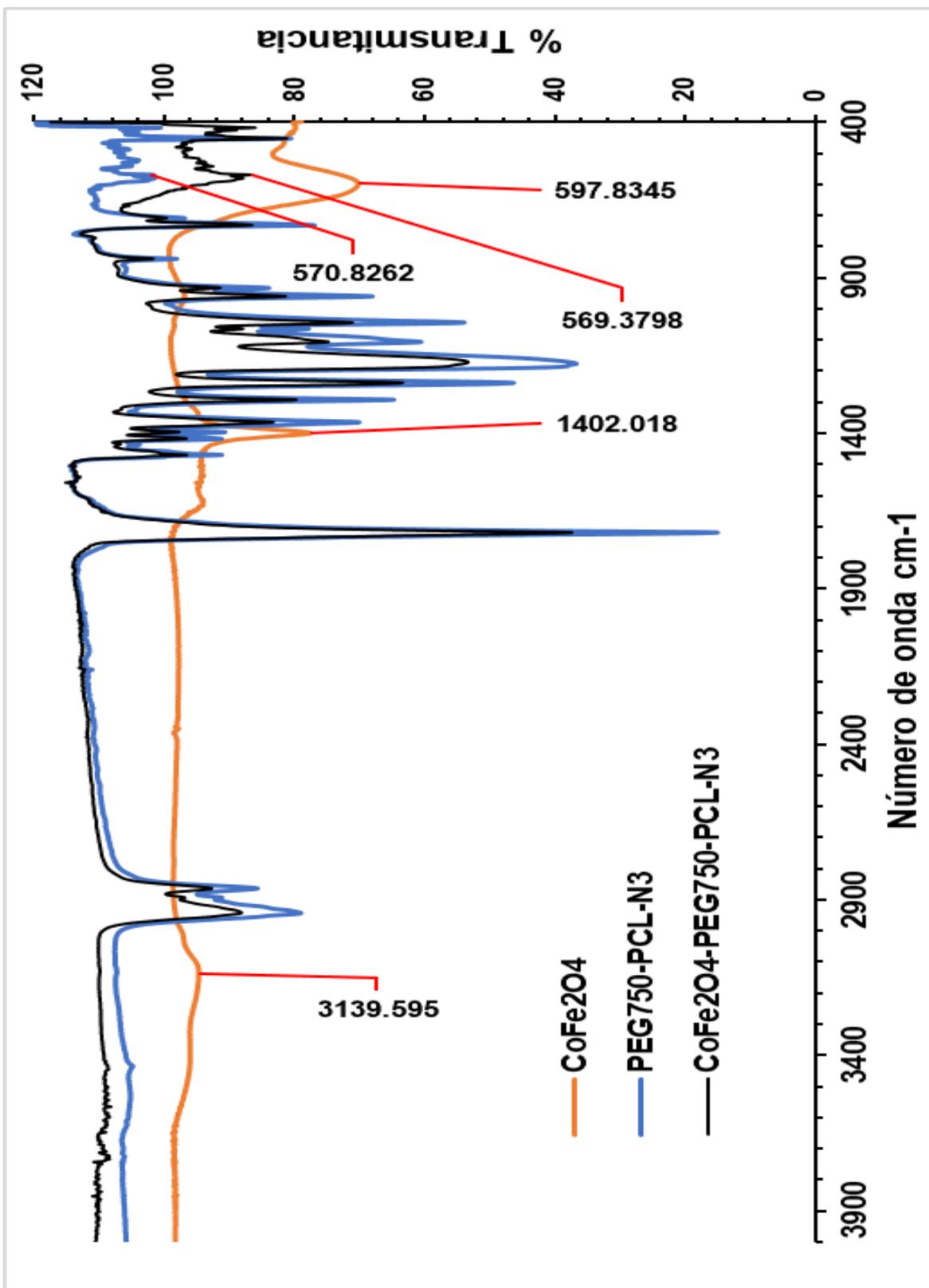


GRÁFICO 63. COMPARACIÓN DE LOS ESPECTROS IR (ATR) DE LOS PRODUCTOS CoFe_2O_4 , $\text{PEG}_{750}\text{-PCL-N}_3$ Y $(\text{CoFe}_2\text{O}_4)\text{-PEG}_{750}\text{-PCL-N}_3$.

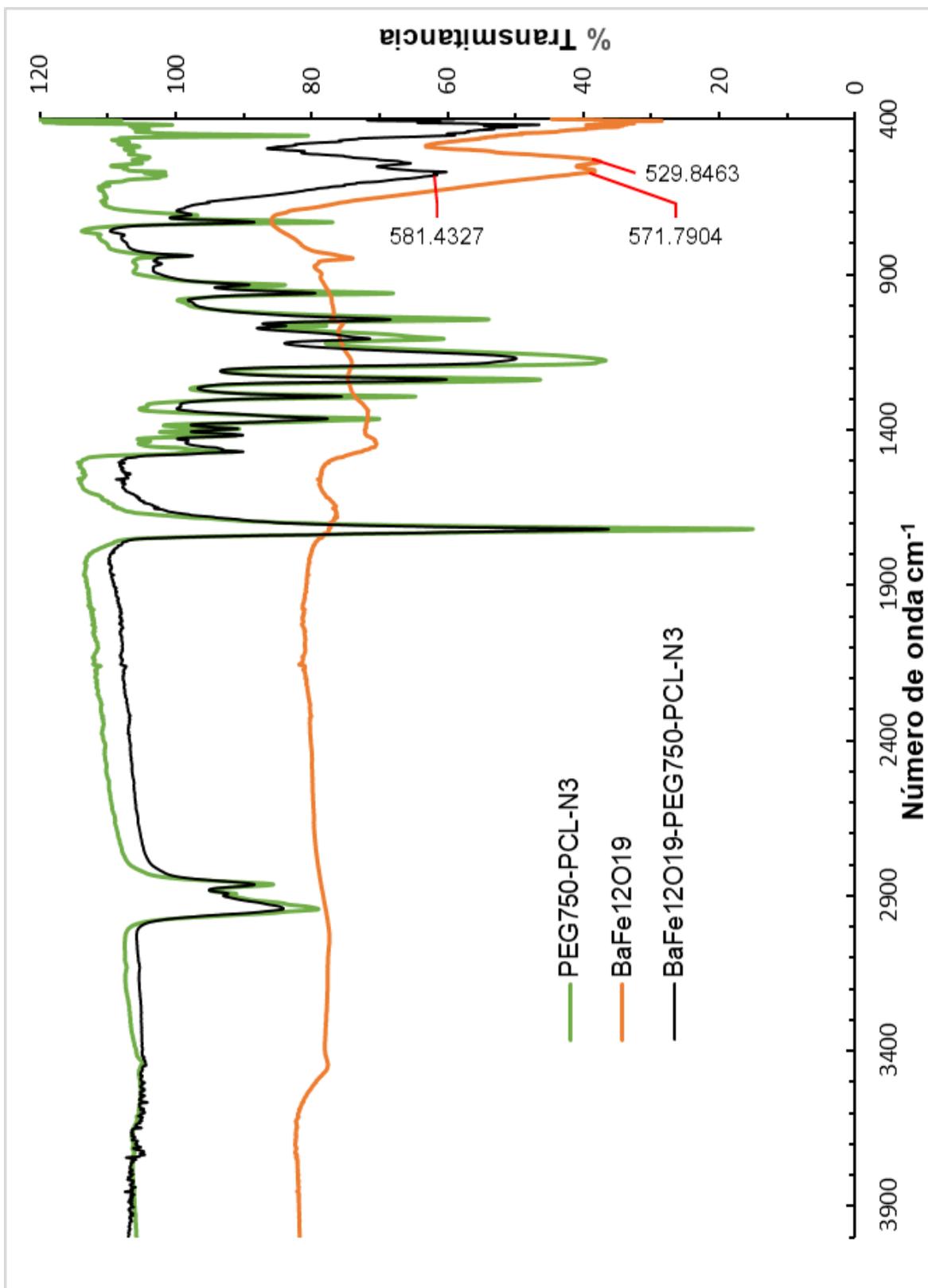


GRÁFICO 64. COMPARACIÓN DE LOS ESPECTROS IR (ATR) DE LOS PRODUCTOS $BaFe_{12}O_{19}$, PEG_{750} -PCL- N_3 Y $(BaFe_{12}O_{19})$ - PEG_{750} -PCL- N_3 .

