



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO EN CIENCIA E INGENIERÍA DE MATERIALES
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN MATERIALES

SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD
BIOMÉDICA DE NANOPARTÍCULAS METÁLICAS SOPORTADAS EN
POLÍMEROS MULTIFUNCIONALES

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIA E INGENIERÍA DE MATERIALES

PRESENTA

Q. ROSAURA VELÁZQUEZ RAMÍREZ

TUTOR PRINCIPAL:

DR. MIKHAIL ZOLOTUKHIN
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN MATERIALES

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:

DR. RODOLFO ZANELLA SPECIA
INSTITUTO DE CIENCIAS APLICADAS Y TECNOLOGÍA

DR. JORGE BALMAEDA ERA
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN MATERIALES

CIUDAD DE MÉXICO, MAYO 2022



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: Dr. Jesús Gracia Mora

VOCAL 1: Dr. Rodolfo Zanella Specia

VOCAL 2: Dra. Olivia Hernández Cruz

VOCAL 3: Dra. América Rosalba Vázquez Olmos

SECRETARIO: Dr. José Gonzalo González Reyes

EL PROYECTO SE DESARROLLÓ EN EL LABORATORIO E-009 DEL INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN MATERIALES, UNAM.

CIRCUITO EXTERIOR, CIUDAD UNIVERSITARIA, C.P. 04510, DEL. COYOACÁN, MÉXICO, CDMX.

ASESOR DE TEMA:

Dr. Mikhail Zolotukhin

COMITÉ TUTOR:

Dr. Rodolfo Zanella Specia

Dr. Jorge Balmaseda Era

SUPERVISOR TÉCNICO:

Dr. Enoc Cetina Mancilla

SUSTENTANTE:

Q. Rosaura Velázquez Ramírez

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México, en específico al Instituto de Investigaciones en Materiales, por abrirme las puertas y ofrecerme sus instalaciones para la elaboración de este proyecto. Al Posgrado en Ciencia e Ingeniería de Materiales y a todos los profesores de este programa, por brindarme todas las herramientas académicas necesarias.

Al Dr. Mikhail Zolotukhin por brindarme la oportunidad de pertenecer a su equipo de investigación, por el apoyo, la confianza y la paciencia que me tuvo pese a las adversidades por las que atravesamos en esta pandemia; muchas gracias.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por dar soporte financiero al presente trabajo mediante el proyecto no. 251693, y por la beca otorgada para estudios de maestría con número de apoyo 761045.

Al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) por dar parte del soporte financiero al presente trabajo mediante el proyecto PAPIIT-IN203517.

A los miembros de mi comité tutor, así como a los miembros de mi jurado, por el tiempo que invirtieron para la revisión del presente escrito y por sus oportunas correcciones.

Al M en C. Gerardo Cedillo por la adquisición de los análisis de Resonancia Magnética Nuclear.

A la Ing. Karla Eriseth Reyes Morales por los análisis de caracterización térmica.

Al Dr. Carlos Ramos Vilchis por permitirme el acceso al departamento de materiales de baja dimensionalidad y por su ayuda con el uso del equipo de pulverización catódica.

Al Fis. Josué Romero Ibarra y a la Dra. Lourdes Soledad Bazán por el apoyo en microscopía electrónica.

Al Dr. Gonzalo González por la ayuda con el procesamiento e interpretación de las imágenes de microscopía.

Al M. en C. Alberto López Vivas, al C. Caín González Sánchez y al C. Alejandro Pompa por el soporte técnico.

A mis compañeros del laboratorio E009-IIM y del PCeIM; por su apoyo y el trabajo en equipo que logramos hacer a pesar de encontrarnos a distancia.

Y finalmente a mi familia. Atravesamos momentos muy duros en el último año, pero afortunadamente seguimos aquí juntos y le agradezco infinitamente a la vida por eso. Roberto, Rebeca y Omar: fueron, son y serán mi pilar siempre; no tienen una idea de cómo los adoro.

ÍNDICE GENERAL

Agradecimientos	iii
Índice de figuras	vii
Abreviaturas y símbolos	x
1. Introducción.....	1
2. Justificación	3
2.1. Elección del compuesto carbonílico.....	6
2.2. Elección del compuesto aromático	7
3. Antecedentes.....	8
3.1. Materiales poliméricos	8
3.1.1. Introducción a los polímeros	8
3.1.2. Reacción de hidroxialquilación	9
3.1.3. Hidroxialquilación superácida.....	10
3.1.4. Reacción de polihidroxialquilación catalizada por superácidos	11
3.2. Nanomateriales.....	13
3.2.1. Introducción a los nanomateriales	13
3.2.2. Clasificación de los nanomateriales	15
3.2.3. Métodos de síntesis de nanomateriales.....	17
3.2.4. Plata y nanopartículas de plata (AgNPs).....	18
3.2.5. Nanocompositos	27
4. Objetivos.....	29
4.1. Objetivo general.....	29
4.2. Objetivos particulares.....	29
5. Metodología	30
5.1. Materiales poliméricos	30
5.2. Materiales nanocompuestos.....	33
6. Infraestructura	34

6.1. Espectroscopia Infrarroja con Transformada de Fourier (FT-IR).....	34
6.2. Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)	34
6.3. Análisis Termogravimétrico (TGA).....	34
6.4. Calorimetría Diferencial De Barrido (DSC)	34
6.5. Pulverización catódica.....	35
6.6. Microscopía Electrónica de Barrido (SEM)	35
6.7. Microscopía Electrónica de Transmisión (TEM)	35
6.8. Microscopía de Fuerza Atómica (AFM)	35
6.9. Espectrometría Fotoelectrónica de Rayos X (XPS).....	35
6.10. Microscopía Confocal de Barrido Láser (CLSM)	35
7. Resultados	36
7.1. Resultados preliminares.....	36
7.1.1. Polímero A: Policondensación de bromopiruvato de etilo con 1,2- difenoxtano	36
7.1.2. Polímero B: Policondensación de bromopiruvato de etilo con difenil éter	44
7.1.3. Polímero C: Policondensación de bromopiruvato de etilo con bifenilo.....	50
7.1.4. Pruebas exploratorias: Transformaciones película-partícula	56
7.2. Perspectivas y trabajo a futuro	58
8. Referencias	59

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Síntesis general de AuNPs mediante la transformación película-partícula reportada por Hernández-Cruz O. et al., 2016. ²²	3
Figura 2. Estructura del PTBC, elucidada por RMN ¹ H, ¹³ C, DEPT 90 y DEPT 135. Micrográficas SEM de (i) película metálica recién depositada y (ii) AuNPs formadas dos semanas posteriores al depósito. ²²	3
Figura 3. Estructura química del "sitio reactivo" que favorece la transformación película-partícula. ²³	4
Figura 4. Estructura química del polímero PTBC-Au (superficie del polímero con AuNPs). ²³	5
Figura 5. Elección de cetona bromada como compuesto carbonílico.....	6
Figura 6. Elección de los compuestos aromáticos.	7
Figura 7. Esquema general de la reacción de hidroxialquilación.....	9
Figura 8. Síntesis de DDT mediante la reacción de hidroxialquilación.	9
Figura 9. Síntesis de Bisfenol A mediante la reacción de hidroxialquilación.....	10
Figura 10. Síntesis de trifenilmetano mediante la reacción de hidroxialquilación catalizada por TFSA.....	11
Figura 11. Polihidroxialquilación de isatinas con 4,4'-difenoxibenzofenona en ácido trifluorometanosulfónico.....	12
Figura 12. Reacción general de polihidroxialquilación catalizada por superácidos.	13
Figura 13. Clasificación por dimensionalidad de los nanomateriales.	16
Figura 14. Enfoques Top-down y Bottom-up para la producción de nanomateriales. ⁵⁵ ..	17
Figura 15. Esquema de la policondensación superácida de bromopiruvato de etilo con 1,2-difenoxietano.....	30

Figura 16. Esquema de la policondensación superácida de bromopiruvato de etilo con difenil éter.	31
Figura 17. Esquema de la policondensación superácida de bromopiruvato de etilo con bifenilo.	32
Figura 18. Termograma de DSC en atmósfera de N ₂ mostrando la T _g del polímero A ...	37
Figura 19. Termograma de TGA en atmósfera de N ₂ del polímero A	38
Figura 20. Termograma de TGA en atmósfera de aire del polímero A	38
Figura 21. Espectro FT-IR del polímero A	39
Figura 22. Espectro de ¹ H RMN del polímero A en CDCl ₃	40
Figura 23. Espectros ¹³ C (arriba) y DEPT 135 (abajo) del polímero A en CDCl ₃	41
Figura 24. Mecanismo de reacción propuesto para la reacción de polihidroalquilación catalizada por superácidos del polímero A	43
Figura 25. Termograma de TGA en atmósfera de N ₂ del polímero B	45
Figura 26. Termograma de TGA en atmósfera de aire del polímero B	45
Figura 27. Espectro FT-IR del polímero B	46
Figura 28. Espectro ¹ H RMN del polímero B en CDCl ₃	47
Figura 29. Espectros ¹³ C (arriba) y DEPT 135 (abajo) del polímero B en CDCl ₃	48
Figura 30. Mecanismo de reacción propuesto para la reacción de polihidroalquilación catalizada por superácidos del polímero B	49
Figura 31. Termograma de TGA en atmósfera de N ₂ del polímero C	51
Figura 32. Termograma de TGA en atmósfera de aire del polímero C	51
Figura 33. Espectro FT-IR del polímero C	52
Figura 34. Espectro de ¹ H RMN del polímero C en CDCl ₃	53

Figura 35. Espectros ^{13}C (arriba) y DEPT 135 (abajo) del polímero C en CDCl_3	54
Figura 36. Mecanismo de reacción propuesto para la reacción de polihidroalquilación catalizada por superácidos del polímero C	55
Figura 37. Micrografías SEM que demuestran la transformación película-partícula de oro para los polímeros sintetizados A, B y C	56
Figura 38. Micrografías SEM que demuestran la transformación película-partícula de plata para los polímeros sintetizados A, B y C	57

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

AFM	Microscopía de fuerza atómica
ATR	Reflexión total atenuada
AuNPs	Nanopartículas de oro
AgNPs	Nanopartículas de plata
CLSM	Microscopía confocal de barrido láser
DDT	Diclorodifeniltricloroetano
DEPT	Resonancia magnética nuclear por realce sin distorsión por transferencia de polarización
DMAAC	Dimetilacetamida
DMF	Dimetilformamida
DSC	Calorimetría diferencial de barrido
FT-IR	Espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier
IIM	Instituto de Investigaciones en Materiales
LABE	Detector de electrones retrodispersados de bajo ángulo
MNPs	Nanopartículas metálicas
MSA	Ácido metanosulfónico
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidona
PTBC	<i>(poly[[1,1':4'.1''-terphenyl]-4,4''-diyl(2-bromo-1-carboxyethylidene))</i>
RMN	Resonancia magnética nuclear
SEM	Microscopía electrónica de barrido

STEM	Microscopía electrónica de barrido y transmisión
TEM	Microscopía electrónica de transmisión
TFSA	Ácido tríflico o ácido trifluorometanosulfónico
TGA	Análisis termogravimétrico
THF	Tetrahidrofurano
UHV	Ultra alto vacío
XPS	Espectroscopía fotoelectrónica de rayos X
δ	Modo vibracional de flexión
η_{inh}	Viscosidad inherente
ν_s	Modo vibracional de tensión simétrica
ν_{as}	Modo vibracional de tensión asimétrica

1. INTRODUCCIÓN

La nanotecnología es un campo científico multidisciplinario que ha atraído la atención de varios investigadores de la ciencia y la industria a nivel mundial.¹ Durante los últimos 20 años, debido a las interesantes propiedades que muestran los materiales con dimensiones en la nanoescala (1-100 nm), este campo ha evolucionado gracias a la síntesis y el estudio de las nanopartículas.² Entre las nanopartículas populares se encuentran las metálicas (MNPs), donde destacan el oro y la plata que han sido ampliamente estudiadas en la literatura por sus propiedades físicas, químicas y electrónicas únicas.³⁻⁷

Para la ciencia de materiales, las MNPs han sido de gran interés y se ha logrado un progreso notable en su diseño y manufactura para una amplia gama de aplicaciones, que incluyen catálisis, fotónica, fotoquímica, electrónica, óptica, bioimagen, sensores, espectroscopía, remediación ambiental y en la praxis médica.^{1-4,7-13}

Sin embargo, las aplicaciones de las MNPs se han visto limitadas debido a su inestabilidad y la tendencia a agregarse dada su alta energía superficial, lo que da como resultado una pérdida de propiedades a nanoescala y la disminución de su eficiencia en diferentes aplicaciones.^{2,5,9,12} Para resolver este problema, las síntesis de nanopartículas a menudo se realizan mediante reacciones de reducción de sales metálicas en presencia de tensoactivos o micelas que actúan como estabilizadores. No obstante, las propiedades especiales de las nanopartículas metálicas están estrechamente relacionadas con su morfología, composición, tamaño y medios circundantes por lo que la presencia de estabilizadores difíciles de remover afecta directamente a sus aplicaciones.⁶

En este contexto, los nanocompositos metal-polímero han sido objeto de interés al proporcionar a las nanopartículas estabilidad a largo plazo contra la agregación y al conferirles funcionalidad adicional.^{2,12} Se le denomina *nanocompositos metal-polímero* a la mezcla de dos o más materiales separados por fases en donde al menos una de las fases dispersas corresponde a MNPs y la fase principal es un medio polimérico continuo. Cabe recalcar que la generación de estos nanocompositos resulta en propiedades diferenciadas en comparación con las de sus constituyentes individuales.^{5,14-16} Las propiedades de estos materiales dependen tanto de la naturaleza de los componentes de ambas fases, de la interfase y la compatibilidad entre ellos, así como del tamaño, forma y distribución de las MNPs en la matriz orgánica.^{7,17}

Existen diferentes tipos de nanocompositos metal-polímero, tales como: nanopartículas estabilizadas por encapsulación polimérica, nanopartículas incrustadas en superficies poliméricas, nanopartículas estabilizadas mediante dendrímeros y nanopartículas soportadas en películas poliméricas delgadas, entre otras.¹⁸

Estos materiales pueden obtenerse a través de dos rutas principales: (i) síntesis de nanopartículas *in situ* y (ii) síntesis de nanopartículas *ex situ*, seguida del embalaje en el sustrato polimérico.¹³ En el enfoque *in situ*, las MNPs se generan dentro de una matriz polimérica por descomposición (termólisis, fotólisis, radiólisis, etc.) o por reducción química de un precursor metálico disuelto en el polímero; la síntesis es en un solo paso y la metodología es simple y rápida. En el enfoque *ex situ*, primero se producen las MNPs mediante rutas químicas y luego se dispersan en matrices poliméricas, por lo que es posible controlar la estructura de las MNPs antes de su incorporación a la matriz.^{4,9,11,19} Sin embargo, mediante estos métodos no es posible obtener nanopartículas con morfología controlada y distribuidas de manera uniforme cuya superficie esté libre de contaminantes. Este es el obstáculo clave a superar en la preparación de estos nanomateriales.^{5,13,20}

Hoy en día, los nanocompositos metal-polímero son objeto de mucha atención debido a sus propiedades microestructurales, mecánicas, ópticas, térmicas, magnéticas y eléctricas específicas que permiten una variedad de aplicaciones tecnológicas.^{5,19-21}

En el presente trabajo se expone la síntesis de MNPs soportadas en una película polimérica, proceso que ocurre a través de una transformación espontánea propiciada por la misma matriz, en donde no se hace uso de químicos, disolventes ni gasto energético; la generación del nanocomposito metal-polímero no se obtiene mediante ninguna de las rutas conocidas, ni *in situ* ni *ex situ*, por lo que es posible la obtención de un nanocomposito con todas las ventajas anteriormente mencionadas y sin los obstáculos que enfrentan estos materiales. En la nueva metodología a continuación presentada, se observa un fenómeno hasta la fecha no reportado por ningún otro grupo de investigación. Es imperativo realizar más experimentación para comprenderlo y así poder manufacturar materiales prometedores para una variedad de aplicaciones que incluyen electrónica, remediación ambiental, sensores y dispositivos de almacenamiento, sin mencionar que, dadas las propiedades que exhiben las nanopartículas de metales nobles (como la plata) se cuenta con una extensa área de aplicaciones biomédicas como la ingeniería de tejidos, el vendaje de heridas y la administración de fármacos, entre otros.²¹

2. JUSTIFICACIÓN

En enero de 2016, nuestro grupo de investigación publicó por primera vez la generación espontánea de nanopartículas metálicas sin el uso de disolventes y utilizando una matriz polimérica generada mediante la reacción de polihidroalquilación catalizada por superácidos. Esta observación abrió una nueva línea de investigación en el campo de nanotecnología e ingeniería de materiales debido al descubrimiento de una nueva técnica de síntesis de nanopartículas.²² La metodología reportada consta del depósito de películas metálicas de Au sobre una matriz orgánica polimérica, la cual permite la transformación espontánea sólido-sólido a AuNPs (Figura 1).



Figura 1. Síntesis general de AuNPs mediante la transformación película-partícula reportada por Hernández-Cruz O. et al., 2016.²²

La matriz polimérica empleada corresponde al llamado PTBC por sus siglas en inglés (*poly[[1,1':4'.1''-terphenyl]-4,4''-diyl(2-bromo-1-carboxyethylidene)*) en forma de nanofibras, sobre las cuales se depositaron películas metálicas de oro por pulverización catódica que, con el paso del tiempo se transformaron en nanopartículas (Figura 2).

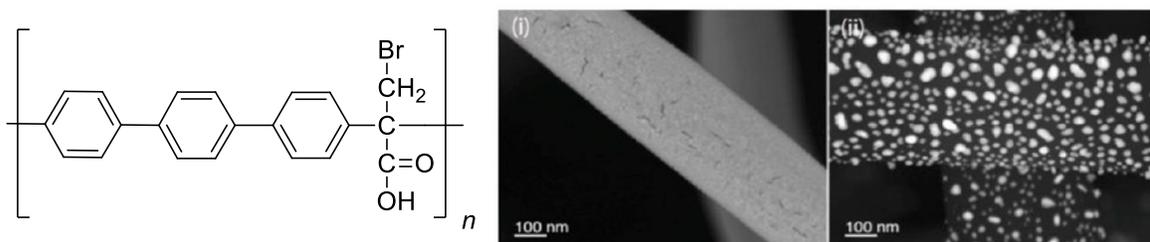
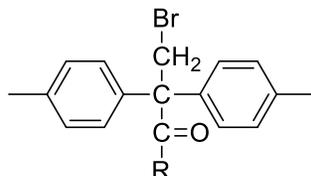


Figura 2. Estructura del PTBC, elucidada por RMN ¹H, ¹³C, DEPT 90 y DEPT 135. Micrografías SEM de (i) película metálica recién depositada y (ii) AuNPs formadas dos semanas posteriores al depósito.²²

Adicionalmente, se reportan variaciones experimentales en el grosor del depósito y el tiempo de crecimiento, cuyos resultados muestran que con estas variables es posible controlar el tamaño y la separación entre las nanopartículas, tarea que para otros grupos de investigación no ha sido sencilla.

El alcance de este método es vasto y prometedor, sin embargo, primero es necesaria su comprensión. Con respecto a lo reportado por Hernández-Cruz O. *et al.*, surgen algunas interrogantes: ¿es el PTBC el único polímero que favorece la transformación espontánea? y ¿cuáles son los elementos estructurales responsables del proceso? Fue en el año 2021 que se pudo dar respuesta a dichas cuestiones.

Mediante el diseño y la síntesis de numerosos polímeros con diversas multifuncionalidades y la observación de la transformación película-partícula en solo algunos de ellos, Avila-Gutierrez L. *et al.*²³ identificaron un fragmento polimérico como el responsable de las transformaciones película-partícula. A dicho fragmento se le denominó "sitio reactivo" y su estructura química contiene dos anillos de fenileno y los grupos funcionales bromometilo y carbonilo unidos al mismo carbono cuaternario alifático de la cadena principal (Figura 3).



donde R: OH, CH₃, CH₂Br

Figura 3. Estructura química del "sitio reactivo" que favorece la transformación película-partícula.²³

Con ayuda de la Espectrometría Fotoelectrónica de Rayos X (XPS) se apuntó a que la presencia de AuNPs en la superficie del polímero surge debido a la formación de complejos AuBrO₂ junto con óxidos de Au (Au₂O y Au₂O₃) durante el proceso de pulverización catódica. La secuencia de enlaces atómicos que permiten la transformación es: C-Br-O-Au, tal como se ejemplifica en la Figura 4. De tal manera que, una vez que se

forma el enlace Au-O en la superficie del polímero, se formarán las nanopartículas metálicas.

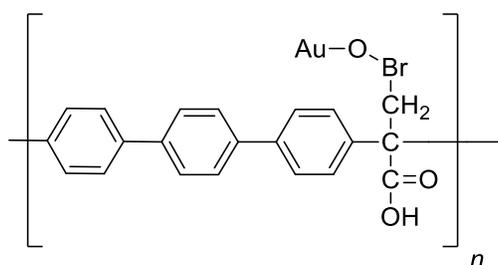


Figura 4. Estructura química del polímero PTBC-Au (superficie del polímero con AuNPs).²³

Al mismo tiempo, Avila-Gutierrez L. *et al.* estudiaron diferentes variables que afectan a la transformación: el espesor de la película de oro, la temperatura y la atmósfera de envejecimiento. Se encontró que el proceso se acelera al incrementar la temperatura, procede en el aire y se detiene en el vacío. De modo que, el tamaño y la forma de las nanopartículas pueden modularse al controlar el espesor de la película de oro, la temperatura y la atmósfera ambiental.

Este proceso de síntesis de nanopartículas ha quedado evidenciado como la primera metodología de transformación espontánea película-partícula asistida por polímeros, llevada a cabo a temperatura ambiente, que no requiere procesamientos de alta energía, libre de disolventes y que es respetuosa con el medio ambiente.

El mecanismo detallado de este complejo fenómeno aún es incierto y es necesario realizar más experimentación para su estudio. Sin embargo, es probable que haya ciertos factores involucrados, tal como: la estructura química del polímero multifuncional, el contacto y las interacciones de Van der Waals de mayor alcance, la energía interfacial de la superficie de la película, la tensión superficial, *dewetting* en estado sólido y *Ostwald ripening*.

El presente protocolo de investigación surge de la necesidad de resolver las interrogantes que aún perduran en este complejo fenómeno. Los hallazgos reportados por Hernández-Cruz O. *et al.* y Avila-Gutierrez L. *et al.* son base para esta futura investigación, y guiarán a la comprensión del mecanismo de transformación película-partícula, así como al diseño y la introducción de estos nuevos biomateriales en el área médica.

