



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE  
PUEBLA**

**FACULTAD DE MEDICINA  
LICENCIATURA EN BIOMEDICINA  
INSTITUTO DE FISIOLÓGÍA**

**PROCESOS DE OXIDO-REDUCCIÓN DE ANALITOS  
BIOLÓGICOS DETECTADOS MEDIANTE  
DERIVADOS DE PEDOT**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:  
LICENCIADO EN BIOMEDICINA**

**PRESENTA**

**PILAR SANTOS PERCINO**

**DIRECTOR Y CO-DIRECTOR DE TESIS  
DRA. JUDITH PERCINO ZACARÍAS  
DR. ENRIQUE PÉREZ GUTIÉRREZ**

**PUEBLA, PUE., DICIEMBRE DE 2020**



El presente trabajo fue realizado en el Laboratorio de Polímeros y Electrónica Orgánica, Eco-campus Valsequillo, del del Instituto de Ciencias (ICUAP) de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Como un trabajo original de investigación dentro de la línea de generación y aplicación de conocimiento “Síntesis de compuestos de alto y bajo peso molecular” del Cuerpo Académico de Polímeros, BUAP-CAC-92.

Este trabajo se presentó en el congreso XXXI Congreso Nacional de la Sociedad Polimérica de México, celebrado en la ciudad de Puebla, del 14 al 18 de octubre de 2018.

# ÍNDICE

## CAPÍTULO I. ANTECEDENTES.

1. Oxido–reducción.	6
1.1 Analitos que sufren oxido reducción en el cuerpo humano.	7
1.2 Reacción óxido–reducción de dopamina y ácido ascórbico.	12
1.3 Sensores electroquímicos.	14
1.4 Sensores para Dopamina, Levodopa y Ácido Ascórbico.	18
1.5 Polímeros semiconductores.	19
1.5.1 Sensores a base de polímeros semiconductores.	20
1.6 Polímero poli(3,4-etilendioxitiofeno):poli(estireno sulfonato).	23
1.6.1 Sensores a partir de PEDOT:PSS.	23
1.6.2 Síntesis de PEDOT.	26
Hipótesis	28
Objetivo general	28

## CAPÍTULO II. PARTE EXPERIMENTAL.

2.1 Materiales	29
2.2 Síntesis de la sal 2-naftalensulfonato de sodio (Na(2)-NSTo)	30
2.3 Polimerización por emulsión de PEDOT:Na(2)-NSTo	31
2.4 Polimerización del PEDOT:MAFANa y PEDOT: MABFNa	32
2.5 Preparación de los compuestos obtenidos para su caracterización	33
2.6 Preparación de los electrodos de pasta de grafito y PEDOT:2NaNS	33
2.7 Caracterización de los electrodos por voltamperometría cíclica	34
2.8 Equipos utilizados en la caracterización experimental	35

## CAPÍTULO II. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 Síntesis de la sal 2-naftalensulfonato de sodio (Na(2)-NSTo)	36
3.1.1 Caracterización por espectroscopía de infrarrojo de la sal Na(2)-NSTo	36

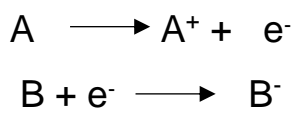
3.2 Polimerización por emulsión de PEDOT:Na(2)-NSTo	39
3.2.1 Caracterización por espectroscopía de infrarrojo	39
3.2.2 Medición de conductividad	41
3.2.3 Caracterización morfológica de las pastillas	42
3.3 Polimerización por emulsión de PEDOT:MAFANa y PEDOT:MABFNa	43
3.3.1 Caracterización por espectroscopía de infrarrojo	43
3.4 Preparación de electrodos	45
3.4.1 Preparación de la resina epóxica	45
3.4.2 Electrodos de resina:grafito	47
3.4.3 Electrodos de resina:PEDOT:Na(2)-NSTo-2	49
3.4.4 Electrodos de PEDOT:Na(2)-NSTo-2	50
CONCLUSIÓN	52
REFERENCIAS	53

## CAPÍTULO I. ANTECEDENTES

La transferencia de electrones entre dos especies químicas se define como un proceso oxidación–reducción o reacción redox. La especie que acepta electrones se reduce y se conoce como agente oxidante; mientras que la especie que dona electrones se oxida y se conoce como agente reductor. Una reacción redox es fundamental en algunas funciones básicas de los organismos vivos tales como el metabolismo o la respiración.<sup>1</sup> Así mismo, la detección de los procesos oxidación–reducción que ocurren con diversos analitos biológicos dentro del cuerpo humano podría ser una herramienta para la detección de algunos padecimientos. Por ejemplo, la cuantificación y el control de glutamato en el sistema nervioso, es un parámetro importante que puede ayudar a controlar padecimientos como isquemia, hipoglucemia, crisis epilépticas y trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer o Parkinson.<sup>2</sup> La detección de la serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) es importante para el diagnóstico de enfermedades y trastornos neurológicos como el Alzheimer, autismo o desordenes del sueño;<sup>3</sup> así como, los sistemas cisteína y glutatión en plasma humano sufren un proceso redox como efecto del envejecimiento, donde la proporción de cistina a glutatión en el plasma predice la muerte en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias.<sup>4</sup> Para pacientes con la enfermedad de Parkinson, se ha detectado que el aumento de los niveles de  $\alpha$ -sinucleína en el cerebro (proteína localizada en las regiones presinápticas de las neuronas dopaminérgicas) se relaciona con el neurotransmisor dopamina (DA), un neurotransmisor que regula el comportamiento motor.<sup>5</sup> La enfermedad de Parkinson es el segundo trastorno neurodegenerativo más prevalente en el mundo y es una enfermedad progresiva relacionada con la edad.<sup>6</sup> Por tanto, el estudio de procesos oxido–reducción en el cuerpo humano, así como los métodos que ayuden a la detección de procesos de reacción en sistemas biológicos puede ser una herramienta que permita el diagnóstico de diversos padecimientos.

## 1. Oxido–reducción

El proceso de oxidación se define como la reacción química en el que uno o más electrones se transfieren entre dos reactivos provocando un cambio en sus estados de oxidación. La especie que incrementa su número de oxidación ( $N_{ox}$ ) es la especie oxidante. Mientras que la reducción es cuando la especie reductora recibe los electrones y en consecuencia el  $N_{ox}$  disminuye.<sup>7</sup> Por tanto, en una reacción redox se lleva a cabo la transferencia de electrones de una especie a la otra (Esquema 1).

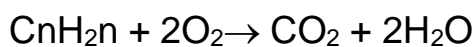


**Esquema 1.** Semirreacciones que indican una reacción redox.

A diferencia de las transformaciones inorgánicas correspondientes, las reacciones orgánicas de oxidación–reducción (redox) no están básicamente asociadas con variaciones del estado de oxidación de átomos; esto debido a la naturaleza covalente y/o polar de los enlaces predominantes en compuestos orgánicos. Sin embargo, se han desarrollado conceptos alternativos o complementarios adecuados a la química orgánica sobre la oxidación y la reducción. En compuestos orgánicos, los procesos de incremento (oxidación) o disminución (reducción) no se refieren al número de electrones sino al número de enlaces del átomo que interviene en la transformación química; generalmente con participación del oxígeno, por ejemplo, los enlaces C–O.<sup>8</sup> Como agentes oxidantes más frecuentes se utilizan los óxidos metálicos en los estados de oxidación más altos (e.g.,  $V_2O_5$ ,  $CrO_3$ ), o bien sus sales con aniones que contienen metales. Además, se utilizan agentes oxidantes en base a complejos metálicos, incluyendo agentes hetero-nucleares y enzimas, ozono, peróxido de hidrógeno, ácidos minerales ( $HNO_3$ ,  $H_2SO_4$ ,  $HClO_4$ ) y per-ácidos orgánicos (en particular, ácido perbenzoico y sus derivados). Las reacciones que originan nuevos enlaces, generalmente con el hidrógeno o los metales, deben de entenderse y tomarse como reducciones. La abstracción de

hidrógeno de una molécula, para formar enlaces múltiples o para producir nuevos enlaces entre el carbono y elementos más electronegativos que éste, tales como halógenos, oxígeno, nitrógeno y azufre, se toman como oxidaciones.<sup>8</sup> Por otro lado, todas las reacciones de oxidación y reducción, debe sobreentenderse que están comprendidas dentro de los grupos de reacción generales, tales como: Adición, Sustitución, Eliminación, etc.

Una de las reacciones de oxidación más importantes es la combustión de hidrocarburos (Esquema 2), donde el combustible puede ser gaseoso, líquido o sólido. Se sabe que esta es la fuente principal de energía de nuestra civilización:



**Esquema 2.** Reacción de oxidación de hidrocarburos.

La oxidación de hidrocarburos en condiciones más suaves da lugar a alcoholes, aldehídos, cetonas o ácidos carboxílicos, en dependencia de las condiciones de reacción (catalizador, temperatura y presión). La oxidación de sustituyentes en los núcleos aromáticos es un proceso muy común que da lugar a los aldehídos aromáticos, a los ácidos carboxílicos aromáticos y a las quinonas. La oxidación de compuestos orgánicos frecuentemente se lleva a cabo con agentes oxidantes aniónicos ( $\text{MnO}_4^-$ ,  $\text{ClO}_4^-$ ,  $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ ,  $\text{ClO}^-$ ) bajo la catálisis de transferencia de fases, cuando los sustratos no son solubles en agua.<sup>8</sup>

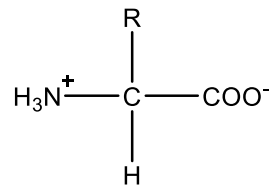
### **1.1 Analitos que sufren oxidación y reducción en el cuerpo humano.**

Los procesos de oxidación y reducción se presentan en reacciones químicas, y también se llevan a cabo en células vivas, y son esenciales en diferentes fenómenos fisiológicos como es el crecimiento celular, la diferenciación fenotípica, las adaptaciones nutricionales y la señalización celular dependiente de redox.<sup>9</sup> Cuando alguno de estos procesos sufre un cambio en su regulación pueden surgir patologías graves como enfermedades degenerativas y trastornos metabólicos. Los procesos redox dentro del organismo se llevan a cabo en moléculas que tienen la

capacidad de aceptar o donar electrones, algunas de estas moléculas se describen a continuación.

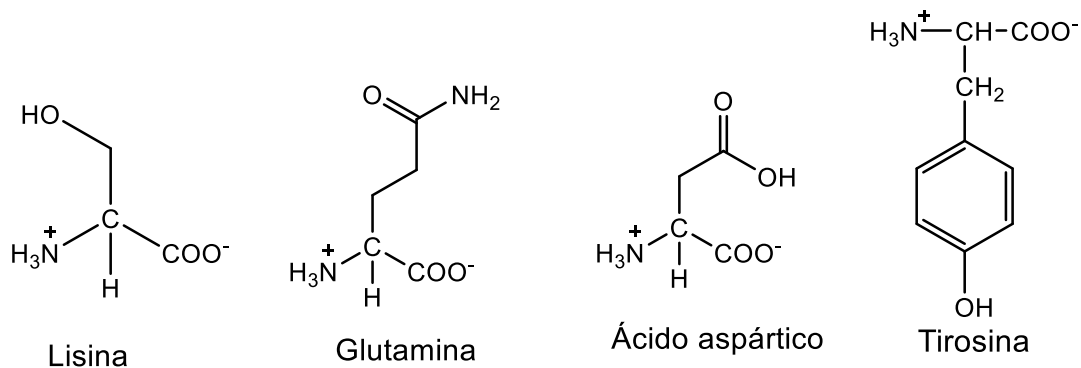
## Aminoácidos

Los aminoácidos son compuestos que constituyen principalmente a las proteínas. Un aminoácido posee un grupo funcional amina primaria y un grupo funcional ácido carboxílico (Figura 1); a excepción de la prolina que tienen una amina secundaria.



**Figura 1.** Estructura química general de los aminoácidos

Son compuestos zwitteriónicos porque la amina se encuentra como grupo amonio y el ácido carboxílico como carboxilato, es decir, tienen una carga positiva y negativa respectivamente. Algunos ejemplos de aminoácidos son la lisina, la glutamina o el ácido aspártico, Figura 2.



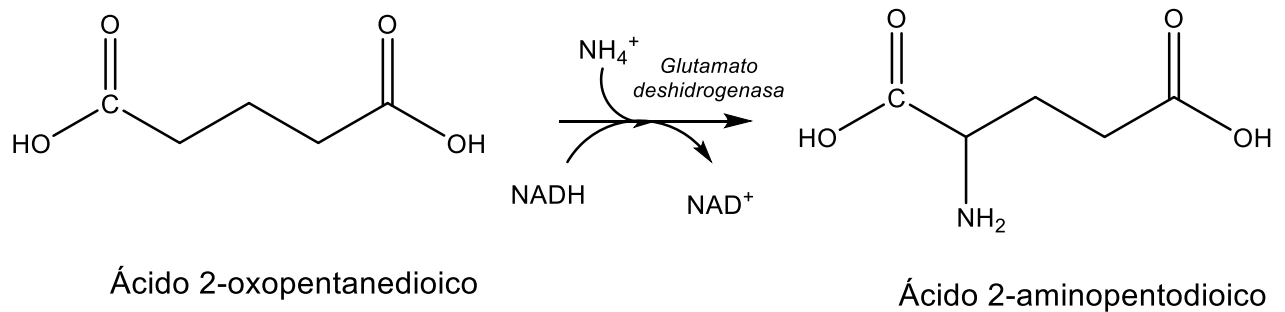
**Figura 2.** Estructuras zwitterónicas de algunos aminoácidos

## Neurotransmisores:

### a) Glutamato

Es un aminoácido considerado como el neurotransmisor (NT) más abundante en el sistema nervioso central. Está involucrado en la regulación de las funciones

neuroendocrinas, en la recepción y procesamiento de los estímulos del entorno y el comportamiento motor, además participa en la migración neuronal.<sup>10</sup> La síntesis de este aminoácido se lleva a cabo en las terminales nerviosas por medio de una deshidrogenasa o transaminación del  $\alpha$ -cetoglutarato a ácido 2-aminopentodioico (glutamato) (Esquema 3).



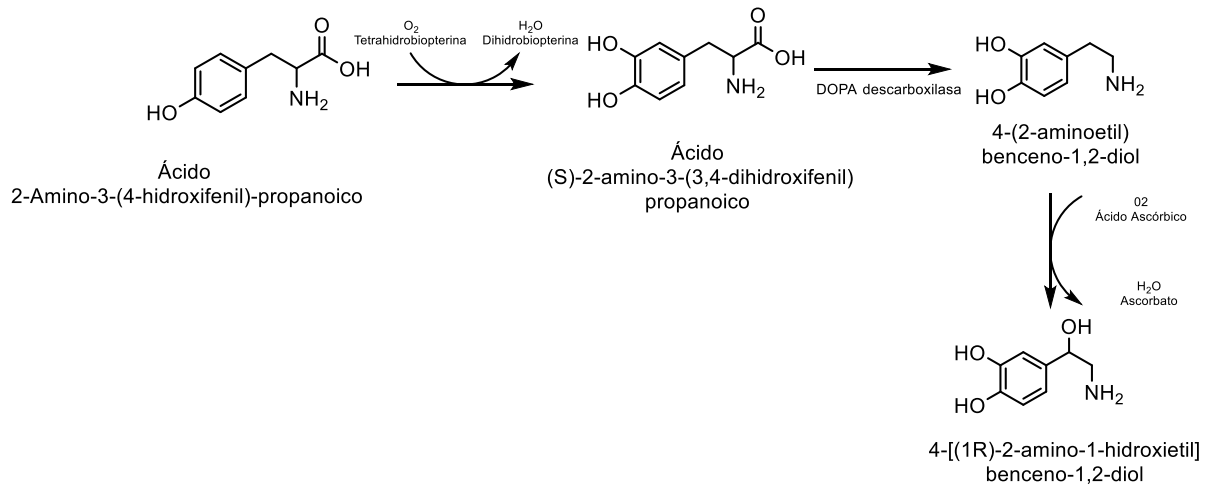
**Esquema 3.** Esquema de la síntesis del ácido 2-aminopentodioico catalizada por glutamato deshidrogenasa.

Los aminoácidos participan en los procesos de activación o inhibición de los receptores que dan paso a la respuesta eléctrica de las células nerviosas. Sin embargo, la permanencia de estos aminoácidos en el medio durante mucho tiempo puede causar graves afecciones debido al efecto excitotóxico que se ha observado en padecimientos como isquemia, hipoglucemia, crisis epilépticas y trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer o Parkinson.

### b) Catecolaminas

Constituyen a una familia de neurotransmisores (4-(2-aminoetil)benceno-1,2-diol (dopamina), (*R*)-4-[1-hidroxi)(metilamino)etil]benceno-1,2-diol (epinefrina; EP), 4-[(1*R*)-2-amino-1-hidroxietil]benceno-1,2-diol (norepinefrina; NE) derivados del aminoácido tirosina, ácido 2-Amino-3-(4-hidroxifenil)-propanoico<sup>11</sup>. Para llevar a cabo su síntesis, las catecolaminas son hidroxiladas y descarboxiladas hasta obtener el neurotransmisor (NT) específico para cada neurona (Esquema 4). Para esto, enzimas

catalizan la reacción mediante el uso de cofactores como O<sub>2</sub> y ácido ascórbico que son oxidados y/o reducidos.