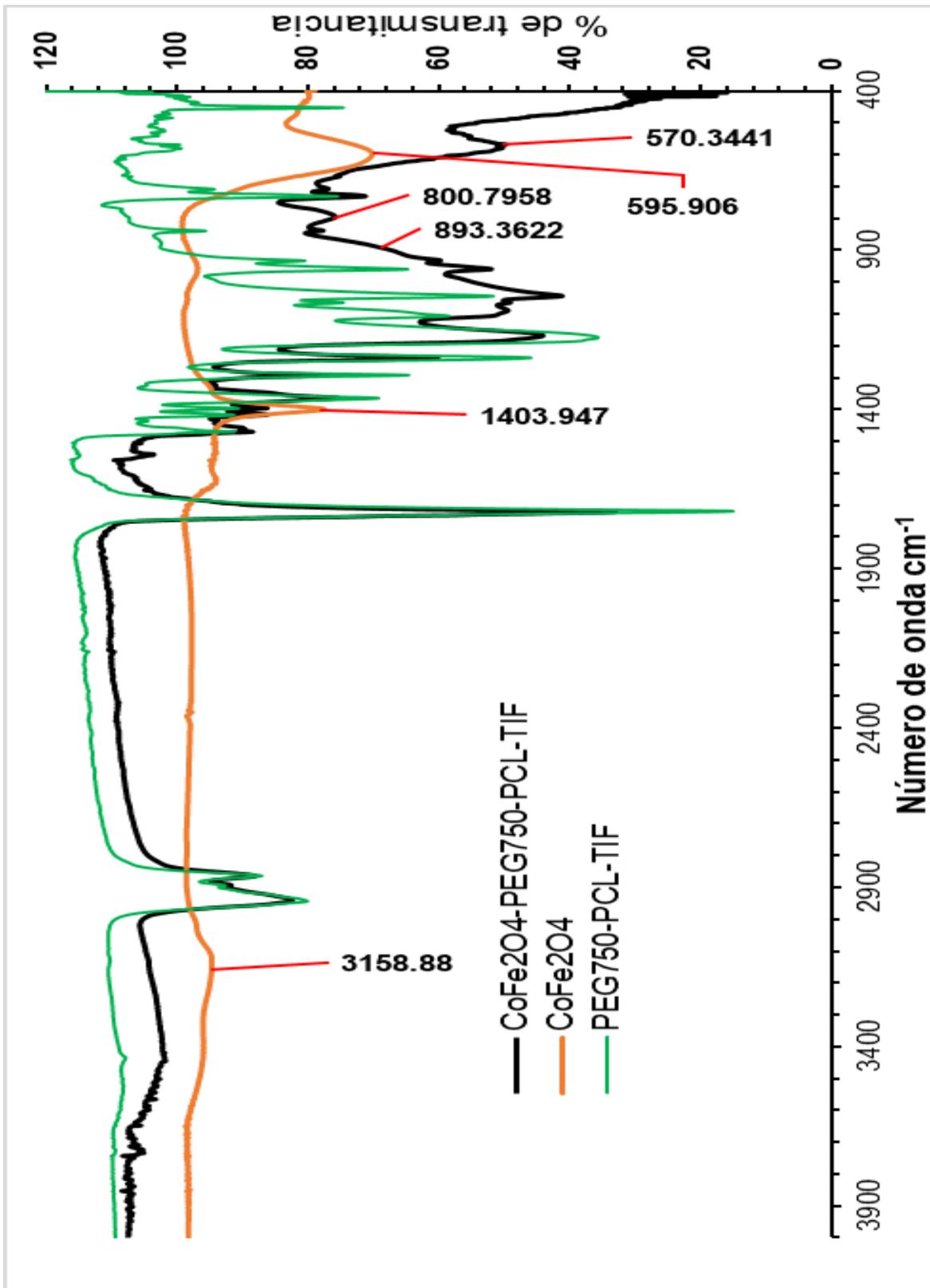


GRÁFICO 65. COMPARACIÓN DE LOS ESPECTROS IR (ATR) DE LOS PRODUCTOS CoFe_2O_4 , $\text{PEG}_{750}\text{-PCL-TIF}$ Y $(\text{CoFe}_2\text{O}_4)\text{-PEG}_{750}\text{-PCL-TIF}$

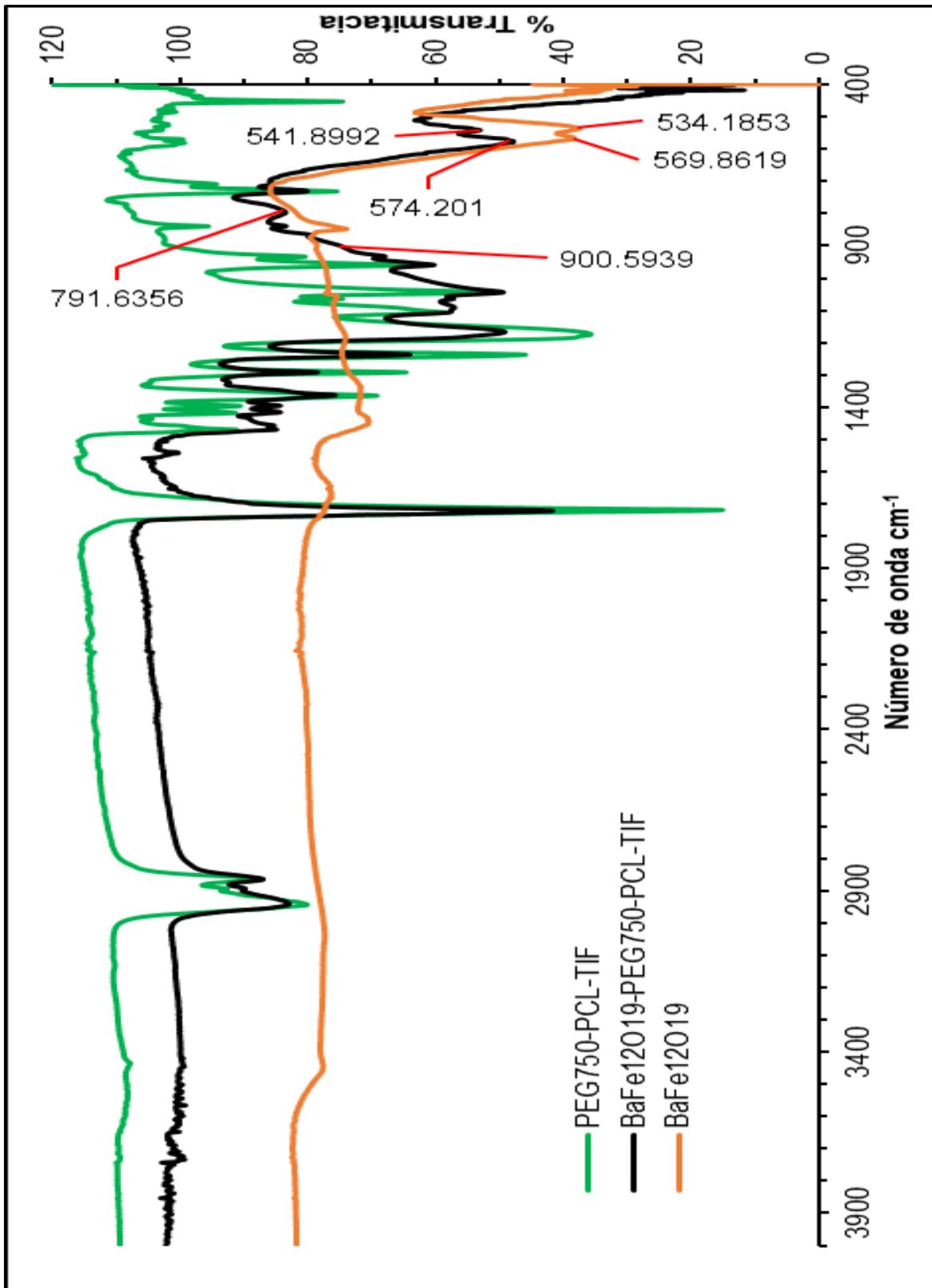


Gráfico 66. COMPARACIÓN DE LOS ESPECTROS IR (ATR) DE LOS PRODUCTOS $BaFe_{12}O_{19}$, PEG₇₅₀-PCL-TIF Y $(BaFe_{12}O_{19})$ -PEG₇₅₀-PCL-TIF

