

Síntesis y caracterización de agregados de cobre  $\text{Cu}_n(\text{MTU})_m$ ,  $n < 50$

Juan Sebastián Serrano García

Trabajo de Grado para Optar el título de Químico

Director

Jhon Fredy Pérez Torres

Doctor en Química Teórica

Codirectora

Verónica García Rojas

Doctora en Ciencias Químicas

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Bucaramanga

2019

**Dedicatoria**

*De mágicas manos, con dolor y arena  
De entrañables luchas, con duda y con pena  
Ha entregado en un beso, su alma  
En una sonrisa, su abrazo  
Pero más que ello, me ha dado la vida  
Me ha dado su tiempo, sus juveniles años  
Para que hoy este texto esté escrito  
Para que este proyecto de científico trazado  
Haya sido con victoria culminado  
Y aunque ella no entienda mi ciencia  
Quiero decirle hoy, madre  
Que en mi corazón tu rostro será guardado  
Y que en mi memoria quedará grabado  
Que este logro será siempre de ambos.*

*JS2G*

### **Agradecimientos**

En primera instancia, agradezco a mi madre, a mi hermana Geraldine, a mi tía Sandra y a mi abuela; mujeres maravillosas y sabias que me han acompañado en este proceso, siempre con una voz de apoyo y comprensión. De igual manera, incluyo a todos aquellos familiares que estuvieron atentos al desarrollo de este proyecto.

En este agradecimiento quiero incluir a todos mis amigos, que son sencillamente la familia que nosotros mismos escogemos y preservamos; enumerarlos sería extenso así como las palabras que a cada cual expresaría. No obstante, quiero hacer un agradecimiento particular por su incondicionalidad y aprecio a Kevin Hernández, Félix Muñoz y Yuneidy Quintero.

Seguidamente, deseo expresar una infinita gratitud al profesor Jhon Fredy Pérez Torres y a la profesora Verónica García Rojas, quienes no solo me guiaron en este proyecto sino que también me dieron las pautas y enseñanzas para ser un buen investigador. Agradezco de manera especial sus guías, consejos, correcciones y paciencia que nos permitieron llevar a cabo este proceso, el cual fue reto ambicioso para los tres desde un comienzo.

Por último, a la Universidad Industrial de Santander por la formación integral brindada tanto profesional como personalmente. Igualmente, al Laboratorio de Espectroscopia Atómica y Molecular (LEAM) por sus el préstamo de sus instalaciones y equipos.

**Tabla de contenido**

<b>Introducción</b>	<b>14</b>
<b>1 Objetivos</b>	<b>16</b>
1.1 Objetivo general	16
1.2 Objetivos específicos	16
<b>2 Marco teórico</b>	<b>16</b>
2.1 Agregados metálicos	17
2.2 Síntesis de agregados	19
2.3 Agente protector: 4-hidroxi-2-mercapto-6-metilpirimidina (MTU)	20
2.4 Modelamiento de las estructuras de equilibrio	21
2.4.1 Teoría del funcional de densidad (DFT)	22
2.4.2 NWChem	23
2.4.3 LANL2DZ ECP	24
2.4.4 COSMO	24
2.4.5 Modelamiento aplicado a los clústeres y sus intermediarios	24
2.5 Caracterización fisicoquímica	25
2.5.1 Espectroscopia de fluorescencia sincrónica (SFS)	26
2.6 Análisis de la varianza (ANOVA)	26
<b>3 Parte experimental</b>	<b>27</b>
3.1 Síntesis de agregados	27
3.2 Modelamiento	28

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE AGREGADOS DE COBRE	7
3.3 Caracterización fisicoquímica y estructural	29
<b>4 Resultados y discusión</b>	<b>30</b>
4.1 Agente protector (MTU)	30
4.1.1 Ensayos preliminares.	30
4.1.2 Determinación de la estructura más estable.	32
4.1.3 Espectroscopia infrarroja.	36
4.1.4 Espectroscopia UV-Vis.	38
4.1.5 Análisis termogravimétrico.	40
4.2 Complejo Cobre-MTU	42
4.2.1 Síntesis del complejo Cu-MTU.	42
4.2.2 Estudio computacional de los complejos.	43
4.2.3 Espectroscopia vibracional.	47
4.3 Agregados de cobre	48
4.3.1 Espectroscopia UV-Vis.	48
4.3.2 Espectroscopia de fluorescencia.	53
4.3.3 Estudio computacional de los agregados de cobre.	55
4.3.4 Efecto de la cantidad de agente reductor.	58
4.3.5 Efecto de la cantidad de iones $\text{OH}^-$ .	60
4.3.6 Efecto del tiempo de envejecimiento.	62
<b>5 Conclusiones y perspectivas</b>	<b>65</b>
<b>Referencias bibliográficas</b>	<b>67</b>

## Lista de tablas

Tabla	1. <i>Energía en Hartrees (<math>1E_h = 627,5</math> kcal/mol) de las distintas estructuras del MTU calculadas con el nivel de teoría B3LYP/6-31G. ....</i>	33
Tabla	2. <i>Cargas de Mulliken de MTUU, MTUP y sus especies desprotonadas calculado al nivel de teoría B3LYP/6-31G. ....</i>	35
Tabla	3. <i>Correlación de señales de MTU y MTUU. Las vibraciones son clasificadas como: tensión simétrica (<math>\nu_s</math>), tensión asimétrica (<math>\nu_{as}</math>), balanceo (<math>r</math>), tijereteo (<math>\delta</math>), aleteo (<math>\gamma</math>) y torsión (<math>\tau</math>). Adicionalmente se usaron abreviaturas para átomos del anillo (AA) y alternadamente (alt). ....</i>	37
Tabla	4. <i>Energía de las estructuras de los complejos de cobre y MTU calculada con el nivel de teoría B3LYP/LANL2DZ,6-31G. ....</i>	46
Tabla	5. <i>Energía de las estructuras de los posibles productos de reducción del MTU, calculadas con el nivel de teoría B3LYP/6-31G. ....</i>	50
Tabla	6. <i>Energías calculadas con B3LYP/LANL2DZ,6-31G de los agregados de cobre modelados. ....</i>	56
Tabla	7. <i>Energías calculadas con el nivel de teoría B3LYP/LANL2DZ de los agregados de cobre modelados sin ligandos y en fase gaseosa. ....</i>	57
Tabla	8. <i>Determinación del efecto de la base: Absorbancias a 415 nm ....</i>	62
Tabla	9. <i>Determinación del efecto del tiempo: Espectroscopia UV-Vis. Absorbancias a 415 nm. ....</i>	64

### Lista de figuras

Figura	1. Espectros UV-Vis de tres diferentes tipos de sistemas: (a) nanopartículas de oro-citrato de 25 nm, (b) Clústeres con monocapa (MPC) de oro y DDT de 3 nm, (c) Clústeres Au <sub>25</sub> (PET) <sub>18</sub> . Modificado de: Atomically Precise Clusters of Noble Metals: Emerging Link between Atoms and Nanoparticles. ....	18
Figura	2. Estructura del 4-hidroxi-2-mercapto-6-metilpirimidina (MTU).....	21
Figura	3. Esquema de la síntesis de los agregados de cobre. ....	28
Figura	4. Solubilidad del MTU en diferentes solventes, temperaturas y pH. La solubilidad es catalogada cualitativamente como: (I) insoluble, (PC) parcialmente soluble, (S) soluble y (MS) muy soluble. ....	31
Figura	5. Equilibrio de las formas tautoméricas del MTU: tautómero uracilo (izquierda) y tautómero pirimidina (derecha). ....	32
Figura	6. Estructuras del MTU: (U) MTUU, (P1, P2, P3 y P4) Confórmeros de MTUP. ...	33
Figura	7. MTU con los átomos etiquetados: MTUU (izquierda) y MTUP (derecha).....	35
Figura	8. Espectros IR del MTU experimental y del MTUU calculado al nivel B3LYP/6-31G. 36	
Figura	9. Espectro UV-Vis del MTU experimental y el espectro calculado para MTUU con el nivel de teoría 6-31G en fase gaseosa. ....	39
Figura	10. De izquierda a derecha: densidad electrónica $\rho(x,y,z = 0,529\text{Å})$ del MTUU, cambio en la transición electrónica, estado excitado y estructura del MTUU con la configuración correspondiente a los gráficos de densidades electrónicas. Las coordenadas son las posiciones cartesianas de los átomos en Angstroms y la escala cromática representa la densidad electrónica. El anillo se encuentra en el plano $x,y,z = 0.4$ ....	40

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE AGREGADOS DE COBRE	10
Figura 11. Termograma del MTU. ....	41
Figura 12. Espectros infrarrojos de los productos de descomposición a diferentes temperaturas (izquierda) y la correlación de las señales a 319 °C con las señales calculadas para diferentes especies (derecha). ....	41
Figura 13. Producto de reacción entre la sal precursora del metal y el TPAOH. ....	43
Figura 14. Energía de los posibles complejos de Cu-MTU calculada con el nivel de teoría B3LYP/LANL2DZ,6-31G en etanol. ....	44
Figura 15. Diagramas de densidad electrónica del MTUU, MTUU-1 y CuMTUU. ....	45
Figura 16. Formación de Cu(MTU) <sub>2</sub> a partir de [CuCl <sub>4</sub> ] <sup>2-</sup> . ....	46
Figura 17. Espectros IR y Raman del complejo junto con el MTU. ....	47
Figura 18. Espectros de absorción de la muestra y el blanco en etanol. Los espectros corresponden tanto a la soluciones diluidas como a las concentradas. ....	49
Figura 19. Posibles productos de reducción del MTU: MTUUC2R (izquierda) y MTUUC4S (derecha). ....	49
Figura 20. Espectro de la muestra diluida junto con los espectros predichos para los productos de reducción MTUUC2R y MTUUC4S. (La intensidad de la muestra fue ajustada para facilitar la correlación con los espectros calculados). ....	51
Figura 21. Espectro FTIR del MTU y el producto de la mezcla en estado sólido con NaBH <sub>4</sub> . ....	52
Figura 22. Espectros de SFS. La escala cromática representa la intensidad de fluorescencia en unidades arbitrarias. ....	54
Figura 23. Estructuras de cobre-MTU modelados: Cu <sub>2</sub> (MTU) <sub>2</sub> (izquierda) y Cu <sub>3</sub> (MTU) <sub>3</sub> (derecha). ....	56
Figura 24. Estructuras optimizadas de clústeres de cobre. Para cada molécula se encuentra el grupo puntual al que pertenece. El símbolo * solo indica que es un clúster con igual simetría y número de átomos. ....	57

Figura 25. Efecto de la cantidad de agente reductor añadida. Donde AGR se refiere a la cantidad de $\text{NaBH}_4$ utilizada en la síntesis ( $1.24 \times 10^{-3}$ moles).....	59
Figura 26. Espectros SFS de los agregados variando la cantidad añadida de base. ....	60
Figura 27. Efecto del hidróxido. TPAOH denota la cantidad normalmente utilizada de la base ( $2.5 \times 10^{-4}$ moles).....	61
Figura 28. Espectros UV-Vis de los agregados en el tiempo.....	63
Figura 29. Absorbancias a 415 nm en función del tiempo. ....	64

**RESUMEN**

**TÍTULO:** Síntesis y caracterización de agregados de cobre  $\text{Cu}_n(\text{MTU})_m$ ,  $n < 50$  \*

**AUTOR:** Serrano García, Juan Sebastián \*\*

**PALABRAS CLAVES:** clústeres metálicos, clústeres de cobre, síntesis de agregados.

**DESCRIPCIÓN:** Los agregados son agrupaciones de átomos de tamaño pequeño (pocos angstroms) con propiedades que son diferentes de las nanopartículas y materiales macroscópicos, principalmente relacionados con procesos de discretización electrónica. Aunque resultados buenos han sido reportados usando agregados de plata y de oro, los agregados de cobre han sido investigados en una menor escala a causa de su inestabilidad y fácil oxidación. No obstante, el estudio de estos sistemas usando cobre implicaría un menor costo en sus aplicaciones industriales. La síntesis produce clústeres estables en etanol protegidos con 4-hidroxi-2-mercapto-6-metil-pirimidina (MTU); esta protección es necesaria para prevenir el crecimiento de los agregados y el daño por oxidación. La caracterización fue hecha con espectroscopía UV-Vis, espectroscopía FT-IR y espectroscopía de fluorescencia sincrónica. Además, modelamiento teórico es empleado, para predecir las estructuras más estables, las densidades electrónicas, los espectros IR y los espectros UV-Vis de los compuestos químicos involucrados en la síntesis. Se aplica Teoría del Funcional de Densidad (DFT) en estos cálculos donde la multiplicidad de espín es la más baja posible y la constante dieléctrica del etanol (solvente) es añadida mediante el modelo de solvatación COSMO. Los resultados muestran un complejo de cobre-MTU como intermediario, tal que se puede proponer un mecanismo de síntesis de los clústeres y utilizando el modelo del Jellium dar una aproximación del número de átomos de cobre que hacen parte del agregado. Además, se identificó dos productos secundarios que son relacionados con la reducción del MTU, estos compuestos se encuentran más concentrados que los agregados de cobre.

---

\* Proyecto de investigación

\*\* Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Director Ph. D. Jhon Fredy Pérez Torres. Codirectora Ph. D. Verónica García Rojas.

**ABSTRACT**

**TITLE:** Synthesis and characterization of copper clusters  $\text{Cu}_n(\text{MTU})_m$ ,  $n < 50$  \*

**AUTHOR:** Serrano García, Juan Sebastián \*\*

**KEYWORDS:** metallic clusters, copper clusters, clusters synthesis.

**DESCRIPTION:** Clusters are atoms aggregations of small size (a few Angstroms) with properties that are different from nanoparticles and bulk materials, mainly those related to electronic discretization. Although excellent results have been reported using silver or gold clusters, copper clusters have been investigated in a minor scale because of their instability and easy-oxidation. However, the latter ones would implicate a less cost in industrial applications. The synthesis performs ethanol-stable clusters protected with 4-hidroxy-2-mercapto-6-methyl-pyrimidine (MTU); this protection is needed to prevent cluster growing and oxidation damage. Characterization is made with UV-Vis spectroscopy, FT-IR spectroscopy and synchronous fluorescence spectroscopy. In addition, theoretical modelling is employed in order to predict most-stable structures, electronic densities, IR spectra and UV-Vis spectra of the chemical compounds involved in the synthesis. We apply Density Functional Theory (DFT) on these calculations where the spin multiplicity is the lowest as possible and ethanol (solvent) dielectric constant is added by the COSMO solvation model. Results show a copper-MTU complex as intermediate, so we even can suggest the clusters synthesis mechanism and give an approximation of the number of copper atoms in the cluster using the Jellium model. In addition, we identified two byproducts that are related to the reduction of the MTU, those compounds are more concentrated than the copper clusters.

---

\* Investigation Project.

\*\* Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Advisors: Ph. D. Jhon Fredy Pérez Torres and Ph. D. Verónica García Rojas.

## Introducción

Los agregados o clústeres son agrupaciones de átomos (menos de 200) de elementos metálicos que muestran propiedades particulares y que motivan una investigación profunda desde la química (Jia, Yang, Li, Li, y Wang, 2014; Chakraborty y Pradeep, 2017). No obstante, es visible que el estudio de este tipo de sistemas se ha enfocado principalmente en el oro y la plata, los cuales son menos reactivos que el cobre. Esto implica que las condiciones de síntesis de agregados de cobre requieran un considerable control de parámetros experimentales, con el propósito de evitar la formación de especies de cobre (I y II) y/o nanopartículas de cobre metálico (Zhou, Wang, y Wang, 2016; Salavati-Niasari y Davar, 2009).

La investigación sobre los agregados de cobre es una necesidad de índole científica, dada la novedad y el potencial tecnológico de éstos (Robinson, 2011); asimismo, es un metal más económico que el oro y la plata, pudiendo ostentar características similares a un menor costo. Para dar mayor estabilidad a estos sistemas, se añadió 4-hidroxi-2-mercapto-6-metilpirimidina (MTU) como agente protector. Esta molécula fue seleccionada considerando la semejanza estructural con otras moléculas que ya han sido estudiadas como protectoras de agregados metálicos (Palumbo y D'Ischia, 2001; Wei, Lu, Chen, y Chen, 2011).

La síntesis propuesta se basa en la metodología de enfoque de tamaño descrita por Wei y cols.. La caracterización de los productos obtenidos en cada etapa se realizó de manera experimental con soporte teórico para dar una interpretación más completa de los resultados. Así, la parte experimental involucra mediciones espectroscópicas por UV-Vis y fluorescencia, así como análisis termogravimétrico, entre otras. Por su parte, el modelamiento - desarrollado con teoría del funcional de densidad (DFT) - se enfocó en la determinación de estructuras estables y la predicción de los espectros UV-Vis e IR.

Durante la síntesis de los agregados se apreció la formación de un complejo entre el cobre y el MTU. Mientras el modelamiento con DFT, empleado para proponer una posible estructura para este material, permitió analizar la interacción entre el cobre y el MTU, lo cual es determinante para el entendimiento de la formación de los agregados metálicos.

## 1. Objetivos

### 1.1. Objetivo general

Desarrollar un método para la obtención de agregados de cobre protegidos con 4-hidroxi-2-mercapto-6-metilpirimidina (MTU).

### 1.2. Objetivos específicos

- ✓ Sintetizar agregados de cobre protegidos con 4-hidroxi-2-mercapto-6-metilpirimidina (MTU) y evaluar el efecto de la concentración del agente reductor ( $\text{NaBH}_4$ ) y la concentración de iones  $\text{OH}^-$  en la composición de los agregados.
- ✓ Caracterizar fisicoquímicamente los agregados obtenidos.
- ✓ Determinar la estabilidad de los agregados en el tiempo.

## 2. Marco teórico

En esta sección se hace una recopilación de la información más relevante para la interpretación de los resultados, iniciando con la definición de agregado metálico y la descripción de algunas de las propiedades tan particulares que estos sistemas exhiben. Asimismo, se reseña el fundamento del protocolo de síntesis desarrollado y del ligando utilizado para la protección de los agregados. El análisis de las posibles estructuras de los agregados requiere de cálculos mecanocuánticos para dar una mejor aproximación. De ahí que se dedique una sección significativa a la exposición de las teorías utilizadas y su aplicación en sistemas subnanométricos. Por último, se hace una mención de las técnicas experimentales de caracterización fisicoquímica empleadas y el método estadístico seleccionado para su análisis.

## 2.1. Agregados metálicos

El estudio de partículas nanométricas y subnanométricas comenzó en 1857 con Faraday y la síntesis de nanopartículas de oro en solución de color rubí (Zhou y cols., 2016). Este fenómeno solo pudo entenderse hasta el siglo siguiente, cuando el concepto de resonancia de plasmón fue propuesto por Mie (Jin y cols., 2010). Desde ese momento, la investigación sobre este tipo de materiales ha crecido de forma importante, en vista de sus múltiples aplicaciones como biosensores y catalizadores, entre otras (J. Liu, 2014; Vilar-Vidal, Rivas, y López-Quintela, 2012).

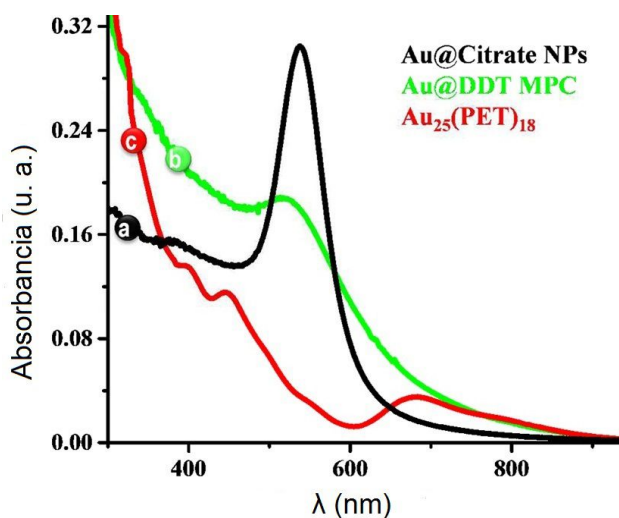
Los agregados metálicos o clústeres pueden ser considerados como nanopartículas cuyo tamaño es tan pequeño (menor a *ca.* 2 nm) que presentan discretización de los estados electrónicos de la banda de conducción. Si se disminuye el tamaño de una partícula metálica, la dimensión en que surge esta característica es:

$$\delta \approx \frac{E_F}{N} \quad (1)$$

Donde  $\delta$  es el espaciamiento promedio de los niveles electrónicos,  $E_F$  representa la energía de Fermi del metal y  $N$  el número de átomos del mismo. Para el oro, este número se encuentra entre 200 y 300 átomos, lo cual corresponde a un tamaño de partícula de aproximadamente 2 nm (Qian, Zhu, Wu, y Jin, 2012; Zhou y cols., 2016). Para el cobre, como su energía de Fermi es de 7.0 eV, la cantidad máxima de átomos que permite apreciar la cuantización es levemente mayor - entre 250 y 380 átomos (Kubo, Kawabata, y Kobayashi, 1984).