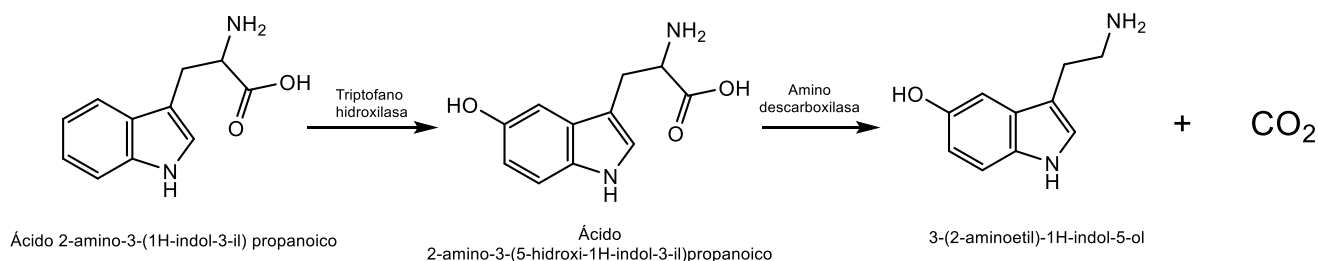


**Esquema 4.** Síntesis de 4-[(1R)-2-amino-1-hidroxi-etil]benceno-1,2-diol.

Este tipo de NT son moléculas que desempeñan papeles críticos en la regulación del sistema nervioso central y periférico.<sup>11</sup> Niveles anormales de DA, es decir mayores a 0.25 nM en sangre o diferentes de 0.3 a 3 μM en orina están asociados con trastornos del sueño y de la alimentación, conductas adictivas debido al abuso de drogas, esquizofrenia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad/déficit de atención trastorno, ansiedad social y enfermedad de Parkinson.

### c) Serotonina

Pertenece a la familia de las aminas biogénicas, es un NT inhibitorio derivado del aminoácido esencial triptófano. La síntesis de este NT comienza con la hidroxilación del aminoácido y su posterior descarboxilación, mientras que la degradación es mediada por la monoamina oxidasa y aldehído deshidrogenasa (Esquema 5).

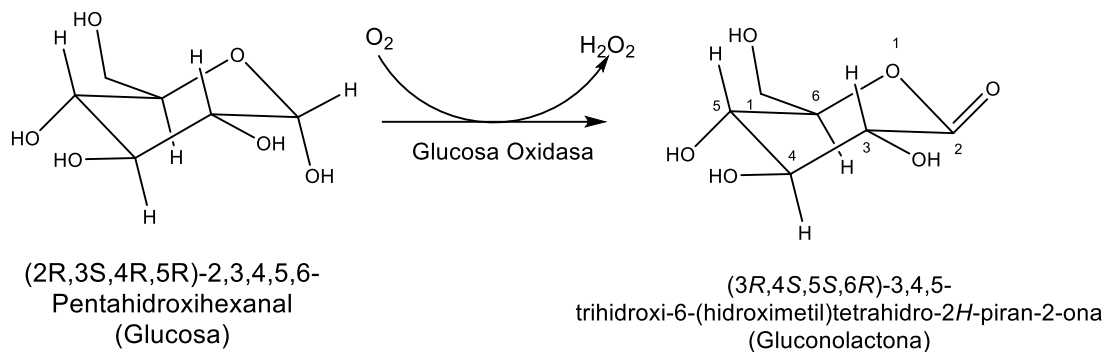


**Esquema 5.** Mecanismo de la síntesis de 5-hidroxitriptamina.

La detección de la serotonina 5-hidroxitriptamina (5-HT) es importante en el diagnóstico de enfermedades y trastornos neurológicos como Alzheimer autismo o desordenes del sueño. Las concentraciones de esta sustancia son muy bajas, en sangre es de 101–283 ng/ml y en orina de 5–13 ng/ml por lo que se deben considerar materiales con una sensibilidad muy alta.

### Glucosa

Es la fuente principal de combustible para el metabolismo humano y ocurre mediante la oxidación catabólica, aparece en la sangre después de la degradación de polisacáridos complejos y posteriormente es introducida a la célula mediante transportadores específicos, donde es degradada para obtener energía en forma de ATP.<sup>12</sup> El aumento de los niveles de glucosa en sangre está asociado con patologías como *diabetes mellitus*, por ello es recomendado monitorear los niveles de glucosa. La cuantificación de glucosa es llevada a cabo por una enzima llamada glucosa oxidasa (GOx) que es extraída del hongo *Aspergillus niger*. La enzima cataliza la oxidación de glucosa a gluconolactona usando como cofactor el oxígeno presente en el medio y obteniendo como subproducto peróxido de hidrógeno (Esquema 6).<sup>12</sup>



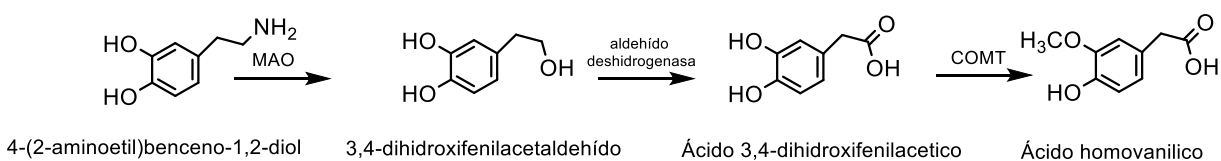
**Esquema 6.** Oxidación de glucosa regulada por la GOx.

## 1.2 Reacción óxido-reducción de dopamina y ácido ascórbico.

A continuación, se describe el proceso de oxidación y reducción de la dopamina y el ácido ascórbico.

### 4-(2-aminoetil)benceno-1,2-diol (Dopamina)

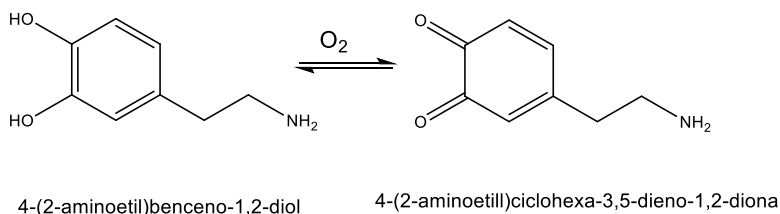
En la degradación enzimática de la DA se involucran tres enzimas, monoamino oxidasa (MAO), aldehído deshidrogenasa (ADH) y la catecol-orto-metil transferasa (COMT), que actúan por medio de procesos de oxidación obteniendo como productos el ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC) y ácido homovanílico (Esquema 7).<sup>11</sup> Durante la reacción se generan grupos hidroxilos (OH<sup>-</sup>) y peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), que se pueden reaccionar en presencia de antioxidantes.



**Esquema 7.** Esquema de degradación enzimática de 4-(2-aminoetil)benceno-1,2-diol.

También pueden presentarse reacciones laterales como es la formación de quinonas. La formación de quinonas de dopamina o dopa-quinonas (4-(2-aminoetil)ciclohexa-3,5-dieno-1,2-diona) se lleva a cabo por la oxidación de los grupos alcohol del anillo fenólico de la DA (Esquema 8). Al formarse el 4-(2-aminoetil)ciclohexa-3,5-dieno-1,2-diona reacciona con el ácido 2-Amino-3-

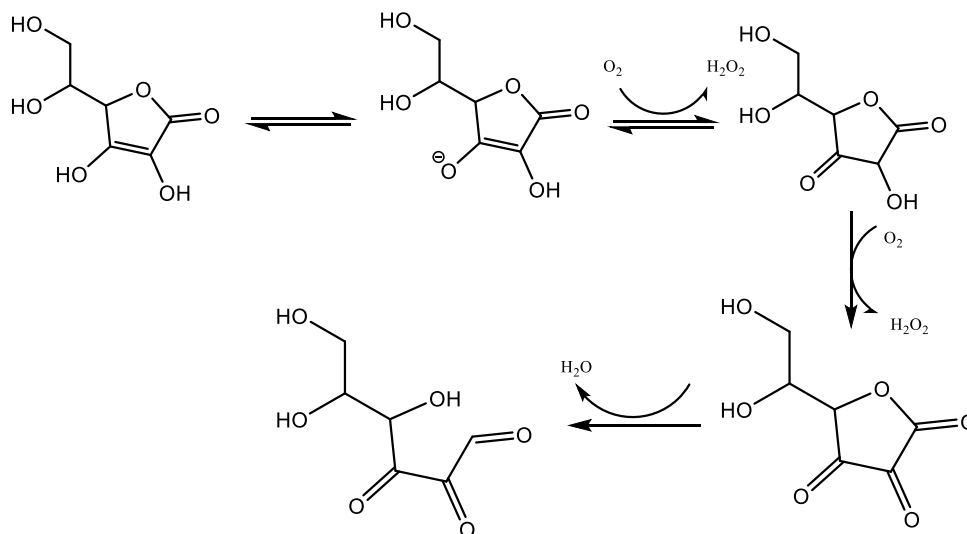
mercaptopropanoico (cisteína) y forman compuestos que son capaces de inhibir las funciones de proteínas involucradas en la cadena respiratoria generando estrés oxidativo, lo que conduce a la muerte celular, la oxidación de DA a (4-(2-aminoetil)ciclohexa-3,5-dieno-1,2-diona) se presenta en el Esquema 8.<sup>13</sup>



**Esquema 8.** Oxidación de DA para formar (4-(2-aminoetil)ciclohexa-3,5-dieno-1,2-diona).

### **(5R)-[(1S)-1,2-Dihidroxi-etil]-3,4-dihidroxi-furano-2(5H)-uno (Ácido ascórbico)**

El ácido ascórbico (Vitamina C) es un antioxidante, y por lo tanto es un excelente reductor debido a que en su estructura se encuentra el grupo enediol, así como la capacidad de hidrolizar el grupo éster del anillo. El AA puede degradarse por oxidación en presencia o ausencia de un catalizador y sin presencia de O<sub>2</sub> (anaerobia). En el esquema 9 se muestra la oxidación sin presencia de catalizador del AA, que reacciona directamente con O<sub>2</sub> dando lugar al radical AH\* (monoanión) y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> que se transforman en (5R)-5-[(1S)-1,2-dihidroxi-etil]oxolan-2,3,4-trion (ácido L-dehidroascorbico) y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Posteriormente puede ser hidrolizado y formar ácido 2,3-dicetogulónico.<sup>14</sup>



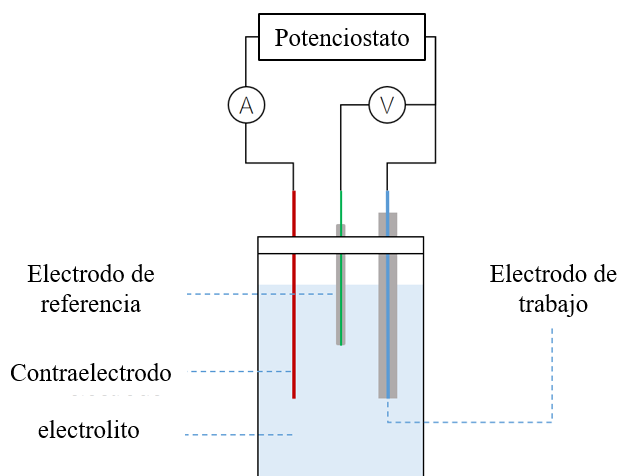
**Esquema 9.** Esquema de la oxidación de ácido ascórbico en ausencia de catalizador obteniéndose como producto (5R)-5-[(1S)-1,2-dihidroxiethyl]oxolan-2,3,4-trion (ácido L-dehidroascorbico).

### 1.3 Sensores electroquímicos.

Como se mencionó previamente, la detección de procesos oxido-reducción de analitos en el cuerpo humano podría ser una herramienta para diagnóstico de diversos padecimientos. Un método a través del cual puede llevarse a cabo la detección de estos procesos es mediante el uso de sensores para procesos redox. En general, un sensor tiene una propiedad sensible a una magnitud en un medio específico, al variar ésta también varía en cierta intensidad la propiedad. Es por ello, existen diversos tipos de sensores dependiendo de la naturaleza de la propiedad, por ejemplo, los sensores ópticos, eléctricos, o electroquímicos por mencionar algunos.

Los sensores electroquímicos se utilizan para medir el potencial de oxidación-reducción de un analito que se encuentra en una disolución, es decir, mide el proceso de reacción redox que se lleva a cabo.<sup>15</sup> El sensor puede medir el cambio en la corriente, en el potencial, la conductancia o la impedancia debido a las reacciones redox que ocurren en los electrodos de un sistema de medición. Un sensor electroquímico se puede clasificar en voltamperométrico o potenciométrico y utilizan un arreglo de tres electrodos: electrodo de trabajo (WE), electrodo de

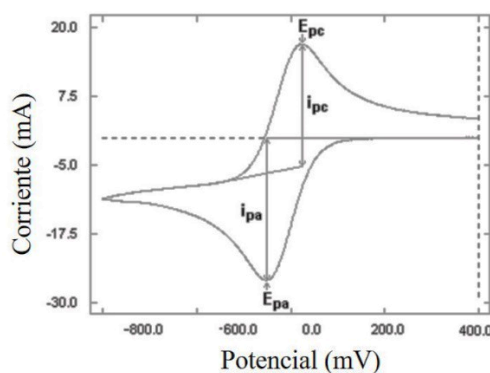
referencia (RE) y auxiliar (AE), Figura 3a. El electrodo de trabajo es en el que se lleva a cabo el proceso redox y permite cuantificar las especies electroactivas.<sup>15</sup> En un sistema electroquímico, el electrodo de trabajo suelen estar fabricados a base de platino, mientras que los electrodos auxiliar y de referencia suelen ser a base de plata y cloruro de plata respectivamente. Para procesos biológicos, el electrodo de platino (WE) puede estar modificado con biomoléculas que funcionan como bio-receptores o mediadores de la transferencia de electrones en el proceso de oxidación o reducción del analito presente en el medio.<sup>16,17</sup> También se puede sustituir completamente al platino por un material biocompatible, en cuyo caso, el material debe presentar una buena conductividad eléctrica que permita llevar a cabo los procesos de óxido-reducción. Una buena conductividad permitirá al electrodo tener una respuesta lineal de la corriente eléctrica que circula a través del sistema cuando se aplica una diferencia de potencial. Los sensores electroquímicos presentan ventajas sobre otro tipo de sensores cuando se utilizan para la detección de analitos biológicos, principalmente tiene una buena sensibilidad, ya que pueden detectar concentraciones del orden de nanomoles (nM).<sup>18</sup>



**Figura 3.** Arreglo de celda electroquímica para voltamperometría.

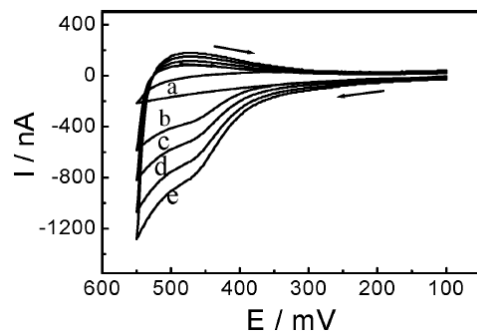
En la voltamperometría cíclica se aplica una diferencia de potencial a una disolución que está contenida en una celda a través del electrodo de trabajo y el electrodo de

auxiliar y los compuestos presentes en la disolución pueden sufrir una oxidación y reducción. El potencial se aplica desde un límite inferior a un límite superior (ventana de potencial) y después de uno o varios ciclos se grafica los cambios en la corriente. La gráfica de potencial aplicado vs corriente en el sistema se conoce como voltamperograma (Figura 4). En esta gráfica se consideran los potencias pico anódico ( $E_{pa}$ ) y catódico ( $E_{pc}$ ) así como las corrientes pico correspondientes; los cambios en la corriente que se presentan en esta gráfica pueden correlacionarse con los potenciales de oxidación o reducción del analito en estudio.<sup>19</sup>



**Figura 4.** Arreglo de celda electroquímica para voltamperometría.

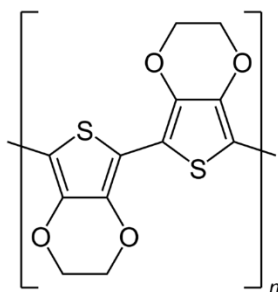
Dentro de algunos ejemplos en los que se utiliza un sensor electroquímico para la detección de analitos biológico se puede mencionar al biosensor amperométrico para glutamato; este sensor se basa en la funcionalización de un microelectrodo de platino funcionalizado con el polímero poli (5,2':5',2"-tertiofeno-3'-ácido carboxílico) (pTTCA). El sensor permite la cuantificación de glutamato al medir el incremento en el potencial anódico que está ligado al aumento de concentración de  $H_2O_2$ , que es un subproducto de la oxidasa.<sup>10</sup> El voltamperograma obtenido (Figura 5) muestra un cambio en la intensidad del pico de oxidación para soluciones con diferentes concentraciones de glutamato de entre 0-40  $\mu M$  con incrementos de 10  $\mu M$ .



**Figura 5.** Voltamperograma de disoluciones de glutamato con diferente concentración molar.

Para la cuantificación de DA, se ha reportado un sensor amperométrico utilizando el polímero poli(1,5-diaminonaftaleno) depositado en forma de película y funcionalizado con el compuesto ácido 1-amino-4-[4-[[4-cloro-6-(2-sulfoanilino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-3-sulfoanilino]-9,10-dioxoanthracene-2-sulfónico, el cual funciona como un intercambiador iónico, en este caso es selectivo para cationes.<sup>20</sup> Otro ejemplo sobre este tipo de sensores es el reportado para catecolaminas, en el que utilizan el ácido poliacrílico (PAA) en forma de película, y llevan a cabo la funcionalización de la superficie por una reacción del ácido carboxílico del PAA con 3-aminopropiltietoxisilano,<sup>21</sup> el sensor lo utilizaron en la separación de DA, EP y NE por electroforesis y detección electroquímica.