2.1. ELECCIÓN DEL COMPUESTO CARBONÍLICO

La cetona bromada (bromopiruvato de etilo) que se muestra en la Figura 5, fue elegida para usar como compuesto carbonílico debido a que: (i) es un reactivo comercialmente disponible y de bajo costo, (ii) presenta reactividad frente a la reacción de polihidroxiálquilación para la formación de polímeros y (iii) permitirá obtener polímeros que contribuyan en la síntesis de nanopartículas mediante la incorporación de los grupos bromometilo y carbonilo provenientes de este compuesto.

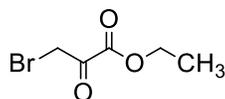


Figura 5. Elección de cetona bromada como compuesto carbonílico.

Por otra parte, estudios realizados sobre la actividad biológica del bromopiruvato de etilo, lo han identificado como un agente antibacteriano de amplio espectro dirigido a patógenos farmacorresistentes, tal como el *Mycobacterium tuberculosis*, en donde el bromopiruvato de etilo ha mostrado una cinética bactericida superior a la de la isoniazida y la rifampicina, medicamentos a los cuales el patógeno se ha mostrado extremadamente resistente.²⁴

Actualmente, el aumento a nivel mundial de patógenos bacterianos farmacorresistentes presenta una amenaza significativa para los servicios de atención médica, ya que son responsables del aumento en la incidencia de infecciones intrahospitalarias. Por tal motivo, es necesaria la incorporación de nuevos agentes antibacterianos capaces de evadir los mecanismos de resistencia.

En este contexto, la obtención de materiales nanocompuestos metal-polímero, resulta prometedora al abordar propiedades antibacterianas, no solo mediante el uso de metales como la plata, sino también mediante el uso de una matriz polimérica derivada de un agente antibacteriano de amplio espectro: el bromopiruvato de etilo

2.2. ELECCIÓN DEL COMPUESTO AROMÁTICO

Los compuestos aromáticos seleccionados (**a**: 1,2-difenoxietano, **b**: difenil éter y **c**: bifenilo) que se muestran en la Figura 6, son de particular interés debido a que: (i) son reactivos comercialmente disponibles y de bajo costo, (ii) presentan reactividad en reacciones de sustitución electrofílica aromática, (iii) en el caso de los polímeros obtenidos con los compuestos aromáticos **a** y **b**, poseerán un alto contenido de grupos éter en la cadena principal, es decir, presentarán flexibilidad, una característica prometedora para la optimización de la transformación espontánea sólido-sólido de películas metálicas delgadas a nanopartículas y (iv) en el caso de los polímeros sintetizados con el compuesto **c**, tendrán un mayor porcentaje de *sitios reactivos* para efectuar la transformación película-partícula debido a la menor longitud de la unidad repetitiva.

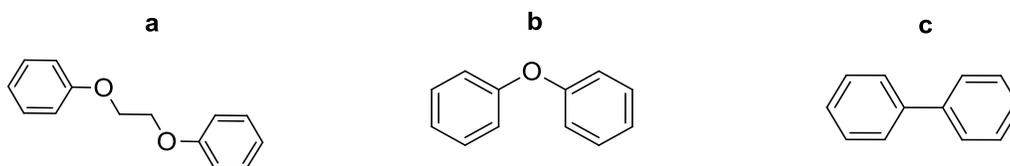


Figura 6. Elección de los compuestos aromáticos.

3. ANTECEDENTES

3.1. MATERIALES POLIMÉRICOS

3.1.1. Introducción a los polímeros

Etimológicamente, la palabra *polímero* deriva de *-poli* que significa muchos y de *-meros* que significa partes, es decir, que posee muchas partes. Se considera a un polímero como una molécula grande compuesta por varias unidades de repetición o *monómeros*.²⁵

La síntesis de polímeros recibe el nombre de *polimerización*, mientras que la cantidad de unidades repetitivas presentes se denomina *grado de polimerización*. El peso molecular de un polímero está dado por el producto de la masa molecular del monómero y del grado de polimerización.²⁶

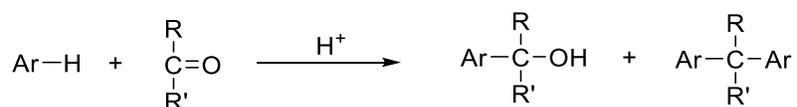
Dependiendo de las interacciones presentes entre las cadenas poliméricas, estos pueden presentar estructuras altamente cristalinas, parcialmente cristalinas o estructuras amorfas. Las propiedades del material estarán dadas dependiendo de si presentan o no regiones cristalinas.²⁶

Dentro de los polímeros, existen los naturales y los sintéticos. Los polímeros sintéticos son tanto orgánicos como inorgánicos, mientras que los naturales provienen directamente de la naturaleza y son comúnmente llamados biopolímeros.²⁵

La formación de un polímero sintético se lleva a cabo mediante síntesis de adición o síntesis de condensación.²⁷ Las síntesis de adición se basan en incrementar progresivamente el número de monómeros en la cadena polimérica hasta que se pierde la reactividad, mientras que, en las reacciones de condensación, cualquier par de moléculas pueden reaccionar, generando la eliminación de una molécula pequeña como el agua.²⁸

3.1.2. Reacción de hidroxialquilación

Dentro de las reacciones de condensación, se encuentra la *reacción de hidroxialquilación* que es una reacción de anillos aromáticos con grupos aldehídos o cetonas en presencia de un ácido como catalizador (Figura 7). Esta reacción es una sustitución electrofílica aromática del tipo Friedel-Crafts. En el primer paso del mecanismo de reacción se genera un alcohol (carbinol), y en el segundo, se genera un compuesto diarilado. El segundo paso procede mediante la formación de un carbocatión en el reactivo carbonílico.^{29,30}



Donde R, R' = H, alquilo o arilo.

Figura 7. Esquema general de la reacción de hidroxialquilación.

La primera reacción de hidroxialquilación fue reportada en el año 1872 cuando A. Baeyer realizó la condensación de tricloroacetaldehído con benceno en presencia de ácido sulfúrico.³¹ Desde ese momento, esta condensación ha sido ampliamente usada en química orgánica debido a sus importantes aplicaciones industriales, como es el caso de la síntesis de DDT (Figura 8),²⁹ un importante agente contra la malaria,³² y la síntesis del Bisfenol A (Figura 9), un monómero utilizado en síntesis de policarbonatos.³³

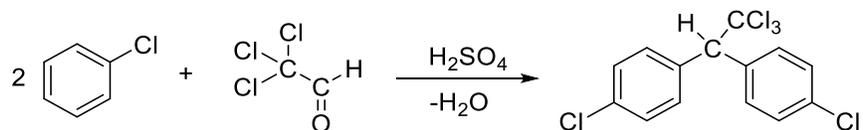


Figura 8. Síntesis de DDT mediante la reacción de hidroxialquilación.

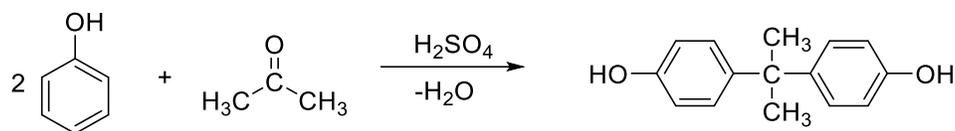


Figura 9. Síntesis de Bisfenol A mediante la reacción de hidroxialquilación.

La importancia de las reacciones de hidroxialquilación radica en el acoplamiento directo C-C por la introducción de un grupo alquilo sobre el anillo aromático,³⁴ haciendo posible también la funcionalización de los compuestos aromáticos. Sin embargo, al ser esta reacción difícil de llevar a cabo, se requiere que los compuestos carbonílicos posean sustituyentes electroattractores para aumentar su reactividad frente a compuestos aromáticos desactivados o bien, hacer uso de compuestos aromáticos activados,³⁰ considerando que la sustitución estará dirigida hacia productos con isomería posicional *orto* y *para*.^{35,36}

3.1.3. Hidroxialquilación superácida

Uno de los temas dentro de la química orgánica sujeto a investigación es el estudio de los intermediarios reactivos con reactividades inusuales y el incremento de la reactividad de los intermediarios de reacciones conocidas para la obtención de nuevos productos.³⁷

Un ejemplo es la reacción de hidroxialquilación, la cual procede vía intermediarios carboxonio moderadamente electrofílicos y donde mejorar su electrofilicidad frente a los compuestos aromáticos es el motivo de estudio.

George A. Olah, ganador del Premio Nobel de Química en 1994, realizó un trabajo sobre la generación de especies superelectrofílicas en sistemas superácidos, y con él se dio la pauta a estudiar las reacciones del tipo Friedel-Crafts bajo condiciones altamente ácidas.³⁸

Hall y Conant introdujeron en 1927 el término *superácido*.³⁹ Sin embargo, fue aceptado hasta la década de los 60's, gracias a los estudios del ya mencionado George A. Olah. En ese momento se definió a un superácido como *cualquier sistema ácido más fuerte que el ácido sulfúrico al 100%*.⁴⁰

Olah propuso la existencia de los *superelectrófilos*, intermediarios en reacciones mediadas por superácidos, cuya reactividad electrofílica era más alta que la de los electrófilos comunes. Un superelectrófilo se definió como una especie doblemente electrodeficiente proveniente de la solvatación superelectrófila, que involucra la interacción de los grupos electrodonadores de reactivos electrodeficientes (electrófilos) con los superácidos (fuertes electroaceptores).⁴¹⁻⁴³ Sin embargo, recientemente se demostró que los cálculos elaborados por Olah eran correctos solo en algunos sistemas y, por tanto, fue necesario reevaluar la definición de superelectrófilo: especies altamente reactivas dado un medio superácido.⁴⁴⁻⁴⁷

Al ser los superelectrófilos especies muy reactivas, es posible llevar a cabo reacciones inusuales. De tal forma que las reacciones de hidroxialquilación pueden proceder satisfactoriamente en un medio superácido sin necesidad de tener activado al compuesto aromático. Un claro ejemplo es el trabajo de Shudo y su equipo de investigación,⁴⁸ quienes en 1995 demostraron que la reacción de benzaldehído con benceno en TFSA (sistema superácido) procede para la formación de trifenilmetano (Figura 10).

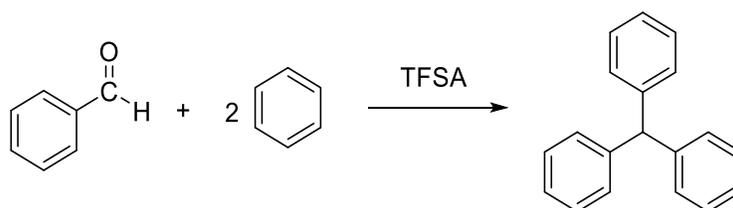


Figura 10. Síntesis de trifenilmetano mediante la reacción de hidroxialquilación catalizada por TFSA.

Claramente, la reacción de hidroxialquilación catalizada por superácidos abrió una nueva rama de estudio dentro de la química orgánica que, además, tiene el potencial de contribuir de manera importante en la síntesis de nuevos materiales.

3.1.4. Reacción de polihidroxialquilación catalizada por superácidos

Las polimerizaciones del tipo Friedel-Crafts han sido ampliamente exploradas debido a que los polímeros formados poseen propiedades prometedoras. Sin embargo, las síntesis

poliméricas mediante estas reacciones no son regioselectivas, obteniendo así una mezcla de isómeros. Además, se hace uso de grandes cantidades de catalizadores que contaminan a los polímeros formados.⁴⁹

Tradicionalmente, todas las síntesis poliméricas por reacciones Friedel-Crafts, son llevadas a cabo con electrófilos comunes.⁴⁴ Fue hasta que la teoría de activación superelectrófila incursionó en la química de los polímeros que se presentó un cambio prometedor.

La química de los polímeros incursionó en el campo de investigación de la superelectrofilicidad en el año 2001, cuando Zolotukhin, M. G. *et al.* reportaron por primera vez la generación de poliarilenoalquilos de alto peso molecular al hacer reaccionar isatina (un compuesto dicarbonílico) con compuestos aromáticos en presencia de ácido trifluorometanosulfónico (Figura 11).⁴¹

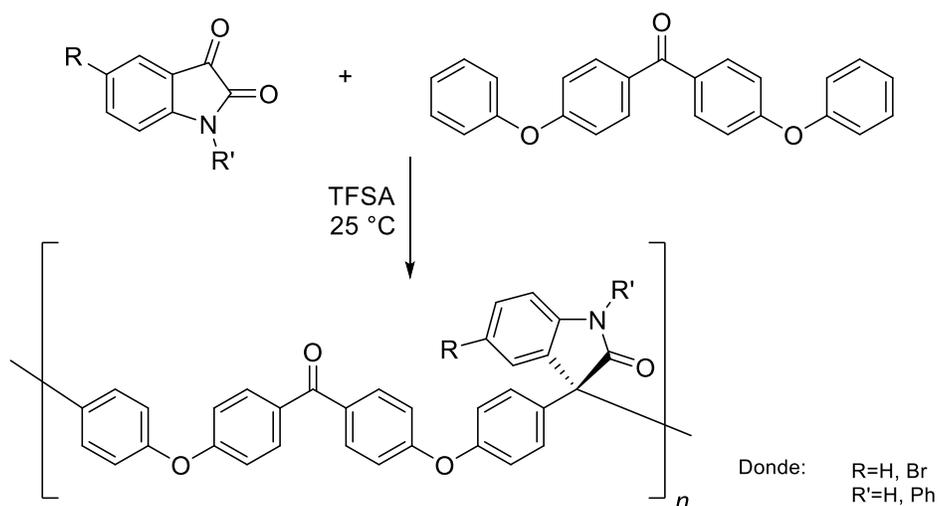


Figura 11. Polihidroalquilación de isatinas con 4,4'-difenoxybenzofenona en ácido trifluorometanosulfónico.

La reacción recibió el nombre de *polihidroalquilación catalizada por superácidos*, que se definió como una reacción de formación de polímeros partiendo de un monómero con al menos un grupo carbonilo y un hidrocarburo aromático en un medio superácido (Figura 12).

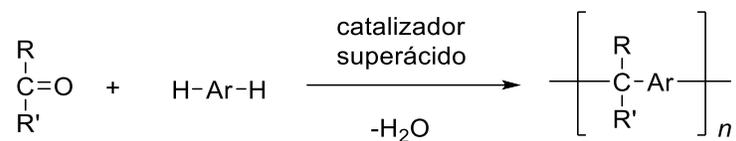


Figura 12. Reacción general de polihidroxiálquilación catalizada por superácidos.

La reacción de polihidroxiálquilación catalizada por superácidos ha sido pionera en la síntesis de polímeros con alto rendimiento, libres de catalizadores metálicos y que, además, son llevadas a cabo en un solo paso. Este novedoso método de síntesis abre una nueva línea de investigación para la síntesis polimérica gracias a la alta electrofilicidad que el medio superácido brinda.

En dicha rama, nuestro grupo de investigación permanece activo y ha participado y aportado con nuevo conocimiento, permitiendo la generación de nuevos materiales poliméricos con potenciales aplicaciones en **nanotecnología** y **nanobiomedicina**, como la síntesis de nanopartículas metálicas a partir de transformaciones espontáneas y libres de disolventes, donde la estructura del polímero juega un papel de alta importancia, y éste, es obtenido **únicamente** por la reacción de **polihidroxiálquilación catalizada por superácidos**.²²

3.2. NANOMATERIALES

3.2.1. Introducción a los nanomateriales

En la actualidad, no existe una definición aceptada internacionalmente de qué es un *nanomaterial*. Sin embargo, dado al gran y rápido desarrollo de estos materiales, ha surgido una necesidad inminente para definirlos. Al no existir una regulación global han surgido diferentes definiciones; en la Tabla 1 se presentan algunas de las definiciones existentes, de las cuales se puede concentrar que un *nanomaterial* es un material que tiene componentes estructurales aproximadamente de 1 a 100 nm y que posee propiedades específicas.

Tabla 1. Definiciones disponibles de "nanomaterial".⁵⁰

<p><i>EU Novel food Regulation (2009)</i></p>	<p>"Nanomaterial de ingeniería" significa cualquier material producido intencionalmente que tenga una o más dimensiones del orden de 100 nm o menos o esté compuesto de partes funcionales discretas, ya sea internamente o en la superficie, muchas de las cuales tienen una o más dimensiones del orden de 100 nm o menos, incluidas estructuras, aglomerados o agregados, que pueden tener un tamaño superior al orden de 100 nm pero conservan las propiedades que son características de la nanoescala.</p>
<p><i>The (US-) National Nanotechnology Initiative (2007)</i></p>	<p>Materia en dimensiones de aproximadamente 1 a 100 nm, donde tienen lugar fenómenos únicos que permiten nuevas aplicaciones. Las dimensiones entre aproximadamente 1 y 100 nm se conocen como nanoescala. Las propiedades físicas, químicas y biológicas inusuales pueden surgir en los materiales a escala nanométrica. Estas propiedades pueden diferir de manera importante de las propiedades de bulto del material.</p>
<p><i>EC Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (2007-2009)</i></p>	<p>Un nanomaterial es cualquier material que se crea deliberadamente de manera que se compone de partes funcionales y estructurales discretas, ya sea internamente o en la superficie, muchas de las cuales tendrán una o más dimensiones del orden de 100 nm o menos. En 2009, SCENIHR propuso el uso de un límite de área de superficie específica (superior a 60 m²/g) para considerar una sustancia particulada "nanomaterial".</p>
<p><i>European Medicines Agency (EMA) (2006)</i></p>	<p>Desde el nivel atómico, alrededor de 0.2 nm (2Å), hasta alrededor de 100 nm.</p>
<p><i>European Food Safety Authority (EFSA) (2009)</i></p>	<p>Nanoescala se refiere a una dimensión del orden de 100nm e inferior. Sin embargo, hay efectos relacionados con el tamaño que pueden aparecer en un tamaño mayor.</p>

<i>UK Royal Society & Royal Academy of Engineering (2004)</i>	Típicamente desde 100 nm hasta el nivel atómico (aproximadamente 0.2 nm).
<i>Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) (2007)</i> <i>International Organization for Standardization (ISO) (2008)</i>	El rango de tamaño suele estar entre 1 y 100 nm.

En los últimos años, las estructuras nanométricas han sido un tema de investigación dentro de la ciencia de materiales dado que no siguen las leyes de la ciencia clásica; sus propiedades son afectadas por las leyes de la mecánica cuántica, es decir, difieren de las propiedades que el mismo material posee al estar en una escala macrométrica, entonces, el ensamblaje de estas pequeñas piezas generará materiales con nuevos comportamientos.^{51,52} Otra característica importante de los nanomateriales es que sus propiedades fisicoquímicas dependen significativamente del tamaño y forma, del medio circundante y de su disposición en el espacio. De tal manera que encontrar la correlación de estos parámetros con las propiedades es un requerimiento fundamental para el descubrimiento y elaboración de nuevas aplicaciones y dispositivos.⁵³

3.2.2. Clasificación de los nanomateriales

Existen diferentes clasificaciones de los nanomateriales, entre los que se encuentran: dimensionalidad, origen, composición, morfología e incluso niveles de toxicidad.

De todas las clasificaciones existentes, clasificarlos *por dimensionalidad* es lo habitual. Desde este punto de vista, los nanomateriales pueden ser clasificados en cuatro categorías: 0D, 1D, 2D y 3D.⁵⁴ En la Tabla 2 se presentan las definiciones de las cuatro

dimensionalidades, así como ejemplos de estas, y en la Figura 13 se muestran esquemáticamente las cuatro categorías.

*Tabla 2. Clasificación por dimensionalidad de los nanomateriales.*⁵⁴

Dimensión	Definición	Ejemplos
0D	Nanomateriales con todas sus dimensiones externas en la nanoescala.	<ul style="list-style-type: none"> • Puntos cuánticos • Nanopartículas • Dendrímeros
1D	Nanomateriales con dos dimensiones externas en la nanoescala y comúnmente una en la microescala.	<ul style="list-style-type: none"> • Nanoalambres • Nanofibras • Nanotubos • Nanocables • Nanobarras
2D	Nanomateriales con solamente una dimensión externa en la nanoescala y las demás comúnmente en la microescala.	<ul style="list-style-type: none"> • Películas delgadas • Nanorevestimientos • Nanoplatos
3D	Nanomateriales que muestran dimensiones internas en la nanoescala, pero sin dimensiones externas en la nanoescala.	<ul style="list-style-type: none"> • Nanocompositos • Nanocristales • Materiales nanoestructurados (como estructuras nanoporosas y nanoprotuberancias)

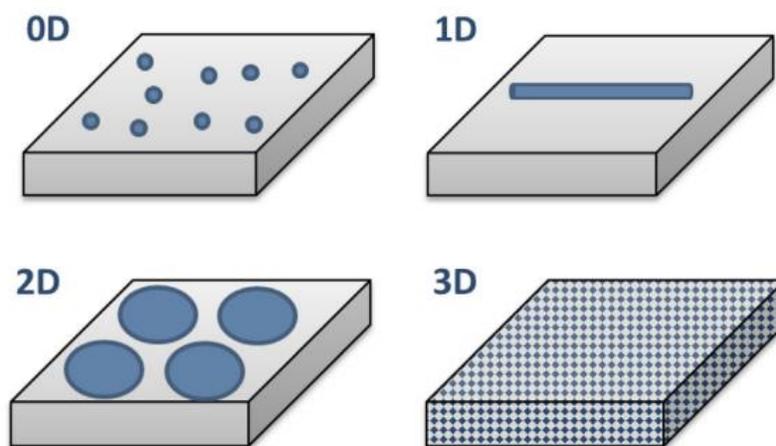


Figura 13. Clasificación por dimensionalidad de los nanomateriales.

3.2.3. Métodos de síntesis de nanomateriales

De manera general, los métodos de síntesis de los nanomateriales se dividen en dos enfoques; *Top-down* y *Bottom-up*. La Figura 14 muestra esquemáticamente ambas categorías.

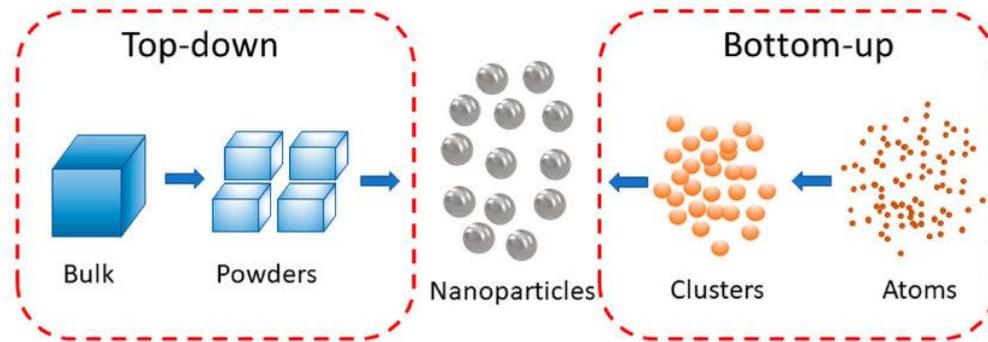


Figura 14. Enfoques *Top-down* y *Bottom-up* para la producción de nanomateriales.⁵⁵

El enfoque *Top-down* parte de un material en escala macrométrica y es reducida hasta la nanoescala por métodos mecánicos, químicos y físicos. En este método se incluyen las técnicas de grabado, molienda mecánica y litografía (que incluyen técnicas como: haz de iones enfocado, litografía ultravioleta extrema, litografía por haz de electrones, litografía de microscopio de fuerza atómica, litografía por imágenes plasmónicas y litografía por nanoimpresión).⁵⁶ Lamentablemente, estos métodos poseen dificultades para generar nanopartículas uniformes, la cantidad de defectos estructurales y contaminaciones es elevada⁵⁵ y, además, estas técnicas suelen tener un gran gasto energético en donde se requiere un equipo de costo elevado.⁵⁷ Por otro lado, la ventaja principal del enfoque *Top-down* es que se pueden sintetizar grandes cantidades del nanomaterial en un tiempo relativamente pequeño.

