



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Molecular and Nano-engineering with iron, ruthenium and carbon: Hybrid structures for sensing

Geest, E.P. van

Citation

Geest, E. P. van. (2021, January 14). *Molecular and Nano-engineering with iron, ruthenium and carbon: Hybrid structures for sensing*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/139187>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/139187>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/139187> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Geest, E.P. van

Title: Molecular and Nano-engineering with iron, ruthenium and carbon: Hybrid structures for sensing

Issue Date: 2021-01-14

Samenvatting, conclusies en vooruitzichten

Moleculair en Nano-Designs met IJzer, Ruthenium en
Koolstof: Hybride Structuren voor Sensoren

Samenvatting

Algemene inleiding (H 1)

Meten en detecteren ligt aan de basis van de moderne gezondheidszorg en hierdoor is er een grote vraag naar steeds gevoeliger sensoren. Grafeen is een 2D halfgeleidermateriaal bestaande uit koolstofatomen en is zeer geschikt als basis voor zulke sensoren vanwege zijn elektronische eigenschappen. Echter, voor sensoren gebaseerd op grafeen moet de grafeenlaag gefunctionaliseerd worden met moleculen die hun omgeving aanvoelen. De eigenschappen van deze moleculen veranderen als ze reageren met een bindingspartner en deze veranderingen worden gedetecteerd door grafeen, dat gevoelig is voor veranderende dipoolmomenten nabij het oppervlak. Als gevolg hiervan veranderen de elektronische eigenschappen van grafeen, wat we eenvoudig kunnen zien aan de elektrische weerstand.

Metaalcomplexen kunnen deze rol van functioneel molecuul op een sensor vervullen. Door de ligandomgeving van het metaalion te veranderen en door de toegankelijkheid van meerdere ladingstoestanden van het metaalion zelf kunnen de eigenschappen van metaalcomplexen aangepast worden. Hierdoor kunnen metaalcomplexen zeer divers chemisch gedrag vertonen, wat ze interessant maakt als functioneel molecuul voor sensoren. IJzer(II) complexen kunnen bijvoorbeeld spinovergangen ondergaan, wat een herschikking van elektronen is in de d^6 -configuratie, van een hoogspintoestand naar een laagspintoestand en vice versa. Wanneer deze herschikking plaatsvindt, veranderen de chemische en fysische eigenschappen van zowel het molecuul als het bulkmateriaal. Dit moleculaire spinschakeleffect is technologisch interessant, maar het technologisch implementeren van deze materialen is lastig, omdat ze niet elektrisch geleidend zijn. Met strategieën uit de nanotechnologie zijn er methoden gevonden om het spinschakelgedrag te lezen op de nanoschaal. Echter, dit spinschakelgedrag wordt aangetast door het verkleinen van deze materialen naar de nanoschaal.

Rutheniumpolypyridylcomplexen kunnen veranderen onder invloed van licht, wat bijvoorbeeld kan resulteren in isomerisatie of liganduitwisseling: dit is ook een vorm van moleculair schakelen. Bovendien kunnen zij interacties aangaan met bijvoorbeeld DNA. Deze interacties kunnen worden gebruikt voor *bio-imaging* en detectie, aangezien de fotofysische eigenschappen van de complexen veranderen als zij aan een bindingspartner binden: ze kunnen bijvoorbeeld licht

uit gaan stralen. Het binden van rutheniumcomplexen aan nucleotiden kan nuttig zijn om detectie te verbeteren, bijvoorbeeld door specifieke nucleotiden van een label te voorzien. Rutheniumcomplexen zijn daarom interessant als moleculaire sonde en als label voor detectie.

Contactloze spinovergangsdetectie door middel van chemo-elektrisch gaten van grafeen (H 2)

In hoofdstuk 2 is beschreven hoe grafeen spinovergangen in een elektrisch isolerend materiaal met spinovergangseigenschappen kan detecteren. Hiervoor zijn grafeen-veldeffecttransistoren (GVETs) gefabriceerd op eenkristallen van het spinovergangskomplex $[\text{Fe}(\text{bapbpy})(\text{NCS})_2]$, waarbij het grafeen en het eenkristal van elkaar werden gescheiden door een isolerende polymeerlaag. Wanneer de GVETs werden afgekoeld of opgewarmd om de spinovergang op te laten treden, waren deze spinovergangen goed te zien door een sterke kleurverandering van het kristal. Tegelijkertijd met de kleurverandering veranderde de weerstand abrupt. De faseovergangen in het spinovergangskristal konden dus elektrisch worden waargenomen door middel van grafeen-veldeffecttransistoren.