En una nanopartícula metálica, los electrones de la banda de conducción se deslocalizan por todo el metal, y la luz puede excitar los electrones colectivamente para dar una respuesta que se conoce como resonancia de plasmón (Qian y cols., 2012; Jin y cols., 2010). Esta excitación se visualiza por espectroscopia UV-Vis como una banda entre 560 y 600 nm, ver Figura 1 (Cao, Chen, Zheng, y

Huang, 2014; Chakraborty y Pradeep, 2017). No obstante, cuando un agregado absorbe radiación el proceso se asemeja a una transición de un solo electrón, es decir, a una transferencia HOMO - LUMO (Qian y cols., 2012), que es dependiente del tamaño y desaparece la banda de plasmón. Esta restricción cuántica puede conllevar a la aparición de fluorescencia como consecuencia del tamaño del clúster o de la interacción entre el metal y los ligandos en la superficie del clúster (Sanz-Medel, Tapiella-Alfonso, Costa-Fernández, Pereiro, y Alfredo, 2013).



**Figura 1.** Espectros UV-Vis de tres diferentes tipos de sistemas: (a) nanopartículas de oro-citrato de 25 nm, (b) Clústeres con monocapa (MPC) de oro y DDT de 3 nm, (c) Clústeres  $\text{Au}_{25}(\text{PET})_{18}$ . Modificado de: Atomically Precise Clusters of Noble Metals: Emerging Link between Atoms and Nanoparticles.

Por otra parte, desde el punto de vista estructural, el empaquetamiento típico de los metales (empaquetamiento cúbico compacto para Cu, Ag y Au (Rayner-Canham, 2000)) no se mantiene a esta escala subnanométrica. Por ejemplo, para los clústeres de oro se han reportado además del sistema cúbico compacto (fcc): estructuras tipo cúbico centrado en el cuerpo (bcc), decaedrales, icosaedrales, entre otros (Jin, Zeng, Zhou, y Chen, 2016). Incluso, la distribución espacial de los átomos y sus ligandos permite que los agregados puedan tener quiralidad (Qian y cols., 2012).

## 2.2. Síntesis de agregados

La síntesis de sustancias subnanométricas requiere un preciso control de variables como el pH, agente reductor, entre otras; debido a la fácil agregación de los clústeres para formar un metal macroscópico. Por consiguiente, es necesario que en la periferia de estos sistemas se ubiquen ligandos que los protejan y estabilicen. En agregados de oro protegidos con moléculas que poseen un grupo mercapto, se observa que la estabilización se realiza por medio de la formación del enlace sulfuro Au-S (Schaaff, Knight, Shafigullin, Borkman, y Whetten, 1998; Luo, Miao, y Yang, 2015b).

La técnica de enfoque de tamaño es un método de síntesis de agregados que consiste en la reducción del metal en medio acuoso junto con la adición de un agente protector. En el caso del oro, por ejemplo, se añade un exceso de ligando tiolado (e.g. glutatión) para formar un intermediario polimérico a bajas temperaturas ( $[Au(I)SG]_n$ ). Seguidamente, la adición de un agente reductor fuerte causa la ruptura del polímero a temperatura ambiente (Schaaff y cols., 1998). Resaltando que de los posibles tamaños obtenidos, solo prevalecen aquellos cuya estructura sea estable, e.g.  $Au_{25}(SG)_{18}$  (Jin y cols., 2010; Qian y cols., 2012).

El tamaño del ligando es importante para la estabilización de los agregados y las propiedades que exhibe. Cuando el DNA es utilizado como agente protector por ejemplo, la sola modificación de su secuencia, altera las longitudes de onda de emisión de fluorescencia de los clústeres (Jin y cols., 2016; J. Liu, 2014). Agregados de cobre sintetizado mediante su protección con macromoléculas, como dendrímeros y polímeros, muestran la pérdida del plasmón debido a la cuantización de sus estados electrónicos. No obstante, estos tamaños pueden conllevar a limitaciones prácticas, ya que al ser propuestos como catalizadores, un radio hidrodinámico grande (3 nm) - asociado al clúster junto con su capa de solvatación - puede resultar desfavorable (Zhou y cols., 2016; Whittaker, Mount, y Heal, 2004).

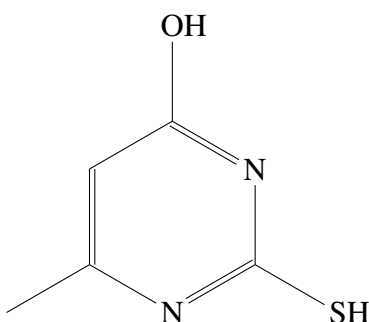
Luo y cols. sintetizaron agregados de cobre con glutatión a temperatura fisiológica (37 °C), resultando en agregados fluorescentes con rendimiento cuántico de 3.6%. Este rendimiento corresponde a la fracción de moléculas excitadas que retornan al estado basal con emisión de fotones, es decir, es la relación de número de fotones emitidos por número de fotones absorbidos (Valeur, 2001; Luo y cols., 2015b). Cao y cols. obtuvieron agregados de cobre protegidos con ácido tánico con alta sensibilidad y fluorescencia selectiva para iones férricos en suero, y para la visualización de este ion en células vivas con propósitos de imagenología. Estos agregados son sensibles a los cambios de pH puesto que se observa un aumento o disminución de la intensidad de su fluorescencia dependiendo del pH (Cao y cols., 2014). Ghosh, Sahoo, Ghosh, Paul, y Chattopadhyay lograron obtener clústeres con lisozima, estables tanto química (pH 4.0 a 10) como fotoquímicamente. Además, dichos agregados no presentaron citotoxicidad, permitiendo la identificación y marcaje de células HeLa (Ghosh y cols., 2014).

A pesar de que han sido referenciadas algunas investigaciones sobre agregados de cobre, es importante resaltar que su síntesis es muy limitada debido a que los agregados de cobre son propensos a agregarse y sufrir oxidación ( $E^0 = 0.34 \text{ V}$ ) (Ghosh y cols., 2014). Incluso, no es claro el estado de oxidación del cobre dentro del agregado puesto que las energías de enlace de los estados 0 y +1 son muy similares, lo cual dificulta su caracterización (Cao y cols., 2014). Además, a diferencia del oro, el cobre posee una interacción más débil con el grupo mercapto, lo cual implica que los clústeres protegidos con este ligando tiendan a crecer en partículas más grandes y por ende pierdan sus propiedades (Zhou y cols., 2016).

### **2.3. Agente protector: 4-hidroxi-2-mercapto-6-metilpirimidina (MTU)**

La molécula que fue utilizada como agente protector de los agregados de cobre fue el 4-hidroxi-2-mercapto-6-metilpirimidina (MTU), cuya estructura se aprecia en la Figura 2. Esta molécula ha

mostrado actividad antitiroidea posiblemente por la coordinación del MTU con el hierro del grupo hemo de la peroxidasa tiroidea (Roy, Das, y Mugesh, 2007). Luego, su efecto sobre la glándula tiroidea es tan marcado, que el pretatamiento con MTU desde una semana antes del suministro de  $^{131}\text{I}$ , consigue que la glándula sea relativamente radioresistente (Crooks, Buchanan, Wayne, y Macdonald, 1960). Por otra parte, el MTU es utilizado como medicamento para la isquemia neuronal al ser un inhibidor competitivo de la óxido nítrico sintasa (NOS), mediante la coordinación del grupo mercapto con el hierro del grupo hemo (Palumbo y D'Ischia, 2001).



**Figura 2.** Estructura del 4-hidroxi-2-mercapto-6-metilpirimidina (MTU).

Es de resaltar que moléculas similares han sido empleadas como ligandos protectores de agregados metálicos. Sirva de ejemplo el estudio hecho por Wei y cols., quienes han utilizado el 2-mercapto-5-n-propilpirimidina como agente protector de agregados de cobre, reportando luminiscencia (rendimiento cuántico de 3.5%) y alta actividad catalítica en la reducción del oxígeno molecular. La desventaja reportada de estos clústeres, es que fueron estables en solventes no polares como hexano y tolueno (Wei y cols., 2011).

#### 2.4. Modelamiento de las estructuras de equilibrio

Durante la síntesis de los agregados, se encontró como intermediario un complejo de cobre y MTU. Como parte de la caracterización realizada, se hizo uso de modelamiento mecanocuántico para la predicción de las estructuras más estables y los espectros de los mismos para entender mejor

lo que ocurriría en la síntesis. Por ello, a continuación se describen las herramientas que fueron utilizadas y su aplicación en el modelamiento de los clústeres y sus intermediarios.

**2.4.1 Teoría del funcional de densidad (DFT).** La teoría del funcional de densidad es una aproximación a la estructura electrónica de átomos y moléculas que no requiere de la función de onda del sistema. La aproximación se basa en el teorema de Hohenberg y Kohn presentado en 1964, el cual establece que todas las propiedades del estado basal de un sistema son funciones de la densidad de carga (Hohenberg y Kohn, 1964). De esta manera, la energía electrónica total se puede expresar como una función de la densidad electrónica  $\rho$ :

$$E(\rho) = E_{KE}(\rho) + E_C(\rho) + E_H(\rho) + E_{XC}(\rho) \quad (2)$$

Donde  $E_{KE}(\rho)$  es la energía cinética,  $E_C(\rho)$  es el término de interacción electrón-nuclear,  $E_H(\rho)$  es la energía de Coulomb electrón-electrón, y  $E_{XC}(\rho)$  contiene las contribuciones de intercambio y correlación (Leach, 1996).

El punto inicial es una función de onda definida como un determinante de Slater de orbitales moleculares reales y ortonormales. Entonces, la densidad de carga en un punto  $r$  puede ser escrita como la suma sobre los orbitales moleculares ocupados  $\psi^2$  (ecuación 3). Los orbitales moleculares son usualmente escritos como una expansión lineal de orbitales atómicos, i.e. funciones base.

$$\rho(r) = \sum_{i=1}^{N_{occ}} |\psi_i(r)|^2 \quad (3)$$

Los componentes que contribuyen a la energía deben ser expresados en términos de la densidad. Las expresiones estándar que corresponden a las primeras tres contribuciones en la ecuación 2 se presentan en la ecuación 4. Para el término de intercambio-correlación  $E_{XC}[\rho(r)]$  aproximaciones particulares deben ser hechas (Levine, 1991).

$$\begin{aligned}
 E(\rho) = & 2 \sum \int \psi_i \left( -\frac{\nabla^2}{2} \right) \psi_i d\mathbf{v} + \int V_{nuclear} \rho(r) d\mathbf{v} \\
 & + \frac{1}{2} \iint d\mathbf{v} d\mathbf{v}' \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r-r'|} + E_{XC}[\rho(r)]
 \end{aligned} \quad (4)$$

En cálculos del funcional de densidad, la energía es optimizada con respecto a la densidad. En la implementación de Kohn y Sham, la densidad es representada como si fuera deducida a partir de un solo determinante de Slater con orbitales ortonormales. El uso de estos orbitales de Kohn-Sham permite que la energía sea optimizada al resolver un sistema de ecuaciones monoeléctricas, pero con la correlación electrónica incluida. Las ecuaciones de Kohn-Sham son:

$$\left[ -\frac{\nabla^2}{2} + V_{nuclear}(r) + \int d\mathbf{v}' \frac{\rho(r')}{|r-r'|} + V_{XC}(r) \right] \psi_i(r) = \epsilon_i \psi_i(r) \quad (5)$$

Donde el funcional de intercambio y correlación  $V_{XC}(r)$  es la derivada de la energía de intercambio y correlación con respecto a la densidad (Kohn y Sham, 1965).

**2.4.2 NWChem.** El software seleccionado para los modelamientos fue NorthWest computacional Chemistry (NWChem). Este paquete de software fue desarrollado en el W.R. Wiley Environmental Molecular Sciences Laboratory (EMSL) en el Pacific Northwest National Laboratory (PNNL). Actualmente, NWChem juega un rol importante en la resolución de un amplio rango de problemas científicos complejos. El éxito de NWChem yace en que ofrece grandes capacidades de modelamiento molecular que pueden ser implementadas en las principales plataformas de supercomputación y es de libre acceso (Valiev y cols., 2010).

Los cálculos realizados en NWChem igualan o superan en precisión a los softwares de química cuántica distribuidos bajo licencia (Papas y Schaefer, 2006). Esto se puede afirmar si se ajustan los parámetros de cada sistema en estudio aunque no se garantice que el tiempo de cálculo sea

semejante. En ciencias de materiales, se ha mostrado que NWChem es una herramienta útil en la predicción de propiedades electrónicas, inclusive para clústeres de oro (Aprà y cols., 2003).

**2.4.3 LANL2DZ ECP.** Adicional a las funciones base 6-31G - utilizadas en las regiones orgánicas - otras funciones base que se usaron en los cálculos, corresponden a las de Los Alamos National Laboratory (LANL2DZ), en estas se incluyen potenciales efectivos de core (ECP). Estos potenciales *ab initio* se generan para remplazar los efectos de Coulomb, de intercambio y de ortogonalidad-core para los electrones internos del átomo que no intervienen en los enlaces. Para la segunda y tercera serie de los elementos de transición, ECP incorpora la velocidad-masa y los efectos relativistas de Darwin en el potencial. El ECP facilitaría los cálculos con electrones de valencia en las moléculas que contienen metales de transición, con una exactitud que se aproxima a los cálculos hechos con todos los electrones en una fracción menor del costo computacional (Hay y Wadt, 1985a, 1985b).

**2.4.4 COSMO.** La inclusión del efecto del solvente en los cálculos es relevante para la determinación de la estructura más estable de una molécula. Por ello, se modeló este efecto con Conductor-like Screening Model (COSMO) que asocia una superficie sencilla accesible al solvente, por medio de una discretización de las esferas atómicas y la adición de la constante dieléctrica del medio. El modelo usa gaussianas suaves como funciones base para expandir la densidad de carga de la superficie del campo de reacción, y modela las interacciones de Coulomb entre los elementos de superficie (Klamt y Schüürmann, 1993; York y Karplus, 1999).

**2.4.5 Modelamiento aplicado a los clústeres y sus intermediarios.** La aplicación de modelamiento mecanocuántico a agregados metálicos es una herramienta complementaria para el estudio de estos sistemas subnanométricos. Arias, Florez, y Pérez-Torres han presentado un nuevo algoritmo para la determinación de las estructuras de equilibrio de agregados metálicos, e.g. Cu<sub>7</sub>, Cu<sub>9</sub>, Cu<sub>11</sub> y Cu<sub>38</sub>. El algoritmo realiza una búsqueda estocástica de los mínimos asociados con la función de energía potencial nuclear restringida a una esfera, para determinar las configuraciones de las

posiciones nucleares (Arias y cols., 2017). Por otra parte, Jaque y Toro-Labbé hicieron una caracterización teórica de clústeres de cobre con DFT (funcional B3LYP y funciones base LANL2DZ ECP) para calcular la estructura molecular, la energía de enlace, algunas propiedades electrónicas y descriptores de reactividad, mostrando que los agregados con número par de átomos de cobre y una estructura electrónica de capa cerrada son más estables que aquellos con número impar (Jaque y Toro-Labbé, 2002). Además, el nivel de teoría puede inclusive determinar el mecanismo de crecimiento de los agregados junto con la estabilidad de las especies y el efecto del ligando (C. Liu, Pei, Sun, y Ma, 2015).

## **2.5. Caracterización fisicoquímica**

Para la caracterización de los agregados obtenidos se utilizaron técnicas como espectroscopia UV-Vis, espectroscopia FT-IR, análisis termogravimétrico (TGA), entre otras. La espectroscopia UV-Vis fue usada para visualizar el confinamiento cuántico de los estados electrónicos de los clústeres de cobre. Esto se asemeja a transiciones presentes en una molécula, por lo que las propiedades ópticas muestran la desaparición de la resonancia de plasmón y la discretización electrónica (Lu, Wei, y Chen, 2012). Mediante espectroscopia FT-IR, se intenta observar la desaparición del pico correspondiente al grupo tiol del ligando que se supone, reacciona con el metal para proteger el agregado (Wei y cols., 2011). El análisis termogravimétrico (TGA) permite conocer la estabilidad térmica (Jin y cols., 2016). Adicionalmente, esta técnica permitiría a partir del porcentaje de pérdida de masa dar una aproximación de la proporción metal-ligando, i.e. determinaría la cantidad de ligandos en la periferia del clúster. (Zhu, Qian, y Jin, 2010). Como en el proceso de caracterización estas técnicas se utilizan de forma rutinaria, su fundamento puede ser consultado en las referencias bibliográficas (Levine, 1975; Requena Rodríguez y Zúñiga Román, 2004; Skoog, Holler, y Nieman, 2001). No obstante, una de ellas requiere de una explicación detallada que se describe a continuación.

**2.5.1 Espectroscopia de fluorescencia sincrónica (SFS)** Esta técnica es una variación de la espectroscopia de fluorescencia para el análisis simultáneo de muestras multicomponentes debido a la simplificación espectral, la reducción de la dispersión de luz y el mejoramiento de la selectividad en comparación con la espectroscopia de fluorescencia convencional. La SFS fue desarrollada por Lloyd, quien pudo identificar la presencia de varios componentes en el medio mediante los máximos de fluorescencia (Lloyd, 1971). El equipo utilizado es el mismo que el de fluorescencia convencional; no obstante, los espectros son obtenidos al hacer una variación simultánea de los monocromadores de excitación y emisión de acuerdo con el tipo de SFS que se haya seleccionado (Li y cols., 2012). La técnica que fue utilizada para caracterizar los agregados de cobre fue la SFS a longitud de onda constante (CWSFS). Esto implica que se mantenga una diferencia constante entre la longitud de emisión y la longitud de excitación durante la medida ( $\Delta\lambda = \lambda_{em} - \lambda_{ex} = constante$ ). Comparado con la técnica de fluorescencia tradicional, CWSFS es capaz de eliminar la interferencia de dispersión Rayleigh puesto que se hacen mediciones que son paralelas a la línea de la dispersión Rayleigh (Li y cols., 2012; Wang, Chen, Zhang, y Ni, 2018).

## **2.6. Análisis de la varianza (ANOVA)**

En el estudio desarrollado sobre la síntesis de agregados, se evaluó el posible efecto de 2 variables, concentración de  $\text{OH}^-$  y cantidad de agente reductor, que han sido reportadas como causantes de modificaciones significativas en el tamaño y la geometría de los clústeres (Yu y cols., 2013). Por ello, fue necesario utilizar una herramienta estadística que diera severidad a los resultados obtenidos. El método seleccionado para separar y estimar las posibles causas de variación fue el Análisis de la Varianza (ANOVA). De esta manera, se contrasta si una alteración del factor de control conlleva a diferencias significativas entre los valores medios obtenidos. Para esto se determina la varianza entre las muestras y dentro de ellas, teniendo en cuenta el número de muestras diferentes (n) y el número de repeticiones de esas medidas (h).

