

REAL ACADEMIA DE CIENCIAS
EXACTAS, FÍSICAS Y NATURALES DE ESPAÑA

**NANOMATERIALES PLASMÓNICOS
Y NANOMEDICINA.
CIENCIA MULTIDISCIPLINAR
EN EL SIGLO XXI**

DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN
COMO ACADÉMICO DE NÚMERO POR EL
EXCMO. SR. D. LUIS MANUEL LIZ MARZÁN

Y CONTESTACIÓN DEL
EXCMO. SR. D. AVELINO CORMA CANÓS
EL DÍA 27 DE OCTUBRE DE 2021



MADRID
Domicilio de la Academia
Valverde, 22
www.rac.es

ISSN: 0214-9540

ISBN: 978-84-87125-73-7

Depósito legal: M-22533-2021

ÍNDICE

1. CIENCIA MULTIDISCIPLINAR EN TIEMPOS MODERNOS.....	11
2. NANOCIENCIA Y NANOPLASMÓNICA	15
3. SÍNTESIS COLOIDAL DE NANOPARTÍCULAS METÁLICAS	29
4. CRECIMIENTO DE NANOCRISTALES Y ANISOTROPÍA.....	35
5. LÁSERES PULSADOS COMO CINCELES ATÓMICOS.....	43
6. CO-SURFACTANTES Y QUIRALIDAD	49
7. ESPECTROSCOPIA RAMAN Y SERS	55
8. BIODETECCIÓN PLASMÓNICA	57
9. ¿HACIA DÓNDE VAMOS?.....	61
AGRADECIMIENTOS	63
DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL EXCMO. SR. D. AVELINO CORMA CANÓS	65

DISCURSO DE INGRESO

DEL

EXCMO. SR. D. LUIS MANUEL LIZ MARZÁN

Excelentísimo Sr. Presidente de la Real Academia de Ciencias,
Excelentísimos Sres. Académicos,
Familiares, Amigos, Señoras y Señores:

En los comienzos de una vida profesional, suele ser necesario buscar referencias, figuras en las que intentar reflejarse. Cuando uno se dedica a la investigación científica, es lógico buscar referencias en el entorno internacional, pero en ocasiones se tiene la gran fortuna de encontrar las mejores referencias internacionales en un entorno más cercano. En el campo de la química de materiales, es inevitable encontrar una referencia internacional en el Instituto de Tecnología Química y en la figura del Profesor Avelino Corma.

Al comienzo de mi carrera independiente, regresado de un contrato postdoctoral en los Países Bajos, empecé a preocuparme por la aparente falta de tradición científica en España, la aparente falta de referentes. Afortunadamente, un análisis rápido de la química de referencia en España me convenció de que esa no era la situación real, que realmente teníamos un buen número de grupos de primer nivel en los que podríamos mirarnos. Por encima de todos estaba la figura de Avelino, quien se convirtió en mi ejemplo de científico por excelencia, un modelo a seguir, aun sabiendo que alcanzar su nivel científico y tecnológico es prácticamente imposible en una sola vida. Habiendo llegado a conocer más de cerca a Avelino y a compartir impresiones y preocupaciones con él, mi admiración se multiplica porque la excelencia se une a un carácter afable y una simpatía natural, junto a una gran capacidad para impulsar el desarrollo de la ciencia y de hacer valoraciones críticas de las actuaciones políticas en este sentido. Es por esta razón que hoy me produce especial satisfacción que sea el Profesor Avelino Corma quien se encargue de dar la réplica a este discurso de ingreso en la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales.

Junto a Avelino, me consta que otras dos personas han impulsado especialmente mi elección a esta ilustre Academia, el Profesor José Elguero y la Profesora Carmen Nájera, otras dos figuras extremadamente admiradas de la Química (con mayúscula) española y cuyo respaldo aprecio en todo su significado.

A los tres, así como al resto de Académicos de la Sección de Ciencias Físicas y Químicas, agradezco el gran honor de haber sido admitido como miembro de número en esta prestigiosa institución. Este, como otros reconocimientos anteriores a mi labor científica, debería ser compartido con multitud de colaboradores, compañeros y alumnos, sin cuyo trabajo, talento y enorme dedicación, los logros que se me atribuyen no habrían sido posibles. Quiero por tanto expresar aquí mi especial reconocimiento a la contribución de varias generaciones de estudiantes e investigadores postdoctorales, por su excelente labor experimental y por las constantes discusiones, de las que han surgido multitud de ideas y que me han permitido seguir aprendiendo a lo largo de toda mi carrera. Extiendo este agradecimiento a numerosos colaboradores en distintas partes del mundo, con quienes he compartido inquietudes y colaborado activamente.

Recibo por tanto con profundo respeto y responsabilidad la medalla número 31, anteriormente en posesión de otro Luis, el Profesor Luis Gutiérrez Jodra, quien la ostentó durante casi 35 años. Con un doble doctorado en Química Industrial (1949) y en Química (1953), ambos por la Universidad Complutense de Madrid y ambos reconocidos con sendos Premios Extraordinarios, su actividad se centró principalmente en la química nuclear. Además de ostentar una cátedra en la propia Universidad Complutense, tuvo importantes responsabilidades, desde la Junta de Energía Nuclear hasta las Naciones Unidas y la OCDE.

A pesar de no haber tenido ocasión de conocer personalmente al Profesor Gutiérrez Jodra, puedo identificar en algunos textos sobre su persona ciertas similitudes con la mía. De orígenes humildes, educado en el esfuerzo y la responsabilidad, con ansias de formación, tanto en España como en el extranjero, con un elevado número de discípulos (dirigió más de cuarenta tesis doctorales) y una gran vocación hacia la divulgación de la ciencia (impartió más de un millar de conferencias por todo el mundo).

Su discurso en favor de la energía nuclear por su menor grado de contaminación, en comparación con otras fuentes de energía, seguiría teniendo hoy sin duda una gran relevancia, en el contexto de la actual emergencia climática.

Por sus trabajos obtuvo numerosas distinciones, entre las que destacan la medalla de la encomienda de Isabel la Católica por su contribución al desarrollo en México y América del Sur, así como su nombramiento como hijo adoptivo de Guadalajara. Sin duda otra referencia de la ciencia en nuestro país que no puedo aspirar a reemplazar pero a quien pretendo honrar mientras la medalla n° 31 esté bajo mi custodia.

1. CIENCIA MULTIDISCIPLINAR EN TIEMPOS MODERNOS

En la Antigüedad era habitual que los grandes filósofos dedicasen tiempo a pensar en problemas de naturaleza diversa. En un ejemplo característico, Aristóteles (384 - 322 AC), llamado “padre de la filosofía moderna”, escribió tratados sobre una enorme variedad de materias, como física, química, biología, geología, metafísica, lógica, ética, poesía, teatro, música, psicología, lingüística, economía, etc. Si pensamos en los grandes científicos de todos los tiempos, a menudo resulta difícil clasificarlos en una disciplina científica concreta. Pongamos como ejemplo a Isaac Newton, de quien se dice¹ que era matemático, físico, astrónomo y teólogo, aunque en su momento se lo definía como “filósofo naturalista”. De hecho, su famoso tratado sobre la mecánica clásica, publicado en 1687, lleva como título “*Philosophiæ Naturalis Principia Mathematica*”.

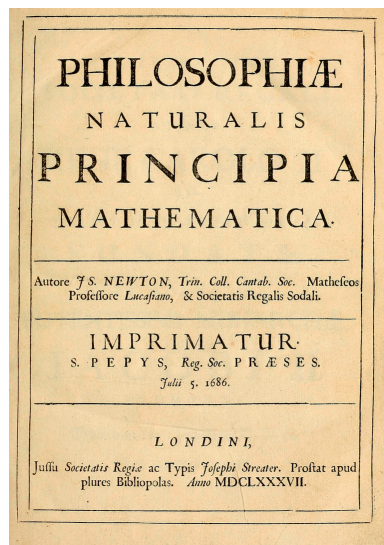


Figura 1. Portada del tratado de Isaac Newton sobre los “principios matemáticos de la filosofía natural”.

Sin embargo, una de las consecuencias de la llamada “revolución científica”, culminada hacia el siglo XVIII, fue un elevado nivel de es-

¹ https://en.wikipedia.org/wiki/Isaac_Newton

pecialización, de forma que las distintas disciplinas se fueron separando gradualmente entre sí y los científicos se encerraron cada vez más en compartimentos estancos, con escasa interacción con sus departamentos vecinos. Como consecuencia, incluso los lenguajes utilizados en distintas disciplinas también se fueron especializando y no resulta extraño encontrar denominaciones diferentes para los mismos fenómenos, por ejemplo entre químicos y físicos. No sería descabellado pensar que esta falta de comunicación entre disciplinas ha retrasado gran cantidad de descubrimientos científicos.

Un ejemplo que me resulta especialmente fascinante es la dispersión de luz por partículas pequeñas y el problema del color azul del cielo. Como describe de una forma muy ilustrativa Peter Pesic en su libro “Sky in a Bottle”,² el color azul del cielo ha sido objeto de admiración y estudio desde la antigüedad. No solamente se ha estudiado desde el punto de vista de la ciencia, sino también del arte, interesando no solo a Aristóteles y Newton, sino también a Goethe y Einstein, entre muchos otros. Efectivamente, la solución a este enigma se encuentra en la capacidad de moléculas presentes en la atmósfera para dispersar la luz que les llega del sol, con una eficiencia que varía en gran medida para los distintos colores del espectro visible. La intensidad de la luz dispersada es inversamente proporcional a la cuarta potencia de su longitud de onda ($I_{\text{disp}} \propto \lambda^4$) y por tanto los colores visibles de menor longitud de onda (azules) se dispersan con mayor intensidad.³ Este fenómeno, que se relaciona directamente con la llamada “interacción radiación-materia”, se puede describir a través de las ecuaciones de Maxwell, y tiene una relación directa con multitud de aplicaciones prácticas en campos tan diversos como el arte, la decoración, la energía, las comunicaciones, el almacenamiento de información o incluso la medicina. De esto trataremos más adelante en este discurso.

Es precisamente la relación entre fenómenos que tienen lugar en el ámbito de distintas disciplinas, la que pone de manifiesto la necesidad de recuperar la multidisciplinariedad, de cara a resolver los grandes problemas de la humanidad. Resulta interesante que esta discusión se plantea

² P. Pesic, “Sky in a Bottle”, The MIT Press 2007, ISBN: 9780262662000.

³ Aunque la luz violeta tiene una longitud de onda menor que la luz azul, el ojo humano tiene poca sensibilidad al violeta, por eso vemos el cielo de color azul.

en la mayoría de las agencias de evaluación, a la hora de tomar decisiones sobre la financiación de proyectos de investigación. ¿Debemos fomentar el carácter interdisciplinar de las propuestas? Y si es así, ¿cómo podemos realizar una evaluación que lo favorezca? En el pasado año 2020 nos hemos topado repentinamente con una muy buena razón para favorecer la cooperación entre disciplinas, de cara a buscar soluciones a la pandemia de COVID-19, surgida del coronavirus SARS-CoV-2, que se ha expandido a mucha más velocidad y con efectos mucho más letales de lo esperado. La necesidad de obtener kits de diagnóstico rápido, terapias eficaces y vacunas preventivas, ha demostrado la capacidad para reunir especialistas de una forma casi inmediata, con propuestas de cooperación extremadamente eficientes. Durante la escritura de este discurso, nos hemos visto confinados en nuestros hogares para frenar la expansión de la pandemia, mientras intentábamos facilitar el trabajo de los equipos investigadores en esta dirección.

Las dificultades de comunicación anteriormente enumeradas radicaban muy probablemente en el elevado grado de especialización implementado en la mayoría de las enseñanzas universitarias. En mi experiencia personal, la licenciatura en Ciencias Químicas que estudié tenía un primer curso bastante general, con asignaturas de biología, geología, física, química (general) y matemáticas. Sin embargo, a medida que avanzábamos en la carrera, el grado de especialización aumentaba, terminando (en mi caso) con un quinto curso completamente especializado en distintos aspectos de la química física. Como consecuencia, la amplitud de miras de aquellos licenciados (entre quienes me incluyo) era muy limitada y esto se ha trasladado, en la mayor parte de los casos, a una investigación encasillada o a dificultades para integrarse en empresas con ambiciones en campos diversos.

Yo tuve la fortuna de entrar en un grupo de investigación que se salía de las corrientes habituales. Arturo López Quintela era ya en 1988 un químico físico heterodoxo, que manejaba conceptos que nunca habíamos visto en nuestros estudios de química o química física. Términos como fractales, fluctuaciones críticas, microemulsiones, teoría de caos o sinérgica, nos eran completamente ajenos e inmediatamente atrajeron mi atención a la hora de seleccionar el tema de trabajo para lo que entonces se denominaba “tesina de licenciatura”. ¿Estábamos siendo guiados hacia el concepto de interdisciplinariedad? Probablemente, aunque no soy consciente de haber manejado ese término por aquel entonces. El

trabajo que presenté en octubre de 1988 llevó por título “Estudio teórico de fenómenos sinérgicos en microemulsiones” y fue una aproximación puramente computacional a los fenómenos de convección en láminas delgadas de fluidos complejos confinados, relacionados con la formación de estructuras auto-organizadas. Este proyecto me obligó a aprender programación (Fortran-77, el estándar de la época), así como conceptos relacionados con las ecuaciones de Ginzburg-Landau, convección de Marangoni y procesos caóticos. También me permitió iniciarme en el mundo de las microemulsiones, y de su mano en la ciencia de coloides, la cual en sí misma tiene un carácter eminentemente multidisciplinar.

A través de la ciencia de coloides, pronto me encontré inmerso en el campo de la nanociencia y nanotecnología. Este campo, que ya no podemos llamar nuevo, se ha identificado desde sus inicios con el concepto de revolución, bien porque se prometía una “nueva revolución industrial” o porque se preveía una forma completamente nueva de concebir las propiedades de muchos materiales, en relación con una escala de tamaños específica. A lo largo de los años, las expectativas en cuanto al impacto económico e industrial de la nanotecnología se han ido enfriando, y quizás aproximándose a una visión más realista de una aportación gradual de productos basados en nanomateriales. Sin embargo, existe poca discrepancia a la hora de aceptar el importante papel que la nanociencia ha jugado a la hora de integrar esfuerzos de distintas disciplinas, de cara a la resolución conjunta de problemas de gran importancia, relacionados por ejemplo con la salud, la energía o las comunicaciones. Desde este punto de vista, se podría decir que la nanociencia es eminentemente multidisciplinar y que ha permitido integrar estudios convergentes, así como ampliar los horizontes de muchos investigadores que habían permanecido encasillados en una especialidad. De la mano de la nanociencia, estos investigadores se han visto obligados a entender el lenguaje proveniente de otros campos científicos a los que no habían prestado atención. Volviendo una vez más a mi experiencia personal, esta peculiaridad de la nanociencia puede explicar que haya llegado a dirigir un centro dedicado a la investigación en biomateriales - CIC biomaGUNE.

Este relato pretende presentar un viaje científico que parte de la química, se integra íntimamente con aspectos de la física e intenta llegar a influir en el estudio de la biología e incluso de la medicina.

2. NANOCIENCIA Y NANOPLASMÓNICA

El estudio de los nanomateriales, definidos a través de dimensiones características de millonésimas de milímetro ($1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m}$), se denomina *nanociencia*, mientras que su aplicación práctica se conoce como *nanotecnología*. La nanociencia es un campo de estudio extraordinariamente amplio, hasta el punto de que ha tenido repercusión no solo en la literatura científica, sino también en la literatura de ficción, en la industria cinematográfica, e incluso en la prensa diaria. Sin embargo, a menudo sigue siendo necesario explicar, especialmente en entrevistas o conferencias divulgativas, por qué los materiales y los procesos que tienen lugar en la escala nanométrica (también conocida como nanoescala) ofrecen nuevas perspectivas y despiertan tanto interés. Desde el punto de vista del ciudadano de a pie, nanotecnología puede seguir sonando a fabricación de máquinas miniaturizadas que podrían viajar a través del cuerpo humano y reparar órganos dañados,⁴ o bien a robots diminutos que pueden tomar decisiones propias y actuar incluso sin que nos demos cuenta,⁵ o a ordenadores con capacidades inimaginables que podamos llevar en nuestros bolsillos.⁶ A pesar de que esta imagen no sea del todo descabellada, tampoco refleja los conceptos fundamentales que subyacen a la nanociencia y que permiten que estos dispositivos puedan incluso plantearse.

Como Richard Feynman propuso ya en 1959 durante su discurso “There is plenty of room at the bottom”,⁷ la miniaturización no es el aspecto principal que ofrece la escala nanométrica, sino el que nos podamos encontrar con una gran variedad de nuevos fenómenos que son exclusivos de materiales con tamaños en dicha escala. Prácticamente cualquier sustancia puede adquirir nuevas propiedades cuando se divide hasta el tamaño nanométrico, propiedades que son diferentes a las que presentan las mismas sustancias en su estado macroscópico, pero también

⁴ Esta es la base de la película “Un Viaje Alucinante” y del libro con el mismo título de Isaac Asimov (Bantam 1966).

⁵ Un libro que trata este tema con una aproximación tremendista es *Presa* (del original en inglés, *Prey*) de Michael Crichton (Harper Collins, 2002).

⁶ En realidad, las supercomputadoras miniaturizadas existen en forma de teléfonos móviles a los que llamamos inteligentes, es decir, smartphones.