De dikte van de polymeerlaag bleek een cruciale rol te spelen in het detectiemechanisme van spinovergangen door de GVETs, dat twee effecten omvat. Ten eerste speelden mechanische effecten (uitzetting en krimp van het kristal tijdens de faseovergangen in het spinovergangskristal) een kleine rol in de weerstandsveranderingen van grafeen. Deze mechanische effecten waren vooral sterk tijdens de allereerste faseovergang, zo bleek uit een analyse van de 2D piek van grafeen met behulp van Raman-spectroscopie. Dit kwam overeen met de uitzonderlijk grote weerstandsverandering tijdens de allereerste faseovergang. De mechanische effecten werden voor een groot deel opgevangen door de dikste polymeerlaag (0.5 μm).

Ten tweede speelde de elektrostatische potentiaal van het spinovergangskristal een grote rol in de weerstandsveranderingen tijdens faseovergangen. De moleculen zijn sterk geordend in het eenkristal, en hun dipolen zijn allemaal hetzelfde geïntendeerd, wat het kristal een elektrostatische potentiaal geeft. Wanneer een spinfaseovergang optreedt, veranderen al deze dipolen tegelijkertijd binnen een aantal seconden, en daarmee ook de elektrostatische potentiaal van het kristal. Het grafeen, dat dichtbij het spinovergangskristal is, voelt dat de elektrostatische potentiaal is veranderd. Dit is een nieuwe manier om

te detecteren met grafeen, die we “chemo-elektrisch gaten” hebben genoemd. Dit chemo-elektrisch gaten kan worden gebruikt voor de integratie van moleculaire materialen (materialen waarvan de eigenschappen veranderen door moleculaire veranderingen) in bijvoorbeeld sensoren en apparaten voor dataopslag.

Dunne films van het spinovergangskomplex [Fe(bapbpy)(NCS)₂] die selectief gegroeid zijn op grafeen (H 3)

Vervolgend op hoofdstuk 2 wordt in hoofdstuk 3 beschreven hoe het spinovergangsmateriaal [Fe(bapbpy)(NCS)₂] kan worden verkleind naar dunne films. We zagen dat een dunne film van dit metaalcomplex neersloeg wanneer methanol langzaam diffundeerde in een oplossing van dit complex. De dunne films groeiden met een sterke voorkeur op grafeen op siliciumwafers ten opzichte van schone siliciumwafers met een oppervlak van SiO₂, op zowel centimeter- als micrometerschaal. De dunne films groeiden met een gelijkmatige dikte, die met enkele nanometers per dag toenam. Raman-spectroscopie liet zien dat vooral de relatief dikke films (meer dan 20 nm) een grote chemische gelijkenis vertoonden met het bulkmateriaal. Bovendien lieten Raman en XRD zien dat de films amorf zijn. Ten slotte zagen we met XPS dat een deel van de Fe(II) ionen in de films geoxideerd waren naar Fe(III); de mate van oxidatie leek af te hangen van de manier van zuurstofbescherming tijdens het vormen van de film.

Het meten van de spinovergangseigenschappen van deze films was uitdagend. Monsters werden geanalyseerd met SQUID magnetometrie, maar het weinige materiaal van de film en het sterke achtergrondsignaal van de siliciumwafer zelf maakte het interpreteren van de resultaten lastig. Voor een van de vier monster konden we een omkeerbare overgang waarnemen, wat lijkt te betekenen dat deze film spinovergangsactief was; we kunnen hierover echter geen harde conclusies trekken. In hoeverre de oxidatie van de ijzerionen in de dunne films de spinovergangseigenschappen van de dunne films beïnvloedt blijft een belangrijke onderzoeksvraag.

De dunne films konden ook groeien op grafeen-veldeffecttransistoren (GVETs), met opnieuw een voorkeur voor het groeien op het grafeen. Echter, alleen hele dunne films konden worden verkregen, omdat de goudelektrodes van de GVET werden geëet door de dunnefilmoplossing. Hierdoor konden de GVETs slechts een gelimiteerde tijd aan de dunnefilmoplossing worden blootgesteld. Ondanks deze beperking konden functionele GVETs worden gemaakt. Deze GVETs

werden afgekoeld naar 150 K en weer opgewarmd naar kamertemperatuur om spinovergangen te initiëren. Er werden echter geen weerstandsveranderingen waargenomen die kunnen duiden op een spinovergang. Al met al hebben we geen sterke bewijzen gevonden dat de films spinovergangsactief zijn.