El siguiente enfoque es el *Bottom-up* que consiste en la manipulación de los componentes atómicos o moleculares con gran precisión para ser ensamblados mediante reacciones químicas o mediante procesos físicos y, así, producir estructuras a nanoescala. Dentro de las técnicas más conocidas de este enfoque se encuentran: síntesis química, autoensamblado y ensamblado posicional.⁵⁸ A diferencia del enfoque anterior, con las técnicas *Bottom-up* es posible producir nanomateriales con mejores límites inferiores en la nanoescala y, además, con este enfoque es posible sintetizar nanoestructuras

homogéneas con perfecta estructura cristalina. Así mismo, es posible diseñar y controlar con precisión la estructura, forma y composición química de los nanomateriales.⁵⁵ Sin embargo, no todas las técnicas de este enfoque se han podido desarrollar a gran escala para su producción industrial. Se cree que, para producir dispositivos con un detalle extraordinario a nivel molecular, el autoensamblaje es la tecnología más adecuada para los procesos industriales. **De tal manera que la preparación de nanomateriales por métodos químicos y manipulación por materiales poliméricos y autoensamblaje jugará un papel crítico dentro de la nanotecnología.**⁵⁹

3.2.4. Plata y nanopartículas de plata (AgNPs).

El uso de la plata data del año 4000 a. C., siendo este el tercer metal conocido, precedido por el oro y el cobre. Desde entonces, la plata ha sido un metal ampliamente utilizado. Comenzando con el Imperio persa, cuyos reyes bebían únicamente agua transportada en recipientes de plata debido a que estos la mantenían fresca inclusive durante años, o con los antiguos fenicios, griegos, romanos y/o egipcios, quienes usaban plata en diferentes formas para preservar sus alimentos.

En la antigüedad, la plata también se adentró y destacó en aplicaciones médicas, comenzando con los macedonios, quienes usaron placas de plata para cicatrizar heridas, o por Hipócrates, quién hizo uso de preparaciones de plata para el tratamiento de úlceras. La plata ganó popularidad a lo largo de los años tras aplicarse satisfactoriamente en diversos tratamientos: purificación de sangre, mal aliento, prevención de palpitaciones, como purgante, en infecciones cerebrales, prevención de oftalmía neonatal, para la antisepsia de heridas, epilepsia, infecciones bacterianas, entre otras. Fue en el año de 1852, cuando la plata llegó a su cúspide gracias al Dr. J. Marion Sims, quién utilizó alambre de plata como suturas, resolviendo así el problema de las fístulas vesico-vaginales, y se consideró a la sutura de plata como una de las principales contribuciones a la cirugía en el siglo XIX.

Además de las aplicaciones ya mencionadas, la plata también jugó un papel importante en el desarrollo de la radiología; en 1895, Konrad Röntgen descubrió los rayos X, al notar que estos activaban cristales de haluro de plata, haciendo posible la existencia de imágenes radiográficas.^{60,61}

A pesar de la notoriedad de sus beneficios, la plata perdió popularidad debido a la Argiria, una complicación en la cual la exposición prolongada a la plata causa en los pacientes una decoloración azul-grisácea de la piel. Sin embargo, quedó demostrado que, a pesar de ser permanente, no es peligrosa. No obstante, se demostró que altas dosis de plata pueden causar convulsiones, trastornos gastrointestinales o incluso la muerte.^{60,62}

De esa manera, con el paso de los años la terapia basada en plata fue asociada a ciertas limitaciones, además de la decoloración de la piel, tales como: disrupción del sistema nervioso, neumotórax, cambios en los recuentos de células sanguíneas, daño renal y hepático, irritación en ojos, piel, vías respiratorias y tracto intestinal, entre otros efectos tóxicos. Aunado a ello, el descubrimiento de los antibióticos marcó el fin de la plata dentro del campo de la medicina, al ser este una contribución más significativa.^{61, 63, 64}

Sin embargo, una gran problemática a resolver es la resistencia bacteriana a los antibióticos. Por esta razón el sector científico-tecnológico ha buscado estrategias para mejorar las terapias existentes que puedan mejorar la calidad de vida de los pacientes. La nanotecnología brinda la oportunidad de desarrollar nuevos sistemas que no son solamente eficaces sino también económicos; es así como incursionaron las nanopartículas de plata (AgNPs) en este campo, las cuales han demostrado poseer el potencial de eludir las limitaciones asociadas con las terapias convencionales basadas en plata y que además pueden ser una buena alternativa a los antibióticos.⁶⁴

En el año 1897 fue comercializado un nuevo producto bajo el nombre "Collargol". La patente especifica que debe ser una suspensión coloidal de partículas con un tamaño inferior a 25 nm, es decir, que se encuentre dentro del rango de los nanomateriales. Por lo tanto, el Collargol puede ser considerado el primer medicamento nanopartículado de plata.⁶⁵

3.2.4.1. Propiedades de las AgNPs

Las nanopartículas de plata (AgNPs) se han convertido en una importante área de investigación debido a que exhiben propiedades que permiten sus aplicaciones en distintos campos como el industrial, el farmacológico y el médico.

Las AgNPs destacan debido a sus propiedades: ^{63, 66}

- antibacterianas
- antifúngicas
- antioxidantes
- antiinflamatorias
- antivirales
- antisépticas
- anticoagulantes
- trombolíticas
- citotóxicas
- biocompatibles
- fotocatalíticas
- estabilidad química
- buena conductividad

3.2.4.2. Métodos de síntesis de AgNPs

Diversos estudios han demostrado que las propiedades físicas, químicas y biológicas de las nanopartículas metálicas son dependientes de su tamaño, morfología y entorno químico. A su vez, estos estarán influenciados directamente por las condiciones experimentales y las rutas sintéticas. De tal manera que, las propiedades de las NPs producidas, dependen de los métodos utilizados para la síntesis. Por lo que diferentes metodologías de síntesis guiarán a nanopartículas de diferentes tamaños y morfologías con diferentes propiedades. Entonces, la síntesis controlada es un reto clave para obtener mejores aplicaciones. ^{63, 66}

A lo largo de los últimos años, en la literatura se han reportado diversas metodologías para sintetizar AgNPs con tamaños, morfologías y propiedades controladas. Los métodos de síntesis, como ya se mencionó anteriormente, pueden clasificarse en *Top-down* y *Bottom-up*. Sin embargo, también se pueden clasificar de acuerdo con el tipo de proceso que se usó: físico, químico, fisicoquímico o biológico, que es como clasificaremos en este momento a los métodos de síntesis de AgNPs. ⁶³

i) Métodos químicos

Los métodos químicos son los más comunes y los más ampliamente utilizados para la síntesis de AgNPs. De manera general, los métodos químicos involucran la reducción de plata Ag^+ a plata elemental Ag^0 . Para efectuar estas síntesis son necesarios tres componentes: un precursor metálico, un agente reductor y un agente estabilizador (surfactantes, ligandos o polímeros con grupos funcionales específicos). Además, dado que la mayoría de las síntesis son llevadas en solución, se necesita de un cuarto componente: un solvente.⁶⁷

Con estos métodos, es posible producir nanopartículas de tamaño y estructura definida con tan solo controlar la concentración inicial del metal precursor y del agente estabilizador, así como la relación molar entre el precursor y el agente reductor. Además, los agentes reductores y estabilizadores se pueden cambiar o modificar fácilmente para lograr las características deseadas de las AgNPs.⁶⁸

Dentro del método de reducción química para la generación de AgNPs, las síntesis principales son:

- **Síntesis modificada de Brust-Schiffrin:** Basada en la síntesis original en dos fases de Brust-Schiffrin de 1994, en la cual se obtienen nanopartículas de oro estabilizadas por tioles. Este método se basa en la transferencia de fase de complejos de Au(III) de fase acuosa a orgánica, seguida por la reducción del oro mediante NaBH_4 en presencia de dodecanotiol.⁶⁹ Para la síntesis modificada y obtención de AgNPs, será necesario hacer uso de sales de plata como precursores metálicos; Oliveira M. *et al.* reportan la síntesis de AgNPs bajo el mismo sistema, pero tomando AgNO_3 como precursor metálico.⁷⁰
- **Método de Turkevich:** Síntesis de alta simplicidad desarrollada en 1951. Consta en tratar AgNO_3 (precursor metálico) con citrato de sodio en agua hirviendo con agitación vigorosa. En este método el ion citrato actúa como agente reductor y como agente estabilizador.⁷¹

Como puede observarse, los métodos de síntesis química se basan en agentes reductores inorgánicos como el citrato de sodio y el borohidruro de sodio, cada uno con diferentes ventajas: el citrato de sodio (un agente reductor débil) generalmente conduce a nanopartículas de mayor tamaño en comparación con las producidas por el borohidruro

de sodio⁶⁷ (un agente reductor fuerte) con el cual pueden obtenerse pequeños coloides monodispersos⁶⁸ y usarse para un control más preciso de tamaño y forma en la síntesis de AgNPs.⁷¹

Dentro de las ventajas de los métodos químicos podemos enlistar que, además de producir nanopartículas de tamaño y estructura definidas, también son métodos de bajo costo, eficientes y sencillos.⁷² Sin embargo, de manera general, los disolventes y agentes reductores utilizados en los procesos de síntesis son tóxicos para la salud humana y para el medio ambiente, sin mencionar que, el uso de químicos nocivos puede limitar las aplicaciones médicas de las AgNPs.⁶⁷

ii) Métodos físicos

La síntesis de AgNPs por métodos físicos, implica procesos mecánicos y procesos basados en vapor. De manera general, estos métodos se basan completamente en el enfoque *Top-down* ya que se busca reducir el tamaño del material para formar nanopartículas.⁷¹ Para ello, se hace uso de diferentes técnicas las cuales involucran distintos tipos de energía como: mecánica (molienda), eléctrica (descarga de arco eléctrico), luminosa (ablación láser) y térmica (deposición física de vapor), entre otras.⁷²

Los enfoques físicos más comunes e importantes para la síntesis de nanopartículas de plata son la ablación láser y la condensación- evaporación:⁷³

- **Ablación láser:** Es considerado un método de dispersión ya que se basa en la destrucción de la red cristalina del material. El método consta de la irradiación de una lámina de plata sumergida en un tensoactivo o solución acuosa mediante un láser pulsado.⁷⁴ Debido a que las nanopartículas pueden absorber fotones por diferentes vías (excitación de fotones, transiciones entre bandas, absorción de multifotones) durante la ablación láser, las características de las nanopartículas serán afectadas por el tiempo del pulso, la longitud de onda y la fluencia del láser.^{72,73} Por tanto, el tamaño y forma de las nanopartículas logrado por este método dependerán de los parámetros del láser.⁷⁴ Este método, convencionalmente se realiza en solución. No obstante, se ha reportado la síntesis de nanopartículas por este método al aire libre; la problemática radica en que la presencia de oxígeno puede conducir a la formación de nanopartículas de Ag₂O en lugar de nanopartículas metálicas.⁷⁵

- **Condensación- evaporación:** La técnica de condensación- evaporación generalmente utiliza una ruta en fase gaseosa con ayuda de un horno de tubo para sintetizar nanoesferas a presión atmosférica. El centro del horno de tubo contiene un recipiente que lleva una fuente del metal, el cual se evapora en el gas portador, lo que permite la síntesis final de MNPs.⁶⁸ A pesar de ofrecer un rendimiento considerable de nanopartículas, este método tiene una serie de desventajas, comenzando con que el horno de tubo ocupa mucho espacio, la reacción es lenta ya que el equilibrio térmico no se alcanza fácilmente y es difícil llegar a la temperatura óptima.⁶⁷

Ambos enfoques, así como los demás métodos físicos, son capaces de sintetizar grandes cantidades de AgNPs con alta pureza sin el uso de productos químicos que pongan en peligro la salud humana y/o el medio ambiente. Sin embargo, la aglomeración es a menudo un gran desafío porque no se utilizan agentes estabilizadores. Además, requieren temperaturas muy elevadas, implican un alto consumo de energía externa, requieren una duración relativamente mayor de síntesis y equipos complejos, todo lo cual aumenta su costo operativo.^{67, 68, 73}

iii) Métodos fisicoquímicos

Los métodos fisicoquímicos son una combinación del método de reducción químico con diferentes fuentes de energía externas, en donde la transformación química del precursor metálico es inducida por dichas energías, como el calor o la irradiación electromagnética.⁷¹

En esta clasificación se encuentran los métodos fotoquímicos, electroquímicos, asistidos por microondas y sonoquímicos, entre otros. Los dos métodos más utilizados para la síntesis de AgNPs son:

- **Método electroquímico:** En este método se forma un potencial eléctrico en el electrolito para así reducir Ag^+ a Ag^0 . El método electroquímico puede sintetizar AgNPs con diferentes tamaños ajustando la densidad de corriente. Además, los tipos de electrodos, electrolitos y disolventes también son importantes en el control de tamaño. En el proceso de síntesis, una mayor concentración de precursores metálicos y una mayor intensidad de la corriente, así como un tiempo de implementación prolongado, dirigirán a AgNPs con un tamaño más pequeño.

Para obtener AgNPs dispersas y estables, es necesario adicionar agentes estabilizadores para que por medio del impedimento estérico se evite la agregación. Dentro de las ventajas del método electroquímico se tiene: un fácil control de la reacción, unas condiciones de reacción suaves y una menor contaminación ambiental.⁷²

- **Método asistido por microondas:** Se refiere al calentamiento rápido del precursor de plata mediante irradiación de microondas. Varios factores influyen en el método, como la concentración de precursor y el tipo de estabilizador, la entrada de energía y el tiempo de irradiación de microondas, la constante dieléctrica, el índice de refracción del medio y la quiralidad de los agentes reductores. El agua y el alcohol son medios ideales para estabilizar el calentamiento por microondas debido a sus altas pérdidas dieléctricas; cuando las moléculas dipolares intentan reorientarse con respecto a un campo eléctrico alterno, pierden energía en forma de calor, lo que contribuye a la reducción de Ag^+ . El método asistido por microondas tiene las ventajas de una alta eficiencia de conversión de energía, ahorro de tiempo, limpieza y conveniencia; lo más importante, se puede utilizar para obtener AgNPs a gran escala con una buena dispersión.⁷²

iv) Métodos biológicos

Una alternativa valiosa a las ya mencionadas rutas de síntesis son los métodos biológicos, los cuales emplean diversos microorganismos como bacterias, hongos, plantas, algas, desechos agrícolas, artrópodos, etc.⁶³ Se sabe que dichos microorganismos son capaces de reducir iones metálicos (Ag^+) y por ello, muestran potencial para sintetizar AgNPs. En este proceso de biosíntesis, diversos componentes orgánicos actúan como agentes reductores, tales como péptidos, nitrato reductasa, almidón, celulosa, quitina, entre otros.⁷² Estas metodologías se consideran prometedoras para reemplazar síntesis fisicoquímicas complejas ya que están libres de sustancias químicas tóxicas y subproductos peligrosos y, en cambio, involucran agentes naturales para la estabilización de las AgNPs.⁶⁸

Estos métodos de síntesis son ecológicos, económicos, confiables, de tiempos cortos, no emplean agentes reductores tóxicos, con alta estabilidad térmica y con varias aplicaciones biológicas, médicas y farmacéuticas.⁶³

A pesar de sus ventajas, existen algunos problemas en la biosíntesis. En primer lugar, el control de los parámetros básicos de las NPs es menos preciso, por lo que se ve limitada la aplicación en donde se necesitan tamaños y formas específicas de las nanopartículas.⁷¹ Además, los agentes reductores naturales son demasiado débiles para formar nanopartículas metálicas de alta calidad. Por tales motivos, es necesario desarrollar agentes reductores naturales más fuertes o encontrar las condiciones de reacción más eficaces para los agentes reductores ya existentes; desafío que sigue en puerta.⁷⁶

3.2.4.3. Aplicaciones de las AgNPs

En los últimos años, las nanopartículas de plata han atraído mucha atención por sus ya mencionadas propiedades que permiten diversas aplicaciones. Son ampliamente utilizadas en diversos sectores como el médico, alimenticio, cosmético, artículos para el hogar, textiles y electrónica.⁶⁵

i) Sector cosmético

Las AgNPs en forma coloide se utilizan en cosméticos debido a sus propiedades antimicrobianas y antifúngicas, también en pastas dentales y productos para el cuidado de la piel, con una concentración máxima del 1%. Además, ciertos cosméticos, productos para el cuidado de los ojos y para la ducha (jabones, champús, antitranspirantes, y limpiadores faciales), pueden contener nanopartículas de plata.

ii) Sector alimentario

En esta industria se utilizan AgNPs para inhibir los microorganismos que causan la intoxicación y el deterioro de los alimentos. También se encuentran en suplementos dietéticos y materiales que se encuentran en contacto con los alimentos, como los embalajes. De igual forma, se incorporan en filtros para la purificación del agua potable, ya que son eficaces contra bacterias multirresistentes.

iii) Sector del hogar

Podemos encontrar AgNPs en artículos para el hogar, tejidos textiles y filtros para piscinas. Debido a sus propiedades ópticas, eléctricas y térmicas, también se utilizan en productos como lavadoras y refrigeradores.

iv) Sector médico

Debido a su actividad antibacteriana de amplio espectro, fuerte permeabilidad, baja resistencia a los medicamentos y propiedades antiinflamatorias, las AgNPs se aplican actualmente en una variedad de productos médicos, incluidos apósitos para heridas, catéteres recubiertos de plata, máscaras quirúrgicas, dispositivos anticonceptivos, supositorios ginecológicos, materiales ortopédicos, cerámicas dentales, adhesivos para ortodoncia⁷⁷ y sistemas de administración de fármacos.^{64,65}

Además, las nanopartículas de plata sirven como plataformas terapéuticas en muchas aplicaciones biomédicas, entre los que destacan los agentes antivirales y los agentes contra el cáncer.

Gracias a los efectos antivirales, las AgNPs han demostrado una notable actividad contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH),⁶⁶ el virus de la hepatitis B (VHB), el virus del herpes simple (VHS), el virus sincicial respiratorio recombinante (VSR), el virus de la viruela del simio, el virus tacaribe (TCRV), el virus de ARN, el adenovirus tipo 3, el norovirus murino (NVM) y el virus de la influenza A/H1N1.^{65,78} Como se puede observar, las nanopartículas de plata son efectivas en el tratamiento de enfermedades infecciosas, incluso apuntando a áreas específicas y sitios de difícil acceso en los que se puedan albergar patógenos.⁷⁹

Por otro lado, las AgNPs han mostrado efectos antitumorales y anticancerígenos prometedores; se han identificado como agentes genotóxicos al causar daños en el ADN y aberraciones cromosómicas. Dichos datos toxicológicos sobre nanopartículas crean a veces una percepción negativa de su uso. Sin embargo, la toxicidad es útil para las terapias contra el cáncer en donde se han logrado resultados positivos al incorporarlas. Se han reportado trabajos en donde identifican a las nanopartículas de plata como inhibidores de la angiogénesis tumoral, y también presentan citotoxicidad (capacidad para interactuar con otras células y destruirlas) contra células leucémicas (THP-1, Jurkat y

K562), células de cáncer de mamá (MCF-7), células de carcinoma hepatocelular (HepG2), células de carcinoma de pulmón (A549 y H153) y células de carcinoma de piel (HT144).⁷⁸

A pesar de sus prometedoras aplicaciones médicas, el impacto de las AgNPs en la salud humana (tanto positivo como negativo) debe entenderse completamente antes de su uso más amplio. La traducción exitosa de la nanotecnología de plata a la praxis médica requiere el desarrollo de preparaciones seguras, rentables y ecológicas, así como de una comprensión más profunda de los mecanismos de control de seguridad, biodistribución y farmacocinética.

3.2.5. Nanocompositos

Se define a los nanocompositos como *la combinación de dos o más componentes o fases donde al menos uno está en la escala nanométrica y/o estructuras que tienen distancias de repetición a nanoescala entre las diferentes fases que componen el material, y que resulta en propiedades diferenciadas en comparación con los constituyentes individuales.*¹⁴⁻¹⁶

Los materiales poliméricos son ampliamente usados debido a sus atributos tan únicos: fácil producción, peso ligero y su naturaleza dúctil. Sin embargo, en comparación con los materiales metálicos y cerámicos, tienen menor resistencia. Una manera de mejorar las propiedades mecánicas de los polímeros es reforzar el material con nanopartículas, es decir, fabricando un nanocomposito.⁸⁰

Aquellos nanocompositos en donde la fase discontinua de tamaño nanométrico está dispersa en un medio polimérico continuo reciben el nombre de *nanocompositos poliméricos*.¹⁶ Cuando la fase dispersa corresponde a nanopartículas metálicas se les denomina *nanocompositos metal-polímero*.⁵

En los *nanocompositos metal-polímero*, el material nanoestructurado cumple con la función de reforzar al material polimérico, mientras que el material polimérico cumple con tres propósitos: ensamblar las nanopartículas en clusters, servir como una matriz que induce el orden y orientación anisotrópica de las nanopartículas, y actuar como un elemento funcional.⁸¹

Las propiedades de estos nanocompositos dependen de los atributos de sus partes individuales, es decir, dependen tanto del tamaño y forma de las partículas metálicas como de los grupos funcionales presentes en los polímeros.⁵⁹

El desempeño de estos nanocompositos depende de las características de las nanopartículas como: el tamaño, el área específica superficial, la fracción de volumen usada, la compatibilidad que posea frente a la matriz polimérica y la dispersión. De igual manera, la interfase entre la matriz polimérica y las partículas juegan un papel importante: la alta área superficial dirige a un cambio de estado macromolecular alrededor de las nanopartículas (cristalinidad, movilidad, gradiente de composición, etc.) que modifica el comportamiento del material.⁸²

Para elaborar nanocompositos de matriz polimérica es necesario realizar esfuerzos considerables. Se han desarrollado diversas técnicas de procesamiento para fabricar dichos nanocompositos ya que crear una técnica universal es imposible debido a las diferencias químicas y físicas entre cada sistema.⁸⁰ Sin embargo, el requerimiento más importante para poder elaborar estos nanocompositos es que el polímero y la capa orgánica protectora en la superficie de la nanopartícula sean químicamente compatibles,⁸¹ motivo por el cual, la elaboración de estos nanocompositos ha captado la atención de la comunidad científica.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Estudiar el fenómeno de la transformación espontánea sólido-sólido libre de disolventes de películas delgadas metálicas de plata a nanopartículas, usando como soportes matrices poliméricas multifuncionales, y así obtener nanocompositos metal-polímero con posibles aplicaciones biomédicas

4.2. OBJETIVOS PARTICULARES

- ❖ Sintetizar y caracterizar nuevas estructuras poliméricas basadas en bromopiruvato de etilo con 1,2-difenoxietano, difenil éter y bifenilo.
- ❖ Determinar las propiedades térmicas de los polímeros obtenidos.
- ❖ Corroborar la formación de AgNPs; realizar depósitos de películas metálicas sobre los sustratos poliméricos y efectuar la conversión sólido-sólido a nanopartículas.
- ❖ Evaluar las variables que afectan directamente a la formación de las nanopartículas de plata mediante las técnicas de Microscopía Electrónica de Barrido (SEM) y Transmisión (TEM):
 - Estructura de la matriz polimérica
 - Relación *sitios reactivos*-peso molecular polimérico
 - Grosor del depósito metálico
 - Temperatura de almacenamiento
 - Atmósfera de envejecimiento
- ❖ Evaluar los mecanismos de ruptura y coalescencia mediante Microscopía de Fuerza Atómica (AFM).
- ❖ Analizar las interacciones presentes en las interfases polímero-metal mediante Espectrometría Fotoelectrónica de Rayos X (XPS).
- ❖ Evaluar la actividad biológica de los nanocompositos sintetizados.