⁷ Richard P. Feynman, “There’s Plenty of Room at the Bottom,” *California Institute of Technology Journal of Engineering and Science* 1960, 4, 23–36.

a las de los átomos y las moléculas que los componen. También es una característica de la escala nanométrica, la observación de cambios significativos en las propiedades de las sustancias, provocados por pequeñas variaciones en su tamaño. Este comportamiento único, que no se debe confundir con lo que en química física llamaríamos *propiedades extensivas*, da lugar a nuevos conceptos que, a su vez, pueden encontrar aplicaciones de interés (y a menudo anteriormente impensables) en un amplio abanico de tecnologías. Por poner algunos ejemplos, existen ya nanomateriales aplicados a nuevos sensores y, por extensión, al diagnóstico clínico y la medicina personalizada, pero también a nuevos tipos de láseres, sistemas de almacenamiento de energía, materiales para almacenar información, telecomunicaciones más rápidas y con mayor capacidad, sistemas de codificación, etc.

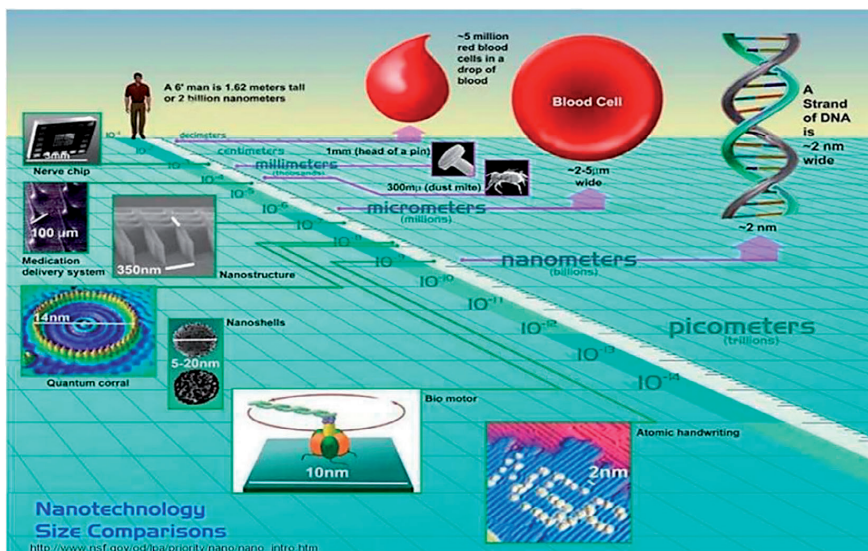


Figura 2. Escala comparativa de tamaños, con ejemplos de objetos (naturales y artificiales) de tamaños intermedios entre los átomos y las dimensiones que manejamos de forma habitual. Imagen adaptada de: <https://www.brighthubengineering.com/manufacturing-technology/104742-the-basics-of-nanotech/>

En el contexto de este discurso, es importante destacar que en todos estos campos de aplicación se ha introducido ya el concepto de tecnologías ópticas o fotónicas, es decir, aquellas que están directamente relacionadas con la luz y con los colores de los materiales empleados. Curiosamente, es fácil encontrar ejemplos de la aplicación de nano-

partículas como pigmentos decorativos desde tiempos ancestrales.⁸ Un ejemplo característico es la famosa copa de Licurgo, fabricada por los Romanos en el siglo IV dc y actualmente expuesta en el Museo Británico de Londres.⁹ A pesar de que existen muchas otras piezas similares, la copa de Licurgo llama especialmente la atención porque su color cambia drásticamente dependiendo de la forma de iluminarla. De hecho, en el museo la copa se exhibe sobre una estantería, delante de una lámpara que se enciende y se apaga intermitentemente, de forma que el vidrio de la copa refleja un color verdoso cuando la lámpara está apagada, pero transmite un color rojo intenso cuando está encendida. Esta gama de colores tan peculiar llamó la atención de los científicos del Museo Británico (y de otros científicos), hasta el punto de que llevaron a cabo un análisis detallado del vidrio, incluidos estudios por microscopía electrónica, revelando así la presencia de inclusiones de muy pequeño tamaño (unos 70 nm), compuestas por plata y oro, en una relación molar aproximada de 14 a 1. Efectivamente, la presencia de estos *nanocristales* metálicos es responsable de las propiedades ópticas tan especiales de la copa de Licurgo, que en su ausencia probablemente sería incolora.



Figura 3. Imágenes de la copa de Licurgo, fabricada en el siglo IV, con vidrio impregnado con nanopartículas de oro y plata; vista en luz reflejada (a) y luz transmitida (b). Fotografías tomadas por el propio autor en el Museo Británico.

⁸ ¿Podemos llamarle nanotecnología aunque en su momento no se fuese consciente de ello? Probablemente sí, ya que en la industria es práctica habitual la aplicación de procesos “que funcionan”, aunque no se entienda por qué funcionan.

⁹ <http://www.thebritishmuseum.ac.uk/science/text/lycurgus/sr-lycurgus-p1-t.html>

Otros ejemplos clásicos de coloración causada por nano-pigmentos inorgánicos son las vidrieras de muchas catedrales e iglesias antiguas. La naturaleza inorgánica de los pigmentos les confiere estabilidad química,¹⁰ de forma que sus colores siguen brillando incluso muchos siglos más tarde. Sin embargo, estos colores solamente se pueden apreciar desde el interior del templo, lo cual pone de manifiesto el pequeño tamaño de las partículas, que se traduce en una capacidad muy grande para absorber luz de un determinado color, pero muy escasa para reflejar la luz que incide sobre ellas.

Sin embargo, no se conocen tratados científicos al respecto anteriores a 1857, año en el que Michael Faraday presentó su célebre trabajo sobre el estudio sistemático de la preparación de “metales en condición extremadamente subdividida” y su relación con la luz.¹¹ A pesar de que el trabajo de Faraday pretendía encontrar métodos experimentales que le permitiesen comprobar la teoría ondulatoria de la luz, se puede decir que este es uno de los estudios considerados como pioneros de la nanociencia, y probablemente por esta razón este trabajo tardó más de 100 años en recibir el reconocimiento que merece. Es interesante tener en cuenta que la discusión que Faraday podía hacer en 1857 estaba necesariamente enmarcada en los conceptos aceptados en su época, incluyendo por ejemplo la existencia del “éter” como medio a través del cual unos objetos podían interactuar con otros. A pesar de esas limitaciones, la lectura del artículo revela la discusión de conceptos que serían re-descubiertos de nuevo décadas más tarde, y que a menudo se pueden relacionar con la nanociencia o con la ciencia de coloides.

El carácter pionero de este trabajo de Faraday nos hace reflexionar sobre la forma actual de evaluar la actividad científica. Como se puede observar en la **Figura 4**, a pesar de describir tantas y tan novedosas observaciones, este artículo pasó prácticamente desapercibido durante más de 100 años, pero su valor fue reconocido cuando el contexto científico

¹⁰ Los pigmentos orgánicos se degradan lentamente por interacción con la luz, por lo que en vidrios continuamente expuestos a la luz del sol deberían haberse degradado completamente hace mucho tiempo.

¹¹ M. Faraday, “Experimental Relations of Gold (and Other Metals) to Light” *Philos. Trans. Royal Soc. London* 1857, 147, 145-181.

estuvo preparado para ello.¹² ¿Debemos entender que anteriormente el mismo trabajo no tenía valor? Obviamente su valor estaba ahí desde el principio, pero no existía una corriente de trabajo que pudiese aprovechar o incluso comprender los conceptos discutidos por Faraday. Con la fiebre actual por incrementar al máximo el número de publicaciones, y por evaluar en función del índice de impacto de las revistas y del número de citas recibidas por los artículos, corremos el riesgo de perder la esencia propia de la evaluación de la calidad y la relevancia de la ciencia para fiarnos ciegamente de valores numéricos que pueden conducirnos a interpretaciones erróneas, dificultando así los procesos de selección. Este problema ha sido reconocido en muchos ámbitos y se han iniciado acciones de cara a resolverlo, entre las cuales querría destacar la “Declaración de San Francisco sobre la Evaluación de la Investigación”, también conocida como DORA y que está recibiendo adhesiones desde numerosas agencias de financiación.¹³

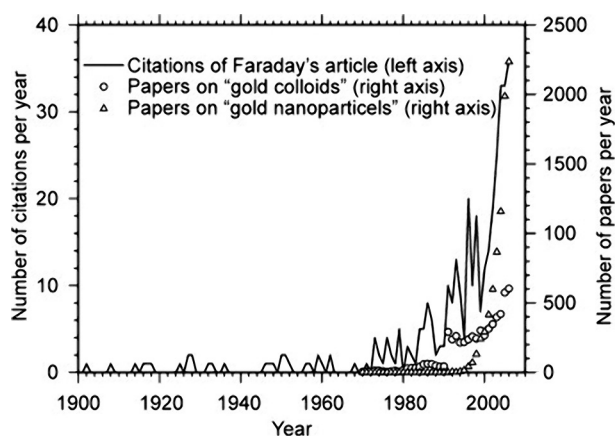


Figura 4. Análisis de publicaciones sobre nanopartículas de oro desde 1900 y citas al artículo de Faraday durante el mismo periodo. Reproducido de la referencia 12. Copyright 2007, Wiley-VCH.

En este contexto, también resulta interesante analizar la relación entre coloides y nanomateriales. Dicha relación ha tenido sin duda una relevancia fundamental en el desarrollo de la nanociencia, ya que gran cantidad

¹² P. P. Edwards, J. M. Thomas, “Gold in a Metallic Divided State - From Faraday to Present-Day Nanoscience”, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 5480-5486.

¹³ <https://sfdora.org/read/read-the-declaration-espanol/>

de conceptos son comunes a ambas disciplinas. Incluso la idea de “dimensión olvidada” que presentó Richard Feynman en su famosa conferencia,⁷ había sido mencionada ya explícitamente en el libro publicado en 1917 por Wolfgang Ostwald, “El mundo de las dimensiones despreciadas”,¹⁴ considerado uno de los primeros tratados sobre la ciencia de coloides. Un concepto esencial, que probablemente no se aprecia en todo su valor a la hora de definir o clasificar los nanomateriales, es el concepto de propiedades superficiales. La consecuencia más inmediata de reducir las dimensiones de un material es la de incrementar gradualmente la proporción de materia (átomos) que se encuentra en su superficie. Cuando se alcanza un tamaño nanométrico, la cantidad de átomos en la superficie se hace tan grande que son las propiedades superficiales (y no las de los átomos internos) las que predominan en el comportamiento químico y físico del material, y como consecuencia cambian radicalmente las reglas de juego. Precisamente es esta competencia entre propiedades superficiales e internas la que define en muchos casos la dependencia del comportamiento del material con el tamaño de partícula, dentro de la nanoescala.

En la actualidad se cuentan por miles los artículos científicos que describen la síntesis, modificación, propiedades, y organización de nanopartículas metálicas, usando una gran variedad de disolventes, reactivos precursores y agentes protectores, en buena parte basados en métodos y conceptos derivados de la química coloidal. Todo este esfuerzo investigador no solo ha dado lugar a una amplia batería de procedimientos fiables para la preparación de nanopartículas, casi con cualquier geometría imaginable y dentro de un amplio intervalo de tamaños. Contamos además con un conocimiento exhaustivo y con modelos teóricos que explican muchas de las características fisicoquímicas que determinan el comportamiento de estos sistemas.

Aunque no es el único, uno de los aspectos más interesantes de las nanopartículas metálicas se refiere a su capacidad para interaccionar con ondas electromagnéticas de una forma diferente a la que lo hacen los mismos metales en tamaños macroscópicos. Por ejemplo, hemos visto anteriormente que la presencia de nanocristales de oro y plata en el vidrio de la copa de Licurgo aporta su curiosa coloración verde y roja,

¹⁴ C.W.W. Ostwald, “Die Welt der vernachlässigten Dimensionen: Eine Einführung in die Kolloidchemie”, John Wiley and Sons, 1917.

completamente diferente a lo que llamaríamos colores “dorado” o “plateado”. Esta propiedad ha sido ilustrada de una forma muy elegante por el Profesor Paul Mulvaney (Universidad de Melbourne, Australia), en el título de su artículo:¹⁵ “No todo lo que es oro reluce”, en referencia a la popular frase “No es oro todo lo que reluce”, adaptada a las propiedades ópticas de los nanometales.

Efectivamente, mientras que el oro macroscópico presenta una coloración amarillenta brillante en su luz reflejada, la luz transmitida a través de una capa muy fina del mismo metal podría aparecer azulada. Este color azul característico cambia gradualmente hasta el naranja, pasando por varios tonos de púrpura y rojo, a medida que subdividimos el metal en partículas con tamaños cada vez menores, hasta unos 3 nm. Pero además, si las partículas no son esféricas sino alargadas o triangulares, por ejemplo, pueden adquirir tonos verdosos o azulados. Estos efectos se deben a cambios en la frecuencia de la llamada resonancia plasmónica superficial localizada (en inglés, localized surface plasmon resonance, LSPR). Se podría decir que el plasma de los electrones de conducción del metal oscila en la partícula, con una frecuencia LSPR, en respuesta al campo eléctrico alternante de una radiación electromagnética que incide con la misma frecuencia (en resonancia). A pesar de que este es un fenómeno que puede producirse en materiales de naturaleza diversa, solamente en los metales con electrones libres (como Au, Ag, Cu) se han observado resonancias plasmónicas en la región visible del espectro electromagnético, de forma que presentan colores intensos como los de las vidrieras o la copa de Licurgo.

Es interesante destacar aquí que este fenómeno puede considerarse paradójico, ya que las teorías que describen la interacción entre radiación y materia nos dicen que las ondas interaccionan preferentemente con objetos de tamaño comparable a su longitud de onda, que para la luz visible sería el intervalo entre aproximadamente 400 y 700 nm, es decir, uno o dos órdenes de magnitud por encima de los tamaños de partícula que estamos considerando.¹⁶ De esta observación surge una definición

¹⁵ P. Mulvaney, “Not All That’s Gold Does Glitter”, *MRS Bull.* 2001, Dec, 1009-1014.

¹⁶ Por ejemplo, el radar utiliza ondas de radio, con longitudes de onda del orden de metros a kilómetros, para detectar objetos de gran tamaño, como aviones u otros vehículos.

de la “Nanoplasmonica”¹⁷ como la ciencia que estudia el control del flujo de luz a través de objetos con tamaños significativamente menores que su longitud de onda.

Las ondas electromagnéticas pueden propagarse a lo largo de la interfaz entre un material conductor y un dieléctrico, en un amplio intervalo de frecuencias, desde las ondas de radio hasta el visible. Los modos de oscilación asociados están formados por un campo electromagnético acoplado a las oscilaciones de los electrones de conducción, y dichos modos se conocen como plasmones superficiales. Estos modos se caracterizan por un fuerte aumento del campo en dicha interfaz, mientras que el vector de campo eléctrico decae exponencialmente hacia fuera de la superficie (en unos pocos nm). Cuando las dimensiones del material conductor se reducen, los efectos de borde y de superficie se hacen prominentes, y como consecuencia las propiedades ópticas de partículas metálicas pequeñas – nanopartículas – están dominadas por dicha oscilación colectiva de los electrones de conducción, en resonancia con la radiación electromagnética incidente. Para muchos metales como Pb, In, Hg, Sn y Cd, la frecuencia de plasma se localiza en la parte UV del espectro y por tanto las nanopartículas de estos metales no muestran efectos de color notables. Además, partículas tan pequeñas de estos metales se pueden oxidar muy fácilmente, por lo que la realización de experimentos para observar efectos plasmónicos se hace especialmente complicada. Sin embargo, los elementos que se han usado tradicionalmente para acuñar monedas (en inglés, “coinage metals”) son más nobles y forman coloides estables al aire. Además, dado que presentan transiciones electrónicas tipo d-d, la frecuencia de plasma se puede desplazar hasta la parte visible del espectro. Por lo tanto, los efectos de resonancia de plasmón superficial suelen observarse en cobre, plata y oro, aunque estudios recientes indican que otros metales como aluminio o paladio, así como semiconductores dopados, pueden resultar de interés en ciertas condiciones.

La formación de un plasmón superficial puede verse de la siguiente manera: el campo eléctrico de la radiación incidente induce la formación de un dipolo en la nanopartícula y, en contraposición, se genera una fuerza que intenta compensar ese desplazamiento de cargas y restaurar la situación de equilibrio, de forma que una única frecuencia resonante

¹⁷ H. Atwater, “The Promise of Plasmonics”, *Scientific American*, Abril 2007.

se ajusta a esta oscilación electrónica en la nanopartícula (**Figura 5**).¹⁸ Como suele ser característico en la escala nanométrica, nanopartículas de un mismo metal pueden presentar distintas frecuencias de resonancia plasmónica en función de su forma o de su tamaño. En el caso de esferas, un aumento de tamaño suele conllevar frecuencias resonantes más bajas, debido a un posible desfase de las ondas cuando se desplazan a través de las partículas. Cuando las nanopartículas presentan anisotropía de forma (por ejemplo, partículas alargadas en una cierta dirección, como pueden ser elipsoides o cilindros), cada partícula puede generar simultáneamente resonancias plasmónicas a frecuencias distintas, debidas a oscilaciones de los electrones en las direcciones transversal y longitudinal de la partícula.

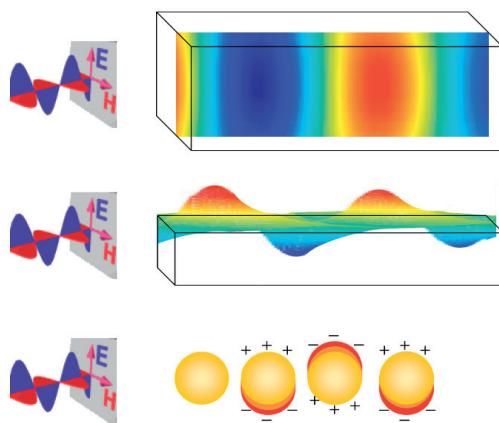


Figura 5. Representación esquemática del acoplamiento de una radiación electromagnética con un metal macroscópico (arriba), una superficie metálica (medio) y una nanopartícula (abajo).