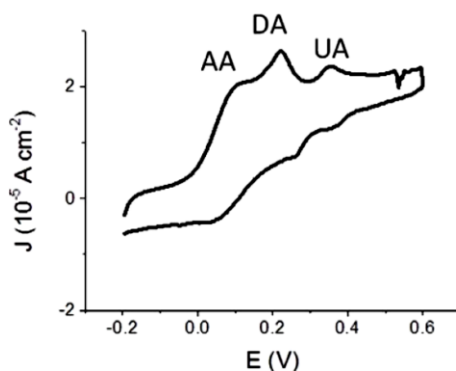
Por otro lado, se han reportado electrodos a base del polímero Poli(3,4-etilendioxitiofeno) (PEDOT) (Figura 6) depositado sobre un sustrato conductor de óxido de estaño dopado con flúor (FTO) modificado con nanopartículas de plata la cuantificación de 5-HT.<sup>22</sup>



**Figura 6.** Estructura del polímero Poli(3,4-etilendioxitiofeno).

#### 1.4 Sensores para Dopamina, Levodopa y Ácido Ascórbico.

Debido a importancia de algunos analitos en el cuerpo humano tales como dopamina, l-3,4-dihydroxyphenylalanine, (Levodopa o L-DOPA) y ácido ascórbico, se han reportado diversos sensores electroquímicos para su detección. En 2016, por ejemplo, se desarrolló de un dispositivo transistor electroquímico en el que utilizan el polímeros Poli(3,4-etilendioxitiofeno)-poli(estireno sulfonato) (PEDOT:PSS) para la detección de dopamina, ácido ascórbico y ácido úrico (AU) con una sensibilidad de detección de hasta 1nM.<sup>18</sup> También se ha reportado un estudio en el que se utiliza un electrodo de carbón vítreo recubierto con una película electro-polimerizada de PEDOT; los autores reportan que la modificación de la superficie mejora la sensibilidad de detección que es de hasta 80μM para L-DOPA.<sup>21</sup> Un reto importante en el uso de sensores electroquímicos para la detección de DA es la sensibilidad del sensor. Lo cual se debe a que la presencia de otros analitos que interfirieren en la señal correspondiente a DA por la proximidad de los picos de oxidación y reducción o bien a la concentración de DA en la muestra en análisis, tal como se muestra en el voltamperograma reportado I. Gualandi et al. (Figura 7).<sup>18</sup>



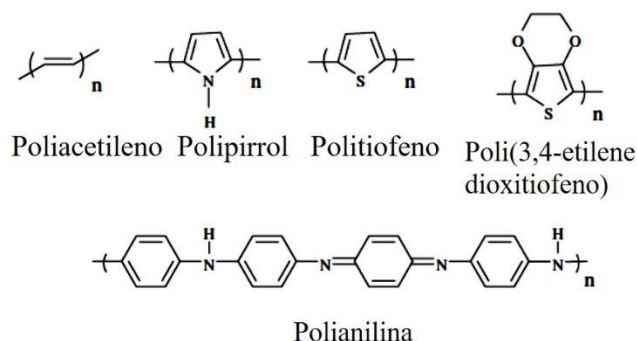
**Figura 7.** Voltamperograma de una disolución de ácido ascórbico, dopamina y ácido úrico.<sup>18</sup>

Los analitos que interfieren en la detección de DA son el ácido ascórbico y el ácido úrico, ambos se producen juntamente con la DA, aunque su concentración es muy baja. Por tanto, para lograr una mayor selectividad y sensibilidad, es importante la

funcionalización de electrodos por recubrimiento de polímeros semiconductores como el PEDOT.<sup>21</sup>

### 1.5 Polímeros semiconductores.

Los polímeros semiconductores (PSC) son polímeros que presentan propiedades de conductividad electrónica o iónica. Estos materiales presentan una estructura química a base de átomos de carbono con una estructura conjugada (alternancia de enlaces dobles y simples) a lo largo de la cadena principal del polímero. La conjugación de la cadena de polímero permite que la densidad electrónica se encuentre deslocalizada,<sup>22</sup> por lo que la conductividad de los PSC se atribuye a la deslocalización de los electrones  $\pi$  del doble enlace a lo largo de la cadena de polímero. La conducción se explica por la formación de solitones, polarones o bipolarones.<sup>22</sup> La estructura química de algunos polímeros semiconductores ampliamente conocidos se presenta en la Figura 8.



**Figura 8.** Estructura química de algunos polímeros semiconductores.

Las propiedades semiconductoras de los polímeros los convierten en materiales con una amplia gama de potenciales aplicaciones biomédicas. Entre las cuales podemos mencionar el desarrollo de músculos artificiales,<sup>23</sup> liberación controlada de fármacos,<sup>24,25</sup> grabación neural<sup>17</sup> y la estimulación de la regeneración nerviosa.<sup>25,26</sup> Además, pueden ser empleados como interfaz entre dispositivos electrónicos y computadoras con tejidos eléctricamente activos incluyendo el cerebro, corazón y músculo esquelético con tejidos humanos o animales.<sup>27</sup> En la Tabla 1 se enlistan

algunas propiedades y posibles aplicaciones biomédicas de los polímeros semiconductores.<sup>28</sup>

Tabla 1. Aplicaciones de algunos polímeros semiconductores.

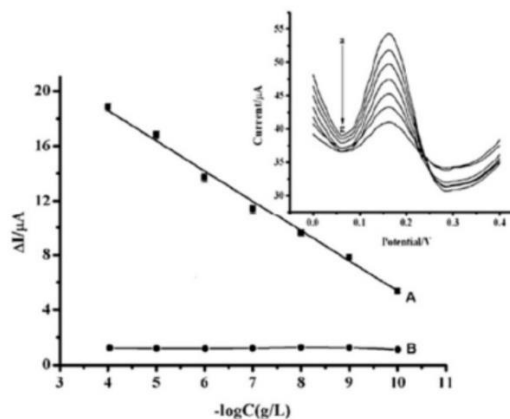
Polímero	Propiedades	Aplicaciones
Polipirrol	Conductividad eléctrica de 160 S/cm cuando se dopa con I <sub>2</sub> ; Opaco, quebradizo.	Biosensores, administración de fármacos, bio-actuadores, prótesis neurales, aplicación cardiovascular.
Politiofeno	Conductividad eléctrica de 100 s/cm y propiedades ópticas de absorción en el espectro visible.	Industria de alimentos.
Polianilina	Conductividad de hasta 100 S/cm, semiflexible.	Administración de fármacos, bioactuadores, industria de alimentos, aplicación cardiovascular
PEDOT	Estabilidad a altas temperaturas; conductor transparente; valor de band prohibida moderado y potencial redox bajo; conductividad de hasta 210 S/cm.	Biosensores de diversos analitos, liberación de fármacos, prótesis neurales.

### 1.5.1 Sensores a base de polímeros semiconductores.

Un biosensor típicamente es un material que contiene algún elemento como enzima, anticuerpo, oligonucleótido o ácido nucleico de tal forma que pueda interactuar selectivamente con los analitos a detectar, así como un transductor para cuantificar o monitorear el grado de la interacción.<sup>29</sup> Los PSC al interactuar con los con analitos biológicos en soluciones acuosas neutras pueden ser utilizados para mejorar la velocidad de monitoreo, así como la sensibilidad y la versatilidad de los

biosensores.<sup>30</sup> En un sensor electroquímico se lleva a cabo una reacción entre el polímero semiconductor y el analito, lo cual induce cambios en la conductividad y las propiedades ópticas del polímero y dichos cambios pueden utilizarse para el seguimiento de una reacción bioquímica. La conductividad eléctrica de los polímeros también cambia en función de pH y el potencial redox del medio.<sup>30</sup> Por lo que, los polímeros semiconductores se utilizan como biosensores de pH. Por ejemplo, Ansari et al. utiliza un sensor electroquímico para la detección de glucosa, utilizando un sustrato conductor de FTO recubierto con una película de polianilina dopada con nanopartículas de oro (AuNPs). El sensor exhibió una excelente actividad electrocatalítica, alta reproducibilidad, estabilidad a largo plazo, baja interferencia y buena recuperación de glucosa en muestras reales en intervalos de concentración de 2–50  $\mu\text{M}$  y 50–250  $\mu\text{M}$  con un límite de detección de 0,40  $\mu\text{M}$ .<sup>31</sup> Por otro lado, la polianilina con AuNPs es empleada por Avelino et al. para la detección de ADN, específicamente para la detección del oncogén quimérico BCR/ABL. Esta translocación cromosómica se utiliza como biomarcador para confirmar el diagnóstico clínico tanto de leucemia mielógena crónica (LMC) como de leucemia linfocítica aguda (LLA). El principio de funcionamiento del biosensor se basa en medir la conductividad resultante de las interacciones no covalentes entre el nanocompuesto híbrido y la sonda de ADN. Los casos positivos, que resultan de la hibridación entre la sonda de ADN y el gen objetivo, inducen cambios en la corriente amperométrica y en las respuestas de resistencia a la transferencia de carga (RCT). El biosensor mostró una alta especificidad y selectividad con un límite de detección de 69,4 pM.<sup>32</sup> Otro biosensor para ADN es reportado por Nordin et al., el cual está constituido de una película de poli(ácido láctico) dopada con AuNPs, los autores lo utilizan como electrodo de trabajo en un sistema electroquímico.<sup>33</sup> Xi et al., desarrollaron un biosensor electroquímico a partir del biopolímero quitosano, un líquido iónico y grafeno modificado para la determinación de albúmina sérica bovina (BSA).<sup>34</sup> Los efectos sinérgicos del quitosano, el líquido iónico y los nanocompuestos de grafeno mejoraron la respuesta electroquímica y la sensibilidad del sensor. Mediante voltamperometría de pulso diferencial ellos investigaron la respuesta electroquímica del sensor, mostrando una relación lineal entre los

cambios corriente y la concentración de BSA en el intervalo de  $1.0 \times 10^{-10}$  a  $1.0 \times 10^{-4}$  g/L; con un límite de detección de  $2 \times 10^{-11}$  g/L. A partir de una curva de calibración obtenida de voltamperogramas de disoluciones con diferente concentración de BSA (Figura 9) pudieron determinar la concentración en disoluciones con concentración desconocida.



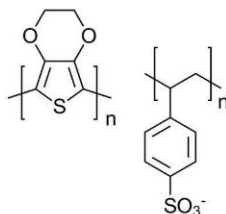
**Figura 9.** Curva de calibración y voltamperograma de albumina sérica bovina.

Además de los ejemplos mencionados, los biosensores a base de PSC han sido empleados como sensores de: urea, quercetina, flavonoides, paracetamol, noradrenalina, entre otras.<sup>35</sup>

Los PSC presentan características fisicoquímicas inherentes a un polímero tales como la capacidad de formar películas delgadas que, una vez formadas, se pueden dopar o funcionalizar con nanopartículas metálicas o formar composites con grafeno o alguna otra modificación química. Por ello, los materiales modificados pueden mejorar la selectividad y sensibilidad en la detección que se requiera.<sup>33</sup> Una propiedad esencial de los PSC para su aplicación como biosensores es su conductividad eléctrica; por lo tanto, un polímero con alta conductividad podría simplificar la fabricación de biosensores electroquímicos, como es el poli(3,4-etilendioxitiofeno):poli(estireno sulfonato) (PEDOT:PSS), el cual ha utilizado en diversas aplicaciones optoelectrónicas y como biosensor.

## 1.6 Polímero poli(3,4-etilendioxitiofeno):poli(estireno sulfonato).

El poli(3,4-etilendioxitiofeno), PEDOT, es un polímero que presenta una alta conductividad de entre 400–600 S/cm y buena estabilidad electroquímica.<sup>36</sup> Sin embargo, el PEDOT es insoluble, por lo que durante el proceso de polimerización se adiciona el ácido poliestirensulfonato (PSS) el cual es un polielectrolito cuya función es mantener el polímero en emulsión. La estructura del poli(3,4-etilendioxitiofeno):poli(estireno sulfonato),<sup>36</sup> PEDOT:PSS, se muestra en la Figura 10. El PEDOT:PSS es comercial con una conductividad de 1000 S/cm, en forma de película delgada, y no presenta una absorción en la región visible del espectro electromagnético.<sup>37</sup>



**Figura 10.** Estructura del polímero PEDOT:PSS.

El PEDOT:PSS se utiliza ampliamente en el campo de la electrónica orgánica como capa conductora de huecos en una variedad de dispositivos, desde diodos emisores de luz orgánicos y dispositivos fotovoltaicos orgánicos.<sup>38</sup> En los últimos años, el PEDOT:PSS también se ha aplicado ampliamente en dispositivos bioelectrónicos para aplicaciones como electrodos para electrofisiología, una variedad de biosensores, transistores electroquímicos orgánicos y recubrimientos de bioelectrodos.<sup>39–42</sup>

### 1.6.1 Sensores a partir de PEDOT:PSS.

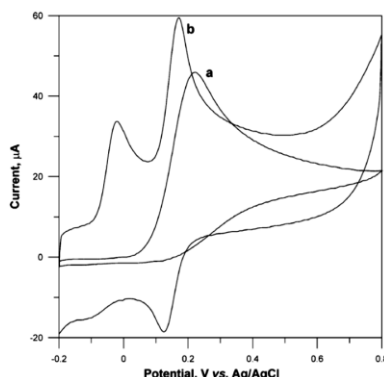
El estudio sobre el polímero PEDOT ha crecido considerablemente debido a las propiedades que presenta como su alta estabilidad química y térmica, alta conductividad y compatibilidad con electrolitos acuosos. El polímero PEDOT ha mostrado una excelente respuesta cuando se utiliza como electrodo o como recubrimiento de electrodos utilizados en sistemas electroquímicos.<sup>21</sup> Se ha reportado que las películas de PEDOT mantienen la actividad electroquímica aún

después de 400 ciclos redox; esto las hace ideales como sensores electroquímicos.<sup>43</sup> Películas de PEDOT se han empleado como sensores o electrodos en procesos neuronales. Xiao et al. desarrollaron un electrodo a base de PEDOT dopado con adenosina 5'-trifosfato (ATP) para grabaciones neurales, es sabido que el ATP es un activador de los nervios sensoriales.<sup>44</sup> Green et al. reportaron que los derivados PEDOT son mejores materiales e idóneos para interfaces neuronales debido a su estabilidad y resistividad a agentes bioquímicos, su conductividad y su baja toxicidad.<sup>45</sup>

Diversos sensores de glucosa también han sido reportados utilizando PEDOT. Un material compuesto de PEDOT con una dispersión de nanopartículas metálicas de paladio fue construido por Santhosh et al. para el control de la glucosa.<sup>46</sup> El biosensor de glucosa mostró una alta sensibilidad con un límite de detección de 75  $\mu\text{M}$  y una linealidad en la respuesta para una amplia gama de concentraciones (0,5 a 30 mM). Los resultados obtenidos por mediciones electroquímicas con el electrodo PEDOT-Pd fueron comparadas con las obtenidas a través de un medidor de glucosa comercial y los autores reportan una coincidencia 3.24%. Macaya et al. desarrollaron un transistor electroquímico a base de PEDOT:PSS y Pt.<sup>47</sup> La sensibilidad de este sensor estaba en el rango de concentraciones de glucosa en la saliva humana. Un sensor de glucosa basado en un transistor orgánico de películas de PEDOT fue construido por Liu et al., este sensor mostró un tiempo de respuesta rápido y una alta sensibilidad. Se ha observado una relación lineal entre la corriente de drenaje y la concentración de glucosa en el rango de 1,1 a 16,5 mM.<sup>48</sup>

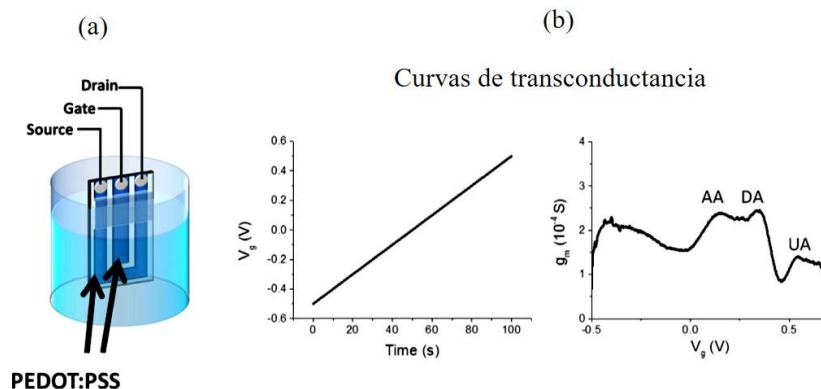
Por otro lado, se ha mencionado ya la importancia de la detección de dopamina como analito biológico; por ello también se han desarrollado biosensores para este analito a base de PSC. Kumar et al. reporta la cuantificación de DA en presencia de AA a través de mediciones electroquímicas empleando un electrodo de carbono vítreo recubiertos con PEDOT.<sup>49</sup> Demostró que el electrodo de carbono vítreo modificado con PEDOT podía detectar dopamina a una concentración de 1  $\mu\text{M}$  e incluso en la presencia del ácido ascórbico a concentraciones de 1 mM. Los autores muestran el voltamperograma de una solución de DA y AA obtenido con un electrodo de carbón vítreo sin modificar y modificado con PEDOT (Figure 11).

Cuando se lleva a cabo la medición con el electrodo modificado se pueden observar las señales que corresponde al pico de oxidación de DA y AA, mientras que al usar el electrodo de carbón vitreo sin modificar solo se observa la señal correspondiente a AA.



**Figura 11.** Voltamperograma de una disolución de dopamina y ácido ascórbico obtenida con un electrodo de (a) carbón vitreo y (b) carbón vitreo modificado con PEDOT.<sup>49</sup>

Por su parte, Gualandi et al. desarrollaron un transistor electroquímico orgánico a base completamente de películas de PEDOT:PSS para la detección selectiva de DA en presencia de compuestos que interfieren como es el ácido ascórbico y ácido úrico (Figura 12). La selectividad la obtuvieron variando los parámetros eléctricos del transistor (Voltaje source-drain). Las curvas de transconductancia obtenidas permiten obtener una curva de calibración para la cuantificación de AA, UA y DA, además de poder separar la señales que corresponden a los procesos de reducción de estos analitos.<sup>18</sup>



**Figura 12.** (a) Transistor electroquímico a base de PEDOT:PSS y (b) curvas de transconductancia de la medición de ácido ascórbico, dopamina y ácido úrico.