Grafeen met een polymeercoating als sensoren: simultane detectie levert de chemische vingerafdrukken op van chemische dampen (H 4)

In hoofdstuk 4 beschrijven we een sensor gebaseerd op grafeen die niet gefunctionaliseerd was met een molecuul of materiaal dat een specifieke interactie aangaat met een bindingspartner. Deze sensoren, gefabriceerd op standaard siliciumwafers en simpelweg gefunctionaliseerd met het overdrachtspolymeer poly-(methylmethacrylaat) (PMMA, 300 nm), werden blootgesteld aan 15 verschillende chemische dampen die met een stikstofstroom naar de meetkamer werden gedragen. Weerstandsveranderingen werden waargenomen voor de meeste dampen en waren zeer reproduceerbaar. De piekintensiteit was verschillend voor de verschillende dampen, wat laat zien dat de sensoren deze dampen konden onderscheiden.

Het vermogen om te onderscheiden tussen dampen werd verder bestudeerd door de respons van de sensoren op mengsels te bepalen. Door de respons te meten van de sensoren wanneer zij werden blootgesteld aan mengsels van methanol in diethylether, waarvan de concentratie van methanol varieerde, konden we inschatten dat de detectielimiet van de PMMA-gecoate sensoren voor methanol 6 ppm was. Bovendien konden de sensoren gebruikt worden om de componenten van binaire mengsels te kwantificeren; er werden goede lineaire relaties gevonden tussen de piekintensiteit en het percentage methanol in ethanol, en tussen de piekbreedte van de respons en het percentage water in ethanol.

Deze resultaten lieten de potentie zien van de PMMA-gecoate sensoren, echter de sensoren waren weinig selectief en konden daarom niet worden gebruikt voor herkenning van specifieke verbindingen. Om de sensoren alsnog te kunnen gebruiken voor herkenning, hebben we sensorreeksen gemaakt, elk gecoat met een ander overdrachtspolymeer (PMMA, Nafion® 117, en cellulose acetaat butyraat (CAB)). De sensorreeks werd in een kleine buis geplaatst die kon worden geïntegreerd in een gaschromatografieopstelling, wat het mogelijk maakte om automatische injectie te gebruiken voor continue bemonstering. Op deze manier werd de chemische vingerafdruk bepaald van in totaal 42 verschillende

chemische dampen. Deze vingerafdruk was het resultaat van de combinatie van de respons van de drie verschillende sensoren, die tegelijkertijd aan dezelfde damp waren blootgesteld. Met behulp van algoritmes konden de data van de chemische vingerafdruksensoren worden gebruikt voor klassificatie en identificatie van de dampen waarbij een nauwkeurigheid van 92% werd bereikt. De chemische vingerafdrukken van de sensorreeksen konden dus worden gebruikt voor stofherkenning met een hoge betrouwbaarheid.

Een monolaag van grafeen op papier als monitoringsplatform voor een lichtreactie (H 5)

In hoofdstuk 5 wordt een nieuwe funderingslaag (substraat) voor sensoren op basis van grafeen geïntroduceerd: alledaags papier. Het gebruik van papier als substraat heeft als voordeel dat vloeibare monsters (waterige oplossingen) in het papier kunnen worden opgenomen, waardoor de analyten in het monster eenvoudig bij het grafeenoppervlak kunnen komen, waar de detectie plaatsvindt. We hebben deze sensoren blootgesteld aan oplossingen met daarin het fotoreactieve rutheniumcomplex $[\text{Ru}(\text{tpy})(\text{biq})(\text{OH}_2)]^{2+}$, het rutheniumcomplex $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$ (een goed elektronoverdrachtsagens dat geen fotosubstitutie ondergaat), of KNO_3 . Wanneer de weerstand van de grafeenlaag werd gemonitord, zagen we tot onze verrassing dat alle sensoren op licht reageerden, onafhankelijk van wat er in de oplossing zat.