8.1.8.-Espectros uv de algunos productos de reacción de este trabajo de investigación

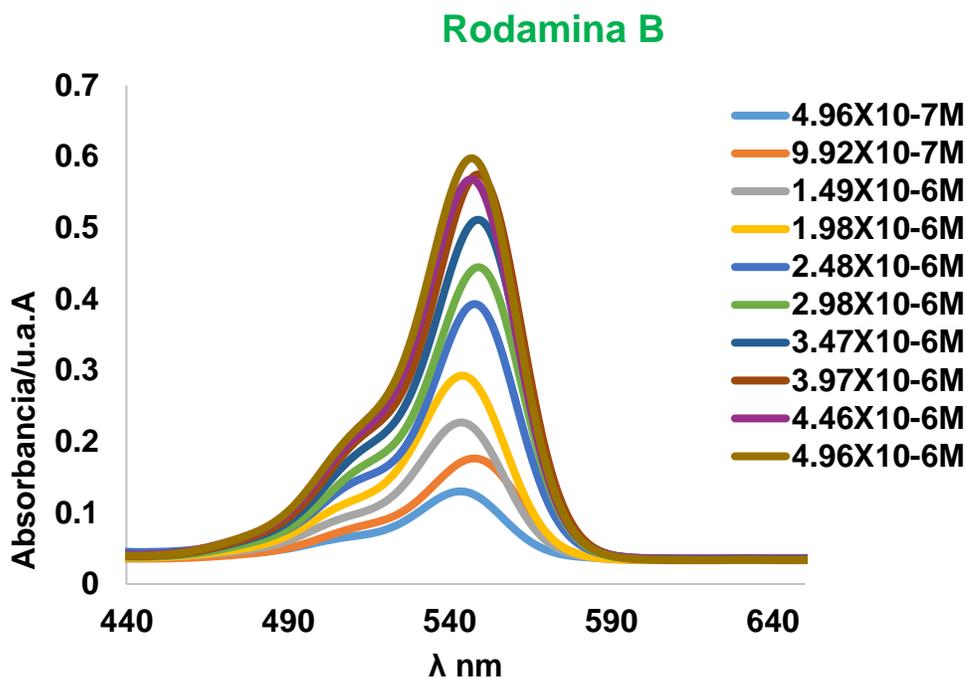


GRÁFICO 67. SUPERPOSICIÓN DE LOS ESPECTROS DE ABSORCIÓN DE LA RODAMINA B A LAS DIFERENTES CONCENTRACIONES ESTUDIADAS.

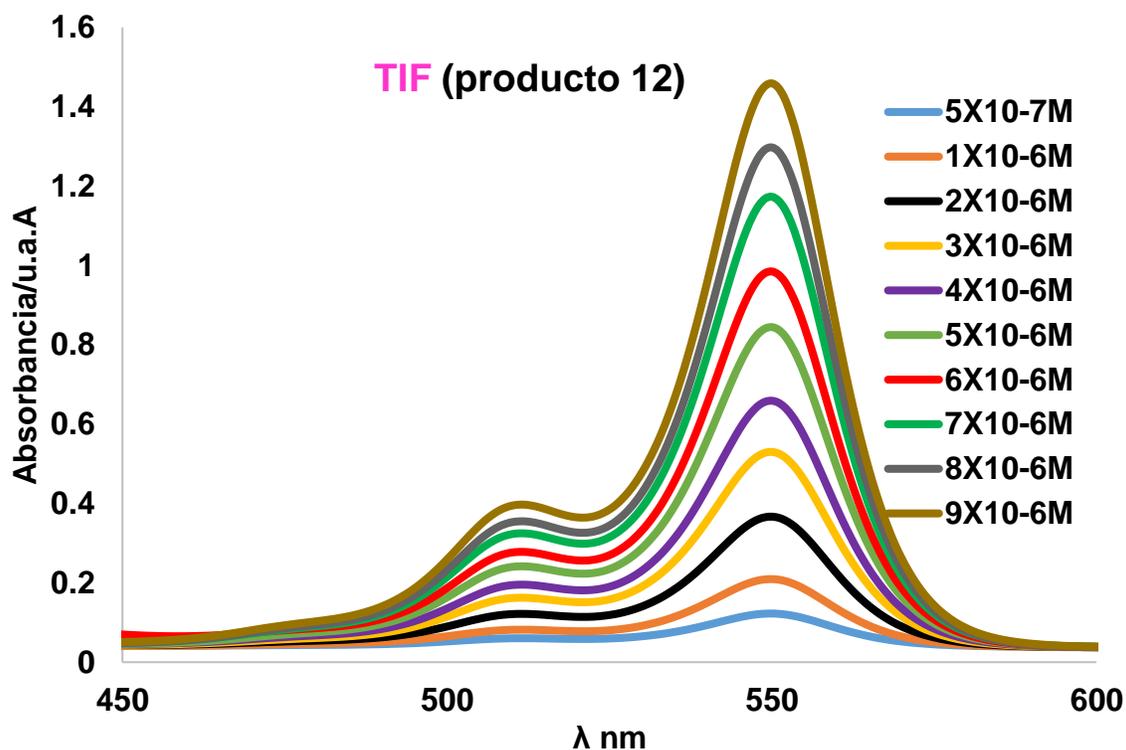


GRÁFICO 68. SUPERPOSICIÓN DE LOS ESPECTROS DE ABSORCIÓN DE LA RODAMINA B A LAS DIFERENTES CONCENTRACIONES ESTUDIADAS.

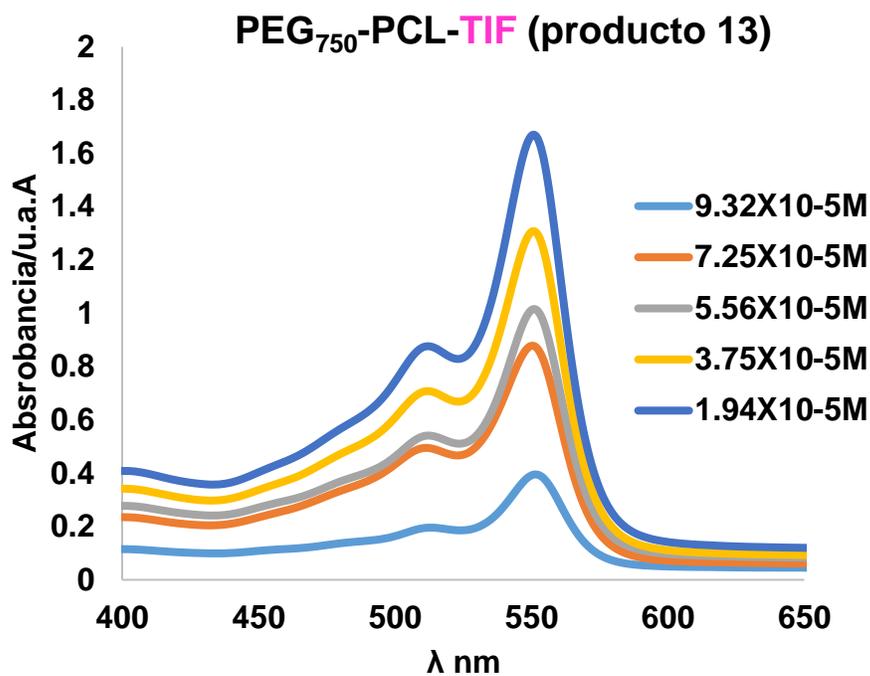


GRÁFICO 69. SUPERPOSICIÓN DE LOS ESPECTROS DE ABSORCIÓN DE LA MOLÉCULA PEG₇₅₀-PCL-TIF A LAS DIFERENTES CONCENTRACIONES ESTUDIADAS.