En el caso característico de (nano)cilindros (o nanobastones, del término inglés nanorods, que también usaré a lo largo del discurso), la oscilación de los electrones puede suceder a lo largo (LSPR longitudinal) o a lo ancho (LSPR transversal) de la partícula, en función de la dirección de propagación de la luz incidente y de su polarización. La frecuencia de resonancia transversal suele tener valores relativamente constantes a frecuencias más altas (menores longitudes de onda), mientras que la longitudinal puede variar hasta en cientos de nanómetros, en función de

¹⁸ L.M. Liz-Marzán, “Nanometals: Formation and Color”, *Mater. Today* 2004, Feb, 26-31.

la magnitud de la anisotropía de las partículas, es decir, de la relación entre su longitud y su anchura (conocida como “relación de aspecto”, del inglés “aspect ratio”). Por lo tanto, incluso desviaciones muy pequeñas de la geometría esférica pueden dar lugar a cambios de color muy significativos. Sin embargo, no solo son relevantes las propiedades intrínsecas a nanopartículas individuales, sino que también el medio en el que se encuentran dispersas afecta notablemente a sus propiedades ópticas. En este sentido, se ha demostrado que tanto el índice de refracción del medio (generalmente un disolvente) como la distancia de separación entre nanopartículas metálicas, pueden tener una influencia notable sobre la absorción y la dispersión de la luz incidente,¹⁹ ofreciendo así un amplio abanico de oportunidades para diversas aplicaciones prácticas.

A modo ilustrativo, la **Figura 6** muestra una visión representativa de las magnitudes relativas de los efectos provocados por parámetros seleccionados (tamaño de partícula, desviación de la geometría esférica e interacciones entre partículas) sobre la frecuencia de resonancia plasmónica (en realidad sobre la longitud de onda, en estas gráficas). Todos los espectros corresponden a nanopartículas de oro e incluyen tanto datos calculados como experimentales. En primer lugar, se puede observar que, aunque el tamaño de partícula tiene influencia sobre la posición de la banda plasmónica, los efectos derivados de la anisotropía (desviación de la geometría esférica) son mucho más importantes. Mientras que para partículas esféricas un aumento en el diámetro de 10 a 100 nm da lugar a un desplazamiento de 47 nm, en el caso de elipsoides un cambio en la relación de aspecto de 2.5 a 3.5 (el cual provoca una variación de tamaño mucho menor) el desplazamiento observado en la banda plasmónica longitudinal es de más de 90 nm, es decir, casi el doble que para un aumento de tamaño un orden de magnitud superior. Cálculos basados en modelos electromagnéticos más complejos revelan efectos similares para otras geometrías.²⁰

¹⁹ L.M. Liz-Marzán, “Tailoring Surface Plasmons through the Morphology and Assembly of Metal Nanoparticles”, *Langmuir* **2006**, *22*, 32-41.

²⁰ R. Yu, L. M. Liz-Marzán, F. J. García de Abajo, “Universal Analytical Modeling of Plasmonic Nanoparticles”, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 6710-6724.

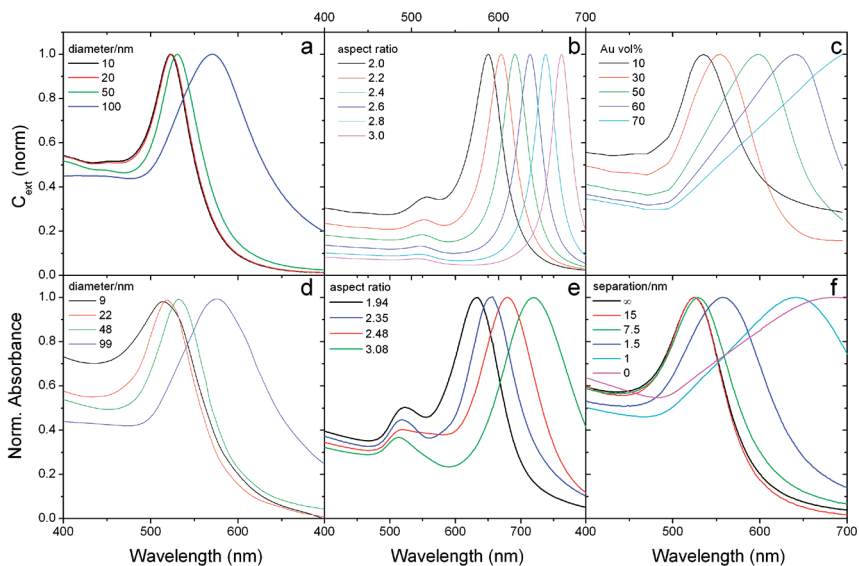


Figura 6. *Arriba*: Espectros UV-visible calculados para esferas de Au con distintos diámetros (a), elipsoides de Au de distinta relación de aspecto (b), y películas delgadas de vidrio cargadas con nanopartículas de Au con distintas fracciones en volumen (c). *Abajo*: Espectros experimentales para esferas de Au (d), nanobastones de Au (e), y multicapas de nanoesferas de Au recubiertas por capas uniformes de sílice que definen las distancias entre partículas (f). Separación infinita en (f) se refiere a un coloiide diluido. Reproducido de la referencia 19. Copyright 2006, American Chemical Society.

Comparando las **Figuras 6a y 6c**, resulta obvio que las interacciones entre nanopartículas también juegan un papel esencial en la respuesta óptica colectiva de sus agrupaciones. En cuanto la fracción en volumen ocupada por las nanopartículas supera un 10%, la banda plasmónica se desplaza hacia el rojo (menores frecuencias) y se ensancha notablemente, como resultado de interacciones dipolo-dipolo. Podríamos decir que su respuesta óptica se parece cada vez más a la de una capa metálica continua, con una elevada absorbancia, tanto en el infrarrojo (absorción de transportadores libres) como en el ultravioleta (transiciones entre bandas), dejando un pequeño valle de transmisión en la zona del visible. A estos acoplamientos entre dipolos electromagnéticos se los conoce también como hibridaciones de modos plasmónicos y suelen ser responsables de la generación de campos eléctricos muy elevados en los pequeños espacios que separan las nanopartículas, también conocidos como puntos calientes (hot spots). Este efecto tiene implicaciones muy importantes en el fenómeno de dispersión Raman aumentada en superficie (surface-en-

hanced Raman scattering, SERS), una de las técnicas de detección más sensibles y versátiles que se conocen y en vías de traslación a productos comerciales y clínicos (de esto nos ocuparemos más adelante).²¹

La excitación de resonancias plasmónicas en nanopartículas anisométricas requiere no solo una coincidencia en energía con la radiación incidente, sino también una coincidencia de la polarización de la luz con la dirección de oscilación de los electrones en las nanopartículas. En otras palabras, la respuesta óptica estará determinada por la polarización de la radiación incidente y por la orientación de las nanopartículas. Probablemente el caso más sencillo vuelve a ser el de los nanorods, donde la oscilación de los electrones paralela a su eje largo determina la frecuencia resonante del plasmón longitudinal, mientras que la oscilación electrónica perpendicular al mismo eje da lugar al llamado modo transversal. Los modos longitudinales resuenan a frecuencias más bajas (mayores longitudes de onda) y dicha frecuencia depende en gran medida de la relación de aspecto de la partícula. Cuando los nanorods están dispersos en un disolvente, el movimiento browniano inherente al estado coloidal hace que su orientación sea completamente aleatoria en todo momento, por lo que las resonancias transversal y longitudinal se registran simultáneamente en el espectro de absorbancia (**Figura 6e**). Todos estos espectros se pueden calcular a partir de las propiedades dieléctricas del metal, bien de forma analítica o mediante métodos numéricos. En mayor o menor medida, los resultados de estos modelos reproducen la forma de los espectros experimentales y su dependencia con la relación de aspecto (**Figura 6b**). Además, los modelos analíticos permiten calcular el coeficiente de extinción en función del ángulo de polarización θ ,

$$C_{\text{ext}} = k \operatorname{Im} \{ \alpha_{\text{T}}(1 - \cos^2(\theta)) + \alpha_{\text{L}}(\cos^2(\theta)) \} \quad (1)$$

En la ecuación 1, α_{T} y α_{L} son las polarizabilidades de un elipsoide a lo largo de sus ejes corto y largo, respectivamente. La validez de esta expresión se ha comprobado experimentalmente, orientando nanorods de oro en una misma dirección e iluminando con luz polarizada. Dicha alineación se puede inducir por ejemplo mediante su incorporación a una película de alcohol polivinílico (PVA), la cual se puede estirar bajo

²¹ J. Langer et al., “Present and Future of Surface-Enhanced Raman Scattering”, *ACS Nano* 2020, 14, 28-117.

calentamiento moderado, orientando los nanorods a causa de la tensión ejercida por las cadenas poliméricas durante el estiramiento.²² En el ejemplo mostrado en la **Figura 7**, se puede apreciar claramente la diferencia de color entre dos películas de PVA idénticas, que contienen nanorods de oro con una relación de aspecto de 2,23 y alineados siguiendo la dirección de estiramiento (**Figura 7b**). Cuando estas películas se colocan en orientaciones perpendiculares entre sí, y se iluminan a través de un polarizador lineal, los colores que presentan son completamente diferentes (azul para polarización paralela, rojo para polarización perpendicular). Tal como predice la ecuación 1, la contribución de cada resonancia plasmónica varía gradualmente al variar el ángulo de polarización de la luz incidente desde 0° a 90°, lo cual se refleja perfectamente en dos puntos isosbéticos, tanto en los espectros experimentales como en los calculados (**Figura 7c, d**).

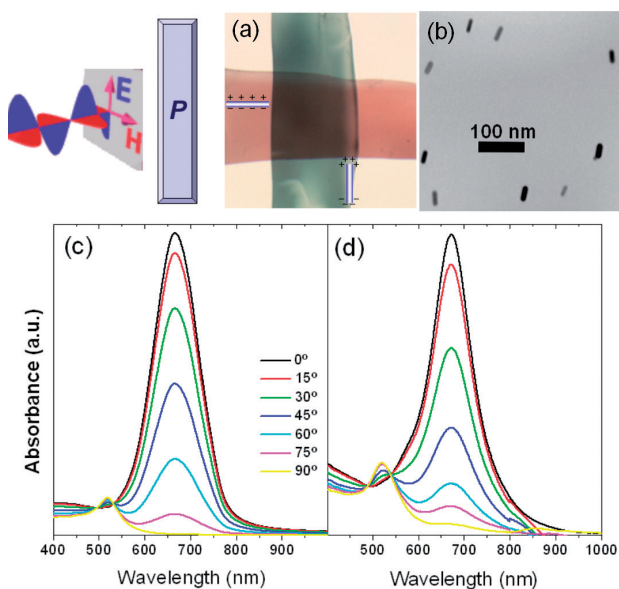


Figura 7. (a) Fotografía de dos películas de PVA que contienen nanorods de oro alineados en dirección paralela (película azul) y perpendicular (película roja) al campo eléctrico de luz incidente polarizada. (b) Micrografía electrónica de transmisión de nanorods en una película de PVA estirada, con alineación preferente en la dirección de estiramiento. (c,d) Espectros UV-vis-NIR calculados (c) y experimentales (d) de películas de PVA con nanorods de oro alineados (relación de aspecto 2,23) para los ángulos de polarización indicados. Adaptado de la referencia 22. Copyright 2005, Wiley-VCH.

²² J. Pérez-Juste, B. Rodríguez-González, P. Mulvaney, L.M. Liz-Marzán, “Optical Control and Patterning of Gold Nanorod-PVA Nanocomposite Films”, *Adv. Funct. Mater.* **2005**, *15*, 1065-1071.

3. SÍNTESIS COLOIDAL DE NANOPARTÍCULAS METÁLICAS

Desde un punto de vista químico, el crecimiento de cristales metálicos en la nanoescala supone un reto apasionante, y se podría decir que los resultados que se han conseguido durante las últimas décadas han sido sorprendentemente buenos, casi increíbles. No se trata solamente de conseguir que el crecimiento de los cristales metálicos se pueda detener para que no supere la escala nanométrica, sino que idealmente todas las partículas formadas en una misma síntesis deberían presentar forma y tamaño idénticos, a fin de que su respuesta frente a la luz incidente sea asimismo idéntica. De forma equivalente a la síntesis orgánica, donde se espera un rendimiento elevado del compuesto deseado, en la síntesis de nanopartículas el rendimiento se refiere no solo a la conversión de reactivos en productos, sino también a la formación de (nano)cristales con la geometría deseada, mientras que otras geometrías presentes en el producto serían resultados no deseados que se deberían separar en un proceso de purificación.²³ Aquí entra de nuevo en juego la relación entre nanociencia y ciencia de coloides, ya que ésta nos ofrece un gran volumen de información, que incluye modelos conocidos para el crecimiento y la estabilización de partículas en dispersión, desarrollados anteriormente para otros materiales coloidales.

Lamentablemente, no se puede decir que exista un método general de síntesis, ya que son muchos los parámetros experimentales que afectan a los procesos implicados en el crecimiento cristalino. Se necesita por tanto una combinación exquisita de dichos parámetros, a fin de controlar simultáneamente la composición, el tamaño y – en particular – la geometría de los nanocristales obtenidos. El método utilizado por Faraday para obtener “un hermoso fluido color rubí” consistía en reducir una sal de oro en disolución con fósforo blanco, el cual según el propio Faraday, tenía como efecto reducir parte del oro para formar “partículas extremadamente finas”. Encontró asimismo que pequeñas variaciones en la concentración de la sal de oro o en el pH de la disolución podían afectar a la naturaleza del producto y dar lugar a dispersiones con colores más cercanos al violeta. A pesar de las limitaciones técnicas del año 1857, las observaciones presentadas por Faraday llaman la atención porque coin-

²³ L.M. Liz-Marzán, M. Grzelczak, “Growing Anisotropic Crystals at the Nanoscale”, *Science* 2017, 356, 1120-1121.

ciden en buena medida con las que podríamos discutir en la actualidad, sobre la base de medidas de altísima precisión con espectrofotómetros y microscopios electrónicos que nos permiten una caracterización exquisita de los materiales obtenidos.

Curiosamente, el origen de la Ciencia de Coloides suele fijarse en la década de 1860 (posterior al trabajo de Faraday), sobre la base de los trabajos de Thomas Graham, quien estableció las características generales de este “nuevo estado de la materia”. Según la Enciclopedia Británica,²⁴ un coloide es “cualquier sustancia formada por partículas considerablemente más grandes que átomos o moléculas ordinarias pero demasiado pequeñas para ser visibles al ojo sin ayuda; en un sentido más amplio, cualquier sustancia, incluidas capas delgadas y fibras, que posean al menos una dimensión en este intervalo general de tamaños, que cubre aproximadamente 10^{-7} a 10^{-3} cm. Los sistemas coloidales pueden existir como dispersiones de una sustancia en otra – por ejemplo, partículas de humo en aire – o como materiales individuales, tales como la goma o la membrana de una célula biológica”.²⁵ Dentro de este nuevo marco científico, los coloides de oro han seguido jugando un papel muy relevante, principalmente a causa de sus propiedades ópticas. Por poner un ejemplo, el Premio Nobel en Química de 1925 fue concedido a Richard Zsigmondy, “por su demostración de la naturaleza heterogénea de las soluciones coloidales y por los métodos usados por él, los cuales se han hecho fundamentales en la química coloidal moderna”.²⁶ Entre las contribuciones de Zsigmondy se encuentra la determinación del mecanismo que proporciona el color rojo de los llamados “vidrios de rubí y arándano” (utilizando partículas de oro y plata), así como la invención del *ultramicroscopio*, que permitía visualizar la luz reflejada por partículas coloidales individuales, lo cual Zsigmondy demostró, una vez más, con la ayuda de partículas de oro de distintos tamaños.

Como elemento, el oro presenta uno de los potenciales de reducción más elevados de toda la tabla periódica, adquiriendo así una estabilidad

²⁴ <https://www.britannica.com/science/colloid>

²⁵ Nótese la similitud con la definición de nanomateriales que ofrece la Comisión Europea. https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/opinions_layman/nanomaterials/es/index.htm#1

²⁶ <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1925/summary/>

química excepcional (de ahí la denominación de “metal noble”). Por esta razón, la reducción de sales de oro en disolución es un proceso muy favorable y se puede conseguir utilizando una gran variedad de sustancias como agentes reductores. Precisamente por esta razón, y dado el interés de las nanopartículas de oro para múltiples aplicaciones, los métodos de preparación recogidos en la bibliografía científica se cuentan por miles. De entre todos estos métodos, el más popular sigue siendo el que desarrollaron John Tukevich y sus colaboradores en la década de 1950.²⁷ En este método se utiliza citrato sódico para reducir ácido tetracloroáurico (HAuCl₄) en agua a ebullición, dando como resultado la formación de nanopartículas esféricas de oro de un tamaño regular (que suele variar entre 10 y 20 nm, en función de las condiciones), que constituyen coloides de color rojo intenso, semejante al de un buen vino tinto.²⁸ La belleza de este método radica en su sencillez y reproducibilidad, las cuales han permitido llevar a cabo una enorme cantidad y variedad de experimentos para trasladar las propiedades plasmónicas a diversas aplicaciones prácticas.

Otras estrategias sintéticas permiten la preparación de nanopartículas en disolventes orgánicos, como el método de Brust-Schiffrin,²⁹ basado en un proceso bifásico con borohidruro de sodio como reductor fuerte y que permite obtener partículas de menor tamaño y ajustar la química superficial. Asimismo, se ha demostrado el uso de algunos disolventes orgánicos (etanol, polioles de cadena más larga o N,N-dimetilformamida) como agentes reductores, simplificando así el procedimiento experimental.³⁰ La mayor parte de estos métodos se han aplicado a la preparación de nanopartículas de plata de diversas morfologías, como nanohilos o nanoplacas, utilizando polímeros nitrogenados (p.ej. polivinilpirrolidona, PVP) como agentes protectores. Se ha discutido abundantemente acerca del papel que juegan dichos polímeros sobre la definición de la geometría

²⁷ J. Tukevich, P.C. Stevenson, J. Hillier, “A Study of the Nucleation and Growth Processes in the Synthesis of Colloidal Gold”, *Discuss. Faraday. Soc.* **1951**, *11*, 55-75.