5. METODOLOGÍA

En el presente protocolo de investigación para la obtención del grado de maestría, se cubrieron los tres primeros objetivos particulares, mientras que los restantes, así como el objetivo general, quedarán pendientes a realizarse durante los estudios doctorales posteriores.

A continuación, se especifica la metodología experimental seguida durante el programa de maestría, la cual se dividirá en dos categorías: materiales poliméricos y materiales nanoestructurados.

5.1. MATERIALES POLIMÉRICOS

Los productos poliméricos obtenidos fueron sintetizados mediante la reacción de polihidroalquilación catalizada por superácidos usando un desbalance estequiométrico, siguiendo la metodología reportada por Zolotukhin, M. G. *et al.*⁴¹ tal como a continuación se describe:

i) Policondensación A: bromopiruvato de etilo con 1,2-difenoxietano

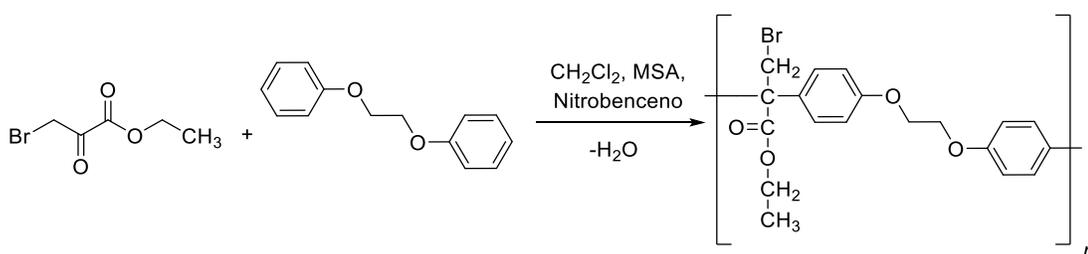


Figura 15. Esquema de la policondensación superácida de bromopiruvato de etilo con 1,2-difenoxietano.

En un matraz Erlenmeyer se colocaron 2.4 mL (17.1684 mmol) de bromopiruvato de etilo sin destilar, 2.9996 g (13.8598 mmol) de 1,2-difenoxietano, 18.8 mL de diclorometano y 1.25 mL de nitrobenzeno. Enseguida, se adicionó 9.0 mL de MSA

(inicio de la reacción) y se observó una coloración rosada. El procedimiento se llevó a cabo en un baño de hielo a 0°C y con agitación vigorosa constante.

Trascurridos 70 minutos, la solución se tornó viscosa con un color morado intenso y se observó separación de fases en la mezcla. Inmediatamente, la reacción se detuvo en metanol frío.

ii) Policondensación B: bromopiruvato de etilo con difenil éter

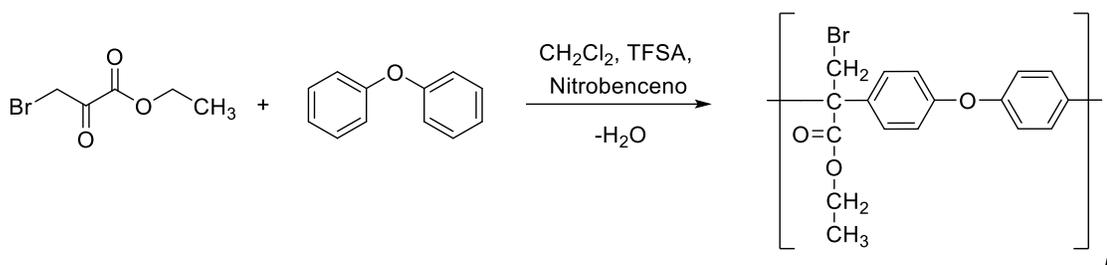


Figura 16. Esquema de la policondensación superácida de bromopiruvato de etilo con difenil éter.

En un matraz Erlenmeyer se colocaron 0.98 mL (7.0104 mmol) de bromopiruvato de etilo sin destilar, 1.0009 g (5.8807 mmol) de difenil éter, 14.0 mL de diclorometano y 0.50 mL de nitrobeneno. Enseguida, se adicionó 1.0 mL de TFSA (inicio de la reacción) y se observó una coloración rojiza con pequeñas partículas blancas. El procedimiento se llevó a cabo en un baño de hielo a 0°C y con agitación constante.

Trascurridos 30 minutos, cuando la solución se tornó viscosa con un color rosa intenso, la reacción se detuvo en metanol frío. La precipitación del polímero se realizó en películas para evitar la encapsulación de la solución y así obtener un precipitado uniforme.

iii) Policondensación C: bromopiruvato de etilo con bifenilo

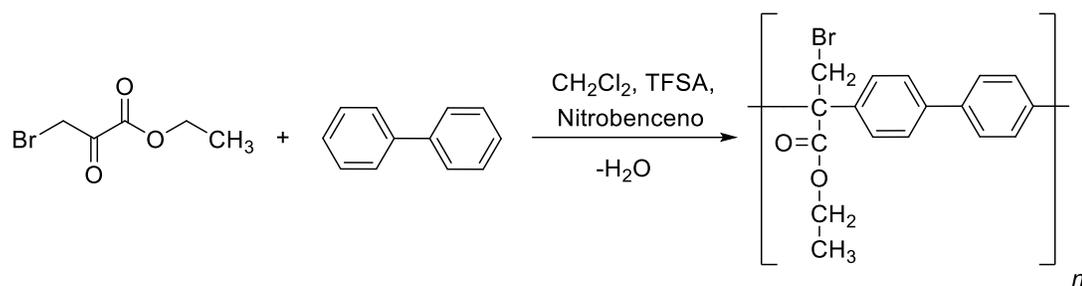


Figura 17. Esquema de la policondensación superácida de bromopiruvato de etilo con bifenilo.

En un matraz Erlenmeyer se colocaron 0.86 mL (6.1520 mmol) de bromopiruvato de etilo sin destilar, 0.87008 g (5.6186 mmol) de bifenilo, 9.0 mL de diclorometano y 1.00 mL de nitrobenzono. Enseguida, se adicionó 2.0 mL de TFSA (inicio de la reacción) y se observó una coloración café. El procedimiento se llevó a cabo en un baño de hielo a 0°C y con agitación vigorosa constante.

Trascurridas 3 horas 40 minutos, la solución se tornó viscosa con un color anaranjado intenso. La reacción se detuvo de manera convencional en metanol frío y se observaron precipitados muy coloridos en forma de perlas. A este polímero se le añadió una pequeña cantidad de monohidrato de hidrazina en solución para eliminar la coloración anaranjada del producto.

Los productos obtenidos se sometieron a limpieza mediante una extracción tipo Soxhlet con metanol frío durante 24 horas y se dejaron secar a temperatura ambiente. Posteriormente, se realizaron reprecipitaciones en metanol con soluciones al 15% m/v en NMP (para los polímeros A y B) y en DMF (para el polímero C). Finalmente, se colocaron nuevamente en extracción con metanol por 24 horas para eliminar impurezas.

Los polímeros sintetizados fueron caracterizados mediante pruebas de solubilidad, viscosidad, Análisis Termogravimétricos, Espectroscopía Infrarroja con Transformada de Fourier y Resonancia Magnética Nuclear.

5.2. MATERIALES NANOCOMPUESTOS

Las películas metálicas fueron depositadas mediante la técnica de pulverización catódica con un grosor controlado de 3.0 nm del metal sobre los tres diferentes soportes poliméricos. Para este procedimiento, se usaron como sustratos membranas poliméricas (de los polímeros A, B y C) elaboradas mediante la técnica de solución-evaporación (*casting*) con una solución al 6.5% en cloroformo destilado y previamente tratadas para la eliminación de disolvente residual.

Las muestras se almacenaron a temperatura y atmósfera ambiental hasta que los análisis de Microscopía Electrónica de Barrido fueron realizados para las primeras pruebas exploratorias.

6. INFRAESTRUCTURA

A continuación, se menciona la infraestructura empleada durante el programa de maestría en donde se efectuó la síntesis polimérica, la caracterización térmica y la caracterización estructural (*sección 6.1 a sección 6.4*), así como las pruebas exploratorias de la transformación espontánea película-partícula (*sección 6.5 y 6.6*). Además, se menciona la infraestructura a emplear durante el programa de doctorado (*sección 6.5 a sección 6.10*).

6.1. Espectroscopia Infrarroja con Transformada de Fourier (FT-IR)

Espectrofotómetro FT-IR Nicolet IS10 Thermo Scientific con una ventana espectral de 600 a 3500 cm^{-1} operado bajo la técnica de ATR (Attenuated Total Reflection) a temperatura ambiente. El equipo se encuentra ubicado en el Laboratorio de Infrarrojo LE-010 del IIM-UNAM.

6.2. Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Equipo Bruker Avance Spectrometer operado a 400.13 MHz, localizado en el Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear LE-001 del IIM-UNAM.

6.3. Análisis Termogravimétrico (TGA)

Equipo TGA Q5000 TA Instrument con portamuestras de aluminio operado en atmósferas de aire y nitrógeno con una velocidad de calentamiento de 10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ en un rango de 25 a 700 $^{\circ}\text{C}$. El equipo se encuentra en el Laboratorio de Análisis Térmicos LE-011 del IIM-UNAM.

6.4. Calorimetría Diferencial De Barrido (DSC)

Calorímetro DSC Q100 TA Instrument con cápsulas cerradas de aluminio bajo atmósfera de nitrógeno con una velocidad de calentamiento de 10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ en un rango de 10 a 140 $^{\circ}\text{C}$. El equipo se sitúa en el Laboratorio de Análisis Térmicos LE-011 del IIM-UNAM.

6.5. Pulverización catódica

Equipo Cressington 108 con un controlador de espesor de cuarzo (MTM-10), objetivo Ted Pella de plata con una pureza del 99.99% y argón (gas pulverizador) al 99.99% de pureza. Ubicado en Laboratorio de Caracterización Electro-óptica de Materiales en el IIM-UNAM.

6.6. Microscopía Electrónica de Barrido (SEM)

Equipo JSM-7600F de Jeol con un detector de electrones retrodispersados (LBE) localizado en el Laboratorio Universitario de Microscopía Electrónica en el IIM-UNAM. Para el procesamiento de las micrografías se dispone del software IMAGEJ 1.44p.

6.7. Microscopía Electrónica de Transmisión (TEM)

Equipo JEM 2010F de Jeol operando un voltaje de 200 kV (TEM), y equipo Jeol ARM 200 operado a 80 kV (STEM); también localizados en el Laboratorio Universitario de Microscopía Electrónica del IIM-UNAM.

6.8. Microscopía de Fuerza Atómica (AFM)

En colaboración con el CINVESTAV, se cuenta con un equipo SPM-5200 de Jeol.

6.9. Espectrometría Fotoelectrónica de Rayos X (XPS)

Ubicado en el Laboratorio de Análisis de Superficies (XPS-UPS) LE-012 del IIM-UNAM, se cuenta con un sistema de ultra alto vacío (UHV) y la Microsonda de escaneo XPS PHI5000 VersaProbe II, con una fuente de rayos X monocromática Al K α ($h\nu = 1486,6$ eV), diámetro de haz de 100 μm dirigido a 45° de la superficie, y un analizador MCD en modo de energía de paso constante (CAE): E0 = 117,40 y 11,75 eV, respectivamente.

6.10. Microscopía Confocal de Barrido Láser (CLSM)

Microscopio confocal LSM 700 Carl Zeiss (Carl Zeiss Jena Alemania).

7. RESULTADOS

7.1. RESULTADOS PRELIMINARES

A continuación, se muestran los resultados obtenidos a la fecha, los cuales demuestran la viabilidad del presente protocolo de investigación; se engloba la síntesis de los materiales poliméricos y su caracterización, con lo cual se demuestra que poseen los elementos estructurales necesarios para efectuar las transformaciones espontáneas sólido-sólido película-partícula. Además, se presentan las primeras pruebas exploratorias en el trío de polímeros, en donde primero se demuestra que la transformación procede con oro (único metal sobre el cual se ha estudiado el fenómeno) y posteriormente con el metal de interés de este trabajo: la plata.

7.1.1. Polímero A: Policondensación de bromopiruvato de etilo con 1,2-difenoxietano

El polímero A se obtuvo mediante la reacción de policondensación catalizada por superácidos con un exceso estequiométrico del 23.9% del compuesto carbonílico. Como resultado, se obtuvo un polímero blanco con una viscosidad inherente (η_{inh}) de 0.43 dl/g a 25°C y un rendimiento de reacción del 91.92%.

El producto polimérico presentó solubilidad a temperatura ambiente en disolventes clorados (CCl_4 , $CHCl_3$, CH_2Cl_2), disolventes amídicos (NMP, DMAAC, DMF) y en disolventes polares apróticos (THF y ciclohexanona).

Para visualizar las propiedades térmicas, se realizaron análisis termogravimétricos en atmósfera de nitrógeno (Figura 18) y aire (Figura 19) en donde es posible observar la pureza, las temperaturas de descomposición y la estabilidad térmica del material. Además, se realizó un análisis de calorimetría diferencial de barrido (Figura 20) para determinar las transiciones térmicas más relevantes del polímero.

A primera instancia, los análisis termogravimétricos muestran que el material no presenta pérdidas graduales de masa a temperaturas menores de 100°C, lo cual indica que los

polímeros se encuentran libres de cualquier disolvente; condición inicial necesaria para que la matriz polimérica efectúe la transformación espontánea película-partícula.

Por otro lado, ambos termogramas muestran dos temperaturas de descomposición y se observa que, por arriba del límite superior de temperatura, la descomposición del material no ha acabado. No es posible saber, al menos sin hacer análisis complementarios, qué fragmento de la estructura polimérica es eliminado en cada etapa. Sin embargo, dado que las unidades alifáticas son térmicamente menos estables que los fragmentos aromáticos, podemos pensar que la primera descomposición implica la eliminación del fragmento proveniente del compuesto carbonílico.

Así mismo, es notorio que las temperaturas de descomposición iniciales, tanto en atmósfera de aire como en de nitrógeno, son relativamente bajas. Lo anterior se explica gracias a los grupos éter presentes, los cuales aportan flexibilidad al material.

Finalmente, mediante la curva calorimétrica obtenida por DSC en atmósfera de nitrógeno (Figura 20) es posible identificar un salto de la línea base, es decir una temperatura de transición vítrea (T_g). Dicha temperatura posee un valor de 88.26 °C coherente con la estructura polimérica planteada; al ser flexible gracias a los grupos éter, no es necesario suministrar demasiada energía para el movimiento de las cadenas poliméricas, lo que se traduce como una baja T_g .

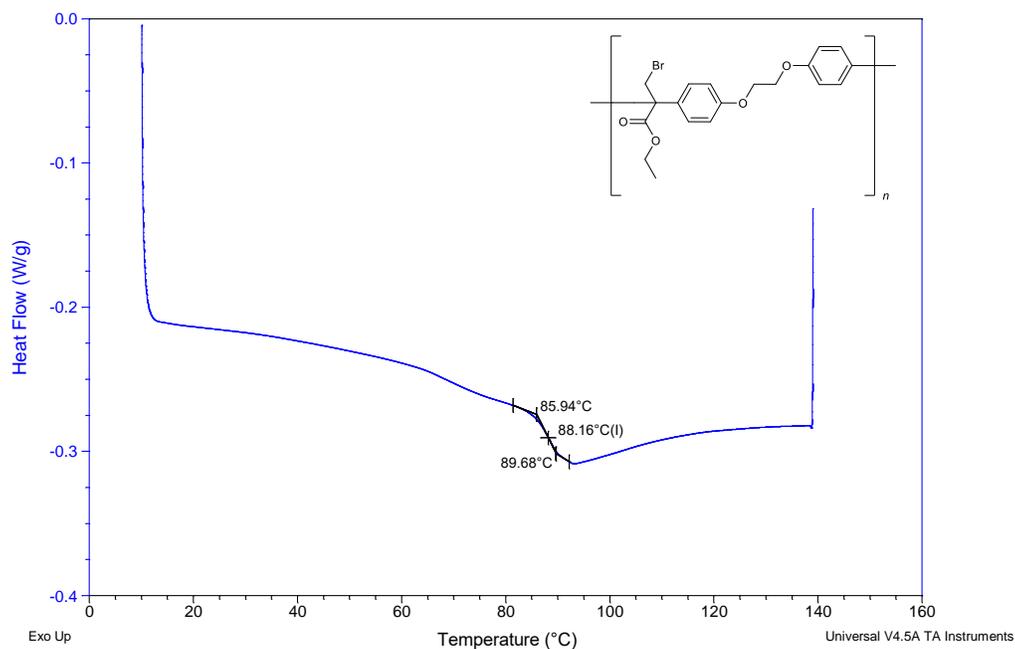


Figura 18. Termograma de DSC en atmósfera de N_2 mostrando la T_g del polímero A.

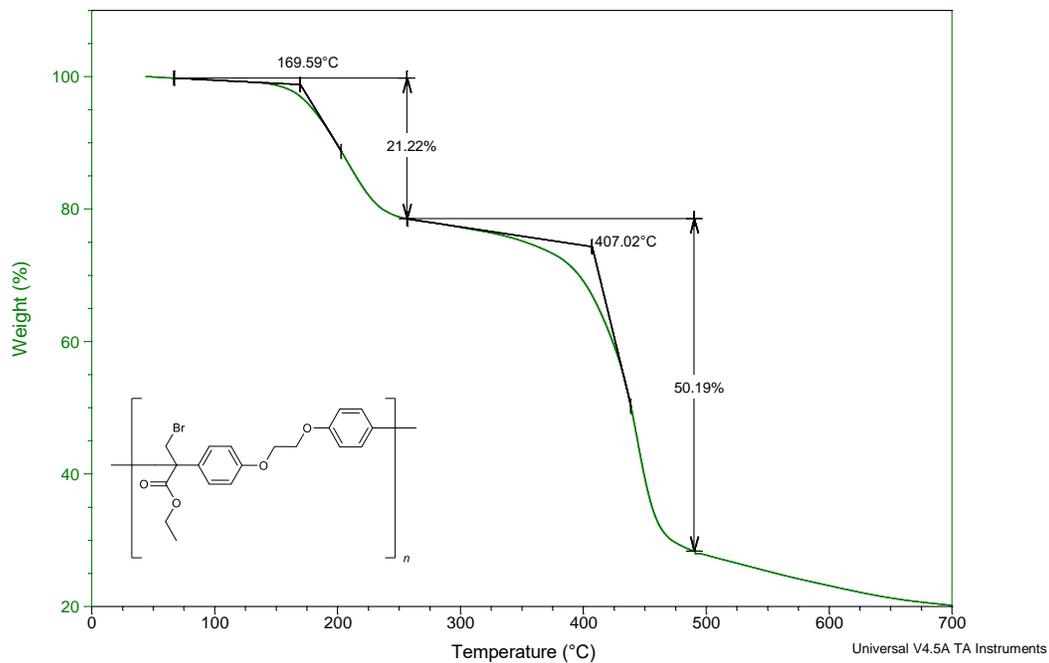


Figura 19. Termograma de TGA en atmósfera de N₂ del polímero A.

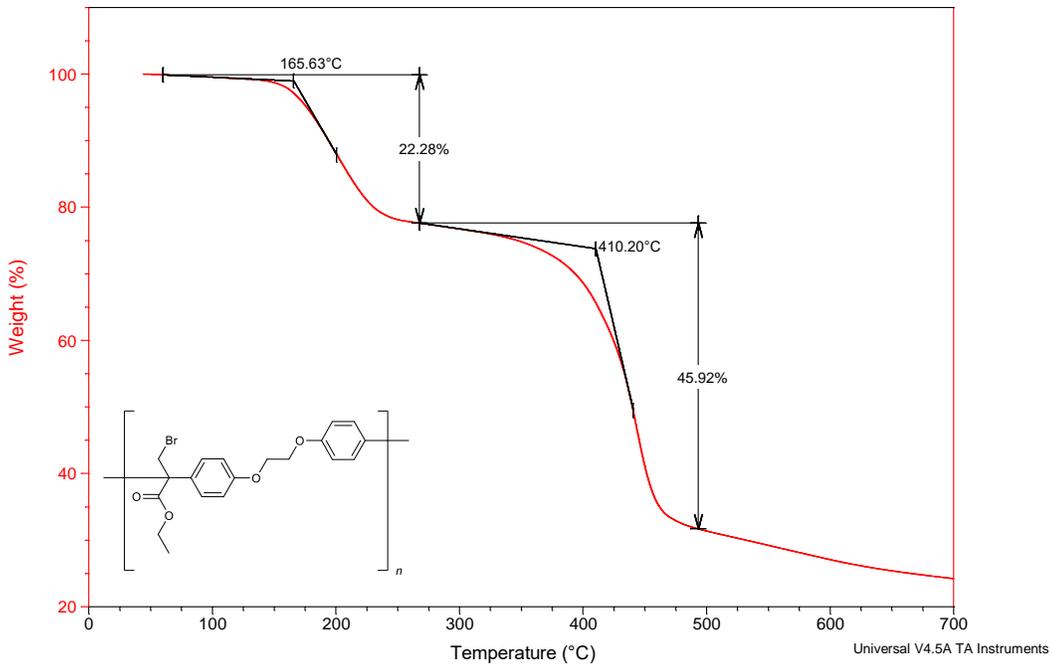


Figura 20. Termograma de TGA en atmósfera de aire del polímero A.