8.1.9.-ESPECTROS DE EMISIÓN DE FLUORESCENCIA DE ALGUNOS PRODUCTOS DE REACCIÓN DE ESTE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

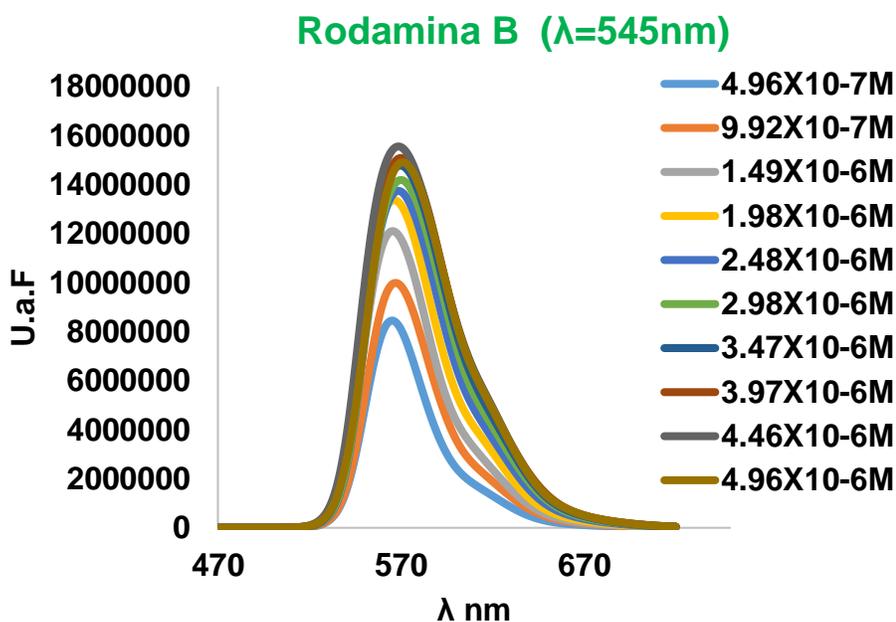


GRÁFICO 70. SUPERPOSICIÓN DE LOS ESPECTROS DE EMISIÓN DE FLUORESCENCIA DE LA RODAMINA B A LAS DISTINTAS CONCENTRACIONES ESTUDIADAS, MEDIDOS A λ EXCITACIÓN DE 545 nm

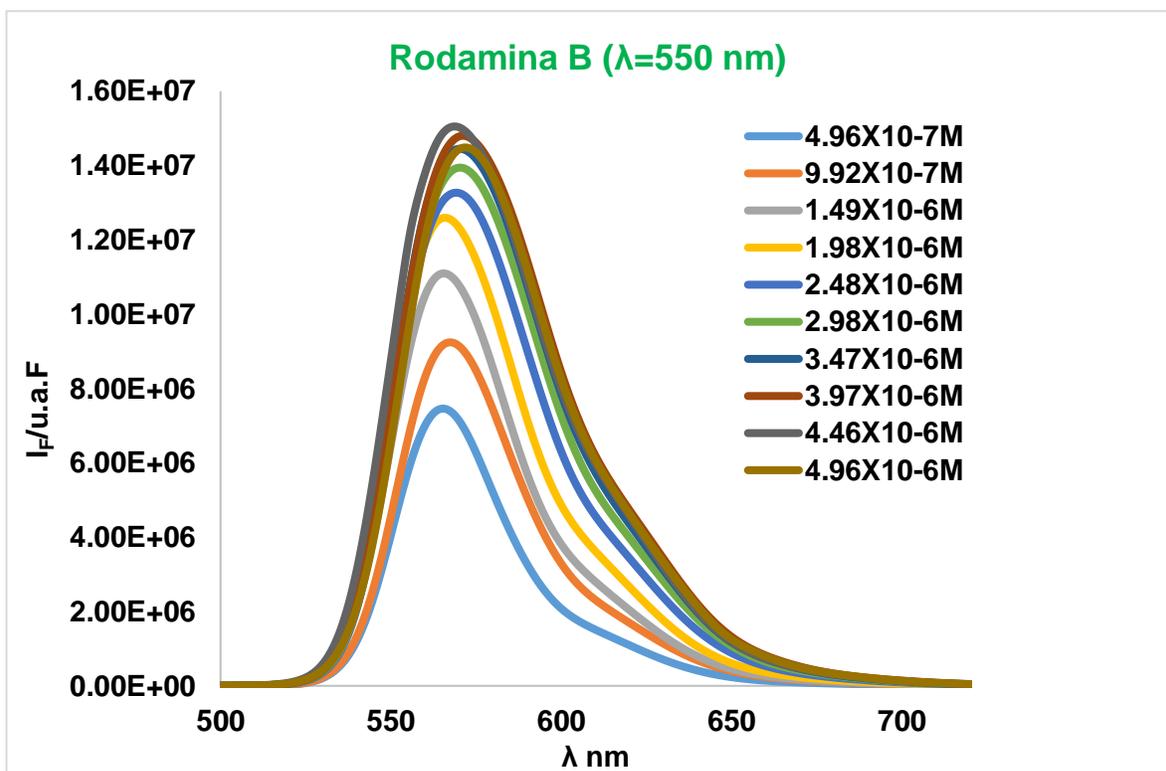


GRÁFICO 71. SUPERPOSICIÓN DE LOS ESPECTROS DE EMISIÓN DE FLUORESCENCIA DE LA RODAMINA B A LAS DISTINTAS CONCENTRACIONES ESTUDIADAS, MEDIDOS A λ EXCITACIÓN DE 550 nm

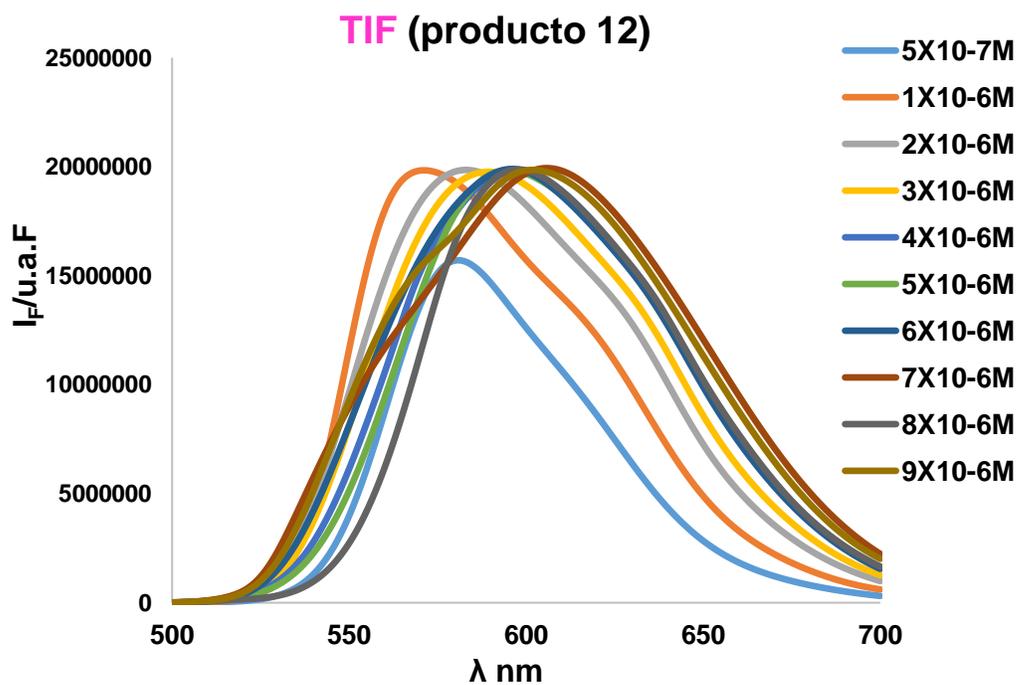


GRÁFICO 72. SUPERPOSICIÓN DE LOS ESPECTROS DE EMISIÓN DE FLUORESCENCIA DE LA MOLÉCULA TIF A LAS DISTINTAS CONCENTRACIONES ESTUDIADAS, MEDIDOS A λ EXCITACIÓN DE 550 nm