We hebben deze sensoren elektrisch gekarakteriseerd door te 'gaten', oftewel door de elektrische *gate*-potentiaal onder de grafeenlaag te veranderen, om de relatie van deze potentiaal met de weerstand van het grafeen te onderzoeken. We hebben hierbij de potentiaal veranderd tussen 0 en 1.5 V, en zagen de Dirac-piek, typisch voor grafeen, bij alle sensoren. De Dirac-piek verschoof niet wanneer de sensoren werden blootgesteld aan de bovengenoemde oplossingen. Er werd vervolgens een ligand toegevoegd aan een oplossing van het fotoreactieve complex $[\text{Ru}(\text{tpy})(\text{biq})(\text{OH}_2)]^{2+}$ om een mogelijk detecteerbare fotoreactie uit te kunnen voeren. In het donker coördineert het ligand 2-deoxyguanosine monofosfaat (dGMP) aan het rutheniumcomplex, terwijl dit ligand dissocieert onder invloed van zichtbaar licht. Wanneer we de sensoren die blootgesteld waren aan deze oplossing van complex en ligand met licht bestraalden, konden we een kleine verschuiving zien in de Dirac-piek, wat erop leek te duiden dat de grafeenlaag inderdaad de chemische reactie in het papier kon detecteren.

Tegelijkertijd zagen we ook dat er een stroom liep van de *gate*-elektrode naar de grafeenlaag terwijl we de *gate*-potentiaal veranderden. Er onstonden pieken in de grafiek van de *gate*-stroom als functie van de *gate*-potentiaal, wat erop duidde dat er elektrochemische processen aan de gang waren. De exacte toedracht van deze elektrochemische processen, mogelijk de oxidatie en reductie van de rutheniumcomplexen, kon echter niet worden achterhaald. De vraag of de grafeenlaag inderdaad de (foto)chemische reactie kon detecteren is dus nog niet definitief beantwoord, aangezien deze elektrochemische processen de interpretatie van de resultaten zeer lastig maakt. Verder onderzoek is nodig om de processen in deze sensoren volledig te begrijpen en om grafeen op papier verder te ontwikkelen als een detectieplatform.

Het verlagen van de DNA-doorgangssnelheid in nanoporiën door het labelen van DNA met fotolabiele rutheniumcomplexen (CH 6)

In hoofdstuk 6 wordt een andere vorm van detecteren met nanotechnologie op basis van grafeen beschreven. In een DNA-sensor gebaseerd op een nanoporie stromen er ionen tussen twee compartimenten oftewel 'kamers', die gescheiden zijn door een membraan met daarin deze nanoporie. Deze 'ionenstroom' kunnen we elektrisch meten door een elektrische potentiaal aan te leggen tussen de twee kamers. In een van de twee kamers zit DNA, dat door een elektrisch potentiaalverschil tussen de kamers naar de andere kamer toe wordt getrokken. Terwijl de DNA-streng door de porie gaat, wordt de ionenstroom gedeeltelijk geblokkeerd, omdat het aanwezige DNA de porie vernauwt. Door fluctuaties in de ionenstroom nauwkeurig te analyseren kan, in theorie althans, worden bepaald welke DNA-basen er in de porie aanwezig zijn. Echter, voor nanoporiën in vaste membranen is de hoge snelheid waarmee het DNA door de porie gaat een probleem, waardoor dit type membranen nog niet gebruikt kan worden om de volgorde van DNA-basen te bepalen.

In een poging om het DNA af te remmen in de nanoporie van een DNA-sensor, hebben we een poging ondernomen om rutheniumcomplexen te laten binden aan het DNA, die onder invloed van licht weer van het DNA kunnen worden verwijderd. Wanneer deze complexen aan het DNA gebonden zijn, zou het DNA meer frictie moeten ervaren door de toegevoegde massa, wat de bewegingssnelheid verlaagt, terwijl door het schijnen van licht de snelheid weer omhoog kan worden gebracht door die massa weer te verwijderen. Op deze manier kan de snelheid van DNA worden gestuurd met licht.