Para corroborar que el polímero sintetizado posee la estructura propuesta, se realizó la caracterización estructural mediante análisis de FT-IR y de RMN de ^1H , de ^{13}C y DEPT 135 con soluciones en CDCl_3 .

Comenzando con el análisis del espectro FT-IR del polímero A (Figura 21), se encontraron las señales características esperadas; es posible identificar la presencia de los grupos funcionales metilo, metileno, éster y aromáticos.

Las bandas se asignaron de la siguiente manera: en 3060.48 cm^{-1} estiramientos C-H aromáticos; en 2974.66 cm^{-1} y 2870.52 cm^{-1} estiramientos del grupo metilo; en 2928.86 cm^{-1} estiramientos del grupo metileno; en 1725.5 cm^{-1} estiramientos C=O; en 1605.93 cm^{-1} y 1508.06 cm^{-1} estiramientos C=C aromáticos; en 1238.56 cm^{-1} y 1182.15 cm^{-1} estiramientos C-O-C; y en 826.83 cm^{-1} flexiones C-H fuera del plano características de los anillos *para*-sustituidos.

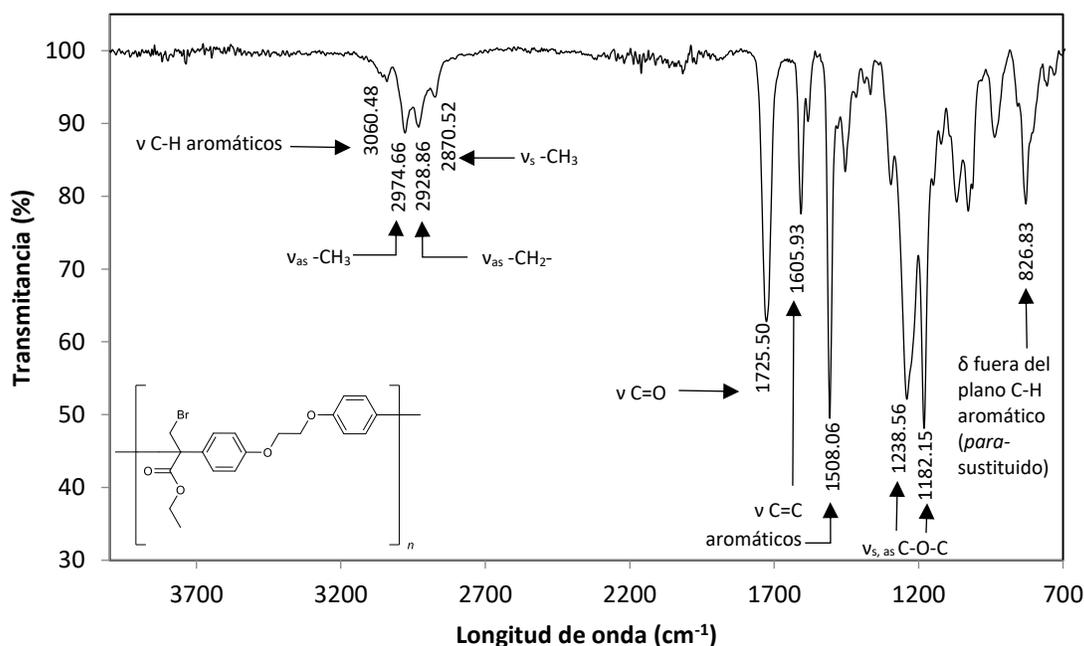


Figura 21. Espectro FT-IR del polímero A.

En las Figuras 22 y 23 se presentan los espectros ^1H RMN, ^{13}C RMN y DEPT 135 con los cuales se completó la asignación estructural del polímero. Con la elucidación de la

estructura, se comprueba que la polimerización es llevada a cabo de manera exitosa al observarse las señales correspondientes del grupo bromometilo enlazados a un carbono cuaternario alifático (carbono que participó en la sustitución electrofílica aromática). Además, se comprueba la regioselectividad de la policondensación con una estricta sustitución en posición *para*.

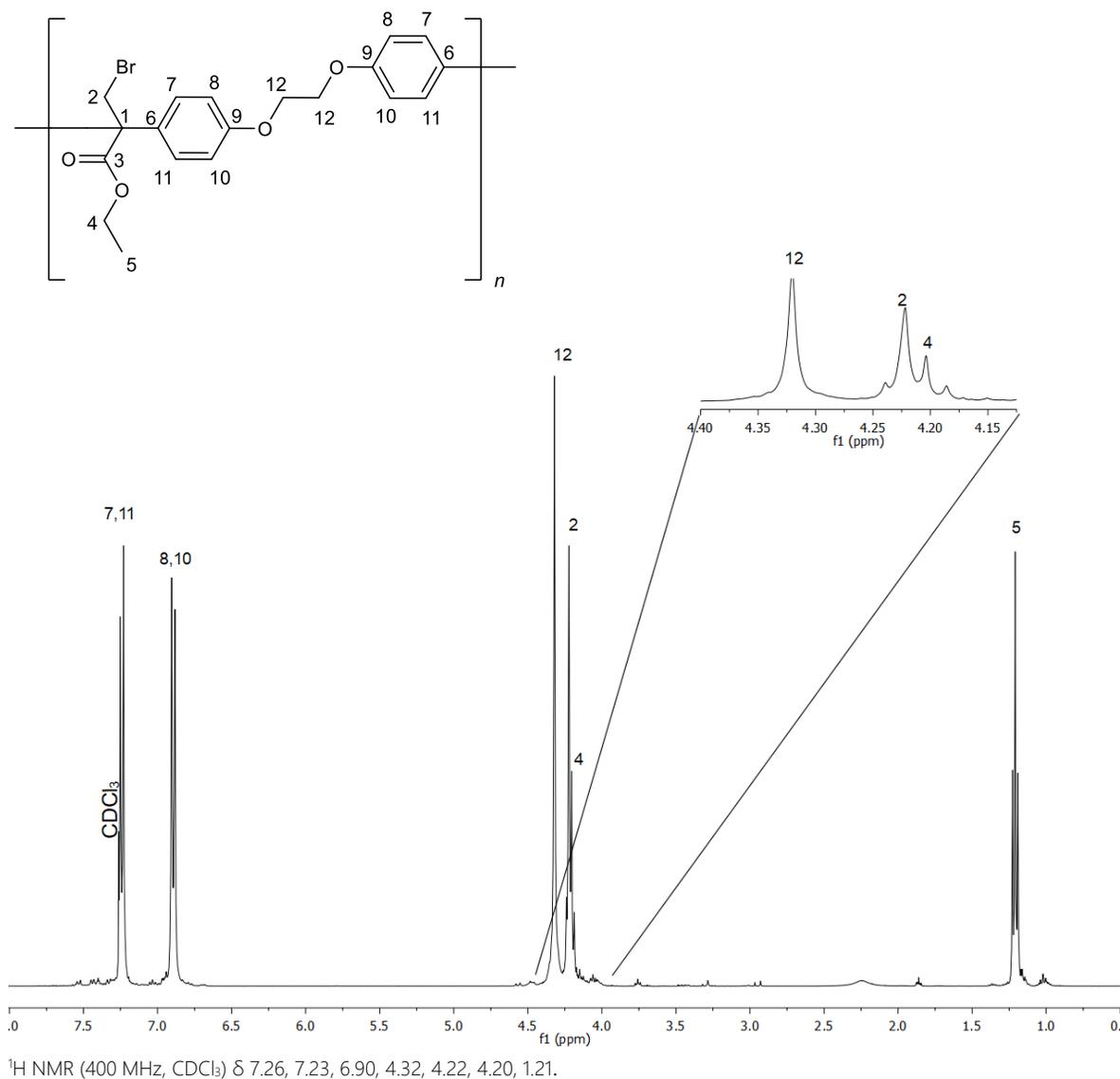


Figura 22. Espectro de ^1H RMN del polímero A en CDCl_3 .

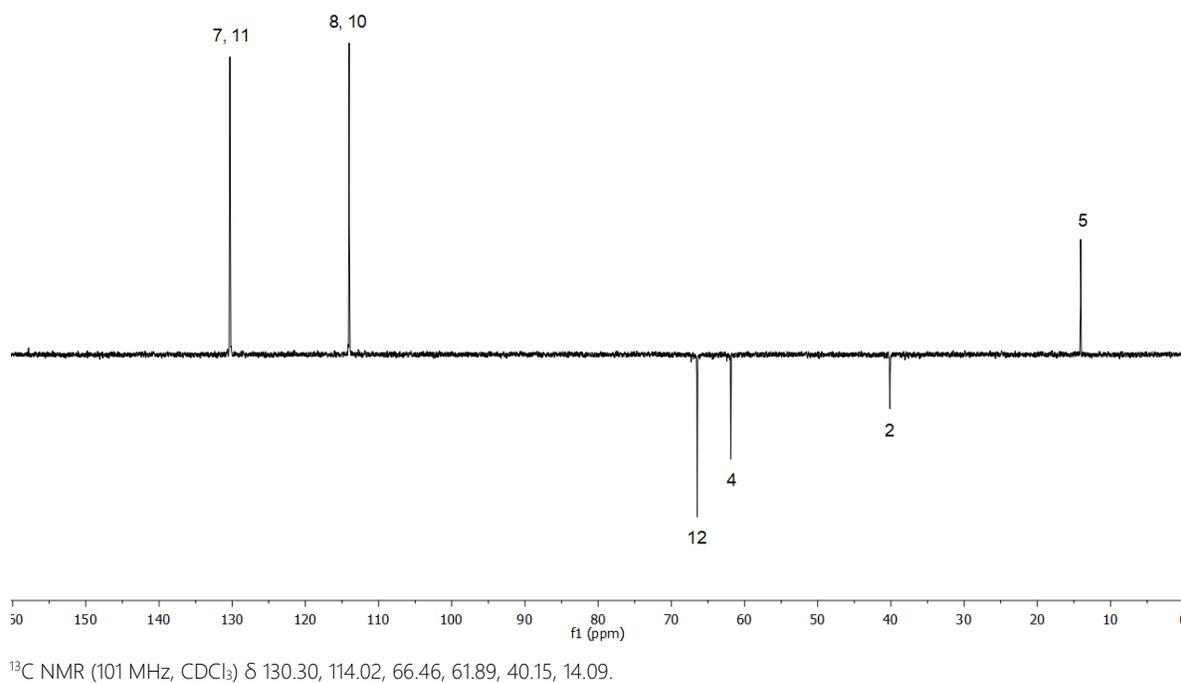
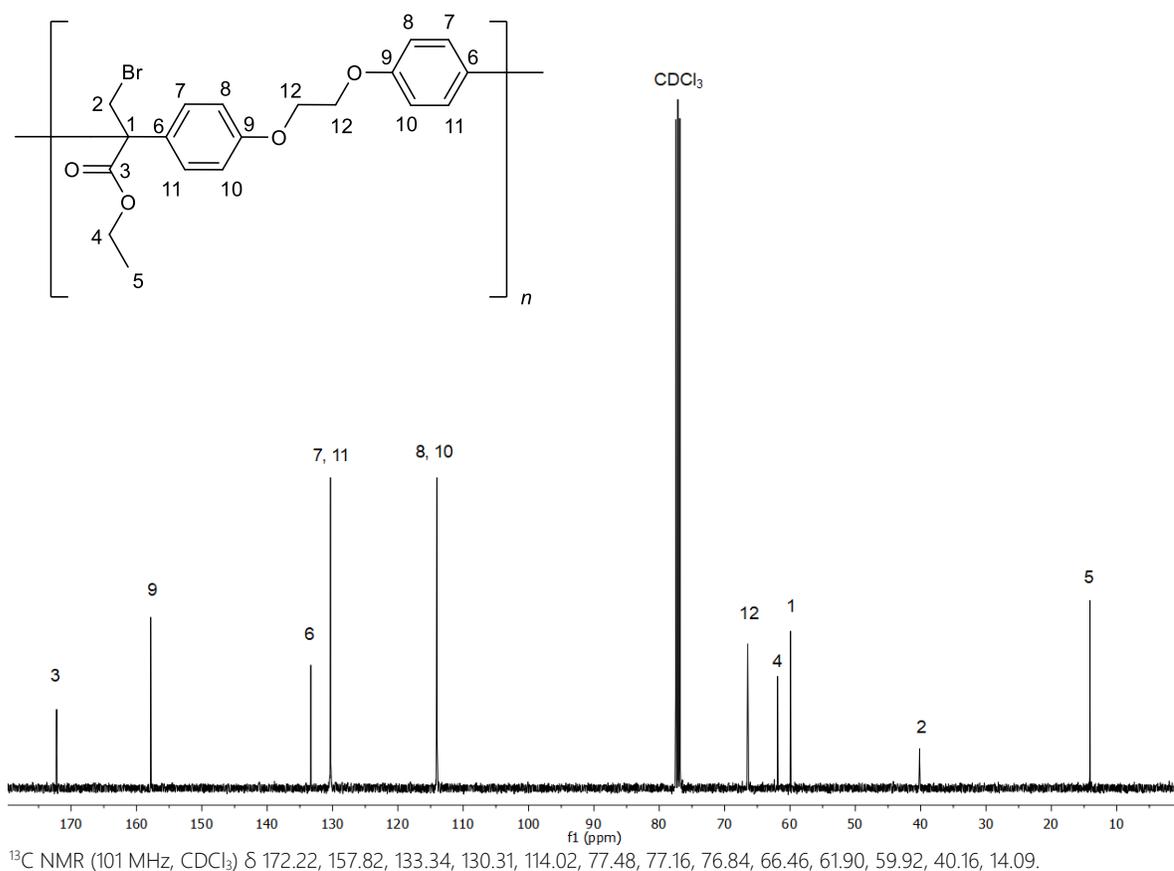


Figura 23. Espectros ^{13}C (arriba) y DEPT 135 (abajo) del polímero A en CDCl_3 .

Como se mencionó anteriormente, la policondensación catalizada por superácidos es única dentro de la química de polímeros, ya que es altamente quimioselectiva y permite la incorporación de grupos funcionales inertes (no participantes) que eventualmente se convierten en sustituyentes en la cadena polimérica.

En el caso de la polimerización de bromopiruvato de etilo con 1,2-difenoxietano, la reacción procede de la siguiente manera: en el curso de la polihidroalquilación, solo uno de los grupos carbonilo del bromopiruvato de etilo reacciona para formar enlaces C-C con fragmentos aromáticos, mientras que los grupos funcionales (el grupo bromometilo y el segundo grupo carbonilo) se incorporan sin cambios en la estructura del polímero, permitiendo así la formación de numerosos *sitios reactivos* espaciados de manera regular a lo largo de la cadena principal del polímero.

A continuación, en analogía con otros mecanismos ya estudiados y reportados para diferentes reacciones de polihidroalquilación catalizada por superácidos,⁸³⁻⁸⁵ se plantea un mecanismo para la presente policondensación (Figura 24). La reacción da inicio mediante la formación de la cetona solvatada (I). Dicho intermediario reactivo se forma al disolver el compuesto carbonílico en un medio superácido; estudios realizados anteriormente, demuestran que, en el caso de la cetona solvatada, las distancias entre el oxígeno del grupo carbonílico con los protones del superácido son iguales, sugiriendo así un fuerte enlace de hidrógeno y no una protonación.⁸⁴ De acuerdo con los estudios realizados por Jiménez Castillo *et al.*⁸⁴ la transferencia completa de protones ocurre en el estado de transición (II), donde un protón se transfiere al oxígeno del carbonilo mientras que el otro forma un fuerte enlace de hidrógeno con el alcohol, produciendo así al intermediario tetraédrico, también conocido como el *complejo sigma* (III). Posterior a la aromatización del complejo sigma (III) se forma el carbinol, representados por dos modelos (IV) y (V), donde el átomo de oxígeno está solvatado por dos o tres moléculas de superácido, respectivamente. La fuerte protosolvatación del oxígeno del carbinol conduce a su protonación en el estado de transición (VI), a la acumulación de la densidad de electrones sobre el mismo y a la subsecuente ruptura heterolítica del enlace C-O, produciendo así una molécula de agua y un carbocatión (VII), el cual reacciona con una segunda molécula del compuesto aromático formando un complejo sigma (VIII). Posteriormente se lleva a cabo la rearomatización y finalmente se obtiene el compuesto diarilado (IX), en el cual puede observarse el *sitio reactivo* que fomentará la transformación película-partícula.

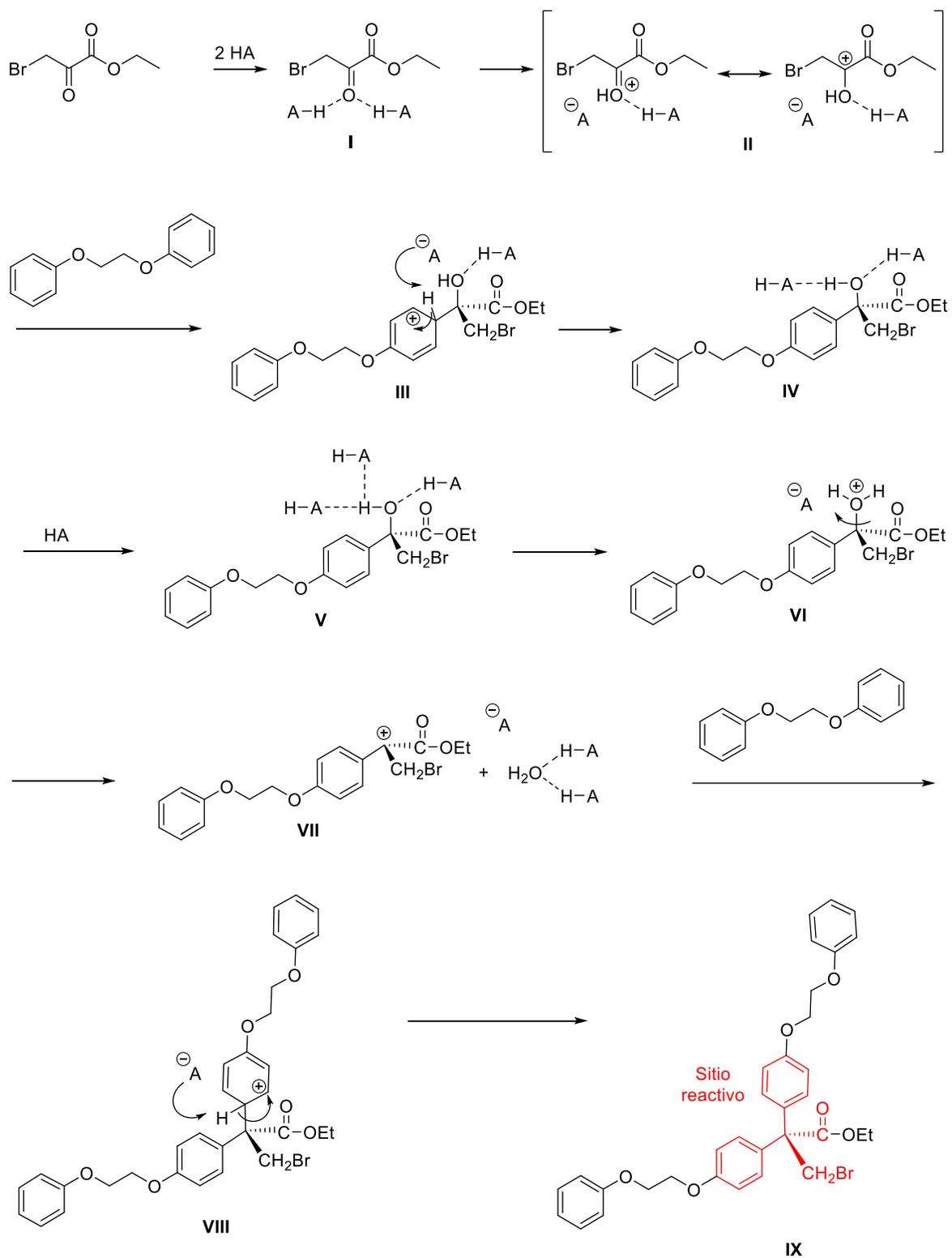


Figura 24. Mecanismo de reacción propuesto para la reacción de polihidroalquilación catalizada por superácidos del polímero A.

7.1.2. Polímero B: Policondensación de bromopiruvato de etilo con difenil éter

Inesperadamente, al terminar la síntesis y precipitar la solución en metanol se observó la formación de un polímero blanco de aspecto pegajoso que se adhería al entrar en contacto consigo mismo. A simple vista, pareciera tratarse de un polímero *self-healing* o autorreparable, propiedad de gran interés dentro de la química de polímeros y ciencia de los materiales que, como su nombre lo indica, confiere al material la capacidad de reparar sus daños de forma autónoma y de conservar su integridad estructural. Se ha demostrado que la incorporación de nanomateriales facilita la autorreparación al mejorar las propiedades de los polímeros.¹⁰ Resulta interesante, en un futuro poder evaluar la autorreparación de este material y, así mismo, analizar si esta propiedad repercute en el fenómeno de transformación película-partícula.

Se efectuó la policondensación del polímero B usando nuevamente la polihidroxialquilación catalizada por superácidos. En esta ocasión se utilizó un exceso estequiométrico del 19.2% del compuesto carbonílico.

Se obtuvo un polímero blanco con una viscosidad inherente (η_{inh}) de 0.51 dl/g a 25°C y un rendimiento de reacción del 62.96%.

El polímero presentó solubilidad a temperatura ambiente en disolventes clorados (CCl₄, CHCl₃, CH₂Cl₂), disolventes amídicos (NMP, DMAAC, DMF) y en disolventes polares apróticos (THF y ciclohexanona).

Se realizaron los análisis termogravimétricos en atmósfera de nitrógeno (Figura 25) y aire (Figura 26); se observa elevada pureza (no hay presencia de disolvente residual), así como las temperaturas de descomposición y la estabilidad térmica del material. Para el polímero B no se realizaron análisis de DSC.