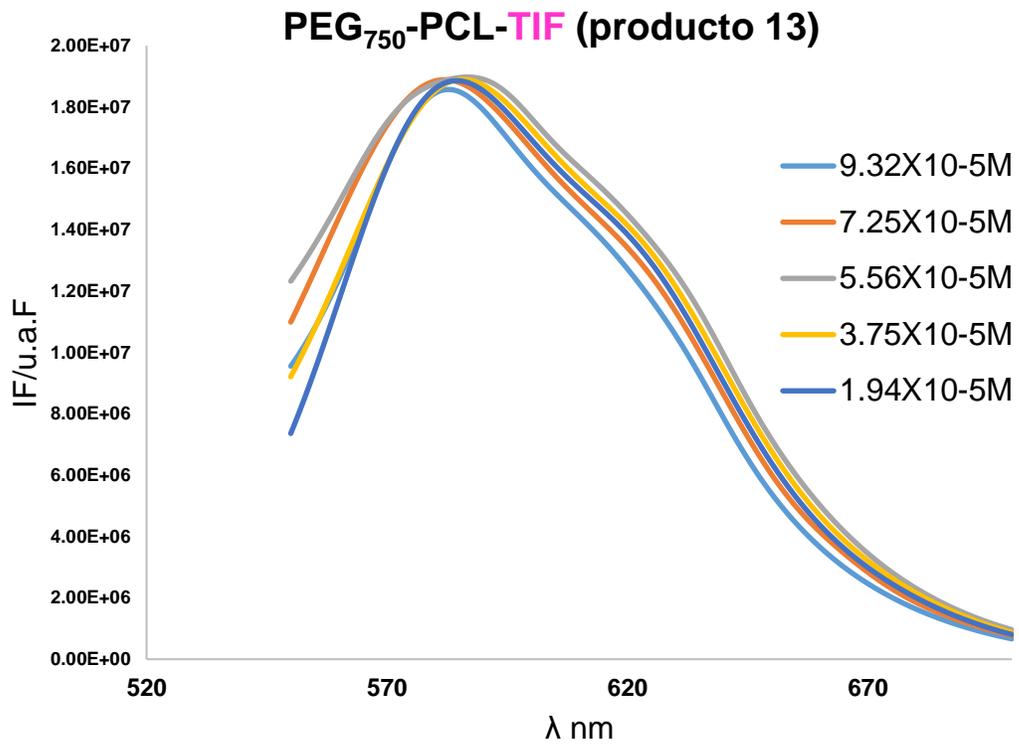


GRÁFICO 73. SUPERPOSICIÓN DE LOS ESPECTROS DE EMISIÓN DE FLUORESCENCIA DE LA MOLÉCULA PEG₇₅₀-PCL-TIF A LAS DISTINTAS CONCENTRACIONES ESTUDIADAS, MEDIDOS A λ EXCITACIÓN DE 550 nm

CAPÍTULO 9 REFERENCIAS

9.1.-Bibliografía

- anónimo. (13 de junio de 2018). *Nanopdf*. Obtenido de https://nanopdf.com/download/diapositiva-1-sistema-educativo-virtual-unlp_pdf
- Avila, M. D. (2020). Materiales nanoestructurados con nanopartículas magnéticas de hierro para manofacutra aditiva. ciudad de México, México.
- Brouwer, A. M. (2011). Standards for photoluminescence quantum. *Pure Appl. Chem*, 2213–2228.
- C.Evans. (2014). *HORIBA*. Obtenido de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24834502>
- Callister, W. D. (1995). *Introducción a la ciencia e ingeniería de los materiales*. Barcelona: Reverte; Chemistry libretext. (2 de junio de 2019). *Chemistry libretext*. Obtenido de 2019
- Colombia, U. N. (15 de 07 de 2013). *virtual.unal.edu.com*. Obtenido de http://www.virtual.unal.edu.co/cursos/ciencias/2000189_3/html/teoria-del-enlace-propiedades-magneticas.html
- Cornejo, L. (7 de agosto de 2015). *Nuevas tecnologías y materiales*. Obtenido de <https://nuevatecnologiasymateriales.com/el-porque-las-diferentes-propiedades-de-las-nano-particulas/#comment-69>
- Deng, X. (2013). Establishment of the mild, moderate and severe. *BMC Ophthalmology*, 1471-2415.
- ESTRADA, M. T. (s.f.). MÉTODOS FÍSICO-QUÍMICOS EN. Ciudad de México, México.
- Gendler, I. (17 de 2 de 2017). *Isaac's science blog*. Obtenido de <https://isaacscienceblog.com/2017/02/17/grain-boundaries/>
- Hatjal, I. (2015). Sodium sulfide in methanol: a two-in-one reagent for deprotection of silyl and formation of propargyl sulfide. *Tetrahedron Letters*, 4275–4279.
- Horiba. (marzo de 2020). Obtenido de Horiba: https://www.horiba.com/en_en/products/detail/action/show/Product/fluorolog-1586/
- Instruments, E. (22 de 02 de 2020). *Edinburg Instruments*. Obtenido de <https://www.edinst.com/us/perovskite-quantum-dots/>
- Jakowicz, J. (s.f.). Instrumentation for Fluorescence Spectroscopy.
- K.Varma, I. (2003). Recent Developments in Ring Opening Polymerization of. *Biomacromolecules*, 1466-1486.
- Khanna, K. (2010). Designing Miktoarm Polymers Using a Combination of “Click” Reactions. *Macromolecules*, 5688-5698.
- Kruželák, J. (2015). Influence of peroxide curing systems on the. *Composite interfaces*, 473-488.

- Lesley E. Smart, E. A. (2006). *Solid state chemistry: an introduction*. Boca Raton London: Taylor & Francis.
- Liang, L. (2011). The copper(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition (CuAAC) "click" reaction and. 2933-2945.
- Matyjaszewski, K. (2008). Synthesis of Star Polymers by A New "Core-First" Method. *Macromolecules*, 1118-1125.
- Mendoza Pérez, B. (2018). *Obtención de polímeros estrella asimétricos multifuncionales "miktoarm" variando la unidad cromófora, posibles sistemas nano-acarreadores*. Ciudad de México.
- Najera, C. (2011). Recent advances in Sonogashira reactions. *Chemical Society Revitions*, 5084-5121.
- Newport. (2016). *Ophiropt.com*. Obtenido de https://www.ophiropt.com/user_files/laser/power_meters/Integrating_Sphere_Fundamentals_and_Applications.pdf
- Olmo, M. (20 de julio de 2015). *Hyperphysics*. Obtenido de <http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbasees/surten.html>
- Paradela, R. P. (Julio de 2013). PREPARACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE NANOPARTÍCULAS. Coruña, España.
- Poree, D. E. (2011). Synthesis of Amphiphilic Star Block Copolymers and Their Evaluation. *Biomacromolecules*, 898-906.
- Ren, J. M. (2016). Star Polymers. *Chemical Reviews*, 6743-6836.
- Sergey, E. (04 de 06 de 2005-2020). Obtenido de 123RF: https://es.123rf.com/photo_9483771_segradu%C3%B3-de-cilindros-con-un-l%C3%ADquido-verde-fluorescentes-de-diferentes-alturas-y-matraz-amarillo-sobre-u.html
- SUÁREZ, A. G. (julio de 2015). DETERMINACIÓN DE RENDIMIENTOS CUÁNTICOS DE. Obviedo, España.
- Um, M. S. (2017). pH-Induced Reversible Formation of Core-Crosslinked Star Polymers. *Macromolecular Research*, 542-545.
- Varadan, V. K. (2008). *DESIGN AND APPLICATIONS OF*. Chichester: John Wiley & Sons.
- Villaraga, F. G. (2013). *Síntesis de complejos y estabilización de nanopartículas de paladio con ligandos híbridos pirazólicos y carbenos n-heterocíclicos y su aplicación en catálisis*. Barcelona ,España: Universidad Autónoma de Barcelona.
- Zucolotto, B. (2012). EFEITO DE TRATAMENTOS TÉRMICOS SOBRE AS. São Cristóvão/SE , Brasil.