Varianza dentro de las muestras:

$$\sigma_0^2 = \sum_i \sum_j \frac{(x_{ij} - \bar{x}_i)^2}{h(n-1)} \quad (6)$$

Varianza entre muestras:

$$\sigma_0^2 = n \sum_i \frac{(\bar{x}_i - \bar{x})^2}{(h-1)} \quad (7)$$

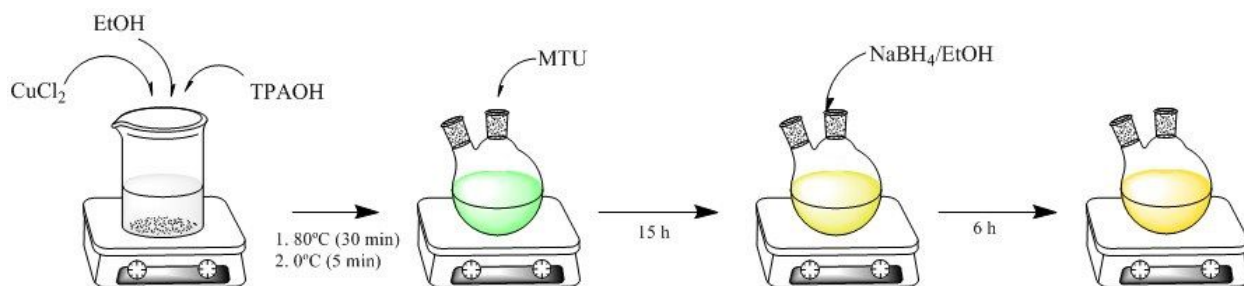
Luego se realiza un contraste F entre estas estimaciones para determinar si son significativamente diferentes. Si el valor calculado de F es mayor que el F crítico se concluye que los resultados difieren significativamente. Por lo tanto, alguna variable o interacción entre variables tuvo efecto sobre el observable (Miller y Miller Jane, 2002).

### 3. Parte experimental

#### 3.1. Síntesis de agregados

Inicialmente se implementó la metodología propuesta por Wei y cols., pero no se encontró diferencia significativa entre el blanco y la muestra por medio de espectroscopia de fluorescencia y UV-Vis. Por lo cual, teniendo en cuenta los resultados mostrados por Nguyen, Cook, Wu, y Hayton, se hicieron unas modificaciones al procedimiento de acuerdo a este protocolo; los detalles se muestran a continuación (Nguyen y cols., 2017).

La síntesis se desarrolló realizando la adición de una sal cuaternaria de amonio y una sal del metal en etanol; posteriormente, se añadió el ligando y después el agente reductor en atmósfera inerte. El sistema de reacción constó de un vaso de precipitado de 50 mL, donde fueron agregados 0.0176 g de  $\text{CuCl}_2$  ( $1.03 \times 10^{-4}$  moles), 126  $\mu\text{L}$  de  $\text{N}(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2)_4\text{OH}$  (TPAOH) ( $2.49 \times 10^{-4}$  moles) - relación metal:hidróxido 2:5 - y 25 mL de etanol a 80 °C por media hora en baño de agua. Después



**Figura 3.** Esquema de la síntesis de los agregados de cobre.

de esto, la mezcla se puso en un baño frío por 5 min. En el vaso apareció un precipitado que fue redispersado y adicionado junto con el licor madre a un balón de fondo redondo de 100 mL; además, a este sistema se agregaron 0.0706 g de MTU sólido ( $4.97 \times 10^{-4}$  moles) - relación metal:ligando 1:5 - y se dejó que la mezcla reaccionara por 15 h bajo atmósfera inerte. Seguidamente, se adicionó 0.047 g de  $\text{NaBH}_4$  ( $1.24 \times 10^{-3}$  moles) - relación metal:agente reductor 1:12 - dispersado en 5 mL de etanol, la reacción se dejó por 6 h bajo atmósfera inerte. En la Figura 3, se muestra un esquema general de la síntesis de los agregados; los colores mostrados son aproximados a los observados experimentalmente.

Durante el proceso, se encontró en la segunda etapa como intermediario un complejo de cobre con MTU que era estable y precipitaba como un sólido amarillo. Su obtención y aislamiento se hizo llevando a cabo el protocolo de síntesis de los agregados de cobre sin la adición del agente reductor. Asimismo, se desarrolló un blanco que consistía en el mismo procedimiento experimental de los agregados pero sin adicionar el cloruro de cobre (II).

### 3.2. Modelamiento

Debido al hallazgo de un complejo cobre-MTU como posible intermediario, el cual es relevante para el estudio de la formación de los agregados, se utilizaron herramientas de modelamiento computacional para caracterizar las especies involucradas. Las estructuras propuestas fueron opti-

mizadas mediante la teoría de funcional de densidad (DFT) en el programa NWChem, utilizando los funcionales B3LYP y el conjunto de funciones base LANL2DZ para el cobre y 6-31G para los otros átomos. Adicionalmente, potenciales de núcleo efectivo (ECP, siglas en inglés) fueron aplicados al átomo de cobre. Los cálculos obtenidos bajo estas condiciones representarían a las moléculas en estado gaseoso; por lo tanto, el modelo de solvatación COSMO (Klamt y Schüürmann, 1993) es utilizado para describir los efectos de apantallamiento dieléctrico del solvente para los modelamientos correspondientes al complejo. En este caso el solvente utilizado para la síntesis es etanol, cuya constante dieléctrica es 24.43 (Gregory y Clarke, 2005).

### 3.3. Caracterización fisicoquímica y estructural

Para las mediciones de espectroscopia UV-Vis, el espectro fue tomado de 200 a 900 nm en un espectrofotómetro UV-Vis Shimadzu® UV-2600 con línea base de etanol. Respecto a la espectroscopia IR, los espectros fueron tomados en estado sólido, en el rango de 500 a 4500  $\text{cm}^{-1}$ , empleando un espectrofotómetro Thermo Scientific® Nicolet iS50 FTIR; para el seguimiento de los productos de descomposición obtenidos en el TGA se utilizó un espectrofotómetro IR Bruker® Tensor II con acople TG-FTIR. La espectroscopia Raman fue utilizada para analizar los sólidos en un intervalo de 50 a 500  $\text{cm}^{-1}$  en un espectrofotómetro Horiba® LabRAM HR Evolution con una longitud de excitación de 473 nm; la intensidad del láser fue de 151  $\mu\text{W}$  para el MTU y el complejo. Para el estudio de la estabilidad térmica de las muestras, se llevó a cabo el análisis termogravimétrico (TGA) en un rango de temperaturas de 30 a 600  $^{\circ}\text{C}$ , con una rampa de calentamiento de 10  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ . La medición se realizó en un STA 449 F5 Jupiter® con crisol de  $\text{Al}_2\text{O}_3$ . Simultáneamente, se hizo la medición de calorimetría diferencial de barrido (DSC).

Por otro lado, dado que estos sistemas subnanométricos presentan fluorescencia se utilizó la espectroscopia de fluorescencia sincrónica con longitudes de excitación y emisión entre 200 y 800 nm en un espectrofotómetro PTI QuantaMaster®.

## 4. Resultados y discusión

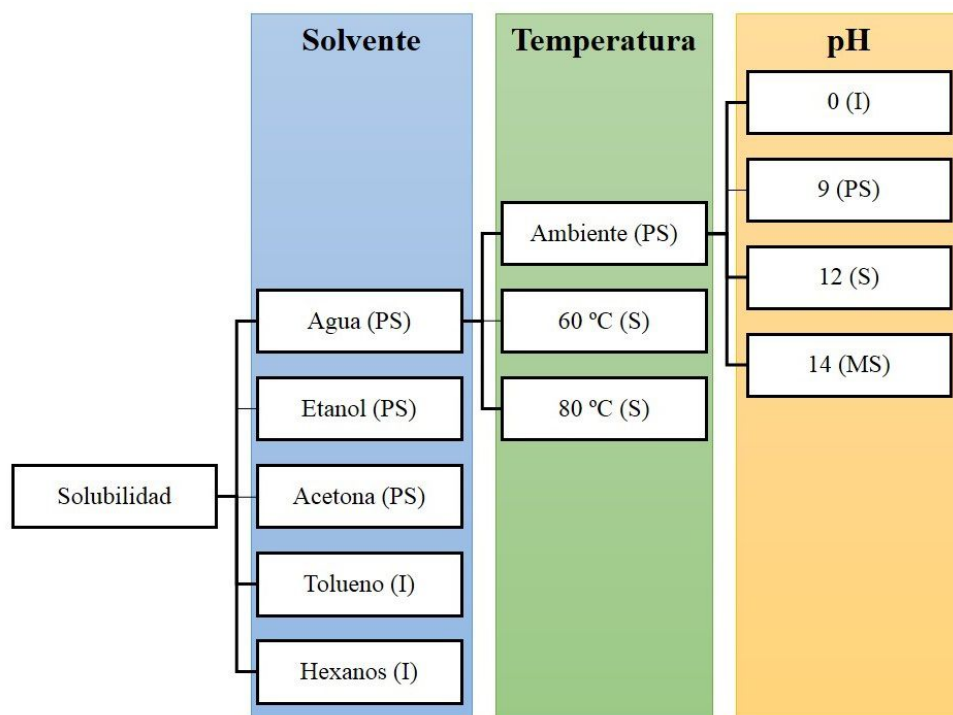
### 4.1. Agente protector (MTU)

Como fue descrito en el marco teórico, la selección de las moléculas que se utilizan como agentes protectores es determinante para garantizar la estabilidad de los agregados. En este sentido, una caracterización completa de dichas moléculas así como el estudio de las interacciones que podrían establecer con los centros metálicos, posibilitan el diseño de nuevas rutas de síntesis. Luego, teniendo en cuenta la disponibilidad y el interés de favorecer la obtención de un sólido cristalizabile, fue empleado el 4-hidroxi-2-mercapto-6-metilpirimidina (MTU) como agente protector.

**4.1.1 Ensayos preliminares.** En estas pruebas se evaluó de forma cualitativa, la solubilidad del MTU con diferentes solventes (10 mg de MTU en 30 mL de solvente), así como el efecto del pH y la temperatura en esta propiedad. Los resultados se presentan en la Figura 4.

A partir de 4 niveles cualitativos, la solubilidad del MTU es clasificada como relativamente baja en los solventes seleccionados. No obstante, el proceso de disolución es más favorable en solventes de alta polaridad como el agua y el etanol. Entre éstos, puede decirse que la disolución es más rápida en el agua, por lo cual la evaluación del efecto del pH y la temperatura sobre la solubilidad fue llevada a cabo utilizando este solvente. Entretanto, la síntesis de agregados fue realizada en etanol, con base en lo sugerido por Nguyen y cols. cuya síntesis es una variante y corrección de la propuesta por Wei y cols. (Nguyen y cols., 2017; Wei y cols., 2011).

La disolución completa del ligando se alcanzó a 80 °C, lo cual es concordante con el comportamiento reportado para esta molécula (Zhu y cols., 2018). Sin embargo, las síntesis de los agregados

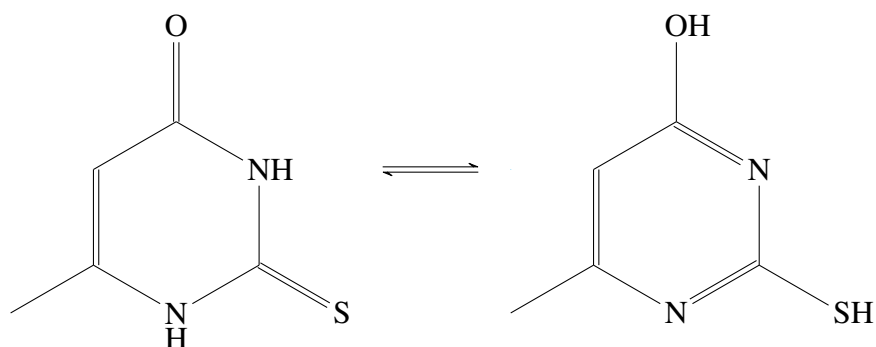


**Figura 4.** Solubilidad del MTU en diferentes solventes, temperaturas y pH. La solubilidad es catalogada cualitativamente como: (I) insoluble, (PS) parcialmente soluble, (S) soluble y (MS) muy soluble.

fueron realizadas a temperatura ambiente, ya que bajo agitación se lograba disolver el MTU en agua y etanol, y se presumía que una alta temperatura podría comprometer la formación y estabilidad de los agregados.

Por otro lado, se observó que un incremento en el pH (adición de NaOH) favorecía la solubilidad del MTU en agua. Esto podría asociarse a la presencia del grupo ácido de la molécula orgánica, el cual reacciona con la base y genera la especie aniónica que es más soluble. Es importante resaltar que la concentración de iones hidroxilo es un parámetro crítico, ya que en la primera etapa de la reacción podría darse la formación de hidróxido de cobre (precipitado) (Rayner-Canham, 2000). El medio básico se controló mediante el uso de hidróxido de tetrapropilamonio (TPAOH), el cual se disuelve completamente en el etanol y favorece la solubilidad del heterociclo.

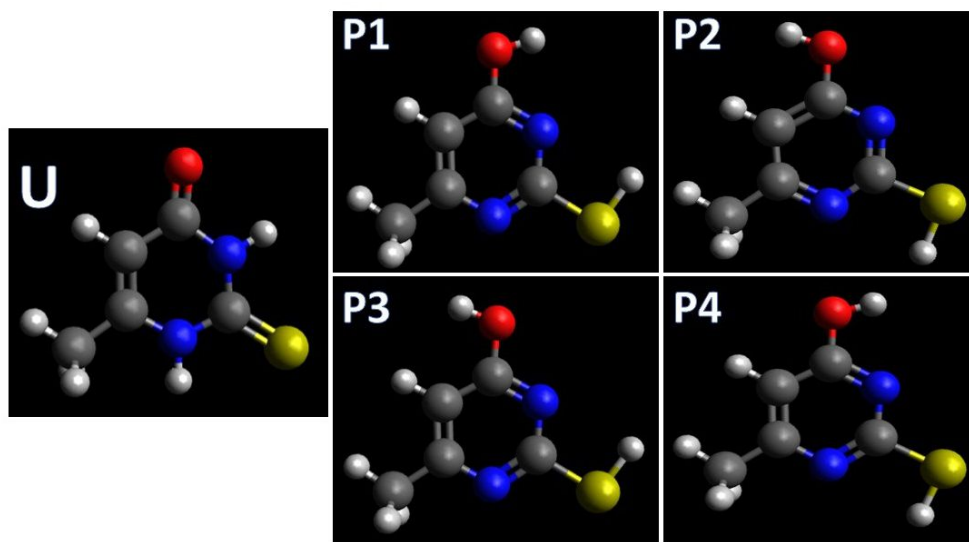
**4.1.2 Determinación de la estructura más estable.** En solución, el MTU al igual que el 2-tiouracil, estaría presente en sus dos formas tautoméricas (Goyal, Singh, y Abdullah, 2005). Estas especies fueron denominadas en esta investigación como tautómero uracilo (MTUU) y tautómero pirimidina (MTUP), cuyas estructuras se aprecian en la Figura 5.



**Figura 5.** Equilibrio de las formas tautoméricas del MTU: tautómero uracilo (izquierda) y tautómero pirimidina (derecha).

Debido a que la estructura del MTU es necesaria para el estudio teórico de los complejos y de los agregados formulados, se realizó una optimización de los tautómeros con el fin de establecer la estructura más estable. Para el tautómero MTUP se evaluaron cuatro conformeros posibles (P1 - P4), propuestos bajo criterio químico (Figura 6). Con base en los resultados listados en la Tabla 1, se concluye que el tautómero más estable es MTUU, dado que la forma de cetona es mucho más favorable que la forma enólica (Carey, 2007).

Lamsabhi, Alcamí, Mó, Yáñez, y Tortajada han mostrado que la formación de complejos entre el ion  $\text{Cu}^{2+}$  con uracilos y tiouracilos, es más estable cuando el tautómero uracilo se coordina por uno de los átomos que forman doble enlace con el carbono (Lamsabhi y cols., 2004). Sin embargo, hay que considerar que cuando se forma un complejo entre el cobre y el uracilo ocurre la desprotonación de uno de los nitrógenos (Brea, Yáñez, Mó, y Lamsabhi, 2015). Lo anterior, justificaría la acidez del MTU cuando reacciona con una base en medio acuoso. Por ello, a partir de los conformeros más



**Figura 6.** Estructuras del MTU: (U) MTUU, (P1, P2, P3 y P4) Confórmers de MTUP.

estables de los tautómeros se determinó la estructura de sus bases conjugadas variando los sitios de desprotonación; los resultados se muestran en la Tabla 1. En el caso del MTUU, la base conjugada más estable se obtiene cuando se elimina el hidrógeno del N1. Para el MTUP, la base conjugada se obtiene cuando el azufre es desprotonado. Entre éstas estructuras la del uracilo sigue siendo la más estable.

**Tabla 1.**

*Energía en Hartrees ( $1E_h = 627,5$  kcal/mol) de las distintas estructuras del MTU calculadas con el nivel de teoría B3LYP/6-31G.*

Estructura	Carga	Energía fase gaseosa ( $E_h$ )	Estructura	Carga	Energía fase gaseosa ( $E_h$ )
U	0	-777.0943906	P4	0	-777.0724072
	-1 (N1)	-776.5490479		-1 (S)	-776.5177046
	-1 (N2)	-776.5285973		-1 (O)	-776.5173485

... continúa en la siguiente página

Tabla 1... continuación

Estructura	Carga	Energía fase gaseosa ( $E_h$ )	Estructura	Carga	Energía fase gaseosa ( $E_h$ )
P1	0	-777.0718563	P2	0	-777.0636784
P3	0	-777.0638862			

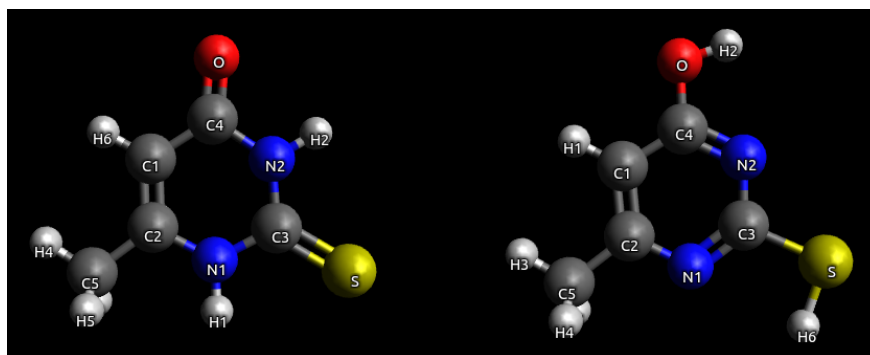
Dado que la coordinación con el centro metálico implica una donación de la densidad electrónica del ligando, es importante realizar un cálculo de las poblaciones de Mulliken para predecir de manera cualitativa las cargas parciales de los átomos y a su vez los sitios más probables de coordinación con el metal. Los cálculos para las estructuras MTUU, MTUP, MTUU-1 y MTUP-1 se realizaron utilizando el nivel de teoría B3LYP/6-31G, los resultados de los heteroátomos y los hidrógenos enlazados a éstos se observan en la Tabla 2 (La etiqueta de los átomos se hace según lo mostrado en la Figura 7). En el caso de la especie neutra del MTUU se observa que los átomos de hidrógeno enlazados a los nitrógenos poseen cargas formales similares, aunque el hidrógeno más cerca al oxígeno es el más ácido. Esta misma tendencia es observada en el MTUP, donde la diferencia de carga entre el hidrógeno del hidroxilo y el del sulfhidrilo es más marcada. No obstante, hay que recordar que cuando se desprotona el azufre se obtiene la base conjugada más estable, y es este parámetro el que determina principalmente el comportamiento ácido-base.

Por otra parte, para los aniones se aprecia que el azufre sufre un incremento significativo en la carga formal, quedando así disponible otro sitio de coordinación dentro de la molécula. Asimismo, se resalta que la desprotonación del hidrógeno cercano al oxígeno no está favorecida, dado el ligero incremento de la carga del oxígeno respecto al azufre. Para el otro hidrógeno que queda disponible la carga parcial disminuye, por lo cual es menos probable que suceda una segunda desprotonación.