Door middel van UV-Vis spectroscopie vonden we dat het rutheniumcomplex $[\text{Ru}(\text{tpy})(\text{biq})\text{Cl}]\text{Cl}$, dat in waterige oplossingen hydrolyseert naar $[\text{Ru}(\text{tpy})(\text{biq})(\text{OH}_2)]^{2+}$, bindt aan DNA en specifiek aan het nucleotide dGMP. Voor de andere nucleobasen, dAMP, dTMP en dCMP, vonden we geen interactie met het rutheniumcomplex. Het complex werd gemengd met DNA, zodat het complex aan het DNA kon binden. Hierna werd het DNA met het gebonden complex door een nanoporie geloodst met een diameter van 40 nm, in een siliciumnitridemembraan van 30 nm dik. De doorgangssnelheid van het DNA door de porie werd niet verlaagd door de aanwezigheid van het rutheniumcomplex, maar de blokkering van de ionenstroom was wel hoger. Dit liet zien dat de rutheniumcomplexen meereisden met het DNA, door de porie heen. Met het rutheniumcomplex was de blokkade van de ionische stroom dus wel groter, maar de doorgangssnelheid van de DNA-streng was niet significant verlaagd; waarschijnlijk bood het toegevoegde complex niet genoeg frictie. Verder onderzoek moet uitwijzen of de rutheniumcomplexen aan het oppervlak van een membraan kunnen worden vastgemaakt om zo de benodigde extra frictie te verkrijgen en de doorgangssnelheid van het DNA te verlagen. Bovendien moet worden onderzocht wat het effect is van zichtbaar licht op de doorgangssnelheid van DNA door een nanoporie in een ruthenium-gemodificeerd membraan.

$[\text{Ru}(\mathbf{3})(\text{biq})(\text{STF-31})]^{2+}$: een 'lock-and-kill' antikanker PACT-agens (CH 7)

In hoofdstuk 7 beschrijven we een molecuul dat zelf als een sensor kan dienen, zonder dat deze geïntegreerd hoeft te worden in een elektronisch apparaat. We hebben een rutheniumcomplex ontworpen en gesynthetiseerd dat een dubbele rol kan spelen in antikanker-lichttherapie, ook wel bekend als fotoactiveerbare chemotherapie (PACT, van het Engelse *photoactivated chemotherapy*). We veronderstelden dat het complex $[\text{Ru}(\mathbf{3})(\text{biq})(\text{STF-31})](\text{PF}_6)_2$ ($\mathbf{3}$ = 3-([2,2':6',2''-terpyridin]-4'-yloxy)propyl-4-(pyren-1-yl)butanoaat), biq = 2,2'-biquinoline, en STF-31 = 4-((4-*t*-butyl)fenylsulfonamido)methyl)-*N*-(pyridin-3-yl)benzamide) kan worden gebruikt om door middel van een lichtsignaal te laten zien dat het complex is opgenomen door een cel. Deze informatie kan buitengewoon handig zijn omdat het laat zien waar de prodrug (het nog niet geactiveerde medicijn) zich bevindt in de patient. Hierdoor kan er mogelijk beter worden bepaald waar de patient behandeld moet worden met licht om cellen selectief te doden. Wanneer het rutheniumcomplex wordt beschenen, laat het een NAMPT-eiwit inhibitor los in de cel, waardoor de functie van dit eiwit geblokkeerd wordt en de cel sterft.

Het gesynthetiseerde rutheniumcomplex bleek inderdaad fotoreactief: het STF-31 ligand – de inhibitor – werd losgelaten onder invloed van groen licht. Kinetische studies lieten zien dat de pyreengroep, die aan het tridentaatligand vastzit, de kwantumopbrengst van de fotoexpulsie van STF-31 niet verlaagde, maar de etherverbinding aan het tridentaat ligand wel. De aanwezigheid van de pyreengroep had dus geen effect op de kwantumopbrengst. Bovendien lieten fluorescentiestudies zien dat de pyreengroep, die gebonden zat via een esterverbinding in ligand **3**, niet fluorescent was wanneer deze gebonden zat aan het rutheniumcomplex. Wanneer de esterverbinding werd verbroken onder invloed van esterase-activiteit, werd de fluorescentie van de pyreengroep hersteld. We verwachten dat deze esterverbinding in levende cellen ook eenvoudig wordt verbroken door intracellulaire processen, maar niet in de bloedsomloop, waar geen esterases zijn. Het breken van de esterverbinding leidt tot fluorescentie, en cellen die de prodrug hebben opgenomen zouden dus moeten oplichten ten opzichte van cellen die de prodrug niet hebben opgenomen.