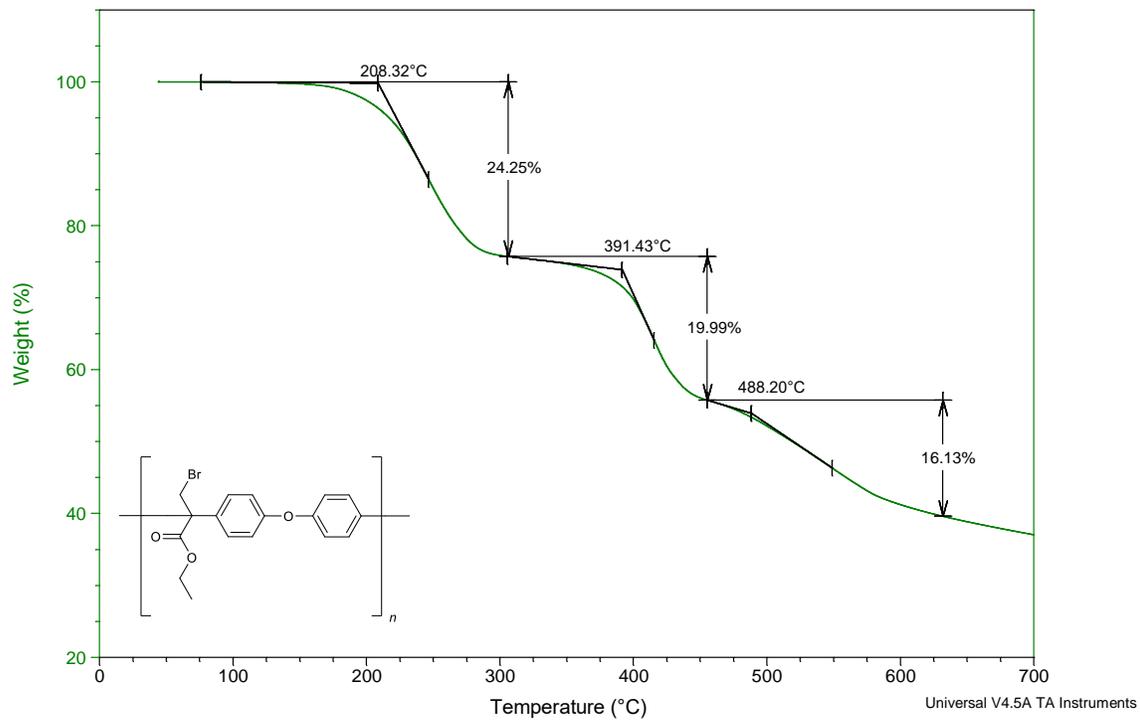


Figura 25. Termograma de TGA en atmósfera de N_2 del polímero B.

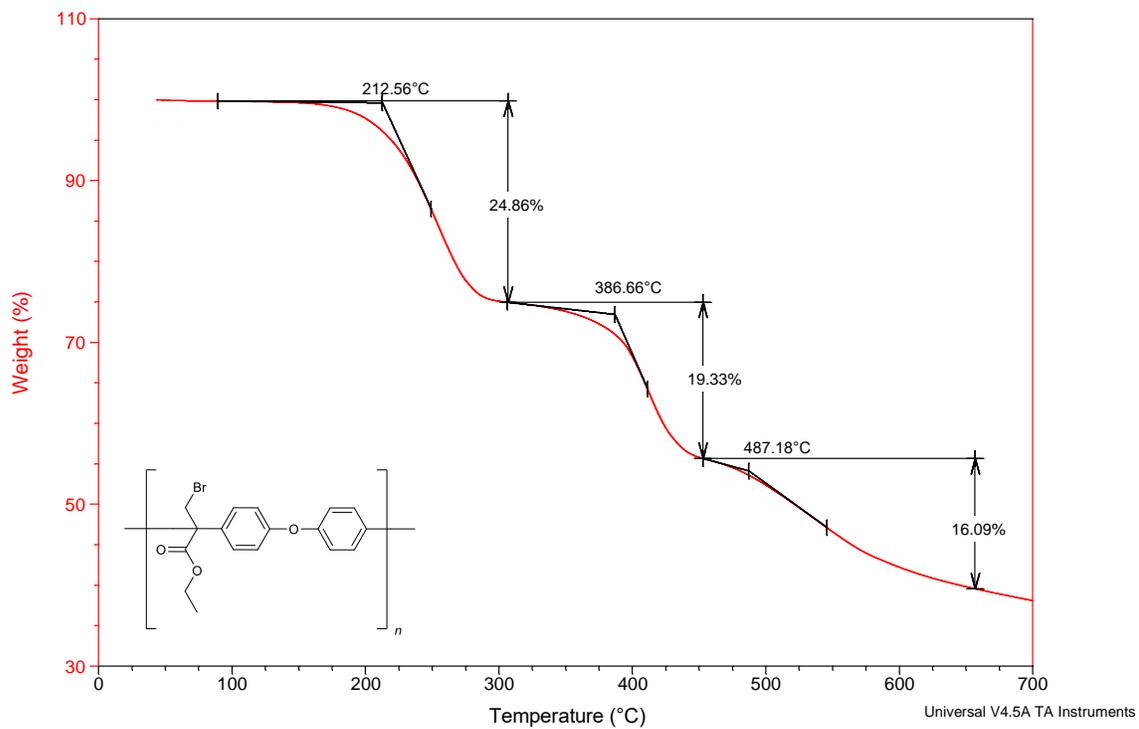


Figura 26. Termograma de TGA en atmósfera de aire del polímero B.

Se realizó la caracterización estructural mediante análisis de FT-IR y de RMN de ^1H , de ^{13}C y DEPT 135 con soluciones en CDCl_3 , para la corroboración de la estructura polimérica.

En la Figura 27 se muestra el espectro FT-IR del polímero B en donde se encontraron las señales características esperadas para los grupos funcionales metilo, metileno, éster y fenileno.

En el espectro IR se lograron identificar las siguientes bandas: en 3060.96 cm^{-1} estiramientos C-H aromáticos; en 2975.14 cm^{-1} y 2898.97 cm^{-1} estiramientos del grupo metilo; en 2928.86 cm^{-1} estiramientos del grupo metileno; en 1724.05 cm^{-1} estiramientos C=O; en 1596.29 cm^{-1} y 1497.45 cm^{-1} , estiramientos C=C aromáticos; y en 1236.15 cm^{-1} y 1177.33 cm^{-1} estiramientos C-O-C.

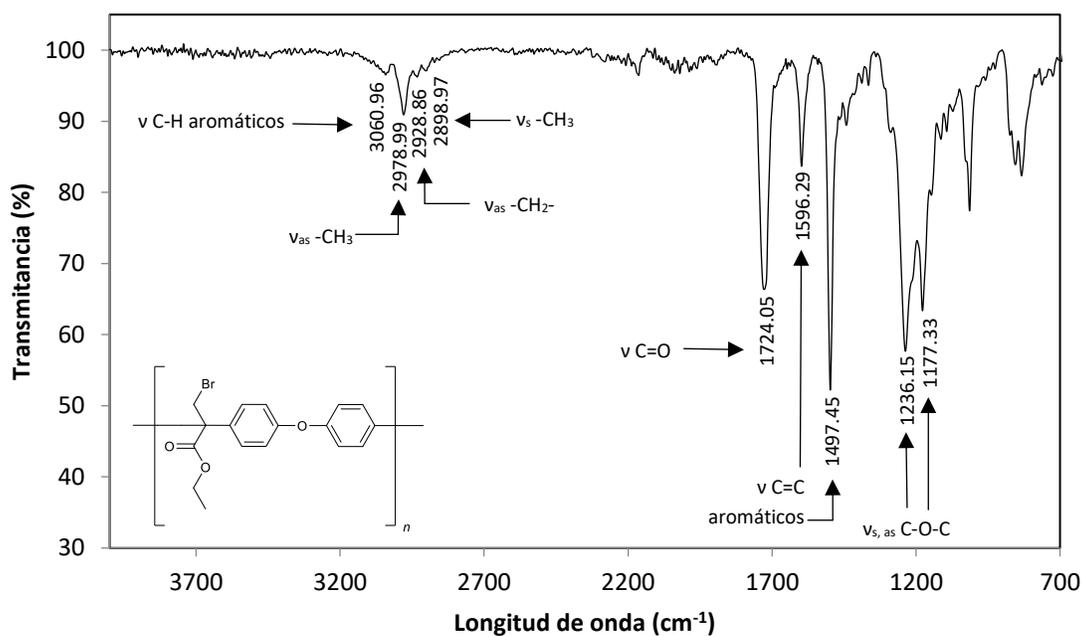


Figura 27. Espectro FT-IR del polímero B.

En cuanto a los análisis de Resonancia Magnética Nuclear, se obtuvieron los siguientes espectros de ^1H RMN (Figura 28), ^{13}C RMN y DEPT 135 (Figura 29) y se realizó la asignación de señales como se muestra en las figuras. Se hace hincapié que el polímero B obtenido también cuenta con la estructura imprescindible del *sitio reactivo* para efectuar la síntesis de nanopartículas.

Finalmente, en la Figura 30 se esquematiza el mecanismo propuesto para la obtención del polímero B, el cual sigue la ruta ya descrita en la *sección 7.1.1*.

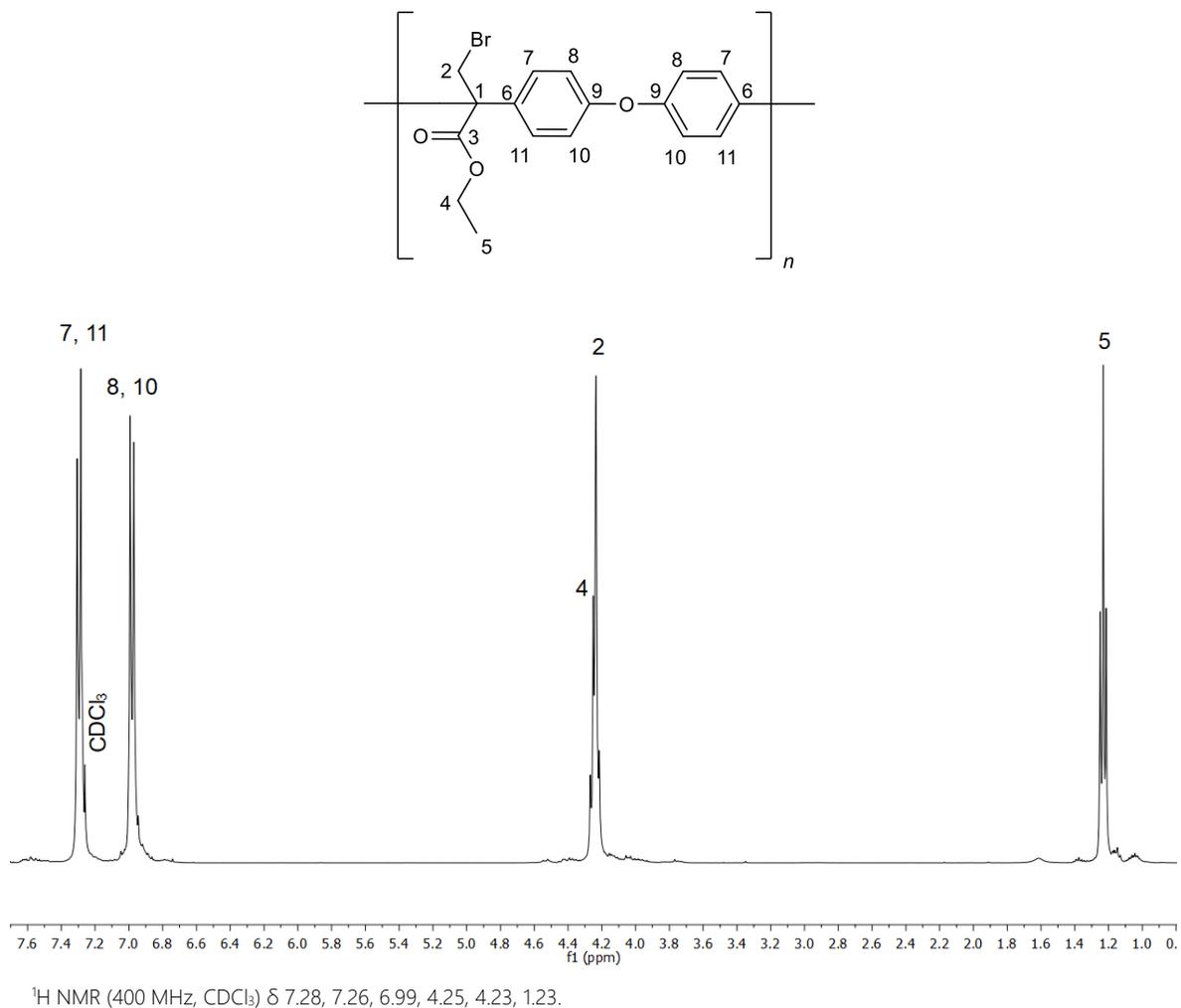
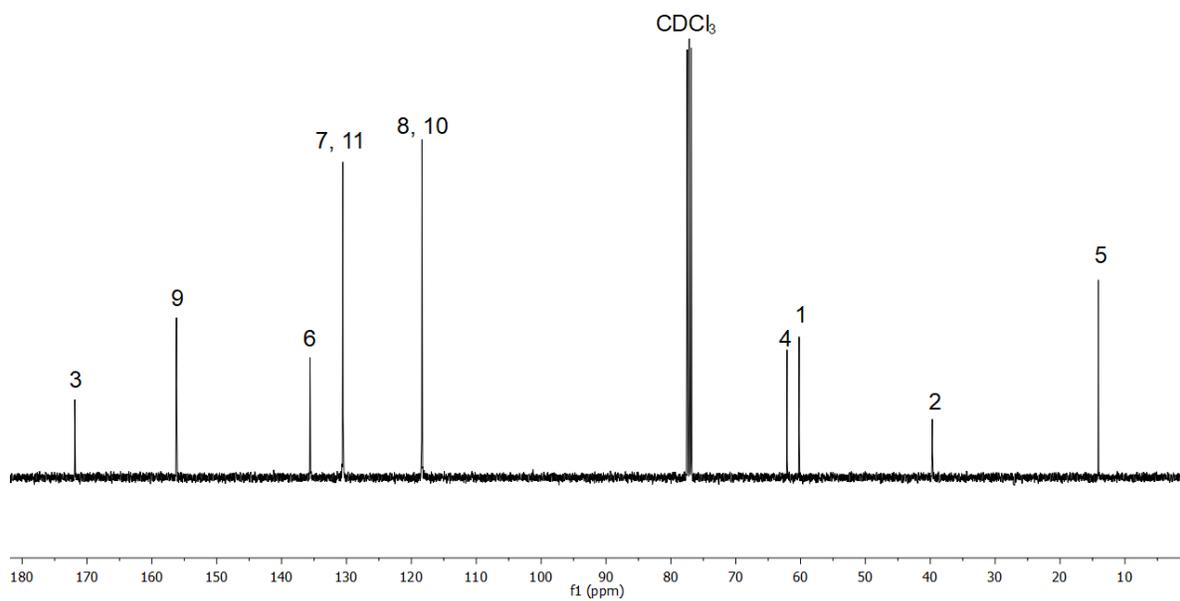
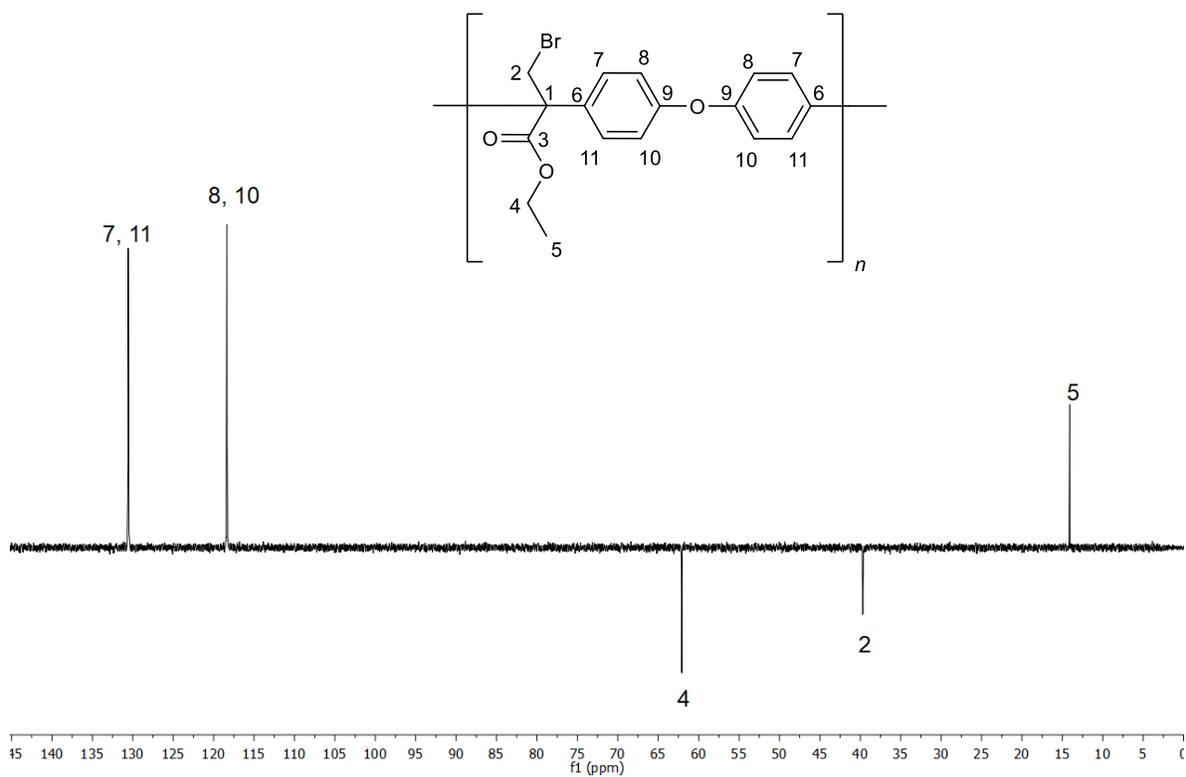


Figura 28. Espectro ^1H RMN del polímero B en CDCl_3 .



^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.88, 156.21, 135.61, 130.57, 118.36, 77.16, 62.09, 60.23, 39.70, 14.10.



^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 130.56, 118.36, 62.09, 39.69, 14.09.

Figura 29. Espectros ^{13}C (arriba) y DEPT 135 (abajo) del polímero B en CDCl_3 .

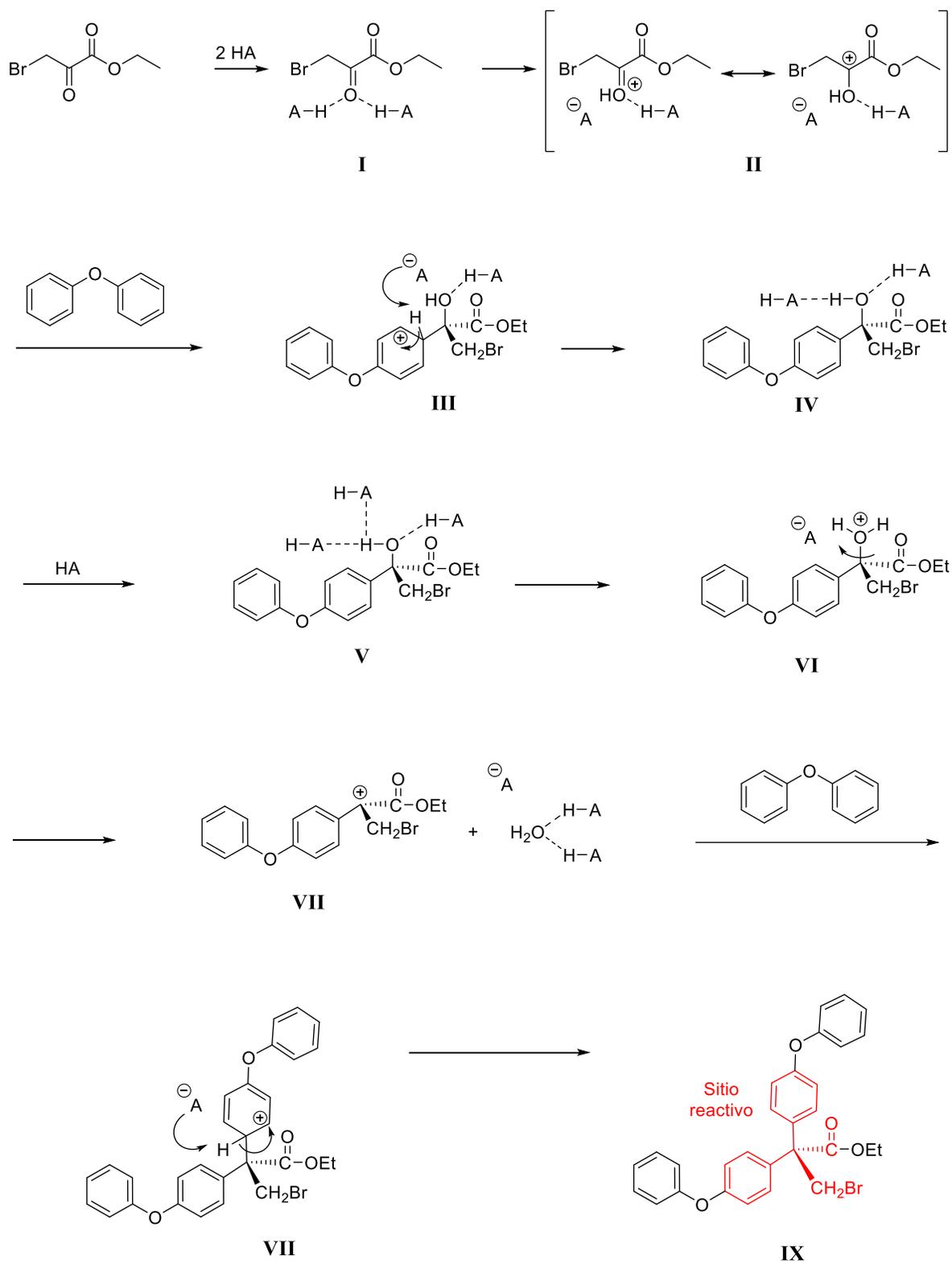


Figura 30. Mecanismo de reacción propuesto para la reacción de polihidroalquilación catalizada por superácidos del polímero **B**.

7.1.3. Polímero C: Policondensación de bromopiruvato de etilo con bifenilo

El polímero C fue sintetizado bajo catálisis superácida haciendo uso del efecto no estequiométrico con un exceso carbonílico del 9.5%. El producto obtenido posee una coloración anaranjada y las membranas elaboradas con este polímero son menos flexibles en relación con los derivados de 1,2-difenoxietano y difenil éter. El rendimiento de la reacción fue de un 85.77% y la viscosidad inherente (η_{inh}) del polímero fue de 0.51 dl/g a 25°C.

El producto polimérico presentó solubilidad a temperatura ambiente en disolventes clorados (CHCl_3 , CH_2Cl_2), disolventes amídicos (NMP, DMF) y en otros disolventes polares apróticos (THF y ciclohexanona).

Los análisis termogravimétricos (Figuras 31 y 32) confirmaron la pureza del material y la ausencia de disolvente residual al no presentarse pérdidas por debajo de los 100 °C. Por otro lado, en el polímero C observamos una temperatura inicial de descomposición mayor que para los polímeros A y B, lo cual lo podemos atribuir a la ausencia de grupos éter en la cadena polimérica principal (mismos que sí se encuentran presentes en los polímeros derivados de 1,2-difenoxietano y difenil éter). Para este polímero no se realizaron análisis de DSC.