**Tabla 2.**

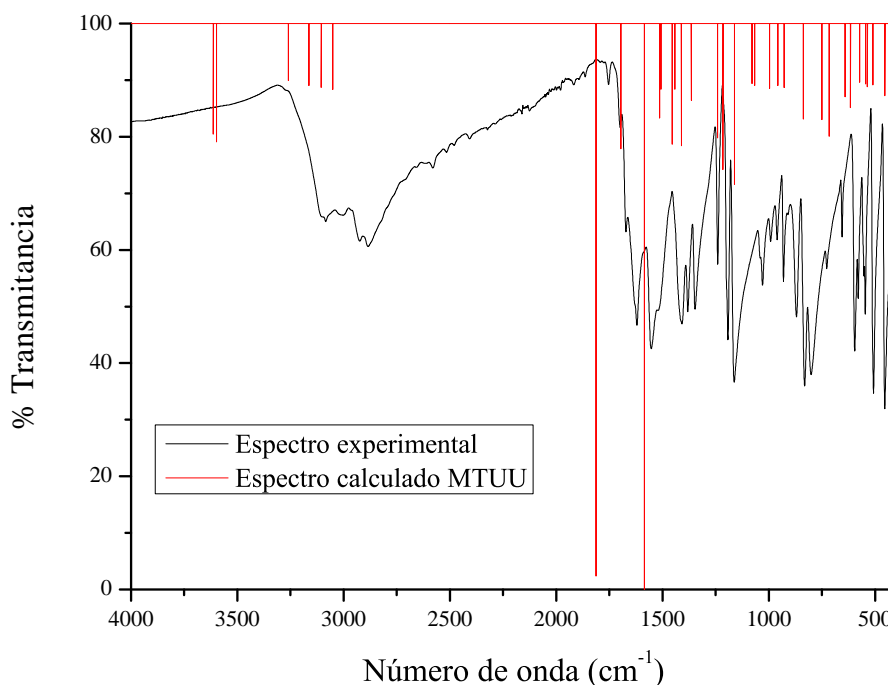
*Cargas de Mulliken de MTUU, MTUP y sus especies desprotonadas calculado al nivel de teoría B3LYP/6-31G.*

Átomo	Carga MTUU	Carga MTUU-1	Átomo	Carga MTUP	Carga MTUP-1
N1	-0.6510	-0.5315	N1	-0.4710	-0.4978
N2	-0.6449	-0.6197	N2	-0.5028	-0.5230
H1	0.3633	-	H2	0.4191	0.3830
H2	0.3706	0.3213	H6	0.1193	-
O	-0.4982	-0.6060	O	-0.6068	-0.6567
S	-0.2571	-0.5119	S	-0.0011	-0.5286
C4	0.6322	0.5747	C4	0.5348	0.5115



**Figura 7.** MTU con los átomos etiquetados: MTUU (izquierda) y MTUP (derecha).

**4.1.3 Espectroscopia infrarroja.** El espectro infrarrojo del MTU fue tomado en estado sólido (Figura 8). En esta forma, el tautómero más estable es efectivamente el MTUU (Parry y Strachan, 1958; Ribeiro da Silva, Amaral, y Szterner, 2013; Jarzemska, Kubsik, Kamiński, Woźniak, y Dominiak, 2012), por lo que el modelamiento DFT utilizado para hacer la asignación de los picos se basó en la estructura del MTUU. La correlación de las principales señales IR del MTU experimental con las señales calculadas para el MTUU se presenta en la Tabla 3 - los átomos fueron etiquetados arbitrariamente según se muestra en la Figura 7. Es de resaltar que los datos teóricos son muy cercanos a los experimentales y a los reportados en el literatura (Grosmaire y Delarbre, 2012), de lo cual se infiere que el modelo empleado resultó adecuado.



**Figura 8.** Espectros IR del MTU experimental y del MTUU calculado al nivel B3LYP/6-31G.

**Tabla 3.**

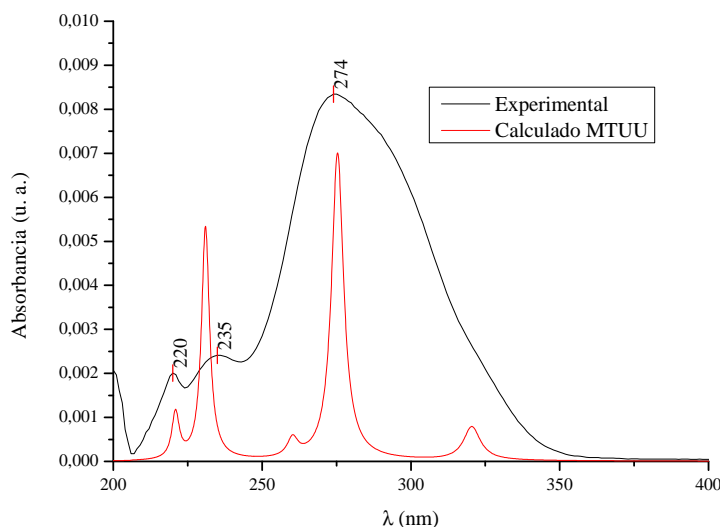
Correlación de señales de MTU y MTUU. Las vibraciones son clasificadas como: tensión simétrica ( $v_s$ ), tensión asimétrica ( $v_{as}$ ), balanceo ( $r$ ), tijereteo ( $\delta$ ), aleteo ( $\gamma$ ) y torsión ( $\tau$ ). Adicionalmente se usaron abreviaturas para átomos del anillo (AA) y alternadamente (alt).

Vibración	No. de onda calculado ( $\text{cm}^{-1}$ )	No. de onda exp. ( $\text{cm}^{-1}$ )	Diferencia ( $\text{cm}^{-1}$ )
$\delta$ C2	454	454	0
$\delta$ NHs alt.	510	507	3
$r$ AA	536	545	-9
$\gamma$ C7	545	579	-34
$\delta$ C4	572	595	-23
$\tau$ Hs (NH)	616	655	-39
$\gamma$ C4	642	725	-83
$\gamma$ H1, H2	716	800	-84
$\gamma$ N2, C4, $\tau$ C4	750	830	-80
$\gamma$ C1	837	870	-33
$\delta$ C2, $v_s$ C4	928	930	-2
$v_s$ C3, C2 alt	958	960	-2
$r$ H6, $\delta$ C4, $v_s$ N1	997	991	6
$r$ H4, H6, $v_s$ C3	1066	1030	36
$\tau$ H3, H5	1079	1040	39
$\delta$ Hs (NH), Hs (C5)	1162	1161	1
$r$ H2, H6, $v_{as}$ C2, C3, C4	1216	1190	26
$\delta$ Hs, $v_{as}$ AA	1241	1240	1
$r$ Hs AA, $v_{as}$ AA	1365	1345	20
$\delta$ H1, H2, H6, $v_{as}$ S, O alt	1412	1383	29
$\gamma$ C5, $r$ H2, $v_{as}$ AA	1442	-	-
$\gamma$ C5, $\delta$ N2, C1	1454	1414	40
$\tau$ Hs (C5)	1508	-	-
$\delta$ Hs (C5), C4, $v_{as}$ AA	1514	1520	-6
$\delta$ Hs (C5), C3, $v_{as}$ AA	1585	1550	35
$\delta$ N1, C1, $v_s$ O, C1	1696	1620	76
$\delta$ N2, C1, $v_s$ O, C1	1813	1755	58
$v_s$ Hs (C5)	3051	-	-
$v_{as}$ Hs (C5)	3105	2885	220
$v_{as}$ Hs (C5)	3164	2924	240
$v_s$ H6	3260	3011	249
$v_s$ H2	3598	3084	514
$v_s$ H1	3613	3100	513

En los sólidos, las moléculas se mantienen en posiciones fijas de red y no están libres para rotar. Usualmente, hay un pequeño decrecimiento en las frecuencias vibracionales en el estado sólido en comparación con el estado gaseoso; sin embargo, las variaciones son mayores para moléculas polares (Levine, 1975). En el caso del MTU, se observan números de onda más bajos para aquellas vibraciones relacionadas con tensiones, tanto simétricas como asimétricas ( $1500 - 3600 \text{ cm}^{-1}$ ). Por otra parte, aquellas señales que se asocian a vibraciones fuera del plano, como torsiones y aleteos, presentan un corrimiento a mayores números de onda debido a que al estar la molécula empaquetada en una red cristalina se requeriría más energía para realizar estos movimientos. La diferencia promedio de las señales experimentales con respecto a las calculadas no supera el 4.5%, lo que permite afirmar que el espectro IR del sólido se compone principalmente del tautómero uracilo.

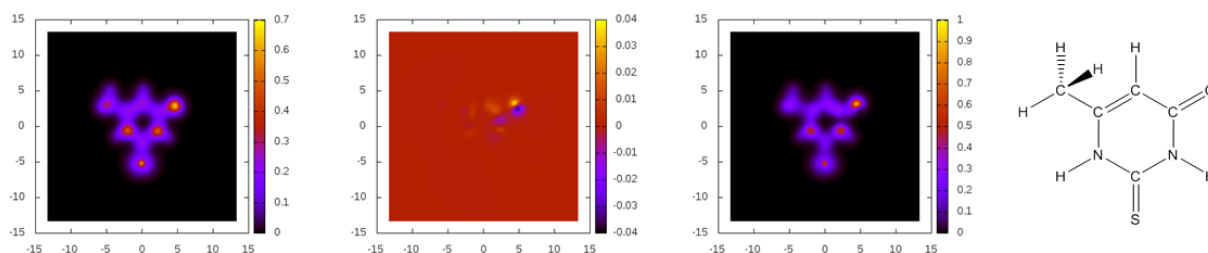
**4.1.4 Espectroscopia UV-Vis.** Con base en lo reportado en la sección anterior, se deduce que la especie más estable en solución sería el MTUU. Luego, se hizo una correlación entre el espectro UV-Vis experimental del MTU en etanol y el espectro predicho del MTUU en fase gaseosa con el nivel de teoría 6-31G; los resultados se presentan en la Figura 9. Cabe aclarar que en el modelamiento se respetó la regla de espín y solo fueron calculados estados excitados singletes (Requena Rodríguez y Zúñiga Román, 2004).

En los espectros de la Figura 9 se aprecia que las posiciones de los picos son muy semejantes. Esta similitud es obtenida, luego de realizar un corrimiento batocrómico de las señales del MTUU en 35 nm, que puede ser asociado al paso de fase gaseosa a solución, la selección de las funciones base, el funcional utilizado, entre otros. No obstante, es claro que el ancho de las bandas experimentales es más amplio que en los calculados debido a la contribución de los diferentes estados vibracionales. Además, dentro del espectro experimental pueden existir otros aportes debido a la presencia del otro tautómero así como de especies cargadas.



**Figura 9.** Espectro UV-Vis del MTU experimental y el espectro calculado para MTUU con el nivel de teoría 6-31G en fase gaseosa.

Para la transición más intensa ( $\lambda = 275$  nm) se modeló la densidad electrónica del estado basal y del estado excitado, ver Figura 10. En dicho cálculo se utilizó DFT dependiente del tiempo (TD-DFT) con el funcional B3LYP y las funciones base 6-31G. En el estado basal del MTUU, la densidad electrónica se encuentra deslocalizada en el anillo aromático, lo que sugiere revisar la densidad electrónica proveniente de los orbitales  $\pi$  que se encuentran por fuera del plano aromático. De las figuras de contorno de densidad de probabilidad puede observarse que hay una mayor densidad electrónica concentrada en los nitrógenos, que son más electronegativos que el carbono. Cuando se hace la excitación electrónica, la deslocalización en el anillo disminuye y la densidad electrónica se concentra aún más en los nitrógenos, el azufre y el oxígeno. Adicionalmente, la densidad electrónica aumenta en el oxígeno y disminuye en el azufre. Sumado a lo anterior, hay una disminución significativa en la densidad electrónica entre el carbono que se enlaza al oxígeno y el nitrógeno yuxtapuesto. Lo anterior, será de utilidad para el estudio de las transiciones electrónicas tanto del complejo como de los agregados.



**Figura 10.** De izquierda a derecha: densidad electrónica  $\rho(x, y, z = 0,529\text{\AA})$  del MTUU, cambio en la transición electrónica, estado excitado y estructura del MTUU con la configuración correspondiente a los gráficos de densidades electrónicas. Las coordenadas son las posiciones cartesianas de los átomos en Angstroms y la escala cromática representa la densidad electrónica. El anillo se encuentra en el plano  $x, y, z = 0.4$

**4.1.5 Análisis termogravimétrico.** Para evaluar la estabilidad térmica de los productos de reacción se utilizó la técnica de análisis termogravimétrico (TGA) en atmósfera inerte. Por consiguiente, fue necesario realizar un estudio de la descomposición térmica del ligando. El termograma (Figura 11) muestra que la descomposición inició en  $290\text{ }^{\circ}\text{C}$  y finalizó a  $328\text{ }^{\circ}\text{C}$ , con un punto de inflexión en  $319\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; mientras, la pérdida de masa es del 99 %, lo cual es razonable para una molécula orgánica cuyos productos de descomposición serían volátiles.

En la Figura 12 se presenta el espectro IR de los productos de descomposición del MTU. Los espectros fueron tomados en fase gaseosa y aunque sus intensidades no son muy altas, abarcan regiones comunes para varios tipos de sustancias. Por ello, se realizó la determinación de la estructura y cálculo de las frecuencias vibracionales para un grupo de posibles productos de degradación, empleando la herramienta de DFT. Las señales obtenidas por modelamiento junto con el espectro IR de los productos de descomposición del MTU se muestran en la Figura 12. Dentro de los compuestos se pueden encontrar  $\text{H}_2\text{S}$ ,  $\text{HCN}$ ,  $\text{CO}_2$  y  $\text{NH}_3$ , asimismo se incluyeron sus semejantes metilados. La correlación de las señales es muy cercana, a pesar de que los valores son dependientes de las funciones base y funcional utilizados; por ejemplo, para el caso del CO la diferencia con respecto a

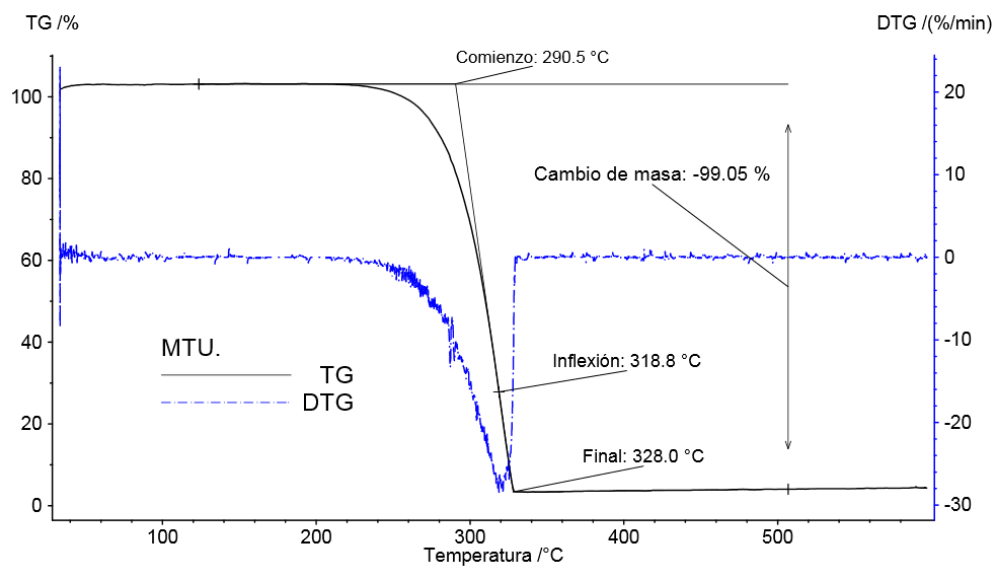


Figura 11. Termograma del MTU.

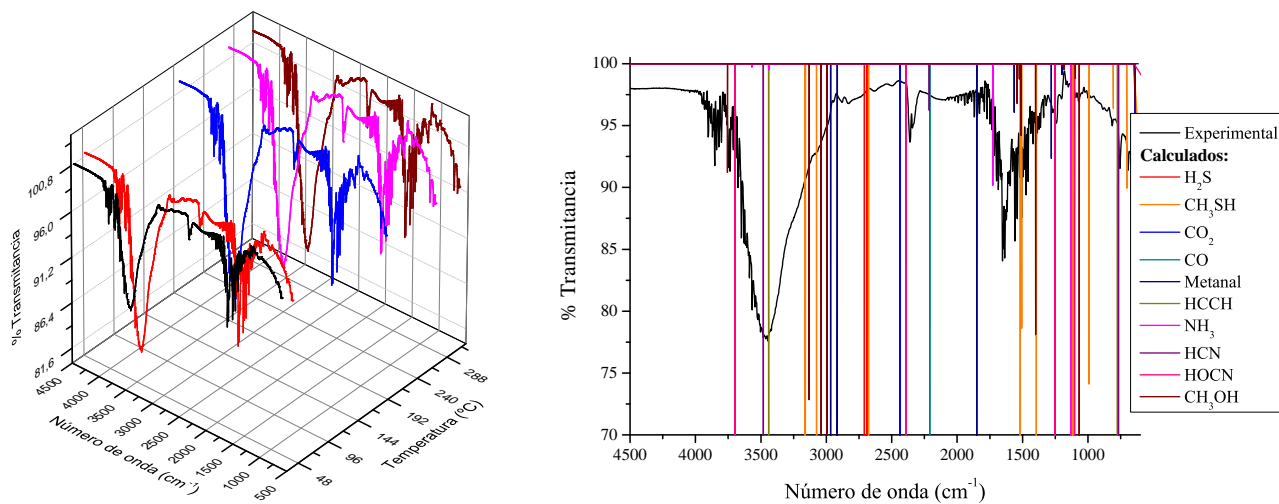


Figura 12. Espectros infrarrojos de los productos de descomposición a diferentes temperaturas (izquierda) y la correlación de las señales a 319 °C con las señales calculadas para diferentes especies (derecha).

un valor reportado en la literatura es menor al 5% (Hashimoto y Tonokura, 2017).

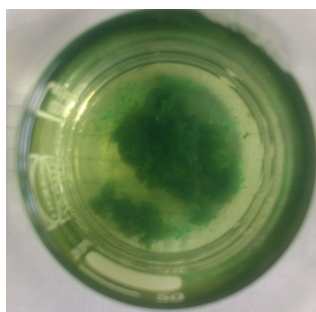
## 4.2. Complejo Cobre-MTU

En la síntesis se identificó la formación de un complejo entre el cobre y el MTU, que podría ser un intermediario en la formación de los agregados. Luego, se realizó una caracterización de dicho compuesto con el fin de proponer su estructura y estudiar su estabilidad. Entre las técnicas utilizadas se encuentran las espectroscopias UV-Vis e FT-IR, entre otras; permitiendo confirmar la presencia de un complejo. No obstante, para ahondar en el análisis estructural del complejo, se requirió de modelamiento computacional utilizando DFT (funcional B3LYP y funciones base LANL2DZ y 6-31G). A partir de estos resultados, pudo hacerse un esbozo de la obtención del complejo, el estado de oxidación del metal, entre otras características.

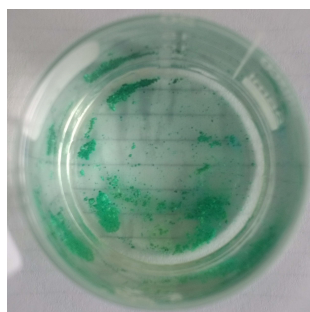
**4.2.1 Síntesis del complejo Cu-MTU.** Con respecto a la parte experimental, cuando son combinados el cloruro de cobre y el hidróxido TPAOH se observa la formación de un precipitado azulado oscuro que podría asociarse con el hidróxido de cobre  $\text{Cu}(\text{OH})_2$  o algún otro hidróxido de cobre (ver Figura 13). Sin embargo, este es un producto metaestable que en solventes polares próticos como el agua, puede conducir a la formación de  $\text{CuO}$  (Cudennec y Lecerf, 2003). Por otro lado, la presencia en el medio del ion complejo  $[\text{Cu}(\text{OH})_4]^{2-}$ , el cual es estabilizado por un fuerte efecto Jahn–Teller, sugiere que la geometría del complejo es cuadrado planar.

El licor madre de ese precipitado era de color verde - amarillo; que podría estar asociado al cloruro de cobre que no reaccionó con el TPAOH. De esta manera, en el medio sería posible encontrar el ion complejo  $[\text{CuCl}_4]^{2-}$ , también de geometría cuadrado planar. A pesar de que la concentración de estas especies es desconocida, ambos complejos están relacionados por medio de un equilibrio químico, siendo el tetraclorocuprato seleccionado como estructura de partida para el modelamiento del complejo Cu-MTU, ya que posee un mejor grupo saliente.