Los reportes mencionados muestran que electrodos a base de PEDOT:PSS permiten una cuantificación selectiva de DA aún en medios con analitos que pueden interferir la medición. Sin embargo, las películas de PEDOT:PSS tienen la desventaja de ser parcialmente solubles en el medio usado para llevar a cabo las mediciones electroquímicas. Para ello se requiere de derivados de PEDOT que presenten buena conductividad pero que no sean solubles en disolventes comúnmente empleados en mediciones electroquímicas.

### 1.6.2 Síntesis de PEDOT.

Para la polimerización del monómero etilendioxitiófenos (EDOT) se pueden utilizar diferentes métodos como son: polimerización electroquímica, polimerización en fase de vapor o la polimerización en emulsión.<sup>50</sup> Los métodos de polimerización electroquímicos y en fase vapor permiten la obtención de películas de polímeros con una buena calidad morfológica, alta conductividad y muy estables antes sistemas oxido-reducción.<sup>50</sup> Para aplicaciones a gran escala, el método de polimerización empleada es el método por emulsión para producir PEDOT:PSS en dispersión. También por polimerización por emulsión se ha reportado la síntesis de diferentes derivados de PEDOT. Lei et al., así como Pyshkina et al. utilizaron la polimerización por emulsión para llevar a cabo polimerización de EDOT en presencia de la sal de sodio del ácido 2-naftalensulfónico.<sup>51-54</sup> Este tipo de polimerización permite obtener nanopartículas esféricas de PEDOT con tamaños del 100 nm. La conductividad del

polímero obtenido a partir de EDOT y la sal de sodio del ácido 2-naftalensulfonato obtenido por esta técnica es de 165 S/cm.<sup>52</sup> Además el polímero no es soluble, por lo que es un potencial candidato a ser empleado como electrodo en biosensores de analitos biológicos.

## **Hipótesis**

Las propiedades de conductividad del polímero PEDOT:2-NaNS lo convierten en un candidato para ser utilizado como electrodo en un sistema electroquímico que permita la detección de analitos biológicos.

## **Objetivo General**

Polimerización por emulsión del polímero Poli(3,4-etilendioxitiofeno) utilizando la sal 2-naftalensulfato de sodio como contra ion y su caracterización como electrodo para un sensor electroquímico.

## CAPÍTULO II. PARTE EXPERIMENTAL

### 2.1 Materiales.

Las propiedades fisicoquímicas de los reactivos y disolventes utilizados en este trabajo se describen a continuación.

**Ácido 2-naftalensulfónico; A2-NS** ( $C_{10}H_7SO_3H$ ). Es material sólido (polvo blanco policristalino), su peso molecular es de 208.23 g/mol, su punto de fusión es de 124 °C. El reactivo se obtuvo de la compañía Aldrich.

**Hidróxido de sodio** (NaOH). Es material sólido (hojuelas color blanco), su peso molecular es de 40 g/mol, su punto de fusión es de 318 °C. El reactivo se obtuvo de la compañía J.T. Baker.

**3,4-etilendioxitiofeno; EDOT** ( $C_6H_6O_2S$ ). A temperatura ambiente es líquido con una coloración amarilla, su peso molecular es de 142.17 g/mol. El reactivo se obtuvo de la compañía Aldrich.

**Sulfato férrico n-hidratado** ( $Fe_2(SO_4)_3 \cdot 9H_2O$ ). Es material sólido (hojuelas color blanco), su peso molecular es de 399.98 g/mol, su punto de fusión es de 480 °C. El reactivo se obtuvo de la compañía CTR.

**Persulfato de potasio** ( $K_2S_2O_8$ ) Es un material cristalino blanco, su peso molecular es 238.1 g/mol.

**Sal de sodio del polímero de p-metacriloilaminofenilarosnato; poli(pMAFANa)** ( $C_{10}H_{11}NO_4AsNa_2$ ). La síntesis y propiedades fueron reportadas previamente.<sup>55</sup>

**Sal de sodio del polímero de p-metacriloilaminofenilfosfato; poli(pMABFNa)** ( $C_{10}H_{11}NO_4PNa_2$ ). La síntesis y propiedades fueron reportadas previamente.<sup>55</sup>

**Grafito** Es un polvo gris oscuro, su peso molecular es de 12.01 g/mol. El reactivo se obtuvo de la compañía Aldrich.

**Resina epoxica** de la marca RESISTOL INSTANT MIX con dos componentes.

Disolventes

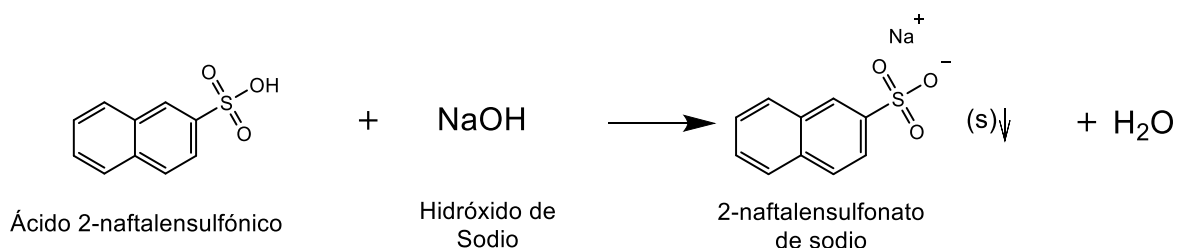
**Metanol** ( $CH_3OH$ ). Líquido incoloro, su peso molecular es de 32.04 g/mol, su punto de ebullición es de 64.7 °C y su densidad es de 0.79 g/ml. El reactivo se obtuvo de la compañía Fermont.

**Acetona** (C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O). Líquido incoloro, su peso molecular es de 58.08 g/mol, su punto de ebullición es de 56 °C y su densidad es de 0.7 g/ml. El reactivo se obtuvo de la compañía Fermont.

**Agua tridestilada** (H<sub>2</sub>O). Líquido incoloro, su peso molecular es de 18.01 g/mol, su punto de ebullición es de 100 °C y su densidad es de 1 g/ml.

## 2.2 Síntesis de la sal 2-naftalensulfonato de sodio (Na(2)-NSTo).

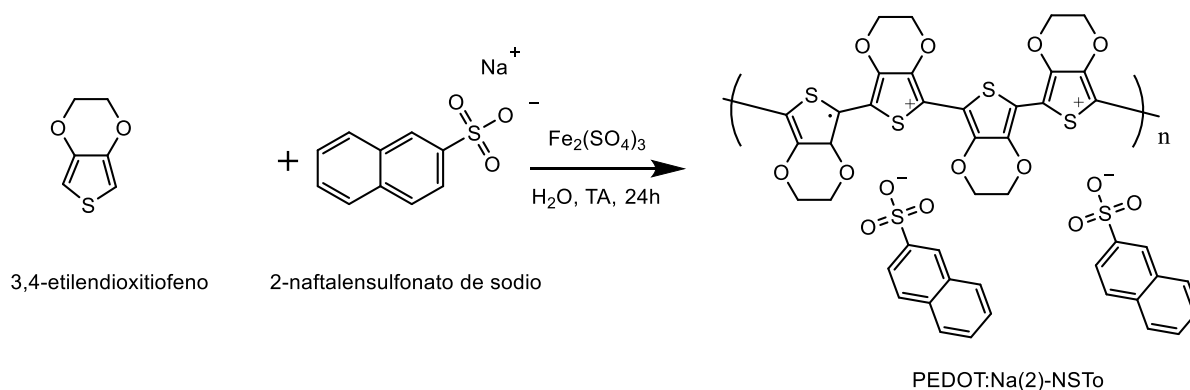
La sal de sodio del ácido 2-naftalensulfónico (A2-NS) se preparó a partir de la reacción de neutralización del ácido A2-NS con hidróxido de sodio (Esquema 10).



**Esquema 10.** Reacción de neutralización para la síntesis del 2-naftalensulfonato de sodio.

En un matraz de bola de 25 ml se colocan 100 mg (4.8 mmol) del ácido 2NS y se disuelven en 10 ml de agua tridestilada, la disolución se mantiene en agitación hasta que el 2NS se disuelve completamente. Para llevar a cabo la reacción de neutralización, se preparan tres diferentes disoluciones de NaOH: Una utilizando 192 mg (4.8 mmol), otra con 384 mg (9.6 mmol) y finalmente con 576 mg (14.4 mmol). Para todas se utilizó aproximadamente 3 ml de agua tridestilada. Cada solución se utiliza por separado en la reacción de neutralización. En todos los casos, una vez que se adiciona la disolución de NaOH se forma un el sólido blanco que se filtra. El producto fue purificado por recrystalización en una mezcla de metanol y agua en relación 4:1y finalmente secado a 70° C por 12 h.

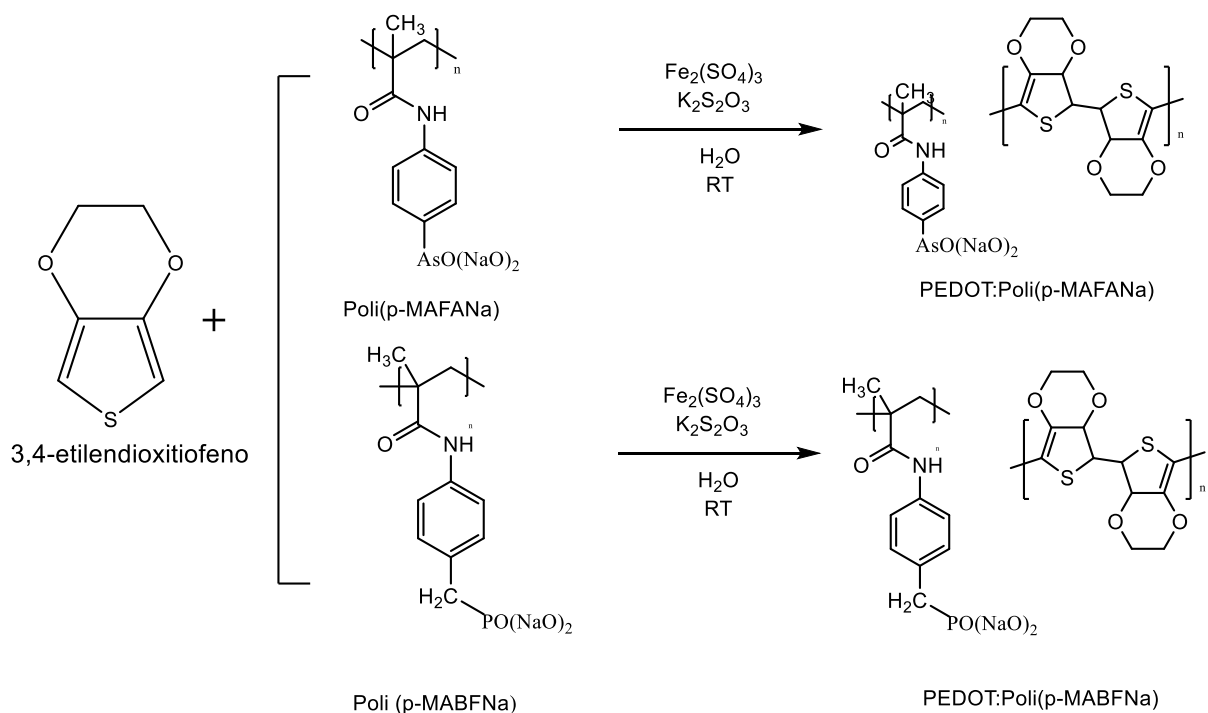
### 2.3 Polimerización por emulsión de PEDOT:Na(2)-NSTo.



**Esquema 11.** Reacción de polimerización del monómero 3,4-etilendioxitiofeno.

La Polimerización por emulsión de **PEDOT:Na(2)-NSTo** (Esquema 11), se llevó a cabo bajo el siguiente procedimiento. En un matraz de bola de 25 ml se disuelven 50.4 mg (2.19 mmol) de 2NaNS en 2 ml de agua, la mezcla fue sonicada hasta formar una suspensión homogénea. A esta mezcla se agregaron 221 ml (2.07 mmol) la EDOT. La mezcla se mantiene en agitación y al menos 5 ciclos dentro de un baño ultrasónico (de 2 minutos cada uno) hasta formar una emulsión. Posteriormente la emulsión se mantiene en agitación y se añade 0.97 mmol de sulfato férrico disuelto en agua para iniciar la reacción, la mezcla se mantuvo con agitación constante a temperatura ambiente por 2 horas. Durante el tiempo de reacción la mezcla muestra cambio de color de incoloro a amarillo, verde, gris y finalmente es una suspensión azul oscuro. Al término de la reacción el sólido obtenido es filtrado y lavado con una mezcla de agua y metanol, el producto es secado a 70° C. El polvo obtenido es de color azul oscuro.

## 2.4 Polimerización del PEDOT:MAFANa y PEDOT: MABFNa.



**Esquema 12.** Reacción de polimerización del monómero 3,4-etilendioxitiofeno con diferentes sales de sodio.

La Polimerización del PEDOT:MAFANa y PEDOT: MABFNa (Esquema 12), se llevó a cabo bajo el siguiente procedimiento. En un matraz de bola de 25 ml se adicionan 185 mg (0.5 mmol) de poli(p-MAFANa) y 167 mg (mmol) de  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_3$  y 5 ml de agua, la mezcla fue sonicada hasta formar una solución homogénea. A esta mezcla se agregaron 80 ml (0.5 mmol) la EDOT. La mezcla se mantiene en agitación y al menos 5 ciclos dentro de un baño ultrasónico (de 2 minutos cada uno) hasta formar una emulsión. Posteriormente la emulsión se mantiene en agitación y se añade una solución acuosa de sulfato férrico 0.79mg (0.002mmol) para iniciar la reacción, la mezcla se mantuvo con agitación constante a temperatura ambiente por 2 horas. Durante el tiempo de reacción la suspensión presenta cambios de color de rosa a naranja y gris, finalmente presenta una coloración gris. Tras el tiempo de reacción el sólido color gris oscuro es filtrado y lavado con una mezcla de agua y metanol, el producto es secado a 70° C.

## 2.5 Preparación de los compuestos obtenidos para su caracterización.

La caracterización espectroscópica de los compuestos se llevó a cabo por Espectroscopia de Infrarrojo con transformada de Fourier (FT-IR), todas las mediciones se realizaron en estado sólido, usando Bromuro de Potasio (KBr) como referencia. Para la medición se prepararon pastillas con la muestra y KBr.

Para determinar la resistividad por 4 puntas del polímero, se preparan pastillas con 60 mg del material y se utiliza una pastilladora manual y un dado con un diámetro de 0.6 cm.

Para determinar la morfología se utilizó la técnica de microscopía de fuerza atómica, el procedimiento se realizó con la misma pastilla preparada previamente.

## 2.6 Preparación de los electrodos de pasta de grafito y PEDOT:2NaNS.

Los electrodos se preparan a partir de una pasta que se obtiene al mezclar una resina epóxica y un material conductor; grafito o el compuesto obtenido en el presente estudio PEDOT-Na(2)-NSto. Primeramente, se determinó la composición más adecuada de la resina, para lo cual se prepararon mezclas con diferentes cantidades de partes A y B (monómero e iniciador, Tabla 2.

**Tabla 2.** Proporciones de los componentes A y B de la resina epóxica.

Relación		Cantidad (mg)	
Componente A	Componente B	A	B
1	1	70	70
1	2	70	35
2	1	35	70
1	3	70	23.3
3	1	23.3	70

Una vez preparada la resina se fabricó el electrodo mezclando la resina con diferentes cantidades de grafito hasta obtener una pasta homogénea, la pasta se introdujo en capilares de vidrio colocando un alambre de cobre como contacto. Las

proporciones de resina:grafito usadas se muestran en la Tabla 3. Los electrodos fueron curados a 75°C por 45 minutos. Se prepararon 3 electrodos de cada lote.

**Tabla 3.** Relación resina:grafito empleadas para preparar electrodos de pasta. La resina tiene composición 2A:1B.

Cantidad de material (mg)	
Resina	Grafito
90	10
80	20
70	30
60	40
50	50
40	60

Los electrodos fueron caracterizados obteniendo los perfiles electroquímicos de cada uno mediante voltamperometría cíclica, así como midiendo la resistencia de los electrodos.

### **2.7 Caracterización de los electrodos por voltamperometría cíclica.**

En la caracterización electroquímica de los electrodos preparados se usó la técnica de voltamperometría cíclica, en la que se aplica un barrido de voltaje y mide la corriente generada. Para las mediciones se empleó un potenciostato marca Metrohm con un sistema de tres electrodos donde el electrodo de referencia es un electrodo de plata/cloruro de plata (Ag/AgCl) en solución 3M de cloruro de potasio (KCl), un alambre de platino como contra-electrodo y como electrodo de trabajo se usaron los electrodos de pasta de grafito pastillas de PEDOT:2NaNS para evaluar el comportamiento electroquímico de ambos materiales.

El electrolito de soporte seleccionado fue KCl en una solución 0.11 M en agua las mediciones se obtuvieron con un barrido cíclico desde -1.8 a 1.8 V y velocidad de

barrido de  $16 \text{ mVs}^{-1}$ . Se obtuvieron los perfiles de cada electrodo de los lotes preparados.

## **2.8 Equipos utilizados en la caracterización experimental.**

**Medidor de punto de fusión.** SEV-Prendo modelo PF-300 con intervalo de 0-300°C .

**Equipo de resistividad por 4 puntas.** Jandel modelo RM 3000 que tiene un intervalo resistividad de  $10^{-3}$  hasta  $10^6$  de  $\Omega \cdot \text{cm}$ .

**Espectrómetro IR.** Bruker Vertex 70, los espectros fueron obtenidos por técnica de reflectancia difusa. El intervalo de medición fue de  $4000-400 \text{ cm}^{-1}$  y para el procesamiento de los datos se usó un software OPUS. Las mediciones se realizaron en sólido con bromuro de potasio (KBr) como referencia.