²⁸ Para una demostración visual del proceso ver: <https://www.youtube.com/watch?v=urmi99jQSZY>

²⁹ M. Brust, M. Walker, D. Bethell, D.J. Schiffrin, R. Whyman, “Synthesis of Thiol-derivatised Gold Nanoparticles in a Two-phase Liquid-Liquid System”, *Chem. Commun.* **1994**, 801-802.

³⁰ I. Pastoriza-Santos, L.M. Liz-Marzán, “N,N-Dimethylformamide as a Reaction Medium for Metal Nanoparticle Synthesis”, *Adv. Funct. Mater.*, **2009**, *19*, 679-688.

de las nanopartículas obtenidas, a menudo sobre la base de su adsorción preferente sobre ciertas caras cristalinas. Este es, sin embargo, uno de los aspectos que todavía debe ser investigado en mayor profundidad, quizás echando mano de métodos que son de uso común en química de superficies o en electroquímica, nuevas técnicas de microscopía electrónica, así como métodos computacionales que podrían aportar información muy relevante, como hemos visto en algunos casos.³¹

Pero no olvidemos que son las desviaciones de la geometría esférica las que nos permiten un mayor grado de control sobre la respuesta óptica de los nanometales. Por esta razón, se han desarrollado numerosos métodos para sintetizar nanopartículas anisométricas³² en disolución (nanorods, nanohilos, nanodiscos, nanoprismas...).³³ De nuevo, la complejidad de los aspectos fisicoquímicos implicados en estos procesos exige tener en cuenta un gran número de parámetros. Si nos fijamos en la estructura cristalina del oro (como metal representativo), nos encontramos una red cúbica centrada en las caras, donde las energías superficiales de las caras más características ($\{111\}$, $\{110\}$ y $\{100\}$) tienen valores muy similares, por lo que parece difícil dirigir el crecimiento en una dirección específica - condición necesaria para generar anisotropía. Sin embargo, las evidencias experimentales demuestran que esta condición se puede cumplir, incluso con resultados excelentes en cuanto a la uniformidad en la forma y el tamaño de las nanopartículas crecidas en una dispersión coloidal, así como a la facilidad con la que se puede variar la geometría en función de los parámetros seleccionados (concentraciones de reactivos químicos, pH, temperatura, etc.).³⁴

Los métodos más extendidos toman como base la teoría de nucleación y crecimiento en sistemas coloidales, e intentan separar estas dos partes del proceso en eventos independientes, de forma que en primer

³¹ N. Almora-Barrios, G. Novell-Leruth, P. Whiting, L.M. Liz-Marzán, N. López, "Theoretical Description of the Role of Halides, Silver, and Surfactants on the Structure of Gold Nanorods", *Nano Lett.* **2014**, *14*, 871-875

³² Con dimensiones diferentes en las distintas direcciones del espacio.

³³ M. Grzelczak, J. Pérez-Juste, P. Mulvaney, L.M. Liz-Marzán, "Shape Control in Gold Nanoparticle Synthesis", *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1783-1791

³⁴ L. Scarabelli, A. Sánchez-Iglesias, J. Pérez-Juste, L.M. Liz-Marzán, "A "tips 'n tricks" Practical Guide to the Synthesis of Gold Nanorods", *J. Phys. Chem. Lett.* **2015**, *6*, 4270-4279.

lugar se reduce el metal formando nanopartículas muy pequeñas (núcleos), las cuales se usan a continuación como semillas en un proceso de crecimiento que se puede controlar con mayor facilidad. Esta separación de los procesos de nucleación y crecimiento permite modular independientemente los parámetros que afectan a cada paso, obteniendo así un mayor grado de control sobre el producto final. El fundamento de estos métodos es el conocido modelo de LaMer,³⁵ el cual describe las condiciones para el crecimiento de coloides monodispersos. La clave radica en provocar un proceso de nucleación que sea lo más rápido posible, de forma que se reduzca drásticamente la concentración de los reactivos precursores y a continuación solo pueda tener lugar un crecimiento lento sobre los núcleos formados en esa primera etapa. En caso contrario, sería posible que se formasen más núcleos durante etapas posteriores y aumentase la dispersión de tamaños. Algunos de los distintos procesos posibles se describen gráficamente en la Figura 8.

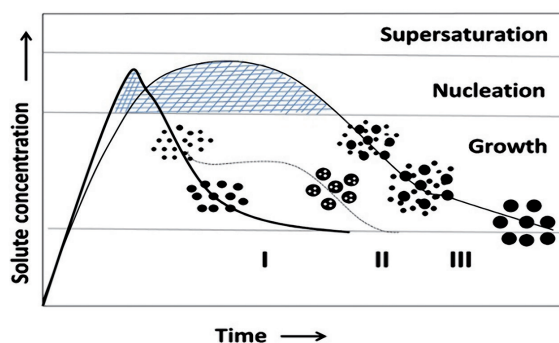


Figura 8. Descripción gráfica de procesos de nucleación y crecimiento en condiciones de nucleación rápida (I), nucleación lenta (III) y nucleación rápida con agregación (II). Reproducido de la referencia 36. Copyright 2012, American Institute of Physics.

³⁵ V.K. LaMer, R.H. Dinegar, "Theory, Production and Mechanism of Formation of Monodispersed Hydrosols", *J. Am. Chem. Soc.* 1950, 72, 4847-4854.

³⁶ P. Tartaj, M. P. Morales, S. Veintemillas-Verdaguer, T. González-Carreño, C. J. Serna, "The Preparation of Magnetic Nanoparticles for Applications in Biomedicine", *J. Phys. D: Appl. Phys.* 2003, 36, R182-R197.

4. CRECIMIENTO DE NANOCRISTALES Y ANISOTROPÍA

La formación de nanocristales (de oro) con anisotropía de forma se puede describir a través de tres etapas diferenciadas: (i) formación de átomos por reducción química de iones en disolución para formar los núcleos iniciales; (ii) ruptura de simetría provocada por fluctuaciones espontáneas asimétricas durante la deposición de nuevos átomos sobre los núcleos ya formados; (iii) crecimiento anisótropo que da lugar a nanocristales con simetría reducida (**Figura 9**).

En el caso concreto de nanorods de oro, un precursor iónico (habitualmente HAuCl_4) reacciona con un agente reductor, formando átomos de Au^0 , hasta alcanzar condiciones de sobresaturación y formando clústeres estables o pequeños nanocristales, los núcleos. Dichos núcleos suelen mantener una cierta isotropía, con geometrías cubo-octaédrica o decaédrica, en función de que se obtengan monocristales o cristales pentamacados, respectivamente. Cuando continúa la reducción, se forman más átomos de Au^0 , los cuales se depositan sobre los núcleos existentes, en principio en posiciones aleatorias, pero que pueden acabar rompiendo la simetría inicial y dirigiendo el crecimiento de nanocristales anisótropos. Dada la complejidad de este proceso y la escasa diferencia de energías superficiales entre las distintas caras cristalinas del oro (*vide supra*), no ha resultado trivial encontrar las condiciones adecuadas para la formación de nanopartículas anisótropas de alta calidad (con tamaño y forma uniformes). En este sentido, la ya mencionada separación de los procesos de nucleación y crecimiento, presentada por C. J. Murphy en los primeros años 2000, resultó ser un avance fundamental. Esta estrategia permitía minimizar el riesgo de nucleación secundaria, tal como se define en el modelo de LaMer, la cual no sólo daría lugar a distribuciones de tamaños muy anchas, sino que además permitiría la formación de partículas con morfologías distintas a las deseadas. Este proceso se conoce con carácter general como “crecimiento sembrado” (seeded growth). En la etapa de nucleación se pretende controlar tanto las dimensiones como el hábito cristalino de las semillas, el cual determina la forma en la que se puede inducir y estabilizar la necesaria reducción de simetría posterior. En la etapa de crecimiento se pretende controlar el proceso de ruptura de simetría y el crecimiento anisótropo, favoreciendo así la formación de partículas con el tamaño, la morfología y la composición esperadas.³⁷

³⁷ Lohse, S. E.; Murphy, C.J. “The Quest for Shape Control: A History of Gold Nanorod Synthesis,” *Chem. Mater.* 2013, 25, 1250-1261.

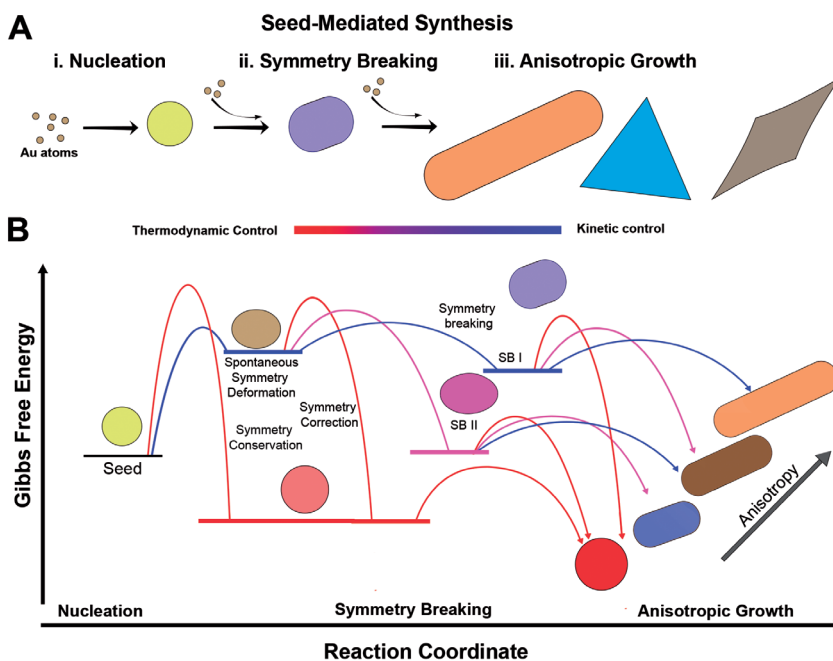


Figura 9. (A) Representación esquemática de la síntesis de nanopartículas anisótropas de oro mediante crecimiento sembrado. i) Nucleación: formación de pequeños nanocristales esféricos por reducción del precursor de oro. ii) Ruptura de simetría: deposición asimétrica de átomos de oro. iii) Crecimiento anisótropo hacia distintas geometrías. (B) Esquema de escenarios posibles para el crecimiento anisótropo, y energías libres de Gibbs asociadas. El control cinético (líneas azules) favorece una ruptura de simetría espontánea, mientras que la simetría se conserva en condiciones termodinámicas (líneas rojas). La estabilización de una nueva simetría requiere una combinación de aspectos cinéticos y termodinámicos (líneas rosa y púrpura). La reducción de simetría bajo condiciones cinéticas (SB I), facilita el crecimiento de nanopartículas con mayor anisotropía en comparación con las condiciones termodinámicas (SBII). Imagen reproducida de la referencia 38. Copyright 2020, Wiley-VCH.

El concepto de crecimiento sembrado ha supuesto un cambio radical en la concepción de la síntesis coloidal, ya que permite una separación tanto física como temporal entre estas dos etapas, facilitando así su estudio individualizado y su optimización. Como resultado, podemos obtener de forma rutinaria nanopartículas anisótropas de oro, como nanorods, nanotriángulos o nanobipirámides. En la práctica, las semillas se preparan mediante nucleación rápida usando un agente reductor fuerte (NaBH_4), y concentraciones de surfactante elevadas; el tamaño de las semillas suele ser inferior a 3 nm. A continuación, las semillas se mez-

clan con la llamada disolución de crecimiento, que contiene surfactante, AuCl_2^- y un agente reductor suave (como ácido ascórbico), iniciando así la ruptura de simetría y el sucesivo crecimiento anisótropo.

Es importante destacar que para entender el crecimiento anisótropo en nanocristales se deben tener en cuenta tanto aspectos termodinámicos como cinéticos. Mientras que un *producto termodinámico* estaría situado en el mínimo global de energía de Gibbs (con una energía superficial más baja), los *productos cinéticos* se localizarían en mínimos locales (en los que el cristal en crecimiento puede quedar atrapado). Dado que el mínimo global de energía libre de Gibbs se alcanzaría minimizando la energía libre superficial, cualquier reducción de simetría supone un aumento de la energía libre del sistema, dando como resultado estructuras fuera de equilibrio (**Figura 9b**).³⁸

Hemos visto ya que el oro cristaliza en una estructura cúbica compacta – o cúbica centrada en las caras (fcc) – de muy alta simetría, con planos cristalográficos que presentan energías superficiales ligeramente diferentes: $\gamma(111) < \gamma(100) < \gamma(110)$. Según las reglas de construcción de Wulff para un cristal fcc perfecto, la geometría con energía de Gibbs más baja (para un monocristal perfecto) corresponde a un octaedro truncado, rodeado por caras con índices $\{100\}$ y $\{111\}$. Si partimos de una semilla con esta geometría, un crecimiento anisótropo requiere necesariamente una ruptura de simetría, y aunque puede producirse de forma ocasional por fluctuaciones asimétricas, éstas son poco favorables y suelen corregirse durante el crecimiento. Las principales consecuencias de una reducción de simetría serían la alteración de la proporción relativa entre caras $\{100\}$ y $\{111\}$ y la formación de una estructura fuera de equilibrio, con caras de alta energía superficial. Bajo control termodinámico, los átomos se reorganizan por difusión para minimizar la energía superficial. Una difusión muy lenta de los átomos depositados hacia posiciones de menor energía superficial hace difícil restablecer la simetría y favorece por tanto el crecimiento anisótropo. Por el contrario, la migración rápida de átomos hacia posiciones más estables dará lugar a estructuras de mayor simetría, favorecidas

³⁸ G. González-Rubio, L. Scarabelli, A. Guerrero-Martínez, L.M. Liz-Marzán, “Surfactant-Assisted Symmetry Breaking in Colloidal Gold Nanocrystal Growth”, *ChemNanoMat* 2020, 6, 698-707

termodinámicamente. Esto nos indica que se puede regular la ruptura de simetría usando especies químicas que se adsorban selectivamente a ciertas caras cristalinas. A dichas especies se las conoce también como *agentes inductores de forma*. La adsorción de dichas moléculas o iones afecta a la energía libre superficial y puede cambiar la geometría de equilibrio, amplificando así la asimetría del producto final. En este contexto, iones Ag^+ y haluros son ejemplos típicos de agentes inductores de forma.

El papel de los surfactantes

De entre la gran variedad de surfactantes disponibles, se ha constatado que los haluros de cetiltrimetilamonio (CTAX, donde $X = \text{Cl}, \text{Br}$) son los más eficientes de cara a la síntesis acuosa de nanopartículas de oro con geometrías diversas, es decir, se puede considerar que estos surfactantes son agentes inductores de forma muy eficientes. La longitud de su cadena hidrocarbonada y la presencia de un grupo amonio cuaternario proporcionan un equilibrio adecuado entre una solubilidad alta y una concentración micelar crítica relativamente baja ($\text{cmc} \approx 1 \text{ mmol/L}$ a $25 \text{ }^\circ\text{C}$). Estudios recientes basados en simulaciones computacionales confirman la preferencia por la adsorción de micelas de CTAX sobre superficies con alta energía libre, es decir, las caras $\{111\}$ estarían menos cubiertas que las caras $\{100\}$ y $\{110\}$. Hemos de tener en cuenta sin embargo, que los contraiones haluro también tienen una influencia importante, ya que la adsorción de iones bromuro sobre superficies de oro es más favorable que la de cloruros y menos que la de yoduros. Se produce por tanto un efecto combinado entre los iones haluro y las micelas de CTA^+ , que puede llegar a pasivar de forma selectiva ciertas caras cristalinas de las nanopartículas de oro y facilitar así un crecimiento direccional. Por otra parte, la evidencia experimental nos dice que, incluso usando el mismo surfactante, se pueden llegar a obtener nanopartículas de distintas geometrías y dimensiones, mediante un ajuste fino de las concentraciones y otros parámetros de reacción, entre los que se incluye la presencia de otras especies químicas con actividad propia como inductores de forma.

Defectos cristalinos y crecimiento

Otro de los parámetros que ejerce una gran influencia sobre el crecimiento cristalino en la nanoescala es la presencia (o ausencia) de defectos en los cristales en crecimiento. En el caso que nos ocupa, es de especial relevancia el hábito cristalino de las semillas. Aunque la discusión del origen de defectos tales como planos de macla durante la nucleación y el crecimiento inicial de los nanocristales queda fuera del alcance de este discurso, es importante destacar que dichos defectos juegan un papel muy relevante, en particular en los procesos de ruptura de simetría. Desde el trabajo pionero de Guyot-Sionnest,³⁹ se trabaja sobre la premisa de que, en función de sus propias condiciones de síntesis, las semillas pueden crecer como monocristales perfectos (octaedros truncados) o como cristales pentamaclados (decaedros). De la misma forma, los nanocristales crecidos sobre dichas semillas suelen mantener el hábito monocristalino o pentamaclado, respectivamente.