In de nabije toekomst moet confocale microscopie uitwijzen of cellen die het complex hebben opgenomen inderdaad fluorescent worden. Bovendien moet de giftigheid van het complex in kankercellen zowel in het donker als na beschijning met licht worden bestudeerd door middel van *in vitro* cytotoxiciteitstesten, om te bepalen of dit complex inderdaad dodelijker is voor cellen nadat het met licht bestraald is.

Conclusies & Vooruitzichten

Algemene conclusies

We hebben laten zien dat grafeen en metaalcomplexen waardevolle gereedschappen zijn voor het ontwerpen en maken van elektronische en moleculaire sensoren. De verschillende eigenschappen van deze materialen konden worden gebruikt voor verschillende sensorplatforms. De mogelijkheden om dit soort platforms te ontwerpen lijken eindeloos. We hebben sensoren op basis van grafeen gemaakt op conventionele substraten (siliciumwafers), maar ook op onorthodoxe substraten, waaronder eenkristallen van een ijzercomplex met spinovergangseigenschappen, die slechts enkele honderden micrometers groot zijn, en alledaags papier. We konden sensoren maken die gebruik maken van de specifieke eigenschappen van deze substraten: faseovergangen in het spinovergangskristal konden contactloos worden gedetecteerd dankzij de

elektrostatische potentiaal van het kristal, die veranderde tijdens de faseovergang. Bovendien konden we, door papier als substraat te gebruiken, direct analyten in waterige oplossingen naar het grensvlak van het papier en de grafeenlaag brengen. Tegelijkertijd konden we deze apparaten efficiënt *gaten*, zodat we de elektronische eigenschappen van het grafeen nauwkeurig konden bestuderen. De mogelijkheid om grafeen op diverse substraten te plaatsen met behulp van een overdrachtspolymeer, maakt daarom dat grafeen een heel geschikt materiaal is voor de constructie van sensoren op functionele substraten.

Bovendien bleek dat het coaten van grafeen een gedegen strategie was voor het fabriceren van sensoren. Dunne films van het spinovergangscoplex groeiden specifiek op grafeen, zelfs op grafeen-veldeffecttransistors; we konden echter geen spinovergangen in de dunne film detecteren met deze transistors. De overdrachtspolymeren bleken zeer geschikt voor het maken van sensoren, doordat ze een cruciale rol speelden in de bescherming van het grafeen wanneer dit grafeen op het eenkristal of op papier was geplaatst. Het overdrachtspolymeer kon zelfs een sensor gevoelig maken in het geval van dampsensoren gebaseerd op grafeen: door sensorreeksen met verschillende polymeercoatings te maken kon een hoge selectiviteit worden gehaald voor een groot aantal verbindingen. Sterker, het intact laten van de overdrachtspolymeer is mogelijk het ontwerpprincipe geweest dat het meest gunstig was voor de sensoren die gerapporteerd zijn in dit proefschrift.

Tegelijkertijd hebben we ook onderzocht of rutheniumcomplexen gebruikt kunnen worden voor het verbeteren van DNA-sensoren en voor het maken van moleculaire sensoren. Rutheniumpolypyridylcomplexen konden binden aan DNA. Door een dergelijk rutheniumcomplex te binden aan DNA werd de detectie van dit DNA door een sensor op basis van een nanoporie verbeterd: door het labelen van DNA met het rutheniumcomplex was de signaalsterkte van een DNA-passage door de nanoporie sterker, en het signaal dus beter waarneembaar. Ook kon een rutheniumcomplex de lichtemissie van een fluorescent label, pyreen, uitdoven wanneer dit label aan het rutheniumcomplex was gebonden via een esterverbinding. Wanneer de pyreengroep was losgemaakt van het complex door het verbreken van de esterverbinding door esteraseactiviteit, werd de lichtemissie van het pyreenlabel weer hersteld. Hiermee kan dit complex mogelijk laten zien waar het is opgenomen in cellen en weefsels door de cellen die het complex hebben opgenomen op te laten lichten. Tegelijkertijd is dit complex een

lichtactiveerbare antikankerprodrug: de oplichtende cellen kunnen simpelweg gedood worden door ze met zichtbaar licht te beschijnen. De fotofysische eigenschappen van rutheniumcomplexen kunnen dus zeer behulpzaam zijn om sensortechnieken te verbeteren en om moleculaire sensors te ontwerpen.