9.2.-REFERENCIAS

1. Michael M. Coleman PCP. Fundamentals of Polymer Science: An Introductory Text. Second Edi. Vol. 39, Journal of Controlled Release. Boca Raton, Florida: CRC Press; 1998. 496 p.
2. Malcolm P. Stevens. Polymer Chemistry. United Kingdom: Oxford University Press; 576 Pages.
3. Gupta A, Dubey S, Mishra M. Unique Structures, Properties and Applications of Dendrimers. *J Drug Deliv Ther.* 2018;8(6-s):328–39.
4. Inoue K. Functional dendrimers , hyperbranched and star polymers. 2000;25(November 1999).
5. Khanna K, Varshney S, Kakkar A. Designing miktoarm polymers using a combination of “click” reactions in sequence with ring-opening polymerization. *Macromolecules.* 2010;43(13):5688–98.
6. Higashihara T, Hayashi M, Hirao A. Synthesis of well-defined star-branched polymers by stepwise iterative methodology using living anionic polymerization. *Prog Polym Sci [Internet].* 2011;36(3):323–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2010.08.001>
7. Grund S, Bauer M, Fischer D. Polymers in drug delivery-state of the art and future trends. *Adv Eng Mater.* 2011;13(3):61–87.
8. Martí EM, Gala MA, Carbonell RG, Carolina N. Martín del Valle-2009-Modified Oral.pdf. 2009;2475–86.
9. Gil ES, Hudson SM. Stimuli-reponsive polymers and their bioconjugates. *Prog Polym Sci.* 2004;29(12):1173–222.
10. Santa C, López Osorio B. Materiales Poliméricos En Nanomedicina: Transporte Y Liberación Controlada De Fármacos. *Rev la Acad Colomb Ciencias Exactas, Físicas y Nat.* 2013;37(142):115–24.
11. Chaudhari KR, Ukawala M, Manjappa AS, Kumar A, Mundada PK, Mishra AK, et al. Opsonization, biodistribution, cellular uptake and apoptosis study of PEGylated PBCA nanoparticle as potential drug delivery carrier. *Pharm Res.* 2012;29(1):53–68.
12. Cho K, Wang X, Nie S, Chen Z, Shin DM. Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer. *Clin Cancer Res.* 2008;14(5):1310–6.
13. Greish K. Enhanced permeability and retention effect for selective targeting of anticancer nanomedicine: Are we there yet? *Drug Discov Today Technol [Internet].* 2012;9(2):e161–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ddtec.2011.11.010>
14. Farokhzad OC, Langer R. Impact of Nanotechnology on Drug Discovery & Development *Pharmanext. ACS Nano.* 2009;3(1):16–20.
15. Liu J, Duong H, Whittaker MR, Davis TP, Boyer C. Synthesis of functional core, star polymers via RAFT polymerization for drug delivery applications. *Macromol Rapid Commun.* 2012;33(9):760–6.
16. Gao H. Development of star polymers as unimolecular containers for nanomaterials.

- Macromol Rapid Commun. 2012;33(9):722–34.
17. Poree DE, Giles MD, Lawson LB, He J, Grayson SM. Synthesis of amphiphilic star block copolymers and their evaluation as transdermal carriers. *Biomacromolecules*. 2011;12(4):898–906.
 18. Mavroudis A, Avgeropoulos A, Hadjichristidis N, Thomas EL, Lohse DJ. Synthesis and morphological behavior of model linear and miktoarm star copolymers of 2-methyl-1,3-pentadiene and styrene. *Chem Mater*. 2003;15(10):1976–83.
 19. Babin J, Taton D, Brinkmann M, Lecommandoux S. Synthesis and self-assembly in bulk of linear and mikto-arm star block copolymers based on polystyrene and poly(glutamic acid). *Macromolecules*. 2008;41(4):1384–92.
 20. Saito N, Liu C, Lodge TP, Hillmyer MA. Multicompartment micelles from polyester-containing ABC miktoarm star terpolymers. *Macromolecules*. 2008;41(22):8815–22.
 21. Matyjaszewski K, Xia J. Atom transfer radical polymerization. *Chem Rev*. 2001;101(9):2921–90.
 22. Jenkins AD, Jones RG, Moad G. Terminology for reversible-deactivation radical polymerization previously called “controlled” radical or “living” radical polymerization (IUPAC recommendations 2010). *Pure Appl Chem*. 2010;82(2):483–91.
 23. Gao H, Matyjaszewski K. Arm-first method as a simple and general method for synthesis of miktoarm star copolymers. *J Am Chem Soc*. 2007;129(38):11828–34.
 24. Mansour SH, Rozik NN, Dirnberger K, Ikladios NE. Hyperbranched polyesters based on polycondensation of 1,3,5-tris(2-hydroxyethyl) cyanuric acid and 3,5-dihydroxybenzoic acid. *J Polym Sci Part A Polym Chem*. 2005;43(15):3278–88.
 25. Kolb HC, Finn MG, Sharpless KB. Click Chemistry : Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angew Chemie - Int Ed*. 2001;40:2004–21.
 26. Kakkar AK. Diels–Alder “Click” Chemistry in Designing Dendritic Macromolecules. 2009;5630–9.
 27. Franc G, Kakkar AK. “click” methodologies: Efficient, simple and greener routes to design dendrimers. *Chem Soc Rev*. 2010;39(5):1536–44.
 28. Vora A, Singh K, Webster DC. A new approach to 3-miktoarm star polymers using a combination of reversible addition-fragmentation chain transfer (RAFT) and ring opening polymerization (ROP) via “Click” chemistry. *Polymer (Guildf) [Internet]*. 2009;50(13):2768–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.polymer.2009.03.054>
 29. Rostovtsev V V., Green LG, Fokin V V., Sharpless KB. A stepwise huisgen cycloaddition process: Copper(I)-catalyzed regioselective “ligation” of azides and terminal alkynes. *Angew Chemie - Int Ed*. 2002;41(14):2596–9.
 30. Gao H, Matyjaszewski K, V A, Pennsylv V. Synthesis of Molecular Brushes by “ Grafting onto ” Method : Combination of ATRP and Click Reactions. 2007;(17):6633–9.
 31. Chinchilla R, Nájera C. Recent advances in Sonogashira reactions. *Chem Soc Rev*. 2011;40(10):5084–121.