**Potenciostato-galvanostato.** Metrohm PGSTAT128N.

**Celda electroquímica.** Celda de vidrio con tres electrodos, electrodo de referencia de plata/ cloruro de plata (Ag/AgCl), contra electrodo de platino y para el electrodo de trabajo se usaron los electrodos preparados en este trabajo.

**Microscopio de fuerza atómica.** EasyScan2 de Nanosurf, en modo de contacto.

## CAPITULO III RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 3.1 Síntesis de la sal 2-naftalensulfonato de sodio (Na(2)-NSTo).

La formación de la sal de sodio del ácido 2-naftalensulfónico (Figura 13), se obtuvo a partir de la reacción de neutralización del ácido con hidróxido de sodio a tres diferentes relaciones molares. Las relaciones molares fueron 1:1 (**NA(2)-NSTo-1**), 1:2 (**NA(2)-NSTo-2**) y 1:3 (**NA(2)-NSTo-3**). En las tres reacciones, una vez que se llevó a cabo la purificación por recristalización se obtuvieron cristales tipo hojuela de color blanco. El rendimiento de cada reacción fue aproximadamente el mismo de 57%. Las tres sales son solubles en agua, metanol, etanol y DMF y no presenta un punto de fusión en el intervalo de 25-300 °C.



Figura 13. Estructura química del Na(2)-NSTo.

#### 3.1.1 Caracterización por espectroscopía de infrarrojo de la sal Na(2)-NSTo.

El espectro de IR para la sal **NA(2)-NSTo-1**, **NA(2)-NSTo-2** y **NA(2)-NSTo-3** se presenta en la Figura 14, 15 y 16, respectivamente. Los tres espectros presentaron las mismas bandas características. Una de las principales bandas es la banda con intensidad media a  $742\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a la  $\nu\text{C-S}$ . La banda de intensidad baja a  $1351\text{ cm}^{-1}$  que es asignada a la vibración  $\nu\text{S=O}$  característica para el grupo sulfonato. Además, las bandas a  $1592\text{ cm}^{-1}$  y  $1503\text{ cm}^{-1}$  asignada a la vibración  $\nu_{\text{simétrica}}$  y  $\nu_{\text{asimétrica}}$  de un doble enlace  $\text{C=C}$  correspondiente al grupo naftaleno. La banda de vibración de alargamiento  $\nu\text{C-H}$  se encuentra a  $3054\text{ cm}^{-1}$ . El espectro de IR de la **Na(2)-NSTo** se comparó con el espectro del ácido 2-naftalensulfónico (Figura 17). Se puede observar que la diferencia entre ambos espectros es la banda ancha e intensa en  $3337\text{ cm}^{-1}$  que se debe a la vibración  $\nu\text{O-H}$  del naftaleno en su forma ácida, y es una indicación de la formación de la sal de sodio.

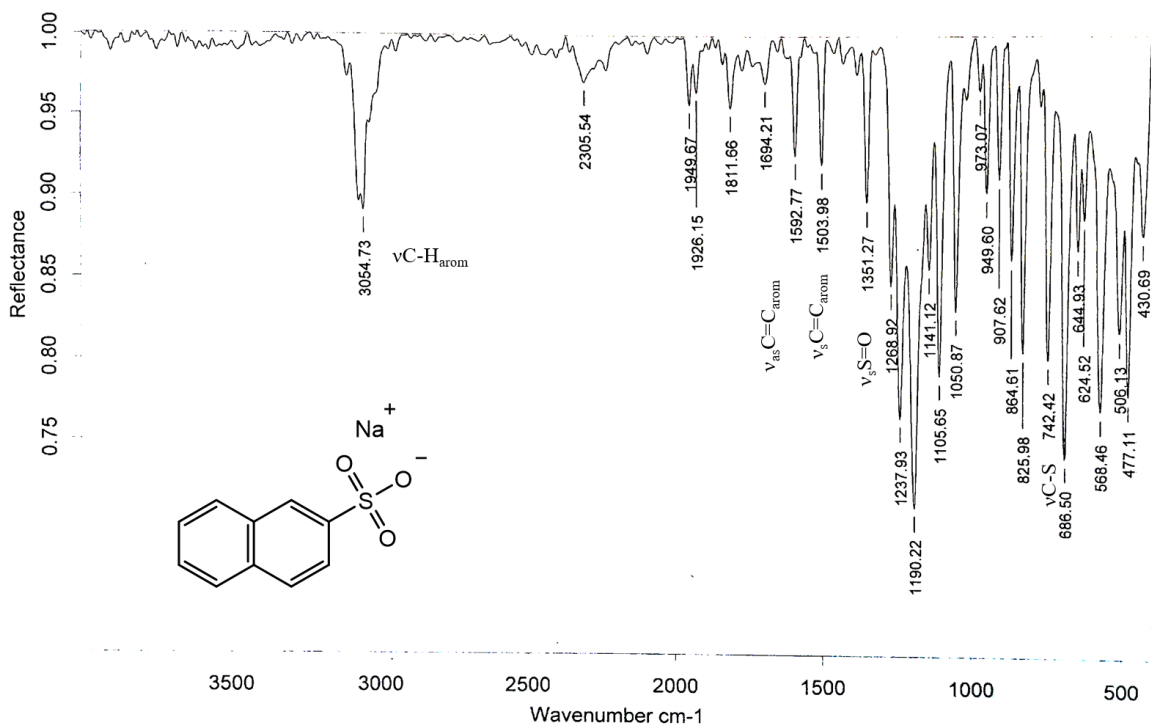


Figura 14. Espectro de infrarrojo del NA(2)-NSTo-1.

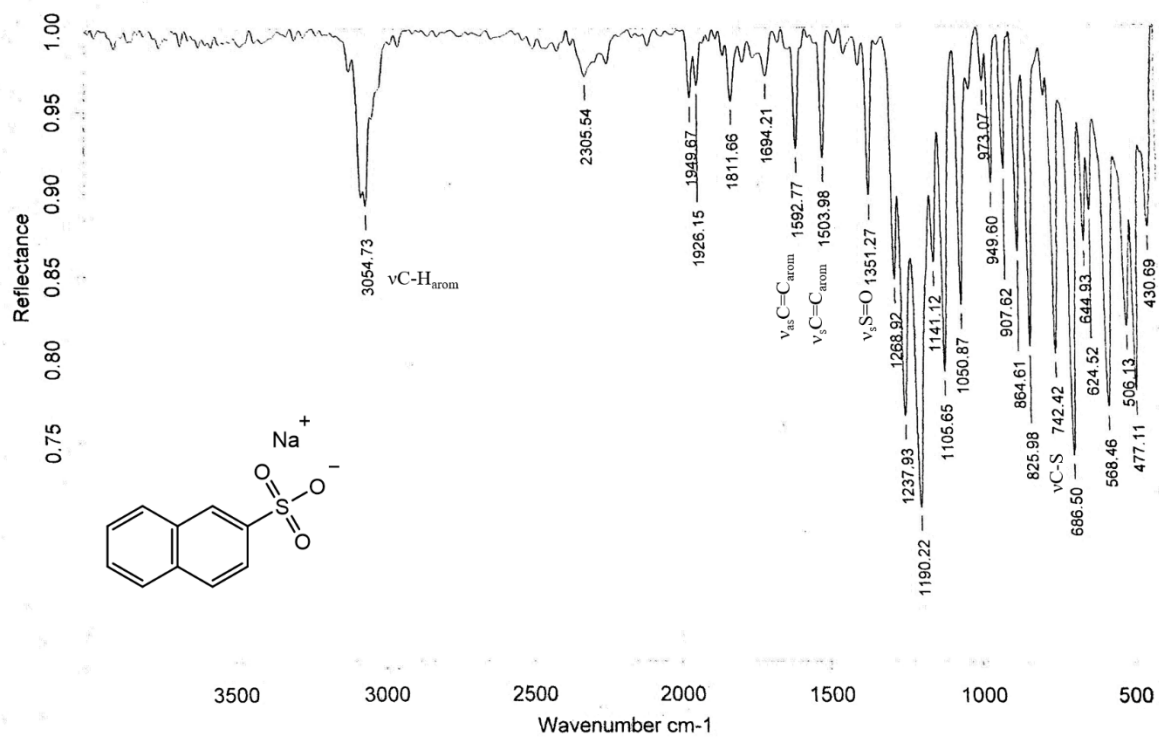


Figura 15. Espectro de infrarrojo del NA(2)-NSTo-2.

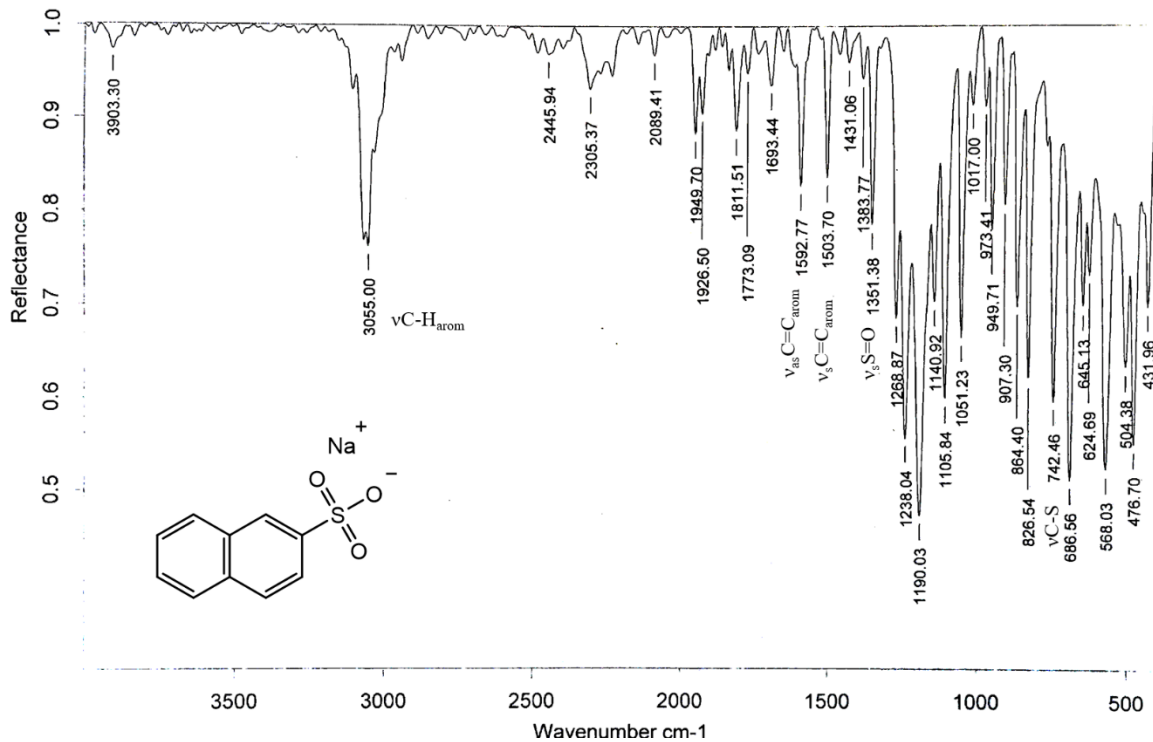


Figura 16. Espectro de infrarrojo del NA(2)-NSTo-3.

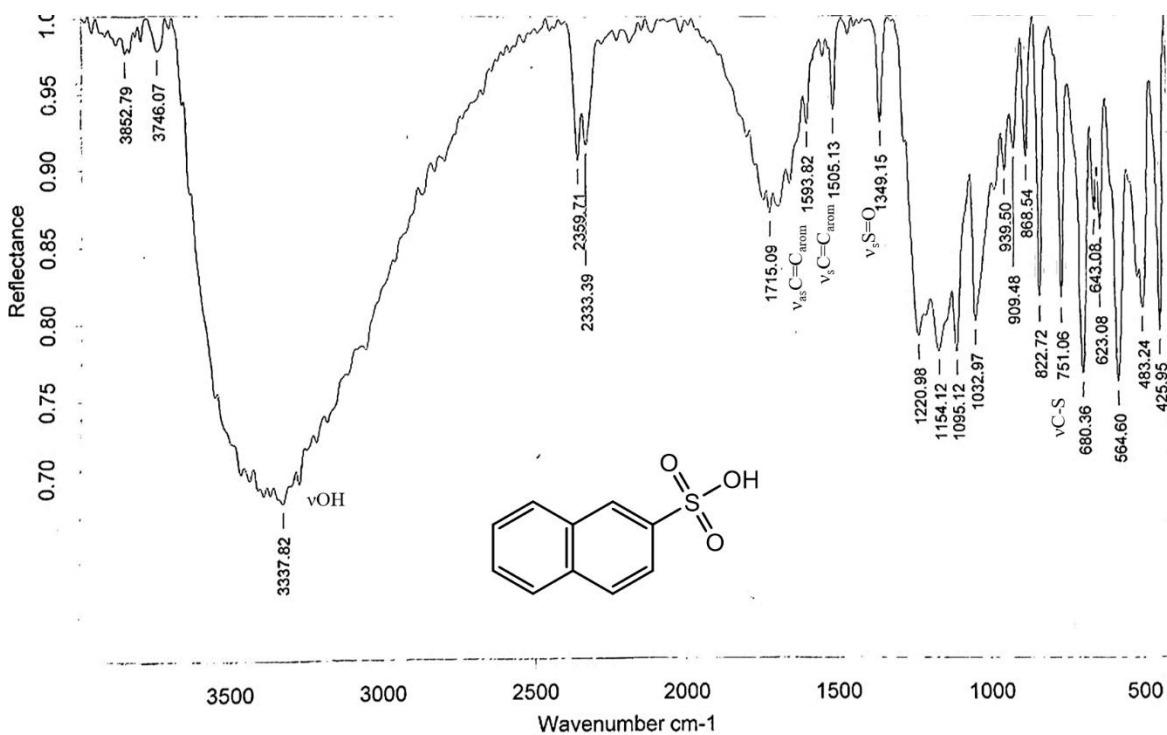


Figura 17. Espectro de infrarrojo del ácido 2-naftalensulfónico.

### 3.2 Polimerización por emulsión de PEDOT:Na(2)-NSTo.

El polímero **PEDOT:Na(2)-NSTo** se obtuvo a partir de la polimerización del monómero EDOT en presencia de Na(2)-NSTo y como iniciador se utilizó  $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$  acuoso. Se obtuvieron tres diferentes polímeros con las tres sales: **PEDOT:Na(2)-NSTo-1**, **PEDOT:Na(2)-NSTo-2** y **PEDOT:Na(2)-NSTo-3**. Después de la polimerización los compuestos obtenidos son polvos de color azul oscuro, insoluble en todos los disolventes orgánicos y no funden en el intervalo de 25-300°C. El producto se caracterizó por espectroscopía IR, conductividad y por microscopía de fuerza atómica.

#### 3.2.1 Caracterización por espectroscopía de infrarrojo.

El espectro de infrarrojo de cada polímero **PEDOT:Na(2)-NSTo (1-3)** se presenta en la Figura 18-20, respectivamente. Se pueden observar las siguientes bandas características del material: una banda de intensidad baja a  $697\text{ cm}^{-1}$  que se asignó a la vibración de alargamiento del enlace  $n\text{ C-S}$  del grupo tiofeno, la banda fina a  $1092\text{ cm}^{-1}$  característica del grupo éter (C-O-C). Es importante mencionar la ausencia de las bandas alrededor de  $3000\text{ cm}^{-1}$  que corresponden al estiramiento  $\nu_{\text{simétrico}}$  y  $\nu_{\text{asimétrico}}$  debido al C-H reportadas en el monómero<sup>56</sup> (Figura 21), lo cual confirma que la polimerización se llevó a cabo. Además, de las bandas encontradas en  $751\text{ cm}^{-1}$  y  $1336\text{ cm}^{-1}$  fueron asignados a la vibración del enlace sencillo S-O y doble S=O debido a la sal naftalensulfonato de sodio. Las bandas en  $3050\text{ cm}^{-1}$  y  $3091\text{ cm}^{-1}$  corresponden a la vibración de alargamiento de  $n\text{C-H}$  correspondiente a los anillos aromáticos.

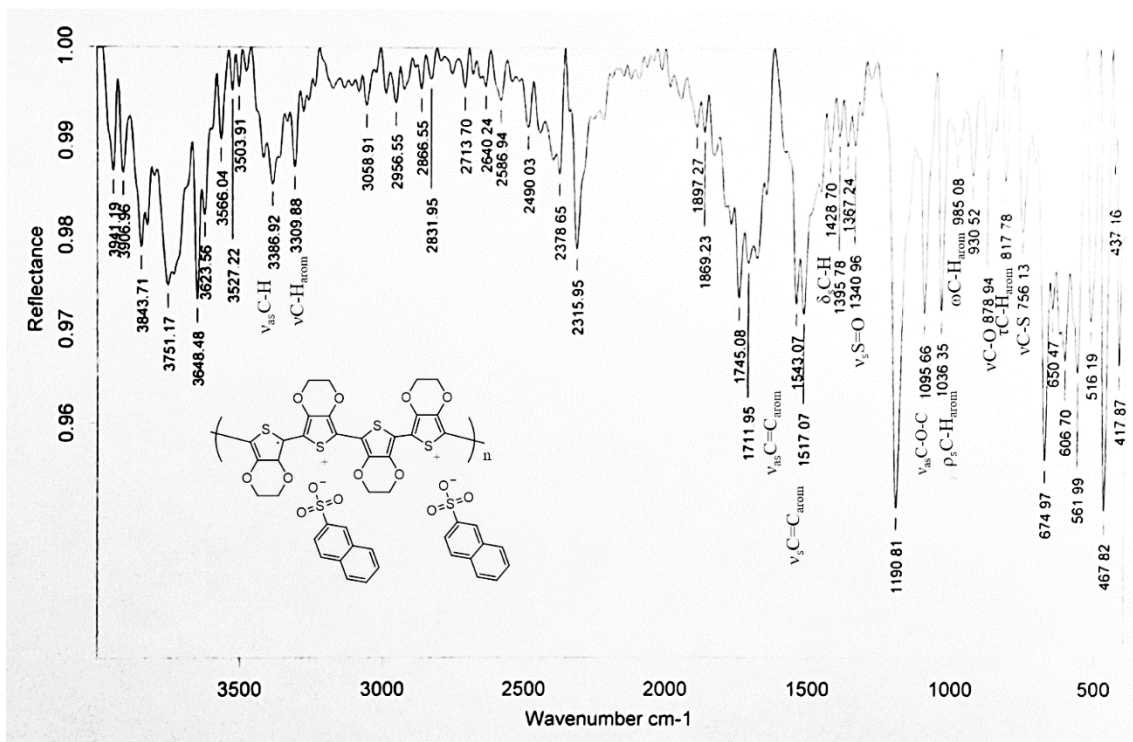


Figura 18. Espectro de infrarrojo del polímero PEDOT:Na(2)-STo-1.