Uiteindelijk bleek de strategie van het combineren van metaalcomplexen met grafeen zeer succesvol. We hebben slechts een zeer klein aantal metaalcomplexen gebruikt: de chemische diversiteit van metaalcomplexen en de grote variatie van sensoren op basis van grafeen maakt dat we alleen de top van de ijsberg hebben waargenomen. Door nanomaterialen zoals grafeen te combineren met metaalcomplexen, kunnen hybride structuren gemaakt worden die niet alleen voor sensoren, maar voor bijna elk type elektronische hardware (transistors, actuatoren, geheugenchips, etc.) nuttig kunnen zijn.

Vooruitzichten

De beschreven principes in dit proefschrift bieden ruimte voor verder onderzoek. De lijnen die hier zijn gepresenteerd kunnen worden voortgezet in meerdere richtingen, waaraan verschillende onderzoeksroutes kunnen worden gekoppeld.

Het gebruik van schakelbare substraten, zoals de spinovergangskristallen, voor grafeen-veldeffecttransistoren kan twee richtingen opgaan. Ten eerste kunnen andere typen kristallen worden gebruikt in plaats van het spinovergangskristal. Kristallen van ruthenium-DMSO-complexen die in een ander isomeer veranderen wanneer de kristallen worden beschenen met licht, zijn bijvoorbeeld interessante vervangers.^[1] Op die manier kan er met licht in plaats van temperatuur worden geschakeld. Bovendien kunnen eenkristallen van gasgevoelige metaal-organische raamwerken (MOFs, van het Engelse *metal-organic framework*) ook de plaats innemen van de schakelbare kristallen. Zo kunnen sensoren worden gemaakt die een gas kunnen detecteren door de faseovergang in het MOF-kristal te registeren, die op zijn beurt wordt veroorzaakt door de aanwezigheid van dat gas.^[2] Ten tweede zouden ook nanosensoren gemaakt kunnen worden op een enkel eenkristal, bijvoorbeeld met behulp van (elektronenstraal) lithografie.^[3] De kristallen die we hebben gebruikt waren honderden micrometers groot, wat genoeg ruimte geeft om een veelvoud van nanosensoren te maken op één kristal. Bovendien kan in het spinovergangskristal zelf ook met een laser gesneden of “geschreven” worden,^[4] waarmee kleine spinovergangsactieve domeinen kunnen worden gemaakt, die mogelijk individueel activeerbaar zijn. Deze kleine

domeinen, in combinatie met nanosensoren, kunnen leiden tot een grote verzameling van schakelgevoelige sensoren op een enkel kristal, wat nuttig kan zijn voor dataopslag.

Verdere studie van de dunne films gebaseerd op het complex $[\text{Fe}(\text{bapbpy})(\text{NCS})_2]$ zou dezelfde richting op kunnen gaan. Omdat de films selectief groeien op grafeen, zouden standaardtechnieken kunnen worden gebruikt om elektronische transistors van grafeen te ontwerpen en fabriceren, waarbij het grafeen selectief gecoat kan worden met de dunne film. Mogelijke applicaties van dit soort transistors zijn dataopslag, maar ook sensoren, aangezien de moleculen in de dunne film waarschijnlijk gevoelig zijn voor hun omgeving.^[5]

De chemische vingerafdruksensor is een voorbeeld van een grafeentransistor die werkt als sensor door middel van een dunne coating, een polymeerlaag in dit geval. De vingerafdruksensoren die beschreven zijn in dit proefschrift zijn 1^e generatie prototypes: verdere ontwikkeling zou gefocust moeten zijn op het produceren van data van hoge kwaliteit om die te gebruiken om verbindingen betrouwbaar te kunnen identificeren met behulp van algoritmes.^[6] De resultaten van de 1^e generatie prototypes zijn bemoedigend; het is echter een uitdaging om afwijkingen tussen verschillende sensoren te verminderen. Idealiter reageert iedere sensor hetzelfde, waardoor het mogelijk wordt om één geoptimaliseerd algoritme te bouwen voor alle sensoren om de betrouwbaarheid te maximaliseren. Uiteindelijk zouden deze chemische vingerafdruksensoren gebruikt kunnen worden in de kliniek als ademanalyseapparaat voor screening en diagnose.