Ha sido reportado que la selección de la sal precursora, es relevante debido a que puede intervenir en la reducción del metal e incluso en la formación de nanopartículas (Doblhofer y cols., 2003). Por ello, se hizo una comparación del comportamiento del  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  y el  $\text{CuSO}_4$  en la primera etapa de la síntesis. En el caso del sulfato (Figura 13b), la sal anhidra se disuelve poco en etanol y permanece sedimentada; cuando se añade el TPA se forma junto al sulfato un precipitado azul (hidróxido de cobre). Por su parte, cuando se disuelve el cloruro de cobre, el color cambia rápidamente a un verde - amarillo, que es causado por el complejo hexaacuocobre (II) (color azul) y el tetraclorocuprato (color amarillo). Con la presencia de estos iones en solución, la formación del hidróxido es mayor, lo cual hace que sea la sal elegida para la síntesis.



(a)  $\text{CuCl}_2 + \text{TPAOH}$



(b)  $\text{CuSO}_4 + \text{TPAOH}$

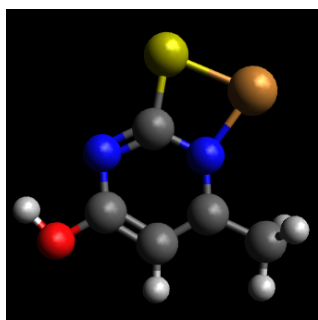
**Figura 13.** Producto de reacción entre la sal precursora del metal y el TPAOH

Cuando se añade el ligando a la mezcla de reacción se torna rápidamente en un amarillo muy turbio, el cual luego de 15 horas de reacción muestra un precipitado amarillo que se asocia con el complejo de Cu-MTU.

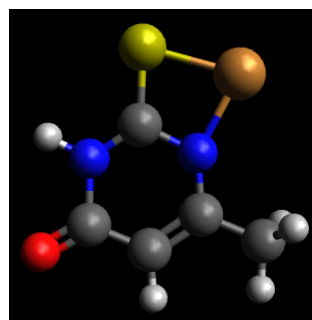
**4.2.2 Estudio computacional de los complejos.** Garrett y Weber han descrito las estructuras de los complejos que se forman entre los tiouracilos y metales como el cobre en medio acuoso. En estas estructuras se postula que la coordinación se realiza por medio del azufre. No obstante, Brea y cols. han reportado que la coordinación de un uracilo con el cobre también implica que el

nitrógeno sea considerado como sitio de coordinación y, a su vez, incluye la desprotonación de este átomo. De los cálculos mostrados en la Tabla 1, se demostró que el N1 sería el lugar preferido para la desprotonación, dado que conduce a la base conjugada más estable.

Con base en lo anterior, se evaluó la energía que tendría un complejo entre el cobre y una molécula de MTU. Para ello, la estructura de partida consistió en el MTUU-1 y el  $\text{Cu}^{2+}$  enlazados por medio del N1. Luego de la optimización, se observó que el cobre coordinaba con el nitrógeno y el azufre simultáneamente. Un resultado semejante se obtuvo partiendo del MTUP-1. Sin embargo, es el complejo CuMTUU el más estable (ver Figura 14).



(a) CuMTUP (-972.462050  $E_h$ )

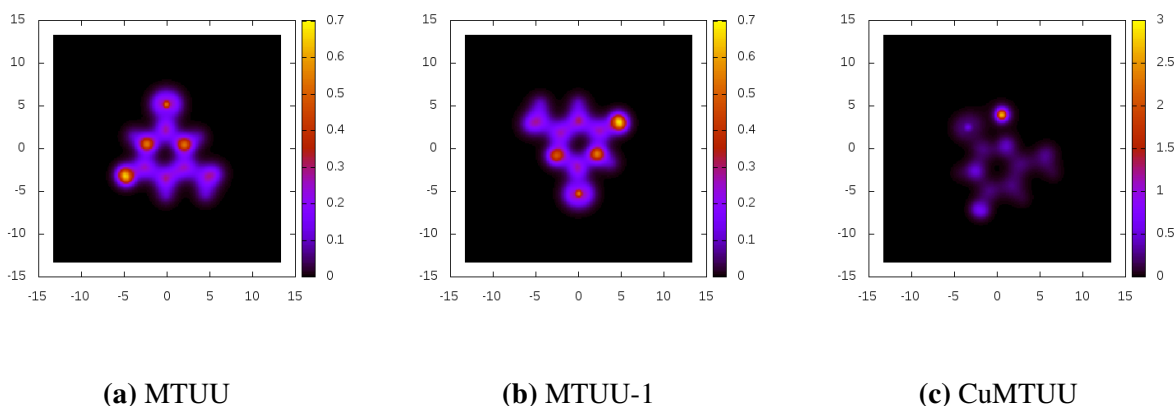


(b) CuMTUU (-972.470047  $E_h$ )

**Figura 14.** Energía de los posibles complejos de Cu-MTU calculada con el nivel de teoría B3LYP/LANL2DZ,6-31G en etanol.

En la Figura 15 se muestran las densidades electrónicas de MTUU, MTUU-1 y CuMTUU. En la especie neutra, es visible que la densidad electrónica se encuentra concentrada en los nitrógenos y el oxígeno (Figura 15a). Cuando sucede la desprotonación del nitrógeno N1, la densidad electrónica de la molécula incrementa levemente; sin embargo, el efecto es significativo en el azufre y en el nitrógeno N1 (Figura 15c). Mientras que cuando el cobre coordina con el MTUU-1, la densidad de la parte orgánica disminuye para cederla al metal (Figura 15c). Esto se visualiza en un aumento de la carga formal de todos los átomos del heterociclo. Cabe resaltar que en el diagrama, el cobre es un elemento que contiene más capas electrónicas que los demás átomos, lo cual implica que la

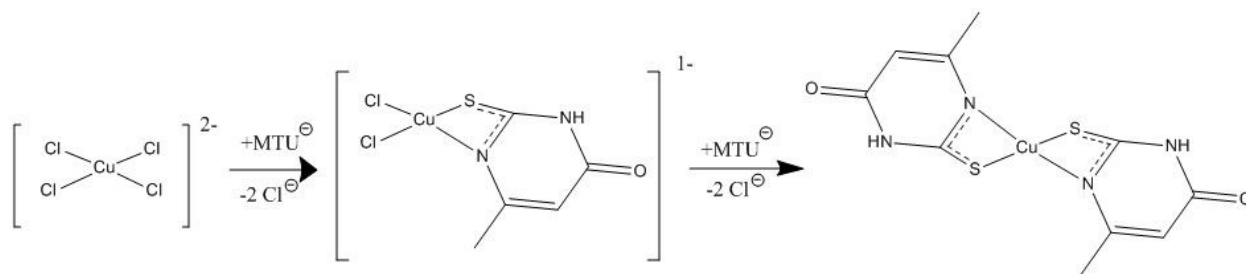
densidad electrónica resalte aún más en esta posición.



**Figura 15.** Diagramas de densidad electrónica del MTUU, MTUU-1 y CuMTUU.

Una vez expuesto como la densidad electrónica del MTU se modifica en la coordinación con el cobre, se propuso un mecanismo de la formación del complejo (Figura 16). En este esquema se parte del ion tetraclorocuprato, al cual le son sustituidos los iones cloruro por MTUU-1; en este caso el ligando MTUU-1 actúa como bidentado por medio del azufre y el nitrógeno. En el proceso se planteó que la geometría cuadrado planar fuera mantenida, dado el efecto Jahn-Teller muy marcado en el cobre, haciendo que el ion complejo sea mejor descrito de esa manera (Huheey, 1981; Rayner-Canham, 2000). Al final de la reacción se esperaría que el complejo formado sea el bis(4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidina-2-tiolato- $\kappa S, \kappa N^2$ )cobre(II), que será denominado en este documento como  $\text{Cu}(\text{MTU})_2$ . El nombre fue designado, utilizando arbitrariamente una estructura resonante del ion MTUU-1 pero teniendo en cuenta los lineamientos de la IUPAC (Connelly, Harts-horn, Damhus, y Hutton, 2005).

Para evaluar la ruta de síntesis del  $\text{Cu}(\text{MTU})_2$ , se determinaron las estructuras de las especies involucradas incluyendo el efecto del solvente, y se calculó la energía de formación correspondiente para cada una. Por ejemplo, para el  $\text{Cu}(\text{MTU})_2$  el valor es calculado utilizando la siguiente fórmula:



**Figura 16.** Formación de  $\text{Cu}(\text{MTU})_2$  a partir de  $[\text{CuCl}_4]^{2-}$ .

$$\Delta E_f = E_{\text{Cu}(\text{MTU})_2} + 4E_{\text{Cl}^-} - E_{\text{CuCl}_4} - 2E_{\text{MTU}^-} \quad (8)$$

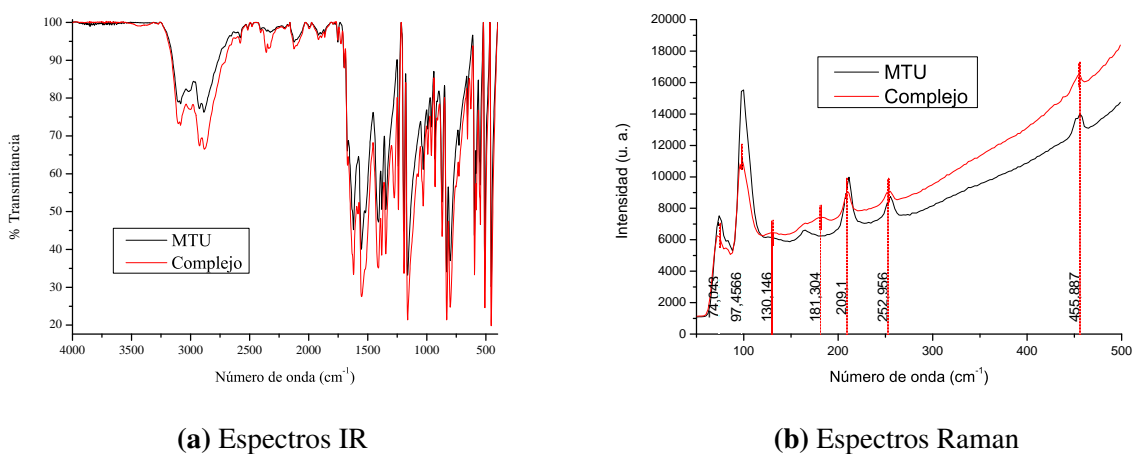
**Tabla 4.**

Energía de las estructuras de los complejos de cobre y MTU calculada con el nivel de teoría B3LYP/LANL2DZ,6-31G.

Complejo	Carga	Energía ( $E_h$ )	Energía de formación (kJ/mol)	Especie	Carga	Energía ( $E_h$ )
$\text{CuCl}_4$	-2	-2037.41	-	Cu	2	-195.52
$\text{CuCl}_2(\text{MTU})$	-1	-1893.18	341.16	Cl	-1	-460.37
<i>cis</i> - $\text{Cu}(\text{MTU})_2$	0	-1749.07	361.07	MTU	-1	-776.64
<i>trans</i> - $\text{Cu}(\text{MTU})_2$	0	-1749.22	-54.61			

Los resultados de estas simulaciones se muestran en la Tabla 4. En esta tabla se observa que la energía de formación va disminuyendo a medida que el MTU entra a coordinar con el metal, lo cual conllevaría a que la reacción de formación del complejo se vea favorecida. Asimismo, fue encontrado que la geometría del  $\text{Cu}(\text{MTU})_2$  más estable es la *trans* (reacción exérgica).

**4.2.3 Espectroscopia vibracional.** En la Figura 17 se muestra el espectro IR del MTU junto con el del complejo. Es importante resaltar que el complejo no fue purificado luego de su extracción, y al considerar que el MTU estaba en mayor proporción con respecto al metal (5:1) es probable que parte del MTU haya coprecipitado con el complejo, lo cual explicaría la semejanza entre las señales. No obstante, esa similitud puede justificarse del mismo modo, debido a que los grupos funcionales principales del MTU no cambian en el complejo significativamente cuando coordinan con el cobre, tal como se observa en la Figura 16.



**Figura 17.** Espectros IR y Raman del complejo junto con el MTU.

Generalmente, las frecuencias de vibración relacionadas con el centro metálico de los compuestos inorgánicos y de coordinación se suelen encontrar a bajas frecuencias. Por ello, se utilizó la espectroscopia Raman para visualizar las vibraciones en un rango entre 50 y 500  $\text{cm}^{-1}$ . El espectro

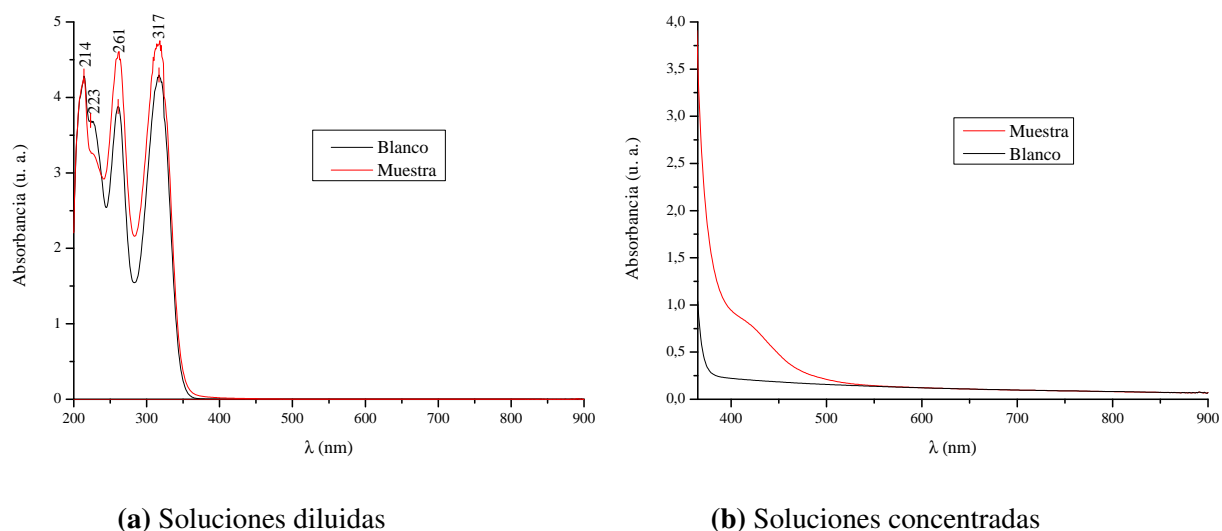
obtenido se presenta en la Figura 17. Los picos del complejo son semejantes al del MTU a excepción de la banda de  $181\text{ cm}^{-1}$  que se podría asociarse a la vibración Cu-S de un sistema de geometría cuadrada planar (Stuart, 2004).

### 4.3. Agregados de cobre

Una vez expuestos los resultados del MTU y del complejo Cu-MTU, se presenta el estudio del producto final de la síntesis, que se asocia con la obtención de los agregados de cobre. Para visualizar la discretización de los estados electrónicos, se requieren herramientas analíticas como espectroscopia UV-Vis y espectroscopia de fluorescencia. Dado que los clústeres son agrupaciones de varios átomos de cobre junto con los del ligando ( $\text{Cu}_n(\text{MTU})_m$ ), el modelamiento se realizó al  $\text{Cu}_2(\text{MTU})_2$  y  $\text{Cu}_3(\text{MTU})_3$ , considerando la limitación del tiempo de cálculo. No obstante, también se incluyeron las estructuras optimizadas de clústeres de cobre en fase gaseosa y sin protección, para examinar la geometría y la energía de formación. Por último, se muestra el efecto del pH, la cantidad de agente reductor y la estabilidad en el tiempo del producto de reacción.

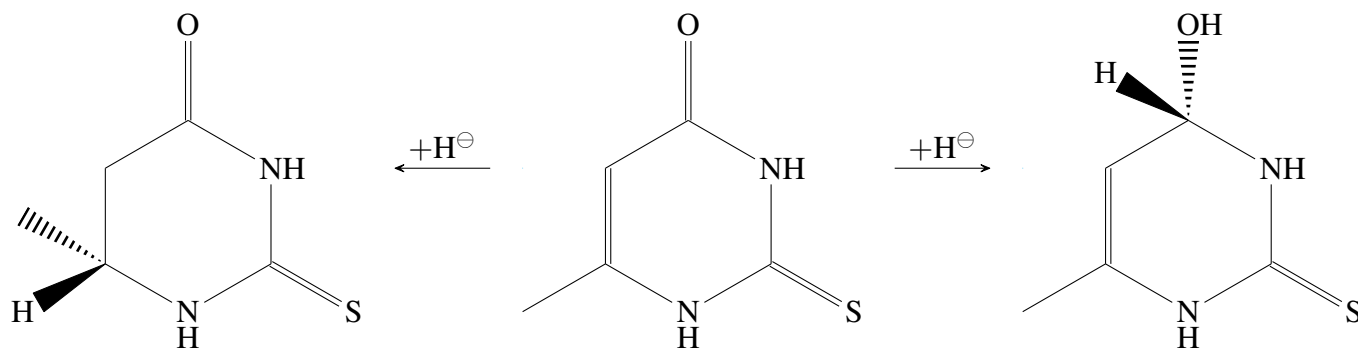
**4.3.1 Espectroscopia UV-Vis.** La Figura 18 contiene los espectros del producto final de reacción así como de su respectivo blanco, siendo este último el resultado de la síntesis en ausencia de la sal de cobre. Los espectros (Figura 18a) se tomaron sobre soluciones diluidas con etanol (1:60), con el fin de visualizar la región correspondiente a la sección orgánica, la cual absorbe bastante radiación. Tanto para la muestra como para el blanco se observan señales semejantes, lo cual permite inferir que los productos de reacción son similares para ambos.

Teniendo en cuenta que en el denominado blanco no estaba presente el cobre, y que el espectro difiere en gran medida del MTU, el producto se relaciona con la reducción del agente protector. Si se considera que este heterociclo, al poseer dos átomos de nitrógeno, exhibe una aromaticidad menor que el benceno, sería más susceptible a un ataque nucleofílico en los carbonos yuxtapuestos



**Figura 18.** Espectros de absorción de la muestra y el blanco en etanol. Los espectros corresponden tanto a las soluciones diluidas como a las concentradas.

a los nitrógenos, i. e. en los carbonos 2 y 4 (Joule y Mills, 2010). En la Tabla 2 se mostró que el carbono 4 era el que presentaba la carga formal más baja, lo que haría que fuera más susceptible al ataque del hidruro. Los posibles productos de reducción se muestran en la Figura 19.



**Figura 19.** Posibles productos de reducción del MTU: MTUUC2R (izquierda) y MTUUC4S (derecha).

La reducción del MTU sobre cada uno de los carbonos evaluados, conlleva paralelamente a la generación de un centro quiral, luego los cálculos de optimización de estructura tuvieron en cuenta esta distinción. En la Tabla 5 se presentan las energías de los posibles productos de

reducción; resaltando que son denominados acorde al carbono donde se realiza la reducción y la estereoquímica correspondiente. En general, el compuesto (*R*)-6-metil-2-tioxotetrahidropirimidin-4(*1H*)-ona (MTUUC2R) es el más estable; aunque la diferencia con su enantiómero es de solo 3.6 kJ/mol. Por otra parte, si consideramos que la reducción en el carbono 4 es también posible sería el (*S*)-4-hidroxi-6-metil-3,4-dihidropirimidina-2(*1H*)-tiona (MTUUC4S); la diferencia con su enantiómero es de 15.7 kJ/mol.