32. Chinchilla R, Nájera C. The Sonogashira reaction: A booming methodology in synthetic organic chemistry. *Chem Rev.* 2007;107(3):874–922.
33. Yoon NM, Pak CS, Brown HC, Krishnamurthy S, Stocky TP. Selective Reductions. XIX. The Rapid Reaction of Carboxylic Acids with Borane-Tetrahydrofuran. A Remarkably Convenient Procedure for the Selective Conversion of Carboxylic Acids to the Corresponding Alcohols in the Presence of Other Functional Groups. *J Org Chem.* 1973;38(16):2786–92.
34. Rzepa H. Mechanism of the reduction of a carboxylic acid by borane: revisited and revised. *The Winnower.* 2015;6–9.
35. Hatial I, Mukherjee R, Senapati K, Basak A. Sodium sulfide in methanol: A two-in-one reagent for deprotection of silyl and formation of propargyl sulfide. *Tetrahedron Lett* [Internet]. 2015;56(29):4275–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.04.104>
36. C. R. NOLLER, C. A. LUCHETTI EMAARAB. The Reaction of Methanesulfonyl Chloride with Alcohols in the Presence of Pyridine. *Dep Chem STANFORD Univ.* 1953;2743(1946):1950–1.
37. L. H. Sommer, G. A. Parker and CLF. Carboxylate and Tosylate Leaving Groups. *J Am Chem Soc.* 1963;3280–3282(October):1–224.
38. King JF, du Manoir JR. Quaternary Methylsulfonylammonium Salts. New Reagents for Mesylation. The Mechanism of Hydrogen Multiexchange in Sulfene Reactions. *J Am Chem Soc.* 1975;97(9):2566–7.
39. the Department of Education Open Textbook Pilot Project. Grupos salientes [Internet]. libreTexts. 2020. p. 1–5. Available from: [https://espanol.libretexts.org/Química/Libro%3A_Química_Orgánica_con_énfasis_biológico_\(Soderberg\)/08%3A_Reacciones_de_sustitución_nucleófila%2C_parte_I/8.5%3A_Grupos_salientes](https://espanol.libretexts.org/Química/Libro%3A_Química_Orgánica_con_énfasis_biológico_(Soderberg)/08%3A_Reacciones_de_sustitución_nucleófila%2C_parte_I/8.5%3A_Grupos_salientes)
40. Teresa M, Rodríguez R. Reacciones de sustitución nucleofílica en síntesis orgánica. Universidad de Burgos; 2011.
41. Appel R. Tertiary Phosphane/Tetrachloromethane, a Versatile Reagent for Chlorination, Dehydration, and P-N Linkage. *Angew Chem int Ed Engl* [Internet]. 1975;14(2):801–11. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/anie.197508011>
42. Wang Z. *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents: Appel Reaction.* *Angew Chem Int Ed Engl.* 2010;14:801–11.
43. Albertsson AC, Varma IK. Recent developments in ring opening polymerization of lactones for biomedical applications. *Biomacromolecules.* 2003;4(6):1466–86.
44. Bellin I, Kelch S, Langer R, Lendlein A. Polymeric triple-shape materials. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(48):18043–7.
45. Mai Y, Eisenberg A. Self-assembly of block copolymers. *Chem Soc Rev.* 2012;41(18):5969–85.
46. Ren JM, McKenzie TG, Fu Q, Wong EHH, Xu J, An Z, et al. Star Polymers. *Chem Rev.* 2016;116(12):6743–836.

47. Cameron DJA, Shaver MP. Aliphatic polyester polymer stars: Synthesis, properties and applications in biomedicine and nanotechnology. *Chem Soc Rev.* 2011;40(3):1761–76.
48. Chisholm MH, Iyer SS, McCollum DG, Pagel M, Werner-Zwanziger U. Microstructure of poly(lactide). Phase-sensitive HETCOR spectra of poly(meso-lactide), poly(rac-lactide), and atactic poly(lactide). *Macromolecules.* 1999;32(4):963–73.
49. Werkhoven PR, Van De Langemheen H, Van Der Wal S, Kruijtzter JAW, Liskamp RMJ. Versatile convergent synthesis of a three peptide loop containing protein mimic of whooping cough pertactin by successive Cu(I)-catalyzed azide alkyne cycloaddition on an orthogonal alkyne functionalized TAC-scaffold. *J Pept Sci.* 2014;20(4):235–9.
50. Jedliński Z, Kurcok P, Kowalczuk M. Polymerization of β -Lactones Initiated by Potassium Solutions. *Macromolecules.* 1985;18(12):2679–83.
51. Sattayanon C, Kungwan N, Punyodom W, Meepowpan P, Jungsuttiwong S. Theoretical investigation on the mechanism and kinetics of the ring-opening polymerization of ϵ -caprolactone initiated by tin(II) alkoxides. *J Mol Model.* 2013;19(12):5377–85.
52. Sharma A, Mejía D, Maysinger D, Kakkar A. Design and synthesis of multifunctional traceable dendrimers for visualizing drug delivery. *RSC Adv.* 2014;4(37):19242–5.
53. Antoni P, Nyström D, Hawker CJ, Hult A, Malkoch M. A chemoselective approach for the accelerated synthesis of well-defined dendritic architectures. *Chem Commun.* 2007;(22):2249–51.
54. Huang YJ, Ye YS, Yen YC, Tsai LD, Hwang BJ, Chang FC. Synthesis and characterization of new sulfonated polytriazole proton exchange membrane by click reaction for direct methanol fuel cells (DMFCs). *Int J Hydrogen Energy [Internet].* 2011;36(23):15333–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijhydene.2011.08.093>
55. Nidia Guadalupe García Peña. OBTENCIÓN DE COMPÓSITOS: NANOPARTÍCULAS DE Ru(0)-DENDRONES PPH Y SUS PROPIEDADES CATALÍTICAS. UNAM; 2015.
56. Roduner E. Size matters : why nanomaterials are different. 2006;583–92.
57. Roucoux A, Schulz J, Patin H. Reduced transition metal colloids: A novel family of reusable catalysts? *Chem Rev.* 2002;102(10):3757–78.
58. Wang ZL. Characterization of nanophase materials. *Part Part Syst Charact.* 2001;18(3):142–65.
59. Shapter J. *Nanoscale Materials in Chemistry*(Ed. Kenneth J. Klabunde). Vol. 55, Australian Journal of Chemistry. 2002. 549 p.
60. Mooradian A. Photoluminescence of metals. *Phys Rev Lett.* 1969;22(5):185–7.
61. Aviles Avila Miriam Daniela. Materiales nanoestructurados con nanopartículas magnéticas de hierro para manufactura aditiva. UNAM; 2020.
62. Amiri S, Shokrollahi H. The role of cobalt ferrite magnetic nanoparticles in medical science. *Mater Sci Eng C [Internet].* 2013;33(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2012.09.003>

63. Faraji M, Yamini Y, Rezaee M. Iranian chemical society magnetic nanoparticles : synthesis , stabilization , functionalization , characterization , and applications. J Iran Chem Soc. 2010;7(1):1–37.
64. Martínez MT, Moctezuma CL. Métodos Físico-Químicos en Biotecnología. Espectrofluorimetría. Temas Métodos [Internet]. 2006;67. Available from: <http://www.ibt.unam.mx/computo/pdfs/met/espectrofluorimetria.pdf>
65. Mcdoucall DJ, Uniuersity M. SOME FACTORS INFLUENCING FLUORESCENCE IN MINERALS. 5th–6th ed. Montreal Canada: Mc. Gill University; 1952.
66. Noboru Mataga. The Solvent Effect on Fluorescence Spectrum . Change of Solute-Solvent Interaction during the Lifetime of Excited Solute Molecule By Noboru MATAGA , Yozo KAIFU and Masao KOIZUMI. Communication. 1955;28(8):600–2.
67. Fink DW, Koehler WR. pH Effects on Fluorescence of Umbelliferone. Anal Chem. 1970;42(9):990–3.
68. Katsumi Nakamaru. Reactive states of Acridine in alcohol and the pK value of T(n- π) State as judged from the pH Dependence of the Photoreduction Quantum Yield. Bull Chem Soc Jpn. 1969;4:255–7.
69. Valeur B, Berberan-Santos MN. Environmental Effects on Fluorescence Emission. Mol Fluoresc. 2012;109–40.
70. Rothman W, Hirayama F, Lipsky S. Fluorescence of saturated hydrocarbons. III. Effect of molecular structure. J Chem Phys. 1973;1300:1300–17.
71. García A. Determinación De Rendimientos Cuánticos De Fluorescencia Por Métodos Indirectos. Universidad de Oviedo; 2015.
72. Sharp TE, Rosenstock HM. Franck-condon factors for polyatomic molecules. J Chem Phys. 1964;41(11):3453–63.
73. Lakowicz JR, Masters BR. Principles of Fluorescence Spectroscopy, Third Edition. J Biomed Opt. 2008;13(2):029901.
74. Víctor E, Macías V, Ericsson D, Coy B, Cuca LE. RENDIMIENTO CUÁNTICO DE FLUORESCENCIA EN SISTEMAS FENILVINILIDENO. RevColombQuim. 2010;39(3):333–41.
75. Evans C, Cook S, Taylor J. A Guide to Recording Fluorescence Quantum Yields [Internet]. Vol. 59, Journal of vascular surgery. 2014. p. 1–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24834502>
76. Newport. Integrating Sphere Fundamentals and Applications. 2016;1–5. Available from: <https://www.newport.com/t/integrating-sphere-fundamentals-and-applications>
77. Rhys Williams AT, Winfield SA, Miller JN. Relative fluorescence quantum yields using a Computer-controlled luminescence spectrometer. Analyst. 1983;108(1290):1067–71.
78. A.M. Jousse . Retinal Vascular Disease. 1rs ed. S.J. Ryan, editor. Los Angeles: Springer; 2007. 807 p.
79. Sabnis RW. Handbook of Biological Dyes and Stains: Synthesis and Industrial Applications.