Ook hebben we grafeen op papier onderzocht als sensorplatform. Dit platform heeft nog niet zijn volledige potentieel bereikt, doordat het onderzoek werd bemoeilijkt door het bestaan van de elektrochemische processen die tegelijkertijd plaatsvonden. Enerzijds kan het bestuderen van deze processen helpen om te begrijpen wat er precies gebeurt tijdens de metingen, wat kan bijdragen aan de verdere ontwikkeling van dit sensorplatform. Anderzijds zou het gebruiken van strikt niet-electrochemisch actieve stoffen (binnen de *gate*-potentiaal van 0 tot 1.5 V) voor het bestuderen van deze sensoren nuttig kunnen zijn, omdat dit een vereenvoudigde blik kan bieden op de processen die spelen in de grafeensensoren op papier.

Verder hebben we laten zien dat rutheniumcomplexen nuttig kunnen zijn om DNA te labelen, zodat het DNA beter gedetecteerd kan worden in DNA-sensoren

op basis van een nanoporie. Hierin hebben we slechts een start gemaakt. In een voortzetting van dit onderzoek is het cruciaal dat het effect van licht op de doorgang van ruthenium-gelabelde DNA wordt bestudeerd. De fotoreactiviteit van het rutheniumcomplex kan worden gebruikt om de binding van het complex aan DNA te manipuleren. Wanneer er bovendien gebruikt wordt gemaakt van complexen die verankerd zijn aan het oppervlak van het membraan waar de porie in zit, kan het complex het DNA mogelijk afremmen. Met licht kan dan de mate van binding van de complexen aan DNA worden bepaald, waarmee dus de snelheid van het DNA kan worden gestuurd. Een dergelijk complex met ankergroep is al beschreven in hoofdstuk 7; de pyrengroep kan worden gebruikt om het complex te binden aan een grafeenmembraan.

Het complex dat is beschreven in hoofdstuk 7 kan uiteraard ook verder worden bestudeerd als een antikanker PACT-agens. We hebben aangetoond dat de fluorescentie van de pyrengroep toeneemt door het verbreken van de esterverbinding tussen pyreen en ruthenium. Een belangrijke vervolgstap is nu om te bestuderen of levende cellen oplichten wanneer ze het complex opnemen en de esterverbinding verbreken. Verder moet de cytotoxiciteit van het complex in zowel het donker als onder zichtbaar licht worden bestudeerd. Het slecht in water oplosbare complex kan waarschijnlijk gedragen worden door liposomen, aangezien het complex amfifiel is, om de toedoeing van de prodrug te verbeteren.^[7] Uiteindelijk zou dit complex een effectief PACT-agens kunnen zijn, die eerst laat zien in welke cellen de stof zich bevindt (waarbij tumorcellen mogelijk eerder oplichten door een verhoogd metabolisme), zodat deze cellen door het beschijnen met licht selectief gedood kunnen worden.

Referenties

- [1] J. J. Rack, J. R. Winkler, H. B. Gray, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2432; J. J. Rack, A. A. Rachford, A. M. Shelker, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 7357.
- [2] D. E. Jaramillo, D. A. Reed, H. Z. H. Jiang, J. Oktawiec, M. W. Mara, A. C. Forse, D. J. Lussier, R. A. Murphy, M. Cunningham, V. Colombo, D. K. Shuh, J. A. Reimer, J. R. Long, *Nat. Mater.* **2020**, *19*, 517; D. A. Reed, B. K. Keitz, J. Oktawiec, J. A. Mason, T. Runčevski, D. J. Xiao, L. E. Darago, V. Crocellà, S. Bordiga, J. R. Long, *Nature* **2017**, *550*, 96.
- [3] G. J. Dolan, *Appl. Phys. Lett.* **1977**, *31*, 337.
- [4] S. Bedoui, M. Lopes, S. Zheng, S. Bonnet, G. Molnár, A. Bousseksou, *Adv. Mater.* **2012**, *24*, 2475.
- [5] K. Senthil Kumar, M. Ruben, *Coord. Chem. Rev.* **2017**, *346*, 176.
- [6] T. Hayasaka, A. Lin, V. C. Copa, L. P. Lopez, R. A. Loberternos, L. I. M. Ballesteros, Y. Kubota, Y. Liu, A. A. Salvador, L. Lin, *Microsyst. Nanoeng.* **2020**, *6*, 50.
- [7] J. Shen, H.-C. Kim, J. Wolfram, C. Mu, W. Zhang, H. Liu, Y. Xie, J. Mai, H. Zhang, Z. Li, M. Guevara, Z.-W. Mao, H. Shen, *Nano Lett.* **2017**, *17*, 2913.