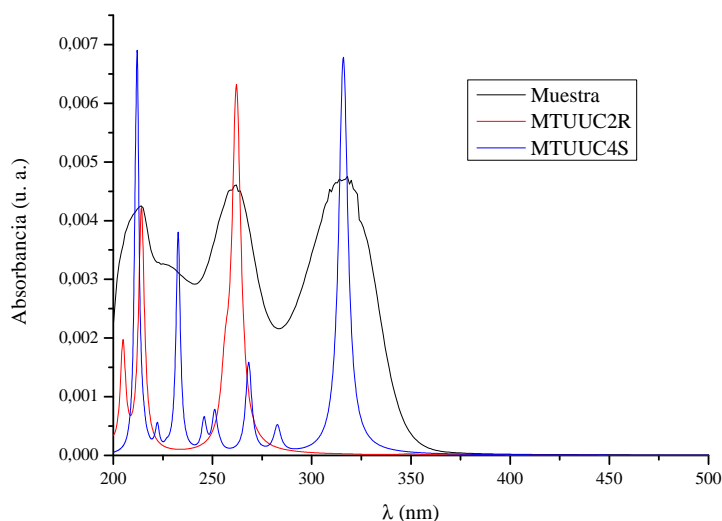
**Tabla 5.**

*Energía de las estructuras de los posibles productos de reducción del MTU, calculadas con el nivel de teoría B3LYP/6-31G.*

<b>Producto de reducción</b>	<b>Energía fase gaseosa (<math>E_h</math>)</b>	<b>Producto de reducción</b>	<b>Energía fase gaseosa (<math>E_h</math>)</b>
MTUUC2R	-778.3023005	MTUUC4R	-778.2603451
MTUUC2S	-778.3009408	MTUUC4S	-778.2663279

Con base en lo anterior, se hizo la predicción del espectro de absorción de los productos de reducción mencionado en fase gaseosa, utilizando el nivel de teoría B3LYP/6-31G. Como se muestra en la Figura 20, la correlación de la señales es bastante aceptable y es necesaria la presencia de ambas especies para dar una descripción completa del espectro experimental. Estas transiciones podrían relacionarse principalmente con transiciones  $\pi \rightarrow \pi^*$  y  $n \rightarrow \pi^*$  de los enlaces C=S y C=O, según el caso (Pavia, Lampman, Kriz, y Vyvyan, 2008). Cabe recalcar que al ser espectro predicho en fase gaseosa se realizó un corrimiento batocrómico a las señales relativo de 5 nm para el MTUUC2R y 55 nm para el MTUUC4S. Estos valores son dependientes de todos los parámetros definidos para la optimización.

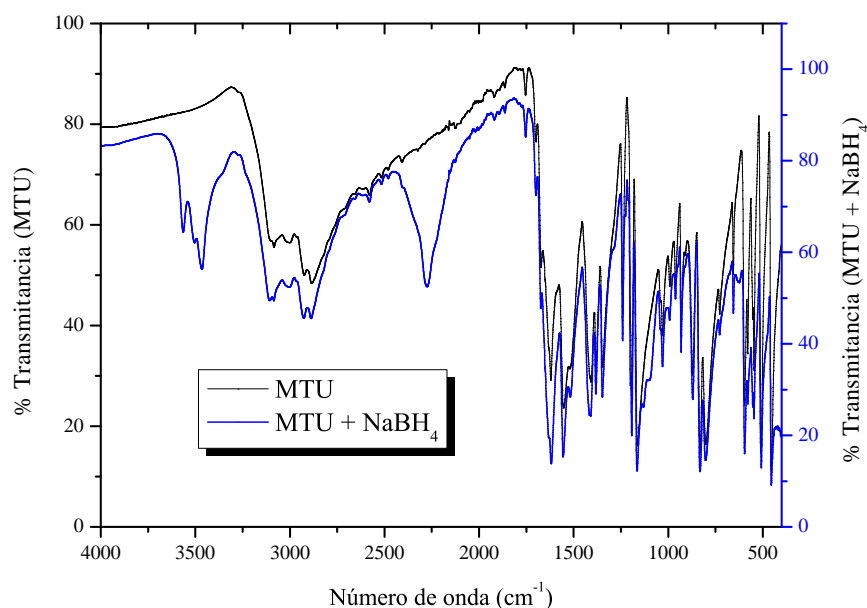
Adicionalmente, una reducción en el carbono 4 daría una molécula en la que sería marcado el comportamiento del hidroxilo. Para confirmar este enunciado, se hizo en estado sólido la mezcla del



**Figura 20.** Espectro de la muestra diluida junto con los espectros predichos para los productos de reducción MTUUC2R y MTUUC4S. (La intensidad de la muestra fue ajustada para facilitar la correlación con los espectros calculados).

MTU y el borohidruro de sodio, en una proporción molar 1:1. El espectro IR de la mezcla se muestra en la Figura 21. En la región de altos números de onda (*ca.*  $3500\text{ cm}^{-1}$ ) se observan las vibraciones asociadas a tensiones del OH con poca interacción intra e intermolecular; otro cambio importante es la mejor visualización de la vibración del C=S (*ca.*  $2300\text{ cm}^{-1}$ ) - las otras vibraciones son muy semejantes al MTU (Silverstein y Webster, 2006). Lo anterior, permite demostrar la formación de ese producto de reducción.

En la Figura 18b se presentan los espectros de los productos concentrados omitiendo la región orgánica que ya fueron asignadas a los productos de reducción del MTU, ya que como fue mencionado anteriormente absorbe bastante radiación saturando la señal. Luego, a partir de 350 nm se visualiza una banda de absorción, que no aparece en el blanco, cuya forma es muy semejante a la reportada para los agregados metálicos (Jin y cols., 2016; Sanz-Medel y cols., 2013; Wei y cols., 2011). De igual manera no se observa una banda de absorción entre 500 y 600 nm, región conocida por



**Figura 21.** Espectro FTIR del MTU y el producto de la mezcla en estado sólido con NaBH<sub>4</sub>.

la resonancia del plasmón, excluyendo una eventual formación de nanopartículas metálicas de cobre.

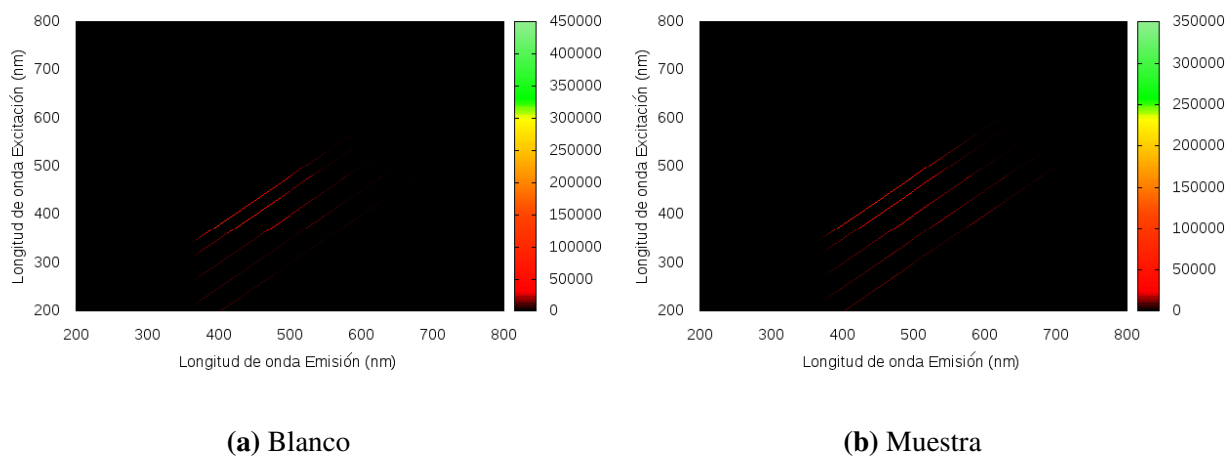
De esta manera, el espectro refleja la presencia de sistemas subnanoestructurados debido a la presencia de la señal alrededor de 400 nm, la cual es característica para ese tipo de sistemas (Jin y cols., 2016). Se resalta que fue necesario tomar el espectro concentrado (sin dilución) para poder detectar la banda, quizás debido a la baja concentración de los clústeres en comparación con los subproductos orgánicos. En cierto grado esto era esperado, debido al exceso de ligando adicionado (relación metal-ligando 1:5) y a que generalmente las subunidades orgánicas que protegen a los agregados se encuentran en menor proporción que la cantidad de átomos del metal, es decir, que para clústeres Cu<sub>n</sub>(MTU)<sub>m</sub>, m es menor que n (Jin y cols., 2016). Por ello, aunque se aumente la concentración de los reactivos siempre habrá MTU excedente, disponible para reaccionar con el hidruro. Inclusive los ligandos en la periferia del clúster son susceptibles, dado que la coordinación con el metal no altera la electrodeficiencia del carbono 4. Sin embargo, aquello no tendría mayor

impacto en la composición del clúster y es dependiente del rendimiento de la reacción.

**4.3.2 Espectroscopia de fluorescencia.** La discretización de los estados electrónicos en los sistemas subnanométricos implica que los procesos radiativos se asemejen a los de una molécula, tal como en la fluorescencia. Esta característica se aprovecha para la aplicación de los agregados en la detección de iones metálicos (Guo y cols., 2016), de pH (Luo, Miao, y Yang, 2015a), sensores de moléculas y actividades biológicas (Qu y cols., 2015), entre otras. En el caso del cobre, Wei y cols. han reportado la síntesis de agregados de cobre cuya fluorescencia tiene un rendimiento cuántico menor al 5% (Wei y cols., 2011); este rendimiento se define como la relación entre la cantidad de fotones emitidos por fotones absorbidos (Skoog y cols., 2001).

Mediante la síntesis desarrollada en este trabajo, sería posible reconocer la presencia de un producto que presente fluorescencia de baja intensidad, debido a que las estructuras de cobre serían poco fluorescentes (Wei y cols., 2011). Entonces, dado que por medio de espectroscopia de fluorescencia convencional el resultado no sería concluyente dada la baja concentración de los agregados, fue requerido el análisis por espectroscopia de fluorescencia sincrónica a longitud de onda constante (CWSFS) (Li y cols., 2012). Esta herramienta permite determinar, de forma cualitativa, la cantidad de sustancias fluorescentes y como se altera la región de luminosidad de una especie determinada. El intervalo de longitudes de onda de emisión y excitación evaluada fue entre 200 y 800 nm (tratando de cubrir la región del espectro UV-Vis), con corrimientos de 20, 50 y 100 nm, es decir  $\lambda_{em} = \lambda_{ex} + 20nm$ ,  $\lambda_{em} = \lambda_{ex} + 50nm$  y  $\lambda_{em} = \lambda_{ex} + 100nm$ . En la Figura 22, se aprecia el espectro de SFS bidimensional para la muestra y su respectivo blanco.

En el espectro del blanco (Figura 22a) se observa una región de luminosidad significativa, que conllevaría a afirmar que los productos secundarios (productos de reducción del MTU - Figura 19) de la síntesis presentan cierta fluorescencia. Del mismo modo, para la muestra (Figura 22b) se



**Figura 22.** Espectros de SFS. La escala cromática representa la intensidad de fluorescencia en unidades arbitrarias.

distingue que la región de luminosidad se amplía como consecuencia aparente de la presencia de otras sustancias fluorescentes, en este caso los agregados de cobre.

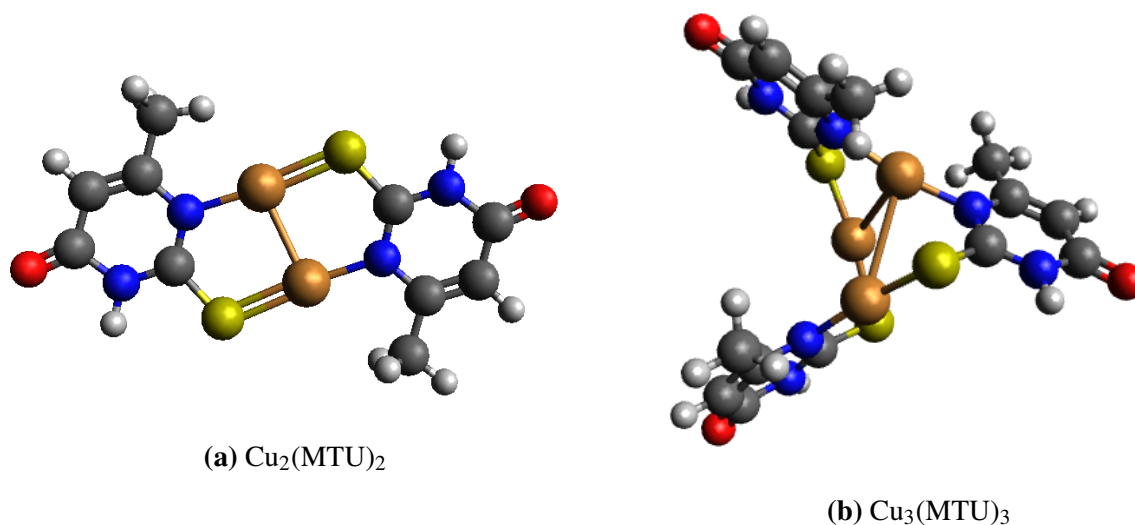
No obstante, puesto que en los espectros de fluorescencia no se observa un máximo que pueda ser asociado a los agregados debido a su baja concentración, no es posible establecer un valor específico de átomos de cobre ( $n$ ) para los clústeres. Por otro lado, puede utilizarse el modelo del Jellium para mostrar que el tamaño de esa especie se encuentra en el rango propuesto en esta investigación. Es importante considerar, que según este modelo, un clúster metálico puede ser representado por esferas con densidad uniforme de carga positiva, donde los niveles de energía son llenados con electrones libres, siguiendo el principio de Pauli. Cada vez que aparecen capas electrónicas llenas, la estabilidad del clúster mejora (Vilar-Vidal, 2012). Como consecuencia, Zheng, Zhang, y Dickson han establecido una relación entre la energía de emisión ( $E_{emis}$ ) y el número de átomos ( $N$ ) que componen el agregado, mediante la energía de Fermi ( $E_{Fermi}$ ) del metal macroscópico (Zheng y cols., 2004). Esta expresión es:

$$E_{emis} = \frac{E_{Fermi}}{\sqrt[3]{N}} \quad (9)$$

En el marco de esta propuesta, se había planteado un tamaño inferior a 50 átomos. Por consiguiente, si se toma ese valor límite y se asume una energía de Fermi de 7.0 eV (valor para el Cu) (Kubo y cols., 1984), es posible estimar que el máximo de emisión de esa especie tiene que estar alrededor de 653 nm. De esta manera, ya que no se observa ninguna luminiscencia significativa en cercanías de dicha longitud de onda, es decir, los espectros de fluorescencia sincrónica no muestran señales por encima de 650 nm; por lo que se demostraría que las especies subnanométricas formadas (asumiendo agregados) tienen que componerse por un número menor de 50 átomos.

**4.3.3 Estudio computacional de los agregados de cobre.** Los resultados presentados en las subsecciones anteriores sugieren que los agregados de cobre fueron obtenidos mediante el protocolo de síntesis empleado. También se expuso que durante el proceso de síntesis, fue posible aislar un complejo de cobre con MTU como ligando. Luego, con el propósito de estudiar el mecanismo de formación de los agregados y entender la interacción del cobre con el MTU (en particular en el complejo), nos pusimos en la tarea de modelar las estructuras de los posibles compuestos que aparecerían durante la preparación tanto del del complejo como de los agregados. No obstante, dado el costo computacional que implica este estudio, se limitó el modelamiento a los agregados de dos y tres átomos de cobre (Figura 23) y la optimización de estructuras se realizó sin incluir el efecto del solvente para reducir el tiempo del cálculo. En las estructuras de los agregados, se advierte que el cobre se enlaza con el MTU por los átomos de azufre y nitrógeno.

De las estructuras modeladas, el sistema de tres átomos de cobre es el más estable si se toma como parámetro la energía de formación, la cual fue obtenida considerando cobre (I) y MTUU(-1). Por otra parte, se observa que la carga promedio de los átomos de cobre es muy cercana a cero, lo



**Figura 23.** Estructuras de cobre-MTU modelados:  $\text{Cu}_2(\text{MTU})_2$  (izquierda) y  $\text{Cu}_3(\text{MTU})_3$  (derecha).

cual reflejaría el estado reducido en el que se encuentran.

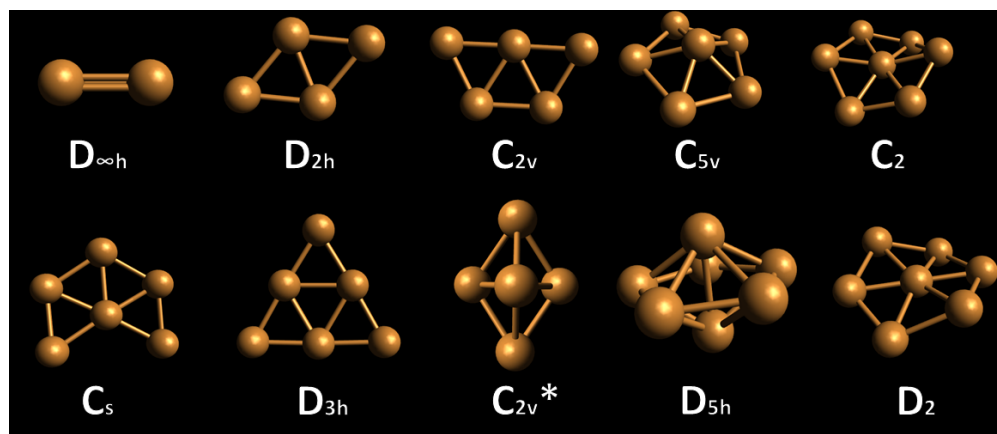
**Tabla 6.**

*Energías calculadas con B3LYP/LANL2DZ,6-31G de los agregados de cobre modelados.*

Compuesto	Carga	Simetría	Energía fase gaseosa ( $E_h$ )	Energía de formación (kJ/mol)	Carga Cu calculada
$\text{Cu}_2(\text{MTU})_2$	0	$C_s$	-1945.44	-1324.13	0.23
$\text{Cu}_3(\text{MTU})_3$	0	$C_1$	-2918.18	-2038.71	0.15

Para dar un esbozo de las posibles estructuras de los agregados, se hizo un modelamiento utilizando solamente los átomos de cobre sin incluir el efecto del solvente ni la presencia del ligando, con el fin de reducir el tiempo de cálculo. Se determinaron las estructuras de entre 2 y 7 átomos de cobre, que fueron dispuestos bajo una geometría arbitraria, las estructuras estables son presentadas en la Figura 24. Estas fueron las estructuras que luego de la optimización realizada con DFT, mostraron sólo frecuencias positivas de vibración, es decir que corresponden a verdaderas estructuras de equilibrio.

El sistema más estable entre los propuestos es el compuesto conformado por 7 átomos de cobre



**Figura 24.** Estructuras optimizadas de clústeres de cobre. Para cada molécula se encuentra el grupo puntual al que pertenece. El símbolo \* solo indica que es un clúster con igual simetría y número de átomos.

que tenga el clúster y las funciones base que se utilicen en los cálculos.

**Tabla 7.**

*Energías calculadas con el nivel de teoría B3LYP/LANL2DZ de los agregados de cobre modelados sin ligandos y en fase gaseosa.*

No. de átomos de cobre	Simetría	Energía fase gaseosa ( $E_h$ )	Energía de formación (kJ/mol)
1	-	-196.12	0.00
2	$D_{\infty h}$	-392.31	-191.78
4	$D_{2h}$	-784.66	-501.15
5	$C_{2v}$	-980.83	-629.36
	$C_{2v}^*$	-980.82	-608.35
6	$C_s$	-1177.00	-759.61
	$D_{3h}$	-1177.02	-811.44
	$C_{5v}$	-1177.05	-897.72

... continúa en la siguiente página

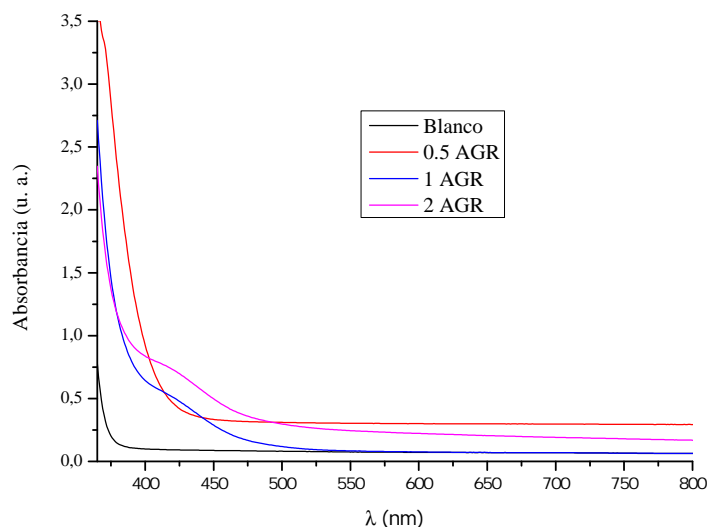
Tabla 7... continuación

No. de átomos de cobre	Simetría	Energía fase gaseosa ( $E_h$ )	Energía de formación (kJ/mol)
7	$D_{5h}$	-1373.24	-1081.48
	$C_2$	-1373.19	-970.64
	$D_2$	-1373.18	-920.86

Los resultados de estos cálculos eventualmente pueden ser empleados para elucidar las estructuras más estables de los complejos y/o agregados sintetizados una vez conocida su composición (por ejemplo a través de resultados de espectrometría de masas). Por ejemplo, para un sistema de 7 átomos de cobre, es más acertado proponer una estructura semejante a una de grupo puntual  $D_{5h}$  que una semejante de grupo puntual  $C_2$  o  $D_2$  asumiendo que los ligandos (moléculas de MTU) distorsionan poco la estructura del agregado de cobre. Una vez establecido el número de átomos de cobre y moléculas de MTU presentes en el complejo y agregados sintetizados, también es posible establecer una correlación entre las estructuras modeladas y los compuestos sintetizados mediante la comparación de los espectros experimentales y calculados.