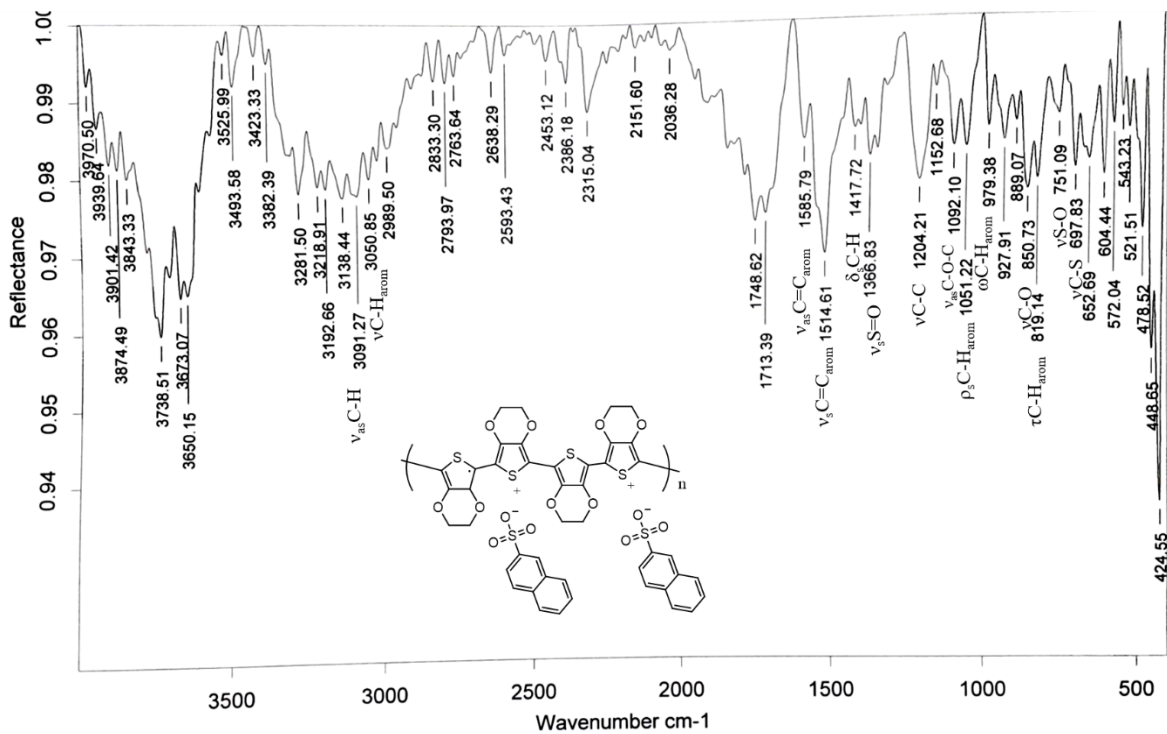


Figura 19. Espectro de infrarrojo del polímero PEDOT:Na(2)-STo-2.

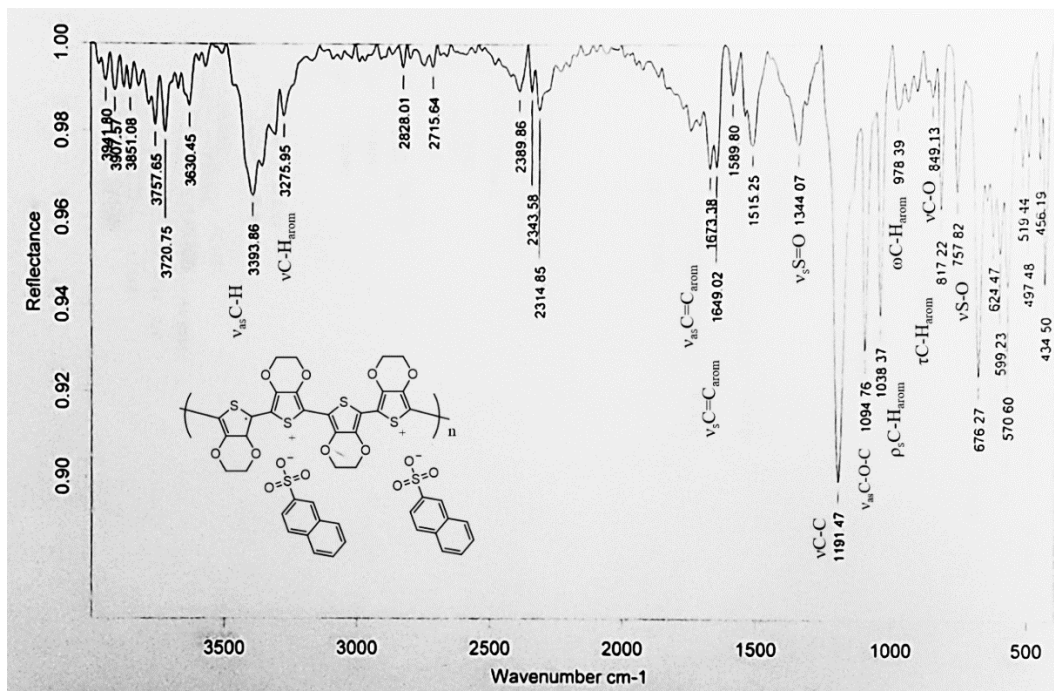


Figura 20. Espectro de infrarrojo del polímero PEDOT:Na(2)-STo-3.

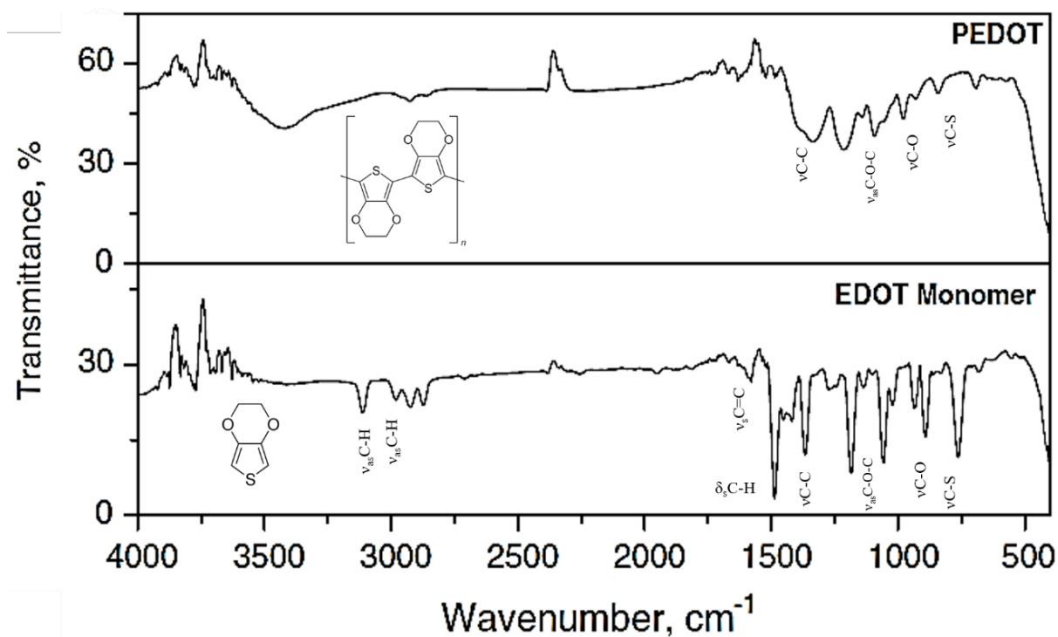


Figura 21. Espectro de infrarrojo del monómero EDOT y del polímero PEDOT.

### 3.2.2 Medición de conductividad.

La conductividad de los polímeros PEDOT:Na(2)-NSTo-(1-3) se determinó a partir de mediciones de resistividad en pastillas preparadas con cada muestra. La

conductividad eléctrica se define como el inverso de la resistividad. Para la medición de resistividad se utilizó el método de cuatro puntas y se prepararon pastillas con una prensa de mano. Se obtuvieron diferentes valores de conductividad para cada polímero sintetizado. Los valores promedio de resistividad ( $r$ ) y conductividad ( $s$ ) eléctrica se presentan en la Tabla 4.

**Tabla 4.** Valores de resistividad y conductividad de los polímeros de **PEDOT:Na(2)-NSTo.**

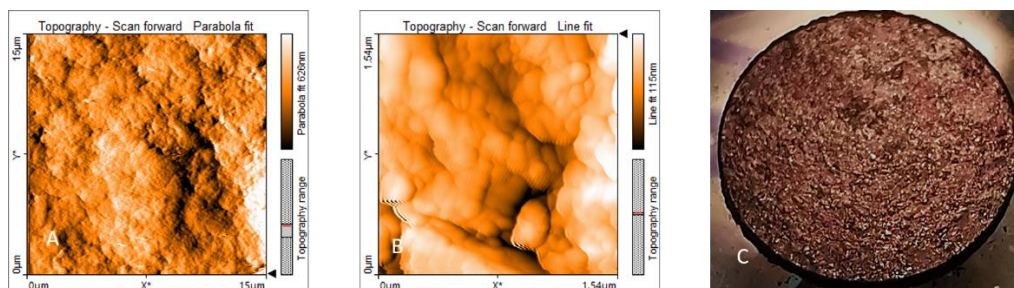
Polímero	Resistividad $\Omega$ .cm	Conductividad S/cm ( $\times 10^{-3}$ )
<b>PEDOT:Na(2)-NSTo-1</b>	1388	0.072
<b>PEDOT:Na(2)-NSTo-2</b>	0.016	62500
<b>PEDOT:Na(2)-NSTo-3</b>	374	2.6

El polímero **PEDOT:Na(2)-NSTo-2** presentó el valor de conductividad más alto. Posiblemente, este valor de conductividad se deba a la concentración de Na(2)-NSTo que favorece la polimerización logrando la obtención de cadenas con mayor longitud de conjugación. Por lo tanto, para la preparación de electrodos que se utilizaran en las mediciones electroquímicas, se empleara únicamente el polímero **PEDOT:Na(2)-NSTo-2**.

### 3.2.3 Caracterización morfológica de las pastillas.

Las pastillas preparadas tienen un diámetro de 0.6 cm, para cada una se llevó a cabo el análisis morfológico mediante microscopia de fuerza atómica. En la Figura 22a, se muestra una micrografía a una escala de  $15 \times 15 \mu\text{m}$ , se observa que la pastilla se conforma de una serie de aglomerados y tiene una rugosidad promedio a fue de 134.39 nm. En la Figura 22b, se muestra una ampliificación a una escala de  $1.54 \times 1.54 \mu\text{m}$  que permite observar que el material está compuesto de nanopartículas del orden de 100 nm con una rugosidad promedio es de 17.03 nm.

Este tipo de morfología ha sido previamente reportado para polímeros obtenidos mediante polimerización por emulsión,<sup>36</sup> ya que el este método permite obtener de una forma regulada nanopartículas de polímero. La formación de nanopartículas en una polimerización por emulsión se asocia con el proceso de nucleación de la micela durante la etapa inicial. Las micelas son el sitio principal en el que ocurrirá la reacción.<sup>57</sup>



**Figura 22.** Imágenes de AFM la pastilla de **PEDOT:Na(2)-NSTo-2**; A) 15x15 mm, B) 1.5x1.5 mm, C) Imagen óptica a 5X.

### 3.3 Polimerización por emulsión de PEDOT:MAFANa y PEDOT:MABFNa.

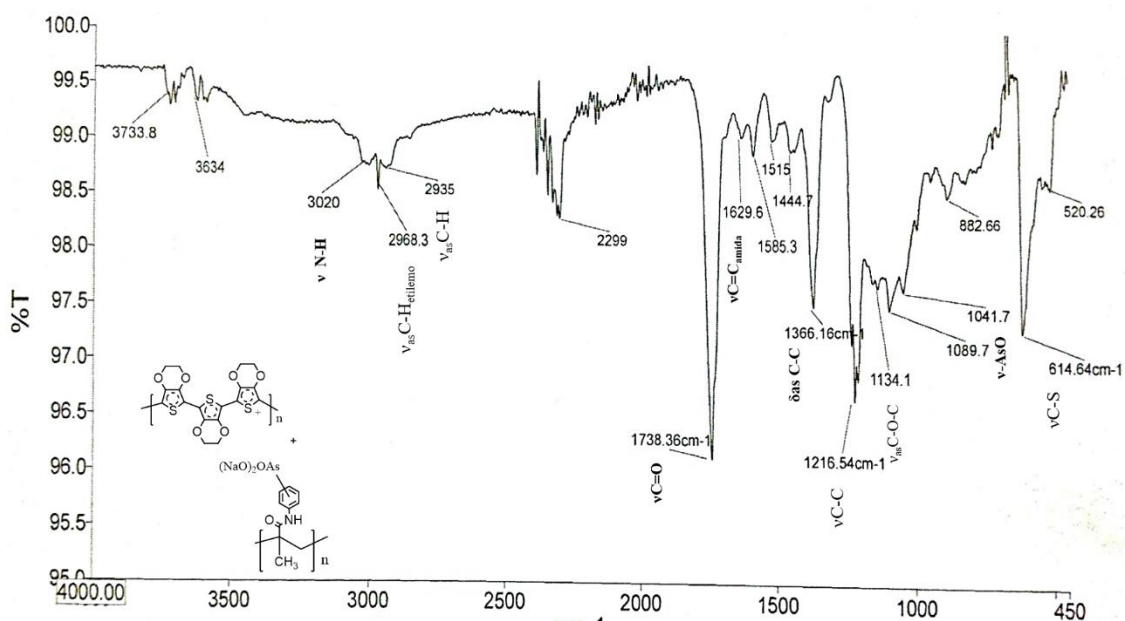
La polimerización para obtener los polímeros **PEDOT:MAFANa** y **PEDOT:MABFNa** fue utilizando la misma metodología empleada en la síntesis para **PEDOT:Na(2)-NSTo**. La única diferencia es que la polimerización del monómero EDOT se realizó en presencia de las sales de poli(*p*-MAFANa) o poli(*p*-MABFNa) previamente sintetizadas, así como en presencia de  $K_2S_2O_3$  además de  $Fe_2(SO_4)_3$ . Los compuestos obtenidos fueron lavados con agua varias veces. Se obtiene polvo de color gris oscuro que son insolubles en disolventes orgánico. El producto se caracterizó por espectroscopía IR.

#### 3.3.1 Caracterización por espectroscopía de infrarrojo.

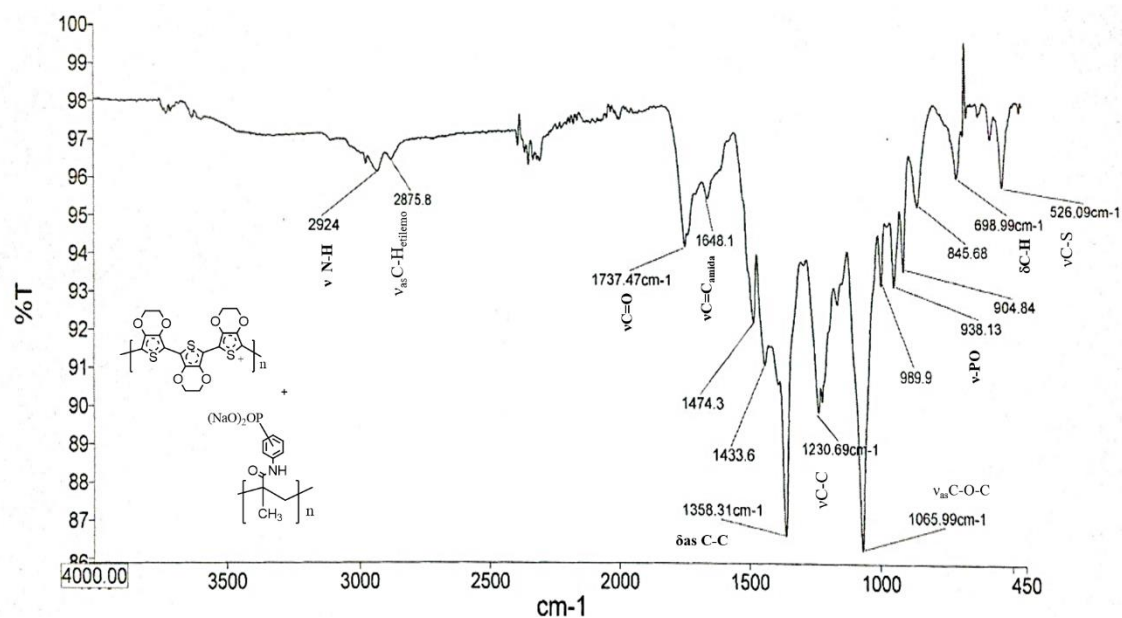
En el espectro de infrarrojo del polímero **PEDOT:MAFANa**, Figura 23, se observa una banda de intensidad media en  $614\text{ cm}^{-1}$  que se asignó para la vibración de alargamiento ( $n$ ) del enlace C–S del grupo tiofeno; así como una banda en  $1089\text{ cm}^{-1}$  que fue asignada al grupo éster (C–O–C). Por otro lado, las bandas para el

poli(*p*-MAFANa) son: la banda a  $1041\text{cm}^{-1}$  que se asignó a la vibración  $\nu\text{As}=\text{O}$  del grupo arsonato; la banda intensa a  $1738\text{cm}^{-1}$  se asignó al grupo carbonilo, mientras que las bandas a  $2935\text{cm}^{-1}$  y  $2968\text{cm}^{-1}$  se debe a las vibraciones de alargamiento  $n\text{C}-\text{H}$ ; y la banda  $3020\text{cm}^{-1}$  es debido a la  $\nu\text{N}-\text{H}$ .