Las semillas monocristalinas se obtienen por reducción de HAuCl_4 con borohidruro, en presencia de CTAB. Una vez formadas, se añaden a una mezcla de CTAB, Ag^+ , Au^+ , ácido ascórbico y HCl (**Figura 10A**). Cuando el tamaño de los cristales crecidos sobre estas semillas supera un tamaño crítico en torno a 4 nm, se forman caras de tipo $\{110\}$ (**Figura 10B**). La presencia de Ag^+ y CTAB facilita la deposición de nuevos átomos de oro sobre planos $\{111\}$ y $\{100\}$, originando una reducción de la simetría y un crecimiento anisótropo en la dirección $\langle 001 \rangle$ (**Figura 10C**). El resultado final consiste en nanorods monocristalinos, que suelen presentar caras $\{100\}$ y $\{111\}$ en las puntas, mientras que en los lados se forman caras de alto índice como las $\{250\}$ (**Figura 10D**),⁴⁰ de acuerdo con predicciones teóricas basadas en aspectos energéticos.³¹

39 M. Liu, P. Guyot-Sionnest, "Mechanism of Silver(I)-Assisted Growth of Gold Nanorods and Bipyramids", *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 22192-22200.

40 B. Goris, S. Bals, W. Van den Broek, E. Carbó-Argibay, S. Gómez-Graña, L.M. Liz-Marzán, G. Van Tendeloo, "Atomic Scale Determination of Surface Facets in Nanocrystals", *Nat. Mater.* **2012**, *11*, 930-935.

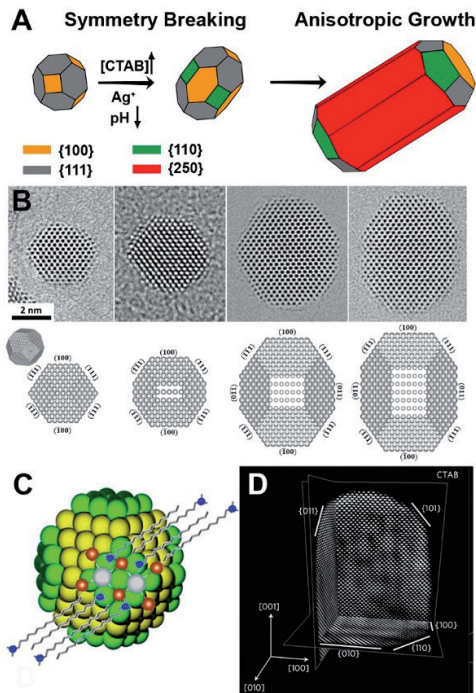


Figura 10. (A) Esquema de la ruptura de simetría y crecimiento anisótropo desde semillas cuboctaédricas a nanorods monocristalinos. (B) Imágenes de TEM de alta resolución (arriba) y modelos (abajo) de nanocristales de oro en la ruptura de simetría. (C) Construcción de Wulff de una semilla monocristalina de oro y adsorción preferente del complejo CTAB-AgBr sobre planos {100} (verde), determinada por cálculos DFT. (D) Cortes ortogonales de una reconstrucción tomográfica por microscopía electrónica con resolución atómica de un nanorod monocristalino, con caras laterales {520}, {010} y {110}, y planos {101} y {011} en las puntas. Figura reproducida de la referencia 38. Copyright 2020, Wiley-VCH.

En definitiva, la calidad y las dimensiones de los nanorods obtenidos, así como el rendimiento (contenido en nanorods frente a otras geometrías) vienen determinados en gran medida por la eficiencia con la que tiene lugar la ruptura de simetría. Una gran cantidad de evidencias experimentales han puesto de manifiesto que la presencia de iones Ag^+ es casi imprescindible, muy probablemente porque ayudan a estabilizar caras de alto índice cristalino como las {520}, a través de la adsorción de iones complejos CTAB- Ag^+ que se forman en la disolución de crecimiento. Sin embargo, la naturaleza exacta de este mecanismo sigue siendo materia de debate y seguimos viendo resultados que parecen justificar aspectos

de uno u otro mecanismo. Por otra parte, la cinética de la reacción se puede alterar jugando con la dependencia del potencial redox del ácido ascórbico (el agente reductor usado durante la etapa de crecimiento) con el pH. Valores de pH más ácidos dan lugar a una reducción más lenta de los iones Au^+ y favorecen la deposición de átomos sobre caras menos pasivadas ($\{111\}$ en presencia de CTAB), de forma que la ruptura de simetría es más eficiente en presencia de HCl.

La breve discusión anterior puede servir como guía para entender y optimizar la formación de nanorods monocristalinos. Sin embargo, como ya hemos mencionado anteriormente, se pueden crecer también nanorods sobre semillas pentamacladas, las cuales se obtienen reduciendo la sal de oro con borohidruro en presencia de iones citrato (en lugar de CTAB). La introducción de estos cinco planos de macla da lugar a tensiones adicionales en la red cristalina, provocando un aumento en la energía libre y provocando una reorganización de los átomos de oro para compensar dicha pérdida de estabilidad termodinámica. En el caso particular (y habitual) de cinco planos de macla, la geometría más estable es la decaédrica (**Figura 11**), con diez caras $\{111\}$ (las de más baja energía superficial). Esta modificación cristalográfica afecta a las distintas posibilidades para una reducción de simetría durante la etapa de crecimiento. En efecto, partiendo de semillas decaédricas se pueden obtener otras formas con alta anisotropía, de entre las cuales destacan los nanorods pentamaclados y las nanobipirámides (**Figura 11D,E**).

En comparación con el crecimiento de nanorods monocristalinos, la ruptura de simetría en los nanocristales pentamaclados se ve favorecida en semillas con tamaños mayores, por encima de 5 nm. La evolución en forma de nanorods o de bipirámides viene determinada principalmente por la naturaleza del surfactante y por la presencia de otros aditivos, destacando de nuevo los iones Ag^+ . La estabilización preferente de caras $\{100\}$, favorece el crecimiento de nanorods pentamaclados en presencia de CTAB. En este caso, la anisotropía se puede amplificar usando concentraciones más bajas de reactivos a temperaturas relativamente bajas (20 °C), de forma que se favorece la deposición de átomos sobre las caras $\{111\}$ localizadas en los extremos (los sitios más activos en presencia de CTAB), obteniendo así nanorods de relación de aspecto elevada. Por otra parte, cuando el crecimiento se realiza en presencia de Ag^+ (y CTAB), se pueden obtener bipirámides pentamacladas más alargadas y por tanto con caras de alto índice estabilizadas por iones Ag^+ . Podemos concluir

por lo tanto, que las bipirámides se parecen más a un producto termodinámico que los nanorods pentamaclados. En ambos casos, la calidad de las semillas en términos de baja dispersión de tamaños y de alta pureza en cuanto a la presencia o ausencia de planos de macla (defectos), es el factor determinante para obtener elevada uniformidad estructural, geométrica y óptica en el resultado final de la síntesis.

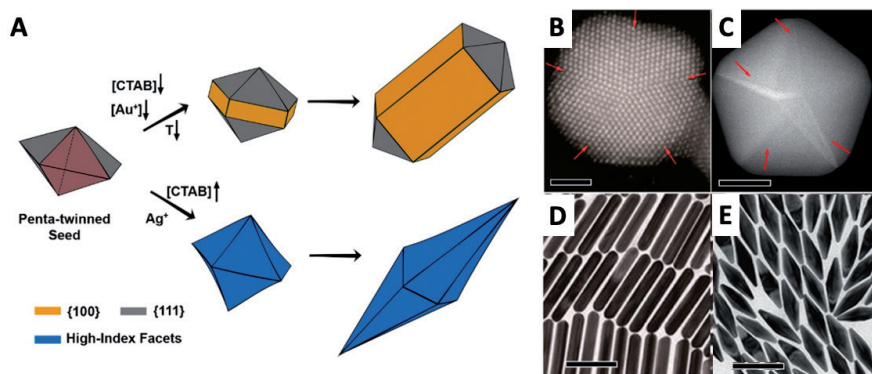


Figura 11. (A) Esquema de las distintas morfologías que se pueden obtener por reducción de simetría a partir de semillas pentamacladas. (B) Imagen de microscopía electrónica de transmisión con barrido (STEM) de alta resolución de una semilla pentamaclada. (C) Imagen STEM de campo oscuro (con aumento de contraste) de una semilla pentamaclada. (D,E) Imágenes TEM de nanorods pentamaclados (D) y bipirámides pentamacladas (E). Adaptado de la referencia 38 (Copyright 2020, Wiley-VCH). Las flechas rojas en B y C indican las posiciones de los planos de macla. Barras de escala: 2 nm (B), 20 nm (C), 100 nm (D,E).

5. LÁSERES PULSADOS COMO CINCELES ATÓMICOS

El uso en química de los láseres pulsados ultrarrápidos se generalizó en los años 90 del siglo pasado, tras el descubrimiento de la femtoquímica por el recientemente fallecido Profesor Ahmed Zewail, quien demostró que es posible seguir una reacción química mediante pulsos de luz extremadamente cortos y a muy alta frecuencia (Zewail recibió el Premio Nobel en Química en 1999 por este trabajo).⁴¹ En contraste con un láser de onda continua, la luz coherente pulsada permite irradiar con una intensidad extremadamente elevada (10^7 - 10^{12} W/cm² vs. 10^4 - 10^6 W/cm²) en periodos de tiempo ultracortos, por lo que puede tener efectos dramáticos sobre nanocristales en dispersión, llegando a producir su deformación o incluso su desintegración.⁴²

Para que tenga lugar dicha interacción entre un láser pulsado y nanopartículas metálicas, es necesario que la radiación láser esté en resonancia con un modo plasmónico de los nanocristales o con una transición entre bandas del metal. Se han realizado multitud de estudios acerca de la influencia de láseres pulsados de nanosegundos y femtosegundos a diferentes energías sobre nanopartículas de distintas morfologías, observando diversas transformaciones estructurales. En general, cuando se irradian nanopartículas de oro anisótropas con pulsos láser de femtosegundos, se produce su deformación y transformación en esferas, manteniendo constante el volumen inicial; en cambio, los pulsos de nanosegundos suelen provocar procesos de fragmentación (**Figura 12**).⁴³

Estos fenómenos de deformación y fragmentación están gobernados por la dinámica de los electrones en los nanocristales, así como por los procesos de relajación derivados de la propia irradiación. La partícula absorbe fotones enviados por el láser, que originan una rápida termalización de los electrones (a través de un acoplamiento electrón-electrón, en un tiempo típico de 500 fs), seguida de una transferencia de energía del electrón a la red cristalina (acoplamiento electrón-fonón, <10 ps) y una transferencia de calor desde la red cristalina al disolvente (acopla-

⁴¹ <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1999/zewail/facts/>

⁴² G. González-Rubio, A. Guerrero-Martínez, L. M. Liz-Marzán, Reshaping, Fragmentation, and Assembly of Gold Nanoparticles Assisted by Pulse Lasers. *Acc. Chem. Res.* 2016, 49, 678–686.

miento fonón-fonón, 100 ps). Cuando la excitación se lleva a cabo mediante pulsos de fs, la deposición de una gran cantidad de energía en un tiempo muy corto provoca un aumento importante de la temperatura electrónica, la cual se transfiere a la red del nanocrystal mediante un mecanismo de relajación electrón-fonón, dando lugar a un calentamiento de las nanopartículas por encima de la temperatura de fusión del metal y provocando su deformación, y en algunos casos incluso su fusión. En experimentos realizados con láseres de ns (cuyos pulsos duran del orden de un millón de veces más que los de fs), la absorción de fotones continúa incluso más allá del comienzo de los procesos de relajación y por tanto la red cristalina todavía está caliente, provocando así un aumento de la energía de red que puede llegar a inducir la fragmentación de los nanocrystal. Sin embargo, dado que estos efectos no están relacionados solamente con la anchura del pulso sino también con su energía, se pueden producir también efectos de fragmentación por medio de pulsos de fs de alta energía, y de fusión por pulsos de ns de baja energía.

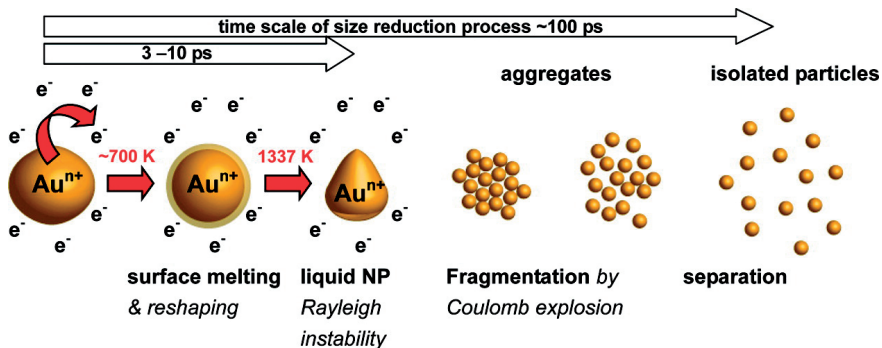


Figura 12. Mecanismos de fragmentación inducidos por láseres ultrarrápidos. Reproducido de la ref. 43. Copyright 2011, ACS.

Sin embargo, la interacción de láseres pulsados con nanopartículas de oro no está condicionada solamente por los parámetros del láser empleado sino también por algunas propiedades de las propias partículas. Tanto la cantidad de fotones absorbidos como la termodinámica de las transiciones de fase son muy sensibles al tamaño y la forma de las na-

⁴³ D. Werner, A. Furube, T. Okamoto, S. Hashimoto, Femtosecond Laser-Induced Size Reduction of Aqueous Gold Nanoparticles: In Situ and Pump-Probe Spectroscopy Investigations Revealing Coulomb Explosion. *J. Phys. Chem. C* 2011, 115, 8503–8512.

nanopartículas. Los umbrales de fusión y evaporación son prácticamente constantes para nanoesferas de oro con tamaños comprendidos entre 10 y 100 nm, mientras que se necesita un aumento muy significativo en la intensidad del láser para fundir una esfera de oro con un diámetro de 600 nm. El efecto de la morfología de las partículas se puede ilustrar para el caso particular de nanorods monocristalinos de oro. La transformación estructural que tiene lugar cuando se irradian con láseres de femtosegundos y de nanosegundos con energías por debajo del umbral de fusión pone de manifiesto mecanismos de deformación diferentes. Aunque los nanorods de oro monocristalinos no presentan defectos, un análisis de su estructura cristalina tras la irradiación revela la formación de defectos tales como planos de macla, los cuales pueden actuar como puntos de nucleación para la difusión de átomos superficiales. Por otra parte, ha de tenerse en cuenta que la funcionalización superficial de las nanopartículas también puede modificar los procesos dinámicos de los electrones, ya que las moléculas adsorbidas afectan a la transferencia de calor entre la partícula y su medio externo, a través de la interfaz.

Sobre la base de todos estos conceptos y observaciones, surge el reto de aprovechar la deformación fototérmica para manipular y mejorar la calidad óptica de nanorods coloidales. Como se ha indicado más arriba, está generalmente aceptado que la síntesis coloidal conlleva necesariamente un cierto grado de dispersión en el tamaño y la forma de las nanopartículas obtenidas, y dicha dispersión va en detrimento de las propiedades funcionales de dichas nanopartículas en comparación con las de un colectivo ideal, compuesto por partículas idénticas. En el caso particular de los nanometales, pequeñas variaciones morfológicas pueden aumentar notablemente la anchura de las bandas plasmónicas (LSPR), limitando así su implementación en aplicaciones tecnológicas que requieran un acoplamiento óptimo entre la frecuencia de LSPR y la de la fuente de luz de excitación.

Siguiendo con el ejemplo paradigmático de los nanorods de oro, las sucesivas mejoras en los procesos de síntesis han conseguido minimizar desviaciones de la relación de aspecto promedio y obtener así bandas de LSPR longitudinal muy estrechas, localizadas en longitudes de onda específicas de las regiones del visible y el IR cercano. Como ya hemos mencionado, en este método se emplea habitualmente el surfactante CTAB, así como iones Ag^+ , como estabilizantes y agentes inductores de forma. Los mejores resultados se han obtenido usando aditivos (co-surfactantes)

orgánicos, llegando a dispersiones en la relación de aspecto en torno a 10-15%, es decir, de muy alta calidad pero todavía lejos del límite teórico de monodispersión (todas las partículas idénticas en forma y tamaño).

En una colaboración reciente (y multidisciplinar) de nuestro laboratorio con colegas de la Universidad Complutense de Madrid y de la Universidad Politécnica de Madrid, se ha podido demostrar que la deformación de nanorods de oro en una dispersión coloidal se puede ajustar hasta límites anteriormente insospechados, usando láseres pulsados ultrarrápidos para controlar la dinámica de relajación electrónica.⁴⁴ Buscando un equilibrio adecuado entre la energía depositada en el metal durante la irradiación y el calor transferido al medio dispersante (agua), se puede lograr una reducción muy notable en la dispersión de la relación de aspecto de las partículas. Como resultado, se han podido obtener nanorods de oro con las bandas plasmónicas más estrechas descritas en la bibliografía, hasta el punto de coincidir de forma casi perfecta con predicciones teóricas realizadas para una única partícula (o para una dispersión de partículas idénticas). El mecanismo implicado en este proceso se estudió mediante simulaciones de tipo Monte Carlo (MC) y dinámica molecular (DM) (**Figura 13**).

En nuestro estudio, se confirmó la importancia de mantener la concentración del surfactante, CTAB, en torno a su correspondiente concentración micelar crítica (cmc), ya que en caso contrario no se lograba obtener una deformación homogénea de los nanorods en dispersión. Las simulaciones correspondientes indicaron que, para concentraciones en torno a la cmc, la adsorción de CTAB sobre la superficie metálica de los nanorods se produce en forma de micelas aisladas, es decir, la superficie no queda totalmente cubierta. Sin embargo, a mayores concentraciones de surfactante, aumenta gradualmente su densidad superficial, dando lugar a la formación de una bicapa continua sobre la superficie metálica. Como consecuencia de estas diferencias en el grado de recubrimiento de la superficie, la eficiencia en la transmisión de energía térmica desde la partícula metálica al disolvente se ven notablemente afectadas, lo cual a su vez se refleja en las deformaciones térmicas provocadas.