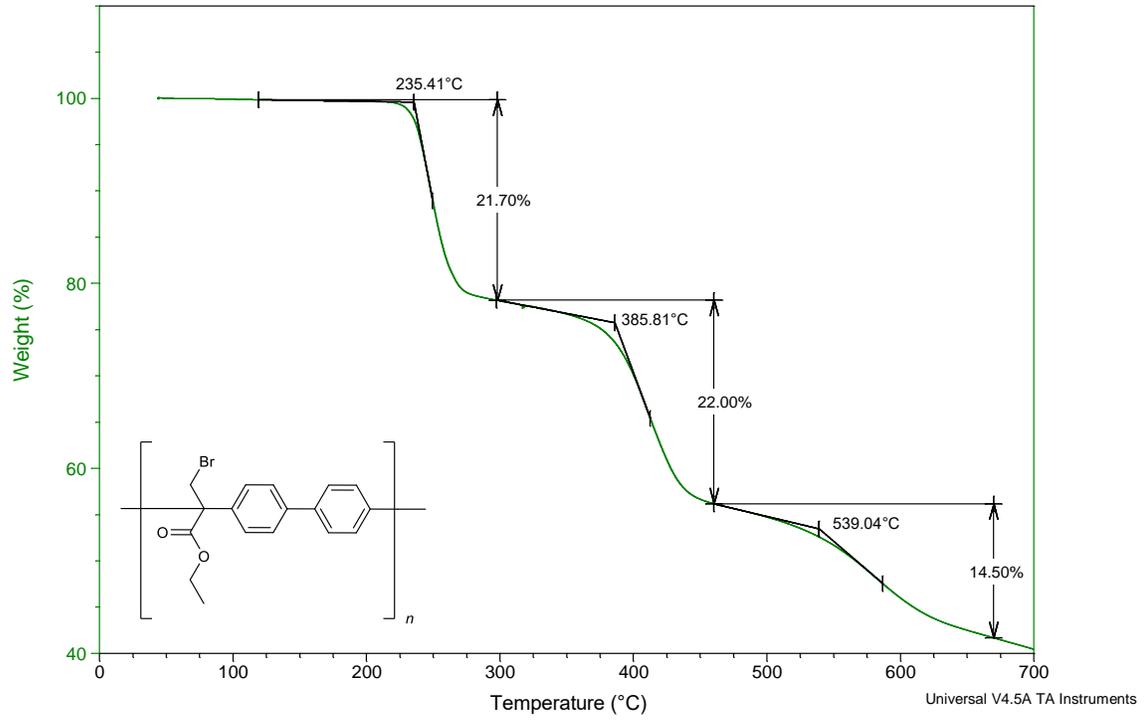


Figura 31. Termograma de TGA en atmósfera de N₂ del polímero C.

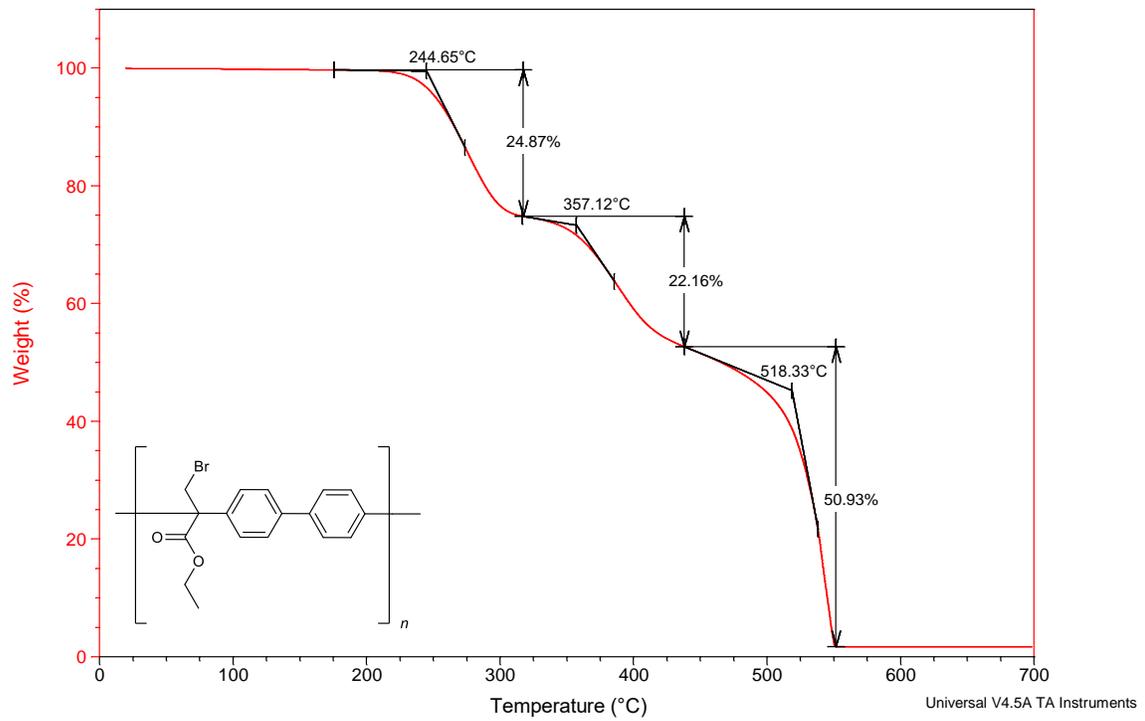


Figura 32. Termograma de TGA en atmósfera de aire del polímero C.

Para iniciar con el análisis estructural, la Figura 33 muestra el espectro FT-IR del producto polimérico. Se observan las bandas correspondientes a los grupos funcionales metilo, metileno, éster y fenileno.

La asignación de las señales se efectuó del siguiente modo: en 3032.51 cm^{-1} estiramientos C-H aromáticos; en 2976.11 cm^{-1} y 2867.15 cm^{-1} estiramientos del grupo metilo; en 2928.38 cm^{-1} estiramientos del grupo metileno; en 1724.05 cm^{-1} estiramientos C=O; en 1497.45 cm^{-1} estiramientos C=C aromáticos; en 1182.15 cm^{-1} estiramientos C-O-C del éster; y en 814.78 cm^{-1} flexiones C-H fuera del plano característicos de los anillos *para*-sustituidos.

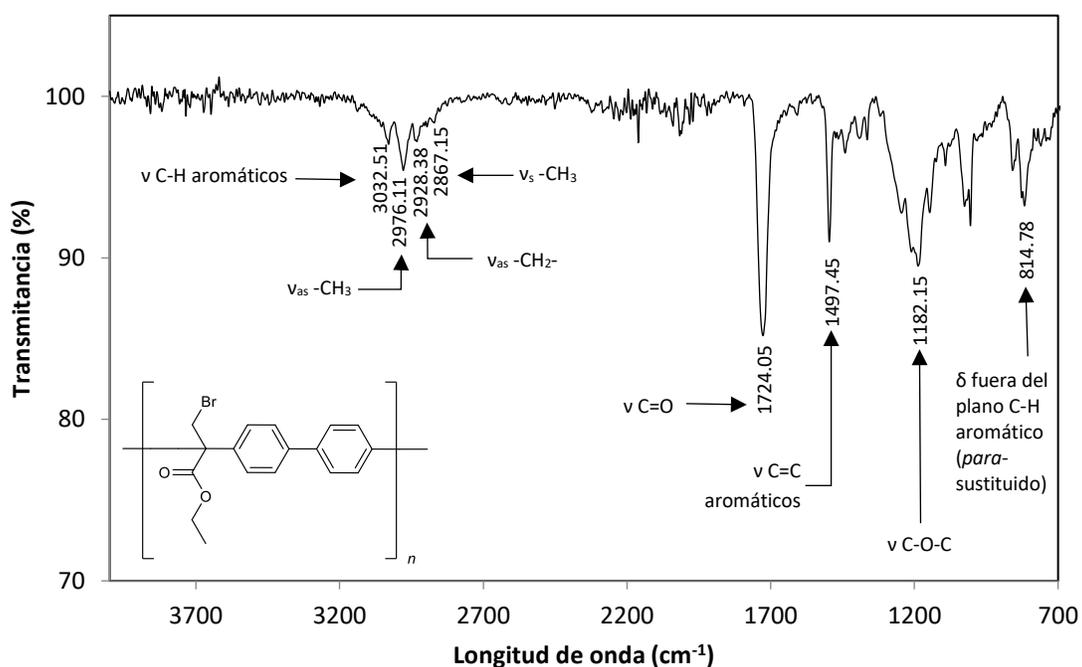
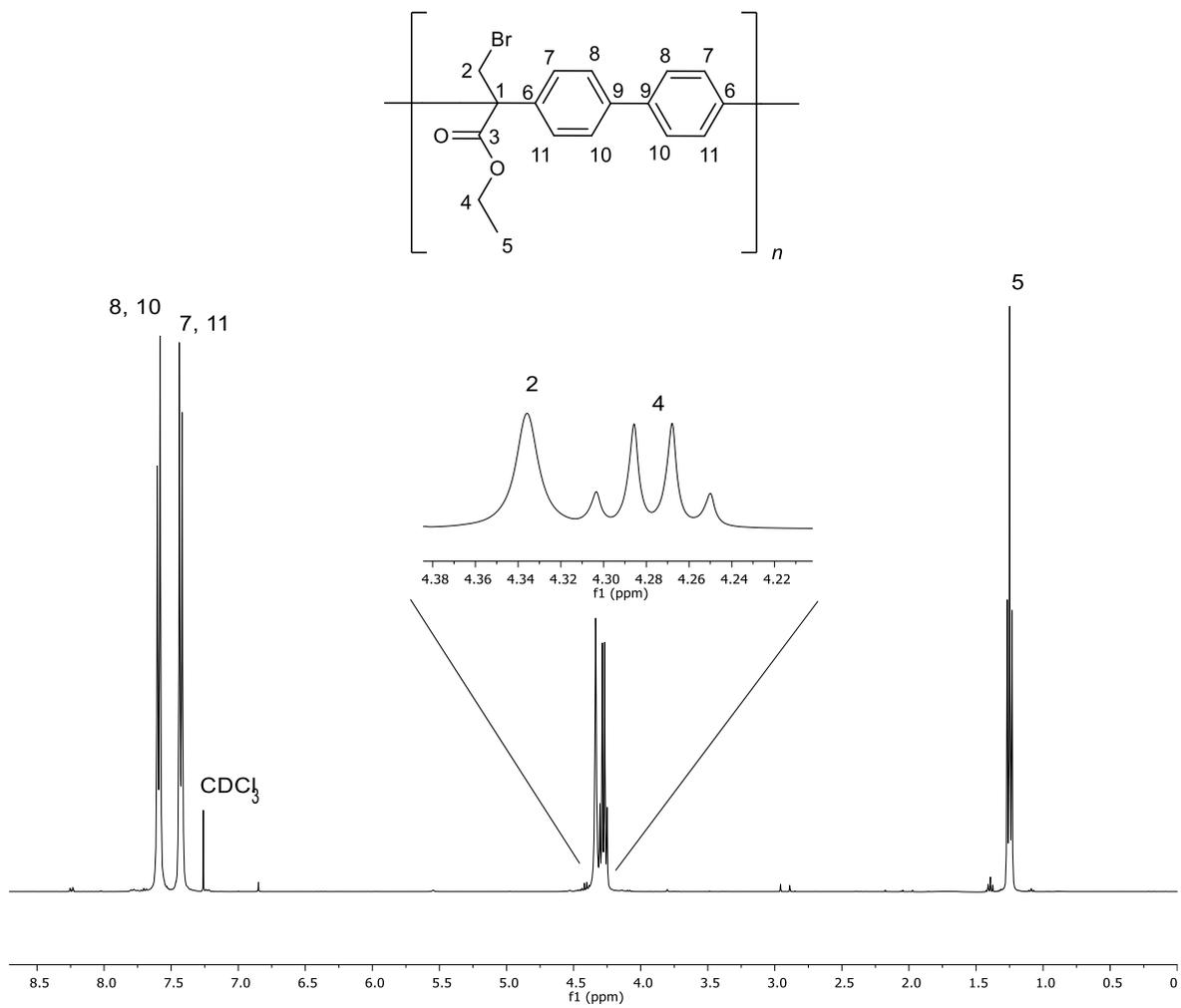


Figura 33. Espectro FT-IR del polímero C.

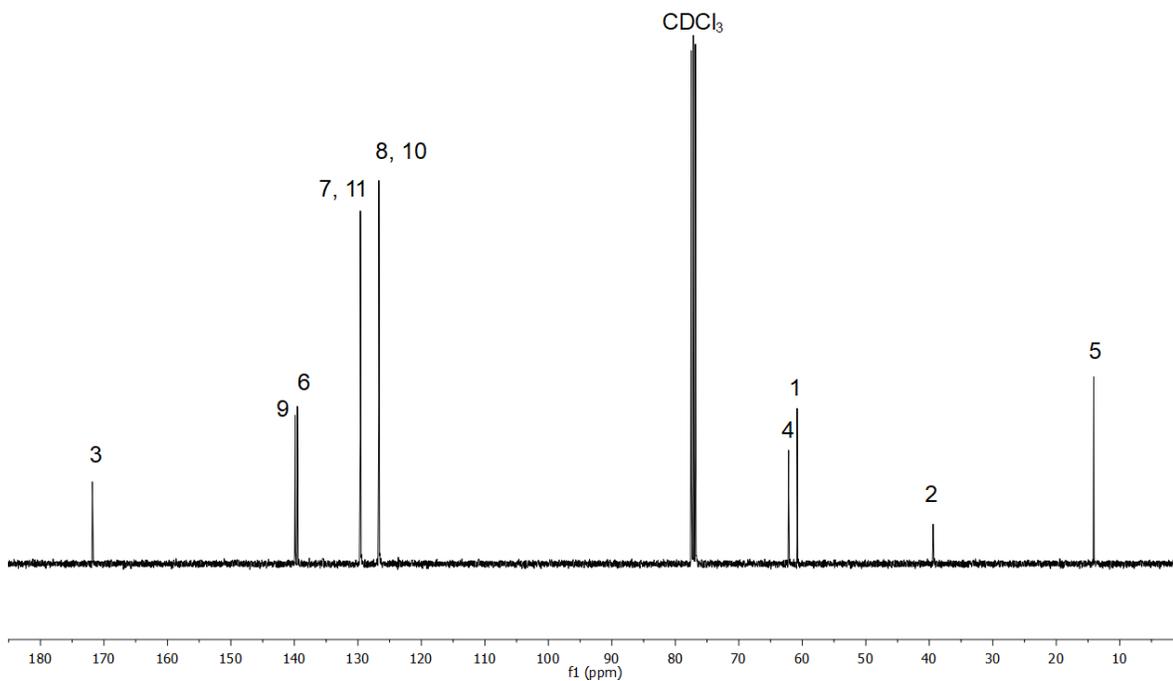
La estructura se corroboró mediante RMN de ¹H (Figura 34), de ¹³C y DEPT 135 (Figura 35). De acuerdo con la asignación mostrada, se recalca que el polímero C también cuenta con la estructura clave del *sitio reactivo* para efectuar la transformación película-partícula.

La Figura 36 muestra el mecanismo propuesto para la policondensación del bromopiruvato de etilo con bifenilo.

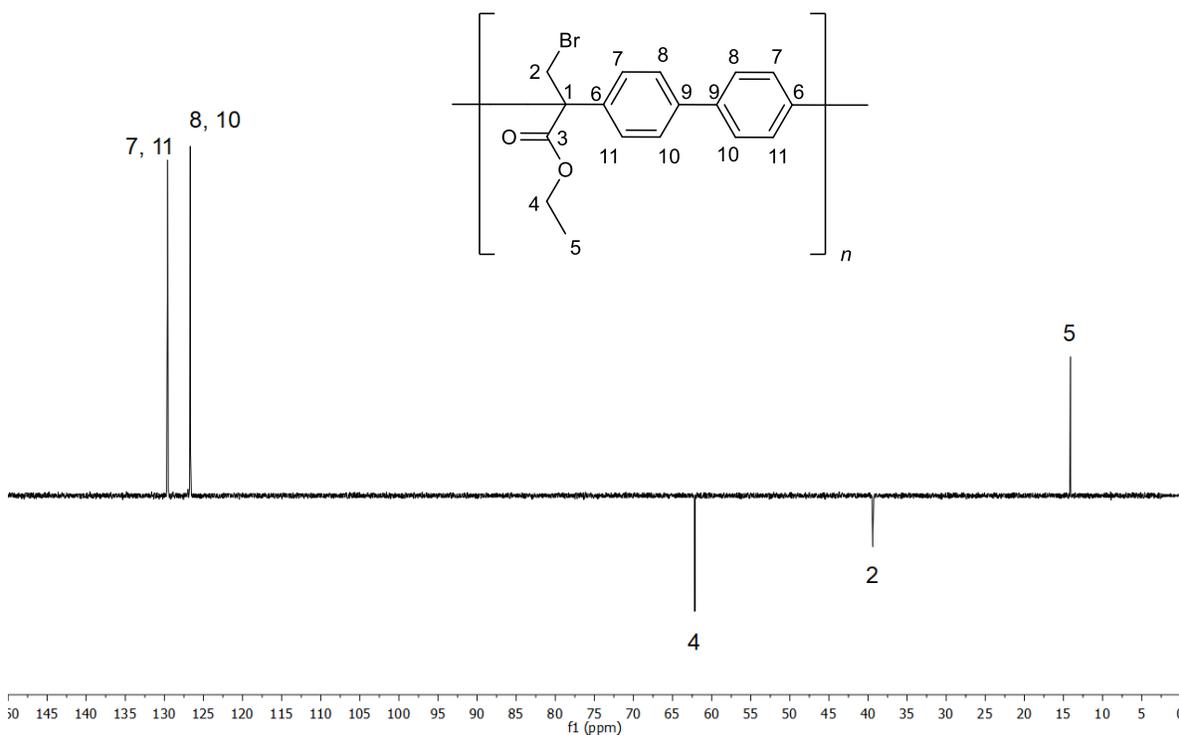


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58, 7.44, 7.26, 4.34, 4.27, 1.25.

Figura 34. Espectro de ^1H RMN del polímero C en CDCl_3 .



^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.82, 139.86, 139.53, 129.60, 126.69, 77.16, 62.15, 60.81, 39.40, 14.10



^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 129.61, 126.69, 62.15, 39.40, 14.10.

Figura 35. Espectros ^{13}C (arriba) y DEPT 135 (abajo) del polímero C en CDCl_3 .

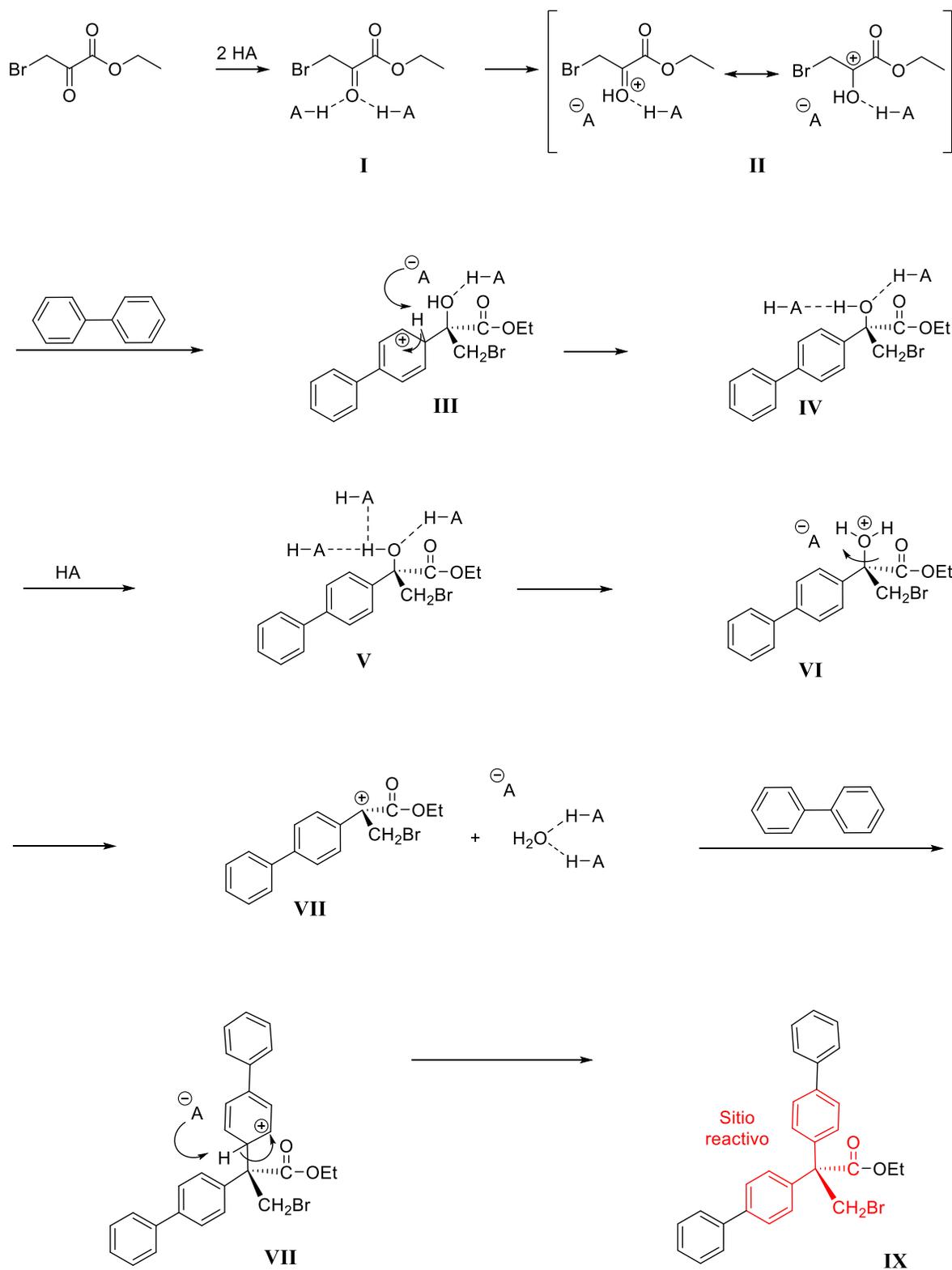


Figura 36. Mecanismo de reacción propuesto para la reacción de polihidroalquilación catalizada por superácidos del polímero C.

7.1.4. Pruebas exploratorias: Transformaciones película-partícula

Dado que, hasta el momento, en la literatura solo se encuentran reportados estudios del fenómeno utilizando oro, se realizaron pruebas iniciales de los tres nuevos polímeros sintetizados (A, B y C) para corroborar que estos materiales, al igual que el PTBC, llevan a cabo la síntesis de nanopartículas de oro.