En el espectro del compuesto **PEDOT:MABFNa** (Figura 24) se observan las bandas en  $526\text{cm}^{-1}$ ,  $1065\text{cm}^{-1}$ ,  $1433\text{cm}^{-1}$  y  $1474\text{cm}^{-1}$  asignadas a las vibraciones  $n\text{C}-\text{S}$ ,  $n\text{C}-\text{O}-\text{C}$ , alargamiento simétrico  $n_s\text{C}=\text{C}$  y asimétrico  $n_{as}\text{C}=\text{C}$ , respectivamente y corresponden al polímero PEDOT. Para la sal poli(*p*-MABFNa), la banda a  $938\text{cm}^{-1}$  corresponde a la  $n\text{P}=\text{O}$ , para el grupo  $\text{C}=\text{O}$  es asignada la banda a  $1737\text{cm}^{-1}$  y las bandas a  $2875$  y  $2924\text{cm}^{-1}$  se deben a la  $n_s\text{C}=\text{H}$  y  $n_{as}\text{C}=\text{H}$ , respectivamente.



**Figura 23.** Espectro de infrarrojo del polímero **PEDOT:Poly(*p*-MAFANa).**



**Figura 24.** Espectro de infrarrojo del polímero **PEDOT:poli(p-MABFNa)**.

### 3.4 Preparación de electrodos.

Como se mencionó en el capítulo I, los sensores electroquímicos de analitos biológicos son

electrodos modificados en cuya superficie se llevan a cabo procesos de oxidoreducción. Por tanto, para evaluar la aplicación del polímero **PEDOT:Na(2)-NSTo-2** como material que pueda ser utilizado en un biosensor, se prepararon electrodos que se utilizaran en un sistema electroquímico. Para la fabricación del electrodo con el polímero **PEDOT:Na(2)-NSTo-2** se utilizó una metodología reportada utilizando grafito.<sup>58,59</sup> En esta metodología se prepara una pasta empleando una resina polimérica y un material conductor. Inicialmente, se determinaron las condiciones para preparar la resina epóxica y posteriormente se prepararon electrodos a base de grafito que se usaron como referencia y así como los electrodos con el polímero **PEDOT:Na(2)-NSTo-2**.

#### 3.4.1 Preparación de la resina epóxica.

Las resinas epoxi comerciales se componen de dos partes, grupos epóxidos y un iniciador que actúa como catalizador de la reacción de polimerización de los grupos

epóxidos. La relación entre grupos epóxidos y el iniciador determina el tiempo de curado, es decir, el tiempo en que la resina endurece. Para determinar la composición de la resina que permita un buen mezclado con el material conductor y su inyección en un capilar de vidrio sin endurecerse, se probaron diferentes relaciones de los grupos epóxidos y del iniciador etiquetadas partes A y B, respectivamente. Para cada relación se registró el tiempo de curado bajo diferentes condiciones, a temperatura ambiente ( $T_{amb}$ ), a  $75^{\circ}\text{C}$  y bajo luz UV. Se prepararon cinco relaciones en peso entre las partes A y B de la resina, mostrados en la Tabla 5. En la mayoría de los casos, a lo largo del proceso de curado las diferentes mezclas de resina cambia su consistencia semilíquida a un sólido.

**Tabla 5.** Tiempo de curado de la resina epóxica a diferentes condiciones y relaciones de las partes A y B.

Mezcla	Relación de componentes		Tiempo de curado a diferentes condiciones (min)		
	A	B	$T_{amb}$	$75^{\circ}\text{C}$	Irradiación UV
M1	1	1	1	1	1
M2	1	2	1	1	1
M3	2	1	10	10	10
M4	1	3	20	20	20
M5	3	1	*	*	*

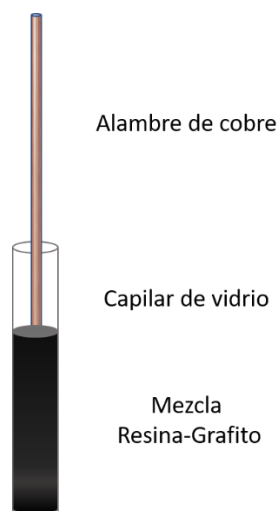
\* La mezcla no solidifica

La mezcla M3 tuvo un tiempo de curado a  $T_{amb}$  de 10 minutos, este tiempo fue suficiente para su manipulación; es decir, la mezcla con el material conductor y su colocación en un material de vidrio. Para el resto de las mezclas el tiempo y

condiciones de curado no fueron adecuadas para su correcta manipulación, su tiempo de curado era muy corto o largo. Por tanto, para la preparación de pasta conductora se utilizó la mezcla M3.

### 3.4.2 Electrodo de resina:grafito.

La preparación de electrodos a base de la mezcla de resina M3 y grafito se llevó a cabo mezclando 100 mg de la resina y diferentes cantidades de grafito. La pasta conductora que se obtiene se colocó dentro de un capilar y se utilizó un alambre de cobre como contacto, la arquitectura del electrodo se muestra en la Figura 25. Las diferentes proporciones en peso resina:grafito utilizadas fueron, 90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 50:50 y 40:60. Después del procedimiento de curado de cada muestra se midió el perfil electroquímico de cada uno de los electrodos.

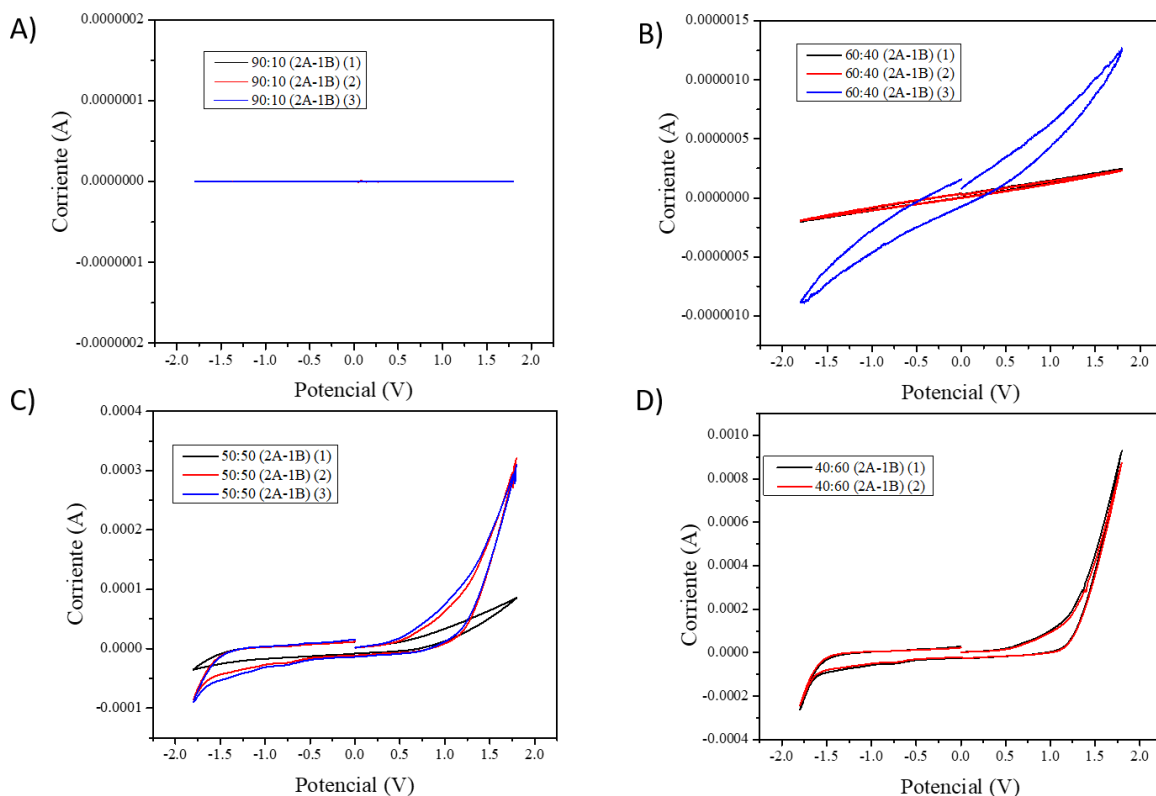


**Figura 25.** Arquitectura del electrodo de pasta resina:grafito.

En la Figura 26 se muestran los voltamperogramas representativos de los electrodos preparados; estos electrodos se fabricaron como referencia para analizar el comportamiento de los electrodos con el polímero sintetizado ya que electrodos de grafito han sido ampliamente reportados. Se puede observar que la conductividad de cada electrodo varía en función de su composición. Los electrodos a base de las relaciones resina:grafito 90:10, 80:20 y 70:30 no presentan

conducción eléctrica, por lo que, al ser probados como electrodo de trabajo el voltamperograma no registra corriente eléctrica al variar el potencial (Figura 26A).

El electrodo preparado con la relación 60:40 presenta una resistencia eléctrica del orden de  $M\Omega$ , sin embargo, fue posible obtener una medición al ser utilizado como electrodo de trabajo. El voltamperograma representativo para electrodos a base de la relación resina:grafito 60:40 se presenta en la Figura 26B, el valor de la corriente es del orden de mA cuando se aplica una diferencia de potencial. El perfil del voltamperograma muestra un comportamiento lineal de la corriente en función del potencial aplicado y que es el comportamiento esperado para un electrodo. Para los electrodos a base de la relación 50:50 la resistencia eléctrica es del orden de  $k\Omega$ . El voltamperograma que corresponde a electrodos fabricados con la relación 50:50 (Figura 26C), tiene un comportamiento lineal de la corriente en una ventana de potencial entre -0.5 y 0.5 V, el valor de la corriente es del orden de mA. Arriba de estos potenciales se tiene un incremento exponencial de la corriente lo cual indica que procesos de oxidación-reducción se están llevando a cabo, por ejemplo, del oxígeno presente en la solución. Por otro lado, para el electrodo 40:60 la resistencia eléctrica es del orden de  $200 \Omega$ . El voltamperograma representativo muestra una respuesta lineal de la corriente en una ventana de potencial entre -0.5 y 0.5 V, mientras que una respuesta exponencial se presenta por arriba de estos potenciales. Los valores de corriente que se observan en este voltamperograma son del orden de los mA (Figura 26D).

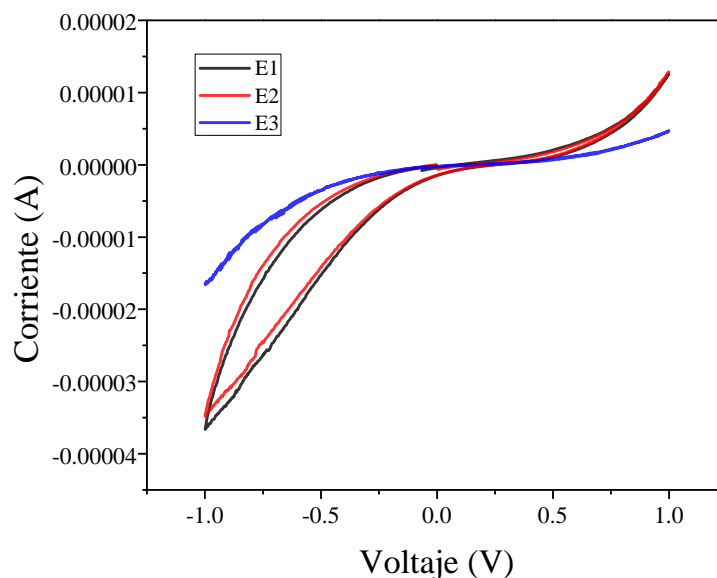


**Figura 26.** Voltamperogramas representativos de los electrodos resina:grafito a diferentes relaciones. (A) Voltamperograma representativo de las relaciones 90:10, 80:20 y 70:30, (B) relación 60:40, (C) relación 50:50 y (D) 40:60.

### 3.4.3 Electrodos de resina:PEDOT:Na(2)-NSTo-2.

Para la preparación de estos electrodos se probaron dos diferentes relaciones en peso de la resina con la mezcla M3 y **PEDOT:Na(2)-NSTo-2**. Las relaciones fueron 60:40 y 40:60, las cuales se seleccionaron en base a los resultados con grafito. Para la relación 60:40 los electrodos mostraron una resistencia del orden de  $M\Omega$ ; mientras que, para la relación 40:60 se midió una resistencia del orden de  $k\Omega$ . Para la relación 60:40, no fue posible llevar a cabo la medición del voltamperograma, ya que la corriente es cero debido a que el electrodo es prácticamente aislante. Por otra parte, para el electrodo preparado con la relación 40:60 se obtuvo el voltamperograma que se muestra en la Figura 27. En este caso, la corriente tiene un comportamiento lineal en una ventana de potencial de 0 a 0.25 V. Puede verse

que la ventana de potencial es menor si se compara con los electrodos a base de grafito.



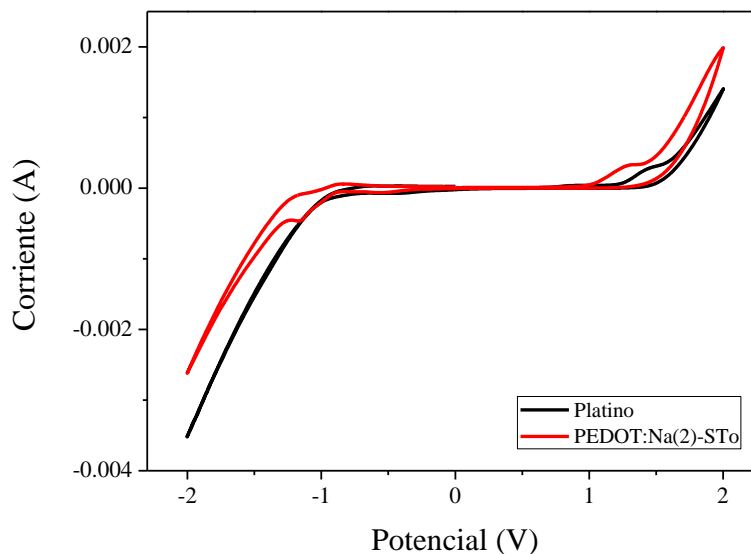
**Figura 27.** Voltamperogramas del electrodo resina:PEDOT:Na(2)-NSTo-2.

A pesar de que el polímero **PEDOT:Na(2)-NSTo-2** presentó buena conductividad en forma de pastilla, al mezclarlo con la resina epoxica baja la conductividad del electrodo. Esto indica que la resina afecta considerablemente la conductividad del polímero. Por lo tanto, se probó directamente el polímero **PEDOT:Na(2)-NSTo-2** como electrodo.

#### **3.4.4 Electrodo de PEDOT:Na(2)-NSTo-2.**

Para la preparación de este electrodo se utilizó una pastilla de **PEDOT:Na(2)-NSTo-2** preparada con un prensa manual, para el contacto eléctrico se utilizó una pinza caimán. En la Figura 28 se muestra el voltamperograma para este electrodo. Como puede observarse la respuesta lineal de corriente se presenta en una ventana de potencial de -0.5 a 1.0 V, por arriba de este potencial la corriente se incrementa de manera exponencial. Esta ventana de potencial es mayor que la observada para electrodos hechos con resina:grafito, que es de -0.5 a 0.5 V. También puede

observarse que para la pastilla de **PEDOT:Na(2)-NSTo-2** el valor de la corriente es del orden de mA.



**Figura 28.** Voltamperogramas del electrodo de **PEDOT:Na(2)-NSTo-2**.

Una respuesta lineal de la corriente en el sistema electroquímico permite una detección de procesos redox sin interferencia por parte del electrodo. En comparación con el polímero comercial PEDOT:PSS utilizado como sensor electroquímico de analitos DA y AA<sup>18</sup> el polímero **PEDOT:Na(2)-NSTo-2** tiene una ventana de potencial con respuesta lineal mayor. El reporte para este sensor de PEDOT:PSS muestra una ventana de potencial con respuesta lineal de corriente de -0.2 a 0.6 V. Por lo tanto, la amplia ventana de potencial con respuesta lineal de corriente que presenta el polímero **PEDOT:Na(2)-NSTo-2** lo convierten en un potencial candidato para su aplicación como electrodo en sistemas electroquímicos, en la detección de analitos biológicos.

## **Conclusión**

Se llevo a cabo la polimerización en emulsión para la síntesis del polímero **PEDOT:Na(2)-NSTo** a partir de monómero EDOT y la sal 2-naftalensulfonato de sodio. El polímero **PEDOT:Na(2)-NSTo-2** presento un valor de conductividad del orden de 62.5 S/cm que es comparable con la conductividad del polímero comercial PEDOT:PSS. Los electrodos preparados a base del polímero **PEDOT:Na(2)-NSTo** presentaron una ventana de potencial con respuesta lineal corriente superior a 1 V; este valor es superior al que presentan electrodos resina:grafito preparados como referencia. Este resultado indica que el polímero **PEDOT:Na(2)-NSTo** es un potencial candidato como electrodo en sistemas electroquímicos para la detección de analitos biológicos.