⁴⁴ G. González-Rubio, P. Díaz-Núñez, A. Rivera, A. Prada, G. Tardajos, J. González-Izquierdo, L. Bañares, P. Lombart, L.G. Macdowell, M. Alcolea-Palafox, L.M. Liz-Marzán, O. Peña-Rodríguez, A. Guerrero-Martínez, Femtosecond Laser Reshaping Yields Gold Nanorods with Ultranarrow Surface Plasmon Resonances, *Science* 2017, 358, 640-644.

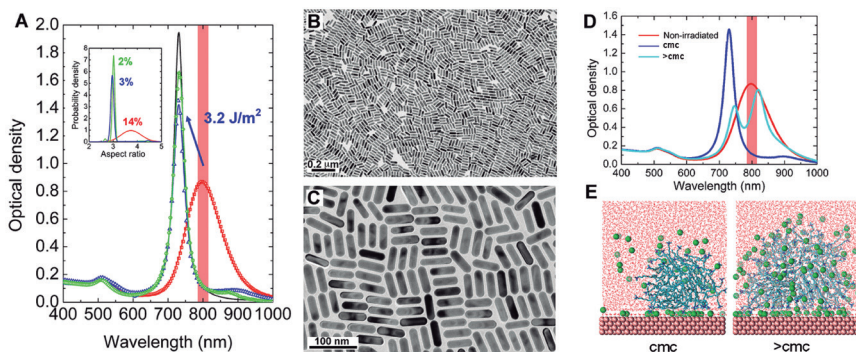


Figura 13. Preparación de nanorods de oro coloidales ópticamente monodispersos por deformación inducida por un láser de fs. (A) Espectros experimentales (símbolos) y ajustes numéricos (líneas) para dispersiones de nanorods, antes (rojo) y después (azul) de su irradiación con pulsos láser de 50 fs, a 800 nm (banda roja vertical) e intensidad de $3,2 \text{ J/m}^2$, durante 1 hora. El espectro normalizado del coloide irradiado y purificado (verde) coincide casi exactamente con el calculado para una única partícula (negro). En la gráfica interior se muestra la densidad de probabilidad de la relación de aspecto, derivada del ajuste óptico. (B,C) Imágenes de TEM de nanorods irradiados. (D) Espectros de coloides no-irradiados (rojo) e irradiados, estabilizados con concentraciones de CTAB de 1,0 mM (cmc, azul) y 5,0 mM (cyan). (E) Imágenes de simulaciones de dinámica molecular para CTA^+ (líneas azules) en la cmc y por encima de ella, sobre una superficie de Au(100) (esferas rojas). Reproducido de la referencia 44. Copyright 2017, AAAS.

Además del surfactante, el grado de control sobre las condiciones de irradiación resulta también crucial, especialmente la intensidad del láser y su longitud de onda, la cual debe coincidir (al menos parcialmente) con la banda de LSPR longitudinal. Una vez seleccionadas dichas condiciones, la energía depositada sobre un nanorod durante cada pulso del láser viene determinada por dos factores principales: (i) la sección eficaz de absorción (σ_{abs}) a la longitud de onda del láser, definida por la relación de aspecto del nanorod, y (ii) la orientación del nanorod respecto a la dirección de polarización del láser. Para poder determinar la cantidad de energía depositada durante un pulso, es necesario tener en cuenta que los nanorods en movimiento browniano presentan orientaciones aleatorias y además que la dispersión inicial en su relación de aspecto se traduce en una dispersión similar en los valores de σ_{abs} . Por lo tanto, aquellos nanorods con LSPR en resonancia con los pulsos del láser absorberán mucha más energía y sufrirán una deformación más rápida (mayor variación geométrica en cada pulso). A medida que su relación de aspecto se

reduce y se alejan de la condición de resonancia, disminuye la cantidad de energía que pueden absorber del siguiente pulso, hasta un punto en el que la energía absorbida no es suficiente para inducir la deformación del nanorod. Estos dos efectos actúan en forma concertada y enriquecen una población de nanorods con una relación de aspecto fija. Cuando se alcanza este punto, la polidispersidad del coloide de nanorods puede llegar a reducirse incluso hasta un 2%, la cual constituye la mejor calidad óptica conocida hasta el momento.

6. CO-SURFACTANTES Y QUIRALIDAD

Como hemos visto en secciones anteriores, la búsqueda de una mejor reproducibilidad de los procesos de crecimiento sembrado ha dado lugar a diversas estrategias que nos permiten mejorar el control sobre los procesos de ruptura de simetría y crecimiento anisótropo. Siguiendo con el ejemplo de la síntesis de nanorods de oro monocristalinos, algunas de las modificaciones introducidas se basan en el uso de surfactantes de tipo gemini, así como variaciones en la longitud de cadena y otras características de los surfactantes. Una estrategia alternativa consiste en modificar las propiedades micelares del CTAB mediante la adición de co-surfactantes. Existen múltiples estudios que demuestran que la relación molar entre CTAB y ciertos co-surfactantes puede tener efectos notables sobre la morfología de las micelas formadas, que pueden variar desde las habituales esferas hasta agregados en forma de cilindros o incluso los conocidos como “gusanos micelares”. En el caso de la síntesis de nanorods, un ejemplo de éxito es el uso de derivados del ácido salicílico como co-surfactantes, que han permitido no solo modular la morfología, sino además mejorar la reproducibilidad de los métodos de síntesis.

Aunque en los estudios iniciales se presentó la hipótesis de que el co-surfactante podría proporcionar mayor rigidez a la estructura micelar del CTAB, dicha hipótesis no estaba suficientemente fundamentada sobre estudios teóricos ni experimentales. Un estudio más reciente nos ha permitido demostrar que la presencia de co-surfactantes puede permitir un mejor control de los procesos de ruptura de simetría y de crecimiento. Esta estrategia, representada en la **Figura 14**,⁴⁵ consiste en la síntesis de nanorods de pequeñas dimensiones, entre 10 y 50 veces más pequeños que los habituales, los cuales se pueden usar a continuación como semillas anisótropas, para dirigir el proceso de crecimiento de una forma mucho más controlada. La introducción de n-decanol como co-surfactante provoca una mayor rigidez de las micelas de CTAC/n-decanol sobre caras {110}, tal como se comprobó en simulaciones por dinámica molecular. Estos resultados indican que los co-surfactantes pueden mejorar el con-

⁴⁵ G. González-Rubio, V. Kumar, P. Lombart, P. Díaz-Núñez, E. Bladt, T. Altantzis, S. Bals, O. Peña-Rodríguez, E.G. Noya, L. Macdowell, A. Guerrero-Martínez, L.M. Liz-Marzán, “Disconnecting Symmetry Breaking from Seeded Growth for Reproducible Synthesis of High Quality Gold Nanorods”, *ACS Nano* 2019, 13, 4424-4435.

rol cinético de la ruptura de simetría, sin afectar a la fuerza de adsorción de las micelas (que proporcionaría un control termodinámico). Efectivamente, el uso de nanorods pequeños como semillas permite variar las concentraciones de Ag^+ , ácido ascórbico y HCl, así como la temperatura, dentro de intervalos más amplios, sin sacrificar la calidad de los nanorods finales. El crecimiento sobre nanorods semilla, en presencia de *n*-decanol y CTAB, da lugar al crecimiento de nanorods de menor dispersión de tamaños, con un control exquisito sobre la posición de las correspondientes bandas plasmónicas longitudinales, entre 600 y 1250 nm (Figura 14C,D). En definitiva, se puede concluir que la desconexión entre la etapa de ruptura de simetría y la de crecimiento permite una mejora significativa en la confianza de los resultados en la síntesis por crecimiento sembrado.

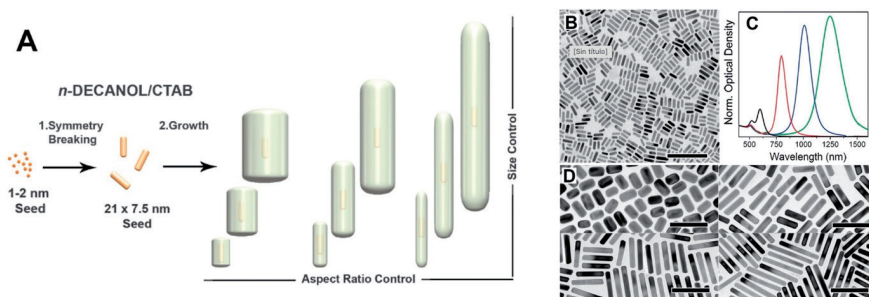


Figura 14. (A) Descripción esquemática de la separación entre ruptura de simetría y crecimiento de nanorods. El co-surfactante *n*-decanol permite la formación de nanorods de pequeño tamaño y alta calidad (1), que sirven como semillas en el crecimiento posterior (2). (B) Imagen de TEM representativa de los nanorods usados como semillas. (C,D) Espectros UV-Vis-NIR (C) e imágenes de TEM (D) de nanorods sintetizados a partir de semillas anisótropas usando distintas condiciones termodinámicas (concentraciones de CTAB y Ag^+) y cinéticas (pH, agente reductor, temperatura). Adaptado de la ref. 45 (Copyright 2019, American Chemical Society). Barras de escala: 100 nm.

En el contexto de los efectos de la adición de co-surfactantes sobre el crecimiento de nanorods, surge una oportunidad única para introducir nuevas funcionalidades en estos nanomateriales. Antes de meternos en faena, y aun a riesgo de alargarme más de lo que inicialmente pretendía, creo que resultará útil incluir una breve introducción adicional. De entre los distintos fenómenos asociados con la nanoplasmonica, durante la última década se ha prestado atención creciente a aquellos relacionados con lo que ya conocemos como quiralidad plasmónica. Todos los que hemos recibido formación en química orgánica estamos familiarizados

con el concepto de quiralidad en objetos con baja simetría, de forma que dichos objetos no se pueden superponer con su imagen especular. Esta propiedad se presenta de forma ubicua en la naturaleza y a todas las escalas, desde galaxias con forma de espiral hasta moléculas, pasando por las conchas de los caracoles o nuestras propias manos, entre una infinidad de ejemplos posibles. En biología, la quiralidad de ciertas biomoléculas conlleva una incidencia especial en su funcionalidad, a menudo con consecuencias cruciales para la salud humana. A nivel molecular, la asimetría quiral suele reflejarse en la capacidad para interactuar de forma diferente con luz polarizada circularmente a la derecha o a la izquierda, un fenómeno que se conoce como dicroísmo circular. Mucho menos estudiada ha sido la importancia funcional de la quiralidad en objetos inorgánicos, a pesar de que también tenemos ejemplos en la naturaleza, como las ya mencionadas conchas de los caracoles.

Una pregunta relevante en el contexto de este discurso abordaría la posibilidad de identificar efectos quirales en la escala nanométrica. En realidad, podemos encontrar de nuevo ejemplos en la naturaleza, desde las estructuras helicoidales de las moléculas de ADN y ARN, hasta la forma de ciertas bacterias, como la desagradable *helicobacter pilori*. La existencia de estos objetos, así como sus propiedades, han inspirado un gran esfuerzo de investigación en este sentido, donde quiero destacar la contribución del Profesor Nicholas Kotov, en la Universidad de Michigan, con quien he tenido la suerte de compartir numerosas discusiones sobre este y muchos otros temas.⁴⁶ Atendiendo al concepto general de la dependencia de las propiedades de los objetos nanométricos con sus dimensiones en esta escala, surgen multitud de posibilidades de cara a modular la respuesta quiral de nanomateriales de diversa composición química.

En el caso de los materiales metálicos (oro en particular), se podría pensar que poseen en general una estructura intrínsecamente simétrica, definida por una red cristalina en el sistema cúbico. Sin embargo, cuando hablamos de nanometales sí es posible pensar en asimetría relacionada tanto con su geometría como con las propiedades ópticas relacionadas con la misma. Efectivamente, se han descrito diversos nanomateriales metálicos con actividad óptica (como dicroísmo circular) derivada de

⁴⁶ W. Ma, L. Xu, A.F. de Moura, X. Wu, H. Kuang, C. Xu, N.A. Kotov, “Chiral Inorganic Nanostructures”, *Chem. Rev.* 2017, 117, 8041–8093.

efectos plasmónicos.⁴⁷ Aunque dicha actividad puede surgir de mecanismos diferentes, en este discurso me centraré en la quiralidad plasmónica asociada a nanopartículas metálicas con morfología quiral.

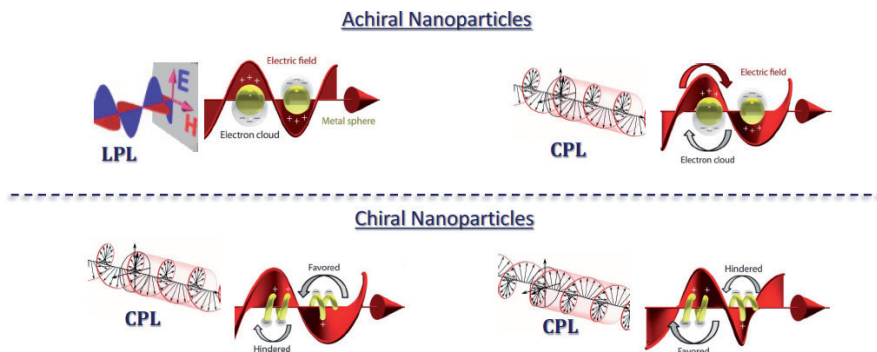


Figura 15. Visión esquemática de la interacción de luz polarizada circularmente con nanopartículas plasmónicas simétricas (arriba) y disimétricas (abajo).

Retomemos en este punto el concepto de introducir en la mezcla de crecimiento sembrado un co-surfactante que pueda modificar la organización micelar. En este caso, la idea sería que el propio co-surfactante tenga una estructura molecular quiral, de forma que pueda inducir a su vez quiralidad en la estructura supramolecular de las micelas. Un estudio reciente, coordinado por mi laboratorio en CIC biomaGUNE,⁴⁸ ha concluido que la combinación de nuestro ya conocido surfactante de amonio cuaternario cloruro de cetil-trimetilamonio (CTAC) y el co-surfactante 1,1'-binaftil-2,2'-diamina (BINAMINA) permite obtener micelas alargadas y "retorcidas" que presentan quiralidad. En presencia de nanorods suficientemente largos, dichas micelas se adsorben sobre la superficie de los nanorods, manteniendo una estructura cuasi-helicoidal que podría actuar como molde para dirigir la deposición de átomos de oro en el proceso de crecimiento. Efectivamente, nuestros resultados han de-

⁴⁷ A. Guerrero-Martínez, J.L. Alonso-Gómez, B. Auguie, M.M. Cid, L.M. Liz-Marzán, "From Individual to Collective Chirality in Metal Nanoparticles", *Nano Today* 2011, 6, 381-400.

⁴⁸ G. González-Rubio, J. Mosquera, V. Kumar, A. Pedraza-Tardajos, P. Llombart, D.M. Solís, I. Lobato, E.G. Noya, A. Guerrero-Martínez, J.M. Taboada, F. Obelleiro, L.G. MacDowell, S. Bals, L.M. Liz-Marzán, "Micelle-Directed Chiral Seeded Growth on Anisotropic Gold Nanocrystals", *Science* 2020, 368, 1472-1477.

mostrado no solo la formación de surcos pronunciados, sino que además su orientación preferente está determinada por el enantiómero de BINAMINA escogido. La caracterización de las nanopartículas obtenidas por microscopía electrónica de última generación (realizada en la Universidad de Amberes por el grupo de la Profesora Sara Bals) nos proporcionó reconstrucciones tridimensionales (mediante tomografía electrónica) de las nanopartículas, que ponen en evidencia la presencia de surcos que han crecido desde el nanorod central, con ángulos de inclinación entre 0° y 45° respecto al eje corto (**Figura 16**). Se encontró asimismo una correlación casi perfecta entre las dimensiones de los surcos (grosor y separación entre ellos) y las de las micelas mixtas, de acuerdo con el modelo de nuestra hipótesis, por el cual las micelas podrían actuar como patrones para dirigir la difusión de iones AuCl_2^- durante el crecimiento y en definitiva su reducción sobre la superficie libre del nanorod. A pesar de que en este trabajo no se pudo obtener una estructura helicoidal perfecta, las partículas obtenidas presentan actividades ópticas muy elevadas, con factores de anisotropía (medidos por espectroscopia de dicroísmo circular) en torno al 20%. Una característica muy interesante de este sistema es la posibilidad de obtener bandas de dicroísmo circular tanto en la región del visible como en el IR cercano, entre 700 y 1600 nm, en función de las dimensiones de los surcos crecidos sobre los nanorods iniciales.

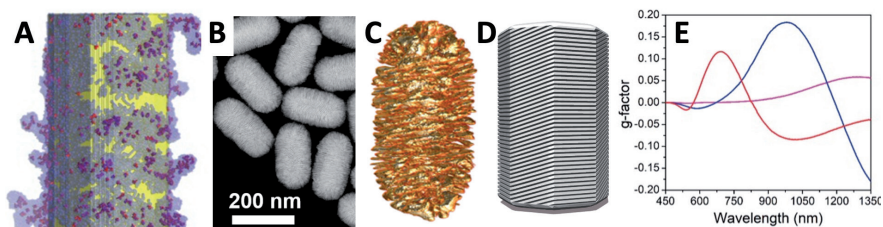


Figura 16. A) Simulación por dinámica molecular de la organización de micelas quirales sobre un nanorod de oro. B) Imagen STEM representativa de nanorods quirales. C) Reconstrucción tridimensional por tomografía electrónica de un nanorod quiral. D) Modelo de un nanorod quiral ideal. E) Espectros experimentales de actividad óptica para nanorods quirales con dimensiones crecientes de los surcos. Adaptado de la referencia 48. Copyright 2020, AAAS.