Se elaboraron membranas poliméricas mediante *casting* y se les colocó por pulverización catódica una película de Au de 3 nm de espesor. Las micrografías SEM en la Figura 37 muestran los resultados obtenidos tras algunas semanas de envejecimiento:

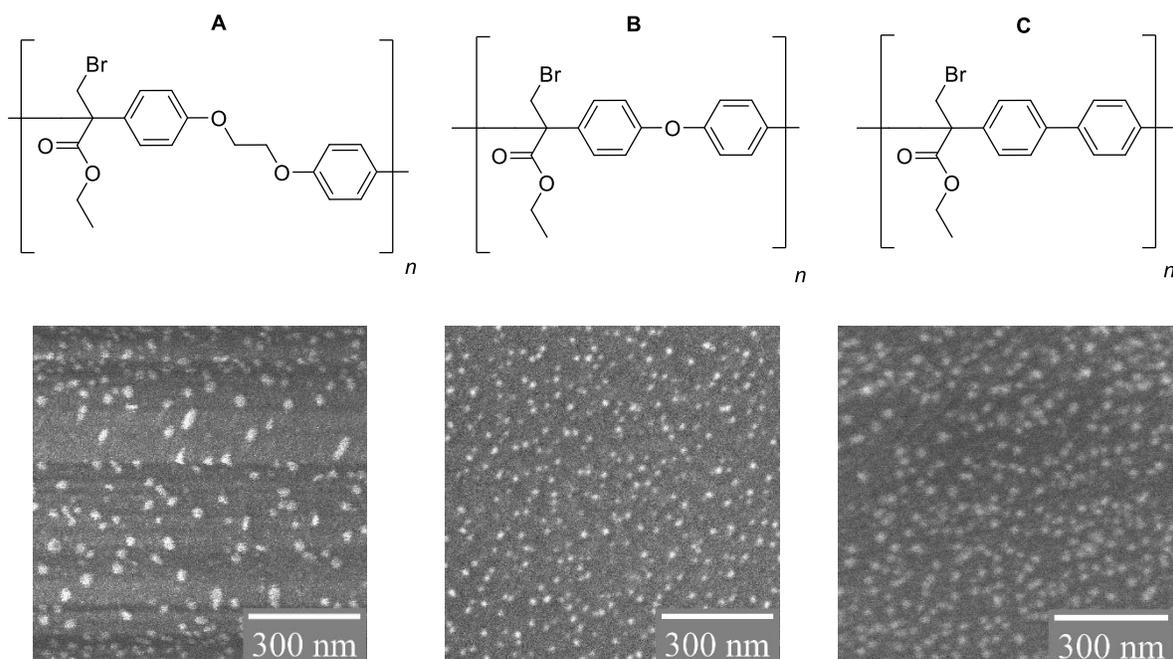


Figura 37. Micrografías SEM que demuestran la transformación película-partícula de oro para los polímeros sintetizados A, B y C.

Tras haber demostrado que los nuevos polímeros efectuaron satisfactoriamente la transformación película-partícula de oro, se procedió a realizar el mismo experimento, pero en esta ocasión utilizando plata (Figura 38).

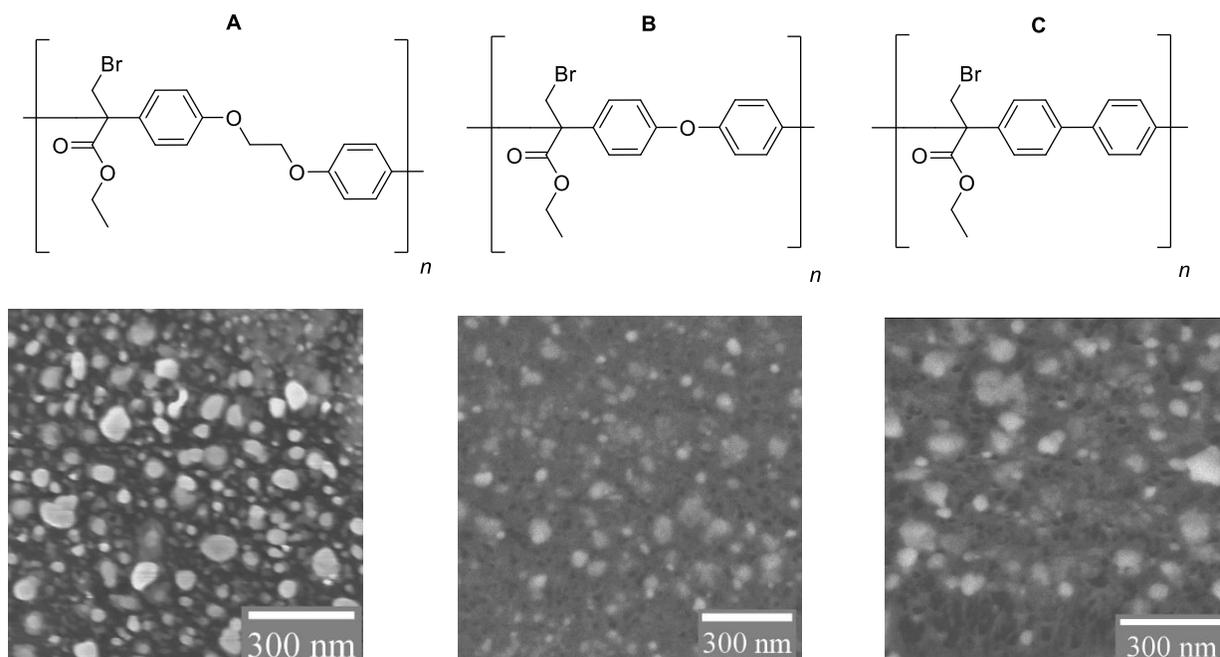


Figura 38. Micrografías SEM que demuestran la transformación película-partícula de plata para los polímeros sintetizados A, B y C.

De los experimentos anteriores, podemos observar que la transformación es viable en los tres sustratos poliméricos y que es posible sintetizar nanopartículas de diferentes metales (Au y Ag) utilizando una misma matriz polimérica.

De momento, con los resultados obtenidos a la fecha, no es posible realizar un estudio de la morfología, tamaño y/o distribución de las nanopartículas puesto que, en estas primeras pruebas exploratorias, diferentes variables como el tiempo y atmósfera de envejecimiento no fueron controladas. Sin embargo, al ya haber demostrado que la transformación sí ocurre con los nuevos sustratos poliméricos A, B y C, como se especifica en los objetivos del presente trabajo, se plantea realizar la experimentación pertinente con el control de variables al inicio del programa de doctorado.

7.2. PERSPECTIVAS Y TRABAJO A FUTURO

Los resultados experimentales obtenidos en el presente trabajo demuestran que se sintetizaron de manera exitosa tres nuevos polímeros multifuncionales, cuyas estructuras contienen el *sitio reactivo* determinante para efectuar la síntesis de nanopartículas, con lo que se expone el cumplimiento de los primeros objetivos específicos correspondientes a los materiales poliméricos. Además, se demostró que, así como estos sustratos asisten a la síntesis de AuNPs, también lo hacen con la síntesis de AgNPs, metal en el que ponemos nuestro interés al poseer excelentes propiedades antibacterianas, antifúngicas, antisépticas, entre otras, que las convierten en biomateriales prometedores.

Con base en los presentes resultados, los objetivos de este proyecto de investigación doctoral se ajustan hacia la segunda parte experimental: el estudio del fenómeno de transformación espontánea película-partícula mediante la evaluación de las variables que afectan al fenómeno, así como la evaluación de las propiedades de los materiales obtenidos para su desarrollo y manufactura en materiales biomédicos.

A futuro, se propone realizar experimentación en donde se puedan estudiar dichas variables, tal como: el grosor del depósito metálico, la temperatura de almacenamiento, la atmósfera de envejecimiento, la relación de sitios reactivos y el peso molecular polimérico, entre otros. Además, se propone el uso de diferentes técnicas de caracterización (SEM, TEM, AFM, XPS) que brinden información adicional para ampliar la comprensión del mecanismo de la transformación.

Adicionalmente, en este trabajo se propone evaluar la propiedad de autorreparación del polímero B que, como ya se mencionó con anterioridad, la incorporación de nanomateriales facilita la autorreparación al mejorar las propiedades poliméricas, por lo que se plantea efectuar transformaciones película-partícula en membranas poliméricas prístinas y en membranas autorreparadas tanto para la obtención de información adicional correspondiente al fenómeno de transformación como para un análisis del material en sí mismo.

Finalmente, se planea realizar estudios en donde se evalúe mediante CLSM la actividad biológica de los nanocompositos sintetizados; AgNPs soportadas en matrices poliméricas derivadas de bromopiruvato de etilo como potenciales agentes antibacterianos y con posibles aplicaciones en biomedicina.

8. REFERENCIAS

1. Kumar, S. S. D.; Rajendran, N. K.; Houreld, N. N.; Abrahamse, H. *Int. J. Biol. Macromol.* **2018**, *115*, 165–175.
2. Bhol, P.; Mohanty, M.; Mohanty, P. S. *J. Mol. Liq.* **2021**, *325*, 115135.
3. Králik, M.; Biffis, A. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2001**, *177*, 113–138.
4. Prakash, S.; Chakrabarty, T.; Singh, A. K.; Shahi, V. K. *Biosens. Bioelectron.* **2013**, *41*, 43–53.
5. Wu, X.; Takeshita, S.; Tadumi, K.; Dong, W.; Horiuchi, S.; Niino, H.; Furuya, T.; Yoda, S. *Mater. Chem. Phys.* **2019**, *222*, 300–308.
6. Wen, S.; Shuang-ting, Y.; Yue-liang, W.; Long-hua, G. U. O. *Chinese J. Anal. Chem.* **2021**, *49* (5), 676–685.
7. Garcia-Cabezon, C.; Salvo-Comino, C.; Garcia-Hernandez, C.; Rodriguez-Mendez, M. L.; Martn-Pedrosa, F. *Surf. Coat. Technol.* **2020**, *403*, 126395.
8. Basova, T. V.; Vikulova, E. S.; Dorovskikh, S. I.; Hassan, A.; Morozova, N. B. *Mater. Des.* **2021**, *204*, 109672.
9. Chen, B.; Li, F.; Huang, Z.; Lu, T.; Yuan, G. *Appl. Catal. A Gen.* **2014**, *481*, 54–63.
10. Zhai, L.; Narkar, A.; Ahn, K. *Nano Today* **2020**, *30*, 100826.
11. Prakash, J.; Pivin, J. C.; Swart, H. C. *Adv. Colloid Interface Sci.* **2015**, *226*, 187–202.
12. Kim, D. I.; Park, J. H.; Seo, H.; Hong, S. G.; Kim, H. J.; Ahn, H.; Kim, J.; Moon, G. D.; Hyun, D. C. *J. Ind. Eng. Chem.* **2020**, *82*, 439–447.
13. Ferhan, A. R.; Kim, D.H. *Nano Today* **2016**, *11*, 415–434.
14. Guo, Z.; Poot, A. A.; Grijpma, D. W. *Eur. Polym. J.* **2021**, *149*, 110388.
15. Friedrich, K.; Breuer, U. *Multi-Functionality of Polymer Composites: Challenges and New Solutions*, Primera Ed.; William Andrew Applied Science Publishers: USA, 2015.
16. Parameswaranpillai, J.; Hameed, N.; Kurian, T.; Yu, Y. *Nanocomposite Materiales: Synthesis, Properties and Applications*, Primera ed.; Elsevier: London, 2017.
17. Saleh, T. A.; Shetti, N. P.; Shanbhag, M. M.; Raghava, K.; Aminabhavi, T. M. *Mater. Sci. Energy Technol.* **2020**, *3*, 515–525.
18. Pomogailo, A. D.; Kestelman, V. N. *Metallopolymer Nanocomposites*, Primera ed; Springer: Moscow, 2005; pp 117–222.
19. Mansour, A.; Poncin-Epaillard, F.; Debarnot, D. *Thin Solid Films* **2020**, *699*, 137261.
20. Yang, Q.; Loos, K. *Polym. Chem.* **2017**, *8* (4), 641–654.
21. Karki, S.; Borpatra Gohain, M.; Yadav, D.; Ingole, P. G. *Int. J. Biol. Macromol.* **2021**,

- 193, 2121–2139.
22. Hernández-Cruz, O.; Avila-Gutierrez, L.; Zolotukhin, M. G.; Gonzalez, G.; Monroy, B. M.; Montiel, R.; Vera-graziano, R.; Romero-ibarra, J. E.; Novelo-peralta, O.; Massó Rojas, F. A. *Nano Lett.* **2016**, *16*, 5420–5425.
 23. Avila-Gutierrez, L.; Cetina-Mancilla, E.; Hernández-Cruz, O.; Gonzalez, G.; Huerta Arcos, L.; Gaviño, R.; Cárdenas, J.; Vivaldo-Lima, E.; Zolotukhin, M. G. *React. Funct. Polym.* **2021**, *164*, 104928.
 24. Kumar, A.; Mahendra Boradia, V.; Thakare, R.; Kumar Singh, A.; Gani, Z.; Das, S.; Patidar, A.; Dasgupta, A.; Chopra, S.; Raja, M.; Iyengar Raje, C. *J. Antimicrob. Chemother.* **2019**, *74*, 912-920.
 25. Carraher, C. E. *Seymour/Carraher's Polymer Chemistry*; CRC press Taylor & Francis Group: Florida, 2008; pp 1-3.
 26. Ege, S. *Química Orgánica. Estructura y reactividad.*, Tercera ed.; Reverté: Barcelona, 1998; Vol. II, pp 1252-1257.
 27. Bovey, F.; Winslow, F. *Macromolecules. An Introduction to Polymer Science*; Academic Press: Nueva York, 1979; pp 2-4.
 28. Wade, L. G. *Química Orgánica*; Pearson: México, 2011; Vol. II, p 1222.
 29. March, J.; Smith, M. B. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, Sexta ed.; John Wiley & Sons: USA, 2007; pp 713-714.
 30. Zolotukhin, M. G.; Fomine, S.; Lazo, L. M.; G. Hernández, M. d. C.; Guzmán-Gutiérrez, M. T.; Ruiz-Treviño, A.; Fritsch, D.; Cuellas, D.; Fernandez-G, J. *High Perform. Polym.* **2007**, *19*, 638-648.
 31. Bayer, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges* **1872**, *5*, 1094-1100.
 32. Primo Yúfera, E. *Química orgánica básica y aplicada de la molécula a la industria*; Reverté: Barcelona, 1996; Vol. I, pp 300-301.
 33. Marcial Hernández, R. *Síntesis de polímeros basados en ninhidrina y compuestos aromáticos mediante catálisis superácida*; Tesis maestría; UNAM: CDMX, 2014.
 34. Hernández Cruz, O. *Polihidroxialquilación no estequiométrica de alpha-dicetonas con compuestos aromáticos catalizada por suprácidos*; Tesis doctoral; UNAM: CDMX, 2016.
 35. Sheldon, R. A.; van Bekkum, H. *Fine Chemicals through Heterogeneous Catalysis*; WILEY-VCH: Weinheim, 2001; pp 173-174.
 36. Cejka, J.; Corma, A.; Zones, S. *Zeolites and Catalysis. Synthesis, Reactions and Applications*; WILEY-VCH: Weinheim, 2010; pp 780, 781.

37. Zolotukhin, M.; Fomine, S.; Salcedo, R.; Khalilov, L. *Chem. Commun.* **2004**, *8*, 1030-1031.
38. Klumpp, D. A. *Recent. Res. Desv. Organic Chem.* **2001**, *5*, 193.
39. Hall, N. F.; Connant, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1927**, *49* (12), 3062-3070.
40. Olah, G.; Surya Prakash, G. K.; Molnár, Á.; Sommer, J. *Superacid Chemistry*, Segunda ed.; New Jersey, 2009; pp 6-7.
41. Colquhoun, H. M.; Zolotukhin, M. G. *Macromolecules* **2001**, *34*, 1122-1124.
42. Olah, G.; Klumpp, D. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37* (4), 211-220.
43. Zolotukhin, M.; Fomina, L.; Salcedo, R.; Sansores, L. *Macromolecules* **2004**, *37*, 5140-5141.
44. López Lira, A.; Zolotukhin, M.; Fomina, L.; Fomine, S. *Macromol. Theory Simul.* **2007**, *16*, 227-239.
45. Tracy, A.; Abbott, M.; Klumpp, D. *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 2171-2177.
46. Gasonoo, M.; Reddy Naredla, R.; Nilsson Lill, S.; Klumpp, D. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11758-11765.
47. Romero Nieto, D.; Fomine, S.; Zolotukhin, M.; Fomina, L.; Gutiérrez Hernández, M. d. C. *Macromol. Theory Simul.* **2009**, *18*, 138-144.
48. Saito, S.; Ohwada, T.; Shudo, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11081-11084.
49. Ramos Peña, E.; Zolotukhin, M.; Fomine, S. *Macromolecules* **2004**, *37*, 6227-6235.
50. Kreyling, W.; Semmler-Behnke, M.; Chaudhry, Q. *Nano Today* **2010**, *5*, 165-168.
51. De Dios, A. S.; Díaz-García, M. E. *Anal. Chim. Acta* **2010**, *666*, 1-22.
52. Armarego, W. L. Chapter 7. Nanomaterials and Nanotechnology. In *Purification of Laboratory Chemicals*, Octava ed.; Butterworth Heinemann: Australia, 2017; pp 1065-1106.
53. Adams, F.; Barbante, C. *Spectrochim. Acta, Part B* **2013**, *86*, 3-13.
54. Dolez, P. *Nanoengineering. Global Approaches to Health and Safety Issues*, Primera ed.; Elsevier: Amsterdam, 2015; pp 5-16.
55. Zivic, F.; Grujovic, N.; Ahad, I.; Brabazon, D. *Commercialization of Nanotechnologies- A Case Study Approach*, Primera ed.; Springer International Publishing: Suiza, 2018; pp 15-17.
56. Goddard, W.; Brenner, D.; Lyschevski, S.; lafrate, G. *Handbook of Nanoscience, Engineering, and Technology*, Segunda ed.; CRC Press Taylor & Francis Group: Londres, 2007; pp 2-1,3-2,20-3.
57. Cunningham, A.; Bürgi, T. Bottom-up Organisation of Metallic Nanoparticles. In *Amorphous Nannophotonics*, Primera ed.; Springer: Berlin, 2013; pp 1-37.

58. *Nanoscience and nanotechnologies*; The Royal Society & The Royal Academy of Engineering: Londres, 2004.
59. Rotello, V. *Nanoparticles. Building Blocks for Nanotechnology*, Primera ed.; Springer Science: Nueva York, 2004; p 32.
60. Alexander, J. W.. *Surg. Infect.* **2009**, *10* (3), 289–292.
61. Nqakala, Z. B.; Sibuyi, N. R. S.; Fadaka, A. O.; Meyer, M.; Onani, M. O.; Madiehe, A. M. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 1–26.
62. Hall, B.; Chisholm, C.; Vandergriff, T.; Jessup, C. *Diagnostic Pathology: Nonneoplastic Dermatopathology*, second ed.; Elsevier, Ed.; Philadelphia, 2017.
63. Arif, R.; Uddin, R. *Med Devices Sens* **2021**, *4*, 1–20.
64. Jung Ae, H.; Jik Young, K. *J. Control. Release* **2011**, *156* (2), 128–145.
65. Rodriguez-Garraus, A.; Azqueta, A.; Vettorazzi, A.; López de Cerain, A. *Nanomaterials* **2020**, *10* (251), 1–26.
66. Khodashenas, B.; Ghorbani Reza, H. *Arab. J. Chem.* **2019**, *12*, 1823–1838.
67. Vishwanath, R.; Negi, B. *Curr. Res. Green Sustain. Chem.* **2021**, *4*, 100205–100217.
68. Lee, S. H.; Jun, B. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20* (865), 1–24.
69. Brust, M.; Walker, M.; Bethell, D.; Schiffrin, D. J.; Whyman, R. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 801–802.
70. Oliveira, M. M.; Ugarte, D.; Zanchet, D.; Zabin, A. J. G. *J. Colloid Interface Sci.* **2005**, *292*, 429–435.
71. Pryshchepa, O.; Pomastowski, P.; Buszewski, B. *Adv. Colloid Interface Sci.* **2020**, *284*, 102246–102263.
72. Xu, L.; Wang, Y.; Huang, J.; Chen, C.; Wang, Z.; Xie, H. *Theranostics* **2020**, *10* (20), 8996–9031.
73. Beyene, H. D.; Werkneh, A. A.; Bezabh, H. K.; Ambaye, T. G. *Sustain. Mater. Technol.* **2017**, *13*, 18–23.
74. Slepicka, P.; Slepicková Kasálková, N.; Siegel, J.; Zdeňka, K.; Svorčík, V. *Materials.* **2020**, *13*, 1–22.
75. Khan, I.; Bahuguna, A.; Krishnan, M.; Shukla, S.; Lee, H.; Min, S.-H.; Choi, D. K.; Cho, Y.; Bajpai, V. K.; Huh, Y. S.; Kang, S. C. *Sci. Total Environ.* **2019**, *679*, 365–377.
76. Bhattarai, B.; Zaker, Y.; Bigioni, T. P. *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **2018**, *12*, 91–100.
77. Bapat, R. A.; Chaubal, T. V.; Joshi, C. P.; Bapat, P. R.; Choudhury, H. *Mater. Sci. Eng. C* **2018**, *91*, 881–898.

78. Wei, L.; Lu, J.; Xu, H.; Patel, A.; Chen, Z.; Chen, G. *Drug Discov. Today* **2015**, *20*(5), 595–601.
79. Wahab, A.; Li, L.; Li, H.; Abdala, A. *Nanomaterials* **2021**, *11* (851), 1–16.
80. Jordan, J.; Jacob, K.; Tannenbaum, R.; Sharaf, M.; Jasiuk, I. *J. Mater. Sci. Eng. A* **2005**, *393*, 1-11.
81. Shenhar, R.; Norsten, T.; Rotello, V. *Adv. Mater.* **2005**, *17*, 657-669.
82. Müller, K.; Bugnicourt, E.; Latorre, M.; Jorda, M.; Echegoyen Sanz, Y.; Lagaron, J.; Miesbauer, O.; Bianchin, A.; Hankin, S.; Bölz, U.; Pérez, G.; Jesdinszki, M.; Lindner, M.; Schueuerer, Z.; Castelló, S.; Schmid, M. *Nanomaterials* **2017**, *7*, 74-121.
83. Olvera, L. I.; Guzmán-Gutiérrez, M. T.; Zolotukhin, M.; Fomine, S.; Cárdenas, J.; Ruiz-Treviño, ; Villers, D.; Ezquerro, T.; Prokhorov, E. *Macromolecules* **2013**, *46*, 7245-7256.
84. Jiménez Castillo, U.; Zolotukhin, M.; Fomina, L.; Romero Nieto, D.; Olvera Garza, L.; Fomine, S. *J. Mol. Model* **2013**, *19*, 793-801.
85. Hernández Cruz, O.; Zolotukhin, M.; Fomine, S.; Alexandrova, L.; Aguilar Lugo, C. *Macromolecules* **2015**, *48*, 1026-1037.