## REFERENCIAS.

- (1) Franco, R.; Vargas, M. R. Redox Biology in Neurological Function, Dysfunction, and Aging. *Antioxid Redox Signal* **2018**, 28 (18), 1583–1586. <https://doi.org/10.1089/ars.2018.7509>.
- (2) Nedergaard, M.; Takano, T.; Hansen, A. J. Beyond the Role of Glutamate as a Neurotransmitter. *Nature Reviews Neuroscience* **2002**, 3 (9), 748–755. <https://doi.org/10.1038/nrn916>.
- (3) Meltzer, C. C.; Smith, G.; DeKosky, S. T.; Pollock, B. G.; Mathis, C. A.; Moore, R. Y.; Kupfer, D. J.; Reynolds, C. F. Serotonin in Aging, Late-Life Depression, and Alzheimer's Disease: The Emerging Role of Functional Imaging. *Neuropsychopharmacology* **1998**, 18 (6), 407–430. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(97\)00194-2](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(97)00194-2).
- (4) Go, Y.-M.; Jones, D. P. Redox Theory of Aging: Implications for Health and Disease. *Clin Sci (Lond)* **2017**, 131 (14), 1669–1688. <https://doi.org/10.1042/CS20160897>.
- (5) Abeyawardhane, D. L.; Lucas, H. R. Iron Redox Chemistry and Implications in the Parkinson's Disease Brain. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* **2019**, 2019, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2019/4609702>.
- (6) Marras, C.; Beck, J. C.; Bower, J. H.; Roberts, E.; Ritz, B.; Ross, G. W.; Abbott, R. D.; Savica, R.; Van Den Eeden, S. K.; Willis, A. W.; Tanner, C. Prevalence of Parkinson's Disease across North America. *npj Parkinson's Disease* **2018**, 4 (1), 21. <https://doi.org/10.1038/s41531-018-0058-0>.
- (7) Pine, S. H.; Hendrickson, J. B. *Organic Chemistry*; McGraw-Hill, 1980.
- (8) Garnovskii, A.D. Reacciones orgánicas. *CIENCIA UANL* **2003**, VI(2), 177–189.
- (9) Méndez, I.; Vázquez-Cuevas, F.; Hernández-Muñoz, R.; Valente-Godínez, H.; Díaz-Muñoz, O. V.-M. and M. Redox Reactions in the Physiopathology of the Liver. *Redox - Principles and Advanced Applications* **2017**. <https://doi.org/10.5772/intechopen.68841>.
- (10) Rahman, Md. A.; Kwon, N.-H.; Won, M.-S.; Choe, E. S.; Shim, Y.-B. Functionalized Conducting Polymer as an Enzyme-Immobilizing Substrate:

An Amperometric Glutamate Microbiosensor for in Vivo Measurements. *Analytical Chemistry* **2005**, *77* (15), 4854–4860. <https://doi.org/10.1021/ac050558v>.

- (11) Halbach, O. von B. und; Dermietzel, R. *Neurotransmitters and Neuromodulators: Handbook of Receptors and Biological Effects*; John Wiley & Sons, 2006.
- (12) *Fundamentals of Biochemistry: Life at the Molecular Level*, 5th Edition, Wiley, 2016.
- (13) Rivas-Arancibia, S. Estrés Oxidativo, Metabolitos Oxidados de Dopamina y Enfermedad de Parkinson. *Revista de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México*. **2008**, *51*(3), 104-107.
- (14) Fatibello-Filho, O.; Vieira, I. da C. L-Ascorbic Acid Determination in Pharmaceutical Formulations Using a Biosensor Based on Carbon Paste Modified with Crude Extract of Zucchini (Cucurbita Pepo). *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2000**, *11* (4), 412–418. <https://doi.org/10.1590/S0103-50532000000400015>.
- (15) Shirwany, N. A.; Zou, M.-H. AMPK: A Cellular Metabolic and Redox Sensor. A Minireview. *Front Biosci (Landmark Ed)* **2014**, *19*, 447–474. <https://doi.org/10.2741/4218>.
- (16) Bakker, E.; Qin, Y. Electrochemical Sensors. *Analytical Chemistry* **2006**, *78* (12), 3965–3984. <https://doi.org/10.1021/ac060637m>.
- (17) Faridbod, F.; Gupta, V. K.; Zamani, H. A. Electrochemical Sensors and Biosensors. *International Journal of Electrochemistry* **2012**, *2011*, 1-2. <https://doi.org/10.4061/2011/352546>
- (18) Gualandi, I.; Tonelli, D.; Mariani, F.; Scavetta, E.; Marzocchi, M.; Fraboni, B. Selective Detection of Dopamine with an All PEDOT:PSS Organic Electrochemical Transistor. *Scientific Reports* **2016**, *6* (1), 35419. <https://doi.org/10.1038/srep35419>.
- (19) Elgrishi, N.; Rountree, K. J.; McCarthy, B. D.; Rountree, E. S.; Eisenhart, T. T.; Dempsey, J. L. A Practical Beginner's Guide to Cyclic Voltammetry. *Journal*

- of Chemical Education* **2018**, 95 (2), 197–206. <https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.7b00361>.
- (20) Abdelwahab, A. A.; Lee, H.-M.; Shim, Y.-B. Selective Determination of Dopamine with a Cibacron Blue/Poly-1,5-Diaminonaphthalene Composite Film. *Analytica Chimica Acta* **2009**, 650 (2), 247–253. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2009.07.054>.
- (21) Rozlosnik, N. New Directions in Medical Biosensors Employing Poly(3,4-Ethylenedioxy Thiophene) Derivative-Based Electrodes. *Analytical Bioanalytical Chemistry* **2009**, 395 (3), 637–645. <https://doi.org/10.1007/s00216-009-2981-8>.
- (22) Wise, D. L. *Electrical and Optical Polymer Systems: Fundamentals: Methods, and Applications*; CRC Press, 1998.
- (23) Otero, T. F.; Sansieña, J. M. Soft and Wet Conducting Polymers for Artificial Muscles. *Advanced Materials* **1998**, 10 (6), 491–494. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-4095\(199804\)10:6<491::AID-ADMA491>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-4095(199804)10:6<491::AID-ADMA491>3.0.CO;2-Q).
- (24) Abidian, M. R.; Martin, D. C.; Multifunctional Nanobiomaterials for Neural Interfaces. *Advanced Functional Materials* **2009**, 19(4), 573–585. <https://doi.org/10.1002/adfm.200801473>
- (25) Abidian, M. R.; Kim, D.-H.; Martin, D. C. Conducting-Polymer Nanotubes for Controlled Drug Release. *Advanced Materials* **2006**, 18 (4), 405–409. <https://doi.org/10.1002/adma.200501726>.
- (26) Abidian, M. R.; Corey, J. M.; Kipke, D. R.; Martin, D. C. Conducting-Polymer Nanotubes Improve Electrical Properties, Mechanical Adhesion, Neural Attachment, and Neurite Outgrowth of Neural Electrodes. *Small* **2010**, 6 (3), 421–429. <https://doi.org/10.1002/smll.200901868>.
- (27) Warren, L. F.; Walker, J. A.; Anderson, D. P.; Rhodes, C. G.; Buckley, L. J. A Study of Conducting Polymer Morphology: The Effect of Dopant Anions Upon Order. *Journal of Electrochemical Society* **1989**, 136 (8), 2286. <https://doi.org/10.1149/1.2097303>.

- (28) Ravichandran, R.; Sundarrajan, S.; Venugopal, J. R.; Mukherjee, S.; Ramakrishna, S. Applications of Conducting Polymers and Their Issues in Biomedical Engineering. *Journal of The Royal Society Interface* **2010**, 21.
- (29) Arduini, F.; Cinti, S.; Scognamiglio, V.; Moscone, D.; Palleschi, G. How Cutting-Edge Technologies Impact the Design of Electrochemical (Bio)Sensors for Environmental Analysis. A Review. *Analytica Chimica Acta* **2017**, 959, 15–42. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2016.12.035>.
- (30) Borole, D. D.; Kapadi, U. R.; Mahulikar, P. P.; Hundiwale, D. G. Conducting Polymers: An Emerging Field of Biosensors. *Designed Monomers and Polymers* **2006**, 9 (1), 1–11. <https://doi.org/10.1163/156855506775526205>.
- (31) Ansari, S. A.; Ahmed, A.; Ferdousi, F. K.; Salam, Md. A.; Shaikh, A. A.; Barai, H. R.; Lopa, N. S.; Rahman, Md. M. Conducting Poly(Aniline Blue)-Gold Nanoparticles Composite Modified Fluorine-Doped Tin Oxide Electrode for Sensitive and Non-Enzymatic Electrochemical Detection of Glucose. *Journal of Electroanalytical Chemistry* **2019**, 850, 113394. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2019.113394>.
- (32) Avelino, K. Y. P. S.; Frias, I. A. M.; Lucena-Silva, N.; Gomes, R. G.; de Melo, C. P.; Oliveira, M. D. L.; Andrade, C. A. S. Attomolar Electrochemical Detection of the BCR/ABL Fusion Gene Based on an Amplifying Self-Signal Metal Nanoparticle-Conducting Polymer Hybrid Composite. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **2016**, 148, 576–584. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.09.029>.
- (33) Nordin, N.; Yusof, N. A.; Abdullah, J.; Radu, S.; Hajian, R. Characterization of Polylactide-Stabilized Gold Nanoparticles and Its Application in the Fabrication of Electrochemical DNA Biosensors. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2016**, 27(9), 1679-1686. <https://doi.org/10.5935/0103-5053.20160047>.
- (34) Xia, J.; Cao, X.; Wang, Z.; Yang, M.; Zhang, F.; Lu, B.; Li, F.; Xia, L.; Li, Y.; Xia, Y. Molecularly Imprinted Electrochemical Biosensor Based on Chitosan/Ionic Liquid–Graphene Composites Modified Electrode for Determination of Bovine Serum Albumin. *Sensors and Actuators B: Chemical* **2016**, 225, 305–311. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2015.11.060>.

- (35) Lanzalaco, S.; Molina, B. G. Polymers and Plastics Modified Electrodes for Biosensors: A Review. *Molecules* **2020**, *25* (10), 2446. <https://doi.org/10.3390/molecules25102446>.
- (36) Louwet, F.; Groenendaal, L.; Dhaen, J.; Manca, J.; Van Luppen, J.; Verdonck, E.; Leenders, L. PEDOT/PSS: Synthesis, Characterization, Properties and Applications. *Synthetic Metals* **2003**, *135–136*, 115–117. [https://doi.org/10.1016/S0379-6779\(02\)00518-0](https://doi.org/10.1016/S0379-6779(02)00518-0).
- (37) Heraeus Epurio - Clevios™ [https://www.heraeus.com/en/hep/products\\_hep/clevios/clevios\\_prod/clevios\\_1.html](https://www.heraeus.com/en/hep/products_hep/clevios/clevios_prod/clevios_1.html) (accessed Oct 1, 2020).
- (38) *Organic Electronics Materials and Devices*; Ogawa, S., Ed.; Springer Japan, 2015. <https://doi.org/10.1007/978-4-431-55654-1>.
- (39) Povlich, L. K.; Cho, J. C.; Leach, M. K.; Corey, J. M.; Kim, J.; Martin, D. C. Synthesis, Copolymerization and Peptide-Modification of Carboxylic Acid-Functionalized 3,4-Ethylenedioxythiophene (EDOTacid) for Neural Electrode Interfaces. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* **2013**, *1830* (9), 4288–4293. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.10.017>.
- (40) Yang, J.; Martin, D. C. Impedance Spectroscopy and Nanoindentation of Conducting Poly(3,4-Ethylenedioxythiophene) Coatings on Microfabricated Neural Prosthetic Devices. *Journal of Materials Research* **2006**, *21* (5), 1124–1132. <https://doi.org/10.1557/jmr.2006.0145>.
- (41) Strakosas, X.; Wei, B.; Martin, D. C.; Owens, R. M. Biofunctionalization of Polydioxythiophene Derivatives for Biomedical Applications. *Journal of Materials Chemistry B* **2016**, *4* (29), 4952–4968. <https://doi.org/10.1039/C6TB00852F>.
- (42) Guimard, N. K.; Gomez, N.; Schmidt, C. E. Conducting Polymers in Biomedical Engineering. *Progress in Polymer Science* **2007**, *32* (8), 876–921. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2007.05.012>.
- (43) Yamato, H.; Ohwa, M.; Wernet, W. Stability of Polypyrrole and Poly(3,4-Ethylenedioxythiophene) for Biosensor Application. *Journal of*

- Electroanalytical Chemistry* **1995**, 397 (1), 163–170.  
[https://doi.org/10.1016/0022-0728\(95\)04156-8](https://doi.org/10.1016/0022-0728(95)04156-8).
- (44) Xiao, Y. H.; Li, C. M.; Toh, M.-L.; Xue, R. Adenosine 5'-Triphosphate Incorporated Poly(3,4-Ethylenedioxythiophene) Modified Electrode: A Bioactive Platform with Electroactivity, Stability and Biocompatibility. *Journal of Applied Electrochemistry* **2008**, 38 (12), 1735–1741.  
<https://doi.org/10.1007/s10800-008-9623-2>.
- (45) Green, R. A.; Lovell, N. H.; Wallace, G. G.; Poole-Warren, L. A. Conducting Polymers for Neural Interfaces: Challenges in Developing an Effective Long-Term Implant. *Biomaterials* **2008**, 29 (24), 3393–3399. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.04.047>.
- (46) Santhosh, P.; Manesh, K. M.; Uthayakumar, S.; Komathi, S.; Gopalan, A. I.; Lee, K.-P. Fabrication of Enzymatic Glucose Biosensor Based on Palladium Nanoparticles Dispersed onto Poly(3,4-Ethylenedioxythiophene) Nanofibers. *Bioelectrochemistry* **2009**, 75 (1), 61–66.  
<https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2008.12.001>.
- (47) Macaya, D. J.; Nikolou, M.; Takamatsu, S.; Mabeck, J. T.; Owens, R. M.; Malliaras, G. G. Simple Glucose Sensors with Micromolar Sensitivity Based on Organic Electrochemical Transistors. *Sensors and Actuators B: Chemical* **2007**, 123 (1), 374–378. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2006.08.038>.
- (48) Liu, J.; Agarwal, M.; Varahramyan, K. Glucose Sensor Based on Organic Thin Film Transistor Using Glucose Oxidase and Conducting Polymer. *Sensors and Actuators B: Chemical* **2008**, 135 (1), 195–199.  
<https://doi.org/10.1016/j.snb.2008.08.009>.
- (49) Kumar, S. S.; Mathiyarasu, J.; Phani, K. L. N.; Yegnaraman, V. Simultaneous Determination of Dopamine and Ascorbic Acid on Poly (3,4-Ethylenedioxythiophene) Modified Glassy Carbon Electrode. *Journal of Solid State Electrochemistry* **2006**, 10 (11), 905–913.  
<https://doi.org/10.1007/s10008-005-0041-7>.
- (50) Mantione, D.; Del Agua, I.; Sanchez-Sanchez, A.; Mecerreyes, D. Poly(3,4-Ethylenedioxythiophene) (PEDOT) Derivatives: Innovative Conductive

- Polymers for Bioelectronics. *Polymers* **2017**, *9* (8), 354. <https://doi.org/10.3390/polym9080354>.
- (51) Pyshkina, O.; Sergeyev, V. Poly(3,4-Ethylenedioxythiophene): Synthesis and Properties. *Material Science and Applied Chemistry* **2010**, *21*, 4.
- (52) Lei, Y.; Oohata, H.; Kuroda, S.; Sasaki, S.; Yamamoto, T. Highly Electrically Conductive Poly(3,4-Ethylenedioxythiophene) Prepared via High-Concentration Emulsion Polymerization. *Synthetic Metals* **2005**, *149* (2–3), 211–217. <https://doi.org/10.1016/j.synthmet.2005.01.004>.
- (53) Kudoh, Y.; Akami, K.; Matsuya, Y. Chemical Polymerization of 3,4-Ethylenedioxythiophene Using an Aqueous Medium Containing an Anionic Surfactant. *Synthetic Metals* **1998**, *98* (1), 65–70. [https://doi.org/10.1016/S0379-6779\(98\)00148-9](https://doi.org/10.1016/S0379-6779(98)00148-9).
- (54) Choi, J. W.; Han, M. G.; Kim, S. Y.; Oh, S. G.; Im, S. S. Poly(3,4-Ethylenedioxythiophene) Nanoparticles Prepared in Aqueous DBSA Solutions. *Synthetic Metals* **2004**, *141* (3), 293–299. [https://doi.org/10.1016/S0379-6779\(03\)00419-3](https://doi.org/10.1016/S0379-6779(03)00419-3).
- (55) Zayas, T. Síntesis y Caracterización de Polielectrolitos Iónicos y Su Aplicación En Aguas Residuales, ICUAP-BUAP, Puebla, Puebla., 2001.
- (56) Selvaganesh, S. V.; Mathiyarasu, J.; Phani, K. L. N.; Yegnaraman, V. Chemical Synthesis of PEDOT–Au Nanocomposite. *Nanoscale Research Letters* **2007**, *2* (11), 546–549. <https://doi.org/10.1007/s11671-007-9100-6>.
- (57) Thickett, S. C.; Gilbert, R. G. Emulsion Polymerization: State of the Art in Kinetics and Mechanisms. *Polymer* **2007**, *48* (24), 6965–6991. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2007.09.031>.
- (58) Chen, Q.; Zhao, Y.; Zhou, Z.; Rahman, A.; Wu, X.-F.; Wu, W.; Xu, T.; Fong, H. Fabrication and Mechanical Properties of Hybrid Multi-Scale Epoxy Composites Reinforced with Conventional Carbon Fiber Fabrics Surface-Attached with Electrospun Carbon Nanofiber Mats. *Composites Part B: Engineering* **2013**, *44* (1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.compositesb.2012.09.005>.

- (59) Jana, S.; Zhong, W.-H. Graphite Particles with a “Puffed” Structure and Enhancement in Mechanical Performance of Their Epoxy Composites. *Materials Science and Engineering: A* **2009**, *525* (1–2), 138–146. <https://doi.org/10.1016/j.msea.2009.06.052>.