Por lo tanto, podemos concluir no solo que una combinación de estrategias supramoleculares y de química coloidal nos abre caminos anteriormente insospechados, sino además que las propiedades obtenidas superan ampliamente las que nos hemos encontrado hasta ahora en ob-

jetos quirales naturales, tanto en la eficiencia de su actividad óptica como en las regiones ópticas accesibles. Estos resultados iniciales nos permiten soñar con multitud de variaciones estructurales y ópticas, así como con aplicaciones en diversos campos, y en el campo biomédico en particular.

7. ESPECTROSCOPIA RAMAN Y SERS

El efecto Raman fue descubierto por el científico C.V. Raman y reconocido con el premio Nobel en Física en 1930,⁴⁹ destacando así la gran importancia del mismo. El fenómeno de dispersión Raman se basa en la interacción de moléculas con un campo electromagnético $E_0(\omega_0)$, causado por ejemplo por un haz láser, que excita la molécula a un estado electrónico virtual. En una visión clásica, el fenómeno de dispersión se puede describir como la modulación del campo incidente mediante la vibración de la molécula con una frecuencia ω_{vib} e irradiación de un campo electromagnético con una frecuencia ligeramente diferente $E_0(\omega_R)$, lo que se conoce como dispersión inelástica. Dado que la molécula se excita a un estado electrónico prohibido, la eficiencia de este proceso es extremadamente baja (aproximadamente un fotón en un millón será dispersado de forma inelástica), lo cual dificulta su aplicación como técnica de detección o de análisis. En 1972, M. Fleischmann y su equipo en la Universidad de Southampton descubrieron (accidentalmente) que la eficiencia de dispersión Raman se ve aumentada dramáticamente cuando las moléculas de interés están adsorbidas sobre una superficie metálica ligeramente rugosa (hoy diríamos nanoestructurada). El mecanismo implicado en este aumento de la señal Raman está íntimamente ligado al campo electromagnético que se crea en la superficie metálica como consecuencia de las resonancias plasmónicas. La presencia de un campo cercano superficial de muy alta intensidad provoca un incremento en la polarizabilidad de la molécula, que puede llegar a ser de varios órdenes de magnitud respecto a la de la molécula libre, a causa de la excitación mutua entre los dipolos inducidos en la molécula y en la nanopartícula. Sin embargo, el campo superficial se ve atenuado de forma proporcional al cuadrado de la distancia a la superficie, lo cual explica que este efecto se observe solamente cuando la distancia entre la molécula y la superficie (nanopartícula) es inferior a unos 10 nm. Este efecto es conocido como dispersión Raman aumentada en superficie (en inglés surface-enhanced Raman scattering, o SERS).²¹

La intensidad SERS depende tanto del campo incidente $E_0(\omega_0)$ como del campo dispersado $E_{\text{loc}}(\omega_R)$, y el aumento se produce cuando dichos campos (entrante y saliente) están en resonancia con un modo plasmóni-

⁴⁹ <https://www.nobelprize.org/prizes/physics/1930/summary/>

co de la nanopartícula. De una forma aproximada, el llamado factor de aumento (enhancement factor, EF) se puede describir como la cuarta potencia del aumento del campo electromagnético local en la superficie de la nanopartícula $EF = I_{\text{SERS}}/I_{\text{Raman}} = (E_{\text{loc}}(\omega_0))^2(E_{\text{loc}}(\omega_R))^2/(E_0(\omega_0))^2(E_0(\omega_R))^2 \approx (E_{\text{loc}}(\omega_0)/E_0(\omega_0))^4$. Como consecuencia, incluso cuando el aumento del campo electromagnético es modesto, digamos en un factor de 10, se puede obtener un aumento de la intensidad Raman (SERS) de 10^4 , pero si el campo se incrementase en 100 veces, la intensidad se multiplicaría por 10^8 . En el contexto de sus posibles aplicaciones prácticas, este sencillo cálculo implica que una optimización de la geometría y/o la organización de las nanopartículas de cara a maximizar el aumento de campo cercano daría lugar a señales SERS extremadamente intensas. Efectivamente, en condiciones especialmente favorables se ha demostrado incluso la posibilidad de detectar la presencia de moléculas individuales. Este mecanismo se conoce como *mecanismo electromagnético* y se considera que, aunque no sea la única, constituye la aportación más importante al fenómeno de SERS. Adicionalmente, si la molécula se adsorbe sobre la superficie de la nanopartícula, se pueden producir interacciones electrónicas entre un orbital molecular y la banda de conducción del metal, generando resonancias de transferencia de carga que se pueden acoplar a estados vibracionales de la molécula. Este efecto, conocido como *mecanismo químico* de SERS, puede llegar a aportar factores de aumento adicionales de $10\text{-}10^3$.

8. BIODETECCIÓN PLASMÓNICA

La aplicación de la nanotecnología en medicina se suele denominar “nanomedicina”, lo cual refleja la enorme variedad de las posibles aplicaciones, que prácticamente abarcan todos los ámbitos de la medicina. De hecho, buena parte de las esperanzas que se han puesto en la nanotecnología desde la segunda mitad del siglo pasado, como una nueva revolución industrial, se refieren a la implementación de nanomateriales en nuevos dispositivos médicos que permitan acercar técnicas revolucionarias a los hospitales e incluso a los hogares, en el contexto de la llamada medicina personalizada.⁵⁰ Aunque existen ya en el mercado diversas formulaciones farmacéuticas basadas en nanomateriales, de forma que la liberación de los fármacos tenga lugar de una forma más controlada y más dirigida, se considera que es en el campo del “nanodiagnóstico” donde veremos surgir soluciones concretas a más corto plazo. El objetivo principal del nanodiagnóstico es la identificación de enfermedades en sus etapas iniciales, cuando su desarrollo es todavía muy limitado, mediante la utilización de nanodispositivos o directamente de nanopartículas. De esta forma se podría tener una capacidad de respuesta más rápida, que ofrezca mejores oportunidades para una terapia eficaz y una recuperación completa del paciente.

Las propiedades ópticas (plasmónicas) de los nanometales ofrecen múltiples posibilidades para diseñar métodos de diagnóstico muy sensibles y al mismo tiempo relativamente sencillos.⁵¹ Un ejemplo característico, que se puede considerar como uno de los primeros productos comerciales basados en nanotecnología, son los tests de embarazo tradicionales, en los cuales el color característico de un test positivo se debe a la retención selectiva de nanopartículas de oro unidas a anticuerpos que reconocen específicamente a la hormona del embarazo (gonadotropina coriónica humana o GCH). Durante las últimas décadas se han logrado progresos espectaculares en este campo, basados en el control extremadamente preciso que se ha alcanzado en la fabricación y manipulación de nanopartículas con tamaños, geometrías y química superficial perfecta-

⁵⁰ B. Pelaz et al., “Diverse Applications of Nanomedicine”, *ACS Nano* 2017, 11, 2313-2381.

⁵¹ B. Sepúlveda, P.C. Angelomé, L.M. Lechuga, L.M. Liz-Marzán, “LSPR-Based Nanobiosensors”, *Nano Today* 2009, 4, 244-251

mente definidas. En este contexto, el uso de SERS (*vide supra*) como técnica de detección permite identificar cantidades extremadamente pequeñas de gran variedad de sustancias, incluidos biomarcadores y fármacos. Se han demostrado múltiples formas de aplicación de esta técnica para biodetección y diagnóstico,⁵² como por ejemplo la detección de defectos puntuales en ADN o el reconocimiento de priones dañados, los cuales se han identificado como precursores de enfermedades neurodegenerativas. Se están haciendo enormes esfuerzos en la actualidad, de cara a trasladar finalmente los conocimientos disponibles desde los laboratorios de investigación a los hospitales.

Como ejemplo de actividad reciente de mi laboratorio en esta dirección, me permito presentarles a continuación una aplicación del concepto de quiralidad plasmónica a la detección temprana de la formación de fibras por agregación de proteínas amiloides. Este proceso tiene relación directa con desórdenes neurodegenerativos como la enfermedad de Parkinson y por lo tanto supone un reto importante de cara a entender e intentar atajar esta enfermedad tan devastadora.⁵³ En la idea del método de detección, subyace la estructura de doble hélice que tienen muchas de estas llamadas fibras amiloides. Sobre esta base, se puede especular que dichas fibras helicoidales podrían llegar a dirigir la orientación de nanopartículas plasmónicas (como nanorods de oro), siguiendo dicha estructura helicoidal. En este caso, se podría registrar una señal de actividad óptica (dicroísmo circular) en la región espectral del visible o el IR cercano, la cual se podría diferenciar perfectamente de la actividad óptica de sustancias orgánicas, tales como biomoléculas, y debería tener una intensidad notablemente más alta. Tras un estudio de las interacciones de nuestros nanorods de oro con la proteína α -sinucleína y con fibras generadas en el laboratorio (a partir de cultivos bacterianos y en colaboración con la Profesora Aitziber L. Cortajarena), fue posible comprobar la eficacia del método de detección propuesto. En resumen, los espectros de dicroísmo circular mostraron diferencias muy significativas entre los nanorods mezclados con proteína monomérica y con sus agregados fibrilares

⁵² R.A. Alvarez-Puebla, L.M. Liz-Marzán, “SERS-Based Diagnosis and Biodetection”, *Small* **2010**, *6*, 604-610.

⁵³ J. Kumar, H. Eraña, E. López-Martínez, N. Claes, V. F. Martín, D. M. Solís, S. Bals, A. L. Cortajarena, J. Castilla, L. M. Liz-Marzán, “Detection of Amyloid Fibrils in Parkinson’s Disease Using Plasmonic Chirality”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2018**, *115*, 3225.

(Figura 17a,b). Mientras que no se observaron cambios ópticos debidos a la interacción de los nanorods con los monómeros de α -sinucleína, sí se observó una notable actividad óptica en las longitudes de onda características de las resonancias plasmónicas de los nanorods, cuando éstos se incubaron en presencia de fibras amiloides ya formadas. Este resultado puso de manifiesto que los nanorods tienen capacidad para adsorberse sobre las fibras, probablemente a través de interacciones no covalentes de tipo electrostático, siguiendo su morfología helicoidal (quiral). Como confirmación adicional, la organización tridimensional de los nanorods siguiendo una forma de doble hélice se pudo observar directamente en reconstrucciones por crío-tomografía electrónica (Figura 17c). Dado que la mezcla de nanorods con monómeros no produce estructuras quirales, queda de manifiesto que tenemos la capacidad de distinguir la formación de estructuras fibrilares mediante medidas ópticas sencillas.

Es de destacar que esta técnica no funciona solamente en muestras de laboratorio, sino que se pudo demostrar la diferenciación entre muestras cerebrales de pacientes fallecidos por la enfermedad de Parkinson y de fallecidos por otras causas. Se puede proponer por tanto que esta metodología tiene un alto potencial como plataforma para detectar la formación de agregados amiloides de forma generalizada y, quizás en un futuro próximo, para el diagnóstico temprano de desórdenes neurodegenerativos.

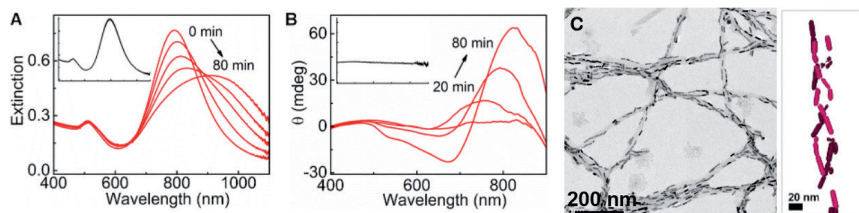


Figura 17. Detección de fibras amiloides usando quiralidad plasmónica. Se muestran los cambios en los espectros de absorbancia (a) y de dicroísmo circular (b) al mezclar nanorods de oro con fibras de α -sinucleína. Las gráficas interiores muestran los espectros en presencia de la proteína monomérica. (c) Imágenes de TEM y crío-tomografía electrónica de nanorods adsorbidos sobre fibras de α -sinucleína, demostrando su configuración en una doble hélice. Adaptado de la referencia 53. Copyright 2018, National Academy of Science.

9. ¿HACIA DÓNDE VAMOS?

En este relato he intentado reflejar los grandes avances que, sobre la base de análisis y razonamientos científicos, se han logrado en relación a la fabricación química y a la comprensión de las propiedades de nanomateriales con actividad plasmónica. Además de la capacidad para controlar con precisión exquisita la geometría y las dimensiones de nanopartículas metálicas, hemos aprendido a organizarlas a voluntad. Los métodos teóricos y computacionales nos han guiado para interpretar e incluso predecir fenómenos, que en muchos casos se han podido confirmar gracias a los grandes avances en el desarrollo de técnicas instrumentales de altísima precisión. Sin embargo, todavía quedan lagunas en todos estos ámbitos: la complejidad de los procesos químicos implicados en el crecimiento de nanopartículas requiere la implementación de modelos teóricos más sofisticados; las técnicas de microscopía todavía no nos permiten observar la distribución de surfactantes y otros ligandos moleculares sobre las nanopartículas; la manipulación de dichas nanopartículas sigue realizándose en muchos casos de forma intuitiva, etc. Por lo tanto, seguimos y seguiremos realizando esfuerzos para rellenar estas lagunas de conocimiento y alcanzar la situación ideal en la que el resultado de una ruta sintética se pueda predecir en función de los reactivos y las condiciones de las reacciones correspondientes.

Por otra parte, en este discurso he incluido un único ejemplo de las muchas aplicaciones posibles de los nanomateriales plasmónicos en diversos aspectos de la biomedicina. Me atrevería a decir que el desarrollo de elementos y dispositivos de diagnóstico está ya presente en nuestras vidas; de hecho, la crisis sanitaria que estamos viviendo ha acelerado enormemente el desarrollo de técnicas de detección, a menudo con la capacidad para gestionarse desde nuestros teléfonos móviles, lo cual va a suponer un avance muy significativo en el camino hacia la medicina personalizada. Pero además las nanopartículas plasmónicas pueden usarse también como agentes terapéuticos. Un ejemplo paradigmático es la terapia por fototermia, la cual ha alcanzado la etapa de los ensayos clínicos.⁵⁴ De una forma similar a la que he descrito anteriormente, cuando las nanopartículas se irradian con un láser en resonancia con un modo

⁵⁴ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01679470>; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00848042>

plasmónico, se produce una liberación de energía en forma de calor que provoca un aumento local de temperatura. La terapia fototérmica consiste en inyectar las nanopartículas y dirigirlas selectivamente a la zona dañada, como pueden ser tumores o células cancerosas aisladas; una vez localizadas, se pueden calentar selectivamente mediante irradiación con luz infrarroja (que puede penetrar hasta zonas más profundas del cuerpo). El calentamiento provoca la destrucción de las células tumorales por hipertermia, sin afectar a las células o tejidos sanos que las rodean. La utilización de esta tecnología para el tratamiento del cáncer evitaría algunos de los graves problemas relacionados con efectos secundarios que presentan tratamientos actuales tan agresivos como la quimio- o la radio-terapia. Otros desarrollos van de la mano de combinaciones de materiales plasmónicos y fármacos moleculares, o de la activación de procesos inmunes. Incluso se ha demostrado la capacidad para desarrollar sistemas combinados de diagnóstico y terapia (teranóstica), integrados en microchips implantables que permitan una administración programada de fármacos con un tratamiento personalizado, y que al mismo tiempo puedan medir los parámetros vitales del paciente y transmitir información directamente a su médico.

En definitiva, tenemos multitud de posibilidades a nuestro alcance para transformar el conocimiento científico en mejoras sustanciales de la calidad de vida de nuestra sociedad y para ayudar a resolver los problemas causados por las principales enfermedades (cáncer, enfermedades contagiosas, desórdenes neurodegenerativos y enfermedades cardiovasculares). Todos estos avances son posibles gracias al carácter multidisciplinar de la ciencia moderna, que en buena parte ha venido de la mano del desarrollo de la nanociencia.

AGRADECIMIENTOS

El ingreso en la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales supone un honor que apenas puede entrar entre los reconocimientos que un científico español puede esperar recibir a lo largo de su carrera. Es por esta razón que me surge una reflexión acerca de los motivos por los que he sido seleccionado para semejante honor. Por una parte, el volumen, la calidad y la repercusión de la investigación que he realizado y dirigido deben de haber jugado un papel importante. En este sentido, es de justicia recordar que todos los resultados han surgido de trabajos en equipo, en buena parte debido a la visión expuesta anteriormente acerca del carácter multidisciplinar de mi investigación. A lo largo de mi carrera, siempre he sido partidario de buscar colaboraciones con expertos en ámbitos complementarios, a fin de abordar problemas complejos y relevantes, con mayores garantías de éxito. Vaya mi agradecimiento a todos esos colegas de diversas partes del mundo, con quienes he colaborado durante ya más de 30 años y muchos de los cuales se han convertido en buenos amigos. Igualmente importantes han sido las contribuciones de decenas de estudiantes y postdocs con quienes he tenido el placer de compartir ilusión (así como bastantes desilusiones) y a quienes he intentado inculcar esa pasión por la ciencia que siento desde el comienzo de mi actividad investigadora.

No puedo tampoco olvidar a mis profesores, en particular a mi director de tesis, el Profesor Arturo López Quintela, quien forjó mis primeros pasos como investigador en la Universidad de Santiago de Compostela, y el Profesor Albert Philipse, quien me dio libertad para seguir un tema de investigación diferente al que él había planteado para mi etapa postdoctoral en la Universidad de Utrecht. Muchos otros han influido en mi desarrollo como científico y como persona. Ya he mencionado al Profesor Avelino Corma, cuya estela intento seguir, pero querría destacar también al Profesor Manuel Martín Lomas, máximo responsable de mi incorporación a CIC biomaGUNE como Director Científico y de quien he aprendido buena parte de lo que sé sobre la historia reciente de la química en España. Este agradecimiento se extiende a muchos compañeros y amigos que han compartido su sabiduría en aspectos muy diversos.