**4.3.4 Efecto de la cantidad de agente reductor.** Un paso determinante para la formación de los agregados es la reducción (adición de  $\text{NaBH}_4$ ), ya que promueve que el metal se reduzca completamente y, adicionalmente, influye directamente en el tamaño de los agregados (Jin y cols., 2016). Por este motivo, se evaluó el efecto de la cantidad de reductor sobre la formación de los agregados; los observables seleccionados fueron los espectros UV-Vis sobre las soluciones obtenidas.

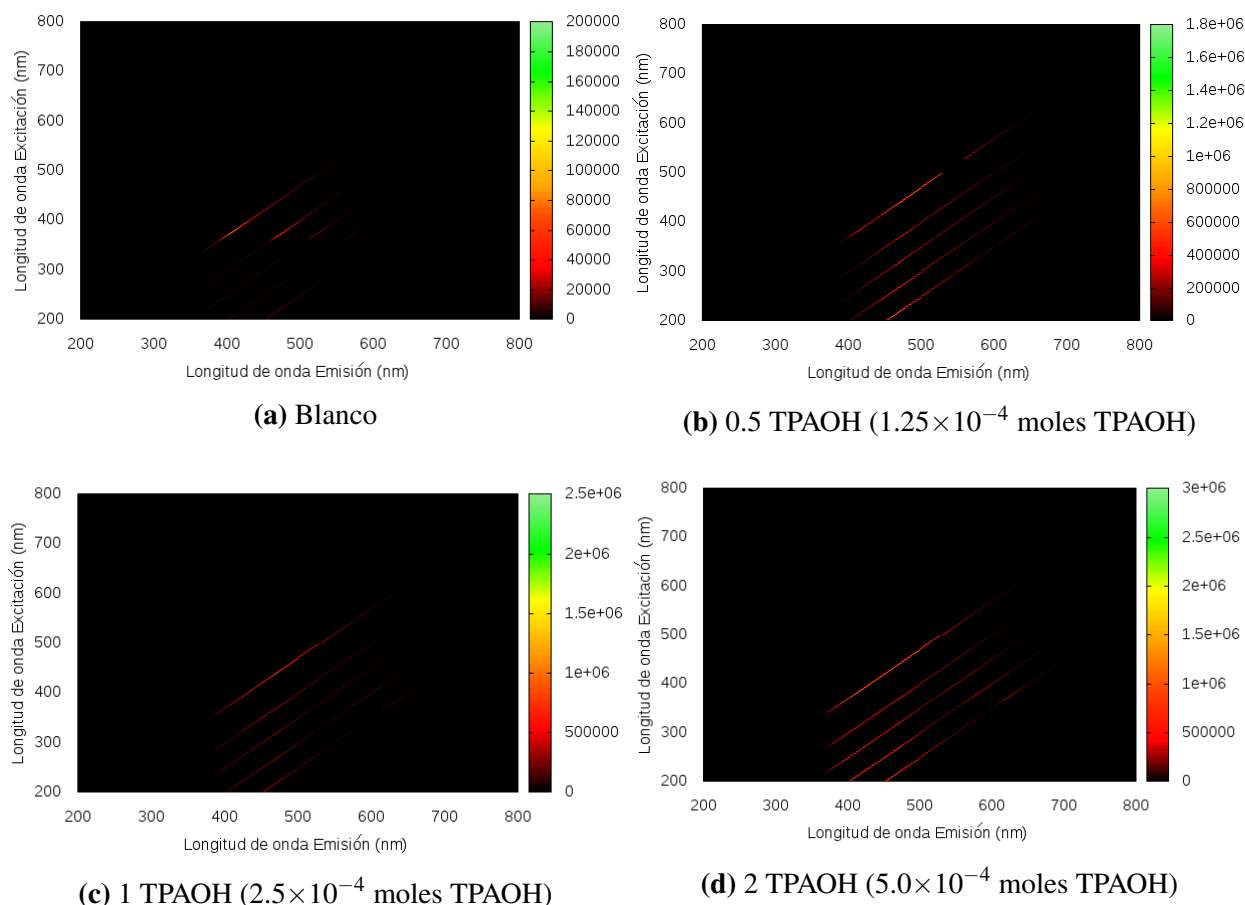
Paralelamente, se realizó un blanco bajo las condiciones utilizadas en la sección anterior. Los resultados se muestran en la Figura 25, donde las señales con la mitad y el doble de la cantidad del agente reductor fueron elevadas en su intensidad para mejor visualización.



**Figura 25.** Efecto de la cantidad de agente reductor añadida. Donde AGR se refiere a la cantidad de  $\text{NaBH}_4$  utilizada en la síntesis ( $1.24 \times 10^{-3}$  moles).

Cuando se utilizó la cantidad definida en el protocolo inicial, se visualizó en el espectro Uv-vis la señal asociada con los clústeres; de igual manera, el blanco no refleja respuesta alguna en esa región. Por otro lado, cuando la cantidad añadida de agente reductor fue disminuida a la mitad se observó que la solución fue más turbia que las otras y que no mostraba la señal característica de los agregados. Esto permitiría suponer que reducir la cantidad de borohidruro no conlleva a la formación de estos sistemas, debido a su reacción con el MTU libre en el medio. En la síntesis en la que se utilizó el doble de la cantidad del agente reductor es visible que la señal de los agregados está presente; no obstante, no se puede asegurar que correspondan a subestructuras del mismo tamaño o geometría.

Con base en lo anterior, se infiere que el borohidruro reduce en primera instancia al MTU y, el remanente reduce al metal que se encuentra complejado. Esto justificaría la baja concentración de los agregados frente a los productos de reducción del MTU, así como la ausencia del pico del MTU al final del proceso (Figura 18).



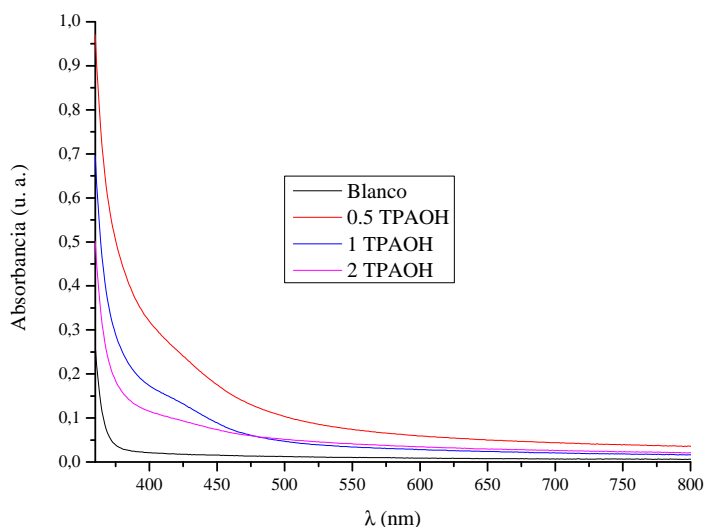
**Figura 26.** Espectros SFS de los agregados variando la cantidad añadida de base.

**4.3.5 Efecto de la cantidad de iones  $\text{OH}^-$ .** Yu y cols. han reportado que una variación de la concentración iones  $\text{OH}^-$  conduce a agregados de diferente tamaño, dado que modifican la cinética de su proceso de formación; en el caso particular muestran que los agregados de mayor tamaño fueron los preparados con un pH más alto (Yu y cols., 2013). Por esto, se evaluó el efecto que tendría la cantidad de TPAOH en la formación de los agregados de cobre protegidos con MTU. La variación se hizo utilizando la mitad y el doble de la cantidad formulada originalmente. La estadística asociada a este análisis fue realizada con ANOVA a un 95 % de confianza.

Los observables para este estudio fueron los espectros SFS, que son presentados en la Figura 26.

En estas figuras es notorio que la región de luminosidad del blanco es diferente al de las muestras sin importar la concentración de la base, lo cual podría asociarse a la formación de agregados en las muestras. Asimismo, las regiones luminosas de las tres muestras son similares por lo cual se esperaría que los agregados obtenidos en los tres procesos no difieran significativamente en tamaño.

De acuerdo con esto, se tendría que en las tres muestras se obtienen agregados cuyas propiedades no son muy diferentes pues comparten la región luminosidad. Por lo tanto, para realizar una determinación estadística y cuantitativa del efecto significativo de la concentración hidroxilos en la formación de los agregados, se tomó una alícuota que fue diluida (1:9) y analizada por espectroscopia UV-Vis.



**Figura 27.** Efecto del hidróxido. TPAOH denota la cantidad normalmente utilizada de la base ( $2.5 \times 10^{-4}$  moles).

En estos espectros se visualiza que un aumento en la cantidad de TPAOH conduce a una mayor absorbancia. A priori, podría proponerse que un aumento en la intensidad esté estrechamente relacionada con la concentración de los clústeres. Sin embargo, un cambio en la ruta de síntesis

conduce a una modificación adicional en la naturaleza de los agregados. Por consiguiente, solo se afirmarían que existe un cambio como consecuencia del TPAOH.

**Tabla 8.**

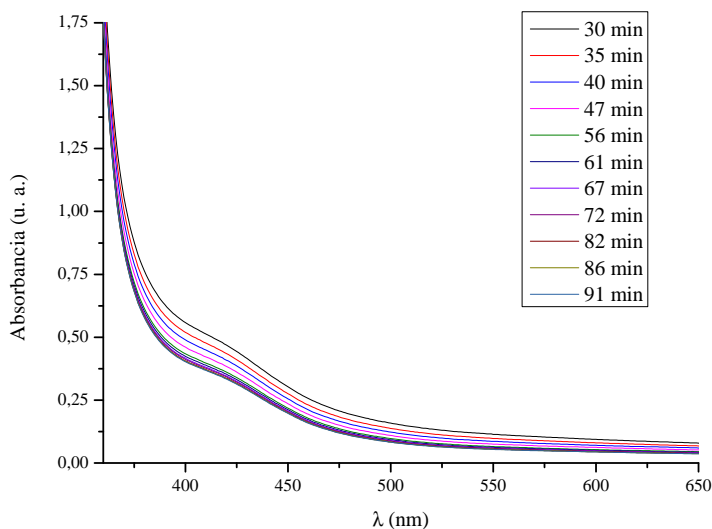
*Determinación del efecto de la base: Absorbancias a 415 nm*

<b>Cant. TPAOH (moles)</b>	<b>Absorbancia (u. a.)</b>	<b>Desviación estándar (u. a.)</b>
$1.25 \times 10^{-4}$	0.269	0.014
$2.5 \times 10^{-4}$	0.148	0.004
$5.0 \times 10^{-4}$	0.101	0.006

Para evaluar la significación estadística del efecto de la cantidad de OH<sup>-</sup> sobre los espectros Uv-vis y por ende, sobre la formación de los agregados, se utilizó arbitrariamente la absorbancia a 415 nm (Tabla 8). El estudio estadístico empleando una ANOVA refleja un efecto significativo ya que el valor de F calculado es mayor que el F umbral ( $F_{415cal} = 285.37$ ,  $F_{415umbral} = 5.14$ ). Como consecuencia, se afirmarían que hay un efecto significativo de la cantidad de TPAOH sobre la síntesis de los agregados con un 95 % de confianza.

**4.3.6 Efecto del tiempo de envejecimiento.** Jin y cols. han reportado la relevancia del tiempo de envejecimiento durante la síntesis de agregados de oro ( $Au_{18}(SR)_{25}$ ), específicamente en la obtención de una solución monodispersa (Jin y cols., 2010). En este orden de ideas y teniendo en cuenta que en el transcurso de la reacción, la solución presentaba turbiedad, esta se dejó decantar por media hora, para luego analizar el sobrenadante por espectroscopia UV-Vis (ver Figura 28); esto es debido a que los espectros del sedimento en cloroformo no muestran que los agregados formen parte del precipitado. Así, el muestreo se inició a partir de los 30 minutos y se extendió por una hora más; el análisis no se ejecutó por más tiempo, por ejemplo en varios días, ya que no se observa

más señal de los agregados luego de un día de haber sido sintetizados. El análisis estadístico es realizado con ANOVA bajo una confianza del 95 %.

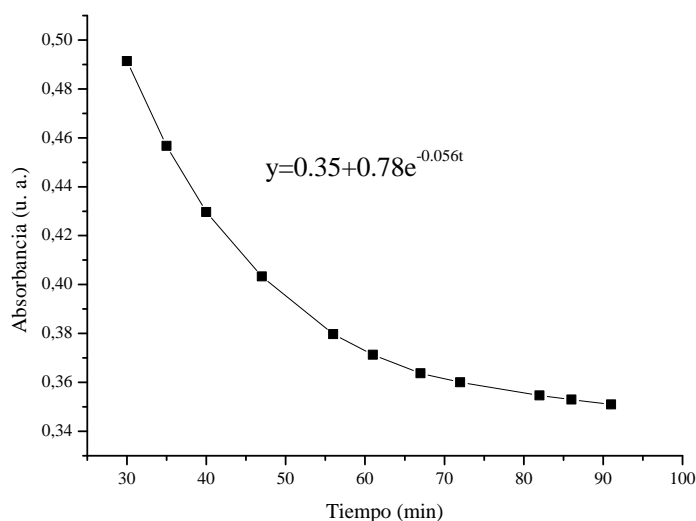


**Figura 28.** Espectros UV-Vis de los agregados en el tiempo.

De forma general, los espectros exhiben una señal que se atenúa en el tiempo. No obstante, se distingue la huella que usualmente se asocia con la presencia de agregados metálicos, de manera que la concentración de las especies formadas disminuye hasta 90 minutos. Por otra parte, para mejorar la visualización del efecto del tiempo sobre la absorbancia de la muestra, se tomó arbitrariamente la longitud de 415 nm; en la Figura 29 y la Tabla 9 se presentan estos resultados.

En dicha figura se visualiza la reducción de la absorbancia en el tiempo. Dado que la intensidad de esta señal, se puede relacionar con la concentración del analito (Skoog y cols., 2001), se deduce que la concentración de los agregados estaría decreciendo rápidamente, siguiendo la función que fue ajustada a los datos experimentales (Figura 29). A partir de esta ecuación, se encontró que el tiempo medio del proceso que lleva a la estabilización de los agregados sería de  $t_{1/2}=12.4$  minutos. De esta

manera, se observa en un comienzo una alta concentración de agregados que sufren un proceso de estabilización desconocido por el se modifica la intensidad de absorción y el cual conduciría a una cantidad estable.



**Figura 29.** Absorbancias a 415 nm en función del tiempo.

**Tabla 9.**

*Determinación del efecto del tiempo: Espectroscopia UV-Vis. Absorbancias a 415 nm.*

<b>Tiempo (min)</b>	<b>Absorbancia (u. a.)</b>	<b>Desviación estándar (u. a.)</b>	<b>Tiempo (min)</b>	<b>Absorbancia (u. a.)</b>	<b>Desviación estándar (u. a.)</b>
30	0.491	0.010	67	0.364	0.001
35	0.457	0.004	72	0.360	0.001
40	0.430	0.004	82	0.355	0.001
47	0.403	0.003	86	0.353	0.000
56	0.380	0.002	91	0.351	0.001

... continúa en la siguiente página

**Tabla 9... continuación**

<b>Tiempo (min)</b>	<b>Absorbancia (u. a.)</b>	<b>Desviación estándar (u. a.)</b>	<b>Tiempo (min)</b>	<b>Absorbancia (u. a.)</b>	<b>Desviación estándar (u. a.)</b>
61	0.371	0.002			

Con el fin de dar soporte estadístico a la proposición anterior, se realizó un análisis con ANOVA (Miller y Miller Jane, 2002), tomando los datos que aparecen en la Tabla 9. Como resultado se tiene que estadísticamente el tiempo tiene un efecto significativo sobre las absorbancias, dado que el valor de F calculado supera el valor del F umbral ( $F_{415cal} = 549.67$ ,  $F_{415umbral} = 2.30$ ).

## 5. Conclusiones y perspectivas

Los resultados sugieren que la ruta de síntesis utilizada en este trabajo de investigación, conduce a la formación de agregados de cobre de tamaño pequeño (<50 átomos de cobre) protegidos con 4-hidroxi-2-mercapato-6-metilpirimidina (MTU). El producto de reacción, soluble en etanol, exhibe una leve fluorescencia, la cual se refleja en la modificación de la región de luminosidad respecto al blanco. Donde, el empleo de la técnica de fluorescencia sincrónica (SF), fue estratégica para visualizar estas especies poco fluorescentes. De ahí que la obtención de estructuras subnanométricas, se postula a partir de evidencias encontradas no solo en los espectros UV-Vis sino también por SF. Por otra parte, cabe señalar que no fue posible cristalizar y purificar este producto de reacción, dada en la sensibilidad y estabilidad del mismo.

La variación de la concentración del ion hidroxilo, la cantidad de agente reductor y el tiempo de envejecimiento tienen un efecto significativo en la obtención de los agregados. En el caso de la cantidad de TPAOH, las diferencias podrían estar relacionadas con la proporción de complejo formado y, en consecuencia, la presencia de agregados de diferente tamaño o naturaleza. Del mismo

modo, la cantidad de agente reductor tiene una influencia, aunque más notoria, sobre el tamaño de los agregados, y por ende sobre la discretización electrónica. Además, se conjetura que el  $\text{NaBH}_4$  debería reaccionar primero con el MTU libre en el medio antes de interactuar con el metal. Por otra parte, el estudio del tiempo de envejecimiento sugiere que los agregados se estabilizan en un proceso que se puede modelar como una descomposición exponencial, con un tiempo medio aproximado de 12 minutos.

Durante la síntesis se constató la formación de un sólido amarillo que se atribuye a un complejo entre el cobre y el MTU, el cual fue caracterizado mediante espectroscopia IR y espectroscopia Raman. Por otro lado, fueron implementadas herramientas de modelamiento computacional para proponer su estructura y algunas propiedades. Los resultados obtenidos con teoría del funcional de densidad (DFT), mostraron que la coordinación del metal se realiza principalmente por el átomo de azufre y por uno de los nitrógenos del anillo del MTU. Además, la coordinación de dos moléculas de MTU conduciría a un producto estable que se podría relacionar con el precipitado observado experimentalmente. Por ello, con base en estos cálculos se propuso una ruta de formación del complejo a partir del  $[\text{CuCl}_4]^{2-}$ . En este proceso, el complejo de cobre formado por dos moléculas de MTU fue la especie más estable, por lo que se postula que este sea un intermediario en la formación de los agregados con cobre (0).

Actualmente, el estudio se enfoca en la purificación de los productos de reacción y en la determinación de la composición química de los mismos para resolver su estructura. Asimismo, una caracterización más completa del complejo resulta indispensable para entender su papel en la obtención de los agregados. Por último, la implementación de cálculos computacionales adicionales son necesarios para comprender el efecto del ligando en la estabilidad de los agregados.