Handbook of Biological Dyes and Stains: Synthesis and Industrial Applications. Madison New Jersey: John Wiley & Sons.; 2010.

80. Brouwer AM. Standards for photoluminescence quantum yield measurements in solution (IUPAC technical report). *Pure Appl Chem*. 2011;83(12):2213–28.
81. Kubin RF, Fletcher AN. Fluorescence quantum yields of some rhodamine dyes. *J Lumin*. 1982;27(4):455–62.
82. Arbeloa FL, Ojeda PR, Arbeloa IL. Fluorescence self-quenching of the molecular forms of Rhodamine B in aqueous and ethanolic solutions. *J Lumin*. 1989;44(1–2):105–12.
83. Williams DBG, Lawton M. Drying of organic solvents: Quantitative evaluation of the efficiency of several desiccants. *J Org Chem*. 2010;75(24):8351–4.
84. Kenkichi Sonogashira, Yasuo Tohda NH. A CONVENIENT SYNTHESIS OF ACETYLENES : CATALYTIC SUBSTITUTIONS OF ACETYLENIC HYDROGEN WITH BROMOALKENES , IODOARENES , AND BROMOPYRIDINES. *Tetrahedron Lett*. 1975;No. 50(50):4467–70.
85. Doganci E, Gorur M, Uyanik C, Yilmaz F. Synthesis of AB₃-Type Miktoarm Star Polymers with Steroid Core via a Combination of “ Click ” Chemistry and Ring Opening Polymerization Techniques. 2014;3390–9.
86. van Dijk M, Nollet ML, Weijers P, Dechesne AC, van Nostrum CF, Hennink WE, et al. Synthesis and characterization of biodegradable peptide-based polymers prepared by microwave-assisted click chemistry. *Biomacromolecules*. 2008;9:2834–43.
87. Sharma A, Neibert K, Sharma R, Hourani R, Maysinger D. Facile Construction of Multifunctional Nanocarriers Using Sequential Click Chemistry for Applications in Biology. *Macromolecules*. 2011;(44):521–9.
88. Soliman GM, Redon R, Sharma A, Mej D, Maysinger D, Kakkar A. Miktoarm Star Polymer Based Multifunctional Traceable Nanocarriers for Efficient Delivery of Poorly Water Soluble Pharmacological Agents a. 2014;1–13.
89. Chen ZG, Zong MH, Li GJ. Application of a Regioselective Mannich Reaction on Naringenin and its Use in Fluorescent Labeling LeRegioselective. *J Chem Technol Biotechnol*. 2006;81(7):1225–31.
90. Ahmed SR, Ogale SB, Papaefthymiou GC, Ramesh R, Kofinas P. Magnetic properties of CoFe₂O₄ nanoparticles synthesized through a block copolymer nanoreactor route. *Appl Phys Lett*. 2002;80(9):1616–8.
91. Xue G, Gong C, Liang J, Liang G. Facile synthesis and characterization of BaFe₁₂O₁₉ nanoparticles with different morphologies. *J Dispers Sci Technol*. 2009;30(2):230–5.
92. Chen Z, Gao L. Synthesis and magnetic properties of CoFe₂O₄ nanoparticles by using PEG as surfactant additive. *Mater Sci Eng B Solid-State Mater Adv Technol*. 2007;141(1–2):82–6.
93. Smith SA, Pretorius WA. The conservative behaviour of fluorescein. *Water SA*. 2002;28(4):403–6.
94. Billes F, Endrédi H, Keresztury G. Vibrational spectroscopy of triazoles and tetrazole. *J Mol Struct THEOCHEM*. 2000;530(1–2):183–200.

95. Chandramohan P, Srinivasan MP, Velmurugan S, Narasimhan S V. Cation distribution and particle size effect on Raman spectrum of CoFe 2O₄. *J Solid State Chem* [Internet]. 2011;184(1):89–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jssc.2010.10.019>
96. Evans EH, Paretzkin B. Standard x-ray diffraction powder patterns. Vol. 178, National Bureau of standards Monograph. Washington, D.C.; 1971.
97. Verma M, Singh AP, Sambyal P, Singh BP, Dhawan SK, Choudhary V. Barium ferrite decorated reduced graphene oxide nanocomposite for effective electromagnetic interference shielding. *Phys Chem Chem Phys* [Internet]. 2015;17(3):1610–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1039/C4CP04284K>
98. R. J. ROUTIL DB. Occurrence of Strontium-Iron Oxide SrFe₁₂O₁₉ in the Fe₂O₃-Na₂O-SrSO₄. *Can J Chem*. 1974;52(3):3235.
99. Tshweu L, Katata L, Kalombo L, Chiappetta DA, Hocht C, Sosnik A, et al. Enhanced oral bioavailability of the antiretroviral efavirenz encapsulated in poly(epsilon-caprolactone) nanoparticles by a spray-drying method. *Nanomedicine*. 2014;9(12):1821–33.
100. Barron MK, Young TJ, Johnston KP, Williams RO. Investigation of processing parameters of spray freezing into liquid to prepare polyethylene glycol polymeric particles for drug delivery. *AAPS PharmSciTech*. 2003;4(2):1–13.
101. de Queiroz DF, de Camargo ER, Martines MAU. Synthesis and characterization of magnetic nanoparticles of cobalt ferrite coated with silica. *Biointerface Res Appl Chem*. 2020;10(1):4908–13.
102. Rao KS, Choudary GSVRK, Rao KH, Sujatha C. Structural and Magnetic Properties of Ultrafine CoFe₂O₄ Nanoparticles. *Procedia Mater Sci* [Internet]. 2015;10(Cnt 2014):19–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mspro.2015.06.019>
103. Vadivelan S, Victor Jaya N. Investigation of magnetic and structural properties of copper substituted barium ferrite powder particles via co-precipitation method. *Results Phys* [Internet]. 2016;6(August):843–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rinp.2016.07.013>
104. Xu P, Han X, Wang M. Synthesis and magnetic properties of BaFe₁₂O₁₉ hexaferrite nanoparticles by a reverse microemulsion technique. *J Phys Chem C*. 2007;111(16):5866–70.
105. Dragomir SS, Cerone P, Sofo A. Some remarks on the trapezoid rule in numerical integration. *Indian J Pure Appl Math*. 2000;31(5):475–94.
106. McNally JP, Leong VS, Cooper NJ. Cannula Techniques for the Manipulation of Air-Sensitive Materials. 1987;6–33.
107. Paradela RP. Preparación y caracterización de nanopartículas magnéticas biocompatibles [Internet]. 2013. Available from: <http://ruc.udc.es/handle/2183/11554>
108. Lesley E. Smart EAM. Solid state chemistry: an introduction. Vol. 43, Choice Reviews Online. 2006. 43-3402-43–3402 p.
109. Melenev P V., Rusakov V V., Raikher YL. Magnetic structure of a spherical cluster of monodomain particles. *Tech Phys Lett*. 2008;34(3):248–50.

110. Iglesias Ò, Labarta A. Role of surface disorder on the magnetic properties and hysteresis of nanoparticles. *Phys B Condens Matter*. 2004;343(1–4):286–92.
111. Kitai AH. Principles of Luminescence. *Lumin Mater Appl*. 2008;1–18.
112. British S, Pioneers A, Tropical IN, Ne M, Balfour A. ROYAL TRANSACTIONS OF THE SOCIETY OF TROPICAL AND HYGIENE. *Med Soc london*. 1925;19(4).
113. Stokes GG, Stokes GG. On the Change of Refrangibility of Light. *Math Phys Pap*. 2010;267–414.
114. Jakowicz J. Instrumentation for Fluorescence Spectroscopy 2.1. :27–61.