Por último, pero no por eso menos importante quiero agradecer muy especialmente el apoyo que siempre he recibido de mi familia. Aunque de orígenes humildes, en casa siempre hemos tenido una cultura del es-

fuerzo y del estudio, que sin duda ha tenido una gran influencia en mi forma de afrontar la actividad científica. Sin el apoyo de mis padres y mis hermanos nunca habría llegado a iniciar este camino. Más tarde, tuve la gran fortuna de conocer a Charo, sufrida compañera durante todas las etapas de mi carrera científica, sacrificando a menudo proyectos propios, intentando comprender la importancia de una dedicación intensa y de tantos viajes, que en algunos casos hemos podido compartir, pero que también han supuesto ausencias frecuentes. Mis hijos Pedro y Sofía han sufrido no solo mis ausencias, sino también la necesidad de cambiar a menudo sus planes de verano e incluso de aceptar mudanzas drásticas en etapas importantes de sus vidas. Quizás por eso no deja de sorprenderme que ambos hayan iniciado ya su propio recorrido en el mundo científico. No puedo estar más orgulloso de ellos en todos los sentidos.

DISCURSO DE CONTESTACIÓN

DEL

EXCMO. SR. D. AVELINO CORMA CANÓS

Excelentísimo Sr. Presidente,
Excelentísimas señoras Académicas y Excelentísimos señores Académicos,
Queridos Compañeros,
Señoras y Señores.

Es para mi un gran honor recibir en nombre de los miembros de esta Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales al Dr. D. Luis Liz Marzán.

Siento una gran admiración por la trayectoria científica de Luis Liz, así como por su calidad como persona y su voluntad de servicio.

Luis Liz Marzán nació en 1965 en Lugo, de una familia humilde que le inculcó los valores del esfuerzo, responsabilidad y solidaridad que como se podrá apreciar en mi presentación y en el comentario de su obra, han marcado todos los aspectos de su profesión, la investigación científica.

Licenciado en Química por la Universidad de Santiago de Compostela (1988), se doctoró en esta misma universidad en 1992, bajo la dirección del Profesor Manuel Arturo López Quintela.

Después de dos años de estudios post-doctorales (1993-1995), en la Rijksuniversiteit Utrecht en Holanda, se incorporó a la Universidad de Santiago de Compostela como profesor ayudante, aunque unos meses más tarde se trasladó a la joven Universidad de Vigo. Afortunadamente para la ciencia en nuestro país, consiguió conectar con el sistema universitario español y durante 10 años, fue pasando por todas las escalas que el sistema impone, siendo nombrado catedrático en 2006. Desde el año 2012 es Profesor de Investigación Ikerbasque en el Centro CIC biomaGUNE de San Sebastián y ha sido profesor visitante y profesor invitado en las universidades de Tohoku (Sendai), Michigan, Hamburgo, Melbourne, King Saud University, Jiangnan University, Universidad del País Vasco, École Normal Supérieure Paris-Saclay y en el Max Planck Institute of Colloids and Interfaces.

Es miembro de la Academia Europea de Ciencias, de la Academia Europaea y Fellow de la Royal Society of Chemistry y de la Optical Society of America. Su labor científica ha sido reconocida mediante impor-

tantes premios entre los que quiero destacar: el premio Alexander von Humboldt Research (2009), Premio de Química Física de la Real Sociedad Española de Química (2009), Premio DuPont de la Ciencia (2010), Premio de Investigación Burdinola (2011), Medalla de Oro de la Real Sociedad Española de Química (2014), Premio Rey Jaime I de Investigación Básica (2015), JCIS - Darsh Wasan Award in Colloid and Interface Science (Elsevier) (2017), Blaise Pascal Medal of the European Academy of Sciences (2017), Premio Nacional de Investigación “Enrique Moles” en Ciencia y Tecnología Químicas (2018), Elhuyar-Goldschmidt Prize of the German Chemical Society (2019), Catalán-Sabatier Prize of the French Chemical Society (2020), y este mismo año el Premio Fundación Lilly de Investigación Biomédica Preclínica.

Es editor asociado de la revista ACS Nano, y ha sido editor senior y coeditor de Langmuir y ACS Omega, respectivamente, así como miembro de los comités científicos de las revistas más importantes en el campo de los materiales. Es coautor de más de 500 artículos científicos y nueve patentes, cuatro de las cuales están licenciadas.

Luis Liz es en estos momentos el español más citado en el campo de ciencia de materiales, siendo sus trabajos sobre síntesis, estructuración y propiedades ópticas de obligada referencia, especialmente los que se refieren a resonancia plasmónica de nanopartículas de oro. Sus artículos en este campo no solamente son novedosos y rigurosos, sino también bellos por la perfección que alcanza en el diseño y síntesis de nanocristales, dentro de lo que sería la nanociencia de materiales.

La síntesis y aplicación de nanomateriales, es decir de materiales bien definidos y con dimensiones de pocos nanómetros ha venido practicándose durante casi 100 años en la academia y en la industria, aunque no se utilizase el nombre de nanomateriales al referirse a ellos. Así por ejemplo, en el caso de metales y óxidos de metales de transición, uno de los objetivos era reducir el tamaño del cristal con el fin de aumentar el número de átomos en la superficie y maximizar la reactividad aumentando las interacciones químicas y la reactividad catalítica en la interfase sólido-gas o sólido líquido.

Tal hipótesis de partida implicaba, que la reactividad catalítica de la superficie de nanopartículas metálicas fuera directamente proporcional al número de átomos de metal expuestos, y por tanto al tamaño de las

nanopartículas. Así pues, con el objetivo de desarrollar nanopartículas y, sobre todo nanopartículas estabilizadas sobre soportes, se desarrollaron técnicas de preparación cuya efectividad avanzaba lentamente ya que se basaban únicamente en el conocimiento acumulado, y la metodología de prueba y error apoyada en una interpretación sensata de los resultados. Debemos tener en cuenta que en aquellos momentos el tamaño menor de los materiales que se consideraban era el que las técnicas permitían observar por microscopía electrónica, es decir tamaños de varios nanómetros. No obstante, hay que señalar que mediante técnicas de quimisorción de gases, y considerando los recubrimientos superficiales calculados, se deducía que debían existir nanopartículas metálicas de alrededor de un nanómetro sobre la superficie del soporte. En los casos en los que esto ocurría, existían reacciones catalíticas en las que no se observaba una correlación lineal entre los átomos de metal expuestos y la actividad catalítica, sino que la actividad de las nanopartículas aumentaba en mayor medida que la esperada cuando el tamaño era del orden del nanómetro o inferior. Resultaba evidente que en ese punto las propiedades del nanomaterial eran también cualitativamente diferentes a las del material macroscópico cristalino. En ese punto se buscó una clasificación fenomenológica de las observaciones, clasificando las reacciones catalíticas sobre nanopartículas metálicas en reacciones sensibles y no sensibles a la estructura. Quisiera hacer notar que incluso con este limitado nivel de conocimiento a nivel atómico y estructural, nuestros predecesores fueron capaces de desarrollar conceptos y procesos catalíticos que siguen funcionando hoy en día.

George Thomas Beilby en la Hurter Memorial Lecture “*The Surface structure of solids*” en 1903 describía los experimentos realizados unos meses antes en los que mostraba que el oro, que no era prácticamente reactivo como catalizador, era muy activo cuando estaba en forma de películas de pocos átomos de espesor. Y concluía: “*As the time at my disposal, and I fear also your patience, is more than exhausted, these matters of speculation, however fascinating, must be left for future developments*”.

Llegados a este punto, la pregunta es: ¿Por qué, si se conocía la singularidad funcional de los nanomateriales, hemos avanzado tan lentamente en su desarrollo? La respuesta sería: porque necesitábamos desarrollar técnicas de síntesis y sobre todo técnicas de caracterización que nos permitieran “ver” todas las nanopartículas que obteníamos. Me refiero a la microscopía electrónica avanzada y espectroscopias SAXS que nos permi-

ten hoy en día detectar desde átomos aislados, hasta pequeñas agrupaciones de átomos (clústeres metálicos) y nanopartículas con sus formas, tamaños y posibles agrupaciones.

Más aún, la microscopía electrónica de transmisión, conjuntamente con técnicas espectroscópicas y la capacidad de cálculo y modelización, han permitido determinar con precisión el tamaño, la forma y distribución atómica en nanopartículas subnanométricas formadas por uno o más metales.

Así pues, en estos momentos en que disponemos de excelentes técnicas de caracterización y modelización, e incluso de predicción de nanomateriales, la etapa controlante en el proceso global reside en la síntesis “*a priori*” de los materiales. Es precisamente en este aspecto en el que el profesor Luis Liz Marzán es un verdadero maestro.

Con una excelente formación químico-física el doctor Liz Marzán se adentró en la ciencia de coloides y con este bagaje atacó el problema de cómo controlar el crecimiento de cristales metálicos en la nanoescala. El objetivo final no era solamente obtener cristales con un tamaño predeterminado y con una distribución estrecha de tamaños, sino que además trataba de conseguir estos nanocristales con la geometría deseada.

El objetivo de estas investigaciones iba más allá del desafío sintético “*per se*”, ya que desde el primer momento estableció correlaciones estructura-funcionalidad estudiando la influencia del tamaño y forma de las nanopartículas de determinados metales, y especialmente de las nanopartículas de oro, sobre su resonancia plasmónica. Mostró de manera muy elegante que cuando obtenía nanocristales en forma de cilindros o bastones se podrían generar resonancias plasmónicas a frecuencias distintas modificando la relación entre la longitud y anchura de las nanopartículas. Demostró también, que además de las propiedades intrínsecas de cada partícula según su forma y tamaño sobre la absorción y dispersión de la luz, la distancia de separación entre nanopartículas y el índice de refracción del medio en el que se encuentran pueden también ser determinantes en las propiedades ópticas del sistema.

En una serie de publicaciones seminales, el profesor Liz y su equipo mostraron la influencia relativa del tamaño, forma e interacción entre nanopartículas sobre la respuesta óptica de los materiales resultantes. No-

sotros mismos nos inspiramos en sus estudios que mostraban que al aumentar la densidad de nanopartículas por encima de un 10%, la banda plasmónica se desplaza hacia el rojo. Así pues y como homenaje a Luis, les contaré, que con el fin de aplicar la fototerapia para calentar y destruir células tumorales, preparamos nanocápsulas de sílice que contenían una nanopartícula de oro cada una. Estas eran captadas por las células y la envoltura de sílice permitía que el organismo no las rechazara. Al mismo tiempo, las nanopartículas de oro al ser irradiadas con un láser en resonancia con su modo plasmónico liberaban energía en forma de calor que destruía a las células tumorales.

El experimento funcionó. Desgraciadamente mediante las nanopartículas de sílice, que encapsulaban una sola nanopartícula de oro, la longitud de onda de la radiación requerida era de 520 nm (el plasmón de nanoesferas de oro) que resultaba perjudicial para la piel. Sin embargo, basándonos en el trabajo publicado por Luis Liz Marzán como único autor, y titulado: “Tailoring surface plasmons through the morphology and assembly of metal nanoparticles” (Langmuir 2006, 22, 32), preparamos de nuevo nanocápsulas de sílice que contenían no una como antes, sino tres-cuatro partículas de oro. Tal y como se predecía en el trabajo antes nombrado, la banda plasmónica del oro se desplazaba hacia el rojo debido a las interacciones dipolo-dipolo y se ensanchaba notablemente con un máximo a 650 nm y con una absorbancia del 40% a 800 nm. En este caso, iluminando con un láser a 800 nm de longitud de onda, se destruían las células tumorales sin que la piel sufriera ningún daño. (Dalton Transactions 2012, 41, 9286).

Hemos comentado cómo el profesor Liz Marzán describe y predice las propiedades ópticas de las nanopartículas de oro. Pues bien, siendo esto importante, considero que su mayor contribución hasta el momento lo constituyen sus trabajos sobre la síntesis, a medida, de dichas nanopartículas. En este punto es donde se puede apreciar la formación y extensos conocimientos del nuevo académico candidato en físico-química de coloides.

En un tema tan complejo como la cristalización en el que las variables del proceso son tantas y en muchos casos mal definidas, Luis nunca se dejó llevar por metodologías basadas en prueba y error, sino que atacó el problema desde sus fundamentos. Así pues, basándose en conceptos termodinámicos, cinéticos y de transferencia de materia, ha llevado a cabo

sus estudios sobre crecimiento de nanocristales y anisotropía. Consigue separar los procesos de nucleación y crecimiento de los nanocristales estableciendo un control cinético y evitando el control termodinámico que conduciría a sistemas de mayor simetría.

Con el fin de aumentar la anisotropía de los cristales, estudia el control de la velocidad de transferencia de materia entre la disolución y la superficie de las nanopartículas e intenta inhibir el crecimiento en direcciones cristalinas no deseadas utilizando moléculas, como por ejemplo los surfactantes, que se adsorben preferentemente sobre determinadas caras.

Si bien es cierto que en un principio la ruptura de simetría utilizando moléculas químicas tenía un componente semiempírico elevado, hoy en día las técnicas y la potencia de cálculo permiten estudiar “*in silico*” la adsorción de un elevado número de moléculas, desarrollando correlaciones físico-químicas que permiten predecir nuevas moléculas capaces de adsorberse preferentemente sobre determinadas caras del cristal y favorecer de esta manera el crecimiento anisotrópico del mismo.

Más aún, se dispone ya de técnicas de caracterización “*in situ*” que permiten comprobar dichas hipótesis.

La ruptura de simetría se puede también lograr a partir del control de los núcleos de cristalización o semillas nanocristalinas utilizadas para el proceso de cristalización, y en las que la presencia de orientadores de crecimiento por adsorción selectiva sobre determinadas caras, como son la plata y surfactantes, facilita la deposición de nuevos átomos de oro sobre determinados planos, dando lugar a un crecimiento anisótropo.

Con el fin de sintetizar nanocristales anisótropos de oro, el profesor Luis Liz Marzán y su equipo han desarrollado un nuevo método basado en la deformación fototérmica mediante la irradiación de nanopartículas anisótropas de oro por láseres ultra-rápidos. Combinando este método con la introducción de surfactantes han conseguido obtener una banda muy estrecha de distribución de tamaños de “*nanorods*”, de tal manera que la polidispersión se ha reducido a valores del 2% que resultan en la mejor calidad óptica conocida.

No quiero terminar esta somera descripción de la ingente, original y relevante contribución del profesor Liz al campo de las nanopartículas de

oro, sin resaltar lo que considero que es un punto de ruptura en el campo y que publicó recientemente en la revista Science. En este trabajo Luis Liz y su equipo han mostrado la posibilidad de modular la respuesta quiral de nanopartículas de oro utilizando como plantilla un co-surfactante con una estructura molecular quiral. Las nanopartículas obtenidas presentan actividad óptica, tal y como nos ha descrito el Profesor Liz Marzán en su discurso. Este descubrimiento abre nuevas posibilidades para la utilización de nanopartículas quirales de oro en el diagnóstico temprano de desórdenes neurodegenerativos.

Ha quedado patente en el discurso la naturaleza multidisciplinar de su trabajo. Además, hemos resaltado la interdisciplinariedad necesaria para avanzar más rápidamente en el conocimiento de los nanomateriales. Como dice el Profesor Liz Marzán *“Es precisamente la relación entre fenómenos que tienen lugar en el ámbito de las distintas disciplinas la que pone de manifiesto la necesidad de recuperar la multidisciplinariedad, de cara a resolver los grandes problemas de la humanidad”*. Esta idea nos conduce a cuestionarnos, como lo hacía Luis en su discurso, sobre la formación que estamos impartiendo a nuestros estudiantes. Así, en la sociedad actual obligada a revisar la clasificación de las ciencias y a constituir nuevas disciplinas, es necesario en primer lugar diferenciar claramente *“los conocimientos”* y *“las disciplinas”*. En efecto, *“una disciplina”* enseña cómo formarse, implica la idea de rigor y esfuerzo. Por otra parte, un conocimiento es una acumulación memorística.

La formación universitaria de algunos de nosotros, los más veteranos, estaba basada en la clasificación lineal de Auguste Comte según la cual, si uno quería estudiar química, antes era necesario comenzar a estudiar matemáticas, física, etc. Desde entonces, la clasificación de las ciencias y la constitución de nuevas disciplinas se ha basado en diferentes modelos, tales como la clasificación en árbol de Ampère, y las clasificaciones actuales más aceptadas que se apoyan en un sistema de red, en el que si dos puntos cualesquiera de conocimientos se encuentran bien establecidos, su intersección puede dar lugar a un nuevo campo de conocimiento. Surge pues, un nuevo tipo de aproximación a los programas de enseñanza en el que la naturaleza de las actividades mentales que cada una implica prevalecerá sobre la naturaleza de los contenidos, o como dice Gastón Berger, *“Reducir los contenidos, enseñar los métodos”*. Así pues, de acuerdo con Abraham Moles, *“si queremos impartir una educación interdisciplinar de base, deberemos proporcionar una cantidad máxima de herramientas mentales*

multidisciplinarios, no específicos. Solo después se podrán incorporar conocimientos de carácter específico susceptibles de poderse cambiar más tarde en el curso de reciclaje, sin que se cambien las herramientas de base. La formación de un individuo irá de este modo, ligada al dominio de un gran número de disciplinas, es decir, de formas rigurosas en el ejercicio del pensamiento”.

Nuestra academia se denomina Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. Sin embargo, parece cada vez más claro que no existen diversas ciencias con fuentes de conocimientos distintas sino que, como decía el filósofo y físico Rudolf Carnap “*Existe la ciencia. Todos los conocimientos hallan en ella su sitio y todos son de la misma naturaleza. Su diversidad aparente no es sino el efecto de la diversidad de lenguajes empleados por las diferentes ramas del saber*”.

Querido Luis, que tu labor en la Academia de Ciencias permita establecer más puentes de unión entre nuestras disciplinas.

Muchas gracias.