**Referencias bibliográficas**

- Aprà, E., Bylaska, E. J., Dean, D. J., Fortunelli, A., Gao, F., Krstić, P. S., ... Windus, T. L. (2003, 10). NWChem for materials science. *Computational Materials Science*, 28(2), 209–221. Descargado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0927025603001083> doi: 10.1016/S0927-0256(03)00108-3
- Arias, E., Florez, E., y Pérez-Torres, J. F. (2017, 6). Algorithm based on the Thomson problem for determination of equilibrium structures of metal nanoclusters. *The Journal of Chemical Physics*, 146(24), 244107. Descargado de <https://doi.org/10.1063/1.4984049> doi: 10.1063/1.4984049
- Brea, O., Yáñez, M., Mó, O., y Lamsabhi, A. M. (2015, 8). Why Is the Spontaneous Deprotonation of [Cu(uracil)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> Complexes Accompanied by Enolization of the System? *ChemPhysChem*, 16(11), 2375–2382. Descargado de <https://doi.org/10.1002/cphc.201500262> doi: 10.1002/cphc.201500262
- Cao, H., Chen, Z., Zheng, H., y Huang, Y. (2014). Copper nanoclusters as a highly sensitive and selective fluorescence sensor for ferric ions in serum and living cells by imaging. *Biosensors and Bioelectronics*, 62, 189–195. Descargado de <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S095656631400462X> doi: 10.1016/j.bios.2014.06.049
- Carey, F. A. (2007). *Química Orgánica* (6th ed.; McGraw-Hill Interamericana de España S.L., Ed.). México D.F.: McGraw-Hill Interamericana de España S.L.
- Chakraborty, I., y Pradeep, T. (2017). Atomically Precise Clusters of Noble Metals: Emerging Link between Atoms and Nanoparticles. *Chemical Reviews*, 117(12), 8208–8271. Descargado de <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00769> doi: 10.1021/acs.chemrev.6b00769
- Connelly, N. G., Hartshorn, R. M., Damhus, T., y Hutton, A. T. (2005). *Nomenclature of inorganic chemistry: IUPAC recommendations 2005*. Royal Society of Chemistry.
- Crooks, J., Buchanan, W. W., Wayne, E. J., y Macdonald, E. (1960, 1). Effect of Pretreatment with

- Methylthiouracil on Results of (131)I Therapy. *British Medical Journal*, 1(5167), 151–154. Descargado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1966292/>
- Cudennec, Y., y Lecerf, A. (2003). The transformation of Cu(OH)<sub>2</sub> into CuO, revisited. *Solid State Sciences*, 5(11), 1471–1474. Descargado de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1293255803002140> doi: <https://doi.org/10.1016/j.solidstatesciences.2003.09.009>
- Doblhofer, K., Sabine, W., Soares, D. M., Weil, K. G., Weinberg, G., y Ertl, G. (2003). *The Influence of Halide Ions on the Kinetics of Electrochemical Copper(II) Reduction* (Vol. 217). Descargado de <https://www.degruyter.com/view/j/zpch.2003.217.issue-5-2003/zpch.217.5.479.20457/zpch.217.5.479.20457.xml> doi: 10.1524/zpch.217.5.479.20457
- Garrett, E. R., y Weber, D. J. (1971). Metal complexes of thiouracils II: Solubility analyses and spectrophotometric investigations. *Journal of pharmaceutical sciences*, 60(6), 845–853.
- Ghosh, R., Sahoo, A. K., Ghosh, S. S., Paul, A., y Chattopadhyay, A. (2014). Blue-Emitting Copper Nanoclusters Synthesized in the Presence of Lysozyme as Candidates for Cell Labeling. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 6(6), 3822–3828. Descargado de <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/am500040t> doi: 10.1021/am500040t
- Goyal, R. N., Singh, U. P., y Abdullah, A. A. (2005). Electrochemical oxidation of 2-thiouracil at pyrolytic graphite electrode. *Bioelectrochemistry*, 67(1), 7–13. Descargado de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567539404002701> doi: <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2004.11.001>
- Gregory, A. P., y Clarke, R. N. (2005). Traceable measurements of the static permittivity of dielectric reference liquids over the temperature range 5–50 °C. *Measurement Science and Technology*, 16(7), 1506. Descargado de <http://stacks.iop.org/0957-0233/16/i=7/a=013>
- Grosmaire, L., y Delarbre, J.-L. (2012). Vibrational spectra of 6-methyluracil, 6-methyl-2-thiouracil and their deuterated analogues. *Journal of Molecular Structure*, 1011, 42–49. Descargado de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022286011009513>

doi: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2011.12.007>

- Guo, Y., Cao, F., Lei, X., Mang, L., Cheng, S., y Song, J. (2016). Fluorescent copper nanoparticles: recent advances in synthesis and applications for sensing metal ions. *Nanoscale*, 8(9), 4852–4863. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1039/C6NR00145A> doi: 10.1039/C6NR00145A
- Hashimoto, C., y Tonokura, K. (2017, 10). Development of a Real-time Device for Atmospheric Carbon Monoxide Measurement Combined with Mid-infrared Wavelength Modulation Spectroscopy. *Chemistry Letters*, 46(10), 1501–1503. Descargado de <http://www.journal.csj.jp/doi/10.1246/cl.170605> doi: 10.1246/cl.170605
- Hay, P. J., y Wadt, W. R. (1985a, 1). Ab initio effective core potentials for molecular calculations. Potentials for K to Au including the outermost core orbitals. *The Journal of Chemical Physics*, 82(1), 299–310. Descargado de <http://aip.scitation.org/doi/10.1063/1.448975> doi: 10.1063/1.448975
- Hay, P. J., y Wadt, W. R. (1985b, 1). Ab initio effective core potentials for molecular calculations. Potentials for the transition metal atoms Sc to Hg. *The Journal of Chemical Physics*, 82(1), 270–283. Descargado de <http://aip.scitation.org/doi/10.1063/1.448799> doi: 10.1063/1.448799
- Hohenberg, P., y Kohn, W. (1964, 11). Inhomogeneous Electron Gas. *Physical Review*, 136(3B), B864–B871. Descargado de <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.136.B864> doi: 10.1103/PhysRev.136.B864
- Huheey, J. E. (1981). *Química Inorgánica: Principios de estructura y reactividad* (2da. Edici ed.). Harla S.A. de C.V.
- Jaque, P., y Toro-Labbé, A. (2002). Characterization of copper clusters through the use of density functional theory reactivity descriptors. *The Journal of Chemical Physics*, 117(7), 3208–3218. Descargado de <http://aip.scitation.org/doi/10.1063/1.1493178> doi: 10.1063/1.1493178

- Jarzemska, K. N., Kubsik, M., Kamiński, R., Woźniak, K., y Dominiak, P. M. (2012, 5). From a Single Molecule to Molecular Crystal Architectures: Structural and Energetic Studies of Selected Uracil Derivatives. *Crystal Growth & Design*, 12(5), 2508–2524. Descargado de <https://doi.org/10.1021/cg300129z> doi: 10.1021/cg300129z
- Jia, X., Yang, X., Li, J., Li, D., y Wang, E. (2014). Stable Cu nanoclusters: from an aggregation-induced emission mechanism to biosensing and catalytic applications. *Chemical Communications*, 50(2), 237–239. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1039/C3CC47771A> doi: 10.1039/C3CC47771A
- Jin, R., Qian, H., Wu, Z., Zhu, Y., Zhu, M., Mohanty, A., y Garg, N. (2010). Size Focusing: A Methodology for Synthesizing Atomically Precise Gold Nanoclusters. *The Journal of Physical Chemistry Letters*, 1(19), 2903–2910. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1021/jz100944k> doi: 10.1021/jz100944k
- Jin, R., Zeng, C., Zhou, M., y Chen, Y. (2016). Atomically Precise Colloidal Metal Nanoclusters and Nanoparticles: Fundamentals and Opportunities. *Chemical Reviews*, 116(18), 10346–10413. Descargado de <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.chemrev.5b00703> doi: 10.1021/acs.chemrev.5b00703
- Joule, J. A., y Mills, K. (2010). *Heterocyclic Chemistry* (5.<sup>a</sup> ed.). Chichester: Jhon Wiley.
- Klamt, A., y Schüürmann, G. (1993). COSMO: a new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*(5), 799–805. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1039/P29930000799> doi: 10.1039/P29930000799
- Kohn, W., y Sham, L. J. (1965, 11). Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Physical Review*, 140(4A), A1133–A1138. Descargado de <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.140.A1133> doi: 10.1103/PhysRev.140.A1133
- Kubo, R., Kawabata, A., y Kobayashi, S. (1984). Electronic Properties of Small Particles. *Annual Review of Materials Science*, 14(1), 49–66. Descargado de <https://doi.org/10.1146/>

- annurev.ms.14.080184.000405 doi: 10.1146/annurev.ms.14.080184.000405
- Lamsabhi, A. M., Alcamí, M., Mó, O., Yáñez, M., y Tortajada, J. (2004). Association of Cu<sup>2+</sup> with uracil and its thio derivatives: A theoretical study. *ChemPhysChem*, 5(12), 1871–1878.
- Leach, A. R. (1996). *Molecular Modelling: Principles and Applications*. Singapore: Addison Wesley Longman Limited.
- Levine, I. N. (1975). *Molecular Spectroscopy*. E.E.U.U.: John Wiley & Sons, Inc.
- Levine, I. N. (1991). *Quantum Chemistry* (4.<sup>a</sup> ed.). U.S.A: Prentice-Hall International.
- Li, Y.-Q., Li, X.-Y., Shindi, A. A. F., Zou, Z.-X., Liu, Q., Lin, L.-R., y Li, N. (2012). Synchronous Fluorescence Spectroscopy and Its Applications in Clinical Analysis and Food Safety Evaluation BT - Reviews in Fluorescence 2010. En C. D. Geddes (Ed.), (pp. 95–117). New York, NY: Springer New York. Descargado de [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-9828-6\\_5](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-9828-6_5) doi: 10.1007/978-1-4419-9828-6{\\_}5
- Liu, C., Pei, Y., Sun, H., y Ma, J. (2015, 12). The Nucleation and Growth Mechanism of Thiolate-Protected Au Nanoclusters. *Journal of the American Chemical Society*, 137(50), 15809–15816. Descargado de <http://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.5b09466> doi: 10.1021/jacs.5b09466
- Liu, J. (2014). DNA-stabilized, fluorescent, metal nanoclusters for biosensor development. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 58, 99–111. Descargado de <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165993614000508> doi: 10.1016/j.trac.2013.12.014
- Lloyd, J. B. F. (1971, 5). Synchronized Excitation of Fluorescence Emission Spectra. *Nature Physical Science*, 231, 64. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1038/physci231064a0><http://10.0.4.14/physci231064a0> doi: 10.1038/physci231064a0
- Lu, Y., Wei, W., y Chen, W. (2012). Copper nanoclusters: Synthesis, characterization and properties. *Chinese Science Bulletin*, 57(1), 41–47. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1007/s11434-011-4896-y> doi: 10.1007/s11434-011-4896-y
- Luo, Y., Miao, H., y Yang, X. (2015a). Glutathione-stabilized Cu nanoclusters as fluorescent probes

- for sensing pH and vitamin B1. *Talanta*, *144*, 488–495. Descargado de <http://ezproxy.uis.edu.co:2052/science/article/pii/S0039914015301296#MMCvFirst> doi: 10.1016/j.talanta.2015.07.001
- Luo, Y., Miao, H., y Yang, X. (2015b, 11). Glutathione-stabilized Cu nanoclusters as fluorescent probes for sensing pH and vitamin B1. *Talanta*, *144*, 488–495. Descargado de <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039914015301296> doi: 10.1016/j.talanta.2015.07.001
- Miller, J. N., y Miller Jane, C. (2002). *Estadística y quimiometría para química analítica* (4.<sup>a</sup> ed.). España: Pearson Educación S.A.
- Nguyen, T.-A. D., Cook, A. W., Wu, G., y Hayton, T. W. (2017, 7). Subnanometer-Sized Copper Clusters: A Critical Re-evaluation of the Synthesis and Characterization of Cu<sub>8</sub>(MPP)<sub>4</sub> (HMPP = 2-Mercapto-5-n-propylpyrimidine). *Inorganic Chemistry*, *56*(14), 8390–8396. Descargado de <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.7b01062> doi: 10.1021/acs.inorgchem.7b01062
- Palumbo, A., y D’Ischia, M. (2001). Thiouracil Antithyroid Drugs as a New Class of Neuronal Nitric Oxide Synthase Inhibitors. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *282*(3), 793–797. Descargado de <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006291X01946406> doi: 10.1006/bbrc.2001.4640
- Papas, B. N., y Schaefer, H. F. (2006, 8). Concerning the precision of standard density functional programs: Gaussian, Molpro, NWChem, Q-Chem, and Gamess. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, *768*(1-3), 175–181. Descargado de <https://bibliotecavirtual.uis.edu.co:2191/science/article/pii/S0166128006002867> doi: 10.1016/J.THEOCHEM.2006.05.010
- Parry, G. S., y Strachan, F. (1958, 4). A preliminary investigation of some heterocyclic compounds. *Acta Crystallographica*, *11*(4), 303–304. Descargado de <https://doi.org/10.1107/S0365110X58000773>

- Pavia, D. L., Lampman, G. M., Kriz, G. S., y Vyvyan, J. A. (2008). *Introduction to Spectroscopy*. Cengage Learning. Descargado de <https://books.google.com.co/books?id=FkaN0dwk0FQC>
- Qian, H., Zhu, M., Wu, Z., y Jin, R. (2012). Quantum Sized Gold Nanoclusters with Atomic Precision. *Accounts of Chemical Research*, 45(9), 1470–1479. Descargado de <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ar200331z> doi: 10.1021/ar200331z
- Qu, X., Li, Y., Li, L., Wang, Y., Liang, J., y Liang, J. (2015). Fluorescent gold nanoclusters: synthesis and recent biological application. *Journal of Nanomaterials*, 2015, 4. doi: 10.1155/2015/784097
- Rayner-Canham, G. (2000). *Química inorgánica descriptiva* (2nd Ed. ed.). México D.F.: Pearson Education.
- Requena Rodríguez, A., y Zúñiga Román, J. (2004). *Espectroscopía*. Madrid: Pearson Educación.
- Ribeiro da Silva, M. A. V., Amaral, L. M. P. F., y Szterner, P. (2013). Experimental study on the thermochemistry of 2-thiouracil, 5-methyl-2-thiouracil and 6-methyl-2-thiouracil. *The Journal of Chemical Thermodynamics*, 57, 380–386. Descargado de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021961412003187> doi: <https://doi.org/10.1016/j.jct.2012.08.004>
- Robinson, D. A. (2011). *Synthesis and characterization of metal nanoclusters stabilized by dithiolates* (Tesis Doctoral no publicada). Georgia State University.
- Roy, G., Das, D., y Muges, G. (2007). Bioinorganic chemistry aspects of the inhibition of thyroid hormone biosynthesis by anti-hyperthyroid drugs. *Inorganica Chimica Acta*, 360(1), 303–316. Descargado de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0020169306004610> doi: <https://doi.org/10.1016/j.ica.2006.07.052>
- Salavati-Niasari, M., y Davar, F. (2009). Synthesis of copper and copper(I) oxide nanoparticles by thermal decomposition of a new precursor. *Materials Letters*, 63(3-4), 441–443. Descargado de <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167577X08009312> doi: 10

.1016/j.matlet.2008.11.023

- Sanz-Medel, M. F.-U., Trapiella-Alfonso, L., Costa-Fernández, J. M., Pereiro, R., y Alfredo. (2013). One-step aqueous synthesis of fluorescent copper nanoclusters by direct metal reduction. *Nanotechnology*, 24(49), 495601. Descargado de <http://stacks.iop.org/0957-4484/24/i=49/a=495601>
- Schaaff, T. G., Knight, G., Shafigullin, M. N., Borkman, R. F., y Whetten, R. L. (1998). Isolation and Selected Properties of a 10.4 kDa Gold:Glutathione Cluster Compound. *The Journal of Physical Chemistry B*, 102(52), 10643–10646. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1021/jp9830528> doi: 10.1021/jp9830528
- Silverstein, R. M., y Webster, F. X. (2006). *Spectrometric identification of organic compounds* (6.<sup>a</sup> ed.; John Wiley & Sons, Ed.).
- Skoog, D. A., Holler, F. J., y Nieman, T. A. (2001). *Principios de Análisis Instrumental* (5.<sup>a</sup> ed.). Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España S.L.
- Stuart, B. (2004). *Infrared spectroscopy: fundamentals and applications*. JohnWiley & Sons, Ltd.
- Valeur, B. (2001). *Molecular Fluorescence: Principles and Applications*. Alemania: WILEY VCH Verlag GmbH.
- Valiev, M., Bylaska, E., Govind, N., Kowalski, K., Straatsma, T., Van Dam, H., ... de Jong, W. (2010, 9). NWChem: A comprehensive and scalable open-source solution for large scale molecular simulations. *Computer Physics Communications*, 181(9), 1477–1489. Descargado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010465510001438?via%3DiHub> doi: 10.1016/J.CPC.2010.04.018
- Vilar-Vidal, N. (2012). *Synthesis, Characterization and Properties of Copper Clusters* (Tesis Doctoral no publicada). Universidad de Santiago de Compostela.
- Vilar-Vidal, N., Rivas, J., y López-Quintela, M. A. (2012). Size Dependent Catalytic Activity of Reusable Subnanometer Copper(0) Clusters. *ACS Catalysis*, 2(8), 1693–1697. Descargado de <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/cs300355n> doi: 10.1021/cs300355n

- Wang, Y., Chen, T., Zhang, Z., y Ni, Y. (2018, 2). Cytidine-stabilized copper nanoclusters as a fluorescent probe for sensing of copper ions and hemin. *RSC Advances*, 8(17), 9057–9062. Descargado de <http://xlink.rsc.org/?DOI=C7RA11383H> doi: 10.1039/C7RA11383H
- Wei, W., Lu, Y., Chen, W., y Chen, S. (2011). One-Pot Synthesis, Photoluminescence, and Electrocatalytic Properties of Subnanometer-Sized Copper Clusters. *Journal of the American Chemical Society*, 133(7), 2060–2063. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1021/ja109303z> doi: 10.1021/ja109303z
- Whittaker, G., Mount, A., y Heal, M. (2004). *Instant notes in physical chemistry*. BIOS Scientific Publisher Limited.
- York, D. M., y Karplus, M. (1999, 12). A Smooth Solvation Potential Based on the Conductor-Like Screening Model. *The Journal of Physical Chemistry A*, 103(50), 11060–11079. Descargado de <https://doi.org/10.1021/jp9920971> doi: 10.1021/jp9920971
- Yu, Y., Chen, X., Yao, Q., Yu, Y., Yan, N., y Xie, J. (2013). Scalable and Precise Synthesis of Thiolated Au 10–12 , Au 15 , Au 18 , and Au 25 Nanoclusters via pH Controlled CO Reduction. *Chemistry of Materials*, 25(6), 946–952. Descargado de <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/cm304098x> doi: 10.1021/cm304098x
- Zheng, J., Zhang, C., y Dickson, R. M. (2004, 8). Highly Fluorescent, Water-Soluble, Size-Tunable Gold Quantum Dots. *Physical Review Letters*, 93(7), 77402. Descargado de <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevLett.93.077402> doi: 10.1103/PhysRevLett.93.077402
- Zhou, S., Wang, F., y Wang, C. (2016). Recent progress in the synthesis of luminescent copper clusters. *Advances in nano research*, 4(2), 113–128. Descargado de <http://koreascience.or.kr/journal/view.jsp?kj=TPTPPP&py=2016&vnc=v4n2&sp=113> doi: 10.12989/anr.2016.4.2.113
- Zhu, Y., Chen, G., Cong, Y., Xu, A., Farajtabar, A., y Zhao, H. (2018, 6). Equilibrium solubility, dissolution thermodynamics and preferential solvation of 6-methyl-2-thiouracil in aqueous

co-solvent mixtures of methanol, N-methyl-2-pyrrolidone, N,N-dimethyl formamide and dimethylsulfoxide. *The Journal of Chemical Thermodynamics*, 121, 55–64. Descargado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021961418300405> doi: 10.1016/J.JCT.2018.02.002

Zhu, Y., Qian, H., y Jin, R. (2010). An Atomic-Level Strategy for Unraveling Gold Nanocatalysis from the Perspective of Au<sub>n</sub>(SR)<sub>m</sub> Nanoclusters. *Chemistry - A European Journal*, 16(37), 11455–11462. Descargado de <http://doi.wiley.com/10.1002/chem.201001086> doi: 10.1002/chem.201001086